

MTA Doktori Értekezés

Új reagensek és átmenetifém-katalizált eljárások fejlesztése és alkalmazása aromás és heteroaromás vegyületek szintézisében és funkcionálásában

Novák Zoltán

PhD

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémiai Intézet

2017.

Tartalomjegyzék

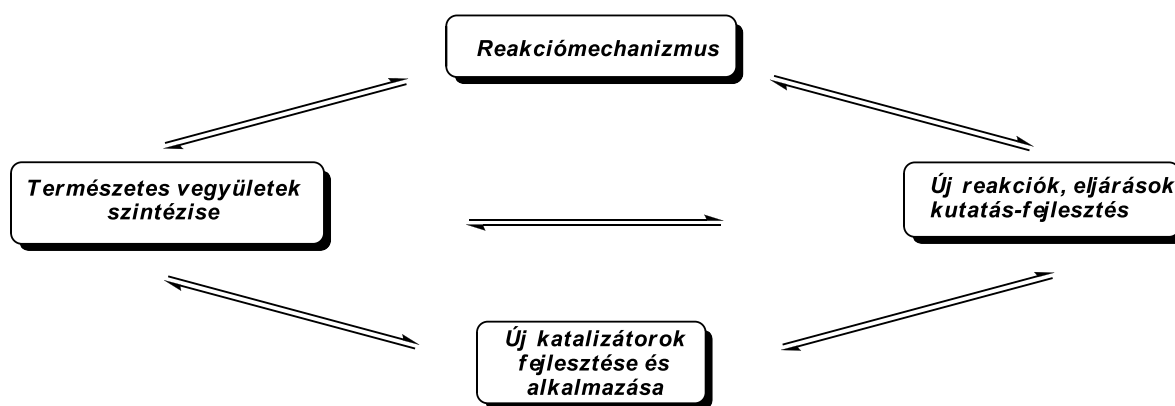
<i>Bevezetés</i>	5
1. Irodalmi előzmények.....	6
1.1 A keresztkapcsolási reakciók.....	7
1.1.1. Keresztkapcsolási reakciókban alkalmazott ligandumok	9
1.1.2. A Sonogashira reakció.....	11
1.1.2.1. Aril-kloridok Sonogashira kapcsolása.....	13
1.1.2.2. Alacsony Pd tartalmú és palládium-mentes Sonogashira reakciók.....	14
1.1.3. C-N kötések kialakítása Buchwald-Hartwig reakcióban	16
1.1.4. C-O és C-S kötések kialakítása átmenetifém-katalizált reakciókban	17
1.1.4.1. Szén-kén kötés kialakítása.....	17
1.1.4.2. Szén-oxigén kötés kialakítása keresztkapcsolási reakciókban	19
1.1.5. Fluoroalkilezés átmenetifém-katalizált kapcsolási reakciókban	21
1.2. C-H aktiválás, és oxidatív kapcsolások	23
1.2.1. Palládiumkatalizált orto-irányított C-H acilezés aldehidekkel	27
1.2.2. Tritfluoretilezési reakciók C-H aktiváláson keresztül.....	30
1.2.3. Diaril jodoniumsók alkalmazása reagensként.....	30
1.3. Heterociklusos vegyületek szintézise acetilének cikloaddíciós reakcióban történő átalakításban.....	32
1.4. Cikloaddíciós reakciók dehidrobenzollal	35
2. Saját eredmények	38
2.1. Palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók vizsgálata	38
2.1.1. Acetilének kapcsolási reakciói – A Sonogashira reakció.....	38
2.1.1.1. Aril kloridok Sonogashira kapcsolása	38
2.1.1.2. Aril-jodidok rézmentes körülmények között megvalósított Sonogashira kapcsolása	41
2.1.1.3. „Rézkatalizált” Sonogashira reakció vizsgálata – a fémszennyezők szerepe...44	
2.1.2. Szén-nitrogén kötés kialakításával járó kapcsolási reakciók: Pd/C katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolás	50
2.1.3. Biarilok szintézise Pd/C katalizált Hiyama reakcióban – a Pd/C katalizátor hatékonyágának összehasonlítása különböző kapcsolási reakciókban	55

2.1.4. Szén-oxigén kötés kialakítása palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakcióban – metoxilezés borát-sók segítségével.....	57
2.2. Rézkatalizált kapcsolási eljárások vizsgálata	61
2.2.1. Aril jodidok rézkatalizált trifluormetilezése.....	61
2.2.2. Szén-kén kötés kialakulásával járó kapcsolási reakciók vizsgálata: aril szulfidok szintézise Cu/Fe által katalizált kapcsolási reakcióban	66
2.3. Cikloaddíciós reakciók vizsgálata –.....	70
2.3.1. A Rézkatalizált Azid-Alkin cikloaddíció(CuAAC).....	70
2.3.1.1. Nagyhatékonyságú homogén rézkatalizátorok fejlesztése és alkalmazása CuAAC reakcióban	70
2.3.1.2. Az azid-alkin cikloaddíció egyéb alkalmazásai	73
2.3.1.3. Hordozóra választott rézkatalizátorok fejlesztése és alkalmazása CuAAC reakcióban.....	75
2.3.2. Cu/Fe katalizátor alkalmazása 1,3 dipoláris cikloaddíciós reakcióban.....	79
2.3.3. Új típusú arin-prekurzor szintézise és alkalmazása szerves szintézisekben	81
2.4. Oxidatív körülmények között megvalósított kapcsolási reakciók vizsgálata	85
2.4.1. Aldehyde és anilidek palládiumkatalizált oxidatív kapcsolása	85
2.4.2. Cu(III) katalizált szén-szén kötés kialakítása.....	98
2.5. Jodóniumsók kiváltott funkcionálisítások	108
2.5.1. Pirazolok N-arilezésének vizsgálata.....	108
2.5.2. C-H funkcionálisításon keresztül történő trifluoretilezési reakciók vizsgálata.....	114
2.5.2.1. Indolvázis vegyületek közvetlen trifluoretilezése	114
2.5.2.2. Aromás vegyületek palládiumkatalizált trifluoretilezése C-H aktiváláson keresztül	118
3. A saját eredmények tézisszerű összefoglalása.....	125
4. A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények listája	128
5. Irodalom.....	131
6. Köszönet	137

Bevezetés

Az MTA doktori dolgozatomban az ELTE Kémiai Intézetében kutatással töltött utóbbi 10 évben elért eredményeket foglaltam össze. A PhD és posztdoktori kutatásaimat követő időszakban elért eredmények már nem teljes mértékben az én kétkezi, laboratóriumi munkámhoz köthetőek, hanem jelentős mértékben a témavezetésem alatt kutató diákok kísérleti eredményeiből állnak össze. A kutatási terület ezen sajátosságát figyelembe véve, jelen dolgozatban összefoglalt eredményeket többes szám első személyben tárgyalom. Kutatásainkat elsősorban az átmenetifém-katalizált szerves kémiai átalakítások területén végeztük, a keresztkapcsolási és C-H aktiváláson keresztül lejátszódó reakciók témakörében, de kutatómunkánk során cikloaddíciós reakciókat is vizsgáltunk.

Kutatásaink során főleg új reakciók, eljárások és az ezekhez szükséges átmenetifém-katalizátorok kutatásával és fejlesztésével foglalkozunk (1. ábra). A fejlesztéseken túl igyekszünk alkalmazásokat is keresni a szintetikus eszközök hatékonyságának bemutatására. Ilyen lehetőség lehet például a biológiailag aktív molekulák szintézise vagy a természetes vegyületek totálszintézise. Mindezek mellett a reakciók alaposabb megértéséhez mechanizmusvizsgálatokat is végzünk mind kísérleti úton, mind pedig kvantumkémiai számítások segítségével. Ennek megfelelően, ezek a vizsgálatok messze túlmutatnak a kutatócsoportunk határain és lehetőségein, ezért az ilyen irányú eredmények főleg együttműködések révén születnek.

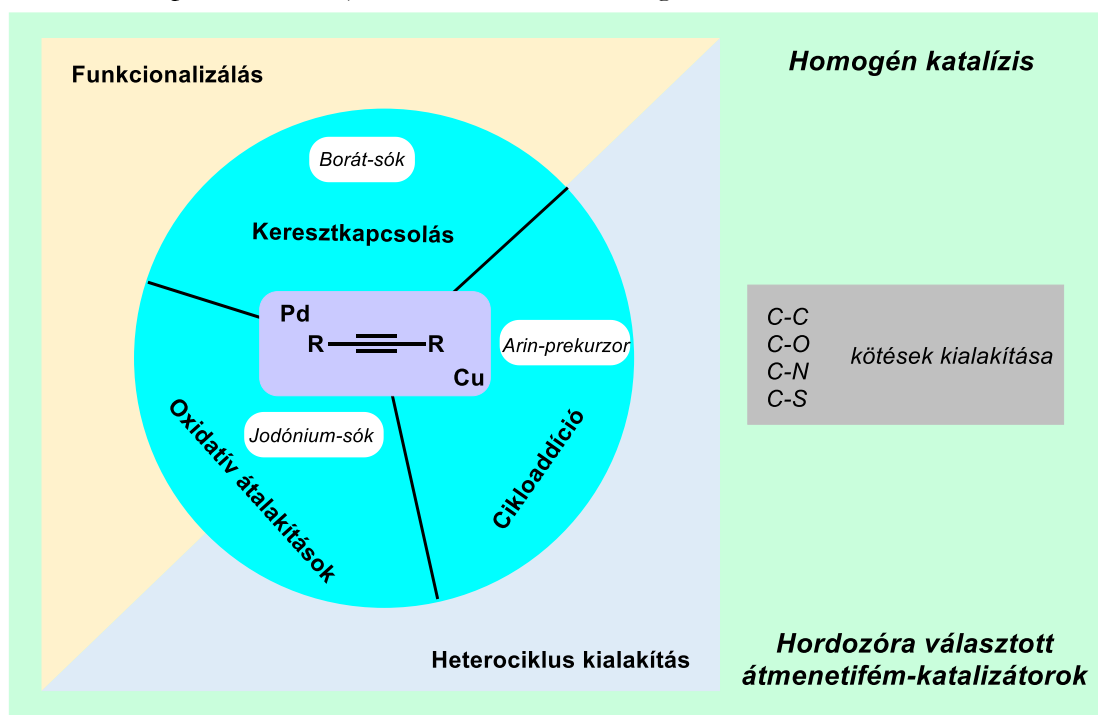


1. ábra A kutatócsoport kutatási programja

1. Irodalmi előzmények

Ebben a fejezetben mutatom be a kutatásainkhoz fűződő legfontosabb irodalmi előzményeket. Mivel az elvégzett munka során a szerves kémia számos területét érintettük, ezért többféle csoportosításban is tárgyalhatók lennének azok az ismeretek, amelyek közvetlenül kapcsolódnak a kutatásainkhoz. Szerves kémiai vizsgálatainkat a keresztkapcsolási reakciók, C-H aktiválási reakciók, cikloaddíciós reakciók témakörében végeztük, különös tekintettel az alkinilezési és aminálási reakciókra, szulfid és éter szintézisekre, triazolok szintézisére, trifluormetilezési reakciókra, hordozóra választott katalizátorok alkalmazására, szekvenciális kapcsolásokra stb. Ha csak felsorolásszerűen említeném azokat a kulcsszavakat, amelyek leírják vizsgálataink tárgyát, csak nehezen lehetne átfogó képet alkotni a kutatásokból. Azonban, az egyes tématerületek jól rendszerezhetőek különböző szempontok szerint, és számos elvi kapcsolódási pont (katalizátor, reagens típusa, termékek szerkezete) köti össze az egyes átalakításokat (2. ábra). A katalízis szempontjából mind homogén katalizátorok, mind pedig hordozóra választott átmenetifém-katalizátorok fejlesztésével és alkalmazásával foglalkoztunk. A kémiai kötések szempontjából C-C, C-O, C-N és C-S kötések kialakításával járó reakciókat fejlesztettünk.

Kutatásaink egyik nagy csoportját az aromás és heteroaromás vegyületek funkcionálizálása képezi. A már meglévő vázak módosítását alapvetően két reakciótípus, a keresztkapcsolási és oxidatív átalakítások segítségével valósítottuk meg. Ezekhez az átalakításokhoz új reagenseket, mint például borát-sókat és hipervalens jódvegyületeket fejlesztettünk és használtunk. Kutatásaink másik nagy csoportjába a heterociklusos vázak felépítésére irányuló reakciók tartoznak. Ebben a témakörben jodónium-sókkal elvégzett katalitikus oxidatív átalakításokat használtunk új heterociklusos vázak kiépítéséhez, továbbá acetilének felhasználására épülő cikloaddíciós reakciók segítségével állítottunk elő különböző heterociklusos vegyületeket. Ezen a területen új reagensként egy hatékonyan alkalmazható arin-prekurzor kifejlesztését valósítottuk meg.



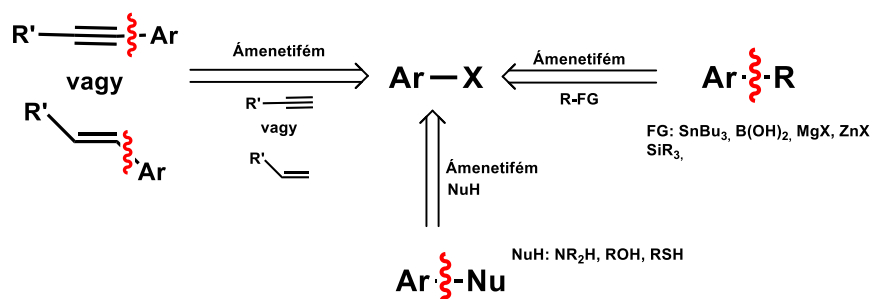
2. ábra A kutatások rendszerének összefoglalása – katalízis, reagensek, reakciótípusok

A felhasznált szubsztrátumok funkciós csoportjait figyelembe véve az egész kutatás középpontjában a C-C hármas kötést tartalmazó molekulák állnak. Ez a molekuláris motívum minden általunk vizsgált területen felbukkant a kutatásaink során. A katalizátor megválasztását tekintve elsősorban a palládiumnak és a réznek jutott kiemelt szerep a homogén és heterogén katalitikus folyamatokban.

Az irodalmi előzmények bemutatását elsősorban a kutatócsoportban vizsgált reakciótípusok szerint csoportosítom. Ezekben belül mutatom be a katalízis különböző aspektusait, valamint a fejlesztések során használt új reagensekkel kapcsolatos legfontosabb ismereteket, a kutatás közvetlen előzményeit és a felmerült kutatási problémákat. Ezen a területen végzett kutatásaink során egyrészt új reakciók kidolgozását, másrészt új katalizátorrendszerek fejlesztését tűztük ki célul, annak érdekében, hogy bizonyos átalakítások hatékonyabban, gazdaságosabban és egyszerűbben kivitelezhetőek legyenek. A fejlesztések és vizsgálatok háttérében sokszor gyógyszerkémiai kutatáshoz köthető igény húzódik meg, ami kiemelkedő fontosságú egy témaválasztásnál.

1.1 A keresztkapcsolási reakciók

A keresztkapcsolási reakciókat felfedezésük óta elterjedten használják a szerves kémiai szintézisek során. Kiemelkedő fontosságukat az is jelzi, hogy gyógyszeripari szintézisekben is alkalmazást nyertek, valamint, hogy ezek az átalakítások már napjaink modern szerves kémiai tankönyveiben is alapreakcióként szerepelnek. A reakciók kidolgozásáért 2010-ben R. Heck, A. Suzuki és E. Negishi kémiai Nobel-díjat kapott. A keresztkapcsolási reakciókban különböző átmenetifém-katalizátorok segítségével a megfelelő funkciós csoportokkal ellátott szubsztrátumokon szén-szén és szén-heteroatom kötések alakíthatók ki nagy hatékonysággal (3. ábra). Ezekben az átalakításokban leggyakrabban palládiumot, nikkelt vagy rezet alkalmaznak katalizátorként.

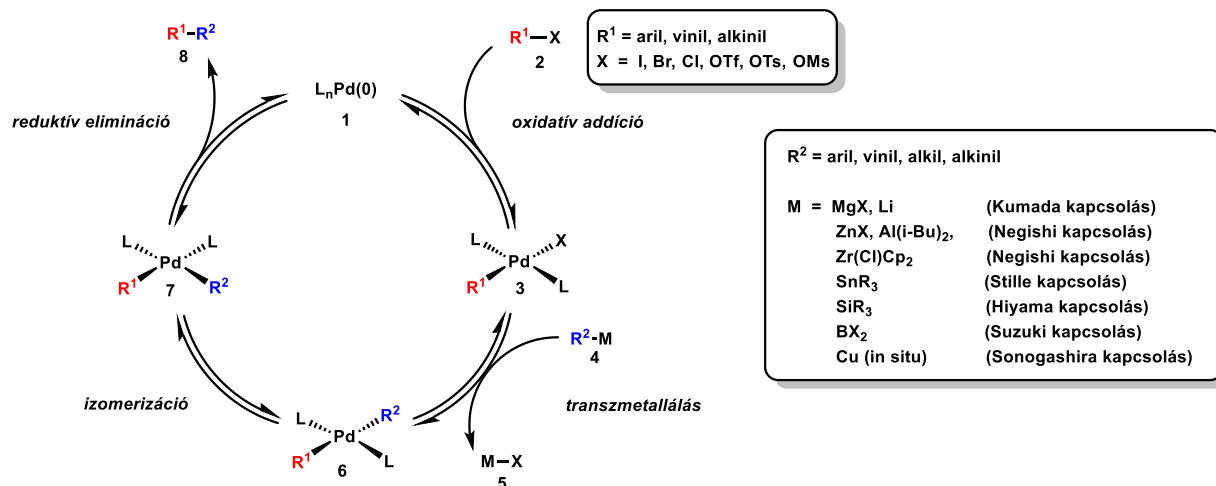


		d																		f		
group	3	IIIB	4	IVB	5	VB	6	VIB	7	VIIIB	8	VIII			10	11	IB	12	IIIB	ALUMINUM		
078	21	44.956	22	47.867	23	50.942	24	51.996	25	54.938	26	55.845	27	58.933	28	58.693	29	63.546	30	65.39	31	69
a	Sc		Ti		V		Cr		Mn		Fe		Co		Ni		Cu		Zn		Ga	
UM	SCANDIUM		TITANIUM		VANADIUM		CHROMIUM		MANGANESE		IRON		COBALT		NICKEL		COPPER		ZINC		ALUMINUM	
7.62	39	88.906	40	91.224	41	92.906	42	95.94	43	(98)	44	101.07	45	102.91	46	106.42	47	107.87	48	112.41	49	114
	Y		Zr		Nb		Mo		Tc		Ru		Rh		Pd		Ag		Cd		In	
UM	YTTRIUM		ZIRCONIUM		NIOBIUM		MOLYBDENUM		TECHNETIUM		RUTHENIUM		RHODIUM		PALLADIUM		SILVER		CADMIUM		INDIUM	
7.33	57-71		72	178.49	73	180.95	74	183.84	75	186.21	76	190.23	77	192.22	78	195.08	79	196.97	80	200.59	81	204
a	La-Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl	
	Lanthanide		HAFNIUM		TANTALUM		TUNGSTEN		RHENIUM		OSMIUM		IRIDIUM		PLATINUM		GOLD		MERCURY		THALLIUM	
(26)	89-103		104 (261)		105 (262)		106 (266)		107 (264)		108 (277)		109 (268)		110 (281)		111 (272)		112 (285)			
	Ac-Lr		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl	

3. ábra Szerves kémiai átalakítások keresztkapcsolási reakciók segítségével

A különböző kapcsolási reakciókban a reaktánsok egyike leggyakrabban sp^2 -es hibridállapotú szénhez kapcsolódó halogén, a másik reakciópartner pedig egy fémorganikus reagens, heteroatom

nukleofil vagy alkén. Az átalakítások mechanizmusa katalitikus ciklusokra épül, amelyek egyszerű elemi lépésekkel írhatók le (4. ábra). A katalitikus ciklus nyitólépése a 0 oxidációs számú fém (1) és az aril halogenid (2) között lejátszódó oxidatív addíció, amely a háromcentrumos átmeneti állapot következtében cisz adduktot eredményez. A nem stabil komplex spontán izomerizációt követően transz komplexszé (3) alakul, amely bizonyos esetekben izolálható is. Az aril-halogeniden helyet foglaló elektronszívó csoportok az aromás vegyületen gyorsítják az oxidatív addíciós reakciót¹, illetve a reakció sebessége függ a távozó csoporttól ($I \geq OTf, > Br, >> Cl$, sorban csökken). Az oxidatív addíciós lépés sebessége jelentősen befolyásolható a fémhez koordináló, leggyakrabban foszfán típusú ligandum szerkezetével (sztérikus és elektronikus tulajdonságok).



4. ábra Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

A katalitikus ciklus következő lépése a transzmetallálás, amelyben a fémorganikus reagens (4) R^2 csoportja, egyensúlyi reakcióban az általában elektropozitívabb katalizátorfémre kerül a 6-os transz komplexet eredményezve. Ennek a folyamatnak hajtóereje a hard-hard, soft-soft kölcsönhatás a fémcentrumhoz kapcsolódó ligandumok között. A reakciókban használható transzmetallálásra alkalmas fémorganikus reagensek alapján különböző névreakciókat különböztetünk meg. A Stille kapcsolásban ón-², a Suzuki-Miyaura reakcióban bór-³, a Sonogashira reakcióban réz-⁴, a Hiyama kapcsolásban szilícium-⁵, a Kumada kapcsolásban magnézium-⁶ és a Negishi kapcsolásban⁷ cinkorganikus vegyületeket használnak. A fémorganikus szén nukleofileken kívül heteroatom nukleofilekkel (N, O, S, P) is reagálhatnak az oxidatív addíció során keletkező transz-komplexek. Ez a reaktivitás a szén-heteroatom kötések átmenetifém-katalizált folyamatokban történő kialakításánál használható ki. Az oxidatív addíciót követően lehetőség nyílik beékelődési reakciólépésre is, amely az alkének és aril vagy vinil halogenidek között lejátszódó Heck reakcióra jellemző elemi lépés. A keresztkapcsolási reakciókat leíró katalitikus ciklusok további elemi lépései a transzmetallálásra épülő folyamatok esetében a transz-cisz izomerizációs lépést követő reduktív elimináció, míg az olefinek beékelődésével járó átalakulások esetében a β -hidrogén elimináció.

A palládiumkatalizált kapcsolási reakciókhoz a legegyszerűbb esetekben, a kereskedelmi forgalomban is kapható $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ vegyületeket használják. Mint látható a szintetikus átalakításokhoz használatos katalizátorok egyaránt tartalmazhatnak 0 és +2 oxidációs állapotú palládiumot illetve széles körben elérhetőek a foszfán ligandumot tartalmazó fémkomplexek is. A homogén katalitikus átalakításokhoz használatos palládiumvegyületeken kívül, gyakran alkalmazott fémforrások a hordozóra leválasztott palládium-

katalizátorok. Hordozóként ismertek fém-oxidok^{8,9,10,11,12,13} zeolitok,^{14,15,16,17} polimerek,^{18,19,20} de leggyakrabban a csontszénre választott palládiumkatalizátorok (Pd/C) használatosak.^{9,11,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35} Ez utóbbiak széles skálán változó mennyiségű (m/m%) és minőségű (szemcseméret és oxidációs állapot) palládiumot tartalmaznak. A Pd/C katalizátorok ezen tulajdonságai jelentős mértékben befolyásolják a kapcsolási reakciók lefutását, csakúgy mint az alkalmazott reakciókörülmények (oldószer, ligandum, bázis, hőmérséklet). A hordozóra választott katalizátorok megteremtik annak lehetőségét, hogy a drága fémkomponens a reakciót követően fizikai elválasztás segítségével visszanyerhető illetve újrahasznosítható legyen. Használatukkal jelentős mértékben csökkenthető a szerves termékek átmenetifém-szennyeződése, azonban a nemesfém különböző mértékű leoldódásával a legtöbb esetben számolni kell. Ez a jelenség a működésük mechanizmusának vizsgálatánál fontos tényező, valamint a leoldódás mértékének csökkentése a hatékony működés megőrzése mellett a kutatások egyik fontos irányvonala. Hordozóra választott kapcsolási reakciók közül ismertek a Heck,^{36,37} Suzuki és Sonogashira reakciók.^{38,39,40,41,42}

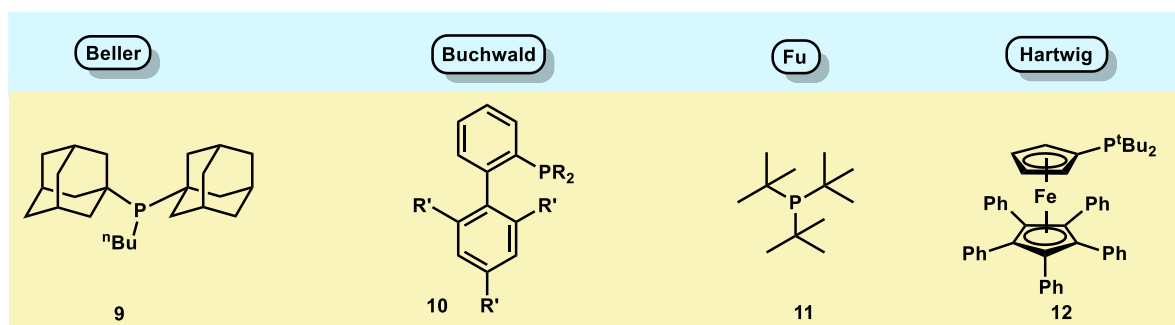
Kérdések, problémák és fejlesztési lehetőségek ezen a területen, amelyekre kutatásaink során megpróbáltunk válaszolni illetve megoldást találni: A heterogén katalizátor aktivitása összemérhető-e a homogén katalizátorokéval? Újrahasznosítható-e a heterogén katalizátor? Az újrahasznosítás jár-e aktivitásvesztéssel? Befolyásolja-e a hordozó a katalitikus aktivitást? Valójában heterogén vagy homogén katalízis játszódik le? Eddig nem létező Pd/C által katalizált kapcsolási reakciók (Buchwald-Hartwig és Hiyama kapcsolás) kifejlesztése. Kereskedelmi forgalomból beszerezhető Pd/C katalizátorok keresztkapcsolási reakciókban kifejtett aktivitásuk összevetése.

1.1.1 Keresztkapcsolási reakciókban alkalmazott ligandumok

Az átmenetifémek által katalizált folyamatokban kiemelkedő szerepet játszanak a fémcentrumhoz koordinálódó ligandumok. Különböző szterikus és elektronikus tulajdonságaik révén jelentős mértékben befolyásolják a kialakuló komplexek stabilitását és szerkezetét, ezáltal befolyásolják az egyes elemi lépések sebességét.⁴³ Általános kísérleti tapasztalat, hogy a nagyobb térkitöltésű ligandumokkal gyorsabban és enyhébb körülmények között lehet végrehajtani a kapcsolási reakciókat, akár kevésbé aktív szubsztrátumok, például elektronban dús aromás-kloridok esetében is.⁴⁴

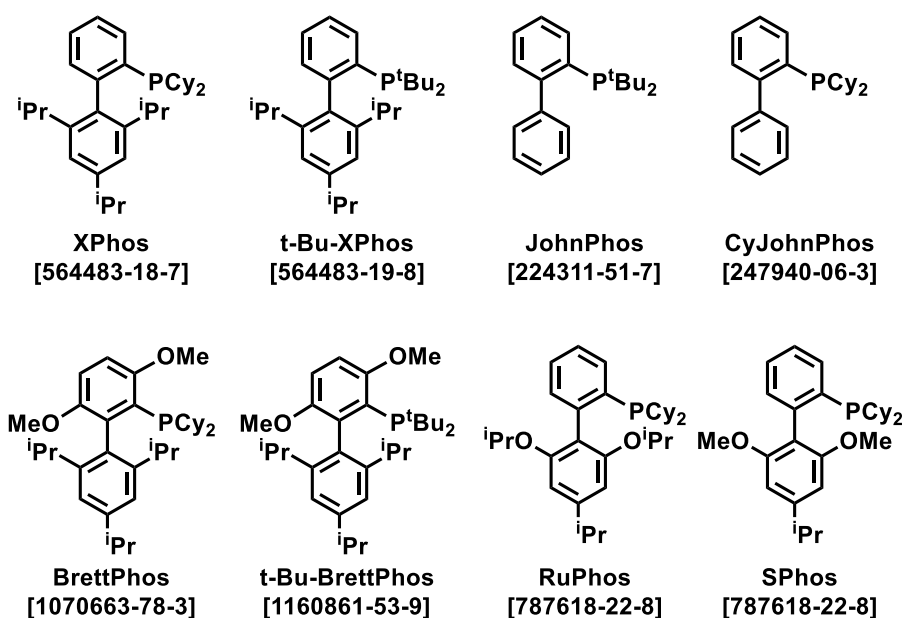
Heck már az 1980-as évek elején megmutatta, hogy a tri-orto-tolilfoszfán ligandummal végzett kapcsolási reakciók nagyobb hatékonysággal végezhetőek el, mint trifenilfoszfánnal.⁴⁵ Osborn⁴⁶ és Milstein⁴⁷ triciklohexilfoszfán illetve 1,3-bisz(diizopropilfoszfáno)-propán ligandumok reaktivitását hasonlította össze más ligandumokkal, klórbenzol karbonilezési reakciójában. Az összehasonlító kísérletek eredményeként megfogalmazták, hogy a foszfán ligandumok bázikus karakterének és térkitöltésének (a kúpszög értéke $> 160^\circ$) növelésével a katalitikus aktivitás jelentősen fokozható. A ligandumok szterikus és elektronikus tulajdonságai és a homogén katalitikus folyamatok sebessége közötti összefüggés képezi a ligandumok tervezésének és fejlesztésének alapjait. A keresztkapcsolási reakciók területén az újabb ligandumok alkalmazásával kialakított palládiumkomplexek segítségével lehetőség nyílt olyan szubsztrátok funkcionálisására is, amelyek korábban oxidatív addíciós reakcióban nem vettek részt. Példaként említhetőek az aril-kloridok, -tozilátok, -mezilátok, valamint az elektrondús aromás és heteroaromás rendszerek. A nagy reaktivitást biztosító foszfán ligandumok közös jellemzője, hogy nagy térkitöltésű, elektronszállító csoportok helyezkednek el a foszforatom körül. A jó σ -donor ligandumok a palládiumhoz történő koordináció révén növelik a fém elektronsűrűségét, ezáltal növelve az oxidatív addíciós készséget. A

nagy térkitöltés a koordinatív telítetlen helyek kialakulását, valamint a redukív eliminációs lépést segítik elő. Az elmúlt évtizedekben megjelenő ligandumok közül kiemelkedő aktivitással rendelkeznek a Beller (**9**)⁴⁸, Buchwald (**10**)^{49,50,51} Fu (**11**)⁵² és Hartwig (**12**)^{53,54,55,56} kutatócsoportok által kifejlesztett ligandumok (5. ábra). Ezekben a ligandumokban a foszfor atom körül nagy térigényű, elektronküldő sajátságokkal rendelkező alkil csoportok (adamantil, *terc*-butil, ciklohexil) helyezkednek el.



5. ábra Új generációs foszfán ligandumok előfutárai

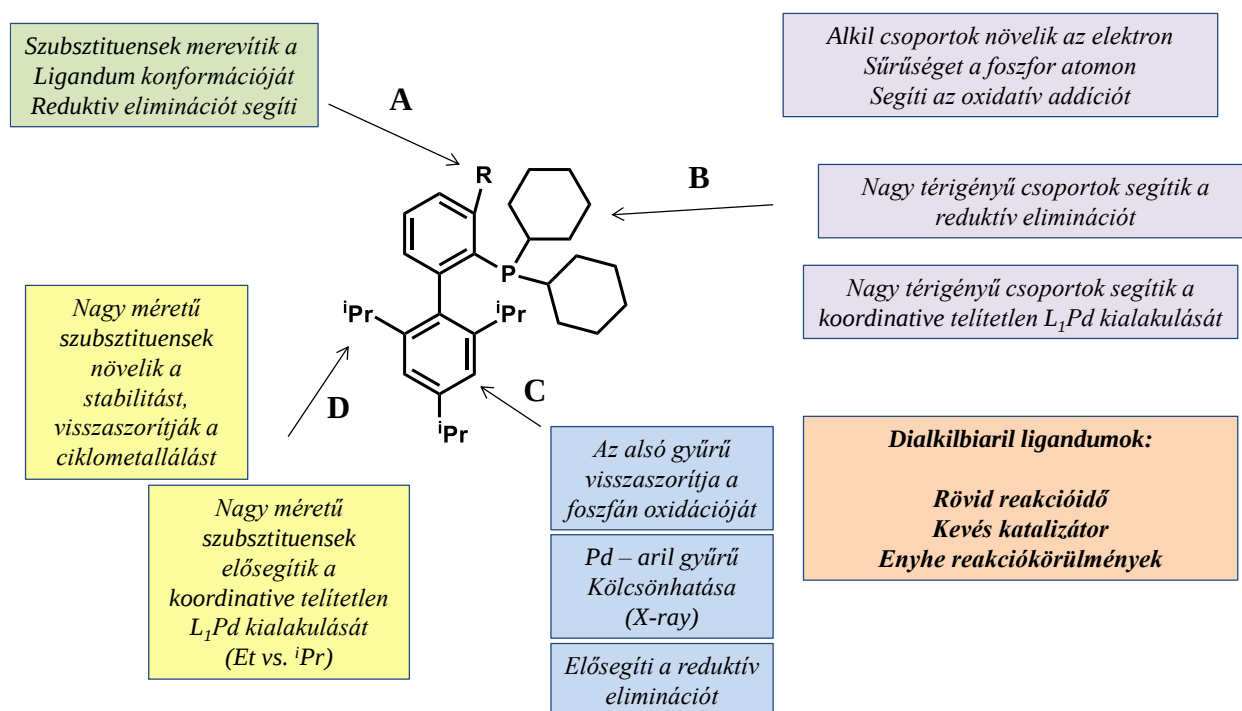
A fenti ligandumcsaládok közül a Buchwald-féle bifenil alapú foszfán ligandumok (**10**) bizonyultak talán a leghatékonyabbnak. Ezeknek a ligandumoknak a szerkezete több ponton is könnyen változtatható a bifenil váz módosításával és a foszforhoz kapcsolódó két alkil csoport megválasztásával. Ezt kihasználva Buchwald és kutatócsoportja a bifenil alapú foszfán ligandumok számos származékát állították elő, és ezek közül a leghatékonyabb átalakításokat biztosító ligandumok kereskedelmi forgalomban is kaphatóak. A keresztkapcsolási reakciók fejlesztésére irányuló kutatásaink során számos bifenil alapú ligandumot használtunk ezért a legfontosabbakat a 6. ábra összefoglaltam.



6. ábra Kereskedelmi forgalomban kapható bifenil alapú ligandumok

A bifenil alapú Buchwald ligandumok minden szerkezeti eleme fontos szerepet játszik a katalitikus átalakulásokban. A bifenil felső aromás gyűrűjén a foszforatomhoz képest orto helyzetben lévő szubsztituens rögzíti a konformációt, ami kedvezően befolyásolja a redukív elimináció lejátszódását (**A**). A foszfor atomhoz kapcsolódó alkil csoportok (**B**) növelik az elektronsűrűséget a

foszforon, ezáltal elősegítik az oxidatív addíciót, továbbá nagy térkitöltésük révén megkönnyítik a redukzív eliminációs lépést. A szterikus zsúfoltság következtében a palládiumkatalizátorhoz, csak egy foszfán ligandum tud koordinálódni. Ezzel biztosítani lehet az elemi lépések lejátszódásához szükséges koordinative telítetlen helyek kialakulását a palládium centrum körül. A bifenil szerkezeti elem alsó aril gyűrűje (**C**) blokkolja a foszfor atom nemkötő elektronpárjának az elérhetőségét, ezáltal gátolja a foszfor oxidációját. A ligandumok kezelhetőségének szempontjából ez kulcsfontosságú, mert így a ligandumok az oxigénnel szemben nagyobb stabilitással rendelkeznek. Az alsó aril gyűrű jelenléte növeli a szterikus zsúfoltságot, ami szintén elősegíti a redukzív eliminációs lépést egy katalitikus ciklusban. A bifenil részlet alsó gyűrűjén jelenlevő nagy térkitöltésű szubsztituensek kiküszöbölik a ciklometallálás problematikáját, továbbá az előző következményekhez hasonlóan kedvezően befolyásolják a redukzív eliminációt és a koordinative telítetlen helyek kialakulását a palládium körül.



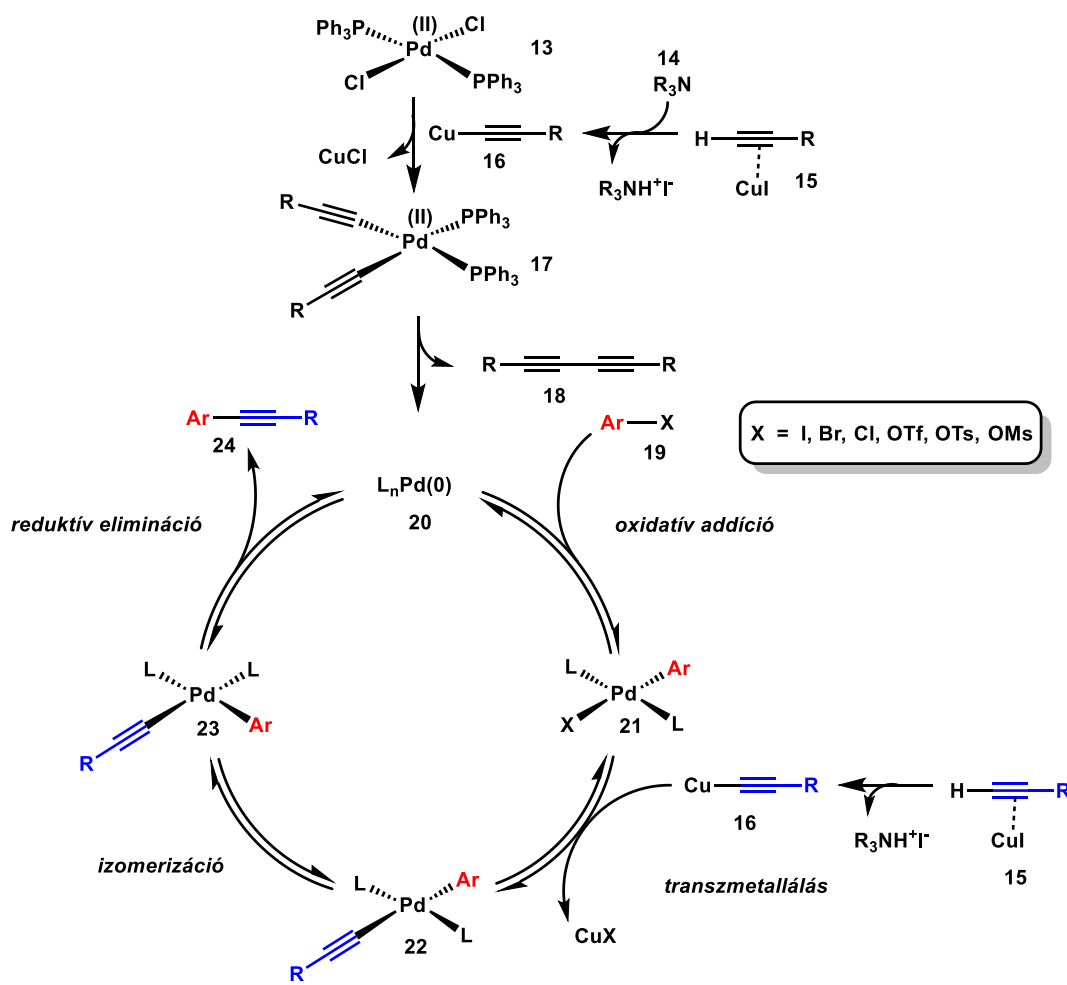
7. ábra Bifenil alapú ligandumok szerkezeti sajátosságai

1.1.2. A Sonogashira reakció

Sonogashira reakciónak a terminális acetilének és aril- vagy vinil-halogenidek Cu(I)-sók jelenlétében megvalósított palládiumkatalizált reakcióját nevezzük.⁴ A keresztkapcsolási reakció segítségével szén-szén hármas kötést tartalmazó molekulák állíthatók elő. Az átalakítás az egyik legszélesebb körben alkalmazott kapcsolási reakció, egyszerű megvalósíthatóságának, kiemelkedő hatékonyságának és a felhasználási területek változatosságának köszönhetően.^{57,58} A Sonogashira reakció mechanizmusa megegyezik az általános keresztkapcsolási reakciókéval (8. ábra), azonban a transzmetalláláshoz szükséges réz-acetilid (**16**) reagens a reakcióban *in situ* keletkezik a jelenlevő terminális acetilénből. A réz(I)-ion hármas kötéshez történő koordinációját követően az sp hibridállapotú szénhez kapcsolódó hidrogén savas karaktere akár 10 pKa egységet is változhat, melynek következtében a jelenlevő, viszonylag gyenge szerves bázis is képes deprotonálni a terminális acetilént, majd ezt követően kialakul a transzmetallálásra alkalmas réz-acetilid (**16**). Ez a fémorganikus

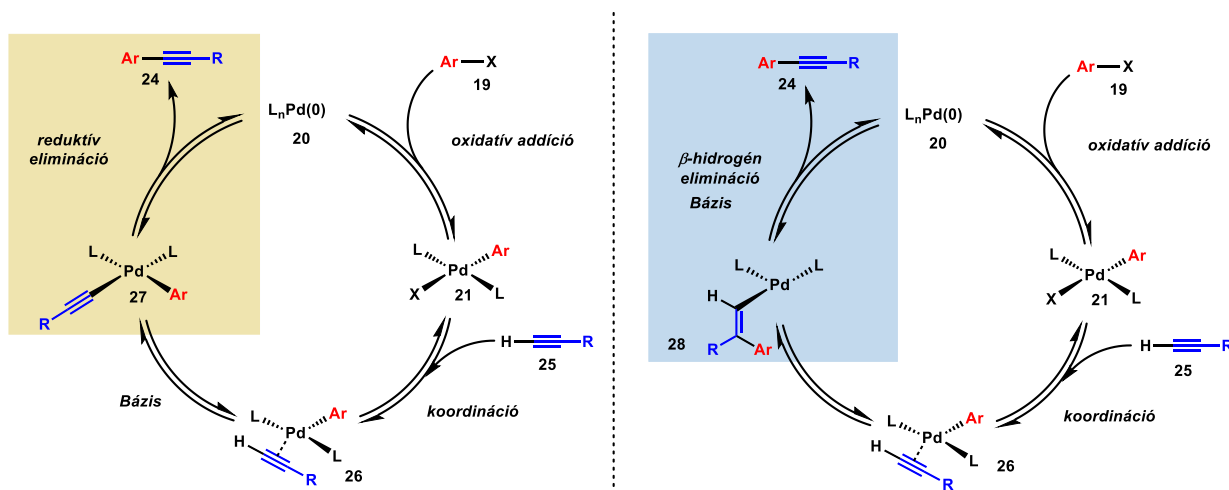
reagens képes redukálni a +2-es oxidációs számú palládiumot miközben dimerizálódik és butadiin (18) keletkezik a reakcióban. Abban az esetben ha Pd(II) katalizátort (13) használunk a reakcióban akkor ez a lépés létfontosságú a katalitikus ciklus beindításához.. Az acetilidek dimerizációja (Glaser kapcsolás⁵⁹) nem kívánt folyamatként kísérője is lehet a Sonogashira kapcsolási reakciónak, ezért ennek visszaszorítására kell törekedni a palládiumkatalizált folyamat kivitelezése során.

A Glaser-típusú kapcsolás visszaszorításának érdekében megoldás lehet a részmentes körülmények között kivitelezett palládiumkatalizált Sonogashira kapcsolás. Kutatásaink során ennek a problémának a vizsgálatával és a részmentes körülmények között kivitelezett Sonogashira reakció megvalósításával foglalkoztunk.



8. ábra A Sonogashira reakció általános mechanizmusa

A részmentes körülmények között végzett Sonogashira-típusú kapcsolások két elfogadott mechanizmus szerint játszódhatnak le (9. ábra). Mindkét esetben az aril-halogenid (19) oxidatív addíciója játszódik le, majd a kialakult transz-komplexhez (21) koordinálódik az elektronban dús hármas kötés. Ezt követően, vagy a jelenlevő bázis által elősegített deprotonálódás történik palládium-acetilid komplex (27) keletkezése közben, vagy pedig beékelődési reakcióban vinil-palládium intermedier (28) keletkezik. Az első esetben reduktív eliminációs, a második esetben β -hidrogén eliminációs lépést követően alakul ki a kapcsolt termék (24) és zárul a katalitikus ciklus.



9. ábra Rézmentes Sonogashira kapcsolás két lehetséges katalitikus ciklusa

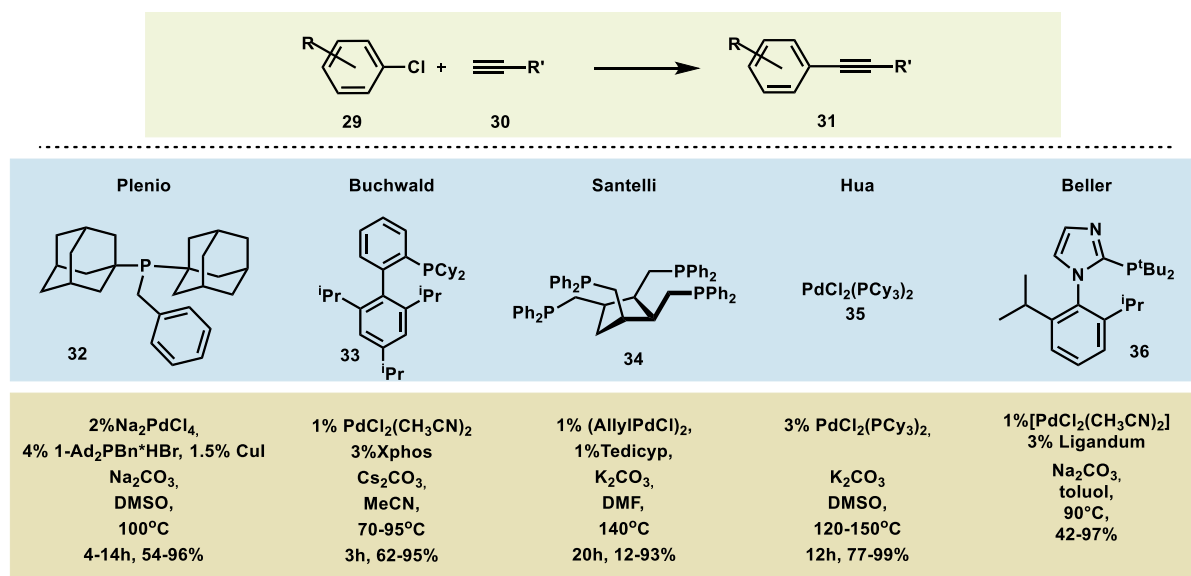
Az irodalomban található rézmentes körülmények között kivitelezett Sonogashira kapcsolások mechanizmusai alapján elmondható, hogy a rézmentes körülmények között megvalósítható Sonogashira reakcióban a jelenlevő bázis megválasztása kulcsfontosságú. Ezekben az átalakításokban a szerves bázisok közül elsősorban a szekunder aminokat használják (dibutilamin (60°C),⁶⁰ pirrolidin (50°C, 24 óra),⁶¹ piperidin és DABCO (25°C, 15-48 óra)⁶²).

Ebben a témakörben kutatásaink során vizsgáltuk az aminok hatását a kapcsolási reakció kivitelezésére. Továbbá olyan hatékony kapcsolási reakció kidolgozását tűztük ki célul, ami rézmentes és enyhe (20-25°C), körülmények között rövid reakcióidő alatt játszódik le.

1.1.2.1. Aril-kloridok Sonogashira kapcsolása

Az aril-kloridok (29) átalakítása Sonogashira reakcióban a keresztkapcsolási reakciók közül talán az egyik legnagyobb kihívást jelentő szintetikus probléma. Legtöbb esetben csak erősen elektronhiányos aril-kloridok kapcsolása valósítható meg, az is csak erélyes körülmények között. A reaktívabb jodidokhoz és bromidokhoz képest az aril-kloridok általában könnyebben, szélesebb körben és olcsóbban elérhetőek, valamint kisebb moláris tömegük miatt jóval kisebb tömegű hulladék keletkezésével kell számolni a kapcsolási reakciók során.

Az aril-kloridokon történő Sonogashira reakcióhoz általában speciális, nagy térigényű, elektrondús foszfán ligandumok alkalmazása szükséges, de a kapcsolási reakciók még így is csak magas hőmérsékleten valósíthatók meg (10. ábra). A leggyakrabban alkalmazott ligandumok a Plenio által kifejlesztett CataXium típusú diadamantilfoszfánok (32),⁶³ a Buchwald-féle bifenil-diciklohexilfoszfánok (10, 33),⁶⁴ a triciklohexilfoszfán⁶⁵ és néhány még speciálisabb ligandum (Tedicyp (34),⁶⁶ Beller-féle imidazolilfoszfánok (36)⁶⁷). A kapcsolási reakciók érdekessége, hogy az aril-kloridok esetében a jelenlevő réz(I)-sók inhibitorként viselkedtek, ezért legtöbb esetben mellőzik annak használatát.

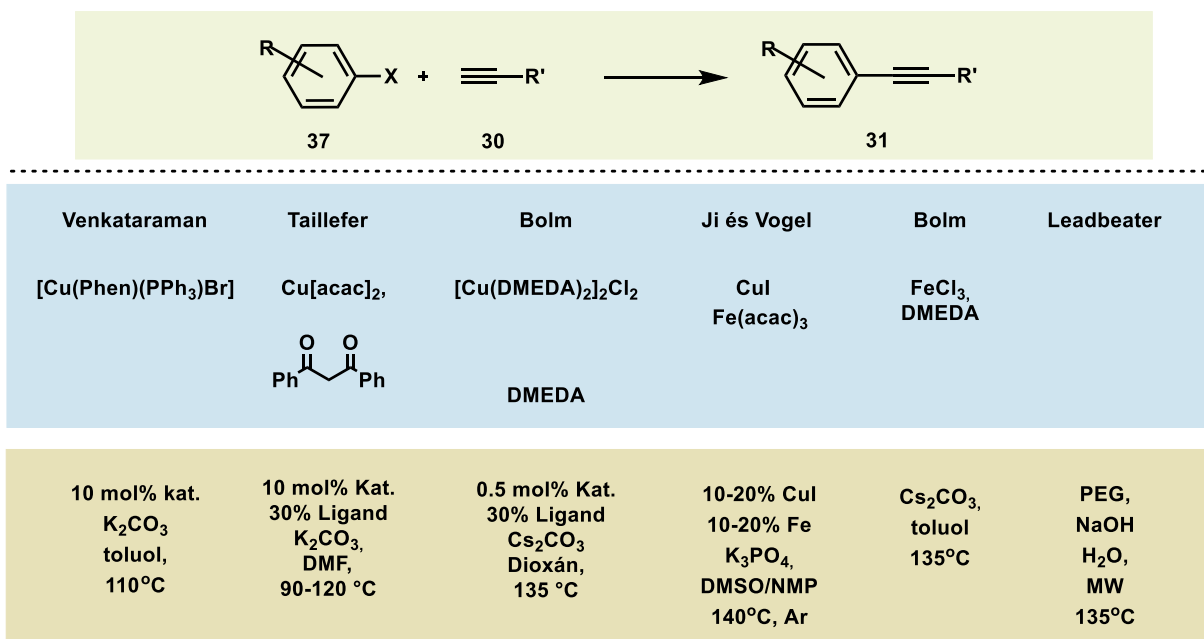


10. ábra Aril-kloridok kapcsolása réz jelenlétében

A Sonogashira reakció fejlesztésére irányuló kutatásaink során, olyan eljárást kívántunk kidolgozni, amelynek segítségével Pd/C katalizátorral is megvalósíthatóvá válik az aril-kloridok és a terminális acetilének között lejátszódó reakció. Erre az irodalomban korábban még nem volt példa.

1.1.2.2 Alacsony Pd tartalmú és palládium-mentes Sonogashira reakciók

A hordozóra választott palládium alkalmazásával megnyílik annak a lehetősége, hogy a kapcsolási reakcióban keletkező termékben kevesebb mennyiségű palládium maradjon, mint nem kívánatos szennyező. A gyógyszerhatóanyagokra vonatkoztatott érték palládium esetében 1 ppm alatti, ami igen szigorú követelmény. Egy általános homogén katalitikus folyamatban keletkező termékben akár a határértéknek az 1000-szeresét is elérheti a palládiumszennyezés mértéke. A hordozóra választott katalizátorok esetében a fémszennyeződés mértéke jelentősen csökkenthető. Kézenfekvő az a megoldás, hogy a kapcsolási reakciók megvalósításához olyan katalizátorokat és körülményeket alkalmazzunk, amelyek lehetővé teszik, hogy az átalakulások már ppm mennyiségű palládium jelenlétében is hatékonyan lejátszódjanak. A gyakorlatban a reakcióhoz szükséges palládium mennyiségét 0.01%-ra lehetett lecsökkenteni olyan nagyhatékonyságú palládium-komplexek alkalmazásával, amelyek nagy térkitöltésű, elektrondús ligandumokat tartalmaztak.⁶⁸ Másik megoldás lehet, hogy a palládium helyett más kevésbé toxikus és olcsóbb fém segítségével hajtják végre a kívánt átalakításokat. A Sonogashira reakció esetében is végeztek kísérletek a kapcsolási reakciók réz- és vaskatalizátorokkal történő megvalósítására (11. ábra). Ezekhez a kapcsolási reakcióhoz elsősorban különböző rézkomplexekeket alkalmaztak, úgy hogy palládiumot nem adtak a reakcióelegyhez. Nagyon hatékony megoldásnak bizonyult a Venkataraman és munkatársai által kidolgozott módszer, amelyben a Cu(Phen)(PPh₃)Br vagy Cu(Phen)(PPh₃)Br komplexet használták katalizátorként a kapcsolás kivitelezéséhez, és így benzofuránokat állítottak elő.⁶⁹ Taillefer és munkatársai olyan reakciókörülményt dolgoztak ki az átalakítás megvalósítására, amelyben réz-acetilacetónátot alkalmaztak katalizátorként és 1,3-dioxovegyületeket ligandumként. A ligandumok közül az 1,3-difenilpropán-1,3-dion (**131**) bizonyult a leghatékonyabbnak.⁷⁰



11. ábra Alacsony rézmenyiséggel végzett Sonogashira reakció

Bolm és munkatársai kétfogú *N,N*-ligandumok hozzáadásával érték el nagyfokú reaktivitást a rézkatalizált Sonogashira típusú reakcióban.⁷¹ Már 0.5-0.05% Cu(DMEDA)₂Cl₂ komplex és 30% DMEDA jelenlétében is megvalósíthatóvá vált a jódbenzol és a fenilacetilén között lejátszódó kapcsolási reakció. A kétfogú szekunder amin jelenléte kulcsfontosságú az átalakításban, mivel ennek segítségével lehet a polimer komplex struktúrával rendelkező réz-acetilidet monomerekre bontani. Feltételezésük szerint egyedül ezek a monomer acetilid egységek képesek reakcióba lépni az aromás halogenidekkel.

A későbbi fejlesztések során egyszerűsödtek a katalizátorrendszerek és már ligandumok jelenléte nélkül is megvalósíthatóvá váltak a kapcsolási reakciók. Ezeknek a fejlesztéseknek az eredményeként olyan átalakítások lettek elérhetőek, amelyekben réz- és vas-sók együttes⁷² hozzáadásával lehet megvalósítani a kívánt kapcsolási reakciókat. Correa és Bolm egy rendkívül egyszerű katalitikus rendszer segítségével állított elő belső acetiléneket aril-halogenidekből és terminális acetilénekből⁷³. A reakció csak FeCl₃-ot igényelt, mint katalizátort, és a DMEDA mint *N,N* kétfogú ligandum biztosította a nagyfokú reaktivitást.

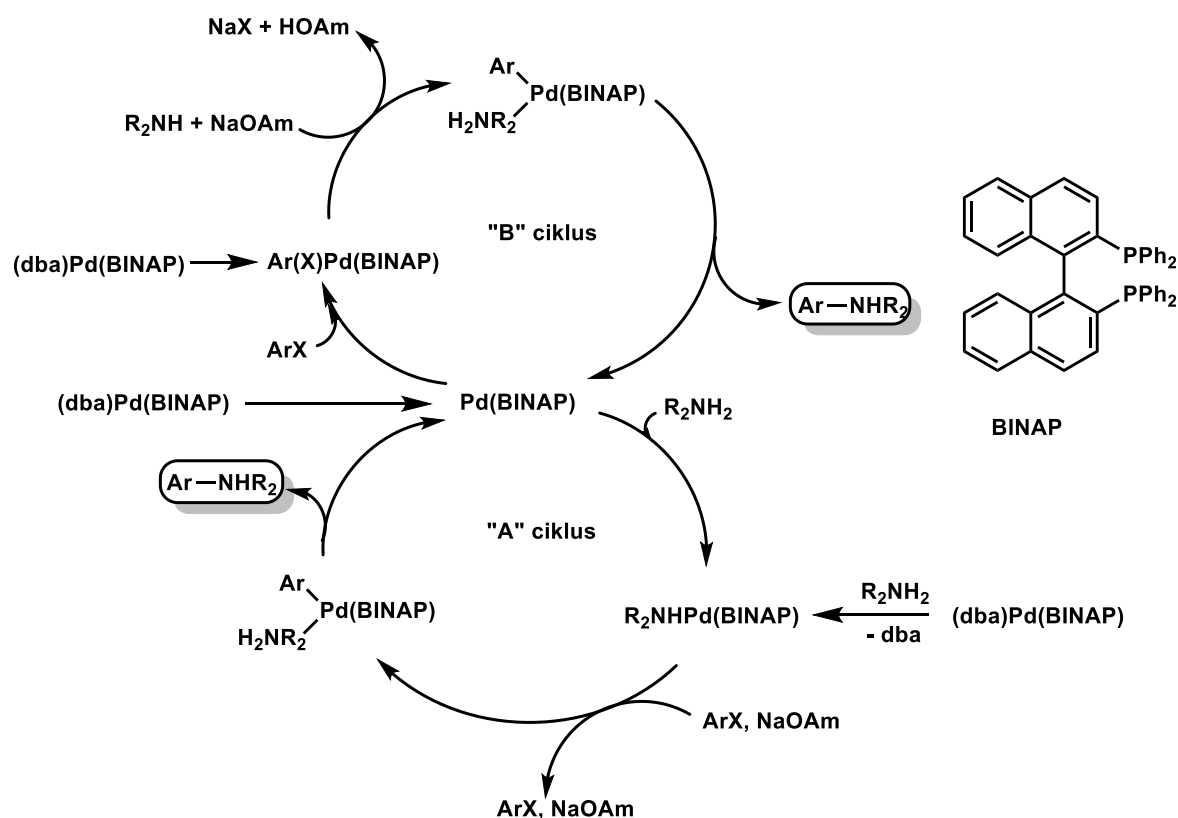
Leadbeater és munkatársai olyan rendszerben is megvalósították a kapcsolási reakciót, amelyben semmilyen átmenetifém nem szerepel reagensként vagy katalizátorként.⁷⁴

Az előzőekben felsorolt eredmények a megszokott palládiumkatalizált folyamatoktól eltérőek. Mechanizmusuk több esetben nehezen értelmezhető, míg végül a hozzáadott átmenetifém nélkül kivitelezett reakció gondolkodásra készteti a kutatókat a reakciók lefolyását illetően. A nem palládiumkatalizált Sonogashira típusú kapcsolások közös tulajdonsága, hogy magas hőmérsékletet igényelnek. Ezek alapján felmerül annak a lehetősége, hogy az átalakítás sikerességért valamilyen palládium szennyező a felelős. Ezt a felvetést Plenio 2008-ban a témában megjelent összefoglalójában veti fel. Felhívja a figyelmet arra, hogy a palládiumkatalizátor hozzáadása nélkül kivitelezett reakciók esetében számításba kell venni annak a lehetőségét, hogy akár kis mennyiségben jelenlévő palládium is katalizálhatja a reakciót.⁷⁵

Ezeknek az irodalmi előzményeknek az ismeretében végeztük kutatásainkat annak érdekében, hogy felderítsük a réz és a palládium szerepét a Sonogashira reakcióban. A kulcskérdés, hogy valóban rézkatalizált folyamattal állunk-e szemben vagy az alkalmazott reakciókörülmények között nagyon kis mennyiségben jelenlevő palládium-szennyezők felelősek-e a kapcsolat végbemeneteléért?

1.1.3. C-N kötések kialakítása Buchwald-Hartwig reakcióban

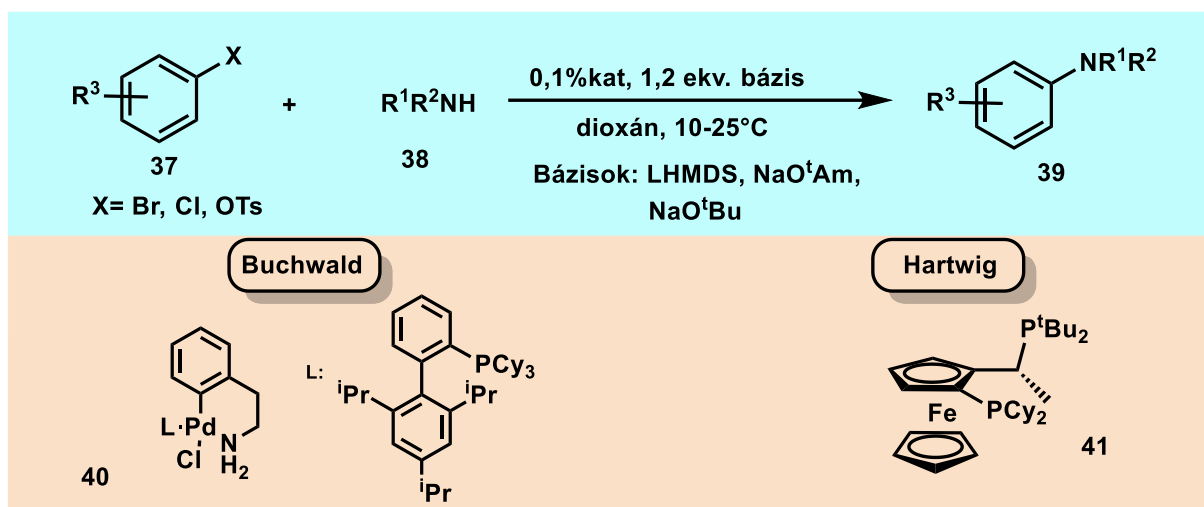
Keresztkapcsolási reakciók egyik fontos típusát képezik a szén-heteroatom kötések kialakítására alkalmas katalitikus módszerek. Az 1980-as években Kosugi és Migita által tett korai megfigyelésekre építve,^{76,77} Buchwald⁷⁸ és Hartwig⁷⁹ az 1990-es évek közepén egymástól függetlenül dolgozták ki az azonos elvekre épülő palládiumkatalizált szén-nitrogén kötés kialakítására alkalmas szintetikus módszerüket. Mechanizmusát tekintve a C-N kötés kialakításával járó palládiumkatalizált folyamat katalitikus ciklusa is a korábban megismert elemi lépéseket tartalmazza, de ezek akár eltérő sorrendben („A” illetve „B” ciklusok) is lejátszódhatnak a sztöchiometriától és a reakcióban résztvevő komponensek megválasztásától^{80, 81} függően (12. ábra).



12. ábra A Buchwald-Hartwig reakció mechanizmusa

Napjainkra a Buchwald-Hartwig reakció olyan széles körben használt szintetikus módszeré vált, melynek segítségével alifás, aromás és heteroaromás aminok (38) egyaránt kapcsolhatóak aromás és heteroaromás halogenidekkel (37). Köszönhetően a dinamikus ligandumfejlesztéseknek, a kívánt kapcsolási reakciók már enyhe körülmények között is nagy hatékonysággal megvalósíthatóak a speciális foszfán ligandumok jelenlétében (13. ábra). Buchwald és munkatársai főleg a bifenil-dialkylfoszfán alapú ligandumcsalád kifejlesztésével és a belőlük képzett palladaciklusok (40) alkalmazásával ért el jelentős javulást a kapcsolási reakciókban,^{82, 83} míg Hartwig ferrocén alapú, nagy

térigényű, elektrondús foszfán ligandumokat (**41**) fejlesztett, lehetővé téve a rendkívül kis palládiumtöltés mellett is elvégezhető kapcsolási reakciót.^{84, 85}



13. ábra A Buchwald-Hartwig kapcsoláshoz leggyakrabban használt ligandumok

Ezen a területen kutatásainkat abba az irányba fordítottuk, hogy elsőként valósítsunk meg Pd/C katalizátorral kivitelezett aminálási reakciót, figyelembe véve azokat a szempontokat, amelyeket a bevezetőben ismertettem. Ellentétben a C-C kötés kialakításával járó reakciókkal érdekes módon a C-N kötés hordozóra választott katalizátorral történő kialakítására kutatásunk kezdetén még nem volt irodalmi példa. Ezt követően 2008-ban jelent meg az első publikáció, amelyben csontszénre választott palládiumkatalizátort használtak Buchwald-Hartwig típusú reakció megvalósításához.⁸⁶

1.1.4. C-O és C-S kötések kialakítása átmenetifém-katalizált reakciókban

A hagyományos homogén rézkatalizátorok mellett az utóbbi években egyre inkább elterjedt a hordozóhoz kötött Cu(I)-komplexek és a réz nanorészecskék alkalmazása szerves kémiai átalakításokban.⁹⁰ Ezekben az esetekben a katalizátor a reakcióelegyből könnyen eltávolítható és akár újra is hasznosítható. A kifejlesztett katalizátorok hatékonyan működnek különböző rézkatalizált reakciókban, mint például szén-heteroatom kötés kialakításával járó átalakításokban, cikloaddíciós reakciókban, valamint hidrogénezési reakciókban is.

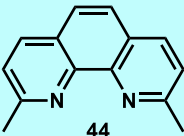
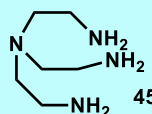
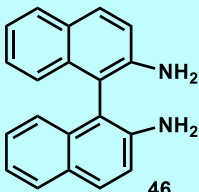
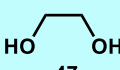
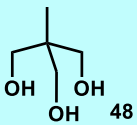
1.1.4.1. Szén-kén kötés kialakítása

Átmenetifém-katalizált kapcsolási reakciók segítségével C-S kötés kialakítására is lehetőség nyílik abban az esetben, ha az aromás halogenidhez (**19**) kapcsolópartnerként tiolokat (**42**) vagy diszulfidokat alkalmazunk. Ennek az átalakításnak a megvalósításához leggyakrabban réz-^{87,88} vagy palládiumkatalizátorokat^{89,90} használnak, de léteznek nikkel-⁹⁰ vas-^{91,92} és indiumkatalizált⁹³ átalakítások is.

A réz- és palládiumkatalizált C-S kötés kialakítás általános mechanizmusa a keresztkapcsolási reakciók előzőekben ismertetett katalitikus ciklusával írható le. A katalitikus ciklus fő lépései ezekben az esetekben is az oxidatív addíció, a transzmetalláció, amely a bázis hatására keletkező tiolat részvételével játszódik le, majd a zárólépés ebben a katalitikus ciklusban is a redukív elimináció. A korai átalakítások általában magas hőmérsékleten játszódtak le ezért az elmúlt évtizedben olyan kapcsolási reakciók kifejlesztésére törekedtek, amelyek segítségével a C-S kötés kialakítása enyhébb

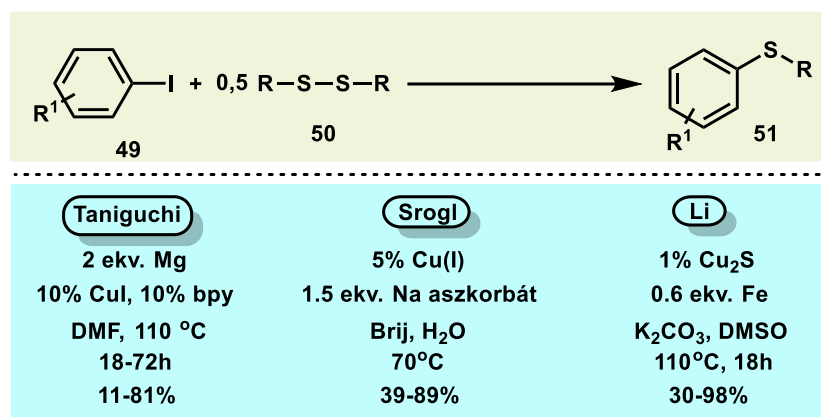
körülmények között is megvalósítható. Ehhez a katalitikus rendszer módosítására volt szükség, amit különböző többfogú N és O ligandumok (**44-48**) hozzáadásával értek el.^{94,95,96,97,98,99,100,101,102} A ligandumok rézhez történő koordinációja révén kialakuló komplexek lehetővé tették diaril- és aril-alkil-szulfidok, aromás-jodidok, valamint kevésbé reaktív bromidokból történő szintézisét enyhe körülmények között (14. ábra).

A kapcsolási reakció fejlesztésének másik irányvonalát a heterogén rézkatalizátorok alkalmazása jelentette. A heterogén rendszerek esetében a katalizátorfém szemcsemérete kulcsfontosságú a reaktivitás szempontjából. Ennek megfelelően a 40 nm, de leginkább az 5 nm alatti szemcsemérettel rendelkező katalizátorok alkalmasak a kapcsolási reakciók megvalósítására. A heterogén katalizátorok alkalmazásával csökkenthető a szerves termékek átmenetifém szennyeződésének a mértéke, valamint a katalizátor elválasztását követően a katalizátor újrahasznosításnak is meg van a lehetősége. Ilyen katalizátorként nano méretű rézport,¹⁰³ CuO nanorészecskéket,¹⁰⁴ mikropórusos szilikagélre leválasztott Cu nanorészecskéket¹⁰⁵ és mezopórusos szilikán immobilizált CuO-ot¹⁰⁶ használták a C-S kötés kialakítására és ezeket a katalizátorokat többször is fel tudták használni a kapcsolási reakciókban (14. ábra).

$\text{ArX} + \text{RSH} \longrightarrow \text{RSAr}$ 19 42 43 X = I, Br R = aril, alkil				
Ligandumok homogén katalízishez				
 Venkataraman 10%L, 10% CuI 1,5 ekv. NaOtBu, toluol, 110 °C, 77-98%	 Shingare 10%L, 10% CuI 2 ekv. Cs ₂ CO ₃ dioxán, 110 °C, 91-98%	 Sekar 20%L, 20% Cu(OTf) ₂ 2 ekv. Cs ₂ CO ₃ DMF, 110 °C, 91-98%	 Buchwald 2 ekv. L, 5% CuI 2 ekv. K ₂ CO ₃ , ⁱ PrOH, 80 °C, 71-94%	 Chen 10%L, 10% CuI 2 ekv. Cs ₂ CO ₃ DMF:dioxán (1:9) 110 °C, 91-98%
Heterogén katalizátorok				
Ranu 20% Cu Nps (4-6nm) 2 ekv. K ₂ CO ₃ , DMF, MW, 120 °C, 5-7 perc, 61-98%	Punniyamurthy 1,26% CuO Nps (33 nm) 1,5 ekv. KOH, DMSO, 80 °C, N ₂ 4-15 h, 85-99% újrahasznosítás: 3	Luque 80% Cu- SMNP (2-3 nm) 2 ekv. K ₂ CO ₃ , MeCN, MW, 100 °C, 10 perc, 10-99% újrahasznosítás: 3	Lee 1-5% CuO- MPS (2-3 nm) 1,5 ekv. CS ₂ CO ₃ , DMSO, 110 °C, 21 h, 72-97% újrahasznosítás: 3	

14. ábra Homogén és heterogén réz által katalizált C-S kötés kialakulásával járó reakciók

Az előzőekben bemutatott kapcsolási reakciókban kapcsolópartnerként tiolokat használtak, amelyek hajlamosak diszulfid képzésre. A melléktermékként megjelenő diszulfid rontja a reakció hatékonyságát és általában megnehezíti a céltermék tisztán történő kinyerését a reakcióelegyből. Ennek a problémának a kiküszöbölésére több olyan szintetikus megoldás is született, amelyben redukáló tulajdonságú adalékokat (Mg¹⁰⁷, Na-aszorbát¹⁰⁸, Fe¹⁰⁹) alkalmaztak és így diszulfidokból (**50**) kiindulva is lehetővé vált az aril-jodidokkal (**49**) történő kapcsolás. (15. ábra).

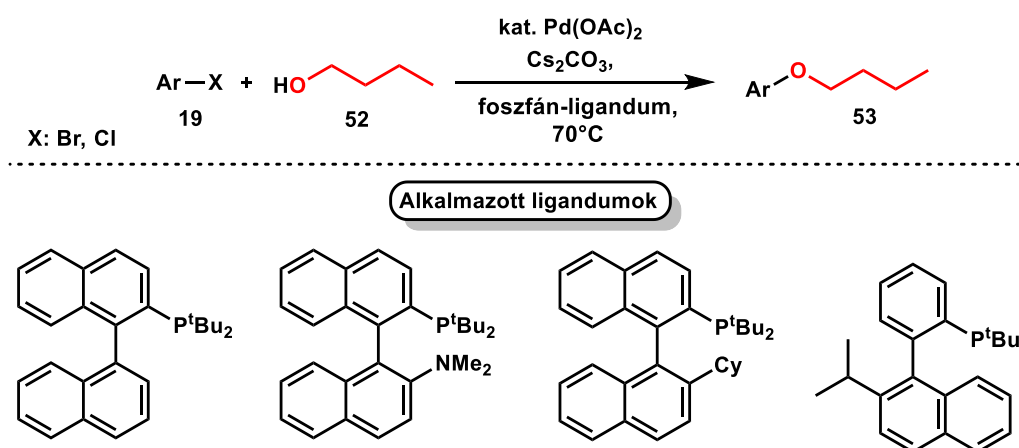


15. ábra Diszulfidokból kiinduló kapcsolási reakciók C-S kötés kialakítására

Kutatásaink során olyan C-S kötés kialakítására alkalmas heterogén rézkatalizátort terveztünk, amivel hatékonyan megvalósítható a kapcsolat úgy, hogy a diszulfid keletkezésének visszaszorítására is megoldást találjunk.

1.1.4.2. Szén-oxigén kötés kialakítása keresztkapcsolási reakciókban

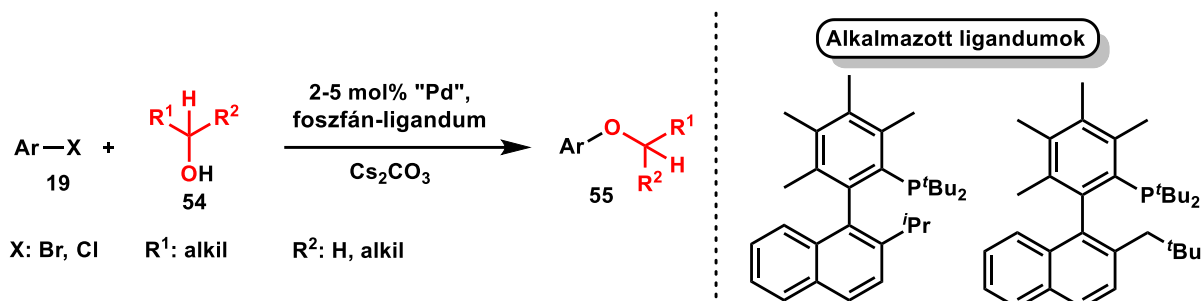
A klasszikus Williamson éterszintézisek mellett léteznek átmenetifém-katalizált reakciók is, amelyek lehetőséget kínálnak C-O kötés kialakítására aril-halogenidekből és alkoholokból kiindulva. Ullmann történelmi jelentőségű felfedezése és a réz felhasználására épülő kapcsolási reakciók területén kifejtett munkássága lehetővé tette C-C,¹¹⁰ C-N¹¹¹ és C-O¹¹² kötés kialakítását aromás-halogenidek és a megfelelő heteroatom nukleofilek között. A korai időszakot követően alkoholok és aromás halogenidek palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakcióit Buchwald kutatócsoportja dolgozta ki, 2001-ben.¹¹³ Az eljárás során különböző aril-halogenidekből (19), elsősorban bromidokból, esetleg elektronhiányos kloridokból, valamint legalább négy szénatomot tartalmazó, nem elágazó láncú alkoholokból (52) állítottak elő aril-alkil étereket (53) (16. ábra). A reakciókhoz cézium-karbonát bázist, palládium-acetát katalizátort és különböző foszfán alapú ligandumot használtak.



16. ábra Palládiumkatalizált éterszintézis butanol felhasználásával

A vizsgálataik során számos, különböző szterikus és elektronikus sajátosságokkal rendelkező ligandum hatását vizsgálták és megállapították, hogy a szerkezetben történő apróbb változtatás is jelentősen befolyásolja a katalitikus folyamatot. A leghatékonyabbnak a binaftil szerkezeti egységet hordozó foszfán ligandumok bizonyultak. Az alkil éterek palládiumkatalizált reakciókban történő

előállításának egyik legnagyobb nehézsége a dehalogéneződéssel járó mellékreakció lejátszódása. A ligandumok megválasztásánál ennek a mellékreakciónak a visszaszorítására is törekedtek, több kevesebb sikerrel. Erre a problémára a későbbi fejlesztések során további új ligandumok bevezetésével és lehetőleg kevesebb β -hidrogén atomot tartalmazó alkohol (54) használatával próbáltak megoldást javasolni (17. ábra).¹¹⁴

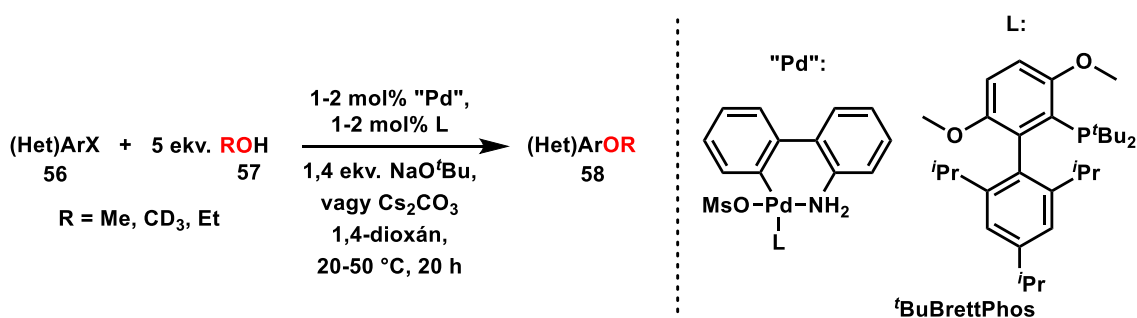


17. ábra Továbbfejlesztett eljárások az alkil-ariléterek előállítására

A szintézisek hátrányos tulajdonsága a reakcióhoz szükséges cézium-karbonát bázis jelenléte. A Cs_2CO_3 drága, nagy moláris tömegű, toxikus tulajdonságai miatt gyógyszerkémia célú szintézisekben nem használható. Azonban az ilyen típusú kapcsolási reakciókhoz nélkülözhetetlennek bizonyult, és más bázisokkal nem helyettesíthető.

Az alkoholokra vonatkozó korlátokkal kapcsolatban meg kell említeni, hogy az eljárás elsősorban hosszabb szénláncú alkoholok esetében hatékony, így a gyakran használt metoxi csoport bevitelére nem alkalmas. Kutatásaink kezdetén olyan, hiánypótló jellegű átalakítást kívántunk kidolgozni, amely metoxi csoport beépítésére alkalmas és kerüli a toxikus Cs_2CO_3 bázis használatát.

A fenti szintetikus problémákra, saját kutatásainkkal egy időben Buchwald és munkatársai ajánlottak megoldást a katalitikus rendszer fejlesztésének eredményeként. Speciális palládiumforrás és bifenil alapú ligandum (^tBuBrettPhos) felhasználásával megoldást találtak a kis szénatomszámú alkoholokkal (57) történő kapcsolásokra (18. ábra).¹¹⁵ Az átalakítás lehetőséget kínál metoxi-, illetve deuterio-metoxi- és etoxi-csoport bevitelére aromás és heteroaromás rendszerekbe (56) halogén funkciócsoporton keresztül palládiumkatalizált átalakításban. Bázisként nátrium *tert*-butoxidot, míg érzékenyebb szubsztrátumok esetében továbbra is cézium-karbonátot alkalmaztak.

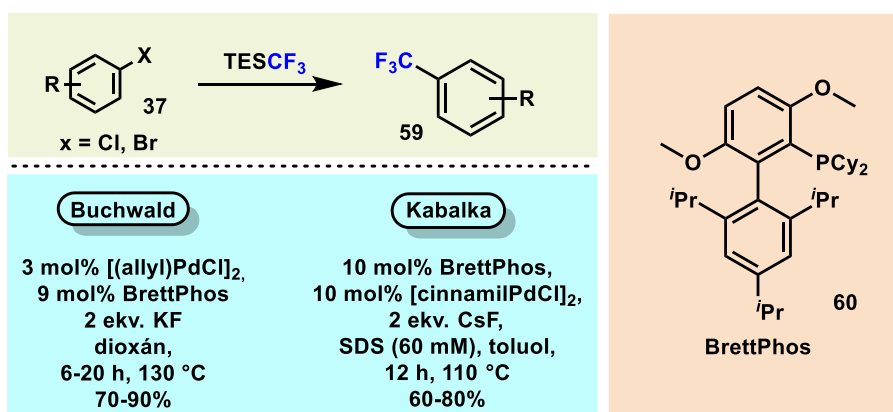


18. ábra Rövid szénláncú alkoholok kapcsolására alkalmas palládiumkatalizált éterszintézis

A kidolgozott eljárás alacsony hőmérsékleten, enyhe reakciókörülmények közt is jó, illetve kiváló hozamokat eredményezett. Hátrányosnak tekinthető jellemzője az átalakításnak, hogy a hasonló ligandumokhoz képest is rendkívül drága ^tBuBrettPhos ligandumot és az ugyancsak nehezen hozzáférhető speciális palladakomplexet igényel.

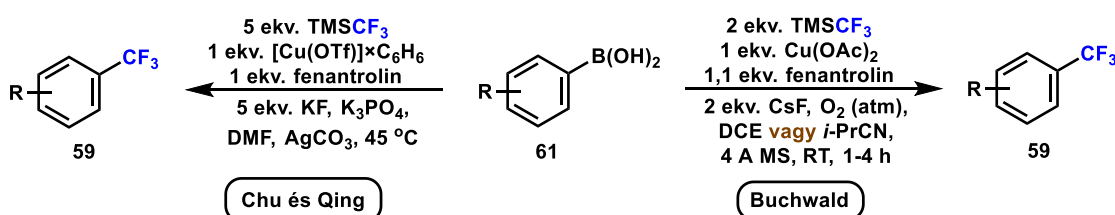
1.1.5. Fluoroalkilezés átmenetifém-katalizált kapcsolási reakciókban

A fluoralkil csoportok beépítésére alkalmas szintetikus átalakítások fejlesztése és alkalmazása az egyik legintenzívebben kutatott területe napjaink szerves kémiájának. A trifluorometil csoport (CF_3) gyógyszerkémiailag szempontból az egyik legfontosabb funkciós csoport, mert jelenléte kedvezően befolyásolja a szerves molekulák lipofilitását, metabolizmusát. A keresztkapcsolási reakciók a CF_3 csoport beépítésére is lehetőséget kínálnak. Az első palládiumkatalizált trifluorometilezési eljárást Buchwald dolgozta ki (19. ábra).¹¹⁶ A reakcióhoz trietil-szilil-trifluorometánt (TESCF_3) használták CF_3 forrásként. A kapcsolási reakció megvalósíthatóságának kulcsa ebben az esetben is a katalitikus rendszerben rejlik. A speciális bifenil alapú ligandumok jelentős mértékben elősegítik a kapcsolási reakció redukzív eliminációs lépését. Ez az elemi lépés magas aktiválási energiát igényel, de a Buchwald-féle ligandumok (60) jelenlétében a katalitikus ciklus zárólépése az alkalmazott katalitikus körülmények között 130°C -on megvalósul. Samant és Kabalka aromás brómvegyületek trifluorometilezését valósította meg a Buchwald által alkalmazott katalitikus rendszert alkalmazva¹¹⁷ (19. ábra). A reakció egyik legnagyobb hátránya, hogy hatékonyan csak TESCF_3 -al valósítható meg, ami megkérdőjelezi az eljárás gazdaságosságát. Optimális megoldás lenne a mintegy két nagyságrenddel olcsóbban elérhető trimetilszilil-trifluorometán (TMSCF_3) használata ezekben az átalakításokban.



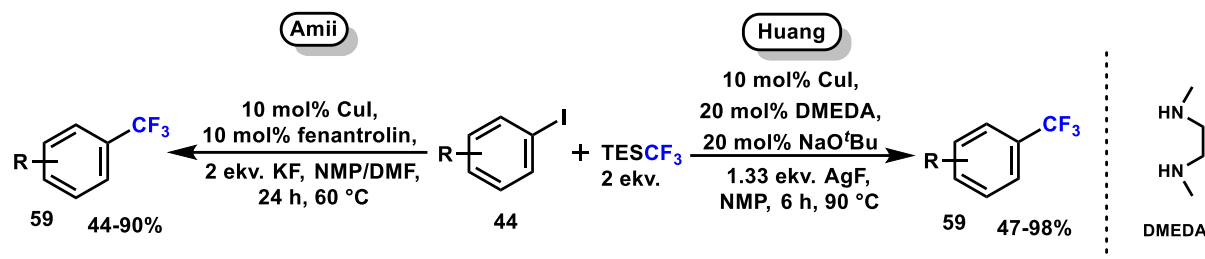
19. ábra Palládiumkatalizált trifluorometilezések trietilszilil-trifluorometánnal (TESCF_3)

A TMSCF_3 széles körben használt trifluorometil forrás, könnyen hozzáférhető és változatos kémiai átalakításokban lehet felhasználni.¹¹⁸ Aromás rendszerek trifluorometilezésére ekvivalens mennyiségű réz felhasználásával Chu és Qing dolgozott ki eljárást. A reakcióban boronsavszármazékokat (61) trifluorometilezett, trifluorometil-trimetilszilánt használva reagensként.¹¹⁹ Hasonló szintetikus megközelítést használtak Buchwald és munkatársai is az általuk kidolgozott átalakításban¹²⁰ (20. ábra). Ezekben a megoldásokban tehát lehetőség nyílt a TMSCF_3 használatára, azonban a reakciókban sztöchiometrikus mennyiségű réz jelenléte szükséges.



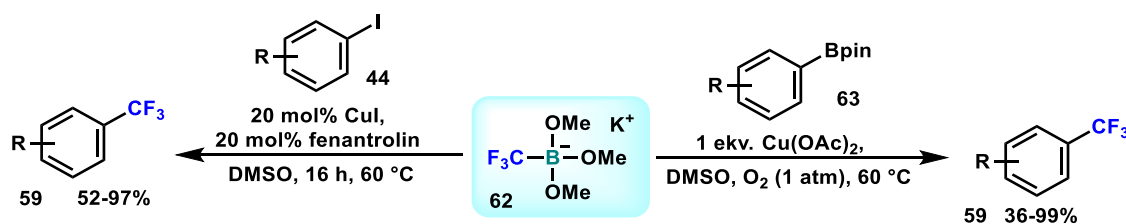
20. ábra Aril-boronsavak trifluorometilezése ekvivalens rézzel

Ezt követően, Amii¹²¹ és Huang¹²² aril-jodidok (44) trifluormetilezésére fejlesztettek ki rézkatalizált átalakításokat, azonban ezek a reakciók is a TMSCF₃ használatára épültek. (21. ábra)



21. ábra Rézkatalizált trifluormetilezés trifluormetil-trietilszilánal

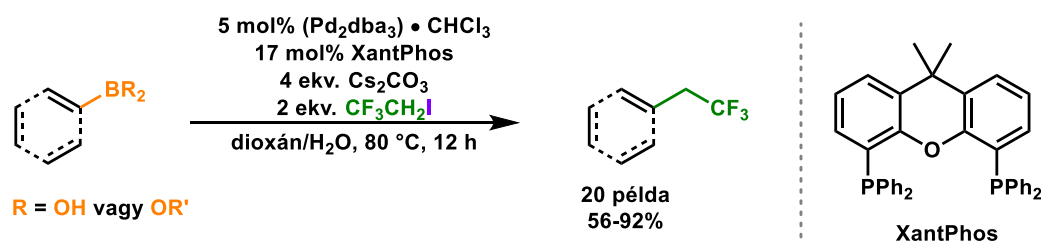
A TMSCF₃ alkalmazásával kapcsolatos nehézségeket Gooßen és munkatársai hidalták át a TMSCF₃-ból és a megfelelő alkoxi-borátból előállított kálium-trifluormetil-trimetoxi-borát (62)¹²³ felhasználásával. A só katalitikus mennyiségű rézzel¹²⁴ aril-jodidok (44), ekvivalens rézzel¹²⁵ arilboronsav-pinakolészterek (63) trifluormetilezésére alkalmas, és enyhe körülmények között, jó termeléssel szolgáltatott a trifluormetil származékokat (59). Egy évvel később K[B(OMe)₃CF₃] és 1 ekvivalens réz(II)-acetát segítségével arilboronsav-pinakolészterek trifluormetilezését is megvalósították oxigén atmoszférában, közepes ill. jó termeléssel¹²⁵ (22. ábra).



22. ábra Aromás vegyületek trifluormetilezése trifluormetil-trimetoxiborát kálium sójával

A fenti átalakítások közvetlenül kapcsolódnak az általunk végzett kutatásokhoz a trifluormetilezési reakciók területén. A borátsók trifluormetilezési reakciókban történő gyakorlati alkalmazása során számos probléma merült fel, különösen a sók stabilitásával és a reakciók reprodukálhatóságával kapcsolatban. Ezeknek a problémáknak a megoldásához vizsgáltuk a borátsók stabilitását, majd ezt követően megoldást kerestünk a TMSCF₃ keresztkapcsolási reakcióban történő közvetlen felhasználására.

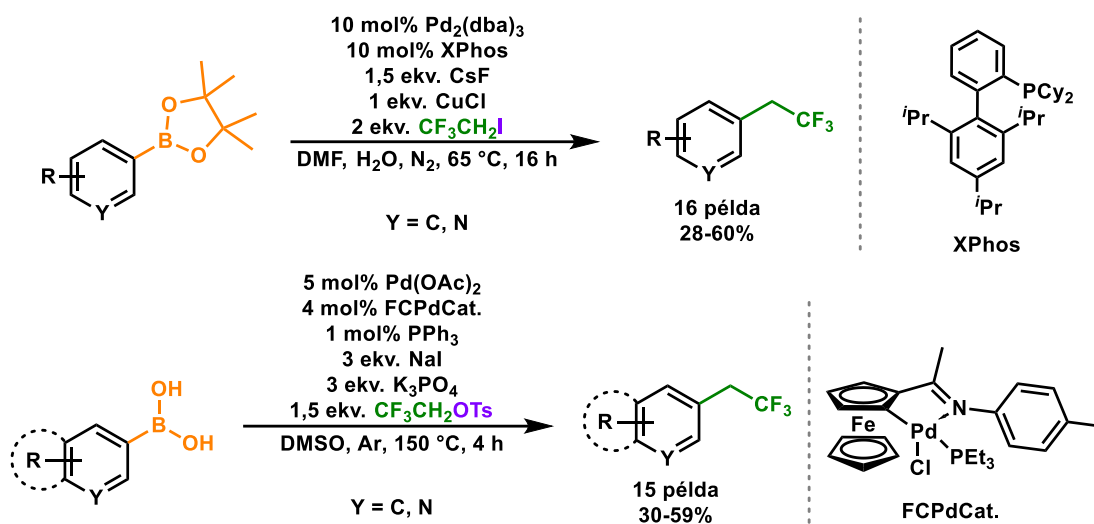
A trifluormetil csoport mellett más fluoroalkil csoportok beépítésére is kínálkoznak keresztkapcsolási reakciók, mint alkalmas szintetikus módszerek. Ezekhez az átalakításokhoz legtöbb esetben trifluoretil-jodidot használnak reagensként. Az alifás halogenid nem tartalmaz β -hidrogént, így az alkil-származékok használata esetén legtöbbször problémát jelentő β -hidrogén elimináció nem jelent nehézséget a kapcsolási reakció során. Hu és munkatársai dolgoztak ki egy Suzuki-kapcsoláson alapuló módszert aromás boronsavak palládiumkatalizált trifluoretilezésére 2,2,2-trifluoretil-jodid felhasználásával (23. ábra).¹²⁶



23. ábra Aromás-bórszármazékok palládiumkatalizált trifluoretilezése

A palládiumkatalizátor mellett, kétfogú foszfán ligandumot (Xantphos) és Cs_2CO_3 bázist használtak, és a kidolgozott módszerük széles körben alkalmazhatónak bizonyult aromás rendszerek trifluoretilezésére.

Az előző átalakítással szinte azonos körülményeket dolgoztak ki Wu és munkatársai az aromás boronsavészterek és boronsavak palládiumkatalizált trifluoretilezésére (24. ábra).¹²⁷



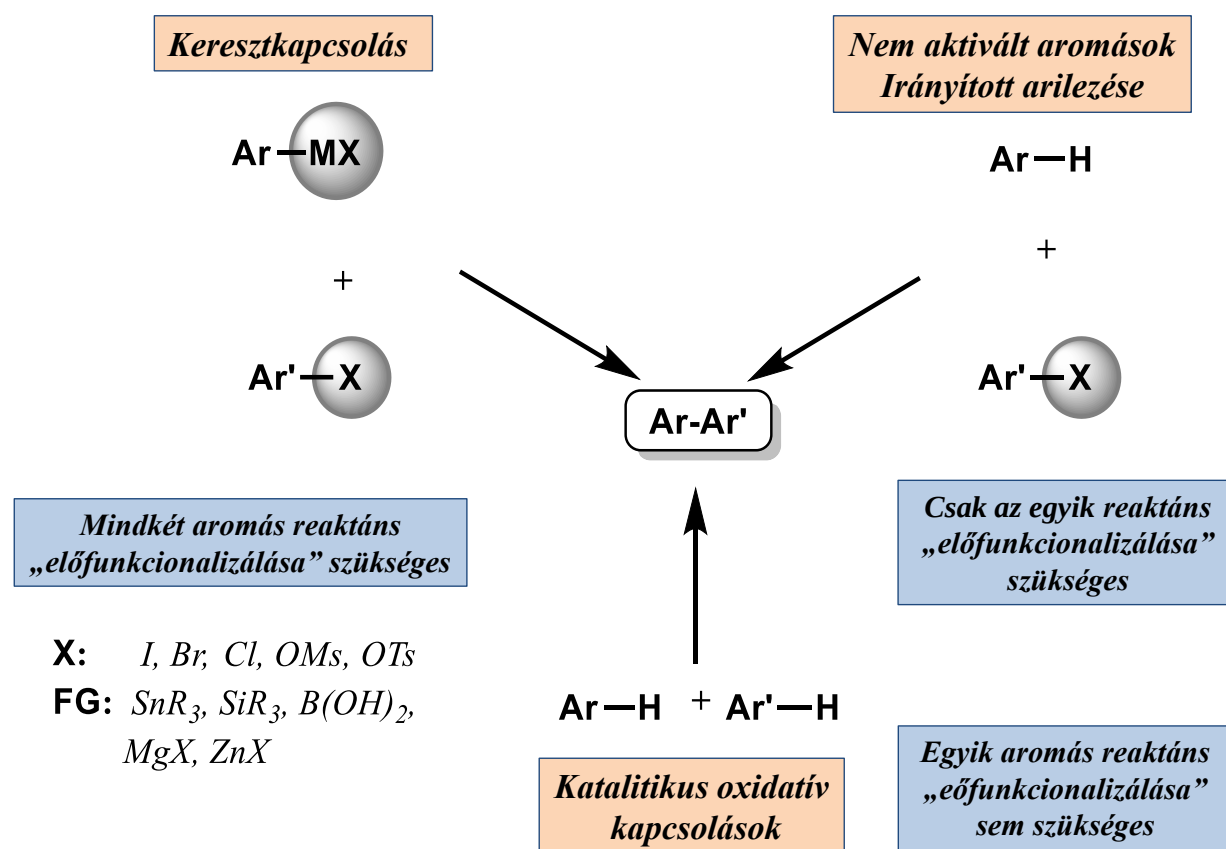
24. ábra Aromás-bórpinakolatok palládiumkatalizált trifluoretilezése

Kutatásaink kezdetén a fenti lehetőségek kínálkoztak a trifluoretil csoport aromás magba történő beépítéséhez. Munkánk során olyan átalakítást kívántunk kidolgozni, amely lehetőséget kínál a trifluoretil csoport aromás rendszerekbe történő hatékony beépítésére. Ehhez nem keresztkapcsolási reakciót, hanem C-H kötés aktiváláson alapuló eljárást kíséreltünk meg kifejleszteni. Az ilyen típusú reakciókat a következő fejezetben részletesen tárgyalom.

1.2. C-H aktiválás, és oxidatív kapcsolások

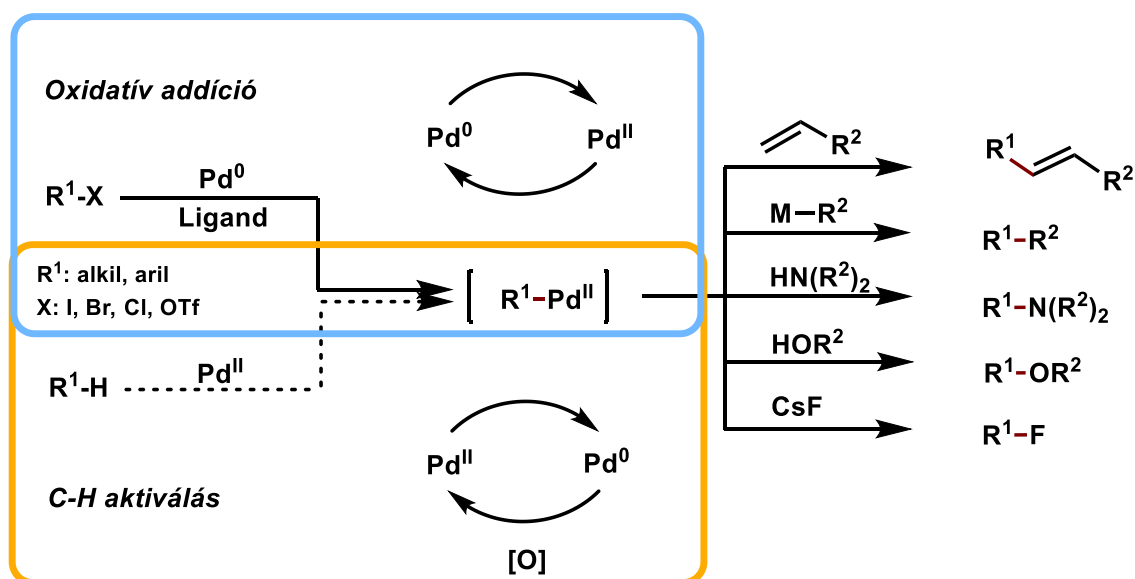
Az előzőekben tárgyalt keresztkapcsolási reakciók kedvező tulajdonsága, hogy a kémiai átalakítások szelektíven játszódnak le. Ez annak köszönhető, hogy a reaktánsokat előzetesen speciális, a kapcsolásra alkalmas funkciós csoportokkal vannak ellátva. Az egyik kapcsolópartner leggyakrabban valamilyen halogenid, míg a másik reaktáns valamilyen fémorganikus reagens. Léteznek azonban olyan szintetikus megközelítések is, amelyekben az egyik vagy akár mindkét reaktáns esetében is nélkülözhető a kapcsoláshoz szükséges speciális funkciós csoportok jelenléte. Ezeket az átmenetifém által katalizált C-H kötés aktiválásán keresztül lejátszódó reakciókat oxidatív körülmények között hajtják végre. A C-H kötés aktiválásával járó reakciók lehetőséget kínálnak aromás rendszerek sp^2 -es és alifás molekulák sp^3 -as hibridállapotú szénatomjához kapcsolódó hidrogén szubsztitúciójára, és ezáltal új szén-szén, szén-oxigén és szén-nitrogén kötések kialakítására. Átmenetifém-katalizátorként leggyakrabban palládiumot, ruténiumot, ródiumot, aranyat, nikkelt vagy rezet használnak ezekben az átalakításokban, de természetesen léteznek egyéb átmenetifém alkalmazására épülő szintetikus módszerek is, amelyek segítségével a kívánt átalakítások hatékonyan végezhetőek el. A speciális C-H aktiváláson keresztül lejátszódó reakciók alkalmazásának nagy előnye, hogy a szintézissorozatok leegyszerűsíthetővé válnak, kevesebb reakciólépés szükséges egy-egy célmolekula előállításához, melynek következményeként idő, energia és költség takarítható meg.

Katalitikus oxidatív kapcsolások segítségével ugyanilyen célmolekulák állíthatók elő két C-H kötés (Ar-H és Ar'-H) átalakításával. Mint látható ezekben az esetekben a szén-szén kötés kialakításához nem szükséges a reaktánsként jelenlevő aromás rendszerek előzetes funkcionálizálása. Két hidrogén kilépésével valósulhat meg a C-C kötés kialakulása, ami számos előnyös tulajdonsággal ruházza fel az ilyen típusú átalakulásokat. A Heck reakcióhoz hasonló direkt, oxidatív alkenilezési reakció közel egyidős keresztkapcsolási rokonával. Fujiwara és Moritani 1967-ben palládium-acetát jelenlétében toluol és sztirol kapcsolását valósította meg stílbén izomerek keletkezése közben.¹²⁸ A korai felfedezés óta, különös tekintettel a 2000-es évekre, intenzív kutatás folyt ennek a reakciónak az alapos megismerésére és a benne rejlő szintetikus potenciál kiaknázására.¹²⁹ A harmadik megközelítésben a távozó csoportot nem hordozó aromás vegyületek, úgynevezett direkt arilezés esetén az aromás C-H kötés (Ar-H) átmenetifém-katalizált folyamatban aril-halogenidből (Ar'-X) származó aril csoporttal szubsztituálható (25. ábra).



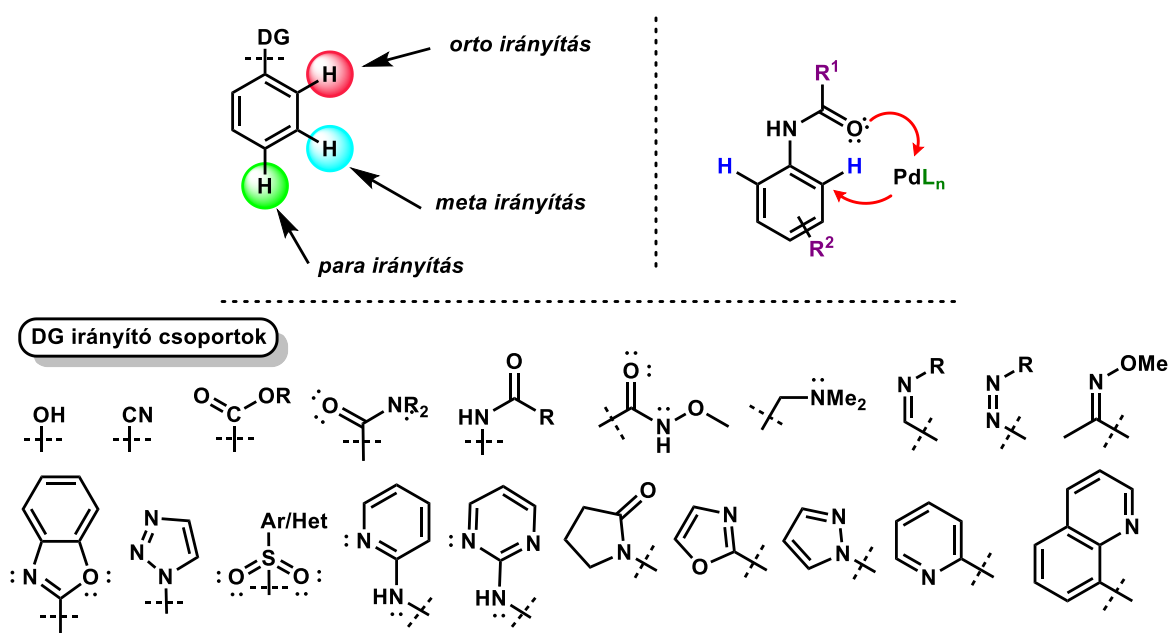
25. ábra Különböző kapcsolási megközelítések biarilok szintézisére

Az előzőekben bemutatott elvi megközelítéseket követve számos kémiai átalakítás megvalósítására kínálkozik lehetőség (26. ábra). A keresztkapcsolási reakciók esetén a Pd(0) reagál az aril halogenidekkel a katalitikus ciklus oxidatív addíciós nyitólépésében, ezzel szemben az oxidatív kapcsolások katalitikus ciklusában a palládium magasabb oxidációs állapotában, C-H aktiválási lépésben reagál $\text{R}^1\text{-H}$ szubsztrátummal. Az így kialakult $\text{R}^1\text{-Pd}$ komplex ezt követően különböző szén és heteroatom nukleofilekkel reagáltatható, és a reakció eredményeként C-C és szén-heteroatom kötések alakíthatók ki.



26. ábra C-C kötés kialakítási módszerek

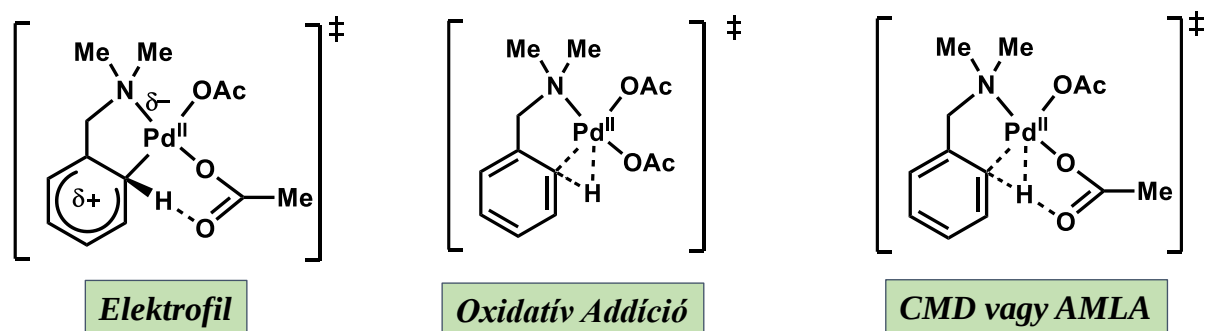
A C-H aktiváláson keresztül lejátszódó reakciók tehát legalább olyan változatos lehetőségeket kínálnak, mint a keresztkapcsolási reakciók. Ellentétben a keresztkapcsolási reakciókkal a C-H aktiválással járó reakciók esetében a regioszelektivitás biztosítása sok esetben nehézségekbe ütközik, hiszen egy szerves molekula számos hasonló energiájú és térbeli elhelyezkedésű C-H kötéssel rendelkezhet. A regioszelektivitási problémák leküzdésére az úgynevezett irányító csoportok (DG) alkalmazása jelenti a megoldást. Egy aromás rendszer esetében az irányító csoport koordináció révén tudja a C-H aktiválást végző fém a megfelelő pozícióba irányítani (27. ábra). A legegyszerűbben megoldható irányítás az orto pozícióba történik, de ismertek olyan speciális meta illetve para irányító csoportok is, amelyek lehetővé teszik a funkciós csoportok ezekbe a pozíciókba történő szelektív belépését.¹³⁰



27. ábra Irányítócsoporthoz szerepe a C-H aktiválási reakcióban

Mivel az R^1-Pd intermedier kialakulásának módjában különbözik a két reakciótípus, ezért az oxidatív kapcsolások mechanizmusának felderítése során a legizgalmasabb és legbehatóbban vizsgált

elemi reakciólépés a C-H kötés aktiválás. A fém-szén kötés kialakulása három lehetséges úton történhet. Megkülönböztetünk elektrofil metallálást, oxidatív addíciós mechanizmust és koncertikusan lejártszódo metallálás-deprotonációon keresztül történő C-H aktiválást (28. ábra). Az első esetben a fém-szén kötés egy aromás elektrofil szubsztitúciós reakciónak (S_EAr) megfelelő lépésen keresztül alakul ki. A folyamat során az elképzelések szerint ebben az esetben is kialakul egy σ -komplex (Wheland-intermedier), amely külső vagy belső bázis hatására deprotonálódva rearomatizálódik. Az ilyen mechanizmuson keresztül lejártszódo C-H aktiválás esetében nem lép fel primer kinetikus izotópeffektus és az átalakulás a Friedel-Crafts reakciókra jellemző szelektivitást mutat abban az esetben, ha nem irányító csoport jelenlétében történik a C-H aktiválás.

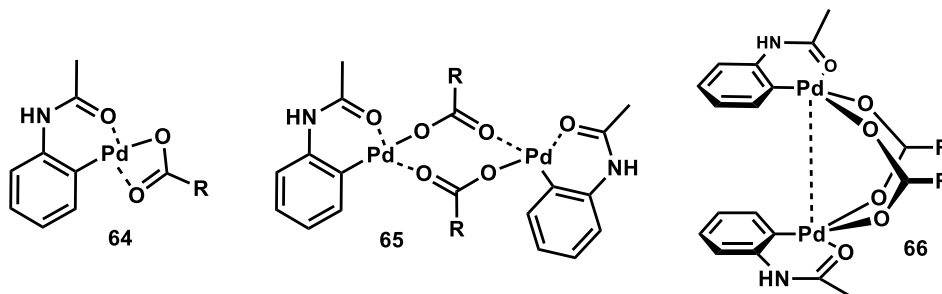


28. ábra A C-H aktiválási lépés lehetséges módjai

Az oxidatív addíciós mechanizmus során formálisan a C-H kötésbe történő beékelődés történik, amely a keresztkapcsolási reakciókra is jellemző három centrumon lejártszódo átalakulás. Ebben az esetben a fém-szén és fém-hidrogén kötések kialakulása, valamint a C-H kötés hasadása egyidejűleg történik. A harmadik lehetőség szerint egy összetettebb úton valósul meg a C-H kötés aktiválása, amely formálisan ötvözi az oxidatív addíciót és az elektrofil metallálást. Ebben az esetben is kialakul a három atomot tartalmazó reakciócentrum (C-Pd-H), azonban a fémcentrumhoz koordináció révén kapcsolódó bázis a deprotonálásban vesz részt. A palládium és a hidrogén közötti agosztikus kölcsönhatásnak kulcsszerepet tulajdonítanak ebben a mechanizmusban. Mivel a feltételezések szerint a kötések kialakulása és szakadása ebben az elrendezésben szimultán zajlik, ezért a folyamatot koncertált metallálás deprotonálódás mechanizmusnak nevezték el (CMD, concerted metalation-deprotonation).¹³¹ A kis negatív Hammett-konstans ($\rho = -1,6$) a palládium enyhe elektrofil jellegű támadására utal, illetve a nagy negatív aktiválási entrópia ($\Delta S^\ddagger = -60 \text{ cal} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$) rendezett szerkezetű átmeneti állapot megjelenését feltételezte. Ezeknek a megfigyeléseknek az eredményeire támaszkodva alakult ki a CMD mechanizmus elképzelése, amelyet kvantumkémiai számítások segítségével is megtámogattak.¹³² A teljesség kedvéért meg kell jegyezni, hogy ugyanennek a folyamatnak elfogadott, bár kevésbé gyakori elnevezései a belső elektrofil szubsztitúció (IES, internal electrophilic substitution),¹³¹ és az ambifil fém ligandum aktiváció (AMLA, ambiphilic metal ligand activation).¹³³ Részletes reakciókinetikai vizsgálatok segítségével megállapították, hogy a szén-hidrogén kötés hasadása a sebességmeghatározó lépés ($\text{KIE} = 2,2$).¹³⁴

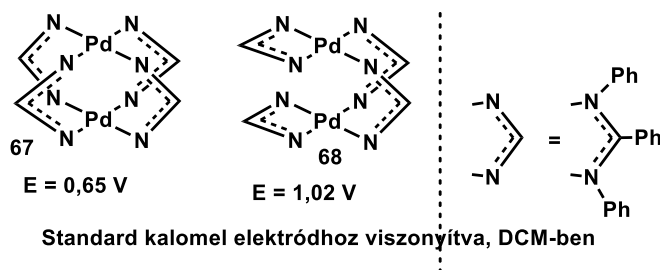
Abban az esetben, ha az aromás rendszeren Lewis bázikus karakterrel rendelkező irányító csoport helyezkedik el sok esetben lehetőség nyílik a C-H aktiválás eredményeként kialakuló fémkomplexek izolálására és szerkezetének meghatározására.¹³⁵ Palládium esetében megkülönböztetünk egymagvú (**64**)¹³⁶ és kétmagvú ciklopalládált komplexeket (**65**, **66**) (29. ábra). Az utóbbi esetben különböző térszerkezet vehetnek fel a kialakuló komplexek attól függően, hogy a két palládium centrum között kialakul-e valamilyen kémiai kapcsolat. Anionos ligandumok (acetát,

halogén) esetében a két palládium síkban helyezkedhet el,^{137, 138 139} azonban a Pd-Pd kötés valamint az aromás csoportok között létrejövő π - π kölcsönhatás különleges, szendvics-szerű elrendeződést is lehetővé tesz.^{140, 141}



29. ábra. Ciklopalládált acetanilid lehetséges alakzatai monomer (balra) és dimer (középen, jobbra) komplex esetében

Ritter szerint a ciklusban a kétmagvú komplex kialakulása azért lehet kedvezményezett, mert a palládium centrumok között magasabb oxidációs állapotban kölcsönhatás lép fel.^{142, 143} A katalízis során a két centrum együttműködése stabilizálja az átmeneti állapotokat, ezáltal alacsonyabb lehet a részlépések aktiválási energiája.¹⁴⁴ A kétmagvú palládiumkomplexek oxidációs készségét elektrokémiai mérések segítségével már korábban vizsgálták.¹⁴⁵ N, N kétfogú ligandumok felhasználásával olyan komplexeket hoztak létre, amelyben a ligandumok kelátképző vagy hídképző szerepétől függően a Pd-Pd távolság különböző. Abban az esetben, amikor a ligandumok mindegyike hídként szerepel (67), a két fém közötti Pd-Pd távolság rövidebb, mint abban az esetben, amikor az egyik ligandum kelátképző funkciót tölt be (68). A mérések segítségével megmutatták, hogy a rövidebb Pd-Pd távolsággal rendelkező komplex könnyebben oxidálódik (30. ábra).



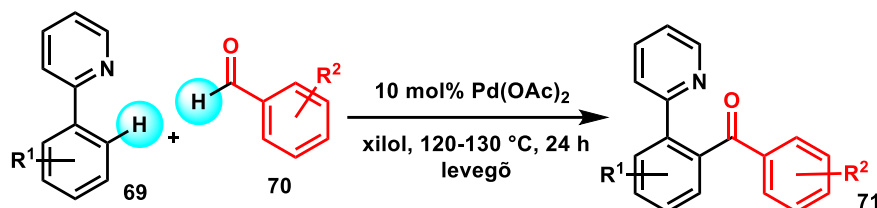
30. ábra A különböző redox tulajdonságú komplexek.

A kétmagvú palládium-komplexek fémcentrumai között fellépő kölcsönhatás kedvező hatását számos további szintetikus átalakításban is kihasználták.^{138,139, 146}

1.2.1. Palládiumkatalizált orto-irányított C-H acilezés aldehidekkel

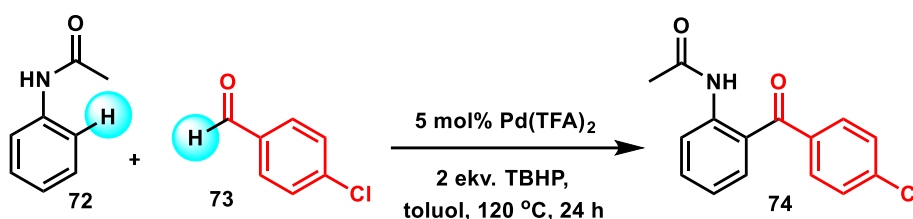
Az irányított C-H aktiválási reakció közül saját kutatásainkhoz az orto helyzetben történő acilezési eljárások kapcsolódnak közvetlenül. Az így előállított aminobenzofenon származékok jelentős felhasználással bírnak a szerves kémia területén, mivel az amid és a karbonil funkciós csoportok kedvező elhelyezkedése további átalakítási lehetőségeket kínál heterociklusos vegyületek szintéziséhez (benzodiazepin,¹⁴⁷ kinolin,¹⁴⁸ indazol¹⁴⁹ és akridin¹⁵⁰). A szintetikus építőelemként történő felhasználáson túl ez a szerkezeti egység megtalálható számos biológiailag aktív molekulában is.¹⁵¹

A C-H aktiváláson keresztül történő acilezési eljárást először Cheng és munkatársai írták le.¹⁵² A palládiumkatalizált átalakításban 2-fenilpiridineket (69) reagáltattak aldehidekkel (70) xilolban, magas hőmérsékleten (120-130°C) (31. ábra).



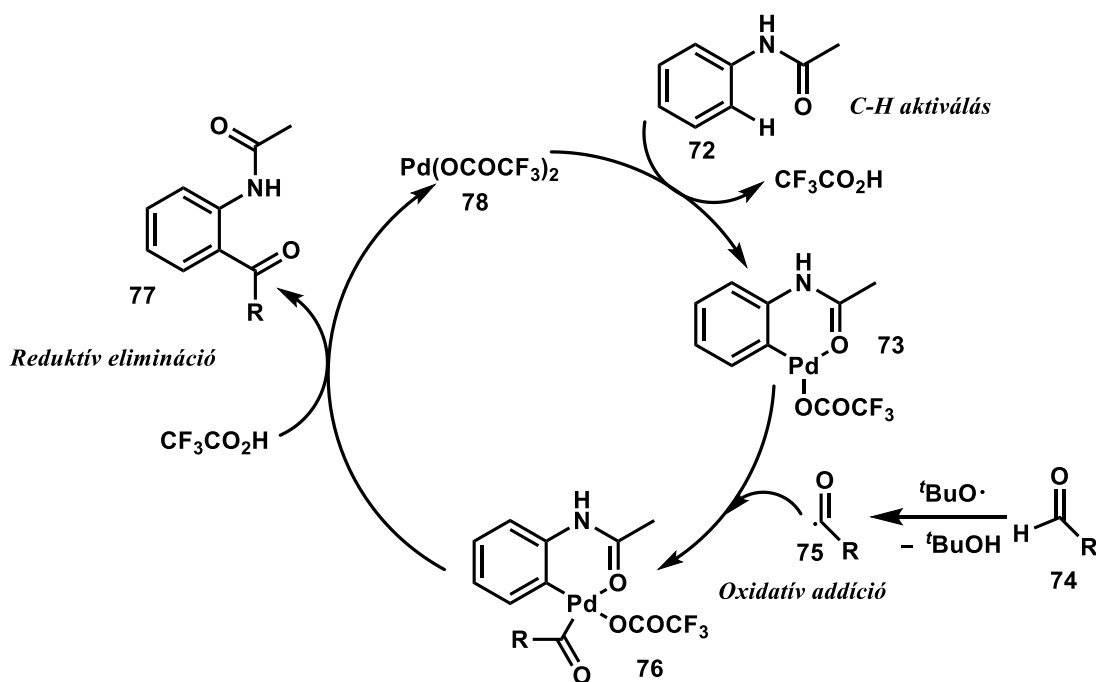
31. ábra 2-fenil piridin orto-acilezése benzaldehyd származékokkal

Anilidszármazékokra (72) hasonló elven működő katalitikus átalakítást alkalmazott Zhou¹⁵³ és Kwong.¹⁵⁴ Katalizátorként a palládium-acetát helyett palládium-trifluoracetátot használtak, míg oxidálószerként, *tert*-butil-hidroperoxidot. A reakció megvalósítása ebben az esetben is magas hőmérsékletet igényelt (32. ábra).



32. ábra Acetanilid orto-acilezése *p*-klórbenzaldehyddel

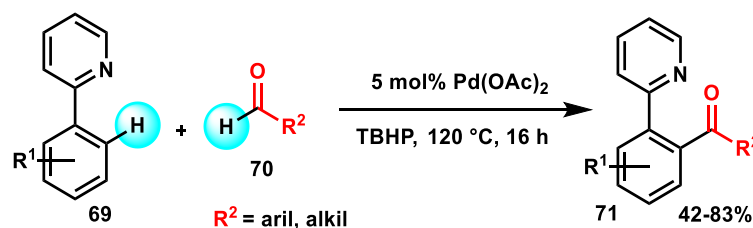
Az oxidatív körülmények között kivitelezett kapcsolási reakció mechanizmusára Zhou javasolt egy lehetséges katalitikus ciklust (33. ábra). A ciklus első lépésében megtörténik az irányított C-H aktiválás, majd a karbopalladálás eredményeként kialakult komplex (73) reagál az aldehiddel (74) a peroxid hatására keletkező acil gyökkel (75). A katalitikus ciklus zárólépéseként, a redukzív elimináció során keletkezik a termék (77), és az újbóli C-H aktiválásra alkalmas palládiumkatalizátor.



33. ábra Acetanilid orto-acilezésének mechanizmusa

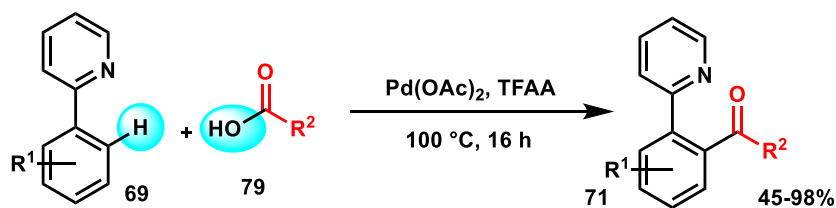
A publikációban megtalálható katalitikus ciklus vázolja a lehetséges elemi lépéseket, jó alapot szolgáltatva a későbbi mélyrehatóbb mechanizmusvizsgálatokhoz.

A reakcióban rejlő szintetikus potenciál kiaknázására tett kísérletek eredményeiről számos további publikáció jelent meg. Ezekben az átalakításokban főleg a 2-fenilpiridin- (**69**) és anilidszármazékok palládiumkatalizált átalakítását vizsgálták változatos acilforrásokkal különböző katalitikus körülmények között. Li és munkatársai már alifás aldehidekkel (**70**) is megvalósította a kapcsolást a korábbiakhoz hasonló reakciókörülmények között (34. ábra).¹⁵⁵



34. ábra 2-fenilpiridin acilezése alifás aldehidekkel

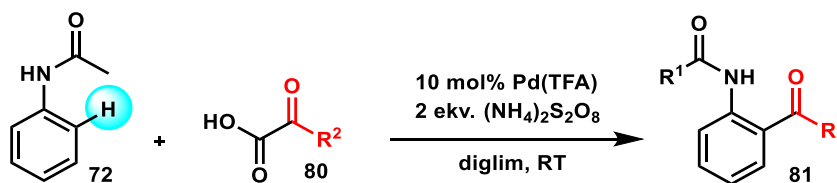
Fu és munkatársai aldehidek helyett karbonsavakat (**79**) alkalmazva trifluorecetsavanhidrid jelenlétében végezték el a palládiumkatalizált orto acilezési reakciót, szintén 2-arilpiridineket használva szubsztrátumként (35. ábra).¹⁵⁶



35. ábra 2-fenilpiridin acilezése karbonsavakkal

Acilforrásként a fenti reakciókban bemutatott reaktánsokon kívül alkoholt¹⁵⁷, oxo-karbonsavat¹⁵⁸ és toluolt¹⁵⁹ is alkalmaztak a palládiumkatalizált C-H aktiválási reakció megvalósítására.

Az előzőekben bemutatott reakciók magas hőmérsékleten játszódnak le (100-130 °C) és több ekvivalens oxidálószer igényelnek. A C-H aktiválási reakciók megvalósítása során az egyik legnagyobb kihívást az jelenti, hogy hogyan lehet hatékonyan megvalósítani a kapcsolási reakciókat enyhe körülmények között. Az enyhe kifejezés legtöbbször a 20-50°C közötti tartományban kivitelezett reakciókra utal. Az orto acilezési reakciók közül elsőként Ge és munkatársai számoltak be szobahőmérsékleten is megvalósítható palládiumkatalizált C-H aktiválási reakcióról.¹⁶⁰ Munkájuk során aldehidek helyett keto-karbonsavak (**80**) segítségével dekarboxilatív úton állították elő a kívánt orto acilezett anilidszármazékokat (**81**) ammónium-peroxodiszulfátot használva oxidálószerként (36. ábra).

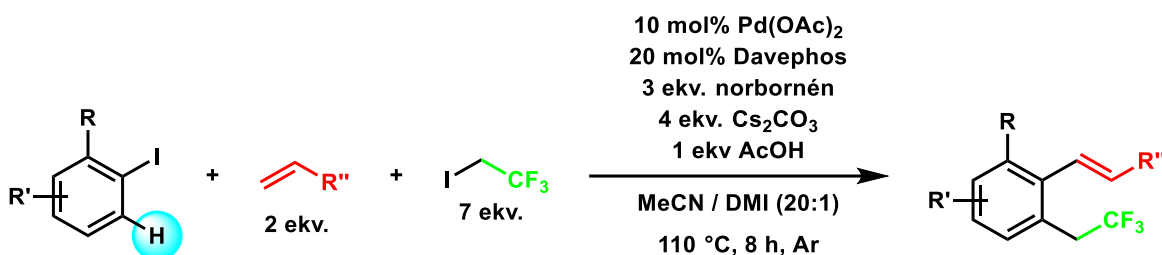


36. ábra Acetanilid acilezése keto-karbonsavakkal szobahőmérsékleten

Saját kutatásaink során a palládiumkatalizált orto acilezési eljárás megvalósításához olyan körülményeket kívántunk kidolgozni, amelynek segítségével a C-H aktiválási reakció már szobahőmérsékleten is hatékonyan lejátszódik. Ennek megvalósítására többféle megközelítést is alkalmaztunk.

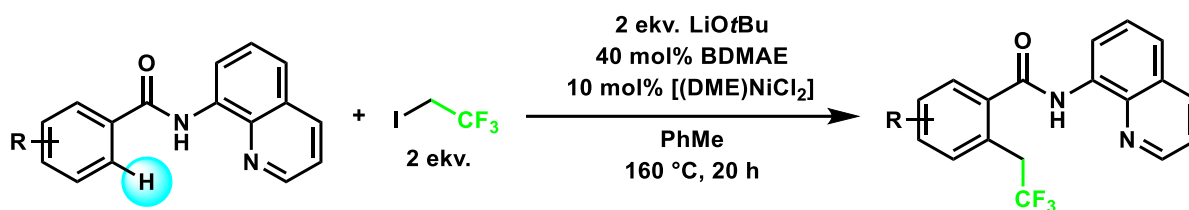
1.2.2. Trifluoretilezési reakciók C-H aktiváláson keresztül

A C-H aktiváláson keresztül megvalósított trifluoretilezési reakciók területén végzett kutatásaink előzményeként két irodalmi példa említhető, amelyben trifluoretill csoport beépítésére alkalmas direkt kapcsolási eljárás szerepel. Liu és munkatársai egy Catellani-reakción¹⁶¹ keresztül történő irányított trifluoretilezést valósítottak meg palládiumkatalizált kaszkád alkenilezés-orto-trifluoretilezési reakcióban.¹⁶² A reakció körülményei rendkívül összetettek (nagy számú reagens, kedvezőtlen sztöchiometria) és az átalakítás magas hőmérsékletet igényel (37. ábra).



37. ábra Aril-jodidok kaszkád Catellani-típusú alkenilezése-trifluoretilezése.

A másik példában szereplő bisz(2-dimetilaminoetil)éter (BDMAE) ligandum jelenlétében végzett nikkeltatalizált átalakítást Ackermann és munkatársai dolgozták ki.¹⁶³ Trifluoretill-forrásként ebben a reakcióban is trifluoretilljodidot használtak, azonban ebben az esetben a reakció szelektivitását kétfogú irányítócsoporthoz biztosította (38. ábra). A reakció erős bázis segítségével és csak igen magas, 160°C-os hőmérsékleten játszódott le. Az eljárást számos alkil-halogeniddal meg tudták valósítani, azonban a trifluoretill csoport bevitelére csak három példát mutattak be a szerzők.



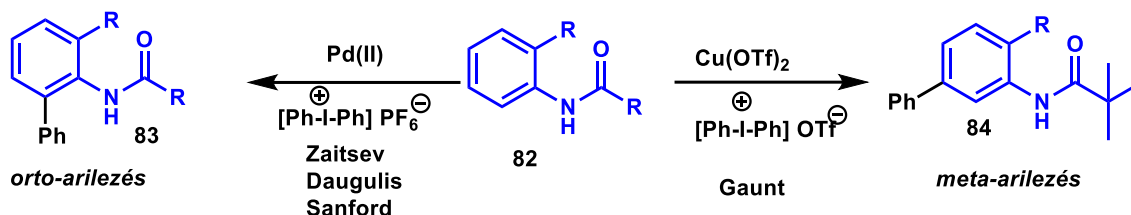
38. ábra Kétfogú irányító csappal rendelkező arének trifluoretilezése

Kutatócsoportunkban aromás és heteroaromás rendszerek C-H kötésen keresztül történő, enyhe körülmények között is nagy hatékonysággal megvalósítható trifluoretilezési reakcióit kívántuk megvalósítani, mivel ennek a fluoralkil csoportnak a beépítésére még nem elérhető hatékony szintetikus kémiai megoldás.

1.2.3. Diaril jodoniumsók alkalmazása reagensként

A hipervalens kötést tartalmazó jódvegyületek közül a diariljodóniumsókat, mint megnövekedett reaktivitással rendelkező vegyületeket közkedvelten alkalmazzák reagensként aril csoportok aromás rendszerekbe történő beépítésére, C-H aktiváláson keresztül. Az arilezési eljárásokhoz a szimmetrikusan szubsztituált diariljodóniumsókon kívül aril(mezitil)-jodóniumsókat is használnak, melyek szelektíven szolgáltatják az arilcsoportot a kapcsolási reakciókhoz, anélkül, hogy a meztill

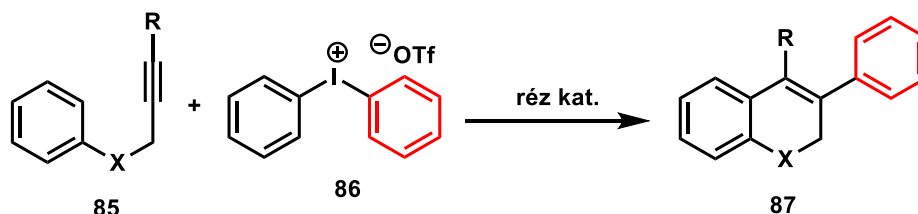
csoport beépüléséből származó szelektivitási probléma felmerülne. 2005-ben Sanford és munkatársai,¹⁶⁴ valamint Zaitsev és Daugulis¹⁶⁵ is bemutatták eljárásukat aromás vegyületek diariljodóniumsókkal palládiumkatalizátor jelenlétében végzett orto-arilezésére (39. ábra).



39. ábra Palládiumkatalizált orto és meta helyzetű C-H aktiválás diariljodóniumsóval

A diariljodóniumsókkal kivitelezett direkt kapcsolás érdekessége, hogy a katalizátor megválasztásával a reakció regioszelektivitása befolyásolható. Abban az esetben, amikor palládium helyett réz-triflát szerepel katalizátorként, pivalanilid szubsztátumok esetében a jodóniumsóból származó aril csoport a pivalanilid amid csoportjához képest meta helyzetben épül be a molekulába.¹⁶⁶ Gaunt és munkatársai a későbbi kutatásaik során megmutatták, hogy fenolszármazékok diariljodóniumsóval rézkatalizált reakcióban para-helyzetben lehet arilezni,¹⁶⁷ valamint az alkalmazott katalitikus körülmények között tiofén-származékokból ariltiofének állíthatók elő direkt kapcsolással.¹⁶⁸ A heterociklusos vegyületek közül, indolok jodóniumsókkal történő közvetlen funkcionálizálását szintén Gaunt és munkatársai oldották meg rézkatalizátorok alkalmazásával. A katalitikus átalakítás érdekessége, hogy a nem-szimmetrikus jodóniumsókkal történő arilezési reakció regioszelektivitása függ a hőmérséklettől. Az indolváz 70°C-on az alkalmazott körülmények között 3-as helyzetben, míg 35°C-on a 2-es helyzetben arileződik.¹⁶⁹

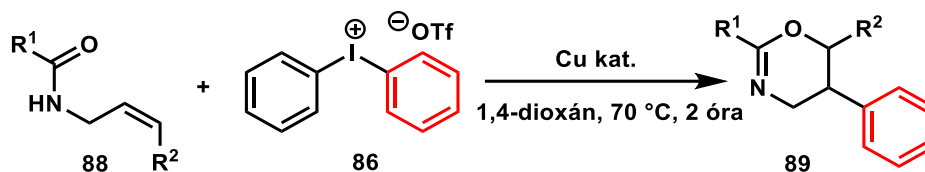
Az arilezési eljárásokon kívül a diariljodóniumsók alkalmas reagensek átmenetifém-katalizált arilezési-gyűrűzárási reakciók megvalósítására is, abban az esetben, ha egy molekulán belül alken, alkin vagy nitril funkciós csoport található egy nukleofil karakterű csoport közelében. Az átmenetifém-katalizátor és a diariljodóniumsó reakciójának eredményeként kialakuló elektrofil reagens a telítetlen kötést koordináció révén aktiválja, ami ezt követően a közelben levő nukleofillel reagál egy gyűrűzárási lépésben. Mivel ennek az aktiválás-gyűrűzárási elvnek a felfedezése az általunk választott első modellen történt ezért csak néhány hasonló, a mienkével közel egyidős irodalmi példát mutatnék be az átalakításra. Gaunt és munkatársai jodóniumsók (86) segítségével rézkatalizátor jelenlétében acetilén kötés aktiválásával elektrondús aromás rendszereken (85) végeztek karbociklizációt és így állítottak elő különbözőképpen szubsztituált dihidronaftalinszármazékokat (87).¹⁷⁰ (40. ábra)



40. ábra Gyűrűzárási reakció diaril-jodóniumsóval

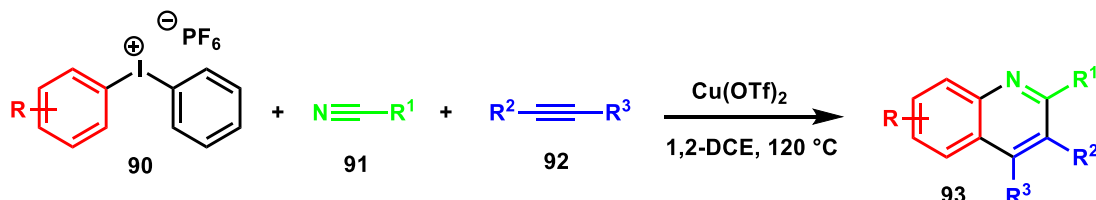
Allilamidokból (88) kiindulva, az előbbiekhöz hasonló körülmények között rézkatalizált átalakításban oxazinok (89) állíthatók elő. Ebben az esetben a jodóniumsóból (86) keletkező aril-réz(III) elektrofil az olefin kettős kötést aktiválja, amely megnövekedett elektrofilitással rendelkező

akceptor részként fogadja az amid csoport karbonil oxigénjének támadását. A folyamatban tehát C-C és C-O kötés kialakulásával járó arilezés-ciklizáció játszódik le.¹⁷¹ (41. ábra)



41. ábra Oxazínok előállítása gyűrűzárási reakcióban

Az arilezés-gyűrűzárási stratégia komplexitása növelhető acetilének (92) és nitrilek (91) diariljodoniumsók (90) és rézkatalizátorok jelenlétében végzett reakciójában. A Wang és munkatársai által felfedezett reakcióban a nitril funkciós csoport nitrogén atomjának arileződését követően imínium kation alakul ki, amelyik intermolekuláris reakcióban reagál a belső acetilénnel. A reakció eredményeként elektrofil karakterű vinil kation képződik és S_EAr reakcióban reagál a nitrogénhez kapcsolódó aril csoporttal. Így aril- és alkilnitrilből, fenilacetilénből és diariljodoniumsóból kiindulva, réz(II)-triflát katalizátor jelenlétében, változatos szerkezetű kinolinszármazékokat (93) tudtak előállítani (42. ábra).¹⁷²



42. ábra Kinolinok szintézise acetilénekből, nitrilekből és jodoniumsókból kiindulva

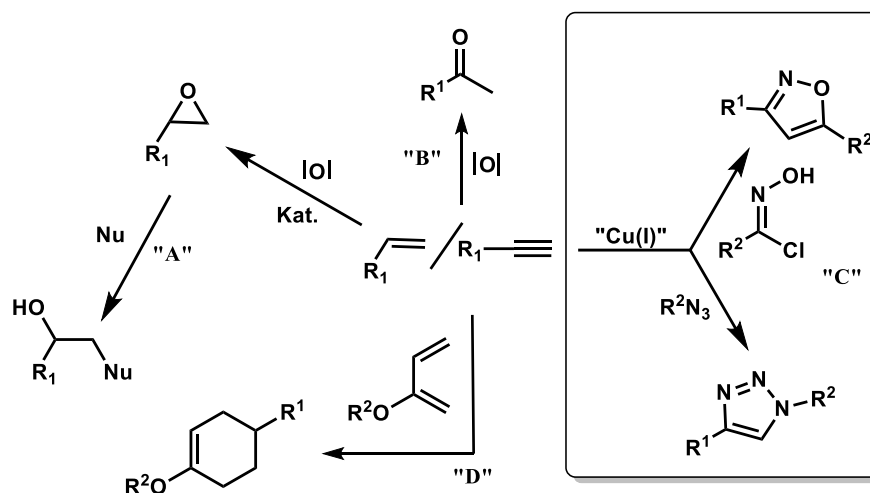
A nitril aktiváláson alapuló gyűrűzárási elvet a továbbiakban felhasználták policiklusos kinolinok,¹⁷³ kinazolinok,¹⁷⁴ tetrahidroakridinek¹⁷⁵ előállítására is.

Kutatásaink kezdetén a diariljodoniumsók alkalmazhatóságának lehetőségeit kívántuk felderíteni különös tekintettel a C-H aktiválási reakciókra és az átmenetifém-katalizált gyűrűzárási reakciókra. Ez utóbbi esetben egy teljesen új szerves kémiai átalakítás kidolgozására nyílik lehetőség.

1.3. Heterociklusos vegyületek szintézise acetilének cikloaddíciós reakcióban történő átalakításban

Kutatásaink során az elmúlt években alkinek rézkatalizált 1,3-dipoláris cikloaddícióival és arinek cikloaddíciós reakcióinak fejlesztésével foglalkoztunk. Ezekhez a tématerületekhez közvetlenül kapcsolódó és a kutatásaink kiindulópontját képező legfontosabb irodalmi előzményeket ismertettem ebben az alfejezetben.

A terminális acetilének és azidok között lejátszódó rézkatalizált 1,3-dipoláris cikloaddíció számos szintetikus alkalmazást nyert az elmúlt évtizedben. A reakció a Sharpless által bevezetett „klikk-reakciók” közé tartozik, amelyek jellemzői a nagyfokú szelektivitás, hatékonyság, a könnyen hozzáférhető kiindulási anyagok, a környezetbarát és kedvező reakciókörülmények valamint a kromatográfiás tisztítás mellőzése.¹⁷⁶ A „klikk-reakció” gyűjtőfogalom, amely számos kémiai átalakítást magában foglal. Ilyen reakciók az epoxidok (A) és aziridinek¹⁷⁷ feszült gyűrűjének felnyílása nukleofilekkel, az oxigén addíciója szén-szén kettős kötésre¹⁷⁸ (B), valamint a Diels-Alder reakciók¹⁷⁹ (D) és az 1,3-dipoláris cikloaddíciók¹⁸⁰ (C) (43. ábra).



43. ábra A klikk reakciók típusai

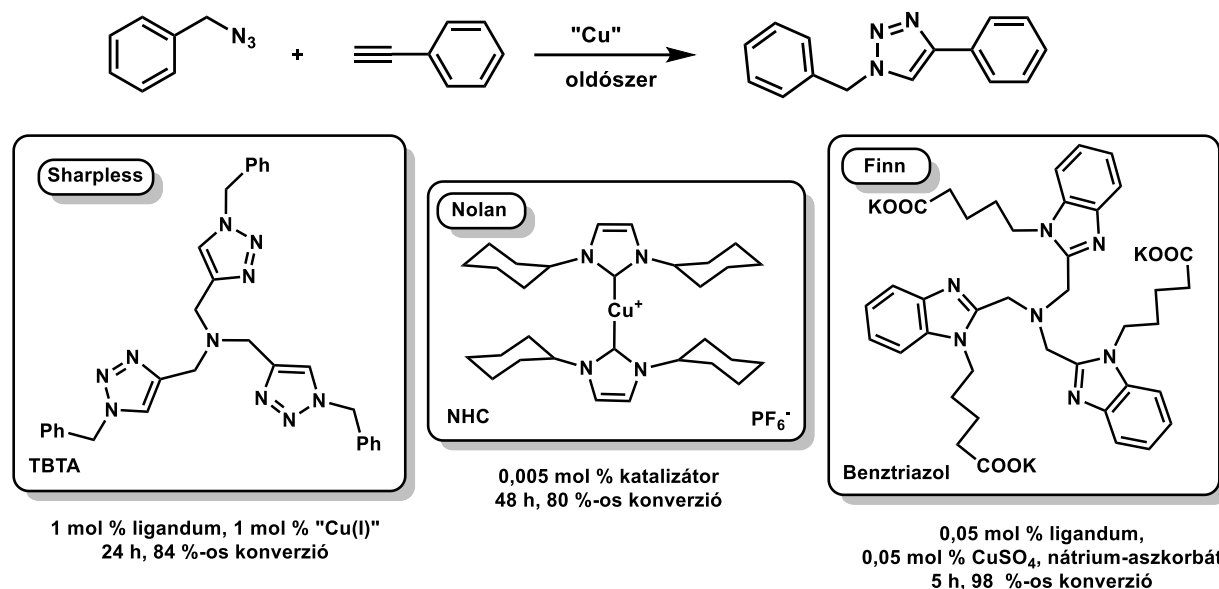
Leggyakrabban a „klikk-kémia” elnevezést az azidok és terminális acetilének között lejátszódó 1,3-dipoláris cikloaddícióra használják. Az eredeti reakciót Rudolf Huisgen írta le 1961-ben.¹⁸¹ A cikloaddíciós reakció magas hőmérsékleten (80-120°C-on) 1,4 és 1,5 helyzetben szubsztituált triazolok 1:1 arányú keverékét adja.

A reakció megfelelő katalizátor alkalmazásával regio szelektívvé tehető, mivel réz(I)-vegyületek jelenlétében kizárólag az 1,4-szubsztituált regioizomer keletkezik. Az azidok és acetilének réz(I)-sók által katalizált reakciójáról egymástól függetlenül számolt be Sharpless¹⁸² és Meldal¹⁸³ kutatócsoportja 2002-ben. A reakcióhoz szükséges réz(I)-sót általában réz(II)-szulfát nátrium-aszkorbát segítségével történő *in situ* redukciójával generálják. Megfelelő ruténium-komplexe alkalmazásával az 1,5-ös helyzetben szubsztituált regioizomer szelektív szintézise¹⁸⁴ is megvalósítható.

Az azidok és alkinek között lejátszódó rézkatalizált cikloaddíció mára már kiemelkedő, stratégia fontosságú átalakítássá vált. Számos biológiai és gyógyszeripari alkalmazásuk létezik, ugyanis a triazol gyűrű stabilitása és a peptid-kötéshez való hasonlósága alkalmassá teszi triazol gyűrűt tartalmazó peptidok és oligoszacharidok^{185,186} előállítására és ezt követően biológiai célú felhasználására. A reakció alkalmas dendrimerek,^{187,188} műanyagok,^{189,190} folyadékkristályok¹⁹¹ és fluoreszcens jelzőmolekulák szintézisére is.¹⁹²

A katalitikus átalakítás kiemelkedő jelentőségének köszönhetően a felfedezését követően számos fejlesztés történt a katalizátorok hatékonyságának növelésére. A nagy reaktivitással rendelkező katalizátorok alkalmazásával alacsonyabb katalizátortöltés mellett is megvalósíthatóak az átalakítások. Ennek következtében a termékek fémszennyeződése jelentős mértékben csökkenthető. Az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióhoz használt réz(I)-katalizátorok aktivitása befolyásolható ligandumok hozzáadásával. A ligandumok stabilizálhatják a réz(I)-sókat az oxidációval szemben, növelhetik a katalizátorok oldhatóságát, valamint az elektronikus és szterikus sajátágaik révén jelentősen befolyásolhatják a katalizátor aktivitását, ezáltal a reakciókhoz használt katalizátormennyiség jelentős mértékben csökkenthetővé válik. Sharpless és munkatársai triazol alapú ligandumok segítségével rendkívül hatékony rézkatalizátort dolgoztak ki a klikk-reakcióhoz.¹⁹³ A trisz(benziltriazolilmetil)-amin (TBTA) kiváló ligandumnak bizonyult a reakcióhoz mivel ^tBuOH:víz oldószerelegyenben 1 mol% réz(I)-só és ligandum jelenlétében sikerült enyhe körülmények között kivitelezniük a cikloaddíciót. Finn és munkatársai trisz-(2-benzimidazolilmetil)-amin típusú

ligandumok jelenlétében már 0.05 mol% rézkatalizátor jelenlétében, 25°C-on tudták megvalósítani a klikk-reakciót.¹⁹⁴ Nolan és munkatársai, NHC-Cu komplexek nagyfokú reaktivitásáról számoltak be.¹⁹⁵ Az általuk használt katalitikus rendszer már 50 ppm-es mennyiségben is képes teljes átalakításra. Az oldószermentes közegben ilyen kis mennyiségű katalizátor jelenlétében hosszabb (48 óra) reakcióidő és magasabb hőmérséklet (40-50°C) szükséges.



44. ábra Hatékony katalizátorok CuAAC reakcióhoz

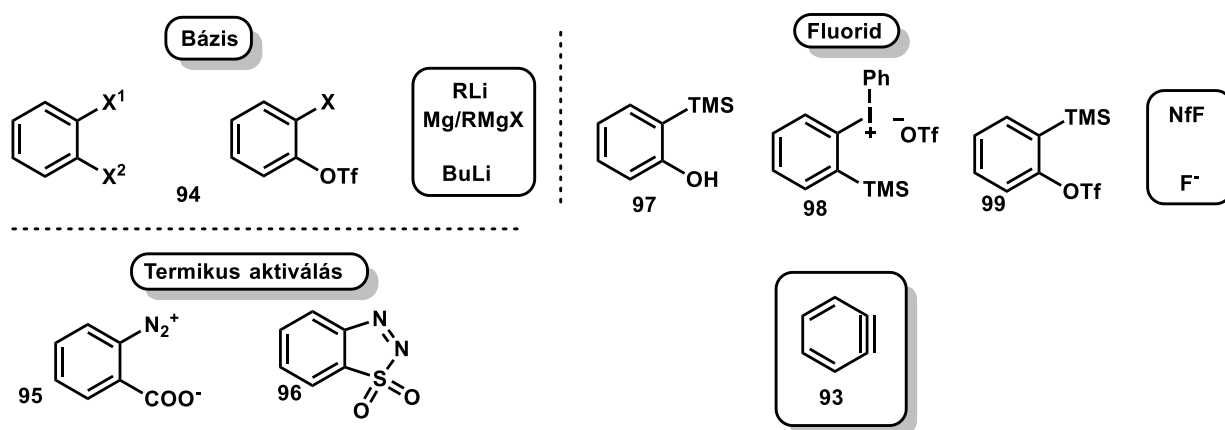
Az azid-alkin cikloaddíciós reakció fejlesztésére irányuló kísérleteink során új katalitikus rendszer fejlesztését tűztük ki célul, amelynek segítségével az előzőekben ismertetett katalizátorrendszereknél egyszerűbb komplexekkel még hatékonyabban lehet megvalósítani a triazolok szintézisét, amivel tovább csökkenthető a termékek réztartalma.

A nagyhatékonyságú homogén katalizátorok alkalmazásán kívül, heterogén rézkatalizátorok segítségével is csökkenthető a fémszennyeződés mértéke. A homogén katalitikus folyamatok fejlesztésével párhuzamosan mindig megindul a heterogén vagy hordozóra leválasztott átmenetifém-katalizátorok jelenlétében kivitelezett reakciók kidolgozása is. Ennek megfelelően számos irodalmi példa létezik heterogén rézkatalizátorok CuAAC reakcióban történő alkalmazására is, melyek közül említést érdemelnek a csontszén,¹⁹⁶ polimer,¹⁹⁷ biopolimer,¹⁹⁸ zeolit,¹⁹⁹ szilika^{200,201} alumínium oxihidroxid²⁰² valamint vas nanorészecske hordozóra rögzített rézkatalizátorok.²⁰³ A heterogén rézkatalizátorok általános előnyös tulajdonsága, hogy a reakciókat követően egyszerű szűréssel könnyen szétválaszthatóak a többi komponenstől, és legtöbb esetben ezek a katalizátorok újrahasznosíthatóak. A heterogén katalizátorok alkalmazásának további előnyös tulajdonsága a keresztkapcsolási reakciónál is említésre került. Alkalmazásukkal a rézkatalizált cikloaddíciós reakciók esetében is jelentősen csökkenthető a szerves termékek átmenetifém-szennyezőinek mértéke, ami gyógyszerkémiailag szempontból jelentős.

Ezen a területen végzett saját kutatásainkban vizsgáltuk egy általunk kifejlesztett, keresztkapcsolási reakciókban katalizátorként korábban már használt Cu/Fe kétfémes rendszer alkalmazhatóságát a cikloaddíciós reakciókban. Szem előtt tartottuk az újrahasznosíthatóság kérdését illetve a triazolok réztartalmának csökkentésének lehetőségét.

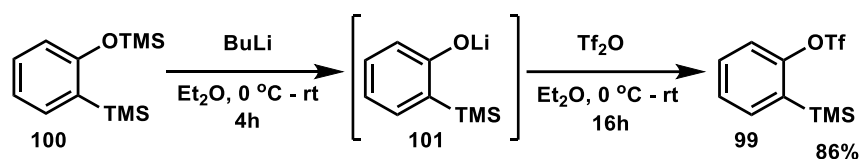
1.4. Cikloaddíciós reakciók dehidrobenzollal

A benzolból formálisan két hidrogén elvételével keletkező dehidrobenzol (**93**) létezését már a 40-es években feltételezték²⁰⁴ majd ezt követően vizsgálták előállíthatóságát és reaktivitását.^{205,206,207,208} A hatos gyűrűben jelenlévő hármass kötés következtében a ciklusos molekula tulajdonságai jelentősen különböznek a nyíltláncú alkinektől. A gyűrűfeszültségnek köszönhetően az arin típusú molekulák nagyfokú reaktivással rendelkeznek, ezért nem izolálhatóak. A szerves kémiai átalakításban történő felhasználásukhoz mindig *in situ* előállításuk szükséges különböző prekursorokból. A kutatások során számos olyan molekula szintézisét valósították meg, amelyek prekurzorként alkalmasak az arin generálásra (45. ábra). Halogénszármazékokból (**94**) erős bázis (Li, Mg vegyületek) hatására képződő aril anionon keresztül,^{206,209} antranilsav diazotálásával előállított diazónium-karboxilátokból (**95**)²¹⁰ és benzotiadiazol-dioxidból (**96**) pirolízissel, termikus aktiválással magasabb hőmérsékleten keletkezik a reaktív intermedier.^{211,212}



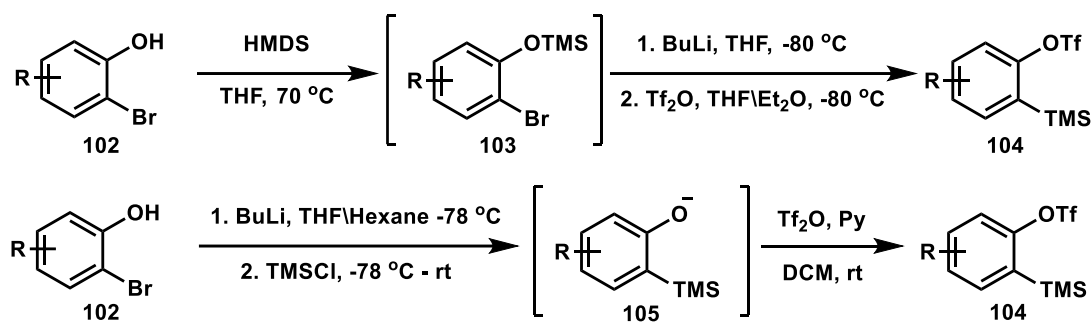
45. ábra Arin előállítására alkalmas prekursorok

Enyhe körülmények között, fluorid ionok hatására olyan feniltrimetilszilán-származékokból (**97-99**) lehet generálni az arint, amely orto helyzetben jó távozócsoportot tartalmaz.^{213, 214} Napjainkban a legszélesebb körben alkalmazott arin prekurzor a Kobayashi által kifejlesztett orto-TMS-feniltriflát (**99**).²¹⁵ A prekurzor eredeti előállítása 2-trimetilszilil-O-TMS-fenolból (**100**) történt két lépésben (46. ábra).



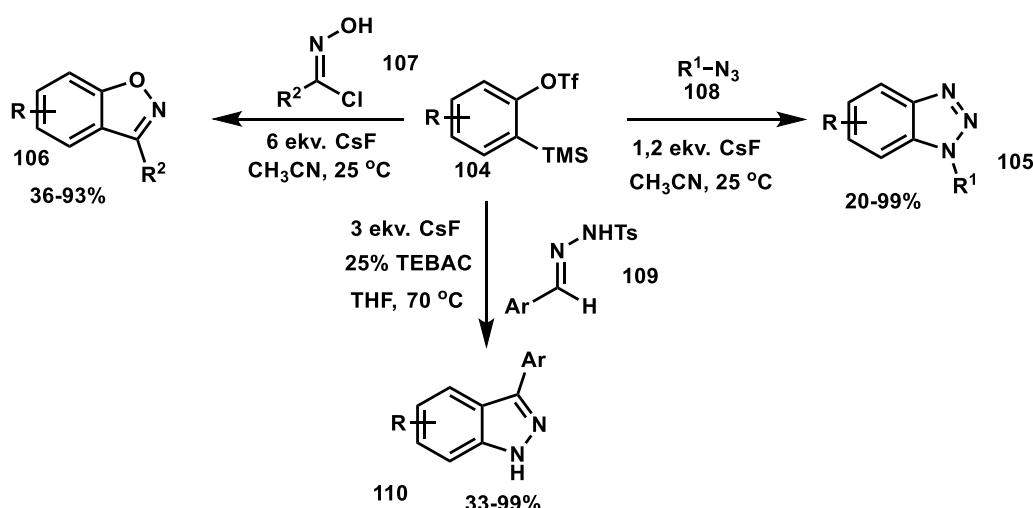
46. ábra Triflát prekurzor szintézise és alkalmazása Diels-Alder reakcióban

A későbbiek során új szintézisek is megjelentek a prekurzor előállítására. Ezekben a szintézisekben 2-brómfenolból (**102**) kiindulva lehetőség nyílik a többlépéses szintézis „egy-üst” körülmények közötti megvalósítására is (47. ábra).^{216, 217}



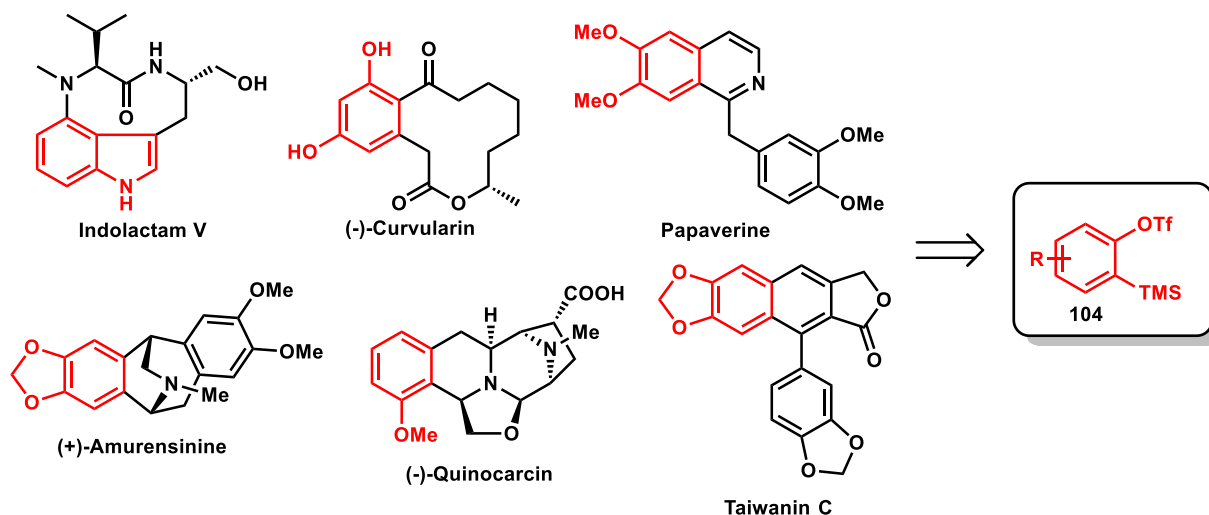
47. ábra Triflát prekursorok szintézise 2-brómfenol származékokból

A Kobayashi-féle prekursor felhasználásával lehetővé vált enyhe körülmények között, fluorid ionok jelenlétében az arinok *in situ* előállítása. Mivel a korábbi módszerek erélyes körülmények és erős bázisok jelenlétét igényelték, ezért az új prekursor számos új lehetőséget kínált és változatos szintetikus utat nyitott meg. Diels-Alder reakciókban különböző diénekkal karbo- és heterociklusos vegyületeket állítottak elő,²¹⁸ 1,3-dipólokkal cikloaddíciós reakcióban pedig kondenzált heterociklusos vegyületek szintézise valósítható meg.²¹⁹ Ezen belül, azidokkal (**108**) reagáltatva a prekuzort (**104**) benzotriazolokat (**105**),²²⁰ hidroximoil-kloridok (**107**) alkalmazásával benzizoxazol (**106**) származékokat,²²¹ továbbá tozilhidrazonokból (**109**) kiindulva indazolvázas (**110**) vegyületeket lehet jó termeléssel előállítani (48. ábra).²²²



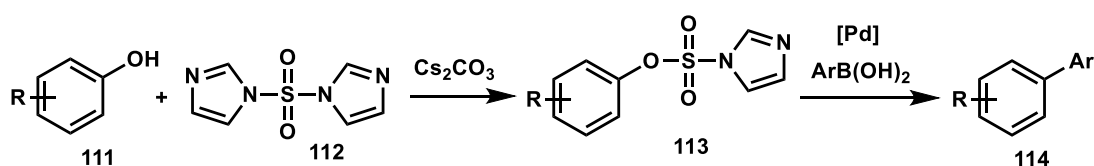
48. ábra A triflát prekursor 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói

A változatos heterociklusos vázak felépítésén túl, a trimetilszilil-feniltriflát alapú arin prekursorok (**104**) széleskörű alkalmazhatóságát bizonyítja, hogy elterjedten használják komplex szerkezetű természetes vegyületek totálszintézisében is (49. ábra).^{223,224}



49. ábra Természetes vegyületek és gyógyszerhatóanyagok szintézise TMS-feniltriflát alapú arin prekursorból kiindulva

Az imidazilátok (113) keresztkapcsolási reakciókban jó alternatívát kínálnak az elterjedtebben használatos triflátok alkalmazására. Ez utóbbiak oxidatív addíciós készsége jelentős, ezért a jodidokhoz hasonló reaktivitás jellemzi ezeket a vegyületeket. A nagy reaktivitás azonban sok esetben instabilitást, túlzott érzékenységet okozhat, ami problémát jelenthet egyes szubsztátumok alkalmazásánál. A triflát csoport kialakításánál használatos triflálószerrek drágák, és használatuk körütekintést igényel. További hátrányos tulajdonsága a triflátoknak, hogy a kapcsolási reakciók során keletkező melléktermékeket (szulfonsavak és észterek) potenciálisan genotoxikus anyagoknak tartják.^{225,226} Ezek a hátrányos tulajdonságok esetleg korlátozhatják a triflátok gyógyszeripari alkalmazását. A triflátok használatában rejlő problémákra jelentett megoldást az imidazilát csoport²²⁷ alkalmazása Suzuki reakcióban (50. ábra).²²⁸ Ezeket a vegyületeket a megfelelő fenolszármazékokból (111) bázikus közegben SDI (112) felhasználásával lehet előállítani. Albaneze-Walker és kutatócsoportja megmutatta, hogy az imidazilátok (113) közel azonos reaktivással rendelkeznek, mint a triflátok a boronsavakkal megvalósított C-C kötés kialakítására alkalmas palládiumkatalizált átalakításban.



50. ábra Aril-imidazilátok szintézise és alkalmazása Suzuki reakcióban

Az előzőekben röviden összefoglalt irodalmi eredményekre építve saját kutatásaink során a trimetilszilil-feniltriflát arin prekursor továbbfejlesztésén dolgoztunk. Olyan reagens kifejlesztését kívántuk megvalósítani, amely a triflát távozócsoport helyett imidazilátot tartalmaz és alkalmas arin generálására enyhe körülmények között is.

2. Saját eredmények

2.1. Palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók vizsgálata

2.1.1 Acetilének kapcsolási reakciói – A Sonogashira reakció

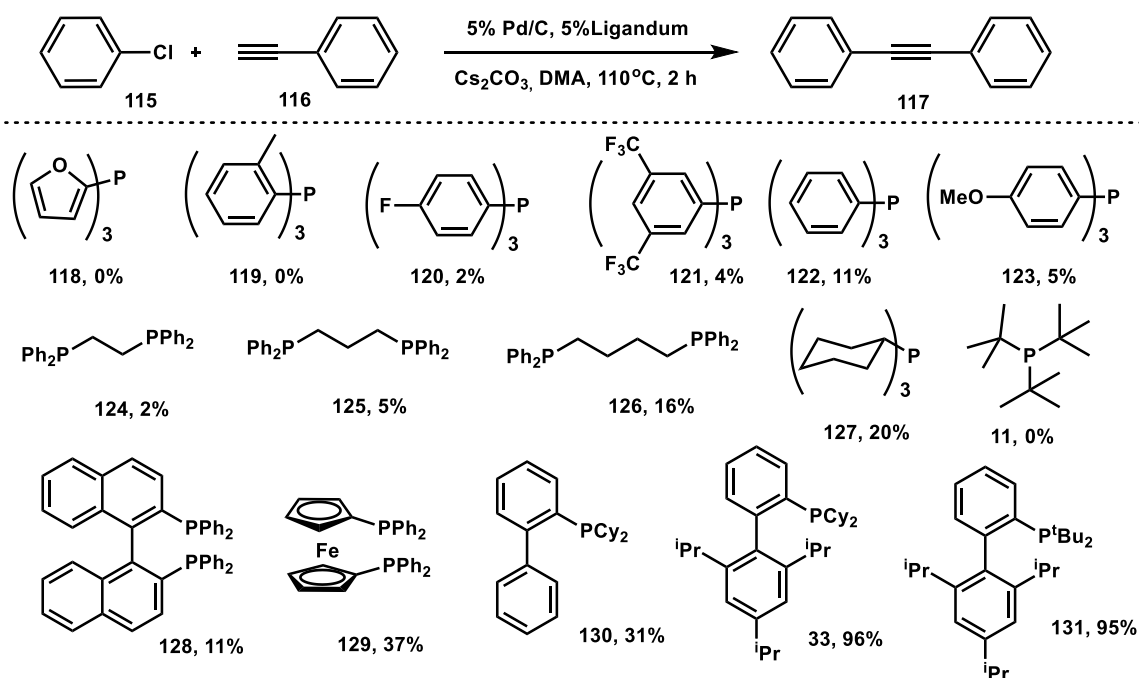
A Sonogashira reakciót széles körben alkalmazzák szerves szintézisekben acetilénszármazékok előállítására. Aril-halogenidek és terminális acetilének között lejátszódó reakcióban palládium- és rézkatalizátorok együttes alkalmazásával alakítható ki új szén-szén kötés. Aril-halogenidként leggyakrabban jód- vagy brómvegyületeket alkalmaznak fokozott reakciókészségük miatt. Az aril-kloridok kevésbé reaktívak, azonban könnyebb és gazdaságosabb hozzáférhetőségük miatt alkalmazásuk előtérbe kerülhet. A kapcsolási reakciók sebessége jelentősen növelhető a katalizátor, az oldószer, a ligandum és a jelen levő bázis megfelelő megválasztásával.

A reakcióhoz szükséges réz segédkatalizátor szerepe még napjainkban sem teljesen tisztázott. Számos kutatócsoport vizsgálja a rézmentes körülmények között kivitelezett Sonogashira kapcsolási lehetőségeit annak érdekében, hogy visszaszorítsák a réz alkalmazásakor lejátszódó mellékreakciókat. Az elmúlt évtizedben számos olyan kutatás indult meg a Sonogashira reakcióval kapcsolatban, amelyek az átalakítás rézkatalizált megvalósítását célozzák meg. A palládium hozzáadása nélkül kivitelezett kapcsolási reakciók mind elméleti mind pedig gyakorlati szempontból fontos kérdéseket vetnek fel a mechanizmust, a gazdaságosságot és a reprodukálhatóságot illetően.

Kutatócsoportunkban az elmúlt években a fent említett szempontokat, lehetőségeket, problémákat és előnyöket figyelembe véve a Sonogashira reakcióban rejlő szintetikus lehetőségek feltérképezésével foglalkoztunk és foglalkozunk jelenleg is.

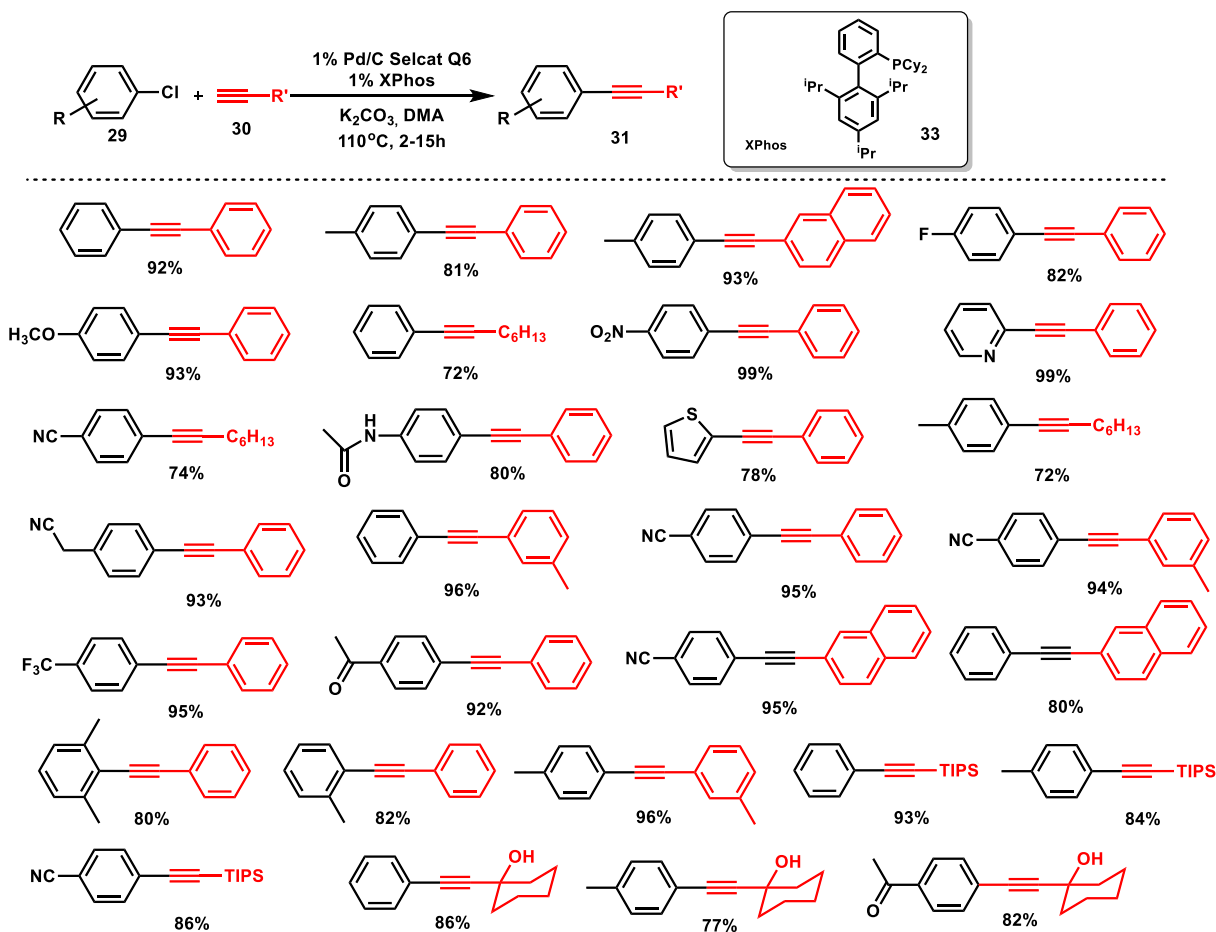
2.1.1.1. Aril kloridok Sonogashira kapcsolása

Kutatásaink során elsőként aromás klórvegyületek terminális acetilénkel történő Sonogashira kapcsolását vizsgáltuk. A reakció megvalósítása napjainkban is problémát jelent, és rendkívül nagy az igény olyan hatékony eljárások kifejlesztésére, amelyekben a könnyebben hozzáférhető és olcsóbb aril-kloridok szerepelnek a kapcsolási reakciók kiindulási anyagaiként. Vizsgálataink során számos oldószert, ligandumot, bázist és palládium forrást vizsgáltunk különböző hőmérsékleten kivitelezett reakciókban, réz segédkatalizátor jelenlétében és jelenléte nélkül. Munkánk során olyan eljárást dolgoztunk ki, amely lehetővé teszi az aril-kloridok hatékony Sonogashira kapcsolását. A reakcióban a ligandum megválasztása kulcsfontosságúnak bizonyult. Elsőként számos triaril (**118-123**) és trialkilfoszfán (**127**, **11**) aktivitását vizsgáltuk klórbenzol (**115**) és fenilacetilén (**116**) Sonogashira reakciójában, de ezek a ligandumok nem eredményeztek kiemelkedő konverziót (*51. ábra*). Az előzőekhez hasonlóan a kétfogú ligandumok (dppe (**124**), dppp (**125**), dppb (**126**), BINAP (**128**), dppf (**129**)) sem bizonyultak alkalmasnak a katalitikus átalakításhoz. Az áttörést a Buchwald-féle bifenil-alapú ligandumok hozták. Ezek a nagy térigényű speciális ligandumok lehetővé tették, hogy az átalakulás nagyobb konverzióval játszódjon le. JohnPhos (**130**) esetében még csak 31%-os konverziót értünk el, azonban a bifenil részleten ⁱPr csoportokat hordozó XPhos ligandumokkal (**33**, **131**) már közel teljes konverziót lehetett elérni. A reakció optimalizálása során megállapítottuk, hogy 1 mol% ligandum és 1 mol% palládium elegendő a reakció teljessé tételéhez 110°C-on 3 óra alatt. Oldószerként *N*, *N*-dimetilacetamidot használtunk, bázisként pedig a K₂CO₃ bizonyult a legmegfelelőbbnek. A reakció különlegessége, hogy az átalakításhoz nem szükséges réz(I) segédkatalizátor, sőt annak jelenléte jelentősen csökkenti a kapcsolás hatékonyságát.



51. ábra Ligandumok hatékonyságának összehasonlítása klórbenzol és fenilacetilén palládiumkatalizált kapcsolásában

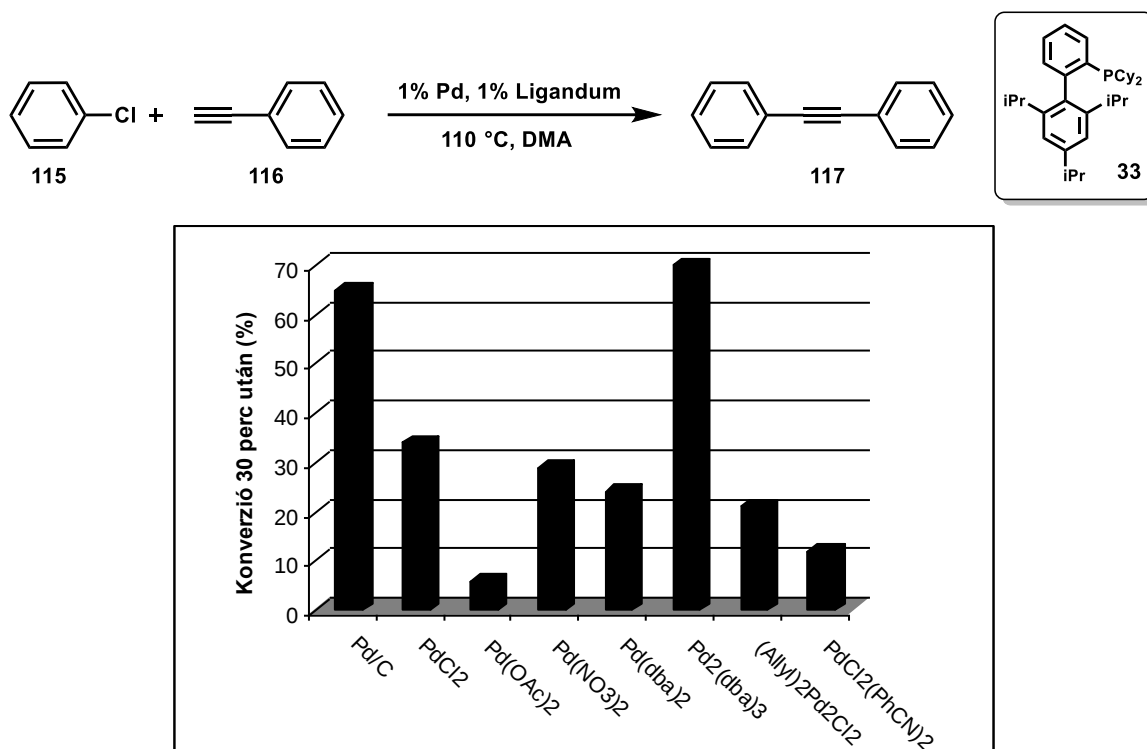
Vizsgálataink megmutatták, hogy már 0.5 mol% CuI teljes mértékben gátolja a katalitikus folyamatot (0% konverzió). A kapcsolási reakció kiterjesztheségét 6 féle acetilén (30) és 14 féle aril-klorid (29) összesen 29 féle kombinációjában mutattuk be (52. ábra, 2-15 óra, 72-99% kitermelés).



52. ábra Aril-kloridok Sonogashira kapcsolása

A kapcsolásokhoz használt aril-kloridok (**29**) aromás csoportján különböző elektronküldő és elektronszívó szubsztituensek foglaltak helyet, és minden esetben jó termeléssel lehetett izolálni a megfelelő acetilénszármazékokat (**31**). A kapcsolási reakciót nem befolyásolta az orto szubsztituensek jelenléte sem, mivel 2,6-dimetilklórbenzol esetében is 93%-os termeléssel kaptuk meg a fenilacetilénnel kapcsolt terméket 2 óra reakcióidőt követően. Abban az esetben, ha aromás acetilének helyett alifás acetiléneket vagy szililacetilént használtunk a teljes konverzió eléréséhez hosszabb, 6-15 óra reakcióidő volt szükséges.¹

A Pd/C katalizátor aktivitását összevetettük néhány, homogén katalitikus átalakításban gyakran használt palládiumforrás aktivitásával. Az eredmények azt mutatták, hogy egyedül a Pd₂dba₃ katalizátor rendelkezik hasonló aktivitással, mint a Pd/C katalizátorhoz (53. ábra).



53. ábra Pd/C-vel és homogén palládiumkatalizátorokkal kivitelezett kapcsolási reakciók

Az eljárás értékét tovább növeli, hogy a katalizátorként alkalmazott palládium a reakció végén visszanyerhető és újrahasznosítható minimális aktivitásvesztés mellett. A Pd/C katalizátorokkal kivitelezett keresztkapcsolási reakciók általában nem heterogén katalitikus folyamatok. Minden esetben számolni kell a palládium leoldódásával, és azzal a ténnyel, hogy a reakciók oldat fázisban mennek végbe a leoldódott katalizátor közreműködésével. Az aromás-kloridokkal elvégzett Sonogashira kapcsolás esetében is vizsgáltuk a feltételezett homogén katalízis létjogosultságát. A Pd/C-t tartalmazó reakcióelegyet 10 perc reakcióidőt követően forrón szűrtük, a szilárd hordozótól mentes szűrletet tovább melegítettük, és az idő előrehaladtával vizsgáltuk az összetétel változását. A vizsgálatok kimutatták, hogy az átalakulás a Pd/C eltávolítását követően is végbemegy, ami arra utal, hogy a hordozó felszínéről palládiumkatalizátor oldódott le.

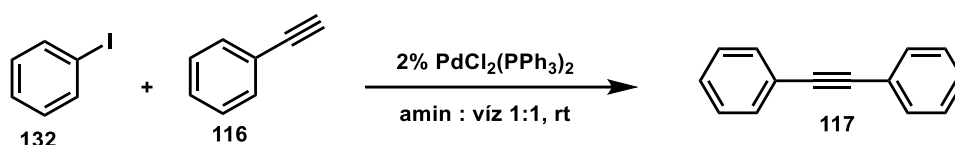
A leoldódás természetes jelenség a keresztkapcsolási reakciók esetében, azonban a teljes konverziót követően a leoldódott palládium újból adszorbeálódik a hordozó felületére. Ez a jelenség

¹ Komáromi A, Novák Z. *Chem. Commun.* **2008**, 40, 4968-4970

lehetővé teszi, hogy a katalizátor többször is újrahasznosítható legyen. Az általunk vizsgált kapcsolás esetében is sikeresen újrahasznosítottuk a Pd/C katalizátort, azonban a hatodik felhasználás során már 24 óra reakcióidőre volt szükség a teljes konverzió eléréséig, az első felhasználás során szükséges 2 órával szemben. Ez a tapasztalat azt mutatja, hogy feltételezhetően a katalizátor egy része végleg leoldódott a hordozó felszínéről, illetve, hogy az adszorpció következtében a felszínen levő palládiumszemcsék mérete megnövekedett, ezáltal aktivitásuk csökkent.

2.1.1.2. Aril-jodidok rézmentes körülmények között megvalósított Sonogashira kapcsolása

. A Cu(I) segédkatalizátor jelenléte elősegíti a terminális acetilének dimerizációját, melynek eredményeként butadiin-származékok nagyobb mennyiségben jelenhetnek meg a reakcióelegyben. Réz-(I) segédkatalizátor nélkül kivitelezett palládiumkatalizált Sonogashira reakciókban az acetilének homokapcsolásának mértéke visszaszorítható, ezért munkánk során vizsgáltuk a Sonogashira reakció megvalósíthatóságát rézmentes körülmények között.



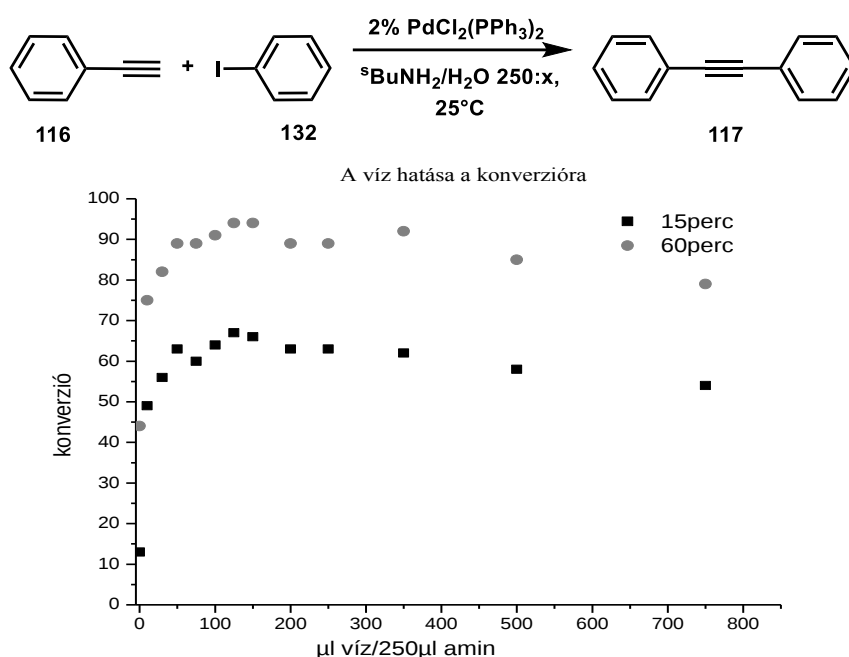
Sor	Amin	Konv., % (15 perc)	Konv., % (30 perc)	Konv., % (45 perc)	Konv., % (60 perc)	Konv., % (90 perc)
1	DIPEA		0			0
2	TEA		6			23
3	Cy ₂ NMe		0			0
4	Bu ₃ N		0			0
5	Pr ₃ N		0			0
6	DABCO	15	34	44	49	60
7	Et ₂ NH		9			27
8	Pr ₂ NH		30			51
9	Bu ₂ NH		0			0
10	ⁱ Bu ₂ NH		0			11
11	Hex ₂ NH		0			0
12	Cy ₂ NH		7			21
13	DIPA	38	63	85	96	100(84)*
14	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin	28	36	40	46	49
15	Morfolin		0			0
16	Pirrolidin		33			55
17	N-Metilpiperazin		47			71
18	1-Metilimidazol		0			0
19	ⁱ PrNH ₂	0	4	11	22	31
20	PrNH ₂	44	75	83	94	100(86)*
21	BuNH ₂	44	65	78	89	100
22	^s BuNH ₂	46	72	87	94	100(99)*
23	ⁱ BuNH ₂	34	54	73	78	100
24	^t BuNH ₂	39	62	77	85	96(93)*
25	CyNH ₂	33	64	81	91	100(96)*

1. táblázat Aminok vizsgálata rézmentes Sonogashira kapcsolásban (* Izolált termék)

A réz(I)-sók nélkül kivitelezett Sonogashira reakcióra számos példa található az irodalomban. Ezeknek az eljárásoknak a közös vonása, hogy mindegyikben amin típusú bázist alkalmaznak. Kutatásaink során 25 különböző amint próbáltunk ki oldószerként jódbenzol (132) és fenilacetilén (116) kapcsolási reakciójában 2% PdCl₂(PPh₃)₂ komplex jelenlétében. Megállapítottuk, hogy primer

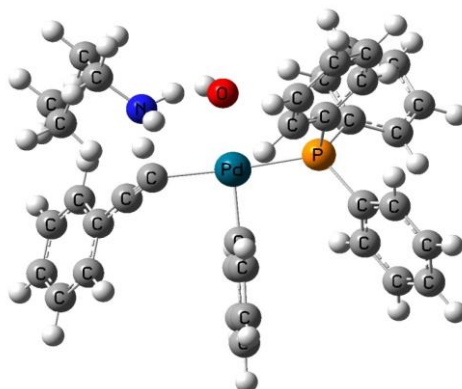
aminok és víz jelenlétében 25 °C-on 90 perc alatt teljes konverzióval lejátszódik a reakció, és jó termeléssel izoláltuk a difenilacetilént (**117**) (1. táblázat 19-25 sorok, 89-99%). Szekunder és tercier aminok közül egyedül a diizopropilamin (DIPA, 13. sor) adott teljes konverziót, míg a többi szerves bázis jelenlétében a kapcsolási reakció nem, vagy csak nagyon alacsony konverzióval játszódott le.

Kutatásaink során bizonyítottuk, hogy a víz jelenléte erőteljesen növeli a palládium katalitikus aktivitását, mivel vízmentes közegben a jódbenzol (**132**) és fenilacetilén (**116**) közötti reakció 2% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ komplex jelenlétében rézmentes körülmények között adott idő alatt csak kisebb konverzióval játszódott le (54. ábra). Vízmentes *szek*-butilaminban 15 perc után 13%-os konverziót ért el a kapcsolás, majd a 250 μl aminhoz 10 μl vizet adva a konverzió 49%-ra növekedett. A víz mennyiségének növelésével a reakciósebesség tovább növelhető, azonban 125-250 μl víz jelenlétében a konverzió eléri a maximumot, majd a víz-amin térfogatarány további növelésével kismértékű konverziócsökkenés tapasztalható.



54. ábra Víz hatása a reakció lefutására

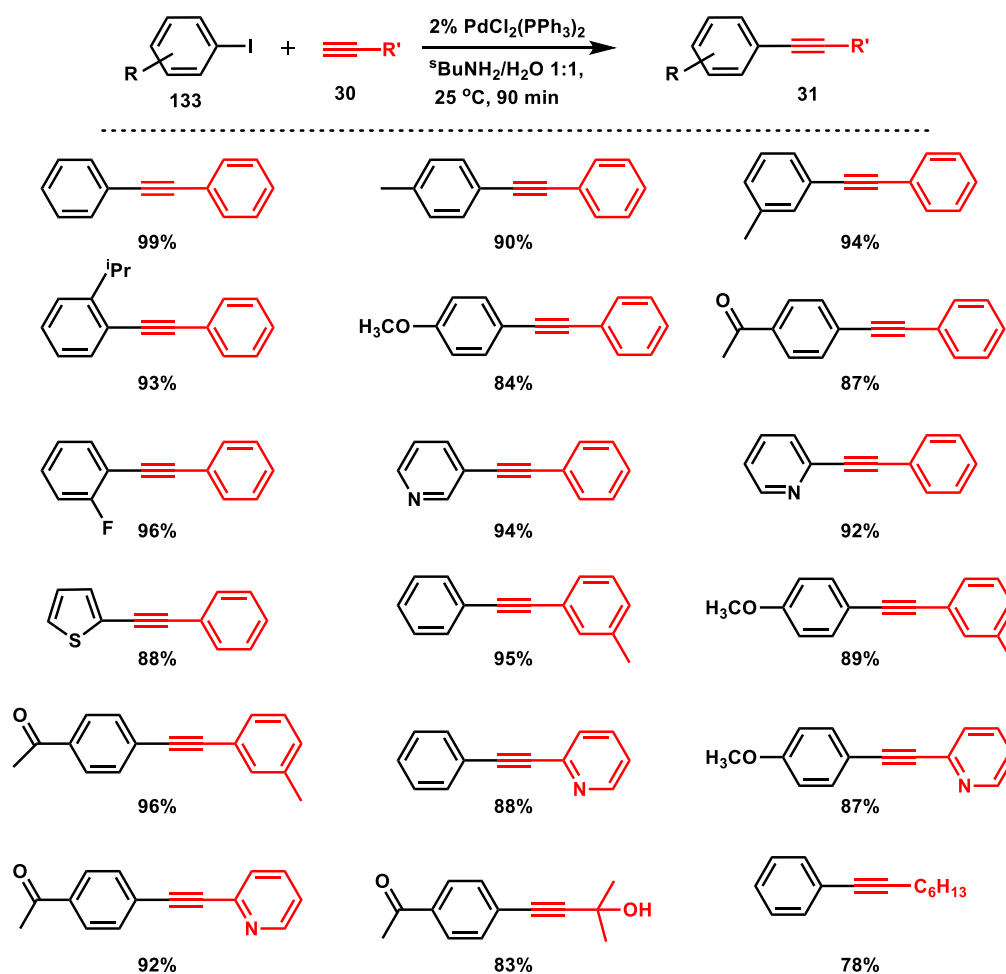
A víz reakciósebesség növelő hatását együttműködésben végzett elméleti kémiai számítások segítségével próbáltuk magyarázni. Feltételezésünk szerint a palládiumkomplexe a halogenidion a víz jelenlétében hidroxidionra cserélődik.



55. ábra Számított átmeneti állapot a terminális acetilén hidroxid ion és primer amin asszisztált intramolekuláris hidrogéntranszfer deprotonálódására

A hidroxidion képes hidrogénhidas kölcsönhatást kialakítani az aminnal, ezáltal kedvezőbbé teszi a deprotonálódáson keresztül kialakuló etinil-palládium intermedier keletkezését. Az átmeneti állapot elrendeződése magyarázatot is adhat az aminok szerkezetének reakciósebességre gyakorolt hatására, mivel szterikus okok miatt csak a primer aminok tudnak a feltételezett átmeneti állapotnak megfelelő szerkezet kialakítására (55. ábra).

Az optimalizálást követően a kapcsolási reakció kiterjeszthetőségét vizsgáltuk különböző aril-jodidok (**133**) és terminális acetilének (**30**) reakciójában. Szubsztrátként elektronküldő és elektronszívó csoportokat tartalmazó aromás valamint heteroaromás jodidokat (tiofén és piridin) használtunk a különböző aromás, heteroaromás és alifás terminális acetilénekkel elvégzett kapcsolási reakciókhoz. Munkánkban ebben a részében 18 különböző belső acetilént (**31**) állítottunk elő 78-99% izolált termeléssel (56. ábra).^{II}

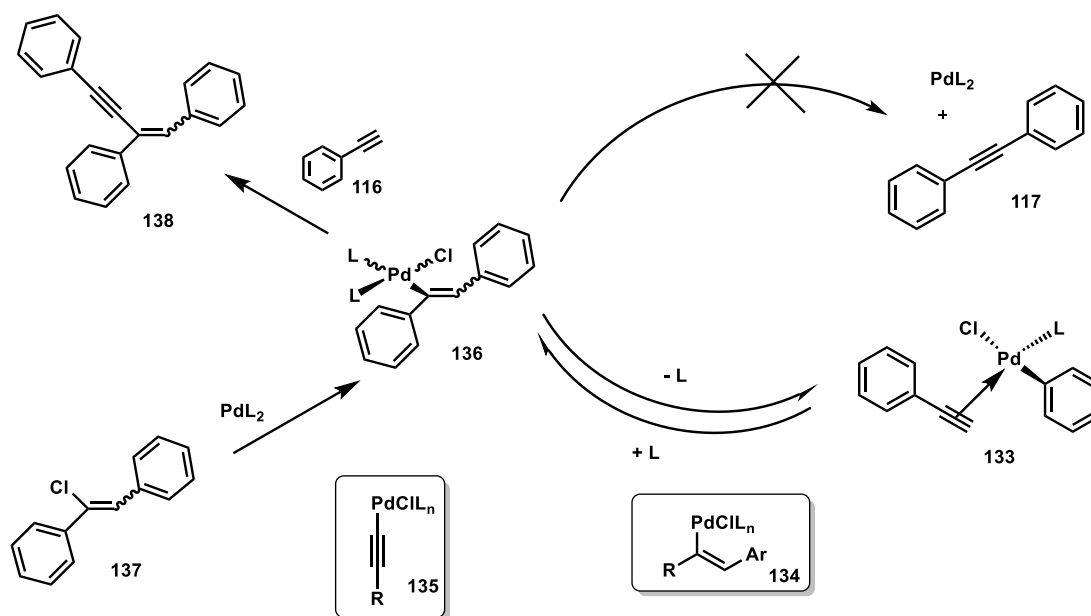


56. ábra Rézmentes Sonogashira kapcsolás kiterjeszthetőségének vizsgálata

A rézmentes körülmények között kivitelezett kapcsolási reakció mechanizmusát is vizsgáltuk, amelyhez figyelembe vettük az elméleti bevezetőben is említett lehetséges katalitikus ciklusokat (9. ábra). Az egyik lehetőség szerint karbopalladálás játszódhat le az oxidatív addíciós lépést követően, a másik feltételezés szerint alkinil palládium-komplexen (**135**) keresztül játszódik le az átalakulás (57. ábra). Kutatásaink során a karbopalladálás lehetőségét vizsgáltuk. Difenilacetilénből (**117**) klórstilbént (**137**) állítottunk elő, majd ezzel a kiindulási anyaggal kíséreltük meg az átalakítást az optimált

^{II} Komáromi A.; Tolnai G. L.; Novák Z. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 49, 7294-7298.

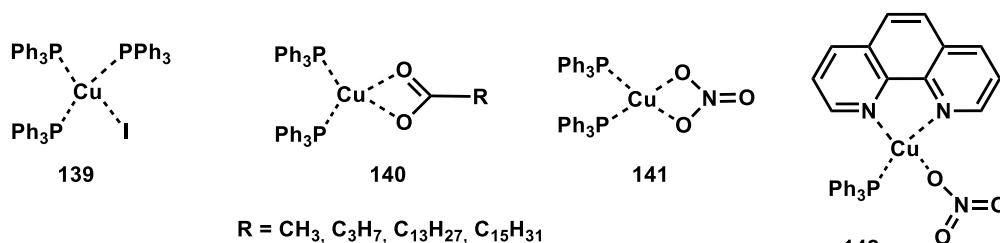
kapcsolási reakció körülményei között. Abban az esetben, ha a klórstilbénen megtörténik az oxidatív addíció, ugyanannak az intermediereknek (**134**) kell keletkeznie, mint a Sonogashira reakció feltételezett karbopalladási lépése során, továbbá a β -hidrogén eliminációs lépésben a klórstilbénből is difenilacetilénnek (**117**) kell keletkeznie. Palládiumkatalizátor és XPhos ligandum jelenlétében a klórstilbénből difenilacetilén (**117**) keletkezését nem tudtuk kimutatni. Az oxidatív addukt (**136**) kialakulását fenilacetilén hozzáadásával bizonyítottuk. A terminális acetilén jelenlétében elvégzett kísérlet eredményeként feniletinilstilbén (**138**) keletkezett, ami kizárólag csak a **136**-os intermedieren keresztül jöhet létre. A mechanizmusvizsgálat eredményeként megállapítottuk, hogy az aromás-kloridok rézmentes körülmények között kivitelezett Sonogashira reakciójában a karbopalladáson keresztül lejátszódó katalitikus ciklus kizárható. Így feltételezhetően az etinil-palládium-komplex (**135**) kialakulásán át vezető katalitikus ciklusnak van nagyobb létjogosultsága.



57. ábra A rézmentes Sonogashira reakció mechanizmusának vizsgálata

2.1.1.3. „Rézkatalizált” Sonogashira reakció vizsgálata – a fémszennyezők szerepe

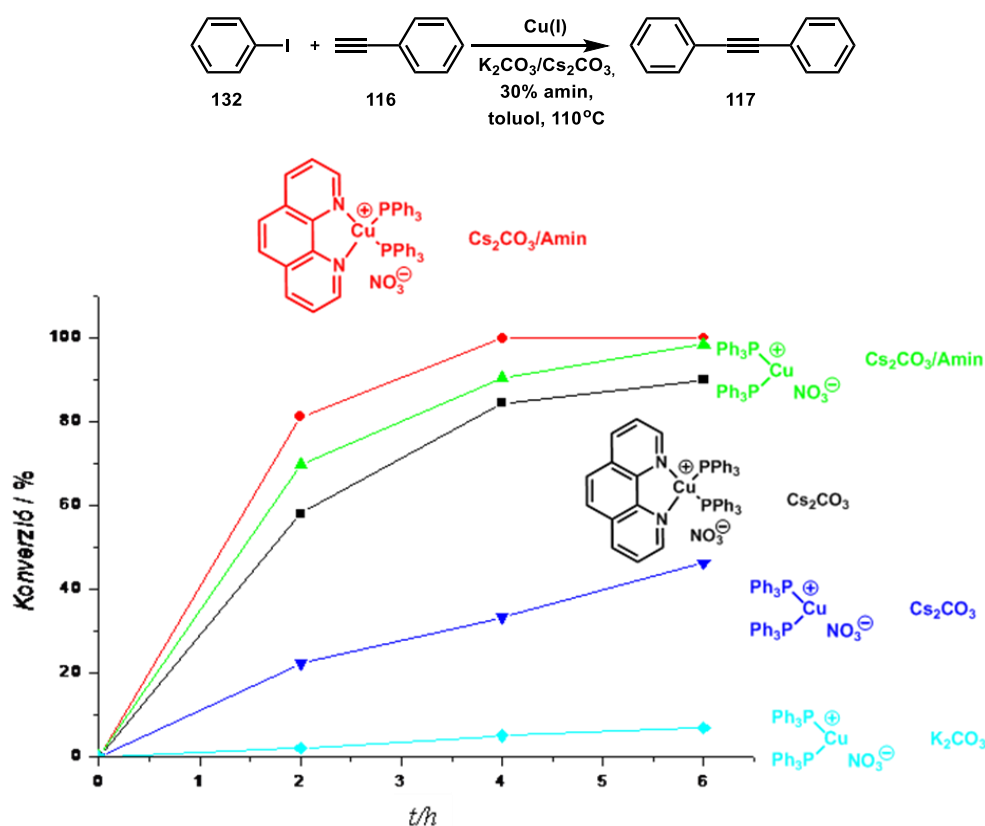
A Sonogashira reakció vizsgálatára irányuló kutatásaink során a kapcsolási reakció rézkatalizált változatának fejlesztését tűztük ki célul, az irodalomban ismert eljárásokra támaszkodva. Munkánk során a homogén katalitikus folyamatokban alkalmazható réz-(I)-komplexeket (**139-142**) trifenilfoszfán és különböző *N, N*-diamino ligandumok segítségével állítottunk elő (58. ábra).



58. ábra Néhány általunk előállított réz-komplexek

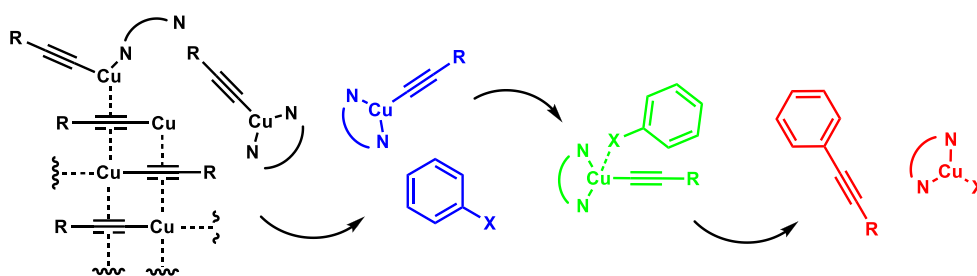
A kutatások kezdetén elsősorban a réz-komplexben szereplő anionok és különböző bázisok reakcióra gyakorolt hatását vizsgáltuk terminális acetilének és aromás jodidok reakciójában. A reakció palládiumkatalizált változata már régóta ismert, azonban néhány ígéretes irodalmi példa ellenére az

olcsóbb rézkatalizátorokkal kivitelezhető reakciók csak nehezen valósíthatók meg. Ezért olyan katalizátorrendszert és reakciókörülményt kívántunk kidolgozni, melynek segítségével hatékonyan megvalósítható a rézkatalizált átalakítás. Az előállított réz-komplexek nitrát, acetát, butirát, szulfát valamint jodid anionokat tartalmaztak, trifenilfoszfán ligandum mellett. A foszfán tartalmú komplexekből ligandumcserével 1,10-fenantrolint tartalmazó rézkomplexeket állítottunk elő. Jódbenzol (**132**) és fenilacetilén (**116**) kapcsolási reakciójában 1-10% rézkatalizátort alkalmazva hajtottuk végre a kísérleteket. Bázisként különböző típusú és tisztaságú karbonátokat (K_2CO_3 , Cs_2CO_3) és aminokat használtunk (primer, szekunder, tercier aminok). A reakciókat toluolban, argon atmoszférában 110°C -on végeztük (59. ábra). Megállapítottuk, hogy a fenantrolint és foszfán ligandumot egyaránt tartalmazó réz-(I)-nitrát komplex, Cs_2CO_3 és hexilamin báziskeverék együttes alkalmazása esetén a kívánt kapcsolási reakció 6 óra alatt teljes konverzióval lejártszódik. A kutatások eredményei azt mutatták, hogy a karbonát jelenléte kulcsfontosságú a reakcióhoz, mennyiségének növelésével növelhető a reakciósebesség, hiányában a reakció nem megy végbe (59. ábra).



59. ábra Fenilacetilén és jódbenzol rézkatalizált kapcsolása

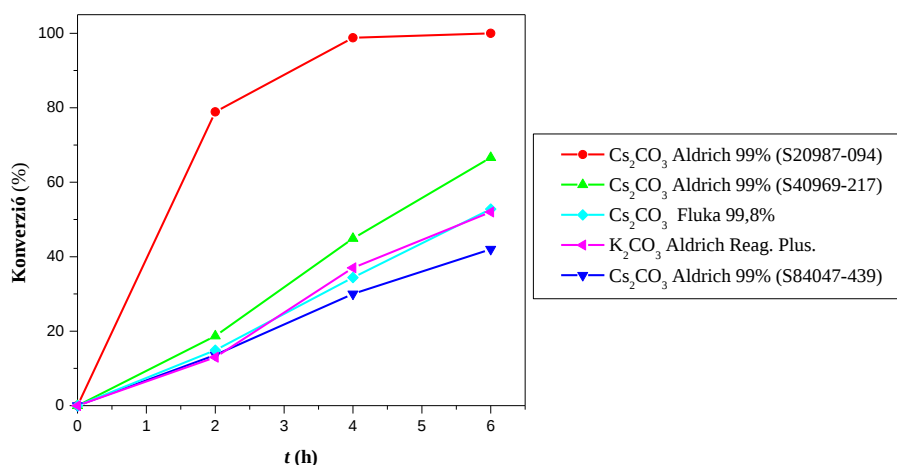
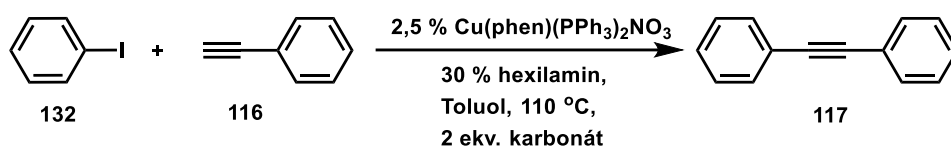
Az amin mennyiségének szisztematikus vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a szerves bázis mennyiségének növelésével a reakciósebesség szintén növelhető. Optimális beállításként a kiindulási anyagokhoz képest 2.5% rézkatalizátort, 30% amint és 100% karbonátot használtunk. Feltételezhető, hogy a jelenlevő szerves bázis a rézhez történő koordináció révén képes megbontani a réz-acetilidből képződő polimer struktúrát és monomer formában tartani a réz-acetilidet, amely felelős a katalitikus aktivitásért (60. ábra).



60. ábra Aminok feltételezett szerepe a réz-acetilid polimer szerkezetének megbontásában

A kutatásnak ezen a pontján az eredmények alapján azt hittük, hogy az optimált körülmények az ismert leghatékonyabb lehetőséget kínálják a rézzel katalizált kapcsolási reakció kivitelezéséhez.

Azonban amikor a reakciókat megismételtük újonnan beszerzett reaktánsokkal, a reakciók nem adtak reprodukálható eredményt. A kapcsolási reakcióhoz használt, különböző forrásból származó Cs_2CO_3 bázisokkal kivitelezett reakciók jelentősen eltérő eredményt adtak. Három különböző batch számú Cs_2CO_3 ugyanattól a beszállítótól 6 órás reakcióidő után 100%, 65% és 42%-os konverziót eredményezett. (61. ábra)

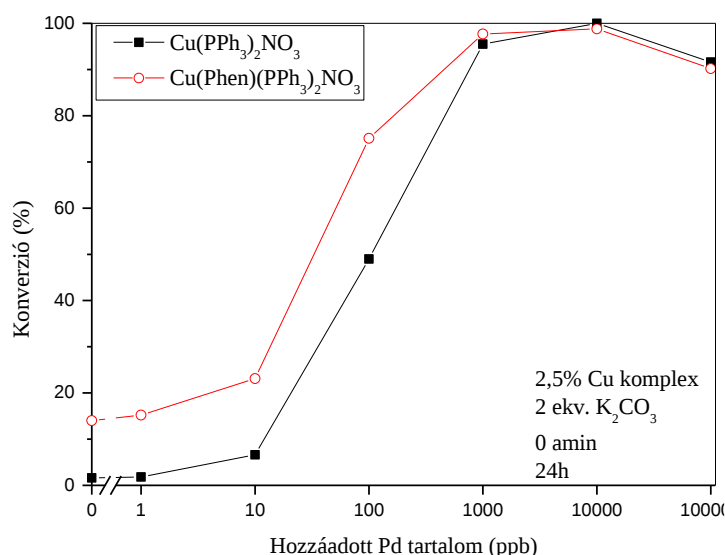
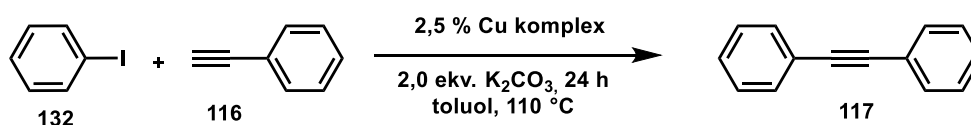


61. ábra Különböző forrásból származó bázisok hatása rézmentes Sonogashira reakcióra

Feltételezésünk szerint palládium szennyeződés okozhatta a korábbi nagy reaktivitást, ezért figyelmünket főleg ennek a problémának a vizsgálatára irányítottuk. Feltevésünk igazolásához ezt követően megpróbáltunk teljesen palládiummentes körülményeket biztosítani a reakciók kivitelezéséhez (új labor, új eszközök, királyvizes tisztítás minden reakció előtt, ultra tiszta újonnan vásárolt reagensek stb.).

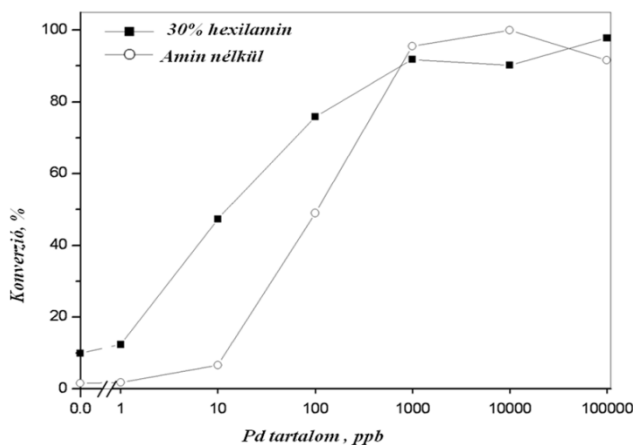
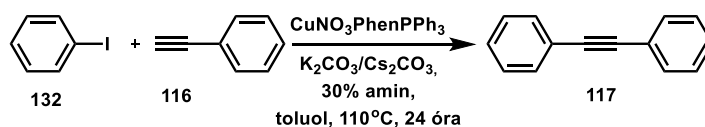
A Sonogashira reakciót ismét jódbenzollal (132) és fenilacetilénnel (116) végeztük 2.5 % rézkomplex és 2 ekvivalens K_2CO_3 bázis jelenlétében, toluolban 110°C-on (62. ábra). A $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ és $\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ rézkomplexeiket 99.999%-os réz-nitrátból állítottuk elő. Az előbbi rézkompleksszel 1.6%, az utóbbival 14%-os konverziót értünk el. 1 ppb $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ törzsoldatban történő hozzáadásával nem jelentős, de reprodukálható konverziónövekedést észleltünk (1,8% és 16% konverzió). 10 ppb hozzáadott palládium esetén a reakció már 7% és 23%

konverzióval játszódtott le. Jelentős konverziónövekedést tapasztaltunk a palládium további adagolásával a 10-1000 ppb tartományban, és 1ppm palládium jelenlétében a kapcsolási reakció teljes mértékben végbement.



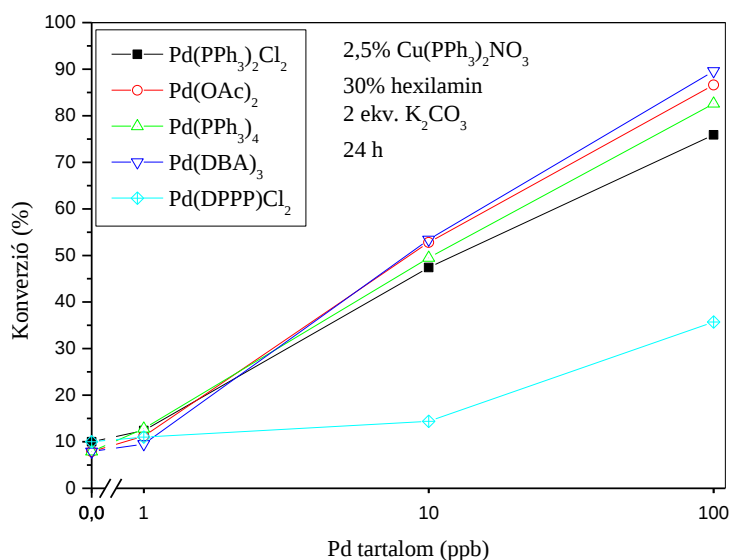
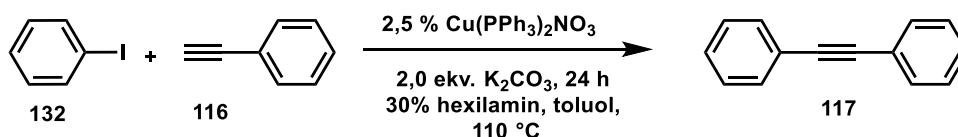
62. ábra A palládiumtartalom hatása a reakcióra

Kimutattuk, hogy szerves bázisok, különösen a hexilamin vagy *N*, *N'*-dimetil-etiléndiamin, jelenlétében a kapcsolás az aminmentes körülményekhez képest még érzékenyebb a palládiumszennyeződésre. A szisztematikus kísérletek eredményei megmutatták, hogy már 10 ppb (!) hozzáadott palládiumkatalizátor is jelentős mértékben befolyásolja az átalakítás kimenetelét és már közel 50%-os konverzió érhető el 24 óra alatt (63. ábra).



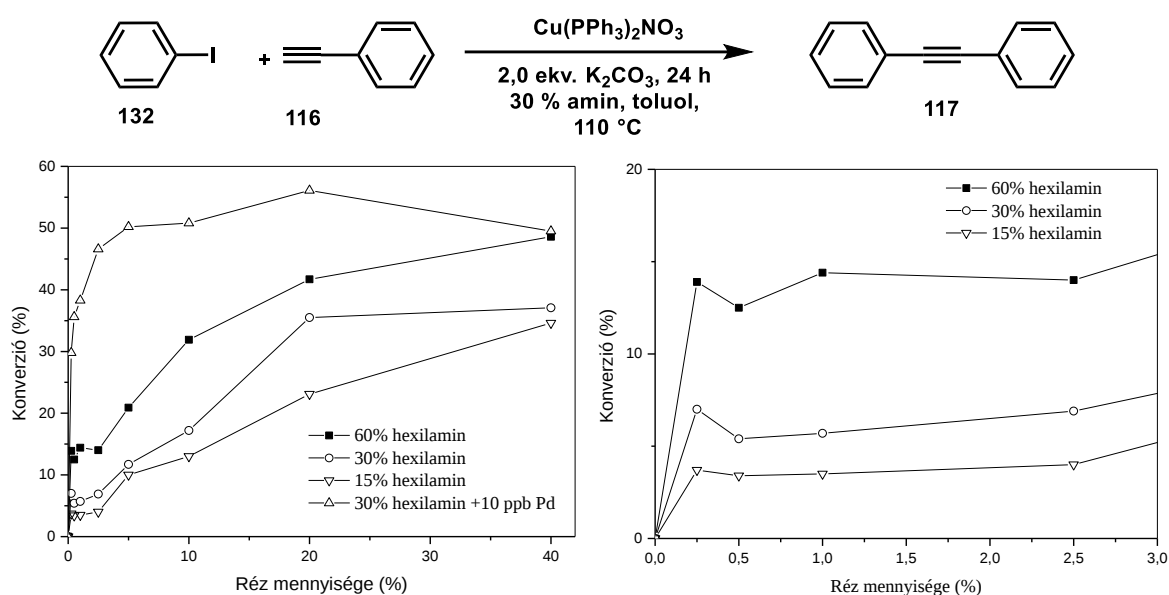
63. ábra Fenilacetilén és jódbenzol kapcsolása ppb mennyiségű palládium jelenlétében

Vizsgáltuk, hogy a reakcióhoz adott palládiumforrás megválasztása milyen hatással van az átalakításra. További kutatásainkban különböző palládiumsókat és komplexeket adtunk a reakcióelegyhez katalizátorként 1-100 ppb mennyiségben. Megállapítottuk, hogy a jódbenzol (**132**) és fenilacetilén (**116**) között lejátszódó kapcsolási reakciót, a vizsgálati körülmények között nem befolyásolja a palládium anyagi minősége. Egyedül a kétfogú bisz-difenilfoszfano-propán (DPPP, **125**) ligandummal komplexált palládiumkatalizátor esetében adott a reakció alacsony konverzióértéket. (64. ábra).



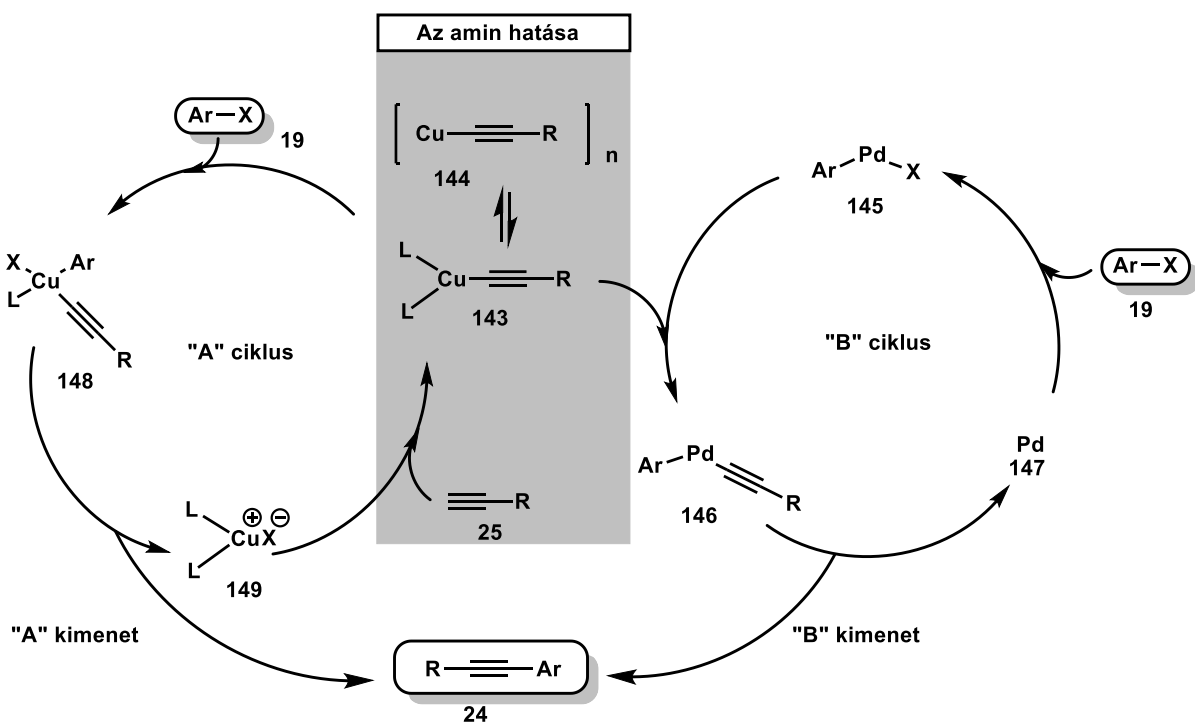
64. ábra Különböző palládiumkomplexek hatása

Ezt követően a réz és az amin mennyiségének hatását vizsgáltuk. Egészen 40 mol%-ig emelve a rézkatalizátor mennyiségét a konverziók folyamatosan növekedtek. A kutatás alapkérdését, mi szerint valóban rézkatalizált folyamattal állunk-e szemben, vagy csak a reagensekben megtalálható palládiumszennyezők felelősek a reakció végbemeneteléért ez alapján a kísérleti eredmény alapján még nem lehet egyértelműen eldönteni. A nagyobb katalizátortöltés mellett értelemszerűen magasabb konverziót kell kapni, de egyúttal nagyobb mennyiségű palládiumszennyeződés is kerülhet a rendszerbe. A görbék 5 mol% Cu alatti tartományát alaposabban is megvizsgáltuk. Azt tapasztaltuk, hogy a 0-5% tartományban a konverziót nem befolyásolja a réz mennyisége, függetlenül attól, hogy milyen mennyiségű amint adtunk a reakcióelegybe. Ez a tapasztalat meglepő, mivel rézkatalizált folyamat esetében növekvő katalizátortöltés mellett növekvő konverziót kellene kapni. Mivel a korábbi vizsgálatok tapasztalatai alapján a legnagyobb hatást a reakcióra mindig a palládium hozzáadása jelentette, a fenti Cu töltés-konverzió összefüggést megvizsgáltuk 10 ppb hozzáadott palládium jelenlétében is. Eredményként ebben az esetben is ugyanolyan telítésbe hajló görbét kaptunk a 0-10 mol% Cu tartományban, mint a palládiummentes körülmények között kivitelezett reakciók esetében a 0-5 mol% réz tartományban (65. ábra). A kis mennyiségű rézkatalizátor jelenlétében végzett kapcsoláskor észlelt telítési görbe alak magyarázható egy palládiumkatalizált ciklus működésével. Mivel a palládium nagyon kis mennyiségben van csak jelen a reakcióban, ezért ez a folyamat lesz a sebességhatározó.



65. ábra Rézmennyiség vizsgálata 0-40%-ig

Ha feltételezzük, hogy minden reaktáns és adalék tartalmaz ppb mennyiségben palládiumot, és csak a réz mennyiségét változtatjuk a kísérletsorozatban, akkor addig nem kezd el emelkedni a konverzió, amíg a rézből származó palládium mennyisége összemérhetővé nem válik a többi forrásból származó palládiumszennyező mennyiségével. Emiatt a jelenség miatt hajlik telítésbe a rézmennyiség-konverzió görbe a magasabb tartományokban 10 ppb hozzáadott palládium esetében. Ekkora mennyiségű palládium már nagyobb mennyiségű réz-acetilidet is át tud alakítani, így a telítés nem 0,25%-nál (hozzáadott palládium nélküli körülmény) hanem 5%-nál következik be.



66. ábra A Sonogashira reakció mechanizmusa

A rézkatalizált és palládiumkatalizált Sonogashira reakció között nagyon nehéz egyértelműen különbséget tenni. Ennek az az oka, hogy a palládium ciklusnak is szüksége van réz-acetilidre, amely csak a monomer formában képes belépni a palládium által működtetett katalitikus ciklusra (66. ábra). Ezért a két ciklus nehezen választható el egymástól. Az amin szerepe is kulcsfontosságú, hiszen jelenlétében a polimer szerkezetű réz-acetilidből (144) monomerek (143) keletkeznek egyensúlyi reakcióban, amelyek transzmetalláló ágensként lépnek be a palládium ciklusba. A kísérletsorozat eredményeit összegezve arra a következtetésre jutottunk, hogy a vizsgált körülmények között a palládiumkatalizált folyamat a domináns a belső acetilének (24) kialakításában.

A jól működő és hatékony katalitikus folyamatok vizsgálata és alkalmazása során legtöbbször nem fordítunk jelentőséget az esetlegesen jelenlevő szennyeződéseknek. Kutatási eredményeink megmutatták, hogy a Sonogashira kapcsolat esetében már ppb mennyiségben jelenlevő palládium is teljessé tehet egy rézkatalizáltnak vélt átalakulást. Ez a tapasztalat két szempontból nagyon fontos. Az egyik a reprodukálhatóság, hiszen ha egy szennyező végzi a katalitikus átalakítást, csak akkor kapható reprodukálható eredmény, ha a reaktánsok és reagensek szennyezőprofilja megegyezik. Ez két különböző laboratóriumban ritkán teljesül. A másik fontos szempont a katalízisre, mechanizmusra vonatkozó elmélet igazolása. Abban az esetben, ha ismert átalakulás, ismert katalizátorát más rendszerrel kívánjuk helyettesíteni, feltétlenül vizsgálni kell az esetleges szennyezők hatását is.^{III}

2.1.2. Szén-nitrogén kötés kialakításával járó kapcsolási reakciók: Pd/C katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolás

A kutatásaink során a szén-szén kötés kialakítására irányuló átalakításokon kívül szén-heteroatom kötések palládiumkatalizált megvalósításával is foglalkoztunk. Elsőként olyan szén-nitrogén kötés kialakításával járó keresztkapcsolási reakciót kívántunk kidolgozni, amelyben a megfelelő ligandum megválasztásával Pd/C katalizátor jelenlétében aril-halogenidek és aminok között hatékonyan alakítható ki a kívánt kötés. Munkánk megkezdésekor, a Buchwald-Hartwig reakció Pd/C katalizátor segítségével kivitelezett változata még nem volt ismert. Az első publikáció ebben a témakörben kísérleti munkánk ideje alatt jelent meg.⁸⁶

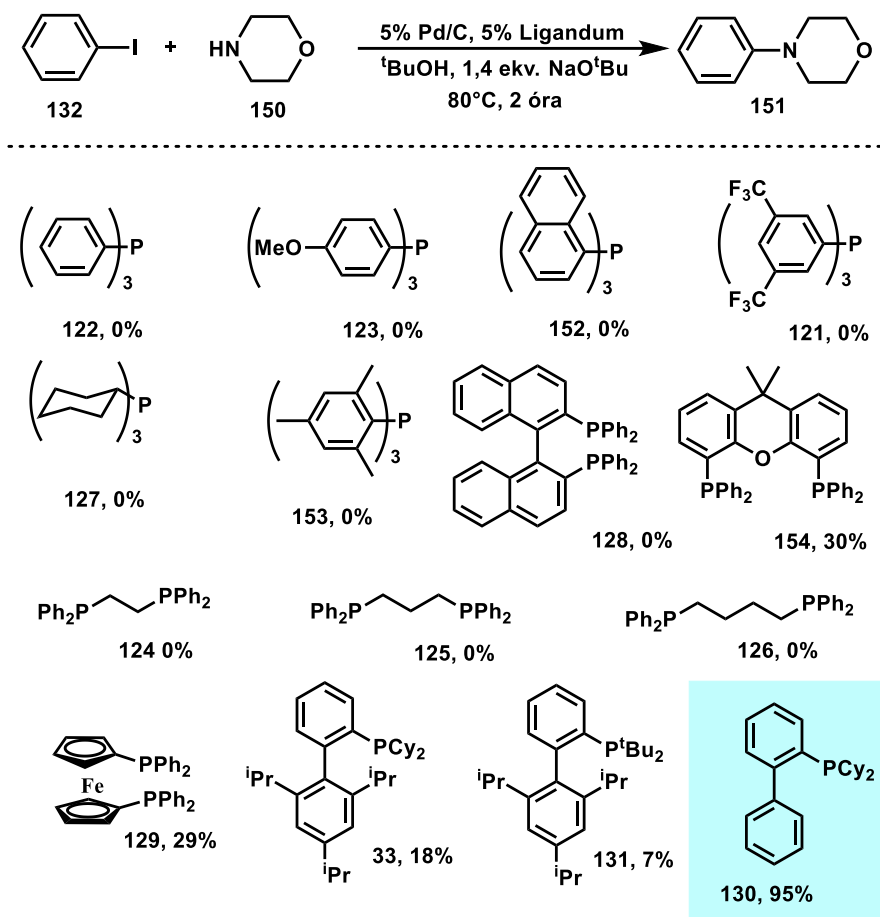
Kutatásainkat pontosan olyan stratégia szerint építettük fel, mint a Pd/C katalizált Sonogashira reakció esetében. Meghatároztuk a kapcsolási reakció optimális körülményeit, különös tekintettel a ligandumra, bázisra, hőmérsékletre, oldószerre és a sztöchiometriára. Ezt követően vizsgáltuk a Pd/C katalizátor újrahasznosíthatóságát.^{IV}

Ezen irányvonalak mentén haladva legelőször az aminálási reakcióhoz szükséges ligandumot választottuk ki. A ligandum keresése során ugyanazokat a ligandumokat teszteltük, amelyeket az aril-kloridok Pd/C katalizált reakciójában is használtunk. Modellreakciónak jódbenzol (132) és morfolin (150) kapcsolását választottuk, és a kapcsolást NaO^tBu bázis jelenlétében, ^tBuOH-ban 80°C-on végeztük (67. ábra). A Sonogashira reakcióhoz hasonlóan a triaril- (121-123, 152, 153) és triciklohexil-foszfán (127) nem bizonyultak hatékonyak, csakúgy, mint a kétfogú ligandumok (124-126) nagy része sem. Egyedül XanthPhos (154) és dppf (129) ligandumokkal értünk el magasabb konverziót, de az átalakulás így is csak 30%-ot ért el 2 óra után. A megoldást ebben az esetben is a Buchwald-féle bifenil alapú ligandumok jelentették, de érdekes módon ezúttal nem az XPhos ligandumok (33, 131), hanem a CyJohnPhos ligandum (130) bizonyult kiemelkedően hatékonyak a kapcsolási reakcióban, és 99%-os konverziót ért el az átalakítás. A reakció tehát nagyon érzékeny a ligandum finomabb

^{III} Gonda Zs.; Tolnai G. L.; Novák Z. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11822-11826.

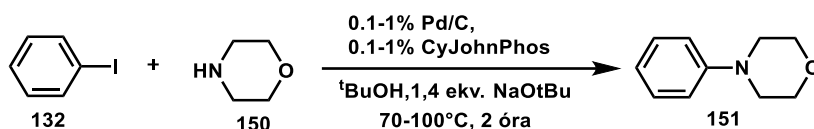
^{IV} Komáromi A.; Novák Z. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1523-1532.

szerkezetének változására is, hiszen az eredmények azt mutatják, hogy egy olyan szerkezetbeli eltérés, mint az izopropil csoportok hiánya a bifenil részlet alsó gyűrűjén is jelentősen befolyásolja a katalizátor aktivitását. Feltételezhető, hogy a palládium-ligandum komplex térbeli elrendeződése, zsúfoltsága gátolja valamelyik elemi lépés végbemenetelét, továbbá a bifenil-foszfán részlet szükséges a katalitikus ciklusban szereplő elemi lépések hatékony lejátszódásához nélkülözhetetlen koordinatív telítetlen palládium komplexek kialakulásához. A sikeres átalakítást követően a további vizsgálatainkhoz az orto-bifenilfoszfán (CyJohnPhos, **130**) ligandumot használtuk.



67. ábra Ligandumok hatása Buchwald-Hartwig reakcióban

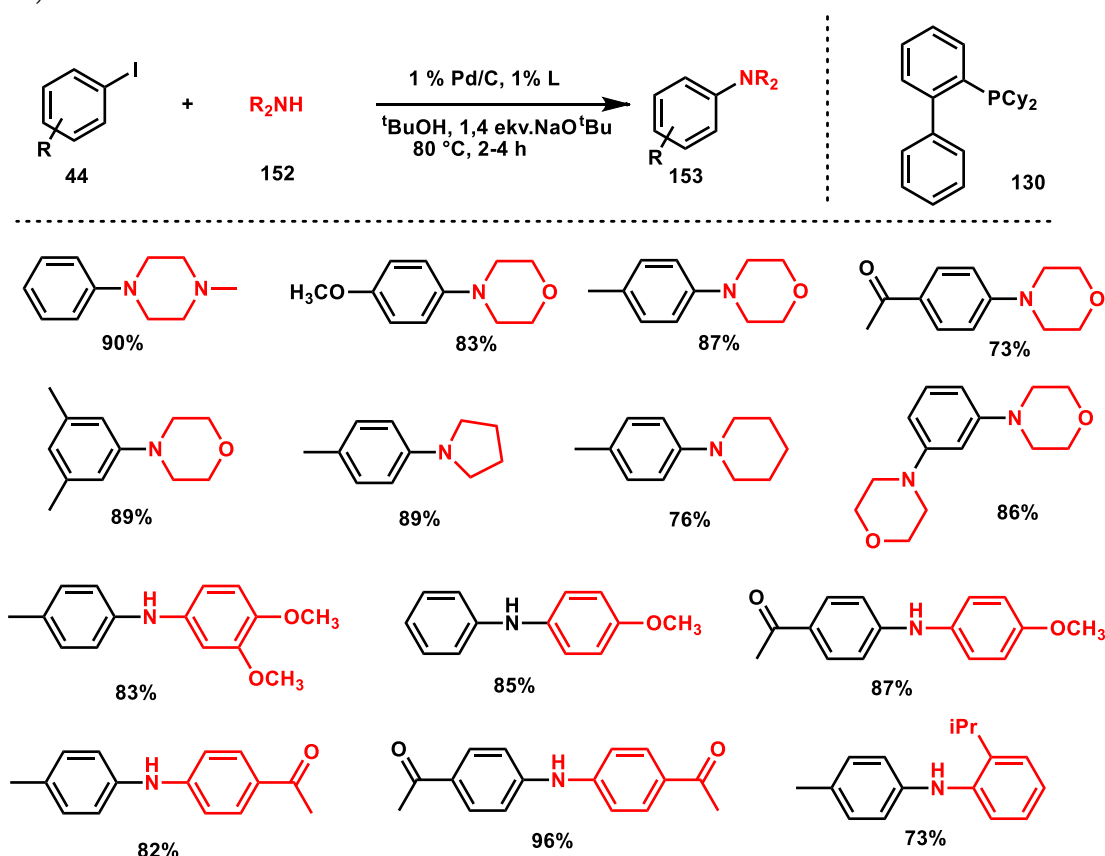
Az oldószerre és a bázisra vonatkozó optimálási kísérletekben meghatároztuk, hogy a poláris protikus oldószer a legalkalmasabb a kapcsolási reakcióhoz. Ezért a reakciókat magasabb forráspontú β -hidrogént nem tartalmazó alkoholokban, mint például t BuOH és t AmOH-ban végeztük. Tercier alkoholok esetében teljes mértékben visszaszorult a homokapcsolás mértéke, ami jelentős termelésnövekedést eredményez más primer és szekunder alkoholokban elvégzett reakciókhoz képest. Bázisként a t BuONa, KOH és NaOH alkalmas az átalakításokhoz ezekben az oldószerekben. A jódbenzol (**132**) és morfolin (**150**) kapcsolási reakcióját 0.1-1% Pd/C katalizátor 0.1-1% CyJohnPhos (**130**) jelenlétében különböző hőmérsékleteken is elvégeztük t BuOH-ban t BuONa bázis alkalmazásával (2. táblázat). Az eredmények azt mutatják, hogy 1 mol%-nál kisebb mennyiségű katalizátor-rendszer jelenlétében és 100°C-nál alacsonyabb hőmérsékleten az átalakulás mértéke jelentősen csökken.



Sor	Hőmérséklet. [°C]	Pd [%]	Konverzió. [%]
1	100	1	100
2	100	0.5	44
3	100	0.1	5
4	90	1	91
5	80	1	87
6	70	1	50

2. táblázat A reakció hőmérsékletfüggésének és a Pd/C mennyiségének hatása

Az optimálisnak talált reakciókörülmények között aromás jodidok (**44**) kapcsolását végeztük el különböző alifás és aromás aminokkal (**152**), annak érdekében, hogy feltérképezzük a Pd/C katalizátorral végzett reakció kiterjeszhetőségét (68. ábra). Néhány heterociklusos jódegyület (tiofén, furán, pirazin, piridin jódozott származékai) esetében is kísérletet tettünk a C-N kötés kialakítására, de ezeknél a vegyületeknél sikertelennek bizonyultak a kapcsolások. Jódbenzol vagy elektronküldő csoportokat tartalmazó aromás jódszármazékok ciklikus szekunder aminokkal történő kapcsolása esetén viszont 4 óra reakcióidőt követően jó termeléssel nyertük a kívánt termékeket (**153**, 80-90%).

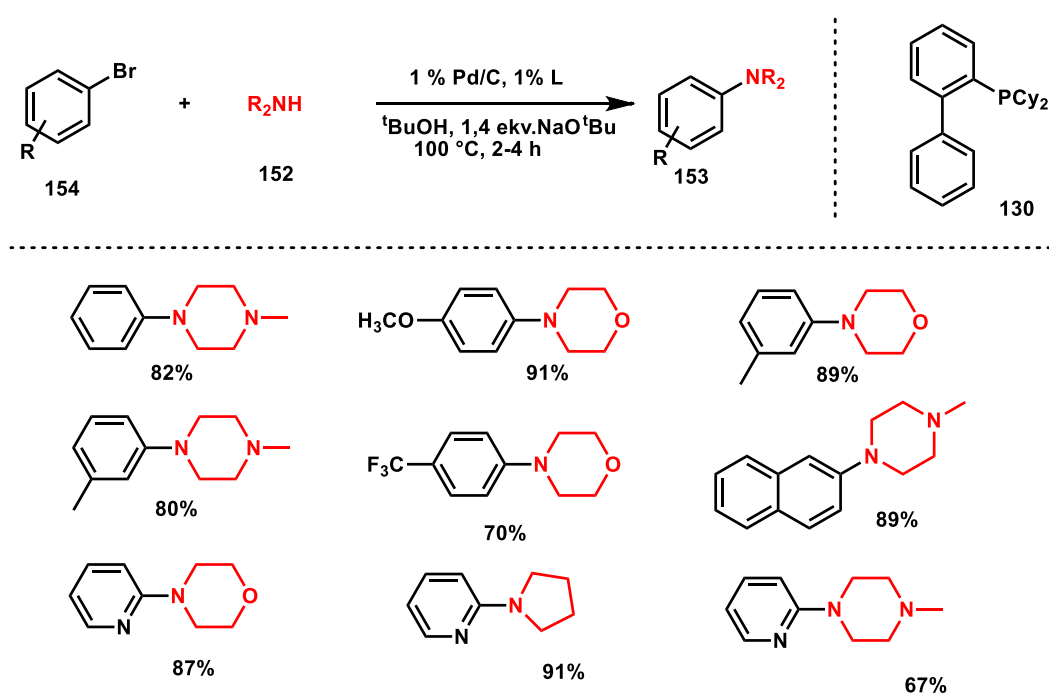


68. ábra Pd/C katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolás aromás jódegyületekkel

A jódozott nitrobenzol, benzonitril és 3-brómtiofénszármazékokat az erős $t\text{BuONa}$ bázison kívül megkíséreltük más, gyengébb bázisok jelenlétében (Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , trietilamin) toluolban és $t\text{BuOH}$ -ban is reakcióba vinni, de ezek a kísérletek egyike sem járt sikerrel. Ennek oka

az lehet, hogy a magas hőmérséklet és az erősen bázikus közeg hatására a halogenidek elbomlanak, mielőtt a kapcsolás végbemenne. Dijódbenzolon 3 ekvivalens amin használatával szintén sikeres volt a kapcsolás, és 86%-os termeléssel izoláltuk a két morfolin gyűrűt tartalmazó terméket. Az orto szubsztituált jódbenzolszármazékok esetében a szubsztituens elektronikus tulajdonságaitól függetlenül sikertelennek bizonyultak a kapcsolási kísérletek, feltehetően szterikus okok miatt. Abban az esetben, ha orto szubsztituált aromás aminnal végeztük a reakciót, akkor hosszabb reakcióidővel ugyan, de végbement az átalakulás. Ez azzal magyarázható, hogy a reakcióban kialakuló átmeneti komplexben az aminon lévő szubsztituens távolabb van a reakciócentrumtól így nem tud akkora árnyékoló hatást kifejteni, mint az aromás jodid esetében. További erősen elektronküldő és elektronszívó csoporttal helyettesített anilinszármazékkal is sikeresen megvalósítottuk az aromás jódvegyületeken a Pd/C katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolásokat.

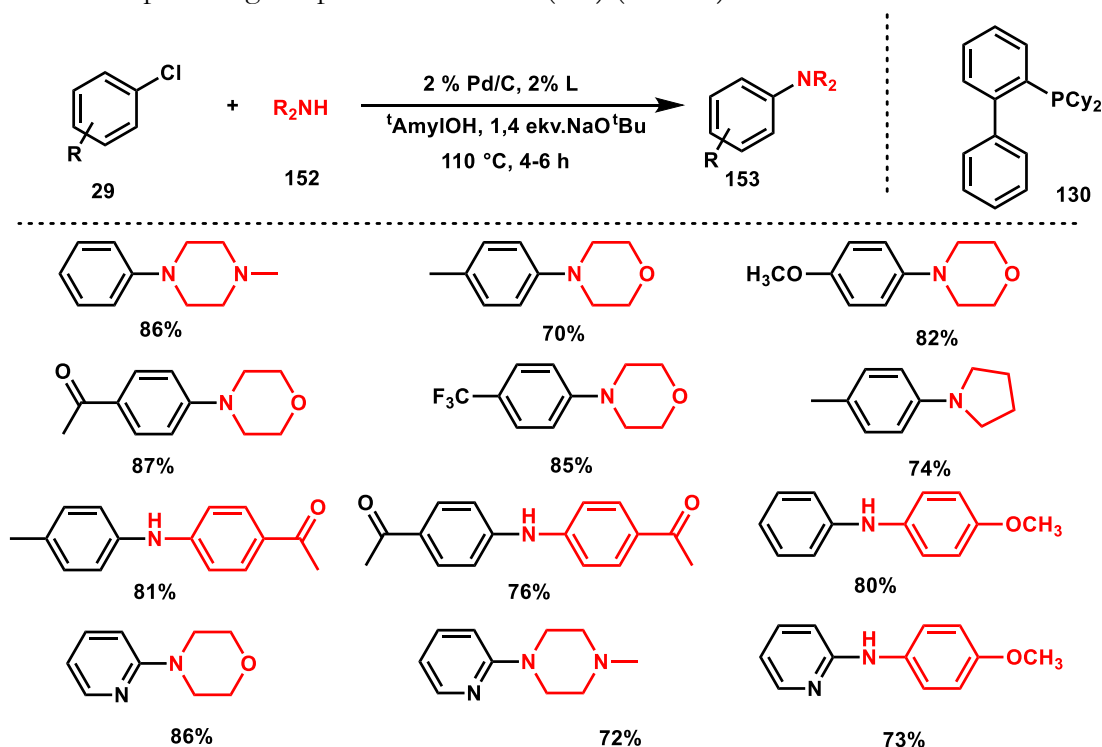
Az aril jodidokkal végzett kísérleteket követően a reakciót kiterjesztettük a kevésbé reaktív bróm és klórvegyületekre is. Brómvegyületek (**154**) esetében az előzőekhez hasonlóan 1 mol% Pd/C-et, katalizátort, 1 mol% CyJohnPhos ligandumot, *t*BuOH oldószert és NaO^tBu bázist használtunk, azonban a reakciókat zárt edényben, 100°C-on végeztük. Különböző elektronküldő és elektron szívó csoportokat tartalmazó aromás bromidokat, 2-brómnaftalint és 2-brómpiridint kapcsoltunk sikeresen morfolinnal, *N*-metilpiperazinnal és pirrolidinnel. Minden esetben jó termeléssel (67-91%) sikerült izolálni a megfelelő termékeket (**153**) a reakcióelegy feldolgozását követően (69. ábra).



69. ábra Brómvegyületek Buchwald-Hartwig kapcsolása

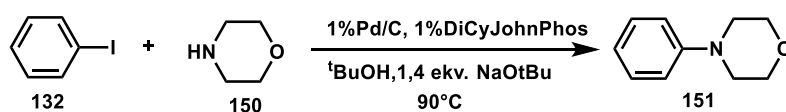
A brómszármazékok esetében már 100°C reakcióhőmérsékleten kellett végrehajtani a kapcsolási reakciókat, azonban az aril-kloridok (**29**) katalitikus átalakításához ennél is magasabb hőmérsékletre volt szükség. Ennek következtében magasabb forráspontú oldószerként a *tert*-butanolhoz hasonló szerkezeti tulajdonságokkal rendelkező *tert*-amilalkoholt használtuk ezekben a kapcsolásokban. A kisebb reaktivitással rendelkező aril-kloridok esetében 2-2 mol% katalizátort és ligandumot használtunk, annak érdekében, hogy a reakciók 4-6 óra alatt teljes konverzióval lejártsódjanak. A korábbi két molekulacsaldához (bromidok és jodidok) hasonlóan a kloridok

esetében is hasonló kapcsolópartnerekkel végeztük el a katalitikus rendszer kiterjeszthetőségének a vizsgálatát. Ciklikus szekunder aminként, *N*-metilpiperazint, morfolint és pirrolidint, aromás aminként (152) pedig *para*-anizidint és aminoacetofenont használtunk. Az aromás klórvegyületek oldaláról metil, metoxi, trifluormetil és acetyl csoportokat tartalmazó származékok reaktivitását vizsgáltuk, csakúgy, mint a 2-klórpipridinét. Ezekben az átalakításokban szintén minden esetben jó termelésekkel kaptuk meg a kapcsolt termékeket (153) (70. ábra).



70. ábra Aril-kloridok kapcsolása

A szintetikus átalakítások megvalósítását követően ennek a kapcsolási reakciónak az esetében is megvizsgáltuk a Pd/C katalizátor újrahasznosíthatóságát jódbenzol és morfolin reakcióján keresztül. Minden kapcsolást követően szűréssel elválasztottuk a katalizátort és szárítást követően újabb reakcióban használtuk katalizátorként. Az egyes újrahasznosítások esetében meghatároztuk, hogy azonos reakciókörülmények között mennyi idő szükséges a reakció végbemeneteléhez.



Felhasználás	Idő(h)	Konverzió(%)
1.	1	100
2.	1	48
	2.5	86
	4.5	100
3.	2.5	64
	4.5	83
	6	100
4.	4.5	67
	8	100
5	4.5	49
	10	100

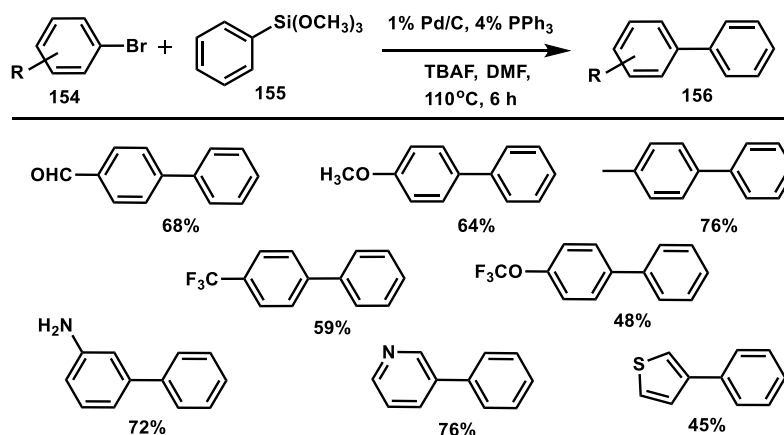
3. táblázat A katalizátor újrahasznosítása

Jól látható, hogy az egymás után következő újrahasonosítások során egyre több időre volt szükség a teljes konverzió eléréséig. Míg az első reakcióban a 100%-os konverziót 1 óra alatt értük el a további esetekben erre rendre 4,5, 6, 8 és 10 órára volt szükség (3. táblázat), ami utal a palládium leoldódására és a felületen kialakuló nagyobb méretű, ezáltal kisebb aktivitású palládiumszemcsék jelenlétére.

A vizsgálataink során megmutattuk, hogy a Pd/C hatékony működéséhez bifenil-diciklohexilfoszfán (CyJohnPhos) ligandum szükséges. A reakciókörülmények (oldószer, bázis, hőmérséklet) optimalizálását követően számos szubsztrátumon, aromás jodidokon, bromidokon és kloridokon végeztünk el aminálási reakciókat alifás és aromás, primer és szekunder aminok felhasználásával. Ezekkel a szintézisekkel bizonyítottuk, hogy a kidolgozott reakciókörülmények széles körben és hatékonyan alkalmazhatóak. Az általunk használt eljárás nagy előnye, hogy a hordozóra választott katalizátor a reakcióelegytől könnyen elválasztható, és többször újrahasonosítható, csökkentve ezzel a szerves molekulák palládium szennyeződését.

2.1.3. Biarilok szintézise Pd/C katalizált Hiyama reakcióban – a Pd/C katalizátor hatékonyságának összehasonlítása különböző kapcsolási reakciókban

A Sonogashira és Buchwald-Hartwig reakción kívül az aromás brómvegyületek aril-szilánokkal (155) végzett Hiyama kapcsolását is vizsgáltuk a hordozóra választott palládiumkatalizátorokkal végzett keresztkapcsolási reakciók témakörében. Választásunk azért esett erre a reakcióra, mert kutatásaink kezdetén a Pd/C katalizált Hiyama kapcsolására sem létezett még irodalmi példa. Munkánk során kidolgoztunk egy olyan eljárást, amelynek segítségével aril-bromidokból (154) és fenil-szilánokból (155) kiindulva bifenilszármazékok (156) állíthatók elő csontszénre választott palládiumkatalizátor segítségével.^V A reakciót trifenilfoszfán ligandum jelenlétében végeztük tetrabutil-ammónium-fluorid (TBAF) hozzáadásával dimetil-formamidban 110°C-on. A reakció kiterjeszhetőségét és alkalmazhatóságát 8 példán keresztül mutattuk be (71. ábra).

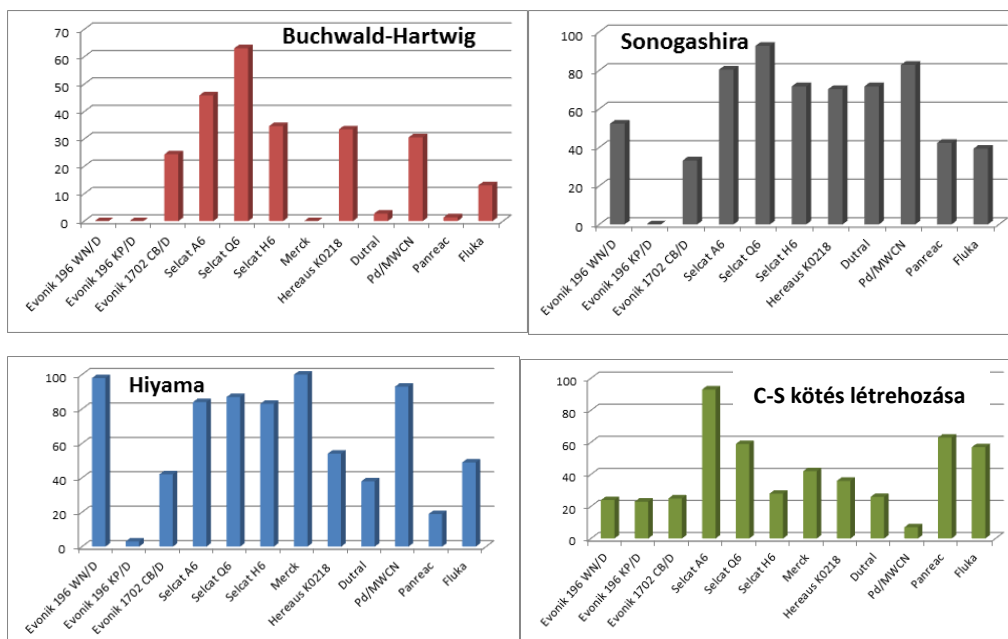
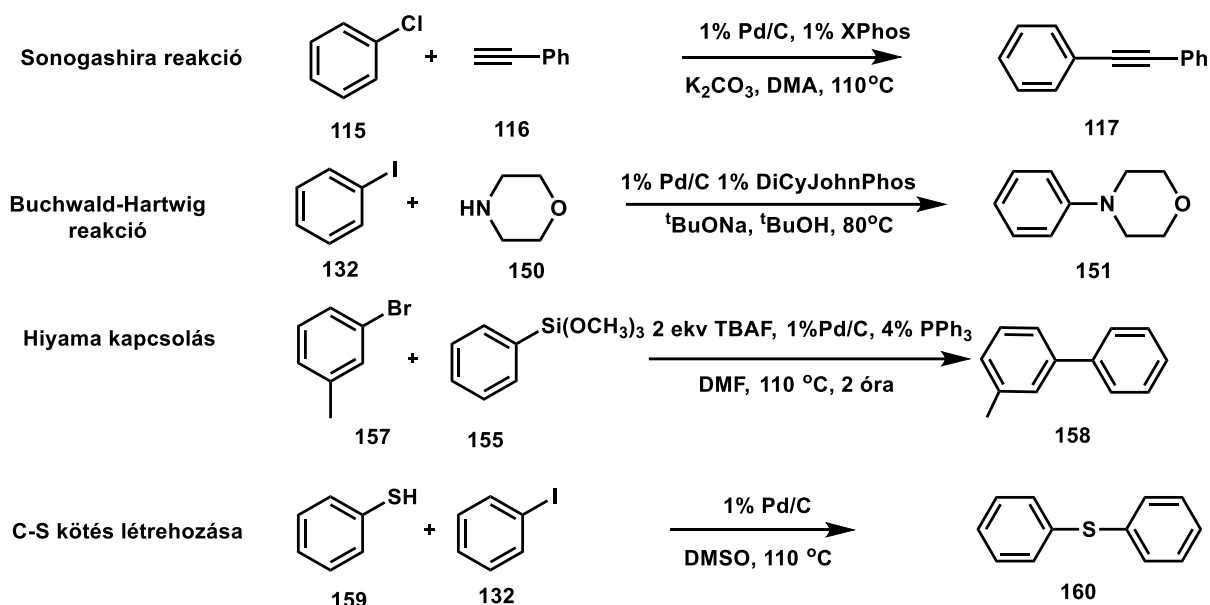


71. ábra Pd/C által katalizált Hiyama keresztkapcsolási reakció

A hordozóra választott palládium keresztkapcsolási reakciókban történő alkalmazhatóságára irányuló kutatásaink során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a Pd/C katalizátor típusa hogyan befolyásolja a kapcsolási reakció kimenetelét. Ez egy nagyon fontos gyakorlati információ, mivel az irodalomban szereplő receptek sokszor még a Pd/C típusát és forrását sem jelölik meg. Mivel a katalizátor szerkezetére a „Pd/C” általános jelölés nem ad egzakt leírást, ezért a gyakorló vegyész

^V Komáromi A.; Szabó F.; Novák Z. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5411-5414.

számára nélkülözhetetlen információ, hogy milyen forrásból származó Pd/C katalizátor milyen kapcsolási reakcióban alkalmazható. Természetesen, egy adott forgalmazótól, de két sarzból származó Pd/C katalizátor katalitikus aktivitása között is lehet számottevő különbség. Ennek felderítésére, összehasonlító elemzést végeztünk számos Pd/C katalizátor hatékonyságáról négy különböző kapcsolási reakcióban (Sonogashira reakció, Buchwald-Hartwig reakció, C-S kötés kialakítása és Hiyama kapcsolás). A vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a különböző forrásból származó, és különböző típusú 10 w/w % palládiumot tartalmazó Pd/C katalizátorok eltérő aktivitással rendelkeznek (72. ábra).



72. ábra Különböző típusú Pd/C katalizátorok aktivitásainak összehasonlítása különböző keresztkapcsolási reakciókban

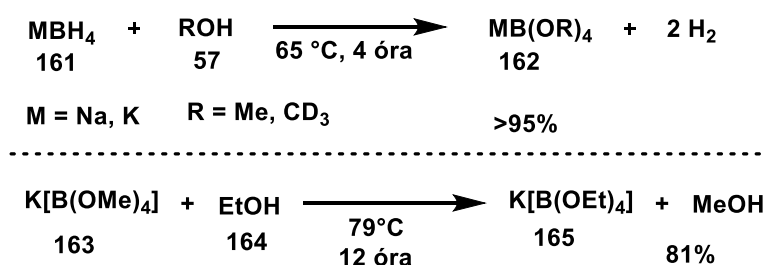
Ez természetesen nem meglepő, hiszen egy hordozóra választott katalizátornak számos tulajdonsága befolyásolhatja a katalitikus átalakítást. Mind a négy vizsgált reakcióban található olyan Pd/C katalizátor, amely csak kis mértékben katalizálta az átalakulást, míg egy másik Pd/C katalizátor közel 100%-os konverziót eredményezett. Meglepő módon a különböző típusú kapcsolási

reakciókban (Sonogashira reakció, C-N, C-S és Hiyama kapcsolás) az adott katalizátorok eltérően viselkedtek. Például a Merck által forgalmazott Pd/C katalizátor a Buchwald-Hartwig kapcsolási reakcióban teljesen inaktívnak bizonyult, ezzel ellentétben a Hiyama kapcsolás esetében a legmagasabb konverziót eredményezte.

A katalizátorok aktivitását feltételezhetően a valós palládiumtartalom, a palládium részecskék mérete, alakja, a palládium átlagos oxidációs száma, a hordozó fajlagos felülete, valamint víztartalma határozza meg. Sajnos az ezekre vonatkozó adatok a gyártóktól és beszállítóktól legtöbbször nem hozzáférhetőek. Kutatásaink során a kimerítő analitikai vizsgálatokat nem állt módunkban elvégezni a pontosabb szerkezet-hatás összefüggések megállapításához. A reaktivitást összehasonlító vizsgálat eredménye, így is rendkívül fontos információként szolgál a szintetikus vegyszerek számára, hiszen felhívja a figyelmet arra, hogy ha egy általános recept csak Pd/C katalizátor használatára utal, az nem pontosan definiálja a katalizátort. A nem megfelelő katalizátorforrás választása hatékonysági problémákat okozhat a szintézisek kivitelezése során. Az irodalomban található szintézisek leírásánál ezek a problémák eddig nem kerültek említésre.

2.1.4. Szén-oxigén kötés kialakítása palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakcióban – metoxilezés borát-sók segítségével

Szén-heteroatom kialakítására irányuló kutatásaink másik fő területe a szén-oxigén kötés palládiumkatalizált megvalósíthatóságának vizsgálata, különös tekintettel az aromás-kloridok rövid szénláncot tartalmazó alifás alkoholokkal történő kapcsolására. Érdekes módon a kutatómunka megkezdése előtt az irodalom nem ismert ilyen szintetikus megközelítést. A rendelkezésre álló módszerek csak hosszabb szénláncú alkoholok beépítését teszik lehetővé, valamint az aril-kloridok kapcsolási reakciói is meglehetősen ritkák. Munkánk során kidolgoztunk egy olyan palládiumkatalizált alkoxilálási eljárást, amelynek segítségével aromás és heteroaromás rendszerek klór funkciós csoportján keresztül metoxi és etoxi csoportok váltak beépíthetővé szerves bázis hozzáadása nélkül.^{VI} Ehhez reaktánsként tetraalkoxi-borátsókat állítottunk elő és használtunk. A sók szintézisét nátrium- illetve kálium-borohidridből (**161**) kiindulva sikerült megvalósítani a megfelelő alkoholban történő forralással. Metanol és deuterometanol (**57**) esetében szinte kvantitatív eredménnyel sikerült a reakcióból kinyerni a megfelelő sókat, azonban a hosszabb szénláncú etanol (**164**) esetében hatékonyabbnak bizonyult az az előállítási mód, amikor a kálium-tetrametoxi-borátsót (**163**) alakítottuk tovább etanolban történő főzéssel. Ebben az esetben 81%-os hozammal izoláltuk a kívánt sót (**165**) (73. ábra).

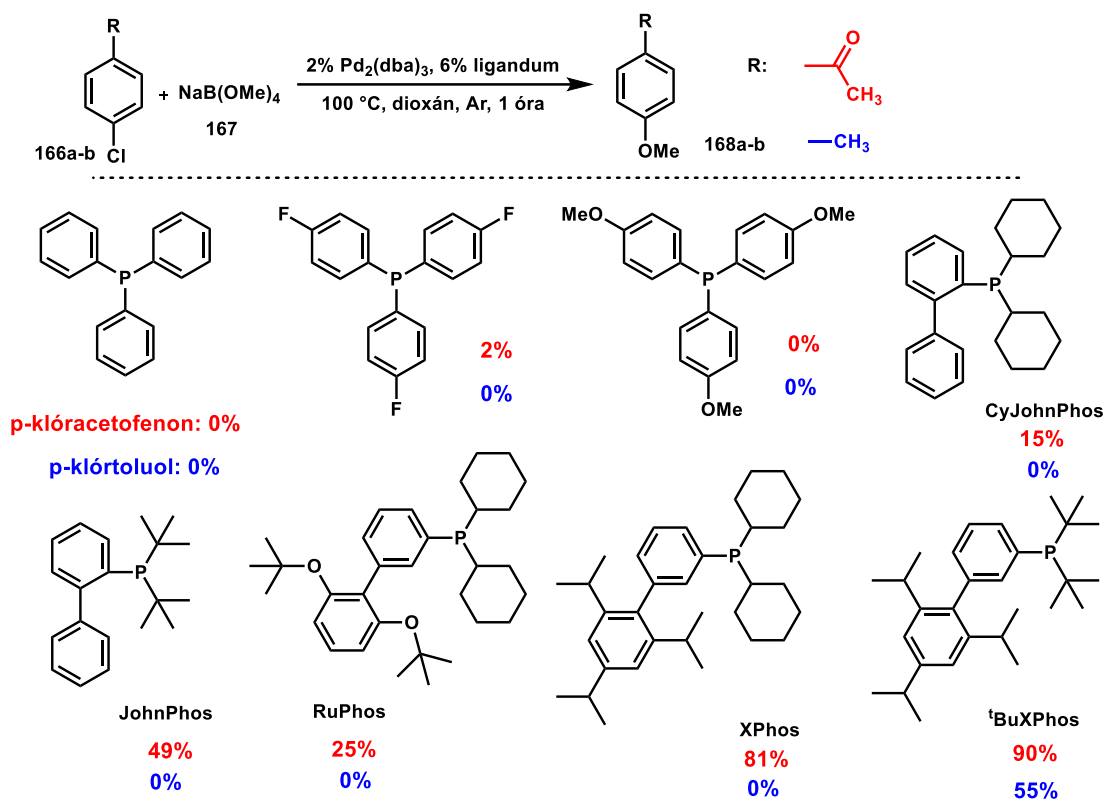


73. ábra Tetraalkoxi-borátsók lehetséges előállítási módjai

A kutatás kezdetén meghatároztuk a kapcsolási reakcióhoz szükséges reakciókörülményeket, különös tekintettel a ligandumra, az oldószerre és a hőmérsékletre. A C-O kötés kialakításához

^{VI} Tolnai G. L.; Pethő B.; Králl P.; Novák Z. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 125-129.

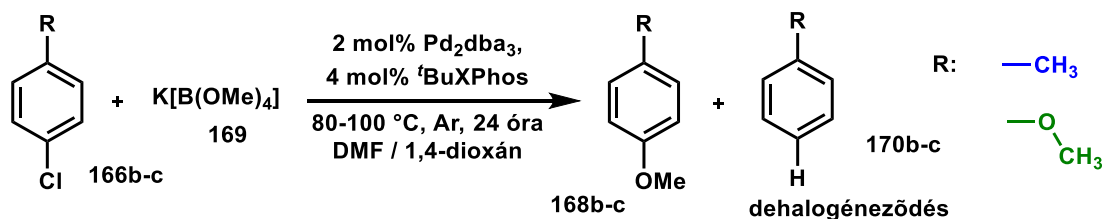
szükséges ligandum kiválasztásához két szubsztrátumot használtunk modellvegyületként úgy, hogy az egyik egy elektronszívó csoportot (4-klóracetofenon, **166a**), a másik egy elektronküldő csoportot (4-klórtoluol, **166b**) tartalmazzon. A kapcsolási reakciókat dioxánban végeztük 100°C-on 2 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ katalizátor és 6 mol% ligandum jelenlétében (74. ábra). Triarilfoszfán ligandumok esetében egyáltalán nem történt reakció, míg JohnPhos és RuPhos ligandum jelenlétében a reaktívabb halogennel már 49%-os konverziót lehetett elérni. Azonban ezekkel a ligandumokkal sem lehetett megvalósítani a kívánt kapcsolást az elektrondús szubsztráttal. A legjobb eredményt az XPhos, illetve ^tBuXPhos ligandumokkal lehetett elérni, mivel az utóbbi ligandum a 4-klórtoluolon történő metoxilezést is lehetővé tette.



74. ábra Ligandumok hatása a kapcsolási reakcióra

A leghatékonyabb ligandum kiválasztását követően a reakcióparamétereket optimalizáltuk további kísérletekkel. Az előzetes vizsgálatok során megállapítottuk, hogy számos oldószer közül a DMF-ban kiemelkedően jól működik a katalitikus átalakítás. Ezért ebben az oldószerben és dioxánban alapos összehasonlító vizsgálatokat végeztünk különböző hőmérsékleteken, két kevésbé reaktív szubsztrátum esetében. Ezekhez a kísérletekhez a korábbi vizsgálatokban szereplő 4-klórtoluol (**166b**) mellett a még kevésbé reaktív 4-klóranizolt (**166c**) használtuk annak érdekében, hogy felmérjük a katalitikus rendszer erejét, hatékonyságát. A kapott eredmények jól tükrözik a két szubsztrátum reaktivitását, mivel az elektrondús klórszármazék esetében rendre lassabban játszódtak le a reakciók. A DMF-ben kivitelezett kapcsolások mindkét szubsztrát esetében már 1 óra alatt teljes konverziót értek el 90°C-on. A 75. ábrán bemutatott táblázatban szereplő konverzióértékek csak a hasznos, termékre vonatkoztatott konverziót mutatják. Azonban minden reakcióban, a dehalogéneződés eredményeként melléktermék is keletkezett. A második táblázat értékei alapján az a következtetés vonható le, hogy a reakció hőmérsékletének emelésével ugyan növelhető a kiindulási anyag átalakulásának mértéke, azonban magasabb hőmérsékleten a dehalogéneződésből származó melléktermék (**170b-c**) mennyisége is megnövekszik a céltermékhez képest. Klórtoluol (**166b**)

esetében DMF-ben 6-11%, a kevésbé reaktív klóranizol (166c) esetében 15-22% melléktermék keletkezésével kell számolni.

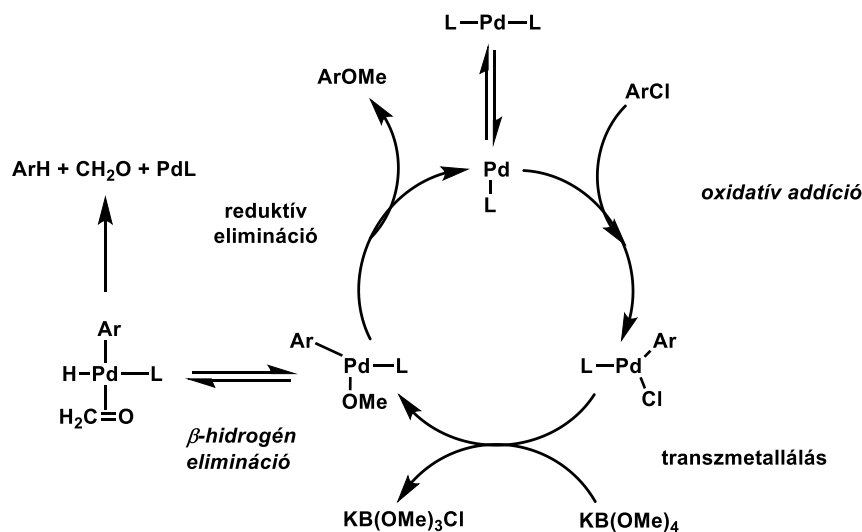


Reakcióidő	Oldószer	80 °C	90 °C	100 °C	80 °C	90 °C	100 °C
1 óra	Dioxán	0,9 %	24,7 %	50,0 %	1,3 %	6,5 %	17,9 %
2 óra	Dioxán	1,4 %	36,2 %	71,7 %	1,4 %	9,5 %	na.-
4 óra	Dioxán	1,4 %	52,5 %	96,2 %	1,7 %	16,1 %	na.
24 óra	Dioxán	4,4 %	100,0 %	99,1 %	1,7 %	55,7 %	na.
Reakcióidő	Oldószer	80 °C	90 °C	100 °C	80 °C	90 °C	100 °C
1 óra	DMF	98 %	100 %	100 %	58,7 %	100 %	100 %
2 óra	DMF	98,4 %	-	-	72 %	-	-
4 óra	DMF	100 %	-	-	84,1 %	-	-
24 óra	DMF	-	-	-	88,4 %	-	-

Hőmérséklet/ oldószer		<i>p</i> -klórtoluol				<i>p</i> -klóranizol			
		kiind. a.	mellék termék	termék	arány	kiind. a.	mellék termék	termék	arány
80 °C	DMF	-	5,9 %	94,1 %	15,9	9,8 %	14,9 %	75,3 %	5,1
	dioxán	93,7 %	2 %	4,3 %	2,2	95,6 %	2,8 %	1,6 %	0,6
90 °C	DMF	-	7 %	93 %	13,3	-	16,4 %	83,6 %	5,1
	dioxán	-	5,6 %	94,4 %	16,9	41,3 %	6,8 %	51,9 %	7,6
100 °C	DMF	-	10,6 %	89,4 %	8,4	-	21,8 %	78,2 %	3,6
	dioxán	0,9 %	6,3 %	92,8 %	14,7	-	-	-	-

75. ábra Kapcsolási reakciók dioxánban és DMF-ben különböző hőmérsékleteken

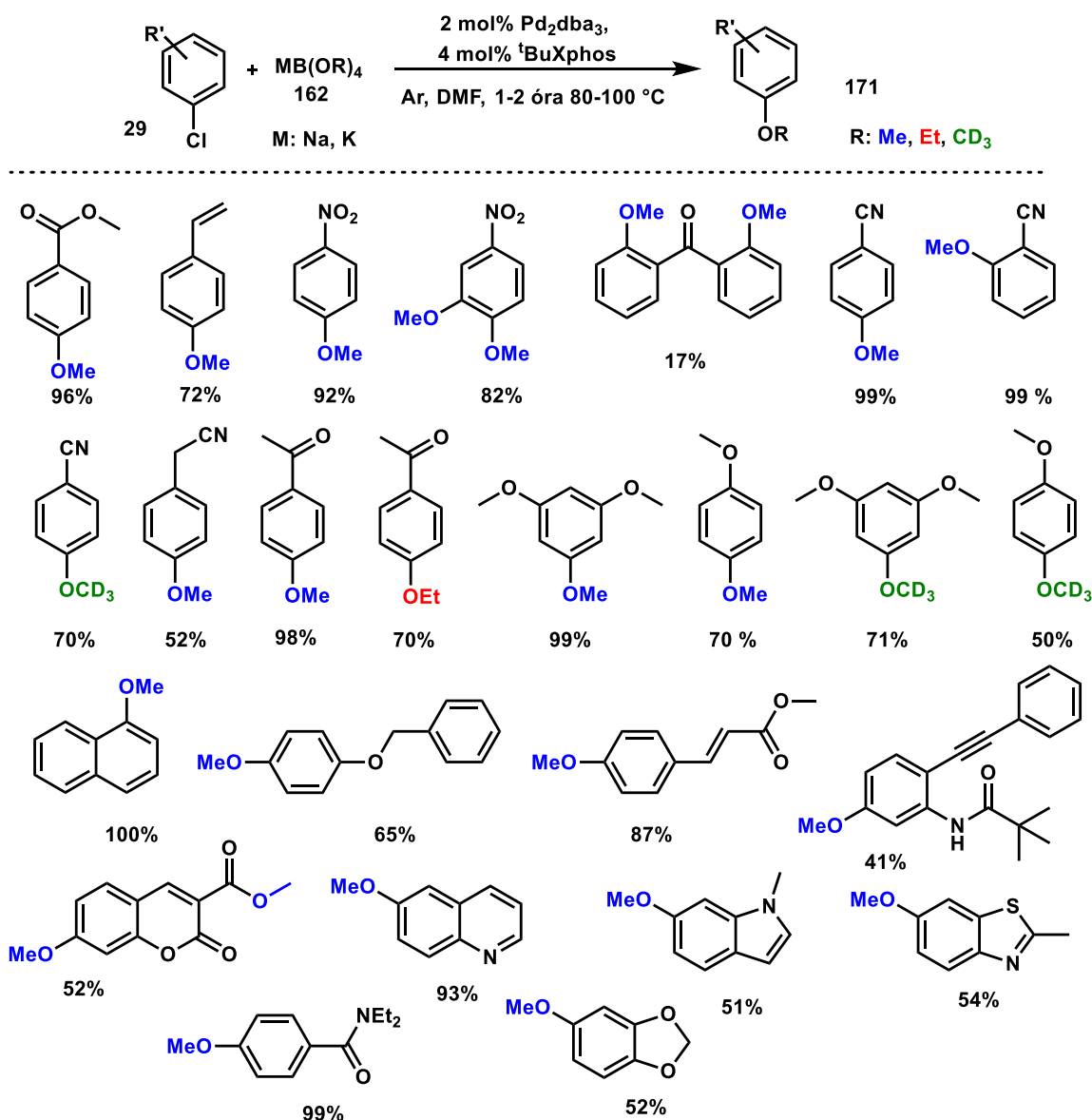
A borítsókkal végzett palládiumkatalizált átalakítás katalitikus ciklusa a keresztkapcsolási reakcióknál szokásos elemi lépéseket foglalja magában (76. ábra).



76. ábra A borítsókkal kivitelezett átalakulás katalitikus ciklusa

Az aril-klorid oxidatív addícióját követően a transzmetallálási lépés további külső bázis jelenléte nélkül is lejátszódik a borát és a palládiumkomplex között. A redukív eliminációs lépés a C-O kötés kialakulásával szolgáltatja az alkil-ariléter típusú terméket. A dehalogéneződés a β -hidrogén és redukív eliminációs lépésen keresztül megy végbe.

A reakció optimalizálását követően számos alkoxi csoportot tartalmazó molekula szintézisére valósítottuk meg (77. ábra). Ezek a csoportok jelentős biológiai aktivitással rendelkező molekulában is megtalálhatóak aromás vagy heteroaromás gyűrűhöz kapcsolódva. A kapcsolás az adott körülmények között rövid idő alatt (1-2 óra) teljes konverzióval végbemegy, és kiváló kitermeléssel szolgáltatja a kívánt metoxi, deuterometoxi vagy etoxi csoportokkal funkcionizált termékeket (171).



77. ábra Palládiumkatalizált alkoxilézés alkalmazása aromás éterek szintézisében

Elektronzívó csoportokat tartalmazó aromás klórszármazékok esetében (COOMe, NO₂, CN) magas termeléssel kaptuk a metoxilezett termékeket. A 3,4-diklór-nitrobenzol esetében kettős alkoxilézést tudtunk nagy hatékonysággal megvalósítani, míg a diklórbenzofenon két klór funkciójának metoxi csoportra való cseréje során keletkező terméket csak 17%-os termeléssel izoláltuk. Egy, illetve két erősen elektronküldő metoxi csoportot tartalmazó klórvegyületen is

sikeresen hajtottuk végre a keresztkapcsolási reakciót a kidolgozott körülmények között, és mind a metoxi, mind pedig a deuterometoxi származékokat jó termeléssel állítottuk elő (50-99%). A metoxilezést elvégeztük 1-klórnaftalinon és számos kondenzált heterociklusos klórszármazékon is, bemutatva ezzel a C-O kötés kialakításával járó katalitikus átalakítás kiterjesztheségét.

Borátsók felhasználásával rövid szénláncú alkoxi csoportok beépítésére alkalmas C-O kötés kialakításán alapuló palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciót dolgoztunk ki. A katalitikus folyamat segítségével lehetőség nyílik metoxi, deuterometoxi és etoxi csoportok aromás és heteroaromás magba történő hatékony beépítésére.

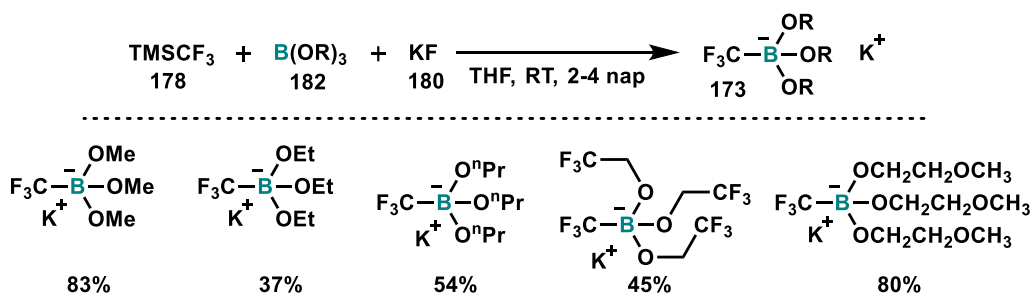
2.2. Rézkatalizált kapcsolási eljárások vizsgálata

2.2.1. Aril jodidok rézkatalizált trifluormetilezése

A fluoratomok jelenléte jelentős mértékben megváltoztatja a szerves molekulák fizikai és kémiai tulajdonságait, ezért gyógyszermolekulák tervezésénél is előszeretettel építenek be különböző fluoratomot tartalmazó funkciós csoportokat a molekulák alapvázába. Az egyik legfontosabb fluoroalkil csoport a trifluormetil csoport. Jelenléte kedvezően befolyásolhatja a szerves molekulák lipofilitását, stabilitását, metabolikus tulajdonságait, valamint biológiai hasznosíthatóságát. A trifluormetil csoport aromás és heteroaromás rendszerekbe történő beépítése azonban nem egyszerű szintetikus feladat. A trifluormetil csoport beépítésére három lehetséges út kínálkozik: nukleofil CF_3^- anion, elektrofil CF_3^+ kation és CF_3 gyök generálása. Kutatásaink során mindhárom reaktáns alkalmazhatóságát vizsgáltuk gyógyszerkémiai kutatóintézzettel együttműködve, de ezek közül csak azokat az átmenetifém-katalizált trifluormetilezési eljárások eredményeit ismertetem, amelyek nukleofil karakterű trifluormetil csoport forrásra épülnek.

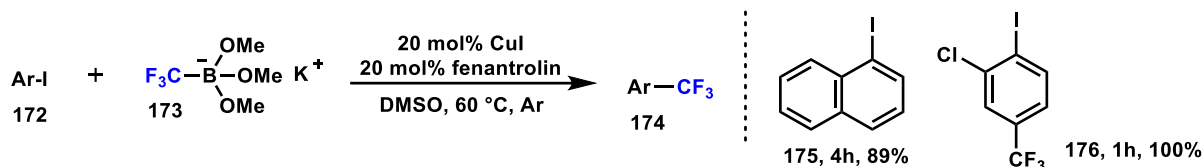
Figyelmünket az előző fejezetben ismertetett borát alapú reagensek trifluormetilezési reakcióban történő alkalmazásainak vizsgálatára fordítottuk. A trifluormetil-trialkoxiborátsók alkalmazásán alapuló rézkatalizált trifluormetilezési eljárás segítségével aromás jodidok alakíthatóak át. Kezdetben célunk volt, hogy az ismert reakció segítségével heterociklusos alapvázakba is beépítsük a trifluormetil csoportot, és ennek a szintetikus módszernek a segítségével fontos trifluormetilezett építőelemeket állítsunk elő a gyógyszerkutatás számára.

A kísérletekhez szükséges trifluormetilborátsók előállítását minden esetben az irodalmi eljárást követve végeztük.¹²⁴ A sókat TMSCF_3 (**178**, Ruppert-Prakash reagens), kálium-fluoridot és a megfelelő trialkoxiborán (**182**) reakciójával állítottuk elő vízmentes THF-ben, szobahőmérsékleten 2-4 nap kevertetést követően. Az egyszerű szintézis segítségével kristályos formában közepes, jó termelésekkel tudtuk izolálni a különböző trifluormetil-trialkil-borátsókat (**173**). (78. ábra)



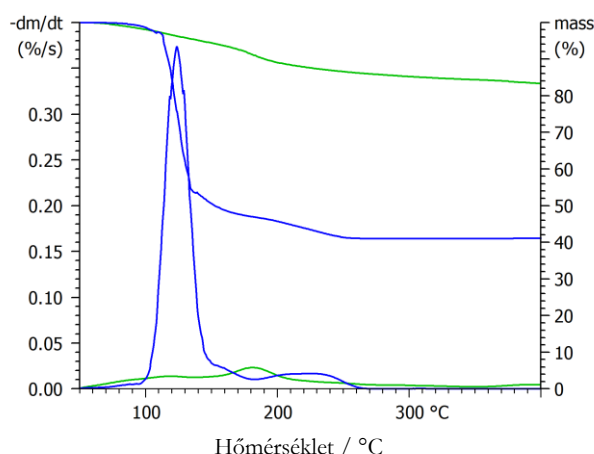
78. ábra Trifluormetil-trialkil-borátok káliumsóinak előállítása

A kapcsolási reakciók vizsgálatához elsősorban a metoxi csoportokat viselő borátsót (**173**) használtuk, mivel ezt a reagenst sikerült a leghatékonyabban előállítani, valamint a szintéziséhez szükséges $B(OMe)_3$ a legkönnyebben elérhető bórvegyület. A kapcsolási reakciókat az irodalmi eljárást követve végeztük, elsőként 1-jódnaftalint (**175**) és 2-klór-4-trifluorometiljódbenzolt (**176**) használva szubsztrátumként (79. ábra). Az irodalmi eljárásnak megfelelően az első esetben 4 óra reakcióidőt követően közel 90%-os konverziót, míg a második, reaktívabb szubsztrát esetében már 60 perc után teljes átalakulást értünk el.



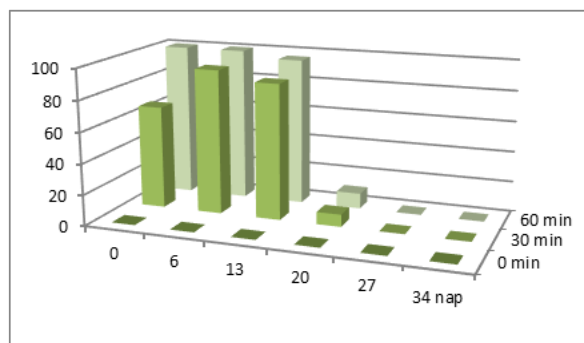
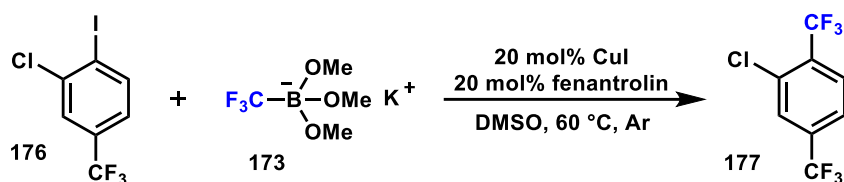
79. ábra Trifluorometil-trialkyl-borátok segítségével kivitelezett rézkatalizált trifluorometilezés

Az elvégzett kapcsolási kísérletek sikeresnek bizonyultak, azonban az előállított borátsókkal néhány nap múlva elvégzett reprodukciós kísérletek során nem tapasztaltuk a várt trifluorometil-származékok keletkezését. Megállapítottuk, hogy a sók nem stabilak, tárolás közben átalakulnak. Termoanalitikai vizsgálatok segítségével összehasonlítottuk a frissen készült, még aktív borátsót a már inaktívvá vált változatával. Jól látható, hogy az aktív reagens (kék színnel jelölt görbe) 110°C körüli hőmérsékleten jelentős tömegvesztéssel járó bomlást szenved, ezzel szemben a már inaktív só (zöld színnel jelölt görbe) tömegvesztése 300°C felett is elhanyagolható.

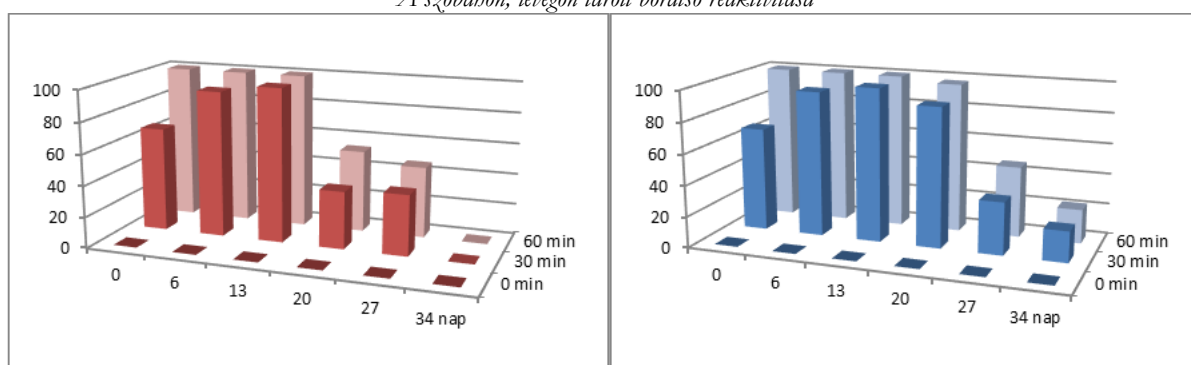


80. ábra Az aktív $K[B(OMe)_3CF_3]$ és az inaktív borátsó termogravimetriás görbéi

Ezt követően vizsgáltuk a tárolás körülményeinek hatását a só reaktivitására. A trifluorometil-trimetoxiborátsót (**173**) három különböző módon tároltuk: **1.** 22-25 °C-on, levegőn; **2.** 22-25 °C-on, argon védőgáz alatt; **3.** -20 °C-on, argon védőgáz alatt. A különböző körülmények között tárolt sók aktivitását 7 naponta ellenőriztük a korábban is használt modellvegyületeken (1-jódnaftalinnal (**175**), 1-klór-2-jód-4-(trifluorometil)-benzollal (**176**)) történő átalakításban (80. ábra).



A szobahőn, levegőn tárolt borítsó reaktivitása



A szobahőn, argon alatt tárolt borítsó reaktivitása

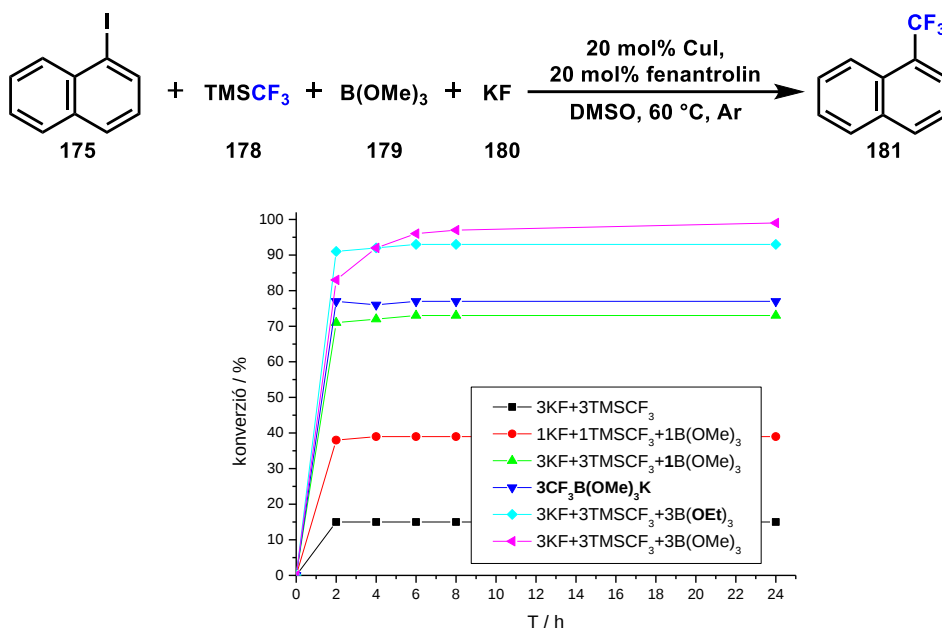
-20 °C-on, argon alatt tárolt borítsó reaktivitása

81. ábra A különböző körülmények között tárolt borítsók reaktivitásának változása

A reakcióelegyekből vett minták gázkromatográfiás analíziséből kapott eredmények alapján megállapítottuk, hogy az idő előrehaladtával a só aktivitása a tárolástól függetlenül csökken. A három különbözőképpen tárolt reagens közül a védőgáz nélkül tárolt só veszítette el az aktivitását a leghamarabb, és a só szintézisét követő 27. napon már egyáltalán nem adott reakciót. A védőgáz alkalmazásával, illetve a tárolási hőmérséklet csökkentésével (-20°C) az aktivitás tovább is megőrizhető, de közel egy hónap elteltével már csak fele akkora konverziót tapasztaltunk a vizsgált átalakításban. Az eredmények alapján megállapítottuk, hogy a trifluor-trimetoxiborítsó (**173**) szobahőmérsékleten nem stabil, kezelése körültekintést igényel és csak speciális körülmények között tárolható néhány hétig.

A borítsó tehát alkalmas reagens a trifluormetilezési reakció megvalósítására, azonban a reagenst mindig frissen kell készíteni és lehetőleg a teljes mennyiséget felhasználni. A trifluormetilezési reakciók szempontjából ezek a tulajdonságok nem előnyösek, mivel a só szintézise 2-4 napot vesz igénybe, és a fel nem használt só bomlása veszteséget jelent. A problémára megoldás lehet, ha a K[B(OMe)₃CF₃] sót izolálás nélkül, THF-es oldatával együtt adjuk a reakcióelegyhez vagy magában a reakcióelegyben hozzuk létre, amennyiben ez DMSO-ban lehetséges. A borítsók szintéziséből, bomlékonyságából adódó szintetikus és reprodukálhatósági problémák kiküszöbölése céljából, olyan eljárást kívántunk kidolgozni, amely lehetővé teszi az aril-jodidok TMSCF₃-al történő rézkatalizált trifluormetilezését.

Abban az esetben, ha az 1-jódnaftalin (**175**) trifluormetilezését a korábbiakhoz hasonló körülmények között (20% CuI, 20% fenantrolin, DMSO 60°C) TMSCF₃ (**178**) és KF (**180**) felhasználásával, B(OMe)₃ (**179**) nélkül végeztük, akkor az átalakítás csak 16%-os konverzióval ment végbe (82. ábra, ■). 1 ekvivalens TMSCF₃ és KF mellett 1 ekvivalens trimetilborán jelenlétében végzett reakció esetében a konverzió 40%-ra növekedett (●), ezzel szemben 3-3 ekvivalens kálium-fluorid és TMSCF₃ valamint 1 ekvivalens borán jelenlétében naftiljodidon végzett trifluormetilezési reakció konverziója (▲) már megközelítette a trifluormetil-trimetil-boráttal (**173**) elérhető 75% körüli értéket (▼). Az átalakulás hatékonyságának további növelése érdekében a kapcsolási reakciót 3-3 ekvivalens kálium-fluorid, TMSCF₃ és trialkilborát hozzáadásával is elvégeztük. Mind B(OMe)₃ mind pedig B(OEt)₃ esetében a trifluormetilezés 90% feletti konverzióval játszódott le néhány óra reakcióidő alatt (◆, ◆).

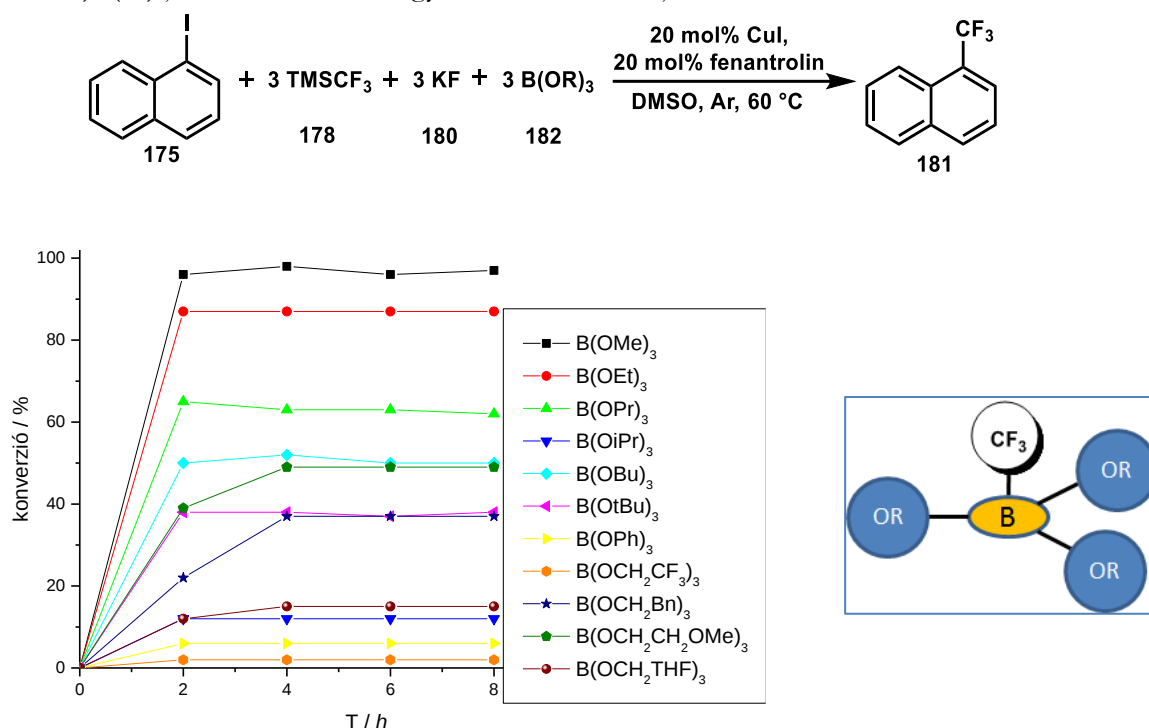


82. ábra Rézkatalizált trifluormetilezés reakció in situ generált borítsó segítségével – a sztöchiometria vizsgálata

A kísérleti eredmények alapján feltételezhető, hogy a jelenlevő fluoridionok gyorsan elbontják a TMSCF₃ reagenst trifluormetil aniont generálva, amely mielőtt belépne a katalitikus ciklusba, elbomlik. A probléma kiküszöbölésére a Lewis savas karakterű trialkoxiborán jelentett megoldást. Lewis sav-bázis kölcsönhatás révén, a borán képes megkötni a keletkező trifluormetil aniont, de egyensúlyi folyamatban képes elengedni is, hogy a rézkatalizátor rendelkezésére állhasson a kapcsoláshoz. Ilyen optimális tulajdonságokkal rendelkező adaléknak a trimetoxi- és trietoxiborán bizonyult.

A trifluormetilezési reakciót a metil és etil csoporton kívül további különböző alkil csoportokkal szubsztituált boránok (**182**) jelenlétében is megvizsgáltuk annak érdekében, hogy feltérképezzük, hogyan befolyásolják a kapcsolási reakciót a borán szterikus és elektronikus tulajdonságai (83. ábra). Az eredmények alapján megállapítható, hogy az alkoxi csoport lánc hosszának növelése nem kedvez az átalakításnak. A B(OMe)₃-hoz (■) és B(OEt)₃-hoz (●) képest a B(OⁱPr)₃ (▲) és B(O^tBu)₃ (◆) jelenlétében végzett átalakítás megközelítőleg csak 60 és 50%-os konverziót ért el, csakúgy, mint a hasonló hosszúságú metoxi-etil láncot tartalmazó B(OCH₂CH₂OMe)₃ (◆). A jelenség feltételezhetően szterikus okokra vezethető vissza. Elágazó alkil láncot hordozó borán esetében a Lewis sav térkitöltése tovább növelhető. Ennek hatása jól visszatükröződik a B(OⁱPr)₃ (▼) és

$B(O^tBu)_3$ (◄) esetében, mivel ezekkel a boránokkal rendre alacsonyabb konverziókat kaptunk, mint a normál szénláncot tartalmazó boránok esetében. Benzil csoportokat tartalmazó Lewis-savval $B(OBn)_3$ (★) 40% körüli konverziót ért el az átalakulás, míg a trifenilborát (►) 10% alatti konverziót adott a trifluormetilezési reakcióban. Az elektronszívó trifluormetil csoportokat tartalmazó $B(OCH_2CF_3)_3$ (◆) jelenlétében csak nagyon kis mértékben játszódtott le a reakció.



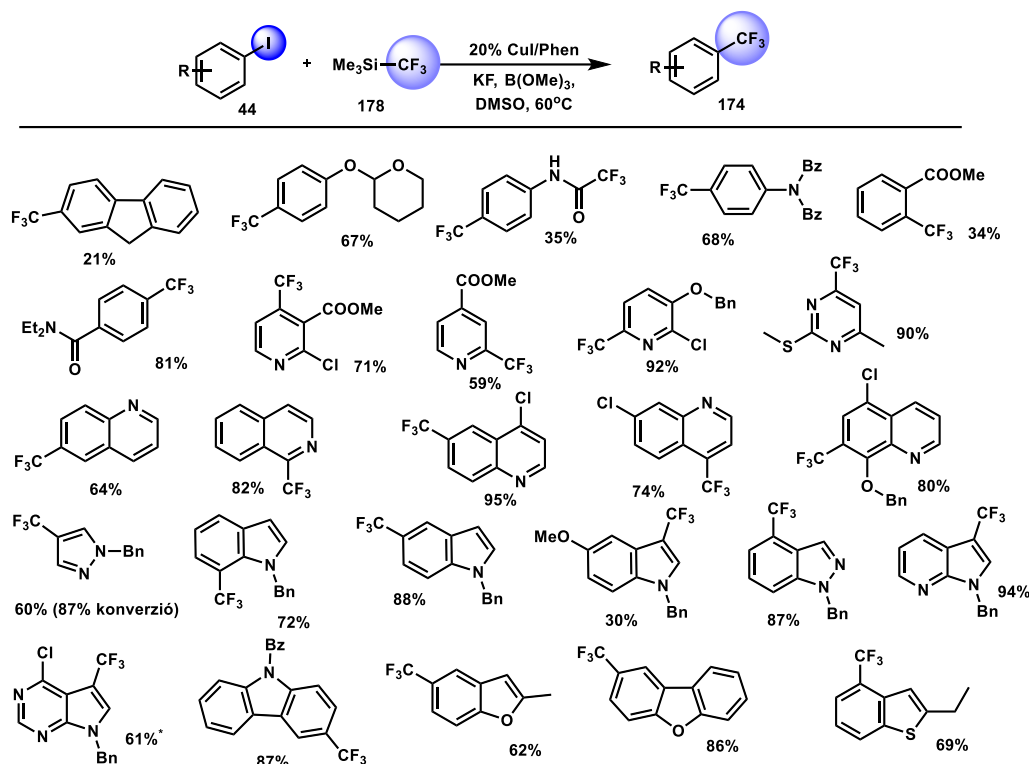
83. ábra A különböző alkoxiborátok reaktivitásának összehasonlítása

Összességében elmondható, hogy a borán szterikus és elektronikus tulajdonságai nagymértékben befolyásolják a trifluormetilezés hatékonyságát. A Lewis-savnak egyrészt stabilizálnia kell a $TMSCF_3$ -ból KF hatására keletkező trifluormetil aniont, másrészt megfelelő hatékonysággal kell szolgáltatnia ezt az iont a rézkatalizált folyamat végbemeneteléhez. Abban az esetben, ha szterikusan zsúfoltabb a borán, akkor feltételezhetően kevésbé, továbbá ha elektronhiányos a bórcentrum, akkor erősebben tudja kötni a trifluormetil aniont. Mindkét hatás esetén alacsony konverzió lesz a következmény.

A Lewis-sav megválasztásán kívül vizsgáltuk a különböző rézkatalizátorok, a ligandumok, a fluoridforrások, és az oldószerek hatását, illetve a reakció optimális hőmérsékletét. Ezeket a paramétereket figyelembe véve az optimált reakciókörülmények között (20% CuI , 20% fenantrolin ligandum, $TMSCF_3$, KF , $B(OMe)_3$, DMSO, 60°C) számos aromás és heteroaromás jódvegyületet (44) sikerült trifluormetileznünk, bemutatva ezzel a szintetikus módszer alkalmazhatóságát (84. ábra). A modellvegyületeket úgy választottuk meg, hogy a különböző funkciós csoportokkal szubsztituált aromás jódvegyületeken kívül, a szubsztrátumok között szerepeljenek gyógyszerkémiailag szempontból fontos heterociklusos alapvázak is. Így sikeresen állítottunk elő nitrogén, oxigén és kéntartalmú heterociklusos molekulák trifluormetilezett származékait (174).^{VII} A kapcsolási reakciókat közepes, jó termelésekkel lehetett megvalósítani. A reakciókörülmények számos funkciós csoportot tolerálnak, azonban a szabad NH_2 , OH és $COOH$ csoportokat minden esetben védeni kellett a sikeres reakció megvalósításának érdekében. A heterociklusos vázak közül a piridin, a pirimidin, a kinolin, az

^{VII} Gonda Zs.; Kovács Sz.; Wéber Cs.; Gáti T.; Meszáros A.; Kotschy A.; Novák Z. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4268-4271.

izokinolin, a pirazol, az indol, az indazol, a pirrolopiridin, a karbazol, a benzo- és dibenzofurán valamint a benzotiofén trifluormetilézését tudtuk megvalósítani.



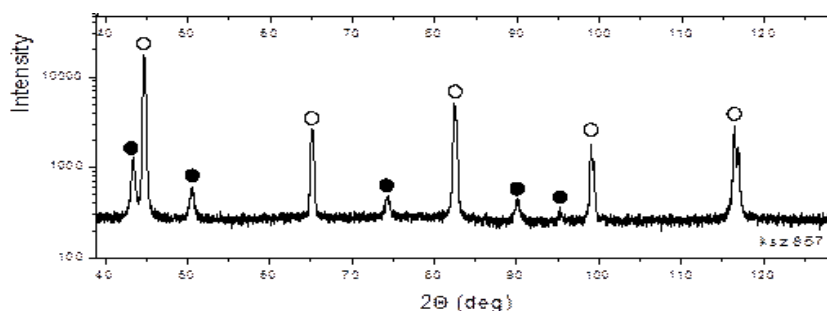
84. ábra Aromás és heteroaromás jodidok rézkatalizált trifluormetilézése

A változatos szerkezetű molekulákon végzett sikeres kapcsolások bizonyítják, hogy az általunk kidolgozott rézkatalizált eljárás jól alkalmazható gyógyszerkéimiai szempontból fontos, akár összetettebb szerkezetű heterociklusos molekulák trifluormetilezésére is.

2.2.2. Szén-kén kötés kialakulásával járó kapcsolási reakciók vizsgálata: aril szulfidok szintézise Cu/Fe által katalizált kapcsolási reakcióban

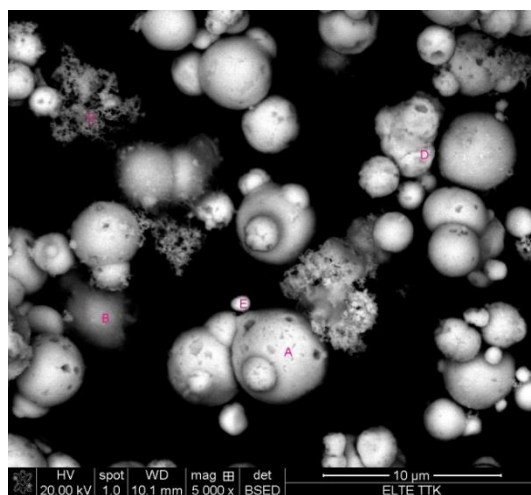
A keresztkapcsolási reakciók fejlesztésére irányuló kutatások területén nem csak heterogén palládiumkatalizált átalakításokkal, hanem rézkatalizált folyamatok vizsgálatával is foglalkoztunk. Hatékony eljárást dolgoztunk ki a szén-kén kötés keresztkapcsolási reakcióban történő kialakítására hordozóra leválasztott rézkatalizátor alkalmazásával. Heterogén rézkatalizátorként vasporra leválasztott rezet állítottunk elő, egyszerű elektrokémiai eljárással. A vas és réz standard redoxpotenciáljainak különbsége alapján a réz leválasztható a vas felületére. Munkánk során különböző szemcseméretű és tisztaságú vasporra választottunk le rezet különböző mennyiségekben (1, 2, 5, 10 m/m%). A vas felületére leváló nano mérettartományba eső réz részecskék kis méretüknek köszönhetően várhatóan nagy reaktivással rendelkeznek különböző rézkatalizált kapcsolási reakciókban. A hordozóként szolgáló vas ferromágneses tulajdonságának köszönhetően a Cu/Fe katalizátor a felhasználást követően külső mágneses tér segítségével egyszerűen elválasztható a reakcióelegytől, ezáltal segíti a katalizátor újrahasznosíthatóságát. Ezeken az előnyös tulajdonságokon kívül a vas egyúttal redukzív környezetet is biztosít, így a rézkatalizátor esetleges oxidációját követően visszaredukálja a fém.

A Cu/ Fe katalizátor kialakítása során elsődleges szempont volt a homogén eloszlású kis szemcseméretű réz leválasztása a vas felületére. Az előállított Cu/Fe katalizátorok réztartalmát atomabszorpciós méréssel határoztuk meg. A számos különböző Cu/Fe katalizátor közül a legoptimálisabb tulajdonságokkal rendelkező katalizátornak a 6-9 μm szemcseméretű vas hordozón 4.7 m/m% rezet tartalmazó Cu/Fe katalizátor bizonyult. A Cu/Fe katalizátor szerkezetét röntgendiffrakciós (XRD) és pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) vizsgálatok segítségével határoztuk meg. A röntgendiffrakciós mérésekkel kimutattuk a réz(0) jelenlétét a katalizátor felületén (85. ábra).



85. ábra A réz (●) és a vas (○) jelei a röntgendiffrakciós mérés során

A pásztázó elektronmikroszkópos felvételek azt mutatták, hogy a katalizátor nem egységes szerkezetű, különböző típusú mikrostruktúrákat tartalmaz és a réz eloszlása a vas hordozó felületén nem homogén (86. ábra). A katalizátor legnagyobb részét a rézzel borított 3-6 μm nagyságú gömb alakú vas részecskék teszik ki ("A" és "D" jelű részecskék), melyekben a réz:vas aránya 0,0135.



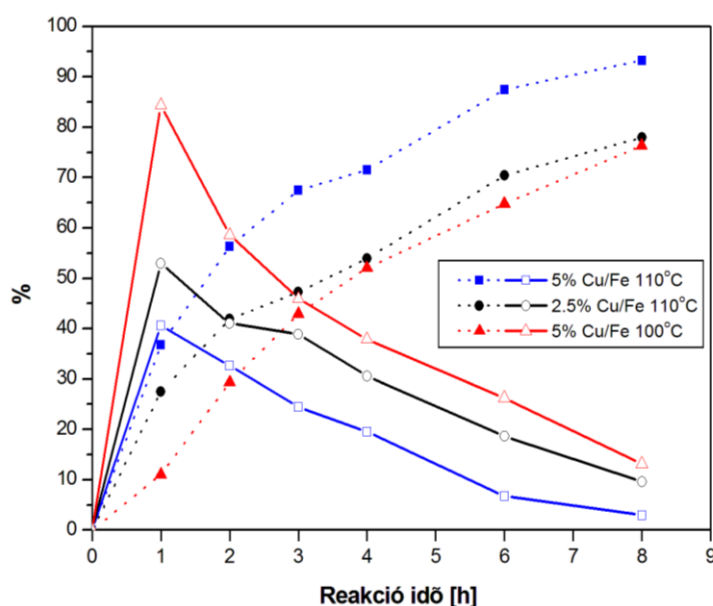
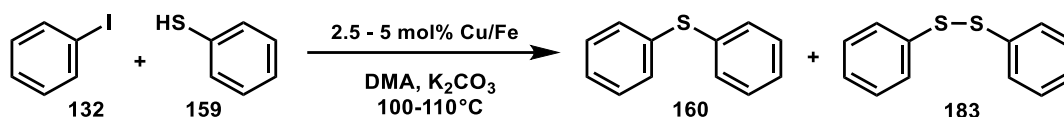
m/m	A	B	C	D
Cu/Fe arány	0,0135	0,0496	0,4114	0,0189

86. ábra: A katalizátor szerkezetének SEM felvétele és a fémek aránya

Ezzel szemben a teljesen más struktúrával rendelkező "B" és "C" jelzéssel ellátott, felhős szerkezetű részecskék nagyobb réztartalommal rendelkeznek (Cu/Fe: 0,4114).

Az előállított Cu/Fe katalizátorok alkalmazhatóságát elsőként aromás halogenidek és tiolok között lejátszódó C-S kötés kialakulásával járó kapcsolási reakcióban vizsgáltuk. A jódbenzol (132) és tiofenol (159) között lejátszódó kapcsolási reakció optimális körülményeinek meghatározására irányuló kísérletek eredményeként megállapítottuk, hogy a reakció leghatékonyabban DMA oldószerben, K_2CO_3 bázis és 5 mol% Cu/Fe (5 m/m%) katalizátor jelenlétében játszódik le 100°C-on.

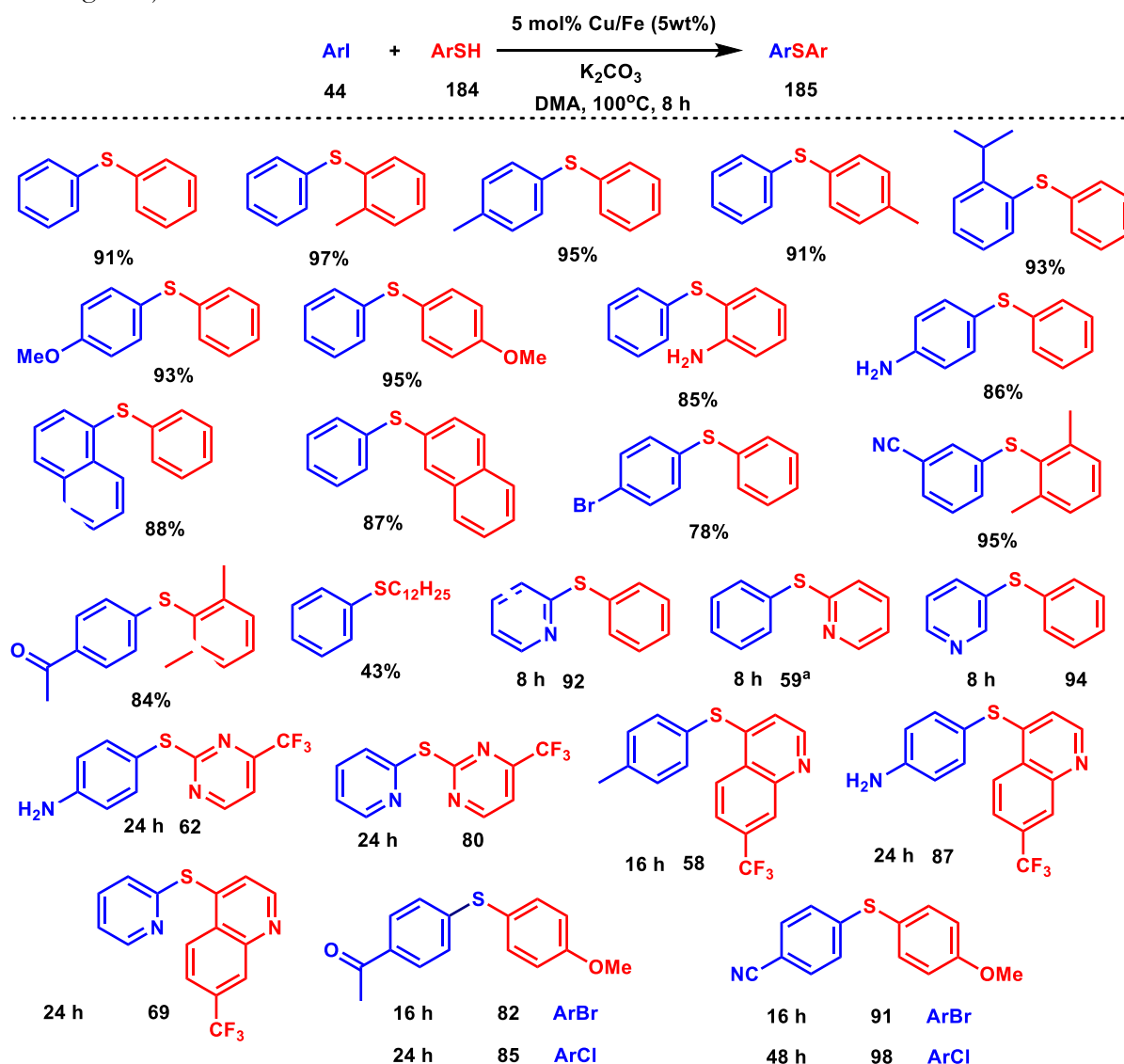
Az átalakítás vizsgálata során megállapítottuk, hogy a Cu/Fe katalizátorral végzet kapcsolások esetében a C-S kötés kialakításával járó reakciók leggyakoribb melléktermékének, a diszulfidoknak a mennyisége a teljes átalakulást követően a reakcióelegyben minimálisra csökkenthető. A reakció teljes lefutásának vizsgálata során kiderítettük, hogy az átalakulás kezdeti szakaszában nagy mennyiségű diszulfid (**183**) keletkezik a tiolból (**159**), majd ezen az intermedieren keresztül történik meg a kívánt C-S kötés kialakulása. A kapcsolási reakciót két különböző katalizátortöltés mellett (2.5 és 5 mol% Cu/Fe), két különböző hőmérsékleten végeztük el (100-110°C). A reakcióelegyek összetételének időbeli változása jól mutatja (87. ábra), hogy azonos katalizátortöltés mellett (5 mol%) alacsonyabb hőmérsékleten (100°C) lassabb a kapcsolási reakció (▲), mint 110°C-on (■), csakúgy mint alacsonyabb katalizátortöltés alkalmazásával (2.5 mol%, ● vs. 5 mol%, ■). Ezzel párhuzamosan a lassabb reakciókban nagyobb mennyiségű diszulfid van jelen a reakció kezdetén, amely fokozatosan továbbalakul a kívánt terméké (160) a C-S kötés kialakulása közben. A diszulfidok reagensként történő felhasználása ismert az irodalomban,^{107,108,109} azonban ezekhez az átalakításokhoz redukzív közegre van szükség, amit jelen esetben a rézkatalizátor hordozójaként is szolgáló vas biztosít.



87. ábra A diszulfid mennyiségének változása a reakció során; ■●▲: konverzió, □○△: diszulfid/(szulfid+diszulfid) arány

Az optimális reakciókörülmények között (DMA, K₂CO₃, 100°C) vizsgáltuk a Cu/Fe katalizátorként történő alkalmazhatóságát aril-halogenidek (**44**) és tiolok (**184**) között lejátszódó kapcsolási reakcióban (88. ábra). A modellreakciók során szubsztrátként használt jódbenzol tiofenollal történő kapcsolásának eredményeként 91%-os termeléssel izoláltuk a difenilszulfidot. A halogeniden és a tiolon jelenlevő elektronküldő csoportok (metil, metoxi, amino, ⁱPr) esetében is, a szubsztituensek aromás gyűrűkön elfoglalt helyétől függetlenül kitűnő hozamokkal lehetett előállítani a megfelelő diarilszulfidokat (86-95%, **231b-c**), csakúgy, mint a naftalinszármazék esetében. A kapcsolási reakció regioszelektivitásának vizsgálata céljából elvégeztük a reakciót 4-bróm-jódbenzollal is, és kizárólag a jód funkcionál csoporton történő kapcsolás eredményéből származó terméket

izoláltuk 78%-os termeléssel. Az elektronszívó szubsztituenseket hordozó származékok esetében is sikeresen valósítottuk meg a reakciót. Abban az esetben, amikor az aromás tiol helyett alifás származékkal kísértük meg a kapcsolást, alacsonyabb termeléssel tudtuk csak izolálni a megfelelő szulfidot. Heteroaromás tiolokat és jodidokat változatos kombinációban reagáltattuk egymással, és minden esetben sikeresen állítottuk elő a várt szulfidokat. Végezetül, az átalakítást megvalósítottuk elektronszívó csoportokat tartalmazó aromás kloridokkal és bromidokkal is, jó hatékonysággal, azonban a csökkent reaktivitású szubsztátok esetében hosszabb reakcióidőre (16-48 óra) volt szükség a teljes átalakulás eléréséhez.



88. ábra Aromás szulfidok szintézise Cu/Fe alkalmazásával.

A C-S kötés kialakítására irányuló vizsgálataink során sikeresen alkalmaztuk az általunk előállított Cu/Fe katalizátort aromás szulfidok előállítására. Az optimált reakciókörülmények hatékonyságát számos aril-jodid, -bromid és -klorid, aromás, heteroaromás és alifás tiollal történő kapcsolási reakciójában mutattuk be. Így 27 különböző szulfidot állítottunk elő jó kitermeléssel (43-97%). A katalizátor használatának nagy előnye, hogy a reakcióelegy feldolgozása során mágnes segítségével a katalizátor a terméktől és a melléktermékektől könnyedén és egyszerűen elválasztható.^{VIII}

^{VIII} Kovács S, Novák Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 711-716.

2.3. Cikloaddíciós reakciók vizsgálata –

2.3.1. A Rézkatalizált Azid-Alkin cikloaddíció (CuAAC)

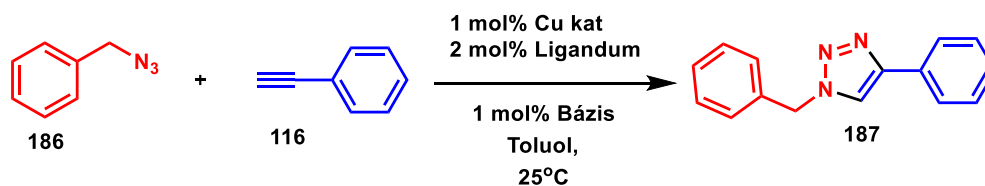
A cikloaddíciós reakciók a szerves kémiai szintézisek egyik legérdekesebb, legizgalmasabb területét képezik. Az átalakulás elméleti és gyakorlati szempontból is kiemelkedő jelentőségű, és a szerves kémia fejlődése során számos változatát dolgozták ki. A modern szerves kémiai módszerek egyik legjelentősebb felfedezése a rézkatalizált azid-alkin cikloaddíciós reakció (CuAAC), amely lehetővé teszi az azidok és acetilének között lejátszódó reakciót, megfelelő triazolokat eredményezve. A korábbról már ismert Huisgen féle cikloaddíció továbbfejlesztésével új szintetikus kémiai, anyagtudományi és biológiai kémiai lehetőségek nyíltak meg. A reakció rézkatalizált változata lehetővé teszi az azid és alkin funkciós csoportok között lejátszódó átalakulás szobahőmérsékleten történő rendkívül gyors megvalósíthatóságát. A keletkező termékek általában könnyedén, legtöbbször egy egyszerű szűrés segítségével kinyerhetők a reakcióelegyből, addíciós reakció lévén melléktermékek keletkezése nélkül. Ezen tulajdonságoknak köszönhetően ez az átalakítás is a klikk-reakciók családjába sorolható.

Kutatómunkánk során olyan homogén rézkatalizátorok fejlesztésével foglalkoztunk, amelyek hatékonyan katalizálják az azid-alkin cikloaddíciót, és már nagyon alacsony katalizátortöltet esetében is hatékonyan megvalósíthatóak a kívánt átalakulások. Ezen kívül olyan hordozóra választott rézkatalizátorok alkalmazását tűztük ki célul, amelyek segítségével csökkenthető a triazol termékek rézszennyődésének mértéke, a katalizátor újrahasznosítható, és lehetővé teszi a reakció áramlósos rendszerekben történő megvalósítását.

2.3.1.1. Nagyhatékonyságú homogén rézkatalizátorok fejlesztése és alkalmazása CuAAC reakcióban

A CuAAC reakció hatékonyságának növelése érdekében számos rézalapú katalizátorrendszert dolgoztak ki (lásd irodalmi bevezető rész) már kutatómunkánk megkezdése előtt. A katalizátorok hatékonyságát elsősorban a ligandumok tervezésével tudták jelentős mértékben javítani. A feladatot mi is ebből az irányból közelítettük meg, és egy foszfán ligandumokra épülő rézkatalizált átalakítást kívántunk kidolgozni. Vizsgálatainkat benzilazid (**186**) és fenilacetilén (**116**) különböző réz(I)-sók jelenlétében végzett reakciójával végzetük, toluolban, 25°C-on. Ligandummentes körülmények között ezek a reakciók nem játszódtak le. Azonban, trifenilfoszfán hozzáadásával a cikloaddíciós reakció CuI és CuCN jelenlétében már kismértékben végbement. Mindkét esetben sikeresen megnöveltük az átalakulás mértékét KOAc bázis hozzáadásával. A reakciókat nem csak Cu(I) hanem a kevésbé érzékeny Cu(II)-sókkal is elvégeztük, és PPh₃ ligandum jelenlétében ezekkel a rézkatalizátorokkal is lejátszódtak a reakciók. Feltételezésünk szerint a foszfán egyben redukálószerként is viselkedett ezekben az esetekben. A korábbi KOAc bázissal elért eredményeket figyelembe véve, elvégeztük az átalakítást Cu(OAc)₂ katalizátorral is, és a PPh₃ jelenlétében ez a reakció már 1 óra alatt teljes konverzióig jutott. Ezt követően előállítottuk a Cu(I)OAc sót, amely már 0.05 mol% mennyiségben is 3 óra alatt 100%-os konverziójú reakciót eredményezett. Ez a só kiemelkedően hatékonynak bizonyult, azonban rendkívüli érzékenysége korlátozta a használatát. A kezelhetőségből adódó nehézségek kiküszöbölésére, a Cu(I)OAc-ból illetve Cu(I)OOCCH₃-ből elkészítettük a trifenilfoszfánnal alkotott komplexeket, amelyek már stabilabb Cu(I) forrásnak bizonyultak és kiemelkedő hatékonysággal katalizálták a cikloaddíciós reakciót. A 0.05 mol% réz-butirát komplexszel végzett reakció 2 óra alatt 100%-os konverzióval lejátszódott (89. ábra), továbbá

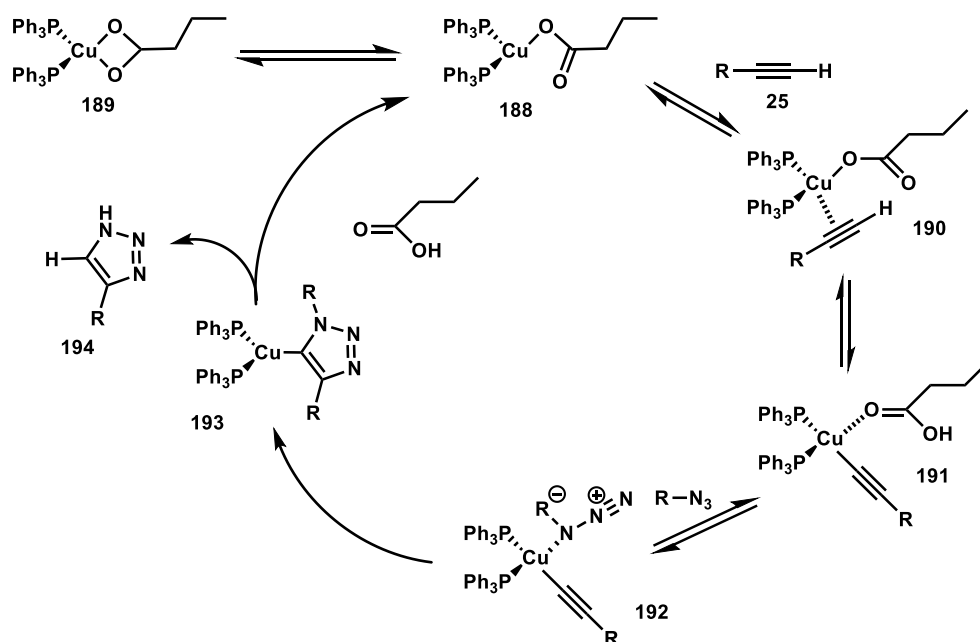
50 ppm katalizátor jelenlétében 50°C-on 6 óra alatt az átalakulás elérte a 86%-os konverziót. A katalizátorok reaktivitásának összevetését követően a bisz-trifenilfoszfáno-butíratot használtuk a katalitikus rendszer szintetikus alkalmazhatóságának bemutatásához.



Sor	Cu kat.	Ligandum	Bázis	idő/ óra	Konv. (%)
1	CuI	-	-	24	0
2	CuBr	-	-	24	0
3	CuCl	-	-	24	0
4	CuCN	-	-	24	0
5	CuI	PPh ₃	-	3	41
6	CuCN	PPh ₃	-	3	5
7	CuI	PPh ₃	KOAc	3	75
8	CuCN	PPh ₃	KOAc	3	20
9	0.5% CuSO ₄ *5H ₂ O	PPh ₃	-	24	40
10	0,5 % Cu(NO ₃) ₂ *3H ₂ O	PPh ₃	-	7	66
11	0.5% CuBr ₂	PPh ₃	-	7	83
12	Cu(OAc)₂*H₂O	PPh₃	-	1	100
13	0.5% Cu(OAc) ₂ *H ₂ O	PPh ₃	-	7	99
14	0.1% Cu(OAc) ₂ *H ₂ O	PPh ₃	-	24	100
15	Cu(OAc) ₂ *H ₂ O	-	-	30	47
16	CuOAc	-	-	3	45
17	0.1% CuOAc	0.2% PPh₃	-	1	100
18	0.05% CuOAc	0.1% PPh₃	-	3	100
19	0.05% CH ₃ COOCu(PPh ₃) ₂	-	-	3	83 (100)
20	0.05% C ₃ H ₇ COOCu(PPh ₃) ₂	-	-	3	96 (100, 2h)
21	0.005% C ₃ H ₇ COOCu(PPh ₃) ₂	-	-	6 (50°C)	86

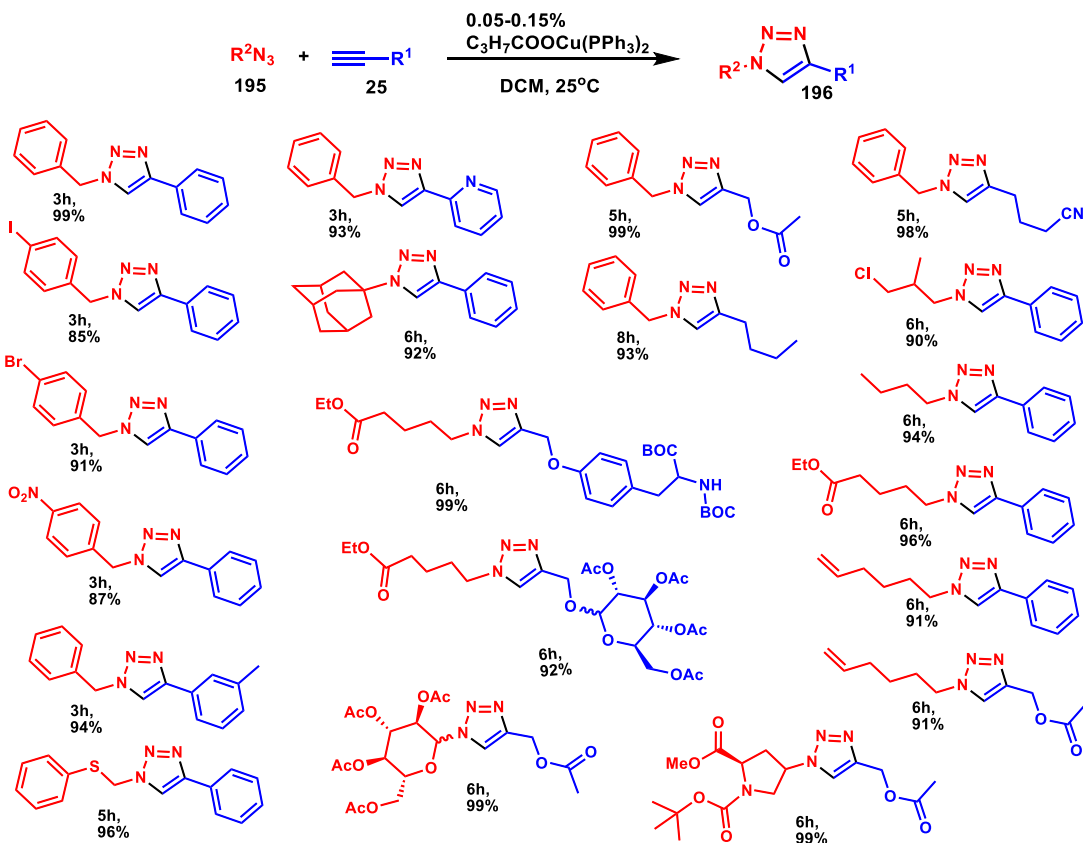
89. ábra CuAAC reakció különböző részkatalizátorokkal

Feltételezhető, hogy a szilárd formában kétfogú ligandumként viselkedő acetát és butirát a reakció során egyfogú ligandummá alakul az oldatban, egyensúlyi folyamatban (90. ábra). A reakcióelegyben tehát a C₃H₇COOCu(PPh₃)₂ katalizátor **188**-as és **189**-es formája az egyensúlyi összetételnek megfelelő arányban van jelen. Ezáltal a réz körül egy szabad koordinációs hely nyílik, amely elősegíti az acetilén koordinációját, és feltételezhetően a **190** komplex keletkezik. A könnyen hozzáférhető koordinációs hely tehát meghatározza a katalitikus aktivitást. A terminális acetilén koordinációját követően a réz-acetilid (**191**) is könnyebben alakulhat ki, hiszen az acetilén protonját a közvetlen közelben lévő acetát fel tudja venni, majd ezt követően a gyengén koordináló karbonil csoport ligandumcseréje az aziddal könnyebben végbemegy. A kialakult **192**-es köztitermék a CuAAC reakció ismert mechanizmusa szerint alakul át a katalitikus ciklusban a **193**-os réz-triazolil komplex keletkezése közben. A triazol protonolízisen keresztül képződik a termék (**194**) és zárul a katalitikus ciklus.



90. ábra A réz-alkoxidát komplexek által katalizált CuAAC reakció javasolt katalitikus ciklusa

A tradicionális katalitikus rendszerekhez képest az általunk kifejlesztett katalizátor kimagasló aktivitással rendelkezik. Így bizonyos reakciók gyorsabban, enyhébb reakciókörülmények között, kevesebb katalizátor jelenlétében játszódtak le, illetve egyes kapcsolások kizárólag a réz-foszfán-komplex jelenlétében voltak kivitelezhetők. A reaktivitás vizsgálatát követően számos azid- (**195**) és acetilénzármazék (**195**) felhasználásával mutattuk be a katalitikus átalakítás alkalmazhatóságát (91. ábra).

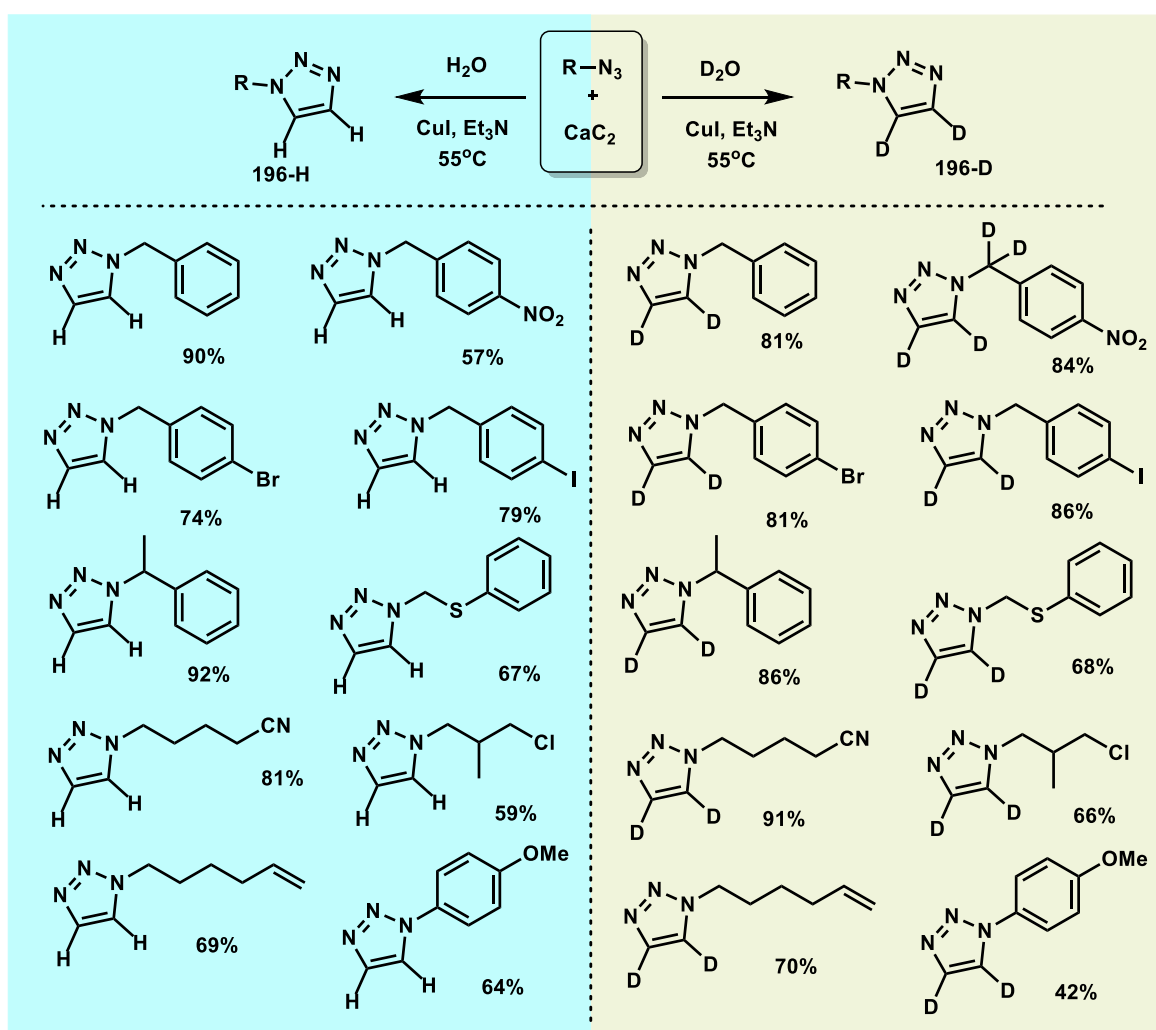


91. ábra Az új foszfán alapú rézkatalizátor alkalmazhatósága változatos szerkezettel rendelkező triazolok szintézisében

A vizsgált reakciók minden esetben rövid idő alatt (3-8 óra) alacsony katalizátortöltés mellett (0.05-0.15 mol% $\text{C}_3\text{H}_7\text{COOCu}(\text{PPh}_3)_2$), nagy hatékonysággal (85-99% termelés) szolgáltatták a várt cikloadduktokat, és a **196** triazolokat minden esetben jó termeléssel tudtuk izolálni.^{IX}

2.3.1.2. Az azid-alkin cikloaddíció egyéb alkalmazásai

Az előzőekben kerültek bemutatásra azok a kutatási eredmények, amelyek az azidok és terminális acetilének homogén katalitikus körülmények között, új rézkatalizátorok felhasználásával megvalósított 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciónak fejlesztésére irányultak. Ilyen típusú reakciókban 1,4-diszubsztituált-1,2,3-triazolok (**196-H**) is előállíthatók nagy szelektivitással. Az irodalomban kevés példa található kizárólag 1-es helyzetben szubsztituált triazol származékok dipoláris cikloaddícióban történő előállítására, mivel a reakció megvalósításához acetilén gáz használata szükséges. Kutatásaink során ennek a reakciónak a kivitelezésére kívántunk egy egyszerű szintetikus megoldást kidolgozni.



92. ábra Deuterált triazolok előállítása rézkatalizátor jelenlétében vizés közegben

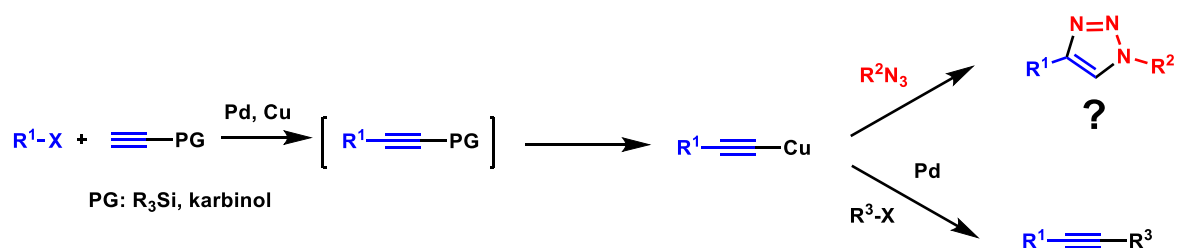
Azidok és acetilének rézkatalizált addíciós reakciói vizes közegben is lejátszódnak, ezért feltételeztük, hogy az acetilén gáz CaC_2 -ből víz hozzáadásával történő előállításával megvalósítható a

^{IX} Gonda Z, Novák Z. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 726-729.

triazolok szintézise. Az általunk használt körülmények között (5 mol% CuI, trietilamin bázis, H₂O, 55°C) számos azidot sikerült triazollá alakítani rézkatalizált reakcióban (92. ábra).^X

A reakciókörülmények lehetőséget kínálnak deutérium atomok egyszerű beépítésére is. Mivel az acetilén-gáz víz segítségével fejleszthető, deuterált víz hozzáadásával deuterált acetilén gáz keletkezik, így a klikk reakció során két deutérium atom építhető be a triazol gyűrűbe a megfelelő azidokkal 4,5-dideutero triazolokat (**196-D**) eredményezve. Eljárásunk így egyszerű izotópjelölést tesz lehetővé. A cikloaddíciós reakciót sikeresen hajtottuk végre benzilazid-származékokkal, alifás és aromás azidokkal is, és mindkét esetben közepes-jó termelésekkel állítottuk elő a megfelelő termékeket (42-92%).

Egy másik érdekes szintetikus megközelítés az azid-alkin cikloaddíció és a Sonogashira reakció összekapcsolása (93. ábra). Egy szekvenciális Sonogashira reakcióban az első kapcsolást (R¹-X és védett terminális acetilén) követő védőcsoport (PG) eltávolítás során egy réz-acetilid keletkezik, amely egy második Sonogashira reakcióba is vihető (+ R³-X). Mivel a klikk reakcióban is kulcsfontosságú intermedier az *in situ* kialakuló réz-acetilid, ezért célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy összekapcsolható-e a két folyamat.

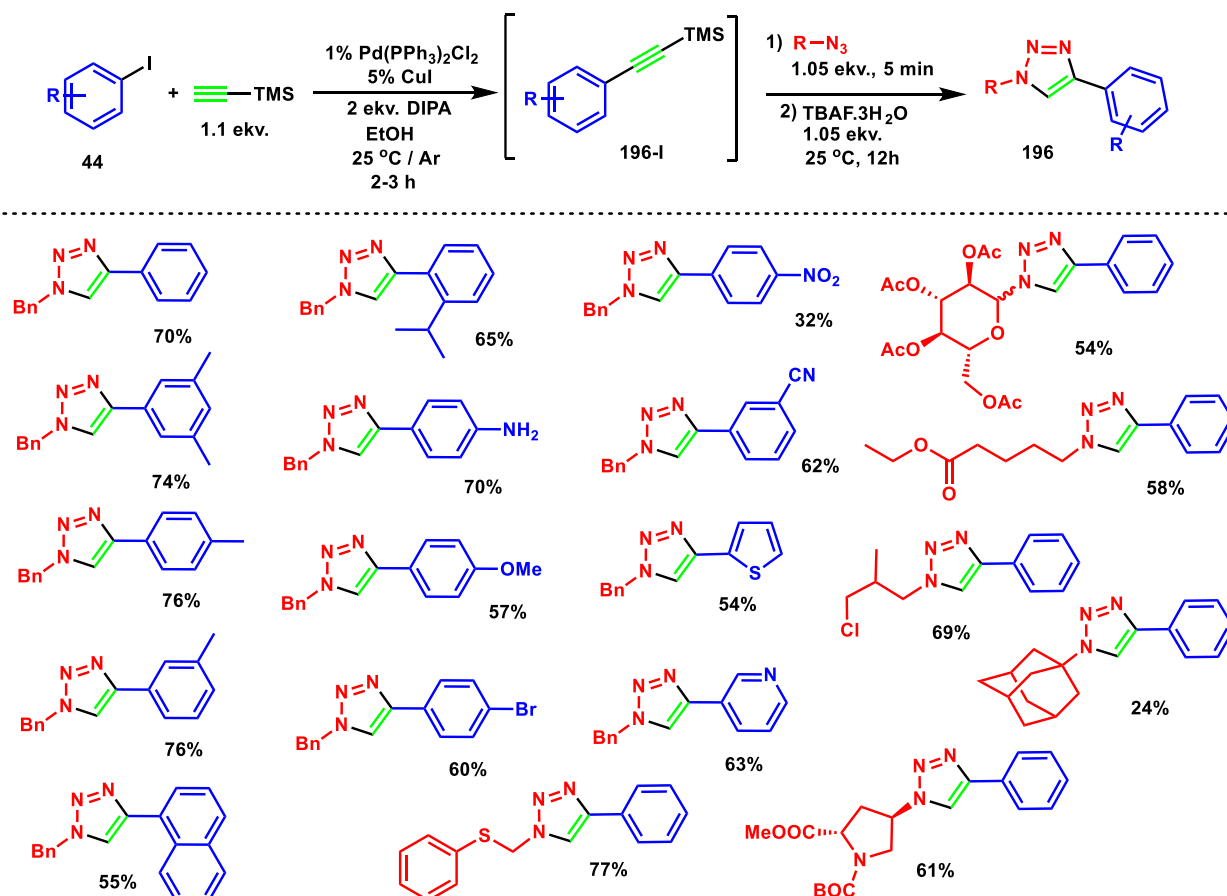


93. ábra Sonogashira-CuAAC szekvenciális átalakítás

Ennek eredményeként kidolgoztunk egy olyan „egy-üst” eljárást, amelyben az azid-alkin cikloaddíciós reakcióhoz szükséges terminális acetilént Sonogashira kapcsolás segítségével állítjuk elő aril-jodidból (**44**) kiindulva és trimetilszililacetilént használva kapcsolópartnerként. Az első lépéshez 1 % PdCl₂(PPh₃)₂ és 5% CuI katalizátorokat használtunk, és a kapcsolást etanolban végeztük 25°C-on 2 ekvivalens diizopropilamin (DIPA) bázis jelenlétében. A Sonogashira reakció az aril-jodidtól függően 2-3 óra alatt teljes mértékben lejártszódik, azonban a reakciót trimetilszilil védőcsoporttal ellátott intermedier (**196-I**) izolálása nélkül „egy-üst” szintézisben továbbalakítottuk. Tetrabutilammónium-fluoridot alkalmazva fluoridforrásként a szilil védőcsoport az etinil-szilánról könnyen eltávolítható, és az azid jelenlétében a Sonogashira kapcsoláshoz használt réz-jodid segítségével megtörténik a cikloaddíció (94. ábra). A három reakciólépést magában foglaló szekvenciális reakcióban a rézkatalizátor tehát kettős szerepet játszik. Az első lépésben a palládiumkatalizált kapcsoláshoz szolgáltatja a rézacetilidet, a harmadik lépésben pedig katalizálja a cikloaddíciós reakciót, szintén rézacetilid intermedier kialakulásán keresztül. Az első reakcióhoz használt palládiumkatalizátor jelenléte nem befolyásolja a CuAAC reakciót. A reakciósor körülményeinek optimalizálását követően, számos szintetikus példán keresztül mutattuk be az „egy-üst” eljárás alkalmazhatóságát. A szintézis nagy előnye, hogy nem szükséges előzetesen előállítani egy terminális acetilént, hanem aril halogenidból kiindulva lehetőség nyílik változatos szerkezetű aril csoportokat a triazol molekula 4-es pozíciójába beépíteni.^{XI}

^X Gonda Z.; Lőrincz K.; Novák Z. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6275-6277.

^{XI} Lőrincz K.; Kele P.; Novák Z. *Synthesis* **2009**, 3527-3532.

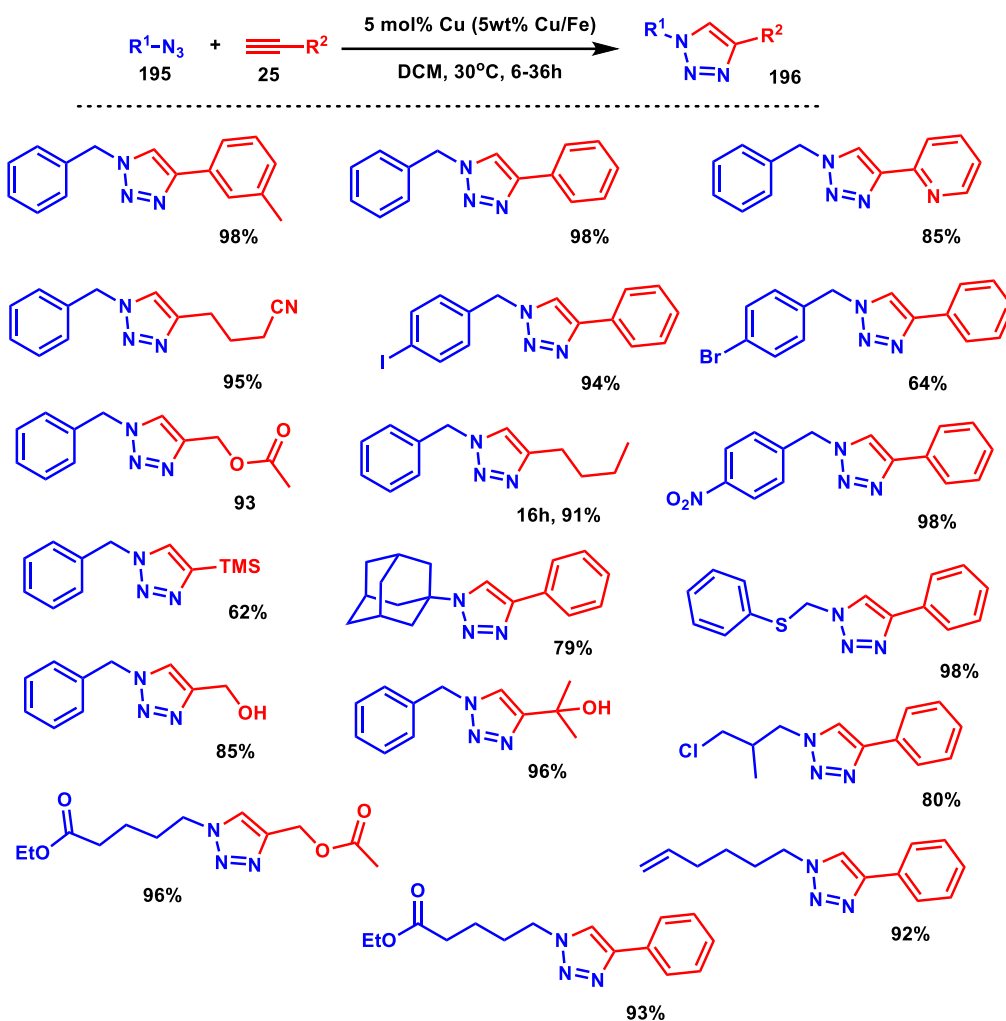


94. ábra Szekvenciális Sonogashira – Azid-Alkin cikloaddició megvalósítása

2.3.1.3. Hordozóra választott rézkatalizátorok fejlesztése és alkalmazása CuAAC reakcióban

A homogén katalitikus reakciók vizsgálatát követően figyelmünket a hordozóra leválasztott réz jelenlétében lejátszódó azid-alkin cikloaddációs reakció megvalósítására fordítottuk. Vizsgáltuk a szén-kén kötés kialakításához használt Cu/Fe katalizátor alkalmazhatóságát az azid-alkin cikloaddációs reakcióban. A katalizátor aktivitását elsőként különböző oldószerekben hasonlítottuk össze, fenilacetilén és benzilazid reakciójában. Az oldószerek közül a diklórmétán bizonyult a legalkalmasabbnak, mivel ebben az oldószerben 5% Cu/Fe jelenlétében a CuAAC reakció 5 óra alatt teljes mértékben lejátszódott 30°C -on. A katalizátor alkalmazhatóságát és kiterjeszthetőségét számos, a homogén katalitikus körülmények között megvalósított cikloaddációs reakció során is használt azid (**195**) és acetilén (**25**) esetében végeztük el. A szintézisek eredményeként 25 különböző 1,4-diszubsztituált triazolszármazékot (**196**) állítottunk elő, a homogén reakcióhoz hasonló hatékonysággal (95. ábra).^{xii}

^{xii} Kovács Sz.; Zih-Perényi K.; Révész Á.; Novák Z. *Synthesis*, **2012**, 44, 3722-3730.

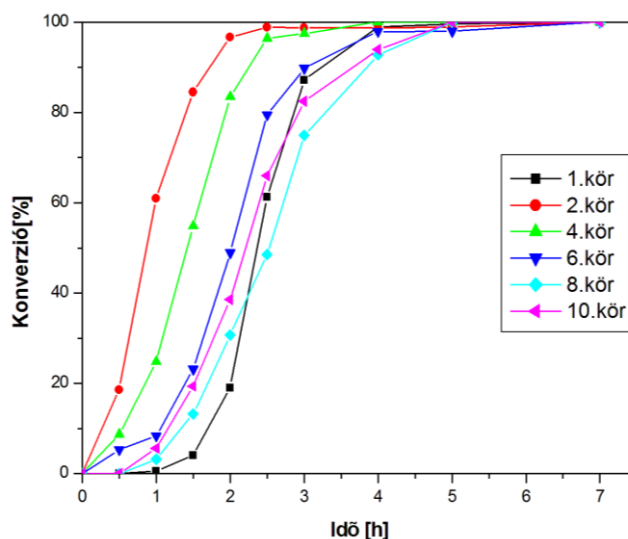
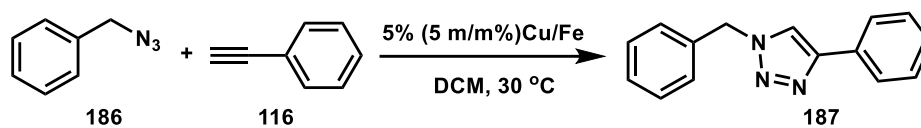


95. ábra Cu/Fe katalizált Azid-Alkin cikloaddíció

További vizsgálatok során megállapítottuk, hogy a katalizátor akár 15-ször is újrahasznosítható aktivitásvesztés nélkül. Minden egyes újbóli felhasználás alkalmával 6 óra alatt lejátszódott a benzilazid (**186**) és fenilacetilén (**116**) közötti reakció. A friss katalizátor alacsony konverzióértéknél történő elválasztásával, és a homogén oldat összetételének időbeli változásának meghatározásával, megállapítottuk, hogy a hordozó felületéről leoldódik a réz egy része, és a katalízis oldat fázisban játszódik le. Az egyes felhasználások során visszanyert katalizátorok összetételét atomabszorpciós vizsgálatokkal határoztuk meg. A Cu/Fe katalizátor 4.7 m/m%-os réztartalma két felhasználást követően 1.7%-ra csökkent, majd a további felhasználások során lényegesen lassabban csökkent tovább. A 8. kör után 0.7 m/m% a 15. után pedig 0.3m/m% réz maradt a vas felületén. Ez a jelentős veszteség azonban nem befolyásolta a katalizátor aktivitását, tehát az átalakításban feltehetőleg egy nagy aktivitással rendelkező rézkatalizátor vesz részt.

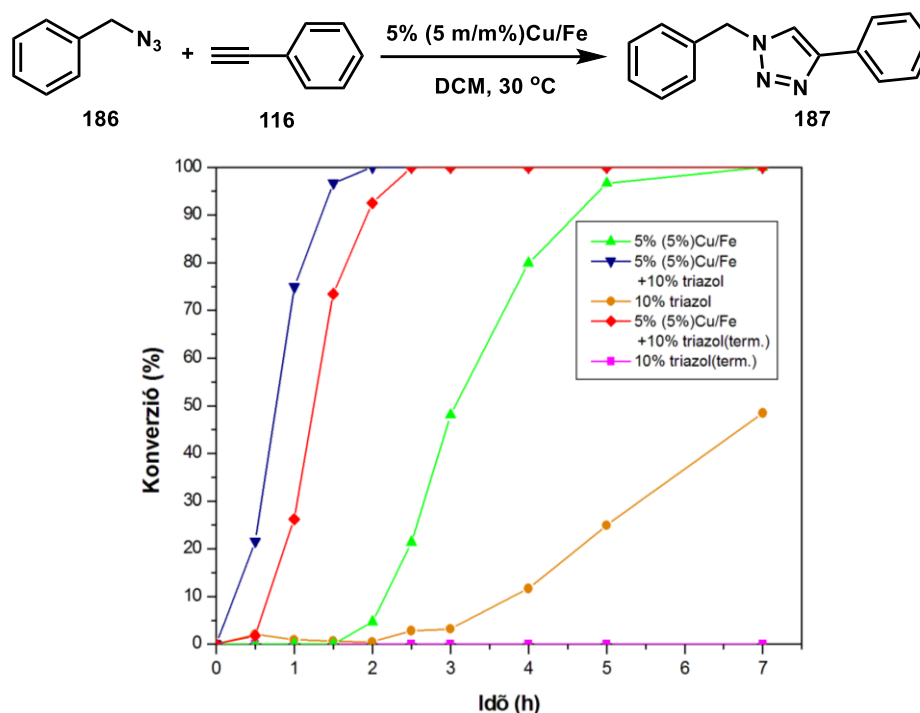
Az átalakulás mértékét minden újrafelhasználás alkalmával mintavételezéssel követtük (96. ábra). A reakció lefutása a katalizátor első felhasználásakor 1 órás indukciós periódust mutatott, ami az újrafelhasználások alkalmával jelentősen rövidült vagy bizonyos esetekben teljesen eltűnt. Az indukciós periódust feltételezhetően a katalitikusan aktív réz(I) forma elemi rézből történő kialakulása okozza, míg az indukciós periódus hiányát a katalizátor felületén maradt oxidált állapotú réz-sók, illetve esetleg a triazol vagy réz-triazol komplex maradványok okozhatják. Ez utóbbi feltételezés igazolására a cikloaddíciós reakció termékeként jelenlevő triazol (**187**) reakciósebességre

gyakorolt hatását is vizsgáltuk. A Cu/Fe katalizátorhoz egy korábbi rézkatalizált cikloaddíciós reakcióban előállított triazolt (187) 10 mol% mennyiségben adva az indukciós periódust nem észleltük (97. ábra, ▼).



96. ábra A katalizátor újrabasznosítása

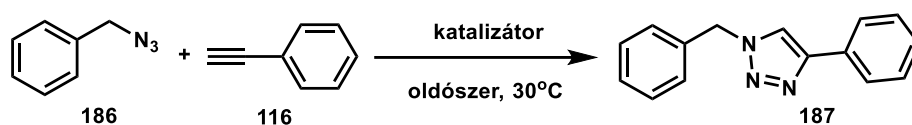
Ez a kísérleti eredmény alátámaszthatja azt a feltételezést, hogy a keletkező termék (187) ligandumként részt vesz a reakcióban és a kialakuló réz-triazol komplex jelentős szerepet játszik a katalitikus folyamatban. Ez a kísérleti eredmény egyúttal új megvilágításba helyezte a reakciót. Mivel a legutóbbi kísérlethez használt triazolt egy $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ által katalizált cikloaddíciós reakcióban állítottuk elő, így joggal feltételezhetjük, hogy ez a termék (187) még az átkristályosítás után is tartalmaz réz szennyeződések. A feltevésünk helyességét könnyen igazoltuk úgy, hogy az azid és alkin közötti reakcióhoz csak 10 mol% triazolt adtunk, feltételezve, hogy a rézkatalizált átalakításból származó heterociklus tartalmaz annyi rezet, ami képes az átalakítást elvégezni. A kísérlet bizonyította a rézszenyvezők szerepét, mivel a reakcióban szelektíven az 1,4-triazol keletkezett, 7 óra után közel 50%-os konverzióval (97. ábra, ●). A rézszenyveződések szerepét közvetett úton is bizonyítottuk. A benzilazid és acetilén dipoláris cikloaddíciójában keletkező triazolt termikus úton, rézmentes körülmények között is előállítottuk. A rézmentes körülmények között előállított triazol már nem tudta katalizálni a cikloaddíciós reakciót, és 48 óra után sem tapasztaltunk átalakulást (■). Az indukciós periódus vizsgálatához, így már rendelkezésre állt a rezet nem tartalmazó ligandum. A korábbi Cu/Fe+ 10 mol% triazol jelenlétében végzett kísérletet megismételtük, és ebben az esetben is jelentős indukciós periódus rövidülést tapasztaltunk (♦, 30 perc vs. ▲, 120 perc). Az indukciós periódus triazol hozzáadása során bekövetkező rövidüléséből arra következtethetünk, hogy a reakcióban képződő triazol ligandumként gyorsítja a Cu/Fe katalizált azid-alkin cikloaddíciós reakciót.



97. ábra A reakcióban keletkező triazol hatásának vizsgálata

Az előző kísérletek rávilágítottak arra a problémára, hogy a rézkatalizált reakcióban keletkező heterociklusos vázat tartalmazó termékek nagy mennyiségű rézszenyveződést tartalmaznak, ami sok esetben problémát okozhat. A különböző katalitikus rendszerek használatakor megjelenő szennyveződés mértékét hasonlítottuk össze a CuAAC reakcióban.

Kutatásaink során különböző homogén rézkatalizátorok (CuI, CuSO₄/aszorbát, Cu(PPh₃)₂NO₃) segítségével az irodalomban gyakran alkalmazott CuAAC körülmények között állítottunk elő 1-benzil-4-feniltriazolt (187) fenilacetilénből (116) és benzilazidból (186) kiindulva. A termékeket Celiten való szűréssel, majd átkristályosítással tisztítottuk, ezt követően pedig atomabszorpciós mérések segítségével meghatároztuk a triazolok (187) réztartalmát (98. ábra).



	Reakciókörülmények	réz tartalom [$\mu\text{g/g}$]
1	5% Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃ , DCM, 24h	2770; (119) ^a
2	1% Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃ , DCM, 24h	284 $\pm$ 14
3	0,5% Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃ , DCM, 24h	175 $\pm$ 8
4	5% CuI, DCM, 24h	419
5	5% CuSO ₄ , Na-aszorbát, MeOH/H ₂ O, 36h	1090
6	5% CuSO ₄ , 5% TBTA, Na-aszorbát, MeOH/H ₂ O, 24h	412 $\pm$ 14 (27 $\pm$ 3) ^b
7	5% (5 m/m%) Cu/Fe, DCM, 24h	51 $\pm$ 3

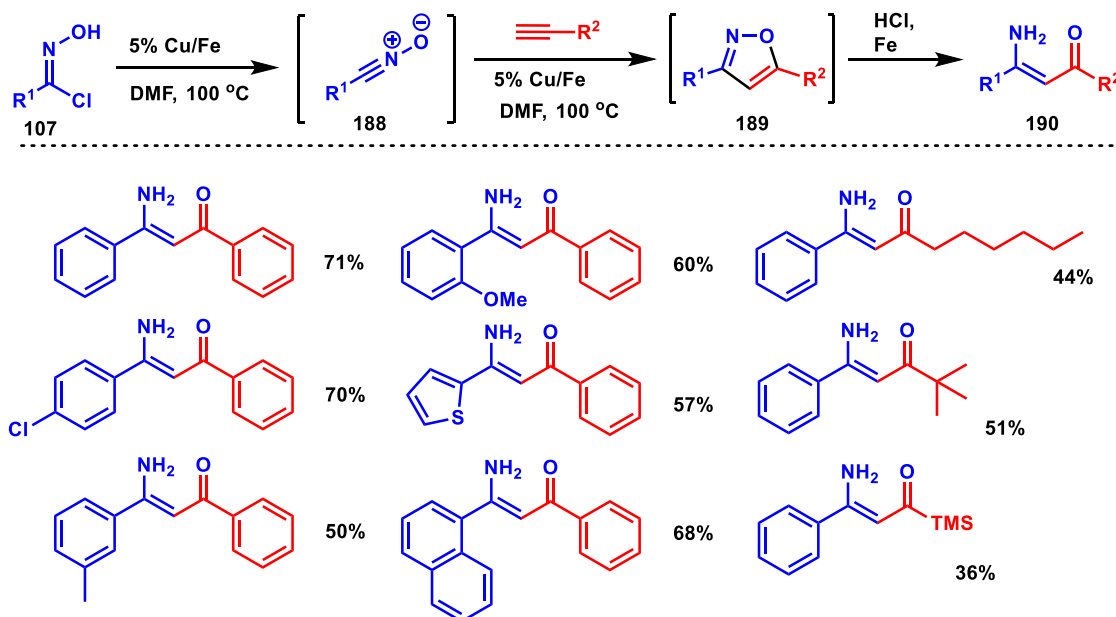
98. ábra Triazolok réztartalmának vizsgálata. ^a A triazol réztartalma Veinot féle rézmentesítési tisztítás után. ^b Réztartalom dinátrium EDTA oldatos extrakció (2 $\times$) után.

Az 5 mol% $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ katalizátorral készült triazol réztartalma 2770 ppm-nek, az 1% és az 0,5% katalizátorral készülté rendre 284 és 175 ppm-nek adódott (1-3. sor). Az 5 mol% réz-jodid jelenlétében, diklórmetánban elvégzett reakció terméke 419 ppm rezet tartalmazott, míg a vizes-metanolos oldatban 5% CuSO_4 /nátrium aszkorbát katalizátorrendszer esetén a triazol réztartalma 1090 ppm-nek adódott (4-5. sor). Utóbbi rendszerhez 5% trisz[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amin (TBTA) ligandumot adva – ami jól koordinálódik a rézhez – a szennyező mennyisége a felére csökkenthető (6. sor, 412 ppm). A dinátrium EDTA komplexképző oldatának extrakciójával a triazol termékének réztartalma egy nagyságrenddel csökkenthető (412 ppm-ről 27 ppm-re, 6. sor b). Az átkristályosításon kívül és a komplexképzésen alapuló tisztítási módszereken kívül a Veinot által kidolgozott redox reakció elvén alapuló tisztítást is elvégeztük.²²⁹ Az 5 mol% $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ katalizátorral előállított triazolt vaspör jelenlétében kevertettük, így a feldolgozást követően a termékben a réz mennyisége jelentősen csökkent (2770 ppm-ről 119 ppm-re) (1. sor a). Az általunk kidolgozott Cu/Fe katalizátor esetén a keletkező triazol, az átkristályosítást követően 51 ppm rezet tartalmazott (7. sor), ami az összes vizsgált reakció közül a legalacsonyabb érték.

A Cu/Fe katalizátort sikeresen alkalmaztuk enyhe körülmények között megvalósítható azid-alkin cikloaddíciós reakciókban. Az optimált reakciókörülmények között számos példán mutattuk be a katalizátor alkalmazhatóságát. A Cu/Fe katalizátor több mint 15 alkalommal újrahasznosítható jelentős aktivitás csökkenés nélkül. A vas hordozó lehetővé teszi a katalizátor egyszerű eltávolítását a reakcióelegyből, továbbá redukív hatása miatt használatával a termékek részszennyezettsége is jelentősen csökkenthető a homogén katalizátorokhoz képest.

2.3.2. Cu/Fe katalizátor alkalmazása 1,3 dipoláris cikloaddíciós reakcióban

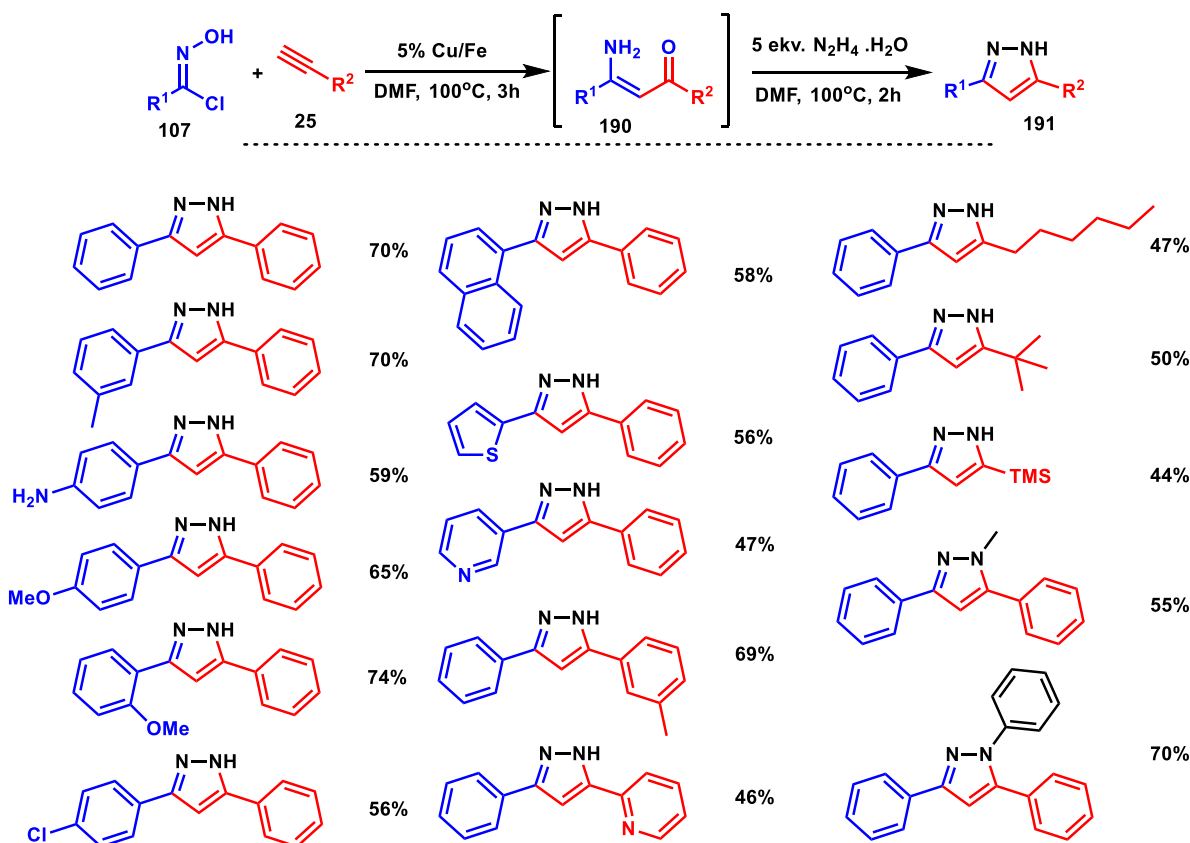
A Cu/Fe katalizátor további felhasználhatóságát klóroximok (**107**) illetve a belőlük keletkező nitril oxidok (**188**) és terminális acetilének között lejátszódó dipoláris cikloaddícióban is vizsgáltuk.^{XIII} Megállapítottuk, hogy katalizátor jelenlétében a nitril-oxid (**188**) keletkezése bázis hozzáadása nélkül is gyorsan lejátszódik, csakúgy, mint az azt követő cikloaddíciós lépés.



99. ábra β -aminoenonok szintézise klóroximokból és terminális acetilénekből kiindulva

^{XIII} Kovács, Sz.; Novák Z. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 8987-8993.

A nitril-oxid és a terminális acetilén között lejátszódó dipoláris cikloaddíciós reakcióban keletkező izoxazol gyűrű (**189**) a vas jelenlétében redukzív módon felnyílik és β -amino enonok (**190**) keletkeznek. Kísérleteink során megállapítottuk, hogy a dipoláris cikloaddíció során keletkező izoxazol gyűrű redukzív felnyílásához szükséges a klóroximból felszabaduló HCl jelenléte. A reakció körülményeinek optimalálása során megállapítottuk, hogy az átalakulás leghatékonyabban dimetilformamidban (DMF) 100°C-on megy végbe. A reakciók vaspár hozzáadása során is lejátszódnak, de a kísérletek eredményei azt mutatták, hogy a rézzel borított vas jelenlétében a termékek átlagosan 10%-al jobb termeléssel állíthatók elő. A reakciókörülmények optimalálását követően, az eljárás kiterjeszthetőségét vizsgáltuk. A szintézisek során 9 enamionon-származékot (**190**) állítottunk elő (99. ábra). A szintézisekhez aromás és heteroaromás klóroximokat (**107**) használtunk, valamint aromás és alifás terminális acetiléneket, és minden esetben közepes és jó termeléssel (36-71%) kaptuk meg a megfelelő termékeket (**190**). A fontos intermedierek számító β -aminoenonok tehát izolálhatóak, vagy hidrazin hozzáadásával pirazollá alakíthatóak. Ezt a szintetikus lehetőséget kihasználva, klóroximokból kiindulva terminális acetilének segítségével, 5 mol% Cu/Fe jelenlétében végeztük el a 3,5-diszubsztituált pirazolok (**191**) előállítására irányuló „egy-üst” szintéziseket (100. ábra).



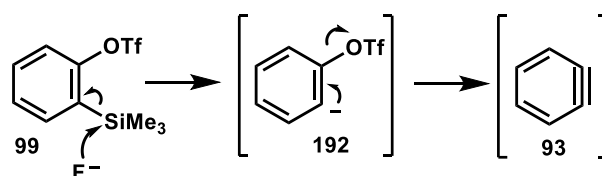
100. ábra β -Enaminonok és pirazolok szintézise klóroximokból Cu/Fe katalizátor jelenlétében

A klóroximszármazék (**107**) fenil gyűrűjén levő metil-, metoxi- és halogéncsoportok, valamint az acetilén fenil egységén levő metil csoportok jelenlétében is hasonló hatékonysággal, 56-74%-os termelésekkel tudtuk izolálni a megfelelő pirazolszármazékokat (**191**). Az alkalmazott körülmények között a szubsztrátumon jelenlevő nitro csoport az alkalmazott reakciókörülmények között aminná redukálódott és ennek megfelelően a reakcióban aminofenil pirazol keletkezett 59%-os termeléssel. Kondenzált aromás és heteroaromás oximok esetén is jó hozamokkal lehetett izolálni a

pirazolszármazékokat. Heteroaromás, alifás és szililacetilénkből kiindulva 44-50%-os termeléssel kaptuk a várt pirazolvázis vegyületeket. Abban az esetben, ha a gyűrűzáráshoz szubsztituált hidrazinokat (metilhidrazin és fenilhidrazin) használtunk, 55, illetve 70%-os termeléssel kaptuk az 1,3,5-triszubsztituált pirazolokat a többlépéses átalakításban.

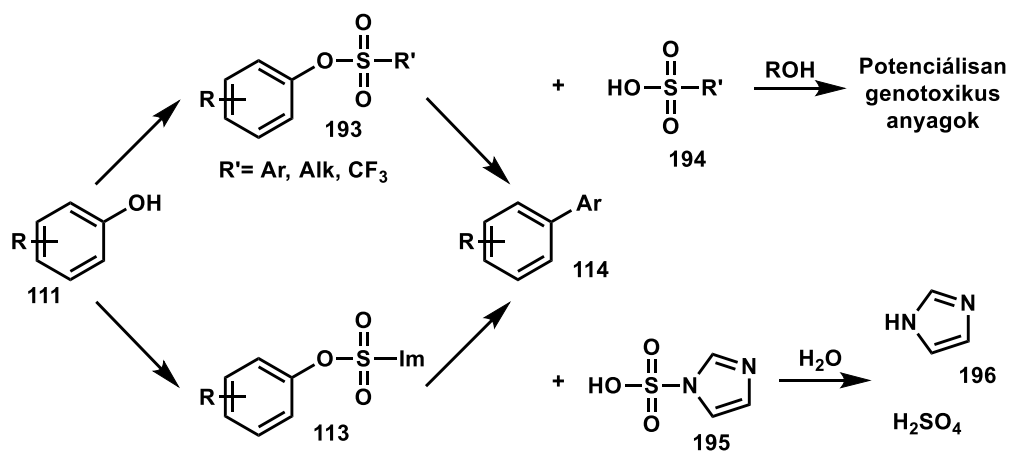
2.3.3. Új típusú arinprekursor szintézise és alkalmazása szerves szintézisekben

A cikloaddíciós reakciók területén gyakran alkalmazzák reakciópartnerként a nagy reaktivitással rendelkező feszült gyűrűs szerkezetű arinokat (**93**). Ezeket a reaktív intermediereket *in situ* állítják elő a megfelelő prekursorokból. A szerves szintézisek során az egyik leggyakrabban alkalmazott arin prekursor az orto-trimetilszilil-feniltriflát (**99**), amelyet elterjedten használnak mind átmenetifém jelenlétében, mind pedig átmenetifém nélkül lejátszódó átalakításokban. Az arin generálása fluorid ionok segítségével történik, amely az aktiválás első lépésében a szilícium atomra támad **192** intermediert eredményezve. Az elektronok elmozdulása és a triflát csoport távozása eredményeként feszült gyűrűs szerkezetű arin keletkezik (**101. ábra**).



101. ábra Arin generálása orto-trimetilszilil-feniltriflátból fluorid ionok segítségével

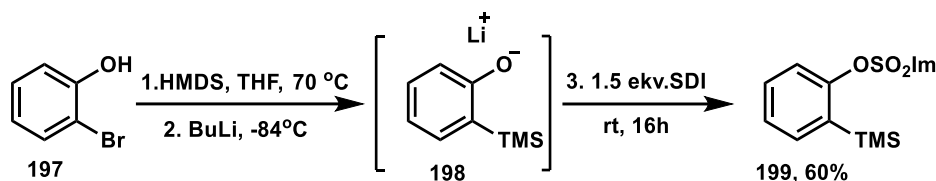
A fluorid ionokkal történő arin generálás közben az eddig leggyakrabban használt prekursorból (**193**) melléktermékként genotoxikus trifluormetán-szulfonsav-származékok (**194**) keletkeznek. A triflát csoport imidazilát csoportra történő cseréjével ez a probléma kiküszöbölhetővé válik, és a reakció végén a melléktermékek kevésbé mérgező imidazolra (**196**) és kénsavra hidrolizálnak (**102. ábra**).



102. ábra Arin generálása orto-trimetilszilil-feniltriflátból fluorid ionok segítségével

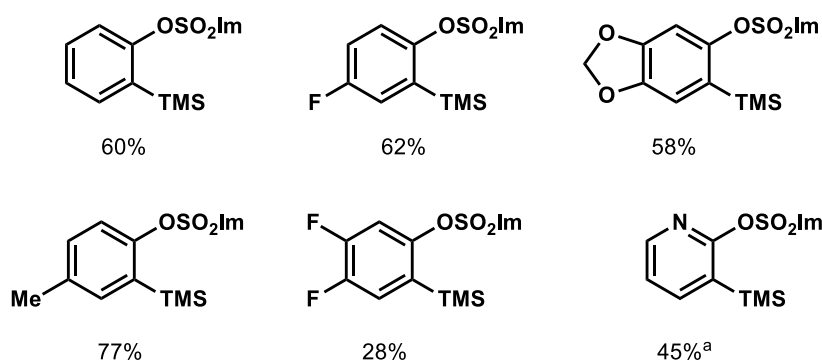
Az imidazilát funkciós csoportot triflát analóggént alkalmazva új típusú arin-prekursor előállítását tűztük ki célul, egy egyszerű szintetikus eljárást kidolgozva. A prekursor szintézisét 2-brómfenolból (**197**) kiindulva, hexametildiszilazánnal (HMDS) végzett O-szililezést és butil-lítiummal segítségével végrehajtott litiálást követő szililvándorlással valósítottuk meg úgy, hogy a keletkező lítium-fenolatot (**198**) szulfonil-diimidazollal (SDI) reagáltattuk. A háromlépéses „egy-üst” eljárással

több grammos mennyiségben is sikerült előállítani a tervezett imidazilát alapú arin prekuzort (**199**) (103. ábra).^{XIV}



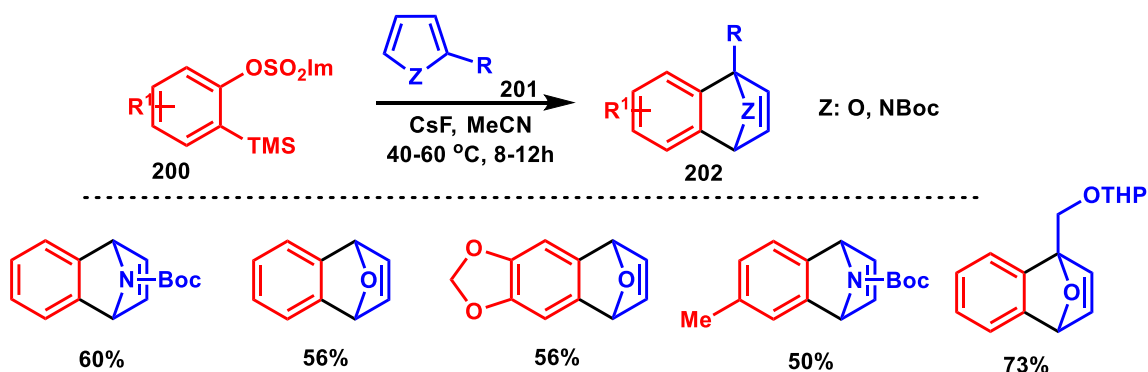
103. ábra Imidazilát alapú arin prekuzor előállítása

A modellvegyület szintézisét követően még számos imidazilát csoportot tartalmazó arin prekuzort állítottunk elő a megfelelő aril-bromidból (104. ábra).



104. ábra Imidazilát alapú arin prekuzorok

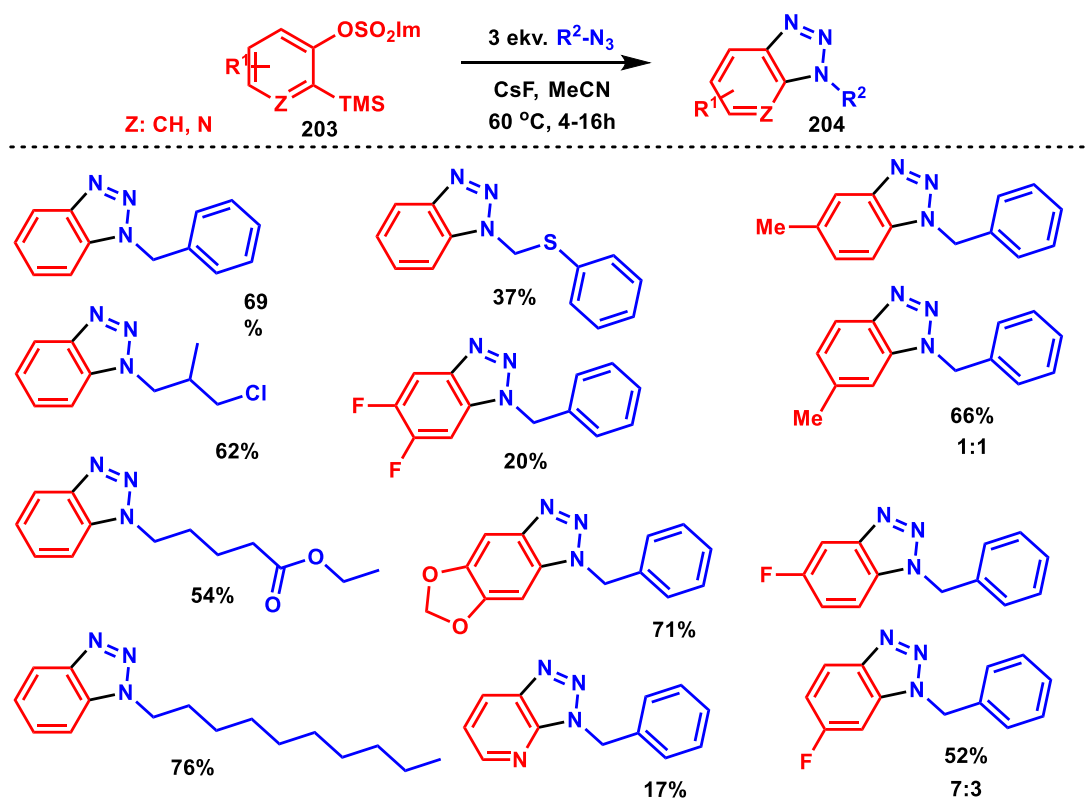
Az előállított arin prekuzorok (**200**) reaktivitását négy különböző reakcióban vizsgáltuk. Elsőként elektronban dús öttagú heterociklus molekulákkal (**201**) reagáltattuk a keletkező arint és a megfelelő áthidalt gyűrűs szerkezettel rendelkező cikloadduktokat (**202**) közepes-jó termelésekkel (51-73%) izoláltuk (105. ábra).



105. ábra Imidazilát alapú arin prekuzorok reakciói heterociklusos vegyületekkel

Ezt követően azidokkal reagáltattuk az imidazilát alapú prekuzorokból (**203**) generált arinokat. Valójában ebben az esetben is azid-alkin cikloaddíciónról beszélhetünk, hasonlóan az előzőekben tárgyalt rézkatalizált reakciókhoz, de ebben az esetben nincsen szükség rézkatalizátor alkalmazására, mert az arin kiemelkedő reaktivitással rendelkezik a szerkezetéből adódó gyűrűfeszültség miatt (106. ábra).

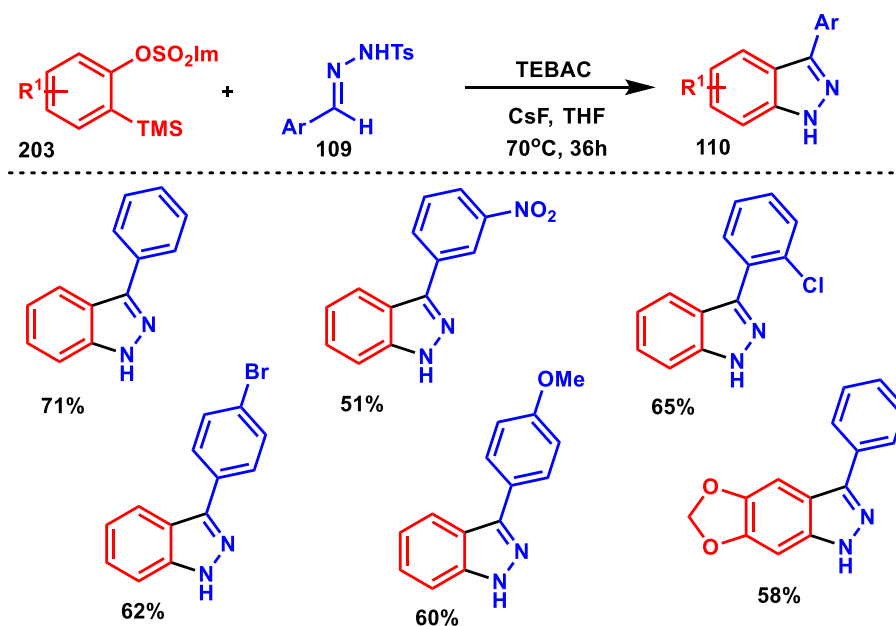
^{XIV} Kovács Sz.; Csincsi Á. I.; Nagy T. Zs.; Boros S.; Timári G.; Novák Z. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2022-2025.



106. ábra Imidazilát alapú arin prekursorok reakciói azidokkal: benzotriazolok szintézise

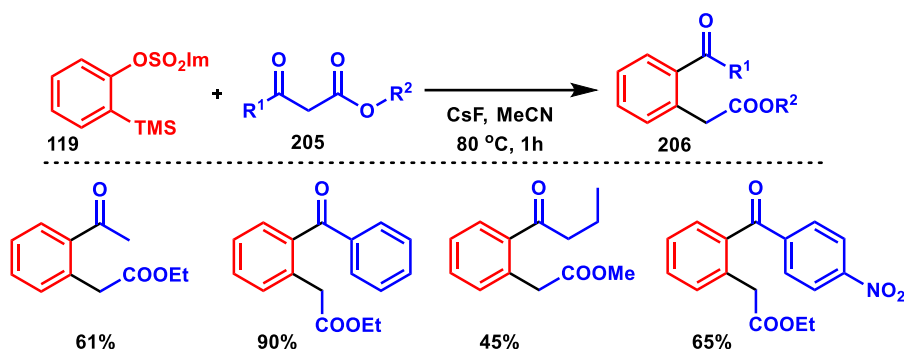
A változatos szerkezetű azidokkal végrehajtott reakciókban keletkező benzotriazolokat (204) 17-76% közötti hozamokkal izoláltuk. Abban az esetben, amikor az arin prekursor 4-es helyzetben szubsztituenst hordozott (Me, F), az azidokkal elvégzett reakció során regioizomerek keletkeztek.

A harmadik vizsgált reakcióban, tozil-hidrazonokból (109) és az arin prekursorból (203) kiindulva indazolokat (110) állítottunk elő trietil-benzil-ammónium-klorid (TEBAC) és CsF jelenlétében, THF-ben 70°C-on. Megmutattuk, hogy az általunk kifejlesztett arin prekursor lehetőséget kínál változatos szerkezetű indazolszármazékok (110) szintézisére is (107. ábra).



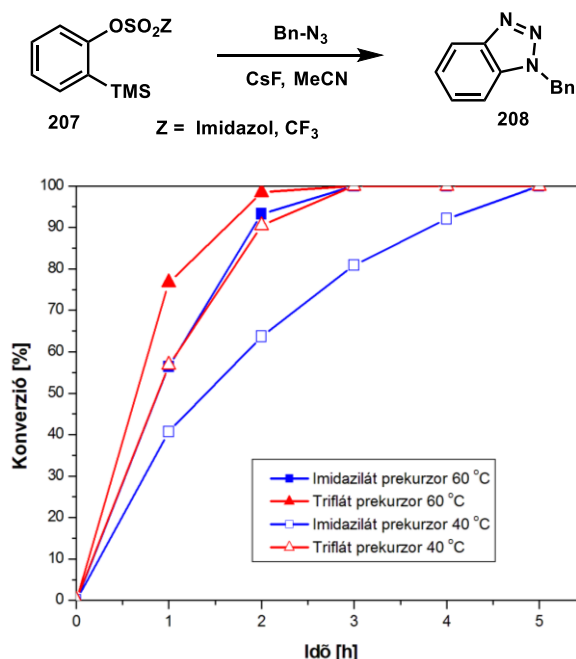
107. ábra Imidazilát alapú arin prekursorok reakciói tozil-hidrazonokkal - indazolok szintézise

Végezetül β -ketoészterekkel (**205**) kivitelezett acil-alkilezési reakciókban alkalmaztuk sikeresen az arin prekuzort (**119**), és a triflát analóggal megegyező hatékonysággal sikerült előállítanunk a kívánt termékeket (**206**) acetonitrilben, CsF jelenlétében (108. ábra).



108. ábra Imidazilát alapú arin prekuzorok reakciói β -ketoészterekkel

A szintetikus alkalmazhatóság vizsgálatán kívül összevetettük az imidazilát csoportot tartalmazó prekuzor ($Z = \text{Imidazol}$) reaktivitását a triflát ($Z = \text{CF}_3$) analógéval (109. ábra). Azidok cikloaddíciós reakciójának időbeni lefutását vizsgáltunk, 40 és 60°C-on elvégzett kísérletek követésével. Megállapítottuk, hogy a 60°C-on végzett átalakítás esetében nincsen számottevő különbség a két prekuzor (**207**) reaktivitása között, míg 40°C-on az imidazilát alapú prekuzor lassabb reakciót eredményezett. Azonban, mindkét reaktáns esetben már 5 óra elteltével teljes konverzió érhető el a vizsgált reakcióban.



109. ábra A triflát és imidazilát prekuzorok reaktivitásának összevetése azidokkal végzett cikloaddíciós reakcióban

Összességében megállapítható, hogy az általunk kifejlesztett új arin prekuzor hasonló reaktivitással rendelkezik, mint az elterjedten használt triflát csoportot tartalmazó prekuzor. Az imidazilát származék alkalmazásának előnye, hogy sokkal gazdaságosabban előállítható (közelítő számítások szerint akár az 1/100 rész) mint a triflát analóg, és a szintézisekhez könnyebben kezelhető, kevésbé bomlékony és korrozív kiindulási anyagok szükségesek.

2.4. Oxidatív körülmények között megvalósított kapcsolási reakciók vizsgálata

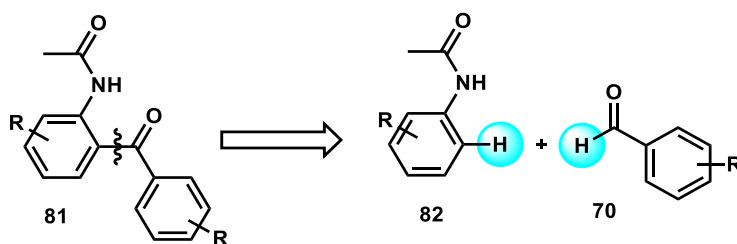
A szén-hidrogén kötés közvetlen átalakítására számos megközelítés létezik a klasszikus szerves kémiában. Napjainkban intenzív kutatások folynak a szén-hidrogén kötések közvetlen funkcionizálását lehetővé tevő szintetikus módszerek kifejlesztése érdekében. A kutatások egyik fő irányvonala olyan, az átmenetifémekkel kiváltott, valódi C-H aktiváláson alapuló módszerek fejlesztésére irányul, amelyek lehetővé teszik az sp^3 , sp^2 és sp hibridállapotú szénatomok közvetlen funkcionizálását. Más irányvonalak a gyökös vagy elektrofil karakterű reaktánsok fejlesztését célozzák meg.

Ezen a területen folyó kutatásainkat néhány évvel ezelőtt kezdtük meg laboratóriumunkban. Vizsgálataink új átmenetifém-katalizált kapcsolási reakciók kidolgozására és új típusú reagensek tervezésére irányulnak, amelyek segítségével lehetőség nyílik a szerves molekulák C-H kötéseinek szelektív és hatékony átalakítására. A következő alfejezetekben foglalom össze ilyen irányú kutatásaink eredményeit.

2.4.1. Aldehyde és anilidek palládiumkatalizált oxidatív kapcsolása

A C-H aktiváláson keresztül lejártszódó reakciók általában magas hőmérsékleten, hosszú reakcióidő alatt játszódnak le nagyobb mennyiségű átmenetifém-katalizátor jelenlétében. Ezért napjainkban a szelektivitási problémák megoldása mellett a kutatások olyan új és hatékony katalizátorrendszerek és reakciókörülmények kidolgozására irányulnak, amelyek segítségével az oxidatív kapcsolási reakciók enyhe körülmények között is hatékonyan megvalósíthatók lesznek.

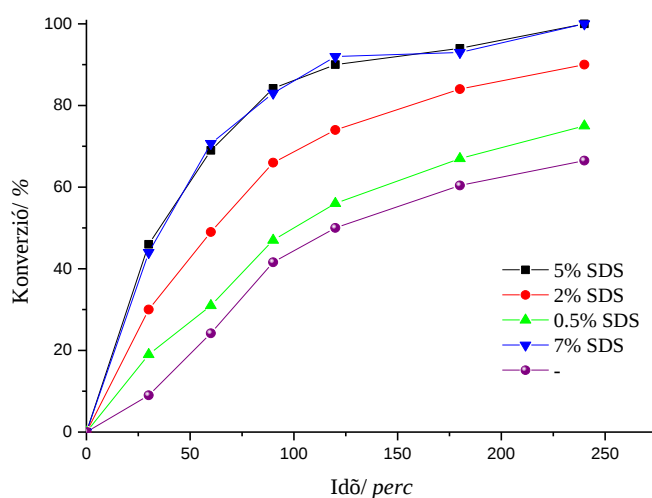
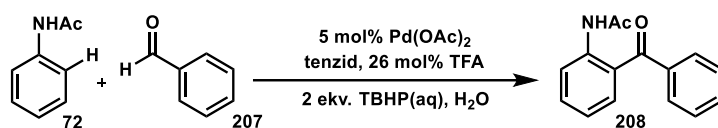
A palládiumkatalizált C-H aktiváláson keresztül lejártszódó reakciók témakörében kutatásainkat az anilid-származékok (82) orto helyzetben történő funkcionizálására irányítottuk. Annak lehetőségét vizsgáltuk, hogy vizes közegben, enyhe reakciókörülmények között megvalósítható-e az anilidek (82) és aldehyde (70) között lejártszódó kapcsolási reakció (110. ábra).
xv



110. ábra Acetamido-benzofenonok előállításának retroszintetikus analízise: C-H aktiválás

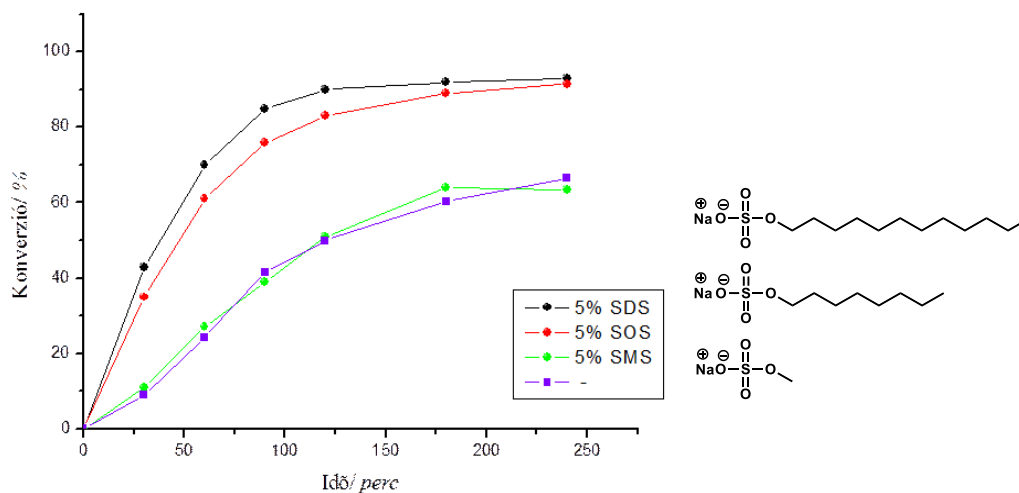
Az acetanilid (72) és benzaldehyd (207) között lejártszódó palládiumkatalizált oxidatív kapcsolás reakciókörülményeinek optimalizálása során megállapítottuk, hogy a reakciósebességet jelentős mértékben befolyásolja a vízhez hozzáadott detergens minősége és mennyisége. Az átalakításhoz a palládiumkatalizátorral megegyező mennyiségű nátrium-dodecilszulfát (SDS) (5-7 %) jelenléte szükséges a hatékony körülmények biztosításához (111. ábra).

^{xv} Szabó F.; Daru J.; Simkó D.; Nagy T. Zs.; Stirling A.; Novák Z. *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 685-691.



111. ábra A nátrium-dodecilszulfát (SDS) mennyiségének hatása a kapcsolási reakcióra

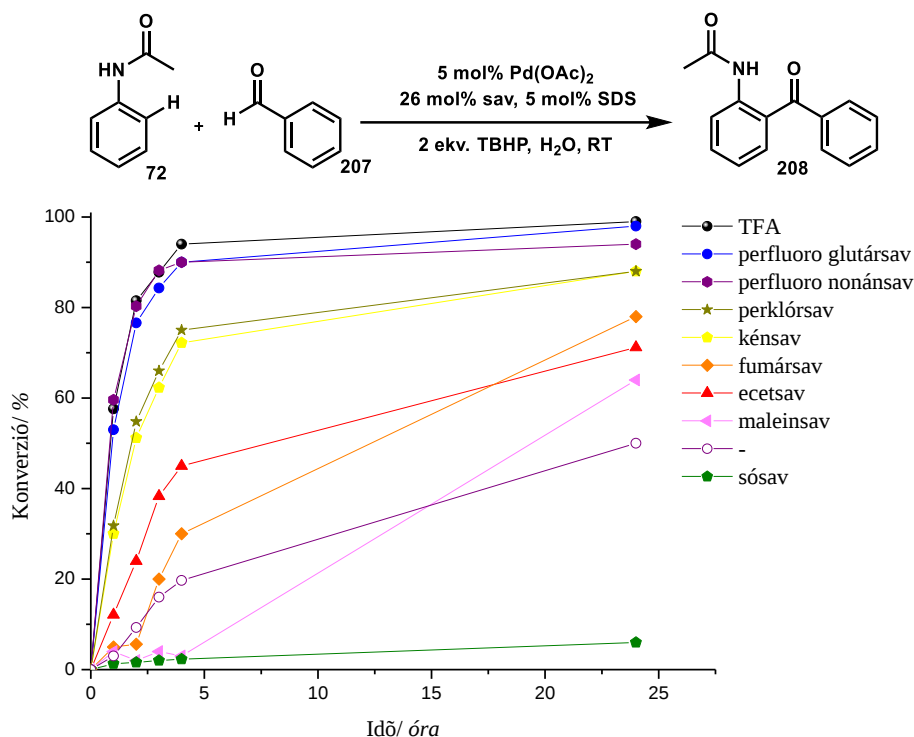
Ezt követően bizonyítottuk, hogy a detergens szénláncának hossza szintén befolyásolja a reakció kimenetelét. A legnagyobb reakciósebességeket dodecilszulfát (SDS) jelenlétében értük el. A reakciósebesség kismértékben csökkent amikor oktilszulfátot (SOS) használtunk a kapcsolási reakció kivitelezése során. Amikor a szulfát anion szénláncát metil csoportra cseréltük, a palládiumkatalizált kapcsolási reakció sebessége megegyezett a szulfátmentes reakció sebességével (112. ábra). Ez a tapasztalat alátámasztja azt a feltételezést, hogy az alkalmazott reakciókörülmények között micelláris katalízis segítségével gyorsul a kapcsolási reakció.



112. ábra Különböző hosszúságú szénláncot tartalmazó alkil szulfátok hatása a C-H aktiválási reakcióra

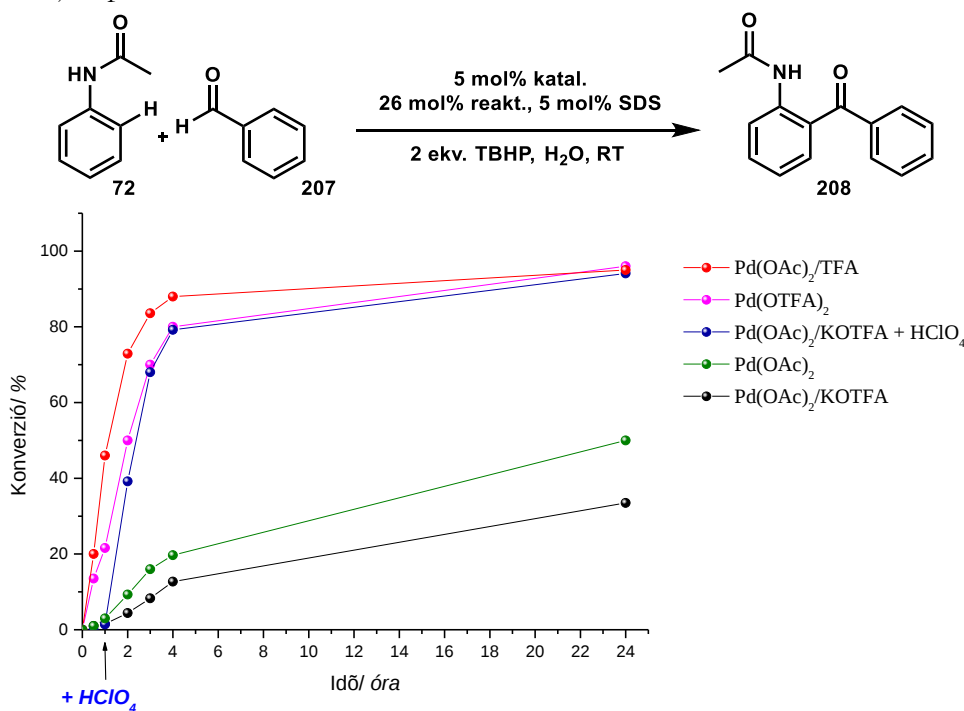
Megállapítottuk, hogy a jelenlevő anionok megválasztása is kulcsfontosságú a sikeres kapcsolási reakció érdekében. A kapcsolat leghatékonyabban palládium-acetát vagy palládium-trifluoracetát jelenlétében végezhető el, míg a palládiumhoz erősen koordináló ligandumok esetében (pl. kloridionok) a reakció egyáltalán nem játszódik le. A reakció lefutásának követésével megállapítottuk, hogy különböző szerves és szervetlen savak (5-30%) jelentős mértékben gyorsítják

a reakciót. A legjobb eredményeket trifluorecetsav (TFA) illetve perfluoros karbonsavak (perfluoroglutársav, perfluorononánsav) jelenlétében elvégzett kísérletek során értük el (113. ábra). Abban az esetben, ha sósavat adtunk a rendszerhez, a reakcióelegybe került halogenidionok inhibíciós hatást fejtek ki.



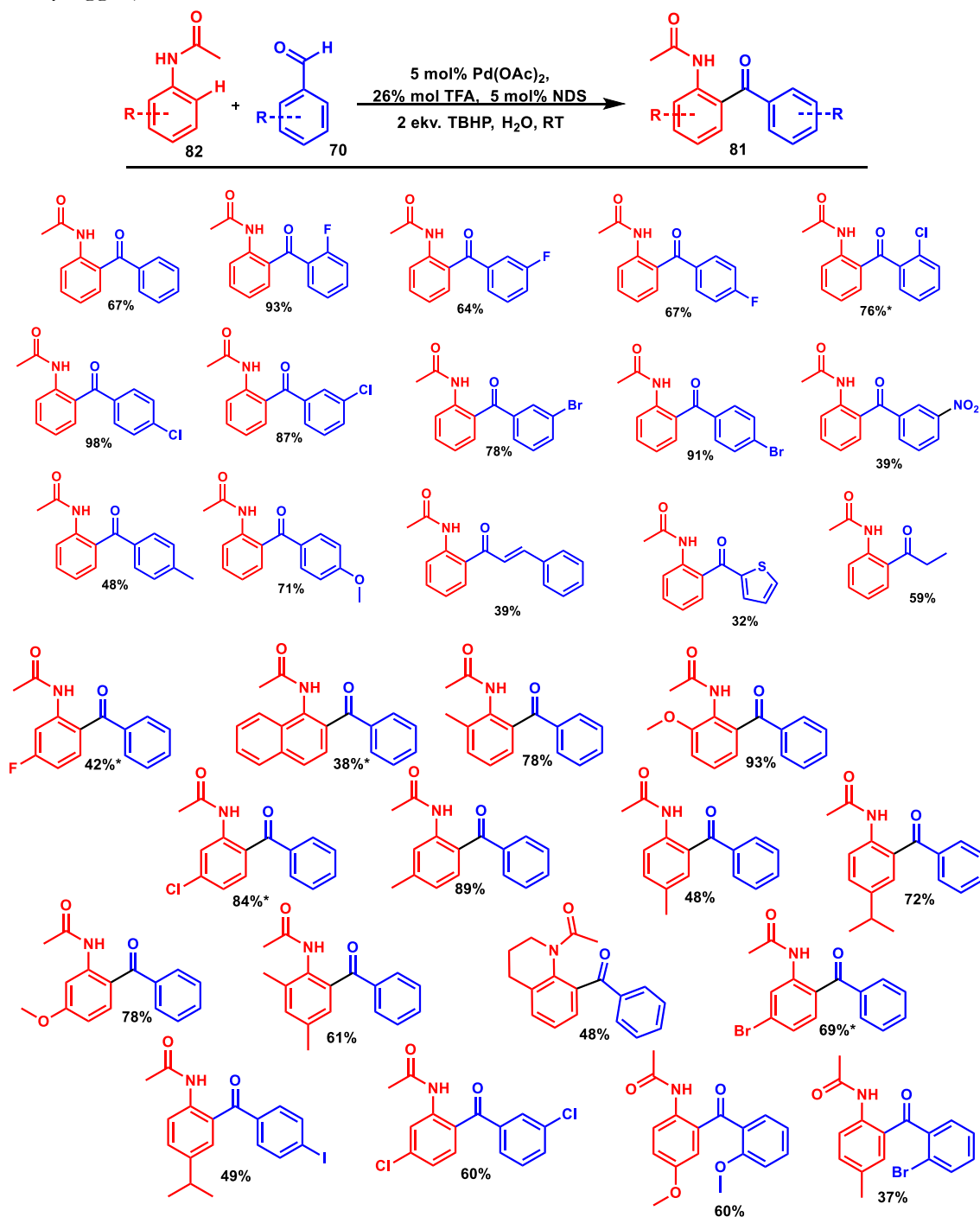
113. ábra Brönsted savak hatása a kapcsolási reakcióra

A 114. ábra látható idő-konverzió görbék jól szemléltetik, hogy az erős savak jelenléte jelentős mértékben gyorsítja a reakciót, míg az erős savak anionjainak só formájában történő adagolása kis mértékben rontja a palládium katalitikus aktivitását.



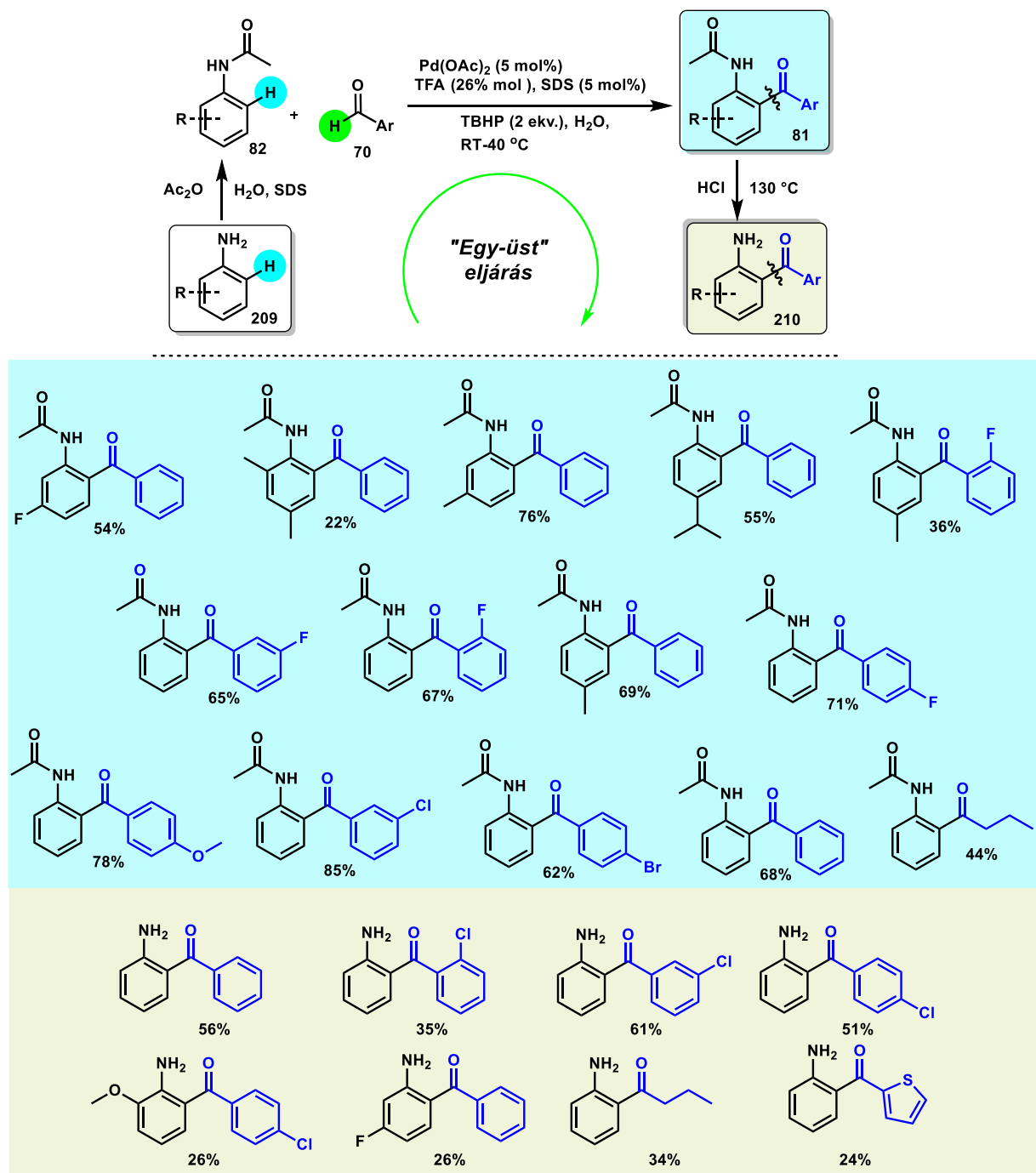
114. ábra A savas közeg hatása a palládium-katalizált kapcsolási reakcióra

Az optimális reakciókörülmények kidolgozását követően az acetanilid és a benzaldehid reakciópartnereken elhelyezkedő szubsztituensek hatását vizsgáltuk. Mindkét reaktáns esetében különböző elektronikus és sztérikus tulajdonsággal rendelkező szubsztituensek jelenlétében vizsgáltuk a reakciók lefutását. A vizsgálatokhoz mintegy 30-30 acetanilid (**82**) és aldehid (**70**) származékot használtunk, hogy áttekintő képet kapjunk a szubsztituens hatásról. Ezek a vizsgálatok megmutatták, hogy az acetaniliden elhelyezkedő elektronszívó szubsztituensek negatívan befolyásolják a reakció lefutását, míg elektronszállító szubsztituensek kedvezően befolyásolják az átalakítást. Az acetanilid molekulán orto helyzetű szubsztituensek esetében konverziócsökkenést tapasztaltunk, míg meta és para szubsztituált acetanilidek esetében minden esetben nagyobb hatékonysággal játszódtak le a reakciók.



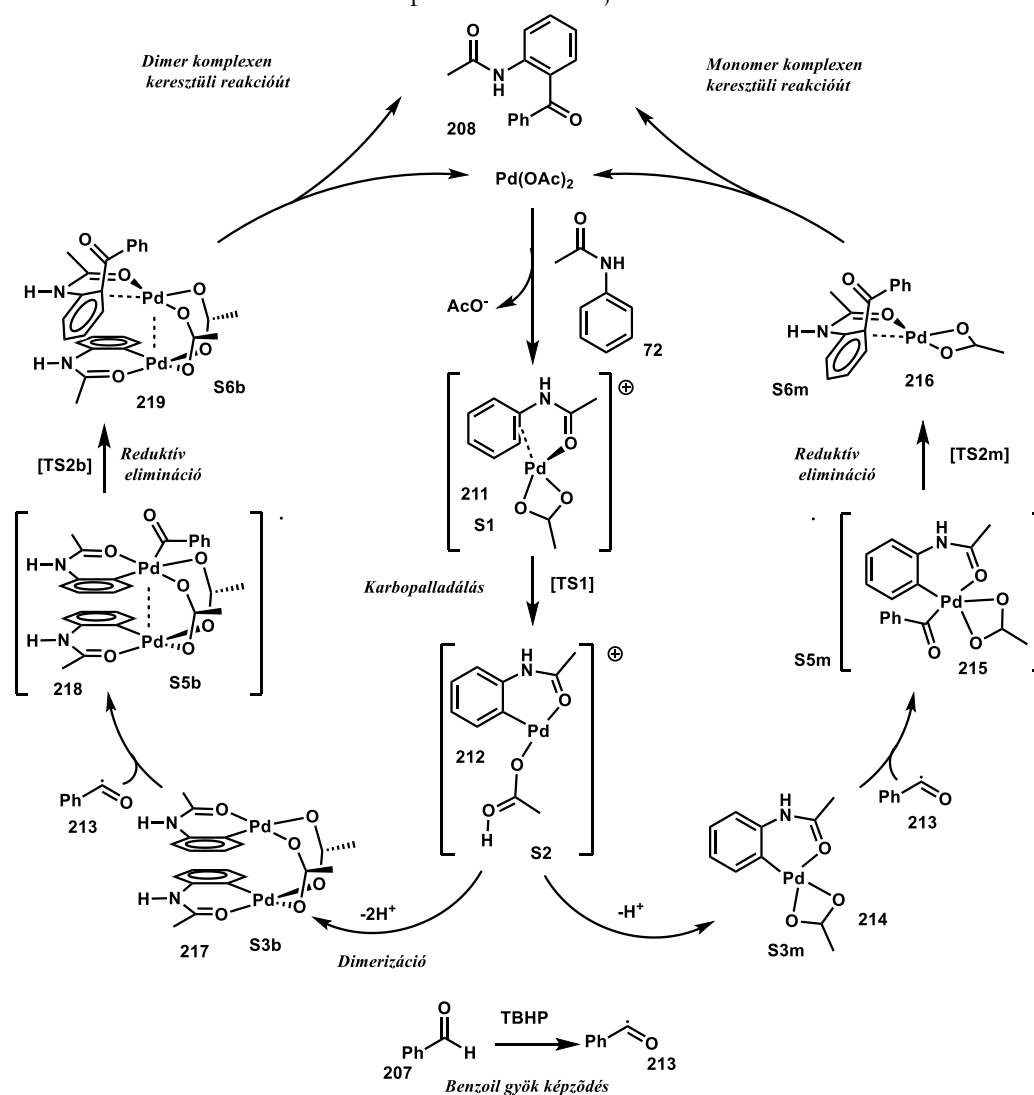
115. ábra Az optimált körülmények között előállított benzofenon származékok

Az aldehiden elhelyezkedő funkciós csoportok elektronikus és szterikus tulajdonságai kisebb mértékben befolyásolják a reakció sebességét, azonban hasonló tendenciák mutatkoznak, mint az acetanilidek esetében. A reaktivitás feltérképezését követően a szintetikus átalakítás hatékonyságát 31 aminobenzofenon származék (**81**) szintézisével mutattuk meg. A reakciókat vizes közegben, szobahőmérsékleten valósítottuk meg 5 mol% Pd(OAc)₂ 26% TFA és 5% NDS jelenlétében. Az aminobenzofenonokat (**81**) 32-98% kitermeléssel sikerült izolálni. Ezzel a széles szubsztrátum körrel bizonyítottuk az eljárás hatékony alkalmazhatóságát (115. ábra).



116. ábra Anilinnél kiinduló „egy-üst” eljárásban végzett aminobenzofenon szintézisek

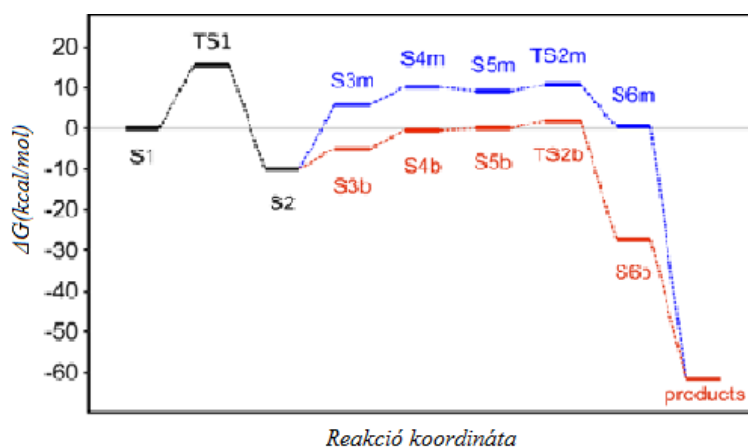
A katalitikus elvet felhasználva a továbbiakban olyan szintézissorozatot dolgoztunk ki, amely segítségével anilinból kiindulva NH_2 csoportot tartalmazó benzofenonok (**210**) állíthatók elő.^{XVI} A reakció kulcslépése ebben az esetben is a korábban kidolgozott víz/NDS közegben lejátszódó palládiumkatalizált kapcsolási reakció. A reakció megvalósításához azonban arra volt szükség, hogy az irányítócsoporthként szolgáló acetyl csoportot vizes közegben építsük be az anilin (**209**) részletbe ecetsavanhidrid segítségével. Ez érdekes módon kivitelezhető a víz/NDS rendszerben, és az *N*-acilezés szobahőmérsékleten néhány perc alatt teljes konverzióval lejátszódik. Az ilyen módon előállított acetanilid származékokhoz (**82**) aldehidet (**70**), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ot, TFA-t és TBHP-t adva elvégezhető az előzőekben bemutatott dehidrogenatív kapcsolási reakció. (116. ábra). A két lépés „egy-üst” körülmények között történő megvalósításával 14 különböző acetamido-benzofenon származékot (**81**) állítottunk elő, közepes-jó termelésekkel. A kétlépéses „egy-üst” eljárás kiegészíthető egy harmadik lépéssel. Az amid csoport savas hidrolízisével eltávolítható az acetyl védőcsoport, így a kívánt aminobenzofenon származékokhoz (**210**) jutottunk. A szintézisstratégia segítségével tehát formálisan egy eltávolítható irányító csoportot (acetyl csoport) alkalmaztunk anilinszármazékok aldehiddel történő kapcsolási reakciójában.



117. ábra A kapcsolási reakció DFT számítások eredményei alapján javasolt mechanizmusa

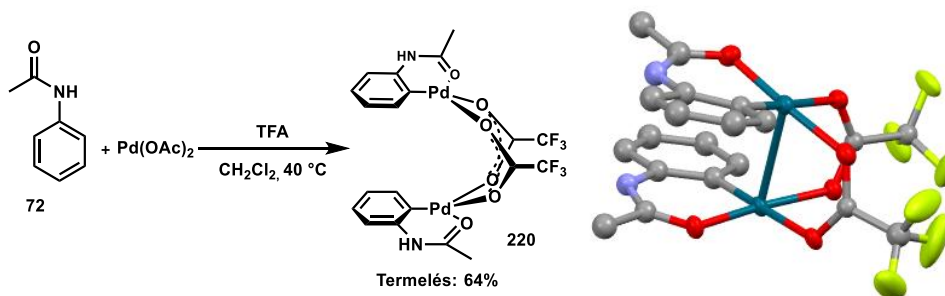
^{XVI} Szabó F.; Simkó D.; Novák Z. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3883-3886.

A palládiumkatalizált oxidatív kapcsolási reakció mechanizmusára Stirling Andrással és Daru Jánossal együttműködve DFT számítások segítségével tettünk javaslatot (117. ábra). Két reakcióutat feltételeztünk: az egyik egy monomer palládium komplexen keresztül lejátszódó lehetőséget vázol, a másik egy különleges dimer palládium komplex (217) kialakulását feltételezi. Az egyes reakcióutak azonos elemi lépéseket tartalmaznak. A karbopalladálási lépést követően lehetőség nyílik a dimer palládium komplex (217) kialakulására, ami a következő lépésben az aldehidből peroxid hatására keletkező benzoi-gyökkel (213) reagál Pd(III) komplex kialakulása közben. A dimer komplex esetében a Pd-Pd kölcsönhatás révén lehetőség van a meglehetősen ritka 3-as oxidációs állapotú palládium stabilizálására. A két reakcióút záró lépése mindkét esetben egy redukatív eliminációs lépés. Ez a nem szokványos Pd(I) komplexet eredményezné, ami az erősen oxidatív közegben gyorsan Pd(II)-vé oxidálódhat. Természetesen a benzoi-gyökkel (213) történő kölcsönhatás eredményeként keletkező Pd(III) monomer vagy Pd(II)-Pd(III) dimer komplexek is oxidálódhatnak a redukatív eliminációs lépést megelőzően Pd(IV)-é, illetve Pd(III)-Pd(III) dimer komplexszé. Ez utóbbit a Pd-Pd kölcsönhatás miatt akár Pd(II)-Pd(IV) formában is felírhatjuk. Ez a lehetőség is alátámasztja a két palládium atom szinergikus hatását, ami ezt a reakcióutat erősíti meg. A számítások során összehasonlítottuk a két reakcióút energetikáját és azt találtuk, hogy a dimer palládium komplexre épülő reakcióút (piros út) az energetikailag kedvezőbb irány (118. ábra).



118. ábra A monomer (kék) és dimer (piros) palládium komplex intermedieken keresztül lejátszódó reakcióutak energetikájának összehasonlítása

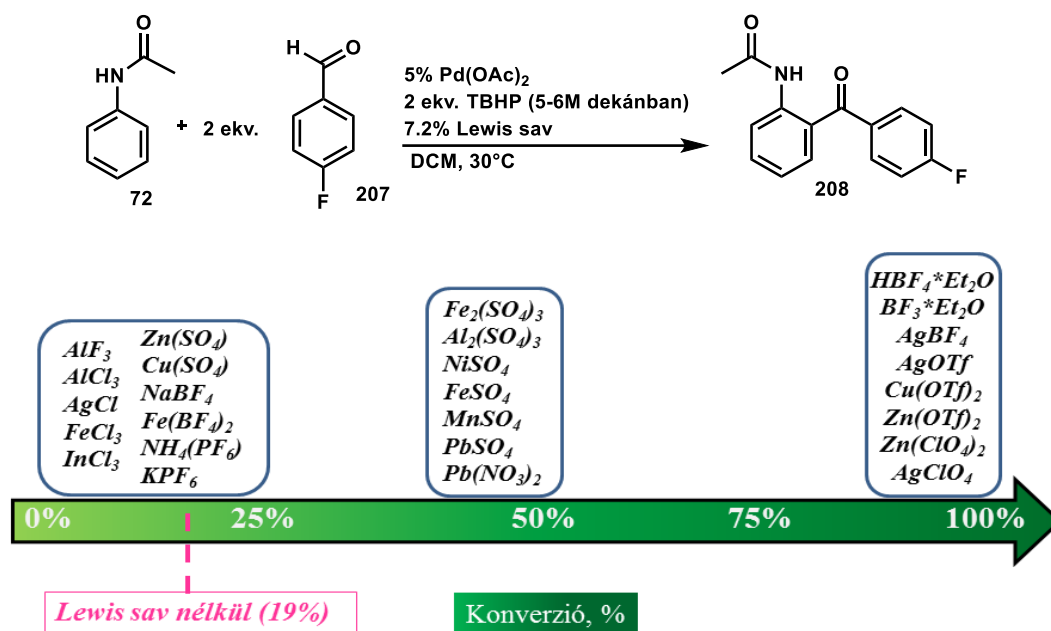
A dimer palládiumkomplex keletkezésének létjogosultságát támogatja az a kísérleti eredmény, hogy sikerült izolálnunk a karbopalladálás során acetanilidből trifluorecetsav jelenlétében keletkező dimer terméket (220) 64%-os hozammal (119. ábra).



119. ábra A dimer palládium komplex izolálása, és szerkezete röntgendiffrakciós mérés alapján

Ez az eredmény igazolja, hogy a dimer komplex szilárd formában előállítható. A katalitikus ciklusban való jelenlétét és szerepét kutatócsoportunkban jelenleg is vizsgáljuk, különböző *in situ* spektroszkópiai módszerek segítségével.

Az előzőekben tárgyalt kísérletek során megmutattuk, hogy Brönsted savak kedvezően befolyásolják a kapcsolási reakciót. Feltételezésünk szerint a Brönsted savak hatásán kívül bizonyos Lewis savakkal is növelhetővé válhat az alkalmazott palládiumkatalizátor reaktivitása. Ez irányú kutatásainkban bizonyítottuk, hogy katalitikus mennyiségben alkalmazott Lewis savak jelentősen megváltoztatják a katalizátor aktivitását. Acetanilid (72) és 4-fluorbenzaldehyd (207) kapcsolási reakcióját választva modellreakcióként megállapítottuk, hogy a diklórmétánban ^tBu-hidroperoxid oxidálószer jelenlétében, 30°C-on kivitelezett kapcsolási reakciókban az ezüst-, réz- és cinksók (triflát, perklorát, BF₄⁻ anion jelenlétében) katalitikus mennyiségben történő hozzáadása jelentősen növeli a kapcsolási reakció hatékonyságát (120. ábra). A vas-, mangán, nikkel-, alumínium- és ólom-szulfát illetve nitrát sók közepes konverziókat eredményeztek. Ezeken kívül a kálium- és nátrium-sók, valamint valamennyi halogenid kedvezőtlenül befolyásolta az átalakulást.



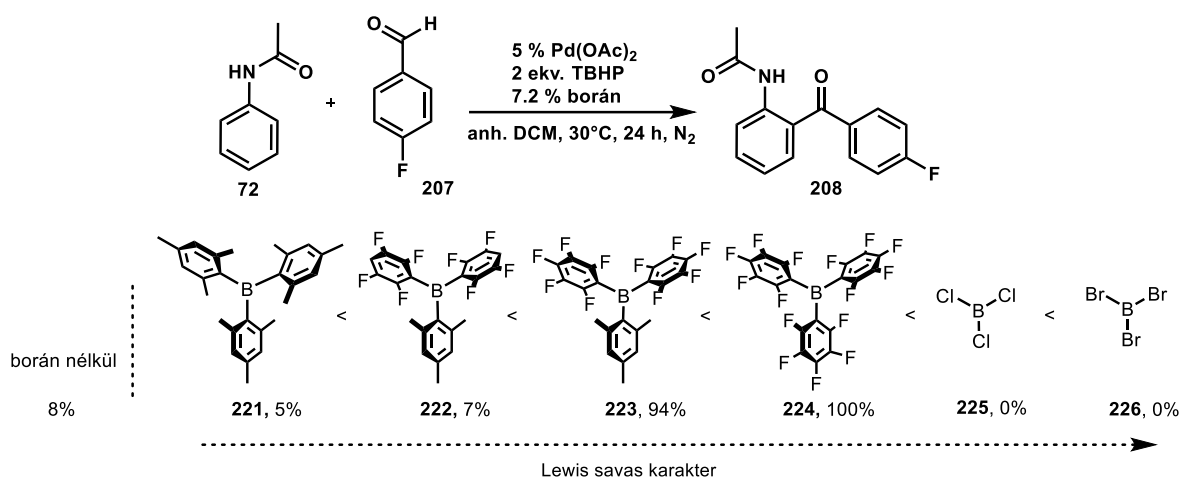
120. ábra Lewis savak hatása a palládium-katalizált kapcsolási reakcióra

A Lewis savak kapcsolási reakciókra gyakorolt pozitív hatására spektroszkópiai módszerek segítségével próbáltunk magyarázatot adni. A korábban elvégzett kísérletek során főleg szervetlen Lewis savakat használtunk a C-H aktiválási reakció elősegítésére. A homogenitási problémák elkerülése, valamint az egyszerűbb mechanizmusvizsgálatok érdekében más típusú Lewis savak alkalmazhatóságát is vizsgáltuk. Mivel az elektronhiányos bór centrum kiválóan alkalmas Lewis savként történő felhasználásra, ezért elsőként különböző triarilboránokat próbáltunk ki a C-H aktiválási reakció serkentésére. A reakciók mechanizmusának vizsgálatán kívül olyan reakciókörülményeket kívánunk kidolgozni, amelynek alkalmazásával Lewis savak jelenlétében, hatékonyan megvalósíthatóak a C-H aktiváláson keresztül lejátszódó kapcsolási reakciók.^{XVII}

A vizsgálatokhoz számos elektronhiányos bórvegyületet (221-226) használtunk, és meghatároztuk a Lewis savas karakterű anyagok reakcióra gyakorolt hatását (121. ábra). A borán nélkül

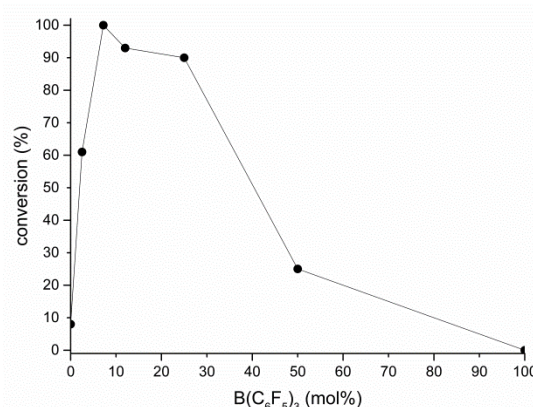
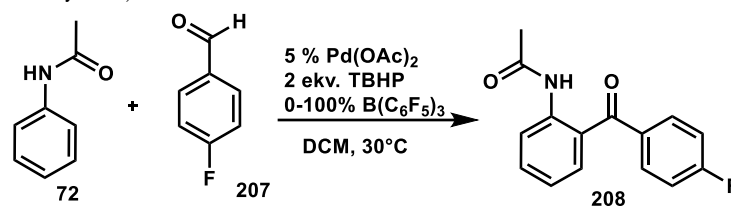
^{XVII} Tischler O.; Bokányi Zs.; Novák Z. *Organometallics*, 2016, 35, 741.

kivitelezett reakció mindössze 8%-os konverziót eredményezett. Elektronban dúsabb trimezitolborán (**221**) esetében és a bisz-tetrafluorofenil-mezitolborán (**222**) esetében nem észleltünk különösebb aktiváló hatást.



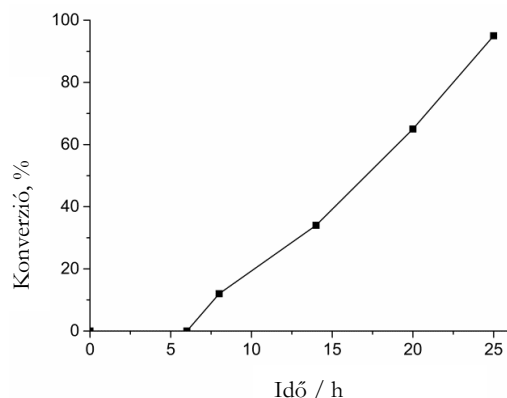
121. ábra Különböző boránok hatása a C-H aktiválási reakcióra

Abban az esetben, ha elektronhiányosabb boránt alkalmaztunk (bisz-pentafluorofenil-mezitol- (**223**) vagy triszpentafluorofenil-borán (**224**)), 24 óra reakció idő alatt közel teljes konverzióval játszódott le az anilidek és aldehidek közötti palládiumkatalizált átalakítás, szobahőmérsékleten. Érdekes módon az elektronhiányos BCl_3 és BBr_3 egyáltalán nem bizonyult hatásos aktivátornak, a jelenlétükben kivitelezett reakciókban nem tudtuk kimutatni a várt kapcsolt terméket. A reakció mechanizmusának további vizsgálata során megállapítottuk, hogy az alkalmas borán mennyisége jelentős mértékben befolyásolja a reakció kimenetelét. Különböző boránkoncentráció mellett vizsgáltuk a 24 óra utáni konverziókat az acetanilid (**72**) és 4-fluorbenzaldehyd (**207**) reakciójában. Az eredmények azt mutatják, hogy már katalitikus mennyiségű (7 mol %) borán is elegendő a reakció teljessé tételéhez, azonban a borán mennyiségének további növelése negatívan befolyásolja az átalakulást.



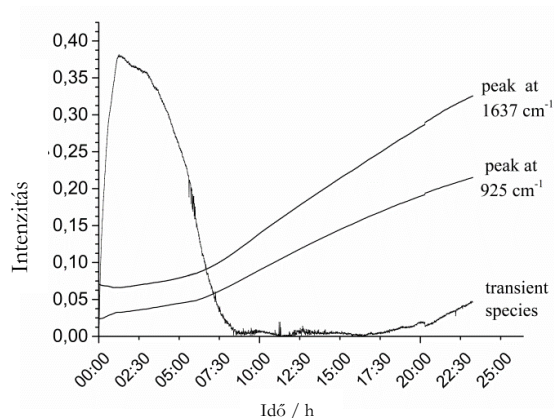
122. ábra A borán mennyiségének hatása a C-H aktiválási reakcióra

Ekvivalens mennyiségű borán mellett 24 óra eltelte után sem tudtuk kimutatni a várt terméket a reakcióelegyben (122. ábra), feltételezhetően a Pd koordinációjához szükséges Lewis-bázikus funkciós csoportok blokkolása következtében. Az átalakításhoz szükséges borán mennyiségének meghatározását követően, megvizsgáltuk a konverzió időbeli alakulását is. Érdekes módon, az átalakulás hosszú indukciós periódussal rendelkezik. A reakció első 6 órájában nem keletkezik termék, majd ezt követően elindul a reakció és 24 óra alatt eléri a teljes konverziót (123. ábra).



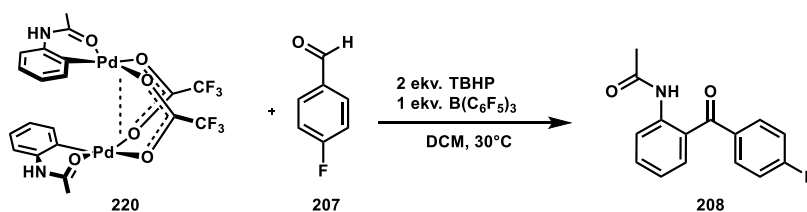
123. ábra A 7 mol % borán jelenlétében kivitelezett kapcsolási reakció konverziójának változása az idő függvényében (GC)

A konverzió időbeni változását *in situ* IR mérés segítségével is megvizsgáltuk annak érdekében, hogy kiküszöböljük a mintavételezésből adódó esetleges hibákat. A termék két jól elkülönülő rezgési sávval is rendelkezik (1637 cm^{-1} és 925 cm^{-1} ; ami lehetővé tette a reakció lefutásának követését. Az IR adatok szoftveres feldolgozásának eredményeképpen megállapítottuk, hogy a hosszú indukciós periódus kialakulásért feltehetően egy eddig azonosítatlan komponens a felelős, amely a reakció kezdetén keletkezik, majd ezt követően csökken a mennyisége (124. ábra). Ennek a komponensnek (transient species) az eltűnése egy időbe esik a kívánt kapcsolási reakció beindulásával.



124. ábra Az észlelt intermedier mennyiségének változása a reakció során

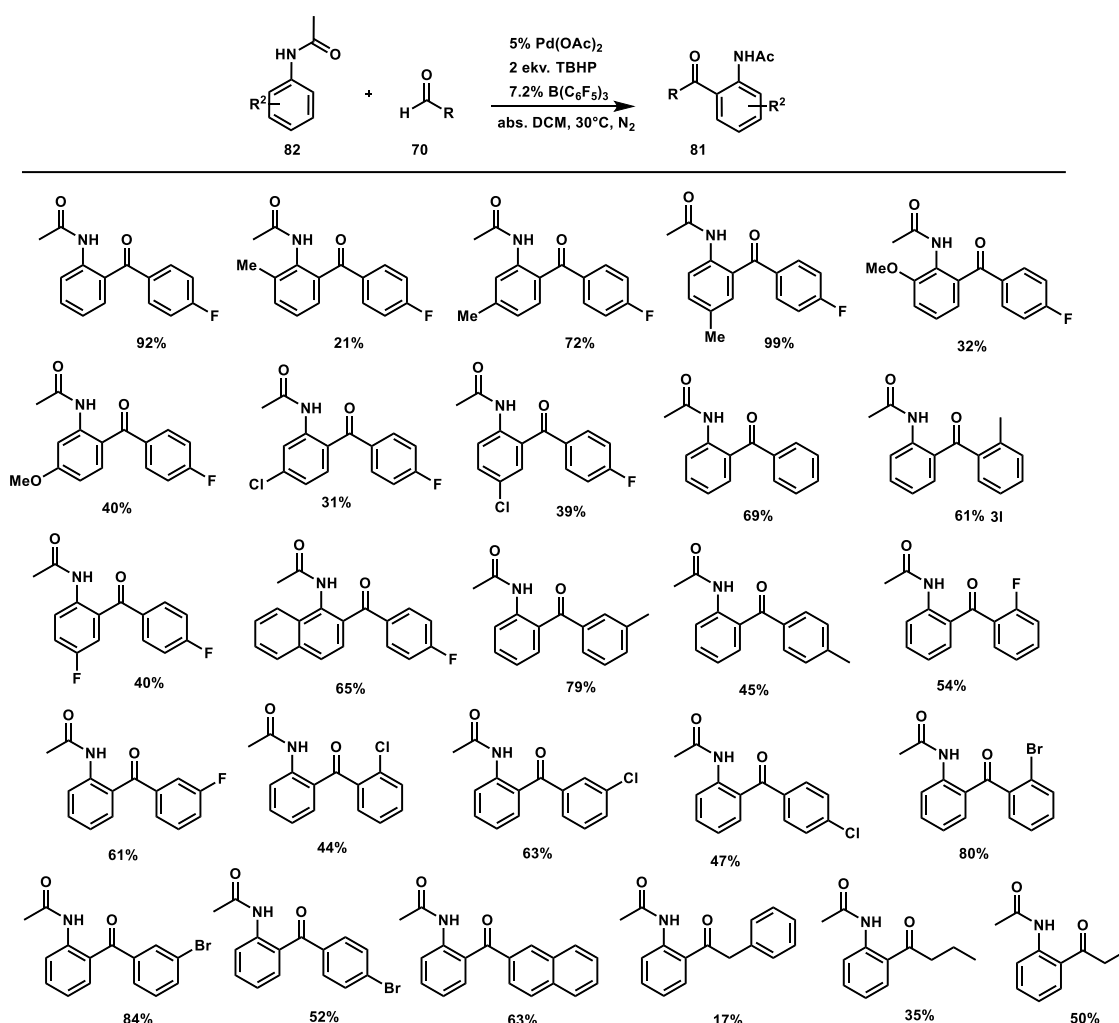
Annak érdekében, hogy meghatározzuk, hogy a borán a katalitikus ciklus melyik lépésének aktiválásában játszik szerepet, acetanilidből és $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ből és trifluorecetsavból előállítottuk a megfelelő kétmagvú trifluoracetát híddal rendelkező palládium-komplext (220), majd borán jelenlétében és hozzáadása nélkül is elvégeztük a kapcsolást. Mivel mindkét esetben azonos konverziót tapasztaltunk, azt feltételezzük, hogy a borán a komplex kialakulását segíti elő, azaz az első, ciklopalladási lépésben játszik szerepet (125. ábra).



konverzió: borán nélkül: 50% (20h)
borán jelenlétében: 49% (20h)

125. ábra Palládiumkomplex reakciója 4-fluorbenzaldehyddel borán nélkül és borán jelenlétében

A mechanizmus tanulmányozásán kívül megvizsgáltuk a kidolgozott katalitikus rendszer szintetikus alkalmazhatóságát is különböző aminobenzofenonok (**81**) előállítására. Munkánk során számos aldehidet (**70**) és acetanilidet (**82**) reagáltattunk $Pd(OAc)_2$ katalizátor és $B(C_6F_5)_3$ jelenlétében és közepes, jó termeléssel állítottunk elő változatos szerkezetű acetamidobenzofenon származékokat (**81**) (126. ábra; 26 példa, 17-99% kitermelés).

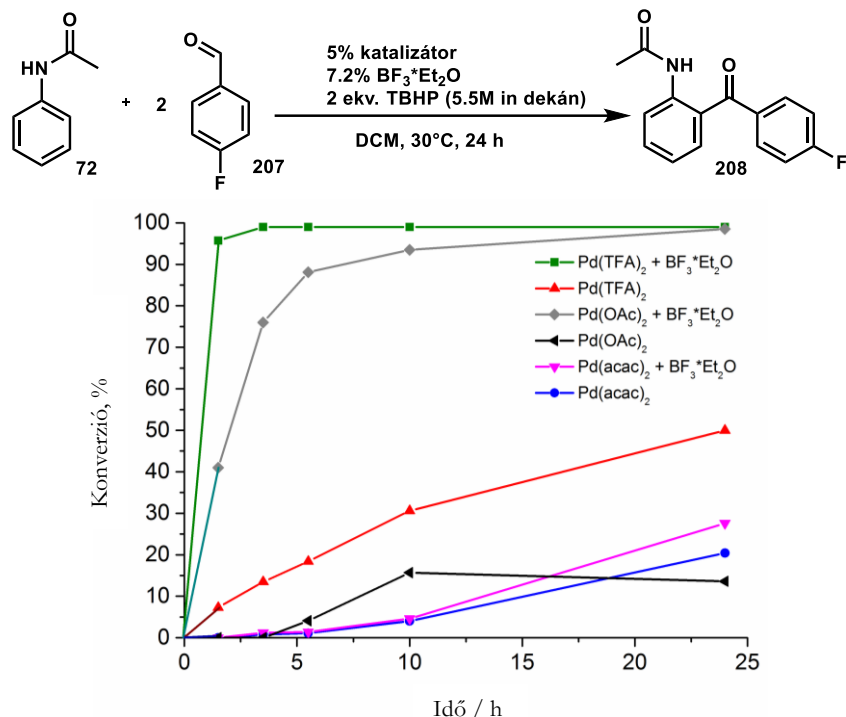


126. ábra Acetamidobenzofenonok szintézise borán jelenlétében

A triarilboránokon kívül bórtrifluorid-éterát jelenlétében is elvégeztük a C-H aktiválási reakciót.^{XVIII} Megállapítottuk, hogy katalitikus mennyiségű borán jelenlétében a reakció ebben az esetben is lejátszódik. Acetanilid (**72**) és 4-fluorbenzaldehyd (**207**) reakciójában vizsgáltuk a Lewis sav

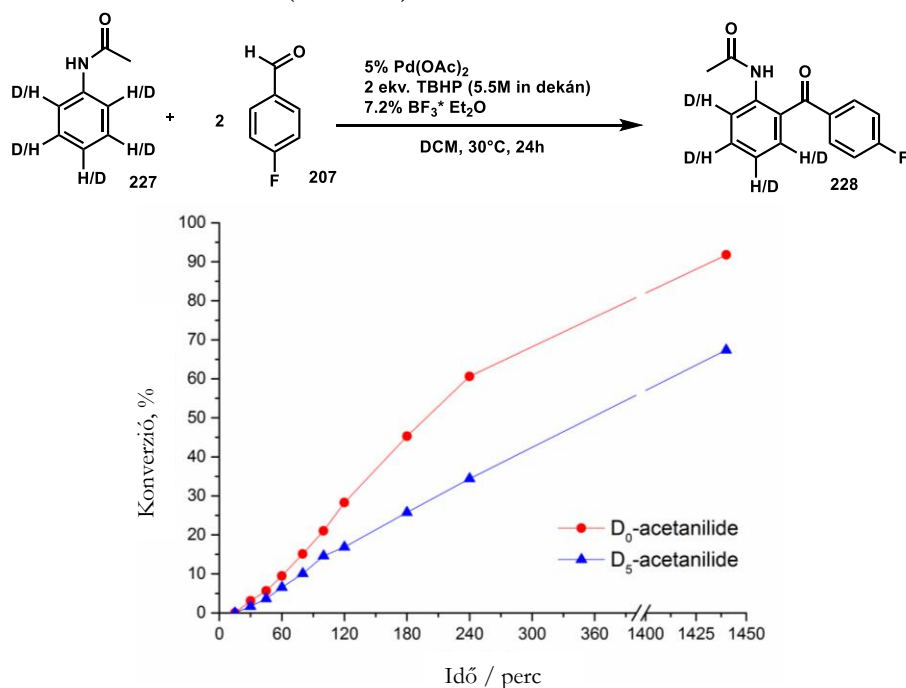
^{XVIII} Tischler O.; Kovács Sz.; Érsek G.; Králl P.; Daru J.; Stirling A.; Novák Z.; J. Mol. Catal. A. **2017**, 426, 444-450.

különböző palládiumkatalizátorok aktivitására gyakorolt hatását (127. ábra). Ezek alapján megállapítottuk, hogy a $\text{Pd}(\text{TFA})_2\text{-BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ katalizátor-Lewis sav kombináció esetében érhető el a legnagyobb reakciósebesség az általunk használt katalizátorok közül.



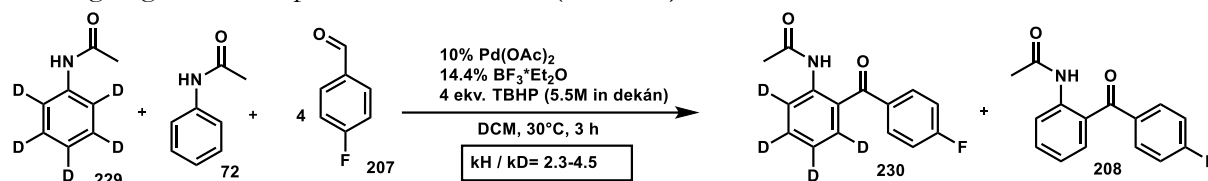
127. ábra BF_3 hatásának vizsgálata különböző palládiumkatalizátorok C-H aktiválási reakcióban mutatott aktivitására

A sebességmeghatározó lépés vizsgálatához deutériumot tartalmazó szubsztrátumokat (227) állítottunk elő. A deuterált molekulákkal elvégzett vizsgálatok során megállapítottuk, hogy a kapcsolási reakció gyorsabban játszódik le abban az esetben, amikor hidrogén atomon keresztül van lehetőség a C-C kötés kialakulására (128. ábra).



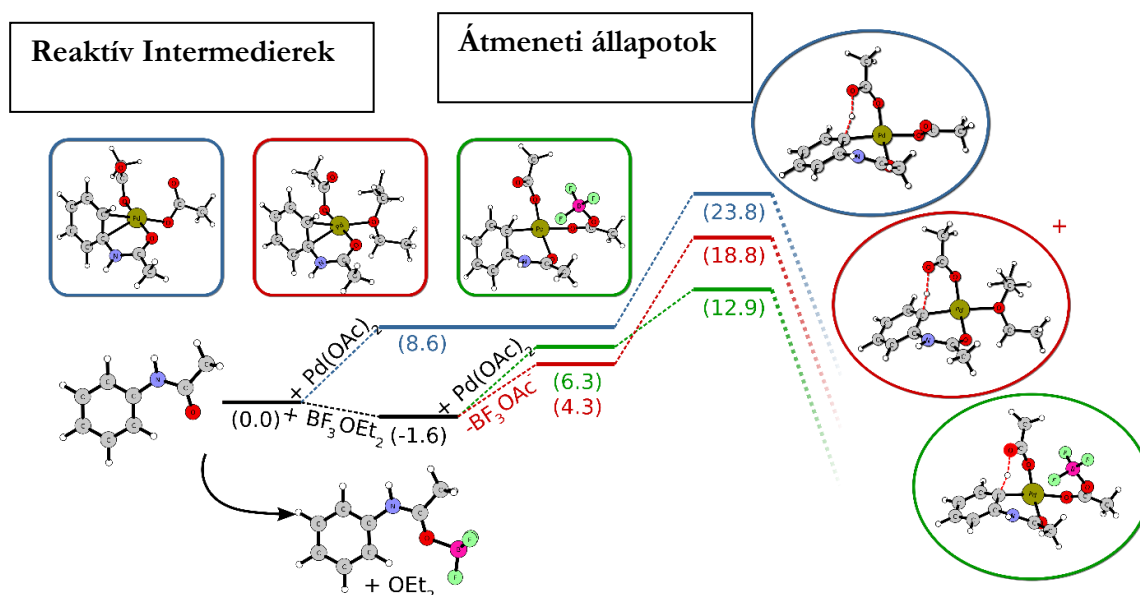
128. ábra Kapcsolási reakciók deutériummal jelzett szubsztrátumokon 1.

A D₅ és H₅ atomokat tartalmazó anilidszármazékok kompetitív reakciójának NMR követésével meghatároztuk a kapcsolási reakció kinetikus izotóp effektusát, amelyre 2.3-4.5 közötti értéket kaptunk. Az érték arra utal, hogy a Lewis sav által elősegített kapcsolási reakció sebességmeghatározó lépése a C-H aktiválás (129. ábra).



129. ábra Kompetitív kapcsolási reakciók deutériummal jelzett szubsztrátumokon 2.

Kvantumkémiai számítások segítségével megállapítottuk, hogy az energetikailag legkedvezőbb útirány (zöld színnel jelzett út, 12.9 kcal/mol) során a BF₃ Lewis savas karaktere révén a palládium intermedierben az aril csoporttal transz helyzetben levő acetát csoporthoz koordinálódik. Ezáltal a fémcentrum elektrofil karaktere növekszik, és ez elősegíti a C-H aktiválási lépést (130. ábra). A Lewis-sav nélkül végzett reakcióban a kékkel jelölt (két acetátot tartalmazó komplex) átmeneti állapoton keresztül lejátszódó út aktiválási energiája 23.8 kcal/mol-nak adódott, míg a BF₃ által elősegített acetát ion disszociációján keresztül lejátszódó irány (acetát-diethyléter csere a koordinációs szférában) számított energiagátja 18.8 kcal/mol. A számítások eredményei támogatják a kísérleti tapasztalatokat, illetve a C-H aktiválásért felelős elektrofilebb karakterű palládiumkatalizátor intermedier kialakulásának szerepét az enyhe körülmények között is megvalósítható kapcsolási reakcióban.



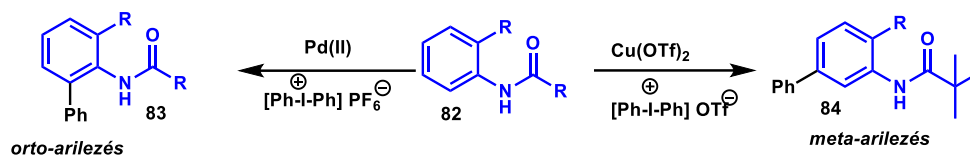
130. ábra A C-H aktiválási lépés három lehetséges útiránya DFT számítások alapján.

Munkánk során acetanilidszármazékok és aldehidek között lejátszódó palládiumkatalizált kapcsolási reakciók vizsgálatát végeztük el különböző körülmények között. Megállapítottuk, hogy különböző borán alapú és szervetlen Lewis savak segítségével megvalósítható a C-H aktiválási reakció. Az említett Lewis savak segítségével az acetanilid és ureaszármazékok orto helyzetben történő, direkt acilezését valósítottuk meg. Triaril boránok alkalmazása esetében megállapítottuk, hogy a Lewis savas karakterű vegyület katalitikus mennyiségben is képes a C-H aktiválási lépést elősegíteni. Feltételezésünk szerint a Lewis sav a palládium-acetát katalizátor egyik acetát

anionjának disszociációját segíti elő Lewis sav-bázis kölcsönhatás révén, ami az elektrofilebb palládium centrum kialakulását eredményezi. A töltséssel rendelkező aktív átmenetifém-katalizátor *in situ* generálása lehetővé teszi a C-H kötés aktiválását alacsony hőmérsékleten is. Az elvégzett NMR és *in situ* IR vizsgálatok segítségével bepillantást nyertünk a reakció mechanizmusába is. Feltérképeztük a reakcióelegyben kialakuló, lehetséges Lewis sav-bázis kölcsönhatásokat, valamint *on line* monitorozással követtük a reakció lefutását. Megállapítottuk, hogy katalitikus mennyiségű triarilborán jelenlétében a reakció 4-5 órás indukciós periódussal rendelkezik, majd a következő 15-20 órában az átalakulás teljes konverziót ér el.

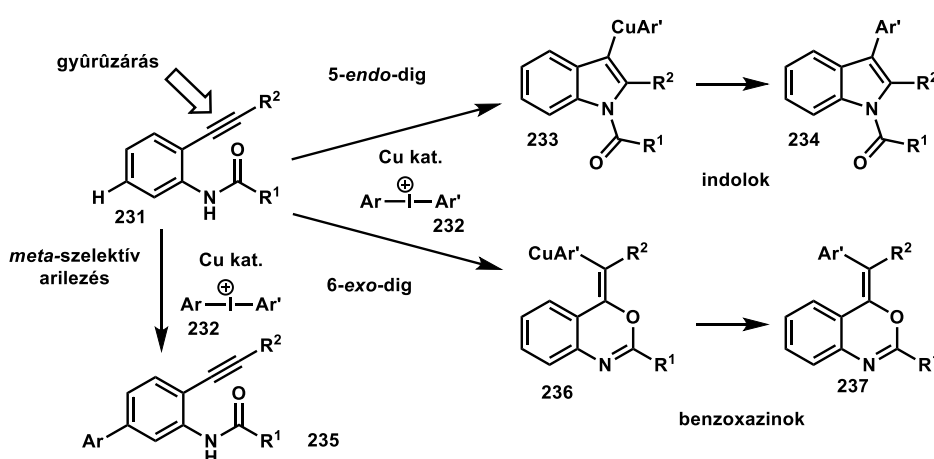
2.4.2. Cu(III) katalizált szén-szén kötés kialakítása

Az arilezési reakciók irányítócsoporttal rendelkező aromás rendszerek szén-hidrogén kötéseinek átmenetifémekkel történő aktiválásán keresztül, hipervalens jódvegyületekkel is megvalósíthatók. Az átmenetifém megválasztásával a kapcsolás regioszelektivitása kontrolálható. Palládiumkatalizátorok jelenlétében anilidszármazékokon (83, 84) a kapcsolás orto helyzetben játszódik le,¹⁶⁵ míg rézkatalizátorok alkalmazásával meta szelektív kapcsolás kerül előtérbe (131. ábra).¹⁶⁶



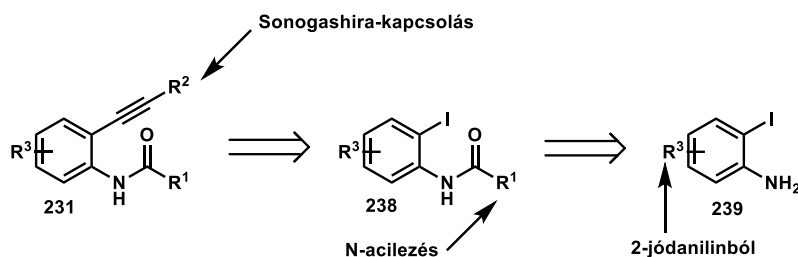
131. ábra Anilidszármazékok hipervalens jódvegyületekkel megvalósítható direkt arilezési reakciói

Kutatásaink során olyan szubsztátumok (231) reaktivitását vizsgáltuk, amelyekben R csoportként acetilén szerepel (132. ábra). Ennek a funkciós csoportnak a jelenléte két módon is lehetőséget kínál a gyűrűzárásra. 5-endo-dig gyűrűzárási reakcióban indol váz alakítható ki, míg 6-exo-dig gyűrűzárási reakcióban benzoxazin váz keletkezik. A kiindulási anyagok szerkezete lehetővé teszi egy aril csoport beépítését is különböző pozíciókban. Ezt a regioszelektív felvetést kívántuk megvizsgálni kutatásaink során.



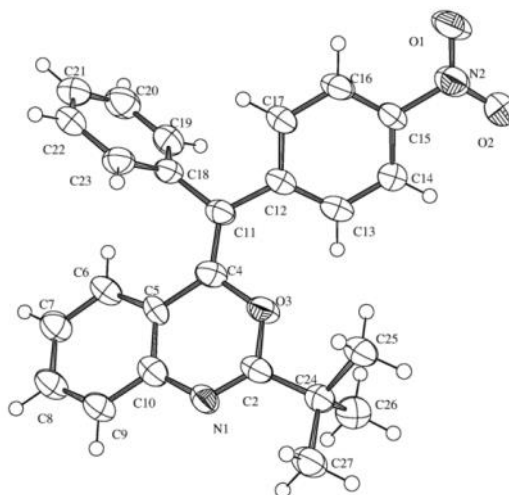
132. ábra Szintetikus lehetőségek az orto-etinilanilid-származékok hipervalens jódvegyületekkel történő átalakításában

Aromás vegyületek oxidatív funkcionizálásának vizsgálatát kezdtük meg a rézkatalizált átalakítások témakörében. Ehhez szubsztituált 2-jódanilinekből (239) kiindulva, az amino csoport védését követően ariletinilszármazékokat (231) állítottunk elő tradicionális Sonogashira kapcsolásban (133. ábra). Ez a szintézissor nagyfokú változatosságot biztosít a kiindulási anyagok szintéziséhez.



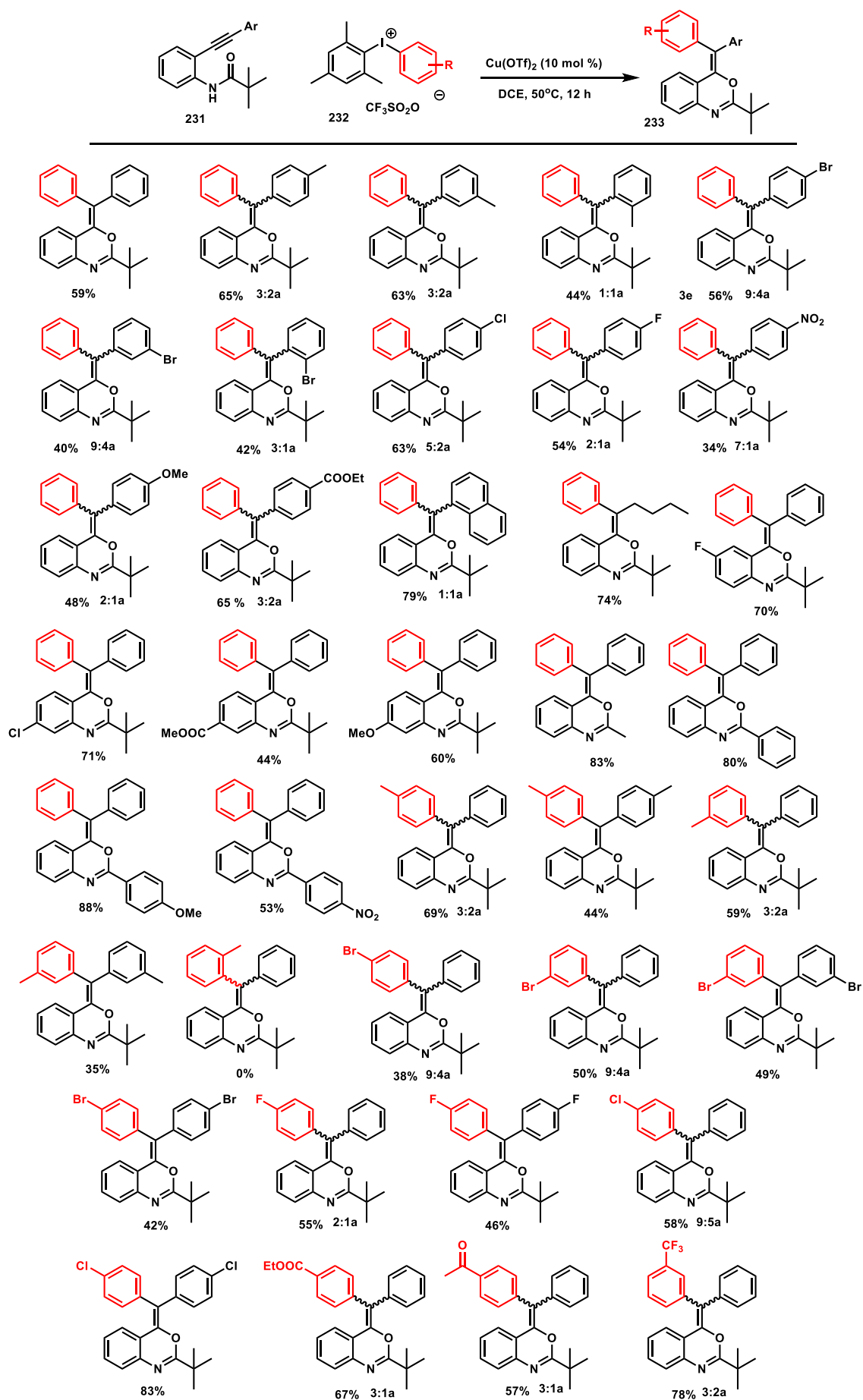
133. ábra Kiindulási orto-etinilacetanilidek változatos kialakítása

Az így kapott vegyületek viselkedését rézkatalizált oxidatív kapcsolásokban vizsgáltuk. Katalizátorként $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -ot, míg aril forrásként változatos szerkezetű hipervalens diariljód vegyületeket használtunk, amelyeket magunk állítottunk elő. Vizsgáltuk a szubsztrátum meta szelektív arilezését és a gyűrűzárás lehetőségét az acetilénen történő átalakításon keresztül. A reakció vizsgálata során kiderült, hogy az átalakulás a hármas kötésen megy végbe, melyen új C-C kötés alakul ki, 6-exo-dig úton lejátszódó rézkatalizált gyűrűzáródás közben exo kettős kötést tartalmazó 1,3-benzoxazint (**233**) eredményezve. A reakciókörülmények optimalizálását követően számos példán keresztül mutattuk be az átalakítás kiterjeszthetőségét, és 37 eddig le nem írt molekulát állítottunk elő (**135. ábra**). A szubsztituensek hatását vizsgálva megállapítottuk, hogy a jodónium só (**232**) aromás részletén elhelyezkedő orto szubsztituensek kedvezőtlenül befolyásolják a reakció kimenetelét, míg a meta és para helyzetben levő szubsztituensek jelenlétében az átalakulás hatékonyan kivitelezhető. A szubsztituensek elektronikus tulajdonságait figyelembe véve elmondható, hogy az elektronszívó csoportok jelenléte kedvezőtlenül befolyásolja az átalakítást. Azokban az esetekben, amikor a benzoxazinok exo kettős kötéséhez két különböző aril csoport kapcsolódott cisz-transz izomerek keverékét kaptuk. A reakció szelektivitásáról elmondható, hogy a jodóniumsóból származó aril csoport döntő többségben a benzoxazin váz oxigénjével transz helyzetben kapcsolódik a kettős kötéshez. A 4-nitrofenil csoportot tartalmazó acetilén szubsztrát esetében tapasztaltuk a legjobb szelektivitást (7:1). Ebben az esetben a termék szerkezetét röntgenkristallográfiás meghatározás segítségével is igazoltuk (**134. ábra**).^{XIX} Az izomerek feltételezhetően a reakció során keletkeznek, de a nitrofenil gyűrűt tartalmazó szubsztrátummal elvégzett izomerizációs kísérleteink során megállapítottuk, hogy fény hatására további izomerizáció léphet fel.



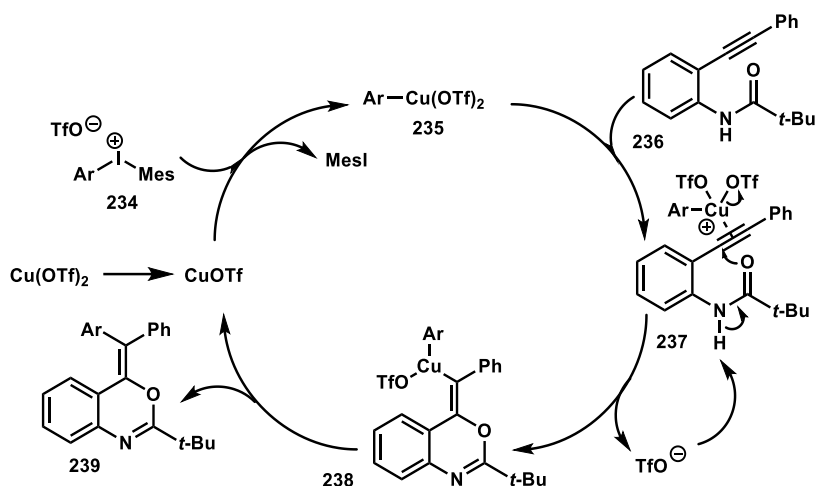
134. ábra Exo kettőskötést tartalmazó benzoxazin szerkezetének röntgendiffrakciós képe

^{XIX} Sinai Á, Mészáros Á, Gáti T, Kudar V, Palló A, Novák Z. *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5654-5657.



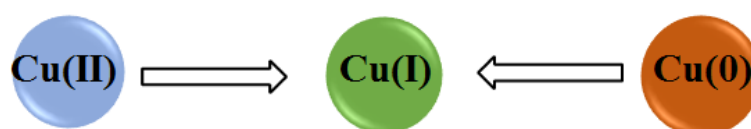
135. ábra Exo kettőskötést tartalmazó benzoxazinok szintézise

A kapcsolási reakció mechanizmusára javaslatot tettünk, amely szerint feltételezzük, hogy a reakció során Ar-Cu(III) intermedier (**235**) keletkezik a hipervalens jódegyületből (**234**) és a rézkatalizátorból, majd az elektrofil reaktáns koordinálódik az elektronban dús szén-szén hármas kötéshez. A koordináció elősegíti az amid csoport karbonil csoportjának támadását az acetilén egyik szénatomján, majd ennek eredményeként kialakul a benzoxazin váz. A katalitikus ciklus zárólépésében, redukzív elimináció során alakul ki az új szén-szén kötés (136. ábra). A kapcsolási reakció mechanizmusát kvantumkémiai számítások segítségével, együttműködésben jelenleg is vizsgáljuk.



136. ábra A rézkatalizált gyűrűzárási reakció javasolt mechanizmusa

Az előzőekben említett arilezési és gyűrűzárási reakciók során minden esetben Cu(II) sókat használtunk katalizátorként. Feltételezhető, hogy a katalitikus ciklushoz szükséges Cu(I) katalizátor a Cu(II) diszproporciójával keletkezik a reakció kezdetén. Ezek alapján feltételeztük, hogy mind a meta szelektív arilezési reakciók, mind pedig a gyűrűzárási reakciók is elvégezhetőek elemi réz alkalmazásával, hiszen oxidatív környezetben ezek is Cu(I) -é alakíthatóak (137. ábra). Ezt a lehetőséget kívántuk két átalakításban megvizsgálni.

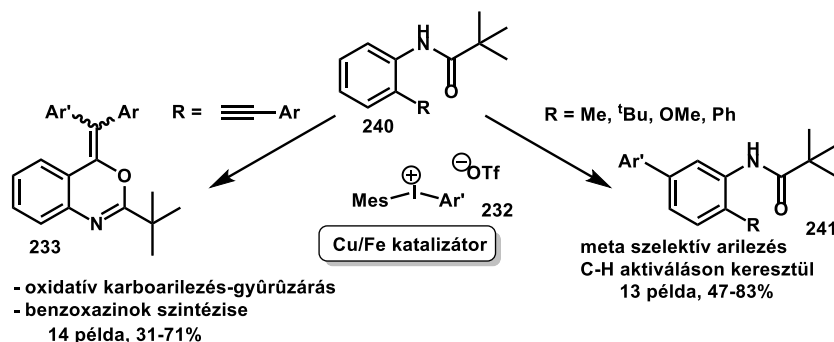


Katalitikus aktivitás

137. ábra A katalitikus aktivitásért felelős Cu(I) kialakításának lehetőségei

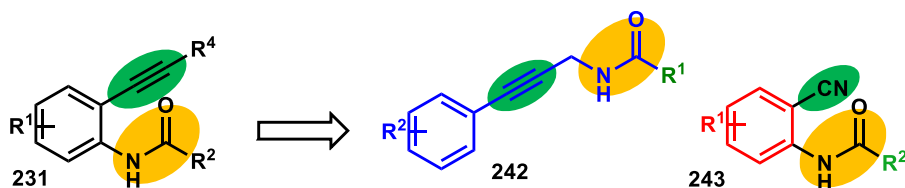
A laboratóriumunkban kifejlesztett Cu/Fe kétfémes katalizátort már korábban is használtuk kapcsolási reakciókban. Ennek a katalizátornak az alkalmazhatóságát kívántuk kiterjeszteni a direkt funkionalizálás területén is. Munkánk során sikeresen valósítottunk meg pivalanilidek (**240**) és diariljodóniumsók (**232**) között lejátszódó, meta szelektív arilezési reakciókat. Az irodalomban leírt homogén katalitikus átalakításhoz hasonló hatékonysággal végeztük el a C-H aktiválási reakciókat. A Cu/Fe katalizátor alkalmazhatóságát 13 szintetikus példán mutattuk be, és a kívánt biarilokat (**241**) 47-83%-os termelésekkel tudtuk izolálni. A pivalanilidekből (**240**) kiinduló benzoxazinszintézist is sikeresen valósítottuk meg az általunk kifejlesztett Cu/Fe katalizátor segítségével, a Cu(OTf)_2 által katalizált, korábban elvégzett reakciók esetében kapott hatékonysághoz hasonló eredményességgel.

A kísérletek eredményeivel bizonyítottuk, hogy a kapcsolási reakciók réz(0) katalizátorok segítségével is megvalósíthatóak (138. ábra).^{xx}



138. ábra A Cu/Fe katalizátor alkalmazása meta szelektív arilezési reakcióban és benzoxazinok szintézisében

További kutatásaink során a felfedezett új gyűrűzárási elv kiterjeszthetőségét vizsgáltuk. A gyűrűzárási reakció során az acetilén és az amid funkció játszik kulcsfontosságú szerepet az átalakulásban. Kérdésként merült fel, hogy ennek a két funkciós csoportnak a más elrendezésben (242) történő felhasználásával lehetséges-e más típusú heterociklusos vázzal rendelkező molekulák előállítása, illetve az acetilén részlet nitril csoportra történő cseréjével (243) megvalósítható-e a jodóniumsókkal kivitelezett rézkatalizált átalakítás (139. ábra)?

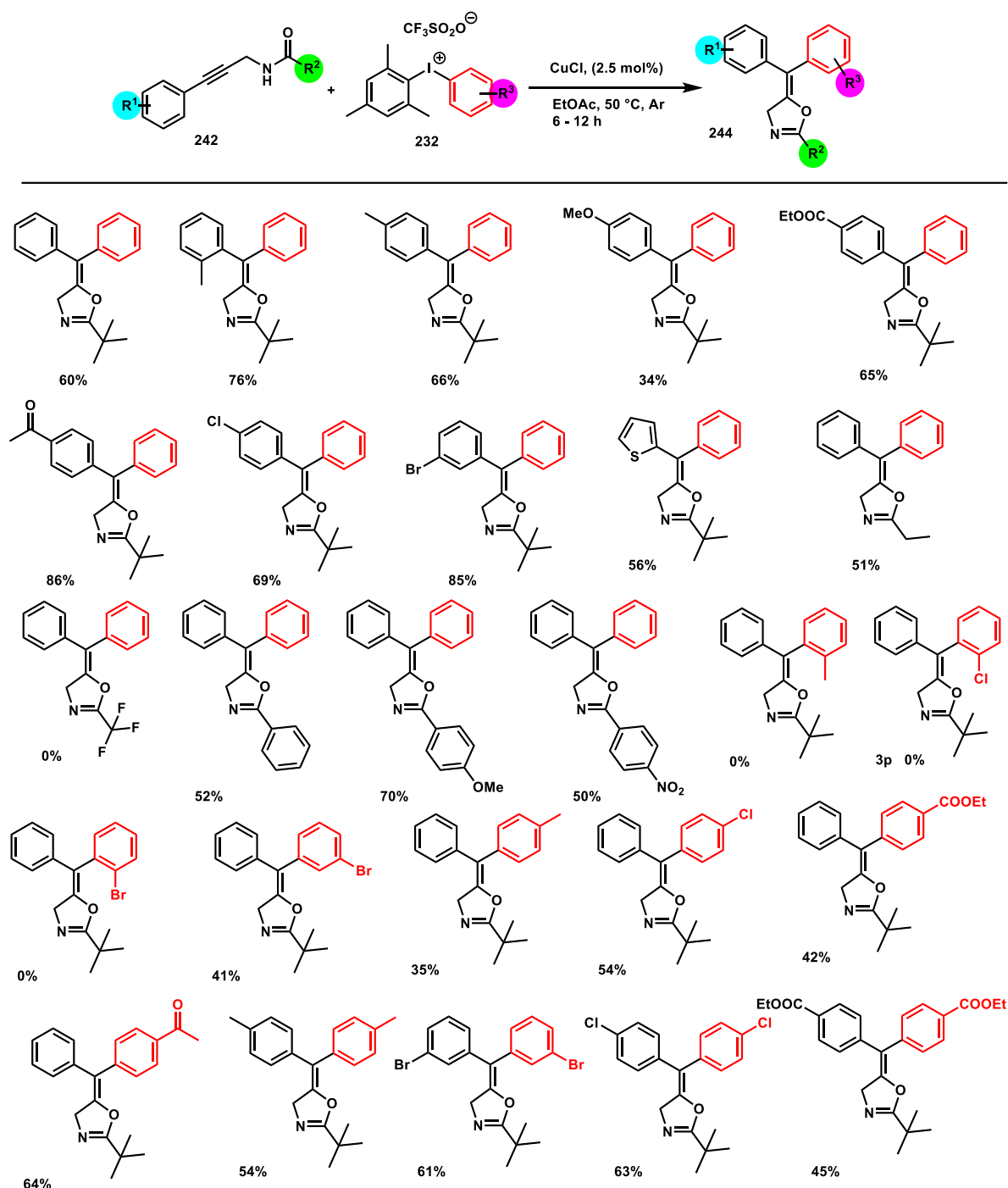


139. ábra A gyűrűzárási reakcióhoz használt és a kiterjeszthetőség vizsgálatához tervezett szubsztrátumok.

Az előzőekben ismertetett stratégiára építve az általunk kidolgozott szintetikus elv kiterjeszthetőségét vizsgáltuk. A 139. ábra bemutatott kiindulási anyagokból munkánk során dihidrooxazol és iminobenzoxazin származékok változatos szintézisét valósítottuk meg hipervalens jódvegyületek és acetilének vagy nitril származékok rézkatalizált reakciójában. Az első esetben propargilamidokkal (242) végeztük el az átalakítást, és a vártnak megfelelően exo kettőskötést tartalmazó dihidrooxazolonkat (244) állítottunk elő (140. ábra).^{xxi} Az átalakításhoz szükséges kiindulási anyagok propargilaminból egyszerűen felépíthetőek. A nitrogénen acilezési reakcióban, míg a terminális acetilénen Sonogashira reakcióban változatosan módosítható a propargilamin építőelem. A gyűrűzárási reakciók optimalizálása során megállapítottuk, hogy a reakció 2.5 mol% CuCl katalizátor jelenlétében, etil-acetát oldószerben, 50°C-on játszódik le leghatékonyabban. A szubsztrátumokat változatos szerkezetű diariljodóniumsókkal reagáltattuk és jó termelésekkel tudtuk izolálni a várt oxazolinszármazékokat (244). Az átalakítást jól tolerálják az acetilének aril csoportján helyet foglaló halogén, elektron szívó (acetil, COOEt) és elektron küldő (Me, OMe) csoportok is. A jodónium só oldaláról is hasonló reaktivitást tapasztaltunk, mint a benzoxazinok esetében. A korábbiakhoz hasonlóan ennél az átalakításnál sem tapasztaltunk átalakulást abban az esetben, ha a mezitiljodóniumsó másik aril csoportja a jódhoz képest orto helyzetben szubsztituenst tartalmazott, feltehetően szterikus okok miatt.

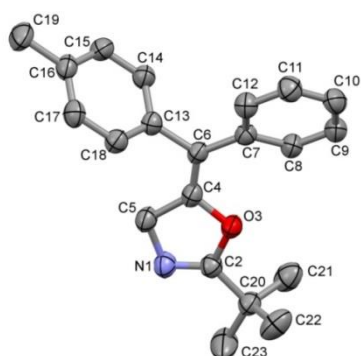
^{xx} Székely A.; Sinai Á.; Tóth E.B.; Novák Z. *Synthesis*, **2014**, 46, 1871-1880.

^{xxi} Sinai Á.; Vangel D.; Gáti T.; Bombicz, P.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4136-4139.



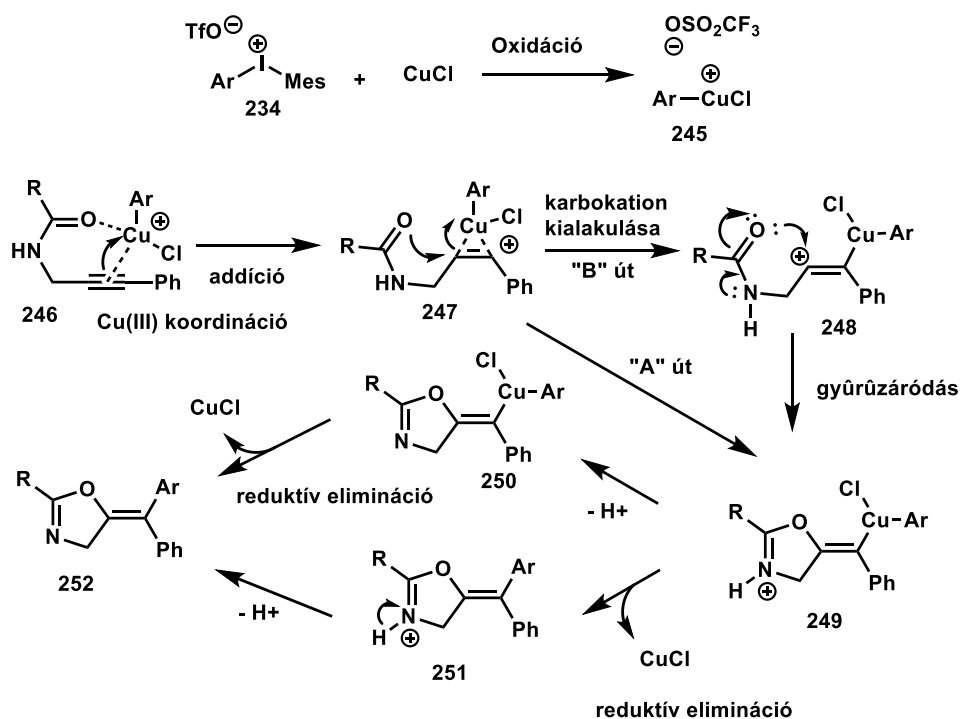
140. ábra Exo kettőskötést tartalmazó oxazolinok szintézise karboarilezés-gyűrűzárási elv segítségével

A reakciók eredménye különösen fontos információkat szolgáltatott az átalakulás mechanizmusát illetően. Az oxazolin gyűrű kialakulása során az exo kettős kötés geometriája minden esetben szelektíven alakult ki. A jodóniumsóból származó aromás csoport minden esetben cisz állású volt a heterociklusban helyet foglaló oxigénhez képest. Ezt egyrészt NMR mérések segítségével igazoltuk, másrészt röntgenkristallográfiás mérések segítségével határoztuk meg a kapott molekulák szerkezetét (141. ábra). Az ábrán jól látható, hogy a jodóniumsóból származó fenil csoport a kettőskötésen az oxazolin gyűrű oxigénjéhez képest cisz orientációjú.



141. ábra Az előállított *exo* kettőskötést tartalmazó oxazolin egykristály-röntgen vizsgálattal meghatározott szerkezete

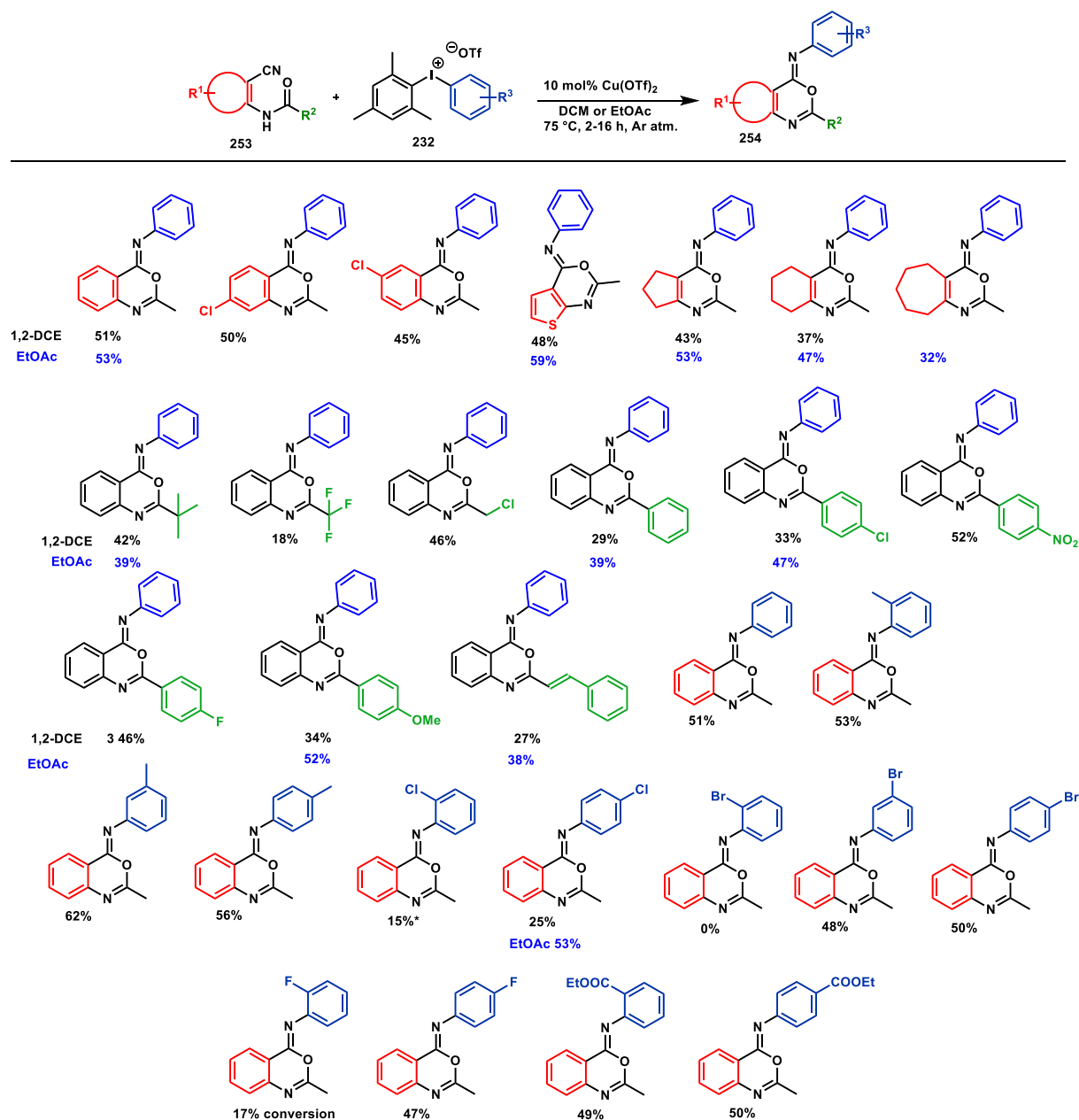
A kísérleti eredményekre támaszkodva javaslatot tettünk a rézkatalizált átalakulás mechanizmusára (142. ábra). Feltételezhetően a diariljodóniumsó (234) és CuCl kölcsönhatása során keletkező aril-réz(III) intermedier (245) a szubsztrátum hármas kötésének belső szférájában foglal helyet, ellentétben a benzoxazinok kialakulása során tapasztaltakkal, és így valósul meg az amid csoport oxigénjének támadása az acetilén részletre. A reakció szelektivitását alátámasztó kísérleti eredmények (141. ábra bemutatott szerkezet) alapján feltételezhető, hogy a reakció során nem alakul ki karbokationos intermedier (248), mint azt az irodalomban feltételezik, mivel ebben az esetben („B” út) *cis*-*transz* izomerek keletkezését kellett volna észlelni az átalakulás során. A reakció nagyobb valószínűség szerint az „A” jelzésű úton keresztül játszódik le, amelyben az Ar-Cu(III) koordinációját követően alakul ki X intermedier és történik meg a C-O kötés kialakulása. Ezt követően a megfelelő oxazolin vázzal rendelkező termék (252) molekula redukzív eliminációs és deprotonálódási lépéseken keresztül alakul ki.



142. ábra Javasolt mechanizmus a megfelelő geometriával rendelkező oxazolin gyűrű kialakulására

A gyűrűzárási reakció kiterjeszthetőségének érdekében a másik típusú, acetilén helyett nitril funkciós csoportot tartalmazó rendszer reaktivitásának vizsgálatára fordítottuk figyelmünket. 2-aminobenzonitrilből (253) kiindulva, *N*-acilezést követően számos diariljodóniumsóval reagáltattuk

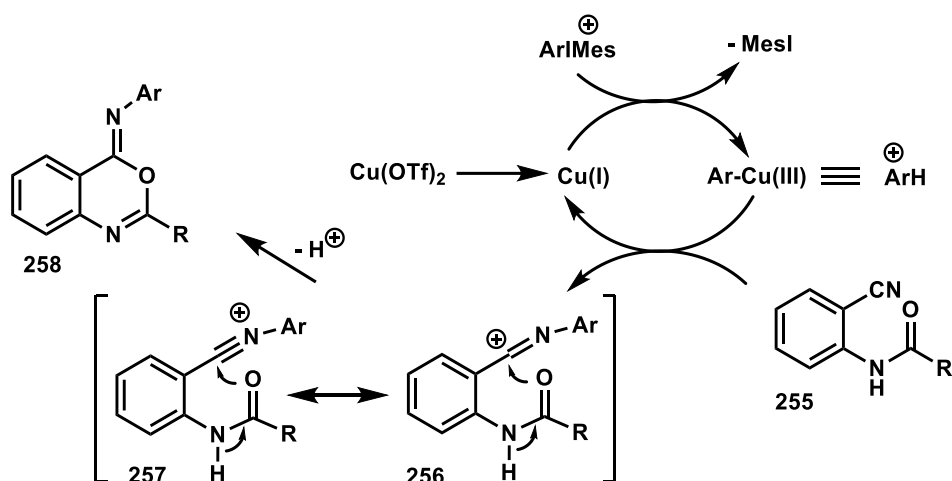
a kiindulási szubsztrátumokat és így iminobenzoxazin származékokat (**254**) tudtunk előállítani változatos struktúrával (143. ábra). A reakció körülményeit optimaltunk és az így megállapított legkedvezőbb körülmények között (DCE, 10 mol% Cu(OTf)₂, 75 °C, 2-16 óra) 25 különböző iminobenzoxazint állítottunk elő. Ebben a reakcióban tehát megmutattuk, hogy a C-N hármas kötések aktiválásával, egy megfelelő orto helyzetű nukleofil karakterrel rendelkező csoport jelenlétében a gyűrűzárási reakció kiterjeszthető.^{XXII}



143. ábra Iminobenzoxazinok szintézise a rézkatalizált gyűrűzárási és funkcionizálási stratégia alkalmazásával

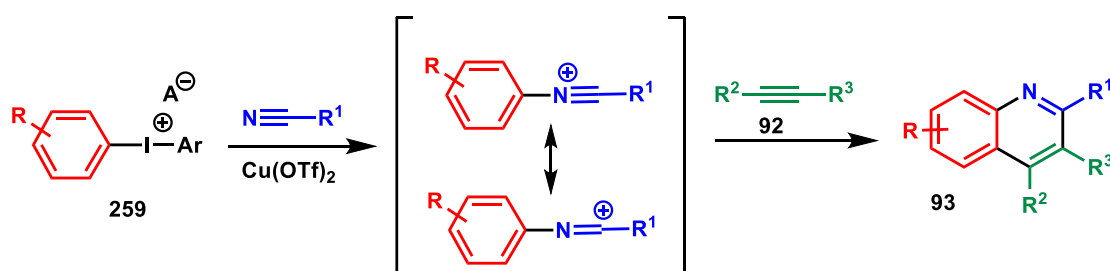
A reakció mechanizmusára javaslatot tettünk, amely szerint a kialakuló Ar-Cu(III) katalizátor egy *N*-ariliminium intermediert (**257**) hoz létre, amely fogadni képes az amid csoport oxigénjének támadását. Ez a gyűrűzárási lépés teszi lehetővé a benzoxazin gyűrű kialakulását (144. ábra).

^{XXII} Aradi K.; Novák Z. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357 (2-3): 371.



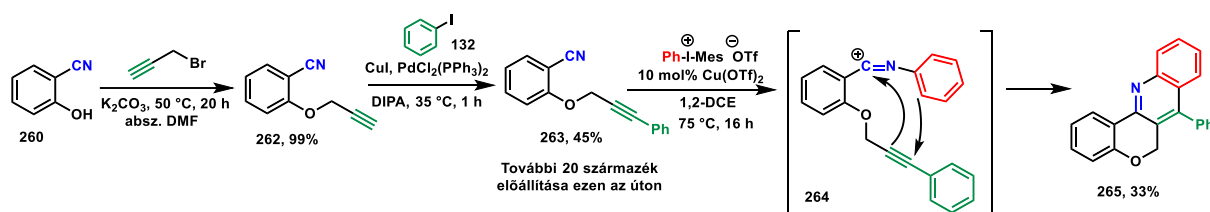
144. ábra Javasolt mechanizmus az iminbenzoxazinok kialakulására

Li és munkatársai által a közelmúltban leírt átalakításban kinolinszármazékok előállítására nyílik lehetőség nitrilekből és acetilénkekből kiindulva, jodóniumsók segítségével rézkatalizátorok jelenlétében.¹⁷² Ebben az átalakításban a jodóniumsó és a nitril csoportból kialakuló imínium ion intermedier reagál az acetilénnel, majd egy aromás elektrofil szubsztitúciót eredményezve alakul ki a kinolin váz (145. ábra).



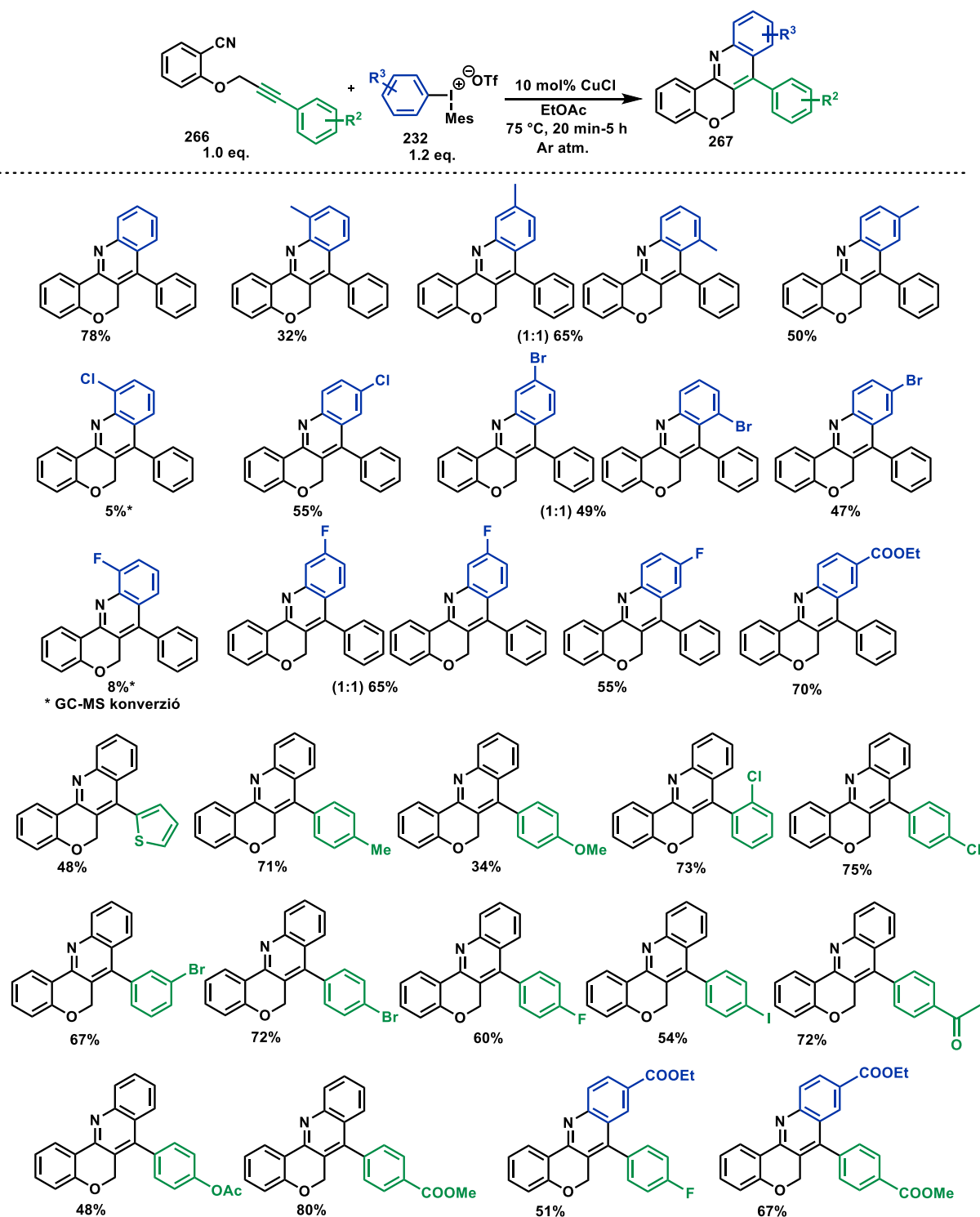
145. ábra Kinolinok szintézise nitrilekből és acetilénkekből kiindulva jodóniumsók segítségével rézkatalizált folyamatban

Ezt az elvet kihasználva, intramolekuláris gyűrűzárást kívántunk megvalósítani olyan szubsztrátumokon, amelyek nitril és acetilén funkciós csoportot is tartalmaznak. A kutatásokhoz olyan modelleket terveztünk, amelyek egyszerű építőelemekből, hatékony átalakításokban változatosan felépíthetőek, valamint a gyűrűzárás során érdekes szerkezetű heterociklus alakítható ki belőlük. Ezeket a szempontokat figyelembe véve a kiindulási anyagainkat (263) *orto*-cianofenolból (260) kiindulva, O-propargilezéssel majd a terminális acetilén részleten végrehajtott Sonogashira reakcióval állítottuk elő. Ezeket a szintetikus lépéseket felhasználva 21 különböző szubsztrátot (263) állítottunk elő.



146. ábra „Proof of Concept” az első kromenokinin rézkatalizált szintézise jodóniumsók segítségével

Első gyűrűzárási kísérletünket a 2-cianofenolból felépített rendszeren a korábban is alkalmazott körülmények között hajtottuk végre. A reakcióhoz fenilmezitiljodóniumsót (**232**) használtunk és EtOAc-ban, 75°C-on, Cu(OTf)₂ katalizátor jelenlétében 33%-os termeléssel izoláltuk a kívánt kromenokinolin vázas vegyületet (**267**) (146. ábra). Az első sikeres kísérletet követően a szokásos optimalizálási folyamatban meghatároztuk azokat a körülményeket, amelyek segítségével az átalakítás hatékonysága növelhető. 10 mol% CuCl katalizátorral, EtOAc-ban 75°C-on végezve a reakciót az előző reakció termékeként kapott kromenokinolin-származékokat már 78%-os termeléssel tudtuk izolálni.



147. ábra Kromenokinolinok rézkatalizált szintézise jodóniumsók segítségével

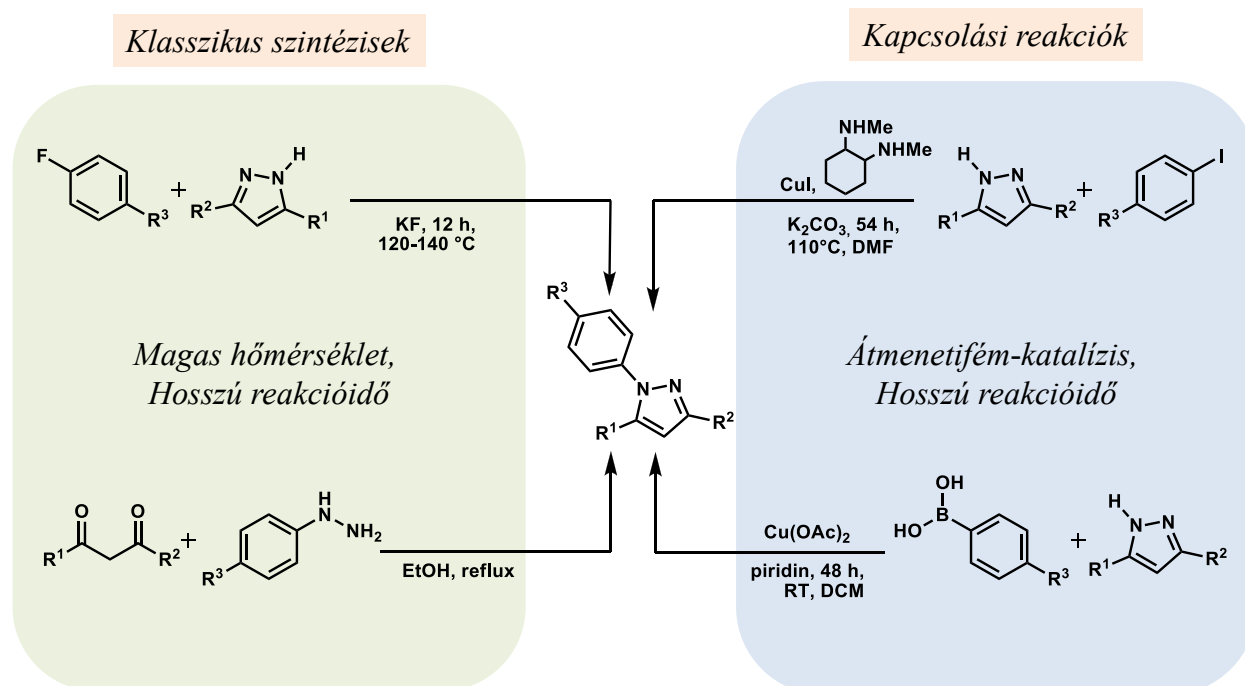
Ezt követően az általunk újonnan kidolgozott átalakításban 2-cianofenolból könnyen felépíthető szubsztrátumokon (**266**), az optimalizált reakciókörülmények között végrehajtottuk a gyűrűzárási reakciókat változatos szerkezetű jodóniumsók (**232**) segítségével. A rézkatalizált átalakításban 28 különböző, változatos szerkezetű kromenokolin származék (**267**) előállítását valósítottuk meg (147. ábra).^{xxiii} A tervezett molekulákat 32-80%-os termeléssel állítottuk elő.

A jodóniumsók alkalmazásán alapuló oxidatív átalakítások fejlesztése során olyan reakciót dolgoztunk ki, amelynek segítségével heterociklusos molekulák építhetők fel. A kutatás jelentősége nem csak az új vegyületek előállíthatóságában nyilvánul meg, hanem a reakció megvalósításával egyúttal olyan új reaktivitási elvet is kidolgoztunk, amelynek segítségével új és változatos molekulaszervezetek válnak elérhetővé hármas kötést és amid vagy más nukleofil karakterű csoportot tartalmazó kiindulási anyagokból.

2.5. Jodóniumsókkal kiváltott funkcionálisítások

2.5.1. Pirazolok N-arilezésének vizsgálata

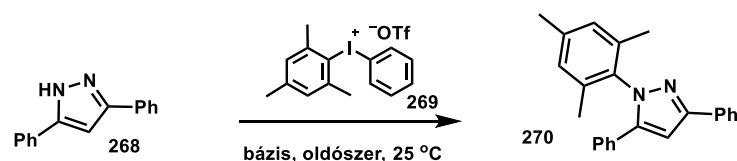
A hipervalens jódvegyületek alkalmazáshatóságának vizsgálata terén, nitrogén tartalmú heterociklusos molekulák N-arilezését kívántuk megvalósítani. N-arilpirazolok előállítására számos szintetikus lehetőség kínálkozik (148. ábra). Akár klasszikus, aromás nukleofil szubsztitúciós vagy gyűrűzárási reakcióban, akár átmenetifém-katalizált reakcióban kívánjuk ezeket a szintéziseket megvalósítani, az átalakítások legtöbbször magas hőmérsékletet és/vagy hosszú reakcióidőt igényelnek. Ezen kívül az orto helyzetben szubsztituált aril csoportok beépítése a pirazol vázba N-C kötés kialakításán keresztül legtöbbször szterikusan gátolt folyamat.



148. ábra N-aril pirazolok előállítására alkalmas szintetikus módszerek

^{xxiii} Aradi K.; Bombicz P.; Novák Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 920-931

Előkísérleteink azt mutatták, hogy a pirazolszármazékok diariljodóniumsók segítségével enyhe körülmények között arilezhetőek. Célul tűztük ki a reakció mechanizmusának megértését, valamint az eljárásban rejlő szintetikus lehetőségek feltérképezését. Az optimális reakciókörülmények kidolgozásához modellreakcióként a 3,5-difenilpirazol (**268**) és mezitilfeniljodóniumsó (**269**) reakcióját választottuk (149. ábra Pirazolok N-arilezési reakciójának optimalizálása). Bázisként vizes ammónia oldatot használtunk. Az etanolban, DMSO-ban és acetonban kivitelezett reakciók nem vezettek eredményre, valamint a DMF-ben és THF-ben elvégzett reakciókban is csak nyomokban tudtunk kimutatni N-arilezett terméket (**270**). Abban az esetben ha EtOAc-ot használtunk oldószerként a reakció 4 óra alatt 67%-os konverziót ért el. Kloroformban, diklórmétánban az átalakulás már 20 perc leforgása alatt elérte a 70%-os konverziót, míg diklóretánban és toluolban teljes konverzió érhető el 20 perc alatt.

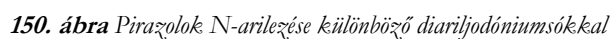


Sor	Oldószer	Bázis	Idő	Konverzió [%]
1	EtOH	NH ₃ (aq)	4 h	0
2	DMSO	NH ₃ (aq)	4 h	0
3	aceton	NH ₃ (aq)	4 h	0
4	DMF	NH ₃ (aq)	4 h	7
5	THF	NH ₃ (aq)	4 h	1
6	EtOAc	NH ₃ (aq)	4 h	67
7	Kloroform	NH ₃ (aq)	20 min	66
8	DCM	NH ₃ (aq)	20 min	71
9	DCE	NH ₃ (aq)	20 min	97
10	Toluol	NH ₃ (aq)	20 min	>99
11	Toluol	^t BuOK	20 min	81
12	Toluol	K ₂ CO ₃	20 min	85
13	Toluol	NaOH	20 min	>99

149. ábra Pirazolok N-arilezési reakciójának optimalizálása

A reakció érdekessége, hogy a nemszimmetrikus jodóniumsó esetében kizárólag csak a mezitil csoport került át a pirazol gyűrűre, így a reakció teljesen szelektíven játszódtott le. Azonban meg kell jegyezni, hogy ez a szelektivitás ellenkezője a korábbi rézkatalizált reakciókban tapasztalt szelektitásnak. A mezitil csoporttal ellátott jodóniumsók átmenetifém-katalizált reakcióban történő alkalmazása során minden esetben szelektíven a másik aromás csoport transzferét tapasztaltuk. A szelektitás megváltozása érdekes kérdéseket vet fel a reakciók mechanizmusára vonatkozóan, melyeket kísérleti úton vizsgáltunk.

A kemoselektivitás vizsgálatához 57 különböző nemszimmetrikus diariljodóniumsót állítottunk elő és az optimált körülmények között vizsgáltuk reaktivitásukat a választott pirazolszármazékkal (**268**) szemben (150. ábra). Abban az esetben, ha a jodónium só mezitil csoportot tartalmazott, az esetek döntő többségében a mezitil csoport került át a pirazol nitrogénjére (a termékarányok feltüntetésénél a **0:1** jelölés azt jelenti, hogy kizárólag a zöld színnel jelzet mezitil csoport kapcsolódott a pirazol nitrogénhez).



Naftil csoportot tartalmazó jodóniumsó esetében kismértékben kimutatható volt az *N*-naftil-pirazol-származék is (a termékarányok feltüntetésénél a **1:17.2** jelölés a kék színnel jelölt naftil csoporttal szubsztituált pirazol termék és a zöld színnel jelzett mezitil csoporttal szubsztituált pirazol arányát jelöli), míg elektronszívó csoportot tartalmazó aromás rendszerek esetében, különösen a nitro csoport esetében már jelentős mértékben tapasztaltuk az aromás csoport transzferét a mezitil csoport mellett (**1:3.2**). A kísérleti eredmények alapján feltételeztük, hogy a kemoszелеktivitást elektronikus és szterikus tényezők is befolyásolják. A két hatás alaposabb tanulmányozásához további modellvegyületek reaktivitását vizsgáltuk (150. ábra, 2. blokk).

A szelektivitás alaposabb megértése érdekében olyan nemszimmetrikus diariljodóniumsókat állítottunk elő, amelyek különböző elektronikus tulajdonságokkal rendelkező aromás csoportokat tartalmaznak. Az előállított jodóniumsók reaktivitásának tanulmányozása során született eredmények alapján megállapítható, hogy annak a csoportnak az átadása kedvezményezett, amely elektronhiányosabb aromás rendszerrel rendelkezik. Így a vizsgált funkciós csoportok közül a para metoxi csoporttal ellátott fenil gyűrű bizonyult a leghatékonyabbnak, jelenlétében számos aromás csoport átvitele megvalósítható. A vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy az elektrondús anizil csoport is szelektíven beépíthető a heterociklusba abban az esetben, ha a jodóniumsó tiofén csoport tartalmaz.

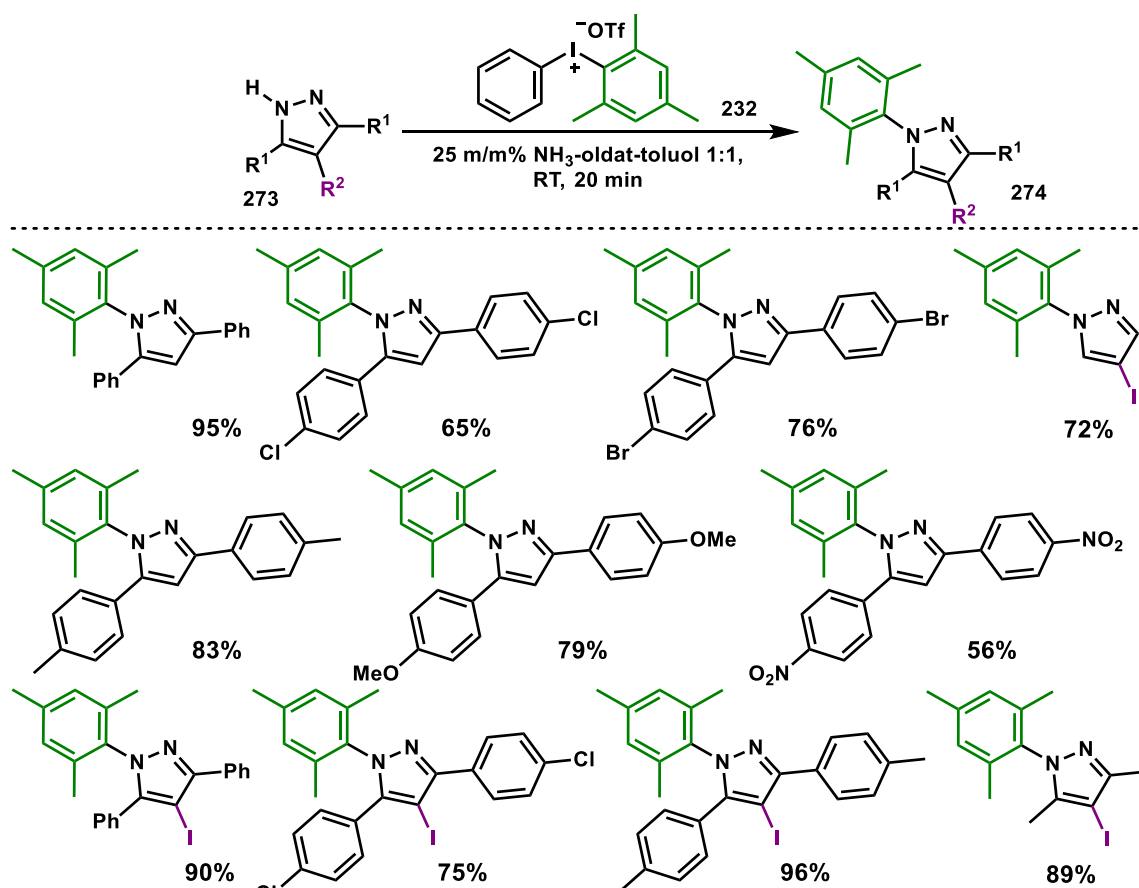
Az elektronikus hatások tanulmányozásán kívül a szterikus hatásokat is vizsgáltuk (150. ábra, 3. blokk). Ehhez számos olyan diariljodóniumsót állítottunk elő, amelyek változatosan tartalmaznak különböző funkciós csoportokat orto, meta illetve para pozícióban. Az eredmények azt mutatják, hogy az orto pozícióban helyet foglaló szubsztituensek jelentős mértékben befolyásolják a jodóniumsók reaktivitását. Abban az esetben, ha valamelyik aromás gyűrű orto pozícióban szubsztituenst tartalmaz, akkor annak beépülése kedvezményezett a pirazol gyűrűbe. A para pozícióban elhelyezkedő szubsztituensek a korábbiakban tapasztaltakkal összhangban leginkább az elektronikus sajátágaikkal befolyásolják a szelektivitást.

A reaktivitást befolyásoló szerkezeti tényezők kísérleti úton történő alapos feltérképezését követően a reakció szelektivitásának vizsgálatára irányuló kísérletek eredményeit kvantumkémiai számítások segítségével támasztottuk alá.^{xxiv} Ezen kívül a mechanizmus vizsgálatok során feltártuk a szomszédos heteroatomok kulcsfontosságú szerepét a reakcióban. A heteroatomok egymáshoz viszonyított pozíciójának az átalakításban játszott fontos szerepét kísérleti úton is alátámasztottuk, különböző heterociklusos vázzal rendelkező molekulák *N*-arilezésének megvalósításával. Az arilezési reakció lehetséges útjainak energetikai összevetéséből megállapítottuk, hogy a reakció [2, 2] átrendeződésen keresztül játszódik le a pirazol váz két szomszédos nitrogénjének részvételével. A pirazol egyik nitrogénje a nemkötő elektronpárja révén koordinálódik a pozitívan polározott jódcentrumhoz, ezt követően a szomszédos N-H részlet könnyen deprotonálhatóvá válik az enyhén bázikus körülmények között is. A deprotonálódást követően a nitrogén és a jódhoz kapcsolódó aril csoport között, a szterikus közelség következtében kialakul az N-C kötés. A mechanizmusvizsgálatok során magyarázatot adtunk arra, hogy az ammónia és a vizes fázis jelenléte miért teszi energetikailag kedvezővé az átalakítást. A bázisból és a reakció során képződő trifluormetánszulfonsavból keletkező szervesetlen só szolvatációjából származó energianyereség hozzájárul ahhoz, hogy a reakció már szobahőmérsékleten, rövid reakcióidő alatt lejátszódjon.

A szelektivitás tanulmányozását követően a kapott eredményekre támaszkodva megvizsgáltuk az eljárás szintetikus alkalmazhatóságát a kidolgozott reakciókörülmények között.

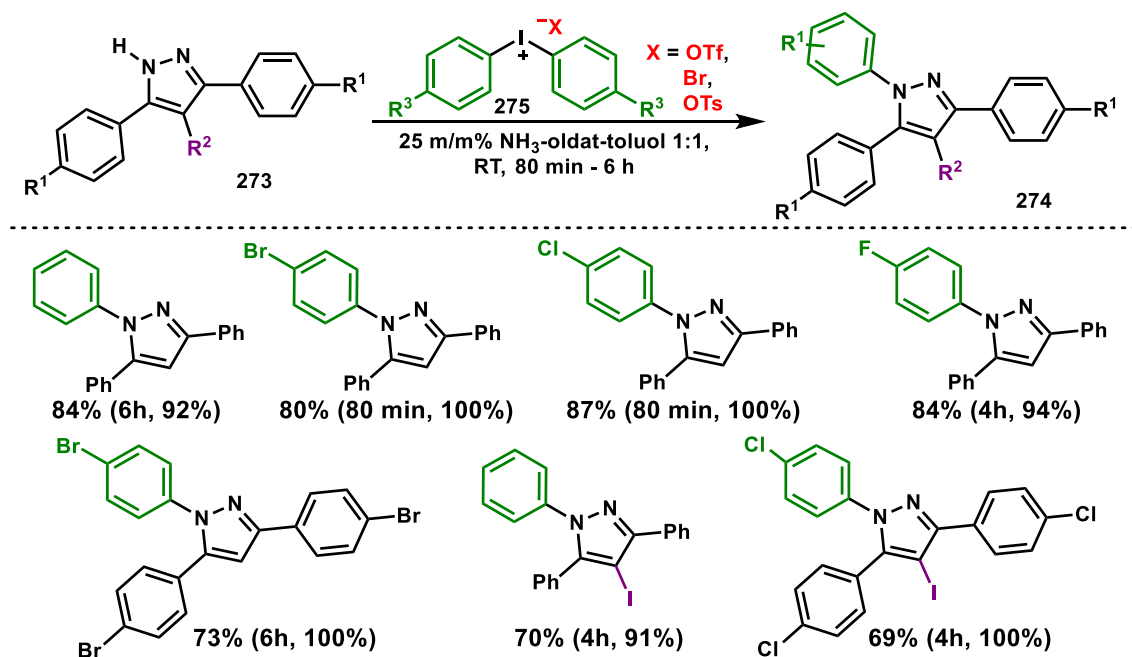
^{xxiv} Bihari T.; Babinszki B.; Gonda G.; Kovács Sz.; Novák Z.; Stirling A. J. *Org. Chem.* **2016**, *81*, 5417-5422

Változatos szimmetrikus és nemszimmetrikus jodóniumsókkal végeztük el különböző pirazolszármazékok N-arilezését.



151. ábra N-mezitil pirazolok előállítása

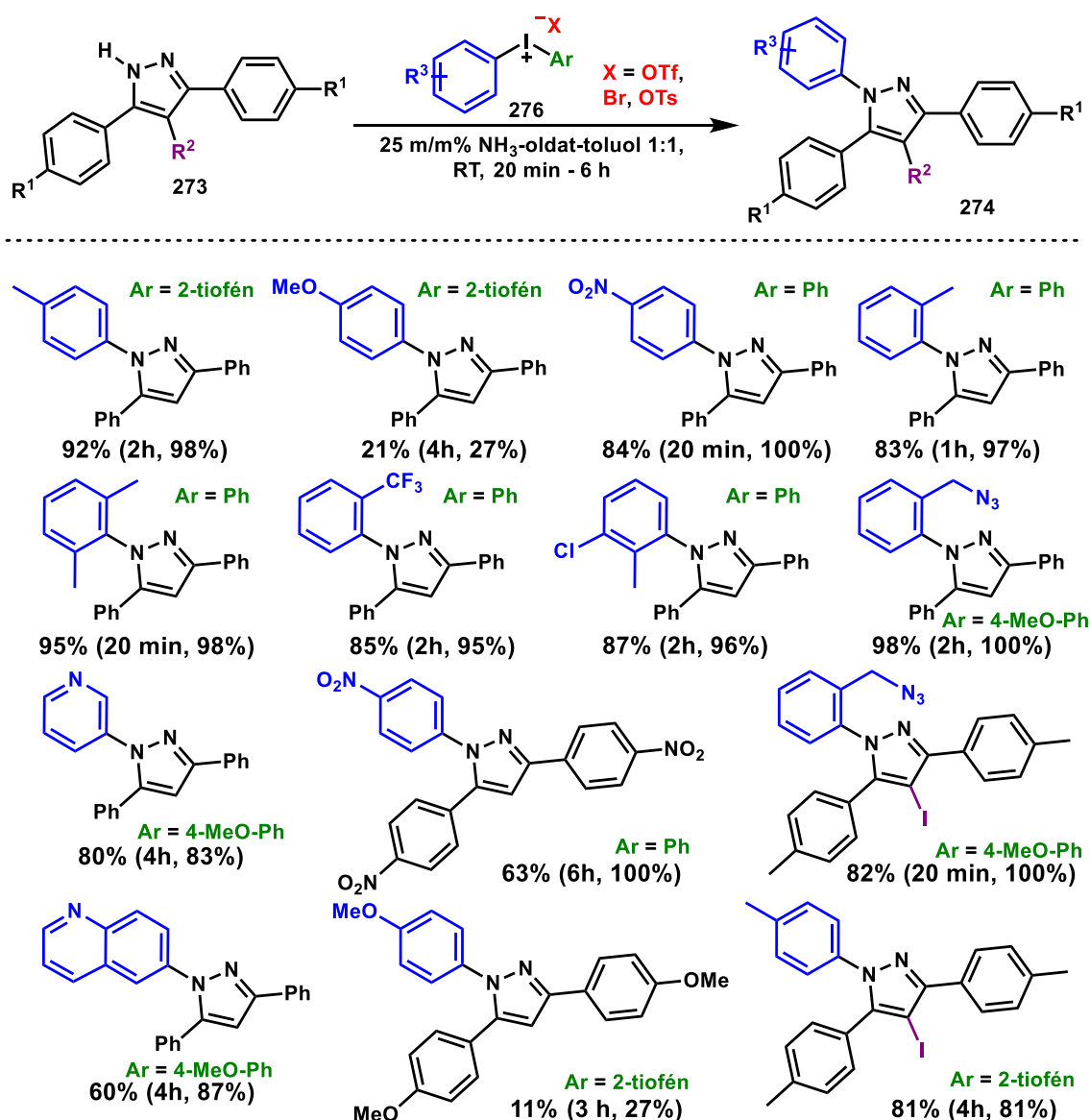
Az általunk kidolgozott módszer előnye, hogy a reakció átmenetifém nélkül, gyors reakcióban (20-360 perc), szobahőmérsékleten, jó termeléssel szolgáltatja a kívánt N-arilpirazolokat (274).



152. ábra N-aril pirazolok előállítása szimmetrikus jodóniumsókkal

Az átalakításban kifejezetten sztérikusan zsúfolt aromás csoportok beépítésére nyílik lehetőség, amelynek megvalósítása klasszikus átmenetifém-katalizált reakciókkal nehézségekbe ütközik. A mezitil csoportot hordozó jodóniumsók esetében minden esetben sikeresen valósítottuk meg a pirazolvázas szubsztrátumok (273) *N*-mezilezését. Az oxidatív arilezési eljárás további előnye, hogy lehetőséget kínál jó funkciós csoporttal ellátott pirazolok *N*-arilezésére is, amely szintén nem megoldható keresztkapcsolási reakciók segítségével (151. ábra).

Különböző szimmetrikus, azaz két egyforma aril csoportot tartalmazó diariljodóniumsók esetében is megvalósítottuk az *N*-arilezést. Általánosságban elmondható, hogy ezek a reakciók lassabban játszódtak le a mezitilszármazékokhoz képest, de 1.5-6 óra reakcióidőt követően ebben az esetben is jó termelésekkel tudtuk izolálni a termékeket (152. ábra).



153. ábra *N*-aril pirazolok előállítása nemszimmetrikus jodóniumsókkal

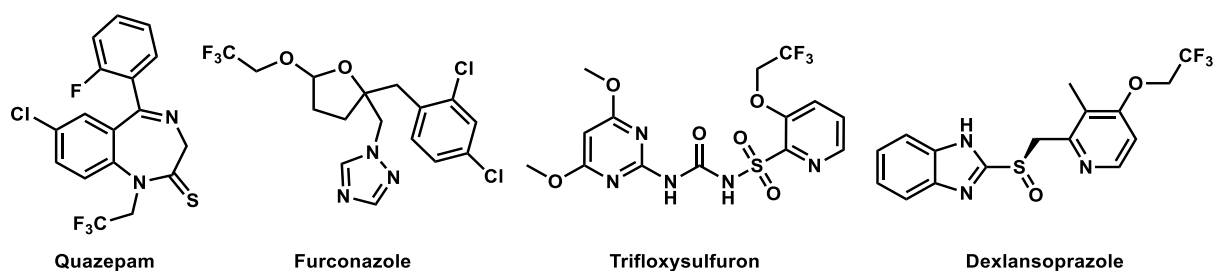
Nem szimmetrikusan szubsztituált jodóniumsók esetében, a reagenseket a reaktivitás feltérképezése során kapott szerkezet-hatás összefüggéseket figyelembe véve választottuk meg (153. ábra). Elektron küldő csoportokat (Me, MeO) tartalmazó fenil gyűrűk vagy heterociklusok (piridin, kinolin) pirazolhoz történő kapcsolásához tiofén vagy 4-metoxifenil gyűrűt tartalmazó jodóniumsót

használtunk. Orto helyzetben szubsztituált aril csoportok szelektív transzferéhez a feniljodóniumsók is megfelelő reagensnek bizonyultak. Ezeket a szintéziseket is rövid reakcióidő és jó termelési értékek jellemzik.

Munkánk során olyan eljárást dolgoztunk ki, amelynek segítségével pirazolszármazékok diariljodóniumsókkal enyhe körülmények között, gyors reakcióban, katalizátort nem igénylő átalakításban hatékonyan N-arilezhetőek.^{XXV} *Kísérleti úton vizsgáltuk az arilezési reakciót befolyásoló szerkezeti tényezőket és megállapítottuk, hogy a jodóniumsókat felépítő aromás gyűrűk elektronikus és szterikus sajátosságai befolyásolják az arilezési reakció szelektivitását. A szterikus hatásokat figyelembe véve annak az arilcsoportnak a transzferére kedvezményezett, amelyik a jódhoz képest orto helyzetben szubsztituenst tartalmaz. Az elektronikus hatások összevetése azt mutatja, hogy az elektronban szegényebb aromás gyűrűn alakul ki nagyobb mértékben a kívánt C-N kötés. A diariljodóniumsók területén végzett kutatások során nyert többéves gyakorlati és elméleti tapasztalatokra támaszkodva készítettünk el egy irodalmi összefoglaló munkát.*^{XXVI}

2.5.2. C-H funkcionálizáláson keresztül történő trifluoretilezési reakciók vizsgálata

A modern szerves kémiában a fluortartalmú funkciós csoportok közül elsősorban a trifluormetil, trifluormetoxi és trifluormetiltio csoport beépítésére szolgáló szintetikus eljárások ismertek. Trifluoretíl csoport beépítésére - különösen szén-szén kötés kialakításán keresztül - nagyon kevés szintetikus megoldás létezik. A jodóniumsók alkalmazásán alapuló átalakítások és a korábbi, trifluormetilezési reakciók fejlesztésére irányuló kutatásaink, megalapozták további munkánkat, mely arra irányult, hogy segítségével trifluoretíl csoportot tartalmazó alifás molekularészek direkt módon is beépíthetők legyenek heterociklusos vegyületekbe C-H kötés funkcionálizálásán keresztül. Mint korábban említésre került, a trifluormetil csoport beépítése gyógyszerkémiai szempontból kiemelkedő jelentőségű. A trifluoretilezési reakciók fejlesztésére, kevesebb figyelem fordult eddig, pedig számos biológiai aktivitással rendelkező molekula szerepel hatóanyagként, és alkalmazzák a gyógyszerkémiai és az agrokémiai (154. ábra).



154. ábra: Trifluoretíl-csoportot tartalmazó hatóanyagok

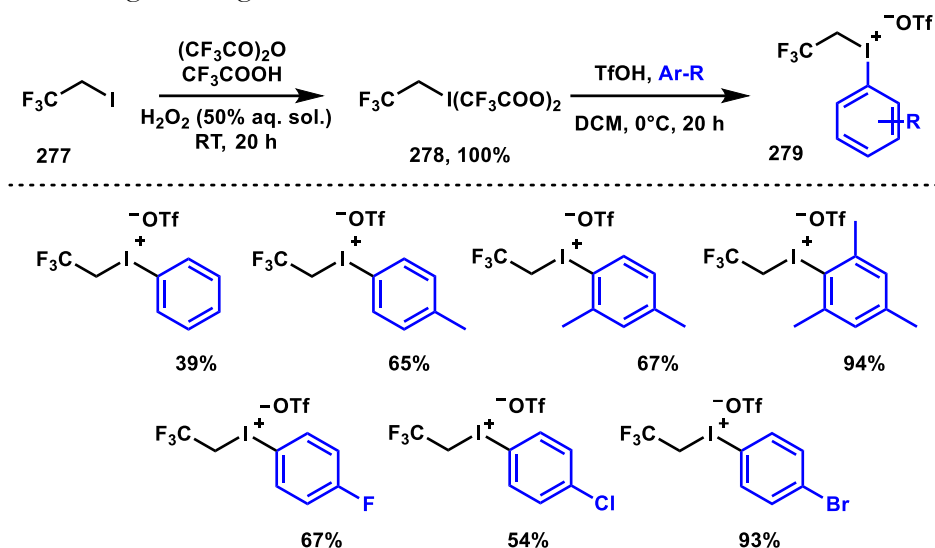
2.5.2.1. Indolvázis vegyületek közvetlen trifluoretilezése

A heterociklusos molekulák C-H kötésen keresztül történő direkt trifluoretilezése ma még nem megoldott probléma. A gyógyszerkémiai szempontból fontos trifluoretíl funkciós csoport közvetlen beépítésére eddig csak a klasszikus keresztkapcsolási reakciók kínáltak nehézkes és kevésbé hatékony megoldást.^{126, 127} Kutatásaink során ennek a fontos funkciós csoportnak aromás és heterociklusos molekulák C-H kötésen keresztül történő beépítésére kívántunk kidolgozni hatékony

^{XXV} Gonda Zs.; Novák Z. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16801-16806

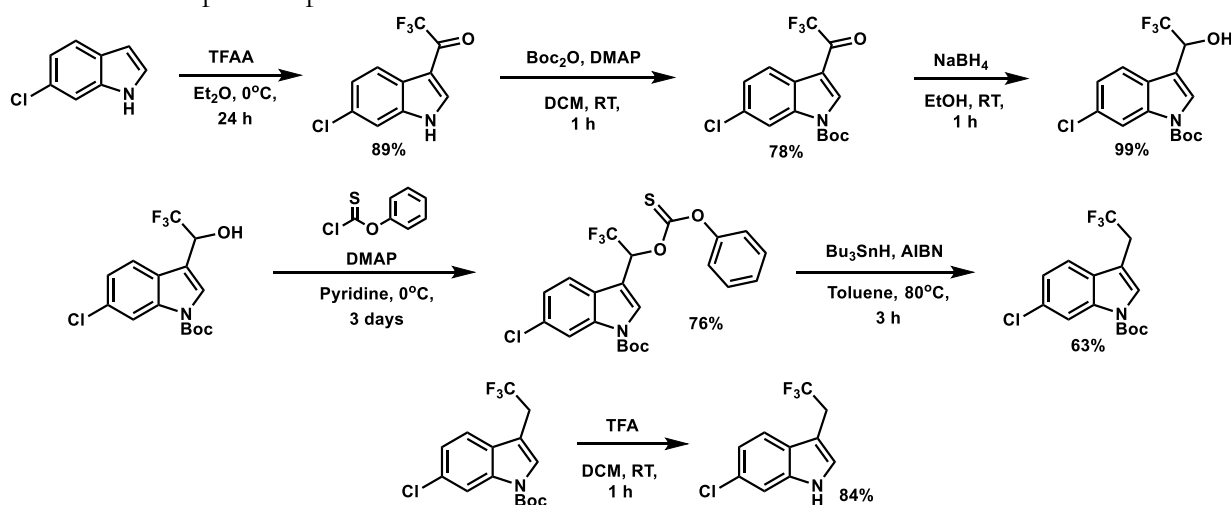
^{XXVI} Aradi K.; Tóth B. L.; Tolnai G. L.; Novák Z. *Synlett* **2016**, *27*, 1456-1485

szintetikus eljárásokat, hipervalens jódvegyületek alkalmazásával. Ez irányú munkánk kezdetén, olyan hipervalens jódvegyületeket állítottunk elő, amelyek trifluoretil csoporttal rendelkeznek. A szintézisek első lépésében a trifluoretiljodidot (**277**) trifluoretiljodónium-ditrifluoracetáttá (**278**) alakítottuk erősen oxidatív közegben (50%-os H_2O_2). A kvantitatív átalakulás eredményeként kapott sötét trifluormetánszulfonsav jelenlétében reagáltattuk a megfelelő aromás vegyületekkel. Aromás reakciópartnerként metil csoportokat tartalmazó gyűrűket és halogénnel szubsztituált benzolszármazékokat alkalmaztunk. A számos előállított aril-trifluoretiljodóniumsó (**279**) közül a mezitil csoportot tartalmazó származék (**281**) szintézisést sikerült a leghatékonyabban megvalósítani (155. ábra). Ezt a reagenst 40 grammos méretben is 94%-os hozammal állítottuk elő.



155. ábra Aril-trifluoretiljodóniumsók szintézise

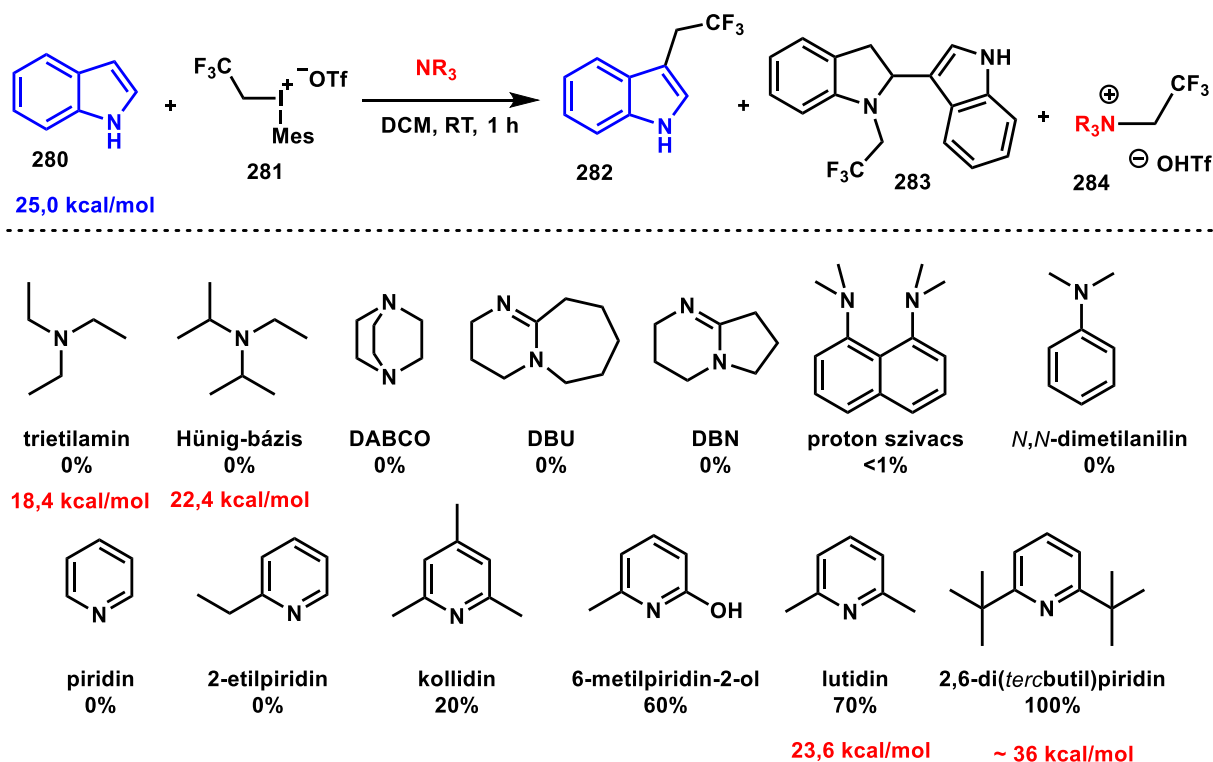
A reagens alkalmazhatóságát először indolok trifluoretilezési reakciójában vizsgáltuk. Választásunk azért is esett erre a heterociklusra, mert a 3-as helyzetben trifluoretil csoportot tartalmazó indolszármazékok biológiai felhasználásuk jelentős, de előállításuk indolból kiindulva csak többlépéses szintézisben valósítható meg (156. ábra, 6 lépés 28% összesített termelés).²³⁰ A szintézissor lerövidítésére kiváló alternatíva lehet egy direkt C-H funkcionálizálási eljárás alkalmazása a trifluoretil csoport beépítésére.



156. ábra 3-trifluoretilindolok indolból kiinduló többlépéses szintézise

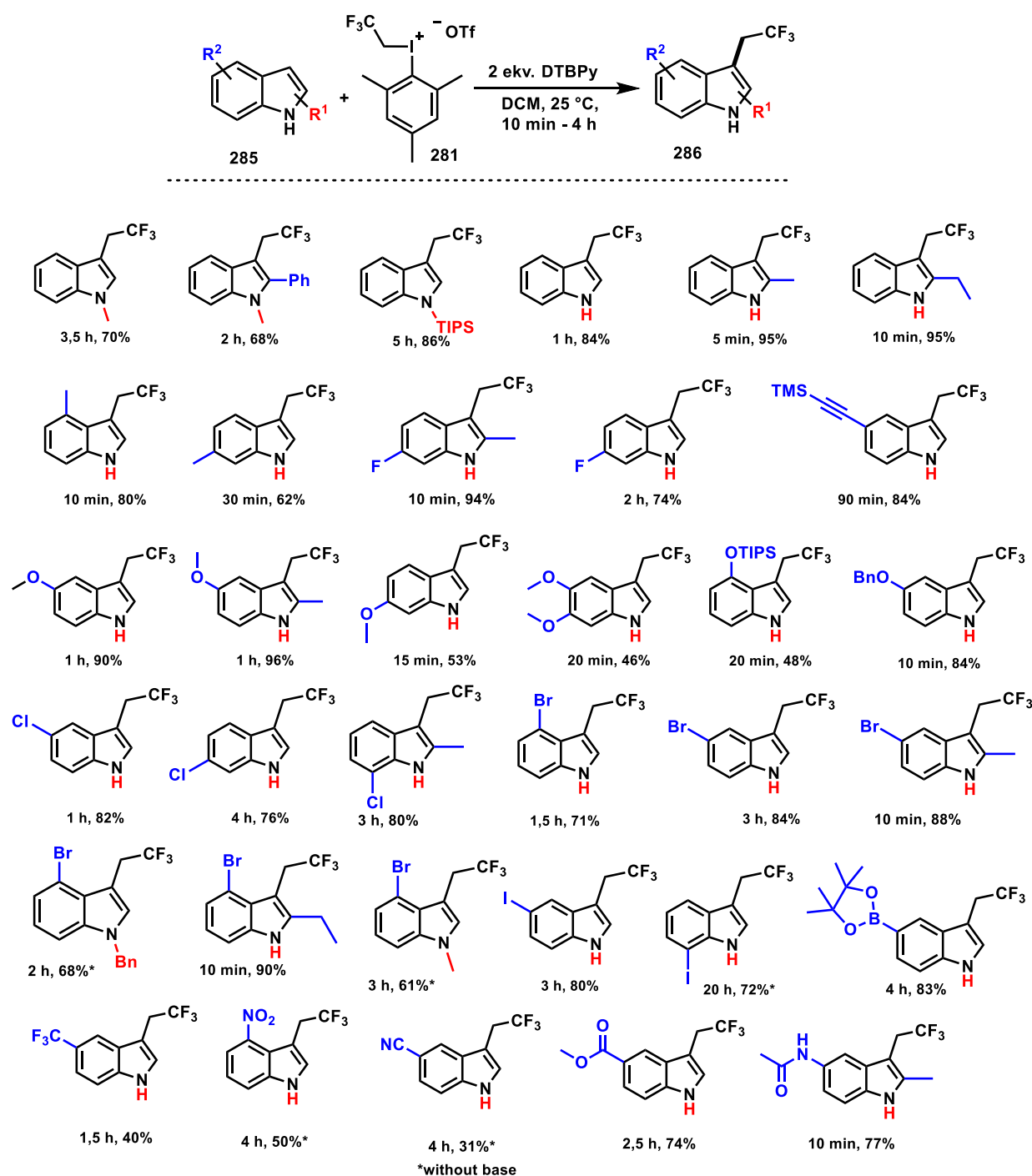
Az indol (**280**) mind a nitrogénen mind pedig a C-3 pozícióban nukleofil karakterrel rendelkezik, ezért feltételeztük, hogy az elektrofil karakterű jodóniumsóval készségesen reagál. Diklórmétánban végezve kezdeti kísérleteinket azt tapasztaltuk, hogy reaktánsok között a reakció gyorsan végbemegy 25°C-on, azonban a keletkező TfOH miatt az indol savkatalizált dimerizációja is lejátszódik, bisz-indolt eredményezve. A telített gyűrűt tartalmazó bisz-indol a nitrogénen trifluoretileződik **283**-as vegyületet eredményezve. A savkatalizált dimerizációból származó mellékreakciót bázis hozzáadásával próbáltuk visszaszorítani. Erre néhány szerves bázis (NaOH, K₃PO₄) alkalmasnak bizonyult, azonban még ezeknek a jelenlétében is keletkezett a dimer melléktermék (20:1 arány), amitől kromatográfiás elválasztással sem tudtuk megtisztítani a terméket.

A továbbiakban szerves bázisok jelenlétében végeztük el az átalakítást (157. ábra). Az aminok közül csak a 2,6-diszubsztituált piridinszármazékok jelenlétében lehetett végrehajtani a trifluoretilezést, melyek közül leghatékonyabbnak a 2,6-di^tBu-piridin bizonyult. A nagy térigényű csoportokat tartalmazó bázis esetében 100%-os konverziót értünk el, az indol dimerizációjának teljes visszaszorításával. Az amin típusú bázisok esetében azok nitrogénen történő trifluoretileződését tapasztaltuk. Kvantumkémiai számítások segítségével összehasonlítottuk az indol C-3 pozícióban történő trifluoretileződésének energiáját az egyes aminok nitrogénen történő alkileződésének energiáival. Abban az esetben, ha a bázisok *N*-alkileződésének energiája jelentősen kisebb, mint az indol esetében kapott 25 kcal/mol érték akkor az amin alkileződése a preferált folyamat. Lutidin esetében a kapott értékek között már kicsi a különbség, ami jó összefüggést mutat a kísérleti eredményekkel (70% konverzió). A számítási eredmények azt mutatták, hogy 2,6-di^tBu-piridin esetében a bázis trifluoretileződésének energiája már 36 kcal/mol ezért a szterikusan zsúfolt bázis esetében már nem játszódik le a bázis *N*-trifluoretileződése.



157. ábra Indol trifluoretilezése különböző bázisok jelenlétében

Az átalakítás kiterjesztheségét számos szubsztituált indolon (**285**) megvizsgáltuk, és szinte minden esetben sikeresen izoláltuk a megfelelő trifluoretilezett származékot (**286**) (158. ábra). Megállapítottuk, hogy az elektronküldő csoportok jelenléte kedvezően befolyásolja a reakciót. 2-alkilindol-származékok néhány perces reakcióidő alatt szolgáltatják a kívánt termékeket, amelyeket kiváló hozamokkal lehetett izolálni a reakcióelegyek feldolgozását követően, csakúgy, mint az indol 4,5,6-os pozícióiban elektronküldő csoporttal szubsztituált indolok esetében. A reakciókörülmények jól tolerálják a keresztkapcsolási reakciókra alkalmas funkcióscsoportok (Cl, Br, I, pinakolboronát) jelenlétét az indolvázon.

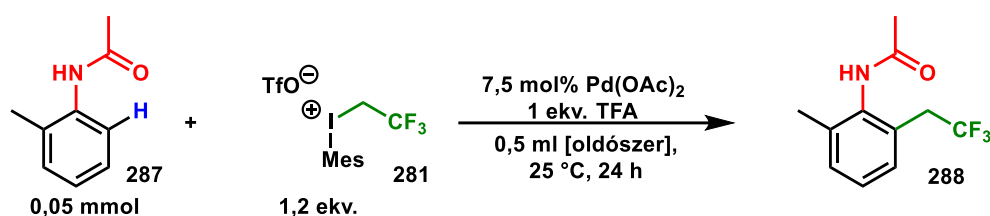


158. ábra Indolszármazékok trifluoretilezése hipervalens reagens segítségével

Ezeket a szubsztrátumokat is rövid reakcióidő alatt, nagy hatékonysággal lehetett trifluoretilezni. Elektronszívó csoportok (CF_3 , NO_2 , CN , COOEt) esetében is lejátszódott az alkilezési reakció, azonban az elektronhiányosabb rendszerek csökkent reaktivitással rendelkeztek, melynek következtében hosszabb reakcióidőre volt szükség az átalakítás megvalósításához. Az eljárás tehát jól tolerál számos funkciós csoportot, azonban a nukleofil karakterű csoportokat (OH , NH_2 , COOH) előzetesen védő csoporttal kell ellátni.^{xxvii}

2.5.2.2. Aromás vegyületek palládiumkatalizált trifluoretilezése C-H aktiváláson keresztül

A trifluoretil csoport aromás rendszerbe történő beépítésére eddig csak a klasszikus keresztkapcsolási reakciók kínáltak nehézkes és kis hatékonysággal megvalósítható megoldást. További kutatásaink során a trifluoretil csoport aromás magba történő beépíthetőségét vizsgáltuk palládiumkatalizált C-H aktiválási reakcióban. A trifluoretilező reagens (281) és 2-metilacetanilid (287) palládiumkatalizált oxidatív kapcsolási reakciójának optimálása során számos oldószert kipróbálva megállapítottuk, hogy toluolban, diklóretánban és diklórmétánban 24 óra alatt teljes konverzióval lejátszódik a C-H aktiválási reakció, és a trifluoretil csoport szelektíven beépül az aromás gyűrű amid csoportjához képest orto helyzetben levő hidrogén helyére (159. ábra).

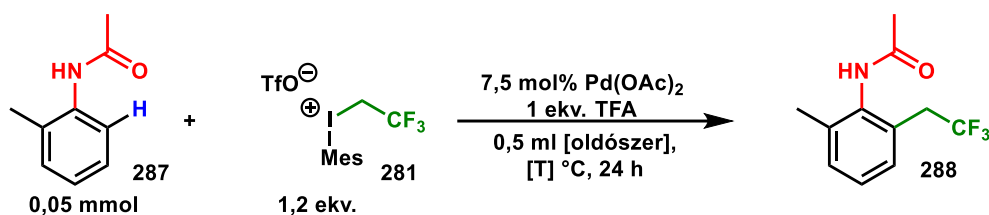


Oldószer	GC-FID, Konverzió %
Víz	0
Víz + 10% NDS	0
MeOH	0
Acetonitril	0
Aceton	0
THF	0
DMF	0
DMSO	0
EtOAc	23
Et ₂ O	50
Toluol	96
DCE	100
CH₂Cl₂	100

159. ábra Acetanilidek palládiumkatalizált trifluoretilezése – oldószerhatás tanulmányozása

A megfelelő oldószer kiválasztását követően megvizsgáltuk a hőmérséklet hatását is, és azt tapasztaltuk, hogy az optimális 25°C-os hőmérsékleten a reakció már 3 óra alatt teljes konverzióval lejátszódik (160. ábra).

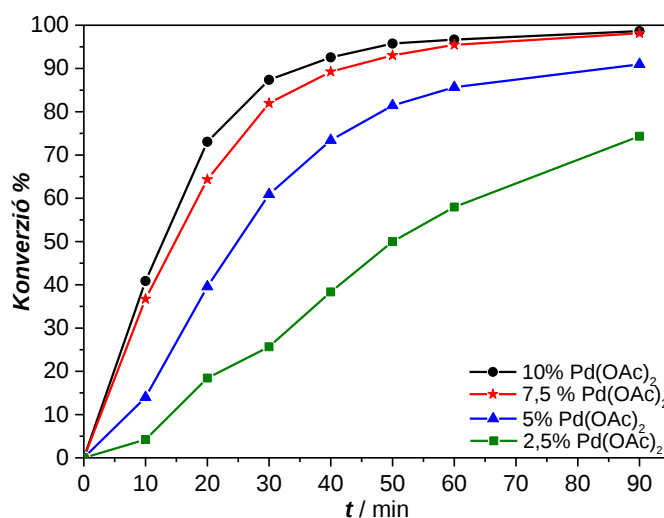
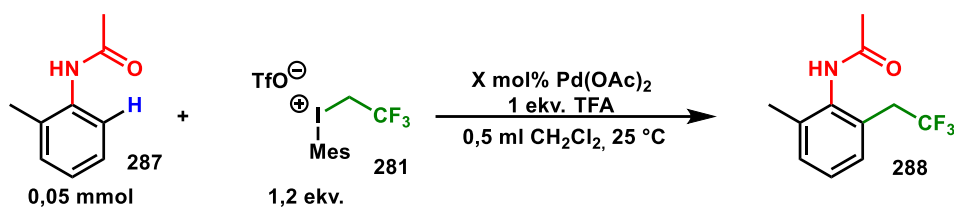
^{xxvii} Tolnai G. L.; Székely A.; Makó Z.; Gáti T.; Daru J.; Bihari T.; Stirling A.; Novák Z. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4488-4491.



T / °C	t / h	GC-FID Konverzió %
0	3	75
	24	100
15	3	100
	24	100
25	3	100
	24	100
40	3	94
	24	97
50	3	88
	24	91

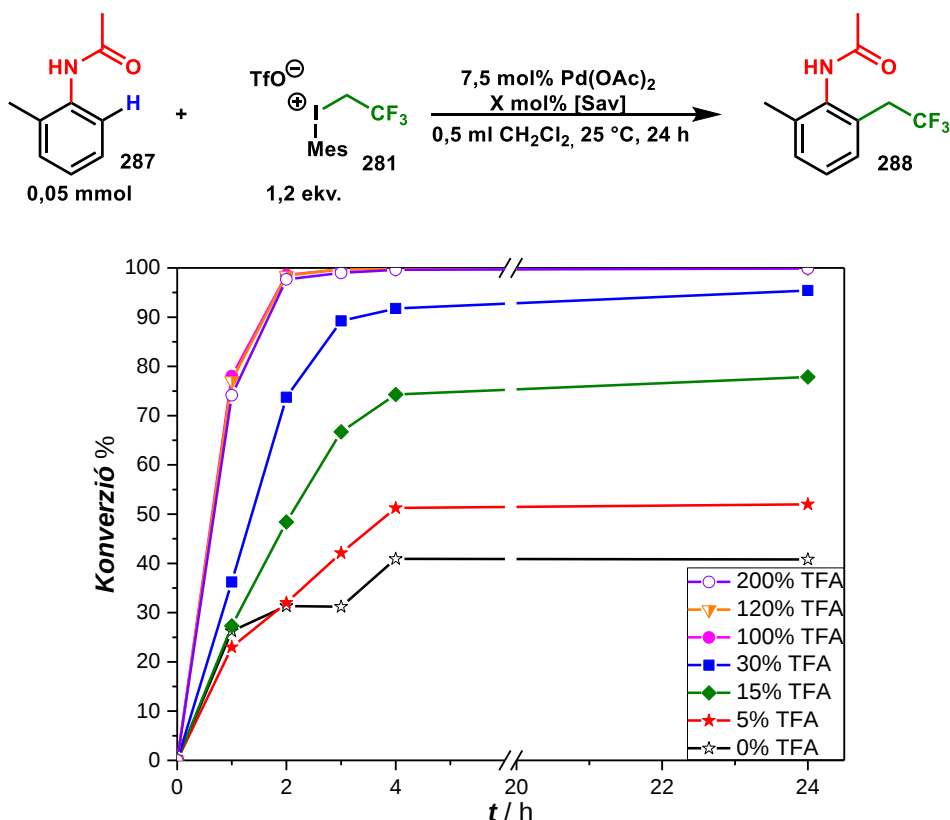
160. ábra Acetanilidek palládiumkatalizált trifluoretilezése – a hőmérséklet tanulmányozása

Ezt követően megvizsgáltuk a reakció lefutását különböző mennyiségű palládiumkatalizátor jelenlétében. A vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy 7.5 mol% Pd(OAc)₂ katalizátor jelenléte szükséges a reakció hatékony megvalósításához (161. ábra).



161. ábra Acetanilidek palládiumkatalizált trifluoretilezése – a palládiumkatalizátor mennyiségének hatása

Végül a kapcsoláshoz szükséges trifluorecetsav mennyiségét határoztuk meg a kapcsolási reakció konverziójának időbeni lefutását követve. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a C-H aktiváláson keresztül lejátszódó palládiumkatalizált trifluoretilezési reakció hatékony megvalósításához 1 ekvivalens trifluorecetsav jelenléte az optimális (162. ábra).



162. ábra Acetanilidek palládiumkatalizált trifluoretilezése – a trifluorecetsav mennyiségének hatása a kapcsolási reakcióra

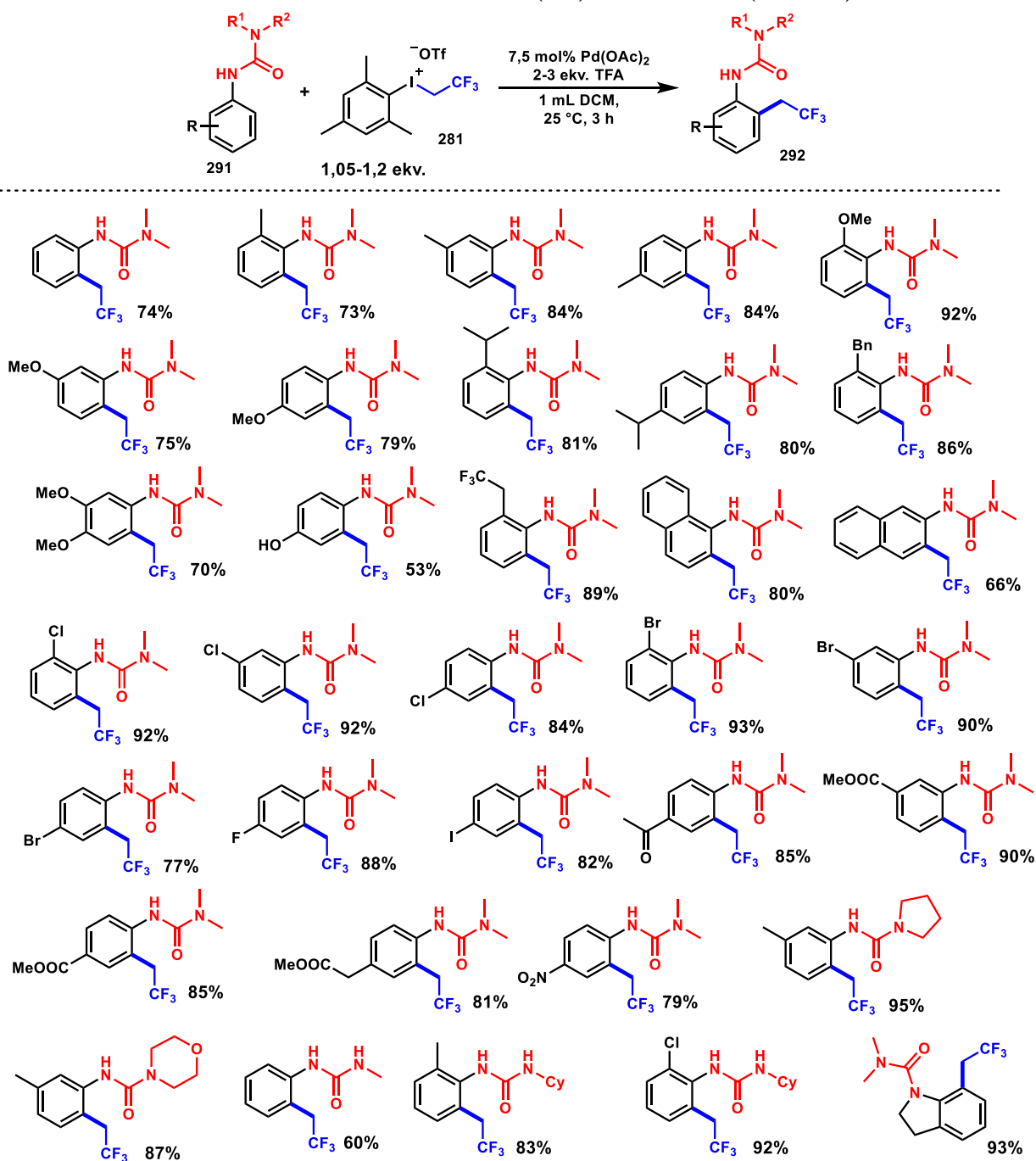
Az optimális reakcióparaméterek meghatározását követően a trifluoretilezési reakció kiterjeszthetőségét és funkciós csoport toleranciáját vizsgáltuk.^{xxviii} A szintézisek során 44 különböző anilidszármazék (189) orto helyzetű trifluoretilezését valósítottuk meg, és szinte minden esetben kiváló termeléssel sikerült izolálni a megfelelő trifluoretilezett származékokat (290) (163. ábra). A vizsgálatok megmutatták, hogy a reakció jól tolerálja a halogének (F, Cl, Br, I), alkil csoportok, észter és éter funkciós csoportok jelenlétét. Az amid részleten pedig alkil és aril csoportok is egyaránt alkalmazhatóak mint irányító csoportok.

xxviii Tóth B. L.; Kovács Sz.; Sályi G.; Novák Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 1988



121

mellékreakció teljes mértékben visszaszoríthatóvá vált. Az optimális reakciókörülmények között ebben az esetben is számos trifluoretilszármazékot (**292**) állítottunk elő (164. ábra).

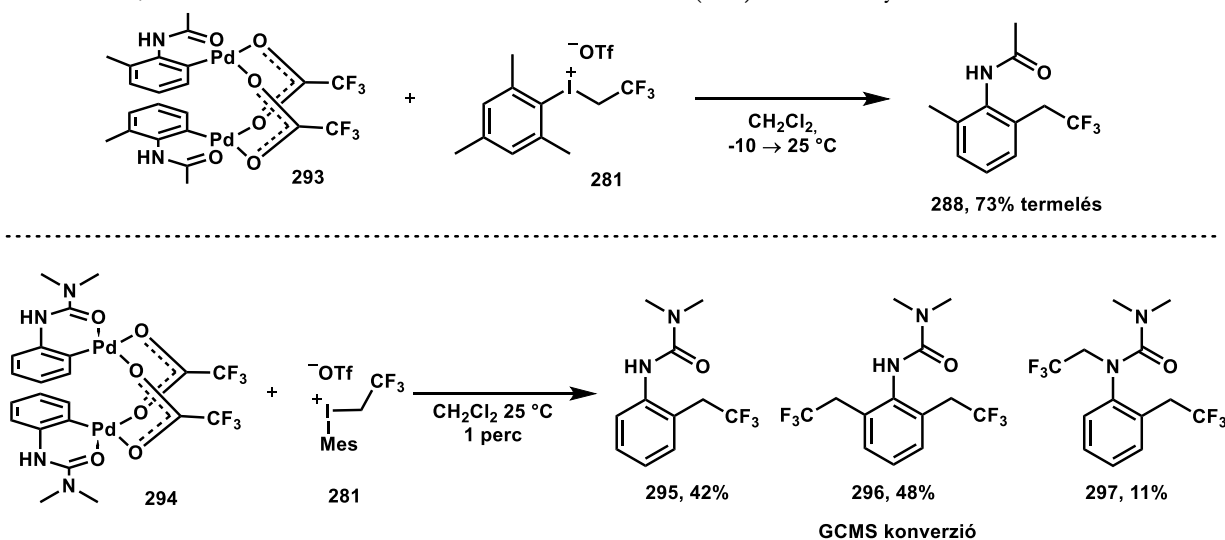


164. ábra Aromás ureaszármazékok palládiumkatalizált trifluoretilezése jodóniumsók segítségével

A szintézisek megvalósításánál változtattuk az aromás gyűrűn található funkciós csoportok elektronikus tulajdonságait és pozícióját, továbbá számos halogénszármazékon és az urea csoport változtatásával hajtottuk végre az orto trifluoretilezés. Minden esetben rövid reakcióidő alatt (3 óra) jó termeléssel kaptuk a megfelelő termékeket.^{xxix}

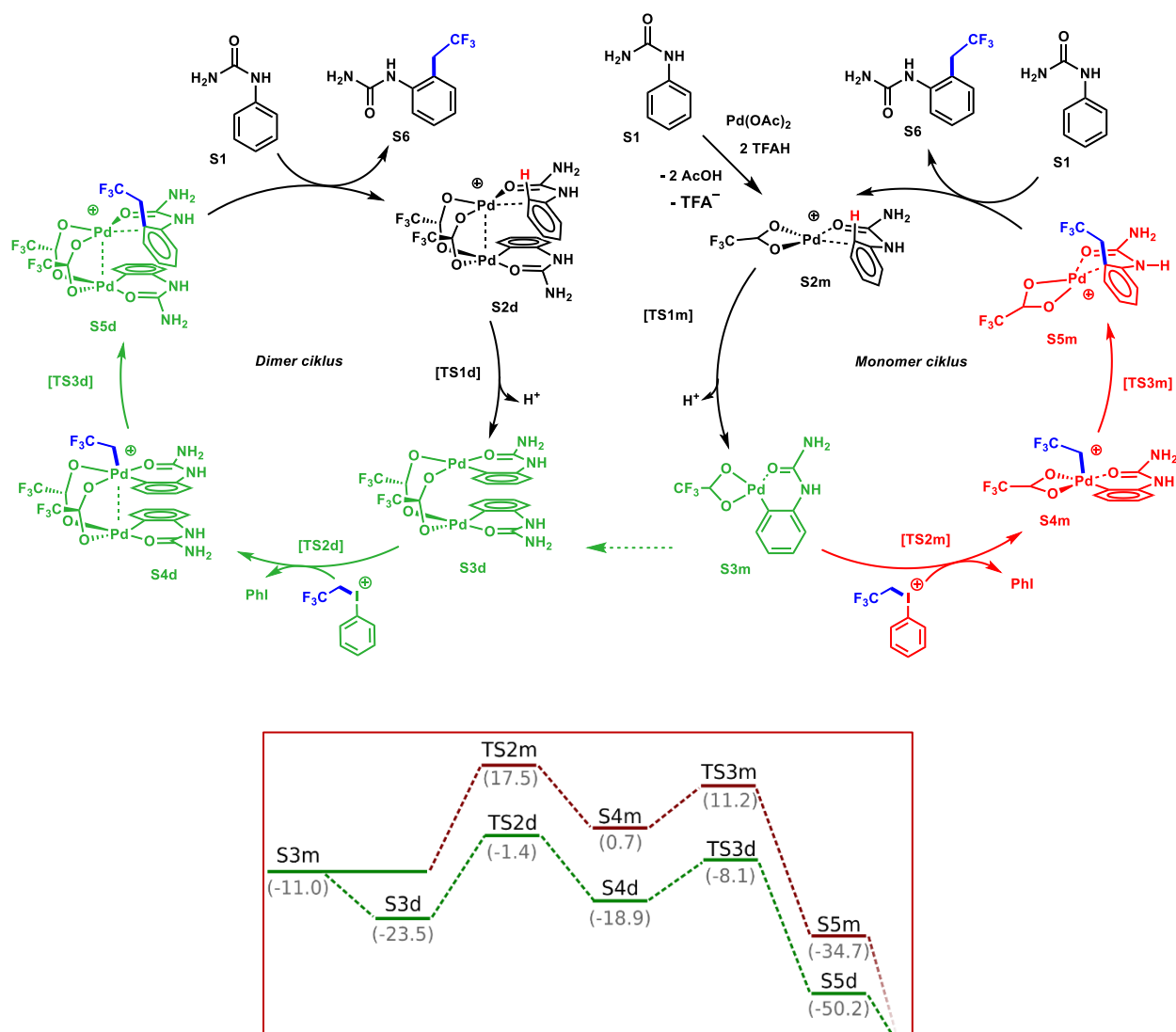
^{xxix} Kovács Sz. Tóth B. L.; Borsik G.; Bihari T.; May N. V.; Stirling A.; Novák Z. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 527.

A vizsgálatok során feltételeztük, hogy a reakció ebben az esetben is dimer, acetáthidas palládiumkomplex kialakulásán keresztül játszódik le. Megmutattuk, hogy az acetanilid karbopalladáálásának eredményeként keletkező palládiumkomplex (293) diklórmétánban pillanatszerűen reagál a hipervalens jódvegyülettel, már -10°C -on is. A reakció termékét, a 288-as trifluoretilezett anilidet 73%-os termeléssel tudtuk izolálni a reakcióelegyből (165. ábra). Hasonló módon, az aromás ureából előállított dimer palládiumkomplex (294) trifluoretil-jodóniumsóval 25°C -on történő reakciójában, már 1 perc után is detektálni tudtuk a 295-ös mono és 296-os diszubsztituált termékeket, valamint az *N*-trifluoretilezett származékot (297) 4:5:1 arányban.



165. ábra Aromás ureaszármazékok palládiumkatalizált trifluoretilezése jodóniumsók segítségével

A palládiumkatalizált trifluoretilezési reakció mechanizmusának megértéséhez az aldehidekkel történő kapcsoláshoz hasonlóan DFT számításokat végeztünk. A kvantumkémiai módszer segítségével modelleztük az *N*-fenilurea (S1) és a trifluoretiljodóniumsó között diklórmétánban, trifluorecetsav jelenlétében lejátszódó reakciót. Ebben az esetben is két lehetséges katalitikus ciklust hasonlítottunk össze (166. ábra). Az egyik esetben a monomer palládium-komplexen (S3m) keresztül lejátszódó reakció elemi lépéseit vizsgáltuk, a másik esetben pedig a dimer palládium komplex (S3d) kialakulásán keresztül zajló katalitikus ciklus energetikáját határoztuk meg. Mindkét ciklus a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és TFA kölcsönhatásából keletkező nagyobb elektrofilitással rendelkező $\text{Pd}(\text{OOCF}_3)_2$ (S2m) kialakulásával, és az ezt követő CMD mechanizmus szerint lejátszódó irányított C-H aktiválási lépésekkel indul. A kialakult palladaciklus (S3m) ezt követően dimerizálódhat S3d-t eredményezve. A dimer és a monomer forma egyaránt reagál az elektrofil jodóniumsóval és megtörténik a trifluoretil csoport transzfer a jódcentrumról a palládiumra, ezáltal a fém magasabb oxidációs állapotba kerül. A monomer úton történő alkil transzfer energiagátja 28.5 kcal/mol -nak, míg a kedvezőbb dimeren keresztül történő alkil transzfer gátja 22.1 kcal/mol -nak adódott. Mindkét ciklus zárólépése a redukzív eliminációs lépés, amely során a trifluoretil csoport vándorlása történik a palládium centrumról az aril gyűrűre egy alacsony energiagáttal rendelkező reakciólépésen keresztül.



166. ábra Aromás ureaszármazékok palládiumkatalizált trifluoretilezésének javasolt mechanizmusa

A két folyamat energiaprofiljának összevetéséből azt a következtetést vontuk le, hogy a reakció feltételezhetően ebben az esetben is a dimer komplexen keresztül játszódik le, az aldehidekkel történő oxidatív kapcsoláshoz hasonlóan.

A hipervalens jódvegyületek segítségével megvalósítható funkcionálisítás területén végzett kutatásaink során új típusú reagensek kidolgozásával is foglalkoztunk. Előállítottunk egy olyan hipervalens jódvegyületet, amely trifluoretill csoporttal rendelkezik. A reagens alkalmazhatóságát vizsgáltuk különböző C-H funkcionálisizálási reakciókban. Megállapítottuk, hogy az indolszármazékok rendkívül gyorsan reagálnak a trifluoretilező reagenssel, és enyhe körülmények között az indol nitrogénjének védelme nélkül is nagy hatékonysággal szolgáltatják a kívánt trifluoretilezett származékokat. A reakcióhoz adalékként 2,6-di-*tert*-butilpiridin (DTBPY) bázis alkalmazása szükséges. Az átalakítás kiterjeszthetőségét számos szubsztituált indolszármazékon vizsgáltuk, és szinte minden esetben sikeresen izoláltuk a megfelelő trifluoretilezett származékokat. A hipervalens jódvegyületet sikeresen alkalmaztuk anilidek és ureaszármazékok palládiumkatalizált orto C-H aktiválási reakciójában is. Az általunk kidolgozott eljárással, nagy hatékonysággal tudtuk előállítani a trifluoretilezett célmolekulákat. A reakciók mechanizmusára DFT számítások segítségével tettünk javaslatot.

3. A saját eredmények tézisszerű összefoglalása

1. Hordozóra választott palládiumkatalizátor (Pd/C) felhasználásával elsőként dolgoztunk ki eljárást aril-kloridok terminális acetilénnel történő Sonogashira kapcsolására. Megmutattuk, hogy hatékonyan a nagy térigényű elektronban dús bifenilfoszfán alapú ligandumok jelenlétében valósítható meg a kapcsolat.
2. Kidolgoztunk egy olyan eljárást, amelynek segítségével aril-jodidok Sonogashira kapcsolása réz segédkatalizátor nélkül is megvalósítható enyhe körülmények között. Megmutattuk, hogy primer aminok oldószerként történő alkalmazásával játszódnak le leggyorsabban a kapcsolási reakciók, továbbá, hogy víz hozzáadásával gyorsítható az átalakulás.
3. A „rézkatalizált” Sonogashira reakció megvalósíthatóságára irányuló kísérleteink során bizonyítottuk, hogy a palládium jelenléte szükséges a kapcsolási reakcióhoz, és a feltételezett „rézkatalizált” átalakítások hatékonyságáért valójában a reaktánsokban és adalékokban jelenlevő palládium szennyeződések a felelősek. Kimutattuk, hogy már ppb mennyiségű palládium jelenléte is képes katalizálni a reakciót.
4. Elsőként valósítottuk meg az aril-halogenidek és aril-szilánok között lejátszódó Hiyama kapcsolási reakciót Pd/C katalizátorokkal.
5. Megmutattuk, hogy a különböző típusú, különböző forrásból származó Pd/C katalizátorok reaktivitása jelentősen eltér egy adott kapcsolási reakcióban, valamint, hogy egy adott Pd/C katalizátor hatékonysága kapcsolási reakciónként is eltérő lehet.
6. Új rézkatalizált eljárást dolgoztunk ki aromás- és heteroaromás jodidok trifluormetilezésére. Megállapítottuk, hogy a Lewis savas karakterű trimetoxi-borán hozzáadásával stabilizálható a reakcióban gyorsan keletkező trifluormetil anion, ezáltal jelentősen növelhető a kapcsolási reakció hatékonysága. A kapcsolat alkalmazhatóságát számos, gyógyszerkutatás szempontjából is fontos heterociklusos rendszeren mutattuk meg.
7. Kidolgoztunk egy Pd/C katalizátor alkalmazására épülő aminálási eljárást, amelynek segítségével aril-halogenidek és különböző aminok között Buchwald-Hartwig kapcsolási reakció valósítható meg. Megállapítottuk, hogy a ligandum megválasztása kulcsfontosságú a reakcióhoz.
8. Tetraalkoxi borátok felhasználásával, aril-kloridok palládiumkatalizált kapcsolási reakciójában sikeresen hajtottunk végre szén-oxigén kötés kialakulásával járó reakciót. Elsőként dolgoztunk ki olyan katalitikus eljárást, amelynek segítségével rövid szénláncú alkil csoportot tartalmazó alkoxi csoportok (CH_3O -, CD_3O -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -) építhetők be aromás rendszerekbe.
9. Aril-halogenidek és tiolok között lejátszódó kapcsolási reakcióban szén-kén kötés kialakítására dolgoztunk ki eljárást új típusú rézkatalizátor alkalmazásával. A vas hordozóra leválasztott rézkatalizátor hatékonyságát és alkalmazhatóságát számos diaril-szulfid előállításával mutattuk be.
10. Az azidok és alkinek között lejátszódó cikloaddíciós reakcióhoz új típusú rézkatalizátort terveztünk. Megmutattuk, hogy a réz(I)-karboxilátok trifenilfoszfánnal alkotott komplexei hatékony katalizátorként működnek a cikloaddíciós reakcióban homogén katalitikus körülmények között.

11. 1-szubsztituált triazolok előállítására dolgoztunk ki eljárást kalcium-karbidból fejlesztett acetiléngáz és azidok között lejátszódó cikloaddíciós reakcióval.
12. Egy szekvenciális szintézissor kidolgozásával megmutattuk, hogy a Sonogashira reakció és a rézkatalizált azid-alkin cikloaddíciós reakció „egy-üst” szintézisben összekapcsolható. A háromlépéses szintézis segítségével aril-halogenidekből kiindulva állíthatók elő 1,4-triazol származékok.
13. A Cu/Fe katalizátort sikeresen alkalmaztuk azid-alkin cikloaddíciós reakcióban. Megmutattuk, hogy a katalizátor többször is felhasználható minimális aktivitásvesztéssel. Analitikai vizsgálatok segítségével bizonyítottuk, hogy a használat során a réz leoldódik a vashordozó felületéről, és a katalizátor struktúrájában is változás áll be.
14. A Cu/Fe katalizátor alkalmazhatóságát bemutattuk β -enaminonok tozilhidrazonokból és acetilénből kiinduló szintézisében is. Megmutattuk, hogy az alkalmazott reakciókörülmények között hidrazin hozzáadásával a reakcióban keletkező enaminonok izolálás nélkül továbbalakíthatóak pirazolszármazékokká.
15. Kifejlesztettünk egy új arin prekuzort, amelyből fluorid ionok segítségével generálható a nagy reaktivással rendelkező arin intermedier. Az előállított trimetilszililaril-imidazilát alapú prekursorok szintetikus alkalmazhatóságát négy különböző átalakításban bizonyítottuk. Megállapítottuk, hogy az új prekursor reaktivitása megegyezik az irodalmi eljárásokban használt triflát analóg reaktivásával, azonban az imidazilát alapú prekursor előállítása egyszerűbb és gazdaságosabb, valamint alkalmazásával elkerülhető a toxikus melléktermékek keletkezése.
16. Kidolgoztunk egy vizes közegben lejátszódó hatékony C-H aktiválási lépésen keresztül végbemenő eljárást, amelynek segítségével aminobenzofenon származékok állíthatók elő aldehidek és anilidek között lejátszódó palládiumkatalizált reakcióban. Bizonyítottuk, hogy a reakciót Brönsted savak és nátrium-dodecil-szulfát detergens jelenléte kedvezően befolyásolja. Kvantumkémiai számítások segítségével javaslatot tettünk a reakció lehetséges mechanizmusára. A számítási eredmények az mutatták, hogy a kétmagvú palládium komplexen keresztül lejátszódó útírány energetikailag kedvezőbb. A speciális kétmagvú komplexek kialakulásának létjogosultságát a komplex szintézisével és röntgenkrisztallográfiás szerkezetvizsgálatával bizonyítottuk.
17. A kapcsolási reakció továbbfejlesztésével anilinszármazékokból kiinduló vizes közegben lejátszódó C-H aktiválási reakciót valósítottunk meg. A reakció első lépésében ecetsavanhidriddel elvégezhető az N-acilezés, majd ezt követően a palládiumkatalizált oxidatív kapcsolási lépés. A reakció igény szerint meghosszabbítható egy hidrolitikus lépéssel. Így aminobenzofenonok állíthatók elő háromlépéses „egy-üst” szintézisben.
18. Megállapítottuk, hogy különböző borán alapú és szervesetlen Lewis savak jól alkalmazhatóak C-H aktiválási reakciókban. Az említett Lewis savak segítségével az acetanilid és urea származékok orto helyzetben történő, direkt acilezését valósítottuk meg. Triaril boránok alkalmazása esetében megállapítottuk, hogy a Lewis savas karakterű vegyület katalitikus mennyiségben is képes a C-H aktiválási lépést elősegíteni. Feltételezésünk szerint a Lewis sav a palládium-acetát katalizátor egyik acetát anionjának disszociációját segíti elő Lewis sav-bázis kölcsönhatás révén, ami az elektrofilebb palládium centrum kialakulását eredményezi. A töltéssel rendelkező aktív átmenetifém-katalizátor *in situ* generálása lehetővé teszi a C-H kötés aktiválását alacsony hőmérsékleten is. Az elvégzett NMR és *in situ* IR vizsgálatok segítségével bepillantást

- nyertünk a reakció mechanizmusába is. Feltérképeztük a reakcióelegyben kialakuló, lehetséges Lewis sav-bázis kölcsönhatásokat, valamint *on line* monitorozással követtük a reakció lefutását. Megállapítottuk, hogy katalitikus mennyiségű triarilborán jelenlétében a reakció 4-5 órás indukciós periódussal rendelkezik, majd a következő 15-20 órában az átalakulás teljes konverziót ér el.
19. Egy új rézkatalizált gyűrűzárási reakcióban sikeresen állítottunk elő benzoxazin származékokat *orto*-etinil-anilidek vagy *orto*-etinil-benzonitrilek hipervalens jódvegyületek segítségével történő átalakításával. A reakciók kiterjeszthetőségét és funkciós csoport toleranciáját számos molekula szintézisével mutattuk be.
 20. A jodóniumsók alkalmazásán alapuló rézkatalizált gyűrűzárási reakciót kiterjesztettük további acetilén származékokra is. Megmutattuk, hogy a korábbi átalakításokban szereplő szubsztátumok kulcsfontosságú funkciós csoportjait más elrendezésben tartalmazó kiindulási anyagok is gyűrűzárási reakcióba vihetők és új heterociklusos molekulák állíthatók elő. A gyűrűzárási elvet felhasználva *exo* kettőskötést tartalmazó oxazolinszármazékokat és kromenokinolin vázas vegyületeket állítottunk elő nagyfokú modularitást biztosító átalakításban.
 21. Munkánk során kidolgoztunk egy olyan funkcionálizálási eljárást, amelyben pirazolok diariljodóniumsók segítségével átmenetifém-katalizátorok alkalmazása nélkül is N-arilezhetőek. A reakció enyhe körülmények között, gyorsan és nagy hatékonysággal játszódik le. Számos diariljodóniumsó segítségével feltérképeztük a reakció szelektivitását befolyásoló tényezőket, és megállapítottuk, hogy a jodóniumsók jód centrumához kapcsolódó két aril csoport elektronikus és szterikus tulajdonságai befolyásolják az aril transzfer szelektivitását. Megállapítottuk, hogy az elektronban szegényebb illetve az *orto* helyzetben szubsztituenset hordozó aril csoport transzfere a kedvezményezett.
 22. Kifejlesztettünk egy új, trifluoretil csoportot tartalmazó hipervalens jódvegyületet, amelyet sikeresen alkalmaztunk az indol váz 3-as helyzetben történő direkt trifluoretilezésére. A vizsgálatok során megmutattuk, hogy az általunk kidolgozott eljárás kiváló funkciós csoport toleranciával rendelkezik, a hatékony átalakítás enyhe körülmények között, gyors reakcióban szolgáltatja a kívánt indolszármazékokat. A reakció mechanizmusára kvantumkémiai számítások segítségével tettünk javaslatot. Megállapítottuk, hogy az indolszármazékok rendkívül gyorsan reagálnak a trifluoretilező reagenssel, és enyhe körülmények között az indol nitrogénjének védelme nélkül is nagy hatékonysággal szolgáltatják a kívánt trifluoretilezett származékokat. A reakcióhoz adalékként 2,6-di-*tert*-butilpiridin (DTBPy) bázis alkalmazása szükséges. Az átalakítás kiterjeszthetőségét számos szubsztituált indolszármazékon vizsgáltuk, és szinte minden esetben sikeresen izoláltuk a megfelelő trifluoretilezett származékokat.
 23. Megmutattuk, hogy a trifluoretil csoportot hordozó jódvegyület alkalmas reagens anilidek és ureaszármazékok trifluoretilezésére palládiumkatalizált *orto* C-H aktiválási reakcióban. A vizsgálatok eredményei alapján elmondható, hogy az általunk kidolgozott eljárás során nagy hatékonysággal lehet előállítani a trifluoretilezett célmolekulákat. A reakciók mechanizmusára DFT számítások segítségével tettünk javaslatot és alátámasztottuk a reaktivitásért felelős kétmagvú palládiumkomplex jelenlétének létjogosultságát.

4. A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények listája

- I. Komáromi A, Novák Z „Efficient copper-free Sonogashira coupling of aryl chlorides with palladium on charcoal” *CHEMICAL COMMUNICATIONS* (40) pp. 4968-4970. (2008)
IF: 5.34 Független idéző: 75 Függő idéző: 4 Összesen: 79
- II. Komáromi A, Tolnai G L, Novák Z „Copper-free Sonogashira coupling in amine-water solvent mixtures” *TETRAHEDRON LETTERS* 49:(51) pp. 7294-7298. (2008)
IF: 2.538 Független idéző: 41 Függő idéző: 1 Összesen: 42
- III. Gonda Z, Tolnai G L, Novák Z „Dramatic impact of ppb levels of palladium on the "copper-catalyzed" sonogashira coupling” *CHEMISTRY-A EUROPEAN JOURNAL* 16:(39) pp. 11822-11826. (2010)
IF: 5.476 Független idéző: 53 Függő idéző: 1 Összesen: 54
- IV. Komáromi A, Novák Z „Examination of the aromatic amination catalyzed by palladium on charcoal” *ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS* 352:(9) pp. 1523-1532. (2010)
IF: 5.25 Független idéző: 16 Függő idéző: 1 Összesen: 17
- V. Komáromi A, Szabó F, Novák Z „Activity of palladium on charcoal catalysts in cross-coupling reactions” *TETRAHEDRON LETTERS* 51:(41) pp. 5411-5414. (2010)
IF: 2.618 Független idéző: 15 Összesen: 15
- VI. Tolnai G. L, Pethő B., Králl P., Novák Z. „Palladium-Catalyzed Methoxylation of Aromatic Chlorides with Borate Salts” *ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS* 356:(1) pp. 125-129. (2014)
IF: 5.663 Független idéző: 5 Függő idéző: 1 Összesen: 6
- VII. Gonda Zs., Kovács Sz., Wéber Cs., Gáti T., Mészáros A., Kotschy A., Novák Z. „Efficient Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Aromatic and Heteroaromatic Iodides: The Beneficial Anchoring Effect of Borates” *ORGANIC LETTERS* 16: pp. 4268-4271. (2014)
IF: 6.364 Független idéző: 21 Függő idéző: 1 Összesen: 22
- VIII. Kovács S, Novák Z „Oxidoreductive coupling of thiols with aryl halides catalyzed by copper on iron.” *ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY* 9:(3) pp. 711-716. (2011)
IF: 3.696 Független idéző: 28 Függő idéző: 4 Összesen: 32
- IX. Gonda Z, Novák Z „Highly active copper-catalysts for azide-alkyne cycloaddition” *DALTON TRANSACTIONS* 39:(3) pp. 726-729. (2010)
IF: 3.647 Független idéző: 82 Függő idéző: 4 Összesen: 86
- X. Gonda Z, Lőrincz K, Novák Z „Efficient synthesis of deuterated 1,2,3-triazoles” *TETRAHEDRON LETTERS* 51:(48) pp. 6275-6277. (2010)
IF: 2.618 Független idéző: 21 Függő idéző: 1 Összesen: 22
- XI. Lőrincz K, Kele P, Novák Z „The sequential Sonogashira-click reaction: A versatile route to 4-aryl-1,2,3-triazoles” *SYNTHESIS-STUTTGART* (20) pp. 3527-3532. (2009)
IF: 2.572 Független idéző: 20 Függő idéző: 2 Összesen: 22

- XII. Kovács Sz.; Zih-Perényi K.; Révész Á.; Novák Z. „Copper on Iron: Catalyst and Scavenger for Azide-Alkyne Cycloaddition” *SYNTHESIS-STUTTGART* 44:(24) pp. 3722-3730. (2012)
IF: 2.5 Független idéző: 22 Függő idéző: 3 Összesen: 25
- XIII. Kovács Sz., Novák Z. „Copper on iron promoted one-pot synthesis of β -aminoenones and 3,5-disubstituted pyrazoles.” *TETRAHEDRON* 69:(43) pp. 8987-8993. (2013)
IF: 2.817 Független idéző: 7 Függő idéző: 2 Összesen: 9
- XIV. Kovács Sz.; Csincsi Á. I.; Nagy T. Zs.; Boros S.; Timári G.; Novák Z. „Design and Application of New Imidazolylsulfonate-Based Benzyne Precursor: An Efficient Triflate Alternative.” *ORGANIC LETTERS* 14:(8) pp. 2022-2025. (2012)
IF: 6.142 Független idéző: 19 Összesen: 19
- XV. Szabó F.; Daru J.; Simkó D.; Nagy T. Zs.; Stirling A.; Novák Z. „Mild Palladium-Catalyzed Oxidative Direct ortho-C-H Acylation of Anilides under Aqueous Conditions” *ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS* 355:(4) pp. 685-691. (2013)
IF: 5.542 Független idéző: 36 Függő idéző: 4 Összesen: 40
- XVI. Szabó F.; Simkó D.; Novák Z.; „A one-pot process for palladium catalyzed direct C-H acylation of anilines in water using a removable ortho directing group” *RSC ADVANCES* 4:(8) pp. 3883-3886. (2014)
IF: 3.84 Független idéző: 7 Függő idéző: 3 Összesen: 10
- XVII. Tischler O.; Bokányi Zs.; Novák Z. "Activation of C-H Activation: The Beneficial Effect of Catalytic Amount of Triaryl Boranes on Palladium-Catalyzed C-H Activation" *ORGANOMETALLICS* 35: pp. 741-746. (2016)
IF: 4.186 Független idéző: 1 Nem vizsgált idéző: 1 Összesen: 2
- XVIII. Tischler O.; Kovács Sz.; Érsek G.; Králl P.; Daru J.; Stirling A.; Novák Z. "Study of Lewis Acid Accelerated Palladium Catalyzed C-H Activation" *JOURNAL OF MOLECULAR CATALYSIS A-CHEMICAL* 426:(Part B) pp. 444-450. (2017)
IF: 3.958
- XIX. Sinai Á.; Mészáros Á.; Gáti T.; Kudar V.; Palló A.; Novák Z. „Copper-Catalyzed Oxidative Ring Closure and Carboarylation of 2-Ethynylanilides” *ORGANIC LETTERS* 15:(22) pp. 5654-5657. (2013)
IF: 6.324 Független idéző: 18 Függő idéző: 7 Összesen: 25
- XX. Székely A, Sinai Á, Tóth EB, Novák Z „Utilization of a Copper on Iron Catalyst for the Synthesis of Biaryl Systems and Benzoxazines via Oxidative Arylation of Anilide Derivatives” *SYNTHESIS-STUTTGART* 46: pp. 1871-1880. (2014)
IF: 2.443 Független idéző: 2 Függő idéző: 5 Összesen: 7
- XXI. Sinai A, Vangel D, Gáti T, Bombicz P, Novák Z „Utilization of Copper-Catalyzed Carboarylation-Ring Closure for the Synthesis of New Oxazoline Derivatives” *ORGANIC LETTERS* 17:(17) pp. 4136-4139. (2015).
IF: 6.364 Függő idéző: 1 Összesen: 1
- XXII. Aradi K, Novák Z "Copper-catalyzed oxidative ring closure of ortho-cyanoanilides with hypervalent iodonium salts: Arylation-ring closure approach to iminobenzoxazines" *ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS* 357:(2-3) pp. 371-376. (2015)

IF: 6.453 Független idéző: 5 Függő idéző: 4 Összesen: 9

- XXIII. Aradi K.; Bombicz P.; Novák Z. "Modular Copper-Catalyzed Synthesis of Chromeno[4,3-b]quinolines with the Utilization of Diaryliodonium Salts" *JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY* 81:(3) pp. 920-931. (2016)
IF:4.785 Független idéző: 1 Összesen: 1
- XXIV. Bihari T, Babinszki B, Gonda Z, Kovács S, Novák Z, Stirling A "Understanding and Exploitation of Neighboring Heteroatom Effect for the Mild N-arylation of Heterocycles with Diaryliodonium Salts under Aqueous Conditions: A Theoretical and Experimental Mechanistic Study." *JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY* 81:(13) pp. 5417-5422. (2016)
IF: 4.785 Független idéző: 1 Összesen: 1
- XXV. Gonda Zs.; Novák Z. „Transition-Metal-Free N-Arylation of Pyrazoles with Diaryliodonium Salts” *CHEM. EUR. J.* : (47) pp. 16801-16806. (2015)
IF: 5.77 Független idéző: 9 Függő idéző: 5 Összesen: 14
- XXVI. Aradi K.; Tóth B. L.; Tolnai G. L.; Novák Z. "Diaryliodonium Salts in Organic Syntheses: A Useful Compound Class for Novel Arylation Strategies" *SYNLETT* 10: pp. 1456-1485. (2016)
IF: 2.419 Független idéző: 11 Függő idéző: 2 Összesen: 13
- XXVII. Tolnai G. L.; Székely A.; Makó Z.; Gáti T.; Daru J.; Bihari T.; Stirling A.; Novák Z. „Efficient direct 2,2,2-trifluoroethylation of indoles via C-H functionalization” *CHEMICAL COMMUNICATIONS* 51:(21) pp. 4488-4491. (2015)
IF: 6.834 Független idéző: 8 Függő idéző: 4 Összesen: 12
- XXVIII. Tóth B. L.; Kovács S.; Sályi G.; Novák Z. "Mild and Efficient Palladium-Catalyzed Direct Trifluoroethylation of Aromatic Systems by C-H Activation" *ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION* 55:(6) pp. 1988-1992. (2016)
IF: 11.709 Független idéző: 3 Összesen: 3
- XXIX. Kovács Sz.; Tóth B. L.; Borsik G.; Bihari T.; May N. V.; Stirling A.; Novák Z. "Direct ortho-Trifluoroethylation of Aromatic Ureas by Palladium Catalyzed C-H activation: A Missing Piece of Aromatic Substitutions" *ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS* 359 pp 527-532.

5. Irodalom

- ¹ Stille, J. K.; Lau, K. S. Y.; *Acc. Chem. Res.* **1977**, 434.
- ² Milstein, D.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992.
- ³ Miyaura, M.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- ⁴ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- ⁵ Hatanaka, Y.; Hiyama, T.; *J. Org. Chem.*; **1988**, 53, 918.
- ⁶ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.
- ⁷ Baba, S.; Negishi, E.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729.
- ⁸ Kiviaho, J.; Hanaoka, T.; Kubota, Y.; Sugi, Y.; *J. Mol. Catal. Chem* **1995**, 101, 25.
- ⁹ Zhao, F.; Shirai, M.; Ikushima, Y.; Arai, M.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, 180, 211.
- ¹⁰ Wagner, M. Köhler, K.; Djakovitch, L.; Weinkauff, S.; Hagen, V.; Muhler, M.; *Topics. Catal.* **2000**, 13, 319.
- ¹¹ Köhler, K.; Wagner, M.; Djakovitch, L.; *Catal. Today.* **2001**, 66, 105.
- ¹² Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1131.
- ¹³ Schmidt, A. F.; Mametova, L. V.; *Kinet. Katal.* **1996**, 37, 431.
- ¹⁴ Djakovitch, L.; Heise, H.; Koehler, K.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, 584, 16.
- ¹⁵ Djakovitch, L.; Köhler, K.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **1999**, 142, 275.
- ¹⁶ Djakovitch, L.; Köhler, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5990.
- ¹⁷ Mehnert, C. P.; Weaver, D. W.; Jing, J. Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12289.
- ¹⁸ Schwarz, J.; Böhm, V. P. W.; Gardiner, M. G.; Grosche, M.; Herrmann, W. A.; Hieringer, W.; Raudaschl-Sieber, G.; *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1773.
- ¹⁹ Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **2001**, 173, 249.
- ²⁰ Blaser, H.-U.; Indolese, A.; Schnyder, A.; Steiner, H.; Studer, M.; *J. Mol. Catal. A* **2001**, 173, 3.
- ²¹ Julia, M.; Duteil, M.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2790.
- ²² Julia, M.; Duteil, M.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2791.
- ²³ Anderson, C. M.; Karabelas, K.; Hallberg, A.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3891.
- ²⁴ Anderson, C. M.; K.; Hallberg, A.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3529.
- ²⁵ Anderson, C. M.; K.; Hallberg, A.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 235.
- ²⁶ Zhao, F.; Bhanage, B. M.; Shirai, M.; Arai, M.; *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 843.
- ²⁷ Zhao, F.; Shirai, M.; Arai, M.; *J. Mol. Catal. A Chem* **2000**, 154, 39.
- ²⁸ Hagiwara, H.; Shimizu, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M.; Ohkubo, K.; Yokoyama, C.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4349.
- ²⁹ Zhao, F.; Murakami, K.; Shirai, M.; Arai, M.; *J. Catal.* **2000**, 194, 479.
- ³⁰ LeBlond, C. R.; Andrews, A. T.; Sun, Y.; Sowa, J. R.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 1555.
- ³¹ Mufobu, E. B.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; *Green Chem.* **2001**, 3, 23.
- ³² Marck, G.; Villiger, A.; Buchecker, R.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3277.
- ³³ Heidenreich, R. G.; Köhler, K.; Krauter, J. G. R.; Pietsch, J.; *Synlett* **2002**, 7, 1118.
- ³⁴ Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. R.; Pietsch, J.; *Chem.-Eur. J.* **2002**, 8, 622.
- ³⁵ Seki, M.; *Synthesis* **2006**, 18, 2975.
- ³⁶ Khan, S. I.; Greenstaff, M. W.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1077.
- ³⁷ Whitecomb, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449.
- ³⁸ Bates, R. W.; Boonsombat, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 654.
- ³⁹ Buchmeister, M. R.; Schareina, T.; Kempe, R.; Wurst, K.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634, 39.
- ⁴⁰ Quignard, F.; Larbot, S.; Goutodier, s.; Choplin, A.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 1147.
- ⁴¹ De La Rosa, M. A.; Velarde, E.; Guzmán, A.; *Synth. Comm.* **1990**, 20, 2059.
- ⁴² Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J.; Köhler, K.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, 182-183, 499.
- ⁴³ van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. S.; Dierkes, P.; *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2741.
- ⁴⁴ Galardon, E.; Ramdeehul, S.; Brown, J. M.; Cowley, A.; Hii, K. K.; Jutand, A.; *Angew. Int. Ed.* **2002**, 41, 1760.
- ⁴⁵ Heck, R. F.; *Org. React.* **1982**, 27, 345.
- ⁴⁶ Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1816.
- ⁴⁷ Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8742.
- ⁴⁸ Zapf, A.; Ehrentraut, A.; Beller, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4153.
- ⁴⁹ Wolfe, J. P.; Singer, A. R.; Yang, H. B.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550.

- ⁵⁰ Aranyos, A.; Old, D. W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369.
- ⁵¹ Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L.; *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.
- ⁵² Littke, A. F.; Fu, G. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4176.
- ⁵³ Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575.
- ⁵⁴ Mann, G.; Incarvito, C.; Rheingold, A. L.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224.
- ⁵⁵ Hartwig, J. F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046.
- ⁵⁶ Shelby, Q.; Kataoka, N.; Mann, G.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10718.
- ⁵⁷ Chinchilla, R.; Najera, C.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.
- ⁵⁸ Douchet, H.; Hierso J.-C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834.
- ⁵⁹ Glaser, C.; *Ber. Dtsch. Chem.* **1869**, *2*, 422.
- ⁶⁰ Yi, C.; Hua, R. *Cat. Commun.* **2006**, *7*, 377.
- ⁶¹ Liang, B.; Dai, M.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391.
- ⁶² Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4194.
- ⁶³ Köllhofer, A.; Pullmann, T.; Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056.
- ⁶⁴ Gelman, D.; Buchwald S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993.
- ⁶⁵ Yi, C.; Hua, R. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2535.
- ⁶⁶ Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8443.
- ⁶⁷ Torborg, C.; Huang, J.; Schulz, T.; Schäffner, B.; Zapf, A.; Börner, A.; Beller, M.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1329.
- ⁶⁸ Köllhofer, A.; Plenio, H. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1295.
- ⁶⁹ Saejueng, P.; C. G. Bates, D. Venkataraman, *Synthesis*, **2005**, 1706. R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315. C. G. Bates, P. Saejueng, J. M. Murphy, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4727.
- ⁷⁰ Monnier, F.; Turtaut, F. o.; Duroure, L.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3203.
- ⁷¹ Zuidema, E.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, 4181
- ⁷² Mao, J.; Xie, G.; Wu, M.; Guo, J.; Ji, S. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2477. Chandra M.; Volla, R.; Vogel, P. *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 5961
- ⁷³ Carril, M.; Correa, A. Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862
- ⁷⁴ Leadbeater, N. E.; Marco, M.; Tominack, B. J.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3919
- ⁷⁵ Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6954.
- ⁷⁶ Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T.; *Chem. Lett.* **1983**, 927.
- ⁷⁷ Kosugi, M.; Kameyama, M.; Sano, H.; Migita, T.; *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, *3*, 547.
- ⁷⁸ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348.
- ⁷⁹ Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.
- ⁸⁰ Singh, U. K.; Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14104.
- ⁸¹ Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232.
- ⁸² Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686.
- ⁸³ Fors, B. P.; Watson, D. A.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13552.
- ⁸⁴ Ogata, T.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13848.
- ⁸⁵ Shen, Q.; Ogata, T.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6856.
- ⁸⁶ Monguchi, Y.; Kitamoto, K.; Ikawa, T.; Maegawa, T.; Sajiki, H.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2767.
- ⁸⁷ Mauthner, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 3593.
- ⁸⁸ Suzuki, H.; Abe, H.; Osuka, A. *Chem. Lett.* **1980**, 1363.
- ⁸⁹ Kosugi, M.; Shimizu, T.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1978**, 13.
- ⁹⁰ Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
- ⁹¹ Ku, X.; Huang, H.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 338.
- ⁹² Wu, W.-Y.; Wang, J.-C.; Tsai, F.-Y. *Green Chem.* **2009**, *11*, 326.
- ⁹³ Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Swapna, K.; Rao, K. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1697.
- ⁹⁴ Bates, C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803.
- ⁹⁵ Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517.
- ⁹⁶ Chen, Y.-J.; Chen, H.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5609.
- ⁹⁷ Jogdand, N. R.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6092.
- ⁹⁸ Deng, W.; Zou, Y.; Wang, Y.-F.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Synlett* **2004**, 1254.
- ⁹⁹ Prasad, D.; Naidu, A. B.; Sekar, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1411.

- ¹⁰⁰ Jaseer, E.; Prasad, D.; Dandapat, A.; Sekar, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5009.
- ¹⁰¹ Kalinin, A. V.; Bower, J. F.; Riebel, P.; Snieckus, V. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 2986.
- ¹⁰² Bates, C. G.; Saejueng, P.; Doherty, M. Q.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5005.
- ¹⁰³ Ranu, B. C.; Saha, A.; Jana, R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2690.
- ¹⁰⁴ Rout, L.; Sen, T. K.; Punniyamurthy, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5583.
- ¹⁰⁵ Gonzalez-Arellano, C.; Luque, R.; Macquarrie, D. J. *Chem. Commun.* **2009**, *45*, 1410.
- ¹⁰⁶ Chen, C.; Chen, Y.; Lin, C.; Lin, H.; Lee, C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 282.
- ¹⁰⁷ Taniguchi, N.; Onami, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 915.
- ¹⁰⁸ Martinek, M.; Korf, M.; Srogl, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4387.
- ¹⁰⁹ Li, Y.; Wang, H.; Jiang, L.; Chen, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *11*, 2324.
- ¹¹⁰ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174.
- ¹¹¹ Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2389.
- ¹¹² Ullmann, F.; Sponagel, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211.
- ¹¹³ Torracca, K. E.; Huang, X.; Parrish, C. A.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10770.
- ¹¹⁴ Vorogushin, A. V.; Huang, X.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8146.
- ¹¹⁵ Cheung, C. W.; Buchwald, S. L.; *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3998.
- ¹¹⁶ a) Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science*, **2010**, *328*, 1679. b) Cho, E. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6552.
- ¹¹⁷ Samant, B. S.; Kabalka, G. W. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7236.
- ¹¹⁸ Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 683.
- ¹¹⁹ Chu, L. L.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060.
- ¹²⁰ Senecal, T. D.; Parsons, A. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1174.
- ¹²¹ Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.*, **2009**, 1909.
- ¹²² Weng, Z.; Lee, R.; Jia, W.; Yuan, Y.; Wang, W.; Feng, X.; Huang, K.-W. *Organometallics*, **2011**, *30*, 3229.
- ¹²³ a) Kolomeitse, A. A.; Kadyrov, A. A.; Szczepkowska-Sztolcman, J.; Milewska, M.; Koroniak, H.; Bissky, G.; Barten, J. A.; Röschenthaler, G.-V. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 8273. b) Molander, G. A.; Hoag, B. P. *Organometallics*, **2003**, *22*, 3313.
- ¹²⁴ Knauber, T.; Arıkan, F.; Röschenthaler, G.-V.; Gooßen, L. J. *Chem.-Eur. J.*, **2011**, *17*, 2689.
- ¹²⁵ Khan, B. A.; Buba, A. E.; Gooßen, L. J. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 1577.
- ¹²⁶ Zhao, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 1033.
- ¹²⁷ Liang, A.; Li, X.; Liu, D.; Li, J.; Zou, D.; Wua, Y.; Wu, Y. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 8273. Leng, F.; Wang, Y.; Li, H.; Li, J.; Zou, D.; Wu, Y.; Wu, Y. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 10697.
- ¹²⁸ a) I. Moritanl, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119; b) L. Pesci, *Gazz. Chim. Ital* **1989**, *22*, 373; c) J. Volhard, *Liebigs Ann.* **1892**, *267*, 172; d) M. S. Kharasch, H. S. Isbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3053; e) G. S. Hill, L. M. Rendina, R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 1809.
- ¹²⁹ Wu, Y.; Wang, J.; Mao, F.; Kwong, F. Y. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 26
- ¹³⁰ M. Bera, A. Maji, S. K. Sahoo, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8515–8519
- ¹³¹ Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39* (11), 1118–1126.
- ¹³² Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (40), 13754.
- ¹³³ Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalt. Trans.* **2009**, *30*, 5820. Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalt. Trans.* **2009**, *30*, 5887.
- ¹³⁴ Ryabov, A. D.; Sakodinskaya, I. K.; Yatsimirsky, A. K. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1985**, No. 12, 2629. Kurzeev, S. A.; Kazankov, G. M.; Ryabov, A. D. *Inorganica Chim. Acta* **2002**, *340*, 192–196.
- ¹³⁵ a) D. C. Powers, T. Ritter, in *Higher Oxidation State Organopalladium and Platinum Chemistry*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2011**, 129; b) D. C. Powers, T. Ritter, *Nat Chem* **2009**, *1*, 302; c) T. Murahashi, H. Kurosawa, *Coordin. Chem. Rev.* **2002**, *231*, 207; d) J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.
- ¹³⁶ a) C. Testa, J. Roger, S. Scheib, P. Fleurat-Lessard, J.-C. Hierro, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2913; b) S.-J. Lou, D.-Q. Xu, A.-B. Xia, Y.-F. Wang, Y.-K. Liu, X.-H. Du, Z.-Y. Xu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6218; c) G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726; d) C. E. Houlden, M. Hutchby, C. D. Bailey, J. G. Ford, S. N. G. Tyler, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1830.
- ¹³⁷ Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272
- ¹³⁸ Tremont, S. J.; Rahman, H. U.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5759
- ¹³⁹ Horino, H.; Inoue, N. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4416
- ¹⁴⁰ Powers, D. C.; Geibel, M. A. L.; Klein, J. E. M. N.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17050

- ¹⁴¹ Zhao, X.; Yeung, C. S.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5837
- ¹⁴² Powers, D. C.; Ritter, T. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 840
- ¹⁴³ Cotton, F. A.; Gu, J.; Murillo, C. A.; Timmons, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13280. D. C. Powers, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14092. D. C. Powers, D. Y. Xiao, M. A. L. Geibel, T. Ritter. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14530
- ¹⁴⁴ Ariafarol, A.; Hyland, C. J. T.; Canty, A. J.; Sharma, M.; Brookes, N. J.; Yates, B. F. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 11249
- ¹⁴⁵ Yao, C.-L.; He, L.-P.; Korp, J. D.; Bear, J. L. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 4389–4395.
- ¹⁴⁶ (a) D. Yuan, H. V. Hiyh, *Organomet.* **2012**, *29*, 6020. (c) D. Penno, F. Estevan, E. Fernández, P. Hirva, P. Lahuerta, M. Sanaú, M. A. Úbeda, *Organomet.* **2011**, *30*, 2083. (d) M. Yu, Y. Xie, C. Xie, Yuhong Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2164.
- ¹⁴⁷ Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. J. *Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235
- ¹⁴⁸ Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E., Samadi, A.; Carreiras, M. do C.; Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652
- ¹⁴⁹ Counciller, C. M.; Eichman, C. C.; Wray, B. C.; Welin, E. R.; Stambuli, J. P. *Org. Synth.* **2011**, *88*, 33
- ¹⁵⁰ Rogness, D. C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2289
- ¹⁵¹ a) Ogita, H.; Isobe, Y.; Takaku, H.; Sekine, R.; Goto, Y.; Misawa, S.; Hayashi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3473 b) Mitsch, A.; Wißner, P.; Böhm, M.; Silber, K.; Klebe, G.; Sattler, I.; Schlitzer, M. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2004**, *337*, 493 c) Hirai, K.; Ishiba, T.; Sugimoto, H.; Sasakura, K.; Fujishita, T.; Toyoda, T.; Tsukinoki, Y.; Joyama, H.; Hatakeyama, H.; Hirose, K. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 764 d) Hirai, K.; Fujishita, T.; Ishiba, T.; Sugimoto, H.; Matsutani, S.; Tsukinoki, Y.; Hirose, K. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1466
- ¹⁵² Jia, X.; Zhang, S.; Wang, W.; Luo, F.; Cheng, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3120
- ¹⁵³ Li, C.; Wang, L.; Li, P.; Zhou, W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10208
- ¹⁵⁴ Wu, Y.; Li, B.; Mao, F.; Li, X.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3258
- ¹⁵⁵ Baslé, O.; Bidange, J.; Shuai, Q.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1145
- ¹⁵⁶ Lu, J.; Zhang, H.; Chen, X.; Liu, H.; Jiang, Y.; Fu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 529
- ¹⁵⁷ a) Y. Yuan, D. Chen, X. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3373; b) H. Tang, C. Qian, D. Lin, H. Jiang, W. Zeng, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 519; c) L. Hou, X. Chen, S. Li, S. Cai, Y. Zhao, M. Sun, X.-J. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4160.
- ¹⁵⁸ a) S. Sharma, I. A. Khan, A. K. Saxena, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 673; b) H. Li, P. Li, Q. Zhao, L. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9170; c) Z.-Y. Li, D.-D. Li, G.-W. Wang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10414; d) H. Li, P. Li, H. Tan, L. Wang, *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 14432; e) P. Naumov, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *315*, 111; f) H. Song, D. Chen, C. Pi, X. Cui, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2955.
- ¹⁵⁹ a) Y. Wu, P. Y. Choy, F. Mao, F. Y. Kwong, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 689; b) Z. Yin, P. Sun, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11339; c) J. Weng, Z. Yu, X. Liu, G. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1205; d) F. Xiong, C. Qian, D. Lin, W. Zeng, X. Lu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5444.
- ¹⁶⁰ P. Fang, M. Li, H. Ge *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11898
- ¹⁶¹ Martins, A.; Mariampillai, B.; Lautens, M. In *Topics in current chemistry*; Springer Berlin Heidelberg, 2010; Vol. 292, pp 1–33.
- ¹⁶² Zhang, H.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (38), 10174.
- ¹⁶³ Song, W.; Lackner, S.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (9), 2477.
- ¹⁶⁴ Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7330.
- ¹⁶⁵ Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4046.
- ¹⁶⁶ Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science*, **2009**, *323*, 1593.
- ¹⁶⁷ Ciana, C.-L.; Phipps, R. J.; Brandt, J. R.; Meyer, F.-M.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 458.
- ¹⁶⁸ Zhang, B.-X.; Nuka, T.; Fujiwara, Y.; Yamaji, T.; Hou, Z.; Kitamura, T. *Heterocycles*, **2004**, *64*, 199.
- ¹⁶⁹ Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8172.
- ¹⁷⁰ Walkinshaw, A. J.; Xu, W.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12532.
- ¹⁷¹ Cahard, E.; Bremeyer, N.; Gaunt, M. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 9284.
- ¹⁷² Wang, Y.; Chen, C.; Peng, J.; Li, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5323.
- ¹⁷³ Chen, J., Chen, J., Chen, C., Gao, H., Qu, H. *Synlett* **2014**, *25*, 2721.
- ¹⁷⁴ Su, X.; Chen, C.; Wang, Y.; Chen, J.; Lou, Z.; Li, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6752.
- ¹⁷⁵ Wang, Y.; Chen, C.; Zhang, S.; Lou, Z.; Su, X.; Wen, L.; Li, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4794.
- ¹⁷⁶ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

- ¹⁷⁷ Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1.
- ¹⁷⁸ Siu, T.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 530.
- ¹⁷⁹ Gacal, B.; Durmaz, H.; Tasdelen, M. A.; Hizal, G.; Tunca, U.; Yagci, Y.; Demirel, A. L. *Macromolecules* **2006**, *39*, 5330.
- ¹⁸⁰ Fernández-Bolaños, J. G.; López, Ó. In *Carbohydrates in Heterocyclic Chemistry*, In *Topics In Heterocyclic Chemistry*; El Ashry, E. S. H., Ed.; Springer: Berlin, **2007**, in press (DOI: 10.2007/7081_2007_053).
- ¹⁸¹ Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 357-396.
- ¹⁸² Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- ¹⁸³ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- ¹⁸⁴ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
- ¹⁸⁵ Temelkoff, D. P.; Zeller, M.; Norris, P. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1081.
- ¹⁸⁶ Marmuse, L.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2225.
- ¹⁸⁷ Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, B.-K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2683.
- ¹⁸⁸ Helms, B.; Mynar, J. L.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020.
- ¹⁸⁹ Fleischmann, S.; Messerschmidt, M.; Voit, B.; Hawker, C. *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* **2006**, *47*, 546.
- ¹⁹⁰ Rijkers, D. T. S.; van Esse, G. W.; Merks, R.; Brouwer, A. J.; Jacobs, H. J. F.; Pieters, R. J.; Liskamp, R. M. J. *Chem. Commun.* **2005**, 4581.
- ¹⁹¹ Gallardo, H.; Ely, F.; Bortoluzzi, A. J.; Conte, G. *Liq. Cryst.* **2005**, *32*, 667. (b) Conte, G.; Ely, F.; Gallardo, H. *Liq. Cryst.* **2005**, *32*, 1213.
- ¹⁹² Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128.
- ¹⁹³ Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
- ¹⁹⁴ Rodionov, V. O.; Presolski, S.; Gardiner, S. Lim, Y.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12696.
- ¹⁹⁵ Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int.* **2008**, 47.
- ¹⁹⁶ Lipshutz, B.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235.
- ¹⁹⁷ Girard, C.; Onen, E.; Aufort, M.; Beauvire, S.; Samson, E.; Erscofici, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1689.
- ¹⁹⁸ Chtchigrovsky, M.; Pirmo, A.; Gonzalez, P.; Molvinger, K.; Robitzer, M.; Quignard, F.; Taran, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5916.
- ¹⁹⁹ Chassing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883.
- ²⁰⁰ Miao, T.; Wang, L. *Synthesis* **2008**, 363.
- ²⁰¹ Wang, Y.; Liu, J.; Xia, C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1534.
- ²⁰² Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 497.
- ²⁰³ Hudson, R.; Li, C.-J.; Moores, A. *Green Chem.* **2012**, *14*, 622.
- ²⁰⁴ Wittig, G. *Naturwissenschaften* **1942**, *30*, 696.
- ²⁰⁵ Gilman, H.; Avakian, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 349.
- ²⁰⁶ Roberts, J. D.; Simmons, H. E.; Carlsmitn, L. A.; Vaughan, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290.
- ²⁰⁷ Wittig, G.; Pohmer, L. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 1334.
- ²⁰⁸ Huisgen, R.; Knorr, R. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1017.
- ²⁰⁹ Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkanes*, Academic Press, New York, **1967**.
- ²¹⁰ Friedman, L.; Logullo, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1549.
- ²¹¹ Wittig, G.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2718.
- ²¹² Campbell, C. D.; Rees, J. J. *Chem. Soc.* **1969**, 742.
- ²¹³ Kitamura, T.; Yamane, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 983.
- ²¹⁴ Ikawa, T.; Nishiyama, T.; Nosaki, T.; Takagi, A.; Akai, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1730.
- ²¹⁵ Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211.
- ²¹⁶ Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6944.
- ²¹⁷ Wu, Q.-C.; Li, B.-S.; Shi, C.-Q.; Chen, Y.-X. *Hecheng Huaxue* **2007**, *15*, 111.
- ²¹⁸ Bhunia, A.; Yetra, R. S.; Biju, T. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3140.
- ²¹⁹ Dubrovskiy, A. V.; Markina, N. A.; Larock, R. C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 191.
- ²²⁰ Shi, F.; Waldo, J. P.; Chen, Y.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2409.
- ²²¹ Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1180.
- ²²² Li, P.; Zhao, J.; Wu, C.; Larock, R. C.; Shi, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3340.
- ²²³ Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550.

-
- ²²⁴ Gampe, C. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2.
- ²²⁵ Elder, D.; Teasdale, A.; Lipczynski, A. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *46*, 1.
- ²²⁶ Committee for Medicinal Products (CHMP); *Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities*; European Medicines Agency: London, 2008 (CPMP/SWP/5199/02, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006).
- ²²⁷ Hanessian, S.; Vattel, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *37*, 3579.
- ²²⁸ Albaneze-Walker, J.; Raju, R.; Vance, A. J.; Goodman, J. A.; Reeder, R. M.; Liao, J.; Maust, T. M.; Irish, A. P.; Espino, P.; Andrews, R. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1463.
- ²²⁹ Macdonald, E. J.; Kelly, A. J.; Veinot, G. C. J. *Langmuir* **2007**, *23*, 9543.
- ²³⁰(a) Hall, A. Billinton, S.H. Brown, A. Chowdhury, G.M. Giblin, P. Goldsmith, D.N. Hurst, A. Naylor, S. Patel, T. Scoccitti, P.J. Theobald *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2684. (b) Giblin, G. M. P., Hall, A., Hurst D. N., Scoccitti, T.; Theobald, P. J.; WO2008006790 (A1)

6. Köszönet

Az utolsó fejezet megírását a legvégére tartogattam. Ez a legfontosabb rész, mert ez az a fejezet, amit mindenki elolvas, aki kezébe veszi a dolgozatot. Most, hogy minden adat, szó, mondat, melléklet és file a helyére került köszönetet szeretnék mondani mindazoknak, akik az elmúlt évek során valamilyen személyes és szakmai kapcsolat révén hozzájárultak kutatócsoportom eredményeihez. 2017. augusztus 31.-ét írunk. Ha nagyon ünnepélyes akarok lenni, akkor ez az utolsó napja annak az évtizednek, amit az ELTE-n saját kutatócsoportom vezetésével töltöttem, hiszen 2007. szeptember 1-én kezdtem neki azoknak a kutatásoknak, melyek eredményeit ebben a dolgozatban foglaltam össze. Ha egy ilyen témájú fejezetben csak egyetlen személyt lehetne szakmai vonalon megemlíteni, akkor az korábbi témavezetőm Kotschy András lenne. A jubileumok érdekessége, hogy az irányítása alatt éppen 20 éve, 1997. szeptember elején kezdtem dolgozni. Ez alatt az idő alatt rengeteg támogatást, figyelmet és segítséget kaptam, mindahhoz, hogy tudományos értelemben kíváncsi újszülöttből, egy lázadó kamasz kutatón keresztül felelős témavezető felnőtté váljon az ember. Ebből pillanatból visszatekintve, azt hiszem felbecsülhetetlen annak az értéke, amit tőle kaptam.

Az elmúlt évtized intézményi vezetőinek, különösképpen Szalay Péternek, Surján Péternek és Perczel Andrásnak külön köszönöm a támogatást és rengeteg segítséget, amivel jelentős mértékben támogatták és támogatják kutatócsoportunk fejlesztését és fejlődését. Köszönettel tartozom az ipari és egyetemi partnereknek az anyagi, infrastrukturális és szakmai támogatásért, iránymutatásért és segítségért. Közülük is kiemelném Hermeicz Istvánt[†], Timári Gézát és Finta Zoltán a Chinoin-Sanofi részéről, Csékei Mártont, Paczal Attilát, Wéber Csabát és Gáti Tamást a Servier részéről, Túros Györgyöt, Lövei Klárát és Balogh Györgyöt a Richter munkatársait, Gyárfás Piroskát és Ürögdi Lászlót a BioBlocks munkatársait, és Ondi Leventét a XiMo Hungary Kft. részéről. Rengeteg segítséget kaptunk az akadémiai szférában dolgozó munkatársaktól is, akiknek ezúton is köszönök minden szakmai együttműködést. Külön szeretném megköszönni Fülöp Ferencnek és Kollár Lászlónak a rengeteg segítséget, támogatást és biztatást. A kísérleti munkánkhoz kapcsolódó mérések elvégzésében nyújtott segítségért szeretnék köszönetet mondani az MTA TTK munkatársainak, különös tekintettel Bombicz Petrára, Gömör Ágnesre, Egyed Orsolyára, Domján Attilára, Soós Tiborra és csoportjára. Külön köszönöm a szoros együttműködést Stirling Andrásnak. Azt hiszem, a mechanizmus problémák elméleti kémia segítségével történő megoldására tett erőfeszítésekből született eredményeken túl, számos speciális probléma egyszerű megoldását és hétköznapi jelenség speciális megvilágításból történő elemzését is megvalósítottuk. Legalábbis gondolatkísérletek folyamával, ami mindig értékes perceként jelentett a megbeszélések során. Szintén köszönettel tartozom Daru Jánosnak, korábbi BSc-s hallgatónak a mechanizmusok felderítésében nyújtott segítségért, és nagyon örömteli volt együtt dolgozni akkor is miután a szintetikus pályáról az elméleti kémiai felé vette az irányt tanulmányai során.

Köszönetet mondok minden támogatóknak, hivatalnak, szervezetnek, akik anyagi hozzájárulással segítettek kutatásainkat és mindennapjainkat. Külön kiemelném a Magyar Tudományos Akadémiát, hiszen a nagydoktori dolgozatom elkészítéséhez jelentős mértékben hozzájárult az öt éves „Lendület” pályázat keretében nyújtott támogatás, aminek történetesen ma van az utolsó napja. Köszönet illeti az adminisztratív feladatok megoldásában nyújtott segítségért az MTA TKI és az ELTE Kémiai Intézet munkatársainak, akik nélkül minden bizonyosan elvesztettem volna az exponenciálisan növekvő, sokszor érthetetlen adminisztratív feladatok útvesztőjében.

Őszintén hálás vagyok minden korábbi és jelenlegi munkatársamnak (hallgatók, kutatók, technikusok) minden percért és minden energiáért, erőfeszítésért, amit a kutatások megvalósításáért tettek, az ötletekért, a véleményekért, a problémákért és megoldásokért, a nem kizárólag tudományos pillanatokért (hétköznapi és nem mindennapi), röviden az alkotásért, részvételért és összetartásért, ami valami maradandót hozott létre. A kutatócsoportban mindig kiemelkedő szerep jutott a doktoranduszoknak, ezért külön köszönettel tartozom nekik. Komáromi Anna volt az első PhD hallgató, aki a kezdetektől fogva dolgozott a laborunkban. Neki jutott az elsőnek járó úttörő feladat és az ezzel járó különleges, egyedülálló dicsőség. Elsőből mindig csak egy van, így elsőként szeretném megköszöni neki a rengeteg munkát és segítséget. A nagyon korai időszakban csatlakozott hozzánk Tolnai Gergely és Gonda Zsombor először MSc., majd PhD hallgatóként. Az ő hozzájárulásuk kiemelkedő a csoport keresztkapcsolási és cikloaddációs reakciók vizsgálata során elért eredményekhez csakúgy, mint Kovács Szabié. Mivel ők jelentős időszakot lefedtek a kutatócsoport életében ezért a későbbiekben a jodóniumsók-C-H aktiválás témakörében is jelentőset alkottak. Szóval ők képezték az oszlopokat, amire a csoport épült. Szabó Fruzi, Székely Anna, Tischler Orsi a C-H aktiválás és funkcionálizálás kutatásának szereplői. Mind a felfedező, kezdeti kutatásokban, mind a megértésre irányult erőfeszítésekben mind pedig az alkalmazások vizsgálatában meghatározó eredményekkel gazdagították a csoport munkásságát. Azt hiszem, ezen az új tématerületen nélkülük aligha értünk volna el eredményeket. A csoport mindennapjainak színesebbé tételében is jelentős szerepet játszottak, ami úgy gondolom legalább olyan fontos, mint a szakmai oldala egy kutatócsoport működésének. Külön köszönet mindenért! Lufik, zsiráfok, trollok és a szóviccek még visszasírják a percekét. Szintén nagy kihívás volt belevágni a hipervalens jódvegyületek vizsgálatába. Sinai Ádám volt az, akivel kezdődött ez a fejezet, és az ő kutatási hagyományteremtő munkája csoportunkban a hipervalens vegyületek témakörben meghatározó volt. Külön köszönettel tartozom neki a gyógyszermolekulák szintézisében nyújtott alapos, lelkiismeretes és páratlan munkájáért. Aradi Klárinak minden elismerésem és hálás köszönetem a jodóniumsók szintetikus alkalmazásaiban végzett hatékony és rendkívül célratörő és eredményes munkájáért. Ezen a területen ismét meg kell említenem Gonda Zsombor nevét, hiszen valószínű, hogy az egységnyi idő alatt előállított különböző diariljodóniumsók világrekordját tartja a több mint 60 vegyülettel. A tíz éves időszaknak a második felében az átmenetifém-katalizált reakciók vizsgálata területén Mészáros Ádám, Pethő Bálint, Simkó Dani és Tóth Balázs doktoranduszok alkottak. Valójában összességében már mindannyian rengeteg időt töltöttek nálunk, hiszen minden diplomamunkához tartozó kutatást a csoport berkeiben végeztek. Remélem a rengeteg erőfeszítés és munka, amit a kutatásokba fektettek nemsokára mind a négyük esetében a PhD cím megszerzésével ér véget. Bálintnak külön köszönöm a borásós téma, nehézségektől nem mentes kidolgozását, felgombolyítását még magányos harcokként is. Ádámnak az új jodóniumsót, amiről még szó sem esett, no meg a pozitív auráért, ami hallhatóan is kiszínezte a laborokat. Daninak köszönöm a rengeteg felfedező kísérletet, néha a beugró feladatokat legyen az akadémiai vagy ipari feladat, és a szinte észrevétlenül, csendesén a surranópályán elvégzett rengeteg munkát. Balázs mindent összerakott, legyen az kémia vagy IT probléma, ötlet, javaslat. A kémia eredmények, a színes képek, prezentációk, a szerver, honlap önmagukért beszélnek. Nehéz lesz meghálálni. Ők voltak, akik a munka oroszlánrészét végezték. Sokan már PhD-val rendelkeznek, akik még nem azok is biztosan hamarosan megszerzik ezt a címet. Béke Feri csak nemrég csatlakozott hozzánk, de már most sokat köszönhetek neki, amit a kémiában elért, illetve amivel hozzájárult a csoport működéséhez. Hihetetlen mennyiségű munkát végeztek az elmúlt években, nem csak szívvel-lélekkel, hanem a szívükkel és a lelkükkel. És persze külön köszönet a következő generációk oktatásában nyújtott segítségekért, hiszen nagy számban megfordultak nálunk hallgatók mind BSc.,

mind pedig MSc. szinten: Adamik Réka, Elekes Peti, Pázmándi Vivien, Vangel Dóri, Borsik Gábor, Csenki János, Petró Milán, Répássy Levente, Szemes András, Szombati Eszter, Tóth Ágnes, Péter Áron, Lasányi Dani, Makó Zita, Tóth Edina, Zwillinger Marci, Érsek Gábor, Póti Ádám, Balogh Ádám, Csincsi Ádám, Joó Erika, Bokányi Zsófia, Timári Matyi. Nekik is köszönök mindent, amivel hozzájárultak a kutatócsoport munkájához. Két posztdok munkatársnak, Nagy Tibinek és Sipos Gellértnek is hálás vagyok a nálunk töltött rövid időszakokban végzett eredményes munkájukért, csakúgy, mint Szabó Csabának a jelenkor aktuális ipari harcosának, továbbá két technikusunknak is Králl Petinek és Gyergyószegi Zsófinak a rengeteg segítséget.

Köszönöm a jó szobatársi percekért Kele Péternek, akivel a kezdetektől együtt vezettük saját kutatócsoportjainkat. Lehet, hogy az egy m²-re eső Bolyai ösztöndíjasok számának rekordját tartjuk, de sajnos ezt az állapotot a „Lendületes” kategóriában már nem sikerült sokáig fenntartanunk a 646-ban, a „Lendületes” távozását követően. Nagyon köszönök minden segítséget és támogató lelkesedést, véleményeket és ötleteket és a rengeteg közös programot, amelyek a jövőben is folytatódnak biztosan.

Köszönettel tartozom Vincze Zolinak az Állatorvostudományi Egyetem Kémiai Tanszék vezetőjének a rendszeres, lényegre törő megbeszélésekért, ami mindig megoldotta és egyensúlyba hozta a kémia és a nagyvilág dolgait.

Végezetül, de nem utolsó sorban kiemelném a családi háttér fontosságát, a szeretetet, támogatást, megértést, türelmet, ami nélkül nehezen lehetne elegendő energiát teremteni a szakmai eredmények megvalósításához. Köszönettel tartozom szüleimnek, hiszen az áldozatos munkájuk nélkül sose jutottam volna ide. Sokszor otthonra is maradt tennivaló a kémiával, és sokszor meg is kaptam a kérdést gyerekektől „Már megint a hatszögeidet nézegeted?”, ez mindig a legőszintébb jelzés volt, köszönöm Tüncsnek, Dominak és Bobónak. Köszönöm feleségemnek, Zsuzsinak a rengeteg támogatást, jó tanácsot és végtelen szeretetet, ami engem eddig az utolsó zárómondatig elvezetett:

Köszönöm szépen!