

# **MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS**

## **FÉMORGANIKUS REAGENSEK ÉS KATALIZÁTOROK ALKALMAZÁSA**

### **HETEROCIKLUSOS VEGYÜLETEK SZINTÉZISÉBEN**

**KOTSCHY ANDRÁS**

**BUDAPEST**

**2008.**



# TARTALOMJEGYZÉK

1. ELŐSZÓ.....	1
2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK.....	2
2.1. Benzofurán-származékok .....	2
2.2. A Sonogashira kapcsolás .....	4
2.3. Benzofurán-származékok palládiumkatalizált szintézise .....	9
2.4. Tetrazinszármazékok .....	11
2.4.1. Cikloaddíciós reakciók .....	12
2.4.2. Addíciós reakciók .....	13
2.4.3. Szubsztitúciós reakciók .....	14
3. SAJÁT VIZSGÁLATOK.....	16
3.1. Sonogashira kapcsolás – metodika-fejlesztés és alkalmazások.....	16
3.1.1. Sonogashira kapcsolás immobilizált katalizátorral.....	17
3.1.2. Acetilénszármazékok moduláris szintézise .....	21
3.1.2.1. Szekvenciális Sonogashira kapcsolás .....	22
3.1.2.2. Dominó Sonogashira kapcsolás .....	26
Dominó Sonogashira kapcsolások 2-metil-3-butin-2-ol felhasználásával.....	26
Dominó Sonogashira kapcsolások 1-etinil-ciklohexanol felhasználásával .....	29
3.1.2.3. Sonogashira kapcsolás purinszármazékokon.....	30
3.2. Benzofurán-származékok szintézise.....	34
3.2.1. Hidroxifenil-acetilének szintézise és gyűrűzárása, a dehidrotremeton szintézise .....	34
3.2.2. A Cicerfurán totálszintézise.....	38
3.2.3. Benzofurán-származékok előállítása dominó Sonogashira kapcsolatban, a vignafurán szintézise.....	40
3.2.4. Benzofurán-származékok alternatív palládiumkatalizált előállítása.....	43
3.2.5. Dibenzopirrokolin-származékok palládiumkatalizált előállítása.....	46
3.3. Új megközelítések heterociklusok felhasználására .....	51
3.3.1. Heterociklusos karbénprekursorok előállítása.....	51
3.3.2. Heterociklusok vegyületek új alkalmazása keresztkapcsolási reakciókban .....	56
3.4. Tetrazinszármazékok szintézise és reaktivitása.....	60
3.4.1. Nukleofil szubsztitúció tetrazinszármazékokon .....	60
3.4.2. Tetrazinszármazékok reakciója fémorganikus reagensekkel.....	65
3.4.3. Piridazino[4,5- <i>d</i> ]piridazinok reakciója fémorganikus reagensekkel .....	68
3.4.4. Tetrazinok keresztkapcsolási reakciói .....	71
3.4.5. Tetrazinok reaktivitásának vizsgálata pozitronium-annihilációval .....	74
3.4.6. Tetrazinok reakciója heterociklusos karbénekkel.....	77
4. ÖSSZEFOGLALÁS .....	82
5. IRODALOMJEGYZÉK .....	92
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....	99
FÜGGELÉK .....	101



# 1. ELŐSZÓ

A heterociklusos kémia a szerves kémia egyik örökifjú területe. A folyamatos és élénk érdeklődés talán annak tudható be, hogy a heterociklusos vegyületek alkalmazási területei igen széles skálán mozognak: elképzelhetetlen lenne nélkülük a modern gyógyszeripar, fontos szerepet töltenek be az anyagtudományban, a nukleinsavak, aminosavak és koenzimek alkotóelemeiként a molekuláris biológia fontos szereplői. A heteroaromás rendszerek sikerének alapja, hogy a karbociklusos aromás alaprendszerek (benzol, naftalin, indénil-anion és ciklopentadienil-anion) egyedi elektronszerkezeti és reaktivitásbeli sajátosságait megőrizve képesek változatos számú és minőségű heteroatomnak ezen gyűrűrendszerekbe való beépítése által egy sokszínű vegyület-kavalkádot létrehozni, amelyben az egyes felhasználók mind megtalálhatják a kedvükre való (igényeiknek legjobban megfelelő) gyűrűrendszert. Mindezek alapján talán nem meglepő, hogy az újonnan kifejlesztett szintetikus módszerek alkalmazhatósági körének kiterjesztése során a heterociklusok akár reagensként, akár termékként de általában megjelennek a vizsgálatokban.

Doktori értekezésemet átszövi a heterociklusos kémia. A kutatásaink során vizsgált szintetikus átalakításoknak vagy célvegyületei, vagy „szervedői” heterociklusos vegyületek voltak. Még azokban az esetekben is, amikor az egyes átalakításokban látszólag nem jelennek meg a heterociklusok, a vizsgálatok háttérében, indítékként egyértelműen kimutatható jelenlétük. A dolgozatban bemutatott eredmények két kérdéskör köré csoportosíthatóak: miként alkalmazhatóak fémorganikus reagensek a heterociklusos vegyületekből kiinduló átalakításokban, és az átmenetifém-katalizált reakciók milyen új szintetikus utakat nyithatnak meg a heterociklusos kémiában.

Disszertációm a hagyományos felépítést követi: az *Irodalmi előzményekben* bemutatom az általunk kiválasztott heterociklusos rendszerek és szintetikus átalakítások legfontosabb jellemzőit, majd a *Saját vizsgálatok* fejezetben ismertetem kutatási eredményeinket. A dolgozatban bemutatott eredményeket tárgyaló közleményeink másolatát Függelékként csatoltam.

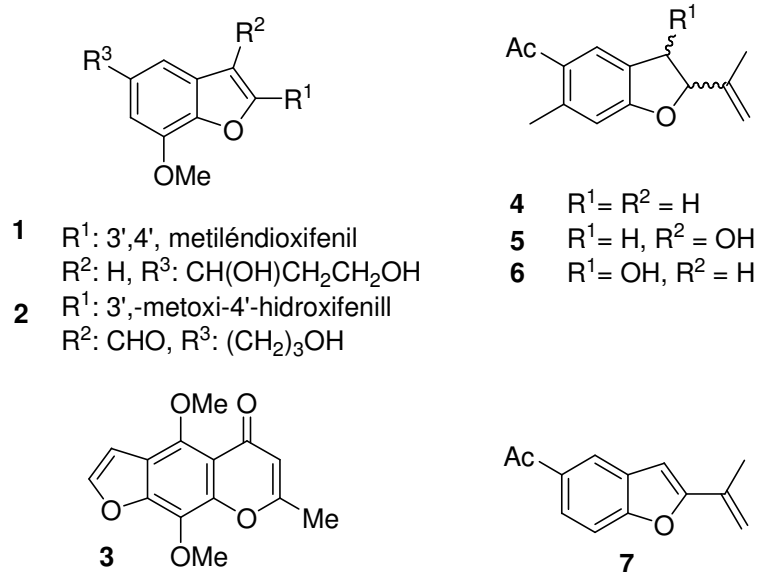
## 2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK

Kutatásaink során heterociklusos vegyületek elő- és átalakításának lehetőségeit vizsgáltuk. A vizsgálatok két fő iránya a szintetikus metodikafejlesztés, valamint egyes célvegyületek előállítás volt. Az irodalmi előzményekben az általunk legtöbbet vizsgált vegyületcsoportokhoz – benzofuránok és tetrazinok – valamint a bemutatásra kerülő vizsgálatokban elterjedten alkalmazott Sonogashira kapcsoláshoz kapcsolódó irodalmi előzmények kerülnek bemutatásra.

### 2.1. Benzofurán-származékok

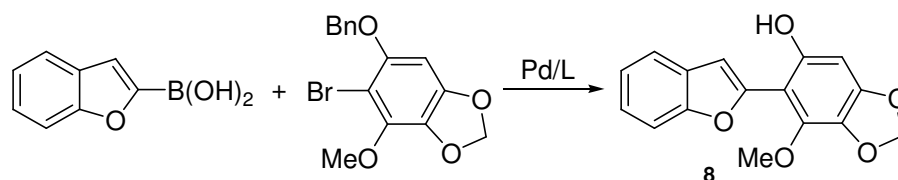
A benzofuránváz számos a természetben előforduló vegyület alapváza. Ezen vegyületek között nagy számban találhatunk biológiai aktivitással rendelkező molekulákat. A *Machilus glaucescens* (Lauraceae) növényből izolált machicendiol (**1**)<sup>1</sup> asztmatikus és rheumatikus betegségek kezelésére alkalmas. A *S. miltiorrhiza*-ból vizes extrakcióval kinyert<sup>2</sup> **2** benzofurán-származékot Kínában széles körben alkalmazzák szívinfarktus és *angina pectoris* kezelésére. Az *Eupatorium utricaeifolium*-ból és *Haplopappus heterophylus*-ból izolált khellin (**3**) hatékony *asthma bronchiale* kezelésére, míg a szintén ezen növényekből izolált tremeton (**4**), hidroxitremeton (**5**), toxol (**6**) és dehidrotremeton (**7**) idegrendszeri megbetegedést okoz a növényt elfogyasztó marhánál és juhoknál. A mérgezett állat tejét vagy húsát elfogyasztva a vegyületek az emberi szervezetre is hasonló hatást fejtenek ki.<sup>3</sup>

A benzofuránvázhoz kapcsolható biológiai aktivitás miatt ezen gyűrűrendszer a gyógyszerkémiában is kedvelt építőelem. A szintetikus benzofurán-származékok körében említésre méltó androgén bioszintézis szabályozóként,<sup>4</sup> 5-lipoxigenáz inhibitoroként,<sup>5</sup> vér Xa koagulációs faktor inhibitoroként,<sup>6</sup> angiotenzin II receptor antagonistaként,<sup>7</sup> kalcium csatorna blokkolóként,<sup>8</sup> adenzin A<sub>1</sub> receptor ligandumként<sup>9</sup> illetve antitumor ágensként<sup>10,11</sup> történő felhasználásuk.



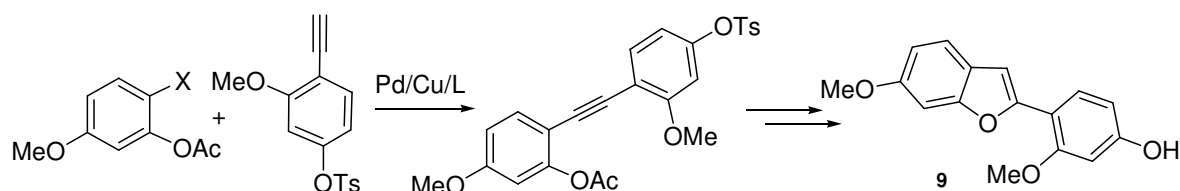
**1. ábra.** Néhány biológiailag aktív benzofuránszármazék

A benzofurán-származékok totálszintézisével számos kutatócsoport foglalkozott az elmúlt évtizedben. A különböző élesztőfajokból izolálható antioxidáns tulajdonságú **8** benzofuránszármazék előállítását, mely aktív inhibitora a vérben keringő vörösvértestek hemolízisének, például Hoesh reakció alkalmazásával,<sup>12</sup> intramolekuláris Wittig reakcióval<sup>13</sup> és palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakcióval (2. ábra)<sup>14</sup> egyaránt megoldották.



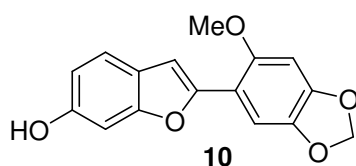
**2. ábra.** A **8** benzofuránszármazék egy leírt szintézise Suzuki reakció alkalmazásával.

A hasonló szerkezetű, gombaellenes aktivitással rendelkező vignafurán (**9**) első totálszintézisét az izolálással egyszerre publikálták Preston és munkatársai,<sup>15</sup> majd a későbbiekben még öt kutatócsoport végezte el a totálszintézisét.<sup>16</sup> Ezek közül Sakamoto alkalmazott palládiumkatalizált kapcsolási és gyűrűzáródási reakciót, amelyet a 3. ábra mutat be.<sup>17</sup>



3. ábra. Vignafurán (9) és egy irodalmi szintézisének kulcslépése

A cicerfuránt (10) Stevenson és Veitch izolálta 1998-ban csicseriborsó (*Cicer arietinum* L.) gyökeréből.<sup>18</sup> A növény, az általa termelt hidroxibenzofurán-származékot védekezőként használja a *Fusarium oxysporum* f. sp. *ciceri* gombatörzs ellen. Mivel a csicseriborsó a harmadik legfontosabb takarmány a szárazbab és a borsó után, ezért a növény védelme a káros gombatörzsek ellen kiemelkedő fontosságú. A cicerfurán totálszintézisének kidolgozásával lehetőség nyílhat a vegyület hatásmechanizmusának vizsgálatára, illetve előrelépést jelenthet a csicseriborsó védelmével kapcsolatos problémákban. Az irodalomban azonban vizsgálataink megkezdéséig nem kerültek publikálásra a 10-es vegyület szintézisét célzó kísérletek.



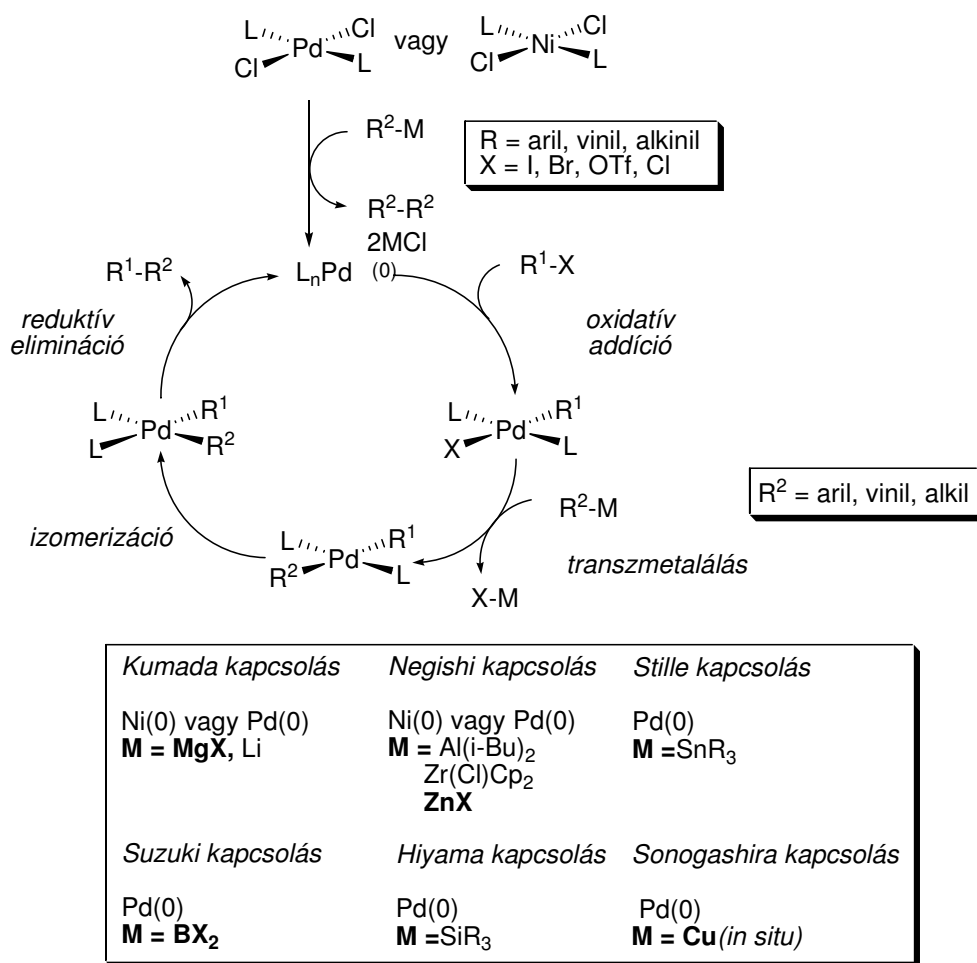
4. ábra. A cicerfurán

## 2.2. A Sonogashira kapcsolat

A palládiumkatalizált átalakítások napjainkra a szerves szintézisek elfogadott és dinamikus szűkező körben alkalmazott eszközeivé váltak. A palládium felhasználható többek között kettős kötés izomerizáció, valamint átrendeződési folyamatok, oxidáció, redukció, szubsztitúciós és eliminációs reakciók kiváltására, szén-szén és szén-heteroatom kötés kialakulásával járó kapcsolási reakciókban, alkének dimerizációs és oligomerizációs folyamataiban, illetve karbonilezési és ciklopropanálási reakciókban.<sup>19</sup>

A heterociklusos kémiában az előzőekben felsorolt számos lehetőség közül a keresztkapcsolási reakciók érdemelnek kiemeltet. Ezekben belül mi elsősorban az acetilén-származékok előállításában elterjedten használt Sonogashira kapcsolással foglalkoztunk. A keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusát az 5. ábra mutatja be.



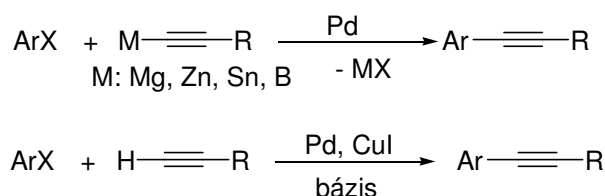


5. ábra. A palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa és a fontosabb névreakciók

A katalitikus ciklus beindulásának előfeltétele, hogy kialakuljon a katalizátor 0-s oxidációs számú, koordinatív telítetlen fématomot tartalmazó, úgynevezett aktív formája. A ciklus első lépése ezen katalizátor-komplex beépülése (oxidatív addíció) az egyik reaktáns ( $R^1X$ )  $sp^2$  szén atomja és a hozzá kapcsolódó távozócsoport közé, amely általában halogén (jód, bróm, klór) vagy szulfonát (triflát, fluoroszulfát, mezilát). Az így kialakult szerves átmenetifém-komplex fémorganikus reagensekkel transzmetallálási egyensúlyban az  $R^1R^2Pd$ -kompleksszé alakul, majd a *transz* helyzetben lévő szerves csoportok spontán izomerizációját követően a katalitikus ciklus záró lépésében (reduktív elimináció) kialakul a kapcsolt termék ( $R^1-R^2$ ), miközben a katalizátor ismét a 0-s oxidációs állapotú aktív formájába jut, amely újabb kapcsolás elvégzésére képes.

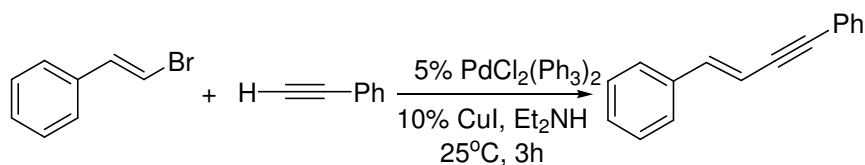
Az  $sp$  és  $sp^2$  hibridállapotú szénatomok közötti szén-szén kötés palládiumkatalizált kialakítására több lehetőség is létezik. Alkalmazhatunk sztöchiometrikus mennyiségben hozzáadott alkinil-fém reagenseket (pl. acetilének magnézium,<sup>20</sup> cink,<sup>21</sup> ón,<sup>22</sup> és

bórszármazékait<sup>23</sup>). A másik lehetséges eljárás során szerves halogenidek és terminális acetilének palládiumkatalizált kapcsolásakor az acetilén rézszármazékát *in situ* generáljuk réz társkatalizátor jelenlétében, úgynevezett Sonogashira-Hagihara kapcsolásban (6. ábra). Ez utóbbi kapcsolás rendkívül hatékony, és ezért széles körben alkalmazzák acetilén részletet tartalmazó természetes vegyületek, gyógyszerek, egyedi optikai sajátságokkal rendelkező molekulák és nanoszerkezetek előállítására.



**6. ábra.** Acetilénszármazékok és aromás halogénvegyületek palládiumkatalizált kapcsolása

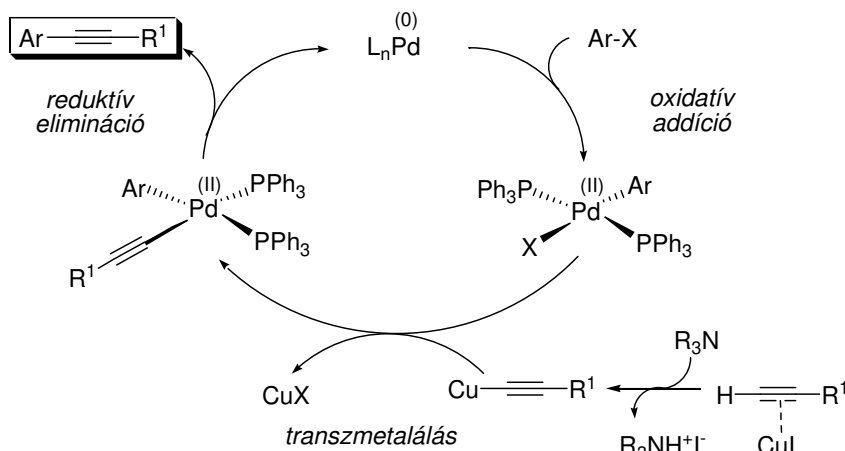
Terminális acetilének palládiumkatalizált reakcióját 1975-ben három, egymástól független kutatócsoport írta le. Heck<sup>24</sup> és Cassar<sup>25</sup> eljárása a Heck-reakció acetilénekre történő kiterjesztésén alapult, míg Sonogashira<sup>26</sup> palládium- és rézkatalizátorok együttes alkalmazásával oldotta meg a kapcsolási reakciót. Az általuk bevezetett eljárás alapja a réz-acetilidek és aril-halogenidek között lejátszódó Stephens-Castro reakció.<sup>27</sup> Ezen eljárásnak a réz-acetilidek kezelhetősége által okozott problémáit Sonogashira és munkatársai katalitikus mennyiségű réz alkalmazásával oldották meg. Első eredményeiket brómsztirol és fenilacetilén kapcsolásában érték el (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> katalizátor mellett, 10% CuI jelenlétében, dietilamint alkalmazva bázisként (7. ábra).



**7. ábra.** Az első Sonogashira kapcsolás

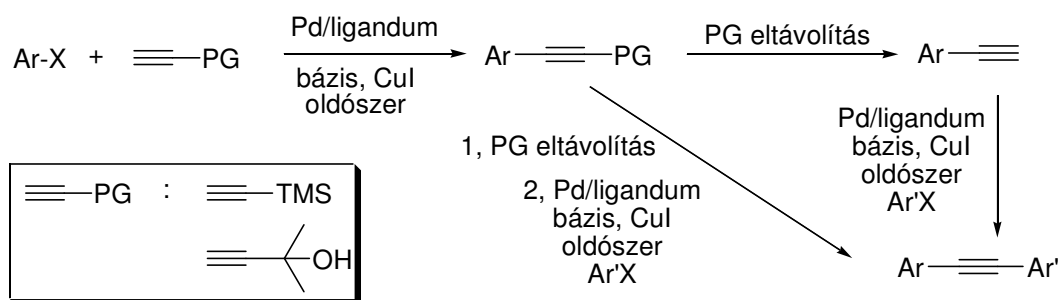
A Sonogashira kapcsolás általános mechanizmusát a 8. ábra mutatja be. A katalitikus ciklus az előbb már bemutatott oxidatív addíciós lépéssel indul, amelyben az arilcsoport kapcsolódik a palládiumhoz. A reakcióban résztvevő acetilénszármazék és a katalitikus mennyiségű réz-jodid között  $\pi$ -komplex alakul ki, amely növeli az acetilén savas karakterét (pK<sub>a</sub>~23) és így az alkalmazott bázis hatására deprotonálódik. A réz-acetilid transzmetalálása során kialakuló ariletinil-palládium-komplexből a folyamat záró lépésében, redukzív eliminációval keletkezik a kívánt acetilénszármazék. Bár a reakció

általában feltételezhetően a fenti mechanizmus szerint játszódik le, azonban a katalizátor aktív formája a mai napig nem ismert és a réz-jodid szerepe sem tisztázott pontosan.<sup>28</sup>



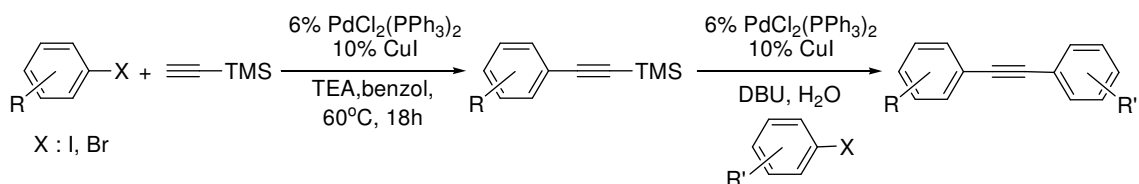
8. ábra. A Sonogashira kapcsolat általános mechanizmusa

Amennyiben terminális acetilént akarunk előállítani Sonogashira reakcióval, úgy elvben acetilén molekulát kellene használnunk reagensként, amely gyakorlati szempontból, különösen laboratóriumi méretben, körülményes. Alternatív lehetőségként kínálkozik aril-halogenidek kapcsolása védőcsoportot tartalmazó acetilénnel, melyből a védőcsoport eltávolítása után a kívánt terminális acetilénszármazék keletkezik (9. ábra). Védett acetilénként leggyakrabban trimetilszilil-acetilént és 2-metil-3-butin-2-olt alkalmaznak. A két acetilénszármazék reaktivitás szempontjából közel azonos tulajdonságokkal rendelkeznek, a butinol alkalmazása azonban jóval gazdaságosabb. A két alkin közötti másik jelentős különbség a védőcsoport eltávolításában mutatkozik. A trimetilszilil-csoport fluoridionok jelenlétében tetrahydrofuranban,<sup>29</sup> vagy metanolban<sup>30</sup> 25°C-on eltávolítható, ezzel szemben az acetone felszabadítása erős bázis és magas hőmérséklet alkalmazását igényli, ami kevésbé tolerálja a molekula más részén elhelyezkedő funkciócsoportok jelenlétét. E védőcsoport eltávolításhoz leggyakrabban toluol-NaH,<sup>31</sup> toluol-KOH,<sup>32</sup> izopropanol-KOH,<sup>33</sup> vagy izobutanol-KOH<sup>34</sup> oldószer-bázis párt használnak az oldószer forráshőmérsékletén. Alacsonyabb forráspontú acetilénszármazékok előállításánál magasabb forráspontú oldószereket célszerű alkalmazni, melyekből a keletkező termék kidesztillál. Ilyen közegként használhatók különböző ásványi olajok és nagy szénatomszámú paraffinok.



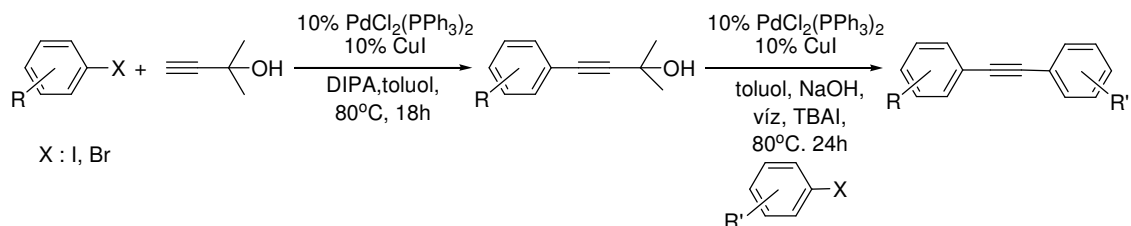
**9. ábra.** Mono-, és diarilacetilének előállítása védett acetilének felhasználásával

A védett acetilén és aril-halogenidek kapcsolásával keletkező vegyületek egy másik lehetséges alkalmazása diarilacetilének előállítása. Ez kivitelezhető két lépésben (szekvenciális kapcsolás), illetve amennyiben a védőcsoport eltávolítása közben egy másik aril-halogeniddel kapcsoljuk a keletkező acetilénszármazékot, akkor egy lépéses eljárást (dominó kapcsolás) kapunk. Brisbois és munkatársai<sup>35</sup> trimetilszilil-acetilénnel végeztek kapcsolást aril-halogenideken, majd DBU segítségével eltávolították a védőcsoportot a kapcsolt köztitermékből, és egy másik aril-halogenid jelenlétében elvégezték újabb Sonogashira kapcsolással (10. ábra) a megfelelő diarilacetilént kapták.



**10. ábra.** Diarilacetilének előállítása dominó kapcsolásban trimetilszilil-acetilént használva acetilénforrásként

2-Metil-3-butin-2-olt Chow és munkatársai<sup>36</sup> használták különböző diszubsztituált acetilének aril-halogenidekből történő előállításában. Az első aril-halogenid és metilbutinol kapcsolásában keletkező termékből izolálás után tetrabutilammónium-jodid fázistranszfer katalizátor segítségével toluol-vizes NaOH kétfázisú rendszerben generálták az alkint, ami az alkalmazott reakciókörülmények között a jelenlevő másik aril-halogeniddel elreagálva a megfelelő diarilacetilént eredményezte (11. ábra).



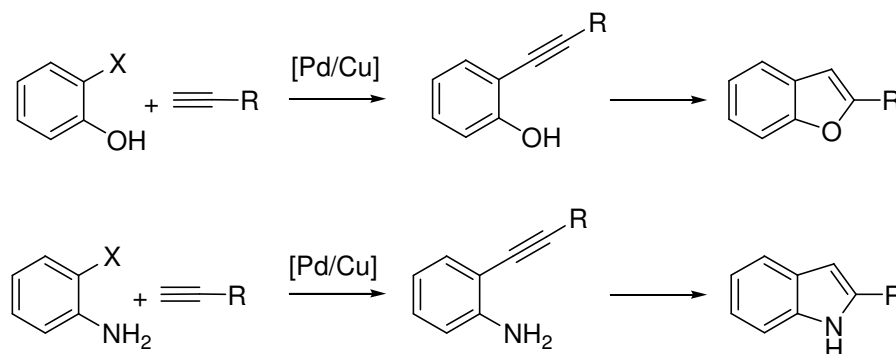
**11. ábra.** Diarilacetilének előállítása szekvenciális kapcsolásban 2-metil-3-butin-2-olt használva acetilén-forrásként

Az ismertett szekvenciális kapcsolási eljárások általában jól alkalmazhatók diarilacetilének előállítására, azonban az enyhe reakciókörülményeket igénylő vegyületek előállítása általában a drágább trimetilszilil-acetilén használatát igényli. Az előállított diarilacetilének szintetikus átalakításokban játszott szerepe mellett a konjugált acetilénszármazékok polimerek<sup>37</sup> alkotóelemei, valamint érdekes optikai<sup>38</sup> és elektronikai sajátságú anyagok<sup>39</sup> alkotóelemei.

### 2.3. Benzofurán-származékok palládiumkatalizált szintézise

A benzofurán<sup>40</sup> és indol<sup>41</sup> a legfontosabb kondenzált heterociklusos vegyületek közé tartoznak természetben való gyakori előfordulásuk és biológiai aktivitásuk miatt, így nem meglepő, hogy számos szintetikus eljárás ismert az irodalomban az indol és a benzofurán-váz kialakítására.<sup>42</sup>

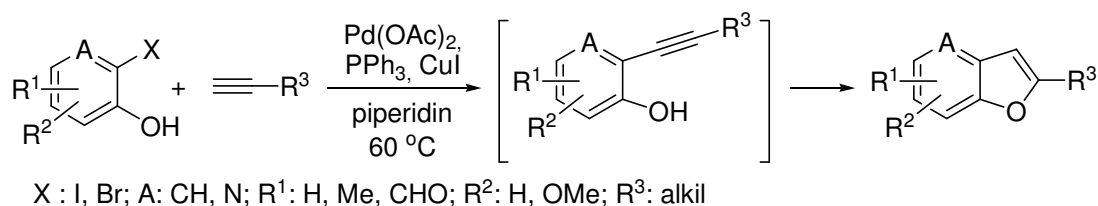
E vázrendszerek előállítására az utóbbi időben elterjedten alkalmazzák a Sonogashira kapcsolást is.<sup>43</sup> A gyűrűrendszerek kialakításához olyan aril-halogenidekből kell kiindulni, amelyek *orto*-helyzetben nukleofil sajátságú funkcióscsoportot tartalmaznak. A nukleofileknek a beépített acetilén részleten történő, palládium által segített támadása eredményeként mindkét gyűrűrendszer kiépíthető. (12. ábra).



12. ábra. Benzofuránok és indolok előállítása átmenetifém-katalizált gyűrűzárási reakciókban

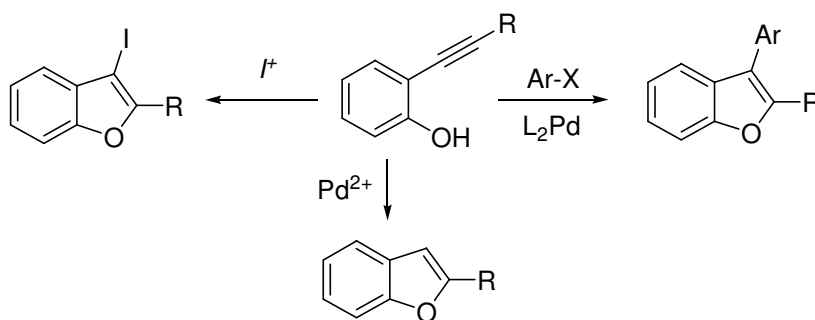
Az első palládiumkatalizált ciklizációs reakciók az 1980-as évek közepén jelentek meg és ezután rohamosan elterjedtek, köszönhetően a palládiumkatalizátorok kínálta enyhe reakciókörülményeknek és a könnyebben kézben tartható folyamatoknak. McKillop 1985-ben megjelent publikációjában<sup>44</sup> acetamido-tallánok palládiumkatalizált ciklizációjával állított elő indolszármazékokat. 1986-ban Arcadi és munkatársai<sup>45</sup> elsőként állítottak elő benzofurán-származékokat 2-jód-fenolból és 1-alkinekből trifenilfoszfán

palládium-acetát katalizátorrendszer alkalmazásával. A kapcsolási reakciókban brómfenolok általában csak elektronszívó szubsztituens jelenlétében kapcsolhatók elfogadható termeléssel.<sup>46</sup> Benzofuránok szintézisét 2-brómfenolból kiindulva Goussu és Villemín<sup>47</sup> oldotta meg elsőként, trietilamin oldószer, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> és CuI katalizátorok alkalmazásával. Ezeknek az átalakításoknak közös jellemzője, hogy a kialakuló benzofurángyűrű 2-es helyzetébe épül be az acetilén helyettesítője, míg a 3-as pozícióban egy hidrogén található.



**13. ábra.** Az első palládiumkatalizált benzofurán szintézisek

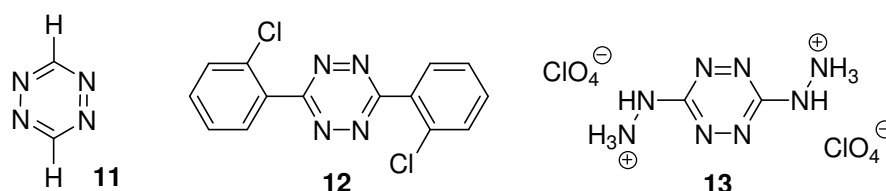
*o*-Halo-fenolszármazékok és acetilének Sonogashira kapcsolásában nem csak 2-helyettesített benzofurán-származékokhoz juthatunk el. A folyamatban kialakuló *o*-hidroxi-diarilacetilén intermedier bizonyos esetben izolálható (14. ábra). Arcadi és munkatársai megmutatták,<sup>46</sup> hogy ilyen acetilénszármazékok palládium katalizátor jelenlétében aril-halogenidekkel tovább kapcsolhatók és 3-as helyzetben palladált benzofurán intermediereken keresztül, redukzív eliminációban a megfelelő 2,3-diszubsztituált benzofurán-származékká alakulnak. Ugyanezen intermedierek elektrofil jódatomot tartalmazó reagensek (pl. I<sub>2</sub>, ICl, NIS, ..) jelenlétében a megfelelő 3-jódbenzofurán-származékká alakulnak, amely értékes szintetikus intermedier.<sup>48</sup>



**14. ábra.** *ortho*-Ariletinil-fenolok lehetséges továbbalakításai

## 2.4. Tetrazinszármazékok

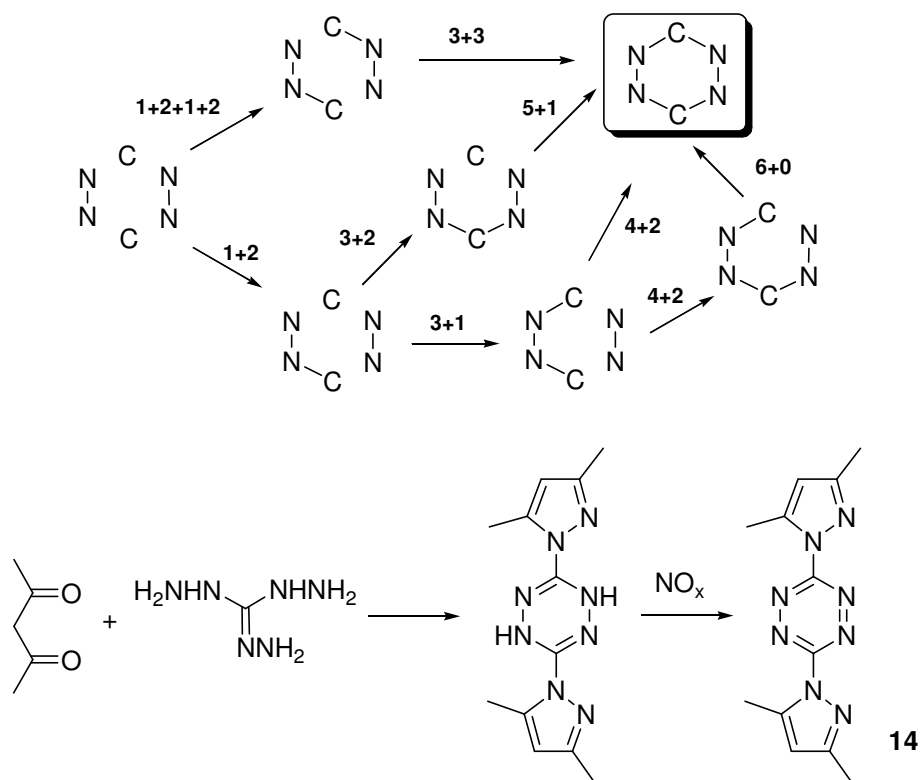
A négy nitrogénatomot tartalmazó hattagú heteroaromás gyűrűrendszerek közül egyedül a Hantzsch és Lehmann<sup>49</sup> által előállított 1,2,4,5-tetrazin (**11**) stabilis (15. ábra).<sup>50</sup> A tetrazin származékainak közös jellemzője, hogy a négy nagy elektronegativitású nitrogén atom jelenléte miatt a vegyület molekulapályáinak energiája erősen lecsökken.<sup>51</sup> Ennek eredményeként a tetrazinok színesek és elektrofil jellegűek. Elektronhiányos karakterükből eredő jellemző reakcióik nukleofilek addíciója a gyűrűrendszerre, valamint diénként való részvételük cikloaddíciós reakciókban. A tetrazingyűrűnek csak a 3-as és 6-os helyzetében van lehetőség helyettesítők beépítésére, amelyek minősége jelentősen befolyásolja a tetrazinszármazék fizikai és kémiai sajátosságait.



15. ábra. Az 1,2,4,5-tetrazin (**11**) és két jelentősebb származéka

Számos közlemény és szabadalom foglalkozik 1,2,4,5-tetrazinok gyógyszerek, peszticidek, folyadék-kristályok, robbanóanyagok és hajtóanyagokként való felhasználásával. A 3-amino-6-aryl-1,2,4,5-tetrazinok antimaláriás aktivitást mutatnak,<sup>52</sup> míg az alkilcsoportokkal és halogénekkal szubsztituált 3,6-diaril-1,2,4,5-tetrazinokat gyakran használják peszticid és baktericid hatóanyagként. A Chinoin Rt. által korábban gyártott Clofentezine (**12**) például a kártevők lárvái és tojásai ellen nyújt védelmet. A magas nitrogéntartalmú vegyületek jól alkalmazhatók a pirotechnikában is. Számos tetrazint alkalmaznak *N*-oxid vagy só formájában (nitrát, perklorát pl. **13**), rakéta-hajtóanyagként, illetve fémsókkal keverve tűzijátékokban.<sup>53</sup>

Az 1,2,4,5-tetrazinok gyűrűrendszerének kialakítására alkalmas eljárásokat sematikusán a 16. ábra foglalja össze. Az irodalomban leírt szintézisek döntő többsége 1+2+1+2 tagszámú fragmensekből indul ki és több lépésben jut el a tetrazin vázhoz, melyeket néha alacsony termeléssel lehet csak megvalósítani.



**16. ábra.** A tetrazin váz felépítésének lehetőségei és a 3,6-bisz(3',5'-dimetil-pirazol-1'-il)-1,2,4,5-tetrazin (**14**) szintézise

A szintézisutakra jellemző, hogy a 3-as és 6-os helyzetben eltérő helyettesítőt hordozó tetrazinok előállítása általában csak nehezen valósítható meg. A tetrazinszintézis egy jellemző példájaként a 16. ábra a kiindulási anyagként általunk is gyakran használt 3,6-bisz(3',5'-dimetil-pirazol-1'-il)-1,2,4,5-tetrazin (**14**) szintézisét mutatja be.

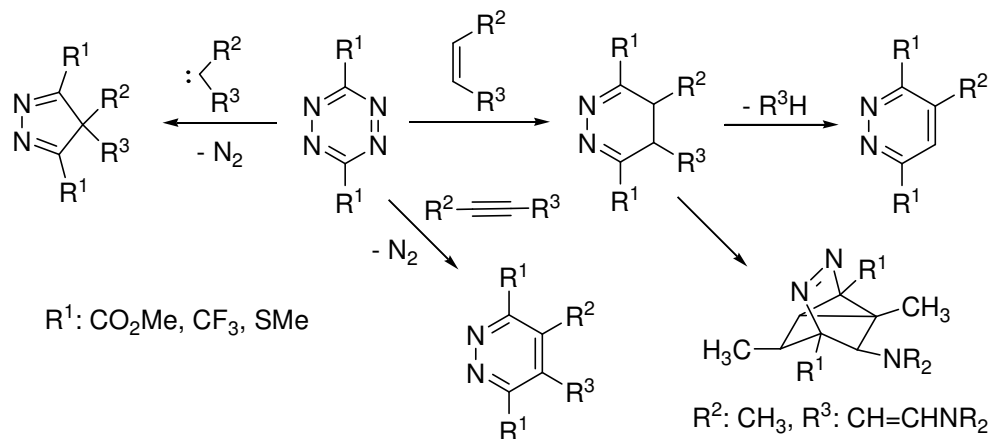
A következő három alfejezetben az 1,2,4,5-tetrazinokra jellemző reakciók közül a legfontosabbakat: a cikloaddíciós, az addíciós és a nukleofil szubsztitúciós reakciókat tárgyalom.

### 2.4.1. Cikloaddíciós reakciók

A tetrazinok alacsony energiájú LUMO pályáik következtében diénreagensként alkalmazhatók fordított elektronigényű Diels-Alder reakcióban.<sup>54,55</sup> Elektrondús olefinekkel (pl. énaminek, enoléterek) és acetilénszármazékokkal reagáltatva nitrogén kilépése mellett a megfelelő piridazinszármazékok keletkeznek (17. ábra).<sup>56</sup> A reakciót a tetraszubsztituált piridazinszármazékok előállítása mellett felhasználták természetes vegyületek szintézisében,<sup>57</sup> továbbá piridazinszármazékok szilárd fázison történő előállítására is.<sup>58</sup> Énaminek reakciójában megfigyelték a kialakuló dihidropiridazin-



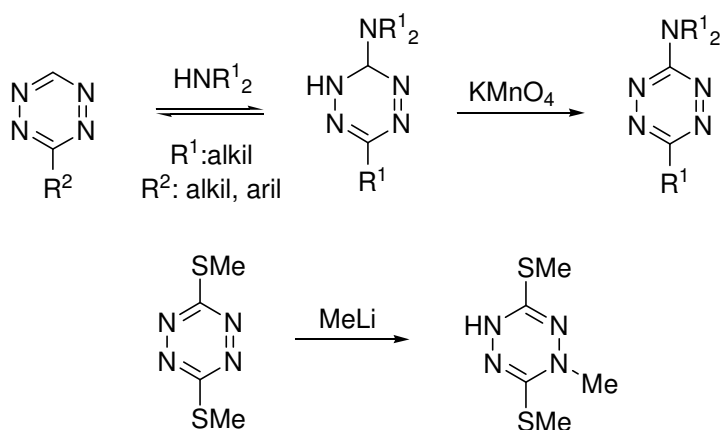
származék újabb Diels-Alder reakcióját is, amely azo-áthidalt vegyület kialakulásához vezetett.<sup>59</sup> Ismertek ezen kívül a tetrazinok elektronban dús karbénekkel kiváltott [4+1]-es cikloaddíciós reakciói is, melyekben nitrogén eliminációja során pirazolszármazékok keletkeznek.



17. ábra. Tetrazinok cikloaddíciós reakciói

#### 2.4.2. Addíciós reakciók

A tetrazinok alacsony energiájú molekulapályáik és elektronhiányos jellegük következtében, készségesen reagálnak nukleofilekkel, melyek támadása általában a 3-as és 6-os pozícióban kedvezményezett. 3-Aril(alkil)-tetrazinokat aminokban  $-40^\circ\text{C}$ -on oldva, majd a feltételezett intermediert  $\text{KMnO}_4$ -tal oxidálva például 6-amino-3-aryl(alkil) tetrazinokat állítottak elő jó termeléssel (18. ábra).<sup>60</sup> Érdekes és egyedülálló reakciót figyeltek meg 3,6-bisz-metiltio-tetrazint metil-lítiummal reagáltatva.<sup>61</sup> Itt szintén addíció játszódik le, azonban a szén nukleofil támadása nem a tetrazingyűrű szénatomján, hanem az egyik gyűrű nitrogénen történik, úgynevezett azofil addíciós terméket eredményezve. Az átalakításra elszórtan található néhány példa az irodalomban,<sup>62</sup> de sem szisztematikus vizsgálatára, sem az egyedi átalakulás magyarázatára nem akadtunk rá.

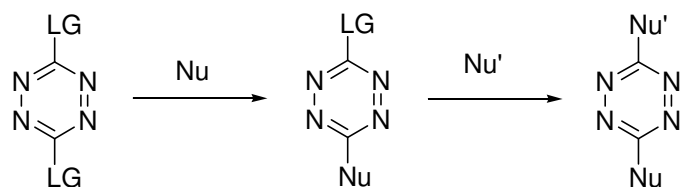


18. ábra. Nukleofil addíciós reakciók tetrazinokon

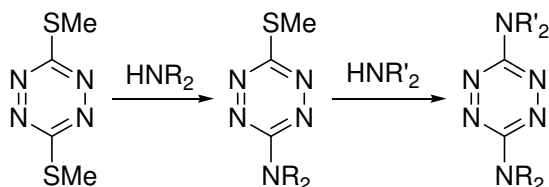
### 2.4.3. Szubsztitúciós reakciók

Amennyiben a tetrazingyűrű 3-as vagy 6-os helyzetben távozócsoportot tartalmaz, úgy a nukleofil reagens addícióját követően keletkező intermedier a távozócsoport kilépésével stabilizálódhat és összességében nukleofil szubsztitúciós reakció váltható ki. Leggyakrabban halogén, metiltio-, szulfonil-, szulfoxid-, és pirazolilcsoportok szerepelnek távozócsoportként, míg reagensként elsősorban a heteroatomos N-, O- és S-nukleofilek használata terjedt el. A nemkötő elektronpárja révén  $\pi$ -elektronküldő sajátságú nukleofilek beépülése csökkenti a tetrazingyűrű elektronhiányos jellegét, ami oda vezet, hogy a második szubsztitúciós lépés kevésbé készségesen játszódik le, azaz a két távozócsoportot tartalmazó vegyületeken általában lehetőség van a lépésenkénti szelektív reakció kiváltására (19. ábra). Az irodalomban elsőként bisz(alkiltio)-tetrazinok szubsztitúciós reakcióiról számoltak be.<sup>63</sup> Aminokkal kiváltott átalakításokban 3-amino-6-alkiltio-tetrazinokat állítottak elő,<sup>52</sup> melyek el nem reagált metiltio csoportjai is lecserélhetőek voltak további amin hatására (19. ábra).<sup>64</sup>

A bisz(alkiltio)-tetrazinokhoz hasonló reaktivitást mutató 3,6-bisz(3',5'-dimetilpirazol-1'-il)-tetrazin (**14**) előnye az előbbi vegyületekkel szemben, hogy könnyebben, olcsóbban és jobb termeléssel állítható elő. N-, és O-nukleofilekkel szubsztitúciós reakcióban az egyik, vagy mindkét pirazolilcsoportja lecserélhető.<sup>65</sup> Amin szubsztituensek esetén a második pirazolilcsoport cseréje erélyesebb körülményeket igényel.

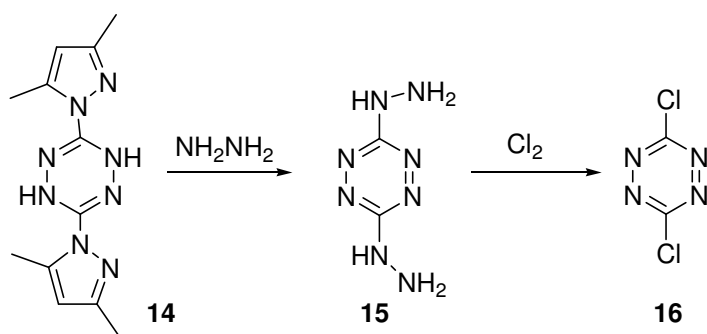


LG: halogén, SR, SOR, SO<sub>2</sub>R, dimetilpirazolil  
 Nu: amin, alkohol, tiol, lágy C-nukleofil



19. ábra. Nukleofil szubsztitúciós reakciók tetrazinokon

Amin reagensként hidrazin-hidrátot alkalmazva egy vagy két hidrazinocsoport is beépíthető a molekulába, a pirazolilcsoportok helyére. Az így előállított 3,6-dihidrazino-tetrazin (**15**) jelentősége abban rejlik, hogy belőle klórgáz segítségével egyszerű reakciókban 3,6-diklórtetrazinhoz (**16**) juthatunk.<sup>53</sup>



20. ábra. 3,6-diklórtetrazin előállítása

A halotetrazinokon kiváltott nukleofil szubsztitúciós reakciókban a halogéncsoport N-, C-, O-, és S-nukleofilekkel könnyebben cserélhető, mint más távozócsoportok esetén.<sup>66</sup> 3,6-diklórtetrazinból ekvivalens mennyiségű amin hozzáadásával szelektív szubsztitúcióban 3-amino-6-klór-1,2,4,5-tetrazinok állíthatók elő jó termeléssel,<sup>67</sup> ami arra utal, hogy az amin szubsztituens jelenléte e távozócsoport esetében is jelentősen lecsökkenti a második nukleofil szubsztitúciós lépés sebességét.

Feltétlenül említést érdemel, hogy a tetrazinszármazékokon szén-nukleofillel kiváltott szubsztitúciós reakciók száma elenyésző. Az irodalomban elszórt példák találhatóak malonsav-származékokból generált nukleofilekkel,<sup>52,68</sup> valamint cianidionnal kiváltott átalakításokra.<sup>69</sup>

### 3. SAJÁT VIZSGÁLATOK

Kutatásaink során fémorganikus reagensek és katalizátorok alkalmazási lehetőségeit vizsgáltuk a heterociklusos kémiában. Vizsgálataink három fő témakör köré fűzhetőek fel.

- Behatóan vizsgáltuk diarilacetilének palládiumkatalizált előállításának lehetőségeit.
- Kutattuk benzofurán-származékok és analóg rendszerek előállítási lehetőségeit, elsősorban a korábban szintetizált acetilénszármazékokra építve.
- Behatóan vizsgáltuk tetrazinszármazékok különböző nukleofilekkel kiváltott átalakulásait.

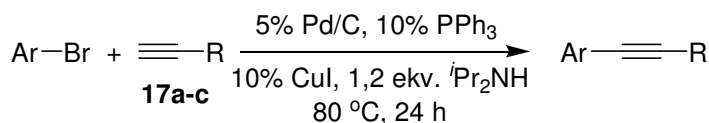
Az alábbiakban eredményeinket e három tématerület köré csoportosítva mutatom be.

#### ***3.1. Sonogashira kapcsolat – metodika-fejlesztés és alkalmazások***

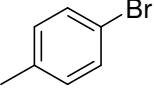
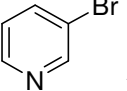
Aromás halogenidek és acetilénszármazékok palládiumkatalizált reakciója, az úgynevezett Sonogashira kapcsolása a felfedezése óta eltelt időszakban a szintetikus vegyészek eszköztárának fontos eszközévé vált. A Sonogashira kapcsolat tanulmányozásába egy ipari megbízás révén kapcsolódtunk be és a téma érdekessége folytán azóta sem szakadtunk el a területtől. Vizsgálataink két fő problémakört érintenek: i) hogyan tehetjük hatékonyabbá a Sonogashira kapcsolatban alkalmazott katalizátorokat; és ii) kifejleszthető-e olyan eljárás, amelyben két aromás halogenid és egy „rejtett” acetilénmolekula kapcsolásával megvalósítható diarilacetilének moduláris szintézise? Az első kérdéskörben elsősorban immobilizált katalizátorok alkalmazhatóságát vizsgáltuk Sonogashira kapcsolatban. A második témakörben az egyik oldalon védett acetilénszármazékokból és aromás halogenidekből kiinduló diarilacetilén szintézis lehetőségét vizsgáltuk.

### 3.1.1. Sonogashira kapcsolás immobilizált katalizátorral

A Sonogashira kapcsolásban alkalmazott palládiumkatalizátor hatékonysága növelésének egy lehetséges módja a katalizátor immobilizálása. Az így megkötött katalizátor elvben kiszűrhető a reakcióelegyből és újrahasználható, ami részben a termék fémszennyezését csökkenti, részben a folyamat gazdaságosságát növeli. Részletesen vizsgáltuk különböző aromás halogenidek és acetilénszármazékok kapcsolását csontszénre leválasztott palládium, mint katalizátor jelenlétében. Elsőként az alkalmazott oldószernek a kapcsolási reakció hatékonyságára kifejtett hatását vizsgáltuk. A modellvegyületekként választott 4-brómtoluol (**18a**) és 3-brómpiridin (**18b**), valamint különböző alifás acetilénszármazékok kapcsolását különböző polaritású oldószerekben elvégezve változó eredményeket kaptunk (1. táblázat). 3-Brómpiridin (**18b**) esetében általában közel teljes konverziót értünk el, míg a 4-brómtoluollal (**18a**) végzett reakciókban a közeg polaritásának növelésével általában kedvezőbb eredményeket kaptunk. További vizsgálatainkhoz az optimálisnak tekintett 5% víztartalmú dimetil-acetamidot (DMA) használtuk.



**17a:** R=C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH; **17b:** R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **17c:** R=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH

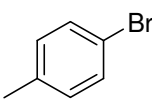
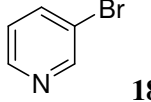
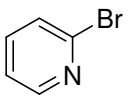
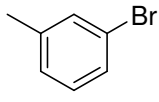
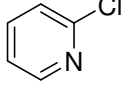
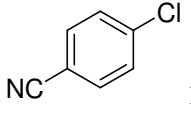
Ar-X	alkin	toluol	dioxán	aq. dioxán	DMA	aq. DMA	H <sub>2</sub> O
 <b>18a</b>	<b>17a</b>	74	20	44	85	84	69
	<b>17b</b>	16	13	39	73	71	37
	<b>17c</b>	4	6	34	76	100	98
 <b>18b</b>	<b>17a</b>	100	99	100	86	100	96
	<b>17b</b>	100	53	93	90	84	54
	<b>17c</b>	46	15	97	100	92	92

**1. táblázat.** A Pd/C katalizált Sonogashira kapcsolás hatékonyságának oldószerfüggése.

Az arilacetilének preparatív méretű szintézisét DMA/víz 20:1 oldószer-elegyben 5% Pd/C-et, 10% PPh<sub>3</sub>-t, 10% réz(I)-jodidot használva végeztük diizopropilamin (DIPA) bázis jelenlétében. Aril-halogenidként 2-brómpiridin (**18c**) és 3-brómpiridin (**18b**), 2-klórpíridin (**18e**), 3-brómtoluol (**18d**), 4-brómtoluol (**18a**) és 4-klór-benzonitril (**18f**), terminális acetilénként 3-butin-1-ol (**17a**), 1-hexin (**17b**) és 2-metil-3-butin-2-ol (**17c**)

szerepelt. A 2. táblázatban összefoglalt adatok alapján megállapítható, hogy bróm-, és klórpíridinek esetén, az előkísérletekhez hasonlóan, magas konverzió érhető el a Sonogashira kapcsolásban és a termékeket jó hozammal izoláltuk oszlopkromatográfiás tisztítás után.<sup>70</sup>

Elektronban gazdagabb aromás brómvegyületeken is sikerült Sonogashira kapcsolást kiváltanunk DMA/víz elegyet használva oldószerként. A brómtoluol-származékok (**18a,d**) esetében a teljes konverzió eléréséhez szükség volt további acetilén hozzáadására, mivel ezeken a vegyületeken a palládium oxidatív addíciója és ezáltal maga a kapcsolás is lassabb, ami lehetővé teszi az acetilénszármazékok rézkatalizált dimerizációját a megfelelő butadiint eredményezve. E mellékreakció miatt 24 óra elteltével további 0,6 ekvivalens terminális acetilént adtunk a reakcióelegyhez. A kapcsolt nyertermékeket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk és közepes termeléssel izoláltuk a megfelelő arilacetiléneket.

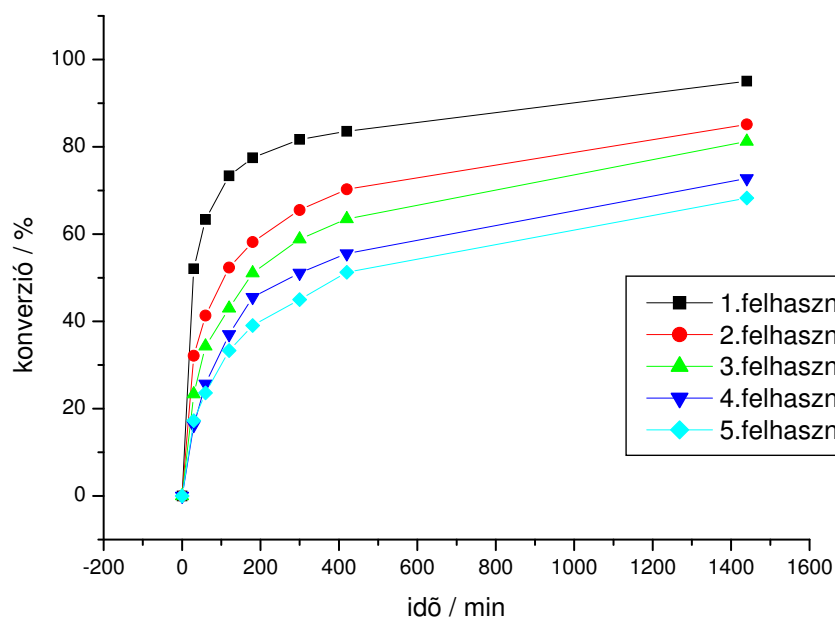
ArX	alkin	termék (hozam) %	ArX	alkin	termék (hozam) %
 <b>18a</b>	<b>17a</b>	<b>19a</b> (46)	 <b>18b</b>	<b>17a</b>	<b>19d</b> (77)
	<b>17b</b>	<b>19b</b> (31)		<b>17b</b>	<b>19e</b> (81)
	<b>17c</b>	<b>19c</b> (51)		<b>17c</b>	<b>19f</b> (69)
 <b>18c</b>	<b>17a</b>	<b>19g</b> (58)	 <b>18d</b>	<b>17a</b>	<b>19j</b> (44)
	<b>17b</b>	<b>19h</b> (62)		<b>17b</b>	<b>19k</b> (26)
	<b>17c</b>	<b>19i</b> (65)		<b>17c</b>	<b>19l</b> (48)
 <b>18e</b>	<b>17a</b>	<b>19g</b> (54)	 <b>18f</b>	<b>17b</b>	42% konverzió
	<b>17c</b>	<b>19i</b> (51)			

2. táblázat. Arilacetilének előállítás Pd/C katalizátor alkalmazásával

A 4-klór-benzonitrillel elvégzett kísérletek azt mutatják, hogy a DMA/víz reakcióközeg csak korlátozottan alkalmas a kapcsolási reakció végrehajtására. Gázkromatográfiás vizsgálatok alapján 42%-os átalakulás érhető el a reakcióban 36 óra reakcióidő után, és GC/MS méréssel igazolható a várt termék jelenléte, amelyet azonban a reakcióelegyből nem izoláltunk.

A Pd/C-katalizátor alkalmazhatóságának bemutatása után a katalizátor újrahasznosíthatóságát vizsgáltuk. Modellreakcióként 2-brómpíridin és 2-metil-3-butin-2-ol reakcióját vizsgáltuk DMA-ban, 5 mol% Pd/C, 10 mol% CuI, 10 mol% PPh<sub>3</sub> és 1.3

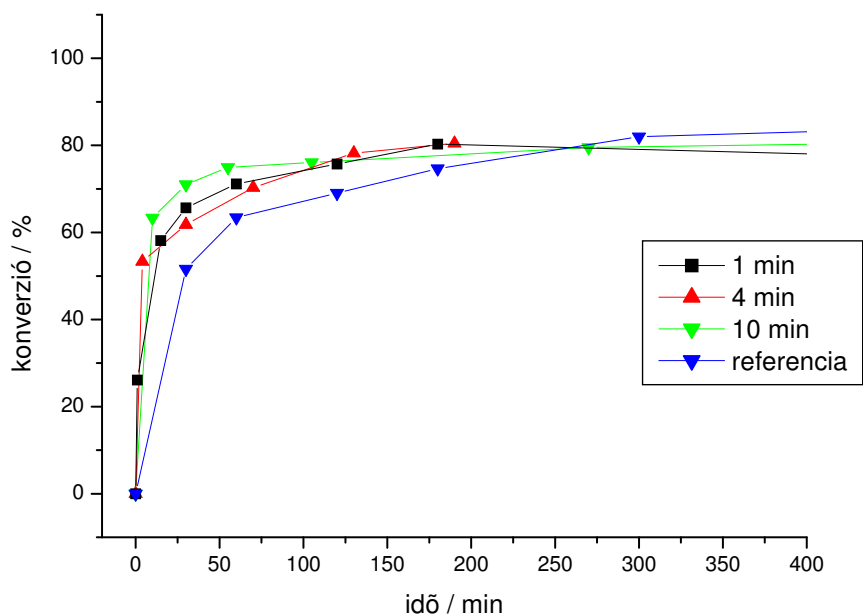
ekvivalens DIPA reaktánsok alkalmazása mellett 80°C-on. A reakciót gázkromatográfiásan követtük. 24 óra reakcióidő után a Pd/C katalizátort hűtés után szűrtük, desztillált vízzel, acetonnal, végül diklórmetánnal mostuk, majd 100°C-on szárítottuk.<sup>71</sup> Ezután a katalizátort újra felhasználtuk az első reakcióval megegyező arányban alkalmazva a reaktánsokat. A ciklust összesen még négyszer ismételtük meg, és a kapott eredményeket a 1. grafikon foglalja össze.



**1. grafikon.** Pd/C katalizátorok újrafelhasználhatóságának vizsgálata 2-brómpiridin és 2-metil-3-butin-2-ol reakciójában

A katalizátor aktivitásának csökkenése feltehetően a heterogén palládiumkatalizátor jelenlétében vezetett átalakítás heterogén-, vagy homogénkatalitikus jellegével függ össze, ami folyamatos vita tárgyát képezi a szakirodalomban.<sup>71,72</sup> Arra a kérdésre, hogy a csontszénre leválasztott palládium homogén vagy heterogén katalizátorként működik, a reakcióelegy két fázisának a reakció kezdetén, melegen történő szétválasztásával próbáltunk választ kapni.<sup>73</sup> Amennyiben a reakció során a hordozó felületéről a palládiumkatalizátor beoldódik az oldatfázisba, úgy azt várhatjuk, hogy a szilárd fázis eltávolítása után az oldatfázis katalitikus aktivitása megmarad. 2-Brómpiridin és 2-metil-3-butin-2-ol reakcióját 5% Pd/C, 10% PPh<sub>3</sub>, és 10% CuI alkalmazása mellett DMA-ban, argon atmoszféra alatt vizsgáltuk. A reakcióelegyeket 80°C-os olajfürdőbe helyeztük, majd 1, 4, és 10 perc után inert körülmények között, kanül segítségével egy 80°C-os olajfürdőbe helyezett Schlenk edénybe szűrtük. Az így kapott homogén

reakcióelegyekekből ezután bizonyos időközönként mintákat vettünk és ezek összetételét gázkromatográfiásan vizsgáltuk. Az eredmények a 2. grafikonon láthatók.

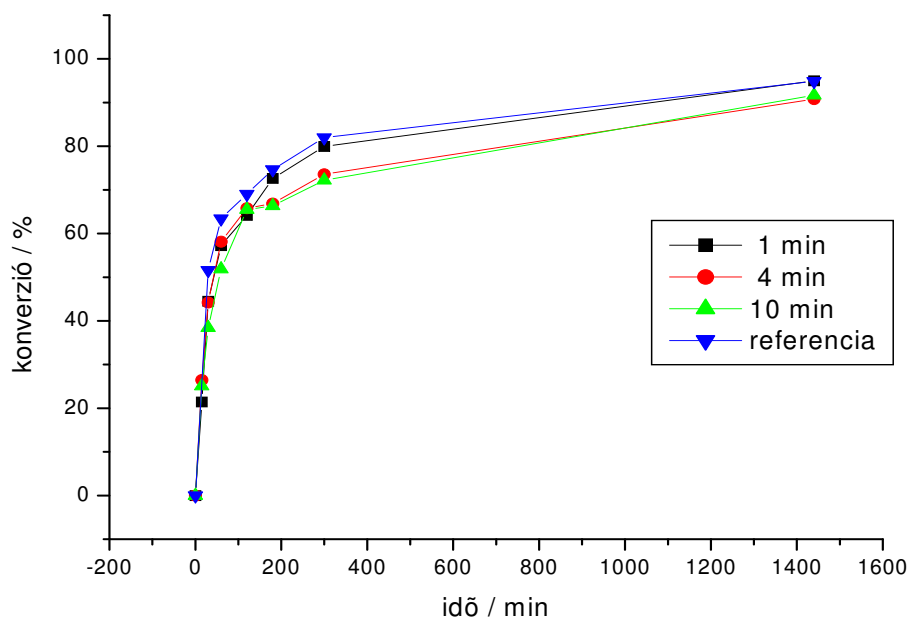


**2. grafikon.** 1., 4., és 10. perc után szétválasztott reakciók oldatfázisában továbbjátszódó reakciók konverziói 2-brómpiridin és 2-metil-3-butin-2-ol reakciójában

A kísérletek alapján megállapítható, hogy a reakció a katalizátor elválasztása után az oldatfázisban továbbmegy. Ez csak úgy lehetséges, hogy a hordozóról palládium oldódik le a reakció során, és homogén katalizátorként működik az oldatban. A görbék lefutása alapján elmondható, hogy a homogén reakciók a kezdeti szakaszban gyorsabbak, mint a szét nem választott referencia esetében, de a reakció végén azonos konverziót érnek el minden esetben. A csontszen hordozó jelenlétében lassabban lejátszódó kapcsolási reakció feltételezhetően adszorpciós folyamatok következménye.

Az előzőekben elválasztott Pd/C katalizátorokat desztillált vízzel, acetonnal végül diklórmetánnal mostuk, majd 100°C-on szárítottuk. Az így nyert katalizátorok reaktivitását megvizsgáltuk az előző reakcióban, azonos arányban alkalmazott reaktánsok mellett. Az eredményeket a 3. grafikon mutatja. Az 1, 4 és 10 percen elválasztott katalizátorokkal elvégzett reakciók lefutása közel azonos és a referenciához képest is csak kis mértékben csökkent az aktivitásuk. A legjobb konverziót a három vizsgált minta közül az 1. percen szétválasztott katalizátorral értük el, amelynek aktivitása a leginkább megközelíti a kiindulási katalizátorét. Az elválasztott katalizátorok viszonylag magas aktivitása csak kis mennyiségű palládium leoldódására utal.





**3. grafikon.** Az 1., 4., és 10. percben szétválasztott Pd/C katalizátorok újrafelhasználása 2-brómpiridin és 2-metil-3-butin-2-ol reakciójában

A heterogenitás vizsgálatára irányuló kísérleteinkben bizonyítottuk, hogy az alkalmazott Pd/C felületéről a reakció kezdetén palládiumrészecskék oldódnak le és homogén katalizátorként végzik a kapcsolási reakciót. Kimutattuk továbbá, hogy csak kis mennyiségű palládium távozik a hordozóról, mivel a reakcióelegyből kiszűrt katalizátor aktivitása újabb felhasználás során csak kis mértékben csökkent a kiindulási értékhez képest. Tehát a Pd/C Sonogashira reakcióban a homogén katalizátor forrásaként szolgál. Az újrahasznált katalizátor aktivitásának csökkenése a hordozó felületén levő palládiumklaszterek méretének reakcióról-reakcióra való növekedésével magyarázható.

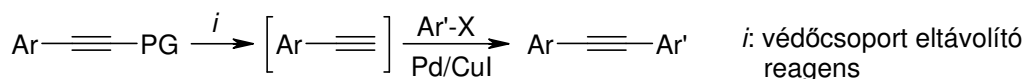
*Eljárást dolgoztunk ki aromás brómvegyületek Pd/C-katalizált Sonogashira kapcsolására. Vizsgáltuk a folyamat mechanizmusát és megmutattuk, hogy a palládium nem a hordozó felületén, hanem az oldatfázisban fejt ki katalitikus aktivitását. A katalizátor újrahasznosíthatóságát vizsgálva megállapítottuk, hogy az újrahasznosítás általában aktivitáscsökkenéssel jár együtt.*

### 3.1.2. Acetilénszármazékok moduláris szintézise

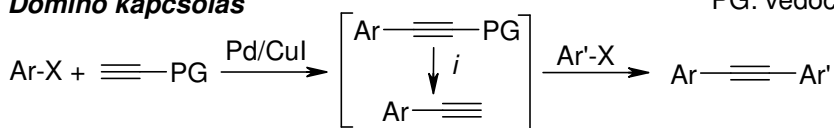
Az aromás halogénszármazékok és arilacetilének Sonogashira kapcsolásában előállítható diarilacetilének mind szintetikus, mind anyagtudományi szempontból fontos

vegyületek. Széleskörű előállításuk egyik komoly korlátja a megfelelő arilacetilén-származékok korlátozott hozzáférhetősége, ami elsősorban instabilitásukra vezethető vissza. Célunk olyan eljárások kifejlesztése volt, amelyek könnyen hozzáférhető építőelemekből, egyszerűen kivitelezhető folyamatokban adják a kívánt diarilacetilén-származékokat. E célt aromás halogenidek és védett acetilén szekvenciális és dominó kapcsolásában kívántuk elérni.

#### Szekvenciális kapcsolás



#### Dominó kapcsolás



*i*: védőcsoport eltávolító reagens  
PG: védőcsoport

21. ábra. Diarilacetilének aril-halogenidekből kiinduló előállítási lehetőségei

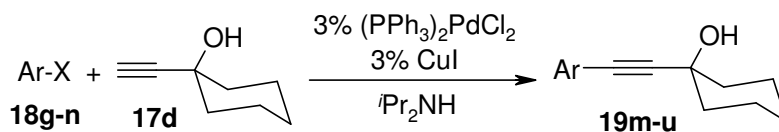
A két lehetséges eljárást a 21. ábra mutatja be. A **szekvenciális kapcsolás** kiindulási anyaga egy szabad végén védett arilacetilén, melyet egy aril-halogeniddel reagáltatunk a védőcsoport eltávolítására alkalmas reagens és a Sonogashira kapcsoláshoz szükséges katalizátorrendszer jelenlétében. Így a felszabaduló arilacetilén közvetlenül továbbalakul a kívánt diarilacetilénné.

A **dominó kapcsolás**ban a védett arilacetilén-származék előállítását is egy reakcióedényben végezzük el a további folyamatokkal. Így az első aril-halogenid és az egyik oldalán védett acetilén kapcsolását követően a védőcsoport eltávolításához szükséges reagenst és a második aril-halogenidet egyszerre adjuk a reakcióelegyhez, és így egy „egy üst” (one-pot) eljárás keretében két Sonogashira kapcsolást és egy védőcsoport eltávolítást is végrehajtunk.

### 3.1.2.1. Szekvenciális Sonogashira kapcsolás

Az irodalmi bevezetőben említettük, hogy koreai kutatók sikerrel valósították meg az aril-halogenidek és 2-metil-3-butin-2-ol kapcsolásában nyerhető arilbutinolszármazékokon az acetilént védő acetonrészlet eltávolítását és egy aromás halogénvegyülettel való Sonogashira kapcsolást egy reakcióedényben (szekvenciális kapcsolás). Célul tűztük ki, hogy vizsgáljuk ezen átalakítás kiterjeszhetőségét a rokon szerkezetű ariletinil-ciklohexanol származékokra (**19m-u**). A kiindulási anyagok

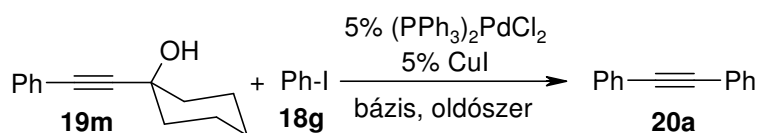
szintézisét aromás halogénszármazékok (**18g-n**) és 1-etinil-ciklohexanol (**17d**) Sonogashira kapcsolásában, jó hozammal valósítottuk meg (3. táblázat)



ArX	termék	hozam (%)
jódbenzol ( <b>18g</b> )	<b>19m</b>	99
4-jódanizol ( <b>18h</b> )	<b>19n</b>	91
2-brómnaftalin ( <b>18i</b> )	<b>19o</b>	87
3-brómpiridin ( <b>18b</b> )	<b>19p</b>	75
2-flór-jódbenzol ( <b>18j</b> )	<b>19q</b>	99
4-jód-acetofenon ( <b>18k</b> )	<b>19r</b>	98
4-jód-anilin ( <b>18l</b> )	<b>19s</b>	93
2-brómtiofén ( <b>18m</b> )	<b>19t</b>	85
2-bróm-jódbenzol ( <b>18n</b> )	<b>19u</b>	97

**3. táblázat.** 1-Ariletinil-ciklohexanolok (**19m-u**) előállítása Sonogashira kapcsolásban

A szekvenciális kapcsolás vizsgálatokor első feladatunk az optimális oldószer-bázis pár meghatározása volt. Ezt 1-feniletinil-ciklohexanol (**19m**) és jódbenzol (**18g**) reakcióját vizsgálva határoztuk meg (4. táblázat). Oldószerként diizopropilamint (DIPA) és toluolt használtunk. A kálium-hidroxid jelenlétében vezetett reakciókban 1 óra elteltével teljes konverziót és kiváló szelektivitás értünk el mindkét esetben. Hasonló volt a helyzet cézium-karbonát alkalmazásakor, bár itt a reakcióidők hosszabbak lettek. Amennyiben nátrium-hidridet használtunk bázisként, úgy a folyamat szelektivitása romlott le, melléktermékként *cisz*-sztilbén keletkezését észleltük. Bárium-hidroxid bázis használatakor a reakcióelegyekben a kiindulási anyagok mellett kizárólag bomlástermékek jelenlétét tudtuk kimutatni. Az oldószer polaritásának a kísérletek tanúsága szerint nincs számottevő hatása a reakció hatékonyságára. Az elvégzett vizsgálatok eredményei alapján választásunk a DIPA-KOH rendszerre esett, ugyanis a diizopropilamin a Sonogashira kapcsolat szempontjából általában kedvezőbb oldószernek bizonyult. A vizsgálatok következő fázisában az ariletinil-ciklohexanol származékokból kiinduló szekvenciális kapcsolás szintetikus alkalmazhatóságát vizsgáltuk.



oldószer	bázis	konverzió	idő (h)
DIPA	KOH	100%	1
toluol	KOH	100%	1
DIPA	NaH	100% <sup>b</sup>	1
toluol	NaH	100% <sup>c</sup>	3.5
DIPA	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100%	3
toluol	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100%	4.5
DIPA	Ba(OH) <sub>2</sub>	35% <sup>d</sup>	3
toluol	Ba(OH) <sub>2</sub>	100% <sup>d</sup>	3

<sup>a</sup> A reakciókat 80 °C-os olajfürdőben végeztük, a konverziót és a termékösszetételt GC-MS analízissel állapítottuk meg.

<sup>b</sup> 10% Z-sztilbent tartalmaz melléktermékként

<sup>c</sup> 25% Z-sztilbent tartalmaz melléktermékként

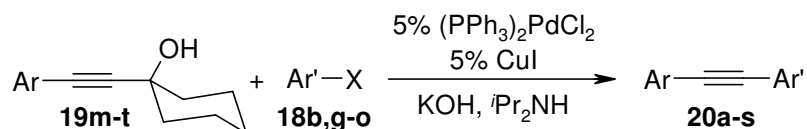
<sup>d</sup> számottevő bomlást észleltünk

**4. táblázat.** 1-Feniletinil-ciklohexanol és jódbenzol szekvenciális kapcsolásának hatékonysága különböző oldószerek és bázisok jelenlétében.

Különböző 1-ariletinil-ciklohexanol-származékok (**19m-t**) és aromás halogenidek (**18b,g-o**) szekvenciális Sonogashira kapcsolását vizsgáltuk. Mivel a vizsgált reagens párosítások közül több esetben is ugyanaz a termék keletkezik, ezért lehetőségünk volt az aromás csoportok beépítési sorrendjének a kapcsolás hatékonyságára gyakorolt hatását is tanulmányozni. Az 5. táblázatban bemutatott eredményeinkből az alábbi következtetések vonhatóak le. Amennyiben az aromás részletek valamelyike elektronban gazdag (pl. 4-anizil, vagy 4-aminofenil csoport), akkor a kapcsolás sorrendje jelentősen befolyásolja a hozamot. Az elektronban dúsabb arilcsoportot hordozó etinil-ciklohexanol-származék és az elektronban szegényebb aromás halogenid kapcsolása rendre jobb hozammal adta a kívánt terméket, mint a fordított esetben. (v.ö. 5-6, 8-9, 10-11, 12-13, 16-17 és 31-32 sorok). A különböző célvegyületeket általában jó hozamban nyertük. Ez alól kivételt az olyan diarilacetilén-származékok jelentenek, amelyekben mindkét arilcsoport elektronban gazdag (pl. **20d**, **20h**).

Brómbenzol (**18o**) alkalmazásakor általában a jódbenzolos reakciókhoz hasonló hozamokat kaptunk (v.ö. 1-2, 27-28 sorok). Kivételt csak azok az esetek képeztek, amikor a másik arilrészlet elektronban gazdag (pl. 5-6 sor). Az itt észlelt csökkent hozamok oka feltehetőleg a meghosszabbodott reakcióidő miatt előtérbe kerülő bomlásban keresendő.

Semleges és elektronban szegény aril-bromidok és jodidok kapcsolási reakciói általában hatékonyak voltak. Öt-, és hattagú heteroaromás rendszerek beépítésére szintén alkalmas a reakció és az aril-halogeniden jelenlevő *orto*-helyzetű szubsztituens jelenléte sem vezetett a hozam csökkenéséhez.



sor-szám	19	Ar'X	termék	hozam (%)	sor-szám	19	Ar'X	termék	hozam (%)
1	19m	18g	20a	76	17	19t	18h	20i	49
2	19m	18o	20a	73	18	19o	18g	20j	70
3	19m	18b	20b	73	19	19o	18i	20k	69
4	19p	18g	20b	95	20	19o	18b	20l	61
5	19n	18g	20c	70	21	19p	18i	20l	63
6	19n	18o	20c	54	22	19o	18j	20m	83
7	19n	18h	20d	30	23	19q	18i	20m	67
8	19n	18i	20e	87	24	19p	18b	20n	72
9	19o	18h	20e	57	25	19q	18b	20o	74
10	19n	18b	20f	82	26	19p	18j	20o	66
11	19p	18h	20f	47	27	19q	18g	20p	71
12	19n	18j	20g	84	28	19q	18o	20p	69
13	19q	18h	20g	27	29	19q	18j	20q	82
14	19n	18l	20h	31	30	19r	18g	20r	77
15	19s	18h	20h	33	31	19n	18k	20s	78
16	19n	18m	20i	67	32	19r	18h	20s	33

5. táblázat. 1-Ariletinil-ciklohexanol-származékok és aril-halogenidek szekvenciális kapcsolása.

*Eljárást dolgoztunk ki diarilacetilének aril-halogenidekből és 1-ariletinil-ciklohexanolból kiinduló előállítására szekvenciális Sonogashira kapcsolásban. Vizsgáltuk a kapcsolási sorrend hatását a reakció hozamára és megállapítottuk, hogy a legjobb eredményt abban az esetben lehet elérni, amikor az elektronban gazdagabb aril-halogenidet az ariletinil-ciklohexanol reagens hordozza.*

### 3.1.2.2. Dominó Sonogashira kapcsolás

A különböző védett acetilénszármazékokkal kiváltott szekvenciális Sonogashira kapcsolások sikerén felbuzdulva célul tűztük ki, hogy az általunk kidolgozott eljárásokat továbbfejlesszük és a védett arilacetilének szintézisét is a többi lépéssel egy reakcióedényben hajtsuk végre. A dominó Sonogashira kapcsolási eredményeinket a két alkalmazott acetilénszármazék mentén taglalva mutatom be.

#### *Dominó Sonogashira kapcsolások 2-metil-3-butin-2-ol felhasználásával*

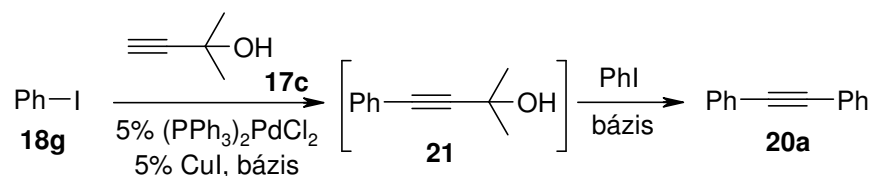
Az acetilén és aceton addíciós reakciójában keletkező 2-metil-3-butin-2-ol acetilénforrásként való felhasználására több példa is ismert az irodalomban.<sup>31-34</sup> Alkalmazásának előnye a védetlen acetilén részlet reaktivitása és a reagens gazdaságossága, míg az aceton védőcsoport eltávolításához szükséges magas hőmérséklet és erős bázis esetenként gátat szab felhasználásának. Mint a bevezetőben már említettem, Chow és munkatársai sikeresen alkalmazták e vegyület arilszármazékait arilacetilén ekvivalensként Sonogashira kapcsolásban. Célunk olyan eljárás kidolgozása volt, amelyben aril-halogenidekből és metil-butinolból kiindulva a megfelelő diarilacetilént kapjuk az intermedierek izolálása nélkül.<sup>74</sup>

A reakciókörülmények optimálását jódbenzol (**18g**) és metil-butinol (**17c**) reakcióján végeztük el. Az alkalmazott eljárás hatékonyságát a különböző vizsgált körülmények között a 6. táblázatban tüntettem fel.

Az első, **21** köztiterméket eredményező kapcsolás általában készségesen lejátszódott, ám az aceton eltávolításának és a második kapcsolásnak a hatékonysága erősen függött az alkalmazott körülményektől. A leghatékonyabbnak a toluol-nátrium-hidrid és a diizopropilamin-kálium-hidroxid rendszerek bizonyultak. Érdekességként megemlítem, hogy a butanol-kálium-karbonát rendszerben az első lépésben keletkező fenil-butinol karbopalladálásán keresztül difenilbuténol-származék keletkezik. Ilyen típusú termék keletkezését korábban nem észleltük.

Az optimális reakciókörülmények meghatározása után az eljárás szintetikus alkalmazhatóságát vizsgáltuk. Különböző aril-halogenideket (**18b,g,h,p,q**) reagáltattunk 2-metil-3-butin-2-ollal (**17c**) és az intermedierekből az acetonrészletet *in situ* eltávolítva, egy újabb aril-halogeniddel végrehajtott kapcsolást követően, a várt diarilacetilénekhez jutottunk (7. táblázat). Kísérleteink során mindkét kifejlesztett reakciókörülményt vizsgáltuk. Az *A eljárásnál* diizopropilaminban dolgoztunk 70 °C-on, 5 mol%

PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> és CuI jelenlétében<sup>75</sup> és a második lépésben 8 ekvivalens KOH-ot és további 5 mol% katalizátort adtunk a rendszerhez.



oldószer	bázis	hasznos konverzió <sup>a</sup>
<i>n</i> -butanol	KOH	78%
<i>n</i> -butanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0% <sup>b</sup>
<i>izo</i> -propanol	KOH	49%
DMSO	KOH	85%
DMSO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0%
DMSO	DIPA	0%
aq. DMA <sup>c</sup>	NaOH	0% <sup>d</sup>
aq. DMA <sup>c</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0%
DIPA	KOH	100%
toluol	NaH <sup>e</sup>	100%

<sup>a</sup> 24 óra kevertetés után 110 °C-os olajfürdőben, GC elemzés alapján

<sup>b</sup> 4,4-Difenil-2-metil-3-butén-2-ol keletkezett 74%-ban.<sup>76</sup>

<sup>c</sup> DMA-H<sub>2</sub>O 20:1 arányú elegyében

<sup>d</sup> Az első kapcsolás sem játszódik le

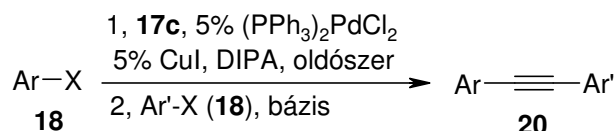
<sup>e</sup> 1.2 ekv. DIPA-t adtunk a reakcióelegyhez

**6. táblázat.** Az alkalmazott oldószer és bázis hatása jódbenzol (**18g**) és 2-metil-3-butin-2-ol (**17c**) dominó kapcsolásának hatékonyságára

A *B eljárásnál* toluolban dolgoztunk, 2.8 mol% PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> és CuI katalizátorok, valamint 1.2 ekvivalens diizopropilamin bázis jelenlétében, 80°C-on. Az első kapcsolás végeztével 2 ekvivalens NaH-et adtunk a reakcióelegyhez és a másik aril-halogenid hozzáadását követően 110 °C-on kevertettük a reakcióelegyet (*N.B.* nem kellett újabb katalizátort adni a reakcióelegyhez). A termékeket kromatográfiásan tisztítottuk.

A 7. táblázatban bemutatott hozamok alapján elmondhatjuk, hogy a dominó kapcsolási protokoll hatékony eljárás diarilacetilének előállítására és az egyes termékeket általában legalább az egyik eljárás alapján jó hozamban állítottuk elő. A táblázatban bemutatott adatok ugyanakkor a két eljárás néhány különbözőségére is felhívják a figyelmet. Elektronban gazdag aromás halogenid alkalmazásakor az *A eljárásban* célszerű ezt az első lépésben kapcsolni (v.ö. 2. és 3. sor). A *B eljárás* esetében jóval kisebb különbséget észleltünk. A *B eljárás* alkalmasságát elektronban gazdag aromás

halogenidek kapcsolására jól példázza a 9. sor is. Elektronvonzó helyettesítőket hordozó aromás halogenidek kapcsolásában ugyanakkor az *A eljárás* alkalmazása vezet jobb eredményre. Ennek ékes példája **20zs** előállítása a 20. sorban. A *B eljárás* alkalmazásakor elektronhiányos vegyületeknél szintén fontos a kapcsolási sorrend. Ennek látványos példáját adja a 7-8. illetve 13.-14. sorok összevetése. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a két eljárás jól kiegészíti egymást, és ahol az egyik alkalmazása gyenge hozamot eredményez, ott a másik módszer alkalmazása általában javít a helyzeten.



sorszám	ArX	Ar'X	termék	hozam
1	<b>18g</b>	jódbenzol ( <b>18g</b> )	<b>20a</b>	84 <sup>a,c</sup> , 56 <sup>b</sup>
2	<b>18g</b>	4-jódanizol ( <b>18h</b> )	<b>20c</b>	29 <sup>a</sup> , 57 <sup>b</sup>
3	<b>18h</b>	<b>18g</b>	<b>20c</b>	64 <sup>a</sup> , 68 <sup>b</sup>
4	<b>18g</b>	3-brómpiridin ( <b>18b</b> )	<b>20b</b>	56 <sup>a</sup>
5	<b>18g</b>	3-jódtoluol ( <b>18p</b> )	<b>20t</b>	69 <sup>b</sup>
6	<b>18p</b>	<b>18g</b>	<b>20t</b>	84 <sup>b</sup>
7	<b>18g</b>	2-bróm-klórbenzol ( <b>18q</b> )	<b>20u</b>	38 <sup>a</sup> , 47 <sup>b</sup>
8	<b>18q</b>	<b>18g</b>	<b>20u</b>	71 <sup>b</sup>
9	<b>18h</b>	<b>18h</b>	<b>20d</b>	17 <sup>a</sup> , 66 <sup>b</sup>
10	<b>18h</b>	<b>18b</b>	<b>20f</b>	65 <sup>a</sup>
11	<b>18h</b>	<b>18p</b>	<b>20v</b>	79 <sup>b</sup>
12	<b>18p</b>	<b>18h</b>	<b>20v</b>	66 <sup>b</sup>
13	<b>18h</b>	<b>18q</b>	<b>20w</b>	68 <sup>a</sup> , 41 <sup>b</sup>
14	<b>18q</b>	<b>18h</b>	<b>20w</b>	75 <sup>b</sup>
15	<b>18b</b>	<b>18b</b>	<b>20n</b>	84 <sup>a</sup>
16	<b>18b</b>	<b>18q</b>	<b>20x</b>	62 <sup>a</sup>
17	<b>18p</b>	<b>18p</b>	<b>20y</b>	78 <sup>b</sup>
18	<b>18p</b>	<b>18q</b>	<b>20z</b>	40 <sup>b</sup>
19	<b>18q</b>	<b>18p</b>	<b>20z</b>	59 <sup>b</sup>
20	<b>18q</b>	<b>18q</b>	<b>20zs</b>	67 <sup>a</sup> , 32 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> A eljárás alapján, **20** hozama

<sup>b</sup> B eljárás alapján, **20** hozama

<sup>c</sup> A reakció hasonló hozamot adott mólos méretben vezetve is.

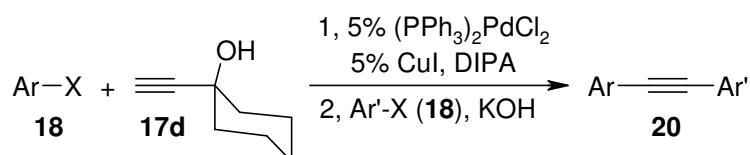
**7. táblázat.** Diarilacetilének előállítása aromás halogenidek és 2-metil-3-butin-2-ol (**17c**) dominó Sonogashira kapcsolásában



### ***Dominó Sonogashira kapcsolások 1-etinil-ciklohexanol felhasználásával***

Miután feltérképeztük az aril-halogenidek és 2-metil-3-butin-2-ol dominó Sonogashira kapcsolásában rejlő lehetőségeket, kíváncsiak voltunk, hogy az acetilénforrás megváltoztatása befolyásolja-e az eljárás hatékonyságát. További vizsgálatainkban ezért a szintén igen gazdaságos 1-etinil-ciklohexanolt (**17d**) használtuk acetilénforrásként. Ezen eljárások annyiban térnek el az előzőekben bemutatottaktól, hogy az acetilénen ciklohexanon védőcsoport található és ezt távolítjuk el a dominó kapcsolása során. Vizsgálataink során a szekvenciális kapcsolásokhoz optimált (4. táblázat) reakciókörülményeket használtuk.

A kiválasztott aril-halogenideket 1,2 ekvivalens 1-etinil-ciklohexanollal (**17d**) reagáltattuk 3% PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> és 3% CuI jelenlétében 80°C-on, argon atmoszféra alatt, diizopropilaminban. Miután az első kapcsolás lezajlott, a reakcióelegyhez hozzáadtuk a másik aril-halogenidet, 4 ekvivalens KOH-ot, valamint további 3% katalizátort. Az elért hozamokat a 8. táblázatban mutatom be. A dominó kapcsolásnál elsősorban azokat az eseteket vizsgáltuk, ahol a szekvenciális kapcsolásnál gyenge hozamot értünk el (lásd 5. táblázat). Két anizilcsoport kapcsolásakor (1. sor) például a szekvenciális kapcsolás során elért 30%-os hozamot 76%-ra javítottuk, ami a 2-metil-3-butin-2-olos eljárásban elért 66%-nál is jobb eredmény. 4-Jódanizol (**18h**) és 4-jódanilin (**18l**) kapcsolásánál is javulást figyeltünk meg (2. és 3. sor), a hozam 33%-ról 47%-ra nőtt.



sorszám	Ar-X	Ar'-X	termék	hozam
1	<b>18h</b>	<b>18h</b>	<b>20d</b>	76%
2	<b>18h</b>	<b>18l</b>	<b>20h</b>	47%
3	<b>18l</b>	<b>18h</b>	<b>20h</b>	40%
4	<b>18h</b>	<b>18k</b>	<b>20s</b>	64%
5	<b>18k</b>	<b>18h</b>	<b>20s</b>	24%
6	<b>18g</b>	<b>18q</b>	<b>20u</b>	86%
7	<b>18q</b>	<b>18g</b>	<b>20u</b>	83%
8	<b>18q</b>	<b>18p</b>	<b>20z</b>	70%
9	<b>18p</b>	<b>18q</b>	<b>20z</b>	43%

**8. táblázat.** Diarilacetilének szintézise 1-etinil-ciklohexanol (**17d**) és aril-halogenidek dominó Sonogashira kapcsolásában

Mikor 4-jód-acetofenonhoz (**18k**) és az elektrondús 4-jódanizolhoz (**18h**) kapcsoltuk az acetilént (4. és 5. sorok), a szekvenciális kapcsolásnál látottak szerint függött a hozam a kapcsolási sorrendtől, viszont az eredmények némileg elmaradtak attól. A továbbiakban azokat az eseteket vizsgáltuk, amikor az alternatív 2-metil-3-butin-2-olos eljárás gyenge hozamot eredményezett. Jódbenzol (**18g**) kapcsolása 2-klór-brómbenzollal (**18q**) korábban a kapcsolási sorrendtől függően 47 illetve 71%-os hozamot eredményezett, míg 1-etinil-ciklohexanollal kivitelezve a kapcsolást a hozam kevésbé függött a kapcsolási sorrendtől, és 83 illetve 86%-ra növekedett. 2-Klór-brómbenzolt (**18q**) kapcsoltuk 3-jódtoluollal (**18p**) is, ahol a metil-butinolhoz hasonlóan változott a kapcsolási sorrenddel a hozam, de az előzőknél magasabb volt.

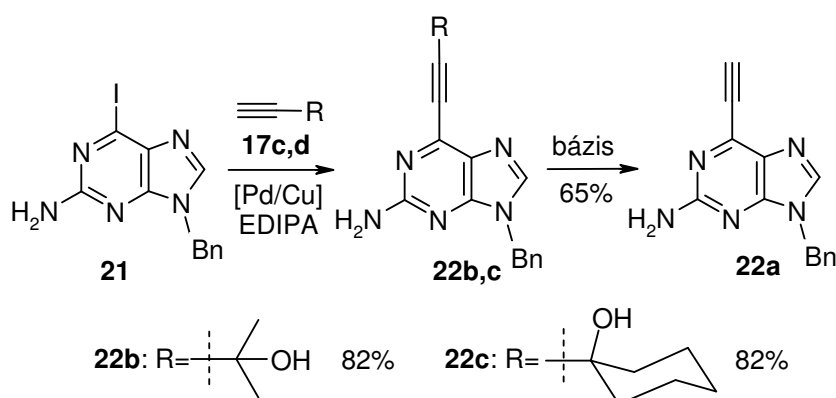
*Egyszerű „egy üst” eljárást dolgoztunk ki diarilacetilének előállítására aril-halogenidek és különböző acetilénforrások (2-metil-3-butin-1-ol, 1-etinil-ciklohexanol) dominó Sonogashira kapcsolásában. Az alkalmazott körülmények között mind elektronban dús, mind elektronban szegény aromás részleteket hatékonyan lehet beépíteni a célmolekulákba.*

### 3.1.2.3. Sonogashira kapcsolás purinszármazékokon

A szekvenciális és dominó Sonogashira kapcsolások kifejlesztése után, ipari együttműködés keretében, célul tűztük ki ezen eljárások kiterjesztését purinszármazékokra. Célvegyületeink a purin 6-os helyzetében tartalmaztak acetilén helyettesítőt. Ehhez hasonló vegyületekről leírták, hogy citotoxikus<sup>77</sup> illetve antivirális hatással<sup>78</sup> rendelkeznek. A puringyűrű 6-os helyzetébe szénalapú helyettesítők beépítését megvalósították már Suzuki,<sup>79</sup> Stille<sup>80</sup> és Negishi<sup>81</sup> kapcsolásban is és a 6-vinil, és 6-etinilpurin-származékokat sikeresen alkalmazták szintetikus intermediereként.<sup>82</sup> Bár az irodalomban ismert volt a 6-halopurinok és néhány arilacetilén Sonogashira kapcsolása,<sup>83</sup> az eljárás kiterjeszhetőségét jelentősen korlátozza a hozzáférhető arilacetilének kis száma és magas ára. Célunk olyan szintézisút kidolgozása volt, amely segítségével hatékonyan és nagy számban tudunk előállítani 6-ariletinil-purinokat.

Szintetikus átalakításaink kiindulási anyaga a 2-amino-9-benzil-6-jódpurin (**21**) volt, amely nagy tételben rendelkezésünkre állt. E vegyületből három kulcsintermediert állítottunk elő: **21** és 2-metil-3-butin-2-ol (**17c**) kapcsolásában **22b**-t, míg **21** és 1-etinil-

ciklohexanol (**17d**) kapcsolásában **22c**-t izoláltuk jó hozamban. A reakciókat tetrahidrofuránban, 2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> és CuI jelenlétében, szobahőmérsékleten vezetve a termékeket szűrés és mosás után kiváló hozamban és tisztasággal kaptuk 100 grammos méretben is (22. ábra). A **22a** 6-etinilpurin-származék előállításához **22b** toluolos vagy *N,N*-dimetil-acetamidos oldatát elporított szervesetlen bázis (KOH vagy Ba(OH)<sub>2</sub>) hozzáadása után kevertetés mellett melegítettük. Így 65%-os hozamban jutottunk **22a**-hoz 10 grammos méretben. A védőcsoport-eltávolítás kulcsa a keletkező aceton folyamatos elvezetése a reakcióelegyből, például gáz átbuborékolással.

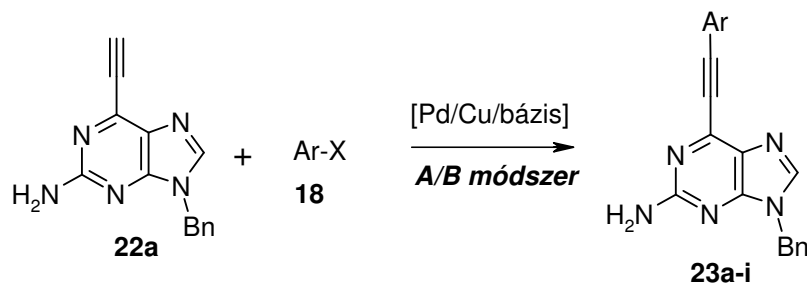


22. ábra. Etinilpurin alapanyagok szintézise.

Az ariletinil-purinok előállítását elsőként **22a** és különböző aril-halogenidek Sonogashira kapcsolásában kíséreltük meg (9. táblázat). A reakció kivitelezése során a reakciókörülmények két, valamelyest eltérő összeállítását használtuk. Az *A módszer* a „klasszikus” Sonogashira kapcsolási körülményeknek felel meg, a palládium-foszfinkomplex és réz(I)-jodid katalizátorok mellett tercier amint használva bázisként. A *B módszerben* bázisként a Mori és munkatársai által bevezetett<sup>84</sup> tetrabutilammónium-fluoridot használtuk. A reaktívabb aril-jodidok használatakor a hagyományos körülmények alkalmazásával sikerült jó hozamokat elérnünk. A kevésbé reaktív aromás brómvegyületek használatakor azonban a hagyományos körülmények között csak gyenge hozamokat értünk el, feltehetőleg a kiindulási purinvegyület érzékenysége miatt, amelyeken valamelyest javítani lehetett a B módszer alkalmazásával. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a hozamok általában még így is csak közepesnek mondhatóak.

A 9. táblázatban bemutatott ariletinil-purin-származékok előállítására egy további lehetséges út a 3.1.2.1. fejezetben bemutatott szekvenciális kapcsolás alkalmazása. Ennek kiindulási anyaga lehet akár a **22b**, akár a **22c** 6-etinilpurin-származék. E vegyületek

szervetlen bázis jelenlétében kiváltott kapcsolási reakcióit aromás halogenidekkel szintén vizsgáltuk (10. táblázat).



Ar-X	módszer	termék	hozam	Ar-X	módszer	termék	hozam
<b>18h</b>	A	<b>23a</b>	72%	<b>18b</b>	A	<b>23b</b>	65%
<b>18j</b>	A	<b>23c</b>	80%	<b>18p</b>	A	<b>23d</b>	61%
<b>18r</b>	A	<b>23e</b>	92%	<b>18s</b>	A	<b>23f</b>	68%
<b>18t</b>	B	<b>23g</b>	44%	<b>18u</b>	B	<b>23h</b>	33%
<b>18v</b>	B	<b>23i</b>	45%				

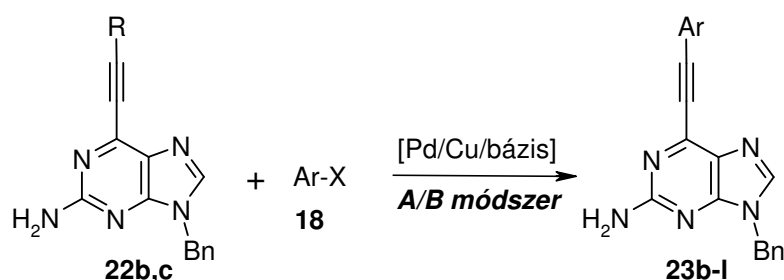
A módszer: 5% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10% CuI, 2 ekv. EDIPA, DMF

B módszer: 3% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3% CuI, 2 ekv. TBAF, THF

**9. táblázat.** 6-Etínilpurin Sonogashira kapcsolása aril-halogenidekkel.

A védőcsoport eltávolítására a kiindulási anyagtól függően különböző körülményeket alkalmaztunk. A **22b** metilbutinol-származék átalakításaiban a Chow és munkatársai által közölt kétfázisú rendszerben dolgoztunk (A módszer),<sup>36</sup> míg a **22c** etinil-ciklohexanol-származék reakcióiban bárium-hidroxidot alkalmaztunk bázisként *N,N*-dimetil-acetamidban (B módszer). A **22b**-ből kiinduló átalakításokban általában elmondhatjuk, hogy csak nagyon gyenge hozamot sikerült elérnünk és a reakciót számottevő bomlás kísérte. Ennek oka feltehetőleg a kiindulási anyag és a termék bomlékonysága. Ezzel

szemben a **22c**-ből kiinduló átalakítások általában jó hozammal eredményezték a kívánt 6-ariletinil-purinokat (**23**). A kapcsolások hatékonysága összemérhető a **22a**-ból kiinduló eljárásokéval, sőt esetenként még felül is múlja azt. Megkíséreltük a **23** 6-ariletinil-purin származékok előállítását **21**-ből kiindulva **17d** és a megfelelő aril-halogenidek alkalmazásával dominó eljárás keretében is megvalósítani, de próbálkozásaink nem vezettek számottevő eredményre.



Ar-X	purin módszer	termék	hozam	Ar-X	purinmódszer	termék	hozam		
	<b>3b</b>	A	<b>23a</b>	9%		<b>3b</b>	A	<b>23b</b>	28%
	<b>3c</b>	B		80%		<b>3c</b>	B		71%
	<b>3b</b>	A	<b>23c</b>	17%		<b>3b</b>	A	<b>23d</b>	5%
	<b>3c</b>	B		75%		<b>3c</b>	B		44%
	<b>3b</b>	A	<b>23g</b>	35%		<b>3b</b>	A	<b>23j</b>	18%
	<b>3c</b>	B		75%		<b>3c</b>	B		91%
	<b>3b</b>	A	<b>23k</b>	16%				<b>23l</b>	
	<b>3c</b>	B		53%		<b>3c</b>	B		47%

A módszer: 5% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10% CuI, 5M NaOH, TBAB, toluol

B módszer: 3% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3% CuI, 2 ekv. TEA, 0.7 ekv. Ba(OH)<sub>2</sub>, DMF

**10. táblázat.** 6-Etinpurin-származékok és aril halogenidek szekvenciális Sonogashira kapcsolása

*Behatóan vizsgáltuk 6-ariletinil-purin-származékok előállításának lehetőségét 6-jódpurin-, illetve 6-etinpurin-származékokból kiindulva. Jó hozamot értünk el mind a lépésenkénti eljárásban, mind a szekvenciális kapcsolás alkalmazásakor, amennyiben acetilénforrásként 1-etinil-ciklohexanolt használtunk. A vizsgált reakciók közül néhányat sikeresen végrehajtottunk többgrammos méretben is.*

## 3.2. Benzofurán-származékok szintézise

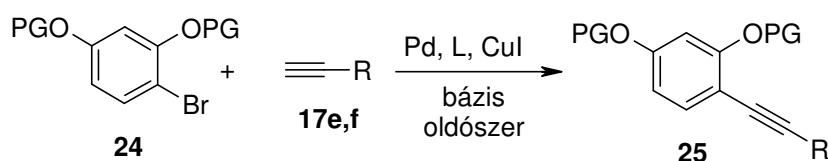
A benzofuránváz arilacetilénekből kiinduló előállítását jól ismert az irodalomban. A gyűrűzárás legtöbbször a megfelelő *orto*-ariletinil-fenolszármazék szintézisét követően spontán lejátszódik. A diarilacetilének előállítása során szerzett tapasztalataink után kézenfekvő volt, hogy ezekre építve keressük a benzofurán-származékok szintézisének újabb lehetőségeit. A terület érdekességét emeli az a tény, hogy számos benzofuránszármazék jelentős biológiai aktivitással rendelkezik, több közülük természetes vegyület. Ennek következtében a metodika-fejlesztés mellett lehetőség nyílt a megszerzett tapasztalatok alkalmazására is.

### 3.2.1. Hidroxifenil-acetilének szintézise és gyűrűzárása, a dehidrotremeton szintézise

Az első általunk vizsgált átalakítás monoszubsztituált acetilének és 2-brómfenol-származékok kapcsolása volt. Mivel a Sonogashira kapcsolat általában nem játszódik le a védetlen fenolokon, elsőként azt vizsgáltuk, hogy az alkalmazott védőcsoportok jelenléte hogyan befolyásolja a kapcsolat hatékonyságát. 4-Brómrezorcín különböző védett származékait (**24b-f**) fenilacetilénnel (**17e**) és TMS-acetilénnel (**17f**) reagáltatva megállapítottuk (11. táblázat), hogy a kapcsolat hatékonysága egyformán függ az alkalmazott védőcsoporttól és katalizátorrendszertől is. Gyakorlati szempontból az acetil védőcsoport és az *in situ* generált Pd-P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> katalizátorrendszer együttes alkalmazása vezetett a legjobb eredményre.

A *O,O'*-diacetil-4-brómrezorcín (**24c**) preparatív méretben is megismételtük a kapcsolást és a kapcsolási reakciót követően az acetilcsoportokat vizes metanolban végrehajtott kálium-hidroxidos főzéssel távolítottuk el. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása után a várt 6-hidroxi-benzofuránt (**26**) 43%-os izolált termeléssel kaptuk meg. A reakcióút magában hordozza annak a lehetőségét is, hogy 4-brómrezorcínból kiindulva háromlépéses „egy üst” szintézissel jussunk el a 6-hidroxi-benzofuránokhoz (23. ábra). 4-brómrezorcint (**24a**) tetrahydrofuranban trietilamin jelenlétében acetil-kloriddal reagáltattunk 25°C-on, majd a reakcióelegyhez fenilacetilént (**17e**), 5% Pd(OAc)<sub>2</sub>-ot, 5% P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>\*HBF<sub>4</sub>-t és 5% réz(I)-jodidot adva 50°C-on argon atmoszféra alatt a várt **25** termék keletkezett. Ezután a reakcióelegyhez metanol-víz 5:1

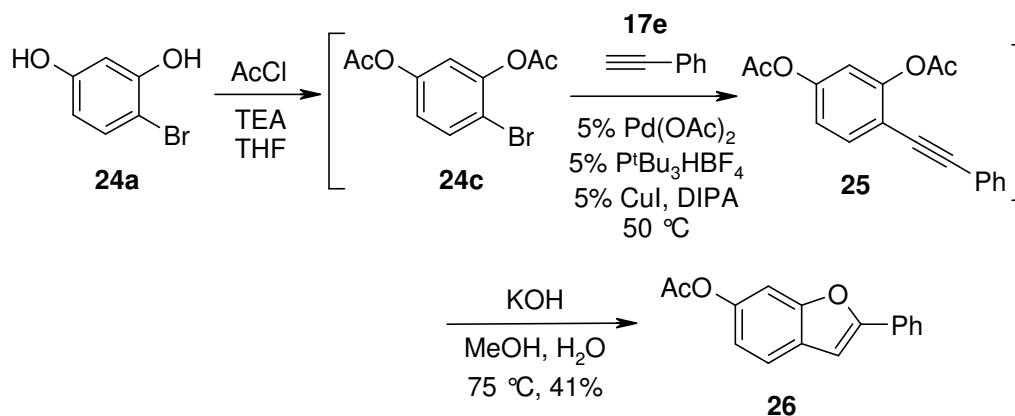
arányú elegyét és 10 ekvivalens KOH-ot adva 75°C-on két óra alatt végbemegy a védőcsoport eltávolítása és a gyűrűzáródás. Oszlopkromatográfiás tisztítás után, a három lépésre vonatkozóan 41%-os izolált termeléssel kaptuk a várt **26**-os terméket.



PG	R	Pd	L	oldószer	bázis	konverzió
TMS ( <b>24b</b> )	Ph ( <b>17e</b> )	5% A	20% D	DMF	DIPEA	24h, 80 °C, 0%
TMS	TMS ( <b>17f</b> )	5% B	5% E	DIPA	DIPA	24h, 80 °C, 0%
Ac ( <b>24c</b> )	Ph	7% C	-	DMA	DIPEA	44h, 80 °C, 37%
Ac	Ph	5% A	20% D	DMA	DIPEA	44h, 80 °C, 53%
Ac	Ph	5% B	5% E	DIPA	DIPA	1h, 40 °C, 95%
Ac	TMS	5% B	5% E	DIPA	DIPA	1h, 40 °C, 90%
CF <sub>3</sub> CO ( <b>24d</b> )	Ph	5% B	5% E	DIPA	DIPA	1h, 40 °C, 100%
MOM ( <b>24e</b> )	Ph	5% B	5% E	DIPA	DIPA	70h, 80 °C, 95%
TBDMS ( <b>24f</b> )	Ph	5% B	5% E	DIPA	DIPA	70h, 80 °C, 95%

A: Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, B: Pd(OAc)<sub>2</sub>, C: PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, D: PPh<sub>3</sub>, E: P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> HBF<sub>4</sub>

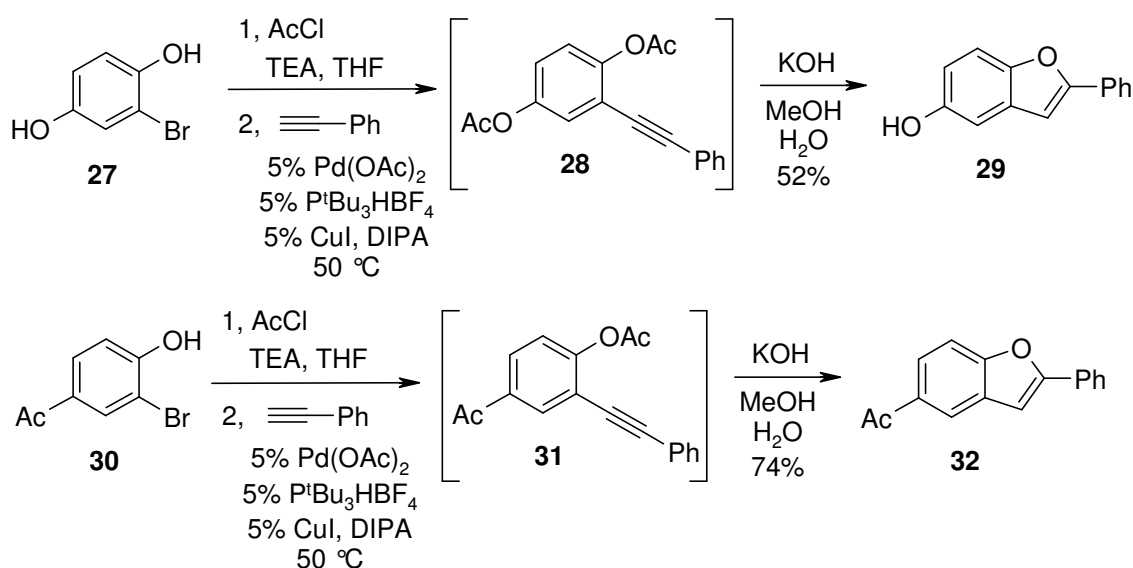
**11. táblázat.** 4-Etínilrezorcín-származékok előállítása védett 4-bromrezorcínból palládiumkatalizált kapcsolási reakciókban



**23. ábra.** 2-fenil-6-hidroxi-benzofurán "egy üst" szintézise

A továbbiakban a reakció kiterjeszhetőségét vizsgáltuk más brómfenol-származékokra (24. ábra). 2-Bróm-hidrokinonból (**27**) kiindulva, a hidroxilcsoportok acetilezését és a Sonogashira kapcsolást követően a **28** köztitermék keletkezett (GC-MS követés), amely a vizes metanol és kálium-hidroxid hozzáadását követő főzésben a várt 2-fenil-5-hidroxi-benzofuránt (**29**) adta 52%-os hozammal.

Az 5-acetil-benzofurán részlet elterjedt szerkezeti elem biológiailag aktív vegyületekben. Szintéziséhez a megfelelő halogénezett 4-hidroxi-acetofenon-származékból kell kiindulni. A 3-bróm-4-hidroxi-acetofenon (**30**) acetilezése néhány perc alatt lejátszódott szobahőmérsékleten, majd a fenilacetilén, diizopropilamin és a katalizátorrendszer hozzáadása után a Sonogashira kapcsolásban két óra elteltével teljes konverziót értünk el. A védőcsoport eltávolítását és a spontán gyűrűzáródást követően a várt 5-acetil-2-fenil-benzofuránt (**32**) jó, 74%-os hozamban izoláltuk. Érdeemes megjegyezni, hogy a hidroxi-acetofenon jódszármazékából (**34**) kiindulva ugyanezen reakciósorban csak 57%-os hozamot értünk el.

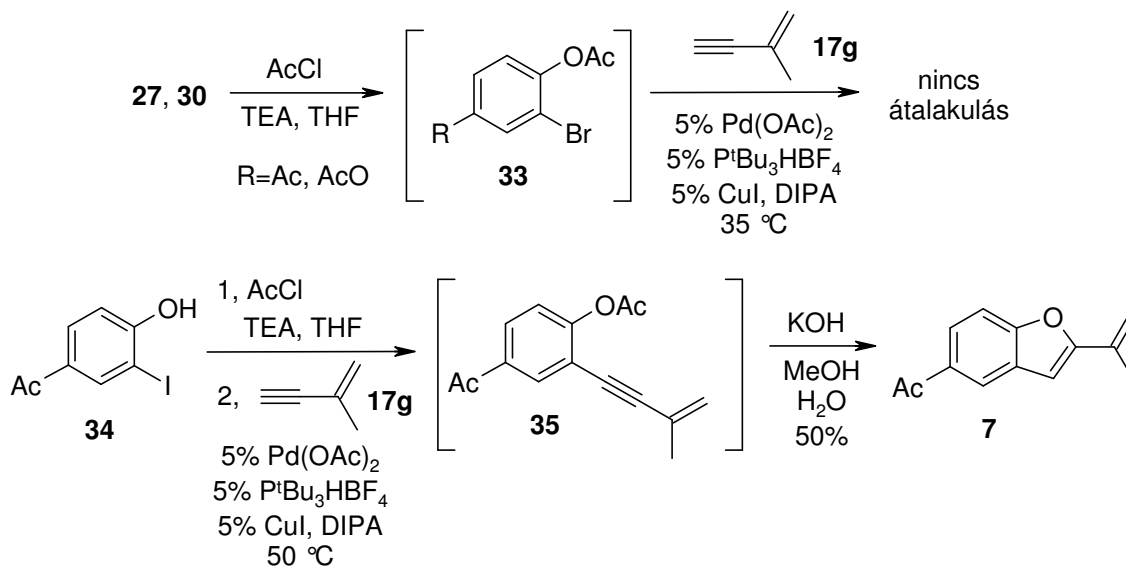


24. ábra. 2-fenil-benzofuránok „egy üst” szintézise

Amennyiben a **30**-ból kiinduló Sonogashira kapcsolásban fenilacetilén helyett 2-metil-1-butén-3-int (**17g**) használnánk reakciópartnerként, úgy a keletkező benzofurán egy 2-propénil helyettesítőt hordozna a 2-es helyzetben, amely több természetes vegyületben is megtalálható (pl. euparin, dehidrotremeton). E reagens alkalmazása ugyanakkor szintetikus kihívást is jelent alacsony forráspontja (32 °C) miatt. Az irodalomban ezt a problémát általában a megfelelő réz-acetilid alkalmazásával kerülik el, ami viszont megnövekedett mennyiségű melléktermék keletkezéséhez vezet. Kísérletet tettünk 2-brómohidrokinon (**27**) és 3-bróm-4-hidroxiacetofenon (**30**) átalakítására a megfelelő benzofurán-származékká 2-metil-1-butén-3-in (**17g**) jelenlétében (25. ábra). Az acetilezési reakciót követően azonban a Sonogashira kapcsolásra utaló jeleket még 120 órás melegítés után sem láttunk a 40 °C-on tartott reakcióelegyben. Ennek feltehetőleg az



az oka, hogy ezen a hőmérsékleten nem játszódik le a katalitikus ciklust indító oxidatív addíció a szén-bróm kötésen.



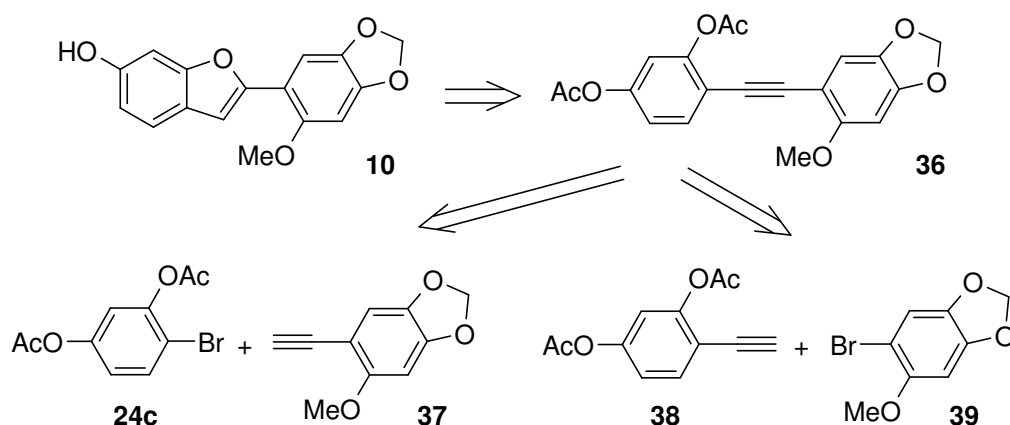
25. ábra. A dehidrotremeton (7) szintézise

A problémára megoldást a megfelelő jódvegyületből (34) kiinduló reakciósor jelentett. 34 acetilezését követően a Sonogashira kapcsolásban 60 óra alatt 95%-os konverziót sikerült elérnünk 2-metil-1-butén-3-innel (17g) 40 °C-os olajfürdőt alkalmazva. A védőcsoport eltávolítását, a spontán gyűrűzáródást és az oszlopkromatográfiás tisztítást követően a dehidrotremetont (7) 50%-os hozamban izoláltuk. A jódvegyület reakciókészsége lehetővé tette, hogy a dehidrotremeton szintézisét védőcsoport alkalmazása nélkül is megvalósítsuk. Ekkor 34 és 17g palládiumkatalizált reakciójában néhány óra kevertetés után 85%-os hozamban izoláltuk a várt terméket.

*Eljárást dolgoztunk ki helyettesített benzofurán-származékok Sonogashira kapcsoláson alapuló „egy üst” előállítására orto-halofenolokból. Vizsgáltuk a különböző védőcsoportok hatását a folyamat hatékonyságára és egyszerű eljárást írtunk le a dehidrotremeton szintézisére.*

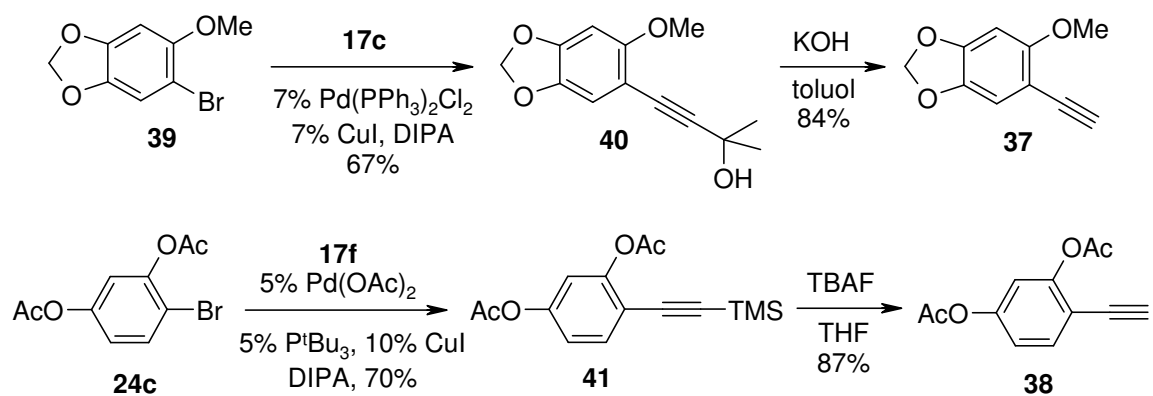
### 3.2.2. A Cicerfurán totálszintézise

Alkalmazott szintetikus vizsgálataink egyik célvegyülete a cicerfurán (**10**) volt. A vegyület, melyet 1998-ban izolált Stevenson,<sup>18</sup> a csicseriborsó vad fajtája által termelt anyag, ami a gyökerét támadó gombákkal szemben nyújt védelmet. A csicseriborsó a világon a harmadik legnagyobb mennyiségben termelt takarmány és a nemesített fajták általában nem képesek a cicerfurán szintézisére. A cicerfurán ezen sajátosságai, valamint a tény, hogy a vegyület szintézisét még nem valósították meg, arra sarkalltak minket, hogy kísérletet tegyünk **10** előállítására. A tervezett szintézisutat a 26. ábra mutatja be. Az eljárás kulcsintermedierje a **36** acetilénszármazék, amely az acetyl védőcsoportok eltávolítása után várhatóan a cicerfuránná alakul. **36** előállítása Sonogashira kapcsolásban kétféle úton is elképzelhető: a **24c** brómrezorcín-származék és **37** acetilén, illetve a **38** etinilrezorcín-származék és **39** brómvegyület kapcsolása elvben egyformán **36** képződéséhez vezet.



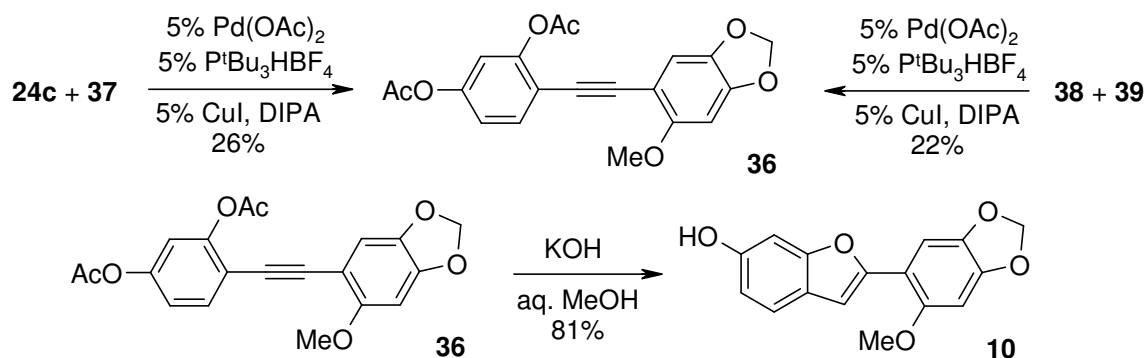
26. ábra. A cicerfurán (**10**) tervezett szintézise

A kapcsolási partnerek előállítását irodalmi eljárások illetve analógiák alapján végeztük (27. ábra). Sesamol brómozását majd dimetil-szulfátos *O*-metilezést követően 57%-os hozamban kaptuk a **39** vegyületet.<sup>85</sup> Az acetilén részlet beépítéséhez **39**-et 2-metil-3-butin-2-ollal (**17c**) kapcsoltuk (**40**), majd az acetonrészletet erős bázissal eltávolítva a kívánt etinilsesamol-származékot (**37**) kaptuk. A **38** 4-etinilrezorcín-származék szintézisét a megfelelő brómvegyület (**24c**) és TMS-acetilén (**17f**) kapcsolása indította. Itt **17f** alacsony forráspontja miatt a reakciót az aktívabb Pd-P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> katalizátorrendszer jelenlétében vezettük. A keletkezett **41** acetilénszármazékból a szililrészletet TBAF alkalmazásával távolítottuk el.



27. *ábra.* A cicerfurán kulcsintermedierjeinek előállítása

A cicerfurán szintézis kulcslépése a megfelelő helyettesítőket hordozó **36** diarilacetilén előállítása. Különböző katalizátorrendszerek vizsgálatát követően a kapcsolási reakciókban a megfelelő etinil-vegyületeket és aril-bromidokat 5% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 5% P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>\*HBF<sub>4</sub> és 5% CuI jelenlétében diizopropil-aminban kapcsoltuk 50°C-on, argon atmoszférában. Miután a kiindulási anyagokat már nem lehet kimutatni a reakcióelegyben (GC/MS, kb. 3 óra) a reakciók feldolgozását követően ugyan mindkét esetben izoláltuk a kívánt **36** vegyületet, de a hozamok elég gyengék voltak. A szintézis zárólépése, az acetil védőcsoportok eltávolítása, hagyományos körülmények között, vizes metanolban kálium-hidroxiddal reagáltatva készségesen lejártszódott és a spontán gyűrűzárást követően 81%-os hozamban kaptuk a cicerfuránt (**10**), melynek spektroszkópiai adatai megegyeztek az irodalomban leírtakkal.<sup>18</sup>

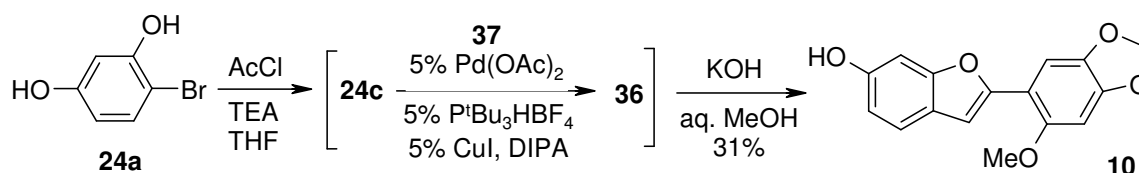


28. *ábra.* A cicerfurán (**10**) szintézise

Az általunk kidolgozott eljárás gyenge pontja **36** előállítása, amelyen megpróbáltunk javítani, de sajnos sikertelenül. Feltételezésünk szerint a kapcsolási reakcióban elért alacsony hozamok oka **36** bomlékonysága, ezért **24c** és **37** reakcióját megismételtük úgy is, hogy a Sonogashira kapcsolást követő kromatográfias elválasztás helyett Celiten

szűrtük a nyers reakcióelegy éterrel hígított oldatát, majd ezután végeztük el az előzőekkel azonos módon a védőcsoportok eltávolítását. Ezzel a két lépésre vonatkoztatva 36%-ra tudtuk növelni a cicerfurán izolált anyagra vonatkoztatott kitermelését.

A cicerfurán előállítható a 3.2.1. fejezetben alkalmazott „egy üst” eljárás alkalmazásával is (29. ábra). A reakciósor első lépésében acetil-kloriddal védtük a 4-bromrezorcín (**24a**) két hidroxilcsoportját tetrahidrofuránban, trietilamin jelenlétében, majd hozzáadtuk a katalizátorkeveréket (5% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 5% P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>\*HBF<sub>4</sub>, 5% CuI) és az etinilsesamolt (**37**). A reakcióelegyet 50°C-on 2 órán keresztül kevertetve a kiindulási anyagok elfogytak és csak a kapcsolt termék volt kimutatható gázkromatográfiás vizsgálatokkal. Ezután metanol-víz 5:1 elegyét és KOH-ot adtunk a reakcióelegyhez, majd 75°C-on további 2 órán keresztül kevertettük. A savanyítást követően a nyers terméket tisztítva a 4-bromrezorcínra vonatkoztatva 31%-os termeléssel kaptuk a cicerfuránt.



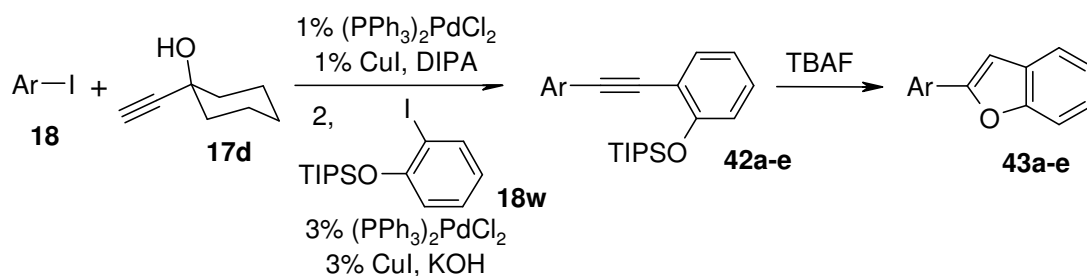
29. ábra. A cicerfurán (**10**) szintézise „egy üst” eljárásban

*Elsőként dolgoztunk ki eljárást a természetben előforduló cicerfurán előállítására, melynek kulcslépése egy rezorcín-, és egy sesamolrészletet hordozó acetilénszármazék szintézise. Részletesen vizsgáltuk a lehetséges megközelítések hatékonyságát és sikeresen összevontunk több lépést is egy „egy üst” eljárásban, amely a hatékonyság növekedéséhez vezetett.*

### 3.2.3. Benzofurán-származékok előállítása dominó Sonogashira kapcsolásban, a vignafurán szintézise

A diarilacetilének szintézise terén elért eredmények arra ösztönöztek minket, hogy vizsgáljuk ezek alkalmazhatóságát benzofurán-származékok szintézisében. A tervezett szintézisek kulcsintermedierje az egyik aromás gyűrű *orto*-helyzetében megfelelően védett hidroxilcsoportot hordozó (di)arilacetilén-származék. Ezen vegyületektől azt vártuk, hogy a védőcsoport eltávolítását követően spontán bezárul a benzofurán gyűrű és

kialakul a várt termék. Ezen elképzelésünknek megfelelően először az oxigéneken védett 2- ariletinil-fenolok egyszerű szintézisét kívántuk megvalósítani dominó Sonogashira kapcsolásban. Kísérleteink során kiválasztott aril-jodidokat (**18g,h,n,p,r**) kapcsoltunk 1- etinil-ciklohexanollal (**17d**), majd a ciklohexanon védőcsoport eltávolítását követően *O*- triizopropilszilil-2-jódofenollal (**18w**), a korábban kidolgozott „egy üst” eljárást alkalmazva, és jó hozamban kaptuk a várt 2-ariletinil-fenol-származékokat (**42a-e**) (12. táblázat). Elektron küldő (2. és 4. sor) és elektron vonzó (3. és 5. sor) csoportok jelenlétében egyformán hatékony volt a kapcsolat. A kapott acetilénszármazékok (**42a-e**) gyűrűzárása TBAF jelenlétében készségesen lejátszódott és kiváló hozamban jutottunk a megfelelő 2-aril-benzofuránokhoz (**43a-e**). A **42a-e** acetilénszármazékok szintetikus értékét növeli, hogy elektrofilekkel kiváltott gyűrűzárási reakciókban<sup>48,86</sup> 2,3- diszubsztituált benzofurán-származékokká alakíthatóak. Amennyiben **17d** helyett a szilil- védett acetilént (**17f**) használtuk, úgy a deszililezés során **18w** fenolrészlete is felszabadult és közvetlenül a benzofurán-származékhoz jutottunk (lásd alább).



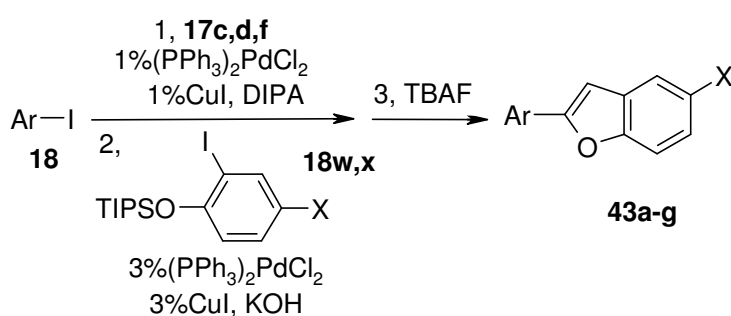
sorszám	Ar-I	<b>42</b>	<b>43</b>
1	jódbenzol ( <b>18g</b> )	89% ( <b>42a</b> )	96% ( <b>43a</b> )
2	4-jódanizol ( <b>18h</b> )	80% ( <b>42b</b> )	99% ( <b>43b</b> )
3	2-bróm-jódbenzol ( <b>18n</b> )	76% ( <b>42c</b> )	90% ( <b>43c</b> )
4	3-jódtoluol ( <b>18p</b> )	85% ( <b>42d</b> )	98% ( <b>43d</b> )
5	4-nitro-jódbenzol ( <b>1r</b> )	69% ( <b>42e</b> )	92% ( <b>43e</b> )

**12. táblázat** TIPS-védett 2-ariletinil-fenolok (**42a-e**) szintézise és gyűrűzárása benzofuránokká (**43a-e**).

A következő kísérletekben azt kutattuk, hogy az öt reakciólépés (kapcsolás-védőcsoport eltávolítás-kapcsolás-védőcsoport eltávolítás-gyűrűzárás) végrehajtható-e egy reakcióedényben az intermedierek izolálása nélkül. Elsőként (13. táblázat 1.-3. sor) a különböző acetilénforrások alkalmazását vizsgáltuk. Jódbenzol (**18g**) és *O*-TIPS-2-jódofenol (**18w**) kapcsolása 1-etinil-ciklohexanol (**17d**), 2-metil-3-butin-2-ol (**17c**) és trimetilszilil-acetilén (**17f**) jelenlétében egyformán a kívánt 2-fenil-benzofurán (**43a**)

keletkezéséhez vezetett változó hozammal. A legmagasabb hozamot **17d** esetében értük el, míg a legalacsonyabbat a TMS-védett acetilénnel (**17f**), melynek oka feltehetőleg az, hogy a deszililezés körülményei között **18w** részben 2-jódfenollá alakul, ami már nehezebben vesz részt a Sonogashira kapcsolásban. A 4-jódanizolból (**18h**) kiinduló reakciókban (4-5. sor) hasonló eredményeket kaptunk, **17d** alkalmazása magasabb hozammal adta a kívánt **43b** terméket.

A reakció kiterjesztéseként különböző aril-halogenideket (**18n,p,r**) építettünk be a benzofurán 2-es helyzetébe (6-8. sor). A kívánt terméket mindhárom esetben hasonló hatékonysággal nyertük, függetlenül az aromás gyűrűn levő szubsztituens elektronszívó-elektronküldő sajátosságaitól és helyzetétől.



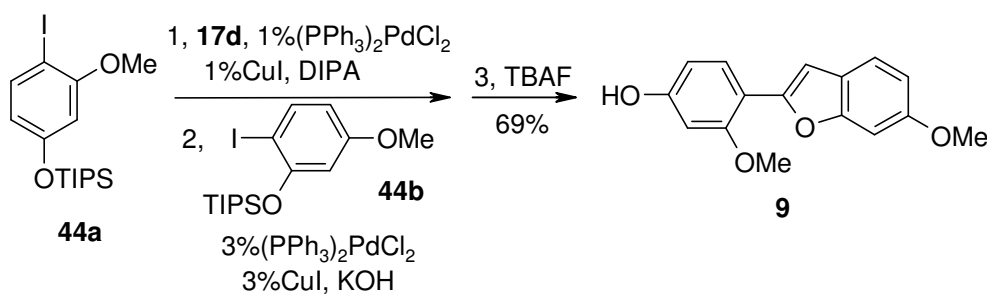
sorszám	Ar-I	17	X	hozam
1	jódbenzol ( <b>18g</b> )	<b>17d</b>	H ( <b>18w</b> )	87% ( <b>43a</b> )
2	jódbenzol ( <b>18g</b> )	<b>17c</b>	H ( <b>18w</b> )	76% ( <b>43a</b> )
3	jódbenzol ( <b>18g</b> )	<b>17f</b>	H ( <b>18w</b> )	65% ( <b>43a</b> )
4	4-jódanizol ( <b>18h</b> )	<b>17d</b>	H ( <b>18w</b> )	82% ( <b>43b</b> )
5	4-jódanizol ( <b>18h</b> )	<b>17f</b>	H ( <b>18w</b> )	76% ( <b>43b</b> ) <sup>c</sup>
6	2-bróm-jódbenzol ( <b>18n</b> )	<b>17d</b>	H ( <b>18w</b> )	62% ( <b>43c</b> )
7	3-jódtoluol ( <b>18p</b> )	<b>17d</b>	H ( <b>18w</b> )	84% ( <b>43d</b> )
8	4-nitro-jódbenzol ( <b>18r</b> )	<b>17d</b>	H ( <b>18w</b> )	68% ( <b>43e</b> )
9	4-jódanizol ( <b>18h</b> )	<b>17d</b>	Br ( <b>18x</b> )	80% ( <b>43f</b> )
10	4-nitro-jódbenzol ( <b>18r</b> )	<b>17d</b>	Br ( <b>18x</b> )	70% ( <b>43g</b> )

**13. táblázat.** 2-Arilbenzofurán-származékok (**43a-g**) „egy üst” szintézise aril-halogenidekből, védett 2-jódfenol-származékokból (**18w,x**) és acetilénekből (**17c,d,f**).

A célból, hogy a benzofurángyűrűre további átalakításokat is lehetővé tevő szubsztituens is beépítsünk, a kapcsolást elvégeztük *O*-TIPS-4-bróm-2-jódfenollal (**18x**) is (9-10. sor). Akár 4-jódanizolból (**18h**), akár 4-nitro-jódbenzolból (**18r**) indultunk ki, mindkét esetben jó hozamban kaptuk a várt 5-bróm-benzofurán-származékot (**43f,g**).

A kifejlesztett „egy üst” eljárás hatékonyságát bemutató megkíséreltük egy természetes benzofurán-származék, a vignafurán (**9**) előállítását is ezen eljárással (30. ábra). Ennek a vegyületnek több különböző szintézisét is leírták<sup>87</sup> melyek közül az egyik kulcslépése szintén egy Sonogashira kapcsolás.<sup>88</sup> Közös a leírt eljárásokban, hogy számos lépésben, a köztitermékeket izolálva és tisztítva jutnak a vignafuránhoz.

A mi szintézisünk kiinduló vegyületei az O-metil-rezorcin jódozásával és szililezésével nyerhető **44a**<sup>89</sup> és **44b**.<sup>90</sup> **44a** és az 1-etinil-ciklohexanol (**17d**) kapcsolását követően kálium-hidroxidot, **44b**-t és további katalizátort adva a reakcióelegyhez köztitermékként megjelent a megfelelő diarilacetilén, amely TBAF hozzáadására készségesen átalakult a vignafuránná (**9**). A célvegyületet oszlopkromatográfiás tisztítást követően 69%-os hozamban kaptuk meg, amely szépen példázza a kifejlesztett „egy üst” benzofurán-szintézis hatékonyságát.



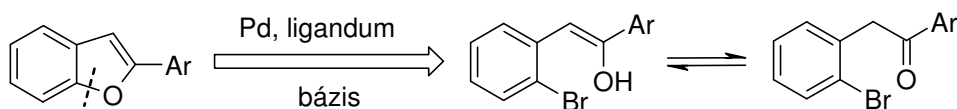
30. ábra. Vignafurán (**9**) szintézise „egy üst” eljárásban

*Hatékony eljárást dolgozunk ki benzofurán-származékok aril-halogenidekből, oxigéneken védett 2-halofenolokból és 1-etinil-ciklohexanolból kiinduló „egy üst” szintézisére. Az eljárást sikeresen alkalmaztuk a természetben megtalálható vignafurán előállítására is.*

### 3.2.4. Benzofurán-származékok alternatív palládiumkatalizált előállítása

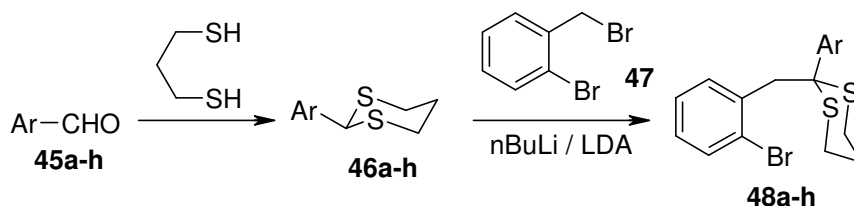
A benzofurán-származékok szintézisének a fentiekben bemutatott, Sonogashira kapcsoláson alapuló eljáráson kívül más, palládiumkatalizált útja is elképzelhető. A gyűrűzárás elvben megvalósítható a benzolgyűrű és az oxigénatom közötti kötés palládiumkatalizált szintézisével is (31. ábra). Ez a reakció formálisan aromás nukleofil szubsztitúció, mely a jól megválasztott palládiumkatalizátor, bázis és oldószer

jelenlétében szintetikus hasznossá tehető. Az eljárás kulcsvegyületei az aril-(*orto*-brómbenzil)-ketonok, melyektől azt várjuk, hogy az alkalmazott reakciókörülmények között, feltehetőleg tautomer egyensúlyon keresztül, gyűrűt zárnak.



**31. ábra.** A benzofuránváz egy további lehetséges palládiumkatalizált szintézise

A kívánt kulcsvegyületek szintézisét aromás aldehidekből (**45a-h**) kiindulva valósítottuk meg (14. táblázat). Benzaldehyd és származékai készségesen reagáltak 1,3-propánditiállal és a megfelelő 2-aril-1,3-ditiánokat (**46a-h**) kiváló hozamban izoláltuk. Ezen átalakítások célja az volt, hogy a kiindulási aldehidek karbonil szénatomját nukleofillé alakítsa. A keletkezett ditiánokról ismert, hogy a kénatomok stabilizáló hatásából kifolyólag készségesen deprotonálódnak és így acilanion ekvivalensként használhatóak szintézisekben.



sorszám	Ar-CHO	<b>46</b>	<b>48</b>
1	benzaldehyd ( <b>45a</b> )	87% ( <b>46a</b> )	69% ( <b>48a</b> )
2	ánizsaldehyd ( <b>45b</b> )	99% ( <b>46b</b> )	75% ( <b>48b</b> )
3	4-klór-benzaldehyd ( <b>45c</b> )	87% ( <b>46c</b> )	72% ( <b>48c</b> )
4	4-fluór-benzaldehyd ( <b>45d</b> )	90% ( <b>46d</b> )	94% ( <b>48d</b> )
5	3-metoxi-benzaldehyd ( <b>45e</b> )	99% ( <b>46e</b> ) <sup>c</sup>	62% ( <b>48e</b> ) <sup>c</sup>
6	naftalin-2-karbaldehyd ( <b>45f</b> )	87% ( <b>46f</b> )	83% ( <b>48f</b> )
7	4-dimetilamino-benzaldehyd ( <b>45g</b> )	65% ( <b>46g</b> )	45% ( <b>48g</b> )
8	4-tolualdehyd ( <b>45h</b> )	99% ( <b>46h</b> )	85% ( <b>48h</b> )

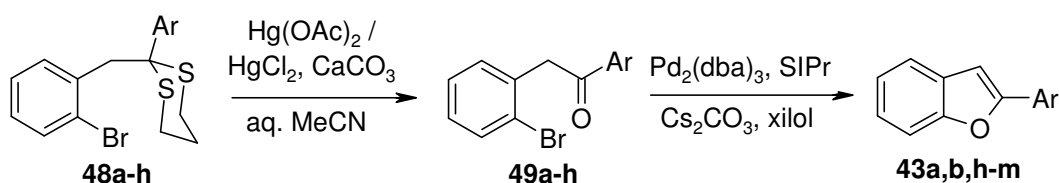
**14. táblázat.** 2-Aril-2-(*o*-brómbenzil)-1,3-ditiánok (**48a-h**) szintézise aromás aldehidekből.

Az általunk vizsgált reakciókban *n*-butillítiumot illetve lítium-diizopropilamidot használtunk bázisként vízmentes körülmények között, -78 °C-on, és a keletkezett aniont 2-bróm-benzilbromiddal (**47**) reagáltattuk. A kiindulási ditián szerkezetétől függően a



kívánt 2-aryl-2-(*orto*-brómbenzil)-1,3-ditiánokat (**48a-h**) jó illetve esetenként kiváló hozamban izoláltuk a reakcióelegyek feldolgozása után.

Az így előállított ditiánokból már „csak” a ditián védőcsoportot kellett eltávolítani, hogy a gyűrűzárási reakció kiindulási anyagaihoz, az aril-(*orto*-brómbenzil)-ketonokhoz jussunk. Számos irodalmi reakciókörülményt megvizsgáltunk, de sikeres átalakítást csak higany-sók alkalmazásával sikerült elérnünk (15. táblázat). Higany(II)-acetát illetve higany(II)-klorid és kalcium-karbonát jelenlétében a vizsgált ditiánszármazékokról (**48a-h**) sikerül eltávolítanunk a védőcsoportot és megkapnunk a kívánt ketont (**49a-h**). A ditiánrészlet eltávolításának hozama általában jó volt, bár a hatékonyság itt is számottevően függött az aromás gyűrűn jelenlevő szubsztituens minőségétől.



sorszám	49	43
1	50% ( <b>49a</b> )	50% ( <b>43a</b> )
2	82% ( <b>49b</b> )	72% ( <b>43b</b> )
3	72% ( <b>49c</b> )	82% ( <b>43h</b> )
4	60% ( <b>49d</b> )	36% ( <b>43i</b> )
5	65% ( <b>49e</b> ) <sup>c</sup>	76% ( <b>43j</b> ) <sup>c</sup>
6	60% ( <b>49f</b> )	40% ( <b>43k</b> )
7	40% ( <b>49g</b> )	20% ( <b>43l</b> )
8	64% ( <b>49h</b> )	38% ( <b>43m</b> )

15. táblázat. 2-Aril-benzofurán-származékok (**43a,b,h-m**) szintézise aril-(*o*-brómbenzil)-ketonok (**49a-h**) palládiumkatalizált gyűrűzárásában.

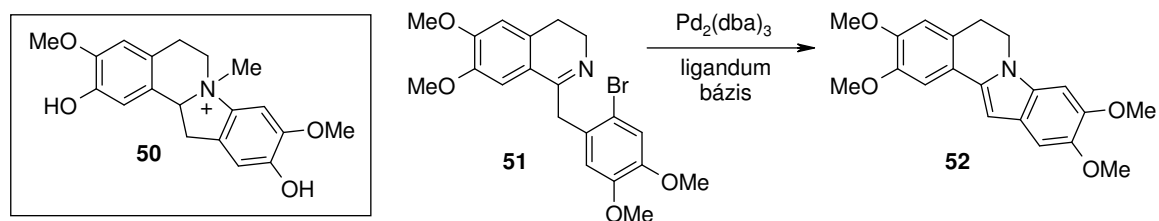
A folyamat zárólépése a **49a-h** ketonok palládiumkatalizált gyűrűzárása volt. E reakció vizsgálatokor elsőként az optimális reakciókörülményeket kellett meghatározni. E végett a **49a** brómbenzil-fenil-ketont különböző palládiumforrások (Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, [(allil)PdCl]<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), ligandumok (dppf, <sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>P\*HBF<sub>4</sub>, PCy<sub>3</sub>, (*o*-tolil)<sub>3</sub>P, IMes, IPr, SIMes, SIPr), bázisok (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TEA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaO<sup>t</sup>Bu) és oldószerek (DMA, DMF, xilol) jelenlétében melegítettük és a **49a**→**43a** átalakulást gázkromatográfiásan követtük. A vizsgált körülmények között leghatékonyabbnak a Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, SIPr, cézium-karbonát, xilol rendszert találtuk, így a továbbiakban ezt használtuk.

A kiválasztott körülmények között a xilolos főzés során a kiindulási ketonok teljes konverzióját tapasztaltuk és a reakcióelegyek feldolgozása után a várt benzofurán-származékokat (**43a,b,h-m**) változó hozamban izoláltuk. Érdekes megjegyezni, hogy az eddigi reakciókban legjobb összetermelést mutató *para*-fluórfenil-származék gyűrűzárási reakcióban, többszöri próbálkozásunk ellenére is csak gyengén szerepelt. Végezetül meg kell említenünk, hogy kutatásainkkal párhuzamosan több másik csoport is felfigyelt e lehetséges benzofurán szintézisútra és a 2,3-diaril-benzofuránok palládiumkatalizált,<sup>91</sup> illetve 2-aril-benzofuránok rézkatalizált<sup>92</sup> szintéziséről nemrég beszámoltak.

*Eljárást dolgoztunk ki benzofurán-származékok aril-benzil-kezonokból kiinduló palládiumkatalizált szintézisére. A folyamat kulcslépései az aril-benzil-kezonok szintézise 2-aril-1,3-ditiánok benzilezésével és a kezonok gyűrűzárása. A megfelelő bázis, illetve ligandum megválasztásával mindkét lépésen jó hatékonyságot tudtunk elérni.*

### 3.2.5. Dibenzopirrokolin-származékok palládiumkatalizált előállítás

A 3.2.4. fejezetben tárgyalt benzofurán szintézis egyik lehetséges kiterjesztése az oxigénatom cseréje nitrogénre és indolszármazékok előállítása az aril-benzil-kezonok iminszármazékának gyűrűzárásában. E feltételezett reakció vizsgálatát nem az indol, hanem ennek egy többgyűrűs analógja, a dibenzopirrokolin-váz szintézisének példáján vizsgáltuk (32. ábra). Választásunkat az indokolta, hogy a természetben számos dibenzopirrokolin-váz alkaloid fordul elő, melyek változatos biológiai hatással (pl. leukémia és tumorellenes hatás) rendelkeznek.<sup>93</sup> A gyűrűzárási reakció kidolgozása mellett célunk volt a folyamat alkalmazása egy nemrég izolált természetes vegyület, a mangochinin (**50**)<sup>94</sup> totálszintézisében.



**32. ábra.** A mangochinin (**50**) szerkezete és a dibenzopirrokolin-váz tervezett felépítése

A gyűrűzárási reakció vizsgálatához modellvegyületként az egyszerűen előállítható **51** dihidroizokinolin-származékot választottuk. Ennek **52**-t eredményező gyűrűzárása formálisan egymást követő tautomer átalakulásból és aromás nukleofil szubsztitúcióból épül fel. A tervezett átalakítás reakciókörülményeinek optimalása során (16. táblázat) vizsgáltuk az alkalmazott ligandumnak, bázisnak és oldószernek a folyamat hatékonyságára kifejtett hatását.

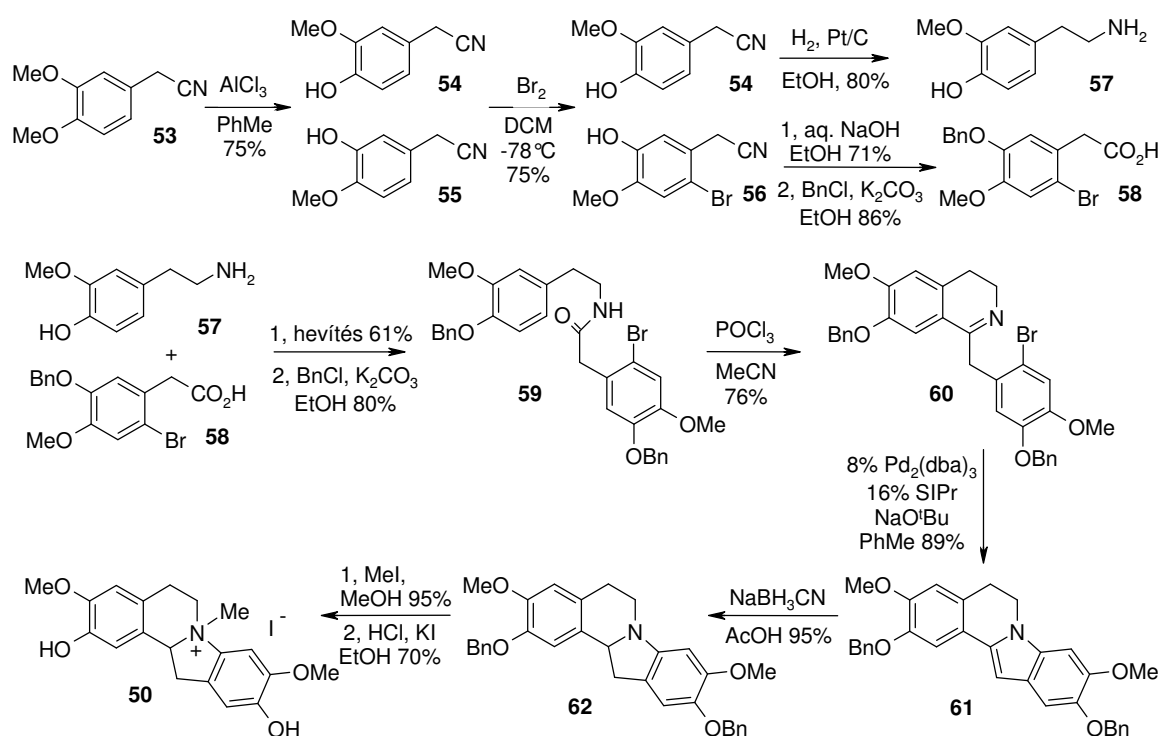
Elsőként azt bizonyítottuk, hogy a reakció valóban palládiumkatalizált átalakulás (1.-3. sor),<sup>95</sup> majd kiterjedten vizsgáltuk az alkalmazott ligandumok szerepét. Vizsgálataink szerint ennek kiválasztása van a legnagyobb hatással az eljárás hatékonyságára. A legjobb eredményt a Nolan-féle N-heterociklusos karbének alkalmazása adta, amelyek korábban hatékonynak bizonyultak **52** dihidro-származékának palládiumkatalizált előállításában is.<sup>96</sup> A bázisok közül az alkoholát típusú nátrium-*tert*-butoxid és a szervesetlen cézium-karbonát hasonlóan hatékony volt, ám a karbénligandumok alkalmazásakor az előbbi jobb eredményt adott (v.ö. 6.-7., 8.-9. és 11.-12. sorok). A vizsgált 1,2-dimetoxietán, dioxán és toluol oldószerek közül a legjobb hozamot az utóbbiban értük el. Az optimált körülmények között az **51** modellvegyületet 85%-os hozammal alakítottuk **52**-vé.

sorszám	ligandum	bázis	oldószer	hozam <sup>a</sup>
1	–, Pd nélkül	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol	0 %
2	–, Pd nélkül	NaO <sup>t</sup> Bu	toluol	0 %
3	–, Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	–	toluol	0 %
4	PPh <sub>3</sub>	NaO <sup>t</sup> Bu	toluol	0 %
5	P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>	NaO <sup>t</sup> Bu	toluol	20 %
6	dppf	NaO <sup>t</sup> Bu	toluol	50 %
7	IMes <sup>b</sup>	NaO <sup>t</sup> Bu	toluol	65 %
8	IMes	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol	40 %
9	IPr <sup>c</sup>	NaO <sup>t</sup> Bu	toluol	78 %
10	SIPr <sup>d</sup>	NaO <sup>t</sup> Bu	DME	60 %
11	SIPr	NaO <sup>t</sup> Bu	dioxán	63 %
12	SIPr	NaO <sup>t</sup> Bu	toluol	85 %

<sup>a</sup> A reakciókat 8 mol% Pd (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), 16 mol% ligandum és 1,4 ekvivalens bázis jelenlétében, 80 °C-on, teljes konverzióig vezettük. <sup>b</sup> 1,3-dimezitolimidazólium-tetrafluoroborát. <sup>c</sup> 1,3-di(2',6'-diizopropil-fenil)-imidazólium-tetrafluoroborát. <sup>d</sup> 1,3-di(2',6'-diizopropil-fenil)-4,5-dihidro-imidazólium-tetrafluoroborát.

**16. táblázat.** Az alkalmazott reakciókörülmények hatása a dibenzopirrokolin-váz (**52**) palládiumkatalizált szintézisének hatékonyságára.

A következőkben a kidolgozott eljárás hatékonyságát a mangochinin racém formájának szintézisében vizsgáltuk (33. ábra). Homoveratronitril (**53**) demetilezésével az **54** és **55** izomerek közel 1:1 arányú elegyét kaptuk. Mivel az izomerek elválasztása nehézkes, így Szántay és munkatársai módszerét<sup>97</sup> alkalmazva az elegyet fél ekvivalens brómmal reagáltattuk alacsony hőmérsékleten és így kizárólag **55** brómozódott. **54** és **56** keverékét már könnyen szét tudtuk választani. Az eljárás szépsége, hogy a további lépésekben mindkét intermedierre szükségünk van, egyik a molekula baloldali, másik pedig jobboldali aromás részletének képezi alapját. **54** redukciójával az **57** amint kaptuk, míg **56** nitrilcsoportjának hidrolízisét követően a fenolos hidroxilcsoportot benzilezve az **58** fenilecetsav-származékhoz jutottunk.

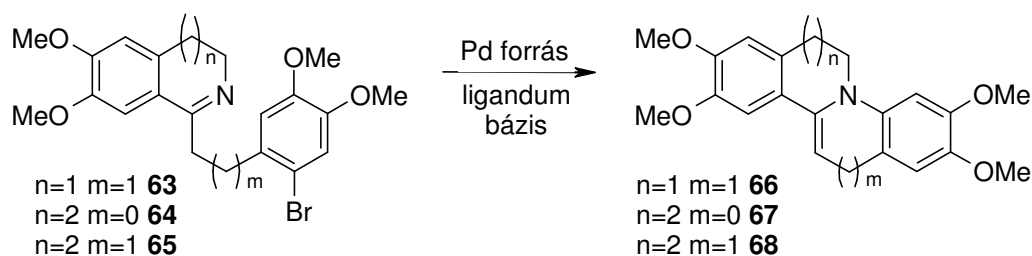


33. ábra. A racém mangochinin (**50**) totálszintézise

Az **59** amidot – többszöri próbálkozás után – **57** és **58** olvadáreakciójában, majd a szabad hidroxilcsoport benzilezését követően sikerült előállítanunk. **59** Bishler-Napieralsky féle gyűrűzárási reakciójában jó hozamban kaptuk szintézisünk kulcsintermedierjét, a **60** dihidroizokinolin-származékot. E vegyület kettőskötés-vándorlással járó gyűrűzárása a korábbiakban optimált körülmények között készségesen lejátszódott és kiváló hozamban kaptuk a **61** dibenzopirrolokinolin-származékot. Az indolizin részlet kettőskötésének redukciója **62**-t adta, majd a nitrogénatom diasztereoselektív kvaternerezése és a benzilcsoportok eltávolítása az irodalomban már leírt módon<sup>98</sup> jó

hozamban adta a racém mangochinint (**50**). Amennyiben a **61-62** átalakulás sikerülne enantioszelektíven elvégezni, úgy elvben lehetőség nyílna a mangochinin szintézisére is, de a királis borohidrid-származékokkal végzett ez irányú kísérleteink nem vezettek sikerre.

Az indolo[2,1-*a*]izokinolin (dibenzopirrokolin) váz sikeres felépítését követően kísérletet tettünk a gyűrűzárási reakció kiterjesztésére. Célpontjaink a rokon szerkezetű dibenzo[*a,f*]kinolizin (**66**), indolo[2,1-*a*]-2-benzazepin (**67**) és kinolo[2,1-*a*]-2-benzazepin (**68**) vegyületek voltak (17. táblázat). A gyűrűzárási reakciók prekursorait (**63-65**) irodalmi eljárások alapján illetve analógiájára, Bishler-Napieralsky jellegű gyűrűzárási reakciókban állítottuk elő.



imin	ligandum	bázis	oldószer	hozam <sup>a</sup>
<b>64</b>	dppf	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol	55 % ( <b>67</b> )
<b>64</b>	dppf	NaO <sup>t</sup> Bu	toluol	50 % ( <b>67</b> )
<b>64</b>	IMes <sup>b</sup>	NaO <sup>t</sup> Bu	toluol	67 % ( <b>67</b> )
<b>64</b>	IPr <sup>c</sup>	NaO <sup>t</sup> Bu	DME	65% ( <b>67</b> )
<b>64</b>	SIPr	NaO <sup>t</sup> Bu	DME	68 % ( <b>67</b> )
<b>64</b>	SIPr <sup>d</sup>	NaO <sup>t</sup> Bu	toluol	85 % ( <b>67</b> )
<b>64</b>	SIPr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluol	40 % ( <b>67</b> )

**63 / 65** minden esetben csak kiindulási anyag marad vissza

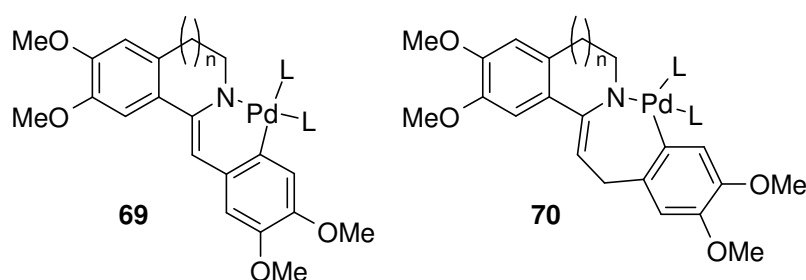
<sup>a</sup> A reakciókat 8 mol% Pd (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), 16 mol% ligandum és 1,4 ekvivalens bázis jelenlétében, 80 °C-on, teljes konverzióig vezettük. <sup>b</sup> 1,3-dimezitol-imidazólium-tetrafluoroborát. <sup>c</sup> 1,3-di(2',6'-diizopropil-fenil)-imidazólium-tetrafluoroborát. <sup>d</sup> 1,3-di(2',6'-diizopropil-fenil)-4,5-dihidro-imidazólium-tetrafluoroborát.

**17. táblázat.** Kísérletek különböző gyűrűtagszámú tetraciklusok (**66-68**) palládiumkatalizált szintézisére.

**63**, **64** és **65** palládiumkatalizált gyűrűzárását 8 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 16 mol% ligandum és 1,4 ekvivalens bázis jelenlétében végeztük (17. táblázat). Amennyiben a kialakítandó gyűrű öttagú volt, úgy a gyűrűzárási reakció, az alkalmazott ligandumtól és bázistól függően változó hatékonysággal, de lejátszódott és sikeresen izoláltuk a **67** indolo-

benzazepin származékot. A reakció hatékonyságának az alkalmazott körülményektől való függése párhuzamban volt a korábban észleltekkel (v.ö. 16. táblázat). A legjobb eredményeket az SIPr karbénligandum, nátrium-terc-butoxid és toluol alkalmazásával értük el.

Sajnálatos módon minden olyan kísérletünk, amely a hattagú gyűrű bezárása irányult (**63**→**66**, **65**→**68**) kudarcot vallott. Az alkalmazott ligandumtól, bázistól és oldószertől függetlenül a reakcióelegyekben kizárólag az elreagálatlan kiindulási anyagot tudtuk kimutatni illetve abból visszanyerni. A katalitikus folyamat nyitólépésében, ami a palládium oxidatív addíciója a szén-bróm kötésre, nem várható számottevő különbség **60**, **63**, **64** és **65** viselkedése között, így a reaktivitás-különbség okát a kialakuló intermedierek szerkezetében kell keresnünk (34. ábra). A tautomer egyensúlyt és a palládium-nitrogén kötés kialakulását követően **60**-ból és **64**-ből a **69** típusú, míg **63**-ból és **65**-ből a **70** típusú palladaciklusnak kell kialakulnia, melyekből a várt termékek egy redukív eliminációs lépésben keletkeznek. **69** és **70** szerkezetét megvizsgálva két különbséget fedezhetünk fel. **69**-ben a palladaciklus hattagú és a tautomer átalakulás révén a kettőskötés mindkét aromás gyűrűvel konjugált helyzetbe kerül. **70**-ben a palladaciklus héttagú és a tautomer átalakulás után a kettőskötés továbbra is csak egy aromás gyűrűhöz képest van konjugált helyzetben. Azt, hogy e két tényező milyen mértékben befolyásolja a folyamat hatékonyságát külön-külön nem tudjuk megállapítani, de mindkettő segíti a **69**-típusú intermedier keletkezését és nem kedvező a **70** típusú intermedier kialakulásának.<sup>99</sup>



34. ábra. A palládiumkatalizált gyűrűzárási reakció hatékonysága gyűrűtagszám függésének egy lehetséges magyarázata

*Vizsgáltuk a Buchwald-Hartwig kapcsolat alkalmazhatóságát a dibenzopirrokolin váz szintézisében és megállapítottuk, hogy a megfelelően helyettesített dihidroizokinolin-származékokból tautomer egyensúlyban keletkező énaminok a megfelelően megválasztott palládiumkatalizátor jelenlétében az indolo[2,1-*

*a]dihidroizokinolin vázas vegyületekké alakulnak. Vizsgáltuk az eljárás kiterjeszhetőségét analóg gyűrűrendszerekre, valamint sikeresen alkalmaztuk a természetes mangochinin racém formájának szintézisében.*

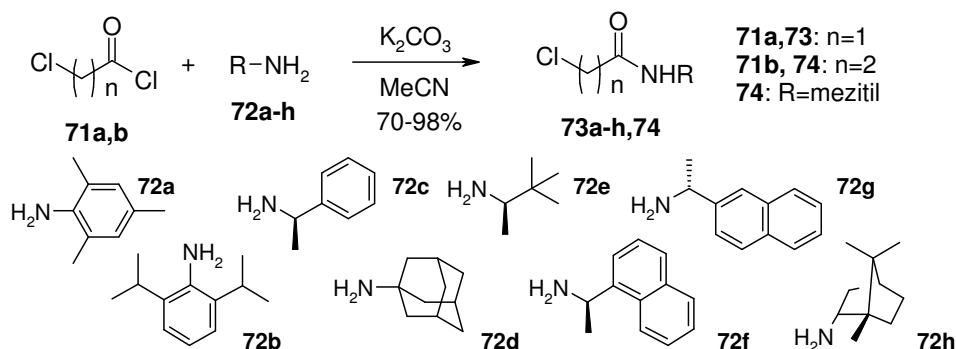
### **3.3. Új megközelítések heterociklusok felhasználására**

Ebben az alfejezetben két, az értekezéshez lazábban kapcsolódó kutatási irányvonal eredményei kerülnek bemutatásra. Kutatásaink során mind katalizátorként, mint reagensként széles körben alkalmaztunk úgynevezett nukleofil heterociklusos karbéneket (NHC), melyeket a megfelelő azóliumsókból *in situ* állítottunk elő. Az első témakör ezen azóliumsók szintézis-lehetőségeinek vizsgálatát taglalja. A második témakörben azon eredményeinket mutatjuk be, amelyek az elemorganikus reagensok szerves vegyületekkel való kiváltásának lehetőségét vizsgálják heterociklusos vegyületek palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakcióiban. A tervezett eljárás lehetővé tenné, hogy a kapcsolási reakcióban ne keletkezzen sztöchiometrikus mennyiségű szerves melléktermék, ezáltal elvi lehetőséget teremtve a folyamat környezetbarátabbá (zöldebbé) tételére.

#### **3.3.1. Heterociklusos karbénprekurzorok előállítása**

A heterociklusos karbénprekurzorok előállítására irányuló kísérleteink célja olyan eljárás kidolgozása volt, amely egyszerű reakciólépésekben, olcsó és könnyen hozzáférhető reagens alkalmazásával vezet a kívánt célvegyületekhez. Fontos szempont volt számunkra, hogy a heterociklusok nitrogénatomjaira mind alifás mind aromás helyettesítőket be tudjunk építeni, és a módszer lehetővé tegye királis helyettesítők beépítését is.

Az általunk kidolgozott eljárások közös alapvegyületei a megfelelő 2-klóracetil-, illetve 3-klórpropionil-aminok, amelyet a **71a,b** savkloridok és a **72a-h** aminok reakciójában állítottunk elő (35. ábra). A várt 2-klór-acetamidokat (**73a-h**) és az *N*-(3-klórpropionil)-mezitilamint (**74**) egyformán jó hozammal izoláltuk. Fontos megemlíteni, hogy az egyszerűen hozzáférhető királis aminok alkalmazása (**72c,e-h**) kiváló lehetőséget jelent a kiralitás beépítésére a molekulánkba.



**35. ábra.** O-klóracil-aminok szintézise alifás illetve aromás primer aminok acilezésével.

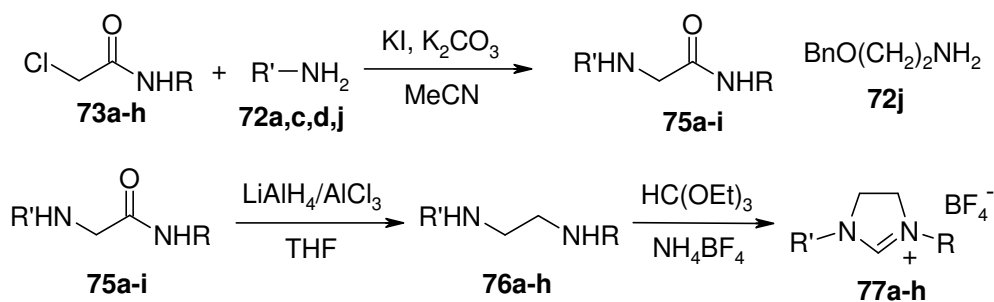
További szintéziseink az előállított savamidokra épültek, melyeket két fő útvonalon alakítottunk tovább. Alifás illetve aromás primer aminokat (**72a-i**) reagáltatva a **73a-h** klóracetamid-származékokkal, KI jelenlétében a várt **75** amino-amidokat kaptuk (18. táblázat). Az eljárás egyformán lehetőséget nyújt alifás és aromás helyettesítők beépítésére, bár az utóbbiak esetében a hozamok gyengébbek. Kísérletet tettünk a 2,6-diizopropilanilin és a 2-izopropilanilin beépítésére is, de ezen alkilezési reakcióink nem jártak sikerrel, mely feltehetőleg szterikus okokra vezethető vissza.

Az előállított amino-acetamid származékok (**75a-i**) redukciója 3 ekvivalens  $\text{LiAlH}_4$  jelenlétében forrásban lévő THF-ban zajlott. A **75a,b,i** amidok redukciója több napot vett igénybe, amely 1-2 órára csökkent 1 ekvivalens  $\text{AlCl}_3$  hozzáadásával. A redukció során jó hozamban kaptuk a **76a-h** etiléndiamin-származékokat, melyek olajok.

A reakciósor záró lépése az etiléndiamin-származékok (**76a-h**) gyűrűzárása a megfelelő dihidro-imidazóliumsókká (**77a-h**). A gyűrűzárást trietil-ortoformiátban végeztük ammónium-tetrafluoroborát jelenlétében, amely célja az ellenion bevitele volt. A várt heterociklusos karbénprekursorokat jó, helyenként kiváló hozammal izoláltuk.

A klóramid-származékok egy másik lehetséges továbbalakítása a klóratom azidcsoportra való cseréjével indul. **73a-e** és **74** klóramidok és nátrium-azid reakciójában kiváló hozammal, kristályos formában kaptuk a várt szubsztitúciós termékeket (**78a-e,79**, 19. táblázat). Míg a klóracetamidoknál a reakció a metanol forráshőmérsékletén lejátszódott, addig a kevésbé reaktív **74** klór-propionamid átalakításához az oldószert a magasabb forráspontú DMF-re kellett cserélni. Kísérletet tettünk a klór aminocsoportra való közvetlen cseréjére is, de általában csak gyenge hozamokat és szelektivitást értünk el.



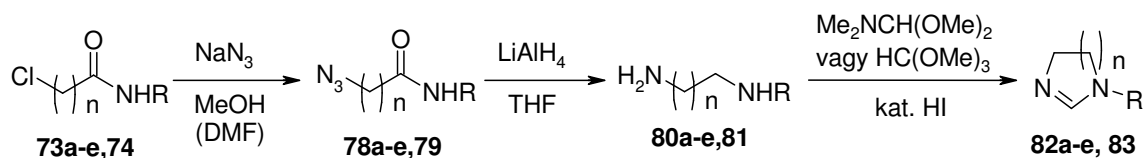


	klóramid	R'NH <sub>2</sub>	aminoamid	diamin	NHC prekursor
1	<b>73a</b>	<b>72c</b>	82% ( <b>75a</b> )	71% ( <b>76a</b> )	72% ( <b>77a</b> )
2	<b>73b</b>	<b>72d</b>	95% ( <b>75b</b> )	95% ( <b>76b</b> )	91% ( <b>77b</b> )
3	<b>73c</b>	<b>72j</b>	85% ( <b>75c</b> )	78% ( <b>76c</b> )	90% ( <b>77c</b> )
4	<b>73d</b>	<b>72j</b>	82% ( <b>75d</b> )	83% ( <b>76d</b> )	85% ( <b>77d</b> )
5	<b>73c</b>	<b>72a</b>	50% ( <b>75e</b> )	75% ( <b>76a</b> )	72% ( <b>77a</b> )
6	<b>73e</b>	<b>72a</b>	60% ( <b>75f</b> )	75% ( <b>76e</b> )	93% ( <b>77e</b> )
7	<b>73f</b>	<b>72a</b>	58% ( <b>75g</b> )	82% ( <b>76f</b> )	87% ( <b>77f</b> )
8	<b>73g</b>	<b>72a</b>	63% ( <b>75h</b> )	82% ( <b>76g</b> )	91% ( <b>77g</b> )
9	<b>73h</b>	<b>72a</b>	65% ( <b>75i</b> )	84% ( <b>76h</b> )	85% ( <b>77h</b> )

**18. táblázat.** 2-Klór-acetamidok (**73a-h**) átalakítása dihidro-imidazóliumsókká (**77a-h**), és a **75**, **76** köztitermékek hozamai.

A kapott termékek (**78a-e,79**) amidrészlete és az azidcsoportja egyszerre redukálható. A redukció THF-ban 4 ekvivalens LiAlH<sub>4</sub> hozzáadásával történt. Az azidcsoport gyors redukcióját intenzív gázfejlődés kíséri, így a kiindulási anyagot apránként adagoltuk a redukálószer THF-os szuszpenziójához. A kapott monoszubsztituált **80a-e** etilén-, illetve **81** 1,3-propiléndiamin-származékokat rövidutas desztillációval tisztítottuk.

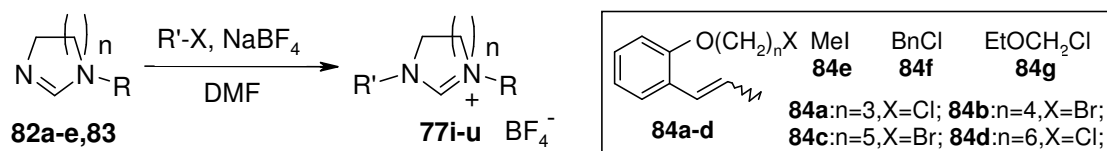
Az előállított diaminok (**80a-e,81**) közvetlen gyűrűzárását az *N*-(2'-aminoetil)-*IR*-(+)-*I*-feniletil-aminra (**80c**) leírt eljárás alapján ciklohexánban, 1 ekvivalens *N,N*-dimetilformamid-dimetilacetál jelenlétében végeztük. Ezen eljárással kiváló hozamban kaptuk a **82c-e** dihiridoimidazol-származékokat. Abban az esetben, amikor a diaminunk aromás helyettesítőt hordozott (**80a-b,81**), a gyűrűzárás nem játszódott le és csak a reagenseinkből keletkező addukt mutatható ki a reakcióelegyben. A probléma megoldását trimetil-ortoformiát alkalmazásával sikerült elérnünk. A reagenst oldószerként alkalmazva, néhány mikroliter *cc.* HI hozzáadására beindult a reakció és jó hozamban kaptuk az aril-helyettesített heterociklusokat (**82a-b,83**). Az előállított heterociklusokat minden esetben rövidutas desztillálással tisztítottuk.



	klóramid	azid	diamin	imidazolin
1	<b>73a</b>	92% ( <b>78a</b> )	78% ( <b>80a</b> )	80% ( <b>82a</b> )
2	<b>73b</b>	95% ( <b>78b</b> )	82% ( <b>80b</b> )	78% ( <b>82b</b> )
3	<b>73c</b>	94% ( <b>78c</b> )	85% ( <b>80c</b> )	99% ( <b>82c</b> )
4	<b>73d</b>	81% ( <b>78d</b> )	73% ( <b>80d</b> )	98% ( <b>82d</b> )
5	<b>73e</b>	93% ( <b>78e</b> )	78% ( <b>80e</b> )	96% ( <b>82e</b> )
6	<b>74</b>	75% ( <b>79</b> )	67% ( <b>81</b> )	65% ( <b>83</b> )

**19. táblázat.** Klóramidok (**73a-e,74**) átalakítása dihidro-imidazolokká (**82a-e**) és tetrahidropirimidinné (**83**), valamint a **78-81** köztitermékek hozamai.

Az így előállított részlegesen telített heterociklusok (**82a-e,83**) alkilezésével közvetlenül heterociklusos karbénprekursorokhoz juthatunk. Az általunk alkalmazott alkilezőszerek egy részét magunk állítottuk elő (**84a-d**), míg a többi megvásárolható volt (**84e-g**). Az alkilezési reakciókat vízmentes dimetil-formamidban vezettük a reagensek ekvimoláris mennyiségben való alkalmazásával, melyek során jó termeléssel (20. táblázat) kaptuk a megfelelő 4,5-dihidro-imidazólium- (**77i-r**), és 3,4,5,6-tetrahidropirimidíniumsókat (**77s-u**).

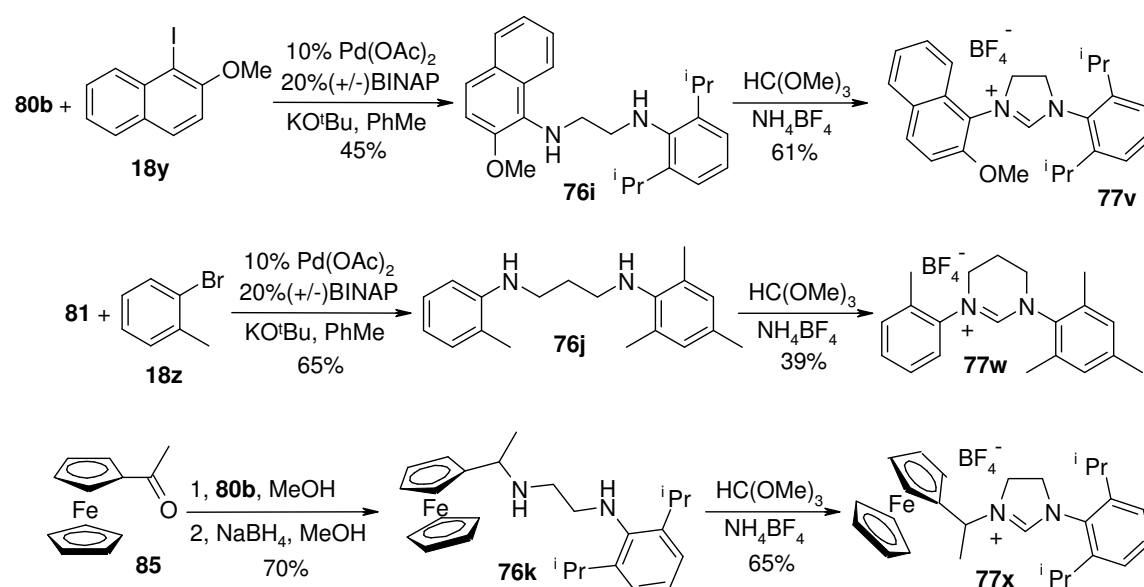


	imidazolin	alkilezőszer	hozam		imidazolin	alkilezőszer	hozam
1	<b>82a</b>	<b>84b</b>	78% ( <b>77i</b> )	8	<b>82c</b>	<b>84a</b>	82% ( <b>77p</b> )
2	<b>82a</b>	<b>84c</b>	85% ( <b>77j</b> )	9	<b>82d</b>	<b>84e</b>	76% ( <b>77q</b> )
3	<b>82a</b>	<b>84d</b>	82% ( <b>77k</b> )	10	<b>82e</b>	<b>84f</b>	85% ( <b>77r</b> )
4	<b>82a</b>	<b>84f</b>	75% ( <b>77l</b> )	11	<b>83</b>	<b>84c</b>	90% ( <b>77s</b> )
5	<b>82a</b>	<b>84g</b>	88% ( <b>77m</b> )	12	<b>83</b>	<b>84d</b>	80% ( <b>77t</b> )
6	<b>82b</b>	<b>84c</b>	68% ( <b>77n</b> )	13	<b>83</b>	<b>84f</b>	87% ( <b>77u</b> )
7	<b>82b</b>	<b>84f</b>	73% ( <b>77o</b> )				

**20. táblázat.** Karbénprekursorok szintézise részlegesen telített heterociklusok (**82a-e,83**) alkilezésével.

A részlegesen telített heterociklusok alkilezésén alapuló eljárás hátránya, hogy nem kínál lehetőséget *N,N'*-diaril-azóliumsók előállítására. E vegyületek előállítása kiindulhat a **80,81** monoszubsztituált alkilidéndiamin-származékokból is. Az első lépésben palládiumkatalizált Buchwald-Hartwig kapcsolásban aromás csoportot vihetünk be a primer aminocsoportra, majd a keletkező alkilidéndiamin gyűrűzárása a kívánt karbénprekuzort adja. Az eljárás létjogosultságát két példán mutattuk meg (36. ábra). Ezekben az átalakításokban nem törekedtünk a reakciókörülmények optimalálására, így a hozamok általában csak közepesek. **80b** és 1-jód-2-metoxinaftalin<sup>100</sup> reakciójában **76i** diamint kaptuk, míg a **81** propiléndiamin-származék és 2-brómtoluol kapcsolása a **76j** amint adta. A **76i,j** alkilidéndiaminok gyűrűzárása készségesen adta a várt karbénprekuzorokat (**77v,w**), ugyan a reakció hatékonysága a hattagú heterociklus kialakítása esetén gyengébb volt.

A monoszubsztituált alkilidéndiaminok továbbalakításának egy másik lehetséges módja, hogy ketonnal vagy aldehiddel kiváltott kondenzációs reakciót követően a kapott terméket redukáljuk és gyűrűzárási reakcióba visszük. E reakciót létjogosultságát **80b** és acetilferrocén (**85**) példáján mutattuk meg. A kondenzációt és redukciót követően **76k**-hoz jutottunk, melynek trimetil-ortoformiáttal kiváltott gyűrűzárása jó hozammal adta a ferrocén-helyettesítőt tartalmazó **77x** karbénprekuzort.



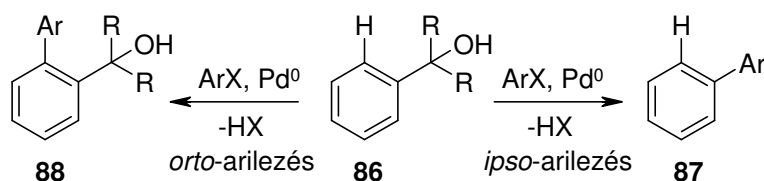
36. ábra. Karbénprekuzorok szintézise monoszubsztituált alkilidéndiamin-származékok (**80b,81**) alkilezésén keresztül.

*Eljárást dolgoztunk ki az 1-es és 3-as helyzetben különböző alifás és aromás helyettesítőket hordozó dihidro-imidazólium, és tetrahidro-pirimidinium vázas karbénprekurzorok szintézisére. A kidolgozott szintézisutak könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból, hatékony átalakítások felhasználásával, jó hozamban adják a kívánt termékeket. Megmutattuk, hogy ezek a eljárások alkalmasak mind királis helyettesítők, mind nagy térigényű arilcsoportok beépítésére. Az előállított királis dihidro-imidazóliumsók közül néhány ionos folyadék.*

### 3.3.2. Heterociklusok vegyületek új alkalmazása keresztkapcsolási reakciókban

A palládium-, és nikkelkatalizált keresztkapcsolási reakciók mára a szintetikus vegyészek köznapi eszközévé váltak és egyre több ipari méretű alkalmazásuk valósul meg. Az eljárások egy potenciális problémája a kapcsolásban résztvevő fémorganikus (ón-, cink-, bór-, vagy magnéziumorganikus) vegyület előállítása, és a kapcsolása során keletkező szervesetlen hulladék kezelése. Erre a problémára jelenthet megoldást egy olyan eljárás, ahol a kapcsoló partner fémorganikus részletét szerves csoportra cseréljük.

A „fémmentes” kapcsolási reakciók két fő típusba oszthatók (36. ábra). Közös bennük, hogy egy, a palládiumkatalizátor koordinálására alkalmas molekularészletet tartalmaznak. A katalizátor koordinációja után vagy egy *orto*-helyzetű szén-hidrogén kötés helyén alakul ki az új kapcsolat (*orto*-arilezés, C-H aktiválás<sup>101</sup>), vagy a koordináló csoport és az aromás mag közötti szén-szén kötés szakad fel ( $\beta$ -szén elimináció), és ide lép be az arilcsoport (*ipso*-arilezés<sup>102</sup>).

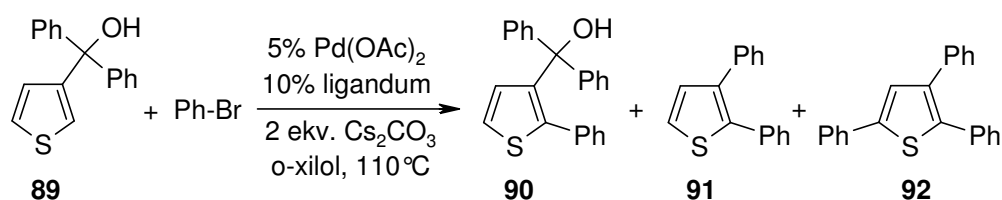


36. ábra. Aril-karbinolok palládiumkatalizált *orto*-, és *ipso*-arilezése.

Koordináló csoportként leggyakrabban tercier-karbinolokat alkalmaznak. Bár ezeken a vegyületeken az *orto*-arilezés és az *ipso*-arilezés versengő reakciók,<sup>103</sup> bizonyos esetekben jó szelektivitás érhető el. Miura és munkatársai leírták,<sup>104</sup> hogy 2-tienil illetve 2-furil-karbinolok és klórbenzol reakciójában csak a megfelelő 2-fenil-heterociklusok

keletkeztek. Célunk annak vizsgálata volt, hogy a reakció kiterjeszhető-e 3-aryl-tiofének, illetve aril-benzo[*b*]tiofének szintézisére is.

$\alpha,\alpha$ -Difenil-3-hidroximetil-tiofén (**89**) és brómbenzol (**18g**) kapcsolási reakcióját vizsgáltuk különböző palládiumforrások és ligandumok jelenlétében (21. táblázat). A reakciók gázkromatográfiás vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy szelektív *ipso*-arilezést egy esetben sem tudtunk kiváltani.<sup>105</sup> A konverzió és szelektivitás értékek időbeli változásából az is feltételezhető, hogy elsőként a tiofén 2-es helyzetű arilezése játszódik le, melyet az *ipso*-arilezés követ és a sort a harmadik fenilcsoport beépülése zárja. Ennek helyzetét nem bizonyítottuk. Az eredmények, bár szintetikus szempontból lehangolóak, de szintén alátámasztják a koordináló csoport irányító hatásának jelentőségét.



reakció	ligandum	idő (h)	konverzió (%)	szelektivitás		
				90	91	92
1	PCy <sub>3</sub>	4	75	5	70	25
		28	90	7	51	42
2 <sup>a</sup>		4	55	5	95	0
		22	85	2	81	16
3 <sup>b</sup>		4	32	19	81	0
		28	61	0	85	15
4	dppf	4	27	56	44	0
		48	81	20	64	16
5	xantphos	4	26	69	31	0
		48	58	34	55	10
6	PPh <sub>3</sub>	4	66	64	30	6
		22	100	6	52	42

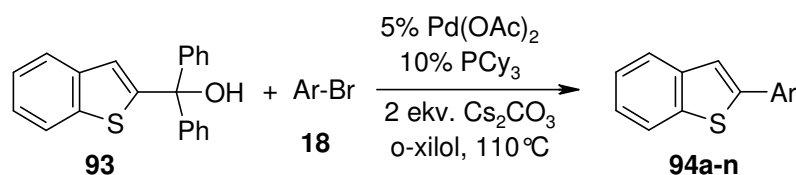
<sup>a</sup> [(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)PdCl]<sub>2</sub>; <sup>b</sup> Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>

**21. táblázat.** Termékeloszlás  $\alpha,\alpha$ -difenil-3-hidroximetil-tiofén (**89**) és brómbenzol (**18g**) kapcsolásában.

Megkíséreltük az átalakítást a tiofénen 3-as helyzetben más terciér-karbinolrészletet hordozó vegyületekkel is, de a folyamat szelektivitása nem javult. Vizsgáltuk **89** és

jódbenzol, valamint klórbenzol reakcióját is, de ez esetekben sem sikerült javítanunk a szelektivitáson. Abban az esetben viszont, amikor  $\alpha,\alpha$ -difenil-2-hidroximetil-benzo[*b*]tiofént (**93**) használtunk karbinolként, az előkísérletekben kiváló szelektivitást értünk el és kizárólag 2-fenil-benzo[*b*]tiofén (**94a**) keletkezését észleltük.

Az előkísérletek eredményén felbuzdulva **93** arilezési reakcióit preparatív méretben is elvégeztük (22. táblázat). Az optimális katalizátorrendszer (palládium(II)-acetát, tri(*terc*-butil)-foszfin) és cézium-karbonát bázis jelenlétében **93**-at különböző aril-bromidokkal forraltuk *orto*-xilolban. Az átalakításokat gázkromatográfiásan követtük és a teljes konverzió elérése után a termékeket oszlopkromatográfia segítségével izoláltuk.



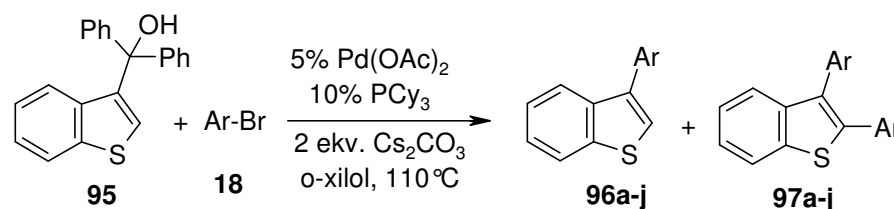
sorszám	reagens	reakcióidő (h)	hozam (%)
1	brómbenzol ( <b>18g</b> )	8	77 ( <b>94a</b> )
2	2-klór-brómbenzol ( <b>18q</b> )	22	74 ( <b>94b</b> )
3	4-klór-brómbenzol ( <b>18t</b> )	19	97 ( <b>94c</b> )
4	2-brómtoluol ( <b>18z</b> )	20	76 ( <b>94d</b> )
5	3-brómtoluol ( <b>18d</b> )	46	95 ( <b>94e</b> )
6	4-brómtoluol ( <b>18a</b> )	22	78 ( <b>94f</b> )
7	4-brómanizol ( <b>18aa</b> )	20	67 ( <b>94g</b> )
8	2-fluor-brómbenzol ( <b>18ab</b> )	20	91 ( <b>94h</b> )
9	4-fluor-brómbenzol ( <b>18u</b> )	46	51 ( <b>94i</b> )
10	1-brómnaftalin ( <b>18ac</b> )	17	69 ( <b>94j</b> )
11	2-brómnaftalin ( <b>18i</b> )	22	73 ( <b>94k</b> )
12	9-brómantracén ( <b>18ad</b> )	46	68 ( <b>94l</b> )
13	2-brómtiofén ( <b>18m</b> )	46	95 ( <b>94m</b> )
14	3-brómpiridin ( <b>18b</b> )	22	70 ( <b>94n</b> )

**22. táblázat.**  $\alpha,\alpha$ -Difenil-2-hidroximetil-benzo[*b*]tiofén (**93**) és aromás halogénvegyületek (**18**) palládiumkatalizált kapcsolása.

A kapott eredmények ismeretében elmondhatjuk, hogy az átalakításokban jó, helyenként kiváló hozamban kaptuk a kívánt termékeket, a 2-aril-benzo[*b*]tioféneket (**94**). Az aril-bromid helyettesítőinek sem elektronküldő-elektronvonzó jellege, sem a brómatomhoz viszonyított helyzete nem befolyásolta különösebben a hozamot. Érdekes

megjegyezni, hogy amennyiben az aril-bromidunkon egy klór helyettesítő is található (2,3 sor), úgy a reakcióban kizárólag a brómatom vesz részt. A klóron keresztül lejátszódó reakcióra utaló terméket még nyomni mennyiségben sem tudtunk kimutatni a reakcióelegyben. A tercier-karbinolrészlet megváltoztatása általában a folyamat hatékonyságának csökkenéséhez vezetett.

A következő kísérletsorban  $\alpha,\alpha$ -difenil-3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofén<sup>106</sup> (**95**) és aril-bromidok (**18**) palládiumkatalizált kapcsolását vizsgáltuk. A reakciókat az előzőekkel megegyező körülmények között, 2 ekvivalens aril-halogenid jelenlétében vezettük (23. táblázat). A 2-es helyzetben helyettesített benzotiofén-származékokkal ellentétben ezen eljárásokban általában két termék elegye keletkezett: a várt 3-aril-benzo[*b*]tiofének (**96**) mellett megjelentek a 2,3-diaril-benzo[*b*]tiofének (**97**).



sorszám	reagens	<b>96<sup>a</sup></b> (hozam)	<b>97<sup>a</sup></b> (hozam)
1	2-klór-brómbenzol ( <b>18q</b> )	94 (91%, <b>96a</b> )	6
2	4-klór-brómbenzol ( <b>18t</b> )	89 (86%, <b>96b</b> )	11
3	2-brómtoluol ( <b>18z</b> )	71 (67%, <b>96c</b> )	29
4	3-brómtoluol ( <b>18d</b> )	55 (51%, <b>96d</b> )	45
5	4-brómtoluol ( <b>18a</b> )	65 (50%, <b>96e</b> )	35
6	2-fluor-brómbenzol ( <b>18ab</b> )	0	100 (51%, <b>97f</b> )
7	4-fluor-brómbenzol ( <b>18u</b> )	60 (32%, <b>96g</b> )	40
8	1-brómnaftalin ( <b>18ac</b> )	85 (44%, <b>96h</b> )	0 <sup>b</sup>
9	2-brómnaftalin ( <b>18i</b> )	90 (55%, <b>96i</b> )	0 <sup>b</sup>
10	2-brómtiofén ( <b>18m</b> )	47 (37%, <b>96j</b> )	53

<sup>a</sup> A **96:97** arányokat a reakcióelegy GC-MS vizsgálatával határoztuk meg.

<sup>b</sup> Dibrómnaftalin keletkezik melléktermékként

**23. táblázat.**  $\alpha,\alpha$ -Difenil-3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofén (**95**) és aromás halogénvegyületek (**18**) palládiumkatalizált kapcsolása.

Miura  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3-hidroximetil-benzo[*b*]tiofénen végzett<sup>105</sup> analóg kísérleteivel ellentétben, a mi esetünkben a **96** 3-aril-benzotiofének keletkeztek általában főtermékként (kivéve 6,10 sorok). Ezeket a vegyületeket oszlopkromatográfiás tisztítás után elfogadható hozamban izolálni is tudtuk. Kivételt képezett a 2-fluor-brómbenzol (**18ab**, 6.

sor), amely kizárólag a 2,3-bisz(2'-fluorfenil)-benzo[*b*]tiofént (**97f**) adta. A reakciók GC-MS követése rávilágított, hogy a **96:97** arány csak kevéssé változik a reakció előrehaladtával, ami arra utal, hogy az *orto*-arilezés (C2-n) és az *ipso*-arilezés (C3-on) egymással versengő folyamatok. A 23. táblázat adatait áttekintve nehéz bármilyen tendenciát megállapítani. Szintetikus szempontból viszont elmondható, hogy a reakció alkalmazhatósága csak néhány (előre nehezen megjósolható) aril-bromidra korlátozódik.

*Vizsgáltuk tercier tienil-, és benzotienil-karbinolok palládiumkatalizált reakcióit aril-halogenidekkel. Megállapítottuk, hogy az  $\alpha$ -arilezés és az ipso-arilezés általában egymással versengve lép fel ezekben a reakciókban. Eljárást dolgoztunk ki mind, 2-aril-benzo[*b*]tiofének, mind 3-aril-benzo[*b*]tiofének előállítására a megfelelő karbinolból, bár az utóbbi esetben az eljárás hatékonysága, a melléktermékként megjelenő 2,3-diaril-benzo[*b*]tiofén keletkezése miatt változó volt.*

### **3.4. Tetrazinszármazékok szintézise és reaktivitása**

Kutatásaink során behatóan vizsgáltuk a tetrazinvegyületeken nukleofilekkel kiváltható átalakításokat. Célunk olyan eljárások kidolgozása volt, amely lehetővé teszi a gyűrű 3-as és 6-os helyzetében különböző helyettesítőket hordozó tetrazinszármazékok hatékony előállítását egyszerűen hozzáférhető kiindulási anyagokból. Az általunk behatóbban vizsgált témakörök: szelektív nukleofil szubsztitúció kiváltása tetrazinszármazékokon heteroatomos nukleofilekkel, tetrazinszármazékok reakciója poláris fémorganikus reagensekkel, keresztkapcsolási reakciók tetrazinokon, és tetrazinok reakciója nukleofil karbénokkal.

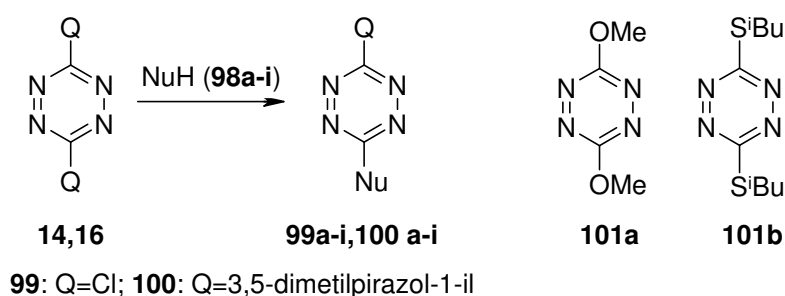
#### **3.4.1. Nukleofil szubsztitúció tetrazinszármazékokon**

Elsőként a hagyományos, heteroatomos nukleofilekkel kiváltott szubsztitúciós eljárásokat vizsgáltuk tetrazinszármazékokon. Ezen reakciók szintetikus érdekessége abban rejlik, hogy egyszerűen hozzáférhető kiindulási anyagokból, rajtuk keresztül a további alkalmazási igényeinknek megfelelően helyettesített tetrazinszármazékokhoz juthatunk. Vizsgálatainkhoz kiindulási anyagként a 3,6-diklörtetrazint (**16**) és 3,6-bisz(3',5'-dimetilpirazol-1'-il)-tetrazint (**14**) választottuk. Mindkét vegyület előállítása



ugyanazon, könnyen előállítható kiindulási anyagra, az 1,4-dihidro-3,6-bisz(3',5'-dimetilpirazol-1'-il)-tetrazinra<sup>107</sup> épül.

Elsőként a diklórtetrazint (**16**) reagáltattuk különböző nukleofilekkel (**98a-i**). Várakozásainknak megfelelően mindkét klóratom jó távozócsoport, és a konjugációra képes nemkötő elektrópárral rendelkező helyettesítők beépítése a második klór reaktivitását általában lecsökkentette annyira, hogy lehetőség nyíljon szelektív átalakításra (24. táblázat, **99a-b,f-i**). Hidrazin (**98e**) és kálium-hidroxid (**98f**) használata során csak bomlást észleltünk, míg metanol (**98b**) és *izo*-butil-merkaptán (**98c**) alkalmazásakor számottevő diszubsztitúciót észleltünk (**101a,b**) ekvivalens mennyiségű reagens alkalmazásakor is. A **99b** 3-klór-6-metoxitetrazin kerülőúton, a **101a** dimetoxi-származékból hidrazinnal végzett szubsztitúciós reakcióban, majd ezt követő klórgázos kezeléssel kiváló hozamban nyerhető. Aminok (**98a,f-i**) alkalmazásakor kiváló szelektivitással és jó hozamban kaptuk a **98a,f-i** aminotetrazin-származékokat.



tetrazin	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>
NuH	NH <sub>3</sub> ( <b>98a</b> )	MeOH ( <b>98b</b> )	<sup>i</sup> BuSH ( <b>98c</b> )	KOH ( <b>98d</b> )	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ( <b>98e</b> )	morfolin ( <b>98f</b> )	BuNH <sub>2</sub> ( <b>98g</b> )	Et <sub>2</sub> NH ( <b>98h</b> )	pirrolidin ( <b>98i</b> )
hozam	78 % ( <b>99a</b> )	52 % <sup>a</sup> ( <b>99b</b> )	5 % <sup>b</sup> ( <b>99c</b> )	bomlás	bomlás	83% ( <b>99f</b> )	65% ( <b>99g</b> )	89% ( <b>99h</b> )	68% ( <b>99i</b> )

<sup>a</sup> melléktermék **101a** (39%); <sup>b</sup> a nyerstermék NMR vizsgálata alapján, a termék **101b** (76%).

tetrazin	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>14</b>
NuH	NH <sub>3</sub> ( <b>98a</b> )	MeOH ( <b>98b</b> )	<sup>i</sup> BuSH ( <b>98c</b> )	KOH ( <b>98d</b> )	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ( <b>98e</b> )	morfolin ( <b>98f</b> )	BuNH <sub>2</sub> ( <b>98g</b> )	Et <sub>2</sub> NH ( <b>98h</b> )	pirrolidin ( <b>98i</b> )
hozam	96% ( <b>100a</b> )	80% <sup>c</sup> ( <b>100b</b> )	66% <sup>d</sup> ( <b>100c</b> )	78% ( <b>100d</b> )	85% ( <b>100e</b> )	77% ( <b>100f</b> )	91% ( <b>100g</b> )	46% ( <b>100h</b> )	74% ( <b>100i</b> )

<sup>c</sup> 3% **101a** keletkezett a nyerstermék NMR vizsgálata alapján; <sup>d</sup> melléktermék **101b** (12%).

**24. táblázat.** 3,6-Diklórtetrazin (**16**) és 3,6-bisz(3',5'-dimetilpirazolil)-tetrazin (**14**) reakciója különböző nukleofilekkel (**98a-i**).

A **14** dipirazolil-tetrazinon végzett nukleofil szubsztitúciós reakciók részben ismertek voltak az irodalomban,<sup>65b</sup> és jó szelektivitást lehetett elérni a legtöbb esetben. A várt

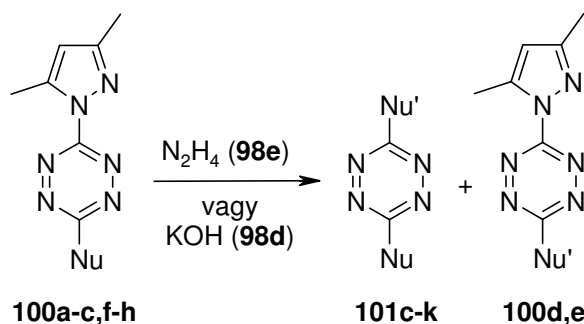
monoszubsztituált terméket (**100a-f**) minden esetben jó hozammal izoláltuk. Metanol és izo-butil-merkaptán alkalmazásakor itt is megjelentek a diszubsztituált termékek és a reagens mennyiségének növelésével **101a** és **101b** hozama jelentősen növelhető. Érdekes megemlíteni, hogy a 3,6-bisz(alkiltio)-, és ariltio-tetrazinok szintézisére leírt utak elég körülményesek,<sup>108,109</sup> így ezen „nemkívánatos” átalakítás is hasznos lehet szintetikus szempontból.

Miután megállapítottuk, hogy heteroatomos nukleofilekkel általában jó hozamban váltható ki nukleofil szubsztitúció a szimmetrikus **14** és **16** tetrazinszármazékokon, megvizsgáltuk, hogy az előállított **99** és **100** nemszimmetrikusan helyettesített tetrazinszármazékok hogyan viselkednek nukleofilekkel szemben. Modellreagensként a kiemelkedő reaktivitású kemény nukleofil jellegű kálium-hidroxidot (**98d**) és lágy nukleofil jellegű hidrazint (**98e**) választottuk. A reakciókat szobahőmérsékleten vezettük 1 ekvivalens nukleofil jelenlétében és a termékarányt a nyers termék NMR spektroszkópiás vizsgálatával határoztuk meg (25. táblázat).

A vizsgált klórtetrazinok (**98a,b,f**) esetében mindkét reagens bomlást váltott ki és a helyettesített termékek keletkezését nem észleltük, míg a pirazolil-tetrazinoknál (**100a-c,f-h**) minden esetben sikerült szubsztitúciót kiváltanunk. Érdekes, hogy a nukleofil és a tetrazin helyettesítőinek minőségétől függően esetenként nem a várt pirazolilcsoport, hanem a másik, nukleofil molekularészlet lépett ki a reakcióban (*ipso*-szubsztitúció).

A lágy nukleofil hidrazin esetében a távozókészség a metoxi>pirazolil >amino, merkaptó sorrendben csökkent, azaz csak **100b** esetében észleltünk *ipso*-szubsztitúciót. Az összes többi esetben a pirazolilcsoport lépett ki a molekulából. Érdekes megemlíteni, hogy **100g** és **100h** esetében a reakcióelegyben a várt amino-hidraziontetrazinok (**100f,g**) mellett a megfelelő monoszubsztituált 3-aminotetrazin-származék is megjelenik termékként, amely feltehetőleg a hidrazin készséges redox átalakulásával magyarázható.

A kemény nukleofil kálium-hidroxid (**98d**) alkalmazásakor a helyettesítők távozókészsége a metoxi, amino, merkaptó>pirazolil sorrendben változott, azaz szinte minden esetben **100d** keletkezett főtermékként. A pirazolilcsoport cseréjét csak három esetben észleltük.



tetrazin	<b>100a</b>	<b>100b</b>	<b>100c</b>	<b>100f</b>	<b>100g</b>	<b>100h</b>
nukleofil	<b>98e</b>	<b>98e</b>	<b>98e</b>	<b>98e</b>	<b>98e</b>	<b>98e</b>
termék <sup>a</sup>	<b>101c</b> <sup>110</sup>	<b>100e</b>	<b>101d</b>	<b>101e</b>	<b>101f</b> <sup>b</sup>	<b>101g</b> <sup>b</sup>

tetrazin	<b>100a</b>	<b>100b</b>	<b>100c</b>	<b>100f</b>	<b>100g</b>	<b>100h</b>
nukleofil	<b>98d</b>	<b>98d</b>	<b>98d</b>	<b>98d</b>	<b>98d</b>	<b>98d</b>
termék <sup>a</sup>	<b>100d</b>	<b>100d</b>	34% <b>101h</b> 66% <b>100d</b>	100% <b>101i</b>	29% <b>101j</b> 71% <b>100d</b>	57% <b>101k</b> 43% <b>100d</b>

<sup>a</sup> a nyerstermék NMR vizsgálata alapján meghatározott érték

<sup>b</sup> részben átalakul a megfelelő monoszubsztituált tetrazinná.

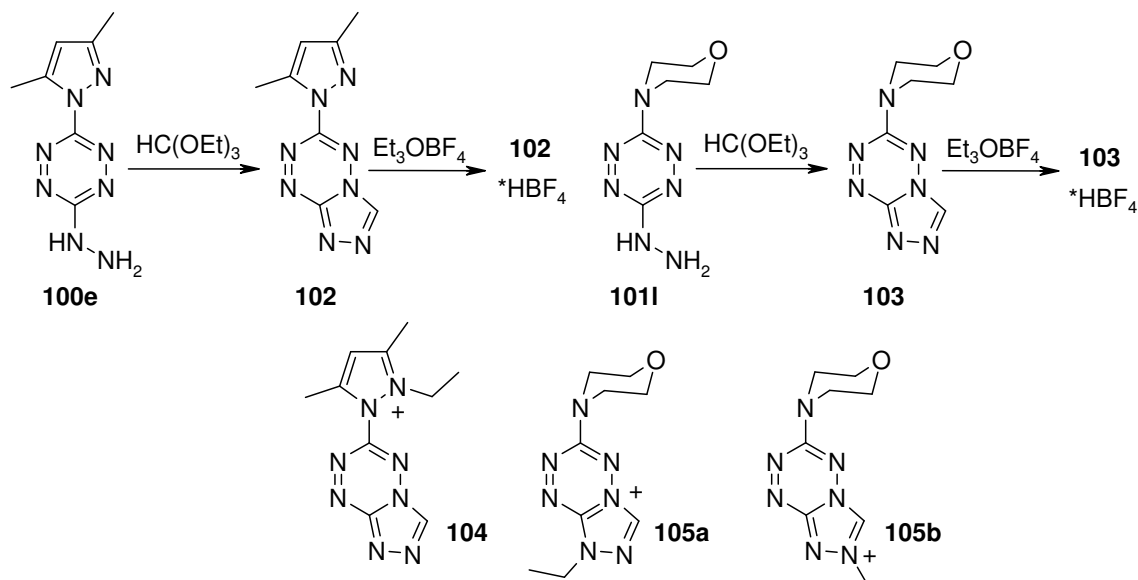
**25. táblázat.** Termékeloszlás különböző 6-os helyzetben szubsztituált 3-(3',5'-dimetilpirazol-1'-il)-tetrazinok (**100a-c,f-h**) reakciójában hidrazinnal (**98e**) és kálium-hidroxiddal (**98d**)

A kísérleti eredmények azt mutatják, hogy a hidrazinnal illetve kálium-hidroxiddal kiváltott átalakulások szelektivitása látványos különbséget mutat. Az előbbi reagens a várt, míg az utóbbi az *ipso*-szubsztitúciós utat részesíti előnyben. Feltevésünk szerint, amelyet számításokkal is igyekeztünk alátámasztani, a hidrazinnal kiváltott átalakulásokban a termékarányt a termodinamikai kontroll határozza meg, míg a kálium-hidroxiddal kiváltott átalakítások, a nukleofil támadás irreverzibilis volta miatt, kinetikusan kontrollált reakciók.

A tetrazinokon kiváltott nukleofil szubsztitúció nem csak a folyamat mechanizmusa szempontjából érdekes. Az egyes előállított vegyületek további átalakítások kiindulási anyagaként szolgálhatnak. Így például a **100e** 6-hidrazino-3-(3',5'-dimetilpirazolil)-tetrazin és a **100f**-ből hidrazinnal előállítható 3-hidrazino-6-morfolinotetrazin (**101i**) reakciója trietil-ortoformiáttal mindkét esetben gyűrűzáráshoz vezetett és a megfelelő [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]tetrazin-származék (**102**, **103**) keletkezett jó hozammal (37. ábra).

A **102** és **103** triazolotetrazinok alkilezését többféle reagenssel (metil-jodid, dimetil-szulfát, trietiloxónium-tetrafluoroborát) is megpróbáltuk kiváltani. Ezzel olyan, pozitív

töltésű triazolotetrazínium-sókat szeretnénk volna előállítani, amelyektől kiemelkedő reaktivitást vártunk fordított elektronigényű Diels-Alder reakciókban. Bár a reakciókat minden esetben színváltozás kísérte, termékként csak a heterociklusok sóit tudtuk izolálni.



37. ábra. [1,2,4]triazolo[4,3-b]tetrazin-származékok (102, 103) szintézise és alkilezése.

Annak bizonyítására, hogy az alkilezési reakciók tényleg lejátszódnak, **102** és **103** reakcióját trietiloxónium-tetrafluoroboráttal megismételtük deuterált acetonitrilben is és a reakciót NMR-rel követtük. A kiindulási anyag elfogyását **102** esetében a **104**, a pirazolgyűrűn alkilezett termék keletkezése kísérte. A **103** morfolinanalóg alkilezésekor a **105a** és **105b** termékek 7:3 arányú elegye keletkezett. Azt, hogy a triazolotetrazin részlet alkilezése nem kedvező folyamat, két tény is alátámasztja. Az egyik ilyen megfigyelés, hogy a keletkezett **104** és **105** sók a feldolgozás során spontán dealkileződnek. E mellett megfigyeltük, hogy az NMR-rel vizsgált alkilezési reakciókban, különösen **103** esetén, az oldószerként használt acetonitril alkilezése is számottevő mértékben lejátszódott, ami a triazolotetrazin szerkezeti egység csökkent elektronsűrűségére utal.

*3,6-Diklórtetrazinból és 3,6-bisz(3',5'-dimetilpirazol-1'-il)-tetrazinból kiindulva sikeresen megvalósítottuk az egyik távozócsoport cseréjét különböző nukleofil reagensekkel. Az átalakítás szelektivitása alkohol és merkaptán reagensek alkalmazása esetén változó volt. Vizsgáltuk további nukleofil szubsztitúciós reakció kiváltásának lehetőségét a kapott tetrazinszármazékokon. Megállapítottuk, hogy a reagens*

*minőségétől és a tetrazingyűrű helyettesítőitől függően a nukleofil támadás a gyűrűn akár a 3-as, akár a 6-os helyzetben lejátszódhat. Kísérletet tettünk egyes kapott tetrazinszármazékok átalakítására s-triazolo[4,3-b]tetrazíniumsókká.*

### 3.4.2. Tetrazinszármazékok reakciója fémorganikus reagensekkel

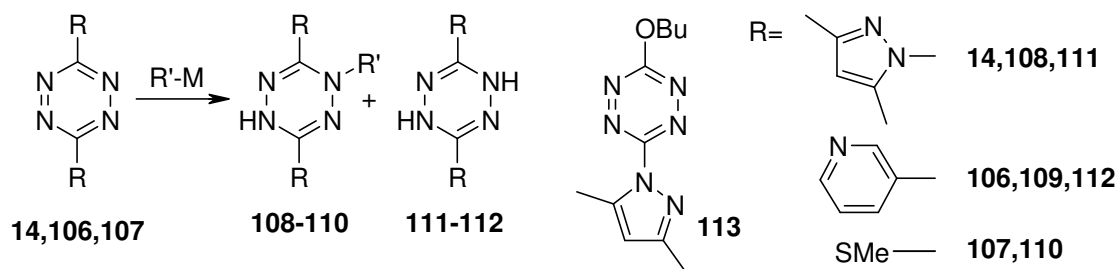
A tetrazinok nukleofilekkel szembeni reaktivitását ismerve kézenfekvő lehetőségnek tűnt szénelapú helyettesítők beépítése tetrazinokra nukleofil szubsztitúcióban. Az irodalomban elvéve találunk csak példát ilyen reakcióra hagyományos szénnukleofilekkel.<sup>52,68</sup> Tetrazinok és poláris fémorganikus reagensek reakcióit szintén nem vizsgálták részletesen. 3,6-Bisz(metiltio)-tetrazin és Grignard reagens alkalmazásakor leírták, hogy a szerves csoport a tetrazingyűrű nitrogénjére lép be. Ezt, a heterociklusok körében egyedülálló átalakítást azofil addíciónak nevezték el.<sup>61,62</sup> Célunk annak vizsgálata volt, hogy mennyire általánosítható eljárás az azofil addíció.

Elsőként 3,6-bisz(3',5'-dimetilpirazolil)-tetrazin (**14**) reakcióit vizsgáltuk meg poláris fémorganikus reagensekkel (27. táblázat). Butillítium, fenillítium és fenilmagnézium-klorid alkalmazásakor (1-3. sor), a reakciókat -78 °C-on vezetve, főtermékként minden esetben a **108** szerkezetű azofil adduktokat izoláltuk jó hozamban. Amennyiben a reakcióelegyet hagytuk felmelegedni, valamint levegővel érintkezni, különösen a **108a**-hoz vezető reakciókban, egy új termék, **113** megjelenését is észleltük. A butillítiummal kiváltott reakcióban a kiindulási anyag redukciója is lejátszódott kis mértékben (**111**).

A továbbiakban a megfelelő lítiumorganikus reagens és vízmentes fémsók reakciójában, transzmetalálással előállított fémorganikus reagenseket adtunk **14**-hez (4-6. sor). Mind a réz-, mind a cinkorganikus reagens esetében azofil addíciót észleltünk és a termékeket általában jó hozamban izoláltuk, bár minden esetben visszanyertünk némi kiindulási anyagot is. Érdekes, hogy amennyiben a tetrazin oldatához először a megfelelő réz(I)-sót adtuk, és a kapott elegyhez a butillítiumot, úgy nem történt átalakulás. Amennyiben kereskedelmi cinkorganikus reagenst használtunk (7. sor), úgy kiváló hozamban kaptuk az azofil adduktot.

Allilindium-bromiddal kétféle módon is megkíséreltük a reakciót. Előre elkészített reagenst alkalmazva (allil-bromid, indium, DMF) magas konverzió mellett jó hozamban kaptuk az azofil adduktot (8. sor). Amennyiben a indium, allil-bromid és a **14** tetrazin elegyét Barbier-körülmények között (aq. NH<sub>4</sub>Cl, THF)<sup>111</sup> reagáltattuk, úgy az azofil

addukt és a redukált kiindulási anyag 1:1 arányú elegyét kaptuk termékként. Az eltérő termékeloszlás oka az lehet, hogy ez utóbbi esetben gyökös reakcióval állunk szembe, míg az előbbi mechanizmusa feltehetőleg ionos.



sorszám	tetrazin	R'M	108-110	111,112
1	14	BuLi	70% <sup>a</sup> (108a)	5% (111)
2	14	PhLi	62% (108b)	
3	14	PhMgCl	85% (108b)	
4	14	BuCuLi <sup>b</sup>	60% <sup>c</sup> (108a)	
5	14	BuZnBr <sup>b</sup>	85% <sup>c</sup> (108a)	
6	14	PhZnBr <sup>b</sup>	45% <sup>c</sup> (108b)	
7	14	PhZnBr	90% (108b)	
8	14	(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> In <sub>2</sub> Br <sub>3</sub> <sup>d</sup>	60% (108c)	
9	14	(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> In <sub>2</sub> Br <sub>3</sub> <sup>e</sup>	50% <sup>f</sup> (108c)	50% <sup>f</sup> (111)
10	106	BuLi	13% (109a)	32% (112)
11	106	BuMgI	96% (109a)	
12	106	PhLi	35% (109b)	25% (112)
13	106	PhMgCl	58% (109b)	
14	107	BuLi	90% (110a)	
15	107	PhLi	80% (110b)	
16	107	PhMgCl	94% (110b)	

<sup>a</sup> Állás közben részben **113**-má alakul. <sup>b</sup> A lítiumorganikus reagensből transzmetalálással készült. <sup>c</sup> A kiindulási anyag fennmaradó része fémkomplexszé alakult, ami a feldolgozás során **14**-et adta. <sup>d</sup> In és allil-bromid reakciójából. <sup>e</sup> Barbier-körülmények között (In, allil-bromid, THF/aq. NH<sub>4</sub>Cl). <sup>f</sup> A nyers termék NMR-je alapján.

**27. táblázat.** Termékeloszlás tetrazinszármazékok és poláris fémorganikus reagensek reakciójában.

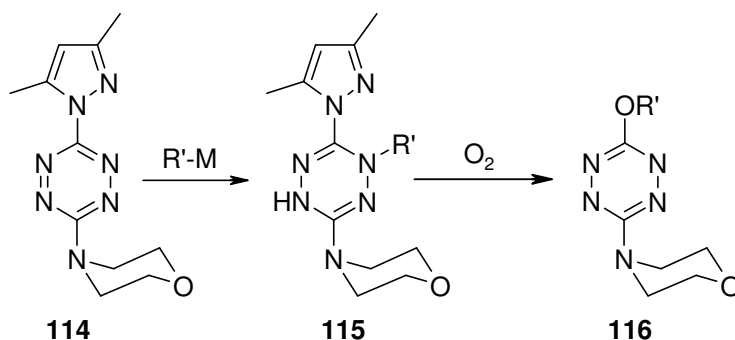
Az eljárás kiterjesztéseként 3,6-di(3'-piridil)-tetrazinnal (**106**) és 3,6-bisz(metiltio)-tetrazinnal (**107**) is megkíséreltük az előbbieken bemutatott átalakításokat (10-16. sor). Meglepetésünkre e vegyületeken a réz-, cink- és indiumorganikus reagensekkel nem sikerült átalakítást kiváltanunk. A jóval reaktívabb Grignard, és lítiumorganikus

reagensek alkalmazásakor ugyanakkor mindkét esetben lejátszódott az azofil addíció. 3,6-Di(3'-piridil)-tetrazin (**106**) és lítiumorganikus reagensek reakcióiban (10,12. sor) számottevő mértékben keletkezett a kiindulási tetrazin redukált formája is. A vizsgált tetrazinok közül **106** bizonyult a legkevésbé reaktívnek. A teljes konverzió eléréséhez a reakcióelegyet minden esetben szobahőmérsékleten kellett kevertetni. A 3,6-bisz(metiltio)-tetrazinból (**107**) kiinduló reakciókban a várakozásoknak megfelelően minden esetben kiváló hozammal izoláltuk az azofil adduktokat.

A továbbiakban poláris fémorganikus reagensek addícióját vizsgáltuk 3-(3',5'-dimetilpirazolil)-6-morfolinotetrazinra (**114**). Ezekben az átalakításokban a nukleofil támadása akár a pirazolhoz, akár a morfolinhoz közeli nitrogénatomokon lejátszódhat. A lítium-, és magnéziumorganikus reagensekkel kiváltott átalakításokban az azofil addíció minden esetben a pirazolrészlet melletti nitrogénen játszódott le (28. táblázat). Az észlelt szelektivitás feltehetőleg a pirazolrészlet koordinációs készségének tudható be, amely révén irányítani tudja a fémorganikus reagenst. A butillítiummal kiváltott reakcióban jelentős mértékben keletkezett a 3-butoxi-6-morfolinotetrazin (**116**) is. Ugyan ezen termék keletkezését észleltük akkor is, amikor **115a** oldatát állni hagytuk levegőn. Az átalakulás sebessége nagyban függ a dihidro-tetrazin elektronsűrűségétől. **115a** lítiumsója alakul át a leggyorsabban, a magnéziumszármazék valamivel lassabban és **115a** pedig a sókhoz viszonyítva nagyon lassan adja **116**-ot. A folyamat véleményünk szerint az oxigén elektrofil támadásával induló oxidatív átrendeződés, melyre az irodalomban nem találtunk példát. Kényesen ügyelve az oxigén kizárására a reakció feldolgozása során, az azofil termékeket jó hozamban lehet izolálni.

Megkíséreltük az azofil addíciót kiterjeszteni 3-klór-6-morfolinotetrazinra (**99f**) is, de a lítiumorganikus reagensekkel csak bomlást tudtunk kiváltani, míg a Grignard reagensek alkalmazása esetén, bár észleltük egy „azofil jellegű” köztitermék keletkezését, de az a feldolgozás során minden esetben elbomlott.

Vizsgáltuk a 3,6-bisz(3',5'-dimetilpirazolil)-tetrazin (**14**) reakcióját más fémorganikus reagensekkel is (Fe(II), Pb(II), Sn(II), Mn(II), Co(II), Cr(III)). Ezekben a reakciókban nem észleltük azofil addíciós termék keletkezését. A jellemző reakcióirányok a következők voltak: **14** redukciója **111**-gyé, komplexképződés, és **113** keletkezése, amely feltehetőleg a fémorganikus reagens és az oldószerként használt THF reakciójában keletkező fém-butoxid által kiváltott nukleofil szubsztitúcióban keletkezett.



sorszám	tetrazin	R'M	<b>115</b>	<b>116</b>
1	<b>114</b>	BuLi	13% <sup>a</sup> ( <b>115a</b> )	80%
2	<b>114</b>	BuMgI	43% <sup>a</sup> ( <b>115a</b> )	56%
3	<b>114</b>	PhLi	85% <sup>a</sup> ( <b>115b</b> )	
4	<b>114</b>	PhMgCl	90% <sup>a</sup> ( <b>115b</b> )	

<sup>a</sup> Állás közben **116**-tá alakul.

**28. táblázat.** Termékeloszlás 3-morfolino-6-(3',5'-dimetil-pirazol-1'-il)-tetrazin (**114**) és poláris fémorganikus reagensek reakciójában.

Bár dolgozatomban nem számolok be róla részletesen, de megemlítem, hogy részletes molekulamodellézési vizsgálatnak vetettük alá az azofil addíciót és megállapítottuk, hogy ezen egyedi, kizárólag a tetrazinokra jellemző átalakítás kinetikusan kontrollált folyamat.

*Különböző tetrazinszármazékok és poláris fémorganikus reagensek reakcióját vizsgálva megállapítottuk, hogy az elsődleges reakcióirány a tetrazinok egy sajátos átalakítása, az azofil addíció. Nem szimmetrikus tetrazinból kiindulva a folyamatban kiváló szelektivitást értünk el. Megfigyeltünk több mellékreakciót is, amelyek közül egy új oxidatív átrendeződést, a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával akár háttérbe tudunk szorítani, akár elsődleges útiránnyá lehetett tenni.*

### 3.4.3. Piridazino[4,5-d]piridazinok reakciója fémorganikus reagensekkel

A tetrazinszármazékokra jellemző egyedi átalakítás, az azofil addíció beható vizsgálata közben merült fel a kérdés, hogy kiterjeszhető-e az átalakítás más heterociklusokra is. A rokon azinok körében ismert, hogy a poláris fémorganikus reagensek a gyűrűrendszer szénatomjain intéznek támadást. Mi vizsgálataink



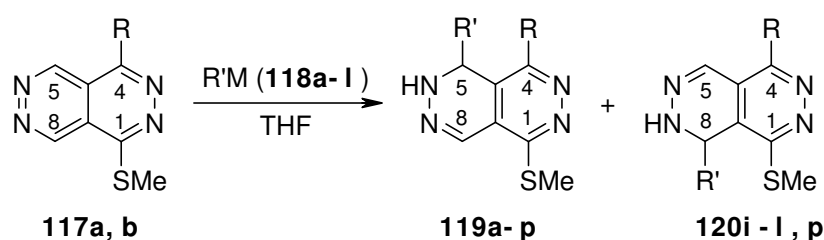
középpontjában a piridazino[4,5-*d*]piridazin rendszert állítottuk, mint a tetrazinok egyik legközelebbi kétgyűrűs rokonát. Az előkísérletek azt mutatták, hogy a két kiválasztott vegyület, az 1,4-bisz(metiltio)-piridazino[4,5-*d*]piridazin (**117a**) és a 4-(3',5'-dimetilpirazolil)-1-metiltio-piridazino[4,5-*d*]piridazin (**117b**), készségesen reagál lítium-, és magnéziumorganikus reagensekkel, valamint néhány Gillmann reagenssel.

Ezen előzmények után elvégeztük **117a** reakcióját több lítium-, és magnéziumorganikus reagenssel (**118a-l**). A reagenst minden esetben -78 °C-on adtuk hozzá a kiindulási anyaghoz, majd a reakcióelegyet hagytuk felmelegedni szobahőmérsékletre. Minden esetben egyfajta terméket sikerült izolálnunk, általában jó hozammal (29. táblázat). A kapott termékek szerkezetét NMR vizsgálatok segítségével egyértelműen azonosítottuk (**119a-h**), és megállapítottuk, hogy a nukleofil támadás minden esetben az 5-ös, peri-helyzetű szénatomon játszódott le. Az NMR mérési körülmények között a **119a-g** termékek az 5,6-dihidro tautomerként voltak jelen, míg a piridin helyettesítőt hordozó vegyület (**119h**) esetében a 7,8-dihidro forma volt a domináns. Érdeemes megemlíteni, hogy a lítium-halogén cserével előállított fémorganikus reagensek esetében a reakció hozama viszonylag gyenge volt. Ugyanezen termékeket a halogénvegyületet Grignard reagenssé alakítva már sokkal jobb hozamban tudtuk izolálni. Amennyiben a rézorganikus reagenst butillítium és réz(I)-jodid reakciójában állítottuk elő, úgy elfogadható hozamot értünk el, míg ugyanezen reakcióban réz(I)-cianid használatakor meglepő módon nem észleltünk átalakulást.

A következő kísérletsorozat kiindulási anyaga a 4-(3',5'-dimetilpirazolil)-1-metiltio-piridazino[4,5-*d*]piridazin (**117b**) volt. E vegyület reakciójánál nem csak a nukleofilek által kiváltott átalakulás kemoszelektivitását, hanem regioselektivitását is vizsgálhattuk. Az alkalmazott nukleofil reagensek (**118a-l**) készségesen reagáltak **117b**-vel és a folyamatban általában termékelegy keletkezését észleltük. A termékelegy összetételét minden esetben NMR vizsgálatokkal határoztuk meg. A főtermék általában a nukleofil 5-ös helyzetű támadásával keletkező **119** szerkezetű vegyület volt. Ezt az SME- és H8 protonok közötti 4-8 %-os NOE kölcsönhatás jelenléte is alátámasztotta. Melléktermékként a nukleofil 8-as helyzetű szénatomon lejátszódó támadásával keletkező **120**-as termékek keletkeztek, de ezeket **120p** kivételével nem izoláltuk.

Az azonos szerves részlettel rendelkező lítium-, és magnéziumorganikus reagensek használata általában eltérő termékarányt és hozamot eredményezett, ami feltehetőleg eltérő koordinációs készségükkel magyarázható. Érdekes módon a Gillmann reagenssel

megkísérelt átalakításban, **117a**-tól eltérően, csak gyenge konverziót észleltünk. Azon feltételezésünk alátámasztására, hogy a fémorganikus reagens koordinációs-aggregációs állapota befolyással van a folyamat szelektivitására, **117b** reakcióját elvégeztük 1 ekvivalens tetrametil-etiléndiaminnal (TMEDA) komplexált fenillítium (**118a**) jelenlétében is. A reakcióelegyben **120i** jelenlétét még nyomokban sem tudtuk kimutatni, ami alátámasztja feltételezésünket. Az 5-alkil/aryl adduktok kedvezményezett keletkezése **117b**-ből feltételezéseink szerint két tényezőre vezethető vissza. A pirazolrészlet koordinációs készsége folytán elősegítheti a nukleofil 5-ös helyzetű támadását, és a keletkező intermedier negatív töltését az 1-es helyzetű kénatom stabilizálhatja. A nukleofil 8-as helyzetű támadása esetén a kénatom stabilizáló hatása nem érvényesülhet.



	<b>117</b>	reagens	hozam (%)		<b>117</b>	reagens	hozam (%) <sup>a</sup>
1	<b>117a</b>	PhLi ( <b>118a</b> )	91 ( <b>119a</b> )	13	<b>117b</b>	<b>118a</b>	35 ( <b>119i</b> ) <sup>b</sup> , 11 ( <b>120i</b> )
2	<b>117a</b>	PhMgCl ( <b>118b</b> )	40 ( <b>119a</b> )	14	<b>117b</b>	<b>118b</b>	93 ( <b>119i</b> )
3	<b>117a</b>	BuLi ( <b>118c</b> )	65 ( <b>119b</b> )	15	<b>117b</b>	<b>118c</b>	18 ( <b>119j</b> ), 9 ( <b>120j</b> )
4	<b>117a</b>	BuCuLiI ( <b>118d</b> )	61 ( <b>119b</b> )	16	<b>117b</b>	<b>118d</b>	nincs átalakulás
5	<b>117a</b>	4-lítioanizol ( <b>118e</b> ) <sup>c</sup>	43 ( <b>119c</b> )	17	<b>117b</b>	<b>118e</b> <sup>c</sup>	18 ( <b>119k</b> )
6	<b>117a</b>	4-anizilmagnézium-bromid ( <b>118f</b> )	88 ( <b>119c</b> )	18	<b>117b</b>	<b>118g</b>	46 ( <b>119k</b> ), 19 ( <b>120k</b> )
7	<b>117a</b>	2-lítioanizol ( <b>118g</b> ) <sup>d</sup>	51 ( <b>119d</b> )	19	<b>117b</b>	<b>118g</b> <sup>d</sup>	54 ( <b>119l</b> ), 9 ( <b>120l</b> )
8	<b>117a</b>	1-lítionaftalin ( <b>118h</b> ) <sup>c</sup>	52 ( <b>119e</b> )	20	<b>117b</b>	<b>118h</b> <sup>c</sup>	45 ( <b>119m</b> )
9	<b>117a</b>	1-naftilmagnézium-bromid ( <b>118i</b> )	90 ( <b>119e</b> )	21	<b>117b</b>	<b>118i</b>	69 ( <b>119m</b> )
10	<b>117a</b>	2-lítionaftalin ( <b>118j</b> ) <sup>c</sup>	33 ( <b>119f</b> )	22	<b>117b</b>	<b>118j</b> <sup>c</sup>	74 ( <b>119n</b> )
11	<b>117a</b>	2-lítiotiofén ( <b>118k</b> )	90 ( <b>119g</b> )	23	<b>117b</b>	<b>118k</b>	45 ( <b>119o</b> )
12	<b>117a</b>	2-lítiopiridin ( <b>118l</b> ) <sup>c</sup>	18 ( <b>119h</b> )	24	<b>117b</b>	<b>118l</b> <sup>c</sup>	11 ( <b>119p</b> ), 35 ( <b>120p</b> )

<sup>a</sup> **119** esetében az izolált anyagra, **120** esetében a nyertermékre vonatkoztatott hozamot (NMR alapján) adtuk meg;

<sup>b</sup> TMEDA jelenlétében **120i** jelenlétét nem tudtuk kimutatni a nyertermékben és 36%-os hozammal izoláltuk **119i**-t;

<sup>c</sup> A reagens lítium-halogén cserével készült; <sup>d</sup> A reagens *ortho*-lítialással készült

**29. táblázat.** Termékeloszlás piridazino[4,5-*d*]piridazinok (**117a,b**) és poláris fémorganikus reagensok reakciójában

*A piridazino[4,5-d]piridazin rendszer poláris fémorganikus reagensekkel kiváltott átalakulásait vizsgálva megállapítottuk, hogy a gyűrűn levő helyettesítők koordinációs készségétől függetlenül a nukleofilek kedvezményezett támadási helye a gyűrű egyik, helyettesítőt nem hordozó peri-helyzete. Az 1-es és 4-es helyzetben eltérő szubsztituenst hordozó vegyületeken az átalakításban általában jó regioselektivitást értünk el.*

#### 3.4.4. Tetrazinok keresztkapcsolási reakciói

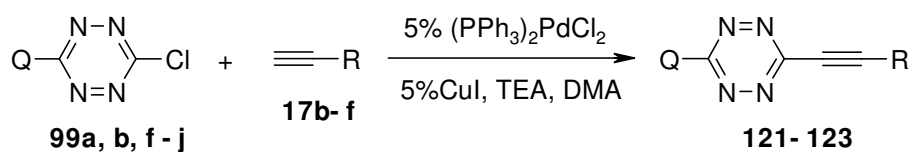
A szintetikus felhasználás szempontjából fontos lenne olyan eljárás kidolgozása, amellyel szénatomon keresztül kapcsolódó helyettesítőket vihetünk be tetrazinokra. Mivel a tetrazinokon hagyományos szén nukleofilekkel kiváltható reakciók köre igen szűk, és ez irányban végzett előkísérleteink sem voltak biztatóak, így kísérletet tettünk arra, hogy keresztkapcsolási reakciót váltsunk ki tetrazinokon. A tetrazinok inherens reaktivitásából eredően e megközelítés sikerének kulcsa a megfelelő reagenspár kiválasztása volt. Mivel a tetrazin fémorganikus származékairól ismert volt, hogy nagyon labilisak,<sup>112</sup> illetve az ismert brómtetrazin-származékok száma nagyon csekély,<sup>52,60b,113</sup> ezért kiindulási anyagként a klórtetrazinokat választottuk. Kapcsolópartnerként, a 3.4.2. fejezetben bemutatott reakciók miatt a Grignard és cinkorganikus reagensek nem jöhettek szóba. A modellvegyületként használt **99f**-fel mind a boronsavakkal (Suzuki kapcsolás), mind az ónorganikus reagensekkel (Stille kapcsolás), mind az olefinekkel (Heck reakció) végzett palládiumkatalizált kapcsolásokban csak nemkívánatos átalakulást értünk el. Ezek alapján választásunk az acetilénnel kiváltott Sonogashira kapcsolásra esett.

Az optimális kapcsolási körülményeket a 3-klór-6morfolinotetrazin (**99f**) és 1-hexin (**17b**) reakciójában határoztuk meg, ahol 80 °C-on, 5% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5% CuI, és 2 ekvivalens trietilamin jelenlétében, dimetil-acetamidban mintegy 20 órás reakcióidő után közepes hozammal kaptuk **121a**-t (30. táblázat).

A 3-klór-6morfolinotetrazint (**99f**) a továbbiakban más acetilénszármazékokkal is reakcióba vittük. 2-Metil-3-butin-2-ol (**17c**), és fenilacetilén (**2b**) esetében a hexinhez hasonlóan sikerült kiváltanunk a várt átalakítást, és a várt etiniltetrazin-származékokat (**121b,c**) közepes hozamban izoláltuk. A **17f** trimetilszilil-acetilénnel végzett reakciókban csak bomlást észleltünk. Azt, hogy a **121b** termékekben az acetilénrészlet közvetlenül kapcsolódik a tetrazingyűrűhöz NMR és IR spektroszkópiás vizsgálatokkal egyértelműen

bizonyítottuk. A palládium távollétében végzett kísérletek sikertelensége azt is bebizonyította, hogy nem nukleofil szubsztitúcióval állunk szemben.

A továbbiakban megkíséreltük bővíteni az átalakításban használt tetrazinok körét. A 6-dietilamino- (**99h**), és 6-pirrolidino-3-klórtetrazint (**99i**) szintén sikerült Sonogashira kapcsolásba vinnünk a kiválasztott acetilénnel (**17b,c,e**), és a megfelelő etiniltetrazinokat (**122a-c,123a-c**) elfogadható hozamban izoláltuk a reakcióelegyből. Mindhárom reakciósorozatban megfigyelhető volt az acetilén reagens dimerizációja és a kiindulási klórtetrazin bomlása az alkalmazott reakciókörmények között.



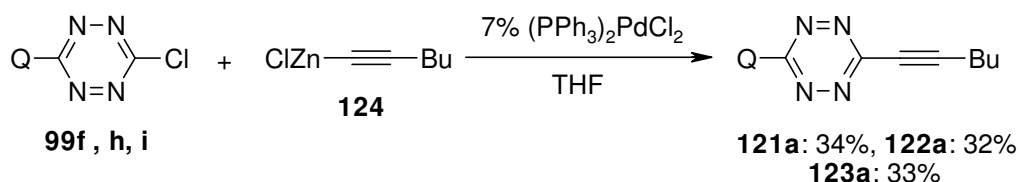
sorszám	tetrazin	acetilén	hozam
1	Q=morfolino ( <b>99f</b> )	R=Bu ( <b>17b</b> )	29% ( <b>121a</b> )
2	<b>99f</b>	R=CMe <sub>2</sub> OH ( <b>17c</b> )	57% ( <b>121b</b> )
3	<b>99f</b>	R=Ph ( <b>17e</b> )	56% ( <b>121c</b> )
4	<b>99f</b>	R=TMS ( <b>17f</b> )	bomlás
5	Q=Et <sub>2</sub> N ( <b>99h</b> )	<b>17b</b>	65% ( <b>122a</b> )
6	<b>99h</b>	<b>17c</b>	30% ( <b>122b</b> )
7	<b>99h</b>	<b>17e</b>	48% ( <b>122c</b> )
8	Q=pirrolidino ( <b>99i</b> )	<b>17b</b>	56% ( <b>123a</b> )
9	<b>99i</b>	<b>17c</b>	52% ( <b>123b</b> )
10	<b>99i</b>	<b>17e</b>	23% ( <b>123c</b> )
11	Q=BuNH ( <b>99g</b> )	<b>17b</b>	nyomokban
12	Q=NH <sub>2</sub> ( <b>99a</b> )	<b>17b,c,e</b>	nincs reakció
13	Q=dimetilpirazolil ( <b>99j</b> )	<b>17b,c,e</b>	bomlás
14	Q=OMe ( <b>99b</b> )	<b>17c</b>	bomlás
15	Q=Cl ( <b>16</b> )	<b>17c</b>	bomlás

**30. táblázat.** Klórtetrazinok (**99a,b,f-j**) Sonogashira kapcsolása különböző acetilén-származékokkal.

A továbbiakban megpróbáltuk a kapcsolást kiterjeszteni az amino (**99a**), illetve butilamino (**99g**) helyettesítőt hordozó klórtetrazinokra, azonban számottevő átalakulást ezen reakciókban még tartós melegítés (24 h, 80 °C) hatására sem észleltünk. A Fu által bevezetett, kimagasló aktivitású Pd-P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> rendszer<sup>114</sup> alkalmazásával sem sikerült átalakulást elérnünk. Amennyiben az elektronban szegényebb **99j**, **99b** és **16** klórtetrazin-

származékokból indultunk ki, úgy az átalakításokban csak a tetrazinok gyors bomlását figyeltük meg. Ez **16** esetében annyira látványos volt, hogy a Pd(OAc)<sub>2</sub>, CuI illetve TEA jelenléte külön-külön is elég volt ahhoz, hogy a vegyület DMA-ban 1 óra alatt teljesen elbomoljon szobahőmérsékleten.

A megfigyelés, hogy bár a tetrazinok Sonogashira kapcsolásba vihetőek, de a réz-acetilidekkel önmagukban nem reagálnak, megnyitja előttünk a cink-acetilidek, mint kapcsolópartnerek használatát is. E reagenseket, melyeket *in situ* állítottuk el a megfelelő acetilénből,<sup>115</sup> sikeresen kapcsolták már elektronhiányos heterociklusokkal.<sup>116</sup> 1-Hexinilcink-kloridot (**124**), melyet 1-hexinillítium és cink-klorid reakciójában állítottunk elő, különböző klórtetrazinokkal (**99f,h-j,16**) reagáltattuk tetrahydrofuranban, 7 mol% (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> jelenlétében (38. ábra). Míg a reaktívabb klórtetrazinok (**16,99j**) esetében ismét csak bomlást észleltünk, addig az aminotetrazinok (**99f,h,i**) a várt terméket adták. Bár e kapcsolás körülményei enyhébbek, mint a Sonogashira kapcsolásban alkalmazottak, így is minden esetben észleltük a bomlási folyamatot, és a hozamok mindhárom reakcióban csak 30% körüliek voltak. A nukleofil szubsztitúciós reakcióút lehetőségét ebben az esetben is független kísérletekkel zártuk ki. Amennyiben megkíséreltük a kapcsolást fenilcink-bromiddal is elvégezni, csak bomlást tapasztaltunk.



38. ábra. Klórtetrazinok (**99f,h,i**) Negishi kapcsolása 1-hexinilcink-kloriddal (**124**).

Érdekességként megemlítem, hogy az analóg klórtetrazinok készségesen reagálnak magnézium-acetilidekkel (nukleofil szubsztitúció),<sup>117</sup> valamint Negishi és Sonogashira kapcsolásba is vihetőek.<sup>118</sup>

*Megmutattuk, hogy a kiindulási anyagok, reagensek és reakciókörülmények megfelelő megválasztásával a klórtetrazinok Sonogashira és Negishi kapcsolásba vihetőek. Az acetilénrészlet beépítése a tetrazinvázra e rendszeren az első keresztkapcsolási reakciókat jelenti.*

### 3.4.5. Tetrazinok reaktivitásának vizsgálata pozitronium-annihilációval

A tetrazinok nukleofilekkel kiváltott átalakulásait vizsgálva több esetben is azt tapasztaltuk, hogy e vegyületek reaktivitását a rajtuk levő szubsztituensek kismértékű megváltoztatása is jelentősen befolyásolja. Így például az amincsoport jellege mind a nukleofil szubsztitúciós folyamatokban (3.4.1. fejezet), mind a keresztkapcsolási reakciókban (3.4.4. fejezet) döntő hatással bírt a folyamat kimenetelére. E hatások megértését segítő olyan fizikai-kémiai módszert kerestünk, amely segítségével értelmezni, esetleg jóslani tudjuk a különböző vegyületek reaktivitását.

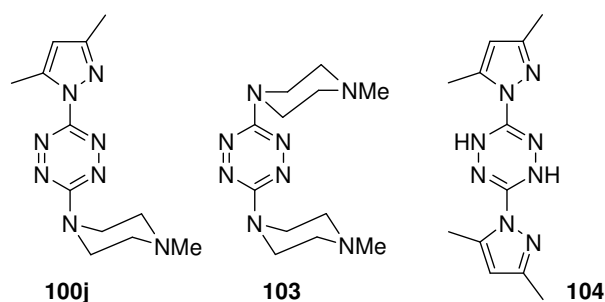
Mivel az említett vegyületek szerkezetileg nagyon hasonlóak, és a gyűrűhöz kapcsolódó síkalkatú nitrogénatom helyettesítői a tetrazingyűrű síkjában helyezkednek el,<sup>65a</sup> ezért a reaktivitásbeli különbségek eredetét illetően jelentősebb szterikus hatással nem számolhatunk. Ez alapján a különbség a rendszerek eltérő „elektronduosságában” keresendő. A molekula elektrofil jellegének leírására általában a LUMO molekulapálya energiája adhat támpontot, amelyet elektron transzmissziós spektroszkópiával segítségével lehet meghatározni,<sup>119</sup> de a tetrazinok esetében a LUMO pálya energiája ehhez túl alacsonyan fekszik. A közelmúltban ugyanakkor beszámoltunk róla, hogy az elektronhiányos piridoazínium rendszerek reaktivitásbeli különbségeit kiválóan lehetett értelmezni e vegyületek pozitronium-annihilációs vizsgálatával.<sup>120</sup> A vizsgálatok alapja az a tény, hogy oldatban az aromás rendszer elektronhiányos atomjaival való kölcsönhatás csökkenti az *orto*-pozitronium (*o*-Ps) atom élettartamát, amelynek mérése így közvetett információval szolgál az oldott vegyület aromás gyűrűjének elektronhiányos jellegéről. A gyűrű elektronsűrűsége ugyanakkor közvetlen kapcsolatba hozható a nukleofilekkel szembeni reaktivitásával.

Kilenc tetrazinszármazék dimetil-formamidos oldatában határoztuk meg az *orto*-pozitronium atom bomlásának sebességi állandóját és kiszámítottuk e molekulák LUMO energiáit (31. táblázat). A bemutatott eredmények alapján több következtetést is levonhatunk.

A bomlási állandók összehasonlítása rávilágít, hogy a bomlás **104** kivételével diffúziókontrollált folyamat és, hogy az elektronhiányos aromás maggal való kölcsönhatás meglete valóban jelentősen felgyorsítja a bomlási folyamatot. A **14** tetrazin és ennek **104** redukált formája oldatában a bomlási sebesség mintegy 200-szoros különbséget mutat.

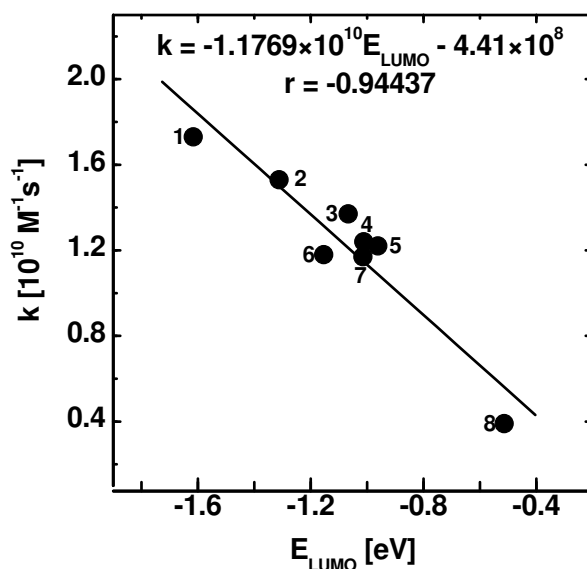
Elektronküldő szubsztituensek bevitelével a gyűrű elektronhiányos jellege valóban lecsökken, ami visszatükröződik a mért bomlási állandókban is. A vegyületeket a mért bomlási állandók alapján három csoportba oszthatjuk. Az első csoportba tartozó 3-as helyzetben pirazol és metoxi helyettesítőt tartalmazó tetrazinok oldataiban a leggyorsabb az *orto*-pozitronium atom bomlása. A második csoportba tartozó, 3-as helyzetben amin helyettesítőt hordozó tetrazinok oldatában mért bomlási állandók közel egyformák, ami arra utal, hogy a gyűrűhöz kapcsolódó nitrogén atom nemkötő elektronpárjának a gyűrűvel való konjugációját csak kevésbé befolyásolja a rajta levő csoportok minősége ezen vegyületekben. A harmadik csoportban a két amin helyettesítőt hordozó **103** tartozik, amelynek oldatában a bomlási állandó látványosan kisebb.

A számított LUMO energiák és a mért *o*-Ps bomlási állandók közötti lineáris összefüggést elektronhiányos heterociklusok esetén Kobayashi és munkatársai vetették fel és bizonyították.<sup>121</sup> Az aromás tetrazinszármazékok oldatában mérési *o*-Ps bomlási állandókat a számított LUMO energiák függvényében ábrázolva (39. ábra) mi is jó korrelációt figyeltünk meg.



sorszám	tetrazin	$k$ ( $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )	$E_{LUMO}$ (eV)
1	<b>14</b>	$1.73 \pm 0.05$	-1.616
2	<b>101</b>	$1.53 \pm 0.13$	-1.312
3	<b>100j</b>	$1.37 \pm 0.04$	-1.067
4	<b>100i</b>	$1.24 \pm 0.03$	-1.012
5	<b>100h</b>	$1.22 \pm 0.06$	-0.962
6	<b>100g</b>	$1.18 \pm 0.13$	-1.154
7	<b>100a</b>	$1.17 \pm 0.02$	-1.015
8	<b>103</b>	$0.39 \pm 0.02$	-0.514
9	<b>104</b>	$0.099 \pm 0.005$	na

**31. táblázat.** *orto*-Pozitronium (*o*-Ps) atom bomlásának sebességi állandója különböző tetrazinok dimetil-formamidos oldatában és a tetrazinokra számított LUMO energiák.<sup>122</sup>



39. ábra. Az *o*-Ps bomlásának mért sebességi állandói a különböző tetrazinok oldataiban a tetrazinok számított LUMO energiáinak ( $E_{LUMO}$ ) függvényében ábrázolva.

A mért *o*-Ps bomlási állandók, illetve a vele korreláló LUMO energiák alapján felállítható sorrend jó összhangban van a tetrazinok észlelt kémiai reaktivitásával. Akár a közvetlen nukleofil szubsztitúciós készséget vizsgáljuk, akár az egyes helyettesítők hatását a klórtetrazinok keresztkapcsolási reakcióinak kimenetelére, a fizikai-kémiai mérésekből származtatott csoportosítás és a kémiai viselkedés alapján felállítható főbb kategóriák általában egybeesnek. A vizsgálatok ugyanakkor arra is rávilágítanak, hogy a kémiai reaktivitás, különös tekintettel az adott folyamat szelektivitására csak nehezen, vagy egyáltalán nem jósolható e vizsgálatok alapján. Ilyenek például az egyes aminos-klórtetrazinok kapcsolási reakciókban mutatott eltérő viselkedése (3.4.4), vagy az aminotetrazinok kálium-hidroxiddal végzett átalakításaiban észlelt kemoselektivitás (3.4.1.).

*orto*-Pozitronium atom bomlásának kinetikáját vizsgálva különböző tetrazin-származékok oldatában megállapítottuk, hogy a bomlás sebességi állandója jelentősen függ a tetrazingyűrű atomjainak elektronsűrűségétől. A mért bomlási állandók és az adott molekulákra számított LUMO energiák között, az irodalmi előzmények alapján vártakkal egyezésben, lineáris összefüggést találtunk. Az *o*-Ps bomlási állandók alapján a vizsgált tetrazinszármazékok között felállított sorrend jó összhangban van a tetrazin-származékok reaktivitásbeli különbségeivel.



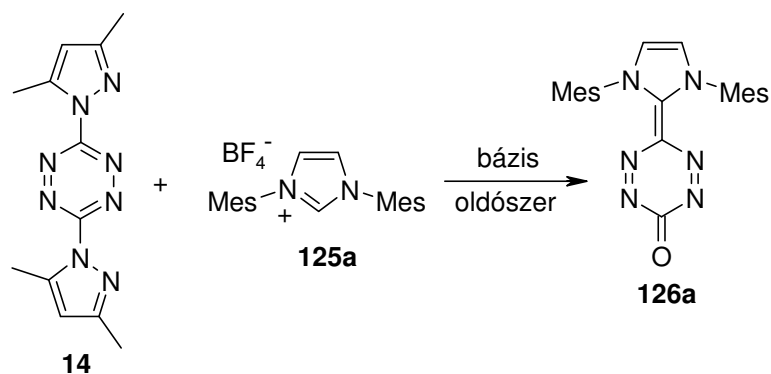
### 3.4.6. Tetrazinok reakciója heterociklusos karbénekkel

A nukleofil heterociklusos karbének (NHC) szerves szintézisekben betöltött szerepe az utóbbi években látványosan megnőtt.<sup>123</sup> Bár elterjedten használják őket ligandumként átmenetifém-katalizált eljárásokban,<sup>124</sup> organokatalizátorként,<sup>125</sup> többkomponensű<sup>126</sup> és cikloaddíciós reakciókban,<sup>127</sup> a nukleofilként való alkalmazásuk szubsztitúciós reakciókban még kevésbé vizsgált.<sup>128</sup> Kísérletet tettünk e karbének nukleofil jellegét kihasználva reakciót kiváltani velük a nukleofil támadásra érzékeny tetrazin-származékokon.

Elsőként a **14** bis(dimetilpirazolil)-tetrazin és 1,3-dimezitol-imidazólium-tetrafluoroborát (**125a**) reakcióját vizsgáltuk különböző bázisok és oldószerek jelenlétében (32. táblázat). A bázis szerepe a folyamatban az imidazóliumsó (karbénprekursor) deprotonálása és ezáltal a nukleofil reagens generálása. Mint azt a kapott eredmények mutatják, a megfelelő átalakulás kiváltásához karbonát bázis alkalmazására volt szükség és a folyamatban kiváló szelektivitással egy új, ez idáig ismeretlen vegyületcsalád képviselőjét (**126a**) izoláltuk.

A kapott vegyület (**126a**) szerkezetét, minden kétséget kizáróan, röntgendiffrakciós vizsgálatokkal tudtuk meghatározni (40. ábra). A **126a** molekulában a C–O és N–N kötések egyaránt erős kettős kötés jelleget mutatnak, míg a tetrazingyűrű C–N kötése a tetrazinokra leírt kötéshosszaknál megnyúltabbak. Ezen adatok egyöntetűen a feltüntetett kinoidális szerkezetet támasztják alá. Ennek valamelyest ellentmondani látszik az exociklusos C–C kötés hossza, amely 1.46 Å-ös értéke kettőskötésnek kissé hosszú. Ennek oka feltehetőleg abban keresendő, hogy a két heterociklusos gyűrű egymáshoz képest mintegy 43°-ban kifordul, ami a p-p átfedés csökkenéséhez vezet. Bár e csavarodott kettős kötés ritka a szerves vegyületek között, de irodalmi analógia alapján megfelelhet egy sztérikusan zsúfolt kettős kötés szingulett állapotának.<sup>129,130</sup> Elvben felírható **126a**-nak egy ikerionos mezomer formája is, de ennek jelenlétét a röntgen szerkezet és különböző polaritású oldószerekben végzett UV mérések alapján elvetettük.

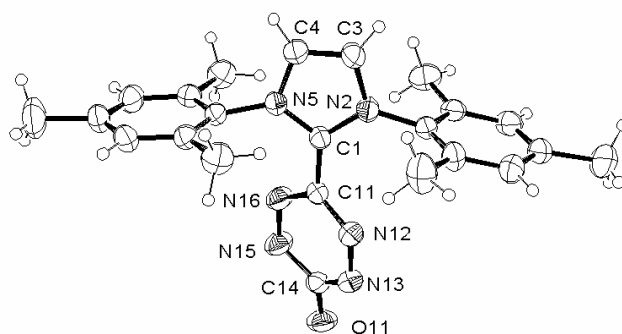
**126a** szerkezetének ismeretében érthetővé válik, hogy miért fontos a karbonát bázis alkalmazása, hiszen e sók nem csak a karbén generálásáért felelős bázis szerepét töltik be a folyamatban, hanem feltehetőleg nukleofilként lecserélik a tetrazingyűrű másik távozócsoportját és a gyűrűhöz kapcsolódó oxigénatom belőlük származik.



sorszám	bázis	oldószer	hozam
1	NaH	MeCN vagy THF	---
2	EDIPA vagy Et <sub>3</sub> N	MeCN vagy THF	nyomokban
3	NaHCO <sub>3</sub>	MeCN	---
4	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMA	80%
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMA	80%
6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMA	83%
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PhMe	92%
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	95%
9	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	96% (83% <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> A reagensket egyszerre adtuk a reakcióelegyhez.

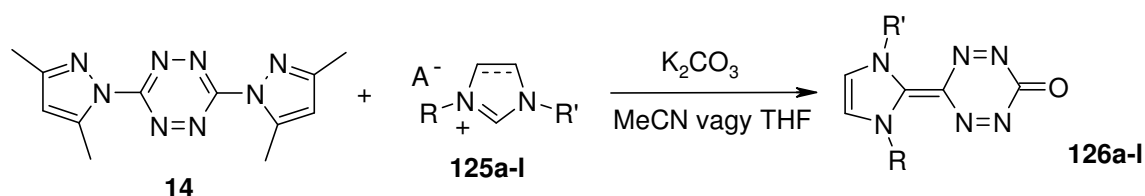
**32. táblázat.** A reakciókörülmények hatása **126a** keletkezésére 3,6-bisz(3',5'-dimetilpirazolil)-tetrazin (**14**) és 1,3-dimezitol-imidazolium-tetrafluoroborát (**125a**) reakciójában.



**40. ábra.** **126a** ORTEP diagramja. Néhány kiválasztott kötéshossz (Å): C1-N2 1.347(4), C1-N5 1.339(4), C3-C4 1.337(5), C14-O11 1.241(5), C14-N13 1.378(5), C14-N15 1.389(5), N12-N13 1.319(5), N15-N16 1.299(4), C11-N12 1.333(5), C11-N16 1.336(5), C1-C11 1.461(5). Torziós szög (°): N2-C1-C11-N12 43.3.

Az eljárás kiterjeszhetőségének vizsgálata végett a továbbiakban **14**-et több NHC prekuzorral (**125a-1**)<sup>131</sup> reakcióba vittük kálium-karbonát jelenlétében acetonitrilben illetve THF-ban (33. táblázat). A kísérletek alapján megállapíthatjuk, hogy a karbén

szerkezete jelentős befolyással van a folyamat hatékonyságára. Az imidazol-, illetve dihidroimidazol-vázás karbének (**125a-g**) alkalmazása során (1-7. sorok), a karbén helyettesítőinek minőségétől függetlenül általában kiváló hozamban izoláltuk a **126a-g** kinoidális tetrazinokat. *N*-Aريل és *N*-alkil helyettesített származékokat egyaránt előállítottunk és a királis karbénprekursorokból kiinduló átalakításokban a termék optikai tisztasága megegyezett a kiindulási reagensével.<sup>132</sup>



	<b>125</b>	hozam	<b>125</b>	hozam	
1		96% <sup>a</sup> ( <b>126a</b> )	7		90% <sup>a</sup> ( <b>126g</b> )
2		95% <sup>a</sup> ( <b>126b</b> )	8		<5% <sup>a,b</sup> ( <b>126h</b> )
3		99% <sup>a</sup> ( <b>126c</b> )	9		8% <sup>a</sup> 23% <sup>b</sup> ( <b>126i</b> )
4		97% <sup>a</sup> ( <b>126d</b> )	10		52% <sup>a</sup> 49% <sup>b</sup> ( <b>126j</b> )
5		77% <sup>a</sup> ( <b>126e</b> )	11		42% <sup>a</sup> <5% <sup>b</sup> ( <b>126k</b> )
6		90% <sup>a</sup> ( <b>126f</b> )	12		20% <sup>a</sup> 39% <sup>b</sup> ( <b>126l</b> )

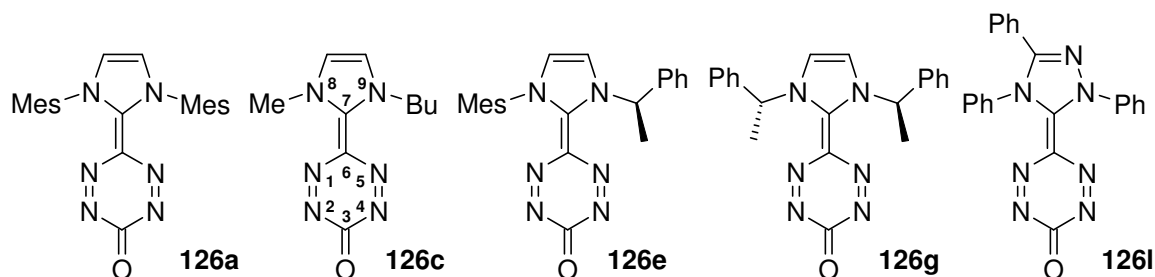
<sup>a</sup> A reakciót acetonitrilben végezve; <sup>b</sup> A reakciót tetrahydrofuranban végezve

**33. Táblázat.** Kinoidális tetrazinok (**126a-l**) szintézise 3,6-bisz(3',5'-dimetilpirazolil)-tetrazin (**14**) és különböző heterociklusos karbénprekursorok (**125a-l**) reakciójában.

A benzimidazolvázas heterociklusos karbénekkel kiváltott reakciókban (8-11. sorok) a folyamat általában gyengének mondható hatékonysága jelentősen függött a karbén helyettesítőitől. Minél nagyobb volt a szubsztituens térigénye, annál jobb hozamban kaptuk a várt terméket. Ennek oka feltehetőleg a bázis hatására keletkező karbének eltérő stabilitásában keresendő.<sup>133</sup> Ezt a feltételezést támasztja alá az az észlelet is, hogy a karbénváz részleges telítése, amely a karbén stabilitását is növeli, a hozam növekedéséhez vezetett (v.ö. 9. és 11. sorok). Az oldószerelváltás ezen átalakításoknál jelentősen befolyásolta a hozamot, bár a változás iránya nehezen jósolható. A triazolvázas **125I** karbénnel is sikerült reakciót kiváltanunk. Ez esetben a reakciót THF-ben vezetve közepes hozamban izoláltuk a várt tetrazint (**126I**).

A karbénprekursorok és **14** reakciójának nyitólépése a karbén generálása, amelyet feltételezéseink szerint az egyik pirazolrészlet karbén általi nukleofil szubsztitúciója követ. Ezt két észlelet is alátámasztja: **14** önmagában nem ad szubsztitúciós reakciót kálium-karbonáttal, és a feltételezett intermedier jelenlétét ESI-MS vizsgálatokkal egyértelműen ki tudtuk mutatni a reakcióelegyben. A reakció zárólépései a második pirazolrészlet cseréje a karbonáttal és a termék kialakulása spontán szén-dioxid eliminációt követően. Érdeemes megjegyezni, hogy a tetrazinok és Wanzlick karbének között lejátszódó [4+1] cikloaddícióra utaló nyomokat, bár az irodalomban beszámoltak<sup>134</sup> ezen átalakításról, mi nem észleltünk.

A keletkezett kinoidális tetrazinok közül többet is (**126a,c,e,g,l**) röntgendiffrakciós vizsgálatoknak vetettünk alá. E vegyületek tetrazinrészletére jellemző főbb szerkezeti paramétereket a 34. táblázat foglalja össze. A szerkezeti adatok elemzése alapján megállapítható, hogy a két heterociklusos gyűrű kifordult elhelyezkedése a karbén helyettesítőinek méretétől függetlenül az összes tetrazin röntgenszerkezetében megfigyelhető, és e kifordulás mértéke viszonylag szűk tartományban mozog. Ugyanígy igaz, hogy a C-O kötésnek minden esetben erős kettőskötés jellege van, valamint az is, hogy a mellette levő C-N kötések az irodalomban megtalálható értékekhez képest megnyúltak, míg a N-N kötések valamelyest rövidültek. Ez a tendencia a molekula karbén felőli részén kevésbé erőteljes, a C-C kötések minden esetben erősen megnyúltak. Ezek a szerkezeti sajátosságok feltehetőleg részben a kristályszerkezet kialakulásával függnek össze.



	126a	126c	126e	126g	126l	átlagérték
d(C <sup>6</sup> =C <sup>7</sup> )	1.456	1.459	1.466	1.464	1.451	1.459(6)
d(C <sup>6</sup> -N <sup>1</sup> )	1.344	1.331	1.332	1.323	1.331	1.332(7)
d(C <sup>6</sup> -N <sup>5</sup> )	1.331	1.297	1.344	1.324	1.340	1.33(2)
d(N <sup>1</sup> =N <sup>2</sup> )	1.297	1.323	1.299	1.324	1.302	1.31(1)
d(N <sup>4</sup> =N <sup>5</sup> )	1.320	1.314	1.309	1.324	1.306	1.315(7)
d(N <sup>2</sup> -C <sup>3</sup> )	1.389	1.351	1.397	1.368	1.380	1.38(2)
d(N <sup>4</sup> -C <sup>3</sup> )	1.380	1.388	1.375	1.368	1.390	1.380(9)
d(C <sup>3</sup> =O)	1.237	1.238	1.215	1.203	1.215	1.22(2)
∠(N <sup>8</sup> -C <sup>7</sup> -C <sup>6</sup> -N <sup>1</sup> )	36.35	35.6	41.5	43.7	-35.3	38(4)
∠(N <sup>9</sup> -C <sup>7</sup> -C <sup>6</sup> -N <sup>5</sup> )	43.0	41.6	50.2	43.7	-37.9	43(4)

**34. táblázat.** A 126a,c,e,g,l kinoidális tetrazinok fontosabb szerkezeti jellemzői a röntgen szerkezetük alapján.

*Egyedi, az irodalomban ez idáig ismeretlen szerkezetű kinoidális tetrazinokat állítottunk elő dipirazolil-tetrazin és nukleofil heterociklusos karbének reakciójában karbonát bázisok jelenlétében. Az átalakítást sikeresen terjesztettük ki különböző alapvázú karbénékre. A termékek különleges szerkezetét a hagyományos spektroszkópai vizsgálatok mellett több esetben röntgen-diffrakcióval is igazoltuk.*

## 4. ÖSSZEFOGLALÁS

### 4.1. Bevezetés

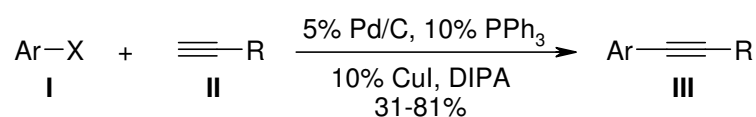
A szintetikus szerves kémiai kutatások egyik alapvető célja összetett szerkezetű molekulák hatékony előállítása egyszerű, könnyen hozzáférhető építőelemekből kiindulva. Kutatásaink során mi elsősorban heterociklusos vegyületek előállítását lehetővé tevő új szintézismódszerek kidolgozásával, valamint e folyamatok mechanizmusának vizsgálatával foglalkoztunk. Ezen kívül fontos volt számunkra a kidolgozott eljárások gyakorlati jelentőségének megmutatása is valamilyen, az alkalmazások szempontjából is érdekes célvegyület előállításán keresztül. Vizsgálataink az alábbi fontosabb átalakításokra terjedtek ki:

1. Vizsgáltuk arilacetilének és diarilacetilének előállítási lehetőségeit Sonogashira kapcsolásban, valamint heterogén katalizátor alkalmazásakor az átalakítás mechanizmusát.
2. Vizsgáltuk természetes benzofurán-származékok és nitrogén analógjaik palládiumkatalizált előállításának lehetőségeit.
3. Vizsgáltuk nukleofil heterociklusos karbénprekursorok előállítási lehetőségeit.
4. Vizsgáltuk annak lehetőségét, hogy heterociklusos vegyületek szerves származékai kiválthatják-e a fémorganikus reagensek alkalmazását keresztkapcsolási reakciókban.
5. Vizsgáltuk tetrazinszármazékok reakcióit heteroatomos nukleofilekkel.
6. Vizsgáltuk a tetrazinok és poláris fémorganikus reagensek között lejátszódó ún. azofil addíciós reakciót és ennek kiterjeszhetőségét más gyűrűrendszerekre.
7. Vizsgáltuk tetrazinok részvételét keresztkapcsolási reakciókban.
8. Kísérletet tettünk arra, hogy a tetrazinszármazékok nukleofilekkel szembeni reakciókészségét valamilyen mérhető fizikai-kémiai sajátsággal kapcsolatba hozzuk.
9. Vizsgáltuk a tetrazinok és nukleofil heterociklusos karbének között lejátszódó átalakulást.

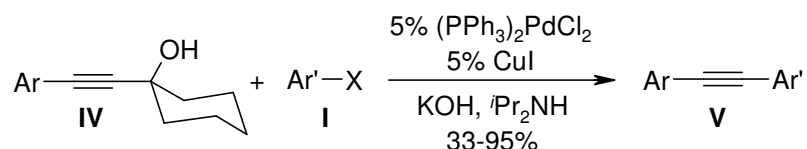
## 4.2. Új tudományos eredmények

### 4.2.1. Arilacetilének és diarilacetilének előállítása Sonogashira kapcsolásban

Eljárást dolgoztunk ki különböző aril-helyettesített acetilének (**III**) előállítására aromás brómvegyületek (**I**) és különböző acetilénszármazékok (**II**) Pd/C-katalizált Sonogashira kapcsolásában. Az optimális kapcsolási körülmények megállapítása után vizsgáltuk a preparatív méretben kivitelezett eljárás kiterjeszhetőségét és több acetilénszármazékot előállítottunk. Megmutattuk, hogy a folyamatban a palládium nem a hordozó felületén, hanem arról leoldódva, az oldatfázisban fejt ki katalitikus aktivitását. A katalizátor újrahasznosíthatóságát vizsgálva megállapítottuk, hogy az általában aktivitáscsökkenéssel jár együtt.

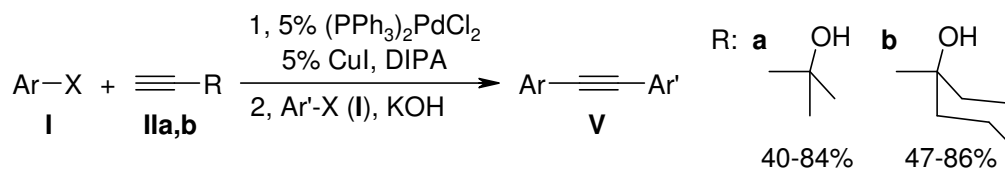


1-Hidroxi-ciklohexil védőcsoportot hordozó arilacetilénekből (**IV**) kiindulva eljárást dolgoztunk ki diarilacetilének (**V**) szintézisére. A védőcsoport eltávolítását és az aril-halogeniddel (**I**) való reakciót magába foglaló szekvenciális kapcsolásban jó hozammal állítottuk elő a kívánt célvegyületeket. Vizsgáltuk a kapcsolási sorrend hatását a reakció hozamára és megállapítottuk, hogy a legjobb eredményt abban az esetben lehet elérni, amikor az elektronban gazdagabb aril-halogenidet már beépítve hordozza a **IV** kiindulási acetilénszármazék.

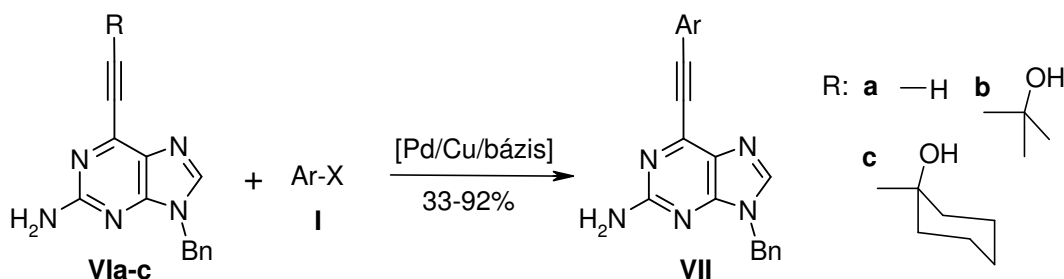


A továbbiakban olyan „egy üst” eljárást (dominó kapcsolás) dolgoztunk ki diarilacetilének (**V**) szintézisére, amely magába foglalta az aril-halogenidek (**I**) és különböző, egyik oldalon védett acetilénforrások (**IIa**: 2-metil-3-butin-1-ol, **IIb**: 1-etinil-ciklohexanol) Sonogashira kapcsolását, a védőcsoport eltávolítását a keletkezett arilacetilénből, és az újabb Sonogashira kapcsolást egy aril-halogeniddel (**I**). Az alkalmazott körülmények között mind elektronban dús, mind elektronban szegény aromás részleteket hatékonyan lehet beépíteni a célmolekulába. Vizsgáltuk az aril halogenidek

beépítési sorrendjének hatását az eljárás hatékonyságára és megállapítottuk, hogy a két acetilénszármazék (**IIa**, **IIb**) alkalmazása bizonyos komplementaritást mutat.

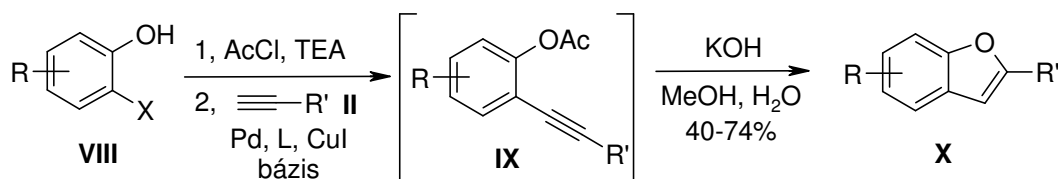


Behatóan vizsgáltuk 6-ariletinil-purin származékok (**VII**) előállításának lehetőségét a **VIa-c** 6-etinilpurin-származékokból kiindulva. Jó hozamot értünk el mind a **VIa**-ból kiinduló lépésenkénti eljárásban, mind a szekvenciális kapcsolás alkalmazásakor, amennyiben védőcsoportként 1-hidroxi-ciklohexil részletet (**VIc**) használtunk. A vizsgált reakciók közül néhányat sikeresen végrehajtottunk többgrammos méretben is.



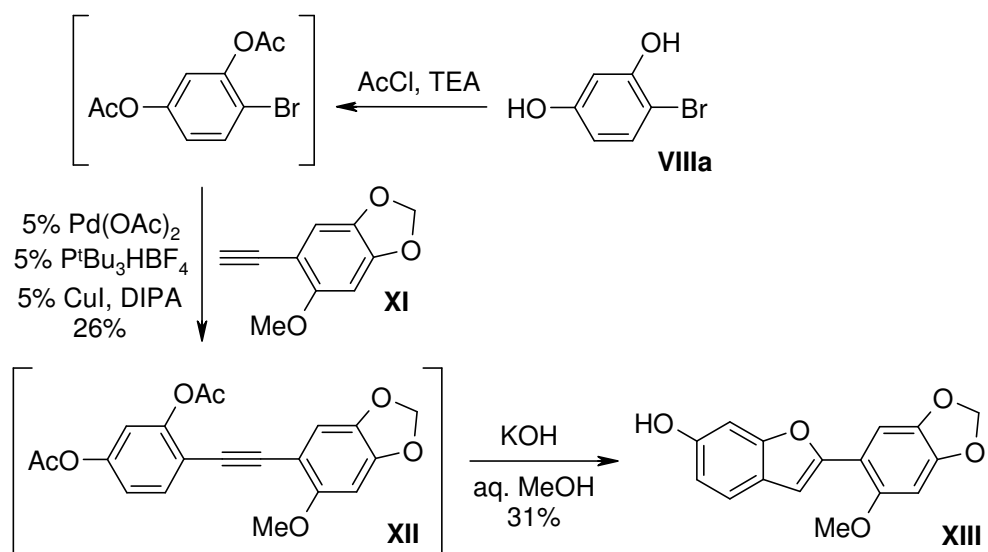
#### 4.2.2. Benzofurán-származékok szintézise arilacetilének felhasználásával

Eljárást dolgoztunk ki a benzolgyűrűn helyettesített benzofurán-származékok Sonogashira kapcsoláson alapuló előállítására. Az *orto*-halofenol-származékokból (**VIII**) kiinduló folyamatban a molekula fenolos hidroxil-csoportjának védését követte a palládiumkatalizált kapcsolás (**IX**), majd a védőcsoport eltávolítása és az azt követő spontán gyűrűzáródás zárta a folyamatot (**X**). Vizsgáltuk a különböző védőcsoportok hatását a folyamat hatékonyságára és egyszerű eljárást írtunk le a dehidrotremeton (**X**, R=5-acetil, R'= 2-propénil) szintézisére.

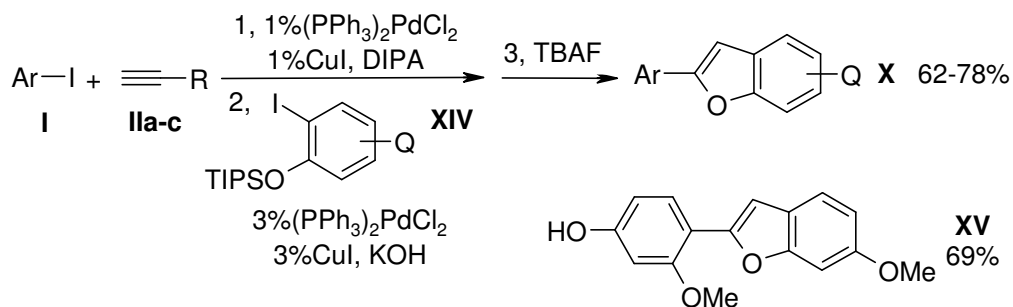




Elsőként dolgoztunk ki eljárást a természetben előforduló cicerfurán (**XIII**) előállítására, melynek kulcslépése egy védett brómrezorcín-, és egy sesamolrészletet hordozó acetilénszármazék (**XI**) Sonogashira kapcsolása. Részletesen vizsgáltuk a **XII** kulcsintermedierhez vezető lehetséges reakcióutak hatékonyságát, és sikeresen vontunk össze több lépést is egy „egy üst” eljárásban. A 4-brómrezorcínból (**VIIIa**) kiinduló néglépéses eljárás végén a cicerfuránt (**XIII**) 31%-os hozamban nyertük ki a reakcióelegyből.

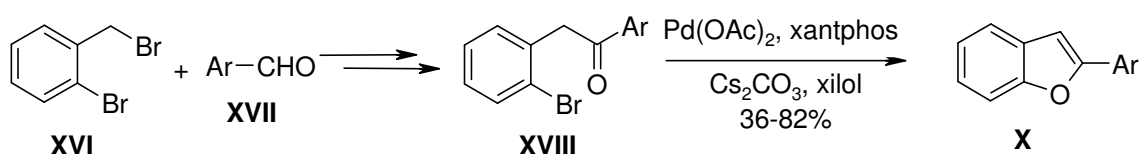


A diarilacetilén-származékok szintézisére kidolgozott dominó Sonogashira kapcsolást sikeresen kiterjesztettük 2-aryl-benzofuránok (**X**) előállítására. Az aril-halogenidekből (**I**) és oxigénen védett 2-halofenolokból (**XIV**) kiinduló eljárásban több acetilénforrás alkalmazását is megvizsgáltuk és a legjobb eredményeket 1-etinil-ciklohexanol (**IIc**) felhasználásakor értük el. A kidolgozott eljárást sikeresen kiterjesztettük a természetben megtalálható vignafurán (**XV**) előállítására is.

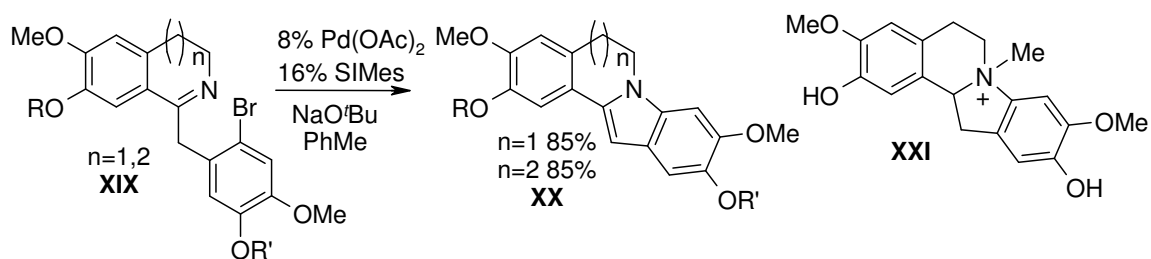


#### 4.2.3. Benzofuránváz és dibenzo-pirrokolinváz palládiumkatalizált szintézise

Vizsgáltuk a benzofuránváz egy alternatív, (*orto*-brómbenzil)-ketonokból kiinduló, palládiumkatalizált előállításának lehetőségét. 2-Bróm-benzilbromidból (**XVI**) és aromás aldehidekből (**XVII**) kiindulva három lépésben jutottunk az eljárás kulcsintermedierjeinek számító **XVIII** aril-brómbenzil-ketonokhoz. A megfelelő palládiumforrás, ligandum és bázis alkalmazásával jó hatékonysággal tudtuk megvalósítani a benzofurángyűrű (**XI**) szintézisét. A kiváltott gyűrűzárás egymást követő tautomer átalakulás és palládiumkatalizált aromás nukleofil szubsztitúciós reakciók kombinációjaként értelmezhető.



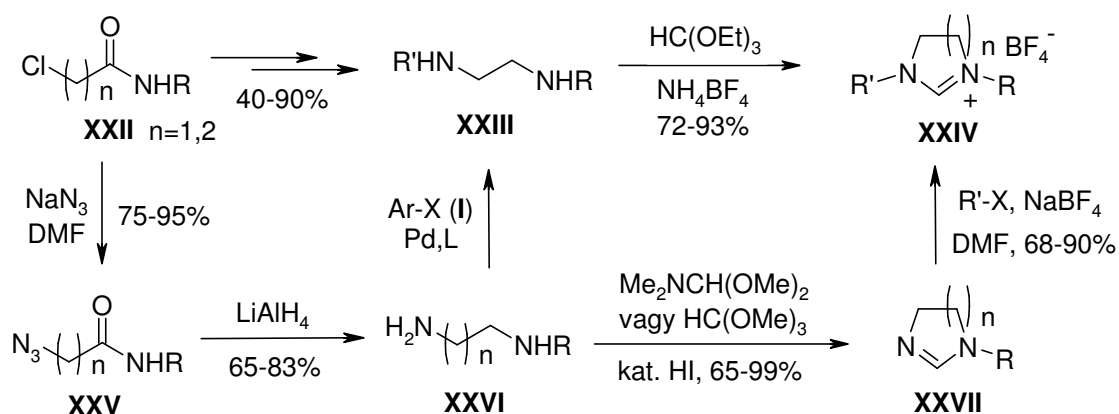
Megvalósítottuk a benzofuránváz szintézisére kidolgozott eljárás kiterjesztését nitrogén heterociklusok előállítására is. Dihidro-izokinolin (**XIX**,  $n=1$ ), és dihidro-benzazepin-származékokból (**XIX**,  $n=2$ ) kiindulva, a katalizátorrendszer és reakciókörülmények optimalálása után, kiváló hozamban kaptuk a **XX** tetraciklusos vegyületeket. A kifejlesztett gyűrűzárási reakcióra alapozva eljárást dolgoztunk ki a természetben előforduló, indolo[2,1-*a*]dihidroizokinolin vázas, mangochinin (**XXI**) racém formájának szintézisére.



#### 4.2.4. Nukleofil heterociklusos karbénprekursorok szintézise

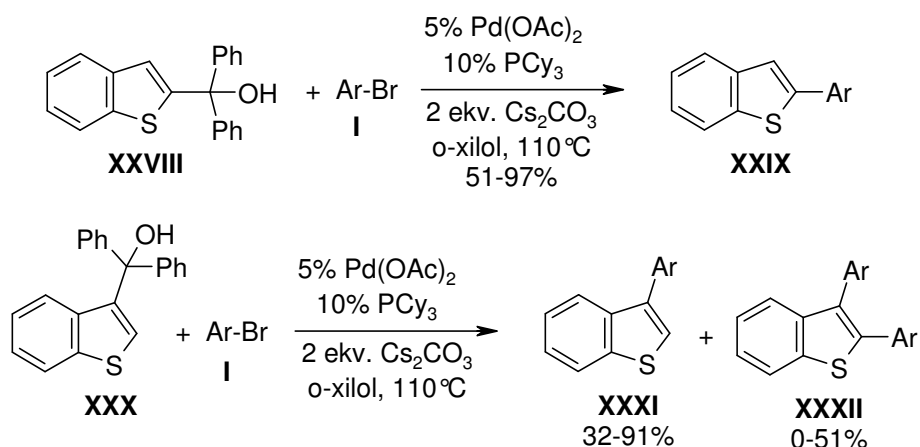
Eljárást dolgoztunk ki az 1-es és 3-as helyzetben különböző alifás és aromás helyettesítőket hordozó dihidro-imidazólium és tetrahidro-pirimidínium-vázak karbénprekursorok (**XXIV**) szintézisére. A kidolgozott szintézisutak a könnyen

hozzáférhető  $\omega$ -klóracil-aminokra (**XXII**) épültek. Ezekből kiindulva, primer aminokkal kiváltott nukleofil szubsztitúciót és redukciót követően, a kapott diszubsztituált **XXIII** diaminok gyűrűzárása közvetlenül **XXIV**-hez vezetett. Alternatív megközelítésként, a klóracil-aminokat (**XXII**) a megfelelő azidokon (**XXV**) keresztül a **XXVI** monosubsztituált diaminokká alakítottuk, majd ezek gyűrűzárásával a megfelelő heterociklusokhoz jutottunk (**XXVII**), amelyek alkilezése szintén a **XXIV** végterméket adta. Amennyiben a karbénprekursor mindként nitrogén atomjára aromás helyettesítőt akartunk beépíteni, úgy **XXVI**-ot aril-halogenidekkel kapcsoltuk, majd a keletkezett diamin gyűrűzárásával megkaptuk a célvegyületet (**XXIV**). A kidolgozott eljárás segítségével sikeresen valósítottuk meg királis helyettesítő beépítését is egyes karbénprekursorokba.



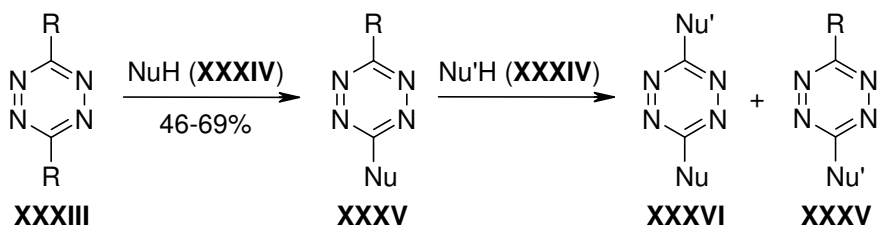
#### 4.2.5. Fémorganikus reagensek kiváltása heterociklusos vegyületek keresztkapcsolási reakcióiban

Tercier benzotienil-karbinolok (**XXVIII**, **XXX**) és aril-halogenidek (**I**) palládium-katalizált reakcióit vizsgálva megállapítottuk, hogy az  $\alpha$ -arilezés és az ipso-arilezés általában egymással versengve léphet fel ezekben a reakciókban. A reakciókörülmények optimalizálását követően jó szelektivitással és hozamban valósítottuk meg a **XXIX** 2-aril-benzo[*b*]tiofének **XXVIII**-ből kiinduló előállítását. A **XXX**-ből kiinduló analóg átalakításokban nem sikerült teljes szelektivitást elérnünk, és az alkalmazott aril-halogenidtól függően különböző arányban kaptuk termékként a megfelelő 3-aril-benzo[*b*]tioféneket (**XXXI**) és 2,3-diaril-benzo[*b*]tioféneket (**XXXII**), melyek közül az előzőeket általában izoláltuk a reakcióelegyből.



#### 4.2.6. Tetrazinszármazékok reakciói heteroatomos nukleofilekkel

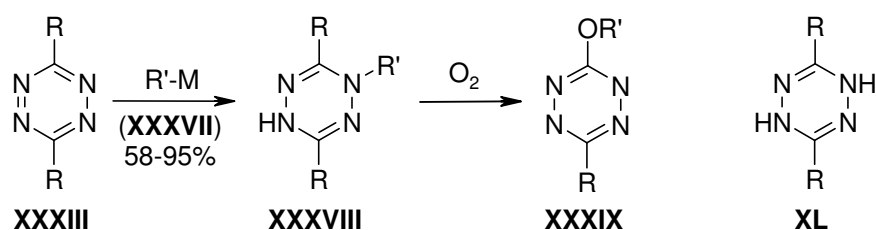
A szimmetrikusan helyettesített 3,6-diklörtetrazinból és 3,6-bisz(3',5'-dimetilpirazol-1-il)tetrazinból kiindulva (**XXXIII**) megvalósítottuk az egyik távozócsoport cseréjét különböző nukleofil reagensekkel (**XXXV**). Alkoxid és alkilszulfid nukleofilek alkalmazása esetén az átalakítás szelektivitása leromlott és szimmetrikusan helyettesített ( $\text{Nu}=\text{Nu}'$ ) **XXXVI** típusú termékek keletkezését is észleltük. A kapott **XXXV** tetrazinszármazékokon további nukleofil szubsztitúciós reakció kiváltásának lehetőségét vizsgálva megállapítottuk, hogy a reagens minőségétől és a tetrazingyűrű helyettesítőitől függően a nukleofil támadás a gyűrűn akár a második távozócsoport cseréjével a várt helyzetben (**XXXVI**), akár az előbbieken belépett nukleofil kilökődésével a nem várt ipso-helyzetben (**XXXV**) is lejátszódhat. Egyes kapott tetrazinszármazékokat *s*-triazolo[4,3-*b*]tetrazinokká alakítottunk és kísérletet tettünk e vegyületek alkilezésére.



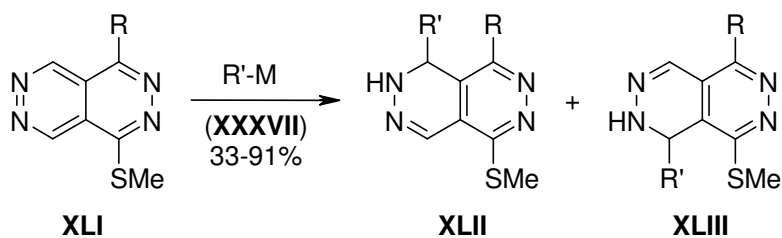
#### 4.2.7. Az azofil addíció és kiterjeszhetőségének vizsgálata

Különböző tetrazinszármazékok (**XXXIII**) és poláris fémorganikus reagensek (**XXXVII**) reakcióját vizsgálva megállapítottuk, hogy az elsődleges reakcióirány a tetrazinok egy sajátos átalakítása, a nukleofilnek a gyűrű nitrogénatomjára történő

kapcsolódásával lejátszódó azofil addíció (**XXXVIII**). Nem szimmetrikus tetrazinból kiindulva a folyamatban kiváló szelektivitást értünk el, melyet a tetrazingyűrű helyettesítőinek eltérő koordinációs készségével magyaráztunk. Megfigyeltünk egy, az azofil adduktokon lejátszódó oxidatív átrendeződést is (**XXXVIII**→**XXXIX**), amelyen keresztül, a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával, a **XXXIX** vegyületeket a poláris fémorganikus reagensekkel kiváltott reakció elsődleges termékeivé lehetett tenni. Egyes esetekben a fémorganikus reagens a kiindulási tetrazin redukcióját is kiváltotta és melléktermékként a **XL** vegyületek jelenlétét is kimutattuk a reakcióelegyben.



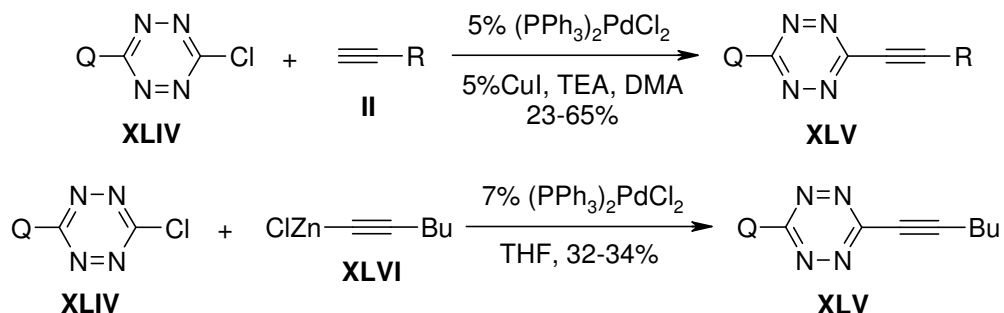
A tetrazinokhoz szerkezetileg hasonló piridazino[4,5-*d*]piridazin rendszer (**XLI**) poláris fémorganikus reagensekkel (**XXXVII**) kiváltott átalakulásait vizsgálva megállapítottuk, hogy a gyűrűn levő helyettesítők koordinációs készségétől függetlenül a nukleofilek kedvezményezett támadási helye a gyűrű egyik, helyettesítőt nem hordozó *peri*-helyzete (**XLII**). Az 1-es és 4-es helyzetben eltérő szubsztituenst hordozó vegyületeken az átalakításban általában jó regioszelektivitást értünk el, bár szinte minden esetben ki tudtuk mutatni az **XLIII** melléktermék jelenlétét is a reakcióelegyben.



#### 4.2.8. Tetrazinok részvétele keresztkapcsolási reakciókban

Sikeresen terjesztettük ki a palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók körét tetrazinszármazékokra. A reagensek és reakciókörülmények megfelelő megválasztásával klórtetrazinok (**XVII**) és acetilénszármazékok (**II**) Sonogashira kapcsolásában az **XLV** etinil-tetrazinokhoz jutottunk. Vizsgáltuk a reakció kiterjeszhetőségét, és megállapítottuk, hogy a tetrazinok esetében ez a tercier aminrészletet hordozó

vegyületekre korlátozódik. A klórtetrazinok bomlékonyságának vizsgálata rávilágított, hogy cink-acetilidek alkalmazásával is eredményre juthatunk, így néhány klórtetrazint (**XLIV**) 1-hexinilcink-kloriddal (**XLVI**) reagáltatva Negishi kapcsolást sikerült kiváltanunk. Ezen átalakítások a tetrazinokon elsőként leírt keresztkapcsolási reakciók.



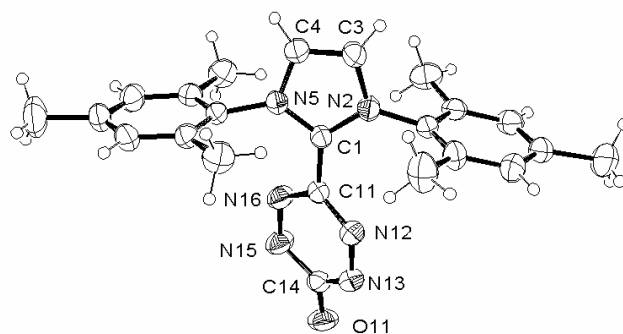
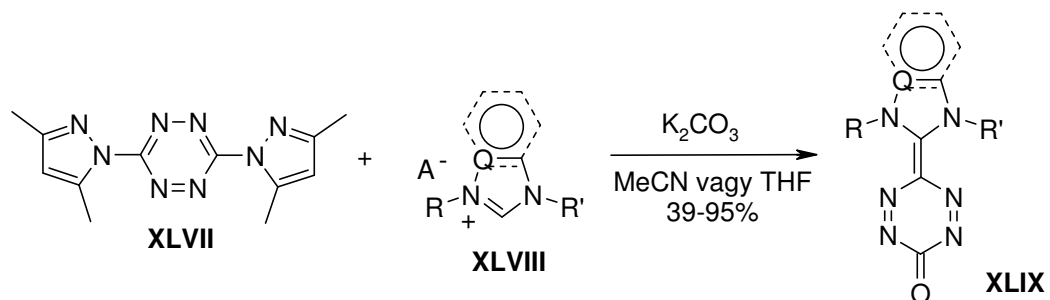
#### 4.2.9. *orto*-Pozitronium atom bomlásának vizsgálata tetrazinok jelenlétében

*orto*-Pozitronium atom bomlásának kinetikáját vizsgálva különböző tetrazin-származékok oldatában megállapítottuk, hogy a bomlás sebességi állandója jelentősen függ a tetrazingyűrű atomjainak elektronsűrűségétől. A mért bomlási állandók és az adott molekulákra számított LUMO energiák között, az irodalmi előzmények alapján vártakkal összhangban, lineáris összefüggést találtunk. Az *o*-Ps atom mért bomlási állandói alapján a vizsgált tetrazinszármazékok között felállított sorrend, mely a tetrazingyűrű elektronhiányos jellegének mértékére utal, jó összhangban van a tetrazinszármazékok különböző reakciókban (nukleofil szubsztitúció, keresztkapcsolási reakció) észlelt reaktivitásbeli különbségeivel.

#### 4.2.10. Tetrazinok és nukleofil heterociklusos karbének reakciói

Két távozcsoportot hordozó tetrazinok (**XLVII**) és nukleofil karbénprekursorokból (**XLVIII**) előállított karbének reakciójában egy egyedi, az irodalomban ez idáig ismeretlen szerkezetű vegyületcsalád, a kinoidális tetrazinok (**XLIX**) első képviselőit állítottunk elő. A reakció lejátszódásának előfeltétele karbonát bázisok jelenléte, melyek nem csak a bázis szerepét töltik be, de egyben a tetrazingyűrűhöz kapcsolódó oxigénatom forrásaként is szolgálnak. Az eljárást sikeresen kiterjesztettük különböző alapvázú karbénékre és megállapítottuk, hogy az átalakítás hozama jelentősen függ a karbén

stabilitásától. A termékek különleges szerkezetét a hagyományos spektroszkópai vizsgálatok mellett több esetben röntgen-diffrakcióval is igazoltuk.



*XLIXa ORTEP diagramja.*

## 5. IRODALOMJEGYZÉK

- 1, Schneiders, G. E.; Stevenson, R.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4710.
- 2, Berger, A.; *Medicinal Chemistry*, Wiley Interscience, New York, vol.I. **1951**, p. 238.
- 3, Murae, T.; Tanahashi, Y, Takahashi, T.; *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2177.
- 4, Kumar, V.; Ackerman, J. A. H. ; Alexander, M. D.; Bell, M. R.; Christiansen, R. G.; Dung, J. S.; Jaeger, E. P.; Hermann, J. L. Jr.; Krolski, M. E.; McKloskey, P.; Batzold, F. H.; Juniewicz, P. E.; Reel, J.; Snyder, B. W.; Winneker, R. C.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4227.
- 5, Ohemeng, K. A.; Apollina, M. A.; Nguyen, V. N.; Schwender, C. F.; Singer, M.; Steber, M.; Ansell, J.; Argentieri, D.; Hageman, W. J.; *J. Med. Chem.* , **1994**, *37*, 3663.
- 6, Nagahara, T.;Yokoyama, Y.; Inamura, K.; Katakura, S.; Komoriya, S.; Yamaguchi, H.; Hara, T.; Iwamoto, M; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1200.
- 7, Judd, D. B.; Dowle, M. D.; Middlemiss, D.; Scopes, D. I. C.; Ross, B. C.; Jack, T. I.; Pass, M.; Tranquillini, E.; Hobson, J. E.; Panchal, T. A.; Stuart, P. G.; Paton, J. M. S.; Hubbard, T.; Hilditch, A.;Drew, G. M.; Robertson, M. J.; Clark, K. L.; Travers, A.; Hunt, A. A. E.; Polley, J.; Eddershaw, P. J.; Bayliss, M. K.; Manchee, G. R.; Donnelly, M. D.; Walker, D. G.;Richards, S. A.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3108.
- 8, Kozikowsky, A. P.; Ma, D.; Du, L.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M.; *Farmaco*, **1995**, *50*, 425.
- 9, Yang, Z.; Liu, H. B.; Lee, C. M.; Chang, H. M.; Wong, H. N. C.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7248.
- 10, Gangjee, A.; Devraj, R.; McGuire, J. J.;Kisliuk, R. L.; *J. Med Chem.* **1995**, *38*, 7248.
- 11, Flynn, B. L.; Hamel, E.; Jung, M. K.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2670.
- 12, Wagner, A. F.; Wilson, A. N.; Folkers, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5441.
- 13, McKittrick, B. A.; Stevenson, R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 709.
- 14, Jinno, S.; Okita, T.; Inouye, K.; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1029.
- 15, Preston, N. W.; Chamberlain, K.;Skipp, R. A.; *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1875.
- 16, a) Duffley, R. P.; Stevenson, R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1977**, 802. b) Meyer, M.; Deschamps, C.;Molho, D.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 91. c) Watanabe, M.; Kawanishi, K.; Furukawa, S.;*Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 579. d) Kinoshita, T.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 259.
- 17, Hiroya, K.;Suzuki, N., Yasuhara,A.; Egawa, Y.; Kasano, A.; Sakamoto, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **2000**, 4339.
- 18, Stevenson, P. C.; Veitch, N. C.;*Phytochemistry* **1998**, *48*, 947.
- 19, Heck, R. F.; *Palladium Reagents in Organic Syntheses* **1985**, Academic Press.



- 20, a) Rathore, R.; Deselnicu, M. I.; Burns, C. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14832. b) Kamikawa, T.; Hayashi, T.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8922.
- 21, a) Bowles, D. M.; Anthony, J. E.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 85. b) Hird, M.; Seed, A. J.; Toyne, K. J.; *Synlett*; **1999**, 1999; 438. c) John, J. A.; Tour, J. M.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15515.
- 22, a) Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343. b) Scrivanti, A.; Matteoli, U.; Beghetto, V.; Antonaroli, S.; Crociani, B.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6881.
- 23, a) Guiles, J. W.; Johnson, S. G.; Murray, W. V.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5169. b) Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Schlama, T.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3559.
- 24, Dieck, H. A.; Heck, F. R.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
- 25, Cassar, L.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
- 26, Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- 27, Stephens, R. D.; Castro, C. E.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313.
- 28, Sonogashira, K.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46.
- 29, Lindström, S.; Ripa, L.; Hallberg, A.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2291.
- 30, Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; *Synlett* **2002**, 453.
- 31, Bleicher, L.; Cosford, N. D. P.; *Synlett* **1995**, 1115.
- 32, Ley, K. D.; Li, Y.; Johnson, J. V.; Powell, D. H.; Shanze, K. S.; *Chem. Comm.* **1999**, *17*, 1749.
- 33, Melissaris, A.; Litt, M. H.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5818.
- 34, Ma, L.; Hu, Q.; Pu, L.; *Tetrahedron Asym.* **1996**, *7*, 3103.
- 35, Mio, M. J.; Kopel, L. C.; Braun, J. B.; Gidzikwa, T. L.; Hull, K. L.; Brisbois, R. G.; Markworth, C. J.; Grieco, P. A.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3199.
- 36, Chow, H.; Wan, C.; Low, K.; Yeung, Y.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1910.
- 37, a) Ziener, U.; Godt, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6137. b) Francke, V.; Mangel, T.; Muellen, K. *Macromolecules*, **1998**, *31*, 2447. c) Yu, C. J.; Chong, Y.; Kayyem, J.-F.; Gozin, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2070. d) Huang, S.; Tour, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3347. e) Sessions, L. B.; Cohen, B. R.; Grubbs, R. B. *Macromolecules*, **2007**, *40*, 1926. f) Zhu, Z.; Swager, T. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3471.
- 38, a) Cheng, L. T.; Tam, W.; Marder, S. R.; Stiegman, A. E.; Rikken, G.; Spangler, C. W. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 10643. b) Moroni, M.; Le Moigne, J.; Luzzati, S. *Macromolecules* **1994**, *27*, 562. c) Nakano, Y.; Ishizuka, K.; Muraoka, K.; Ohtani, H.; Takayama, Y.; Sato, F. *Org Lett.* **2004**, *6*, 2373. d) Takayama, Y.; Hnazawa, T.; Andou, T.; Muraoka, K.; Ohtani, H.; Takahashi, M.; Sato, F. *Org Lett.* **2004**, *6*, 4253.
- 39, a) Bumm, L. A.; Arnold, J. J.; Cygan, M. T.; Dunbar, T. D.; Burgin, T. P.; Jones, L., II; Allara, D. L.; Tour, J. M.; Weiss, P. S. *Science* **1996**, *271*, 1705. b) Tour, J. M.; Jones, L.; Pearson, D. L.; Lamba, J. J. S.; Burgin, T. P.; Whitesides, G. M.; Allara, D. L.; Parikh, A. N.; Atre, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9529. c) Schumm, J. S.; Pearson, D. L.; Tsur, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1360.

- 40, Keay, B. A.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.*, ed. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Pergamon Press, Oxford, 1996, vol 2., p. 395.
- 41, Gribble, G. W.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.*, ed. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Pergamon Press, Oxford, 1996, vol 2., p. 207.
- 42, a) Sundberg, R. J. ; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.*, ed. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Pergamon Press, Oxford, 1996, vol 2., p. 119. b) Friedrichsen, W. ; *ibid* p. 351.
- 43, Kotschy, A.; Timári, G. *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*; Springer, 2005.
- 44, Taylor, E. C.;Katz, A. H.; Salgado-Zamora, McKillop, A.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5963.
- 45, Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F.; *Synthesis* **1986**, 749.
- 46, Arcadi, A.; Cacchi, S.; Del Rosario, M.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9281.
- 47, Villemin, D.; Goussu, D.; *Heterocycles* **1989**, 29, 1255.
- 48, Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432.
- 49, Hantzsch; Lehmann; *Chem. Ber.* **1900**, 3668.
- 50, Neunhoeffer, H.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I.*, ed. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Pergamon Press, Oxford, 1984, vol 3., p. 531.
- 51, Tai, C. J.; Yang, L.; Allinger, N. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11906.
- 52, Mangia, A.; Bortesi, F.; Amendola, U.; *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, 14, 587.
- 53, a) Chavez, D. E.;Hiskey, M. A.; *J. Pyrotechnics* **1998**, 7, 320. b) Chavez, D. E.;Hiskey, M. A.; *J. Energetic Materials* **1999**, 17, 357.
- 54, Carboni, R. A.; Lindsey, R. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4342.
- 55, Sauer, J.; Heinrichs, G.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 41, 4979.
- 56, Boger, D. L.; Weinreb, S. M.; *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Acedemic Press: San Diego, **1987**.
- 57, Boger, D. L.; Patel, M.; *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1.; Suschizky, H.; Scriven, E. F. V.; Eds.; Pergamon Press: London, 1989, p 30.
- 58, Panek, J. S.; Zhu, B.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8151.
- 59, Kotschy, A.; Smith; D. M.; Bényei, A. Cs.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1045.
- 60, a) Counotte-Potman, A.; Van der Plas, H. C.; *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 123. b) Counotte-Potman, A.; Van der Plas, H. C.; Van Veldhuizen, B.; Landheer, C. A.; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5102. c) Counotte-Potman, A.; Van der Plas, H. C.; Van Veldhuizen, B.; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3805.
- 61, Wilkes, M. C; *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1163.
- 62, a) Neugebauer, F. A.; Krieger, C.; Fischer, H.; Siegel, R. *Chem. Ber.* **1983**, 116, 2261. b) Hunter, D.; Neilson, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1984**, 2779. c) Neugebauer, F. A.; Siegel, R. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 2157-2163. d) Hunter, D.; Neilson, D. G.; Weakley, T. J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1985**, 2709.
- 63, Lutz, A. W.; Child, R. G.; Walworth, B. L.; US Patent 3,155,488 **1962**; *Chem. Abstr.* **1962**, 62, 9177.

- 64, Werbel, L. M.; McNamara, D. J.; Colbry, N. L.; Degnan, M. J.; Johnson, J. L.; Whitney, B.; *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 881.
- 65, a) Glidewell, C.; Lightfoot, P.; Royles, B. J. L.; Smith, D. M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1997**, *6*, 1167. b) Latosh, N. I.; Rusinov, G. L.; Ganebnykh, I. N.; Chupakhin, O. N.; *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35*, 1363. c) Chavez, D. E.; Hiskey, M. A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1329.
- 66, Grakauskas, V. A.; Tomasewski, A. J.; Horwitz, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3155.
- 67, Schirmer, U.; Wuerzer, N.; Meyer, N.; Neugebauer, F. A.; Fischer, H.; *Ger. Offen. DE 3508214* **1986**; *Chem. Abstr.*: 106:45718.
- 68, Yamanaka, H.; Ohba, S. *Heterocycles* **1990**, *31*, 895.
- 69, Benson, S. C.; Lee, L.; Yang, L.; Snyder, J. K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1165.
- 70, Egyes reakciókat 100 mmol-os méretben is megismételtünk és a termékeket hasonló hozamban izoláltuk.
- 71, A szűrlet palládiumtartalma 1,8% volt a bemért palládiumra vonatkoztatva, amely tovább csökkenthető nátrium-formiát hozzáadásával: Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 622-631.
- 72, (a) Zhao, F.; Shirai, M.; Ikushima, Y.; Arai, M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, *180*, 211-219. (b) Augustine, R. L.; O'Leary, S.T. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1995**, *95*, 277-285.
- 73, Sheldon, R. A.; Wallau, M.; Arends, I. W. C. E.; Schuchardt, U.; *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 485-493.
- 74, Az irodalomban egy ilyen eljárást említettek olasz szerzők: Carpita, A.; Lessi, A.; Rossi, R. *Synthesis* **1984**, 571.
- 75, Vizsgáltuk a katalizátorrendszer szerepét is az átalakulásban, de aktívabb palládiumkomplexek alkalmazásával sem sikerült jelentős hatékonyság-növekedést elérnünk. A réz elhagyása a reakció leállításához vezetett, míg a katalizátor mennyiségének csökkentése csak részleges konverziót eredményezett.
- 76, Egy hasonló eljárásról számolt be a közelmúltban Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Pace, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4099.
- 77, Hocek, M.; Holy, A.; Votruba, I.; Dvorakova, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1817.
- 78, Hocek, M.; Naus, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Furman, P. A.; Tharnish, P. M.; Otto, M. *J. J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5869.
- 79, Capek, P.; Vrábel, M.; Hasník, Z.; Pohl, R.; Hocek, M. *Synthesis* **2006**, 3515.
- 80, Langli, G.; Gundersen, L.-L.; Rise, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5625.
- 81, Guthmann, H.; Koenemann, M.; Bach, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 632.
- 82, a) Kuchar, M.; Pohl, R.; Votruba, I.; Hocek, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5083. b) Overas, A.T.; Bakkestuen, A. K.; Gundersen, L.-L.; Rise, F. *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 1116.
- 83, a) Berg, T. C.; Bakken, V.; Gundersen, L.-L.; Petersen, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6121. b) Turek, P.; Novak, P.; Pohl, R.; Hocek, M.; Kotora, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8978.
- 84, Mori, A.; Shimada, T.; Kondo, T.; Sekiguchi, A. *Synlett* **2001**, 649.

- 85, Alewander, B. H.; Oda, T. A.; Brown, R. T.; Gertler, S. I.; *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1969.
- 86, Yue, D.; Yao, T.; Larock, R.C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292.
- 87, a) Kinoshita, T.; Ichinose, K. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1641. b) Kinoshita, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 259. c) Meyer, M.; Deschamps, C.; Molho, D. *Bull. Soc. Chim. France* **1991**, *91*. d) Watanabe, M.; Kawanishi, K.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 579.
- 88, Hiroya, K.; Suzuki, N.; Yasuhara, A.; Egawa, Y.; Kasano, A.; Sakamoto, T. *Perkin I* **2000**, 4339.
- 89, Khalizadeh, M.A.; Hosseini, A.; Shokrollahzadeh, M.; Halvagar, M.R.; Ahmadi, D.; Mohammazadeh, F.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3525.
- 90, Das, B.; Krishnaiah, M.; Wenkateswarlu, K.; Reddy, V.S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 81.
- 91, Churruca, F.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Dominguez, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2481.
- 92, a) Chen, C-y.; Dormer, P. G.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6964. b) Carril, M.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Dominguez, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1467. c) Hasonló reakciót alkalmaztak a benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furán gyűrűrendszer előállítására is: Martinez, A.; Fernandez, M.; Estevez, J. C.; Estevez, R. J.; Castedo, L. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1353.
- 93, a) Ambros, A.; von Angerer, A.; Wiegrebe, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1988**, *321*, 481. b) Ambros, A.; von Angerer, A.; Wiegrebe, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1988**, *321*, 743
- 94, Qiu, S-x.; Liu, C.; Zhao, S-x.; Xia, Z-C.; Farnsworth, N. R.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4167.
- 95, Orito és munkatársai leírták, hogy az analóg átalakulás kiváltható DMF-ban erős bázis jelenlétében elvégzett többnapos főzéssel is: Orito, K.; Harada, R.; Uchiito, S.; Tokuda, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1799.
- 96, Cammerer, S. S.; Viciu, M. S.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Synlett* **2003**, 1871.
- 97, Szántay Cs.; Dörnyei G.; Blaskó G.; Bárczai-Beke M.; Péchy, P. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1981**, *314*, 983.
- 98, Kametani, T.; Ogasawara, K.; *J. Chem. Soc.* **1967**, 2208.
- 99, A tény, hogy Oritonak és munkatársainak sem sikerült a dibenzokinolizin rendszert előállítani (lásd 95. hivatkozás) arra utal, hogy a kettőskötés vándorlása sem kedvező e rendszerek esetében.
- 100, Iskra, J.; Stavber, S.; Zupan, M. *Synthesis* **2004**, *11*, 1869.
- 101, a) G. D. Cuny, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8149. b) M. E. Limmert, R. B. Bedford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8669. c) F. Churruca, R. SanMartin, I. Tellitu, E. Domínguez, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1591.
- 102, a) A. Funayama, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15354. b) H. Wakui, S. Kawasaki, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8658. c) A. Yokooji, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6757.

- 103, Y. Terao, H. Wakui, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10407.
- 104, Y. Terao, H. Wakui, M. Nomoto, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *M. J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5236.
- 105, Hasonló megfigyelést tettek Miura és munkatársai is, akik képesek voltak a szelektív 2,3-diarilezés kiváltására a ligandum cseréjével: M. Nakano, T. Satoh, M. Miura *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8309.
- 106, H. Arnault; *Synthesis* **2002**, 213.
- 107, M. D. Coburn, G. A. Buntain, B. W. Harris, M. A. Hiskey, K-Y. Lee, D. G. Ott, *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 2049.
- 108, G. Seitz, J. Richter, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 2177.
- 109, J. L. Johnson, B. Whitney, L. M. Werbel, *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 501.
- 110, H. J. Marcus, U.S. Patent, 3244702, 1966; *Chem. Abstr.* 1966, **64**, 104313.
- 111, Canac, Y.; Levoirier, E.; Lubineau, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3206.
- 112, Nunez-Polo, P. P.; Neunhoeffler, H. *Heterocyclic Commun.* **1998**, *4*, 301.
- 113, Werbel, L. M.; McNamara, D. J.; Colbry, N. L.; Johnson, J. L.; Degnan, M. J.; Whitney, B. *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 881.
- 114, Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729.
- 115, King, A. O.; Negishi, E.-I. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358.
- 116, Sonoda, M.; Inaba, A.; Itahashi, K.; Tobe, Y. *Org. Lett.* **2001**, *2*, 2419.
- 117, Menicagli, R.; Samaritani, S.; Zucchelli, V. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9705.
- 118, Samaritani, S.; Menicagli, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1381.
- 119, Modelli, A. *Trends Chem. Phys.* **1997**, *6*, 57.
- 120, Lévy, B.; Kotschy, A.; Smith, D. M. *Chemical Physics* **2001**, 266, 77.
- 121, a) Kobayashi, Y.; Nomizu, T.; Ujihara, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 573. b) Nomizu, T.; Kobayashi, Y.; Ujihara, Y. *Radiochem. Radoianal. Lett.* **1979**, *39*, 329.
- 122, Gaussian 98, AM1 szinten, teljes geometria optimalizálást követően (vákumban).
- 123, *N-Heterocyclic Carbenes in Organic Synthesis*, 1<sup>st</sup> ed.; Nolan, S. P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006.
- 124, Glorius, F.; Ed.; *Top. Organomet. Chem*, **2007**, *Vol. 21*.
- 125, *Asymmetric Organocatalysis*, 1<sup>st</sup> ed.; Berkessel, A., Gröger, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- 126, a) Nair, V.; Bindu, S.; Sreekumar, V.; Rath, N. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 665. b) Nair, V.; Menon, R. S.; Sreekumar, V. *Pure Appl. Chem.*, **2005**, *77*, 1191.
- 127, a) Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, J.; Rusnik, J.; Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Brode, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021. b) Kuhn, N.; Weyers, G.; Henkel, G. *Chem. Commun.* **1997**, 627. c) Rigby, J. H.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4289. d) Rigby, J. H.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 263. e) Mohrle, H.; Dwuletzki, H. *Chem.-Ztg.* **1987**, *111*, 9.
- 128, a) Arduengo III., A. J.; Davidson, F.; Dias, H. V. R.; Goerlich, J. R.; Khasnis, D.; Marschall, W. J.; Prakasha, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12742. b) Kuhn, N.; Kratz, T.; Blaser, D.; Boese, R. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 245.

- 129, Sulzbach, H. M.; Bolton, E. Lenoir, D.; Schleyer, P. v. R.; Schaefer III., H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9908.
- 130, **126a**, **126c** és **126e** ESR vizsgálata egyértelműen kizárta e vegyületek gyökös jellegét mind oldatban, mind szilárd fázisban.
- 131, a) Guillen, F.; Winn, C. L.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2083.  
b) Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J-P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1021. c) Herrmann, W.A.; Koecher, C.; Goossen, L. J.; Artus, G. R. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1627. d) lásd még 3.3.1. fejezet.
- 132, A **125f** és **125g** karbénprekurzorokkal ellentétben **126f** és **126g** termékek esetén a diasztereomer viszonyban levő *R,R* és *R,S* formákat kromatográfiásan el lehetett választani egymástól. Ezek spektrális sajátosságai megegyeztek, kivéve CD spektrumukat, amely alapján a mezo-forma egyértelműen hozzárendelhető a 3%-ban keletkező melléktermékhez.
- 133, Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.
- 134, Frenzen, G.; Kuemmell, A.; Meyer-Dulheuer, C.; Seitz, G. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1803.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A dolgozatban bemutatott eredmények egy kutatócsoport többéves munkájának az eredményeit foglalják össze, így első helyen munkatársaimnak szeretnék köszönetet mondani, akik a kémiai iránti szeretetük, szorgos munkájuk, és kitartó érdeklődésük révén folyamatos inspirációt jelentettek számomra: dr. Novák Zoltán, dr. Kele Péter, dr. Bíró Andrea Beatrix, Bostai Beatrix, Csékei Márton, Dénes Júlia, Faragó János, Lőrincz Krisztián, Májer Ferenc, Nagy András, Nagy Krisztina, Nagy Tibor, Paczal Attila, dr. Radics Gábor, Varga Balázs, dr. Vincze Zoltán, Mohl János, Nemes Péter, Papp Attila hosszabb-rövidebb ideig részesei voltak kutatásainknak.

A bemutatott eredmények nem születtek volna meg, ha Dr. Messmer András egyetemista koromban nem csábít el a heterociklusos kémia területére és nem tanít igényességre. Első mesterem, Dr. Hajós György vezetett be a kutatói lét rejtelmeibe és indított el a szintetikus vegyészeti pályán. A fémorganikus vegyületek szeretetére állandó „tettestársam” Dr. Timári Géza vezetett rá és az ő hatására fordult kutatói érdeklődésem ezen irányba. Mindhármuk segítségét, tanítását és támogatását szívből köszönöm.

A szintetikus eredmények kiteljesítésében számos hazai és nemzetközi kutatótárs segítségemre volt szakmai támogatásával. Köszönöm Dr. Bényei Attila, Dr. Csámpai Antal, Dr. Torkos Kornél, Dr. Lévai Béla, Medzihradskyné Dr. Schwéger Hedvig, Dr. Schlosser Gitta, Dr. Szakács Zoltán, Dr. Noszál Béla, Béni Szabolcs, Dr. Magyarfalvi Gábor, Dr. David M. Smith, Prof. Heinrich Wamhoff, Dr. Marko Mihovilovic, Dr. Cédric Fischmeister és Dr. Karol Grela partneri segítségét.

Néhány tanárom, kollégám emberi és szakmai támogatása végigkísérte pályafutásomat. Szívből köszönöm Dr. Sohár Pálnak, Dr. Kapovits Istvánnak, Dr. Medzihradzky Kálmánnak, Dr. Inzelt Györgynek, Dr. Horváth István Tamásnak és Dr. Szepes Lászlónak, hogy személyes példájukkal és tanácsaikkal egyengették utamat az egyetemi és kutatói lét útvesztőiben.

Végül, de elsősorban szívből köszönöm családom támogatását. Ancsának, társamnak az utóbbi 18 évben, gyermekeinknek, szüleimnek és testvéremnek a kitartó, türelmes és elfogadó szeretetet, hogy velünk örültek sikereinknek és átsegítettek a nehéz pillanatokon.





## FÜGGELÉK

Az értekezéshez kapcsolódó közlemények:

- K1, Sonogashira coupling of aryl halides mediated by palladium on charcoal  
Zoltán Novák, András Szabó, József Répási and András Kotschy  
*Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 68, 3327-3329.
- K2, Tandem Sonogashira Coupling: An Efficient Tool for the Synthesis of Diarylalkynes  
Zoltán Novák, Péter Nemes, András Kotschy  
*Organic Letters*, **2004**, 6, 4917-4920.
- K3, Ethynyl-cyclohexanol: an efficient acetylene surrogate in Sonogashira coupling  
Márton Csékei, Zoltán Novák, András Kotschy  
*Tetrahedron*, **2008**, 64, 975-982.
- K4, Development of a Domino Sonogashira Coupling for the One-Pot Synthesis of Benzofurans  
Márton Csékei, Zoltán Novák, András Kotschy  
*közlésre elküldve*
- K5, Tandem Sonogashira Coupling on purine derivatives  
András Nagy, András Kotschy  
*közlésre elküldve*
- K6, The 'one-pot' preparation of substituted benzofurans  
Márton Csékei, Zoltán Novák, Géza Timári, András Kotschy  
*Arkivoc*, **2004**, 285-291.
- K7, The first total synthesis of Cicerfuran utilizing a one-pot synthesis of hydroxylated benzofurans  
Zoltán Novák, Géza Timári and András Kotschy  
*Tetrahedron*, **2003**, 59, 7509-7513.
- K8, The palladium catalyzed synthesis of benzofurans  
János Faragó, András Kotschy  
*közlésre elküldve*
- K9, The Palladium Catalyzed Preparation of Condensed Tetracyclic Heterocycles and its Application to the Synthesis of *rac*-Mangochinine  
Zoltán Vincze, A. Beatrix Bíró, Márton Csékei, Géza Timári, András Kotschy  
*Synthesis*, **2006**, 1375-1386.
- K10, Modular Synthesis of Heterocyclic Carbene Precursors  
Attila Paczal, Attila C. Bényei, András Kotschy  
*Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71, 5969-5979.

- K11, The modular synthesis of chiral N-heterocyclic carbene precursors  
Attila Paczal, András Kotschy  
*Letters in Organic Chemistry*, **2007**, *4*, 5969-5979.
- K12, The selective palladium-catalysed *ipso*-arylation of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted benzo[*b*]thien-2-ylmethanols with aryl bromides using PCy<sub>3</sub> as ligand  
A. Beatrix Bíró and András Kotschy  
*European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 1364-1368.
- K13, Selective Nucleophilic Substitutions on Tetrazines  
Zoltán Novák, Beatrix Bostai, Márton Csékei, Krisztián Lőrincz, and András Kotschy  
*Heterocycles*, **2003**, *60*, 2653-2668.
- K14, Synthesis and alkylation of some [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]tetrazines  
Zoltán Novák, Antal Csámpai, András Kotschy  
*Arkivoc*, **2000**, *1*, 259-265.
- K15, The azaphilic addition of organometallic reagents on tetrazines: scope and limitations  
János Faragó, Zoltán Novák, Gitta Schlosser, Antal Csámpai and András Kotschy  
*Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1991-1996
- K16, The selective functionalization of pyridazino[4,5-*d*]pyridazines using polar organometallic reagents  
Tibor Zs. Nagy, Krisztián Lőrincz, Antal Csámpai and András Kotschy  
*Heterocycles*, **2007**, *71*, 141-151.
- K17, The first cross-coupling reactions on tetrazines  
Zoltán Novák and András Kotschy  
*Organic Letters*, **2003**, *5*, 3495-3497.
- K18, Correlation of the Chemical Reactivity of Some Tetrazine Derivatives with their Reactivity towards ortho-Positronium Atoms and their LUMO Energies  
Béla Lévy, András Kotschy, Zoltán Novák  
*Journal of Physical Chemistry A.*, **2004**, *108*, 1753-1756.
- K19, The synthesis of quinoidal tetrazines  
Beatrix Bostai, Zoltán Novák, Attila Bényei and András Kotschy  
*Organic Letters*, **2007**, *9*, 3437-3439.