



# Doktori értekezés

## Fluoros fázisjelölési módszer fejlesztése; A fluoros Lawesson-reagens szintézise és alkalmazása

***Kaleta Zoltán***

***Témavezető: Dr. Soós Tibor***

 The seal of Eötvös Loránd University is circular with a white background. It features a central shield with a red cross on a white background, a blue base with a white wave, and a golden crown above. The shield is flanked by green laurel branches. The Latin text 'UNIVERSITAS BUDAPESTINENSIS DE ROLANDO EÖTVÖS NOMINATA' is written around the perimeter.	 The seal of the Hungarian Academy of Sciences is an oval shape with a blue border. Inside, a woman in a red and white dress stands holding a golden orb. The text 'MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA' is written along the top inner edge, and '1825' is at the bottom.
<p>Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar Kémia Doktori Iskola</p>	<p>Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutatóközpont Biomolekuláris Kémiai Intézet</p>

# Tartalomjegyzék

TARTALOMJEGYZÉK .....	2
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....	4
RÖVIDÍTÉSEK ÉS TRIVIÁLIS NEVEK JEGYZÉKE .....	5
<b>1. BEVEZETÉS .....</b>	<b>6</b>
<b>2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS .....</b>	<b>6</b>
2.1. FLUOR TARTALMÚ VEGYÜLETEK KÉMIAJA .....	6
2.1.1. A fluorkémia szervesetlen időszaka .....	6
2.1.2. Kezdeti szerves szintézisek .....	7
2.1.3. Természetes szerves fluorvegyületek .....	8
2.1.4. A fluorkémia fejlődése és szerepe napjainkban .....	8
2.1.5. A fluoros kétfázisú katalízis .....	11
2.1.6. Termomorfia a fluoros katalízisben .....	12
2.1.7. A szuperkritikus széndioxid alkalmazása a fluoros kémiában .....	13
2.1.8. „Light fluoros” technikák .....	13
2.1.9. A fluoros kémia szerepe a molekulakönyvtárak szintézisében .....	14
2.1.10. Néhány példa a fluoros reagensek előállítására és felhasználására .....	15
<b>3. CÉLKITŰZÉS .....</b>	<b>19</b>
<b>4. FLUOROS KLIKK-KÉMIA – FLUOROS FÁZISJELÖLÉSI MÓDSZER FEJLESZTÉSE .....</b>	<b>20</b>
4.1. BEVEZETÉS .....	20
4.2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS .....	20
4.3. JAVASLAT A „KLIKK-KÉMIA” FLUOROS FELHASZNÁLÁSÁRA .....	25
4.4. DISZKUZZIÓ .....	26
4.5. ÖSSZEFOGLALÁS .....	38
<b>5. A FLUOROS LAWESSON-REAGENS KIDOLGOZÁSA ÉS ALKALMAZÁSA .....</b>	<b>39</b>
5.1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS .....	39
5.2. JAVASLAT A LAWESSON REAGENS FLUOROS ANALÓGJAINAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA .....	43
5.3. A FLUOROS LAWESSON REAGENS ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ALKALMAZÁSA .....	43
5.4. ÖSSZEFOGLALÁS .....	59
<b>6. KÍSÉRLETI RÉSZ .....</b>	<b>60</b>
6.1. A KLIKK-KÉMIA KÍSÉRLETI BEMUTATÁSA .....	60
6.1.1. 1-Klórmetil-3,5-bis(heptadekafluoroktil)benzol (46) .....	60
6.1.2. [3,5-bis(heptadekafluoroktil)benzil]-azid (48) .....	61
6.1.3. 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-Heptadekafluordecil-azid .....	62
6.1.4. Termikus Huisgen-reakció .....	62
6.1.5. A fluoros Klikk-kémia általános eljárása CuI katalizátorral .....	63
6.1.6. A fluoros cinkonidin előállítása (56) .....	66
6.1.7. A (DDHQ) <sub>2</sub> -PHAL előállítása (61) .....	67
6.1.8. Az (fQ) <sub>2</sub> -PHAL előállítása (62) .....	68
6.1.9. Az (fQ) <sub>2</sub> -PHAL-lal végrehajtott dihidroxilálás optimalizálása .....	69
6.1.10. Általános eljárás az (fQ) <sub>2</sub> -PHAL-lal végrehajtott dihidroxilálásra .....	70
6.2. A FLUOROS LAWESSON REAGENS KIFEJLESZTÉSÉNEK ÉS ALKALMAZÁSÁNAK KÍSÉRLETI BEMUTATÁSA .....	72
6.2.1. 1-[1(E/Z)-4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundec-1-én-1-il]-4-metoxibenzol (85) .....	72
6.2.2. 1-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundecil)-4-metoxibenzol (87) .....	73
6.2.3. 1-[(1E/Z)-4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundec-1-én-1-il]-2-metoxibenzol (84) .....	73
6.2.4. 1-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundecil)-2-metoxibenzol (86) .....	74
6.2.5. 1-[(1E/Z)-4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundec-1-én-1-il]-2,4-dimetoxibenzol (89) .....	75

6.2.6.	1-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundecil)-2,4-dimetoxibenzol (90) .....	76
6.2.7.	1-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-heptadekafluortrideka-1,3-dién)-1-il-2-metoxifenil (92) .....	76
6.2.8.	1-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-heptadekafluortridecil)-2-metoxibenzol (93).....	77
6.2.9.	2,4-bisz[3-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-heptadekafluortridecil)-4-metoxifenil]-1,3,2λ <sup>5</sup> ,4λ <sup>5</sup> -ditiadifoszfetán-2,4-dition (94).....	78
6.2.10.	1-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11,11-tridekafluorundeka-1,3-dién)-1-il-2-metoxibenzol (124) .....	79
6.2.11.	1-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluordecil)-2-metoxibenzol (125) .....	80
6.2.12.	2,4-bisz[3-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluorundecil)-4-metoxifenil]-1,3,2λ <sup>5</sup> ,4λ <sup>5</sup> -ditiadifoszfetán-2,4-dition.....	80
6.2.13.	(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundeciloxi)benzol (105).....	81
6.2.14.	5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12-heptadekafluordodeciloxi)benzol (108).....	82
6.2.15.	2,4-bisz[4-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12-heptadekafluordodeciloxi)fenil]-1,3,2λ <sup>5</sup> ,4λ <sup>5</sup> -ditiadifoszfetán-2,4-dition (109) .....	83
6.2.16.	(But-3-én-1-iloxi)benzol (116).....	84
6.2.17.	5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafluordeciloxi)benzol (118).....	84
6.2.18.	2,4-bisz[4-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafluordeciloxi)fenil]-1,3,2λ <sup>5</sup> ,4λ <sup>5</sup> -ditiadifoszfetán-2,4-dition (119) .....	85
6.2.19.	A fluoros Lawesson-reagens általános használata a termikus tionálási reakciókban.....	86
6.2.20.	A fluoros Lawesson-reagens általános használata a mikrohullámú tionálási reakciókban .....	92
6.2.21.	Általános eljárás a pirazolok előállítására a fluoros Lawesson-reagens alkalmazásával .....	94
6.2.22.	3-(2-nitrofenil)-prop-2-in-1-ol (139) .....	95
6.2.23.	(2Z)-3-(2-aminofenil)-prop-2-én-1-ol <sup>145</sup> (140) .....	96
6.2.24.	(2Z)-3-[(2-acetamidofenil)-prop-2-én-1-il]-1-acetát <sup>145</sup> (141) .....	96
6.2.25.	(2Z)-3-[(2-tioacetamidofenil)-prop-2-én-1-il]-1-acetát <sup>145</sup> (142) .....	97
6.2.26.	2-(2-Metil-1H-indol-3-il)etil-acetát.....	97
<b>HIVATKOZÁSOK JEGYZÉKE.....</b>		<b>98</b>

## Köszönetnyilvánítás

Köszönöm elsősorban kedves Családomnak, különösen drága feleségemnek, Kaleta Ritának, azt a sok segítséget és végtelen türelmet, melyet doktori munkám alatt irányomban tanúsítottak. Mindenekfelett köszönöm Nekik, hogy munkálkodásomnak általuk értelme is van.

Dr. Soós Tibornak köszönöm a kitartó témavezetői munkáját, bölcs tanácsait és útmutatását, melyekkel sokszor továbbgördítette a kutatás menetét.

Köszönöm továbbá Dr. Roman Dembinskinek a kémia és az élet területén nyújtott széleskörű segítségét.

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni Gömöry Ágnesnek, a tömegspektrometriás vizsgálatok során nyújtott segítségét.

Szeretnék köszönetet mondani doktorandusztársaimnak, elsősorban Varga Szilárdnak, Vakulya Benedeknek és Dalicsek Zoltánnak a sok hasznos segítségért és a laborban uralkodó jó hangulatért.

Köszönöm az Intézet igazgatójának, Dr. Hajós Györgynek, hogy lehetővé tette, hogy a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutatóközpontjában készíthetem el doktori munkámat.

## Rövidítések és triviális nevek jegyzéke

AIBN	azo-bisz(izobutironitril)
DEAD	dietil-azodikarboxilát
DIAD	diizopropil-azodikarboxilát
DMF	N,N-dimetilformamid
fluoros	Horváth és Rábai által a vizes fázis mintájára bevezetett fázistípus
homoallil	H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - csoport
HPLC	nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia
GC	gázkromatográfia
NBS	N-Brómszukcinimid
propargil	HC≡C-CH <sub>2</sub> - csoport
R <sub>fx</sub>	x-szénatomszámú perfluoralkillánc
THF	tetrahidrofurán
VRK	vékonyréteg-kromatográfia
BTF	benzotrifluorid
LAH	lítium-alumínium-hidrid
LR	Lawesson-reagens
NIS	N-Jódszukcinimid
TBAB	Tetrabutylammónium-bromid
ee	$\text{enantiomerfelesleg} = \frac{[\text{főkomponens}] - [\text{mellékkomponens}]}{[\text{főkomponens}] + [\text{mellékkomponens}]} \times 100$
PEG	polietilén-glikol

## 1. Bevezetés

Mi a közös az atomenergiában, a hűtőgépekben, a fogkrémekben, az alumíniumban, a mikroelektronikában, a portaszító ruhaneműkben, a repülőgépek tűzoltó készülékeiben, a Csalagútban, a rákellenes szerekben, a teflon edényekben, a retinaműtétekben és a kvarcórák elemeiben? A válasz a fluorkémia, ami több úton is életünk része lett, mint azt nagyon sok vegyész gondolná. A fluorkémiai ipar növekedésének legfőbb indoka az volt, hogy a kutatók felismerték, hogy a molekulába bevitt fluor jelentősen megváltoztathatja annak eredeti fizikai és biológiai tulajdonságát, kémiai reaktivitását. Bizonyítékul a hihetetlenül szerteágazó és egyre növekvő mennyiségű kereskedelmi termékek (növényvédőszer, gyógyszerek és gyógyhatású készítmények, felületaktív anyagok, textilipari vegyszerek, festékek, folyadékkristályok, polimerek) szolgálnak.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. Fluor tartalmú vegyületek kémiája

#### 2.1.1. A fluorkémia szervesetlen időszak



Az elemi fluort a többi elemi halogénhez képest (klór:1774, bróm:1826, jód:1811) meglehetősen későn, csupán 1886-ban sikerült előállítani.<sup>1</sup> Ennek egyik oka az elemi fluor nagyfokú reaktivitása volt, s e szervesetlen kémiai probléma sikeres megoldásáért Henri Moissan-t 1906-ban kémiai Nobel-díjjal jutalmazták. A fluor sárga színű gáz, a legtöbb elemmel szobahőmérsékleten reagál fluoridok képződése közben. Azonban néhány fém esetén, mint például az alumínium, a nikkel, a réz és az acél felületén képződő fémfluorid

réteg megvédi a fémet a további reakcióktól, így ezek az elemi fluor tárolására szolgálhatnak.

A természetben a halogének vegyületei közül legnagyobb mennyiségben a fluorvegyületek fordulnak elő, sőt a fluor a földkéreg tizenharmadik leggyakoribb eleme. A száznál is több fluorászvány annak köszönhető, hogy az ionos állapotú fluor és a hidroxidion mérete csaknem

azonos (133, illetve 140 pikométer), s ezért helyettesíthetik egymást az ásványaikban, például a topázban.<sup>2</sup> A fluor egyik vegyületét, a fluoritot, mint a salak olvadáspontjának csökkentésére használt adalékot Georgius Agricola már 1530-ban megemlíti<sup>3</sup>, s ez időből ered a fluorit folypát elnevezése. 1670-ben Schwanhard feljegyezi, hogy fluoritra savat öntve gáz képződik, amely a tárolására szolgáló üveg edényt megmarta. Ezt a felfedezést az üvegtárgyak díszítésénél hasznosították, azonban a tudományos magyarázatot csak 100 évvel később, 1771-ben adta meg Scheele, rámutatva, hogy a hatásért az általa folysavnak nevezett HF a felelős.<sup>4</sup> Ennek a felfedezésnek a nyomán Berzelius kidolgozta a folysav kimutatását.<sup>5</sup> Az, hogy a folysav egy olyan új, addig ismeretlen elemet tartalmaz – ami a klórral sok tekintetben hasonlóságot mutat – csak később, Davy (1808), Gay-Lussac és Thénard (1809), valamint Ampère (1810) munkássága nyomán vált nyilvánvalóvá.<sup>6</sup> Ezt az új elemet Ampère és Davy javaslatára nevezték el fluornak, utalva a fluorit eredeti felhasználására (a latin *fluere* szó jelentése: folyás, olvadás). Ezután az elemi fluor előállításával sokan próbálkoztak, de meg kell jegyezni, hogy e kísérletek gyakran végződtek súlyos balesettel, illetve tragédiával. Végül számos technikai akadályt legyőzve (vízmentes HF előállítása, megfelelő biztonsági berendezések kiépítése) Moissanak sikerült az elemi fluort előállítania vízmentes HF KHF<sub>2</sub>-t tartalmazó oldatának alacsony hőmérsékletű elektrolízisével.

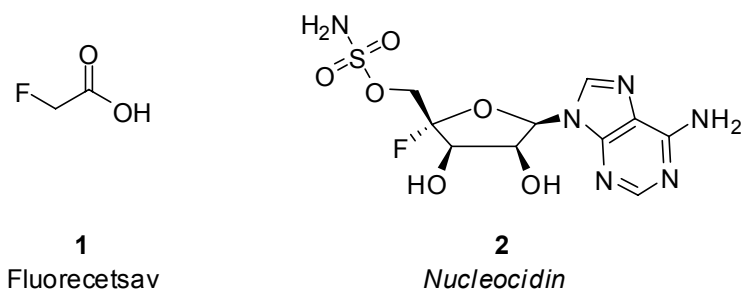
### 2.1.2. Kezdeti szerves szintézisek

Az első antropogén szerves fluorvegyület szintézisét jóval korábban, már 1835-ben Dumas és Pèligot<sup>7</sup> hajtotta végre. Kísérletükben kálium-fluorid és dimetil-szulfát metanolos oldatát forralták, s a nukleofil szubsztitúció során metil-fluorid keletkezett. A következő homológot, az etil-fluoridot közel húsz évvel később Fremy állította elő, amikor a róla elnevezett só (KHF<sub>2</sub>) etil-kálium-szulfát jelenlétében platinaberendezésben hevítette.<sup>8</sup> Az első acil-fluoridhoz, a benzoil-fluoridhoz a benzoil-klorid átalakításával jutott az orosz zeneszerző és gyakorló vegyész Borodin.<sup>9</sup> A fluor beépítését az aromás gyűrűbe elsőként Schmitt és Gehren oldotta meg. Felismerték, hogy 4,4'-triaz[1]éndibenzooesavat tömény folysavban forralva 4-fluorbenzooesav képződik.<sup>10</sup>

### 2.1.3. Természetes szerves fluorvegyületek

Habár a fluor sokkal nagyobb mennyiségben fordul elő a földkéregben, mint a többi halogénvegyület, ezek jelentős része biológiailag nem hasznosítható a fluorid tartalmú ásványok rossz vízoldékonysága miatt. A szerves molekulákba való beépülését hátráltatja továbbá az a tény is, hogy a fluorid ion vizes közegben erősen solvatálódik, ennek következtében gyenge nukleofil. Ezen túlmenően a fluor beépülése haloperoxidáz reakción keresztül sem mehet végbe, köszönhetően annak, hogy a fluorid iont nem tudja oxidálni az enzimek által alkalmazott hidrogénperoxid, illetve oxigén.

Elsőként 1944-ben izoláltak természetes szerves fluorvegyületet, egy mérgező dél-afrikai cserjéből, a Gifblaar-ból (*Dichapetalum cymosum*). E növény leveleinek méreganyaga a fluorecetsav (1)<sup>11</sup>, amely halált okozó dózisa csupán 2-5mg/testsúlykilogramm. Képződésének mechanizmusával, valamint biokémiai hatásával behatóan foglalkozott Harper és O'Hagan.<sup>12</sup> Kimutatták, hogy e vegyület mérgező hatását a citromsavciklus blokkolásán keresztül fejt ki. Ezen túlmenően a fluorecetsav központi szerepét a legtöbb, későbbiekben izolált természetes fluortartalmú vegyület bioszintézisében is megállapították.<sup>13</sup> Egy érdekes kivétel ilyen szempontból a *Nucleocidin* (2), amelyet baktériumokból (*Streptomyces calvus*) izoláltak.<sup>14,15</sup>



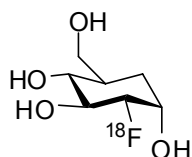
1. ábra. Példák a természetes szerves fluorvegyületekre

### 2.1.4. A fluorkémia fejlődése és szerepe napjainkban

A néhány fluoratomot tartalmazó molekulák és a perfluorozott (illetve nagymértékben fluorozott) molekulák tulajdonságai, valamint felhasználási területei egymástól lényegesen különböznek. Az előzőek alkalmazása leginkább a gyógyszer- és növényvédőszer-kémiában elterjedt, míg a második csoport különleges fizikai tulajdonságaival irányítja önmagára a figyelmet. Továbbiakban ennek okait érdemes részletesebben bemutatni.







6

3. ábra. 2-Fluor-2-dezoxi-D-glükóz

### 2.1.4.2. Perfluorvegyületek

Perfluorozott vegyületeket tiszta formában először szén és fluor közvetlen reakciójában állítottak elő 1937-ben. Az alkalmazott reakciókörülményeknek köszönhetően a termék nem volt egységes, de a termékelegyet desztillációval szétválasztották, és az egyes perfluoralkánok moláris tömegét meghatározták.<sup>21</sup> Ez a felfedezés, és a II. Világháború alatti felfokozott érdeklődés a fluorvegyületek iránt (Manhattan-project) oda vezetett, hogy az Amerikai Kémiai Társaság 110. gyűlésének vegyész-mérnöki divíziójában megtartott Fluorkémiai Szimpózium a teljes program nagy részét lefedte. Az ezen a területen elért eredmények jelentős számára jellemző, hogy az *Industrial & Engineering Chemistry* című folyóirat „rekorddöntő mennyiségben” közölt e tárgyú cikkeket a külön ennek a tudományterületnek szentelt számában<sup>22</sup> – 1947-ben. Ebben a rendhagyó számban már lényegesen megbízhatóbb és reprodukálható leírásokat találunk a perfluorozott vegyületek előállítására:

- Elektrokémiai fluorozás (Fowler, R. D.; *et al.*, 266. oldal)
- Fluorozás  $\text{CoF}_3$  felhasználásával (Fowler, R. D.; *et al.*, 292. oldal, és 319. oldal)
- Fluorozás egyéb fémfluoridok ( $\text{MnF}_3$  és  $\text{CeF}_4$ ) alkalmazásával (Fowler, R. D.; *et al.*, 343. oldal)

Az előállításokat leíró cikkeken kívül számos publikáció foglalkozik a perfluorozott vegyületek fizikai-kémiai tulajdonságaival is. Ezek közül különösen figyelemre méltó az a megfigyelés, amit Groose és munkatársai tettek: „A telített perfluorozott szénhidrogének olyan folyadékok, amelyek lényegében nem oldódnak vízben, alkoholokban és normál szénhidrogénekben”.<sup>23</sup> Nem sokkal később ezt a megfigyelést Hildebrand kiegészítette azzal, hogy a perfluor(metilciklohexán) elegyedése bizonyos oldószerekben, mint például benzolban, széntetrakloridban, klórbenzolban, kloroformban és toluolban a hőmérséklet függvényében nagymértékben változik.<sup>24</sup>

A fenti elegyedési, oldatósági tulajdonságokon túl érdemes megemlíteni a perfluorozott szerves folyadékok néhány érdekes, gyakorlati szempontból hasznos adatát. Így például kiugróan alacsony a fénytörésük és a felületi feszültségük, valamint a sűrűségük a legnagyobb a szerves folyadékok közt. A molekulasúlyhoz képest alacsony olvadás- és forrásponttal rendelkeznek, ami az alacsony polarizálhatóságuknak köszönhető. Továbbá kiemelkedő gázoldó képességük miatt alkalmazhatók mind vérpótló készítményként, mind a koraszülöttek életének megmentésére.

A perfluorozott vegyületek különleges tulajdonságait a polimer ipar is kihasználja, amely legismertebb terméke a Teflon. E műanyag egyszerre hidrofób és oleofób, nagy a termikus stabilitása, alacsony a dielektromos állandója és a felületi feszültsége, időjárás- és vegyszerálló valamint nem tűzveszélyes. Ezeknek az előnyös tulajdonságoknak köszönhetően a Teflon mindennapjaink része lett, felhasználási körét szinte lehetetlen behatárolni.

### **2.1.5. A fluoros kétfázisú katalízis**

Amennyiben nyomon követjük a fluorkémia fejlődését a legelső nagymértékben fluorozott ligandumtól a fluoros kétfázisú katalízis megjelenéséig, azt látjuk, hogy az első próbálkozás a tetrakis(pentafluorfenil)porfirinátovas(III) komplexszel alacsony hőmérsékleten végrehajtott izobután hidroxilezési eljárás volt.<sup>25</sup> Ebben a katalizátorban azonban nem a különleges oldhatósági tulajdonságokat, hanem a pentafluorofenil részlet erős elektronszívó hatását kívánták kihasználni a központi vasatom magas oxidációs állapotának stabilizálására. Későbbi vizsgálatok<sup>26</sup> azonban megállapították, hogy ezek a katalizátorok nem stabilak az alkalmazott oxidatív közegben.

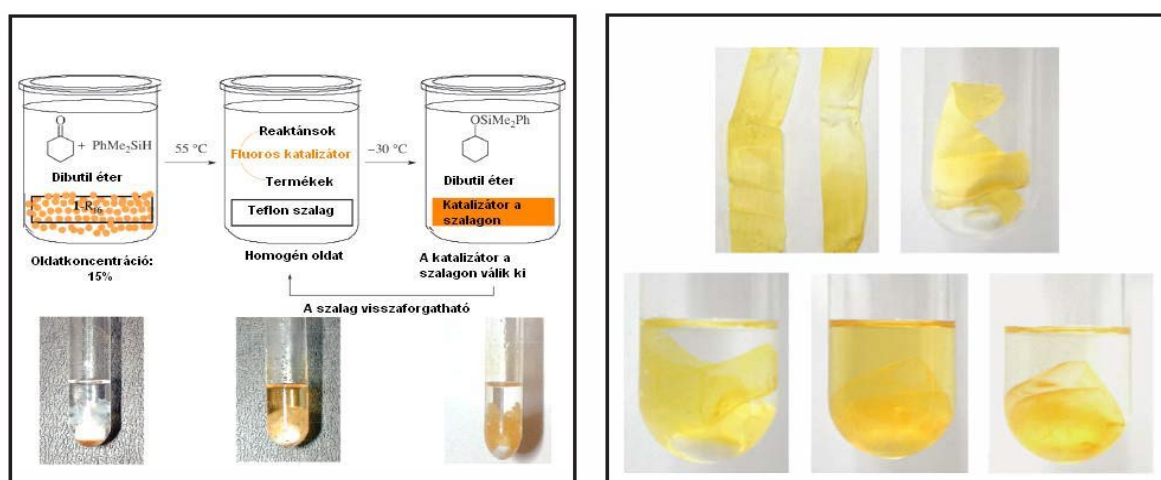
A perfluoralkánok hőmérsékletfüggő oldóképességét elsőként Zhu használta ki 1993-ban egy átésztereződési folyamatban. Kísérletében a fluorinertet<sup>TM</sup> mint reakcióközeget alkalmazta, s az egyensúlyi folyamatot az alacsonyabb forráspontú alkohol kidesztillálása révén tolta el.<sup>27</sup>

Végül az irodalomban Horváth és Rábai írta le elsőként a fluoros kétfázisú katalízis elvét, amelyben kihasználták (a) a perfluorozott oldószerek korlátozott és hőmérsékletfüggő elegyedését szerves oldószerekkel, (b) a „similia similibus solvuntur” elvét.<sup>28</sup> Az alkalmazott katalizátorokba megfelelő számú és hosszúságú perfluorozott alkilcsoportokat (fluorous ponytail, fluoros lófárok) építettek be, ezáltal a katalizátorok már be tudtak oldódni a fokozottan apoláris perfluoralkán oldószerekbe, valamint a megoszlási hányadosuk a fluoros fázis felé

tolódott el a kétfázisú perfluoroalkán-szerves rendszerekben. Ezzel a technikával új utat nyitottak a szeparációs és katalitikus technikák területén, hiszen nem csupán a katalizátor extraktív úton való visszanyerését oldották meg, hanem a hőmérséklet megfelelő megválasztásával akár homogén körülmények között is tudták a katalitikus reakciókat vezetni. A fluoros kétfázisú katalízis óriási érdeklődést váltott ki, számos folyamat fluoros változatát dolgozták ki sikerrel, s ezzel párhuzamosan egy új kutatási terület formálódott; a fluoros kémia.<sup>29</sup>

## 2.1.6. Termomorfia a fluoros katalízisben

A fluoros vegyületek szintézise során egy érdekes tulajdonságra lettek figyelmesek a kutatók; a fluoros vegyületek oldhatósága szerves oldószerekben nagyban függ a hőmérséklettől, vagyis ezek a molekulák jól oldódnak magasabb hőmérsékleten, míg alacsonyabban gyakorlatilag oldhatatlanok. Ezt a termomorf viselkedést kihasználva két csoport is egymástól függetlenül arra a következtetésre jutott, hogy reagensek<sup>30</sup> és katalizátorok<sup>31,32</sup> fluoros oldószer nélküli használata is eredményre vezet. Azáltal, hogy ezen oldószerek használatát kiküszöbölték, az eljárást nemcsak hogy még egyszerűbbé tették, de megfeleletek a Zöld Kémia 5. pontjának is, mely szerint a segédanyagok például az oldószerek és az elválasztást segítő reagensek használatát csökkenteni kell.<sup>33</sup> Abban az esetben, amikor kis anyagmennyiséggel kellett dolgozniuk, bevezették a fluoros szilárd hordozók használatát is, amelyek a felületükön képesek megkötni a katalizátort, illetve a reagenst. Kétféle ilyen szilárd hordozót alkalmaztak erre a célra: az egyszerű Teflon szalagot<sup>34</sup> (4. ábra), illetve perfluoralkilezett mikro- és makropórusú szilikagélt.<sup>35</sup>



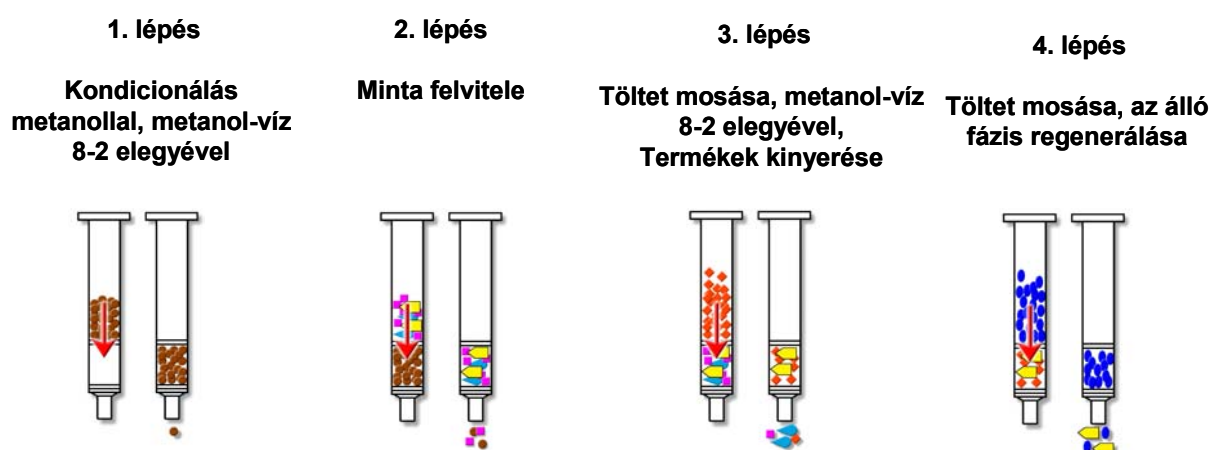
4. ábra A ciklohexanon Dinh-féle hidroszililezése<sup>34</sup> termomorf körülmények között

## 2.1.7. A szuperkritikus széndioxid alkalmazása a fluoros kémiában

A molekulákba beépített fluoros fázisjelölő csoportok nemcsak a perfluoralkánokban tették oldhatóvá a molekulákat, hanem a hasonlóan apoláros szuperkritikus széndioxidban is (scCO<sub>2</sub>). Éppen ezért nagyon sok fluoros reagenst, ligandumot és katalizátort alkalmaztak sikerrel scCO<sub>2</sub>-ban.<sup>36</sup> Ezek közül érdemes kiemelni például az iminek aszimmetrikus hidrogénezését<sup>37</sup>, olefinek hidroformilezését<sup>38,39,40</sup>, és aszimmetrikus hidroformilezését<sup>41,42</sup>, valamint palládium katalizált keresztkapcsolási reakciókat.<sup>43,44,45</sup>

## 2.1.8. „Light fluoros” technikák

Annak érdekében, hogy a fluoros vegyületek folyadék-folyadék extrakcióval sikeresen visszanyerhetőek legyenek, egy tapasztalati szabály szerint a molekula ajánlott fluortartalma legalább 60 m/m%.<sup>29,46</sup> Ilyen nagy fluortartalmú molekulák néha más tulajdonságokat mutatnak, mint eredeti szerves analógjaik. Reaktivitásuk egyes esetekben kisebb lehet.<sup>47</sup> Ennek kiküszöbölése érdekében Curran és munkatársai bevezették a fluoros szilárd fázisú extrakciót (*f*-SPE), ahol a perfluorozott alkán helyett szilárd perfluoralkilezett szilikagél alkalmazható a reakcióelegyek feldolgozása során.<sup>48</sup>



5. ábra A *f*-SPE használata

Ebben az esetben is a molekulák fluortartalma az elválasztás alapja, azonban az elválasztáshoz szükséges fluortartalom lényegesen alacsonyabb, mint a fluoros kétfázisú katalízis esetén, így elég rövidebb, illetve kisebb számú fluoros „pony tail” alkalmazása is.<sup>49</sup> Ez a feldolgozási eljárás az előzőekhez hasonlóan egyszerű, könnyen végrehajtható: a

reakcióelegyet felvisszük a fluoros fordított fázisú szilikagélt tartalmazó oszlopra, majd első lépésként a nem fluoros vegyületeket mossuk le poláris oldószer, leggyakrabban metanol-víz 80:20 elegyével. Ezt az oldószert fluorofóbnak nevezzük. Ezt követi a fluoros vegyületek eltávolítása oszlopról, amely ezek után újból felhasználható (5. ábra). Az olyan oldószereket, amelyek segítségével az oszlopról a fluoros molekulákat eltávolítjuk, fluorofilnek hívjuk. Érdeemes azonban külön hangsúlyozni, hogy ezek nem tartalmaznak szükségszerűen fluort (pl.: THF), így tehát a drága perfluoros oldószerek használata teljesen kiküszöbölhető. A fluoros szilárd fázisú extrakció bevezetése lényegesen egyszerűbbé és olcsóbbá tette az elválasztási lépést, illetve az alkalmazható reagensek és katalizátorok előállítását, ennek köszönhetően széles körben elterjedt módszerré vált a párhuzamos szintézisek területén.<sup>50</sup>

### **2.1.9. A fluoros kémia szerepe a molekulakönyvtárak szintézisében**

A terméktisztítás alapvető egy-egy vegyület szintézisének, hiszen az mindaddig nem tekinthető teljesnek, amíg a kész terméket nem sikerül elkülönítenünk a különböző melléktermékektől. A kívánt anyag izolálása azonban nagyon gyakran a leginkább munka- és időigényes része a szintézisútnak. A nagy áteresztő képességű biológiai vizsgálatok megjelenésével a gyógyszergyárak nagy tisztaságú szerves molekulák iránti igénye megnőtt, amely ezzel együtt megkövetelte gyors szintézismódszerek kidolgozását. Ennek a kihívásnak nemcsak új reakciók alkalmazásával kívántak megfelelni, hanem igyekeztek új, integrált szeparációs megoldásokat is kifejleszteni.<sup>36,51</sup> Az ilyen jellegű technikák közül kitűnik a fluoros megközelítés, hiszen egyesíti a homogén és heterogén fázisú szintézisek előnyeit.<sup>52,53</sup>

A szerves szintézisnek négy fő állomása van: maga a reakció, a termék elkülönítése, analizálása, majd azonosítása. A „light fluoros chemistry” mindegyik esetben jól használható.

Így például, a kismértékben fluoros molekulák jól oldódnak a szintetikus gyakorlatban alkalmazott szerves oldószerekben, így a reakciókat homogén körülmények között lehet végezni. Továbbá ezek a fluoros eljárások kompatibilisek az általános laboratóriumi berendezésekkel és üvegeszközökkel, és előnyösen együtt használhatók más kiegészítő technikákkal, mint például a mikrohullámú reakciók.

A szintézisút szeparációs szakaszában a fluoros fázisjelölés inkább növeli az alkalmazható szeparációs technikák számát, semmint, hogy csökkentené. Esetükben a legelőnyösebb elválasztás a fluoros szilárd fázisú extrakció, de az összes többi, tradicionális tisztítás, mint

például a kristályosítás, desztilláció vagy kromatográfia is jól használható, nem úgy, mint a szilárd fázisú szintéziseknél, ahol az összes tisztítási lépést a szűrés helyettesíti.

A minták analízisének és azonosításának a fluoros technikák esetén kisméretű, egyszerű molekulákról beszélünk, nem több komponensű oligomerekről vagy polimerekről. Éppen ezért jól használhatóak a kis molekulák esetén bevált analitikai módszerek. A reakciók nyomon követhetőek és a reakcióelegyek jellemezhetőek egyszerű VRK-s vagy HPLC-s vizsgálatokkal. Az alacsony fluortartalmú molekulák esetében a gázkromatográfiás nyomkövetés is szóba jöhet, hiszen ezek a molekulák termikusan stabilak és könnyen elpárologtathatóak.

A minta azonosításának a legegyszerűbb oldatfázisú mérések, - gondolva elsősorban az NMR-re vagy az IR-re – akár a reakció nyomon követésére is jól alkalmazhatók. A fluoros molekulák kompatibilisek a tömegspektrometriás berendezésekkel, sőt sok esetben éppen perfluoros vegyületek (perfluortributil-amin, perfluorkerozin) a referensek.

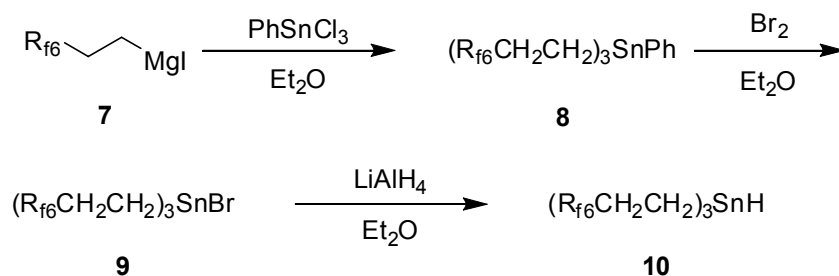
Mindezeknek köszönhetően a fluoros kémiát sikerrel alkalmazzák a kémia számos területén, csak néhány példát említve a teljesség igénye nélkül:

- Reagensek (Mitsunobu-reakcióhoz  $^F$ DEAD és  $^F$ TPP,<sup>54,55</sup> fluoros ónhidrid<sup>56</sup>)
- Fémorganikus vegyületek (palládium<sup>57</sup> és ruténium<sup>58</sup> tartalmú katalizátorok)
- Szkevendzserek (elektrofil<sup>59</sup> és nukleofil<sup>60</sup> szkevendzserek)
- Védőcsoportok ( $^F$ Boc<sup>61</sup>,  $^F$ benzyl<sup>62</sup>)

### 2.1.10. Néhány példa a fluoros reagensek előállítására és felhasználására

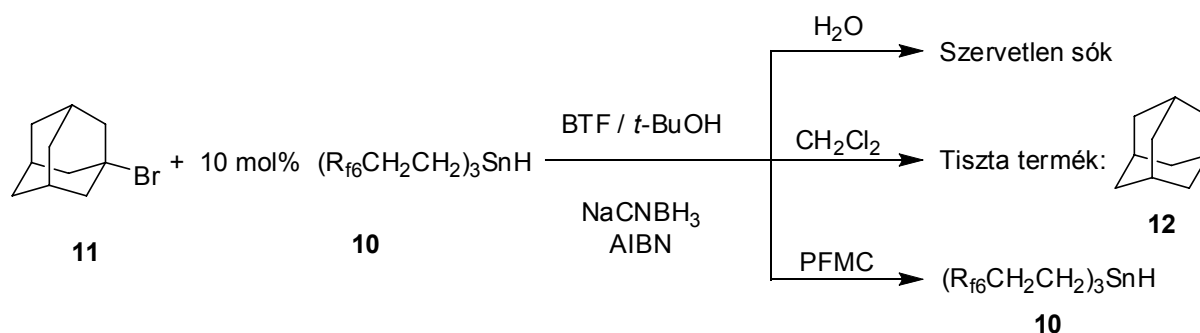
Az előző fejezetben felsorolt fluoros eljárások közül érdemes külön kiemelni az alábbi két felhasználást: az ónhidrides redukciót, valamint a Mitsunobu reakciót, ahol a fluoros elv integrálása régóta létező elválasztástechnikai problémát tudott megoldani.

E kettő közül elsőként a fluoros ónhidridet (**10**) írták le, mint egy olyan, gyökös redukciókban kiválóan alkalmazható reagenst, amelynek kémiai viselkedése az eredeti tributilónhidridével megegyezik.<sup>56</sup> Egy későbbi közleményben Curran és munkatársai a fluoros ónhidrid több típusát is leírták, előállítását gondosan optimalizálták, hiszen a nem megfelelően végrehajtott reakció egymástól gyakorlatilag szétválaszthatatlan mellékterméket eredményezhet.<sup>63</sup> A megfelelően tervezett és kivitelezett reakciósor, melyet a 6. ábra mutat be, azonban jó termeléssel szolgáltatja **10** fluoros ónhidridet.



6. ábra. A fluoros ón hidrid előállítása

Az így kapott reagens normál szerves oldószerekben kevésbé oldódik, ezért alkalmazásakor célszerű a részlegesen fluoros oldószert, a benzotrifluoridot (BTF) alkalmazni. Ezen reakciók legtöbbje nem feltétlenül kívánja meg a reagens ekvimoláris alkalmazását, hanem más redukálószer jelenlétében mennyisége akár 10 mol%-ra is csökkenthető. A reakció lejátszódása után folyadék-folyadék extrakciót alkalmazva a szervesen oldékony a vizes, a tiszta termék (**12**) pedig a szerves fázisba kerül, míg a reagens a perfluorozott oldószerekben oldódik. A perfluorozott oldószerek használata azonban kiküszöbölhető, hiszen a reakció tisztítására a fluoros szilárd fázisú extrakció is alkalmas, tovább bővítve ezzel a reagens alkalmazhatóságát.

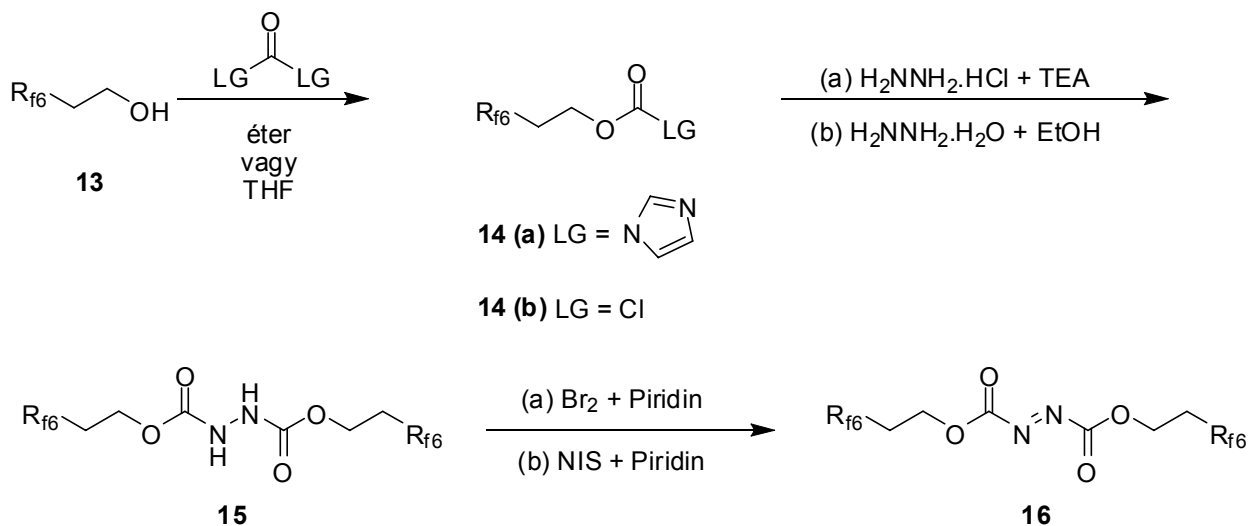


7. ábra. A fluoros ónhidrid alkalmazása és tisztítása fluoros folyadék-folyadék extrakcióval

A másik bemutatni kívánt eset a Mitsunobu-reakcióban alkalmazott reagenspár fluoros változata. A Mitsunobu-protokollban trifenilfoszfán és dietil- vagy diizopropil-azodikarboxilát (DEAD vagy DIAD) hatására valamilyen alkohol és savas hidrogént tartalmazó pronukleofil között játszódik le a reakció. Ezt az eljárást széles körben alkalmazzák például aril-éterek előállítására, de akár szekunder alkoholok inverzióval történő átalakítására is. Elterjedését elősegítette, hogy sztereoselektív, továbbá enyhe reakciókörülményeket igényel, következésképpen végrehajtása általában nem okoz gondot. A probléma sokkal inkább a kész termékek megtisztításakor jelentkezik, hiszen sok esetben a reagens, illetve azok melléktermékeinek eltávolítása csak nehezen, költség- és időigényesen

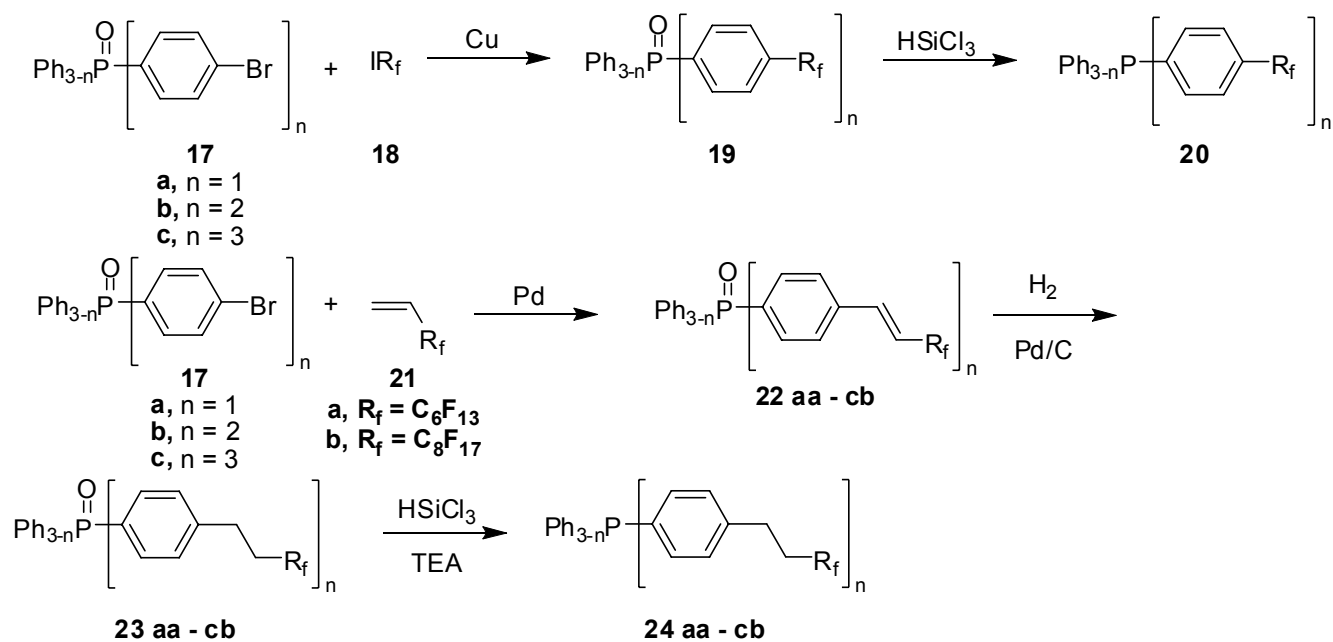


megoldható. Ennek a problémának a kiküszöbölését célozták meg a reagensek fluoros változatainak kidolgozásakor.<sup>64</sup> A **16** fluoros DEAD szintézisét szinte ugyanabban az időben két csoport egymástól függetlenül is végrehajtotta.



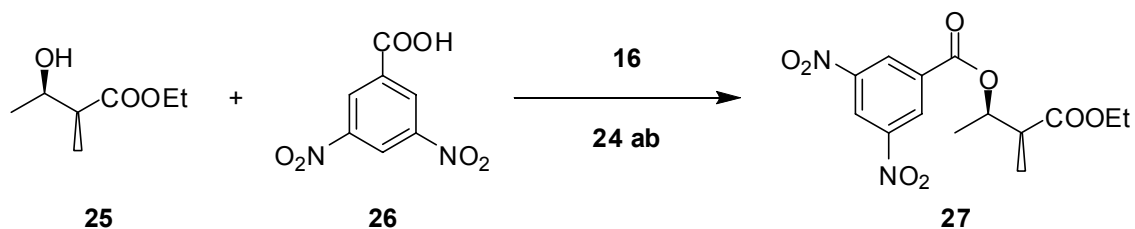
8. ábra. A fluoros DEAD szintézise

A fluoros trifenilfoszfánokat széleskörű alkalmazhatóságuk miatt már korábban is előállítottak. Ezek szintézisére többféle eljárás is ismert, azonban ezek közös tulajdonsága, hogy a fluoros fázisjelölő csoportok beépítése, gyakran az egész eljárás legdrágább vegyszereit használva, már a szintézisút legelején megtörténik. Azt, hogy ezeknél az összes köztitermék fluoros, amelyek egymástól való elválasztása legtöbbször nem problémamentes, Xiao úgy igyekezett kiküszöbölni, hogy a fázisjelölést a már kialakított foszfánon, illetve foszfinoxidon hajtotta végre.<sup>65</sup> A perfluoros csoport beépítését Ulmann- és Heck-reakciókkal valósította meg, mindkét esetben jó termeléssel. Ezt követően már csak egyszerű redukciós lépések voltak hátra, amelyek nagyon jó hozammal lejátsoztak.



9. ábra. A fluoros trifenilfoszfánok Xiao-féle előállítása

A **16** fluoros DEAD és **24 ab** fluoros foszfán sikerrel alkalmazható volt Mitsunobu-reakcióban. Az egyszerű fluoros szilárd fázisú extrakciót követően kiemelkedő termeléssel lehetett előállítani a tiszta terméket (10. ábra).<sup>64a</sup>



10. ábra. Mitsunobu-reakció fluoros reagensekkel<sup>64a</sup>

### 3. Célkitűzés

Elsőként célul tűztük ki, hogy egy új fluoros fázisjelölési módszert fejlesszünk ki, amely tovább bővíti, illetve új lehetőségeket kínál a fluoros fázisjelölő csoport célmolekulába történő beépítésre. Számos elvi és gyakorlati megfontolás alapján célszerűnek tűnt, hogy törekedjünk a Sharpless és munkatársai által kidolgozott Klikk-kémia fluoros változatának megvalósítására. Ennek érdekében fluoros azidokat kívántunk szintetizálni, majd ezek reaktivitását vizsgálni, mind a termikus, mind a réz(I) katalizálta cikloaddíciós folyamatokban. Ezzel a megoldással arra törekedtünk, hogy a fluoros fázisjelölést enyhe reakciókörülmények között, lehetőség szerint egy szintetikus út utolsó lépésében hajtsuk végre. Ennek az elvnek a bemutatására a (DHQ)<sub>2</sub>-PHAL fluorossá tételét kívántuk valósítani, s a kapott fluoros ligandum hatékonyságát és visszaforgathatóságát az aszimmetrikus dihidroxilálási reakcióban vizsgáltuk.

Doktori munkám második felében arra törekedtünk, hogy kidolgozzuk és megvalósítsuk a Lawesson reagens fluoros analógjainak szintézisét. Különös hangsúlyt fektettünk arra, hogy ez a szintézis lehetőséget kínáljon az új reagenseink akár nagytételű előállítására is. Éppen ezért az egyes szintetikus lépéseknek egyaránt jó termeléssel lejártszódoaknak és könnyen tisztíthatóaknak kellett lenniük.

Elképzelésünk szerint az új fluoros reagenseink az eredeti Lawesson-reagens esetében sokszor emlegetett tisztítási problémára adnak megoldást, mivel a fluoros fázisjelölés miatt a reagenst, illetve maradékait szilárd fázisú extraktív módon lehet majd eltávolítani. Arra törekedtünk, hogy a kombinatorikus felhasználásnak utat nyitva rámutassunk, hogy reagensünk segítségével értékes köztitermékek is gyorsan előállíthatóak. Ennek szemléltetése céljából fluoros Lawesson reagensink alkalmazását többlépéses szintézisekben is fel kívántuk használni.

## **4. Fluoros Klikk-kémia – Fluoros fázisjelölési módszer fejlesztése**

### **4.1. Bevezetés**

Habár számos fluoros vegyületet (katalizátorokat, ligandumokat, reagenseket, stb.) állítottak elő és sok közülük már a kereskedelmi forgalomban is kapható, előállításuk legtöbbször kihívásokkal teli a néha nehézkes tisztítási lépések miatt. Ez a probléma a fluoros fázisjelölő molekuláriszletek jelenlétének következménye, hiszen ezek nagymértékben megváltoztatják a molekula fizikai tulajdonságait (oldhatóság, olvadáspont, forráspont) és a kromatográfias viselkedését. Ez érthető is, hiszen a perfluoros oldalláncnak pont az a szerepe, hogy a szeparációs tulajdonságokat dominálja. Annak érdekében, hogy a fluoros kémiában lévő lehetőségeket tovább bővíthessük, szükség lenne új módszerekre, amelyekkel a fluoros fázisjelölést végrehajthatjuk. Az esetleges elválasztási problémák kiküszöbölése érdekében célszerű a fluoros fázisjelölő molekuláriszletet a szintézissor utolsó lépésben beépíteni a molekulába. Az a cél, hogy olyan, optimálisnak mondható reakciókat dolgozzunk ki, amelyek általánosan használhatóak kis- és nagytételben egyaránt, nagyon jó termeléssel és csak kevés mellékterméket szolgáltatva játszódnak le, és a termék tisztítása egyszerűen végrehajtható, például kromatográfia alkalmazása nélkül. Előnyös lenne továbbá, hogy ha a kiindulási anyagok könnyen hozzáférhetőek lennének, és sem ezek, sem pedig a termékek nem lennének érzékenyek a vízre vagy a levegő oxigénjére, következésképpen a velük való munka nem igényelne speciális reakciókörülményeket vagy berendezéseket. Ennek a reakciónak szükségszerűen nagy termodinamikai hajtóerejének kell, hogy legyen, így az gyorsan, kemo- és regioselektív módon, de nem feltétlenül enantioselektíven játszódik le.

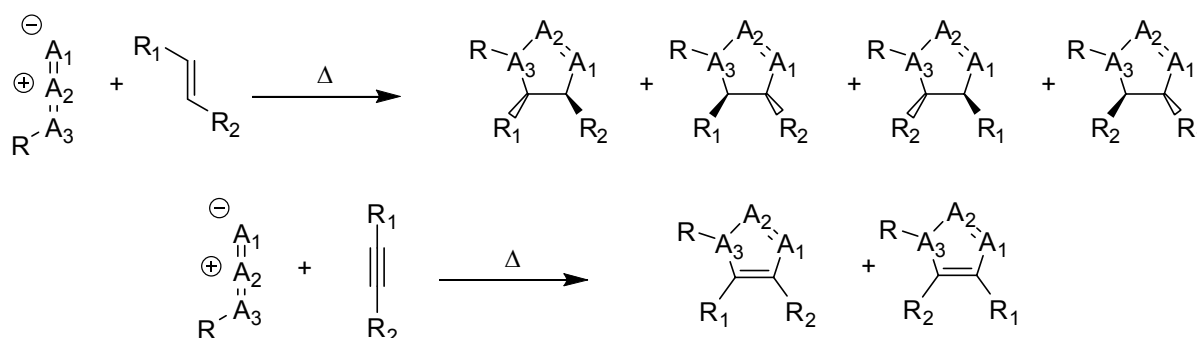
### **4.2. Irodalmi áttekintés**

A fenti kritériumokat általában a szén-heteroatom kötéslétesüléssel járó reakciók teljesítik. Az ilyen kötéslétesüléseket nemcsak úgy tudjuk eredményesen kihasználni, hogy a két összekötni kívánt molekuláriszt egyetlen heteroatom segítségével hozzuk kovalens kapcsolatba, hanem úgy is, hogy ez az összekötő elem több atomból épül fel. A szén-heteroatom kötés létesülésnek ezt a nagy termodinamikai hajtóerejű reakciócsoportját

Sharpless Klick-reakcióknak, a használatukat pedig Klick-kémiának nevezte el.<sup>66</sup> Ezek közül a legfontosabbak:

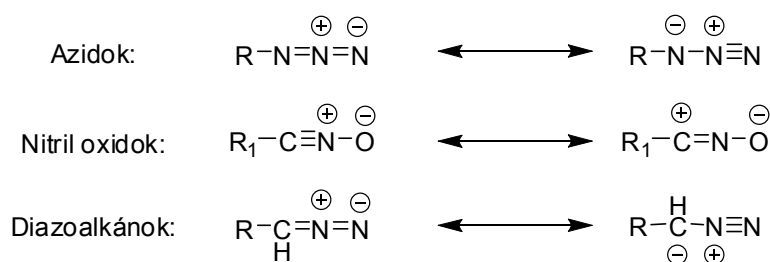
- Telítetlen vegyületek cikloaddíciós reakciói, különös tekintettel az 1,3-dipoláris cikloaddíciókra, de a Diels-Alder reakciók is ide sorolhatók;
- Nukleofil szubsztitúciók, különösen a heteroatomot tartalmazó feszült gyűrűs vegyületeken (például: epoxidokon, aziridineken) lejátszódó folyamatok;
- Az oxovegyületek nem aldol típusú reakciói, elsősorban hidrazonok, amidok és oxim éterek előállítása;
- Telítetlen szén-szén kötésre történő addíciók például oxidációk (epoxidálás, dihidroxilálás), aziridin képzés, de ide sorolhatóak a Michael-típusú addíciók is.

Ezen reakciók közül kiemelhető a Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció,<sup>67</sup> amely egyszerre két szén-heteroatom kötetést létesít és így a termikus folyamatban öttagú gyűrűk képződnek. (11. ábra)



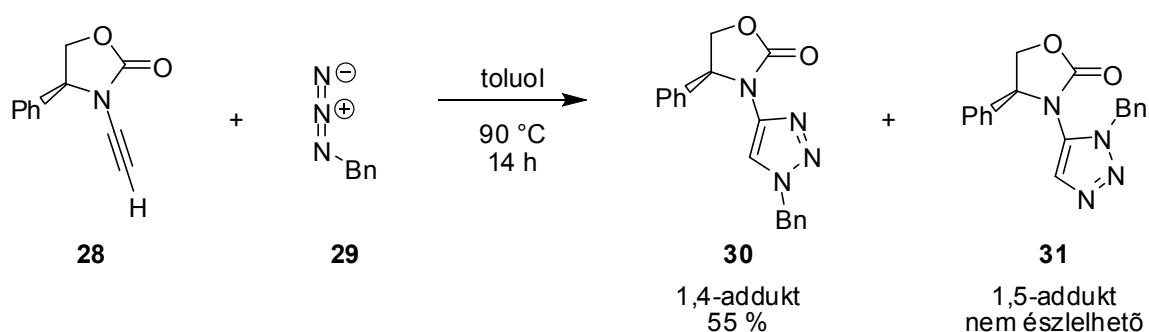
11. ábra. 1,3 dipoláris cikloaddíció általános sémája

Az alkalmazható dipolarofilek alkének vagy alkinek, illetve hasonló szerkezetű funkcióscsoportok (oxo-vegyületek, vagy nitrilek) is lehetnek. Az 1,3-dipoláris vegyületek egy vagy több heteroatomot is tartalmazhatnak, és több mezomer határszerkezettel írhatóak le, amelyek közül legalább az egyik töltéssel rendelkezik.<sup>68,69</sup> (12. ábra)



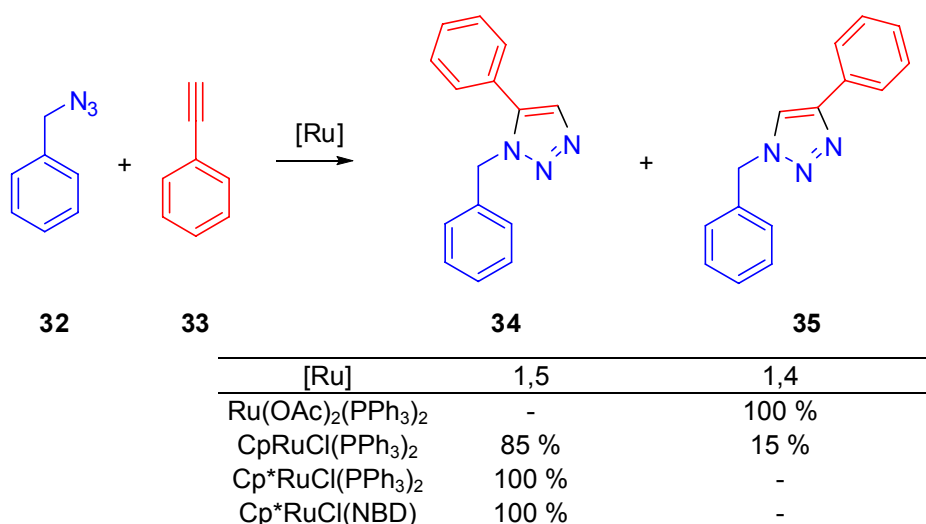
12. ábra 1,3-dipoláris vegyületek

Terminális, illetve nem szimmetrikusan szubsztituált dipolarofil esetében a regioszelektivitás a reakció egyik központi kérdése.<sup>70</sup> Amikor sztérikus effektusok nem zavarják a reakciót, az pályakontrollált módon, koncertikusan játszódik le, és mindegyik lehetséges izomer képződik.<sup>71</sup> Sztérikus gátlás esetén, azonban egy konkurens, többlépéses folyamat is lejátszódhat, ami az csak egyik izomer képződéséhez vezet.<sup>72</sup> (13. ábra)



13. ábra. A sztérikus gátlás hatása a keletkező v-triazolok arányára

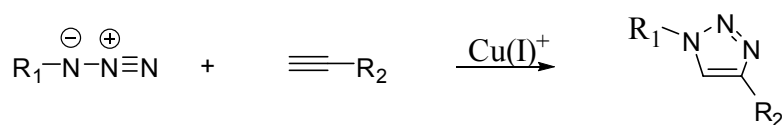
A regioszelektivitás befolyásolásának érdekében Sharpless és munkatársai újra tanulmányozni kezdték a Huisgen-reakciót, és azt találták, hogy a reakciót bromomagnézium acetilénekkel végrehajtva szelektíven az 1,5 diszubsztituált triazol keletkezik jó termeléssel.<sup>73</sup> A fémek közül a ruténiumnál találtak különleges viselkedést. Ruténium komplexek esetében ugyanis a regioszelektivitás megváltozhat a ligandum lecserélésével.<sup>74</sup> (14. ábra)



14. ábra. A regioszelektivitás változása a ruténium komplexeinek hatására

Különös, hogy nem vizsgálták ebben a réz szerepét ebben a folyamatban egészen 2002-ig, akkor viszont két csoport egymástól függetlenül is beszámolt alkalmazásáról.<sup>75,76</sup> A réz (I)

sók által katalizált folyamat amellet, hogy kizárólag 1,4-diszubsztituált triazolokat szolgáltat, a reakció jelentős gyorsulását is eredményezte.<sup>77</sup>

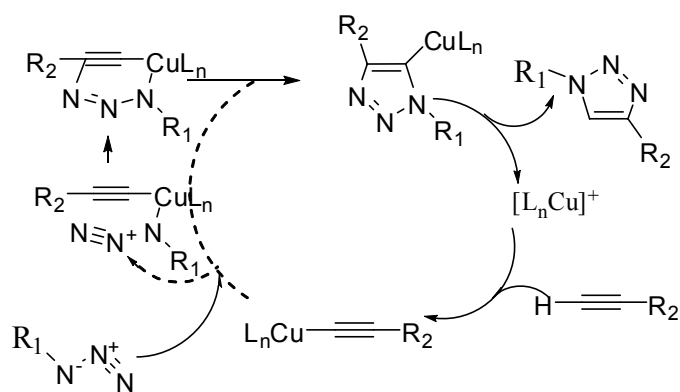


15. ábra. A Cu(I) katalizált Klick-reakció általános sémája

Ez a felfedezés oda vezetett, hogy napjainkban ez a legáltalánosabban használt Klick-reakció. Ez annak ellenére így történt, hogy a reakcióban azidokat kell kiindulási anyagként felhasználni. Nagy hátrányuk ugyanis, hogy nagyon reakcióképesek, az aril-azidok pedig különösen robbanásveszélyesek lehetnek, ami körültekintő munkát igényel. Érdekes, és talán főként ez segítette elő ennek a reakciónak az elterjedését, hogy éppen az alkalmazni kívánt reakciókörülmények között az azidok rendkívül stabilisak: nem érzékenyek sem a levegő oxigénjére, sem pedig a nedvességre.<sup>78,79</sup> További szintetikus előnyük, hogy könnyen hozzáférhetőek.

A reakcióban többféle réz(I) katalizátort is kipróbáltak, és mindegyikkel nagyon jó termelést kaptak. Azt is megfigyelték, hogy az egyik legjobb katalizátor az *in situ* redukált réz(I) só.<sup>80</sup> Ez a megfigyelés azért is értékes, mert így a lényegesen olcsóbb réz(II) sók – akár a rézgalic is – jól használhatóak. A reakcióban alkalmazott katalizátor mennyisége 0,25- 2 mol% között változtatható, és nagyon jó termelések érhetőek el 6-36 óra alatt. A legtöbb szerves oldószer, de akár a víz is megfelelő oldószer lehet.

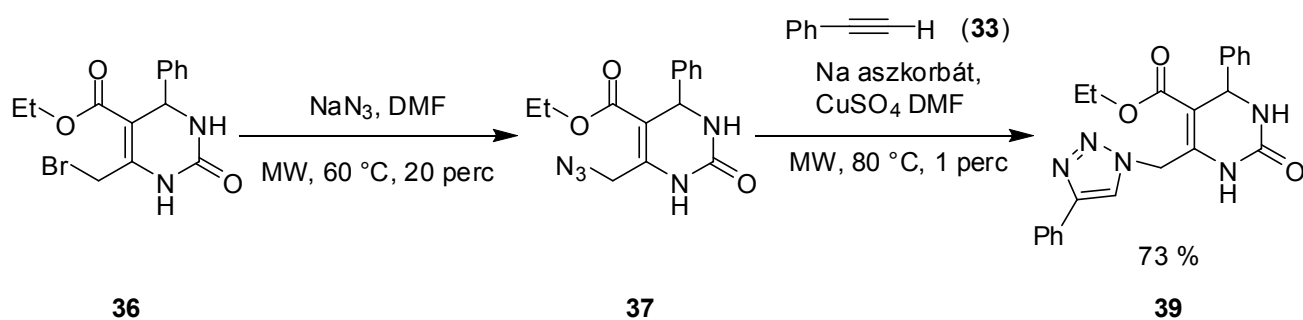
A feltételezett katalitikus ciklust a 16. ábra szemlélteti.<sup>77</sup> Ennek első lépéseként a réz(I) a hármaskötéshez koordinálódik. Ez a koordináció azt eredményezi, hogy az acetilén hidrogénjének savassága annyira megnő, hogy viszonylag gyenge bázissal akár vizes közegben is eltávolítható. Ezt követi a réz acetilid kialakulása, melyhez az azid koordinálnia tud. A következő lépés a reakció kulcslépése, ekkor történik meg egyrészt a nitrogén-szén kötés kialakulása, és egy szokatlan, hattagú metalaciklus jön létre, valamint eldől a folyamat regioselektivitása. Ez gyűrűszüküléssel átalakul, ami a triazolil-réz származékot eredményezi, ami aztán protonálódás után a triazol, és a réz(I)-t adja.



16. ábra A Klick-reakció feltételezett mechanizmusa

Ez a Cu(I) által katalizált azid-acetilén 1,3-dipoláris cikloaddíció (CuAAC) pár év alatt széles körben elterjedt; alkalmazzák a biomolekuláris kémiában és a molekuláris biológiában,<sup>81</sup> valamint az anyag- és polimertudományokban.<sup>82</sup> Nagyon sok felhasználása ismert a szintetikus kémiában, ezek közül csak néhányat emelnénk ki.

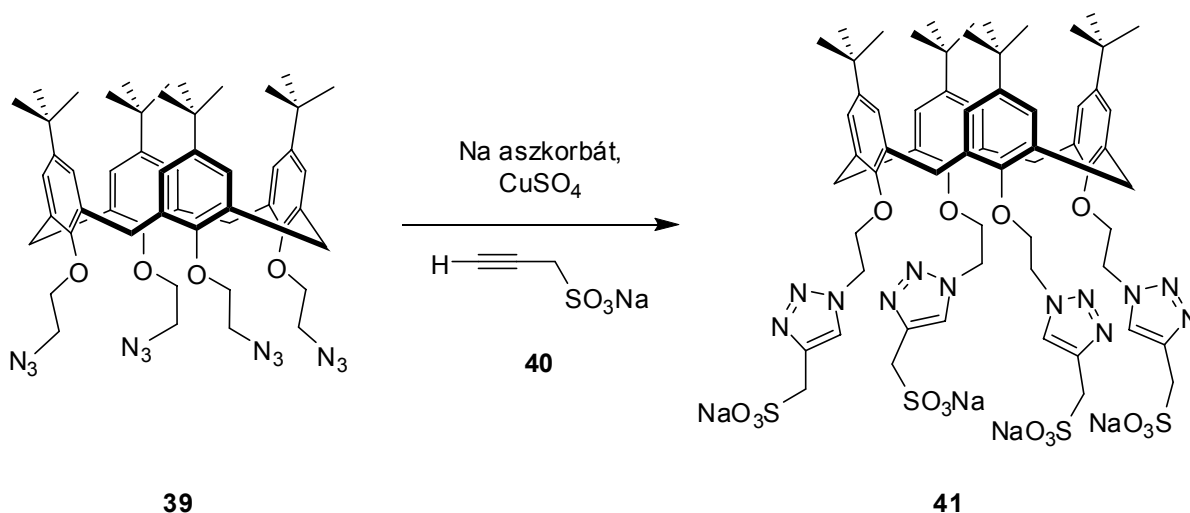
Molekulakönyvtárak szintézisekor ezt az egyébként is rövid idő alatt lejátszódó reakciót tovább gyorsították mikrohullámú reaktor segítségével.<sup>83</sup>



17. ábra Klick-reakció mikrohullámú körülmények között

Sikerrel alkalmazták a Klick-kémiát fázisjelölő molekularészlet bevitelére is, azonban ebben az esetben a molekula vízoldhatóságának emelése volt a cél.<sup>84</sup>





18. ábra. Fázisjelölés Klickrakcióval

Újabban más fázisjelölő technikáknál is kihasználják a Klickrakémia előnyeit, Reiser például rámutatott, hogy jól hasznosítható különböző reagensek szilárd fázishoz való kötésére,<sup>85</sup> de a szubsztrát triazolon keresztüli hordozóhoz való kötését is megvalósították, és így azon párhuzamos szilárd fázisú szintéziseket hajtottak végre.<sup>86</sup>

Látva a Sharpless-féle Klickrakémia előnyeit, úgy gondoltuk, hogy ezt a hatékony eljárást kellene felhasználnunk a perfluorozott csoportok bevitelére ezáltal tovább bővítve a Klickrakémia és ezzel párhuzamosan a fluoros kémia alkalmazhatósági körét.

### 4.3. Javaslat a „Klickrakémia” fluoros felhasználására

A reakció átültetésére két út lehetséges:

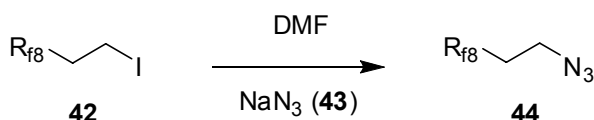
1. a fluoros reakciópartner rendelkezik az azid csoporttal
2. vagy éppen ellenkezőleg, a fluoros részen található a terminális acetilén.

Ezek közül a lehetőségek közül mi az előzőt kívántuk megvalósítani. Ennek több oka van:

- viszonylag könnyű a kereskedelmi forgalomban kapható, illetve az általunk előállított fluoros vegyületeket aziddal szubsztituálni,
- az fluoros azidok nagy moláris tömegüknek köszönhetően kevésbé robbanékonyak<sup>87</sup>
- a szerves reakciópartnereken sok esetben könnyű kiépíteni a szükséges terminális hármaskötést.

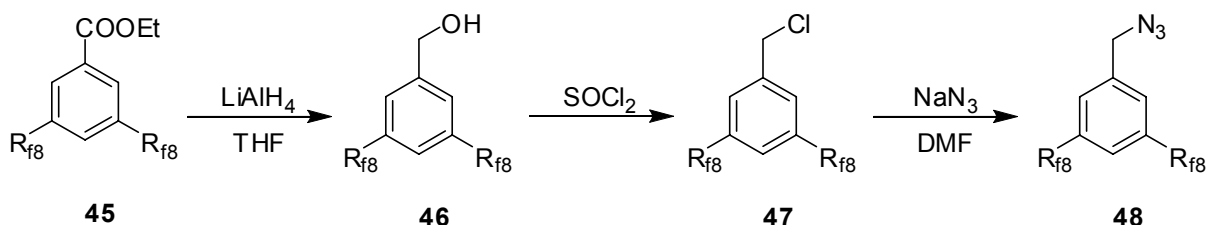
#### 4.4. Diszkusszió

Célkitűzésünk megvalósítása érdekében kétféle fluoros azidot szintetizáltunk. A **44** egy perfluoralkil csoportot tartalmazó azid szintézise esetén követtük az irodalomban már ismert, egyszerű eljárást<sup>88</sup> (19. ábra) és azt a fontos megfigyelést tettük, hogy a kapott reakciótermék akár vákuumdesztillációval is tisztítható, ami a vegyület nagyfokú stabilitására utal.



19. ábra. Egy perfluoralkil láncot tartalmazó azid szintézise

Gondolva arra, hogy a fluorosan jelölt termékeket akár fluoros kétfázisú extrakcióhoz is fel lehessen használni nagyobb fluortartalmú azid előállítását is célul tűztük ki. Ezért a két perfluoroktil csoportot tartalmazó **48** benzil-azid szintézisét is megvalósítottuk. E vegyület legkézenfekvőbb előállítási módja, ha a szintézist etil-(3,5-biszperfluoroktilbenzoát)-ból<sup>89</sup> (**45**) kiindulva valósítjuk meg. Az észter csoport redukciójával nyert **46** alkoholból<sup>89a</sup> tionil-kloriddal a könnyen funkcionalizálható **47** benzil-kloridot állítottuk elő, melyből nukleofil szubsztitúcióval a kívánt **48** benzil-azidot nyertük.

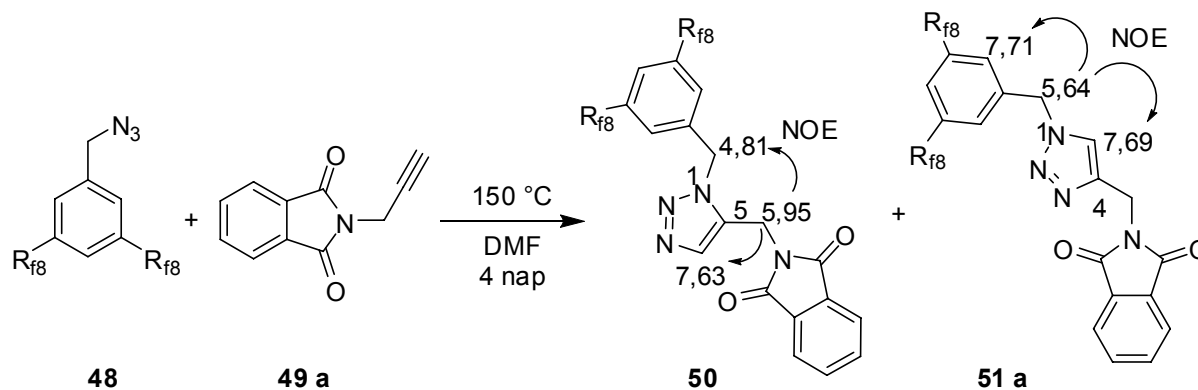


20. ábra Két perfluoralkil láncot tartalmazó azid szintézise

Bár a fluoros fázisjelölő csoportok beépítése már a szintézis legelején megtörtént, az egyes lépések nagyon jó termeléssel játszódtak le, továbbá az egyes köztitermékek tisztítása egyszerű volt, így **48** végtermék jó összesített hozammal nyerhető.

Miután sikerrel előállítottuk **48** azidot, meg szeretnénk volna vizsgálni a reaktivitását, illetve azt, hogy alkalmas-e a Klick-kémiában való felhasználásra. Ennek eldöntése céljából, a termikus Huisgen-reakció körülményei között reagáltattuk **49** a terminális acetilénnel. A 150 °C-n végrehajtott cikloaddíció csak négy nap alatt játszódtott le teljesen. A termék

feldolgozására az egyszerű fluoros folyadék fázisú extrakciót választottuk. A reakció terméke 50-50%-ban tartalmazta a két lehetséges izomert (**50** és **51a**), melyeket nem tudtunk egymástól szétválasztani.



21. ábra. Termikus Huisgen-reakció termékei

Szerkezetüket NOE-vizsgálatokkal állapítottuk meg. Az 5,95 ppm eltolódás értéknél jelentkező metilén protonokat besugározva a 7,63 ppm eltolódású triazol proton és a 4,81 ppm eltolódás értékű metilén protonok jelerősségének növekedését tapasztaltuk. Mindez arra enged következtetni, hogy ezek a jelek az **50** 1,5-diszubsztituált triazolhoz tartozó jelek. Másrészt, az 5,64 ppm eltolódás értéknél jelentkező metilén protonokat besugározva a 7,69 ppm eltolódás értékű triazol proton és a 7,71 ppm eltolódás értékű aromás protonok (amelyek a perfluoroktil csoportokat tartalmazó benzol két, szimmetrikusan elhelyezkedő protonjai) jeleinek erősödését okozta. Ezek alapján ez a jelkészlet az **51 a** 1,4-diszubsztituált triazolhoz rendelhető.

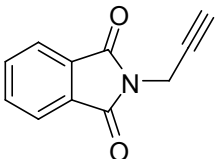
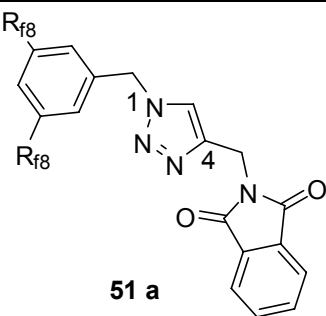
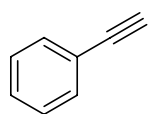
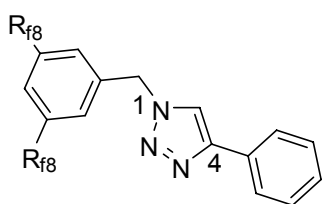
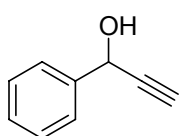
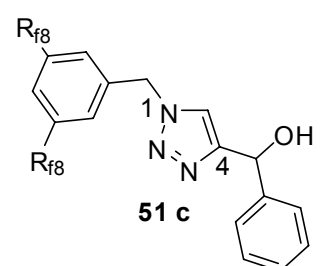
Ezután már a Sharpless-féle<sup>75</sup> katalitikus körülményeket alkalmaztuk, és arra számítottunk, hogy a folyamat regioszelektíven és jóval gyorsabban végbemegy. Várakozásunknak megfelelően réz(I)jodid jelenlétében szobahőmérsékleten 17 óra elteltével kizárólag az 1,4-diszubsztituált terméket kaptuk, az 1,5-diszubsztituált vegyület nem volt kimutatható. Amennyiben ezt az átalakítást szokásos szerves oldószerben (például toluolban, diklórmetánban, DMF-ben vagy acetonitrilben) hajtottuk végre, minden esetben egy nem kívánt fluoros melléktermék is keletkezett, melyet azonban nem sikerült tisztán izolálnunk. Amennyiben a reakciót 2,2,2-trifluoetanolban végeztük, ez a melléktermék nem keletkezett, a megfelelő terméket így sikerült tisztán, nagyon jó termeléssel előállítani. (1. Táblázat)

Oldószer	1,4-diszubsztituált triazol ( <b>51 a</b> )	Fluoros melléktermék
Toluol	1	0,1
DMF	1	0,6
Diklórmetán	1	0,2
Acetonitril	1	0,28
2,2,2-Trifluoretanol	1	-

**1. Táblázat. A fluoros Klick-kémia reakciókörülményeinek optimalizálása 48 azid esetében**

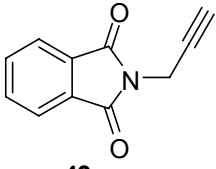
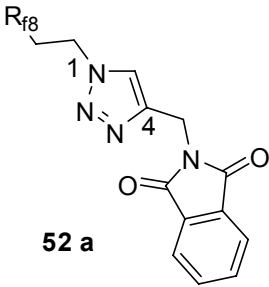
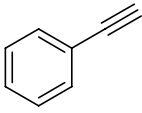
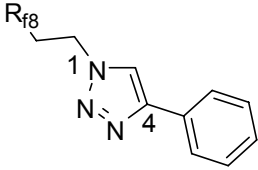
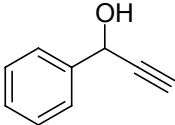
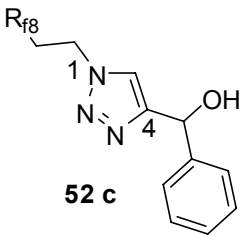
Mivel a melléktermék pontos szerkezetét nem ismerjük, csupán feltételezzük, hogy a reakció szelektivitása a 2,2,2-trifluoretanol különleges oldóképességével magyarázható, hiszen mind a szerves szubsztrátnak, mind pedig a fluoros reagensnek ez jó oldószere.

A reakció sikeres optimalizálása után további szubsztrátokon teszteltük a reakciót. A termékek tisztítására a fluors szilárd fázisú extrakciót alkalmaztunk. Az egyetlen kivételt a fenilacetilénből (**33**) kapott **51 b** jelentette, amely összhangban áll az irodalmi adatokkal.<sup>90</sup>

Kiindulási acetilén	Termék	Kitermelés (%)
 <p><b>49 a</b></p>	 <p><b>51 a</b></p>	93
 <p><b>33</b></p>	 <p><b>51 b</b></p>	32
 <p><b>49 c</b></p>	 <p><b>51 c</b></p>	86

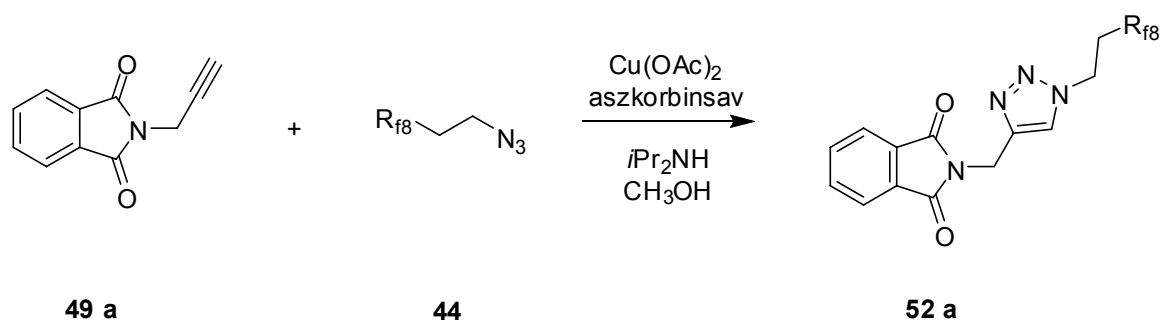
**2. Táblázat. Klick-reakció fluoros benzil-aziddal**

Miután **48** két perfluoralkil csoportot tartalmazó aziddal sikerrel hajtottuk végre a Klick-reakciókat és azok tisztítását, vizsgálatainkat **44** alifás-azidra is kiterjesztettük. Ezzel a vegyülettel végrehajtott reakciókban az első sorozatában a már jól ismert reakciókörülményeket alkalmaztuk. A reakció ezzel az aziddal is gyorsan lejátszódott, a fluoros szilárdfázisú extrakciós tisztítás pedig ezeknél az alacsonyabb fluortartalmú vegyületeknél is alkalmazhatónak bizonyult; fluorofób oldószerrel (metanol-víz 8/2) az **52 a-c** fluoros adduktok az oszlopról nem voltak eltávolíthatóak, csak fluorofil oldószerrel (THF). A fenilacetilénnel (**33**) ebben ez esetben is gyengébben játszódott le a reakció, és az **52 b** termék tisztítására itt is szükség volt oszlop kromatográfiára.

Kiindulási acetilén	Termék	Kitermelés
 <p><b>49 a</b></p>	 <p><b>52 a</b></p>	96 %
 <p><b>33</b></p>	 <p><b>52 b</b></p>	69 %
 <p><b>49 c</b></p>	 <p><b>52 c</b></p>	92 %

3. Táblázat. Klick-reakció fluoros alkil-aziddal

Mivel **44** alkil-azid lényegesen jobb oldhatóságot mutat a normál szerves oldószerekben - akár a metanolban is - mint **48** fluoros benzil-azid, a reakció egyszerűsítését tűztük ki célul. A reakciót metanolban hajtottuk végre, a réz(I)-et pedig *in situ* állítottuk elő réz(II)acetátból aszkorbinsav alkalmazásával. (22. ábra) Megfigyeltük, hogy sem a reakció lefutásának ideje, sem pedig a kitermelés érdemben nem változott, ezen túlmenően nem tapasztaltuk a **48** fluoros benzil-azid esetében észlelt melléktermék képződését sem.

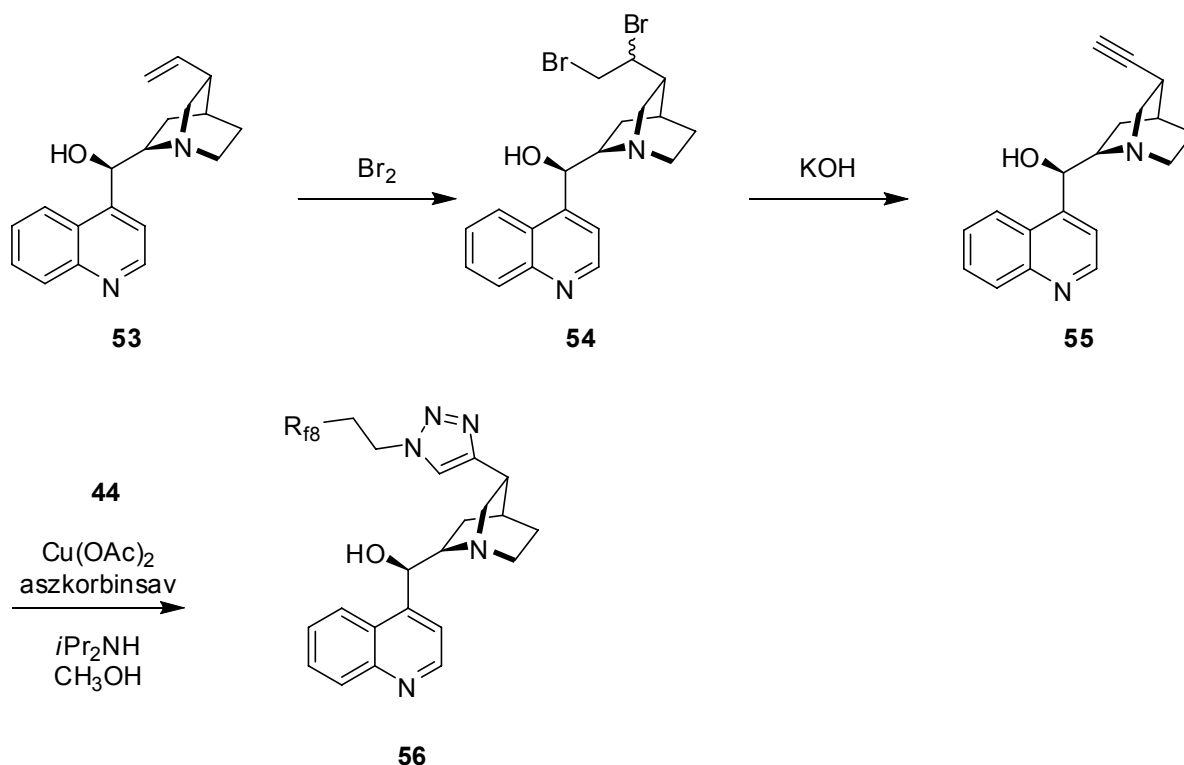


**22. ábra. Fluoros Klick-reakció in-situ redukált Cu(I) ionokkal**

Érdeemes megemlíteni, hogy több kutatócsoport foglalkozott a Huisgen-reakció fluoros analógjával,<sup>91</sup> illetve a fluoros Klick-reakciónak a kidolgozásával,<sup>92</sup> azonban kísérleti körülményeik, illetve szubsztituenseik nem megfelelő megválasztása miatt nem tudtak általánosan használható fluoros fázisjelölési módszerhez jutni. Éppen ezért fontos volt számunkra, hogy a fluoros Klick-reakció alkalmazhatóságát egy királis, több funkciós csoportot tartalmazó molekulán is demonstráljuk. Azt is be kívántuk mutatni, hogy a fluorossá tétel akár a szintézissor utolsó lépésében végrehajtható, sőt, nincs szükség a funkciós csoportok védelmére, hiszen a reakció kemoszelektíven játszódik le.

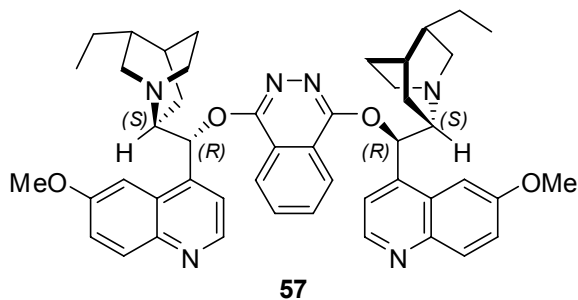
Választásunk a cinkona alkaloidokra esett, mivel ezeket gyakran alkalmazzák a szerves kémiában, főként mint királis ligandumokat, valamint katalizátorokat<sup>93,94</sup>. Visszanyerésük, vagy hordozókon történő megkötésük éppen ezért fontos feladat.<sup>95</sup>

Habár fluorossá tételük a szakirodalomban nem ismeretlen,<sup>96</sup> úgy gondoltuk, hogy a fluoros Klick-kémia segítségével ez a fázisjelölés egyszerűbben és jobb kitermeléssel oldható meg. Ennek megvalósítása érdekében a kereskedelmi forgalomban kapható cinkonidin (**53**) kettős kötését brómoztuk, majd **54** bromovegyületből két HBr eliminációjával előállítottuk az **55** terminális acetilént.<sup>97</sup> A **44** egy perfluoralkil-láncot tartalmazó aziddal végrehajtott Klick-reakciót ebben az esetben is metanolban, *in situ* redukált réz(I) katalizátor alkalmazásával valósítottuk meg, majd egyszerű, fluoros szilárd fázisú extrakcióval kaptuk kemo- és regioselektív módon az **56** fluoros cinkonidint.



23. ábra. A fluoros cinkonidin előállítása

Az **56** cinkonidin esetében tapasztalt sikerek arra sarkalltak bennünket, hogy a széles körben alkalmazott  $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ -t (**57**) is fluorossá alakítottuk (24. ábra).

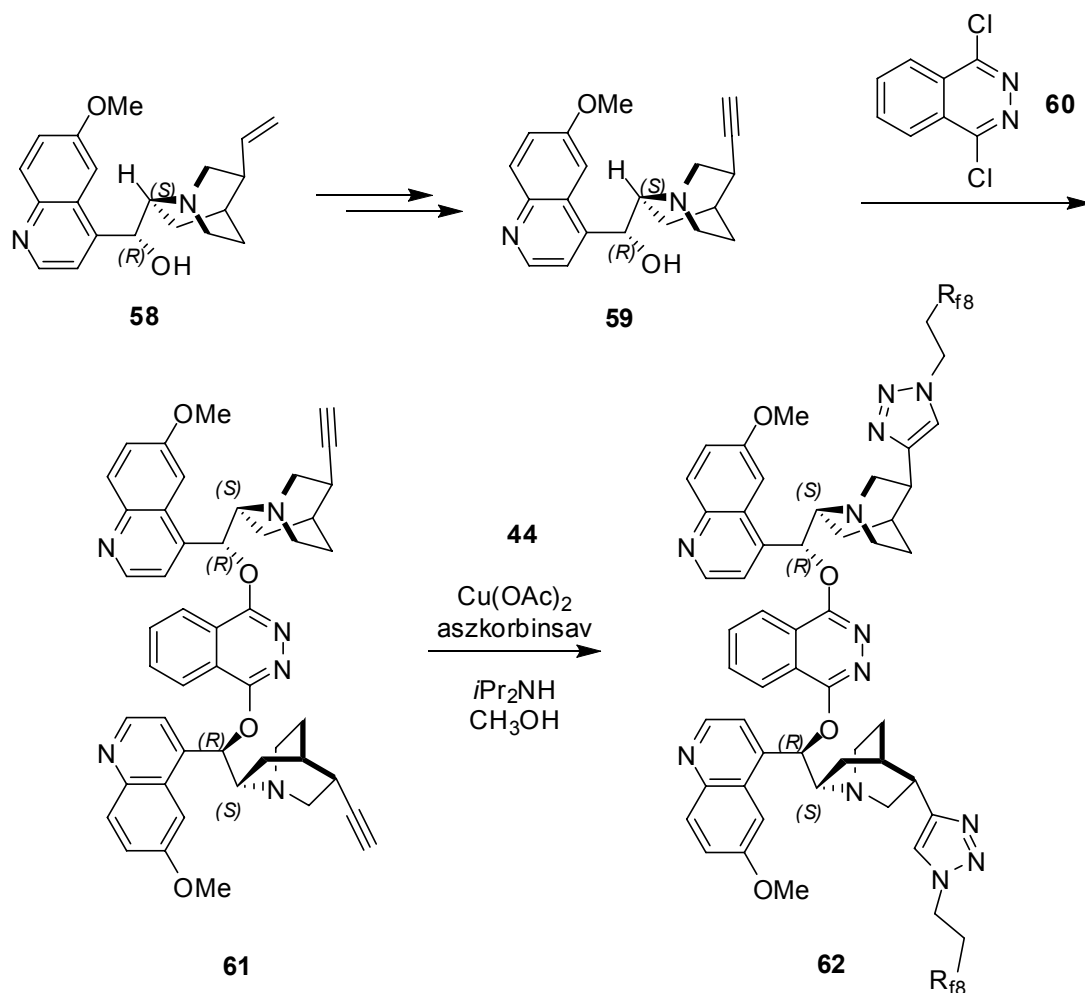


24. ábra A  $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$  képlete

E vegyület felhasználása nagyon széleskörű: organokatalizátorként<sup>98</sup> is használták, de legelterjedtebben a Sharpless-féle aszimmetrikus dihidroxilálásban az ozmium (VIII) királis ligandumaként alkalmazzák.<sup>99</sup> Visszaforogtatását szilárd hordozóhoz<sup>100</sup>, vagy PEG-hez<sup>101</sup> kötve próbálták többen is megoldani. Azonban e módszereknek közös hátránya az, hogy a ligandum szubsztitúciója annak konformációs viszonyait kedvezőtlenül befolyásolja<sup>100b</sup>, továbbá így a katalitikus reakció a szilárd fázis felszínén játszódik le. Ezen törekvések

jelentős száma, és az, hogy az aszimmetrikus dihidroxilálást nagy tételben is alkalmazzák<sup>102</sup>, bizonyítja, hogy szükség lenne egy olyan jól alkalmazható immobilizálásra, mely nem befolyásolja jelentősen a molekula konformációs viszonyait és párhuzamosan lehetővé teszi, hogy homogén fázisban menjen végbe a reakció. Mivel a fluoros kémia homogén, oldatfázisú jelölési technika, ezért különösen értékesnek bizonyulhat **62** fluoros (DHQ)<sub>2</sub>-PHAL szintézise.

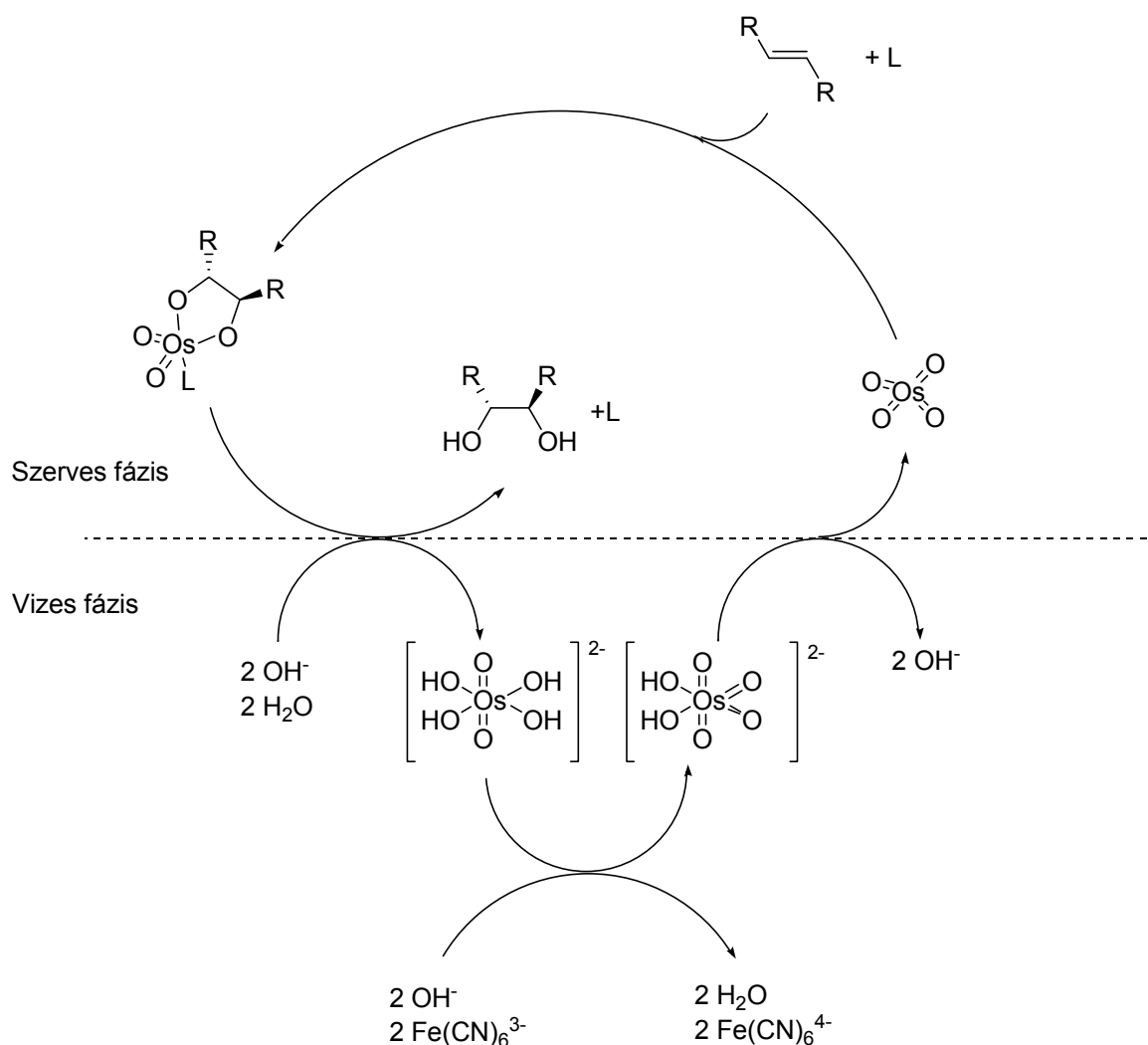
Elsőként a szükséges terminális hármaskötés kialakítására kinin esetében is a már bevált módszert alkalmaztuk. Ezzel az **59** módosított kininnel aztán a Sharpless-módszerrel analóg módon kialakítottuk a ligandum katalitikusan aktív központi részét (**61**).<sup>103</sup> Ezek után a már korábban kipróbált és jól alkalmazható eljárással, *in situ* redukált réz(I) katalizátorral végrehajtottuk a fluoros fázisjelölést **44** fluoros azid segítségével (25. ábra).



25. ábra. Az (fQ)<sub>2</sub>-PHAL előállítása

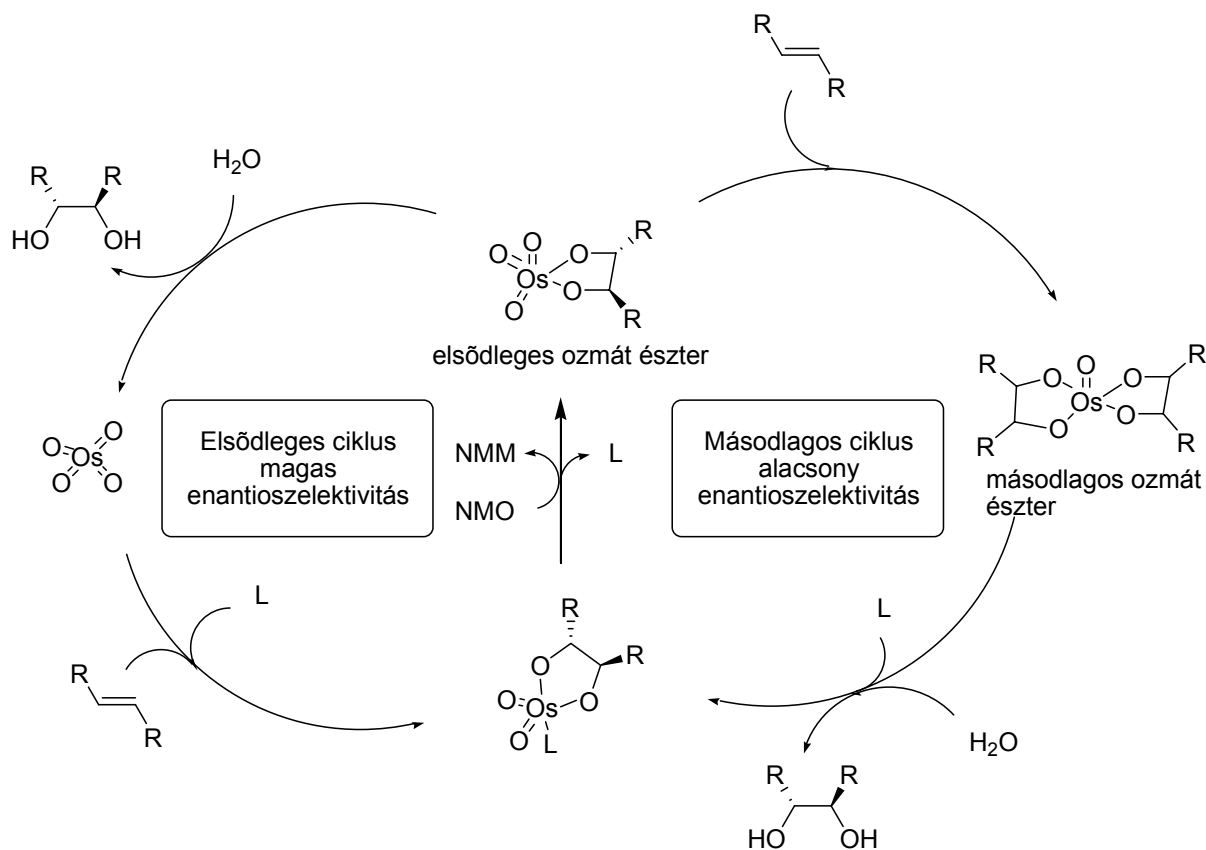


Miután sikerrel előállítottuk a (DHQ)<sub>2</sub>-PHAL **62** fluoros változatát, amit mi az eredeti analógiájára (fQ)<sub>2</sub>-PHAL-nak rövidítettünk, már csak a katalizátor tesztelése volt hátra. Ligandumunk tesztelését a legmegfelelőbb oldószer és kooxidáns megkeresésével kezdtük. Bár számos oldószert és kooxidáns alkalmaznak ebben a reakcióban<sup>99</sup>, a legelterjedtebb oldószerek az acetone és *t*-butil-alkohol megfelelő vizes oldatai számítanak. Az alkalmazott kooxidánsok közül az N-metilmorfolin N-oxid (NMO) és a K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] a leggyakrabban alkalmazottak. A két kooxidáns működése között egy nagy lényegi különbség van, ez pedig az, hogy a K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] a vizes fázisban oldódik, és oxidáló hatását is ott fejeti ki (26. ábra).



26. ábra. A K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] katalitikus ciklusa

Az NMO ezzel szemben már jól oldódik szerves oldószerben is, és a keletkező ozmátot ott oxidálja vissza perozmáttá. (27. ábra)



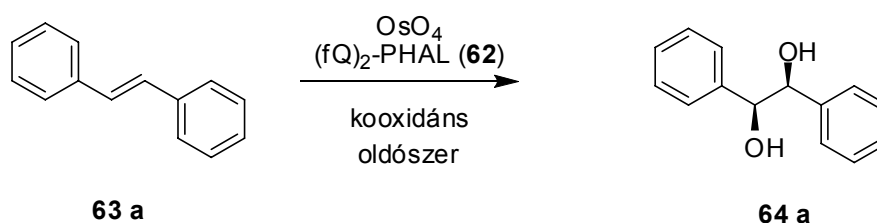
27. ábra. Az NMO két katalitikus ciklusa

Ez azt a veszélyt rejt magában, hogy az ozmát észter oxidációja is megtörténhet, ami aztán az elhidrolizálás előtt egy másik olefínnel reagálhat.<sup>104</sup> Mindezt azért célszerű elkerülni, mert ebben az esetben a királis ligandum már nem férhet hozzá a központi fémhez, így annak királis indukciója elveszik. Ez végeredményben azzal jár, hogy a termék kisebb enantiomer felesleggel képződik. Ezt a második, nem kívánt oxidációs ciklus az olefin alacsony koncentrációban való tartásával, azaz annak lassú adagolásával<sup>104</sup>, vagy a pH alkalmas megválasztásával<sup>105</sup> lehet háttérbe szorítani.

Fontos tudnunk, hogy a reakciót végző  $\text{OsO}_4$  elektrofil reagens, ezért az egyes „elektronhiányos” kettőskötések, például az  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavak reakciója lényegesen lassabb lehet. Érdekes, hogy ezzel szemben a valamivel „elektrondúsabb”  $\alpha,\beta$ -telítetlen amidok reakciója még lassabb lehet. Ennek oka feltehetően, hogy az ozmát észter hidrolízise nehezen játszódik le. Amberg és Xu jött rá arra, hogy a hidrolízis felgyorsítható szulfonsavamidok (például  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$ ) jelenlétében.<sup>103</sup> Ez a megállapítás általános érvényű, nemcsak az előbb említett amidok hidrolízisét gyorsítja, hanem a többszörösen szubsztituált, sőt, akár a sztérikusan gátolt kettőskötések reakciójában is gyorsító hatású. A terminális

olefinek ebben az esetben kivételt jelentenek, hiszen ezek reakciója lassabb metánszulfonsavamid jelenlétében.

A fentebb leírtakat figyelembe véve terveztük meg vizsgálatainkat. A reakció optimalizálását a két-két leggyakrabban alkalmazott oldószerre és kooxidánsra szűkítettük le, amennyiben szükséges volt, különböző mennyiségű katalizátort alkalmazva. A diolok enantiomerfeleslegét királis HPLC segítségével határoztuk meg. Tesztvegyületnek az (*E*)-sztilbént (**63 a**) választottuk. Ennek dihidroxilálása ugyanis gyorsan lejár szódik és *t*-BuOH oldószerben  $K_3[Fe(CN)_6]$  kooxidáns alkalmazásával az enantioszelektivitás kiváló: jobb, mint 99 %. Az optimalizálás során kapott eredmények összefoglalva a 4. Táblázatban láthatóak.



28. ábra. Az aszimmetrikus dihidroxilálás optimalizálása

Oldószer	Kooxidáns	Az alkalmazott ligandum mennyisége (mol%)	ee (%)
aceton	$K_3[Fe(CN)_6]/K_2CO_3$	2	- <sup>1</sup>
aceton	NMO	2	10
aceton	NMO	5	30
<i>t</i> -BuOH	NMO	2	51 <sup>2</sup>
<i>t</i> -BuOH	NMO	2	57 <sup>3</sup>
<i>t</i> -BuOH	$K_3[Fe(CN)_6]/K_2CO_3$	2	99 +

<sup>1</sup> nem történt reakció

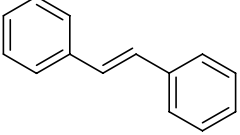
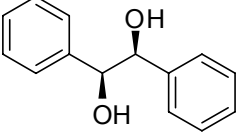
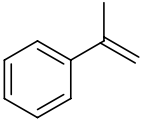
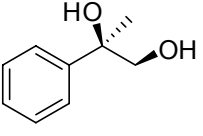
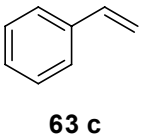
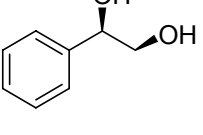
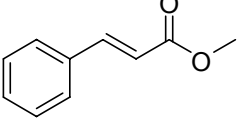
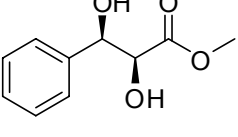
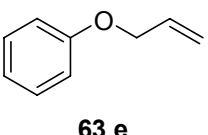
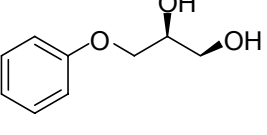
<sup>2</sup> az (*E*)-sztilbént egy adagban adtuk be a reakcióelegybe

<sup>3</sup> az (*E*)-sztilbént három óra alatt, negyedóránként azonos mennyiségeket adagolva adtuk be a reakcióelegybe

#### 4. Táblázat. Az oldószer és a kooxidáns hatása az aszimmetrikus dihidroxilálás enantioszelektivitására

Az eredményekből látszik, hogy esetünkben is a *t*-butil-alkohol oldószer és  $K_3[Fe(CN)_6]$  kooxidáns „páros” a legjobb, sőt ebben az esetben el tudtuk érni az irodalmi, 99 %-os enantioszelektivitást. A termékek feldolgozása minden esetben azonos módon történt, a feleslegben használt oxidálószer maradékát  $Na_2SO_3$ -tal bontottuk el, majd vizes extrakcióval távolítottuk el a szervesen oldottakat. A termék és a fluoros ligandum egymástól való

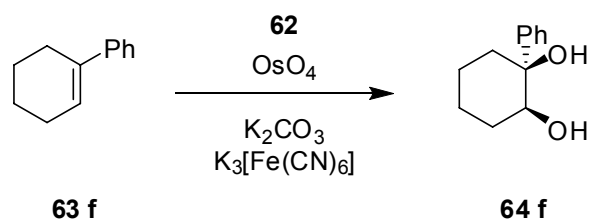
szétválasztására fluoros szilárd fázisú extrakciót alkalmaztunk. Ezzel a módszerrel tisztán kaptuk a kívánt **64 a-f** diolt.

Kiindulási olefin	Termék	Kitermelés %	ee %
 <b>63 a</b>	 <b>64 a</b>	72	99+
 <b>63 b</b>	 <b>64 b</b>	85	81
 <b>63 c</b>	 <b>64 c</b>	62	91
 <b>63 d</b>	 <b>64 d</b>	89	98
 <b>63 e</b>	 <b>64 e</b>	81	50

5. Táblázat. Az (fQ)2-PHAL alkalmazása az aszimmetrikus dihidroxilálásban

Miután optimalizáltuk az (fQ)2-PHAL (**62**) reakciókörülményeit, több példán is szemléltettük a ligandum alkalmazhatóságát. A kapott értékek rendre jó egyezést mutattak az irodalmi eredményekkel (5. Táblázat).

A **62** ligandum visszaforgathatóságát külön vizsgáltuk. Ebben az esetben modellvegyületnek az 1-fenilciklohexént (**63 f**) választottuk (29. ábra).



29. ábra. Modellreakció az (fQ)<sub>2</sub>-PHAL visszaforgatásához

Az egyes reakciók után ebben az esetben is fluoros szilárd fázisú extrakciót alkalmaztunk a termék tisztítására, majd az oszlopot fluorofil oldószerrel mosva visszanyertük az (fQ)<sub>2</sub>-PHAL-t (**62**), amit a következő reakcióban további tisztítás nélkül újra felhasználtunk.

Sorszám	Kitermelés %	ee %
1. kör	88	98
2. kör	85	97
3. kör	89	95

6. Táblázat. Az (fQ)<sub>2</sub>-PHAL visszaforgatása

Egymás után három katalitikus ciklust hajtottunk végre, ahol a kapott diol (**64 f**) kitermelése nem, enantiomertisztasága pedig csak kis mértékben változott (6. Táblázat).

A ligandum visszaforgathatóságával párhuzamosan az ozmium visszanyerését is vizsgáltuk. Az ozmium ligandumhoz való kötődése egy viszonylag gyenge kölcsönhatás, így nem képződik olyan stabil komplex, ami központi fématom ligandummal közösen történő visszaforgatását lehetővé tenné. Meg kell jegyezni azonban, hogy pont ez a gyenge kötődés eredményezi a katalizátor nagyobb aktivitását.<sup>106</sup> Éppen ezért tanulmányoztuk a szakirodalomban található Os immobilizálási lehetőségeket is.<sup>107</sup> Azonban azt tapasztaltuk, hogy mind az ioncserélő gyantán, mind pedig a szervesetlen sók felületén történő megkötés túl erősen köti az ozmiumot, így ezek alkalmazása a reakció több nagyságrenddel történő lassulását idézték elő kísérleteinkben.

## **4.5. Összefoglalás**

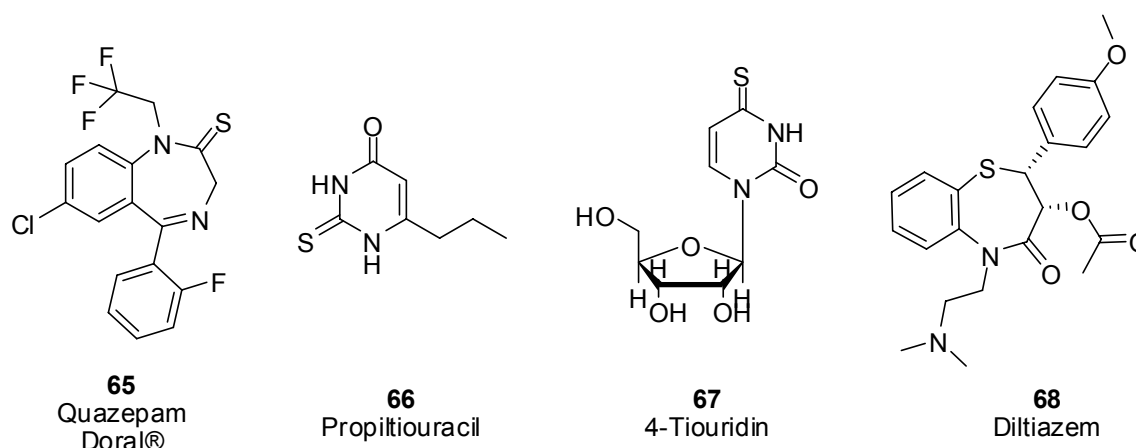
Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy a Klick-kémiát sikerrel alkalmaztuk fluorossá tételi eljárásokban. Az alkalmazott fluoros azidok könnyen előállíthatóak, felhasználásuk biztonságos, reaktivitásuknak köszönhetően pedig jó termeléssel adja a v-triazolokat.

Az általunk kidolgozott módszer segítségével sikerült megoldanunk úgy a dihidroxilálás ligandumának immobilizálását, hogy a katalitikus folyamat homogén fázisban játszódott le, és sem a termelési sem pedig az enantioszelektivitási értékek gyakorlatilag nem módosultak.

## 5. A Fluoros Lawesson-Reagens Kidolgozása és Alkalmazása

### 5.1. Irodalmi áttekintés

A kéntartalmú szerves vegyületek fontos szerepet töltenek be a növényvédőszer- és gyógyszerkémiaiában, köszönhetően széleskörű biológiai aktivitásuknak. (30. ábra)

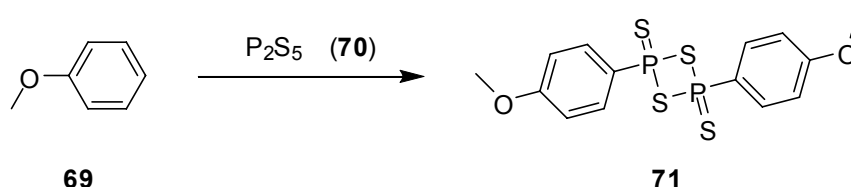


30. ábra. Néhány példa a kén változatos felhasználására a gyógyszerkémiaiában

Mindezek mellett a tiovegyületek intermediereként is fontosak egyes szintézisekben.<sup>108,109</sup> Ezek közül külön szót érdemelnek a gyűrűzárások, melyek végtermékei lehetnek akár kéntartalmú<sup>110,111</sup>, akár kenet nem tartalmazó heterociklusos vegyületek.<sup>112,113</sup>

A kénvegyületek közül talán a legfontosabbak a különböző tioamidok, melyeket leggyakrabban amidokból állítanak elő. Ezekben az oxo-tio cserereakciókban  $P_2S_5$ -ot<sup>114,115</sup> alkalmaztak magas forráspontú aromás oldószerekben, vagy elemi kenet hexametilfoszfortriamid oldószerben<sup>116</sup>. Ezek közös jellemzője az eredetileg is jelenlévő, illetve a reakcióban in situ kialakuló P=S kettőskötés, hátrányuk, hogy általában magas hőmérsékletet igényelnek és a termelések gyakran alacsonyak vagy változóak. Éppen ezért nagyon sok csoport próbálkozott általánosan és jól használható tionálóreagens kifejlesztésével.<sup>117,118</sup> Lawesson 1978-ban publikálta először, hogy a később róla elnevezett reagens (71) a leghatékonyabb a különböző oxo-tio cserereakciókban.<sup>119</sup> Megfigyelését mindenképpen körültekintő és minden részletre kiterjedő kutatásainak köszönhetette, hiszen, az általa használt vegyület már ismert volt,<sup>120</sup> sőt már 1967-ben leírták ennek a vegyület reaktivitásvizsgálatainál, hogy segítségével benzofenonból tiobenzofenont lehet előállítani.<sup>121</sup>

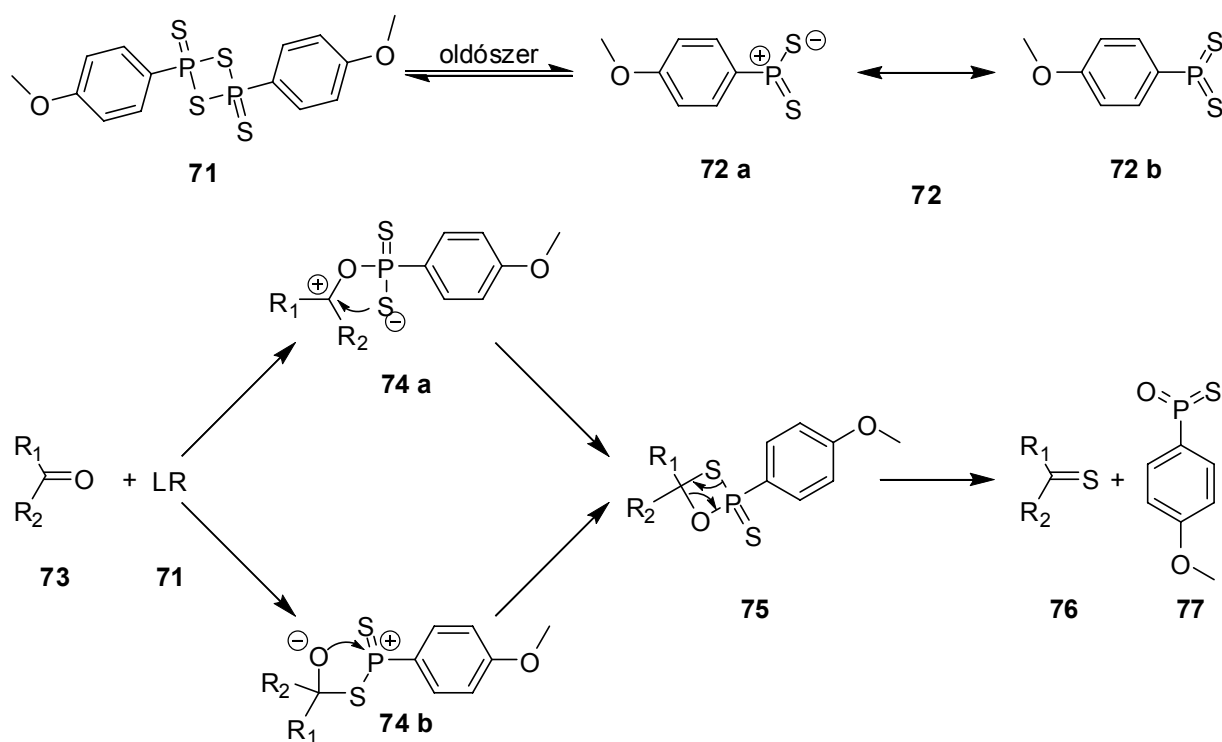
Lawesson munkássága óta ez a legismertebb és legáltalánosabban használt tionálási reagens<sup>122,123</sup>, kereskedelmi forgalomban is kapható. Elterjedését több előnyös tulajdonsága is segítette. Ezek közül talán legfontosabb, hogy könnyen előállítható anizolból (**69**) és foszforpentaszulfidból (**70**) (31. ábra) a reagens (**71**) pedig biztonságosan tárolható. A másik nagy előnye, hogy a széles körben alkalmazható kiemelkedő hozamok mellett.



31. ábra. A Lawesson reagens előállítása

A reakció mechanizmusára két javaslat is ismeretes a szakirodalomban<sup>124</sup>, amelyek azonban nagyon hasonlóak (32. ábra). A feltételezés szerint a Lawesson reagens (LR, **71**) oldatban egyensúlyt tart a **72** monomerével, amely két határszerkezettel jellemezhető: az egyik a **72 a** poláris ditionofoszfínid jellegű, a másik a **72 b** metaditionofoszfónát jellegű. Az apoláris D<sub>6</sub>-benzolban végzett <sup>31</sup>P-NMR mérések alapján **72 b** kanonikus forma áll közelebb a valósághoz.<sup>125</sup> A LR monomere kétféleképpen reagálhat a **73** oxo-vegyülettel, azonban mindkét reakcióút eredménye a **75** Wittig-típusú tioxafoszfetán intermedier.<sup>118a</sup>





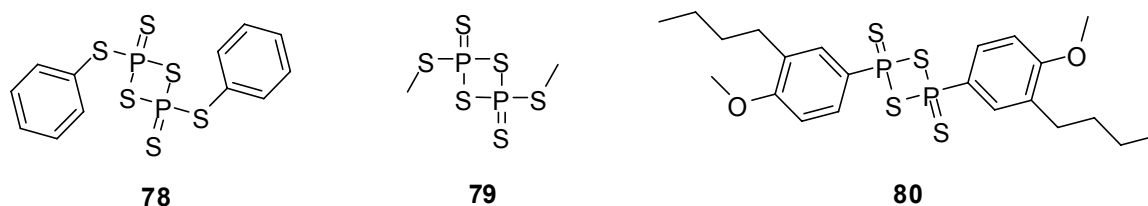
32. ábra A Lawesson reagens működésének feltételezett mechanizmusai

A reakció termodinamikai hajtóereje az, hogy a P=O kötés lényegesen erősebb, mint a P=S kötés, így a reakció a termékek irányába van eltolva.

Ezzel a mechanizmus feltételezéssel jó összhangban van, hogy az elektron hiányos benzooesav észterek karbonil oxigénje (pl.: metil *p*-nitrobenzoát) LR-sel nem lecserélhetőek, míg az elektronban dúsabb vegyületek (pl.: metil *p*-metoxibenzoát) nagyobb sebességgel reagálnak, mint a szubsztituálatlan benzoesev észterek.<sup>126</sup> Továbbá, azok a vegyületek, ahol az észter alkoxi csoportot is tartalmaz, mint például a  $\beta$ -metoxietil benzoát, nehezen vihetők reakcióba LR-sel, aminek oka az lehet, hogy a bázikusabb éter oxigén és az észter oxo-oxigénje között kompetíció alakul ki az elektrofil foszforral való reakcióban. Az észterek tioészterekké való alakítása viszonylag intenzíven kutatott terület volt<sup>127</sup>, hiszen a tioészterek értékes szintetikus intermedierek.<sup>126,128</sup> A leggyakoribb előállítási mód az észterek LR-sel való reakciója. Ezekben az esetekben azonban sokszor ekvimoláris reagenst kell alkalmazni<sup>129</sup>, a termék tisztítása pedig szinte minden esetben kromatográfiát igényel, hiszen a LR melléktermékeit és feleslegét szinte soha nem lehet egyszerű, extrakciós úton eltávolítani. Ez a problémákat rejtő feldolgozás – különösen nagytételű reakcióknál – különösen megnehezítheti és költségessé teszi a tiszta termék előállítását. Éppen ezért számos, nem LR-t használó tionálási módszert kipróbáltak, hogy megkönnyítsék a tiovegyületek előállítását (P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>/HMDO<sup>130</sup> és

$P_4S_{10}/Al_2O_3$ <sup>131</sup>). Ezen túlmenően próbálkoztak szilárd hordozóra kötött tionálási reagensek kifejlesztésével<sup>132</sup>, azonban a LR ilyen típusú analógiát pont annak dimer jellege miatt nem sikerült megvalósítani.

Guziec és Mayer Wasmund tiopeptidek szintézisének a LR alkalmazhatóságának másfajta korlátaival találtak magukat szemközt, amit ők a LR alacsony oldhatóságával magyaráztak.<sup>133</sup> Ennek alapján olyan új reagensek kifejlesztésének igényét fogalmazták meg, amelyek oldhatósága jobb, így alacsonyabb hőmérsékleten lehet őket alkalmazni és ezáltal szelektívebb átalakítások valósíthatóak meg segítségükkel. E problémának a kiküszöbölésére végül a szakirodalomban japán-reagensnek<sup>134</sup> nevezett tionálószer **(78)** alkalmazását javasolták.<sup>133</sup> A Davy-reagens **(79)** is nagyobb oldhatósággal rendelkezik, mint a LR, azonban használata során metilmerkaptán is keletkezik, ami gátolja a reagens elterjedését.<sup>135</sup> Ugyancsak az oldhatóság javítását célozza meg a szerzői által a „LR oldható formájának” nevezett és LR\*-nak jelölt reagens **(80)**, ami az előző reagensekkel ellentétben egyszerűen előállítható.<sup>136</sup>



33. ábra. A Lawesson-reagenshez hasonló reagensek

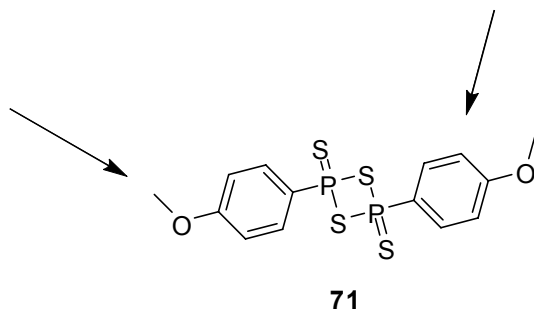
A Lawesson-reagens elterjedt használata tehát észszerű kompromisszumok következménye. Előállítása egyszerű, és használata, bár néha nehézkes, mindenféleképpen biztonságos és hatékony.

A Lawesson-reagens felhasználásának új lendületet adott, hogy Varma és Kumar 1999-ben leírta, hogy a gyakran több órás tionálási reakciók mikrohullámú körülmények között pár perce is lerövidíthetőek.<sup>137</sup> Azóta ezt a technikát sikerrel alkalmazták tioamidok párhuzamos szintézisének<sup>138</sup>, de ditioészterek előállítására is alkalmas.<sup>139</sup>

## 5.2. Javaslat a Lawesson reagens fluoros analógjainak előállítására

Doktori munkám során a Lawesson reagens fluoros analógjainak szintézisét kívántuk kidolgozni, majd ezen analógok reaktivitását kívántuk összehasonlítani az eredeti Lawesson reagensével. Célunk az eredeti LR esetében sokszor emlegetett tisztítási problémának a kiküszöbölése volt a perfluoros fázisjelölés segítségével. A fluorossá tételre két lehetséges megoldást kínáltunk:

- vagy a metoxi csoport helyett építünk be egy perfluoros részletet is tartalmazó alkoxi csoportot, (perfluoralkilalkoxi-típus)
- vagy az aromás gyűrű más pontján alakítjuk ki a fázisjelölő perfluoros részletet (perfluoralkil-típus).



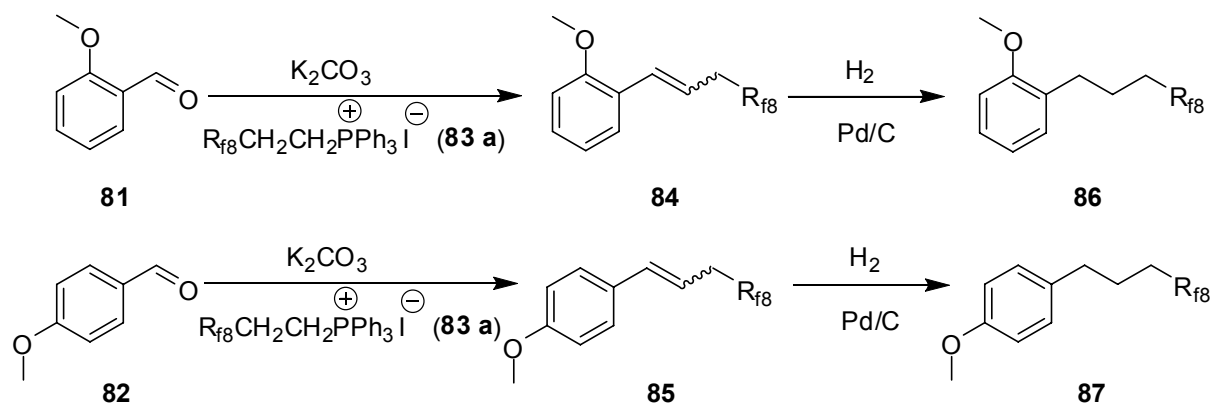
34. ábra. A Lawesson reagens lehetséges pontjai a fázisjelölésre

## 5.3. A fluoros Lawesson reagens előállítása és alkalmazása

Az eredeti LR szintézise egyszerű folyamat:<sup>119,140</sup> anizolban (69) kell forralni a foszforpentaszulfidot (70), az aromás gyűrűn így megtörténik az elektrofil szubsztitúció, a termék (71) pedig visszahűtés során kicsapódik az oldatból. (31. ábra) Ennek megfelelően a célunk az volt, hogy a perfluoros fázisjelölő molekularészletet úgy építsük be a molekulába, hogy az így kapott fluoros anizolunk az eredetiével megegyező reaktivitással rendelkezzen, vagyis rajta is készségesen lejátsszódjon az aromás elektrofil szubsztitúció. A perfluoros csoportok erős elektronszívó hatását az irodalom tanúsága szerint három metilénegységgel megfelelően el lehet szigetelni.<sup>141</sup> Ennek alapján elsőként a legalább három metilén szigetelőegységet tartalmazó fluoros anizolok előállítását tűztük ki célul. A javaslatokban megfogalmazottak szerint ezt kétféleképpen is megvalósítottuk. Először az aromás gyűrűn építettük ki a fázisjelölő molekularészletet. Az ilyen típusú fluoros anizolok tervezésénél két

dolgot vettünk figyelembe, az egyik a már említett szigetelős szám, a másik az, hogy az elektronküldő tulajdonságú metoxi csoportot megtartsuk.

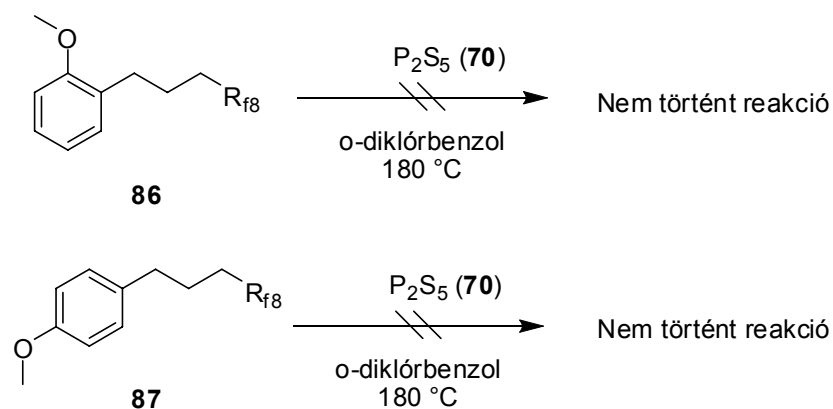
Ezen szempontok alapján két vegyület előállítását valósítottuk meg. Mind a két esetben a megfelelő metoxibenzaldehidből [2-metoxibenzaldehid (**81**), illetve 4-metoxibenzaldehid (**82**)] indultunk ki. A fluoros fázisjelölést mind a két esetben Wittig reakcióval hajtottunk végre.<sup>142</sup> (35. ábra)



35. ábra. Három metilénegységet tartalmazó perfluoralkil típusú anizolok előállítása

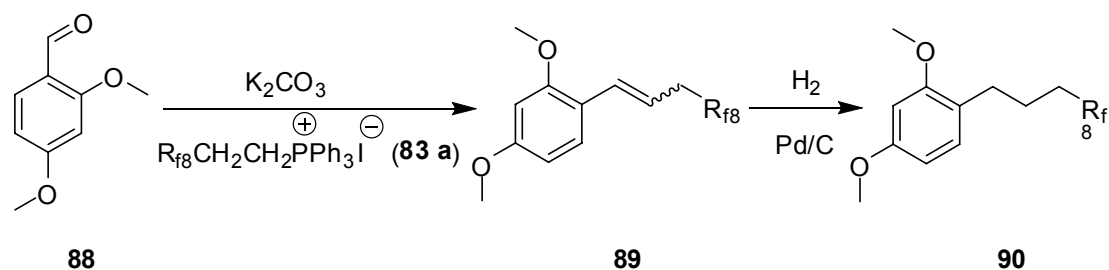
A fluoros Wittig- reakció alkalmazása nemcsak azért hasznos, mert a kitermelés nagyon jó, hanem azért is, mert a reakció során „polaritás váltás” van, így a termékek tisztítása egyszerű. A **83 a** fluoros foszfónium sóból ugyanis egy semleges, apoláros **84** és **85** fluoros olefin képződik, ami könnyen kinyerhető a feleslegben használt **83 a** kvaterner foszfóniumsó mellől. Így a fluoros vegyületek egymástól való eltávolításának egyébként bonyolult feladata leegyszerűsödik, utat nyitva a méretnövelhetőség felé. A **84** és **85** molekulákban lévő kettőskötést ezek után  $Pd/C$  katalizátoron hidrogéneztek, ami mind a két esetben lejátszódott atmoszferikus nyomáson, így közel kvantitatív termeléssel kaptuk a megfelelő (**86** és **87**) fluoros anizolokat.

A LR előállításához célszerű volt olyan magas forráspontú oldószert választanunk, ami nem reagál egyik kiindulási anyaggal és az esetleges termékkel sem. Ezen megfontolások alapján az *o*-diklórbenzolt választottuk, és a **86**, illetve **87** fluoros anizolokat 10:1 molarányban próbáltuk reagáltatni az *o*-diklórbenzol forráspontján (fp.: 178-180 °C) a foszforpentaszuldiddal (**70**) (36. ábra).



36. ábra. Sikertelen kísérletek a fluoros LR előállítására

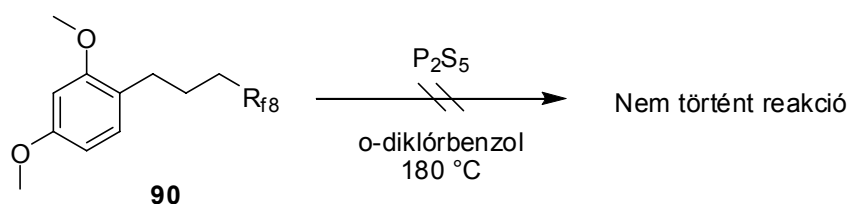
Az eredetileg sárgás szuszpenziók mintegy két óra múlva mind a két esetben kitisztultak. A reakciókat az oldatok homogénné válása után még két órán keresztül folytattuk, majd hagytuk őket szobahőmérsékletre hűlni. Sajnos egyik esetben sem tapasztaltunk csapadékkiválást, ezért a reakcióelegyeket bepároltuk. A bepárlás maradékát  $^1\text{H-NMR}$ -rel vizsgáltuk, azonban egyik esetben sem tapasztaltuk a foszfor aromás gyűrűbe történő beépülését, mivel nem volt tapasztalható az aromás protonok foszforral való jellegzetes csatolása. Ebből arra következtettünk, hogy a három metilén szigetelőelem nem elegendő a perfluoralkil lánc  $-I$  effektusának megfelelő szigetelésére. Ezért arra gondoltunk, hogy ennek a hatásnak a kompenzálására még egy elektronküldő hatású csoportot alakítunk ki az anizolon. Ezért a két metoxicsoprotot tartalmazó **90** fluoros anizol szintézisét valósítottuk meg. Ebben az esetben is a már bevált fluoros Wittig-reakciót kívántuk alkalmazni, ezért szintetikus út kiindulási anyagául a 2,4-dimetoxibenzaldehidet (**88**) választottuk. (37. ábra)



37. ábra. A két metoxi csoportot tartalmazó fluoros anizol előállítása

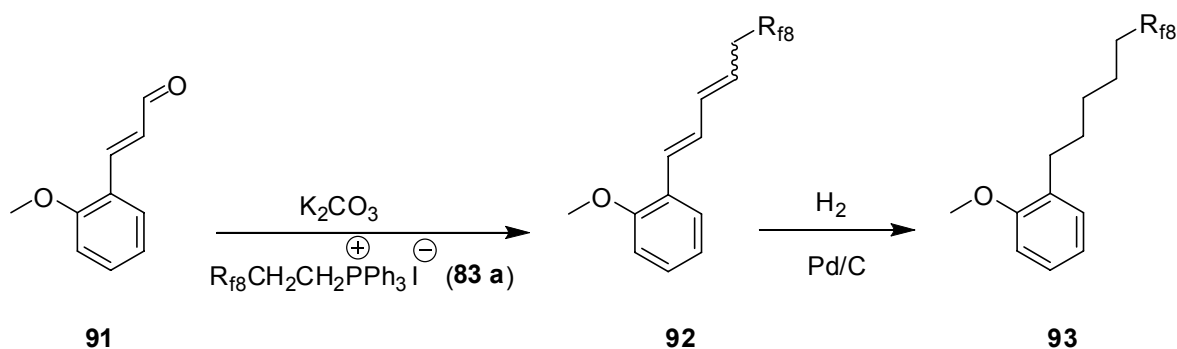
A **90** fluoros anizol szintézise az előbb leírtakkal analóg módon történt, s a foszforpentaszulfiddal (**70**) végrehajtott reakció körülményein sem változtattunk (38. ábra). A reakció lefutása az előzőekkel azonos módon történt, a kezdetben inhomogén reakcióelegy kb. két óra elteltével ebben az esetben is kitisztult. A szobahőmérsékletre történő visszahűtés

során sajnos ebben az esetben sem kaptunk csapadékot, és az  $^1\text{H-NMR}$ -es vizsgálat sem mutatta a foszfor aromás gyűrűbe történő beépülését.



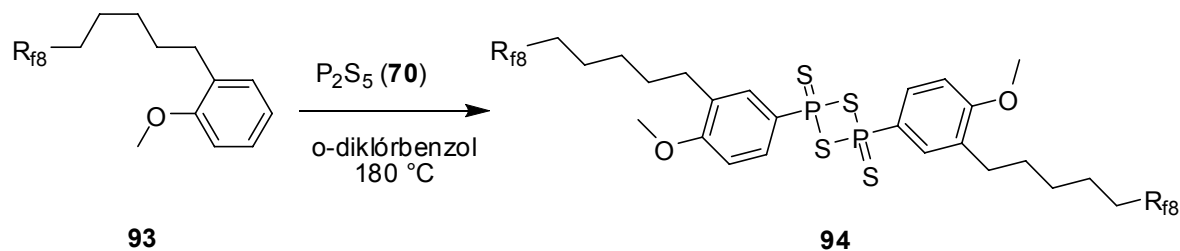
38. ábra. Sikertelen kísérlet a két metoxicsoportot tartalmazó fluoros LR előállítására

Ezek után a sikertelen kísérletek után arra gondoltunk, hogy a szigetelő metilének számát ötre növeljük. Annak érdekében, hogy ezt sikerrel végre tudjuk hajtani, egy olyan, egyszerű eljárást fejlesztettünk ki, melynek segítségével sikerült előállítani a **93** fluoros anizolt. Ez az eljárás tulajdonképpen az előbb bemutatott Wittig-reakció vinilóg kiterjesztése. Ebben az esetben a kereskedelmi forgalomban kapható 2-metoxifahéjaldehidet (**91**) reagáltattunk a (**83 a**) fluoros foszfóniumsóval (39. ábra). Ez az egyszerű módosítás lehetővé tette számunkra, hogy a **92** fluoros diént nagyobb tételben (20-30 g) is elő tudjuk állítani. Az így kapott **92** diént Pd/C katalizátor jelenlétében 5 bar nyomáson hidrogéneztek.



39. ábra. Az öt metilénegységet tartalmazó fluoros anizol előállítása

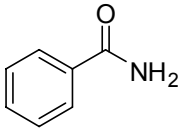
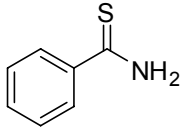
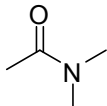
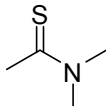
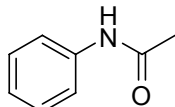
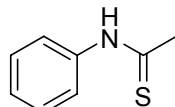
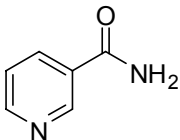
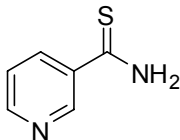
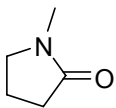
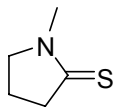
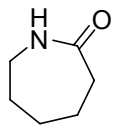
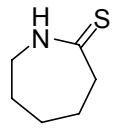
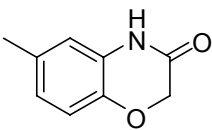
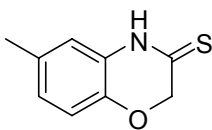
Ezt követően megpróbáltuk a **93** fluoros anizolszármazékból és a  $\text{P}_2\text{S}_5$ -ből (**70**) az előzőekben bemutatott reakciókörülmények között LR fluoros analógját előállítani, és azt tapasztaltuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletre történő visszahűtése során pelyhes csapadék vált ki (40. ábra).



40. ábra. A perfluoralkil típusú LR előállítás

Ezt a csapadékot szűrtük, majd vízmentes hexánnal mostuk, végül szárítottuk. Az így kapott **95** termék  $^1\text{H-NMR}$  vizsgálata már ténylegesen mutatta a  $^3J_{\text{P-H}}$  csatolást. **94** Termékünk IR spektrumát összehasonlítottuk az eredeti Lawesson-reagens ALDRICH IR referencia spektrumával, és azt tapasztaltuk, hogy annak karakterisztikus sávjai a **94** spektrumában is jelen vannak. A termék szerkezetének bizonyítását MS és  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{31}\text{P}$ -NMR mérésekkel is elvégeztük, tisztaságának bizonyítására pedig DOSY-NMR méréseket végeztünk. Végül a feleslegben alkalmazott **93** fluoros anizol visszanyerését is megoldottuk. A szűrés után az anyalúgot bepároltuk, majd fracionált vákuum desztillációval sikerült a **93** feleslegének 80 %-visszanyernünk.

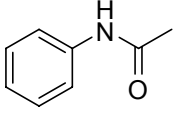
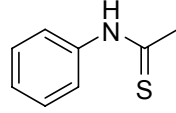
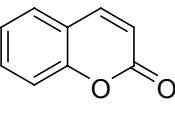
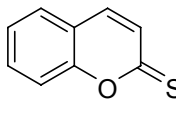
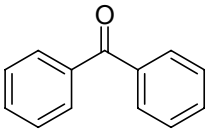
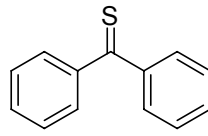
Az **94** fluoros LR alkalmazhatóságát számos tionálási reakcióban vizsgáltuk. Elsősorban olyan modellvegyületeket választottunk, amelyek esetében az eredeti LR (**71**) hatékonynak bizonyult. A tesztreakciókat 0,2 millimólos tételben, THF oldószerben 50 °C-on hajtottuk végre, és VRK-s vagy GC-s módszerrel követtük nyomon. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet kevés (2 g) alumínium-oxidra pároltuk, majd ezt egy perfluorozott szilikagél oszlopocskára töltöttük, majd az „oszlopot” pár milliliter fluorofób oldószerrel, leggyakrabban MeOH-H<sub>2</sub>O 8/2 elegyével mostuk, melyet bepárolva a tiszta termékeket kaptuk. Az oszlop ezek után acetonnal, THF-nal regenerálható, mert eltávolítják a **94** maradékát, így a fluos szilika töltet a következő szintézisnél újra felhasználható. Az általunk végrehajtott **96** tioamid szintézisek eredményeit a 7. Táblázatban összegeztem. Ezek alapján megállapítható, hogy **94** fluoros LR segítségével képzett **96** tioamidok nagyon jó termeléssel és tisztasággal képződtek, így azok a fluos szilárd fázisú extrakciót követően akár tovább is alakíthatóak.

Kiindulási oxo vegyület	Termék	Reakció időtartama (h)	Izolált termelés (%)
		1,5	97
<b>95 a</b>	<b>96 a</b>		
		1,5	73
<b>95 b</b>	<b>96 b</b>		
		4	97
<b>95 c</b>	<b>96 c</b>		
		2	97
<b>95 d</b>	<b>96 d</b>		
		2	88
<b>95 e</b>	<b>96 e</b>		
		2	96
<b>95 f</b>	<b>96 f</b>		
		1	95
<b>95 g</b>	<b>96 g</b>		

7. Táblázat. A fluoros Lawesson reagens alkalmazása tioamidok előállításában



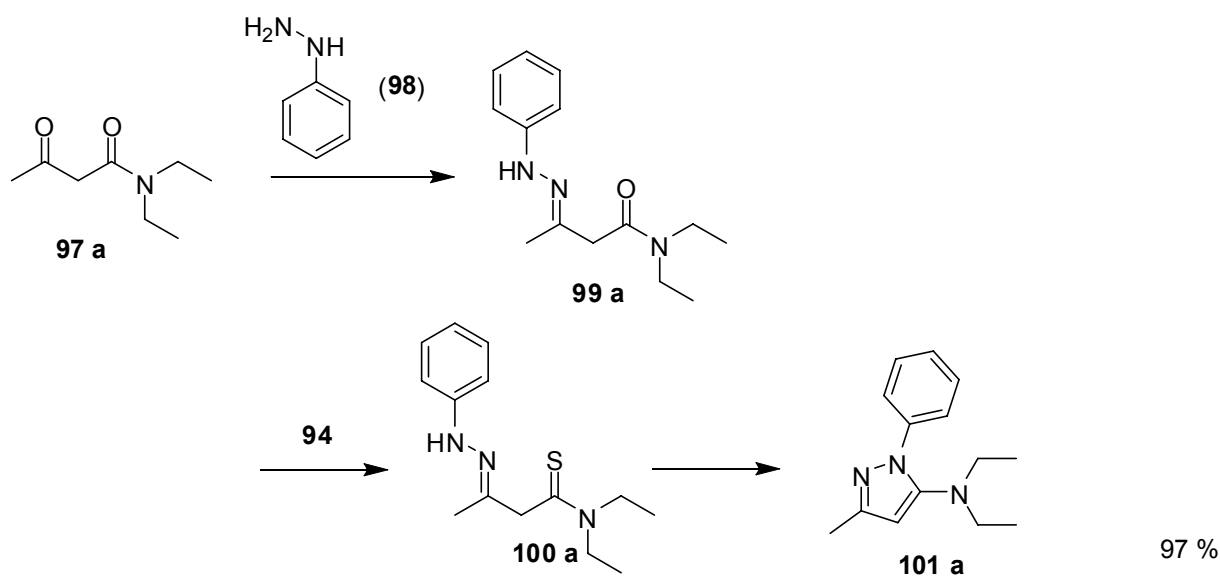
Érdeemes megjegyezni, hogy még a THF-ben rosszul oldódó nikotinsavamid (**96 d**) tionálása is készségesen lejátszódott és nem keletkezett a gyakori melléktermék, a nitril-vegyület.<sup>118a</sup> Egyes esetekben, ahol a termikus reakció nehezen játszódott le, mikrohullámú körülmények között, oldószermentesen hajtottuk végre a reakciókat.<sup>137</sup> Ez a változtatás az acetanilid-tioacetanilid (**95 c** → **96 c**) átalakítás során is lényeges reakciógyorsulást hozott, hiszen az eredetileg több órás reakcióidőt három percre rövidítette, azonban az igazi előnye a kumarin tionoészterré (**96 h**) való átalakítása során mutatkozott meg: a termikus reakció 24 órán keresztül melegítés után sem indult el, azonban mikrohullámú körülmények között három perc alatt teljesen lejátszódott. (8. Táblázat)

Kiindulási oxo vegyület	Termék	A besugárzás időtartama (perc)	Izolált termelés (%)
 <b>95 c</b>	 <b>96 c</b>	3	96
 <b>95 h</b>	 <b>96 h</b>	3	85
 <b>95 i</b>	 <b>96 i</b>	3	66

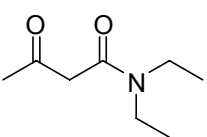
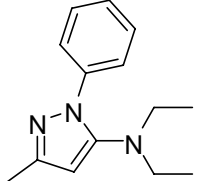
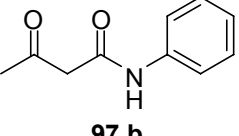
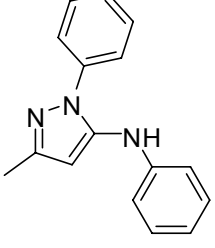
8. Táblázat. A fluoros Lawesson reagens alkalmazása mikrohullámú körülmények között

Annak érdekében, hogy a fluoros LR alkalmazhatóságát, illetve eltávolításának eredményességét egy viszonylag bomlékony, a nedvességre érzékeny vegyületen is bemutassuk, a benzofenont (**95 i**) tioalanógiává (**96 i**) alakítottuk át. A reakciót ismételt mikrohullámú körülmények között hajtottuk végre, a szilárd fázisú extrakciónál pedig vízmentes acetonitrilt alkalmaztunk. Ez a gyors feldolgozás lehetővé tette, hogy vízmentes körülmények között, kromatográfia alkalmazása nélkül állítsuk elő ezt a viszonylag instabil vegyületet.

A fenti kísérletek célja az oxo-tio cserereakció vizsgálata volt. Ezen túlmenően tanulmányozni kívántuk, hogy az általunk kifejlesztett fluoros LR alkalmazható-e úgy nevezett „egy üst” átalakításokban. Ezeket a háromkomponensű átalakításokat<sup>112,113</sup> THF oldószerben hajtottuk végre. A reakcióban résztvevő harmadik komponens a fenilhidrazin (98) volt. Az első lépés a fenilhidrazin (98) szobahőmérsékleten lejátszódó reakciója a 97 ketocsoportjával, melyet a 99 amid 100 tioamiddá történő, 50 °C-on végbemenő átalakulása követ. Ez 100 tioamid, mint aktív intermedier a reakció körülményei között rögtön tovább is alakul. Ezzel a módszerrel nagyon jó termeléssel a 101 a-b pirazolszármazékokat állítottunk elő.

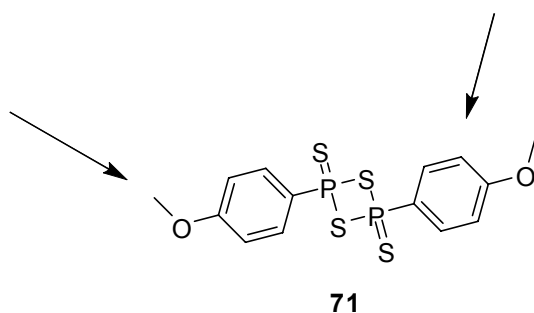


41. ábra. A pirazolok előállításának reakciósémája

Kiindulási oxo-vegyület	Termék	Izolált termelések (%)
 <p>97 a</p>	 <p>101 a</p>	97
 <p>97 b</p>	 <p>101 b</p>	98

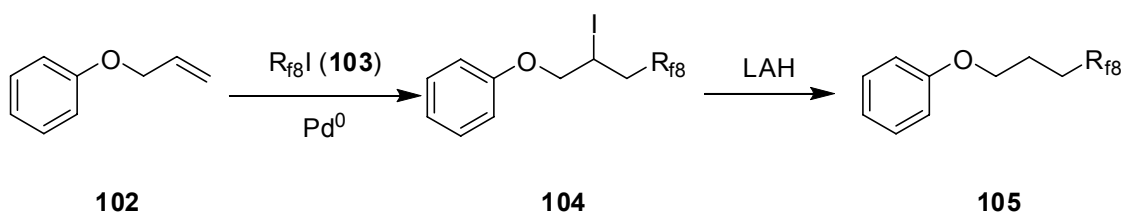
9. Táblázat. Pirazolok előállítása

Ezek után térünk rá a második lehetséges fluoros fázisjelölési helyre, a metoxi csoport fluoros alkoxi csoporttal történő helyettesítésére.



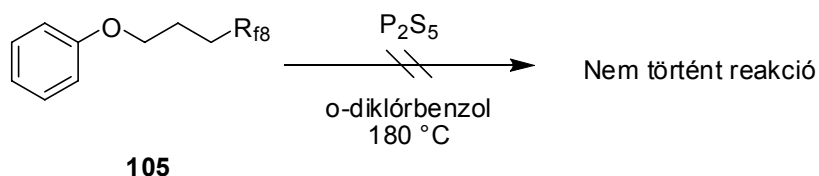
34. ábra. A Lawesson reagens lehetséges pontjai a fázisjelölésre

Első esetben itt is 3 metilén szigetelőelemet tartalmazó fluoros anizol szintézisét valósítottuk meg. Perfluoroktiljodidot (**103**) addíciónáltattunk allil-fenil-éterre (**102**), majd az így kapott **104** jódvegyületet LAH-del redukáltuk **105** fluoros anizollá (42. ábra).



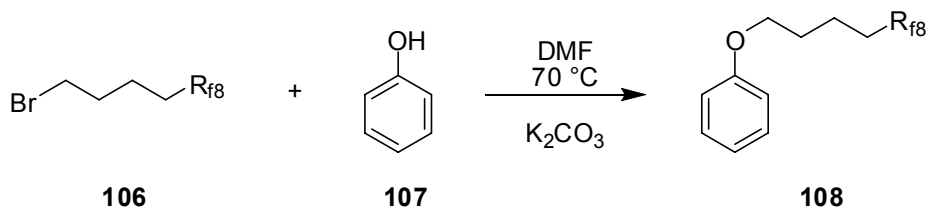
42. ábra. Három metilénegységet tartalmazó perfluoralkilalkoxi típusú anizol előállítása

A **105** fluoros étert aztán az előzőekben ismertetett módon próbáltuk fluoros LR-é alakítani, azonban a reakció ebben az esetben sem játszódott le (43. ábra).



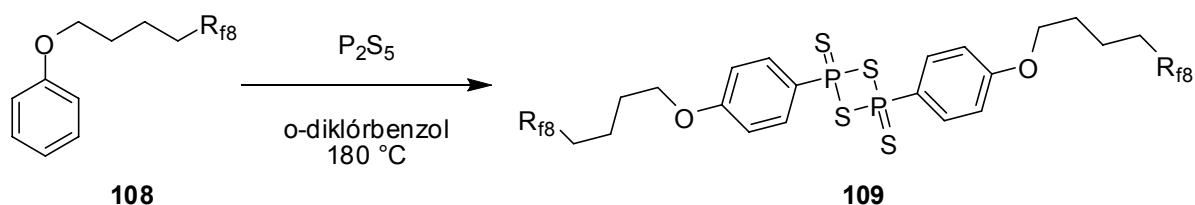
43. ábra. Sikertelen kísérlet a fluoros LR előállítására

Ezek után a perfluoralkil lánc elektronszívó hatását csillapító szénatomok számát 4-re emeltük. Ennél a szintézisnél a már rendelkezésünkre álló **106** fluoros alkilezőszert<sup>141,143</sup> fenollal (**107**) reagáltatva kaptuk a kívánt **108** fluoros anizolt (44. ábra).



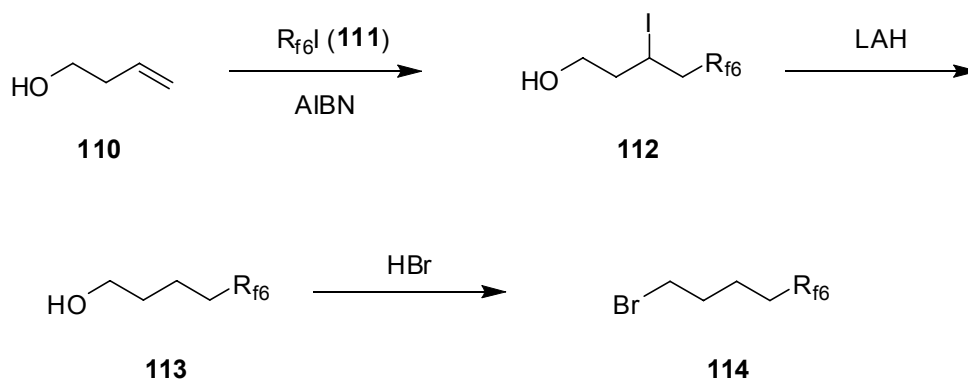
44. ábra. Négy metilénegységet tartalmazó perfluoralkilalkoxi típusú anizol előállítása

Az **108** éterrel már sikeresen lejátszódott az aromás elektrofil szubsztitúció, az **109** fluoros LR reagens ebben az esetben is – várakozásunknak megfelelően – kicsapódott az oldatból (45. ábra).



45. ábra. A perfluoralkilalkoxil típusú LR előállítása

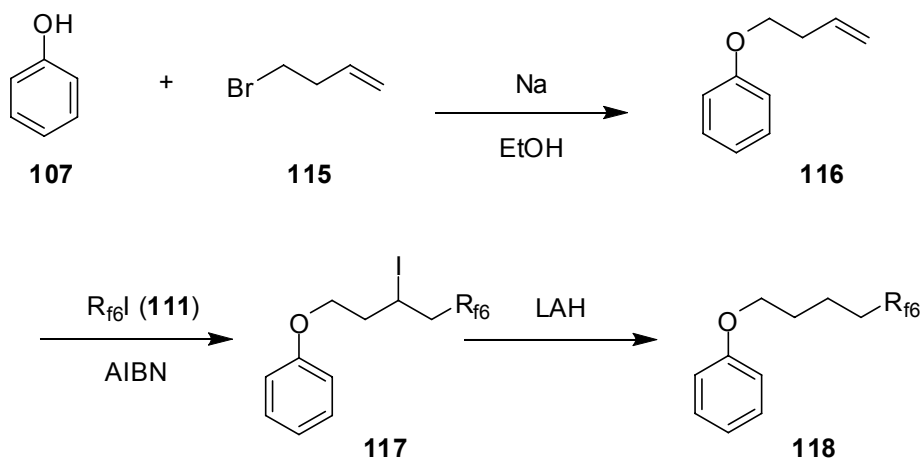
Miután egy egyszerű tesztreakció alapján megbizonyosodtunk, hogy **109** fluoros LR is hatékony tionálási reagens, célul tűztük ki, hogy a perfluoros csoport lánchosszát csökkentjük  $\text{R}_{f8}$ -ról  $\text{R}_{f6}$ -ra. Annak érdekében, hogy a szükséges fluoros anizolt a fenti módon képezzük, elő kellett állítanunk a perfluorhexilbutilbromidot (**114**) (46. ábra).



46. ábra. 114fluoros alkilezőszer előállítása

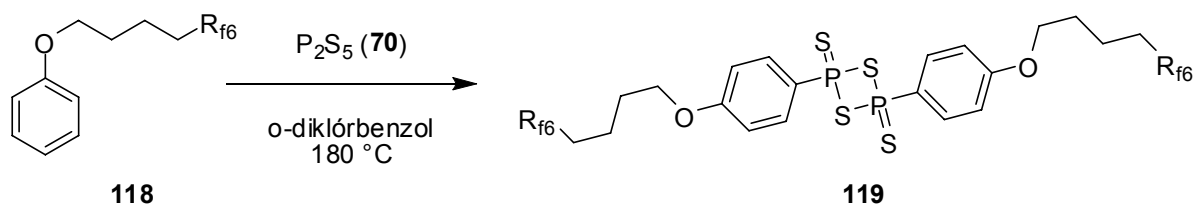
Ennek előállításakor az irodalmi leírással analóg utat követtünk<sup>143</sup>, tisztítása azonban annyira körülményes volt, hogy a kívánt fluoros éter előállítására másik eljárást dolgoztunk ki. Ebben

a módszerben előbb az éterkötést alakítottuk ki a fenol (**107**) és a homoallil-bromid (**115**) között, majd az így kapott homoallil-fenil-éterre (**116**) gyökösen addicionáltattuk a perfluorhexil-jodidot (**111**). A terméket (**117**) annak tisztítása nélkül vittük a következő reakcióba, ahol lítium-alumínium-hidriddel redukáltuk. Ezzel a módszerrel közepes termeléssel kaptuk a megfelelő, már rövidebb perfluoros csoportot tartalmazó **118** étert (47. ábra).



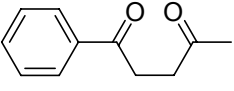
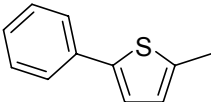
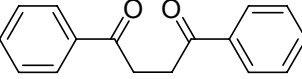
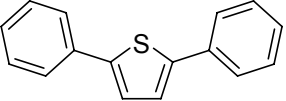
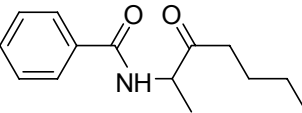
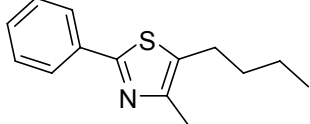
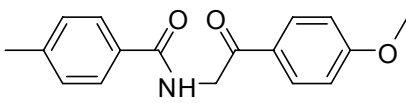
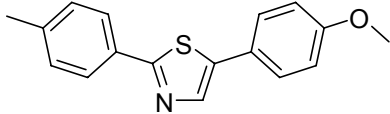
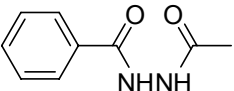
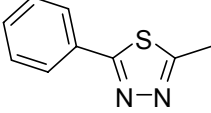
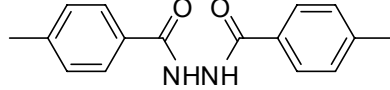
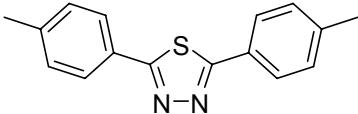
47. ábra. **118** anizol előállítása

A  $P_2S_5$  (**70**) aromás elektrofil szubsztitúciója ebben az esetben is lejátszódott, bár a termelés az eddigieknél kisebb volt (48. ábra).



48. ábra. **119** fluoros LR előállítása

Ezzel a csökkentett fluortartalmú **119** LR-sel is számos tesztreakciót hajtottunk végre, melyek közül a kéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézisét érdemes kiemelni. Egy esetben alkalmaztunk mikrohullámú technikát is, ami itt is (**121 d**) a reakcióidő lényeges rövidülését eredményezte.

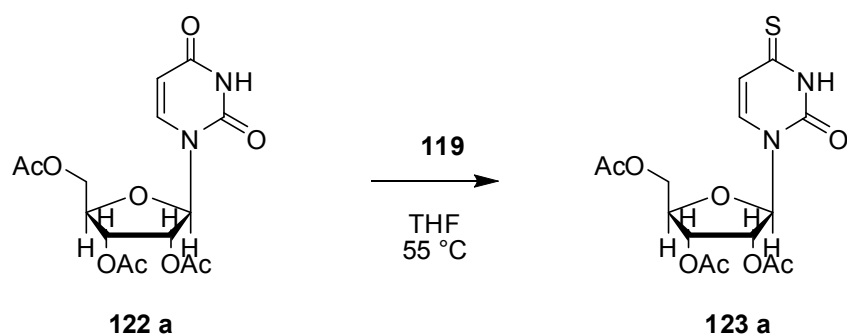
Kiindulási vegyület	Termék	Reakció időtartama (h)	Izolált termelés (%)
 <b>120 a</b>	 <b>121 a</b>	6	88
 <b>120 b</b>	 <b>121 b</b>	6	92
 <b>120 c</b>	 <b>121 c</b>	6	48 <sup>a</sup>
 <b>120 d</b>	 <b>121 d</b>	3 perc	82 <sup>b</sup>
 <b>120 e</b>	 <b>121 e</b>	6	94
 <b>120 f</b>	 <b>121 f</b>	6	93

**10. Táblázat. Kéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézise**

**a) a termék tisztításakor oszlop kromatográfiát kellett alkalmazni**

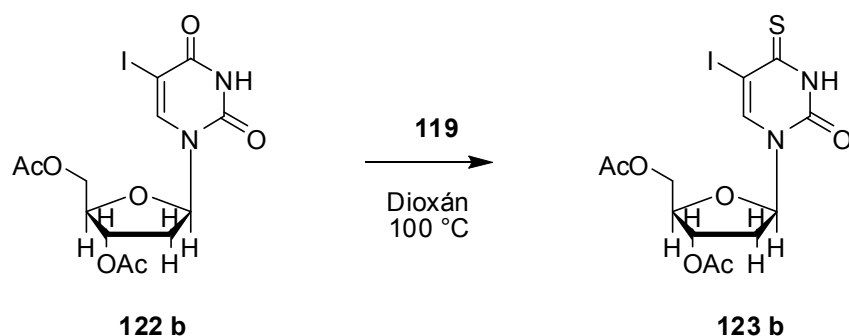
**b) mikrohullámú reakciókörülményeket alkalmaztunk**

**119** reagensünk felhasználhatóságát tovább bővítettük: két nukleotidon is kipróbáltuk alkalmazhatóságát: a **122 a** acilvédett uridint és **122 b** acilvédett 2'-dezoxi-5-jóduridint alakítottunk át tioszarmazékukká (**123 a** és **b**).



49. ábra. Az acilvédett tiouridin előállítása

A **122 a** acilvédett uridint THF oldószerben 55 °C-on 17 órás reakcióidő mellett sikerült tioszármazékává alakítani (49. ábra), ugyanilyen körülmények között azonban a **122 b** 2'-dezoxi-5-jóduridin átalakulása sajnos nem játszódott le.

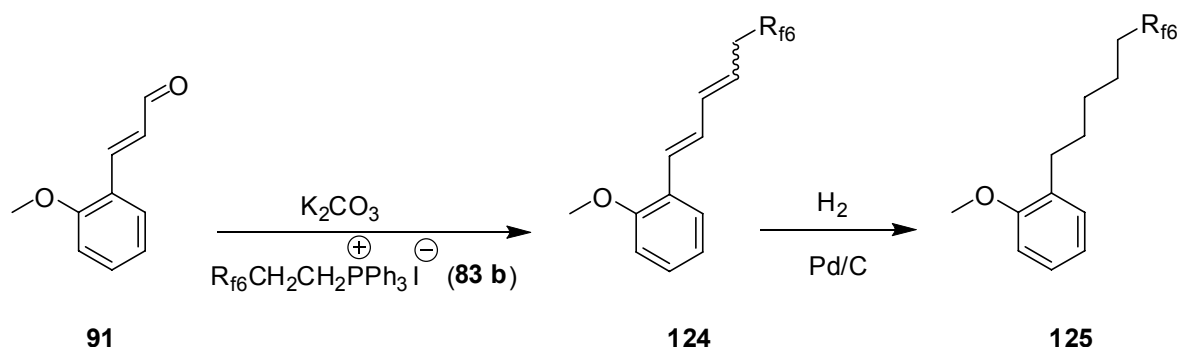


50. ábra. Az acilvédett 2'-dezoxi-5-jódtiouridin előállítása

Ezt az átalakítást magasabb hőmérsékleten, dioxán oldószerben 100 °C-on sikerült végrehajtanunk, (50. ábra) azonban melléktermék<sup>144</sup> képződése miatt ebben az esetben a fluoros szilárd fázisú extrakciót követően oszlopkromatográfias tisztításra is szükség volt, és ezért a kitermelés is alacsonyabb volt. Ezek az átalakítások a LR „szelektivitására” is rávilágítottak, hiszen csak az amid alakult át tioamiddá, sem az észterből, sem pedig a karbamidból nem képződött annak tioanalógja.

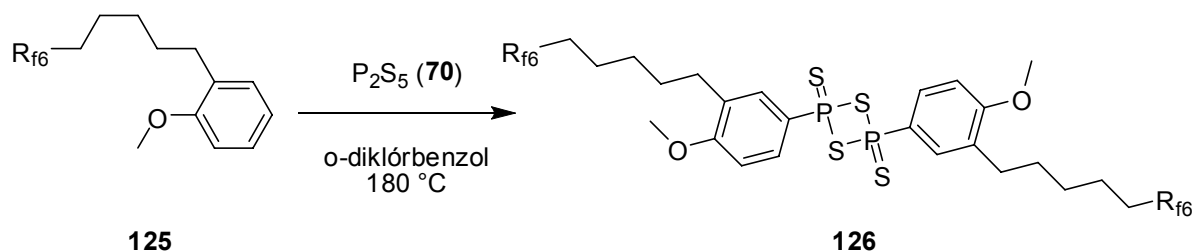
Látva, hogy a fluoros fázisjelölő csoport szénláncának hossza a LR aktivitását érdemben nem befolyásolja, arra gondoltunk, hogy az elsőként előállított (perfluoralkil-típusú) LR esetében is csökkentenünk kellene a fluortartalmat. A terv végrehajtását megkönnyítette, hogy az ilyen típusú LR előállítása egyszerűbb, és a perfluoros vegyszerekre számítva lényegesen jobb termeléssel végrehajtható. Itt is a hattagú perfluoralkil csoport beépítését tűztük ki célul. A már bevált előállítást sikerült átültetnünk erre a rövidebb fluoros láncot tartalmazó esetre is.

Az egyedüli különbség a szintézis során az volt, hogy itt a katalitikus hidrogénezés már légköri nyomáson is lejátszódott. (51. ábra)



51. ábra. 125 fluoros anizolszármazék előállítása

A  $P_2S_5$ -dal (70) való reakcióban is az eddig megszokott körülményeket használtuk, és a visszahűtés során a termék (126) ebben az esetben is kicsapódott az oldatból (52. ábra).

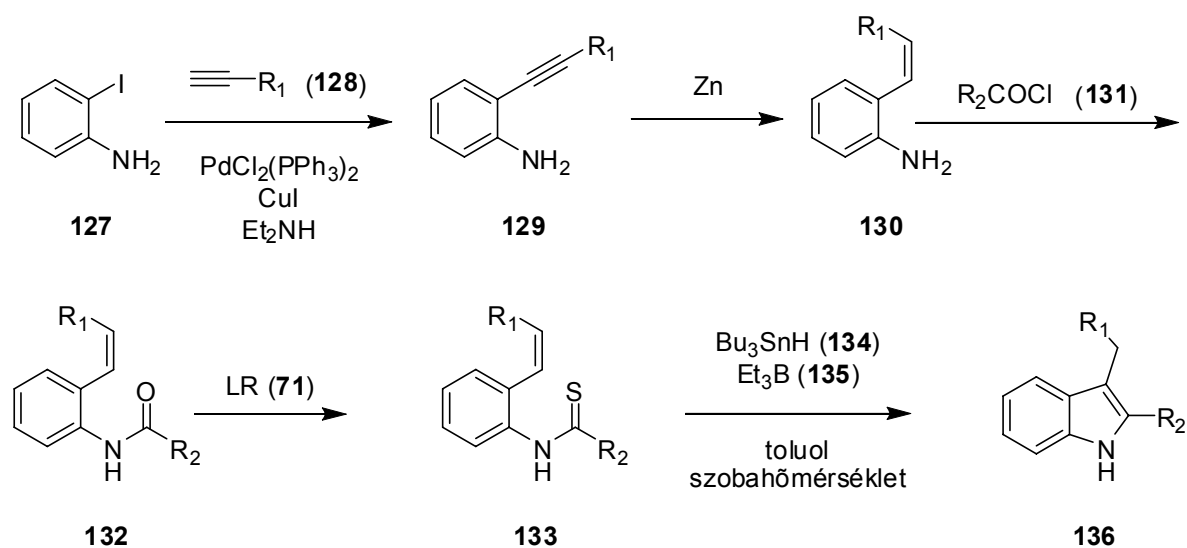


52. ábra. 126 fluoros LR előállítása

Ezt a reagenst is kipróbáltuk, és azt tapasztaltuk, hogy mind a reakcióképessége mind a tisztíthatósága a korábban előállítottakéval (94, 109 és 119) megegyező. Az egyszerű tesztreakciók után ebben az esetben is egy újabb alkalmazást kívántunk megvalósítani, és más fluoros reagensekkel való konzekutív felhasználást tűztük ki célul. Elképzelésünk szerint így olyan termékeket lehet egyszerűen és gyorsan fluoros szilárd fázisú extrakció segítségével előállítani, amelyek előállítása egyébként hosszadalmas kromatográfiát, következésképpen sok időt igényelne.

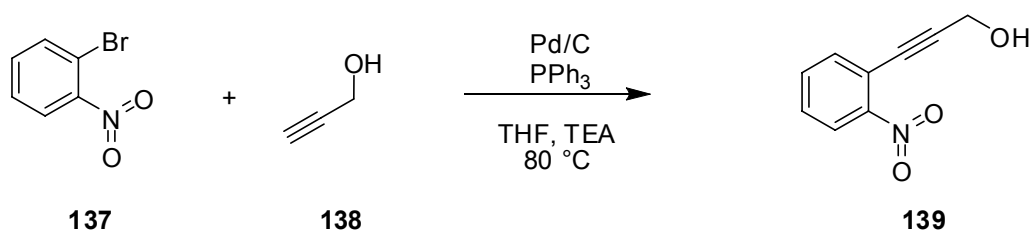
Az irodalom és a hozzáférhető egyéb fluoros reagensek áttekintése után választásunk a Fukuyama-féle indol szintézisre<sup>145</sup> esett. Mint azt 53. ábra mutatja ebben az eljárásban mind a LR-t (71) mind a tributilónhidridet (134) alkalmazták, s mivel mind a két reagens fluoros változata hozzáférhető, ezért lehetőség nyílik az indolszintézis utolsó két kritikus lépésének egyszerűbb és gyorsabb kivitelezésére.





53. ábra. Fukuyama-féle indol szintézis<sup>145</sup>

Az eredeti szintézist csak kismértékben változtattuk meg. A legfontosabb változtatás természetesen a két alkalmazni kívánt reagens (Lawesson reagens és a tributilónhidrid) fluoros analógjára történő cseréje volt, a másik pedig a kiindulási vegyület, ugyanis *o*-jódanilin (**127**) helyett *o*-brómnitrobenzolt (**137**) alkalmaztunk. Ezzel a változtatással egyrészt a **127** anilin Sonogashira-kapcsolásakor jelentkező mellékreakciókat<sup>146</sup> küszöböltük ki (pl.: indolképződés), másrészt a NH<sub>2</sub> → NO<sub>2</sub> csere révén jelentősen megnőtt a Sonogashira-kapcsolt termék stabilitása.

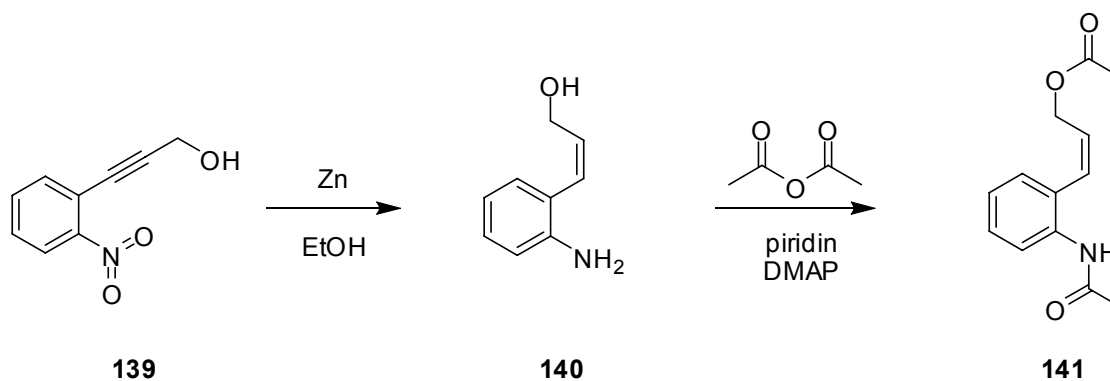


54. ábra. **139** nitroalkohol előállítása

Ennek megfelelően **137** nitrovegyületből kiindulva képeztük **139** acetilén származékot. A Sonogashira-reakció kivitelezésekor azt tapasztaljuk, hogy a **138** acetilénvegyület önmagával történő kapcsolásának visszaszorítása érdekében célszerű ezt lassan adagolni, amit mi egy programozható adagoló segítségével oldottunk meg. A reakció lejátszódása után a Pd/C-et celiten való szűréssel eltávolítottuk, majd szilikarétegen történő flash-kromatográfia után kaptuk a Sonogashira-kapcsolás tiszta termékét a **139** nitroalkoholt. Az alkalmazott katalizátor

nem ismeretlen az irodalomban<sup>147</sup>, használata egyre jobban elterjedt, hiszen alacsony ára és könnyű eltávolíthatósága mindenképpen figyelemre méltóvá teszi felhasználását.

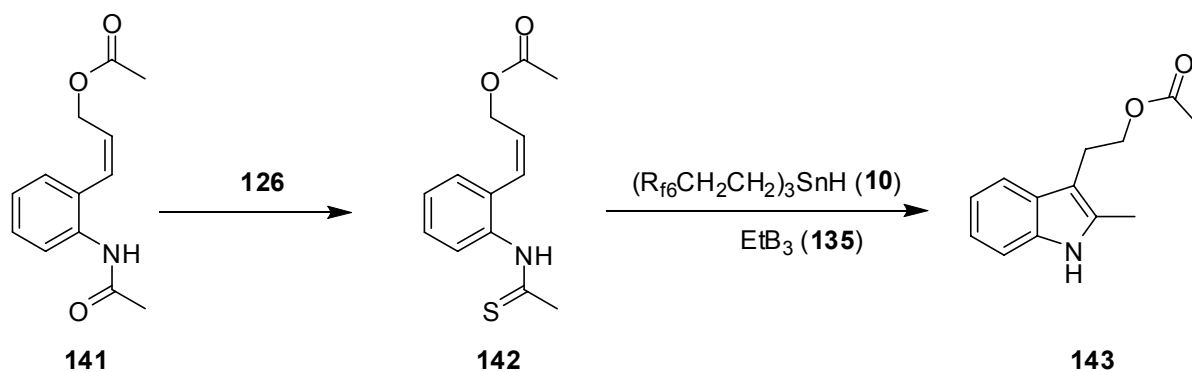
Az így előállított a **139** nitroalkoholt ezután aktivált fém cinkkel etanolban redukáltuk (55. ábra).



55. ábra. **141** prekursor előállítása

Ennek az eljárásnak az az előnye, hogy egy lépésben mind a nitrovegyület mind a hármaskötés redukciója lejátsszódik, sőt a hármaskötés szelektíven *Z*-olefinné redukálódik, és így az indolszintézishez megfelelő térállású **140** aminoalkoholt szolgáltatja. Modellvegyületünknek a diacetilezett származékot választottuk. Bár az anilin nitrogénje szelektíven acilezhető az allil-alkohol oxigénje mellett, mi mind a két ponton végrehajtottuk az acilezést, így jutva **141** prekursorhoz.

A **126** Lawesson reagenssel lejátsszódo reakció szintén kemoszelektív: az amidcsoportot ebben az esetben is tioamiddá tudtuk alakítani az észtercsoport mellett. A fluoros szilárd fázisú extrakció után a **142** tiovegyületet további tisztítására nem volt szükség, azt közvetlenül a következő reakcióba vihettük. A **10** fluoros ónhidriddel már szobahőmérsékleten lejátsszódo a reakció, majd a szokásos fluoros szilárd fázisú extrakció után jó termeléssel (78 %) kaptuk az **143** indolszármazékot (56. ábra).



56. ábra. A Fukuyama-féle indol szintézis fluoros változata

## 5.4. Összefoglalás

Sikerrel állítottunk elő fluoros Lawesson reagenseket, amelyek az oxo-tio cserereakciókban ugyanolyan hatékonyak, mint az eredeti reagens, tisztítása azonban lényegesen egyszerűbb, gyakorlatilag fél óra alatt elvégezhető. Azáltal, hogy a kromatográfia alkalmazása reagensünk használatakor nem szükségszerű, elsőként kínáltunk megoldást a reagens maradékának és melléktermékeinek eltávolításának régóta fennálló problémájára. További előnye a kromatográfia kiküszöbölésének az, hogy akár tíz milligrammos tételben való munka kényelmesebbé válik, valamint az, hogy a feldolgozás gyakorlatilag automatizálható.

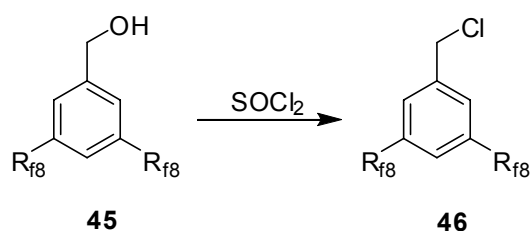
## 6. Kísérleti rész

Az olvadáspontok mikroszkópos olvadáspontmérő készüléken (Koffler) lettek meghatározva, és korrigálatlanok. Az infravörös spektrumokat Nicolet Avatar 320 FT-IR készüléken vettük fel. A  $^1\text{H-NMR}$  és  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumokat Varian UNITY-INOVA (400 MHz), Varian Gemini 2000 (200 MHz) és Bruker DPX Avance 200 (200 MHz) készülékekkel készítettük el. A tömegspektroszkópiai felvételeket nagyfelbontású VG ZAB2-SEQ tandem MS készülékekkel vettük fel. Az enantiomerfelesleget királis HPLC mérésekkel állapítottuk meg egy Waters 600 Pump and Waters 996 Photodiode Array készüléken Daicel királis oszlopokat alkalmazva. A mikrohullámú reakciókat PROLABO Synthewave 402 300 W készülékben végeztük.

A fluoros szilárd fázisú extrakcióhoz (*f*-SPE) használt oszlopokat minden használat előtt 10 ml acetonnal, majd 10 ml metanollal, végül 5 ml metanol-víz 8/2 elegyével mostuk.

### 6.1. A Klick-kémia kísérleti bemutatása

#### 6.1.1. 1-Klórmetil-3,5-bisz(heptadekafluoroktil)benzol (46)



Egy 100 ml-es gömblombikba 1-hidroximetil-3,5-bisz(heptadekafluoroktil)benzolt (**45**) (1,42 g, 1,50 mmol) és 60 ml tionil-kloridot mértünk be. Erős kevertetés mellett 12 órán keresztül forraltuk. A tionil-klorid feleslegét ledesztilláltuk, a maradékot diklórmétánban oldottuk, sós vízzel mostuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n szárítottuk, majd bepároltuk, így kaptuk a tiszta termékhez jutottunk (1,35 g, 94%), amely fehér szilárd anyag.

op.: 47 °C

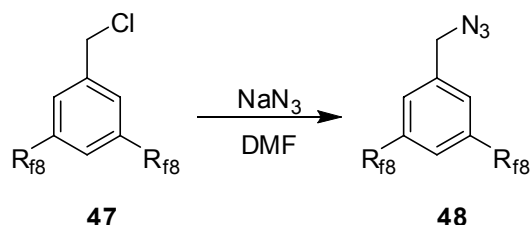
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.69 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.76 (s, 1H, Ar-H), 7.84 (s, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)\*:  $\delta$  44.3, 125.6 (t,  $^3J_{\text{FC}} = 7$  Hz), 130.5 (t,  $^3J_{\text{FC}} = 7$  Hz), 130.9 (t,  $^2J_{\text{FC}} = 26$  Hz), 139.9. \* A CF szenek nincsenek feltüntetve.

IR (KBr) 1372, 1245, 1206, 1148, 1118  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI, 70 eV) számított ( $\text{C}_{23}\text{F}_{34}\text{H}_5\text{Cl}$ ): 961,9537, mért: 961,9515.

### 6.1.2. [3,5-bisz(heptadekafluoroktil)benzil]-azid (48)



Egy 100 ml-es gömblombikba **47** fluoros benzil-kloridot (0,96 g, 1,0 mmol), nátrium-azidot (**43**) (0,65 g, 10,0 mmol) és TBAB-t (0,032g, 0,10 mmol) mértünk be, majd 60 ml DMF-t és 20 ml étert adtunk hozzá és a reakcióelegyet 14 órán keresztül szoba hőmérsékleten kevertettük. A reakció lejárás után a reakcióelegyhez étert adtunk, sós vízzel mostuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n szárítottuk, majd bepároltuk. A terméket oszlopkromatográfiával szilikagélén hexán-éter 10/1 eluenssel ( $R_f = 0,85$ ) tisztítottuk. Az így kapott termék a **48** benzil azid, fehér szilárd anyag (0,90 g, 93 %).

op.: 29°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.77 (s, 3H, Ar-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)\*:  $\delta$  53.5, 125.2 (t,  $^3J_{\text{FC}} = 7$  Hz), 129.6 (t,  $^3J_{\text{FC}} = 7$  Hz), 130.8 (t,  $^2J_{\text{FC}} = 26$  Hz), 138.1.

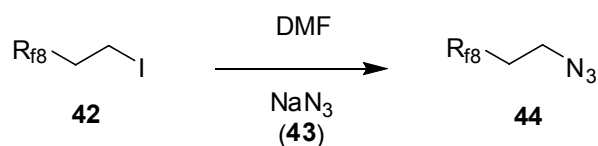
\* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 2110, 1245, 1209, 1150, 1118, 664, 559  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 950 ( $[\text{M-F}]^+$ , 10), 941 ( $[\text{M-N}_2]^+$ , 33), 927 ( $[\text{M-N}_3]^+$ , 37).

HRMS (EI, 70 eV) számított ( $\text{M-N}_2 = \text{C}_{23}\text{F}_{34}\text{H}_5\text{N}$ ): 940,9879, mért: 940,9926.

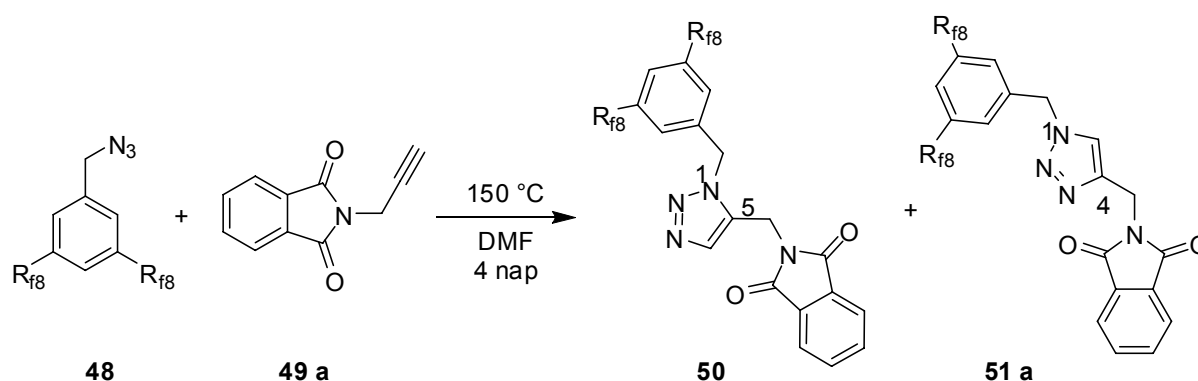
### 6.1.3. 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-Heptadekafluordecil-azid



Egy 100 ml-es gömblombikba 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadekafluordecil-jodidot (**42**) (1,15 g, 2,00 mmol), nátrium-azidot (**43**) (1,30 g, 20,0 mmol) és TBAB-t (0,064g, 0,20 mmol) mértünk be, majd 60 ml DMF-t és 20 ml étert adtunk hozzá és ezt követően, 14 órán keresztül szoba hőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. Étert adtunk hozzá, sós vízzel mostuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n szárítottuk, majd bepároltuk. Vákuumdesztillációval (10<sup>-1</sup> mbar, 40 °C-os fejhőmérséklet) tisztítottuk a terméket, a szintelen olajat<sup>88</sup> (0,75 g, 77 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 2.39 (hep, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

### 6.1.4. Termikus Huisgen-reakció



Egy Schlenk-edénybe N-propargil-ftálimidet (**49 a**) (46,0 mg, 0,25 mmol) mértünk be és 3 ml DMF oldószert öntöttünk hozzá, majd pár perc kevertetés után **48**-t (193,8 mg, 0,20 mmol) adtunk hozzá. A reakciót 150 °C-n kevertettük, és VRK-san követtük nyomon. A reakció négy nap alatt játszódott le, hagytuk lehűlni, majd FC-77-tel háromszor extraháltuk. A fluoros fázisokat egyesítettük és bepároltuk. A termék regioizmereit NOE-mérésekkel azonosítottuk.

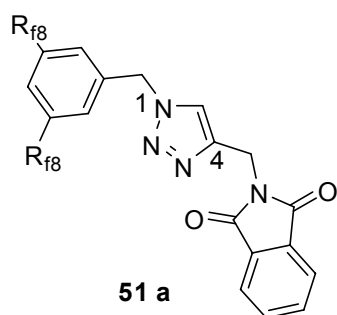
Az **50** 1,5-addukt jelkészlete: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.81 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 7.63 (br s, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.91 (s, 1H).

Az **51 a** 1,4-addukt jelkészlete: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.00 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.84 (m, 2H).

### 6.1.5. A fluoros Klick-kémia általános eljárása CuI katalizátorral

Egy Schlenk-edénybe argon atmoszféra alatt a megfelelő **33**, **49 a**, **c** terminális acetilént (0,21 mmol), réz(I)-jodidot (1,90 mg, 0,01 mmol) és diizopropil-amint (20,24 mg, 0,20 mmol) mértünk be. 3 ml trifluoretanolt adtunk hozzá, majd pár perc kevertetés után hozzáadtuk a megfelelő azidot (**44** vagy **48**, 0,20 mmol). A reakciót szoba hőmérsékleten 14 órán keresztül kevertettük, éterral hígítottuk, sós vízzel és EDTA 1 %-os oldatával háromszor-háromszor mostuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n szárítottuk, majd bepároltuk. Az így kapott nyersterméket megfelelően kondicionált, 2 g-os töltetű fluoros szilárd fázisú oszlopocskára töltöttük (*f*-SPE). Metanol-víz 8/2 elegyével lemostuk a szerves komponenseket. A tiszta termékünket ezek után metanollal lemostuk, majd bepároltuk.

#### 6.1.5.1.2-({1-[3,5-Bisz(heptadekafluoroktil)benzil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}metil)-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion (**51 a**)



Kiindulási acetilén: N-propargil-ftálimid (**49 a**)

Kiindulási azid: **48**

Hozam: 215 mg (93%), szilárd fehér anyag, op: 106 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.00 (s, 2H, Tr-CH<sub>2</sub>-N); 5.64 (s, 2H, Tr-CH<sub>2</sub>-f-Ar), 7.65 (s, 1H, Tr-H), 7.69 (s, 2H, f-Ar-H), 7.71 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.79 (br s, 1H, f-Ar-H), 7.84 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

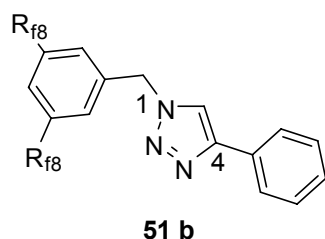
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)\*:  $\delta$  33.1, 53.2, 123.3, 123.7, 126.2 (t, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 7 Hz), 130.0 (t, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 7 Hz), 131.3 (t, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> = 26 Hz), 132.2, 134.3, 137.1, 144.0, 167.8. \* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 2932, 1715, 1219, 1145, 1115, 712 cm<sup>-1</sup>.

MS: (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 1154 (M<sup>+</sup>, 34), 1134 ([M-F]<sup>+</sup>, 24), 1126 ([M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 33), 1107 ([M-N<sub>2</sub>-F]<sup>+</sup>, 11), 979 ([M-N<sub>2</sub>-Pht]<sup>+</sup>, 86), 927 ([M-Pht-Tr]<sup>+</sup>, 100).

HRMS (EI, 70 eV) számított (C<sub>34</sub>H<sub>12</sub>F<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>): 1154.0417, mért: 1154.0360.

### 6.1.5.2. 1-[3,5-Bisz(heptadekafluoroktil)benzil]-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (51 b)



Kiindulási acetilén: fenilacetilén/etinilbenzol (**33**)

Kiindulási azid: **48**

A f-SPE után oszlop kromatográfiával tisztítottuk (hexán-éter 10/1) Hozam: 69 mg (32%), szilárd fehér anyag, op: 146 °C.

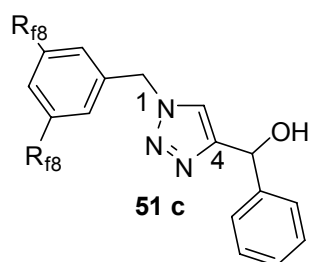
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>/CF<sub>2</sub>ClCFCl<sub>2</sub> 1/1, 400 MHz) δ 5.98 (s, 2H, Tr-CH<sub>2</sub>-f-Ar), 7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.85 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (s, 1H, Tr-H), 8.13 (s, 2H, f-Ar-H), 8.40 (s, 1H, f-Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>/CF<sub>2</sub>ClCFCl<sub>2</sub> 1/1, 100 MHz)\*: δ 52.8, 121.0, 125.3, 125.8, 128.0, 129.0, 131.0, 131.2, 139.0, 148.2, 149.0. \* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 2924, 2854, 1245, 1205, 1145, 1116, 650 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 1071 (M<sup>+</sup>, 65), 1052 ([M-F]<sup>+</sup>, 54), 1043 ([M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 66), 1042 ([M-N<sub>2</sub>-H]<sup>+</sup>, 78), 927 ([M-Ph-Tr]<sup>+</sup>, 100).

HRMS (EI, 70 eV) számított (C<sub>31</sub>H<sub>11</sub>F<sub>34</sub>N<sub>3</sub>): 1071,0410, mért: 1071,0454.

### 6.1.5.3. {1-[3,5-bisz(heptadekafluoroktil)benzil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}fenilmetanol (**51 c**)



Kiindulási acetilén: 1-fenilpropargilalkohol (**49 c**)

Kiindulási azid: **48**

Hozam: 190 mg (86%), fehér szilárd anyag, op: 110 °C,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CF<sub>2</sub>ClCFCl<sub>2</sub> 1/1, 400 MHz) δ 5.63 (s, 2H, Tr-CH<sub>2</sub>-f-Ar), 6.03 (s, 1H, Tr-CH(OH)-Ar), 7.27 (s, 1H, Tr-H), 7.30 (t, *J* = 6 Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (t, *J* = 6 Hz, 2H, Ar-H), 7.42 (d, *J* = 6 Hz, 2H, Ar-H), 7.67 (s, 2H, f-Ar-H), 7.80 (s, 1H, f-Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CF<sub>2</sub>ClCFCl<sub>2</sub> 1/1, 100 MHz)\*: δ 53,4, 69.9, 121.3, 126.5, 126.9, 128.2, 129.0, 130.1, 137.5, 142.4, 153.1. \* A CF szenek nincsenek feltüntetve

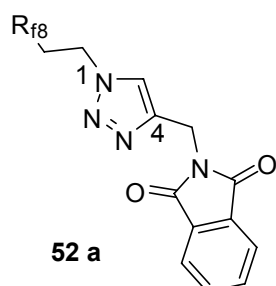
IR (KBr) 2920, 1249, 1219, 1146, 1116, 711, 650, 558 cm<sup>-1</sup>.

MS: (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 1101 (M<sup>+</sup>, 19), 1082 ([M-F]<sup>+</sup>, 20), 1073 ([M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 1056 ([M-45]<sup>+</sup>, 48), 994 ([M-107]<sup>+</sup>, 22), 927 ([M-Ph-Tr]<sup>+</sup>, 89).

HRMS (EI, 70 eV) számított (C<sub>32</sub>H<sub>13</sub>F<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O): 1101,0516, mért: 1101,0559.



#### 6.1.5.4.2-**{[1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-Heptadekafluordecil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (52 a)**



**52 a**

Kiindulási acetilén: N-propargil-ftálimid (**49 a**)

Kiindulási azid: **44**

Hozam: 130 mg (96%), fehér szilárd anyag, op: 130 °C;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  2.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 4.62 (t, *J* = 7 Hz, 2H, Tr-CH<sub>2</sub>), 5.00 (s, 2H, Tr-CH<sub>2</sub>-N), 7.64 (s, 1H, Tr-H), 7.72 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.86 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)\*:  $\delta$

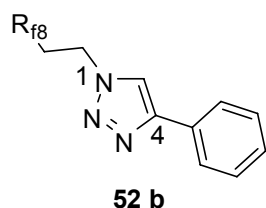
32.1 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>FC</sub> = 21 Hz), 33.1, 42.5, 123.6, 123.7, 132.2, 134.3, 143.4, 167.8. \* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 2927, 2854, 1715, 1201, 1143, 1107, 714, 529 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 674 (M<sup>+</sup>, 30), 655 ([M-F]<sup>+</sup>, 15) 646 ([M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 65), 213 ([M-N<sub>2</sub>-R<sub>f8</sub>-CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 25), 199 ([M-N<sub>2</sub>-R<sub>f8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 28), 173 ([M-N<sub>2</sub>-R<sub>f8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN]<sup>+</sup>, 100).

HRMS (EI, 70 eV) számított (C<sub>21</sub>H<sub>11</sub>F<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>): 674,0611, mért: 674,0606

#### 6.1.5.5.1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-Heptadekafluordecil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (52 b)



**52 b**

Kiindulási acetilén: fenilacetilén (**33**)

Kiindulási azid: **44**

A *f*-SPE után oszlop kromatográfiával tisztítottuk (hexán-éter 10/1)

Hozam: 81 mg (69%), fehér szilárd anyag, op: 148 °C.

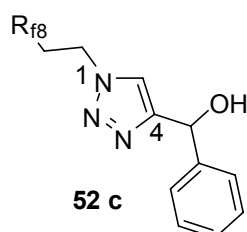
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  2.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 4.73 (t, *J* = 7 Hz, 2H, Tr-CH<sub>2</sub>), 7.35 (t, *J* = 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.43 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ar-H), 7.81 (s, 1H, Tr-H), 7.83 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)\*:  $\delta$  32.1 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>FC</sub> = 21 Hz), 42.5, 120.1, 126.0, 128.6, 129.1, 130.2, 148.4. \* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 3123, 3094, 1339, 1206, 1146, 1115, 1098, 986, 970, 768, 706, 693, 678, 663 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 591 (M<sup>+</sup>, 20), 572 ([M-F]<sup>+</sup>, 15) 563 ([M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 62), 144 ([M-R<sub>f8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 30), 116 ([M-R<sub>f8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100).

HRMS (EI, 70 eV) számított (C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>17</sub>N<sub>3</sub>): 591,0603, mért: 591,0622.

### 6.1.5.6. [1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-Heptadekafluordecil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]fenilmetanol (52 c)



52 c

Kiindulási acetilén: 1-fenilpropargilalkohol (49 c)

Kiindulási azid: 44

Hozam: 114 mg (92%), fehér szilárd anyag, op.: 103 °C;

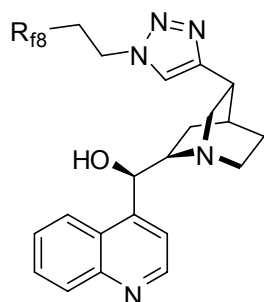
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  2.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 3.20 (br s, 1H, OH), 4.62 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, Tr-CH<sub>2</sub>), 6.03 (s, 1H, Tr-CH(OH)-Ph), 7.30 (m, 1H, Ar-H), 7.32 (s, 1H, Tr-H), 7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.42 (m, 2H, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)\*:  $\delta$  32.0 (t, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> = 21 Hz), 42.5, 69.3, 121.9, 126.5, 128.3, 128.9, 141.9, 152.0. \* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 2926, 1202, 1148, 1117, 1042, 705, 662, 530 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 621 (M<sup>+</sup>, 44), 602 ([M-F]<sup>+</sup>, 22) 593 ([M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 67), 592 ([M-N<sub>2</sub>-H]<sup>+</sup>, 95), 576 ([M-N<sub>2</sub>-OH]<sup>+</sup>, 60), 515 (M<sup>+</sup>-106, 29), 174 ([M-R<sub>f8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 50), 102 (M<sup>+</sup>-519, 100).

HRMS (EI, 70 eV) számított (C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O): 621,0709, mért: 621,0723.

### 6.1.6. A fluoros cinkonidin előállítása (56)



56

Egy Schlenk-edénybe argon atmoszféra alatt a 10,11-didehidrocinkonidint<sup>97</sup> (55) (61.40 mg, 0.21 mmol), réz(II)-acetátot (1.80 mg, 0.01 mmol) és diizopropil-amint (40.48 mg, 0.40 mmol) mértünk be. 5 ml metanolt öntöttünk bele, majd pár perc kevertetés után 44-t (97.8 mg, 0.20 mmol) és aszkorbinsavat (7.04 mg, 0.04 mmol) adtunk hozzá. A reakciót szoba hőmérsékleten 14 órán keresztül kevertettük, éterral hígítottuk, sós vízzel és EDTA 1 %-os oldatával háromszor-háromszor extraháltuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n szárítottuk, majd bepároltuk. Az így kapott nyerterméket megfelelően kondicionált, 2 g-os töltetű fluoros szilárd fázisú oszlopcskára töltöttük. Metanol-víz 8/2 elegyével lemostuk a szerves komponenseket. A tiszta termékünket ezek után metanollal lemostuk, majd bepároltuk. Így kaptuk a tiszta termékünket, amely fehér szilárd anyag. Hozam: 148 mg (95%), op: 165 °C;

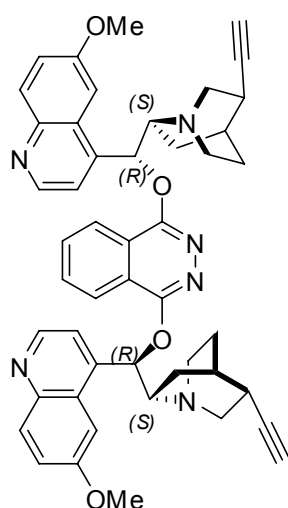
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.16 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.16 (br s, 2H), 2.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_2$ ), 3.23 (br s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 4.42 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_2$ ), 4.60 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.31 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.76 (d,  $J = 4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)\*:  $\delta$  18.2, 24.1, 27.8, 31.5, 31.7 (t,  $^2J_{\text{FC}} = 22$  Hz), 42.5, 44.2, 54.5, 61.0, 66.4, 118.9, 122.0, 123.0, 124.4, 127.2, 129.1, 129.7, 146.5, 147.4, 147.5, 149.7. \* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 3412, 3268, 2937, 2566, 1508, 1463, 1242, 1202, 1146, 657,  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 781 ( $\text{M}^+$ , 100), 762 ( $[\text{M-F}]^+$ , 17) 623 ( $[\text{M-158}]^+$ , 60), 595 ( $[\text{M-158-N}_2]^+$ , 51), 159 ( $[\text{M-623}]^+$ , 40);

HRMS (EI, 70 eV) számított ( $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_{17}\text{N}_5\text{O}$ ): 781,1709, mért: 781,1692.

### 6.1.7. A (DDHQ) $_2$ -PHAL előállítása (61)



**61**

Egy alaposan kiszárított 250 ml-es gömblombikba 10,11-didehidrokinin<sup>97</sup> (**59**) (3,87 g, 12,00 mmol), 1,4-diklórfthalazint (**60**) (1,19 g, 6,00 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,49 g, 18,00 mmol) és 200 ml nátriumon szárított toluolt mértünk be. A rendszert nitrogénnel átöblítettük, és Dean-Stark-feltéttel láttuk el. Nitrogén atmoszféra alatt 2 órán keresztül forraltuk, majd KOH-t (1,01 g, 18,00 mmol) adtunk hozzá, és egész éjszakán keresztül forraltuk (a víz azeotróp elválasztása). A reakciót VRK-s módszerrel követtük nyomon. A reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, 50 ml vizet adtunk hozzá, és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, majd telített sós vízzel mostuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n

szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (EtOAc: MeOH 2/1). Az így kapott **61** terméket, a sárgás szilárd anyagot (1,93 mg, 42 %).

op: 139 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +262^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.40 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.03 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.09 (d,  $J = 14$  Hz, 2H), 3.11 (d,  $J = 14$  Hz, 2H), 3.69 (dd,  $J = 16.7, 7$  Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 7.00 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J = 9.5, 2.5$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 7.93 (m, 2H),

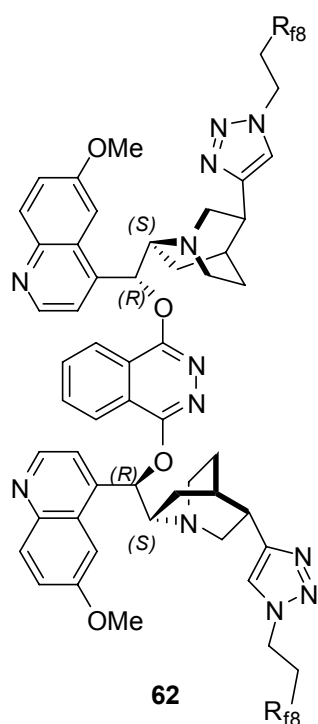
7.99 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 8.33 (m, 2H), 8.66 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.0 (C), 156.7 (C), 147.6 (CH), 145.0 (C), 144.9 (C), 132.6 (CH), 131.8 (CH), 127.6 (C), 123.0 (C), 122.7 (C), 122.2 (C), 118.9 (CH), 102.3 (CH), 88.2 (C), 76.3 (CH), 68.9 (CH), 60.0 (CH), 58.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 42.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 (CH), 26.6 (CH), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ).

IR (KBr) 3298, 2936, 2867, 1621, 1552, 1509, 1474, 1386, 1355, 1242, 1227, 1163, 1095, 1031, 851  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (FAB+, NOBA)  $m/z$  (relatív intenzitás) 793 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 26), 771 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 20), 305 ( $[\text{DDHQ-OH}]^+$ , 100).

HRMS (FAB+, NOBA) ( $\text{M}+\text{H})^+$  számított ( $\text{C}_{48}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_4$ ): 771,3659, mért: 771,3663.

### 6.1.8. Az (*fQ*)<sub>2</sub>-PHAL előállítása (62)



Egy Schlenk-edénybe argon atmoszféra alatt a **61**-et (0,38 g, 0,50 mmol), réz(II)-acetátot (0,006 g, 0,0330 mmol) és diizopropilamint (0,20 g, 2,00 mmol) mértünk be. 15 ml metanolt öntöttünk hozzá, majd pár perc kevertetés után **44**-t (0,73 g, 1,50 mmol) és aszkorbinsavat (0,19 g, 1,1 mmol) adtunk hozzá. A reakciót szobahőmérsékleten 14 órán keresztül kevertettük, majd a reakció lejátszódása után éterral hígítottuk, sós vízzel és EDTA 1 %-os oldatával háromszor-háromszor mostuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n szárítottuk, majd bepároltuk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (EtOAc: MeOH 2/1). Így kaptuk a termékünket, a sárgás szilárd anyagot (0,78 g, 89%),

op: 154-155 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +99^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63 (m, 2H), 1.81 (m, 6H), 2.14 (m, 2H), 2.70 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_2$ ), 2.76 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.93 (s, 6H), 4.60 (t,  $J = 7$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_2$ ), 7.06 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.36 (dd,  $J = 9.5, 2.5$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.95 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 8.28 (m, 2H), 8.62 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )\*:  $\delta$  24.0, 27.9, 28.1, 32.0 (t,  $^2J_{\text{FC}} = 22$  Hz), 33.3, 42.3, 43.0, 56.0, 56.4, 60.2, 63.8,

76.3, 102.3, 118.9, 121.3, 122.2, 123.0, 127.5, 131.7, 132.6, 144.9, 147.5, 151.5, 156.7, 158.0.

\* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 2949, 1623, 1553, 1510, 1475, 1436, 1396, 1242, 1208, 1150, 1028, 660  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (FAB+, NOBA)  $m/z$  (relatív intenzitás) 1749 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 15), 794 ( $[\text{fQ}-\text{OH}]^+$ , 100).

HRMS (FAB+, NOBA)  $(\text{M}+\text{H})^+$  számított ( $\text{C}_{68}\text{H}_{54}\text{F}_{34}\text{N}_{12}\text{O}_4$ ): 1749,3926, mért: 1749,3900.

### 6.1.9. Az (fQ)<sub>2</sub>-PHAL-lal végrehajtott dihidroxilálás optimalizálása

Egy 50 ml-es gömblombikba  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ -t (3,68 mg, 0,01 mmol), (fQ)<sub>2</sub>-PHAL-t (**62**) és 20 ml oldószert tettünk. 20 percen keresztül kevertettük, majd hozzáadtuk a kooxidánst és az (*E*)-sztilbént (**63 a**) (180,2 mg, 1,00 mmol) valamint metánszulfonsav-amidot (95,12 mg, 1,00 mmol). A reakciót VRK-s módszerrel követtük nyomon. Miután a reakció lejátszódott,  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -ot (189,1 mg, 1,50 mmol) adtunk hozzá. Fél óra kevertetés után 15 ml etil-acetátot adtunk hozzá, a fázisokat szétválasztottuk, a vizes fázist háromszor etil-acetáttal mostuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel, majd sós vízzel mostuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítottuk, bepároltuk és egy megfelelően kondicionált, 2 g-os töltetű fluoros szilárd fázisú oszlopocsókára töltöttük. Metanol-víz 8/2 elegyével lemostuk a tiszta terméket, és királis HPLC-vel megmértük az enantiomerfelesleget.

Oldószer	Kooxidáns	Az alkalmazott ligandum mennyisége (mol%)	ee (%)
acetone	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{K}_2\text{CO}_3$	2	- <sup>1</sup>
acetone	NMO	2	10
acetone	NMO	5	30
<i>t</i> -BuOH	NMO	2	51 <sup>2</sup>
<i>t</i> -BuOH	NMO	2	57 <sup>3</sup>
<i>t</i> -BuOH	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{K}_2\text{CO}_3$	2	99 +

<sup>1</sup> nem történt reakció

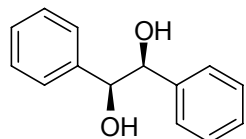
<sup>2</sup> az (*E*)-sztilbént egy adagban adtuk be a reakcióelegybe

<sup>3</sup> az (*E*)-sztilbént három óra alatt, negyedóránként azonos mennyiségeket adagolva adtuk be a reakcióelegybe

### 6.1.10. Általános eljárás az (fQ)<sub>2</sub>-PHAL-lal végrehajtott dihidroxilálásra

Egy 50 ml-es gömblombikba K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>-t (3,68 mg, 0,01 mmol), (fQ)<sub>2</sub>-PHAL-t (**62**) (34,98 mg, 0,02 mmol) és 20 ml *t*-butil-alkoholt tettünk. 20 percen keresztül kevertettük, majd hozzáadtuk a K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]-t (987,72 mg, 3,00 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-t (414,63 mg, 3,00 mmol), 10 ml vizet, és a megfelelő **63** olefint (1,00 mmol) valamint nem terminális olefin átalakítása esetén metánszulfonsav-amidot (95,12 mg, 1,00 mmol). A reakciót VRK-s módszerrel követtük nyomon. Miután a reakció lejátszódott, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-ot (189,1 mg, 1,50 mmol) adtunk hozzá. Fél óra kevertetés után 15 ml etil-acetátot adtunk hozzá, a fázisokat szétválasztottuk, a vizes fázist háromszor etil-acetáttal mostuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel, majd sós vízzel mostuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, bepároltuk és egy megfelelően kondicionált, 2 g-os töltetű fluoros szilárd fázisú oszlopcskára töltöttük. Metanol-víz 8/2 elegyével lemostuk a tiszta terméket, és királis HPLC-vel megmértük az enantiomerfelesleget.

#### 6.1.10.1. 1,2-Difeniletán-1,2-diol (**64 a**)



**64 a**

Kitermelés: 72 %,

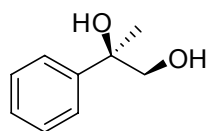
ee: 99+ %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 2.90 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.10-7.25 (m, 10H).

HPLC (Daicel Chiracel OJ, hexán/*i*-propanol 90/10, áramlási sebesség:

1,0 ml/perc): *t*<sub>R</sub>=15.7 (főkomponens), *t*<sub>R</sub>=19.0 (mellékkomponens)

#### 6.1.10.2. 2-Fenilpropán-1,2-diol (**64 b**)



**64 b**

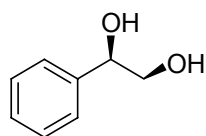
Kitermelés: 85 %,

ee: 81 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.45 (s, 3H), 3.21 (brs, 2H), 3.52 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H).

HPLC (Daicel Chiracel OJ, hexán/*i*-propanol 90/10, áramlási sebesség: 1.0 mL/min): *t*<sub>R</sub>=13.4 (főkomponens), *t*<sub>R</sub>=19.4 (mellékkomponens).

### 6.1.10.3. 1-Feniletán-1,2-diol (64 c)



64 c

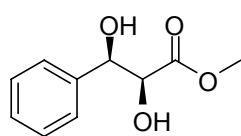
Kitermelés: 62 %,

ee: 91 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.50 (brs, 2H), 3.76-3.57 (m, 2H), 4.80 (dd,  $J = 8, 4$  Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 5H).

HPLC (Daicel Chiracel OD, hexán/*i*-propanol 95/5, áramlási sebesség: 1.0 mL/min):  $t_{\text{R}}=15.7$  (mellékkomponens),  $t_{\text{R}}=17.2$  (főkomponens).

### 6.1.10.4. Metil-(2,3-dihydroxy-3-fenilpropionát) (64 d)



64 d

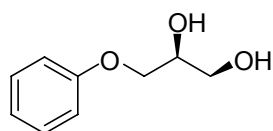
Kitermelés: 89 %,

ee: 98 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.76 (s, 3H), 4.33 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H).

HPLC (Daicel Chiracel OJ hexán/*i*-propanol 90/10, áramlási sebesség: 1.0 mL/min):  $t_{\text{R}}=19.9$  (főkomponens),  $t_{\text{R}}=35.6$  (mellékkomponens).

### 6.1.10.5. 3-Feniloxipropán-1,2-diol (64 e)



64 e

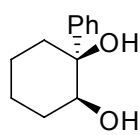
Kitermelés: 81 %,

ee: 50 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.40 (brs, 2H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.11-3.96 (m, 3H) 7.29-6.86 (m, 5H).

HPLC (Daicel Chiracel OD, hexán/*i*-propanol 90/10, áramlási sebesség: 1.0 mL/min):  $t_{\text{R}}=15.0$  (főkomponens),  $t_{\text{R}}=30.9$  (mellékkomponens).

### 6.1.10.6. 1-Fenil-1,2-ciklohexándiol (64 f)



64 f

Metanol-víz 8/2-vel való eluálás után az oszlopot metanollal mostuk, majd bepároltuk, az így visszanyert (*fQ*)<sub>2</sub>-PHAL-t (62) további tisztítás nélkül a következő körben újra felhasználtuk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.92-1.48 (m, 9H), 2.59 (s, 1H), 3.99 (dt,  $J = 10, 3$  Hz, 1H), 7.54-7.30 (m, 5H)

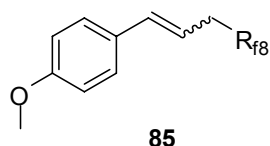
HPLC (Daicel Chiracel OJ, hexán/*i*-propanol 92/8, áramlási sebesség: 1.0 mL/min):  $t_R=13,9$  (főkomponens),  $t_R=17,7$  (mellékkomponens).

	Kitermelés %	ee %
1. kör	88	98
2. kör	85	97
3. kör	89	95 %

6. Táblázat. Az (*f*Q)2-PHAL visszaforgatása

## 6.2. A fluoros Lawesson reagens kifejlesztésének és alkalmazásának kísérleti bemutatása

### 6.2.1. 1-[1(*E/Z*)-4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundec-1-én-1-il]-4-metoxibenzol (85)



85

Egy 250 ml-es gömblobbikba ánizsaldehidet (**82**) (0,68 g, 5,0 mmol), és  $\text{R}_{18}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{I}$ -ot (**83 a**) (4,5 g, 5,4 mmol), és  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -ot (0,97 g, 7,0 mmol) tettünk, majd 130 ml dioxánt öntöttünk bele. Nitrogén

atmoszféra alatt kevertetni kezdtük. 10 perc múlva egy fecskendő segítségével 0,4 ml vizet adtunk hozzá, majd 90 °C-ra melegítettük. 12 óra elteltével a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot kloroformban felvettük, majd vizet adtunk hozzá. A fázisokat választótölcsérben szétválasztottuk. A vizes fázist még kétszer mostuk kloroformmal. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, majd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítottuk. A kloroformot lepároltuk. A maradék szilárd anyagot forró hexánnal szuszpendáltuk, majd egy 1 × 1 cm-es szilikagél oszlopra töltöttük. Az oszlopról ismételt hexános elúcióval lemostuk a tiszta termékünket. A hexánt bepárolva mint szintelen olajat kaptuk a termékünk izomerelegyét (1,65 g, 58 %).

(*Z*-izomer)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  3.12 (dt,  $J = 18.4, 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.63 (dt,  $J = 11.4, 7.1$  Hz, 1H, =CH), 6.77 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, =CH), 6.90-6.95 (m, 2H, Ar-H), 7.17-7.22 (m, 2H, Ar-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)\*:  $\delta$  30.6 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.8$  Hz,



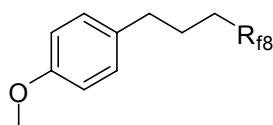
CH<sub>2</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 113.9 (CH), 116.4 (t, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 4.8 Hz, CH), 129.7 (CH), 134.9 (CH), 159.1 (C). \* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 1610, 1513, 1243, 1207, 1177, 1151, 1114 cm<sup>-1</sup>;

MS (EI, 70 eV) m/z (relatív intenzitás) 566 (M<sup>+</sup>, 88), 547 ([M-F]<sup>+</sup>, 24), 147 ([M-R<sub>f8</sub>]<sup>+</sup>, 100);

HRMS (EI, 70 eV) számított(C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>17</sub>O): 566,0538, mért: 566,0518.

### 6.2.2. 1-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundecil)-4-metoxibenzol (87)



87

Egy 250 ml-es gömblombikba **85**-t (1,41 g, 2,50 mmol) és 10 %-os Pd/C (0,14 g) mértünk be, majd 100 ml etanol és 100 ml etil-acetát elegyében szuszpendáltattuk. A lombikot szeptummal lezártuk, majd előbb nitrogénnel, majd hidrogénnel öblítettük át, majd az oldat fölé (egy lufiból) állandó hidrogénáramot vezetve az oldatot erősen kevertettük. A kevertetést 12 órán keresztül folytattuk, majd a lombikot ismételen nitrogénnel öblítettük. A reakcióelegyet celiten szűrtük, a celitet etil-acetáttal mostuk. A szűrletet bepárolása után kaptuk a tiszta terméket (1,39 g, 98 %).

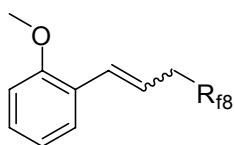
op: 36-37 °C;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.89-1.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.01-2.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.83-6.91 (m, 2H, Ar-H), 7.10-7.16 (m, 2H, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)\*: δ 22.1 (t, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 30.3 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 114.0 (CH), 129.3 (CH), 132.7 (C), 158.1 (C).\* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 2962, 1610, 1515, 1245, 1202, 1148, 1027, 664 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (EI, 70 eV) számított(C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>17</sub>O): 568,0695, mért: 568,0698.

### 6.2.3. 1-[(1E/Z)-4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundec-1-én-1-il]-2-metoxibenzol (84)



84

Egy 250 ml-es gömblombikba 2-metoxibenzaldehydet (**81**) (1,36 g, 10,0 mmol), és R<sub>f8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>I-ot (**83 a**) (9,0 g, 10,8 mmol), és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (2,0 g, 14,0 mmol) mértünk be, majd 200 ml dioxánban szuszpendáltuk. Nitrogén atmoszféra alatt kevertetni kezdtük. 10 perc múlva egy

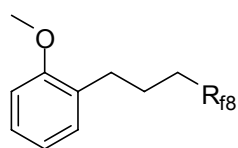
fecskendő segítségével 0,8 ml vizet adtunk bele, majd 90 °C-ra melegítjük. 12 óra elteltével a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot kloroformban felvettük, majd vizet adtunk hozzá. A fázisokat választótölcsérben szétválasztottuk. A vizes fázist még kétszer mostuk kloroformmal. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, majd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk. A kloroformot rotációs bepárlón lepároltuk. A maradék szilárd anyagot forró hexánnal szuszpendáltuk, majd egy 5 × 5 cm-es szilikagél oszlopra töltöttük. Az oszlopról ismételt hexános elúcióval lemostuk a tiszta termékünket. A hexánt lepárolva a termékünk izomerelegyét, mint szintelen olajat kaptuk (5,124 g, 91 %).

(Z-izomer) <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3.05 (dt, *J* = 18.6, 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.81 (dt, *J* = 11.4, 7.1 Hz, 1H, =CH), 6.89 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, =CH), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.95-7.01 (m, 1H, Ar-H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.28-7.34 (m, 1H, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)\*: δ 30.8 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 22.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 110.7 (CH), 118.1 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 4.2 Hz, CH), 120.3 (CH), 124.8 (C), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 131.5 (CH), 157.1 (C). \* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 1601, 1491, 1467, 1206, 1151, 754 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitások) 566 (M<sup>+</sup>, 96), 547 ([M-F]<sup>+</sup>, 16), 147 ([M-R<sub>f8</sub>]<sup>+</sup>, 100); HRMS (EI, 70 eV) számolt(C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>17</sub>O): 566,0538, mért: 566,0523.

#### 6.2.4. 1-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundecil)-2-metoxibenzol (86)



**86**

Egy 500 ml-es gömblombikba **84**-t (2,83 g, 5,0 mmol) és 10% Pd/C (0,28 g) tettünk, majd 200 ml etanol és 200 ml etil-acetát elegyében szuszpendáltattuk. A lombikot szeptummal lezártuk, majd előbb nitrogénnel, majd hidrogénnel öblítettük át, majd az oldat fölé (egy lufiból) állandó hidrogénáramot vezetve az oldatot erősen kevertettük. A kevertetést 12 órán keresztül folytattuk, majd a lombikot ismételten nitrogénnel öblítettük. A reakcióelegyet celiten szűrtük, a celitet etil-acetáttal mostuk. A szűrletet bepárolása után kapjuk a tiszta terméket **86** (2,75 g, 97 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.89-2.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.05-2.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.91-6.96 (m, 1H, Ar-H), 7.16 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.22-7.28 (m, 1H, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100

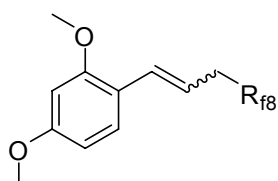
MHz)\*:  $\delta$  20.4 (t,  $^3J_{C-F} = 3.4$  Hz, CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (t,  $^2J_{C-F} = 21.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 110.3 (CH), 120.5 (CH), 127.6 (CH), 129.2 (C), 129.9 (CH), 157.5 (C). \* a CF szenek nincsenek felsorolva

IR (KBr) 2950, 1603, 1496, 1468, 1245, 1146, 1032, 753, 658 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitások): 568 (M<sup>+</sup>, 47), 549 ([M-F]<sup>+</sup>, 11), 121 ([M-R<sub>18</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100)

HRMS (EI, 70 eV) számolt(C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>17</sub>O): 568,0695, mért: 568,0710.

### 6.2.5. 1-[(1*E/Z*)-4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundec-1-én-1-il]-2,4-dimetoxibenzol (**89**)



**89**

Egy 250 ml-es gömblombikba 2,4-dimetoxibenzaldehydet (**88**) (0,83 g, 5,0 mmol), R<sub>18</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>I-ot (**83 a**) (6,27 g, 7,50 mmol), és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (1,03 g, 7,5 mmol) mértünk, majd 130 ml dioxánban szuszpendáltattuk. Nitrogén atmoszféra alatt kevertetni kezdtük. 10 perc múlva egy fecskendő segítségével 0,4 ml vizet adtunk bele, majd 90 °C-ra melegítjük. 12 óra elteltével a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot kloroformban felvettük, majd vizet adtunk hozzá. A fázisokat választótölcsérben szétválasztottuk. A vizes fázist még kétszer mostuk kloroformmal. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, majd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk. A kloroformot lepároltuk. A maradék szilárd anyagot forró hexánnal szuszpendáltuk, majd egy 5 × 5 cm-es szilikagél oszlopra töltöttük. Az oszlopról ismételt hexános elúcióval lemostuk a termékünket. A hexánt lepárolva **89** termékünk izomerelegyét, mint színtelen olajat kaptuk (2,74 g, 92 %).

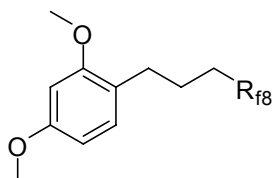
(*Z*-izomer) <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  3.04 (dt,  $J = 18.9, 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.72 (dt,  $J = 11.3, 7.2$  Hz, 1H, =CH), 6.44-6.53 (m, 2H, Ar-H), 6.81 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H, =CH), 7.09 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)\*:  $\delta$  30.8 (t,  $^2J_{C-F} = 22.6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 98.6 (CH), 104.0 (CH), 116.9 (t,  $^3J_{C-F} = 4.5$  Hz, CH), 117.6 (C) 129.9 (CH), 131.0 (CH), 158.2 (C), 160.7 (C). \* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 1613, 1506, 1468, 1210, 1152, 1038 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 596 (M<sup>+</sup>, 58), 577 ([M-F]<sup>+</sup>, 14), 177 ([M-R<sub>18</sub>]<sup>+</sup>, 50), 151 ([M-R<sub>18</sub>-CH=CH]<sup>+</sup>, 100).

HRMS (EI, 70 eV) számított:(C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>17</sub>O<sub>2</sub>): 596,0644, mért: 596,0633.

### 6.2.6. 1-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundecil)-2,4-dimetoxibenzol (90)



90

Egy 250 ml-es gömblombikba 6.2.5-t (1,79 g, 3,0 mmol) és 10 %-os Pd/C (0,18 g) tettünk, majd 100 ml etanol és 50 ml etil-acetát elegyében szuszpendáltuk. A lombikot szeptummal lezártuk, majd előbb nitrogénnel, majd hidrogénnel öblítettük át, majd az oldat fölé (egy lufiból) állandó hidrogénáramot vezetve az oldatot erősen kevertettük. A kevertetést 12 órán keresztül folytattuk, majd a lombikot ismételen nitrogénnel öblítettük. A reakcióelegyet celiten szűrtük, a celitet etil-acetáttal mostuk. A szűrletet bepárolása után kaptuk a tiszta terméket (1,76 g, 98 %).

op: 28-30 °C;

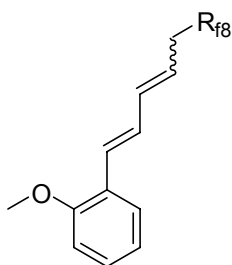
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.84-1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.01-2.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 6.46 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)\*: δ 20.6 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 22.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 98.6 (CH), 103.9 (CH), 121.5 (C), 130.1 (CH), 158.4 (C), 159.6 (C). \* A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 2962, 1512, 1245, 1202, 1148, 1115, 1027, 664 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 598 (M<sup>+</sup>, 52), 579 ([M-F]<sup>+</sup>, 21), 151 ([M-R<sub>F8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 121 ([M-R<sub>F8</sub>-58]<sup>+</sup>, 22).

HRMS (EI, 70 eV) számított(C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>17</sub>O<sub>2</sub>): 598,0801, mért: 598,0829.

### 6.2.7. 1-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-heptadekafluortrideka-1,3-dién)-1-il-2-metoxibenzol (92)



92

Egy 1 literes gömblombikba 2-metoxifahéjaldehydet (91) (3,24 g, 20,0 mmol), és R<sub>F8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>I-ot (83 a) (20,9 g, 25,0 mmol), és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (5,52 g, 40,0 mmol) tettünk, majd 130 ml dioxánban szuszpendáltuk. Nitrogén atmoszféra alatt kevertetni kezdtük. 10 perc múlva egy fecskendő segítségével 5 ml vizet adtunk bele, majd 90 °C-ra melegítjük.

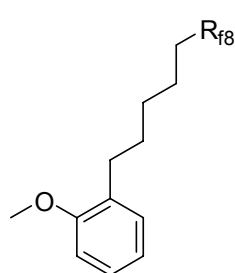
12 óra elteltével a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot kloroformban felvettük, majd vizet adtunk hozzá. A fázisokat választótölcsérben szétválasztottuk. A vizes fázist még kétszer mostuk kloroformmal. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, majd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk. A kloroformot lepároltuk. A maradék szilárd anyagot forró hexánnal szuszpendáltuk, majd egy 6 × 6 cm-es szilikagél oszlopra töltöttük. Az oszlopról ismételt hexános elúcióval lemostuk a termékünket. A hexánt lepárolva a **92** termékünk izomerelegyét, mint színtelen olajat kaptuk (10,25 g, 86 %).

(*E,Z*-isomer) <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3.12 (dt, *J* = 18.6, 8.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.50 (dt, *J* = 10.6, 7.6 Hz, 1H, =CH), 6.51-6.59 (m, 1H, =CH), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.95-7.01 (m, 1H, Ar-H), 7.02-7.06 (m, 2H, =CH), 7.25-7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)\*: δ 30.1 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 110.9 (CH), 116.0 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 4.1 Hz, CH), 120.7 (CH), 123.3 (CH), 125.9 (C), 127.0 (CH), 129.2 (CH), 130.7 (CH), 135.7(C), 157.2 (C). \* A CF szenek nincsenek feltüntetve  
IR (KBr) 2967, 2835, 1597, 1491, 1251, 1202, 1148, 752, 657 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 592 (M<sup>+</sup>, 94), 573 ([M-F]<sup>+</sup>, 10), 173 ([M-R<sub>f8</sub>]<sup>+</sup>, 40), 159 ([M-R<sub>f8</sub>-CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 144 ([173-29]<sup>+</sup>, 13).

HRMS (EI, 70 eV) számolt(C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>17</sub>O): 592,0695, mért: 592,0672.

### 6.2.8. 1-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-heptadekafluortridecil)-2-metoxibenzol (**93**)



**93**

Egy 1 literes kisreaktorba **92**-t (9,50 g, 16,00 mmol) és 10 %-os Pd/C (0,95 g) mértünk, majd 300 ml etanolt és 200 ml etil-acetátot öntöttünk bele. Az autoklávot lezárás után előbb nitrogénnel, majd hidrogénnel öblítettük át. A H<sub>2</sub> gáz nyomását 5 bárra állítottuk és ezen a nyomáson kevertettük 12 órán keresztül, majd az autoklávot óvatosan ismétellen nitrogénnel öblítettük. A reakcióelegyet celiten szűrtük, a celitet etil-acetáttal mostuk. A szűrletet bepároltuk, a maradékot rövidutas, vákuum

desztillációval tisztítottuk (9,05 g, 95 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.40-1.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.59-1.72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.98-2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.61-2.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar-H),

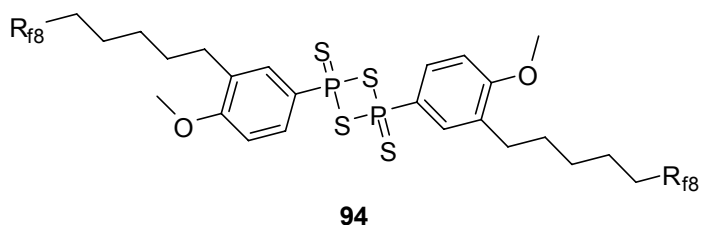
6.88-6.93 (m, 1H, Ar-H), 7.13 (dd,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.17-7.23 (m, 1H, Ar-H).  
 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)\*: 19.9 (t,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 110.2 (CH), 120.4 (CH), 127.0 (CH), 129.8 (CH), 130.6 (C), 157.4 (C). \* A CF szenek nincsenek feltüntetve.

IR (KBr) 2949, 2913, 2853, 1497, 1471, 1245, 1209, 1146, 1038, 755, 659  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relativ intenzitás) 596 ( $\text{M}^+$ , 37), 577 ( $[\text{M-F}]^+$ , 10), 122 ( $[\text{M-R}_{18}-(\text{CH}_2)_4]^+$ , 100), 91 ( $[\text{122-30}]^+$ , 31).

HRMS (EI, 70 eV) számolt ( $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_{17}\text{O}$ ): 596,1008, kapott: 596,1007.

### 6.2.9. 2,4-bisz[3-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-heptadekafluortridecil)-4-metoxifenil]-1,3,2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ -ditiadifoszfetán-2,4-dition (94)



Egy 50 ml-es gömblombikba **93** számú vegyületet (8,94 g, 15,00 mmol), foszforpentaszulfidot (**70**) (0,34 g, 1,5 mmol) mértünk, és 10 ml vízmentes *o*-diklórbenzolt öntöttünk

hozzá  $\text{N}_2$  atmoszféra alatt. 150-170  $^\circ\text{C}$ -n kevertettük, míg teljesen tiszta oldatot kaptunk (kb 2 óra), majd a kevertetést 2 órán keresztül folytattuk. A reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, majd a kivált anyagot szűrtük,  $\text{CaH}_2$ -ről desztillált hexánnal mostuk, vákuum alatt szárítottuk. Így kaptuk a halványsárga tiszta termékünket (0,94 g, 45 %).

op.: 117-119  $^\circ\text{C}$ .

A szűrletet bepároltuk, a maradékot rövidutas, csökkentett nyomású desztillációval tisztítottuk, így visszanyertük a kiindulási **93** maradékát (6,71 g, 82 %).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{THF-d}_8$ , 400 MHz, 3mM): 1.43-1.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $\delta$  1.60-1.70 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.10-2.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64-2.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.99 (dd,  $J_{\text{H-H}}=8.4$  Hz,  $J_{\text{H-P}}=3.6$ , 1H, Ar-H), 7.76 (dd,  $J_{\text{H-H}}=1.9$  Hz,  $J_{\text{H-P}}=15.1$ , 1H, Ar-H), 8.73 (ddd,  $J_{\text{H-H}}=8.4$ ,  $J_{\text{H-H}}=1.9$  Hz,  $J_{\text{H-P}}=14.9$ , 1H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{THF-d}_8$ , 100 MHz, HSQC/HMQC)\*:  $\delta$  21.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 110.4 (CH), 130.7, (d,  $J_{\text{C-P}} = 28.5$  Hz, CH) 131.2 (C), 132.4 (CH), 161.4 (C).  $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{THF-d}_8$ , 376MHz): -81.4 (t,  $J = 10.0$  Hz, 3F), -114.7 (m, 2F), -122.3 (m, 2F), -122.4 (m, 4F), -123.3 (m, 2F), -124.0 (m,

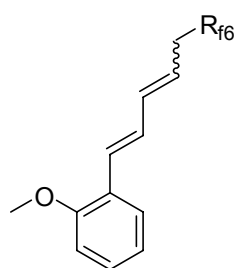
2F), -126.7 (m, 2F).  $^{31}\text{P}$ -NMR (THF- $d_8$ , 30°C, 162 MHz): 79.4 (t,  $J_{\text{H-P}} = 15.0$  Hz, 1P). \*A CF szenek nincsenek feltüntetve.

IR (KBr) 2937, 2859, 2853, 1588, 1489, 1255, 1203, 1150, 1111, 1032, 818, 681, 624  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 690 ( $[\text{M}/2]^+$ , 100), 627 ( $\{[\text{M}/2]\text{-PS}\}^+$ , 76), 215 ( $\{[\text{M}/2]\text{-R}_{f8}\text{-(CH}_2)_5\}^+$ , 41), 152 ( $[\text{215-PS}]^+$ , 17).

HRMS (EI, 70 eV) monomer számított ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_{17}\text{OPS}_2$ ): 690,0109, mért: 690,0136; (monomer-PS) számított ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_{17}\text{OS}$ ): 627,0650, mért: 627,0642.

### 6.2.10. 1-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11,-tridekafluorundeka-1,3-dién)-1-il-2-metoxibenzol (124)

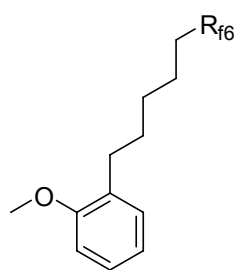


124

Egy 1 literes gömblombikba 2-metoxifahéjaldehydet (**91**) (3,24 g, 20,0 mmol), és  $\text{R}_{f6}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{I}$ -ot (**83 b**) (18,40 g, 25,0 mmol) és  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -ot (5,52 g, 40,0 mmol) mértünk, majd 520 ml dioxánt öntöttünk bele. Nitrogén atmoszféra alatt kevertetni kezdtük. 10 perc múlva egy fecskendő segítségével 4 ml vizet adtunk bele, majd 90 °C-ra melegítjük. 12 óra elteltével a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot kloroformban felvettük, majd vizet adtunk hozzá. A fázisokat választótölcsérben szétválasztottuk. A vizes fázist még kétszer mostuk kloroformmal. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, majd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítottuk. A kloroformot lepároltuk. A maradék szilárd anyagot forró hexánnal szuszpendáltuk, majd egy 6 × 6 cm-es szilikagél oszlopra töltöttük. Az oszlopról ismételt hexános elúcióval lemostuk a tiszta termékünket. A hexánt bepárolva a termékünk izomerelegyét, mint színtelen olajat kaptuk (8,50 g, 86 %).

(*E,Z*-isomer)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  3.09 (dt,  $J = 18.6, 7.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.50 (m, 1H), 6.44-6.58 (m, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 3H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.48 (m, 1H).

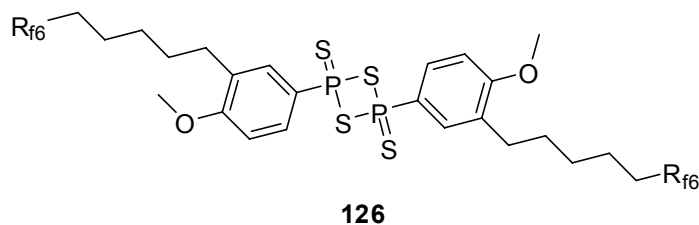
### 6.2.11. 1-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluordecil)-2-metoxibenzol (125)



125

Egy 250 ml-es gömblobbikba **124**-t (8,50 g, 17,27 mmol) és 10 %-osPd/C (0,85 g) tettünk, majd 100 ml etanolt és 100 ml etil-acetátot öntöttünk bele. A lombikot szeptummal lezártuk, majd előbb nitrogénnel, majd hidrogénnel öblítettük át, majd az oldat fölé (egy lufiból) állandó hidrogénáramot vezetve az oldatot erősen kevertettük. A kevertetést 12 órán keresztül folytattuk, majd a lombikot ismételen nitrogénnel öblítettük. A reakcióelegyet celiten szűrtük, a celitet etil-acetáttal mostuk. A szűrletet bepárolása után kaptuk a tiszta terméket (7,92 g, 92 %), a színtelen olajat. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  1.43-1.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.56-1.72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.92-2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.59-2.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.83-6.93 (m, 2H, Ar-H), 7.10-7.15 (m, 2H, Ar-H).

### 6.2.12. 2,4-bisz[3-(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluorundecil)-4-metoxifenil]-1,3,2 $\lambda$ <sup>5</sup>,4 $\lambda$ <sup>5</sup>-ditiadifoszfetán-2,4-dition



126

Egy 25 ml-es gömblobbikot megtöltöttünk **125** számú vegyülettel (14,88 g, 30,00 mmol), foszforpentaszulfiddal (**70**) (1,14 g, 5,00 mmol), és 15 ml vízmentes *o*-diklórbenzollal N<sub>2</sub> atmoszféra alatt. 150-170 °C-n kevertettük, míg teljesen tiszta oldatot kaptunk (kb 2 óra), majd a kevertetést 2 órán keresztül folytattuk. A reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, majd a kivált anyagot szűrtük, CaH<sub>2</sub>-ről desztillált hexánnal mostuk, vákuum alatt szárítottuk. Így kaptuk a halványsárga tiszta termékünket (2,71 g, 46 %).

op.: 98-100 °C.

A szűrletet bepároltuk, majd egy 6 × 6 cm-es szilikagél oszlopra töltöttük. Az oszlopról ismételt hexános elúcióval lemostuk a tiszta termékünket. A hexánt bepárolva a visszakaptuk a maradék **125** *ortho*-diklórbenzolos oldatát, ami további tisztítás nélkül a következő szintézisben felhasználható.



<sup>1</sup>H-NMR (THF-d<sub>8</sub>, 400 MHz, 8mM): δ 1.44-1.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.61-1.70 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.10-2.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.67 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.98 (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 8.4 Hz, *J*<sub>H-P</sub> = 3.2, 1H, Ar-H), 7.76 (dd, *J*<sub>H-P</sub> = 15.2, *J*<sub>H-H</sub> = 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.81 (dd, *J*<sub>H-P</sub> = 15.2, *J*<sub>H-H</sub> = 8.4, 1H, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (THF-d<sub>8</sub>, 100 MHz, HSQC/HMQC)\*: δ 20.5 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 109.2 (CH), 129.8, (CH), 131.7 (C), 133.7 (CH), 160.5 (C). <sup>31</sup>P-NMR (THF-d<sub>8</sub>, 30°C, 162 MHz) 79.6 (t, *J*<sub>H-P</sub> = 15.0 Hz, 1P).

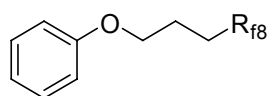
\* A CF szenek nincsenek feltüntetve.

IR (KBr) 2938, 1590, 1492, 1255, 1195, 1145, 1109, 1033, 819, 696, 681, 624 cm<sup>-1</sup>;

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 590 ([M/2]<sup>+</sup>, 100), 527 ({[M/2]-PS}<sup>+</sup>, 76), 215 ({[M/2]-R<sub>f6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>}<sup>+</sup>, 52), 152 ([215-PS]<sup>+</sup>, 21);

HRMS (EI, 70 eV) monomer számított (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>13</sub>OPS<sub>2</sub>): 590,0173, mért: 590,0188.

### 6.2.13. (4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadekafluorundeciloxi)benzol (105)



**105**

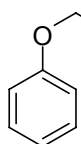
Egy 100 ml-es gömblombikba nitrogén atmoszféra alatt **102** allil-fenil-étert (0,67 g, 5,00 mmol), **103** perfluoroktil-jodidot (4,10 g, 7,50 mmol) és 60 ml ciklohexánt tettünk. Palládium(0) tetrakisztrifenilfoszfánt (0,58 g, 0,50 mmol) adtunk hozzá, majd a reakció elegyet 85 °C-n kevertettük, és <sup>1</sup>H-NMR-rel követtük nyomon. A kettős kötés jelének eltűnése után a reakcióelegyet szilikán szűrtük és bepároltuk. A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 2.62-2.98 (m, 1H), 3.03-3.6 (m, 1H), 4.14-4.34 (m, 2H), 4.53 (p, *J* = 5.6 Hz), 6.88-7.06 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.27-7.36 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Egy 100 ml-es gömblombikba lítium-alumínium-hidridet (0,38 g, 10,0 mmol) mértünk majd 20 ml éterben szuszpendáltattuk. Erős kevertetés közben hozzácepegtettük a 20 ml éterben oldott előző **104** nyerstermékünket (1,36 g, 2,00 mmol). Két óra után 0,4 ml vizet adtunk hozzá óvatosan, majd félóra kevertetés után 0,4 ml NaOH 15 %-os vizes oldatát csepegtettük hozzá óvatosan. Negyedóra kevertetés után további 1,2 ml vizet csepegtettünk hozzá. A kapott szuszpenziót fél óra kevertetés után celiten szűrtük. A szűrletet bepároltuk, oszlopkromatográfiával tisztítottuk, így kaptuk a tiszta terméket, mint fehér kristályt (0,50 g, 45 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.98-2.10 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 2H), 3.95 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.76-6.92 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.16-7.25 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

#### 6.2.14. 5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12-heptadekafluordodeciloxybenzol (108)



**108**

Egy 100 ml-es gömblombikba fenolt (**107**) (0,66 g, 7.01 mmol) és kálium-karbonátot (2,90 g, 21.0 mmol) mértünk, majd és 50 ml vízmentes DMF-et öntöttünk hozzá, majd a rendszert  $\text{N}_2$  gázzal öblítettük.  $70^\circ\text{C}$ -ra melegítettük, majd erős kevertetés mellett  $5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12$ -heptadekafluordodecyl-bromidot<sup>141,143</sup> [ $1\text{H},1\text{H},2\text{H},2\text{H},3\text{H},3\text{H},4\text{H},4\text{H}$ -perfluordodecylbromidot] (**106**) (3,61 g, 6,50 mmol) adtunk hozzá. 12 óra reakcióidő után hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, majd telített sós vizet adtunk hozzá, és éterrel háromszor mostuk. Az egyesített éteres fázist telített sós vízzel háromszor, majd  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  oldattal kétszer mostuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítottuk. Az oldószert lepárolva kaptuk a terméket (2.63 g, 4.63 mmol, 71%).

op.:  $62-63^\circ\text{C}$ .

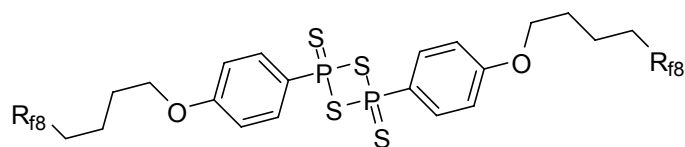
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.70-1.90 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2$ ) 1.91-2.22 (m, 2H,  $\text{CF}_2\text{CH}_2$ ), 3.92 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.78-6.92 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.21 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)\*:  $\delta$  17.5, 28.9, 30.8 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 22$  Hz), 67.2, 114.6, 121.0, 129.6, 159.0. \* A CF szenek nincsenek feltüntetve.

IR (KBr) 2884, 1604, 1586, 1502, 1478, 1465, 1384, 1372, 1346, 1327, 1151, 1082, 1071, 1038, 1014, 954, 753, 694, 656  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 568 ( $\text{M}^+$ , 1), 94 ( $\text{PhOH}^+$ , 100).

Elem anal számolt ( $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_{17}\text{O}$ ): C, 38,04; H, 2,31. Mért: C 38,09; H 2,26.

**6.2.15. 2,4-bisz[4-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12-heptadekafluordodeciloxi)fenil]-1,3,2λ<sup>5</sup>,4λ<sup>5</sup>-ditiadifoszfetán-2,4-dition (109)**



**109**

Egy 10 ml-es gömblombikba **108**-at (2,27 g, 4,00 mmol) és foszforpentaszulfidot (**70**) (0,09 g, 0,4 mmol) mértünk be, majd 4 ml

vízmentes *orto*-diklórbenzolban szuszpendáltattuk N<sub>2</sub> atmoszféra alatt. 170 °C-n kevertettük, míg teljesen tiszta oldatot kaptunk (kb 1 óra), majd a kevertetést 3 órán keresztül folytattuk. Hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, majd a kivált anyagot szűrtük, CaH<sub>2</sub>-ről desztillált hexánnal mostuk, vákuum alatt szárítottuk. Így kaptuk a halványsárga tiszta termékünket (0,264 g, 51 %).

op.: 146-148 °C boml.

A szűrletet bepároltuk, majd egy 2 × 6 cm-es szilikagél oszlopra töltöttük. Az oszlopról ismételt hexános elúcióval lemostuk a tiszta termékünket. A hexánt bepárolva a visszakaptuk a maradék **108** *orto*-diklórbenzolos oldatát, ami további tisztítás nélkül a következő szintézisben felhasználható.

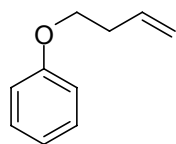
<sup>1</sup>H-NMR (THF-d<sub>8</sub>, 200 MHz): δ 1.70-2.04 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 2.12-2.48 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 4.20 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>), 7.20 (dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 4H, *m*-PC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,48 (dd, *J* = 16.7, 8.7 Hz, 4H, *o*-PC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)\*: δ 18.2, 29.5, 31.3 (t, *J* = 21.7 Hz), 55.1, 115.6 (d, *J* = 18.8 Hz), 135.6, (d, *J* = 17.2), 164.4. <sup>31</sup>P-NMR (THF-d<sub>8</sub>, 81 MHz): 16.7. \*A CF szenek nincsenek feltüntetve.

IR (KBr) 2958, 1592, 1562, 1498, 1471, 1409, 1371, 1310, 1295, 1259, 1096, 956, 829, 701, 644, 566 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 662 ([M/2]<sup>+</sup>, 95), 599 ({[M/2]-PS}<sup>+</sup>, 7), 125 (100), 63 (PS<sup>+</sup>, 36).

HRMS (EI, 70 eV) monomer számított (C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>17</sub>OPS<sub>2</sub>): 661,9796, mért: 661,9813.

### 6.2.16. (But-3-én-1-iloxi)benzol (116)

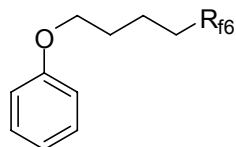


116

Egy 100 ml-es gömblombikba fenolt (**107**) (3,01 g, 32,0 mmol) mértünk be, és 50ml vízmentes etanolt adtunk hozzá nitrogén atmoszféra alatt. Erős kevertetés mellett fém nátriumot (0,69 g, 30,0 mmol) adtunk hozzá kis részletekben. Miután a nátrium teljesen feloldódott, but-3-én-1-il-bromidot (**115**) (4,05 g, 30,0 mmol) adtunk bele, és az oldatot 80 °C-n kevertettük. 12 óra elteltével az oldat még mindig bázikus volt, ezért újra but-3-én-1-il-bromidot (**115**) (2,02 g, 15,0 mmol) adtunk bele. 12 óra elteltével a reakció pH-ja semlegesre változott. Az oldószert lepároltuk, a maradékhoz 40 ml sós vizet és 40 ml étert adtunk. A fázisokat választótölcsérben szétválasztottuk. A vizes fázist még kétszer mostuk éterrel. Az egyesített szerves fázisokat Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-tal telített vízzel, majd desztillált vízzel mostuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, bepároltuk, így kaptuk a tiszta termékünket, mint egy színtelen olajat<sup>148</sup> (1,05 g, 24%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  2.44 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.90 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 4.98-5.12 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.74-5.83 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.78-6.83 (m, 3H, Ar-H), 7.17 (t,  $J = 8$  Hz, 2H, Ar-H).

### 6.2.17. 5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafluordeciloxibenzol (118)



118

Egy 25 ml-es Schlenk-edénybe nitrogén atmoszféra alatt **116**-ot (2,96 g, 20,0 mmol), perfluorhexil-jodidot (**111**) (9,81 g, 22,0 mmol) és AIBN-t (0,13 g, 0,80 mmol) tettünk. Az így kapott elegyet gázmentesítettük kifagyasztásos technikával egymás után háromszor. A reakció elegyet 85 °C-n kevertettük, és <sup>1</sup>H-NMR-rel követtük nyomon. A kettős kötés jelének eltűnése után a reakcióelegyet bepároltuk. Az így kapott nyers terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

Egy 250 ml-es gömblombikba lítium-alumínium-hidridet (3,04 g, 80,0 mmol) mértünk be, majd 80 ml éterben szuszpendáltattuk. Erős kevertetés közben hozzácsepegtettük a 40 ml éterben oldott **117**-et. Két óra után 3 ml vizet adtunk hozzá óvatosan, majd félóra kevertetés után 3 ml NaOH 15 %-os vizes oldatát csepegtettük hozzá óvatosan. Negyedóra kevertetés után 9 ml vizet csepegtettünk hozzá. A kapott szuszpenziót fél óra kevertetés után celiten szűrtük. A szűrletet bepároltuk, 40 ml metanolból átkristályosítottuk, így kaptuk a tiszta terméket, mint fehér kristályt (3,00 g, 32 % a kitermelés mind a két lépésre vonatkozik).

Op.: 44-45 °C

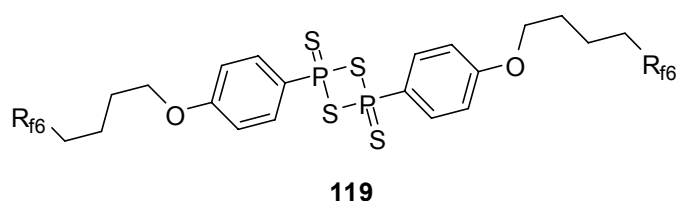
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.70-1.90 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>) 1.90-2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 3.91 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.77-6.92 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.21 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)\*: δ 17.5, 28.9, 30.8 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 22 Hz), 67.2, 114.6, 121.0, 129.6, 159.0; \* A CF szenek nincsenek feltüntetve.

IR (KBr) 2958, 2881, 1602, 1587, 1499, 1477, 1386, 1367, 1144, 1083, 1041, 1011, 753, 692 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relativ intenzitás) 468 (M<sup>+</sup>, 1), 94 (PhOH<sup>+</sup>, 100).

Elem anal számított (C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>17</sub>O): C, 41,04; H, 2,80. Mért: C 41,12; H 2,78.

### 6.2.18. 2,4-bisz[4-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafluordeciloxi)fenil]-1,3,2λ<sup>5</sup>,4λ<sup>5</sup>-ditiadifoszfetán-2,4-dition (119)



Egy 25 ml-es gömblombikba **118** fluoros étert (5,62 g, 12,0 mmol), foszforpentaszulfidot (**70**) (0,45 g, 2,0 mmol) mértünk be, majd 8 ml

vízmentes *orto*-diklórbenzolban N<sub>2</sub> atmoszféra alatt szuszpendáltattuk. 170 °C-n kevertettük, míg teljesen tiszta oldatot kaptunk (kb 1 óra), majd a kevertetést 3 órán keresztül folytattuk. Hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, majd a kivált anyagot szűrtük, CaH<sub>2</sub>-ről desztillált hexánnal mostuk, vákuum alatt szárítottuk. Így kaptuk a halványsárga tiszta termékünket (0,871 g, 39 %).

op.: 184 °C.

A szűrletet bepároltuk, majd egy 2 × 6 cm-es szilikagél oszlopra töltöttük. Az oszlopról ismételt hexános elúcióval lemostuk a tiszta termékünket. A hexánt bepárolva a visszakaptuk a maradék **118** *orto*-diklórbenzolos oldatát, ami további tisztítás nélkül a következő szintézisben felhasználható.

<sup>1</sup>H-NMR (THF-d<sub>8</sub>, 200 MHz): δ 1.70-2.02 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 2.11-2.49 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 4.19 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>), 7.20 (dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 4H, *m*-PC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,47 (dd, *J* = 16.8, 8.7 Hz, 4H, *o*-PC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)\*: δ 18.2, 29.4, 31.3 (t, *J* = 21.7 Hz), 55.3, 115.6 (d, *J* = 18.8 Hz), 135.7, (d, *J* = 17.2), 164.6. <sup>31</sup>P-NMR (THF-d<sub>8</sub>, 81 MHz): δ 16.7. \*A CF szenek nincsenek feltüntetve

IR (KBr) 2958, 1591, 1497, 1471, 1409, 1367, 1311, 1295, 1261, 1184, 1144, 1097, 829, 698, 645, 567  $\text{cm}^{-1}$ .

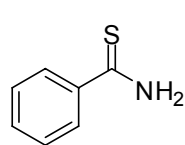
MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 562 ( $[\text{M}/2]^+$ , 100), 499 ( $\{[\text{M}/2]\text{-PS}\}^+$ , 10), 125 (90), 63 ( $\text{PS}^+$ , 67).

HRMS (EI, 70 eV) monomer számított ( $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_{13}\text{OPS}_2$ ): 561,9860, mért: 561,9868.

## 6.2.19. A fluoros Lawesson-reagens általános használata a termikus tionálási reakciókban

Egy Schlenk-edénybe argon atmoszféra alatt a megfelelő (**94**, **109** illetve **119**) fluoros Lawesson-reagenst és a megfelelő oxovegyületet mértünk be, majd 4 ml vízmentes THF-et adtunk hozzá. A reakciót 50 °C-n kevertettük, és VRK-s módszerrel követtük nyomon. Miután a reakció lejátszódott 2 g alumínium oxidot (Brockmann II, neutrális) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet szárazra pároltuk. Az így kapott szilárd port egy megfelelően kondicionált  $f$ -SPE oszlop tetejére töltöttük, majd 10 ml metanol-víz 8/2 elegyével mostuk, melyet bepárolva kaptuk a tiszta terméket.

### 6.2.19.1. Tiobenzamid<sup>149</sup> (**96 a**)



**96 a**

Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
<b>94</b>	1,5	97
<b>109</b>	4	94
<b>119</b>	4	92

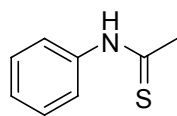
kiindulási oxovegyület: **95 a**

<sup>1</sup>H-NMR  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7.55-7.35 (m, 3H, Ar-H), 7.86 (m, 2H, Ar-H).

IR (KBr) 3363, 3285, 3161, 1623, 1450, 1400, 1325, 1280, 887, 774, 708, 688, 637, 568  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 137 ( $\text{M}^+$ , 100), 121 ( $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ , 35), 104 ( $[\text{M}-\text{SH}]^+$ , 54).

### 6.2.19.2. Tioacetanilid<sup>149</sup> (96 c)



**96 c**

Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
<b>94</b>	4	95
<b>119</b>	6	97

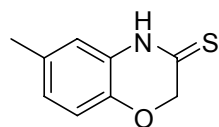
kiindulási oxovegyület: **95 c**

Izomerelegy: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 2.49 (s, 2.3H, CH<sub>3</sub>), 2.70 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 7.12-7.29 (m, 2.6H, Ar-H), 7.32-7.45 (m, 3.9H, Ar-H), 7.62-7.68 (m, 1.7 H, Ar-H), 9.19 (br s, 0.9H, N-H), 9.95 (br s, 0.7H, N-H).

IR (KBr) 3167, 3118, 3001, 2967, 1593, 1537, 1494, 1448, 1368, 1151, 706 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 151 (M<sup>+</sup>, 100), 150 ([M-H]<sup>+</sup>, 71), 136 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 4), 118 ([M-SH]<sup>+</sup>, 31).

### 6.2.19.3. 6-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-tion (96 g)



**96 g**

Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
<b>94</b>	1	95

kiindulási oxovegyület: **95 g**

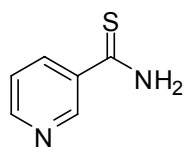
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.74 (m, 1H, Ar-H), 6.86 (m, 2H, Ar-H), 10.45 (br s, 1H, N-H). <sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 20.8 (CH<sub>3</sub>), 72.9 (CH<sub>2</sub>), 116.3 (CH), 116.8 (CH), 125.6 (C), 126.7 (CH), 132.7 (C), 143.3 (C), 191.7 (CS).

IR (KBr) 3185, 3133, 3031, 2918, 1557, 1509, 1392, 1274, 1231, 1138, 1106, 1009, 860, 808, 788, 644 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relatív intenzitás) 179 (M<sup>+</sup>, 100), 146 ([M-SH]<sup>+</sup>, 58), 134 ([M-CSH]<sup>+</sup>, 10).

HRMS (EI, 70 eV) számított 179,0405, mért: 179,0409.

#### 6.2.19.4. Piridin-3-karboxtioamid<sup>149</sup> (96 d)



Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
94	2	97

96 d

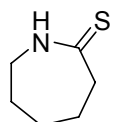
kiindulási oxovegyület: 95 d

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  7.4 (dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (dt,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H, Ar-H), 8.67 (dd,  $J = 4.8, 1.4$  Hz, 1H, Ar-H), 9.12 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, Ar-H), 9.20 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>).

IR (KBr) 3236, 3029, 2961, 2810, 1677, 1588, 1457, 1400, 1311, 1029, 913, 736, 700, 630 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 138 (M<sup>+</sup>, 100), 122 ([M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 12), 105 ([M-SH]<sup>+</sup>, 65), 78 (Pir<sup>+</sup>, 20).

#### 6.2.19.5. Azepán-2-tion<sup>149</sup> (96 f)



Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
94	2	96

96 f

kiindulási oxovegyület: 95 f

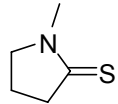
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  1.56-1.85 (m, 6H), 2.94-3.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.32-3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 9.05 (br s, 1H, N-H).

IR (KBr) 3182, 2936, 2927, 1560, 1440, 1409, 1369, 1348, 1333, 1315, 1261, 1175, 1114, 1070, 980, 779 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 129 (M<sup>+</sup>, 100), 114 ([M-NH]<sup>+</sup>, 45), 101 ([M-28]<sup>+</sup>, 49), 96 ([M-SH]<sup>+</sup>, 65), 41 (84), 39 (68), 58 (26), 71 (38), 68 (35).



### 6.2.19.6. *N*-Metilpirrolidin-2-tion<sup>150</sup> (96 e)

	Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
	94	2	88

96 e

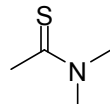
kiindulási oxovegyület: 95 e

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  1.96-2.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.24 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.72 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>),

IR (KBr) 2930, 2876, 1529, 1323, 1307, 1126, 1096 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 115 (M<sup>+</sup>, 100), 100 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 26), 82 ([M-SH]<sup>+</sup>, 48).

### 6.2.19.7. *N,N*-Dimetiltioacetamid<sup>151</sup> (96 b)

	Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
	94	1,5	73

96 b

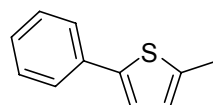
kiindulási oxovegyület: 95 e

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  2.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.29 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.48 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

IR (KBr) 2932, 1535, 1420, 1390, 1362, 1278, 1180, 1124, 1015, 864, 656 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 103 (M<sup>+</sup>, 100), 88 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 9), 70 ([M-SH]<sup>+</sup>, 27), 59 ([CH<sub>3</sub>CS]<sup>+</sup>, 36), 44 ([N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 30).

### 6.2.19.8. 2-Fenil-5-metiltiofén<sup>152</sup> (121 a)

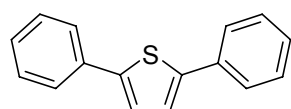
	Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
	1 ekv 119	4	88

121 a

kiindulási oxovegyület: 120 a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  2.50 (3H, s), 6.71 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H,  $\text{SC}_4\text{H}_2$ ), 7.09 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H,  $\text{SC}_4\text{H}_2$ ), 7.19-7.27 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

### 6.2.19.9. 2,5-Difeniltiofén<sup>111</sup> (121 b)



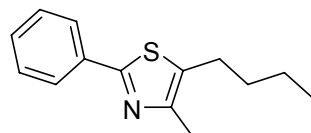
**121 b**

Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
1 ekv <b>119</b>	6	92

kiindulási oxovegyület: **120 b**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7.20-7.43, 7.55-7.66 (2m, 12H,  $2\text{C}_6\text{H}_5$  és  $\text{SC}_4\text{H}_2$ ).

### 6.2.19.10. 5-Butil-2-fenil-4-metil-1,3-tiazol (121 c)



**121 c**

Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
1,2 ekv <b>119</b>	6	48

kiindulási oxovegyület: **120 c**

A végtermék tisztítására oszlopkromatográfiát is alkalmazni kellett (hexán/etil-acetát 8/2  $R_f = 0.7$ )

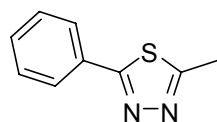
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.40 (hex,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.64 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{SC}_3\text{HNCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{SC}_3\text{HNCH}_2\text{CH}_2$ ), 7.34-7.42 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.86-7.91 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  13.9, 15.1, 22.3, 26.3, 33.9, 126.2, 128.9, 129.4, 132.9, 134.1, 148.7, 163.6.

IR (KBr) 2957, 2930, 2872, 2858, 1542, 1502, 1461, 1439, 1378, 1245, 1002, 994, 761, 720, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 231 ( $\text{M}^+$ , 100), 188 ( $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$ , 100), 121 ( $\text{PhCS}^+$ , 15), 104 ( $\text{PhCNH}^+$ , 27).

HRMS (EI, 70 eV) számított (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NS): 231,1082, mért: 231,1076.

### 6.2.19.11. 2-Fenil-5-metil-1,3,4-tiadiazol<sup>153</sup> (121 e)



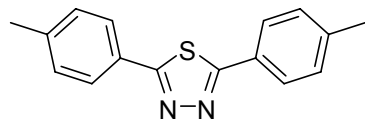
**121 e**

Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
1 ekv <b>119</b>	6	94

kiindulási oxovegyület: **120 e**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 2.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.39-7.59 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.09-7.94 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 11.2, 124.0, 126.8, 129.1, 131.6, 163.7, 165.0.

### 6.2.19.12. 2,5-Bisz(4-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol<sup>154</sup>



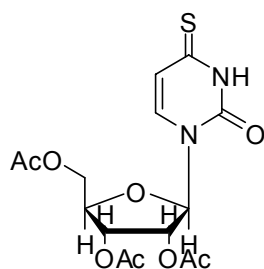
**121 f**

Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
0,5 ekv <b>119</b>	6	93

kiindulási oxovegyület: **120 f**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 2.44 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 21.6, 127.6, 127.9, 129.9, 141.6, 168.0.

### 6.2.19.13. 2',3',5'-Tri-*O*-acetyl-4-tiouridin<sup>155</sup> (123 a)



**123 a**

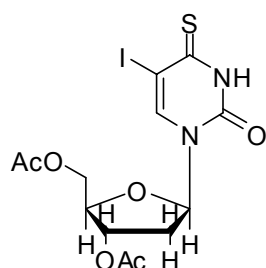
Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
1 ekv <b>119</b>	17	94

kiindulási oxovegyület: **122 a**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 2.14, 2.13, és 2.12 (3s, 9H,

3CH<sub>3</sub>CO), 4.33-4.46 (m, 3H, H-4', H-5'), 5.30-5.45 (m, 2H, H-2', H-3'), 5.99 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H-1'), 6.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 1H 10.42 (brs, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 20.5 (2CH<sub>3</sub>CO), 20.8 (CH<sub>3</sub>CO), 63.1 (C-5'), 70.0 (C-3'), 73.0 (C-4'), 80.1 (C-2'), 88.2 (C-1'), 114.0 (C-5), 133.8 (C-6), 147.7 (C-2), 169.8 (2CH<sub>3</sub>CO), 170.3 (CH<sub>3</sub>CO), 189.9 (C-4).

#### 6.2.19.14. 3',5'-Di-*O*-acetyl-5-iodo-4-thio-2'-deoxyuridin<sup>156</sup> (123 b)



**123 b**

Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
1 ekv <b>119</b>	4	56

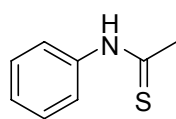
kiindulási oxovegyület: **122 b**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H CH<sub>3</sub>), 2.62 és 2.55 (2dd, *J* = 5.8, 2.0 Hz, 2H, H-2'), 4.37 (m, 3H, H-4' és H-5'), 5.23 (dt, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2H, H-3'), 6.24 (dd, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 1H, H-1'), 8.05 (s, 1H, H-6), 10.34 (brs, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 21.0 (COCH<sub>3</sub>), 21.3 (COCH<sub>3</sub>), 38.6 (C-2'), 63.9 (C-5'), 74.2 (C-3'), 82.9 (C-5), 83.1 (C-4'), 86.0 (C-1'), 140.0 (C-6), 147.7 (C-2), 170.3 (COCH<sub>3</sub>), 170.5 (COCH<sub>3</sub>), 188.3 (C-4).

#### 6.2.20. A fluoros Lawesson-reagens általános használata a mikrohullámú tionálási reakciókban

A megfelelő oxovegyületet és a fluoros Lawesson-reagenst kis dörzsmozsárban jól összekevertük és homogenizáltuk, majd pedig a mikrohullámú berendezés üvegedényébe töltöttük, amit aztán a reaktorban helyeztünk. Három perces 300 W-os futtatásokat alkalmaztunk, a reakció lejátszódását VRK-san ellenőriztük. A reakció lejátszódása után 2 g alumínium oxidot (Brockmann II, neutrális) adtunk hozzá, majd spatulával jól elkevertük. Az így kapott szilárd port egy megfelelően kondicionált *f*-SPE oszlop tetejére töltöttük, majd 10 ml metanol-víz 8/2 elegyével mostuk, melyet bepárolva kaptuk a tiszta terméket.

### 6.2.20.1. Tioacetanilid<sup>149</sup> (96 c)

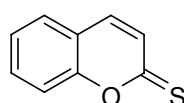


Alkalmazott LR	Reakcióidő (perc)	Kitermelés (%)
94	3	96

96 c

kiindulási oxovegyület: 95 c

### 6.2.20.2. Tiokumarin<sup>157</sup> (96 h)



Alkalmazott LR	Reakcióidő (perc)	Kitermelés (%)
94	3	85

96 h

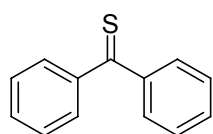
kiindulási oxovegyület: 95 h

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  7.22 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, =CH), 7.27-7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.45 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, =CH), 7.65-7.45 (m, 3H, Ar-H).

IR (KBr) 1607, 1552, 1415, 1252, 1206, 1194, 1127, 1094, 816, 764, 749, 592, 456 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 162 (M<sup>+</sup>, 90), 118 ([M-CS]<sup>+</sup>, 100), 90 (18), 89 (18).

### 6.2.20.3. Tiobenzofenon<sup>119</sup> (96 i)



Alkalmazott LR	Reakcióidő (perc)	Kitermelés (%)
94	3	66

96 i

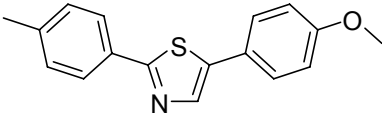
kiindulási oxovegyület: 95 i

Ebben az esetben CaH<sub>2</sub>-ről desztillált acetonnitrilrel eluáltuk az oszlopot. A terméktisztaság 80 %-os volt (20 % kiindulási anyag maradt) az NMR mérések alapján.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  7.34-7.44 (m, 4H, Ar-H), 7.52-7.61 (m, 2H, Ar-H), 7.69-7.75 (m, 4H, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz):  $\delta$  128.1, 129.7, 132.1, 147.4, 238.5 (CS).

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás): 198, (M<sup>+</sup>, 95), 165 ([M-SH]<sup>+</sup>, 100), 121 ([M-Ph]<sup>+</sup>, 90), 77 (Ph<sup>+</sup>, 38).

#### 6.2.20.4. 5-(4-Metoxifenil)-2-(*p*-tolil)thiazol<sup>158</sup> (121 d)

	Alkalmazott LR	Reakcióidő (perc)	Kitermelés (%)
<b>121 d</b>	1,22 ekv <b>119</b>	3	82

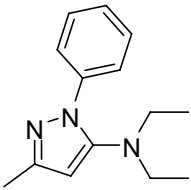
kiindulási oxovegyület: **120 d**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.89 (s, 1H, Tiazol-*H*). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 21.6, 55.5, 114.6, 124.2, 126.3, 128.1, 129.8, 131.3, 138.2, 138.8, 140.2, 159.8, 166.6.

#### 6.2.21. Általános eljárás a pirazolok előállítására a fluoros Lawesson-reagens alkalmazásával

Egy Schlenk-edénybe argon atmoszféra alatt az átalakítani kívánt **97** β-oxoamidot (0,1 mmol) és **98** fenilhidrazin hidrokloridot (16 mg, 0,11 mmol) mértünk, majd 1 ml vízmentes THF és piridin 95/5 arányú elegyét adtuk hozzá, ezután mértük bele a **94** fluoros Lawesson-reagenst (0,1 mmol). A reakciót szobahőmérsékleten kevertettük negyed órán keresztül, ami után a reakcióelegyet 55 °C-n kevertettük 14 órán keresztül. 2 g alumínium oxidot (Brockmann II, neutrális) adtuk hozzá, majd a reakcióelegyet szárazra pároltuk. Az így kapott szilárd port egy megfelelően kondicionált *f*-SPE oszlop tetejére töltöttük, majd 10 ml metanol-víz 8/2 elegyével mostuk, melyet bepárolva kaptuk a tiszta terméket.

#### 6.2.21.1. *N,N*-Dietyl-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-amin<sup>159,112</sup> (101 a)

	Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
<b>101 a</b>	<b>94</b>	17	97

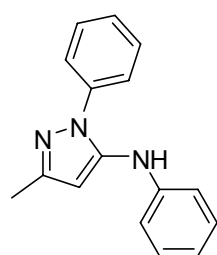
kiindulási oxovegyület: **97 a**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  0.99 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.32 (s, 3H, Pyraz- $\text{CH}_3$ ), 2.90 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H, N- $\text{CH}_2$ ), 5.72 (s, 1H, Pyraz-H), 7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.68 (m, 2H, Ar-H).

IR (KBr) 2973, 2933, 1599, 1554, 1504, 1454, 1382, 1364, 1206, 763, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 229 ( $\text{M}^+$ , 85), 214 ( $[\text{M-CH}_3]^+$ , 100), 200 ( $[\text{M-C}_2\text{H}_5]^+$ , 10), 186 (8), 184 (9), 77 (24).

### 6.2.21.2. 3-Metil-*N*,1-difenil-1*H*-pirazol-5-amin<sup>159,160</sup> (101 b)



**101 b**

kiindulási oxovegyület: **97 b**

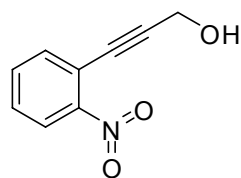
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.33 (s, 3H, Pyraz- $\text{CH}_3$ ), 5.99 (s, 1H, Pyraz-H), 6.92-6.99 (m, 3H, Ar-H), 7.21-7.58 (m, 7H, Ar-H).

IR (KBr) 3229, 1594, 1561, 1498, 1417, 1363, 1304, 1260, 750, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (relatív intenzitás) 249 ( $\text{M}^+$ , 100), 116 (9), 91 (6), 77 (30).

Alkalmazott LR	Reakcióidő (h)	Kitermelés (%)
<b>6.2.9</b>	17	98

### 6.2.22. 3-(2-nitrofenil)-prop-2-in-1-ol<sup>161</sup> (139)



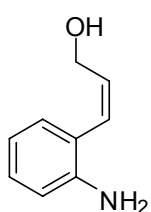
**139**

Egy 500 ml-es kétnyakú gömblombikba argon atmoszféra alatt *o*-brómnitrobenzolt (**137**) (5,05 g, 25,00 mmol), 10 %-os Pd/C-t (1,33 g, 1,25 mmol Pd), trifenilfoszfánt (0,33 g, 1,25 mmol), CuI-t (0,48 g, 2,50 mmol) mértünk be, majd 200 ml vízmentes THF-t és 200 ml vízmentes TEA-t adtunk hozzá. A kétnyakú gömblombikot  $\text{CaCl}_2$ -os csővel ellátott visszafolyó hűtővel és egy szeptumon átvezetett tefloncsővel szereltük. A reakcióelegyet 80 °C-ra melegítettük, majd erős kevertetés mellett propargilalkoholt (**138**) (2,11 g, 37,50 mmol) csepegtettünk bele hat óra alatt egyenletes sebességgel, egy adagolópumpa segítségével. A reakciót VRK-s módszerrel követtük nyomon. Miután a reakció lejátszódott,

a reakcióelegyet hagytuk lehűlni, celiten szűrtük, majd bepároltuk, és szilikaoszlopon hexán-etil-acetát 9:1 elegyével flash-kromatográfiás eljárással tisztítottuk. (3,10 g, 70 %)

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.20 (br-s, 1H), 4.56 (s, 2H), 7.41-7.66 (m, 3H), 8.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

### 6.2.23. (2Z)-3-(2-aminofenil)-prop-2-én-1-ol<sup>145</sup> (140)

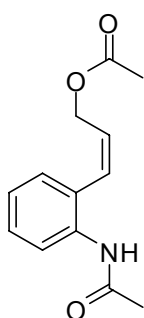


**140**

Egy 100 ml-es gömblombikba fém cinket (29,24 g, 447,00 mmol) mértünk be és 50 ml vízmentes etanolban szuszpendáltattuk. A reakcióelegyet 80 °C-ra melegítettük, majd erős kevertetés mellett 3 ml dibrómetánt csepegtettünk bele. Fél óra kevertetés után ismét 3 ml dibrómetánt csepegtettünk bele, ezúttal erős pezsgés volt észlelhető. Negyedóra kevertetés után 10 ml vízmentes etanolban oldott **139** nitroalkoholt (2,64 g, 14,90 mmol) csepegtettünk, ezúttal is pezsgés volt észlelhető. Félóra kevertetés után, a reakcióelegyet hagytuk lehűlni, celiten szűrtük, majd bepároltuk. A terméket kloroformban átkristályosítottuk, így kaptuk a tiszta terméket, mint fehér port. (1,65 g, 74 %)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  3.14 (br-s, 3H), 4.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 5.99 (dt,  $J = 11$  6.8 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 11$  Hz, 1H), 6.69-6.79 (m, 2H), 6.96 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H).

### 6.2.24. (2Z)-3-[(2-acetamidofenil)-prop-2-én-1-il]-1-acetát<sup>145</sup> (141)



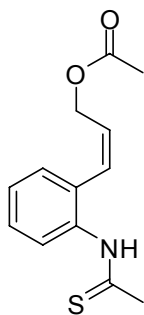
**141**

Egy 25 ml-es gömblombikba **140** aminoalkoholt (0,12 g, 0,75 mmol) tettünk, 0 °C-ra hűtöttük majd ecetsav anhidridet (0,15 g, 1,50 mmol) csepegtettünk bele. Negyedóra kevertetés után 5 ml piridint öntöttünk bele, és DMAP-t (0,009 mg, 0,075 mmol) valamint ecetsav anhidridet (0,15 g, 1,50 mmol) tettünk bele. Szobahőmérsékleten két órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyet bepároltuk, a terméket kromatográfiával tisztítottuk.<sup>145</sup> (138,5 mg, 79 %)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  2.03 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 4.58 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 5.93 (dt,  $J = 11$  6.6 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 11$  Hz, 1H), 7.02-7.15 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 1H), 7.47 (br-s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).



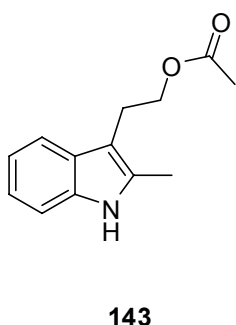
### 6.2.25. (2Z)-3-[(2-tioacetamidofenil)-prop-2-én-1-il]-1-acetát<sup>145</sup> (142)



Egy Schlenk-edénybe argon atmoszféra alatt a **124** fluoros Lawesson-reagenst (0,12 g, 0,10 mmol) és (2Z)-3-[(2-acetamidofenil)-prop-2-il]-acetátot (**141**) (0,47 g, 0,20 mmol) mértünk be, majd 4 ml vízmentes THF-et adtunk hozzá. A reakciót 55 °C-n kevertettük, és VRK-s módszerrel követtük nyomon. Miután a reakció lejátszódott 2 g alumínium oxidot (Brockmann II, neutrális) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet szárazra pároltuk. Az így kapott szilárd port egy **142** megfelelően kondicionált *f*-SPE oszlop tetejére töltöttük, majd 10 ml metanol-víz 8/2 elegyével mostuk, melyet bepárolva kaptuk a tiszta terméket, sárgás szilárd anyagot<sup>145</sup> (42,7 mg, 86 %).

Izomerelegy: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 2.05 (s, 4.6H), 2.39 (s, 1.8H), 2.71 (s, 3H), 4.57 (dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 2H), 4.68 (dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 1.2H), 5.90 (m, 1.6H), 6.60 (d, *J* = 12 Hz, 1.6H), 7.09-7.39 (m, 6.5H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 9.13 (br-s, 0.7H), 9.30 (br-s, 0.4H).

### 6.2.26. 2-(2-Metil-1H-indol-3-il)etil-acetát<sup>145</sup> (143)



A **142** tiovegyületet (0,03 g, 0,12 mmol) 5 ml THF-ben feloldottuk, majd **10** fluoros ónhidridet (0,28 g, 0,24 mmol) adtunk hozzá, pár perc kevertetés után 0,012 ml 1M Et<sub>3</sub>B hexános oldatát csepegtettük hozzá. Az eredetileg sárga oldat szinte azonnal színtelen lett. Miután a reakció lejátszódott 2 g alumínium oxidot (Brockmann II, neutrális) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet szárazra pároltuk. Az így kapott szilárd port egy megfelelően kondicionált *f*-SPE oszlop tetejére töltöttük, majd 10 ml metanol-víz 8/2 elegyével mostuk, melyet bepárolva kaptuk a tiszta terméket, sárgás szilárd anyagot<sup>145</sup> (20,3 mg, 78 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 2.04 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.04-7.15 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.86 (br-s, 1H).

## Hivatkozások jegyzéke

- <sup>1</sup> Moissan, H. *Le Fluor et ses Composés*, Steinheil; Paris, **1990**.
- <sup>2</sup> Máthé, Á.: „A fluor, amely csak társaságban érzi jól magát” *Élet és Tudomány* **1998**, 7. szám
- <sup>3</sup> Georgii Agricolae Bermannus sive de re metallica", Basel **1530**, Német fordítás: Wilsdorf, H.; Prescher H.; Techel H.: "Bermannus oder Über den Bergbau. Ein Dialog", Berlin **1955**.
- <sup>4</sup> "Carl Wilhelm Scheele: Sämtliche physische und chemische Werke. Nach dem Tode des Verfassers gesammelt und in deutscher Sprache herausgegeben von Sigismund Friedrich Hermbstädt", Niederwalluf, **1971**, 2. oldalszám: 3-31.
- <sup>5</sup> Berzelius J. J.: "Untersuchungen über die Flussspathsäure und deren merkwürdigsten Verbindungen", *Poggendorffs Annalen der Physik*, 1. **1824** oldalszám: 1-48 és oldalszám. 189-230;
- <sup>6</sup> Banks R.E.: "Isolation of fluorine by Moissan: Setting the scene", *J. Fluorine Chem.* **1986**, 33 3.
- <sup>7</sup> Dumas, J., Pèligot, E. *Ann. Pharm.* (Heidelberg, Németország) **1835**, 15, 59. Dumas, J., Pèligot, E. *Ann. Chim. Phys.* **1836**, 61, 193.
- <sup>8</sup> Fremy, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 92, 246. Fremy, E. *Ann. Chim. Phys.* **1856**, 47, 5.
- <sup>9</sup> Borodin, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1863**, 126, 58.
- <sup>10</sup> Schmitt, R.; Gehren, H. von *J. Prakt. Chem.* **1870**, 1, 394.
- <sup>11</sup> Marais, J. S. C. *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* **1944**, 20, 67.
- <sup>12</sup> (a) Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D.; Amin, M. R.; O'Hagan, D.; Harper, D. B. *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I* **1998**, 759. (b) Hamilton, J. T. G.; Amin, M. R.; Harper, D. B.; O'Hagan, D. *Chem. Commun.* **1997**, 797. (c) Nieschalk, J.; Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D.; Harper, D. B.; O'Hagan, D. *Chem. Commun.* **1997**, 799.
- <sup>13</sup> (a) Meyer, J. J. M.; O'Hagan, D. *Chem. Br.* **1992**, 785. (b) Murphy, C., D. *Journal of Applied Microbiology* **2003**, 94, 539–548.
- <sup>14</sup> Thomas S. O.; Singleton V. L.; Lowery J. A.; Sharpe R. W.; Preuss L. M.; Porter J. N.; Mowat J. H.; Bohonos N. *Antibiotics Ann.* 1957, **1956–7**, 716.
- <sup>15</sup> Morton, G. O.; Lancaster, J. E.; Van Lear G. E.; Fulmor W.; Meyer W. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 1535.
- <sup>16</sup> (a) Banks, R. E. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 87, 1. (b) Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L.; *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, 4th, HarperCollins College Publishers: New York, **1993**. (c) Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441.
- <sup>17</sup> Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455.
- <sup>18</sup> R. Filler, Y. Kobayashi (Szerkesztők.) *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry* Elsevier Biomedical Press: Amsterdam, **1982**.
- <sup>19</sup> Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3123.
- <sup>20</sup> <http://en.wikipedia.org/wiki/Fluorodeoxyglucose>
- <sup>21</sup> Simons, J. H., Block, L. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1407.
- <sup>22</sup> *Industrial & Engineering Chemistry* **1947**, Vol.: 39, No.: 3: March.
- <sup>23</sup> Groose, A. V.; Cady, G. H. *Ind. Eng. Chem.* **1947**, 39, 367.
- <sup>24</sup> Hildebrand, J. H.; Cochran, D. R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 22.
- <sup>25</sup> (a) Ellis, P. E., Jr.; Lyons, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1189. (b) Ellis, P. E., Jr.; Lyons, J. E. *Catal. Lett.* **1989**, 3, 389.
- <sup>26</sup> (a) Moore, K. T.; Horváth, I. T.; Therien, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1791. (b) Moore, K. T.; Horváth, I. T.; Therien, M. J. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 3125.
- <sup>27</sup> Zhu, D.-W. *Synthesis* **1993**, 953.
- <sup>28</sup> Horváth, I. T., Rábai, J. *Science* **1994**, 266, 72.
- <sup>29</sup> Horváth, I. T. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 641.
- <sup>30</sup> Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1371.
- <sup>31</sup> Wende, M.; Meier, R.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11490.
- <sup>32</sup> Wende, M.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5861.
- <sup>33</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and practice*, Oxford University Press, Oxford, UK **1998**.
- <sup>34</sup> Dinh, L. V.; Gladysz, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4095.
- <sup>35</sup> Hope, E. G.; Sherrington, J.; Stuart, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1635.
- <sup>36</sup> Tzschucke, C., C; Markert, C.; Bannwarth, W.; Roller, S.; Hebel, A.; Haag, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3964.
- <sup>37</sup> Kainz, S.; Brinkmann, A.; Leitner, W.; Pfaltz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6421.
- <sup>38</sup> Palo, D. R.; Erkey, C. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1998**, 37, 4203.

- <sup>39</sup> Palo, D. R.; Erkey, C. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38*, 2163.
- <sup>40</sup> Kainz, S.; Koch, D.; Baumann, W.; Leitner, W. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1699.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1628.
- <sup>41</sup> Franciò G.; Wittmann, K.; Leitner, W. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 130.
- <sup>42</sup> Lin, B.; Akgerman, A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 1113.
- <sup>43</sup> Carroll, M. A.; Holmes, A. B. *Chem. Commun.* **1998**, 1395.
- <sup>44</sup> Morita, D. K.; Pesiri, D. R.; David, S. A.; Glaze, W. H.; Tumas, W. *Chem. Commun.* **1998**, 1397.
- <sup>45</sup> Osswald, T.; Schneider, S.; Wang, S.; Bannwarth, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2965.
- <sup>46</sup> Schneider, S.; Bannwarth, W. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 735.
- <sup>47</sup> Barthel-Rosa, L. P.; Gladysz, J. A. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190-192*, 587.
- <sup>48</sup> Curran, D. P.; Hadida, S.; He, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6714.
- <sup>49</sup> Curran, D. P.; Luo, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9069.
- <sup>50</sup> (a) Zhang, W. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2531. (b) Zhang, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475. (c) Zhang, W.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11837.
- <sup>51</sup> Yoshida, J.; Itami, K. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3693.
- <sup>52</sup> Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horváth, I. T. *Handbook of Fluorous Chemistry* Wiley/VCH, Weinheim, **2004**
- <sup>53</sup> Curran, D. P. in *Stimulating Concepts in Chemistry*; Vögtle, F.; Stoddart, J. F.; Shibasaki, M. (Szerkesztők) Wiley-VCH: New York, **2000**, oldalszám: 25-37.
- <sup>54</sup> Dandapani, S.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8751.
- <sup>55</sup> Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763.
- <sup>56</sup> Curran, D. P.; Hadida, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2531.
- <sup>57</sup> Vallin, K. S. A.; Zhang, Q.; Larhed, M.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6639.
- <sup>58</sup> Matsugi, M.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1636.
- <sup>59</sup> Lindsley, C. W.; Zhao, Z.; Leister, W. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4225.
- <sup>60</sup> Zhang, W.; Curran, D. P.; Chen, C. H.-T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3871.
- <sup>61</sup> Luo, Z.; Williams, J.; Read, R. W.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4261.
- <sup>62</sup> Curran, D. P.; Ferritto, R.; Hua, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4937.
- <sup>63</sup> Curran, D. P.; Hadida, S.; Kim, S.-Y.; Luo, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6607.
- <sup>64</sup> (a) Dandapani, S.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3855. (b) Dobbs, A. P.; McGregor-Johnson, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2807.
- <sup>65</sup> Chen, W.; Xu, L.; Hu, Y.; Banet Osuna, A. M.; Xiao, J. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3889.
- <sup>66</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- <sup>67</sup> Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.
- <sup>68</sup> Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.
- <sup>69</sup> Huisgen, R. in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A. (Szerkesztő) Pergamon Press, Oxford, **1984**, oldalszám: 1-176.
- <sup>70</sup> (a) March, J. *Advanced Organic Chemistry, 4th Edn* Wiley: N.Y., **1992**, oldalszám: 836. (b) Gilchrist, T. L.; Gymer G. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1974**, *16*, 33. (c) L'abbè, G. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 345.
- <sup>71</sup> Gothelf, K.V.; Jørgensen, K.A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- <sup>72</sup> Zhang, X.; Hsung, R. P.; You, L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2679.
- <sup>73</sup> Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237.
- <sup>74</sup> Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
- <sup>75</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- <sup>76</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- <sup>77</sup> Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
- <sup>78</sup> Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science* **2000**, *287*, 2007.
- <sup>79</sup> Kiick, K. L.; Saxon, E.; Tirrel, D. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 19.
- <sup>80</sup> Davies, M. B. *Polyhedron* **1992**, *11*, 285.
- <sup>81</sup> Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 7.
- <sup>82</sup> (a) Such, G. K.; Quinn, J. F.; Quinn, A.; Tjipto, E.; Caruso, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9318. (b) Zhong, Y.-W.; Matsuo, Y.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1463. (c) Srinivasachari, S.; Liu, Y.; Zhang, G.; Prevet, L.; Reineke, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8176. (d) Quemener, D.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C.; Stenzel, M. H. *Chem. Commun.* **2006**, 5051.
- <sup>83</sup> (a) Khanetsky, B.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 884. (b) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223.
- <sup>84</sup> Ryu, E.-H.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1035.
- <sup>85</sup> Gheorghe, A.; Matsuno, A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1016.

- <sup>86</sup> (a) Loaiza, P. R.; Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 252.  
(b) Bettinetti, L.; Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 309.
- <sup>87</sup> Hassner A. Alkyl-, aryl- und hetarylazides. In: *Houben-Weyl, Organische Stickstoffverbindungen I/2*, vol. E16a. Klamann D, (Szerkesztő) Thieme: Stuttgart, **1990**. oldalszám: 1243-1296.
- <sup>88</sup> Szönyi, F.; Guennouni, F.; Cambon, A. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *55*, 85.
- <sup>89</sup> (a) Colonna, S.; Gaggero, N.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 181. (b) Kiss, L. E.; Kövesdi, I.; Rábai, J. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 95.
- <sup>90</sup> Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
- <sup>91</sup> Mayot, E.; Gerardin-Charbonnier, C.; Selve, C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 715.
- <sup>92</sup> Wu, Y.-M.; Deng, J.; Fang, X.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1415.
- <sup>93</sup> France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lecka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985.
- <sup>94</sup> Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621.
- <sup>95</sup> (a) Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, 961. (b) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621.
- <sup>96</sup> Fache, F.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5655.
- <sup>97</sup> Braje, W. M.; Frackenpohl, J.; Schrake, O.; Wartchow, R.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta*, **2000**, *83*, 777.
- <sup>98</sup> Bella, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5672.
- <sup>99</sup> (a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem Rev.* **1994**, *94*, 2483. (b) Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Synthesis* **2006**, 1725.
- <sup>100</sup> (a) Lohray, B. B.; Nandan, E.; Bhushan, V. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 2805. (b) Song, Y.-M.; Choi, J. S. Yang, J. W.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3301.
- <sup>101</sup> Han, H.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7632.
- <sup>102</sup> Lu, X.; Xu, Z.; Yang G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2000**, *4*, 575.
- <sup>103</sup> Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.
- <sup>104</sup> Wai, J. S. M.; Markó, I.; Svendsen, J. S.; Finn, M. G.; Jacobsen, E. N.; Sharpless K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123.
- <sup>105</sup> Dupau, P.; Epple, R.; Thomas, A. A.; Fokin, V. V.; Sharpless K. B. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 421.
- <sup>106</sup> Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278.
- <sup>107</sup> (a) Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L.; Raghavan, K. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9220.  
(b) Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Jyothi, K.; Kantam, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 5341.
- <sup>108</sup> Cremlyn, R. J. *An introduction to Organosulfur Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, **1996**.
- <sup>109</sup> Metzner, P. „Thiocarbonyl Compounds as Specific Tools for Organic Synthesis” *Topics in Current Chemistry* Vol. 204 Springer-Verlag, Berlin Heidelberg **1999**.
- <sup>110</sup> Evindar, G.; Batey R. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1802.
- <sup>111</sup> Kiryanov, A. A.; Sampson, P.; Seed, A. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7925.
- <sup>112</sup> Ostroumov, I. G.; Tsilko, A. E.; Maretina, I. A.; Petrov, A. A. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1987**, *1467*; *Zh. Org. Khim.* **1987**, 1635.
- <sup>113</sup> Dodd, D. S.; Martinez, R. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4265.
- <sup>114</sup> Henry, L. *Ann. Chem. Pharm.* **1869**, *152*, 148.
- <sup>115</sup> Wislicenus, J. *Z. Chem.* **1869**, 324.
- <sup>116</sup> Lawesson, S.-O.; Perregaard, J.; Scheibye, S.; Meyer, H. J.; Thomsen, I. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1977**, *86*, 679.
- <sup>117</sup> Dean, F. M.; Goodchild, J.; Hill, A. W. *J. Chem. Soc., C*, **1969**, *16*, 2192.
- <sup>118</sup> (a) Perregaard, J.; Thomsen, I.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1977**, *86*, 321. (b) Perregaard, J.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Acta Chem. Scand. Series B* **1977**, *31*, 460. (c) Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1977**, *86*, 693.
- <sup>119</sup> Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Nilsson, N. H.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 223.
- <sup>120</sup> Lecher, H. Z.; Greenwood, R. A.; Whitehouse, K. C.; Chao, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5018.
- <sup>121</sup> Hoffmann, H.; Schumacher, G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2963.
- <sup>122</sup> Cava, M. P.; Levinson, M. I.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061.
- <sup>123</sup> Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis* **2003**, 1929.
- <sup>124</sup> Cherkasov, R. A.; Kuttyrev, G. A.; Pudovik A. N. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2567.
- <sup>125</sup> Navech, J.; Majoral J. P.; Kraemer R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5885.
- <sup>126</sup> Baxter, S. L.; Bradshaw, J. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 831.
- <sup>127</sup> Jones, B. A.; Bradshaw, J. S. *Chem Rev.* **1984**, *84*, 17.
- <sup>128</sup> Bradshaw, J. S.; Jones, B. A.; Gerhard, J. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1127.
- <sup>129</sup> Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Clausen, K.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 293.
- <sup>130</sup> Curphey, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 371.

- 
- <sup>131</sup> Polshettiwar, V.; Kausik, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2315.
- <sup>132</sup> Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Bream, R. N.; Jackson, P. S.; Leach, A. G.; Longbottom, D. A.; Nesi, M.; Scott, J. S.; Storer, R. I.; Taylor, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3815.
- <sup>133</sup> (a) Guziec, F. S.; Wasmund, M. *J. Chem. Res. Synop.* **1985**, 155. (b) Guziec, F. S.; Wasmund, M. *J. Chem. Res. Miniprint.* **1985**, 1301.
- <sup>134</sup> Yokoyama, M.; Hasegawa, Y.; Hatanaka, H.; Kawazoe, Y.; Imamoto, T. *Synthesis* **1984**, 827.
- <sup>135</sup> Davy, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 457.
- <sup>136</sup> Foreman, M. St.; Slawin, A. M. Z.; Woollins, J. D. *Heteroatom Chemistry*, **1999**, *10*, 651.
- <sup>137</sup> Varma, R. S.; Kumar, D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 697.
- <sup>138</sup> Olsson, R.; Hansen, H. C.; Andersson, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7947.
- <sup>139</sup> Filippi, J.-J.; Fernandez, X.; Lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, A.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6647.
- <sup>140</sup> Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibye, S.; Lawesson, S.-O. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 158.
- <sup>141</sup> Alvey, L. J.; Meier, R.; Soós, T.; Bernatis, P.; Gladysz, J. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1975.
- <sup>142</sup> Rocaboy, C.; Rutherford, D.; Bennett, B. L.; Gladysz, J. A. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 596.
- <sup>143</sup> Wilson, R. W.; Cayetano, V.; Yurchenko, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4041.
- <sup>144</sup> Peyrane, F.; Fourrey, J.-L.; Clivio, P. *Chem. Commun.* **2003**, 736.
- <sup>145</sup> Tokuyama, H.; Yamashita, T.; Reding, M. T.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3791.
- <sup>146</sup> Fagnola, M. C.; Candiani, I.; Visentin, G.; Cabri, W.; Zarini, F.; Mongelli, N.; Bedeschi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2307.
- <sup>147</sup> Novák, Z.; Szabó, A.; Répási, J.; Kotschy, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3327.
- <sup>148</sup> Westwell, A. D.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13063.
- <sup>149</sup> Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229.
- <sup>150</sup> Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 348.
- <sup>151</sup> Jensen, K. A.; Nielsen, P. H. *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 597.
- <sup>152</sup> Liu, W.-D.; Chi, C.-C.; Pai, I.-F.; Wu, A.-T.; Chung, W.-S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9267.
- <sup>153</sup> Ikeda *et al.* *Yakugaku Zasshi* **1970**, *90*, 95-98; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 90374.
- <sup>154</sup> Okuma, K.; Nagakura, K.; Nakajima, Y.; Kubo, K.; Shioji, K. *Synthesis* **2004**, *12*, 1929.
- <sup>155</sup> Sung, W. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 522.
- <sup>156</sup> Brancale, A.; McGuigan, C.; Algain, B.; Savy, P.; Benhida, R.; Fourrey, J.-L.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clersq, E.; Balzarini, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2507.
- <sup>157</sup> Scheibye, S.; Kristensen, J.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1339.
- <sup>158</sup> Doelling, K. *et al.* *J. Prakt. Chem.* **1979**, *321*, 643.
- <sup>159</sup> Dharmapal, S. D.; Rogelio, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4265.
- <sup>160</sup> Tsuge, O.; Inaba, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2221.
- <sup>161</sup> Moody, C. J.; Rahimtoola, K. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2105.