



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

Vegyésmérnöki és Biomérnöki Kar

Oláh György Doktori Iskola

**Biomassza-alapú ionos folyadékok előállítása és
alkalmazhatóságuk vizsgálata átmenetifém-
katalizált kapcsolási reakciókban**

Doktori értekezés

Orha László

okleveles vegyész

Témavezető:

Prof. Mika László Tamás

egyetemi tanár

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Budapest

2020

Tartalomjegyzék

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	V
RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	VI
JELÖLÉSJEGYZÉK	VIII
1 BEVEZETÉS	1
2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS	3
2.1 OLDÓSZEREK	3
2.2 IONOS FOLYADÉKOK	9
2.3 ULLMANN- ÉS ULLMANN-TÍPUSÚ REAKCIÓK	15
2.4 SONOGASHIRA-REAKCIÓ	19
2.5 HIYAMA-REAKCIÓ	23
3 CÉLKITŰZÉS	26
4 EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK	27
4.1 BIOOXIGENÁTOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE.....	27
4.2 TETRAALKILAMMÓNium-KATIONT TARTALMAZÓ IONOS FOLYADÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE.....	28
4.3 TETRAALKILFOSZFÓNium-KATIONT TARTALMAZÓ IONOS FOLYADÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE.....	33
4.4 KATALITIKUS ULLMANN-TÍPUSÚ C–N KAPCSOLÁSI REAKCIÓK	40
4.5 PALLÁDIUM-KATALIZÁLT SONOGASHIRA-REAKCIÓ	46
4.6 KATALITIKUS HIYAMA-KAPCSOLÁS.....	52
4.7 AZ ÚJ IONOS FOLYADÉKOK ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK ÉRTÉKELÉSE	55
5 KÍSÉRLETI RÉSZ	59
5.1 ALKIL-4-ALKOXIVALERÁTOK ELŐÁLLÍTÁSA.....	59
5.2 TETRAALKILAMMÓNium-KATIONT TARTALMAZÓ IONOS FOLYADÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA	60
5.3 TETRABUTILFOSZFÓNium-KATIONT TARTALMAZÓ IONOS FOLYADÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA	65
5.4 ULLMANN-TÍPUSÚ REAKCIÓBAN ELŐÁLLÍTOTT AMINOK	72
5.5 SONOGASHIRA-REAKCIÓBAN ELŐÁLLÍTOTT ACETILÉNEK.....	77

5.6	HAYAMA-REAKCIÓBAN ELŐÁLLÍTOTT BIFENILEK ÉS FENIL-SZUBSZTITUÁLT HETEROAROMÁS VEGYÜLETEK	83
6	ÖSSZEFOGLALÁS	88
7	ABSTRACT	89
8	IRODALOMJEGYZÉK	90
9	TÉZISEK.....	115
10	A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ÉS A TÉZISPONTOK ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK	116

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A doktori értekezésemben bemutatott eredmények eléréséhez nyújtott önzetlen szakmai támogatásáért, tanácsaiért, biztatásáért és ösztönzéséért köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Prof. Mika László Tamásnak**. Köszönet illeti **Prof. Horváth István Tamást** a kutatómunkám kezdetén adott iránymutatásáért és tudományos szemléletformálásáért.

Köszönöm az Izotóp Intézet Kft. Szintézis Üzletág korábbi igazgatójának, **Dr. Faiglé Dr. Birkás Erzsébetnek**[†], valamint jelenlegi igazgatójának, **Alexin Andrásnak**, hogy az Intézet falain belül lehetővé tették számomra a kísérleti munka jelentős részének elvégzését.

Köszönet illeti **Prof. Kollár László** (PTE) akademikust a szakmai tanácsaiért és a felhasznált vegyületek egy részének biztosításáért. Az előállított vegyületek karakterizálásában nyújtott segítségéért hálával tartozom **Dr. Szilágyi Andrásnak** (BME), **Dr. Gyarmati Benjáminnak** (BME), **Dr. Tukacs József Márknak** (BME), **Schlosser Gittának** (ELTE) és **Prof. Láng Győzőnek** (ELTE).

Minden jelenlegi és egykori csoporttársamnak, különös tekintettel **Fegyverneki Dénielnek**, **Papp Ábrahámnak**, **Józsa Máténak** és **Dr. Strádi Andreának** köszönöm a termékeny szakmai együttműködést és a precíz munkát.

Köszönetet mondok a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatalnak a PD116559, KH129508 és FKP-D10 pályázatok útján nyújtott anyagi támogatásért.

Végezetül köszönöm feleségemnek, **Dr. Holló Máriának** azt a végtelen türelmet, bátorítást és biztatást, amivel a doktori munkám során végigkísért.

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

acac	acetilacetonáto ligandum
BINAP	2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil \equiv (1,1'-binaftil-2,2'-diil)bisz(difenilfoszfán)
[BMIM][BF ₄]	(1-butyl-3-metilimidazólium)-tetrafluoroborát
[BMIM][Cl]	(1-butyl-3-metilimidazólium)-klorid
[BMIM][OctS]	(1-butyl-3-metilimidazólium)-oktánszulfonát
[BMIM][PF ₆]	(1-butyl-3-metilimidazólium)-hexafluorofoszfát
Bu	butyl
[C ₅ MPyrr][Tf ₂ N]	(1-pentyl-1-metilpirrolidínium)-bisz-trifluormetilszulfonil-imid
CFC	chlorofluorocarbon (klór-, és fluorszubsztituenseket tartalmazó szénhidrogének)
[CN-BMIM][PF ₆]	(3-(3-cianopropil)-1-metilimidazólium)-hexafluorofoszfát
COD	ciklooktadién
[Chol][4HV]	kolínium-(4-hidroxivalerát)
[EMIM][Al ₂ Cl ₇]	(1-etyl-3-metilimidazólium)-heptakloroaluminát
[EMIM][BF ₄]	(1-etyl-3-metilimidazólium)-tetrafluoroborát
[EMIM][CF ₃ SO ₃]	(1-etyl-3-metilimidazólium)-trifluormetánszulfonát
[EMIM][Tf ₂ N]	(1-etyl-3-metilimidazólium)- bisz-trifluormetilszulfonil-imid
DABCO	1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán
dba	1,3-dibenzilidén-aceton
DMF	dimetilformamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
E-faktor	környezeti factor (Environmental factor)
EMIM	1-etyl-3-metilimidazólium
ee	enantiomer többlet
Et	etyl
[Et ₄ N][SnCl ₃]	tetraetilammónium-triklórsztannát
EtOH	etanol
FBS	fluorous biphasic system (fluoros kétfázisú rendszer)
FC77	perfluor-n-oktán
FDA	Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszer

Engedélyezési Hivatala (Food and Drug Administration)

GVL	γ -valerolakton
[HdTBP][Br]	(hexadecil-tributilfoszfónium)-bromid
hfacac	hexafluoro-acetilacetonáto ligandum
[HMIM][Tf ₂ N]	(1-hexil-3-metilimidazólium)-bisz-trifluormetilszulfonil-imid
IL	ionos folyadék (Ionic Liquid)
iPr	izopropil
Me	metil
MeOH	metanol
OctS	oktilszulfát-anion
PNNP	(1S,2S)-N ¹ ,N ² -bisz(2-(difenilfoszáno)benzil)ciklohexán-1,2-diamin
Pr	propil
RTIL	szobahőmérsékletű ionos folyadék (Room Temperature Ionic Liquid)
[TAA][4HV]	tetraalkilammónium-(4-hidroxivalerát)
[TAA][OH]	tetraalkilammónium-hidroxid
[TAP][OH]	tetraalkilfoszfónium-hidroxid
[TBA][4EtOV]	tetrabutilammónium-(4-etoxivalerát)
[TBA][4HV]	tetrabutilammónium-(4-hidroxivalerát)
[TBA][4MeOV]	tetrabutilammónium-(4-metoxivalerát)
TBAF	tetrabutilammónium-fluorid
[TBP][4EtOV]	tetrabutilfoszfónium-(4-etoxivalerát)
[TBP][4HV]	tetrabutilfoszfónium-(4-hidroxivalerát)
[TBP][4MeOV]	tetrabutilfoszfónium-(4-metoxivalerát)
[TBP][Br]	tetrabutilfoszfónium-bromid
[TBP][OH]	tetrabutilfoszfónium-hidroxid
[TEA][4EtOV]	tetraetilammónium-(4-etoxivalerát)
[TEA][4HV]	tetraetilammónium-(4-hidroxivalerát)
[TEA][4MeOV]	tetraetilammónium-(4-metoxivalerát)
TfO	trifluormetánszulfonát-anion (triflát)
THF	tetrahidrofurán
[TMA][4EtOV]	tetrametilammónium-(4-etoxivalerát)

[TMA][4HV]	tetrametilammónium-(4-hidroxivalerát)
[TMA][4MeOV]	tetrametilammónium-(4-metoxivalerátot)
TPPMS	3-(difenilfoszfino)benzolszulfonsav-nátrium-só
TPPTI	trisz(<i>m</i> -szulfonil-fenil)-foszfán 1,2-dimetil-3-butyl-imidazólium só
TPPTS	3,3',3''-(foszfántriil)trisz(benzoszulfonsav)-trinátrium-só
TSAF	trisz-(dimetilamino)-szulfónium difluor-trimetilszilikát

JELÖLÉSJEGYZÉK

A_{κ}	preexponenciális tényező (Arrhenius-egyenlet)
A_{η}	preexponenciális tényező (Arrhenius-egyenlet)
A (kPa)	állandó (Antoine-egyenlet)
B (–)	állandó (Antoine-egyenlet)
C (K)	állandó (Antoine-egyenlet)
E_a (kJ·mol ⁻¹)	aktiválási energia
m/m%	tömegszázalék
n/n%	anyagmennyiség-százalék
p^0 (bar)	gőznyomás
p (bar)	nyomás
R (J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹)	egyetemes gázállandó
T (°C, K)	hőmérséklet
t (h, min, sec)	idő
v/v%	térfogatszázalék
κ (mS·cm ⁻¹)	vezetőképesség
η (Pa·s)	dinamikai viszkozitás

1 BEVEZETÉS

A biomassa az ipari forradalomig meghatározó szerepet töltött be az emberiség életében. Elődeink az őskortól kezdve élelmezési célok és nyersanyagforrás mellett kizárólagos energiaforrásként tekintettek rá. A fosszilis alapú nyersanyagforrások, elsőként a kőszén, majd a 20. században a kőolaj és földgáz, egyre könnyebb hozzáférhetőségével a biomassa ilyen tekintetben vett jelentősége háttérbe szorult. Napjainkban a kőolajszármazékok átalakításával nyerjük a nagymértékben funkcionalizált vegyipari végterméket. Világviszonylatban 2018-ban naponta 83 millió hordó nyersolajat dolgoztak fel a finomítóknak, ami több mint 7 millió hordóval haladta meg a 10 évvel korábbi értéket.¹ Az 1998-ban bizonyítottan ismert kőolajtartalék mennyisége 2017-re közel 1,5-szeresére, 1727,5 milliárd hordóra nőtt, ami a jelenlegi kitermelést figyelembe véve még nagyjából 50 évre elegendő. Ennek ismeretében egyre fontosabb, hogy a fosszilis nyersanyagokat fokozatosan megújulókkal helyettesítsük. Az erre irányuló kutatások alapjai a biomassza-alapú lignocellulózból előállítható ún. platform molekulák,² melyek alkalmazása előtérbe kerülhet a vegyiparban a fosszilis eredetű nyersanyagokkal szemben.

A technológiai megvalósíthatóságon kívül a biomassza-alapú vegyipar kulcskérdése, hogy a rendelkezésre álló megművelhető földterület, figyelembe véve a vegyipari alapanyagok piacának méretét, elegendő-e a szükséges nyersanyagok megtermeléséhez. Horváth és Cséfalvay bizonyították, hogy az Egyesült Államokban a belsőégésű motorokban évente felhasznált tüzelőanyag kukoricakeményítóből előállított bioetanol-alapú kiváltásához az ország jelenleg megművelt mezőgazdasági területének 214%-át kellene kukoricatermelésre átállítani.³ A repülőgépek működtetéséhez évente szükséges kerozin mennyiségét további 40%, olyan fontos vegyipari alapanyagokat, mint pl. az etilén és a propilén, további 14,5% illetve 9,2% földterület igénybevételével lehetne kukoricából fedezni. Ezek alapján nyilvánvaló, hogy a közlekedéshez szükséges tüzelőanyag-igény biomassa alapon nem fedezhető. Azonban a kisebb mennyiségben felhasznált vegyi anyagok, mint pl. az oldószerek egy részének megújuló forrásból történő kiváltása jelentősen hozzájárulhat az adott terület fosszilis nyersanyagigényének csökkentéséhez, valamint egy adott folyamat környezetbaráttá alakításához.

Az oldószerek, melyek jelentős részét kőolaj-alapon állítják elő, a vegyipar nélkülözhetetlen segédanyagai, évente óriási mennyiséget használnak fel belőlük.⁴ Számos hagyományos oldószer közös és sajnos nem előnyös tulajdonsága a magas toxi-

citás, a magas gőznyomás és a gyúlékonyság, ami alkalmazásuk során még kis hőmérsékleten is komoly kockázatot jelent mind a közvetlen (üzemi terület, laboratórium), mind pedig a tágabb környezetre (talaj, légkör). Előnyös tulajdonságaik miatt pl. csökkentik a viszkozitást és a sűrűséget, refluxhőmérséklettel szabályozzák egy reakció hőmérsékletét, elősegítik a molekulák reakcióját azok homogén fázisban tartásával, csak, hogy párat kiemeljünk. Azonban a közelmúltban az oldószerekkel kapcsolatban is kialakult a környezet védelmét előtérbe helyező gondolkodás mind laboratóriumi mind pedig ipari alkalmazásokban.⁵ A hagyományos, gyakran fosszilis alapú oldószerek kiváltása kedvezőbb tulajdonságú (kisebb gőznyomású, kisebb toxicitású, kisebb gyúlékonyságú) zöld oldószerekkel fontos lépés lehet a környezetbarátabb, tisztább vegyipar megvalósításának irányába.⁶ Az elmúlt néhány évtizedben számos előnyös tulajdonságú oldószer (víz,⁷ szuperkritikus oldószerek,⁸ fluoros oldószerek,⁹ alkoholok,¹⁰ ionos folyadékok¹¹) laboratóriumi és ipari alkalmazásával sokat tettek ennek érdekében. Továbbá, a közelmúltban számos megújuló forrásból származó oldószer (glicerin,^{12,13} tejsav,¹⁴ etil-laktát,^{15,16} γ -valerolakton (GVL)¹⁷⁻²¹) használatával tettek kísérletet egy adott reakció káros környezeti hatásának csökkentésére. Ezek körültekintő megválasztásával eleget tehetünk a zöld kémia ötödik alapelveinek, miszerint „a segédanyagok (oldószerek, elválasztást segítő reagensek, stb.) használatát minimalizálni kell, és amennyiben szükséges, ezek zöldek legyenek”.²²

Doktori munkám során arra törekedtem, hogy ötvözzem a környezetbarát oldószerek használatában rejlő előnyöket a fosszilis nyersanyagok kiváltásának lehetőségével, melynek érdekében új, biomassza-alapú ionos folyadékokat állítottam elő és oldószerként történő alkalmazhatóságukat tártam fel. Doktori értekezésemben először bemutatom a GVL-alapú biooxigenátok és az első tetraalkilammónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok előállítását és azok jellemzését, majd a szintén GVL-alapú tetraalkilammónium-4-alkoxi-valerát ionos folyadékoknál^{23,24} nagyobb termikus stabilitással rendelkező tetraalkilfoszfónium-kationt tartalmazó ionos folyadékok moduláris szintézisét és jellemzését. Munkám következő részében ismertetem az új típusú ionos folyadékok alkalmazásának vizsgálatát átmenetifém-katalizált C–N (Ullmann-típusú) és C–C (Sonogashira és Hiyama) keresztkapcsolási reakciókban, melyekben a céltermékek magas hozammal történő izolálását is igazoltam.

2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS

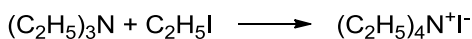
2.1 OLDÓSZEREK

A kémiai reakciók gáz-, folyadék-, szuperkritikus vagy szilárd fázisban játszódhatnak le. A legtöbb reakciót folyadékfázisban hajtjuk végre, melyhez rendszerint szükség van a reaktánsok mennyiségéhez képest jelentős feleslegben alkalmazott segédanyagra, azaz oldószerre, mely biztosítja a reaktánsok, reagensek, katalizátorok, és adott esetben a termékek oldott állapotban tartását.⁵ Előnyös, ha egy (vagy több) reakciópartner oldószerként is viselkedhet, így a hozzáadott oldószer elhagyható a rendszerből. Ez a megközelítés összhangban van a zöld kémia 5. alapelvével, ami a minél kevesebb segédanyag (beleértve az oldószereket is) használatát kívánja meg.²² A legtöbbször azonban a reakciópartnerek önmagukban nem alkalmasak erre a feladatra, így nem hagyható el az oldószer; ebben az esetben viszont törekedni kell a környezetbarát segédanyagok használatára.

Az oldószerek szerepe a reakciókban elsősorban az, hogy biztosítsák a reaktánsoknak annak lehetőségét, hogy azok találkozassanak egymással, így segítse a reakció lezajlását. A szilárd anyagoknak jellemzően kicsi azon fajlagos felületük, ahol ez az interakció létrejöhet, valamint a termék(ek) elszállítása is korlátozott a szilárd anyag felszínéről, megfelelő oldószerben oldva ezeket az anyagokat azonban jelentősen elősegíthetjük a reakciót. A nagy viszkozitású anyagokat oldószerben oldva növelhetjük a nagy viszkozitás miatti kis reakciósebességet. A viszkozitás csökkentése a kevertetés hatékonyabbá tételében is kulcsfontosságú, különösen olyan folyamatokban, ahol a fázishatáron történő anyagtranszfer (pl. gáz – folyadék) sebességmeghatározó lépés lehet. Az oldószerekkel a reakcióelegy hőmérsékletét is szabályozhatjuk (az endoterm reakcióhoz hőt szállíthat, az exoterm folyamatoktól pedig elvezetheti a hőt), illetve a forráspontjukon történő reakciókban a hőmérsékletet könnyen állandó értéken is tarthatjuk, ahogy ezt az emberek ősidők óta alkalmazzák a vízben főzés esetén. Továbbá oldószerek szükségesek a legtöbb tisztítási művelethez is, pl.: szűrés, centrifugálás, extrakció, kristályosítás, desztilláció, kromatográfia stb.

Az oldószerek a fizikai tulajdonságaikkal is befolyásolhatják a reakciók sebességét, pl. polaritás, solvatáció.²⁵ Egy poláros oldószer gyorsítja a reakciót, ha a termékek polárosabbak, mint a kiindulás anyagok. A hatás jól érzékelhető trietil-amin és etil-jodid

reakciójával (1. ábra): mivel a terméként keletkező tetraetilammónium-jodid ionos, ezáltal sokkal polárosabb vegyület, mint a trietil-amin és az etil-jodid, ezért a képződésének sebessége 700-szorosára növekszik, ha az oldószert hexánról a polárosabb acetofenonra cseréljük.²⁶



1. ábra Trietil-amin és etil-jodid reakciója

A reaktánsok és intermedierek solvatációjának is nagy hatása lehet a reakció sebességére: ha a solvatáció növeli az aktiválási energiát, akkor a reakciósebesség csökken; viszont, ha a solvatáció stabilizálja az aktivált komplexet, ezáltal csökkenti az aktiválási energiát, az gyorsítja a reakciót.

Az oldószerek lehetnek atomos folyadékok (pl. alacsony olvadáspontú fémek), molekuláris folyadékok (kovalens kötésű vegyületek) és ionos folyadékok (olvadt sók).²⁷

- Folyékony fémeket, mint pl. higanyt vagy olvadt alkálifémeket nagyon ritkán használnak reakcióközegként, de nem példa nélküli: jellemzően alkálifém vegyületek (hidridek, oxidok, karbidok stb.) előállítását végzik fémolvadékban.²⁸
- Molekuláris folyadékokat alkalmazunk legtöbbször kémiai reakciók során; alifás és aromás szénhidrogének, valamint halogénezett (köztük perfluorozott) származékaik, alkoholok, észterek, nitrilek, amidok, éterek, ketonok, szulfoxidok stb. tartoznak ebbe a csoportba.
- Az ionos folyadékok olvadt sóknak tekinthetők (100 °C alatti olvadásponttal), ezeket bővebben a 2.2 fejezetben mutatom be.

2.1.1 Zöld oldószerek

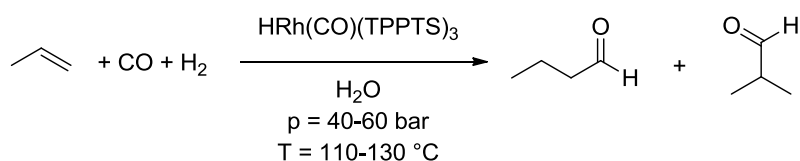
A leggyakrabban alkalmazott oldószerek jellemzően ártalmatlanok a környezetre és az egészségre. Ismert példa a CFC-k (chlorofluorocarbon, azaz klór-, és fluorszubsztituenseket tartalmazó szénhidrogének) ózonkárosító hatása.²⁹ A klórozott szénhidrogének mérgezők (kloroform LD_{50} (hím patkány, szájon át) = 908 mg/kg),³⁰ sok esetben rákkeltők. Így a velük dolgozók jelentős veszélynek vannak kitéve, ha pedig a környezetbe kerülnek, akkor a lakosságra is veszélyt jelentenek. Sok oldószer tűz- és robbanásveszélyes,³¹ valamint több, gyakran használt oldószer gőznyomása szobahőmérsékleten is nagy, így párologással könnyen a környezetbe juthatnak (pl. dietil-éter 53,3 kPa 18 °C-on,³² diklórmétán 53,3 kPa 24 °C-on³³). Szintén gondot okozhat a

levegővel való érintkezés esetén a peroxidképződés,³⁴ mely robbanáshoz vezethet; tipikusan ilyen oldószer az éterek (dietil-éter, tetrahydrofuran stb.), ezért felhasználás előtt ezeket az oldószereket peroxidmentesíteni kell, vagy lehetőleg olyan oldószert kell használni, mely levegővel (oxigénnel) érintkezve nem képez peroxidot.

Az oldószertmentes kémia előnye, hogy megszabadulhatunk az oldószerek használatából eredő problémáktól. A gyakorlatban azonban korlátozottak a lehetőségeink az oldószerek elhagyására, mivel a keveredés, a hőtranszfer, az anyagtranszfer és a feldolgozás a legtöbb esetben oldószert jelenlétében a leghatékonyabbak. Amennyiben tehát a folyamat nem végezhető oldószertmentesen, lehetőleg környezetbarát, úgynevezett zöld oldószert alkalmazását kell előtérbe helyezni. A vegyipari átalakítások környezetbarátabbá tételének kutatásai vezettek ahhoz, hogy a vizet, a fluoros oldószereket, a szuperkritikus szén-dioxidot és az ionos folyadékokat zöld oldószertek tekinthessük. Ezek rövid jellemzését a következő fejezetekben mutatom be.

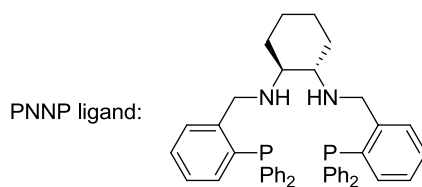
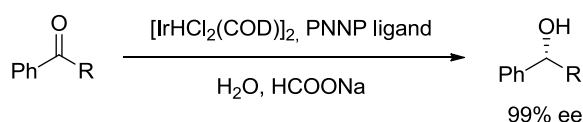
2.1.1.1 Víz

A legkönnyebben hozzáférhető oldószert a víz. Olcsó, nem gyúlékony, nem toxikus, és egy sor reakciónak kiváló oldószere, ligandumként képes stabilizálni a koordinatív telítetlen fémorganikus vegyületeket, ami nagy előny a katalízisben.³⁵ Noha sok szerves vegyületnek kicsi a vízzoldhatósága, valamint jó néhány reagenssel nem kompatibilis, korlátozva ezzel a víz alkalmazhatóságát, a kis oldhatóság előnyünkre is válhat, amennyiben a termék nem oldódik vízben. Ezt kihasználva pl. a Ruhrchemie/Rhône-Poulenc ipari eljárásban butiraldehidet állítanak elő propilén hidroformilezésével, vízzoldható $\text{HRh}(\text{CO})(\text{TPPTS})_3$ (TPPTS = trisz-(m-szulfonáto-fenil)-trinátrium só) katalizátor segítségével (2. ábra). Az alkalmazott nagy nyomáson és hőmérsékleten a gáz-halmazállapotú kiindulási anyagok kellő mértékben oldódnak a katalizátort tartalmazó vízben, ahol így sikeresen végbemegy a katalitikus reakció, majd a vízben nem oldódó termék elválasztása a vizes fázisban lévő katalizátortól egyszerű fázisszeperációval kivitelezhető.^{36,37}



2. ábra A Ruhrchemie/Rhône-Poulenc eljárás

A C–O kettős kötések hidrogénezése a szintetikus kémia egyik alapreakciója. Megvalósíthatjuk komplex fém-hidridekkel (pl. NaBH₄, LiAlH₄), melyek vizes közegű alkalmazása azonban erősen korlátozott, vagy katalitikus körülmények között hidrogén gáz vagy más hidrogénforrás használatával. Amennyiben a hidrogén forrása egy másik molekula, katalitikus transzferhidrogénezésről beszélhetünk, melynek előnye, hogy nincs szükség nagy nyomású, robbanásveszélyes hidrogén gáz használatára. Hidrogénforrásként leggyakrabban hangyasavat vagy a nála biztonságosabb sóit alkalmazzák, melyek kiváló vízdoldhatóságuk miatt ideális segédanyagai vizes közegű redukcióknak, megfelelő királis ligandum használatával pedig enantioszelektív reakciók is megvalósíthatók. A 3. ábra aromás ketonok vizes közegű, enantioszelektív, irídiumkatalizált transzferhidrogénezését mutatja be.³⁸



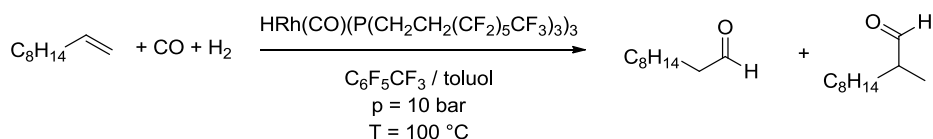
3. ábra Vizes közegű enantioszelektív transzferhidrogénezés

2.1.1.2 Fluoros oldószerek

A vizes fázis kifejezés analógiájára született meg a fluoros fázis fogalma, mely arra utal, hogy a kétfázisú rendszer egyik fázisa nagyságrendekkel több fluorozott szénhidrogént tartalmaz, mint a másik.^{39,40} A perfluoralkánok, perfluoralkil láncot tartalmazó éterek, aminok stb. közös tulajdonsága, hogy extrém apoláros karakterűek és alig létesítenek intermolekuláris kölcsönhatásokat. A szokásos szerves oldószerekkel és vízzel nem elegyednek, így fluoros kétfázisú rendszereket alkothatunk velük. Ha a reagenseket vagy a katalizátorokat a fluoros fázisban immobilizáljuk, egy sor fontos kémiai átalakítást végezhetünk, melyek végén a fluoros fázis és benne az immobilizált anyag könnyen elválasztható a termék(ek)től.⁴¹

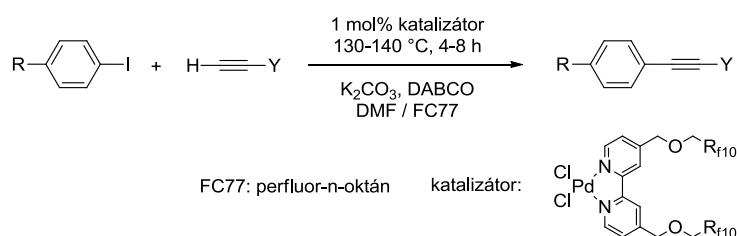
Az első fluoros kétfázisú rendszerű (FBS = fluorous biphasic system) Horváth és Rábai által végzett hidroformilezési reakcióban 1-decént reagáltattak 10 bar CO:H₂ (1:1) gázkeverékkel perfluortoluol/toluol rendszerben 100 °C-on (4. ábra).³⁹ A katalizátor *in situ* keletkezett Rh(CO)₂(acac) és P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃ alkalmazásával (foszfán-ródium

arány = 40:1). A reakció végén fázisszeparációval különítették el a terméket tartalmazó szerves (toluol) és a katalizátort tartalmazó fluoros fázist. Kimutatták, hogy a toluolos fázis nyomnyi mennyiségű katalizátort sem tartalmazott a fázisszeparáció után, mivel a perfluorozott láncokkal szubsztituált foszfán a fluoros fázisban tartotta oldva.



4. ábra Fluoros kétfázisú hidroformilezés

Iparilag jelentős átalakítás a Sonogashira-reakció, amelynek egy fluoros változatában a katalizátor kizárólag a fluoros fázisban oldódik (5. ábra).⁴²



5. ábra Fluoros Sonogashira-reakció

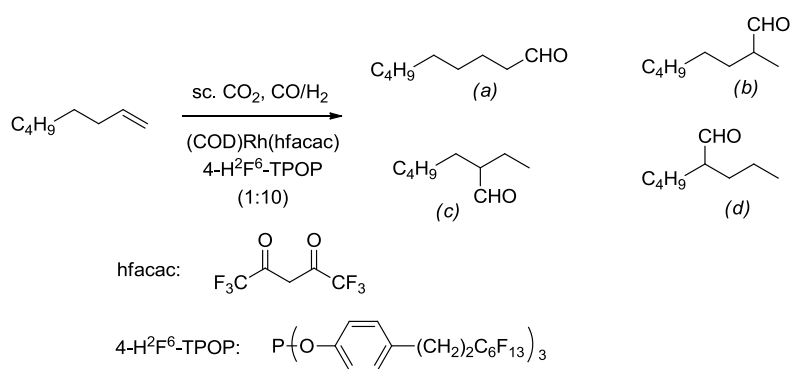
Érdekesség, hogy a fluoros oldószerek jól oldják a gázokat; az oxigén oldhatósága szobahőmérsékleten perfluortributil-aminban 38,9 ml/100 ml oldószert,⁴³ ami lehetővé teszi a gyógyászati felhasználásukat,⁴⁴ valamint gáz-halmazállapotú reagenst tartalmazó reakciók kivitelezését. A fluoros oldószerek alkalmazhatóságát korlátozza a C₇- és C₈-perfluoralkil láncot tartalmazó vegyületek toxicitása és perzisztenciája.⁴⁵

2.1.1.3 Szuperkritikus szén-dioxid

Az utóbbi időben egyre nagyobb figyelmet kapnak a „nem klasszikus” reakcióközegek, pl. a szuperkritikus szén-dioxid (scCO₂).⁴⁶ A szén-dioxid olcsó, könnyen hozzáférhető, ipari folyamatok melléktermékeként nagy mennyiség keletkezik belőle, nem mérgező a környezetre és az emberre sem (habár nagy koncentrációban fulladást okozhat), viszont üvegházhatású gáz. Kritikus hőmérséklete 31,1 °C, kritikus nyomása 73,8 bar, könnyen eltávolítható a reakcióelegyből nyomáscsökkentéssel. Az scCO₂ aprotikus oldószert, nem reagál gyökökkel és oxidálószerrel, de reagál nukleofilekkel.^{47,48} Mivel korlátlanul elegyedik gázokkal (pl. H₂, O₂, CO), ideális közege

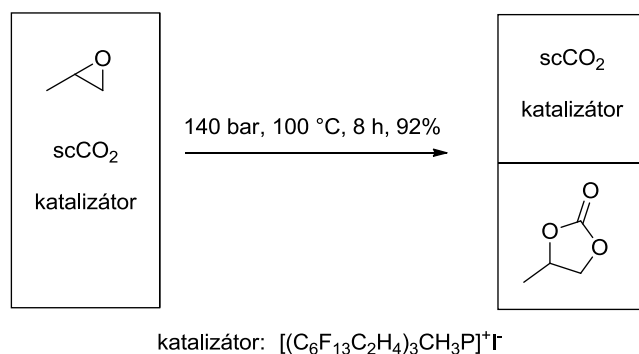
gázreakcióknak, azonban a poláros anyagok oldhatósága kicsi $scCO_2$ -ban, ami korlátozza alkalmazhatóságát. Széles körben használják növényi hatóanyagok kinyerésére (koffein teából vagy kávéból, nikotin dohányból, illóolajok különféle növényekből stb.).⁴⁹

Szuperkritikus szén-dioxidban Leitner végzett először hidroformilezést (6. ábra).⁵⁰ A katalitikusan aktív ródiomalapú katalizátor a fluoros hidroformilezéshez hasonlóan *in situ* képződött a (COD)Rh(hfacac) prekuzorból a foszfán ligandum jelenlétében (foszfán : ródium = 10:1). 20 bar nyomáson 65 °C-on 20 óra alatt 95%-os konverzióval alakult át az okt-1-én, 85%-ban láncvégi (a), 15%-ban láncközi aldehidet (b) eredményezve. Ilyen körülmények között a kiindulási vegyület izomerizációját és az izomer olefinek reakciójában képződő aldehideket (c, d) nem mutatták ki.



6. ábra Hidroformilezés $scCO_2$ -ben

Propilén-oxid propilén-karbonáttá alakítható $scCO_2$ -ban (7. ábra); az eljárás érdekessége a szén-dioxid kettős szerepe (reagens és oldószer). A termék külön fázist alkot a reakció végén és könnyen elválasztható a $scCO_2$ -ban jól oldódó katalizátortól.⁵¹



7. ábra Alkilén-karbonát szintézis szuperkritikus szén-dioxidban

2.1.1.4 Ionos folyadékok

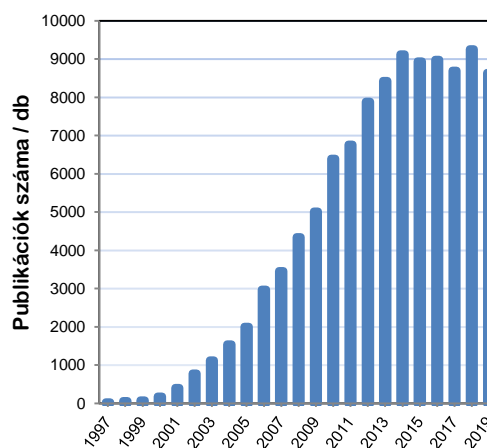
A zöld kémia feltörekvő oldószerei az alacsony olvadáspontú ionos vegyületek. Mivel dolgozatomban fő témája az ionos folyadékok egy csoportjának előállítása, ezekkel részletesen foglalkozom a következő fejezetben.

2.2 IONOS FOLYADÉKOK

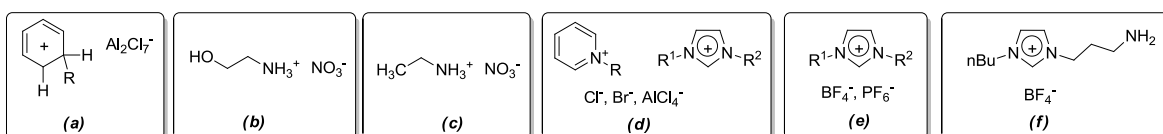
2.2.1 Történeti áttekintés

A zöld oldószerek legváltozatosabb csoportját az ionos folyadékok alkotják. Népszerűségüket jelzi (9. ábra), hogy a SciFinder adatbázisa szerint a kezdetektől közel 110 000-szer szerepel a kifejezés, és napjainkig összesen több mint 5500 publikáció született ionos folyadékban végzett katalitikus átalakításokról.

A szigorúbb meghatározás szerint a szobahőmérsékleten folyadék-halmazállapotú sókat, a megengedőbb definíció szerint a 100 °C alatti olvadásponttal rendelkező sókat nevezzük ionos folyadéknak. A feltételezhetően először dokumentált ionos folyadék keletkezését a benzol klórmétánnal történő Friedel-Crafts alkilezésekor tapasztalták a 19. század második felében. A külön fázist alkotó vörös olaj a jóval későbbi NMR-vizsgálatok alapján olyan ionos vegyület volt, mely heptakloroaluminát-aniont és az alkilezés közben átmeneti termékként keletkező σ -komplexet tartalmazott (8. ábra, (a)).⁵² Az első, már az előállításakor bizonyíthatóan ionokból álló 100 °C alatti olvadáspontú ionos vegyületet, az etanolammónium-nitrátot (b) (op.: 52–55 °C) 1888-ban állította elő S. Gabriel és J. Werner.⁵³ Az első valódi, szobahőmérsékletű ionos folyadékot, az etilammónium-nitrátot (c) (op.: 12 °C) Paul



9. ábra Az „ionic liquid” kifejezésre adott találatok száma a SciFinder adatbázisban



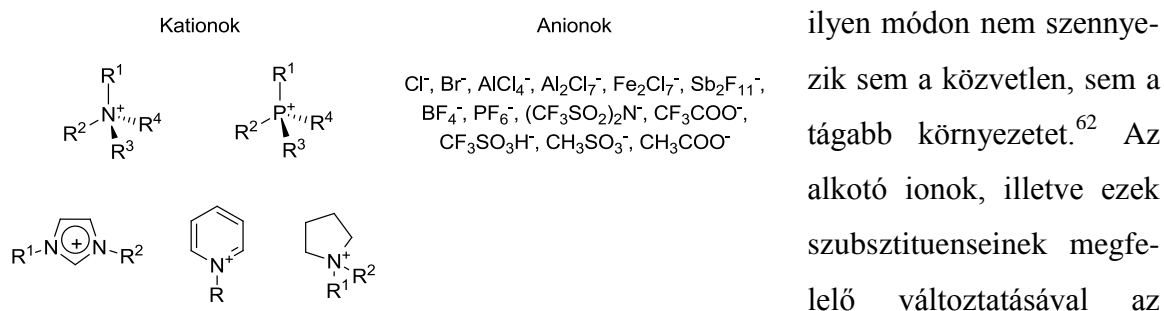
8. ábra Az ionos folyadékok történetének mérföldkövei

Walden szintetizálta 1914-ben.⁵⁴ Az 1970–80-as években fejlesztették ki az alkil-szubsztituált imidazólium- és pirimidínium-kationt valamint halogenid- vagy tetrahalogenoaluminát-aniont tartalmazó ionos folyadékokat (*d*), eredetileg elemek potenciális elektrolitjaiként.^{55,56} Ezen ionos folyadékok fizikai tulajdonságai (pl. viszkozitás, olvadáspont, savasság) a nitrogéntartalmú kation alkil-szubsztituenseinek változtatásával könnyen hangolhatók,⁵⁷ azonban alkalmazhatóságukat korlátozza a vízérzékenységük és a túlzott savasság/bázicitás. Az 1990-es években terjedtek el a gyengén koordináló anionokat, mint pl. hexafluorofoszfát (PF_6^-) vagy tetrafluoroborát (BF_4^-) és alkil-szubsztituált imidazólium kationokat tartalmazó ionos folyadékok (*e*), kiküszöbölve a vízérzékenységet és kiterjesztve a bennük végezhető reakciók körét.⁵⁸ A 2000-es években jelentek meg az úgynevezett feladatspecifikus ionos folyadékok, melyekben egy hagyományos ionos folyadék egyik vagy mindkét ionját funkciócsoporttal módosították (*f*), így ezek már nemcsak oldószer funkciót töltenek be, hanem részt is vesznek a reakcióban.⁵⁹

2.2.2 Jellemzők

Általánosságban elmondható, hogy a napjainkban alkalmazott ionos folyadékok kationjai nagyméretű, jellemzően aszimmetrikus, szerves kationok (pl. ammónium, foszfónium, imidazólium, pirimidínium, pirrolidínium stb.), az anionok pedig halogenid-ionok (klorid, bromid), komplex fémionok (alumínium-heptaklorid, vas-heptaklorid stb.) vagy egyszerű szerves anionok (trifluormetánszulfonát, acetát, trifluoracetát, bisz-trifluormetánszulfonil-imid stb.) lehetnek.⁶⁰ A leggyakrabban alkalmazott kationokat és anionokat a 10. ábra mutatja be.

Az ionos folyadékok kedvelt zöld reakcióközegei szintetikus átalakításoknak. Népszerűségük oka elsősorban igen kis gőznyomásukban keresendő (pl. $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ 10^{-10} Pa 25 °C-on),⁶¹ melynek révén kizárható a párolgással történő veszteség, ezáltal

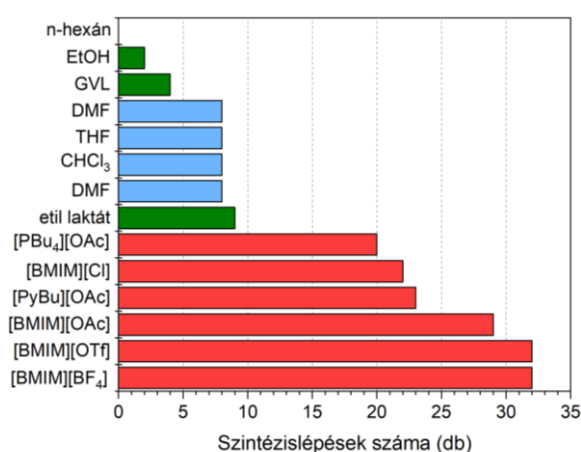


10. ábra A leggyakrabban alkalmazott ionos folyadékok építőkövei

ionos folyadékok tulajdonságai széles körben variálhatóak, hangolhatóak, mint pl. polaritás, hidrofilitás, más oldószerekkel való elegyedés.⁶³ Közös jellemzőjük a nagy termikus stabilitás (akár 250–300 °C-ig), így olyan reakciókat is végezhetünk bennük, amelyeket hagyományos közegekben nem tudnánk kivitelezni, azonban a tetrafluoroborát- és a hexafluorofoszfát-anionokat tartalmazó ionos folyadékokban akár már 70–80 °C-on káros hidrogén-fluorid bomlástermék jelenhet meg, ami korlátozza alkalmazhatóságukat.⁶⁴

A hagyományos oldószerekhez képest az ionos folyadékok viszkozitása szobahőmérsékleten lényegesen nagyobb, mely a hőmérséklet emelésével jelentősen csökken (pl. [BMIM][PF₆] 20 °C-on 0,285 Pa·s, 25 °C-on 0,207 Pa·s, összehasonlításként a víz viszkozitása 25 °C-on 8,9·10⁻⁴ Pa·s).^{65,66} A hőmérséklet-változás mellett szennyezőanyagok (pl. maradék- vagy abszorbeált víz) is jelentős hatással lehetnek a viszkozításra: 20 n/n% (2 m/m%) víz jelenléte [BMIM][BF₄] ionos folyadékban több mint 50%-kal csökkenti a viszkozitást.⁶⁷

A zöld kémiai előnyöket árnyalja az a tény, hogy a konvencionális ionos folyadékok előállítása sokkal több reakciólépést igényel, ezáltal több hulladékot termel, mint a hagyományos fosszilis vagy biomassza-alapú oldószereké (11. ábra). Philip Jessop zöld oldószerekkel kapcsolatos összefoglalója kiemeli,⁶⁸ hogy előtérbe kell helyezni a biomassza átalakításával nyerhető ionos folyadékokat, különösen azokat, amelyek kevés lépésben, viszonylag enyhe körülmények között előállíthatók. A GVL mindössze két lépésben szintetizálható biomasszából, belőle 1 lépésben alkil-4-alkoxivalerátok készíthetők. Ezek a vegyületek bázikus közegben 4-hidroxivalerát-, illetve 4-alkoxivalerát-anionná alakulnak, mely megnyitja az utat részben vagy egészében biomassza-alapú ionos folyadékok előállításához. A doktori munkám során ezen a téren elért eredményeket a 4.2 és a 4.3 fejezetben ismertetem.



11. ábra Különböző oldószerek szintézis lépéseinek száma.⁶⁸ ■: biomassza-alapú oldószer, ■: konvencionális oldószer, ■: konvencionális RTIL

2.2.3 Alkalmazás

Az iparilag jelentős, hagyományos oldószerben végzett reakciók csaknem mindegyikét megvalósították ionos folyadékban is. Történeti érdekesség, hogy több esetben elsőként szobahőmérsékleten szilárd közegben végezték a folyamatot, mely csak magasabb, a konkrét reakció hőmérsékletén vált folyadékká, és csak évekkel később közölték a valódi ionos folyadékban történő reakciót. A legfontosabb átalakítások ionos folyadékban való első közlését az 1. táblázatban foglaltam össze.

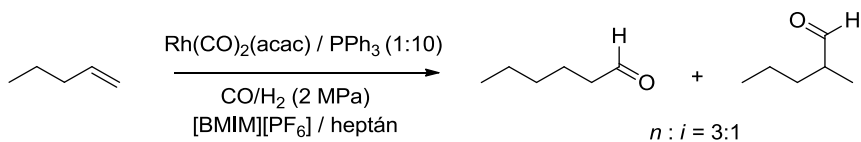
1. táblázat Ipari jelentőségű reakciók első végrehajtása ionos folyadékban. ■: RTIL, ■: nem RTIL

Reakció típus	Ionos folyadék jelölése	op. (°C)	Név	Évszám	Irodalmi hivatkozás
Hidrogénezés	[Et ₄ N][SnCl ₃]	78	Parshall	1972	80
Hidrogénezés	[BMIM][PF ₆]	-8	Chauvin	1995	82
Hidroformilezés	[Et ₄ N][SnCl ₃]	78	Parshall	1972	80
Hidroformilezés	[TBP][Br]	100	Knifton	1987	81
Hidroformilezés	[BMIM][PF ₆]	-8	Chauvin	1995	82
Friedel–Crafts- reakció	[EMIM][Al ₂ Cl ₇]	< -25	Wilkes	1986	69
Alkoxi- karbonilezés	[Et ₄ N][SnCl ₃]	78	Parshall	1972	80
Alkoxi- karbonilezés	[BMIM][BF ₄]	-75	Monteiro	1998	70
Heck-reakció	[HdTBP][Br]	56	Kaufmann	1996	71
Heck-reakció	[BMIM][PF ₆]	-8	Seddon	1999	72
Suzuki-kapcsolás	[BMIM][BF ₄]	-75	Welton	2000	73
Stille-kapcsolás	[BMIM][BF ₄]	-75	Handy	2001	74
Negishi-kapcsolás	[BMIM][BF ₄]	-75	Knochel	2000	75
Olefin-metatézis	[BMIM][PF ₆]	-8	Bujsman	2001	76
Ullmann-típusú kapcsolás	[BMIM][I]	< -50	Ren	2003	77
Sonogashira- kapcsolás	[BMIM][PF ₆]	-8	Ryu	2002	78
Hiyama-kapcsolás	[C ₅ MPyrr][Tf ₂ N]	10	Slattery	2009	79

Az első, ionos folyadékban végzett homogénkatalitikus átalakítások 1972-re datálhatók: Parshall sikerrel hajtotta végre olefinek nagynyomású hidrogénezését, hidroformilezését valamint metoxikarbonilezését PtCl₂ katalizátorral, tetraetilammónium-triklorosztannát ([Et₄N][SnCl₃]) olvadt sóban (op.: 78 °C).⁸⁰ Knifton 1987-ben

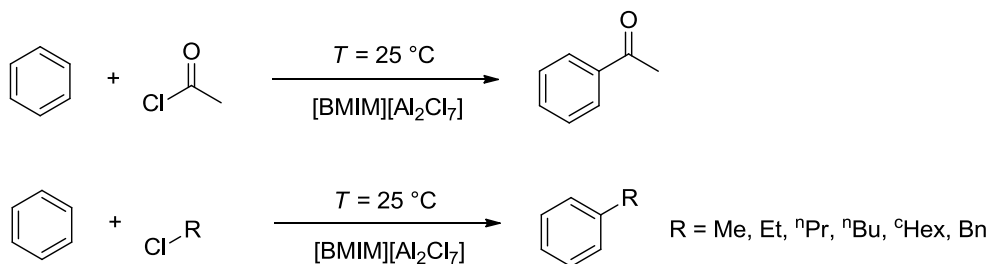
tetrabutylammónium-bromidban ([TBP][Br], op.: 100 °C) végzett hidroformilezési reakciót.⁸¹ Ezek az eredmények, többek között az alkalmazott reakcióközegek magas olvadáspontja miatt, egy időre feledésbe merültek. A továbbiakban néhány fontos reakciót tárgyalok bővebben, bemutatva az ionos folyadékok laboratóriumi és ipari jelentőségét.

Valódi szobahőmérsékletű ionos folyadékokban Yves Chauvin végzett először kétfázisú hidroformilezést.⁸² [BMIM][PF₆] ionos folyadék és a vele nem elegyedő heptán alkalmazásával, Rh(CO)₂(acac) katalizátor és trifenilfoszfán jelenlétében (ródiium-foszfán arány 1:10), 80 °C-on, 20 bar nyomású CO/H₂ (1:1) gázkeverékkel pent-1-ént alakítottak át 99%-os hozammal hexanallá 3:1 *n/iso* aránnyal (12. ábra). A szerves fázis eltávolítása után az ionos folyadék és a benne oldott katalizátor közel változatlan aktivitással újra felhasználható, azonban némi katalizátor átoldódik a szerves fázisba, szennyezve a terméket. Megoldás lehet, ha szerves fázisban nem oldódó foszfánt (TPPMS, TPPTS) alkalmaznak, mely az ionos folyadék fázisban tartja oldva a katalizátort, így elkerülhető a katalizátorvesztés, bár ez esetben valamennyivel kisebb reakciósebességgel kell számolni. Hasonló megfigyelést tettek Mehnert és munkatársai TPPTI (trisz(*m*-szulfonil-fenil)-foszfán 1,2-dimetil-3-butil-imidazólium só) alkalmazásával.⁸³



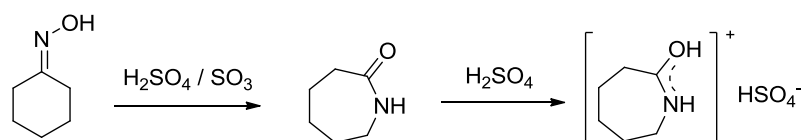
12. ábra Hidroformilezés ionos folyadék–heptán kétfázisú rendszerben

A Friedel-Crafts-reakció a 19. század vége óta ismert átalakítás, melyet hagyományos oldószerekben, jellemzően halogénezett alkánokban (pl. 1,2-diklóretán) hajtanak végre. Elsőként [EMIM][Al₂Cl₇] ionos folyadékban végeztek sikerrel alkilezést és acilezést is (13. ábra).⁶⁹



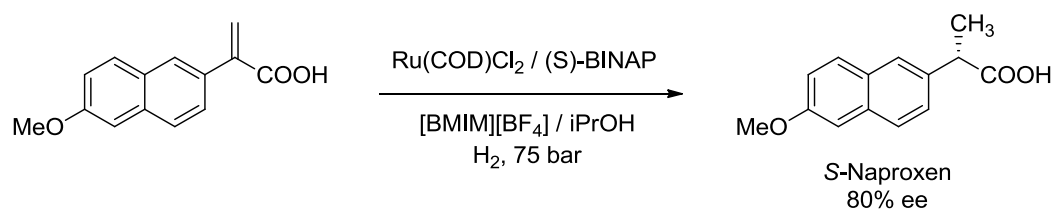
13. ábra Friedel-Crafts acilezés és alkilezés ionos folyadékban

Nagy mennyiségű termék előállításában is sikerrel alkalmaznak ionos folyadékokat. A holland DSM cég évtizedek óta ipari méretben hajtja végre a ciklohexanon-oxim oleum jelenlétében végbemenő Beckmann-átrendeződési reakcióját ϵ -kaprolaktámmá, mely a Nylon 6 poliamid típusú műanyag monomerje. A reakcióban a kén-trioxid gőznyomása nem haladja meg a 10 kPa értéket, mivel a jelenlévő kénsav a termékként keletkező ϵ -kaprolaktámmal ionos folyadékot alkot, melyben a kén-trioxid jól oldódik (14. ábra).⁸⁴



14. ábra ϵ -kaprolaktámium-hidrogén-szulfát keletkezése

Gyógyszeripari szempontból fontos eredmény, hogy a Naproxen nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerhatóanyag szintézisének kulcslépését is sikerrel valósították meg ionos folyadékban. A prokirális olefin kettős kötését $[\text{BMIM}][\text{BF}_4]$ / izopropil-alkohol kétfázisú rendszerben $\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2$ katalizátor prekursor és *S*-BINAP ligandum jelenlétében 75 bar H_2 nyomáson telítették, így jutottak 100% termeléssel, 80% enantiomer-többséggel a kívánt termékhez. A reakció végén a terméket tartalmazó alkoholos fázis elválasztható a vele nem elegyedő, katalizátort tartalmazó ionos folyadék fázistól, mely aktivitásvesztés nélkül újra felhasználható (15. ábra).⁸⁵



15. ábra Naproxen szintézise ionos folyadék kétfázisú rendszerben

Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók legfontosabb képviselőit is elvégezték ionos folyadékokban, a teljesség igénye nélkül megemlítem a Heck-reakciót,⁷² a Suzuki-kapcsolást,⁷³ a Stille-kapcsolást,⁷⁴ a Negishi-kapcsolást,⁷⁵ az olefin-metatézist,⁷⁶ az Ullmann-típusú kapcsolást,⁷⁷ a Sonogashira-kapcsolást⁷⁸ és a Hiyama-kapcsolást.⁷⁹

Összefoglalásként elmondható, hogy az ionos folyadékokra számos előnyös tulajdonságuk (kis gőznyomás, tulajdonságok hangolhatósága, jó oldóképesség stb.) miatt vonzó közegként tekinthetünk. Iparilag fontos reakciók valósíthatók meg bennük, melyek a hagyományos oldószerekhez képest zöldebbnek tekinthetők, így napjainkban is a

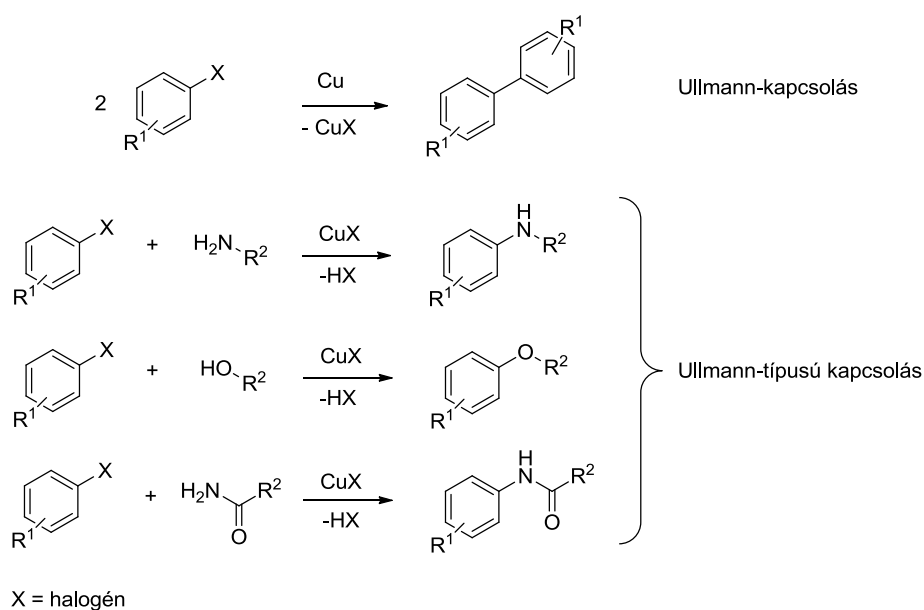
tudományos érdeklődés középpontjában állnak, azonban a konvencionális ionos folyadékok soklépéses szintézise zöld kémiai szempontból aggályos, ezért, amennyiben lehetséges, biomassa-alapú oldószer használatát kell előtérbe helyezni.

2.3 ULLMANN- ÉS ULLMANN-TÍPUSÚ REAKCIÓK

2.3.1 Általános jellemzők

A szerves kémiai szintézissémákban az új szén-szén (C–C) valamint szén-heteroatom (C–X) (X = N, O, S, P stb.) kötés szelektív kialakítása kiemelt fontossággal bír; különös tekintettel a gyógyszeriparra, ahol nem ritkán húsz vagy harminc szintézislépéssel állítják elő a hatóanyag molekulát.

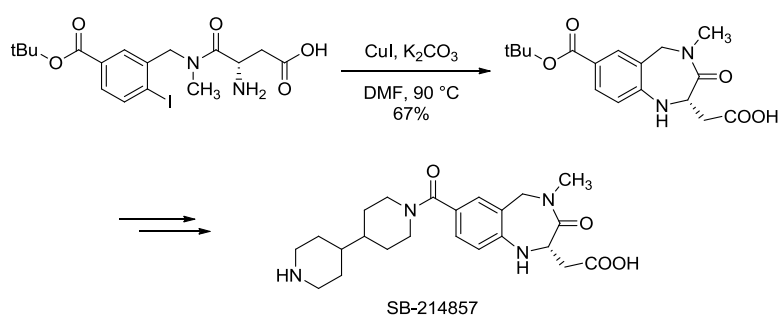
Fritz Ullmann (1875-1939) német kémikus 1901-ben közölte először az aromás halogenidek fém réz jelenlétben végbemenő kapcsolását, amely során biaril származékok újfajta szintézisére nyílt lehetőség.⁸⁶ A reakcióban sztöchiometrikus mennyiségű rezet használnak, mely réz-halogenidként távozik a reakció végén. Néhány évvel később N-arilaminokat és aril-étereket is sikeresen elő tudott állítani,^{87,88} majd Irma Goldberg igazolta aril-amidok rézkatalizált szintézisét és aminok arilezését.⁸⁹ Ullmann-kapcsolásnak nevezzük a szimmetrikus bifenilek aromás halogenidekből történő előállítását, a többi felsorolt vegyülettípus aril-halogenidből történő rézkatalizált előállítását Ullmann-típusú kapcsolásként tárgyalja a szakirodalom (16. ábra).



16. ábra Ullmann- és Ullmann-típusú kapcsolások

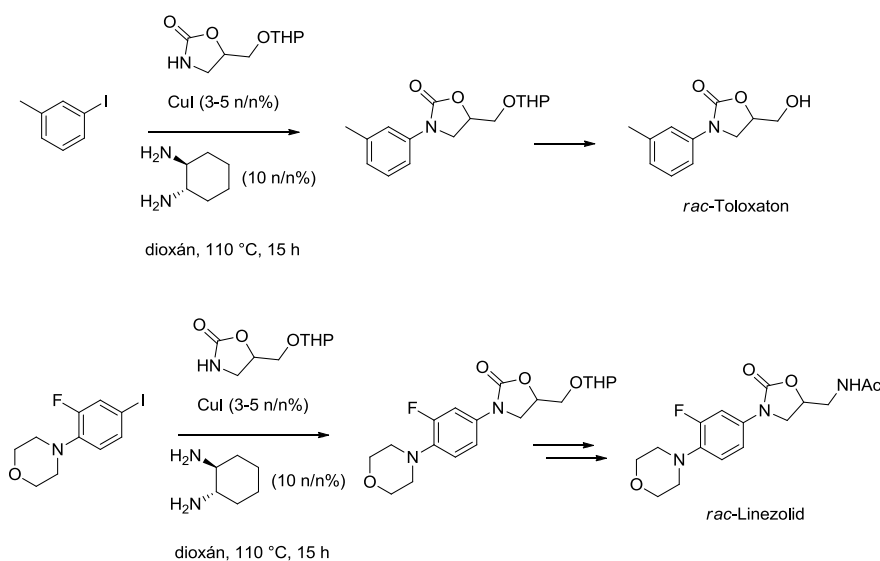
A korai eredmények közös jellemzője, hogy erélyes körülmények (magas hőmérséklet (200–260 °C), erős bázis (KOH), és rendszerint magas forráspontú poláros oldószer (pl. nitrobenzol), gyakran sztöchiometrikus mennyiségű réz vagy rézvegyület) szükségesek a reakciók sikeres, azaz jelentős hozamot eredményező kivitelezéséhez.

Az Ullmann- és Ullmann-típusú reakciókat elterjedten alkalmazzák összetett molekulák totálszintézisében. Az SB-214857 kódjelű potenciális glikoprotein IIb/IIIa receptor antagonistá vegyület előállításának kulcslépése a benzodiazepin-váz kialakítása, melynek kivitelezéséhez intramolekuláris Ullmann-típusú reakcióban alakítják ki az új C–N kötést (17. ábra).⁹⁰



17. ábra Az Ullmann-típusú kapcsolás szintetikus alkalmazása

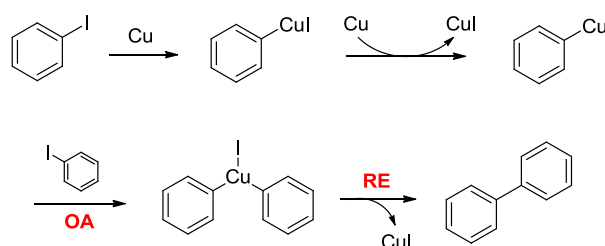
A reakció jelentőségét mutatja a szintetikus kémiában, hogy változatos szerkezetű természetes, illetve biológiailag aktív vegyületeket (pl. antidepresszív hatású toloxaton, antibiotikus hatású linezolid (18. ábra))⁹¹ állíthatunk elő a segítségével, ezért az elmúlt évtizedekben megnőtt a jelentősége.⁹²



18. ábra Toloxaton és linezolid előállítása Ullmann-típusú kapcsolással

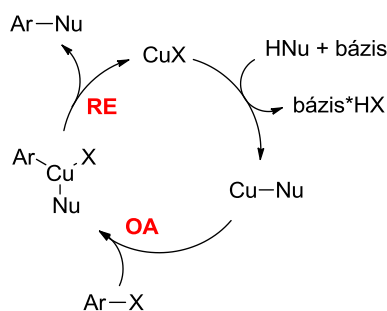
2.3.2 Reakciómechanizmus

A felfedezése óta „klasszikus Ullmann-reakciónak” elnevezett folyamat általánosan elfogadott mechanizmusa szerint az egyik aril-halogenid molekulából réz-organikus intermedier keletkezik, ami oxidatív addícióban (OA) reagál a másik aril-halogenid molekulával, majd a biaril termék reduktív eliminációval (RE) keletkezik (19. ábra).^{93,94}



19. ábra Az Ullmann-kapcsolás lehetséges mechanizmusa

A katalitikusan aktív részecskék azonosításával párhuzamosan megjelentek az Ullmann- és Ullmann-típusú reakciók mechanizmusának vizsgálatai is.^{95–99} Abban mindenki egyetértett, hogy a reakció egy bizonyos pontján a nukleofil vegyület rézhez



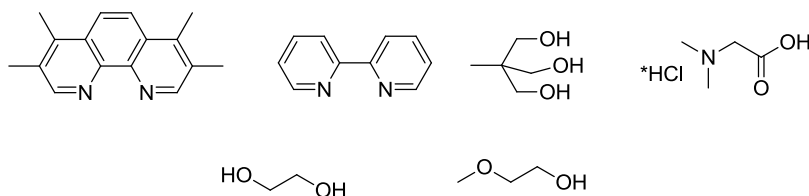
20. ábra Az Ullmann-típusú reakciók egy lehetséges mechanizmusa

való koordinációja történik, az aromás halogenid aktivációja viszont kérdéses volt. Mivel a halogén szubsztituensek reaktivitási sorrendje az aromás gyűrűn (I > Br > Cl) éppen ellenkező az aromás nukleofil szubsztitúció reaktivitási sorrendjével, adódik, hogy a fém szerepet játszik a szén-halogén kötés aktiválásában. Az Ullmann-típusú reakciók egy lehetséges mechanizmusát a 20. ábra mutatja be. A nukleofil koordinálódik a rézhez, majd az oxidatív addíciós lépés (OA) során az aril-halogenid is, kialakítva a Cu(III)-komplexet, melyről reduktív eliminációval (RE) távozik a termék.

2.3.3 Katalizátor, ligandum, bázis, oldószer

Számos különböző tulajdonságú réz-alapú katalizátor alkalmazására találunk példát (0, +1 és +2 oxidációs állapotú réz, sók, oxidok, komplexek), melyek jól alkalmazhatók nukleofilek arilezési reakcióiban.¹⁰⁰ Ez arra utalhat, hogy a katalizátor kezdeti formájától függetlenül a reakcióelegyben kialakul egy katalitikusan aktív intermedier. Mivel kimutatták, hogy a réz(I)-vegyületek valamivel nagyobb katalitikus aktivitással rendelkeznek, mint a többi oxidációs állapotú réz-vegyületek, ezért valószínűsíthető, hogy a prekursorok végül réz(I)-formában katalizálják a reakciót.¹⁰¹ Ezt igazolja az is, hogy réz(II)-vegyületek könnyen redukálódnak nukleofilként alkalmazott fenoxid-ion illetve amin jelenlétében réz(I)-vegyületekké,^{101,102} valamint több esetben fém réz katalizátor réz(I)-oxidá történő oxidációját tapasztalták.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Elfogadott továbbá az a feltevés, miszerint a katalitikus ciklusban Cu(III)-komplex is keletkezik.¹⁰⁵

Ligandumok terén a klasszikus komplexképzőkkel és származékaikkal találkozhatunk az irodalomban: fenantrolin,¹⁰⁶ bipyridil,¹⁰⁷ 1,1,1-trisz-hidroximetil-etán,¹⁰⁸ N,N-dimetilglicin,¹⁰⁹ vicinális diolok (21. ábra).¹¹⁰ Egyes esetekben a hozzáadott ligandum el is hagyható a rendszerből,¹¹¹ de ez ritka kivétel.



21. ábra A Ullmann-típusú kapcsolás lehetséges ligandumai

Az Ullmann-típusú kapcsolás fontos segédanyaga a bázis. Ezek között meglehetősen kicsi a változatosság, jellemzően szervesetlen sókat alkalmaznak (kálium-foszfát,¹¹² cézium-karbonát,¹¹³ kálium-karbonát¹¹⁴), de találhatunk példát tercier aminok alkalmazására is.¹¹⁵ A bázis választását a gyakorlatban az alkalmazott oldószerhez kötik, mivel a bázis oldhatósága hatással lehet a reakció hatékony kimenetelére.

Ullmann-típusú kapcsolások során legelterjedtebben poláros szerves oldószereket használnak, de a reakciók lejátszódnak apoláros szerves oldószerekben is.¹¹⁶ Poláros szerves oldószerként leggyakrabban dimetil-szulfoxidot,¹¹⁷ dimetilformamidot¹¹⁸ és acetonitrilt¹¹⁹ alkalmaznak. Acetonitril esetében bizonyították azt is, hogy az oldószer

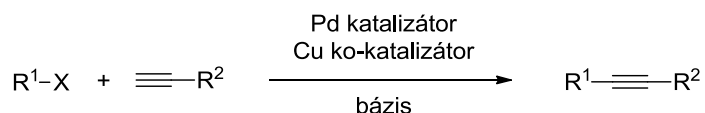
vízre csak kis mértékben érzékeny, 10 n/n% hozzáadott víz csak 7%-kal csökkentette a hozamot.¹²⁰

Zöld kémiai megközelítésben vizsgálva az oldószereket kiemelendő, hogy vízben¹²¹ és alkoholokban¹²² is végeztek Ullmann-típusú reakciót. Ionos folyadéokra viszont kevés példát találhatunk, ezek közül érdekes a [HMIM][Tf₂N] és a szintén zöld szuperkritikus CO₂ együtt történő alkalmazása.¹²³

2.4 SONOGASHIRA-REAKCIÓ

2.4.1 Általános jellemzők

Aril-halogenidek és terminális acetilének új C–C kötés kialakítására alkalmas keresztkapcsolási reakcióját először 1975-ben írta le három kutatócsoport, melyek palládium illetve nikkell (Luigi Cassar),¹²⁴ csak palládium (Richard F. Heck),¹²⁵ valamint palládium és réz katalizátor együttes alkalmazásával (Sonogashira Kenkichi)¹²⁶ végezték el a reakciót. Mindhárom módszerben közös a palládium-katalizátor, azonban az első két

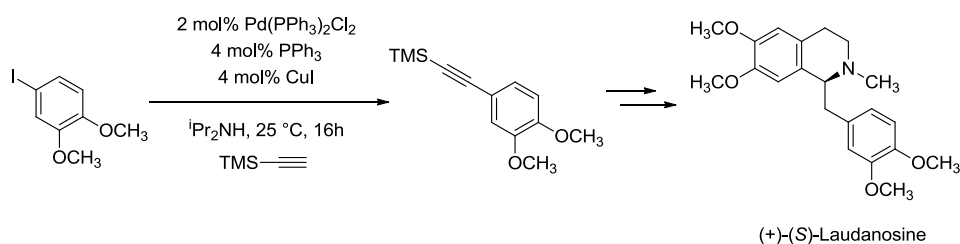


22. ábra A Sonogashira-reakció

esetben nem alkalmaztak ko-katalizátort és erélyes körülményekre (erős bázis (nátrium-metilát)¹²⁴ vagy magas reakcióhőmérséklet (100 °C)¹²⁵) alkalmazására volt szükség. Sonogashira eljárásában (22. ábra) a réz ko-katalizátor lehetővé tette az enyhe körülmények közötti reakciót (triethyl-amin, szobahőmérséklet) és kiváló hozamokat (85–95%) eredményezett. A Pd/Cu rendszerek gyors fejlődése számos, iparilag is fontos szintézis kifejlesztéséhez vezetett, miközben Cassar és Heck módszere feledésbe merült. A Sonogashira-reakció jelentőségét az mutatja, hogy a keresztkapcsolási reakciók közötti idézetség számában szorosan a Suzuki- és a Heck-reakciót követi,¹²⁷ vagyis a mai napig intenzív kutatás folyik a folyamat még pontosabb megértésére, a szintetikus lehetőségek bővítésére és a még szélesebb körű ipari alkalmazások bevezetésére.

Az alkaloidok totálszintézise mindig kihívás a szintetikus kémia számára. Szép számmal találhatunk olyan reakcióutakat, melyekben a Sonogashira-reakcióval előállított vegyület kulcsfontosságú intermediere a végtermékhez vezető lépéseknek. Ilyen a

Laudanosine mák-alkaloid szintézise is, melyben Sonogashira-kapcsolással előállított aromás acetilénen keresztül végzik az eljárást (23. ábra).¹²⁸



23. ábra A Sonogashira-kapcsolás szintetikus alkalmazása

2.4.2 Reakciómechanizmus

2.4.2.1 Klasszikus Sonogashira-kapcsolás

A Sonogashira-reakció mechanizmusának vizsgálata napjainkban is aktív kutatási terület. A legelfogadottabb szemléletek szerint megkülönböztetnek egy palládium-ciklust, ami összhangban van a klasszikus keresztkapcsolási reakciók mechanizmusával, és egy réz-ciklust, amiről kevesebb ismeretünk van (24. ábra, (a)).¹²⁹

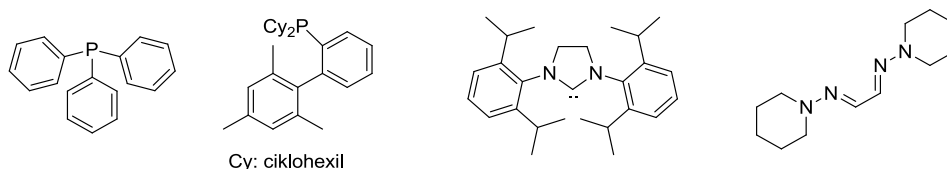
Palládium-ciklus

- A reakcióban katalitikusan aktív Pd(0) részecskék (**A**) a palládium-prekursor molekulákból alakulnak ki, és a pontos szerkezetük függ a reakció körülményeitől. Ismertettek egy foszfán ligandumot tartalmazó aktív részecskét,¹³⁰ és két foszfán ligandumot tartalmazó anionos komplexet ($[L_2Pd(0)Cl]^-$)¹³¹ is.
- A következő lépés az aril- vagy vinil-halid oxidatív addíciója (**OA**) az aktív Pd(0) centrumon (**B**).
- Az így kialakult komplex reagál a réz-acetiliddel (**D**) a transzmetallációs lépésben (**TM**), kialakítva a **C** komplexet; ezt a lépést tartják a sebességmeghatározó lépésnek.
- Az utolsó lépés a redukív elimináció (**RE**), ami a végterméket eredményezi. Ahhoz, hogy ez a legkönnyebben végbemehessen, a Pd centrum körül a szubsztrátumoknak egymáshoz a lehető legközelebb kell elhelyezkedniük, amihez cisz-transz izomerizációra is szükség lehet.

átadja az egyik acetilid ligandumot a Pd(0) ciklusban található aktív speciesznek, és monoacetilid-komplekszé (**E**) alakul. A folyamat többi része megegyezik a klasszikus Sonogashira-kapcsolással.

2.4.3 Katalizátor-prekursorok, ligandum, bázis, oldószer

A Sonogashira-reakcióban jellemzően egyszerű, kereskedelemben könnyen beszerezhető katalizátor prekursorokat alkalmaznak (PdCl_2 ,¹³⁷ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$,¹³⁸ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$,¹³⁹ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ¹⁴⁰). A réz forrása szinte kivétel nélkül réz-jodid, melyekből a hozzáadott változatos szerkezetű ligandumok hatására alakul ki a katalitikusan aktív részecske. Ezek a ligandumok legtöbbször foszfán,¹⁴¹⁻¹⁴³ N-heterociklusos-karbén,¹⁴⁴ hidrazon¹⁴⁵ típusú molekulák lehetnek (25. ábra).



25. ábra A Sonogashira-reakció lehetséges ligandumai

A reakcióelegyben bázis jelenlétére a réz- vagy palládium-acetilid képződésekor kilépő proton megkötése miatt van szükség; anionként az aril-halogenidből kilépő halogenid-ion szolgál. Nitrogéntartalmú bázisok (trietyl-amin,¹⁴⁶ N,N-diizopropil-etilamin,¹⁴⁷ piperidin¹⁴⁸ stb.) és szervesetlen bázisok (kálium-karbonát,¹⁴⁴ cézium-karbonát¹⁴⁹) a leggyakoribbak, a szekunder aminok adott esetben a ligandum szerepét is betölthetik.¹⁵⁰

Környezeti szempontból aggályos, hogy a Sonogashira-kapcsolást többnyire fosszilis eredetű, hagyományos oldószerekben végzik, melyek gőznyomása, toxicitása, gyúlékonysága stb. jelentős. Az amerikai Food and Drug Administration (FDA) irányelve alapján¹⁵¹ a Sonogashira-reakció leggyakoribb oldószerei (toluol,¹⁵² THF,¹⁵³ DMF,¹⁵⁴ NMP,¹⁵⁵ DMA,¹⁵⁶ MeCN¹⁵⁷) 2. osztályba sorolandó (FDA Class 2) vegyületek, melyek alkalmazását a gyógyszeriparban erősen korlátozni kell. Zöld kémiai szempontból jelentős eredmény, hogy a kapcsolás alkalmazhatóságát kiterjesztették vízre,¹⁵⁸ fluoros oldószerekre,¹⁵⁹ szuperkritikus szén-dioxidra¹⁶⁰ és a közelmúltban GVL-ra¹⁶¹ is.

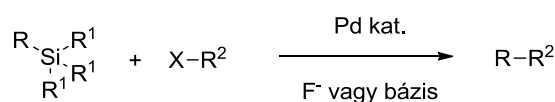
Az ionos folyadékok a már megismert előnyök miatt (kis gőznyomás, termikus stabilitás, jó oldóképesség) kiváló zöld alternatívái lehetnek a hagyományos oldószereknek.

Számos példát találhatunk az irodalomban ionos folyadékokban végzett Sonogashira-reakcióra, pl. [BMIM][PF₆],¹⁶² [BMIM][BF₄],¹⁶³ [HMIM][BF₄],¹⁶⁴ [EMIM][Tf₂N],¹⁶⁵ [nBuPy][X] (X = PF₆, BF₄, NO₃).¹⁶⁶ Néhány rendszer ezek közül alkalmasnak bizonyult különféle szerkezetű acetilének előállítására hozzáadott réz¹⁶⁶ és/vagy bázis¹⁶⁷ nélkül is

2.5 HIYAMA-REAKCIÓ

2.5.1 Általános jellemzés

Szerves halogenidek és organoszilánok palládiumkatalizált, C–C kötés kialakítására alkalmas keresztkapcsolási reakcióját (26. ábra) elsőként 1988-ban publikálta Hiyama Tamejiro (1946-) japán vegyész.¹⁶⁸ A kemo- és regioszelektív reakciót természetes vegyületek totálszintézisében is elterjedten alkalmazzák.¹⁶⁹



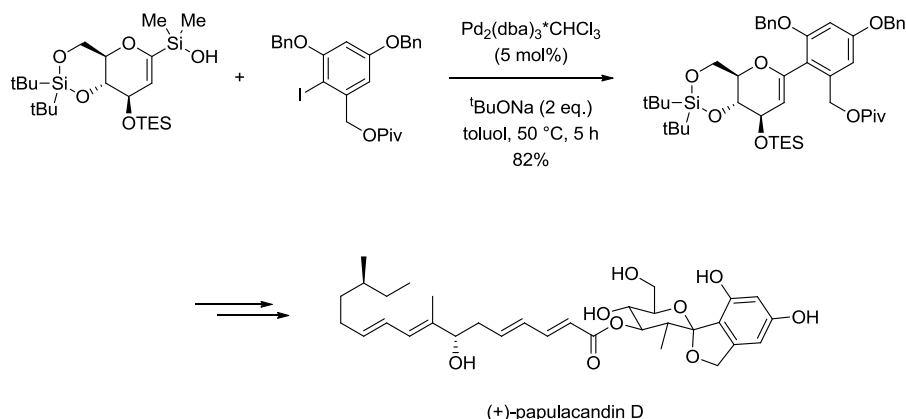
R: aril, alkenil, alkinil
 R¹: Cl, F, alkil, alkoxi
 R²: aril, alkil, alkenil, alkinil

26. ábra A Hiyama-kapcsolás általános sémája

A szilíciumorganikus vegyületekről sokáig azt gondolták, hogy nem alkalmasak keresztkapcsolási reakciókban való részvételre, mivel a szilícium-szén kötés nem kellően polarizált az aktiváláshoz. A szerves szilánok reaktivitását organofluoroszilikátok reakcióján keresztül Kumada Makoto japán szerves kémikus igazolta először.¹⁷⁰ Hiyama később ismerte fel a fluorid anionnal aktivált szerves szilánok reakciókészségét.^{171,172} Ez a reaktív szilícium-tartalmú intermedier elektrofil szénatommal palládium-katalizátor jelenlétében új szén-szén kötés kialakításában vehet részt. A Hiyama-reakció klasszikus fémorganikus reagensekkel (pl. Grignard-reagens) szembeni előnye a nagy kemoszelektivitás; míg a Grignard-reagens egy sor funkciós csoporttal nem kompatibilis, addig a szerves szilíciumvegyületek funkcióscsoport-toleranciája nagy, így a nem kívánt mellékreakciók elkerülhetők.

A Hiyama-reakció szintetikus jelentőségét mutatja, hogy a gombaölő hatású, természetben előforduló (+)-papulacandin D vegyület totálszintézisének egyik

kulcslépésében 82%-os termeléssel hajtják végre az aril-jodid és a szilán kapcsolását (27. ábra).¹⁷³

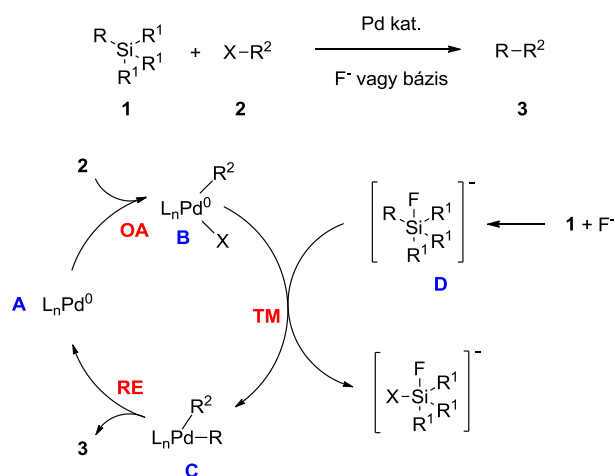


27. ábra A Hiyama-kapcsolás alkalmazása (+)-papulacandin D totálszintézisében

2.5.2 Reakciómechanizmus

A katalitikus körfolyamat követi a korábban ismertetett (2.3.2 és 2.4.2 fejezet) palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók általános sémáját. Kulcslépés a szilícium-szén kötés polarizációja bázissal vagy fluorid-anion forrással (TBAF, TSAF), ami öt vegyértékű szilíciumhoz vezet; ez az aktivált részecske vesz részt a transzmetallálási lépésben (28. ábra).

- az első lépés a szerves halogenid oxidatív addíciója (OA) a Pd(0) részecskére (A)
- az aktivált szilíciumvegyület (D) transzmetalláció (TM) során átadja a ligandumát a Pd-centrumú speciesznek (B)
- a termék a palládium-komplexből (C) redukzív eliminációval (RE) távozik

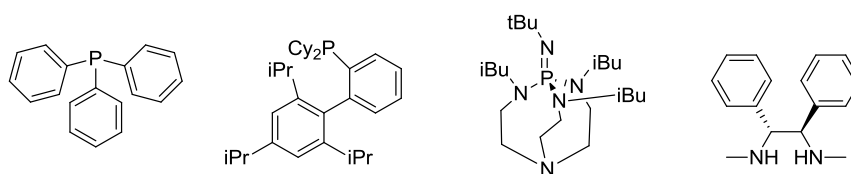


28. ábra A Hiyama-reakció általános mechanizmusa

2.5.3 Katalizátor-prekurzorok, ligandum, aktiváló reagens, oldószer

A Hiyama-reakció katalizátor-prekurzorai között kereskedelmi forgalomban könnyen hozzáférhető, egyszerű palládium-komplexeket találhatunk (PdBr_2 ,¹⁷⁴ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$,¹⁷⁵ $\text{Pd}(\text{dba})_2$,¹⁷⁶ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$),¹⁷⁷ de megvalósították csontszén hordozóra vitt fém palládiummal is.¹⁷⁸

Ligandumok között leggyakrabban foszfán,^{179–182} foszfazán,¹⁸³ etilén-diamin-származékokat¹⁸⁴ találhatunk, de N-heterociklusos karbének segítségével végzett Hiyama-reakció is ismert (29. ábra).¹⁸⁵



29. ábra A Hiyama-kapcsolás lehetséges ligandumai

Aktiváló reagensek alkalmazására azért van szükség, hogy polarizáljuk a Si–C kötést, mely így a transzmetallálási lépésben könnyebben felhasad. Jellemzően szerves (tetrabutilammónium-fluorid^{186–189}) vagy szervetlen fluorid-ion (cézium-fluorid^{190,191}) forrást, valamint szervetlen és szerves bázist (NaOH , BuONa)^{173,192} használnak erre a feladatra.

A Hiyama-kapcsolás általánosan alkalmazott oldószerei között az FDA irányelve¹⁵¹ szerinti 1-es és 2-es osztályba tartozó vegyületeket találunk, pl. tetrahydrofuran,^{193,194} dioxán,¹⁹⁵ N,N-dimetilformamid,¹⁹⁶ toluol,¹⁹⁷ és 1,2-diklóretán,¹⁹⁸ melyek használata a gyógyszeriparban kerülendő. Előnyös, hogy zöld oldószerek, pl. víz,^{199–201} vagy glicerin²⁰² alkalmazása is előtérbe került az utóbbi évtizedben, azonban ionos folyadékokban végzett Hiyama-kapcsolásra csak néhány példát találhatunk: 1-pentil-1-metilpirrolidínium-bisz-(trifluormetilszulfonil)-imid ($[\text{C}_5\text{Mpyrr}][\text{Tf}_2\text{N}]$),⁷⁹ 3-(3-cianopropil)-1-metil-1H-imidazol-3-ium-hexafluorfoszfát ($[\text{CN-BMIM}][\text{PF}_6]$)²⁰³ közegben hajtottak végre sikeres reakciókat.

3 CÉLKITÚZÉS

A zöld kémia alapelvei a fenntartható, környezetbarát vegyipar megvalósítását tűzik ki célul, többek között a fosszilis nyersanyag- és energiaforrások megújulókkal való kiváltásával. A legfontosabb ipari alapanyagok előállítása biomassza alapon nem fedezhető, azonban a kémiában nélkülözhetetlen oldószerek környezetbarátabbá tételére irányuló kutatások biztatóak. Ezek eredményei alapján az ionos folyadékok alkalmazási lehetőségeihez, azok nagyon kedvező tulajdonságai (kis gőznyomás, tulajdonságok hangolhatósága, jó oldóképesség stb.) miatt, egyre nagyobb reményt fűznek, azonban a napjainkban alkalmazott népszerű képviselőiket fosszilis alapon állítják elő.

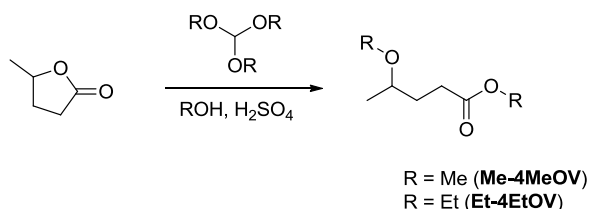
Doktori munkámban célul tűztem ki, hogy a biomasszából egyszerűen előállítható γ -valerolakton enyhe körülmények közötti további funkcionálásával olyan ionos vegyületeket állítsak elő, amelyeket sikerrel alkalmazhatunk oldószerként. Az előállított ionos folyadékokban, azok karakterizálása után, átmenetifém-katalizált reakciókat kívántam végezni, ezzel igazolva az új oldószerek széleskörű használhatóságát.

4 EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

4.1 BIOOXIGENÁTOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE

4.1.1 Előállítás

γ -Valerolakton és trialkil-ortoformiát egy lépéses savkatalizált reakciójában biooxigenátokat állítottam elő (30. ábra). A γ -valerolaktont és a trialkil-ortoformiátot az alkilcsoportnak megfelelő alkoholban katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében 50 °C-on 24 órás reakcióidővel kevertetem, majd az oldat bepárlása és a sav NaHCO_3 -tal történő semlegesítése után a tiszta termékeket (metil-4-metoxivalerát (Me-4MeOV) és etil-4-etoxivalerát (Et-4EtOV)) 89–92% termeléssel desztillációval izoláltam. Noha az eljárás ismert,²⁰⁴ az előállított vegyületek biomassza-alapú, potenciális oldószerként való alkalmazását nem közölték az irodalomban.

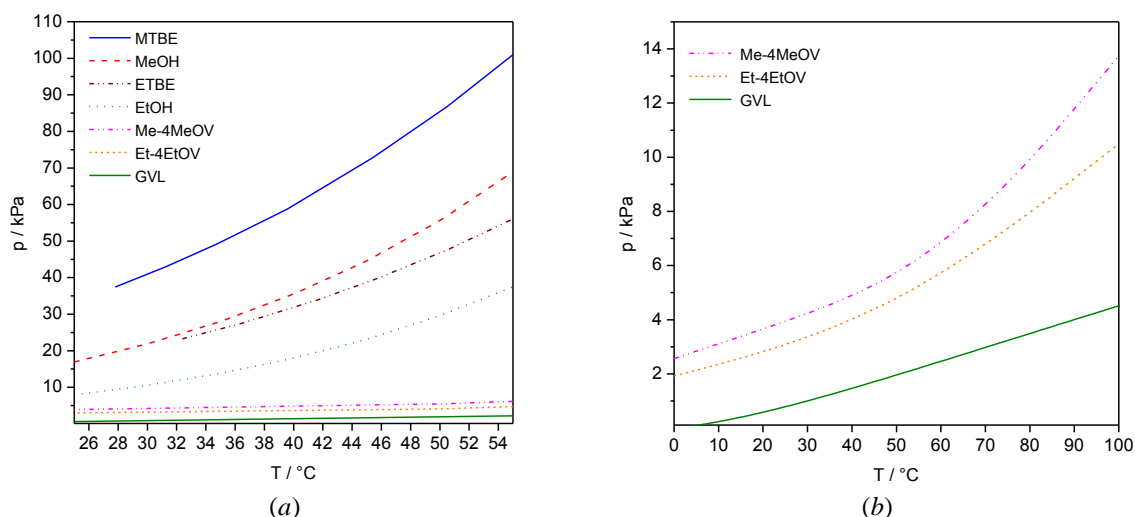


30. ábra GVL-alapú biooxigenátok

4.1.2 Jellemzés

Az oldószer jellemzésének kulcsfontosságú része az oldószer gőznyomásának hőmérsékletfüggése. A mérési eredmények szerint a vizsgált alkil-alkoxivalerátok gőznyomása jelentősen kisebb, mint más oxigenátoké (pl. MTBE,²⁰⁵ ETBE,²⁰⁵ metanol,²⁰⁶ etanol²⁰⁶) (31. ábra (a)), viszont valamivel nagyobb, mint a GVL-é,²⁰⁷ (b).

Megjegyzendő, hogy az alkil-alkoxivalerátok 1 és 10% víz jelenlétében 100 °C-on 24 óra alatt sem hidrolizáltak, azonban sav és lúg jelenlétében lassú bomlás figyelhető meg, mely során a megfelelő alkohol és sav esetén GVL, lúg esetén a 4-hidroxivalerát tartalmú só keletkezik. Ez a tulajdonság korlátozza ezen biooxigenátok felhasználhatóságát, de az etil-4-etoxivalerát kifejezetten környezetbarátnak minősül, mivel bomlása során etanol és GVL keletkezik.



31. ábra Oxigenátok gőznyomásának hőmérsékletfüggése

Mivel a keletkezett vegyületek észter típusú molekulák, feltételezhető, hogy az észterekre jellemző kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek, ezért nem láttam indokoltnak, hogy a reakciókban való alkalmazhatóságukat részletesebben feltárjam. Zöld kémiai szempontból a kis gőznyomás miatt előnyösebbnek tekinthetők a hagyományos észtereknél (pl. etil-acetát), de a molekulák további reakcióiban keletkező ionos folyadékok egy sor egyéb előnyös tulajdonsággal is rendelkeznek, így kutatócsoportunkban ezen ionos folyadékok előállítására és alkalmazhatóságának vizsgálatára került a hangsúly.

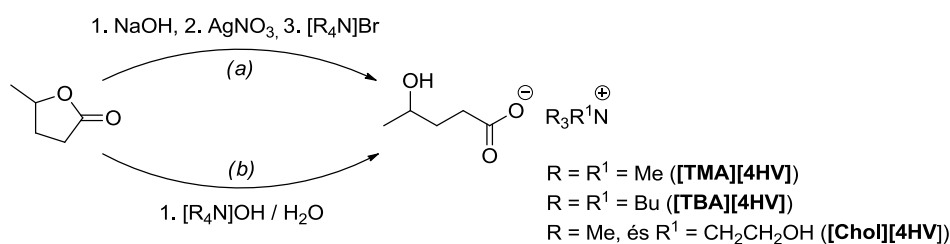
Közismert, hogy a GVL öttagú lakton gyűrűje lúg hatására felnyílik 4-hidroxi-valerát-anion képződése közben, valamint karboxilát-aniont tartalmazó ionos folyadékokat is ismerünk,²⁰⁸ ezért megvizsgáltam a GVL felnyitásával keletkező karboxilát-aniont tartalmazó ionos folyadékok szintézisének lehetőségét és a termékek tulajdonságait. Ezeket az eredményeket a 4.2 és 4.3 fejezetekben mutatom be.

4.2 TETRAALKILAMMÓNium-KATIONT TARTALMAZÓ IONOS FOLYADÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE

4.2.1 Előállítás

Tetraalkilammónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékokat 2010-ben állítottam elő először.²⁰⁹ Az első módszer szerint (32. ábra, (a)) a GVL-t nátrium-4-

hidroxivaleráttá alakítottam, a nátriumiont ezüstionra cseréltem, a kicsapódó ezüst-4-hidroxivalerátot szűrtem, majd a tetraalkilammónium-bromid hozzáadása után, a vízben nem oldódó ezüst-bromid eltávolításával és az elegy szárításával izoláltam a terméket. A módszer nehézségét az adja, hogy az ezüst jelenléte miatt minden műveletet sötétben kell végezni, a finom eloszlású ezüst-bromid nehezen szűrhető, és az ionos folyadékban maradvány fény hatására megfeketíti azt. Ezen felül a könnyen visszamaradó nátrium-nitrát szennyezheti a terméket. A problémák kiküszöbölésére megoldást jelentett a GVL és tetraalkilammónium-hidroxidok vizes oldatának szobahőmérsékletű reakciója (32. ábra (b)), melyben az oldószerként jelenlévő és a reakcióban kizárólagos melléktermékként keletkező víz desztillációval könnyen eltávolítható. Így állítottam elő a tetrametilammónium- ($R = R^1 = \text{metil}$), a tetrabutilammónium- ($R = R^1 = \text{butil}$), és a (2-hidroxi-1-etil)-trimetilammónium-4-hidroxivalerátot ($R = \text{metil}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, triviális nevén kolin-4-hidroxivalerát). Ez utóbbi külön érdekessége, hogy anionja és kationja is természetes eredetű, így teljes mértékben „bio-ionos” folyadéknak is nevezhető.



32. ábra Tetraalkilammónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok előállítás

Az ionos folyadék előállításához GVL-t és a tetraalkilammónium-hidroxidot ekvimoláris mennyiségben reagáltattam, majd rotációs vákuumbepárlóval a vizet eltávolítottam, és közel kvantitatív termeléssel kaptam a kívánt terméket.

A szintézis utolsó lépése a reakcióközegként, illetve melléktermékként jelen lévő víz eltávolítása. A visszamaradó víz befolyásolhatja az ionos folyadék fizikai-kémiai tulajdonságait pl. az oldószeralkalmazás szempontjából fontos sűrűséget és viszkozitást, valamint hatással lehet az ionos folyadékban végzett reakciókra is. Köztudott, hogy adott átmenetifém-katalizált reakciók igen érzékenyek lehetnek nyomnyi mennyiségű víz jelenlétére is, így annak eltávolítása kulcsfontosságú. Mika és munkatársai megismételték néhány vegyület előállítását és gondos szárítás után megmérték a viszkozitásukat.²⁴ A tetrabutilammónium-4-hidroxivalerát ionos folyadéokra 1250 mPa·s értéket kaptak, amely 19-szer magasabb, mint az általam mért érték (65,12 mPa·s). Az igen jelentős különbség

oka valószínűleg a víztartalom különbözőségében keresendő, a kezdeti előállítások során víz eltávolítását kizárólag rotációs vákuumbepárlóval végeztem.

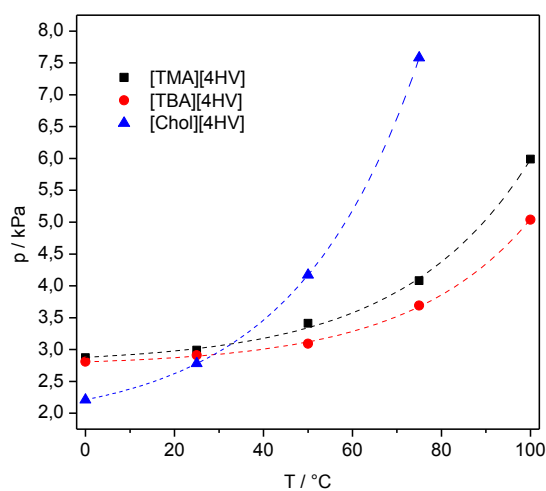
4.2.2 Jellemzés

4.2.2.1 Gőznyomás

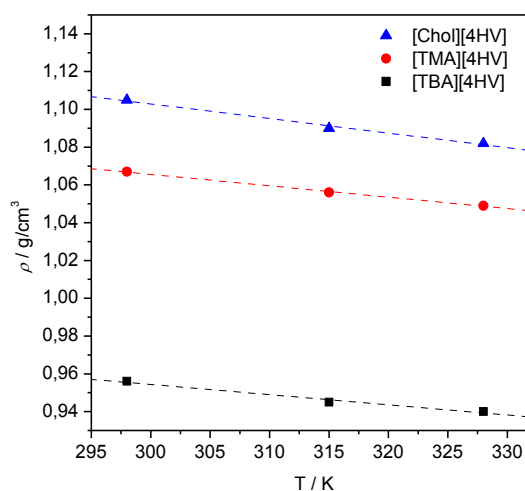
Az előállított ionos folyadékok gőznyomása 0 °C-on meglehetősen alacsonynak bizonyult, a hőmérséklet növelésével azonban gyorsan emelkedett (33. ábra). A [Chol][4HV] esetén 100 °C, a [TMA][4HV] és [TBA][4HV] esetén 125 °C felett gyors bomlást figyeltem meg; a gőztérben GC-MS analízis alapján mindhárom esetben GVL és szén-dioxid, [TMA][4HV] és [TBA][4HV] bomlásakor trimetil-amin, illetve tributil-amin, [Chol][4HV] bomlásakor N,N-dimetil-etanolamin keletkezett néhány azonosítatlan vegyület mellett. Megjegyzendő, hogy a gőznyomásértékek hirtelen emelkedésében a visszamaradt víznek is komoly szerepe volt.

4.2.2.2 Sűrűség

Az ionos folyadékok sűrűsége 25-55 °C hőmérséklet tartományban lineárisan csökken a hőmérséklet emelésével (34. ábra). Az eredmények összhangban vannak azzal a megfigyeléssel, hogy a tetraalkilammónium-kation méretének növelése a sűrűség csökkenését eredményezi szimmetrikus kationok esetén.²¹⁰



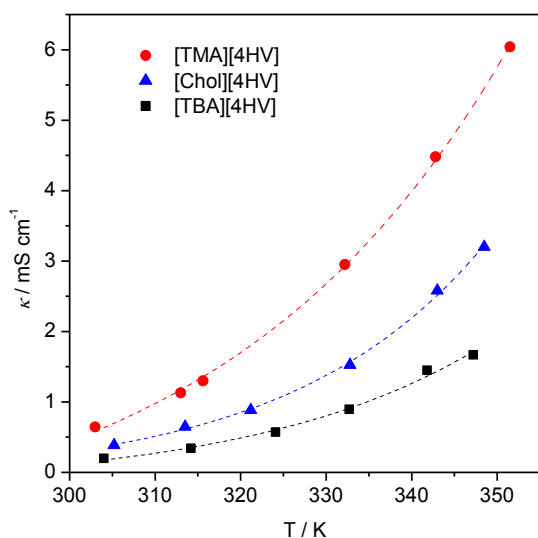
33. ábra Tetraalkilammónium-kationt tartalmazó ionos folyadékok gőznyomásának hőmérsékletfüggése



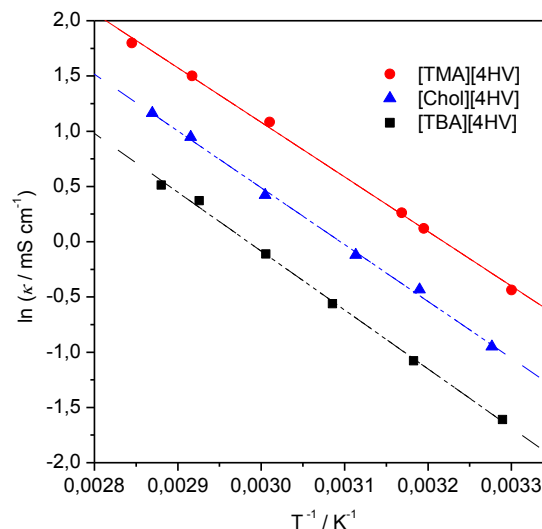
34. ábra Tetraalkilammónium-kationt tartalmazó ionos folyadékok sűrűségének hőmérsékletfüggése

4.2.2.3 Vezetőképesség

A hőmérséklet emelésével az ionos folyadékok vezetőképessége ($\kappa/\text{mS}\cdot\text{cm}^{-1}$) exponenciálisan növekszik a vizsgált hőmérsékleti tartományban (30–75 °C) (35. ábra). Az adatok más kvaterner ammónium-sók vezetőképességéhez hasonlóak (pl hexiltributilammónium-bisz-trifluormetánszulfonil-imid: $1,6\text{ mS}\cdot\text{cm}^{-1}$, 25 °C-on).²¹⁰ Az Arrhenius típusú egyenlet linearizált alakjából ((1) egyenlet, 36. ábra) kiszámítottam a preexponenciális tényezőket és az aktiválási energiákat (2. táblázat).



35. ábra A tetraalkilammónium-kationt tartalmazó ionos folyadékok vezetőképességének hőmérsékletfüggése



36. ábra A vezetőképesség értékek linearizált ábrázolása

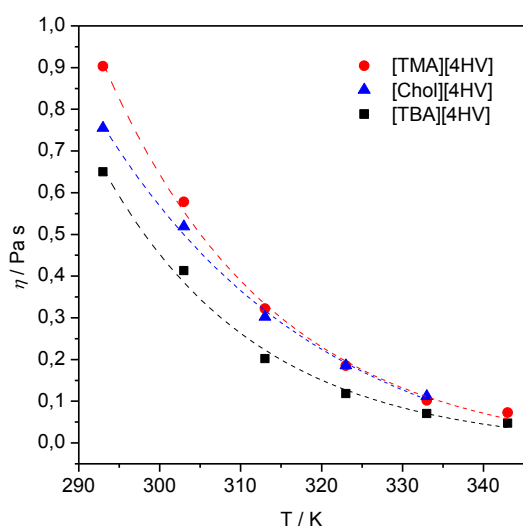
$$\ln \kappa = \ln A_{\kappa} + \frac{E_{a,\kappa}}{RT} \quad (1)$$

2. táblázat A tetrabutilammónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok vezetőképességre vonatkozó preexponenciális tényezői és aktiválási energiái

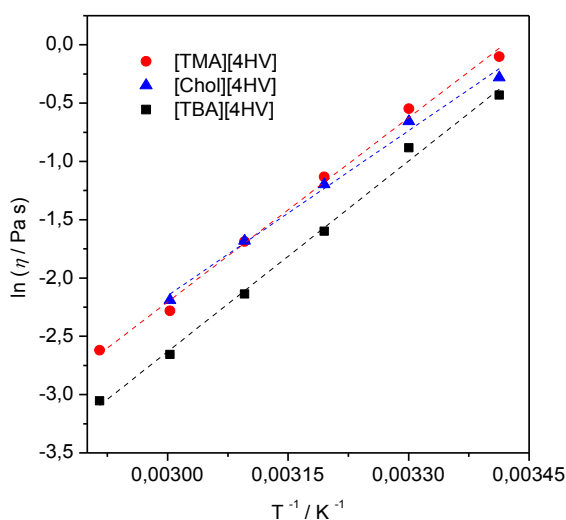
Ionos folyadék	$\ln A_{\kappa}$	$E_{a,\kappa}(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	R^2
[TBA][4HV]	15,90	44,30	0,997
[TMA][4HV]	15,90	41,06	0,997
[Chol][4HV]	15,91	42,74	0,997

4.2.2.4 Viszkozitás

Egy oldószer viszkozitása (η /Pa·s) kulcsfontosságú a kevertetés, diffúzió, anyagtranszfer stb. hatékonyságában, és ezáltal jelentős hatása lehet egy adott közegben kivitelezett reakció kimenetelére. Ezért meghatároztam az ionos folyadékok hőmérsékletfüggő viszkozitását, amely exponenciálisan csökkent a hőmérséklet emelésével (37. ábra). A mért értékek valamivel nagyobbak, mint más tetraalkilammónium-kationt tartalmazó ionos folyadékok esetében (pl hexiltributilammónium-bisz-trifluormetánszulfonil-imid: 0,595 Pa·s, 25 °C-on). A viszkozitás hőmérsékletfüggésének linearizált alakjából (38. ábra) az Arrhenius típusú egyenlet ((2) egyenlet) segítségével kiszámítottam a preexponenciális együtthatókat és az aktiválási energiákat (3. táblázat).



37. ábra Tetraalkilammónium-kationt tartalmazó ionos folyadékok viszkozitásának hőmérsékletfüggése



38. ábra A viszkozitás értékek lineáris ábrázolása

$$\ln \eta = \ln A_{\eta} + \frac{E_{a,\eta}}{RT} \quad (2)$$

3. táblázat A tetrabutilammónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok viszkozításra vonatkozó preexponenciális tényezői és aktiválási energiái

Ionos folyadék	$\ln A_{\eta}$	$E_{a,\eta}$ (kJ·mol ⁻¹)	R ²
[TBA][4HV]	-18,99	53,53	0,995
[TMA][4HV]	-18,01	50,78	0,994
[Chol][4HV]	-16,29	46,28	0,990

4.2.3 Összegzés

Habár a teljes mértékben „bio-ionos folyadéknak” tekinthető [Chol][4HV] 80 °C felett túlságosan instabil ahhoz, hogy széles körben, nagy hőmérséklet-tartományban alkalmazni lehessen reakcióközegként, a [TMA][4HV] és a [TBA][4HV] és az ezek alapján előállított hasonló szerkezetű, részben biomassza-alapú ionos folyadékok alkalmazhatóságát kutatócsoportunkban igazolták katalitikus hidrogénezési és transzferhidrogénezési reakciókban.^{23,24} Ezen tapasztalatokat felhasználva folytattam a kutatást szélesebb körben használható, nagyobb termikus stabilitású GVL-alapú ionos folyadékok után, melynek eredményét a következő. fejezetben mutatom be.

4.3 TETRAALKILFOSZFÓNIUM-KATIONT TARTALMAZÓ IONOS FOLYADÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE

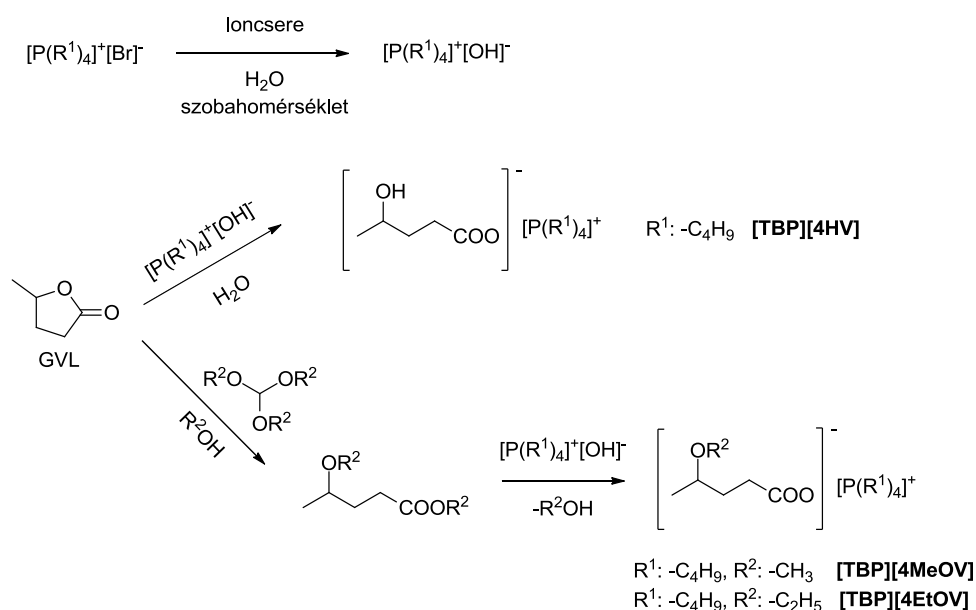
4.3.1 Előállítás

A 4.2.2.1 fejezetben ismertettem, hogy a tetraalkilammónium-kationokat tartalmazó ionos folyadékok szélesebb körű felhasználásának akadálya a viszonylag alacsony alkalmazhatósági hőmérséklettartomány, kationtól függően 80–100 °C, amely feletti gyors bomlás mutatható ki. Foszfónium-kation-alapú ionos folyadékoknak azonban általában jelentősen nagyobb a termikus stabilitásuk az ammónium-analógokkal összehasonlítva.²¹¹ Ha a GVL-t vagy alkil-4-alkoxivalerátot tetraalkilfoszfónium-hidroxiddal ([TAP][OH]) reagáltatjuk, az ammónium tartalmú ionos folyadékokhoz nagyon hasonló szerkezetű vegyületek keletkezhetnek, melyeknek jóval nagyobb termikus stabilitást feltételezhetünk. A tetraalkilfoszfónium-hidroxidok előállításának nyilvánvaló módszere a könnyen hozzáférhető, kereskedelmi forgalomban kapható tetraalkilfoszfónium-bromidok ([TAP][Br]) ioncserélő gyantán történő átalakítása a megfelelő hidroxid formává. Mivel a tetrabutilammónium-kation tartalmú, GVL-ből illetve alkil-4-alkoxivalerátból előállítható ionos folyadékok ismertek, és az alkalmazásukra is találhatunk példát,^{23,24} első analóggként a tetrabutilfoszfónium-bromidot [TBP][Br] választottam kiindulási anyagnak. 2 g (5,9 mmol) [TBP][Br] 5 m/m% vizes oldatát 32 ml hidroxid-formába alakított Amberlite NR-410 típusú anioncserélő gyantával kevertettem; így 40 perc alatt szobahőmérsékleten teljes volt az ioncsere, bromid-ionokat ezüst-nitráttal nem tudtam kimutatni az oldatból. A

GVL és tetraalkilammónium-hidroxid reakciójának analógiájára 5 g GVL (50 mmol) és 13,82 g (50 mmol) ioncserével nyert [TBP][OH] 40 m/m%-os vizes oldatát kevertetem 60 °C-on. 1 óra elteltével a keletkező vizet előbb rotációs vákuumbepárlóban, majd vákuumpumpa segítségével (0,5 mmHg) 80 °C-on eltávolítottam, így halványsárga viszkózus folyadékként kaptam a tetrabutilfoszfónium-4-hidroxivalerát [TBP][4HV] ionos folyadékot, 99% termeléssel (39. ábra). A maradék víz mennyisége Karl-Fischer titrálás alapján 0,5 m/m% alatti volt.

A hasonlóképpen tetrafenilfoszfónium-bromidból ioncserével nyert tetrafenilfoszfónium-hidroxidot ([TPP][OH]) ekvimoláris mennyiségben reagáltattam GVL-nal. A víz eltávolítása után fehér szilárd anyag maradt vissza, mely azt jelzi, hogy a [TPP][4HV] nem tekinthető szobahőmérsékletű ionos folyadéknak. A vegyület további vizsgálatát így nem tartottam indokoltnak.

Mivel nemcsak a GVL, hanem az alkil-4-alkoxivalerátok is reagálnak tetraalkilammónium-hidroziddal,^{23,24} így kézenfekvő volt, hogy a már ismert ammónium-alapú ionos folyadékok foszfónium-analógjait is előállítsam. Ehhez 50 mmol metil-4-metoxivalerátot, illetve etil-4-etoxivalerátot 60 °C-on 1 órán keresztül reagáltattam 50 mmol [TBP][OH] 40 m/m%-os vizes oldatával, mialatt a kezdetben kétfázisú elegy fokozatosan homogénné alakult, jelezve a reakció végbemenetelét. A víz és a keletkező alkohol eltávolítása és gondos szárítás (0,5 mmHg, 80 °C) után halványsárga viszkózus folyadék formában izoláltam a tetrabutilfoszfónium-4-metoxivalerátot [TBP][4MeOV] és a tetrabutilfoszfónium-4-etoxivalerátot [TBP][4EtOV]. A termelés mindkét esetben >98%, a víztartalom pedig <0,5 m/m% volt (39. ábra).



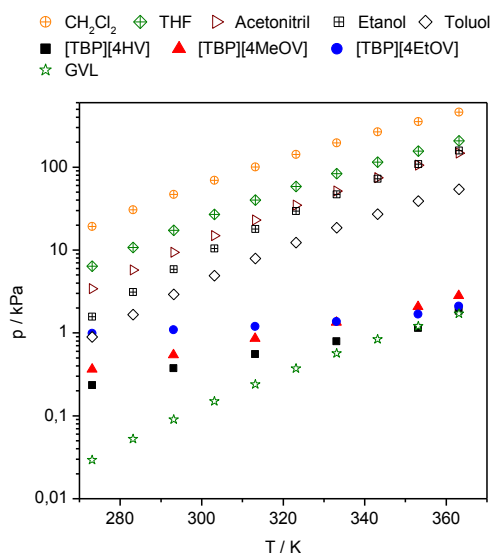
39. ábra Tetraalkilfoszfónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok moduláris szintézise

4.3.2 Jellemzés

4.3.2.1 Gőznyomás

A gőznyomás hőmérsékletfüggése ebben az esetben is kulcsfontosságú tulajdonság, mely a környezetbarát oldószerként történő alkalmazást jellemezheti, ezért elvégeztem az újonnan előállított, szobahőmérsékletű ionos folyadékok hőmérsékletfüggő gőznyomásának vizsgálatát. A mérési eredmények azt mutatták, hogy az új ionos folyadékok gőznyomása elhanyagolható más, gyakran használt szerves oldószerhez (pl. toluol, tetrahidrofurán, acetonitril, diklórmétán, etanol)²¹² képest (40. ábra).

Széles hőmérsékleti skálán vizsgálva az új vegyületek igazi ionos folyadékként viselkedtek, a gőznyomásuk viszonylag állandó maradt összehasonlítva a GVL-nal és az előbb felsorolt hagyományos oldószerekkel. Megjegyzendő, hogy az ionos folyadékok víztartalma okozhatja a GVL-hoz hasonló gőznyomás értékeket,²⁰⁷ noha azokat kisebbeknek várnánk, mint a GVL esetében. Az Antoine-egyenlet ((3) egyenlet) konstansait a (4) egyenlet minimalizálásával határoztam meg és értékeiket a 4. táblázatban tüntettem fel.



40. ábra [TBP] kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok és néhány hagyományos oldószer gőznyomásának hőmérsékletfüggése

$$\log(p_{il}^0 / kPa) = A - \frac{B}{C + T/K} \quad (3)$$

$$\Delta p\% = \frac{100}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|p_i^{\text{mért}} - p_i^{\text{számolt}}|}{p_i^{\text{mért}}} \quad (4)$$

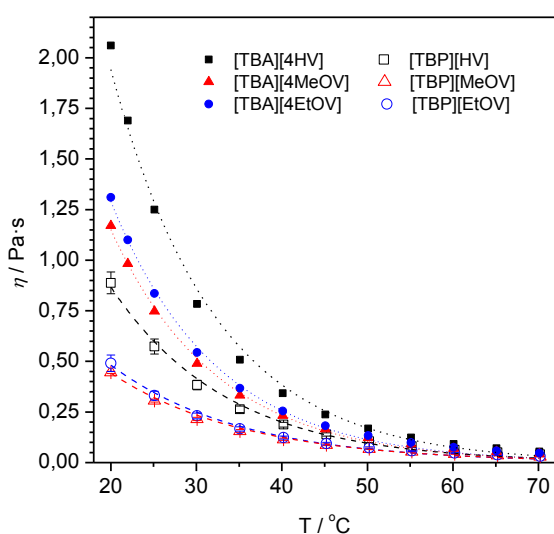
4. táblázat A tetrabutilfoszfónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok Antoine-konstansai

Ionos folyadék	A	B	C	R ²
[TBP][4HV]	7,1919	5918,1749	482,5366	0,982
[TBP][4MeOV]	7,6178	5962,6536	464,7164	0,995
[TBP][4EtOV]	4,5463	5754,2928	983,2076	0,924

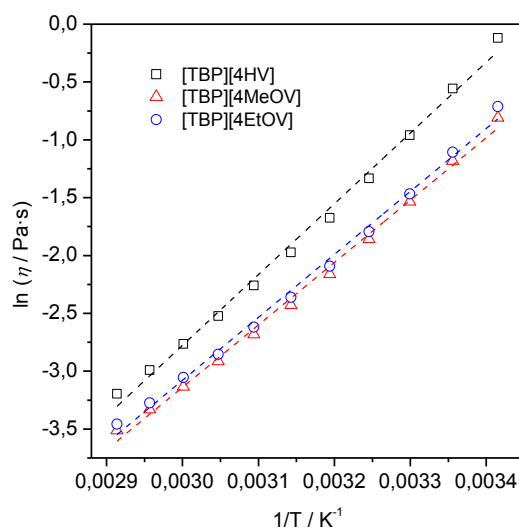
4.3.2.2 Viszkózitás

Egy oldószer viszkozitásának (η /Pa·s) fontos szerepe van a kevertetésben, diffúzióban, anyagátadásban, hőátadásban stb., és jelentős hatása lehet a reakció hatékonyságára. Ezért megmértem az ionos folyadékok viszkozitását is a hőmérséklet függvényében, amely exponenciálisan csökkent a hőmérséklet emelésével (41. ábra). A viszkozitás hőmérsékletfüggése Arrhenius-típusú egyenlettel jellemezhető ((5) egyenlet), ahol A_η egy preexponenciális tényező, E_η pedig a viszkozitás aktiválási energiája.

A meghatározott konstansokat és a számított aktiválási energiákat²¹³ az 5. táblázatban foglaltam össze, a függvény linearizált formáját a 42. ábra mutatja. Előnyös, hogy a viszkozitás értékek alacsonyabbak, mint más tetrabutilfoszfónium-kationt és karboxilát aniont tartalmazó ionos folyadékoké (pl. tetrabutilfoszfónium-L-tartarát 80 °C-on



41. ábra GVL-alapú ionos folyadékok viszkozitásának hőmérsékletfüggése



42. ábra Viszkozitás hőmérsékletfüggésének linearizált ábrázolása

0,268 Pa·s),²¹⁴ illetve szobahőmérséklet közelében a jelentős, 2–5 m/m% vizet tartalmazó tetraalkilammónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékoké,²⁴ a különbség azonban 50 °C felett eltűnik.

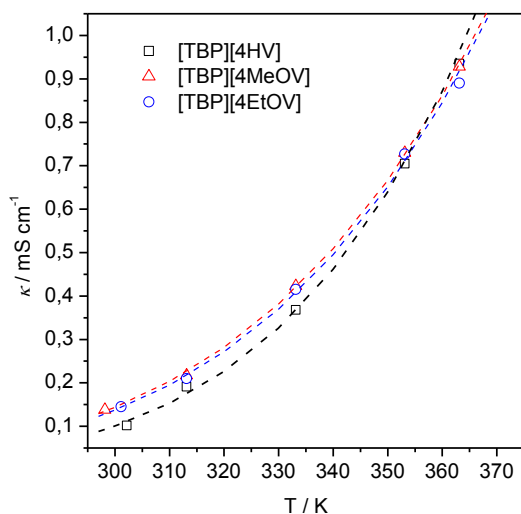
$$\ln \eta = \ln A_{\eta} + \frac{E_{a,\eta}}{RT} \quad (5)$$

5. táblázat A tetrabutilfoszfónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok viszkozitásra vonatkozó preexponenciális tényezői és aktiválási energiái

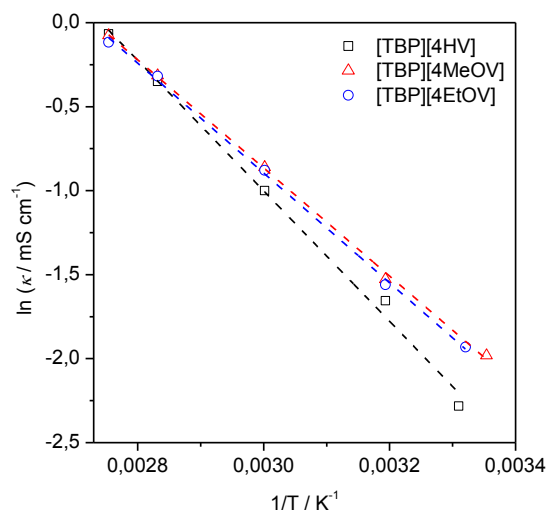
Ionos folyadék	$\ln A_{\eta}$	$E_{a,\eta}(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	R^2
[TBP][4HV]	-21,12	50,80	0,997
[TBP][4MeOV]	-19,40	45,24	0,995
[TBP][4EtOV]	-19,31	44,83	0,995

4.3.2.3 Vezetőképesség

Az ionos folyadékok vezetőképességét ($\kappa/\text{mS}\cdot\text{cm}^{-1}$) 25–90 °C tartományban határoztam meg, mely a hőmérséklet növelésével exponenciálisan növekedett, és a három vizsgált vegyület között alig volt különbség (43. ábra). A mért értékek 1 nagyságrenddel kisebbek, mint az imidazóliumalapú ionos folyadékok irodalmi adatai, pl [BMIM][BF₄] (2,33 mS·cm⁻¹ 20 °C-on), [BMIM][PF₆] (3,12 mS·cm⁻¹ 20 °C-on),^{215,216} illetve jelentősen kisebbek a korábban előállított tetraalkilammónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok adatainál is (35. ábra, 31. oldal). Az Arrhenius-típusú egyenlet linearizált alakjából ((6) egyenlet, 44. ábra) kiszámítottam az aktiválási energiákat és a preexponenciális együtthatókat is (6. táblázat).



43. ábra [TBP] kationt tartalmazó ionos folyadékok vezetőképességének hőmérsékletfüggése



44. ábra A vezetőképesség linearizált ábrázolása

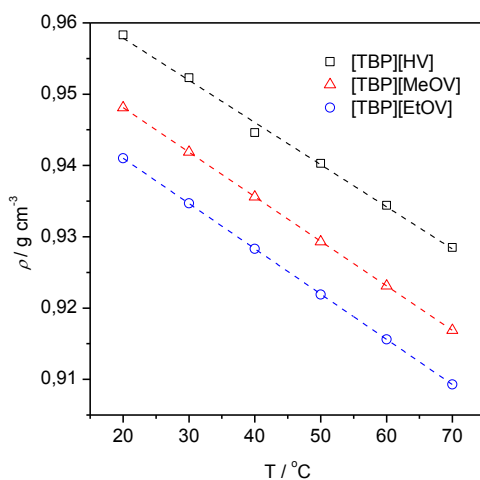
$$\ln \kappa = \ln A_{\kappa} + \frac{E_{a,\kappa}}{RT} \quad (6)$$

6. táblázat A tetrabutylfoszfónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok vezetőképességre vonatkozó preexponenciális tényezői és aktiválási energiái

Ionos folyadék	$\ln A_{\kappa}$	$E_{a,\kappa}$ (kJ·mol ⁻¹)	R ²
[TBP][4HV]	10,64	32,28	0,998
[TBP][4MeOV]	8,79	26,70	0,996
[TBP][4EtOV]	8,91	27,19	0,996

4.3.2.4 Sűrűség

Fontos tulajdonság az oldószer sűrűsége, szükséges ismerni a teljes karakterizáláshoz. A [TBP][4HV], [TBP][4MeOV] és [TBP][4EtOV] sűrűsége lineárisan csökken a hőmérséklet emelésével (45. ábra), és a mért értékek összhangban vannak más szobahőmérsékletű ionos folyadékok jellemző adataival.^{217,218}

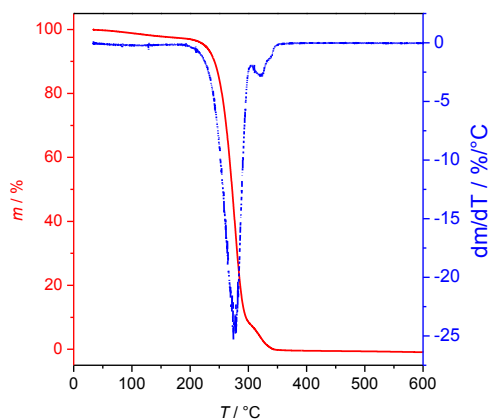


45. ábra [TBP] kationt tartalmazó ionos folyadékok sűrűségének hőmérsékletfüggése

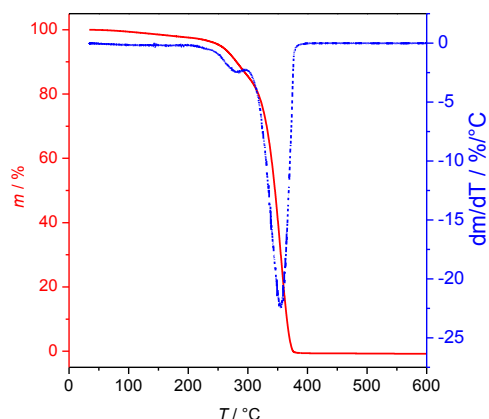
4.3.2.5 Termikus stabilitás

A termikus stabilitás rendkívül fontos magas hőmérsékleten végzett reakciók esetén. A három előállított ionos folyadék mintáit 150 °C-on hevítettem 24 órát, majd vizsgáltam az esetleges bomlást. ¹H-, ³¹P-, és ¹³C NMR mérések alapján bomlástermék nem volt kimutatható a mintákban. Az ionos folyadékok termikus stabilitásának további vizsgálatához termogravimetris analízist (TGA) alkalmaztam 600 °C hőmérsékletig. A bomlás

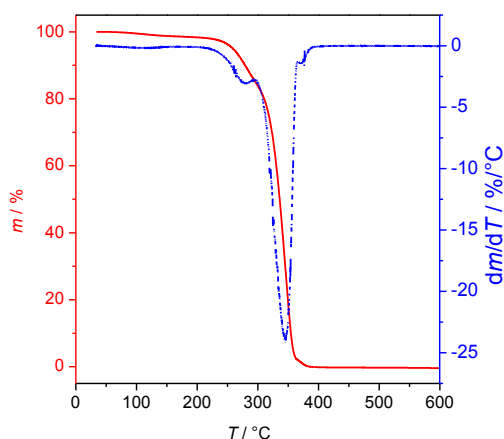
kezdeti hőmérsékletei a következők: [TBP][4HV] 207 °C (46. ábra), [TBP][4MeOV] 216 °C (47. ábra) és [TBP][4EtOV] 226 °C (48. ábra). A TGA mérés igazolta az NMR eredményeket, valamint nyilvánvalóvá vált, hogy az újonnan előállított ionos folyadékok 200 °C hőmérsékletéig alkalmazhatók lehetnek nagy hőmérsékletű reakciók közegeként.



46. ábra [TBP][4HV] TGA görbéje



47. ábra [TBP][4MeOV] TGA görbéje

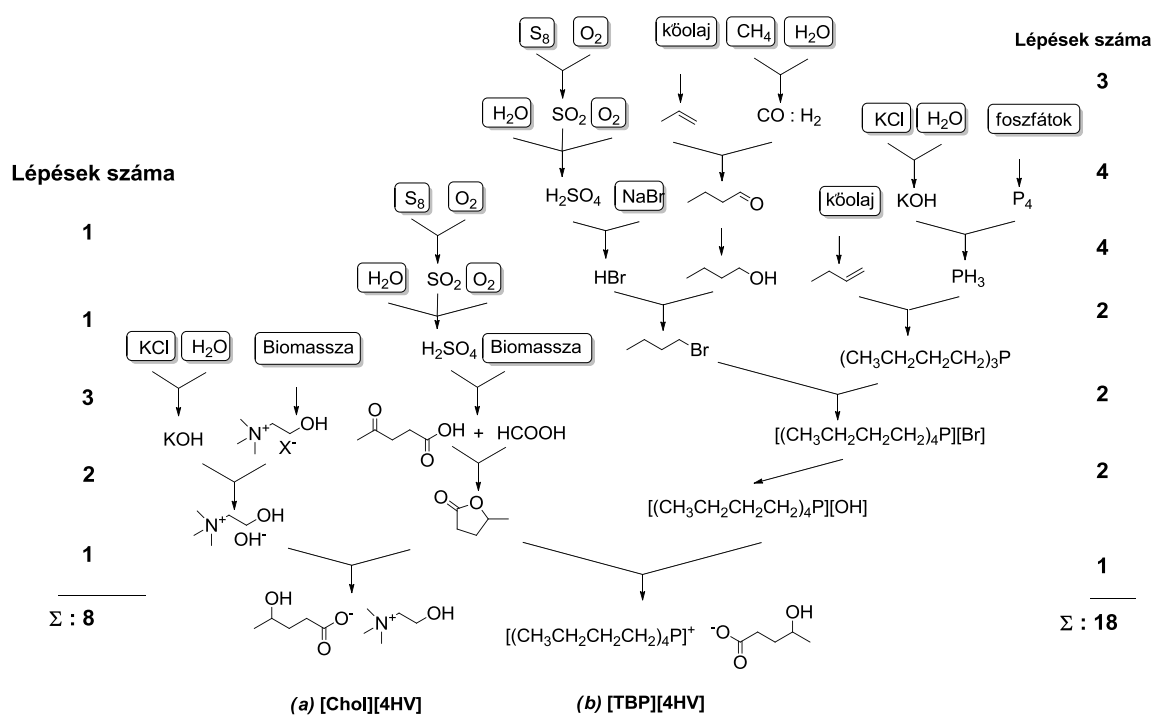


48. ábra [TBP][4EtOV] TGA görbéje

4.3.3 Összegzés

Összefoglalva elmondható, hogy a tetraalkilfoszfónium-4-hidroxivalerát és -4-alkoxivalerát ionos folyadékok alap fizikai tulajdonságai kedvezőbbek (kisebb viszkozitás, nagyobb hőstabilitás), mint a tetraalkilammónium-kation tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok. Fontos még kiemelni, hogy az ionos folyadékokat jellemző R^1 és R^2 csoportok (39. ábra) változtatásával a fizikai tulajdonságok könnyen hangolhatók, így a céloknak megfelelően alakíthatók az ionos folyadékok jellemzői.

A 2.2.1 fejezetben említettem, hogy a konvencionális ionos folyadékok előállítása zöld kémiai szempontból aggályos a sok, 20-nál is több reakciólépés miatt. A teljes mértékben „bio-ionos folyadéknak” tekinthető [Chol][4HV] mindkét ionja biomasszából származtatható, és mindössze 8 lépésben előállítható (49. ábra, (a)). A



49. ábra A [Chol][4HV] és a [TBP][4HV] előállításának lépései

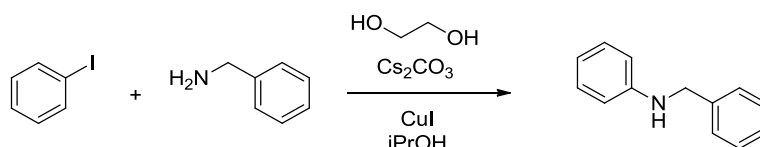
tetrabutylfoszfónium-kation összetettsége miatt a [TBP][4HV] ennél több, 18 lépésben (b) szintetizálható, a 4-alkoxivalerát-aniont tartalmazó analógjai eggyel több, 19 lépésben állíthatók elő, szemben a napjainkban egyik legnépszerűbb ionos folyadék, a [BMIM][BF₄] előállításához szükséges 32 szintetikus lépéssel (11. ábra, 11. oldal). Ezért kijelenthető, hogy az új, GVL-alapú ionos folyadékok nemcsak a fosszilis nyersanyagforrások egy részének kiváltására alkalmasak, hanem előállításuk kisebb anyag- és energiaigénye miatt környezetbarátabbnak is tekinthetők konvencionális társaiknál.

4.4 KATALITIKUS ULLMANN-TÍPUSÚ C–N KAPCSOLÁSI REAKCIÓK

A számos katalitikus átalakítás között kiemelkedő fontosságúak az átmenetifém-katalizált kapcsolások. Habár sok C–C és C–X kapcsolási reakciót végeztek ionos folyadékokban, aril-halogenidek aminokkal történő réz(I)-sók által katalizált Ullmann-

típusú reakcióira kevés példa található.¹²³ Az Ullmann-típusú reakciókat biomassza-alapú ionos folyadékban végezve megnyílhat az út egy sor fontos vegyület környezetbarát előállításához.

Buchwald és munkatársai közöltek egy nagyszerű eljárást,²¹⁹ melyben olcsó réz(I)-jodiddal, ligandum és bázis jelenlétében izopropil-alkoholban végezték alkil-aminok és aril-halogenidek C–N kapcsolási reakcióját.



50. ábra Ullmann-típusú kapcsolat modellreakciója Buchwald módszere alapján

Buchwald módszeréből kiindulva elsőként jódbenzolt és benzilamint kapcsoltam etilén-glikol ligandum, bázis és réz(I)-jodid katalizátor jelenlétében N-benzil-anilinné (50. ábra). Cs₂CO₃-ot alkalmazva bázisként izopropil-alkoholban 65% izolált hozamot értem el. Mivel a cézium-karbonát toxicitása nagy (LD₅₀(patkány,szájon át) = 1000 mg/kg),²²⁰ ezenkívül nagy a moláris tömege és viszonylag drága, a kevésbé toxikus és könnyebben hozzáférhető vízmentes nátrium-acetátot (LD₅₀(patkány,szájon át) = 3530 mg/kg)²²¹ választottam bázisnak, azonban sem izopropil-alkoholban, sem GVL-ben nem keletkezett termék.

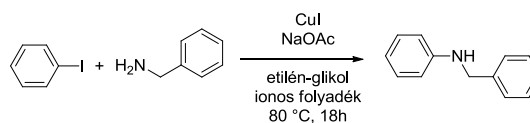
Mivel az általam korábban előállított tetrabutilfoszfónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékoknak elhanyagolható a gőznyomásuk a keresztkapcsolási reakciókban alkalmazott illékony hagyományos oldószerekhez képest, a rézkatalizált kapcsolási reakciókat ezekben az oldószerekben végezve környezetbarát megoldást kaphatunk a szintetikus kémiában fontos aminok előállítására.

4.4.1 Ionos folyadékok összehasonlítása

Ezután összehasonlítottam a hagyományos ionos folyadékok hatását az Ullmann-típusú reakcióra 1 mmol jódbenzol, 1,2 mmol benzilamin, 2 mmol etilén-glikol ligandum és 2 mmol vízmentes nátrium-acetát alkalmazásával, 80 °C-on, 18 óra kevertetéssel (7. táblázat). [BMIM][Cl] és [BMIM][BF₄] esetén hasonló (56% és 57%), [BMIM][OctS]-ban valamivel kisebb (30%) izolált hozamokat értem el, míg [BMIM][PF₆]-ban nem keletkezett termék. Habár ez utóbbinak a víztartalma 1 m/m% alatt volt, nem zárható ki a hexafluorofoszfát anion hidrolízise.^{64,222} Az [EMIM][BF₄] alkalmazása nem növelte a

hozamot (47%), míg [EMIM][CF₃SO₃]-ban nem keletkezett termék. A tetraetilammónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékokban valamivel nagyobb izolált hozamot értem el, mind a hidroxivalerát, mind az alkoxivalerát anion esetében (63–68%), tetrabutilammónium-kation esetén még magasabb, 72–79% volt a hozam. Ez az eredmény egybevág azzal, amit kutatócsoportunk ezen ionos folyadékok hidrogénezési reakciókban tapasztalt.²⁴ Végül az újonnan előállított foszfónium-alapú ionos folyadékokban is elvégeztem a reakciót, melyekben 79–85% hozammal izoláltam a terméket, a legjobb eredmény [TBP][4EtOV]-ban született, így a további reakciókat ebben az ionos folyadékban végeztem.

7. táblázat Jódbenzol és benzilamin kapcsolása különböző ionos folyadékokban



Ionos folyadék	Izolált hozam (%)
[BMIM][Cl]	56
[BMIM][OctS]	30
[BMIM][PF ₆]	0
[BMIM][BF ₄]	57
[EMIM][BF ₄]	47
[EMIM][TfO]	0
[TEA][4MeOV]	63
[TEA][4EtOV]	66
[TEA][4HV]	68
[TBA][4MeOV]	72
[TBA][4HV]	76
[TBA][4EtOV]	79
[TBP][4HV]	79
[TBP][4MeOV]	82
[TBP][4EtOV]	85

Körülmények: 1 mmol jódbenzol, 1,2 mmol benzilamin, 0,05 mmol CuI, 2 mmol etilén-glikol, 2 mmol NaOAc, 1 ml ionos folyadék. $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$, $t = 18\text{ h}$.

4.4.2 A ligandum és bázis szerepe, illetve ezek elhagyása a reakcióból

Az etilén-glikol jó komplexképző, de közismerten mérgező vicinális diol ($\text{LD}_{50}(\text{patkány, szájon át}) = 4700\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$).²²³ Mellőzése a kapcsolási reakcióból egyértelmű környezeti előnnyel jár. Ionos folyadékokról tudjuk, hogy átmenetifémek ligandumaiként fontos szerepük lehet,^{224,225} továbbá a réz-karboxilát komplexek is jól ismert vegyületek,²²⁶ ezért kézenfekvő volt a kapcsolási reakciót etilén-glikol nélkül is elvégezni, hiszen feltételezhető, hogy a 4-etoxivalerát-anion karboxilát-csoportja stabilizálja a katalitikusan aktív részecskét. Ezek alapján 0,5 mmol jódbenzol és 0,6 mmol benzilamint reagáltattam 1 mmol NaOAc, és Cu(I)-jodid jelenlétében 0,5 ml [TBP][4EtOV]-ban 80 °C-on 18 órát, 81% hozammal izolálva a terméket.

Továbbá az is feltételezhető, hogy az anion karboxilát-csoportja bázisként is viselkedik, így a hozzáadott bázis jelenléte is felesleges. A modellreakciót NaOAc nélkül megismételve 80% izolált hozamot értem el, mely nem különbözik jelentősen a hozzáadott segédanyagokkal végzett reakció eredményétől. Ezek alapján a további reakciókat hozzáadott bázis és ligandum nélkül végeztem.

4.4.3 Katalizátorprekursor-vizsgálat

Az összes vizsgált réz(I)-só (CuCl, CuBr, CuI, CuOAc) hatékony katalizátornak bizonyult, 76–81% közötti izolált hozamokkal (8. táblázat). Ez összhangban van azzal a megfigyeléssel, hogy a réz-katalizátor anyagi minőségének kevés hatása van a reakció eredményére, mivel a redox-folyamatokban mindig keletkezik réz(I)-kation, ami maga a katalitikusan aktív speciesz.²²⁷ A további reakciók kivitelezéséhez a réz(I)-jodidot választottam.

8. táblázat Különböző Cu(I) prekursorok összehasonlítása

Réz-prekursor	Izolált termelés (%)
CuI	81
CuCl	78
CuBr	76
CuOAc	79

Körülmények: 1 mmol jódbenzol, 1,2 mmol benzilamin, 0,05 mmol Cu(I)-só, 1 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék. $T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 18\text{ h}$.

4.4.4 Víztartalom-vizsgálat

A reakcióközegek fontos paramétere a víztartalom, mert befolyásolhatja a fémkatalizált reakciók hatékonyságát. Mivel az ionos folyadékokat vizes közegben állítottam elő, lényegesnek tartottam megvizsgálni, hogy a víztartalomnak milyen hatása van a C–N kapcsolási reakcióra. 0,5 és 7,5 m/m% víztartalom között nem tapasztaltam csökkenést a hozamokban (9. táblázat), ezért kijelenthető, hogy nem szükséges kifejezett óvintézkedéseket tenni a nyomnyi mennyiségű víz kizárására.

9. táblázat Víztartalom hatása az Ullmann-kapcsolásra

Víztartalom (m/m%)	Izolált termelés (%)
0,5	81
2,5	76
5	77
7,5	80

Körülmények: 1 mmol jódbenzol, 1,2 mmol benzilamin, 0,05 mmol CuI, 1 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék. $T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 18\text{ h}$.

Összefoglalva elmondható, hogy a réz-jodid által katalizált Ullmann-típusú C-N kapcsolási reakciók [TPB][4EtOV] ionos folyadékban *hozzáadott bázis és ligandum nélkül is kivitelezhetők*, és változatos aminok és funkcionizált aril-jodidok kapcsolását teszik lehetővé. Az ionos folyadék esetleges maradék víztartalma nincs hatással a reakcióra, valamint az oxigén jelenléte sem zavaró, így az általam kidolgozott katalitikus rendszer alkalmazásánál *nincs szükség védőgáz használatára*.

4.4.5 Aminok és jódaromás kapcsolása

Az optimalizálási eredmények ismeretében elvégeztem az Ullmann-típusú C-N kapcsolási reakciót különböző aminok és jódbenzol alkalmazásával (10. táblázat). Az aminok vizsgálatából kiderült, hogy az alifás és a ciklikus szekunder alifás aminok, valamint az imidazol jó izolált termeléssel adták a kívánt fenilamin-származékot (70–87%). Ugyanilyen körülmények között a pikolilaminokkal végzett reakciók termelése

10. táblázat Jódbenzol és különböző aminok kapcsolási reakciója

Amin	Izolált termelés (%)	Amin	Izolált termelés (%)	Amin	Izolált termelés (%)
	85		78		52
	87		70		81
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_8\text{H}_{17}$	84		50		0
	81		55		

Körülmények: 1 mmol jódbenzol, 1,2 mmol amin, 0,05 mmol CuI, 1 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék.

$T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 18\text{ h}$


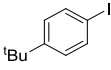
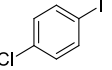





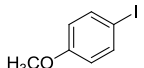

valamivel alacsonyabb lett (50–55%), míg anilin esetében nem tudtam terméket izolálni, ami összhangban van Buchwald eredményével.²¹⁹ Fontos kiemelni, hogy az izolálási eljárást nem optimalizáltam vegyületenként, a jódbenzol és benzilamin reakciójában keletkező N-benzilanilin tisztítási protokollját alkalmaztam minden esetben.

Ezek után a [TBP][4EtOV]-ben jól oldódó jódbenzol-származékok és benzilamin Ullmann-típusú kapcsolásának vizsgálatát végeztem el (11. táblázat). Azt tapasztaltam, hogy az átalakításra sem az elektronküldő, sem az elektronszívó csoportoknak nincs negatív hatása, ahogyan a szubsztituens pozíció (*o*-, *m*-, *p*-) sem befolyásolja a hozamot. Fontos megjegyezni, hogy a kidolgozott kísérleti körülmények között a klór és bróm szubsztituensek nem vihetők reakcióba, ezek funkcionalitása megmarad, így más típusú reakciókban (pl. Heck-, Suzuki-, Sonogashira- stb.) továbbalakíthatók. A vegyületek előállításának pontos körülményeit és a termékek karakterizálását a 5.4 fejezetben mutatom be.

Összefoglalva elmondható, hogy az általam először előállított tetrabutilfoszfónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékok, különösen a [TBP][4EtOV] megfelelő oldószerei lehetnek a rézkatalizált Ullmann-típusú C–N kapcsolási reakcióknak, mivel alacsony gőznyomásuk révén a környezetbe párolgással nem jutnak ki, valamint alkalmazásukkal a reakcióból elhagyható a hozzáadott ligandum és a bázis.

11. táblázat Jódaromás vegyületek reakciója benzilammal

$$\text{R-I} + \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \xrightarrow[\text{[TBP][4EtOV]}]{\text{CuI}} \text{R-NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$$

Jódaromás vegyület	Izolált termelés (%)	Jódaromás vegyület	Izolált termelés (%)	Jódaromás vegyület	Izolált termelés (%)
	80		79		79
	77		65		85
	73		50		
	78		70		

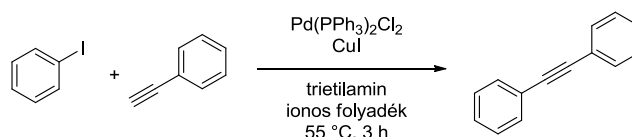
Körülmények: 1 mmol jódaromás vegyület, 1,2 mmol benzilamin, 0,05 mmol CuI, 1 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék. $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$, $t = 18\text{ h}$

4.5 PALLÁDIUM-KATALIZÁLT SONOGASHIRA-REAKCIÓ

Annak ellenére, hogy a Sonogashira-reakció egy alaposan tanulmányozott átalakítás, a reakció oldószereként ionos folyadékok alkalmazására kevés példát találhatunk GVL-alapú ionos folyadékokban pedig korábban egyáltalán nem vizsgálták. A 4.4.2 fejezetben bemutattam, hogy a [TBP][4EtOV] ionos folyadék ligandumként és bázisként is viselkedhet bizonyos körülmények között, ezért feltételeztem, hogy változatos acetilének is előállíthatók ebben az oldószerben, hozzáadott segédanyagok nélkül, ami környezeti szempontból jelentős előnnyel jár.

4.5.1 A bázis és a réz szerepe, illetve ezek elhagyása a reakcióból

A vizsgálatok megkezdéséhez a következő modellreakciót választottam: 0,5 mmol jódbenzol, 0,75 mmol fenilacetilén, 0,5 n/n% Pd(PPh₃)₂Cl₂, 1 n/n% CuI, és 0,75 mmol trietil-amin keverékét reagáltattam 0,8 ml oldószerben 55 °C-on 3 órán keresztül. (51. ábra).



51. ábra Jódbenzol és fenil-acetilén palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciója

Vizsgálataim fő célja annak kiderítése volt, hogy a [TBP][4EtOV] ionos folyadék Ullmann-típusú kapcsolásnál megismert kiváló bázishelyettesítő tulajdonsága érvényesül-e Sonogashira-kapcsolásban is. Ehhez imidazóliumalapú ionos folyadékokban is elvégeztem a modellreakciót, aztán elhagytam a rendszerből a bázist, végül a réz-jodid ko-katalizátort is. Az eredményeket a 12. táblázat foglalja össze. Palládium, réz, és bázis jelenlétében 3 óra reakcióidő alatt mindegyik vizsgált ionos folyadékban teljes konverziót tapasztaltam. Trietil-amin bázis nélkül az imidazóliumalapú ionos folyadékokban nem történt reakció, nem sikerült difenil-acetilén terméket kimutatni a reakcióelegyből, viszont a [TBP][4EtOV] ionos folyadékban továbbra is teljes volt a konverzió.

12. táblázat Jódbenzol és fenil-acetilén Sonogashira-kapcsolása különböző ionos folyadékok és segédanyagok használatával

Ionos folyadék	Jódbenzol konverzió* különböző segédanyagok használatával		
	Pd, Cu és Et ₃ N	Pd és Cu	Pd
[BMIM][BF ₄]	>99%	<1%	<1%
[EMIM][BF ₄]	>99%	<1%	<1%
[BMIM][OctS]	>99%	<1%	<1%
[BMIM][PF ₆]	>99%	<1%	<1%
[TBP][4EtOV]	>99%	>99%	>99%

Körülmények: 0,8 ml ionos folyadék, 0,5 mmol jódbenzol, 0,75 mmol fenilacetilén, 0,5 n/n% Pd(PPh₃)₂Cl₂, 1 n/n% CuI, és 0,75 mmol trietil-amin, *T* = 55°C, *t* = 3 óra. *GC-konverziók

Ez azt bizonyítja, hogy a [TBP][4EtOV] ionos folyadék ebben a reakciótípusban is képes kiváltani a hozzáadott bázist, ami csökkenti a reakció környezeti faktorát, valamint feleslegessé teszi a rendkívül kellemetlen szagú és mérgező (LD₅₀(patkány, szájon át) = 560 mg·kg⁻¹)²²⁸ trietil-amin használatát.

Ismert, hogy acetilének Cu(I)-sók jelenlétében Cu(I)-acetilideket képezhetnek, amelyek oxigén jelenlétében homokapcsolt diacetilén terméké alakulhatnak (Glaser-reakció).^{132–134} Ez a folyamat Sonogashira-kapcsolás közben is lejátszódhat, ezért célszerű a reakciót oxigén kizárásával végezni. Másik lehetőség a kapcsolást rézmentes körülmények között kivitelezni, mely jól ismert eljárás.^{136,229,230} A modellreakciót bázis és réz-jodid nélkül elvégezve a hagyományos ionos folyadékokban újfent nem sikerült terméket kimutatni, de a [TBP][4EtOV] ilyen körülmények között is hatékonyan bizonyult. Az eredmények alapján a további kapcsolási reakciókat [TBP][4EtOV] ionos folyadékban, kizárólag Pd katalizátor hozzáadásával végeztem.

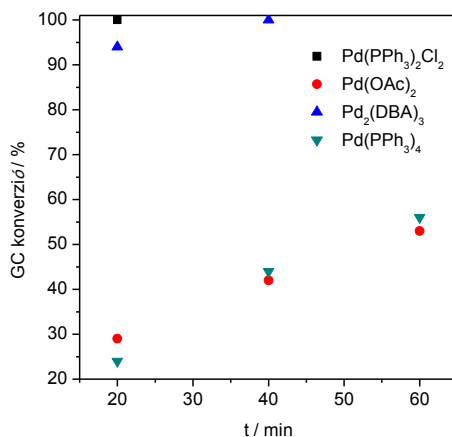
4.5.2 A ligandum szerepe

Mivel az ionos folyadékok koordinációs szerepe átmenetifém-komplexekben bizonyított,²²⁴ illetve palládium-karboxilát komplexek is ismertek,^{231,232} feltételezhető, hogy a 4-etoxivalerát-anion karboxilát csoportja stabilizálni képes a katalitikusan aktív részecskét, ezért további ligandum hozzáadására nincs szükség. A modellreakcióban 0,5 mmol jódbenzolt és 0,75 mmol fenilacetilént reagáltattam kizárólag 0,5 n/n% Pd-

katalizátor jelenlétében, 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadékban 55 °C-on 3 óra reakcióidő után 85%-os izolált hozamot értem el, így ezt a rendszert választottam a további reakciók alapjául.

4.5.3 Katalizátorok összehasonlítása

A palládium katalizátor anyagi minőségének meghatározó hatása van a reakcióra.²³³ Bár a vizsgált palládiumvegyületek mindegyike ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) mutatott katalitikus aktivitást, a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ bizonyult a legaktívabbnak (52. ábra). 0,5 n/n% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ jelenlétében 0,5 mmol jódbenzol és 0,75 mmol fenilacetilén reakciójában már 20 perc után teljes jódbenzol konverziót figyeltem meg. Hasonló katalitikus aktivitás [BMIM][PF₆]-ban is tapasztalható volt, igaz, 10-szer ekkora katalizátor mennyiségénél.¹⁶⁵



52. ábra GC-konverzió értékek különböző katalizátorprekursorok esetén Sonogashira-reakcióban

4.5.4 Víztartalom-vizsgálat

A reakcióközeg víztartalma hatással lehet az átmenetifém-katalizált reakciók hatékonyságára. Mivel a [TBP][4EtOV] ionos folyadékot vizes oldatban állítottam elő, a tisztítása során esetlegesen visszamaradó víztartalom várható hatását is megvizsgáltam a standard reakciókörülmények között. Az eredmények azt mutatják, hogy 0,05 és 5 m/m% víztartalom között vizsgálva nincs mérhető különbség az izolált hozamokban (13.

táblázat). Mivel a módszer a víztartalomra kevésbé érzékeny, itt is elmondható, hogy nincs szükség tökéletesen vízmentes ionos folyadékra, illetve a reakció közben a víz kizárására sem kell törekedni.

13. táblázat Víztartalom hatása a Sonogashira-kapcsolásra

Víztartalom (m/m%)	Izolált termelés (%)
0,05	85
1	86
2,5	82
5	83

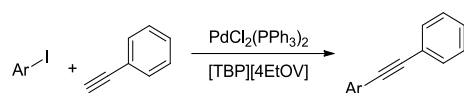
Körülmények: 0,5 mmol jódbenzol, 0,75 mmol fenilacetilén, 0,5 n/n% Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék. $T = 55\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 3\text{ h}$.

4.5.5 Jódaromások és acetilén-származékok kapcsolása

A modellreakció optimalálásának eredményeképpen a levegőn stabil, kereskedelmi forgalomban kapható Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalizátort választottam a további reakciókhoz [TBP][4EtOV]-ben, hozzáadott ligandum és bázis nélkül. A kapcsolási reakciókat egységesen 55 °C-on végeztem 3 órán át. Habár a választott katalizátor alkalmazásával a modellreakcióban 20 perc alatt teljes jódbenzol konverziót értem el, más jódaromás vegyületre, illetve acetilén-származékokra nem dolgoztam ki külön eljárást, ezért a biztos teljes konverzió érdekében 3 órát kevertettem a reakciót.

Általánosságban elmondható, hogy a katalitikus rendszer változatos jódaromás szubsztrátumokra kiterjeszhető, és a vizsgált esetekben a szubsztituenseknek nincs jelentős hatása az izolált termelésekre (14. táblázat). Elektronzívó (klór, fluor, bróm, trifluormetil) és elektronküldő csoportok (metil, metoxi) jelenlétében egyaránt jó-kiváló izolált hozamokat értem el (52–96%). Ugyanilyen körülmények között a 2-jód-tiofén és különféle 3-jód-piridin származékok fenilacetilénnel kapcsolt vegyületei is jó-kiváló hozamokkal izolálhatók (72–93%). A 2-amino-3-jódpiridin esetében a reakcióelegyben nem találtam C–N kapcsolt terméket, ami azt mutatja, hogy aromás aminok jódaromás vegyületekkel Pd katalizátor jelenlétében nem reagálnak hozzáadott bázis és ligandum nélkül.

14. táblázat Jódaromás vegyületek és fenilacetilén kapcsolása



Jódaromás vegyület	Izolált hozam (%)	Jódaromás vegyület	Izolált hozam (%)	Jódaromás vegyület	Izolált hozam (%)
	85		80		75
	96		87		93
	95		52		79
	82		80		72* (69**)

Körülmények: 0,5 mmol jódaromás vegyület, 0,75 mmol fenilacetilén, 0,5 n/n% PdCl₂(PPh₃)₂, 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék. *T* = 55 °C, *t* = 3 h. *1 ekv. fenilacetilén. **2,5 ekv. fenilacetilén, termék: 2,5-bisz-(2-feniletinil)-piridin



















Kiemelendő a sorból a 2-klór-5-jódpiridin, melyet 1 ekvivalens fenilacetilénnel reagáltatva a jód-funkcionalitás vihető reakcióba 72%-os izolált hozammal, míg 2,5 ekvivalens fenilacetilén esetében a piridin gyűrű 2-es helyzetében lévő klór is 2,5-bisz(2-feniletinil)-piridin terméket eredményezve (69% izolált hozam). Ezzel összehasonlítva 1-jód-4-klórbenzol esetén 2,5 ekvivalens fenilacetilén hozzáadására sem történt kettős Sonogashira-reakció az aromás gyűrűn. Az eredmény összhangban van azzal az ismerettel, miszerint a piridin 2-es pozícióban lévő szubsztituensei aktívabbak a benzol szubsztituenseinél. Ugyanitt megjegyzendő, hogy az 1-bróm-4-jódbenzol esetében nem reagált a bróm szubsztituens sem az adott körülmények között, így a molekula megtartja egy funkcionalitását, amit egy másik reakcióban kihasználhatunk.

A táblázat adataiból látható, hogy az *o*-, *m*- és *p*- pozícióban található szubsztituensek elektronikus és sztérikus tulajdonságainak nincs számottevő hatása az izolált hozamokra, ami összhangban van az irodalomban található adatokkal.^{165,234} A para-helyzetű szubsztituensek elhanyagolható hatása miatt az eredmények a Hammett-sigma függése nem állapítható meg. Feltételezhető tehát, hogy a Sonogashira-reakció sebességét meghatározó lépés nem hozható összefüggésbe az aril-Pd-komplex oxidatív addíción keresztüli képződésével. Megjegyzendő, hogy erre vonatkozó egyértelmű kijelentést kinetikai mérési adatok bitrokában lehetne megfogalmazni, de ez nem volt része a kutatómunkámnak.

A következőkben három, [TBP][4EtOV]-ban jól oldódó acetilén-származék és három, különböző elektronikus tulajdonsággal rendelkező jódaromás vegyület Sonogashira-kapcsolását vizsgáltam meg (15. táblázat). A jódbenzol, valamint az elektronszívó 4-nitro-, és az elektronküldő 4-metoxi-származékaival végzett reakciók izolált hozamai között nem találtam jelentős különbséget, ahogyan az acetilén-származékok különbözőségének sem volt hatása a reakcióra. A vegyületek előállításának pontos körülményeit és a termékek karakterizálását az 5.5 fejezetben mutatom be.

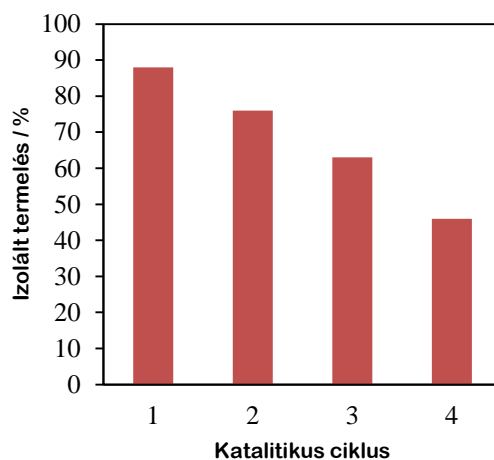
15. táblázat Jódaromás vegyületek és acetilén-származékok kapcsolása

$$R_1-I + \text{≡}R_2 \xrightarrow[\text{[TBP][4EtOV]}]{\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2} R_1-\text{≡}R_2$$

Jódaromás vegyület	Acetilén-származék	Izolált termelés (%)	Jódaromás vegyület	Acetilén-származék	Izolált termelés (%)
		80			99
		78			87
		85			85
		85			81
		99			

Körülmények: 0,5 mmol jódaromás vegyület, 0,75 mmol acetilén-származék, 0,5 n/n% PdCl₂(PPh₃)₂, 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék. T = 55 °C, t = 3 h.

A katalizátor és az oldószer lehetséges újrahasznosítása fontos tulajdonsága egy katalitikus rendszernek. A Sonogashira-modellreakció (0,5 mmol jódbenzol, 1,5 ekv. fenilacetilén, 0,5 n/n% PdCl₂(PPh₃)₂, 55 °C, 3 óra) termékét, a difenilacetilént 10×5 ml pentánnal extraháltam a reakcióelegyből, majd tisztítás után 88% termeléssel izoláltam. A következő körben az előzővel megegyező mennyiségű szubsztrátot adtam a Pd-tartalmú ionos folyadékhoz, majd a reakcióelegyből az előzővel azonos módon 76% termeléssel izoláltam a difenilacetilént. A harmadik körben 63%-ra, végül a negyedik



53. ábra A katalizátor újrahasznosítása

katalitikus körre 50% alá csökkent az izolált termelés (53. ábra). A reakció során mintát vettem az oldószerből, és ^{13}C NMR vizsgálattal a $[\text{4EtOV}]$ anion bomlását nem tudtam kimutatni, azonban feltételezhető, hogy a reakcióban keletkező hidrogén-jodid hatása a ligandumként és bázisként is szerepet játszó anionra okozza a szignifikáns, gyors csökkenést.

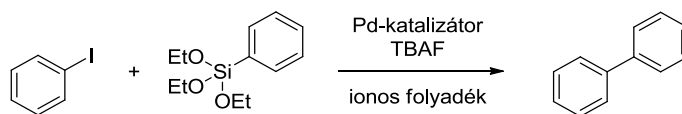
Összefoglalva az eredményeket megállapítható, hogy a GVL-alapú $[\text{TBP}][\text{4EtOV}]$ ionos folyadék kiválóan alkalmazható alternatívája a hagyományos oldószereknek, mivel kis gőnyomása miatt párolgással nem jut ki a környezetbe, valamint a benne végzett Sonogashira-kapcsolás elvégezhető réz ko-katalizátor, hozzáadott ligandum és bázis nélkül is.

4.6 KATALITIKUS HIYAMA-KAPCSOLÁS

A Hiyama-kapcsolás alig több mint 30 éves múltra tekint vissza, ennek ellenére jól ismert eljárás új C–C kötések kialakításában. Hagyományos oldószerek széles skáláját alkalmazzák a reakció közegeként, ionos folyadékokra azonban kevés példát találhatunk. Az Ullmann-típusú és a Sonogashira-kapcsoláson keresztül bemutattam, hogy a GVL-alapú $[\text{TBP}][\text{4EtOV}]$ ionos folyadék alkalmas közege lehet átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakcióknak, ezért megkíséreltem alkalmazhatóságát kiterjeszteni a Hiyama-kapcsolásra is.

4.6.1 Ionos folyadékok összehasonlítása

Elsőként néhány imidazóliumalapú ionos folyadékban végeztem el a jódbenzol és trietoxifenilszilán közötti kapcsolási modellreakciót (54. ábra). Fluorid forrásként tetrabutilammónium-fluorid-trihidrátot, katalizátorként palládium-acetátot alkalmaztam, $130\text{ }^\circ\text{C}$ -on 24 óráig végeztem a reakciót, melynek végén elhanyagolható mennyiségű bifenilt izoláltam (16. táblázat).



54. ábra A Hiyama-kapcsolás modellreakciója

Tetraalkilammónium-kationt tartalmazó GVL-alapú ionos folyadékokban már kimutatható, de még mindig nagyon alacsony (8-10%) hozammal állítottam elő a terméket. Legjobb termeléssel [TBP][4EtOV]-ban tudtam a reaktánsokat bifenillé alakítani, 58%-os hozammal izoláltam feldolgozás után. A további vizsgálatokhoz és a Hiyama-kapcsolás szélesebb körű alkalmazásához ezt az ionos folyadékot választottam.

16. táblázat Jódbenzol és trietoxifenilszilán kapcsolása különböző ionos folyadékokban

Ionos folyadék	Izolált hozam (%)
[BMIM][PF ₆]	< 5%
[BMIM][BF ₄]	< 1%
[BMIM][OctS]	< 1%
[TEA][4HV]	10%
[TBA][4HV]	8%
[TBP][4EtOV]	58%

Körülmények: 0,5 ml ionos folyadék, 0,5 mmol jódbenzol, 0,75 mmol trietoxifenilszilán, 0,75 mmol TBAF×3H₂O, 1 n/n% Pd(OAc)₂,
T = 130 °C, *t* = 24 h

4.6.2 Katalizátorprekursorok összehasonlítása

A kapcsolási reakciókra hatással van az alkalmazott katalizátor anyagi minősége. Öt különböző palládiumtartalmú prekuzort vizsgáltam meg, melyek mindegyike katalizálta a reakciót az adott körülmények között (17. táblázat). A táblázatból látszik, hogy a Pd₂(dba)₃ alkalmazásával adódott a legjobb eredmény (76%), azonban az alig valamivel gyengébb (70%-os) izolált hozam, valamint a kedvezőbb ára és könnyebb hozzáférhetősége miatt a Pd(PPh₃)₂Cl₂-ra esett a választás a további reakciókhoz.

17. táblázat Katalizátorprekursorok hatása a Hiyama-kapcsolásra

Katalizátorprekursor	Izolált hozam (%)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	70
Pd(OAc) ₂	58
Pd(cod)Cl ₂	45
Pd(dba) ₂	64
Pd ₂ (dba) ₃	76

Körülmények: 0,5 ml [TBP][4EtOV], 0,5 mmol jódbenzol, 0,75 mmol trietoxifenilszilán, 0,75 mmol TBAF×3H₂O, 1 n/n% katalizátor, *T* = 130 °C, *t* = 24 h


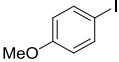
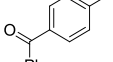
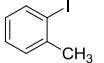
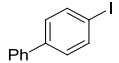
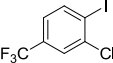
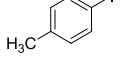
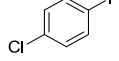

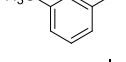
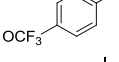
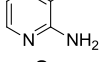
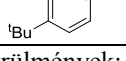
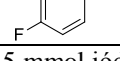

4.6.3 Víztartalom

Az átmenetifém-katalizált kapcsolások fontos paramétere lehet a reakcióelegy víztartalma, és ezért szisztematikusan vizsgáltam különböző víztartalom mellett az Ullmann-típusú- és a Sonogashira-reakciók hozamait. A modell Hiyama-reakcióban tetrabutylammónium-fluorid-trihidrátot alkalmaztam, mely a reakció körülményei között teljesen feloldódott, így a kristályvízből származóan kb. 10 m/m%-os víztartalmat eredményezett a reakcióelegyben. Ez meghaladja azt az értéket, amit a korábbi reakciótípusoknál hozzáadott vízzel maximálisan alkalmaztam (7,5 m/m% illetve 5 m/m%), ezért nem tartottam indokoltnak a víztartalom további növelése melletti vizsgálatokat a Hiyama-reakció esetében.

4.6.4 Jódaromások és trietoxifenilszilán kapcsolása

Az optimalizációs kísérletek eredményeképpen a modellreakció körülményeit alkalmaztam egy sor jódaromás vegyület és trietoxifenilszilán kapcsolási reakciójában: 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék, 0,5 mmol jódaromás vegyület, 0,75 mmol trietoxifenilszilán, 0,75 mmol TBAF \times 3H₂O, 1 n/n% Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalizátor, 130 °C, 24 h. Kapcsolt terméként szubsztituált bifenilek és fenil-szubsztituált heteroaromás molekulák keletkeztek. (18. táblázat).

18. táblázat Jódaromás vegyületek és trietoxifenilszilán palládium-katalizált Hiyama-kapcsolása

$\text{R-I} + (\text{EtO})_3\text{Si-C}_6\text{H}_5 \xrightarrow[\text{TBAF}]{\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2, [\text{TBP}][4\text{EtOV}]}$					
Jódaromás vegyület	Izolált hozam (%)	Jódaromás vegyület	Izolált hozam (%)	Jódaromás vegyület	Izolált hozam (%)
	70		63		58
	64		45		50
	72		48		55
	69		61		55
	55		68		66

Körülmények: 0,5 ml ionos folyadék, 0,5 mmol jódaromás vegyület, 0,75 mmol trietoxifenilszilán, 0,75 mmol TBAF \times 3H₂O, 1 n/n% Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalizátor, T = 130 °C, t = 24 h

Az izolált hozamokból az látszik, hogy ez a katalitikus rendszer számos jódaromás vegyületre alkalmazható, a szubsztituensek elektronszívó (klór, fluor, trifluorometil) vagy elektronszolgáltató (metil, metoxi) tulajdonságának nincs számottevő hatása a reakció termelésére. Érdeemes megemlíteni, hogy bár klóraromás és aromás szilil vegyületek Hiyama-kapcsolása Pd(OAc)₂, TBAF és foszfán ligandum jelenlétében *tert*-butil-alkoholban ismert,²³⁵ az általam alkalmazott körülmények között az 1-jód-4-klórbenzol és a 3-klór-4-jód-benzotrifluorid molekulák klór-szubsztituense nem vihető reakcióba. A termékek előállítását és karakterizálását a 5.6 fejezetben mutatom be.

Összefoglalva az eredményeket elmondható, hogy a [TBP][4EtOV] ionos folyadék a hagyományos oldószerek alternatívája lehet jódaromás vegyületek és trietoxifenilszilán közötti Hiyama-kapcsolásban is. Kimondott előny, hogy a reakció nedvességre nem érzékeny, és levegőn, védőgáz alkalmazása nélkül is végezhető.

4.7 AZ ÚJ IONOS FOLYADÉKOK ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK ÉRTÉKELÉSE

A biomasszából előállítható γ -valerolakton ígéretes kiindulási anyaga lehet ammónium- és foszfónium-kationt tartalmazó ionos folyadékoknak. Ezek egyik képviselője a tetrabutilammónium-4-etoxivalerát [TBP][4EtOV], melynek alkalmazhatóságát sikerrel igazoltam Ullmann-típusú, Sonogashira és Hiyama kapcsolási reakciókban, 20, 21, illetve 15 vegyület előállításán és izolálásán keresztül.

Az újonnan előállított GVL-alapú ionos folyadékok oldhatóságát vízben és egyéb oldószerekben ugyan nem határoztam meg, de a vegyületek előállítása és a bennük végzett katalitikus kapcsolási reakciók módszerfejlesztési folyamatai közben néhány tapasztalati tényről rögzítettem. Az ionos folyadékok vízben kiválóan oldódnak, melyet vizes közegű előállításuk igazol. A [TBP][4EtOV]-ban végzett kapcsolások reakcióelegyeinek feldolgozását több, hagyományos oldószer segítségével is megkíséréltem, és az alkánokon (pentán, hexán) kívül mindegyik alkalmazott oldószer (etil-acetát, diklórometán, acetonitril) elegyedett a reakcióeleggyel, ezért az utóbbiakat extrakcióban nem tudtam alkalmazni. További tapasztalat volt a feldolgozás során hozzáadott víz elválasztást segítő hatása: [TBP][4EtOV]-ban végzett Sonogashira-kapcsolás reakcióelegyét víz segítségével háromszor, víz nélkül tízszer kell extrahálni pentánnal a termék izolálásához, nyilvánvaló azonban, hogy a vízzel való hígítás korlátozza az ionos folyadék újrafelhasználhatóságát.

A tetraalkilammónium-alapú ionos folyadékok esetén, a bennük végzett transzferhidrogénezési reakciók terméke (1-feniletanol) pentános extrakcióval eltávolítható – és izolálható – volt, azonban a katalitikus rendszer aktivitása a 6. újrafelhasználás során már jelentős csökkenést mutatott.²³ Ez – kevés kivételtől eltekintve – jellemző az ionos folyadékokban oldott katalizátorok újrafelhasználására.⁶²

A zöld kémia legfontosabb mérőszámai az atomhatékonyság és a környezeti faktor.^{236,237} Az atomhatékonyság megmutatja, hogy a kiindulási anyagok atomjai milyen arányban alakulnak át céltermékké ((7) egyenlet).

$$\text{atomhatékonyság} = \frac{\text{céltermék molekulatömege}}{\text{kiindulási anyagok molekulatömege}} \times 100 \quad (7)$$

Az általam elvégzett reakciótípusok alapreakcióira kiszámított atomhatékonyságot a 19. táblázatban mutatom be.

19. táblázat A dolgozatban bemutatott reakciótípusok alapreakcióinak atomhatékonysága

Reakciótípus	Atomhatékonyság
<p>Ullmann-típusú kapcsolás</p> <p>M = 204,01 M = 107,15 M = 183,25</p>	59%
<p>Sonogashira-kapcsolás</p> <p>M = 204,01 M = 102,13 M = 178,23</p>	58%
<p>Hiyama-kapcsolás</p> <p>M = 204,01 M = 240,37 M = 154,21</p>	35%

A számított atomhatékonyság értékek megegyeznek a hagyományos oldószerben végzett reakciók értékeivel, mivel az oldószer cseréje nem befolyásolta a folyamat kimenetelét. Az atomhatékonyság növelhető lehet a jódaromás vegyület jódatomjának kisebb tömegű brómra vagy klórra történő cseréjével, azonban pl. a Sonogashira-

reakcióban brómbenzol illetve klórbenzol alkalmazásával nem tapasztaltam difenil-acetilén keletkezését.

Egy folyamatban keletkező hulladék mennyiségét jellemzi a környezeti faktor (E-factor, Environmental factor) amely az 1 kg termékre eső hulladék tömegét adja meg ((8) egyenlet).

$$\text{környezeti faktor} = \frac{\text{hulladék tömege}}{\text{termék tömege}} \quad (8)$$

A környezeti faktor kiszámításakor figyelembe kell venni a reakció és a feldolgozás során felhasznált segédanyagokat (oldószer, extrahálószer, szárítószer, eluens stb...) is. Ezek alapján a doktori munkám során elvégzett reakciók környezeti faktor értékei viszonylag nagyoknak adódnak, ami egyrészt a kis méretű reakcióhoz szükséges relatíve sok extrahálószerből, másrészt a kromatográfiához felhasznált eluens nagy mennyiségéből következik (20. táblázat).

20. táblázat A dolgozatban bemutatott reakciótípusok alapreakcióinak környezeti faktora

Reakciótípus	Hulladék anyagok	Termék	Környezeti faktor	Környezeti faktor 90%-os oldószer újrafelhasználással
Ullmann-típusú kapcsolás	~0,5 g ionos folyadék 0,064 g hidrogén-jodid ~5 g víz ~56 g pentán ~9 g etil-acetát	0,0746 g N-benzil-N-fenilamin	~945	~162
Sonogashira-kapcsolás	~0,5 g ionos folyadék 0,064 g hidrogén-jodid ~5 g víz ~56 g pentán ~9 g etil-acetát	0,0757 g difenilacetilén	~932	~159
Hiyama-kapcsolás	~0,5 g ionos folyadék 0,275 g tetrabutil-ammónium-trietoxi-fluor-jód-szilikát ~5 g víz ~56 g pentán ~9 g etil-acetát	0,0541 g bifenil	~1308	~227

Az ionos folyadékok fejlesztésében és alkalmazásában úttörő Kenneth R. Seddon egyik munkájában elismeri, hogy a klasszikus imidazóliumalapú ionos folyadékokban ([BMIM][BF₄], [BMIM][PF₆], [BMIM][TfO]) végzett Diels-Alder-reakció termékeinek

izolálásához szerves oldószer használatára van szükség.²³⁸ Ez a tény az alap reakció környezeti faktorának több nagyságrenddel történő növekedéséhez vezet. Az általam végzett reakciókhoz hasonlóan magas környezeti faktor értékeket számolhatunk más, ionos folyadékban végzett reakcióhoz is, amennyiben a feldolgozás kétfázisú extrakcióval és kromatográfiával történik (Diels–Alder-reakció [EMIM][NTf₂]-ben ~400,²³⁹ Michael-reakció [BMIM][TfO]-ban ~560,²⁴⁰ Balz-Schiemann reakció [EMIM][BF₄]-ben ~700²⁴¹). Megjegyzendő, hogy ha az extrakcióhoz és kromatográfiához felhasznált oldószerek (pentán, etil-acetát) újrafelhasználhatóságát 90%-osra becsüljük, akkor közel egy nagyságrenddel kisebb értékeket kapunk, melyek összemérhetőek a gyógyszeripar és finomkémia folyamatainak jellemző környezeti faktor értékeivel.^{236,237}

Összefoglalva elmondható, hogy az általam előállított GVL-alapú ionos folyadékok ígéretes közegei lehetnek átmenetifém-katalizált kapcsolási reakcióknak, azonban a több mint 50 vegyület előállítása és izolálása során tapasztalt kísérleti megfigyelések alapján az ionos folyadékok oldhatósági tulajdonságai korlátozhatják a bennük kivitelezett reakciók egyszerű, hatékony feldolgozása utáni újrafelhasználásukat. Ez sajnálatosan korlátozza az alkalmazási területüket. Megjegyzendő, hogy ezeket az eredményeket csak nagyszámú kísérlet elvégzése alapján lehet következtetésként levonni. Az ionos folyadékokat alkotó ionok finomhangolása az oldhatósági tulajdonságok módosítására megoldást jelenthet, de ennek kidolgozása nem szerepelt a munkám célkitűzései között. A reakciókat zöld kémiai szempontból vizsgálva azt a megállapítást tehetjük, hogy az extrakció és a kromatográfiás feldolgozás miatt az új ionos folyadékok alkalmazása viszonylag nagy környezeti faktort eredményez, mely azonban a könnyen desztillálható oldószerek újrafelhasználásával csökkenthető.

5 KÍSÉRLETI RÉSZ

Az NMR spektrumokat Bruker Avance 250 MHz spektrométeren készítettem. Az ionos folyadékok víztartalmát Karl Fischer titrálással határoztam meg HANNA Instruments 904 készüléken. A pontos molekulatömegeket nagyfelbontású, elektropray ionforrással (ESI) ellátott Q-Exacte Focus hybrid quadrupole-orbitrap tömegspektrométeren (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) határoztam meg. A mintákat 0,1 v/v% hangyasavat tartalmazó acetonitril 50 v/v% vizes oldatában oldottam, az adott körülmények között a vegyületek protonált formában mérhetők ($[M+H]^+$).

A tetraalkilammónium-kationt tartalmazó ionos folyadékok sűrűségét piknométerrel, viszkozitását Höppler viszkoziméterrel, vezetőképességét Radelkis OK-114 konduktométerrel mértem, az utóbbit 0,01 mol KBr oldattal kalibráltam.

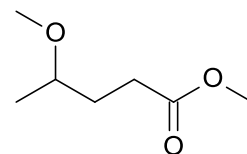
A tetrabutilfoszfónium-kationt tartalmazó ionos folyadékok sűrűségét Anton Paar DMA 4500 M készülékkel, viszkozitását Anton Paar Physica MCR 301 készülékkel, vezetőképességét WTW inoLab® Cond 7110 készülékkel mértem.

A GVL-alapú biooxigenátok és az ionos folyadékok gőznyomását 25 ml-es Hasteloy-C Parr reaktorral és egy hozzá csatlakoztatott Rosemount® Hasteloy-HC-276 digitális gőznyomásmérővel határoztam meg.

5.1 ALKIL-4-ALKOXIVALERÁTOK ELŐÁLLÍTÁSA

Metil-4-metoxivalerát

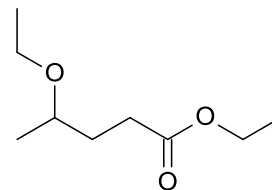
30,0 g (300 mmol) γ -valerolaktont, 63,7 g (600 mmol) trimetil-ortoformiátot, 1 ml 96%-os kénsavat 300 ml metanolban 50 °C-on kevertetem 24 órát. A metanolt vákuumban bepároltam, a maradékot 200 ml etil-acetátban oldottam és 3×100 ml telített



NaHCO₃-oldattal savmentesítettem. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam, az oldószert vákuumban eltávolítottam, majd a nyersterméket vákuumdesztillációval tisztítottam. A publikált eredményekkel egyezően a termék színtelen folyadék. Termék: 39,0 g (89%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.09 (d, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.34 (t, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.62 (s, 3H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁰⁴

Etil-4-etoxivalerát

30,0 g (300 mmol) γ -valerolaktont, 88,9 g (600 mmol) trietil-ortoformiátot, 1 ml 96%-os kénsavat 300 ml etanolban 50 °C-on kevertetem 24 órát. Az etanolt vákuumban bepároltam, a maradékot 200 ml etil-acetátban oldottam és 3×100 ml telített NaHCO₃-oldattal savmentesítettem. A szerves fázist Na₂SO₄-

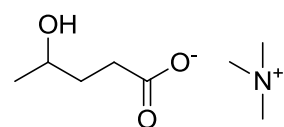


on szárítottam, az oldószert vákuumban eltávolítottam, majd a nyersterméket vákuumdesztillációval tisztítottam. A publikált eredményekkel egyezően a termék szintelen folyadék. Termék: 41,7 g (90%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.11 (d, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 4.08 (q, 2H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁰⁴

5.2 TETRALKILAMMÓNÍUM-KATIONT TARTALMAZÓ IONOS FOLYADÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA

Tetrametilammónium-4-hidroxisvalerát ([TMA][4HV])

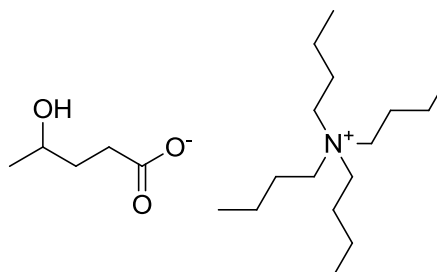
10.015 g (0,1 mmol) γ -valerolakton és 9.12 g (0,1 mol) tetrametilammónium hidroxid 25%-os vizes oldatának elegyét szobahőmérsékleten 1 órát kevertetem, majd a vizet rotációs



vákuumbepárlóban bepároltam. Termelés: 19.04 g (99.5%) szintelen folyadék. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 0,95 (d, 3H), 1,44 (q, 2H), 1,99 (m, 2H), 3,13 (s, 12H), 3,53 (sx, 1H) (55. ábra). ¹³C NMR (62,8 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 24,0, 35,5, 36,2, 54,3, 67,0, 177,3 (56. ábra).

Tetrabutilammónium-4-hidroxisvalerát ([TBA][4HV])

10.015 g (0,1 mmol) γ -valerolakton és 25.99 g (0,1 mol) tetrabutilammónium-hidroxid 30%-os vizes oldatának elegyét szobahőmérsékleten 1 órát kevertetem, majd a vizet rotációs

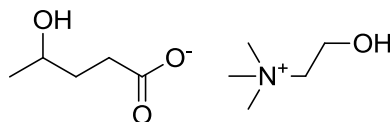


vákuumbepárlóban bepároltam. Termelés: 35.950 g (99.9%) sárga folyadék. ¹H NMR (250 MHz, acetone-d₆) δ (ppm) 0,98 (d, 3H), 1,00 (t, 12H), 1,40 (sx, 8H) 1,51 (q, 2H),

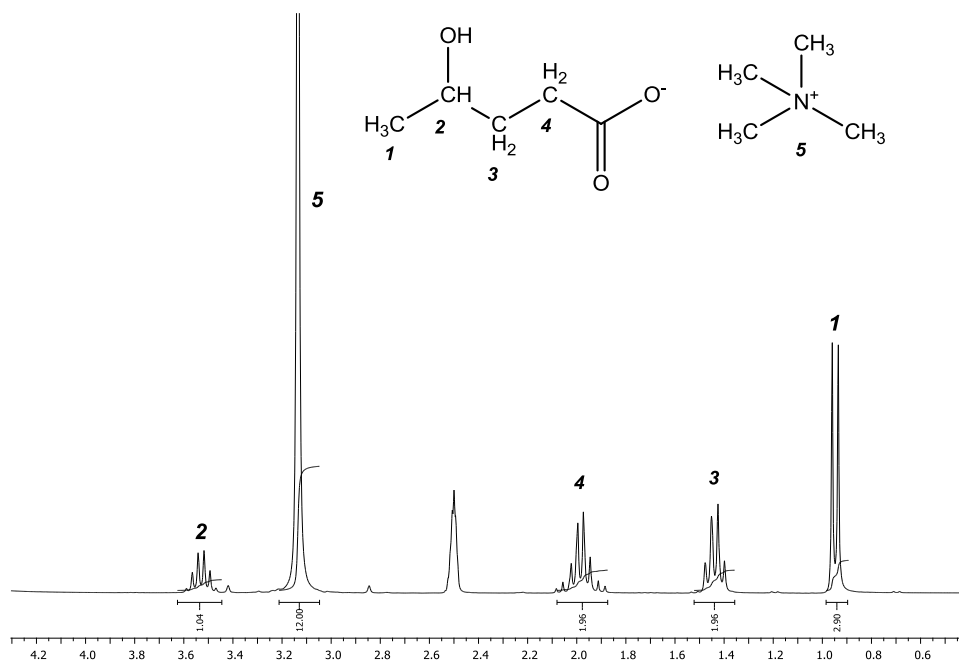
1,78 (qn, 8H), 2,23 (m, 2H), 3,45 (t, 8H), 3,56 (sx, 1H) (57. ábra). ^{13}C NMR (62,8 MHz, aceton- d_6) δ (ppm) 14,9, 21,3, 25,4, 25,9, 37,1, 38,7, 60,1, 70,0, 179,6 (58. ábra).

Kolin-4-hidroxicvalerát ([Chol][4HV])

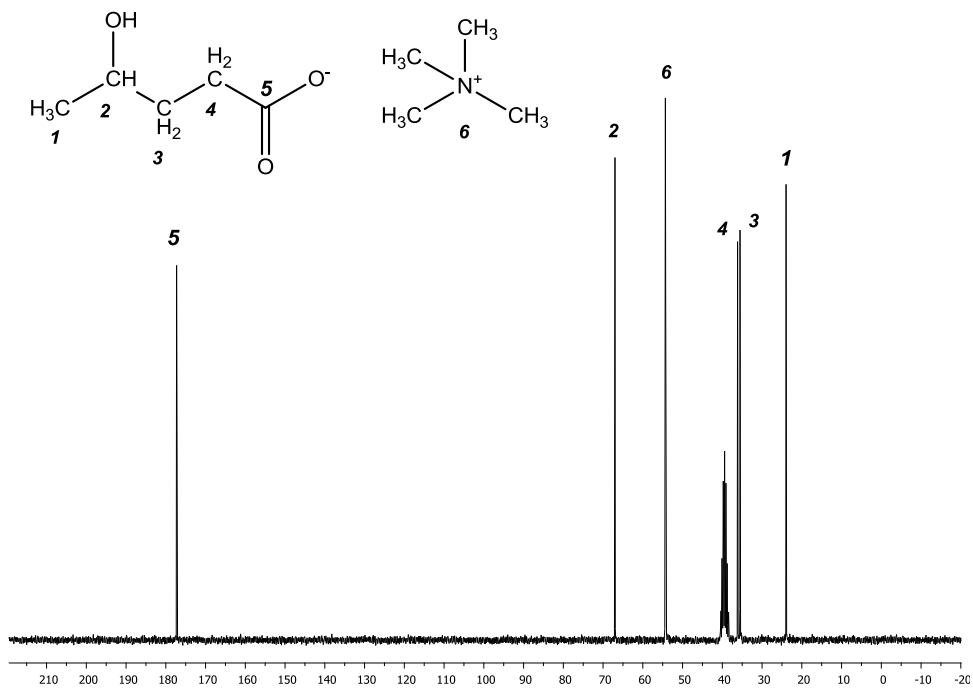
10.015 g (0,1 mmol) γ -valerolakton és 12.1 g (0,1 mol) kolin-hidroxid 50%-os vizes oldatának elegyét szobahőmérsékleten 1 órát kevertetem, majd a vizet rotációs vákuumbepárlóban bepároltam. Termelés: 21.962 g (99.2%) vörös folyadék. ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 0.97 (d, 3H), 1,46 (q, 2H), 2,00 (m, 2H), 3,12 (s, 9H), 3,42 (t, 2H), 3,55 (sx, 1H), 3,82 (qn, 2H) (59. ábra). ^{13}C NMR (62,8 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 24,0, 35,4, 35,9, 53,1, 55,0, 67,0, 67,2, 177,3 (60. ábra).



A [TMA][4HV] NMR spektrumai

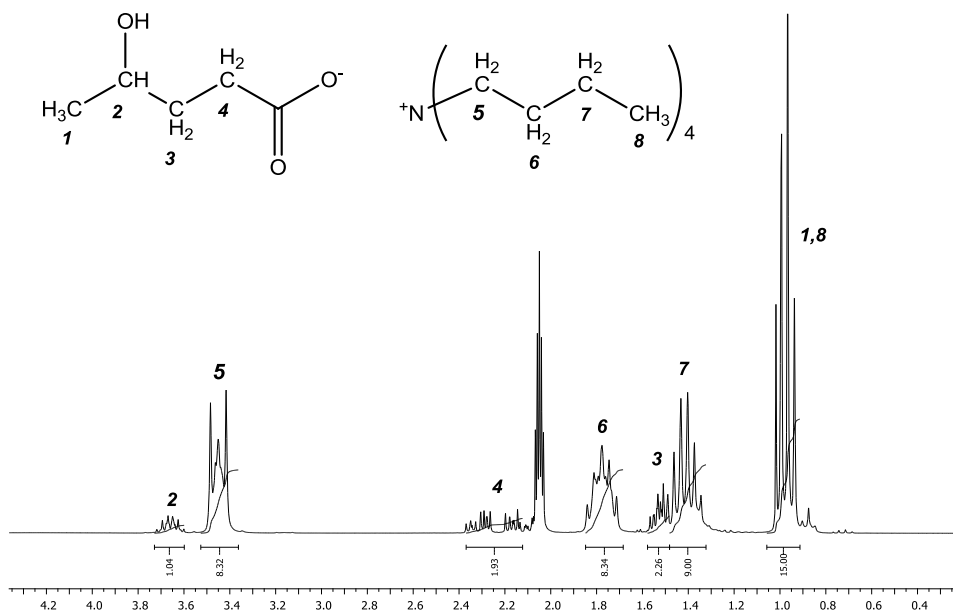


55. ábra [TMA][4HV] ^1H NMR spektruma

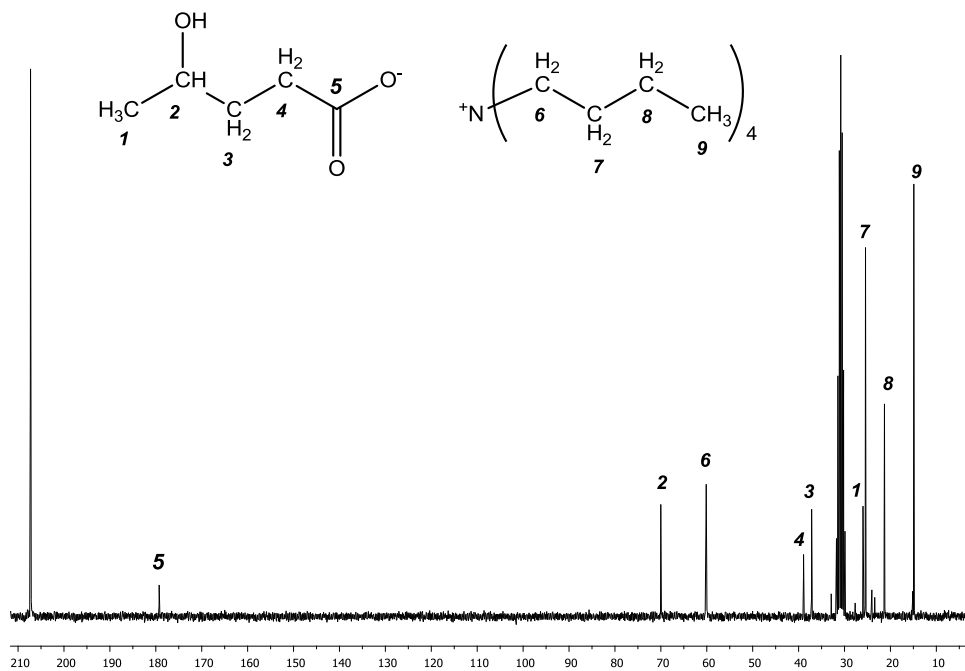


56. ábra [TMA][4HV] ^{13}C NMR spektruma

A [TBA][4HV] NMR spektrumai

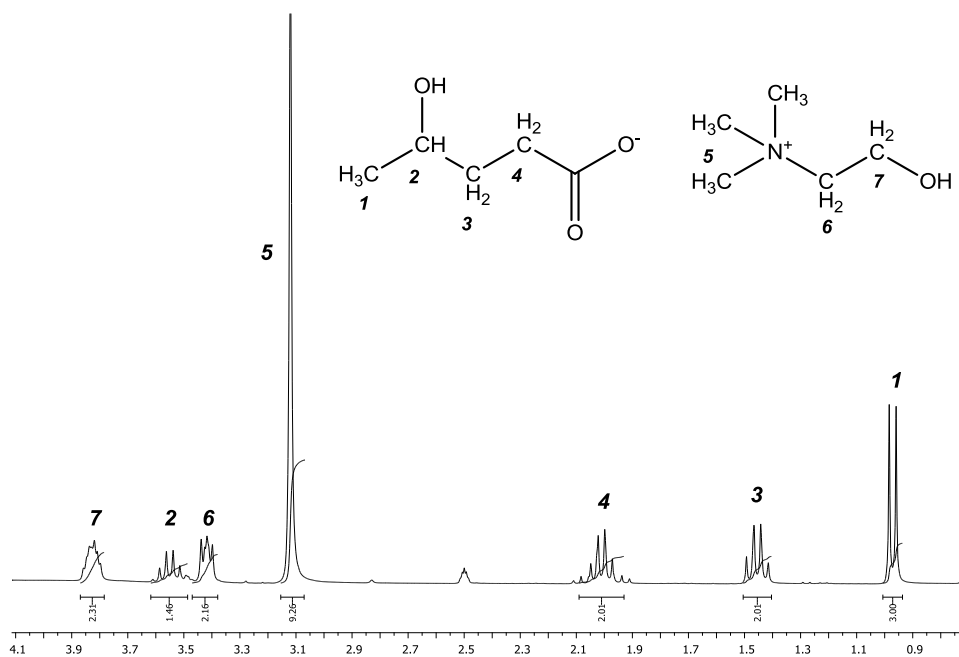


57. ábra [TBA][4HV] ^1H NMR spektruma

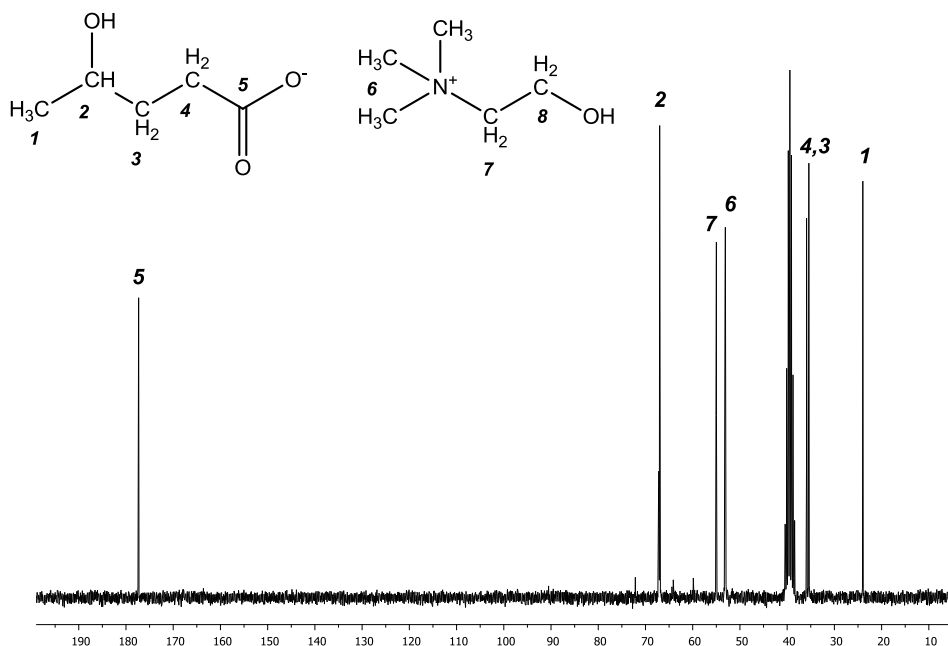


58. ábra [TBA][4HV] ¹³C NMR spektruma

A [Chol][4HV] NMR spektrumai



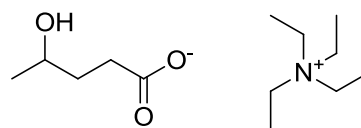
59. ábra [Chol][4HV] ¹H NMR spektruma



60. ábra [Chol][4HV] ^{13}C NMR spektruma

Tetraetilammónium-4-hidroxivalerát ([TEA][4HV])

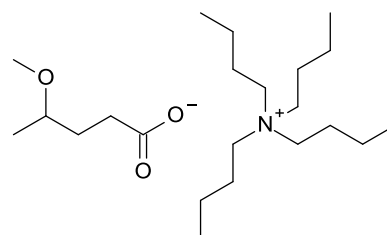
10,1 g (100 mmol) γ -valerolakton és 14,73 g (100 mmol) tetraetilammónium-hidroxid 40%-os vizes oldatát 30 ml vízben 60 °C-on 2 órát kevertetem, mialatt a kétfázisú



rendszer homogén oldattá alakult. A vizet és a keletkező alkoholt vákuumban bepároltam, majd a víz teljes eltávolítása érdekében 5×5 ml hexánt desztilláltam az olajos maradékról, végül 80 °C-on 0,5 mmHg nyomáson 1 órát szárítottam. Világossárga szilárd anyag. Termék: 24,5 g (99%). ^1H NMR (250 MHz, D_2O): δ (ppm) 0,98 (d, 3H), 1,07 (t, 12H), 1,52 (q, 2H), 2,04 (m, 4H), 3,07 (q, 8H), 3,62 (m, 1H). ^{13}C NMR (62,8 MHz, D_2O): δ (ppm) 10,5, 25,7, 37,9, 38,7, 55,8, 71,5, 186,8. A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.^{23,24}

Tetrabutilammónium-4-metoxivalerát ([TBA][4MeOV])

1,46 g (10 mmol) metil-4-metoxivalerát és 2,59 g (10 mmol) tetrabutilammónium-hidroxid 40%-os vizes oldatát 3 ml vízben 60 °C-on 2 órát kevertetem, mialatt a kétfázisú rendszer homogén oldattá alakult. A vizet és a keletkező alkoholt vákuumban bepároltam, majd a víz teljes eltávolítása érdekében 5×5 ml hexánt

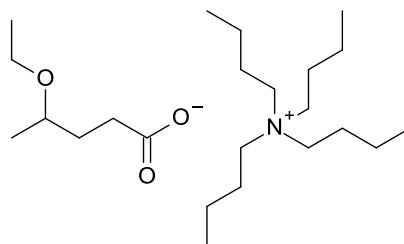


desztilláltam az olajos maradékról, végül 80 °C-on 0,5 mmHg nyomáson 1 órát

szárítottam. Világossárga szilárd anyag. Termék: 3,70 g (99%). ^1H NMR (250 MHz, D_2O): δ (ppm) 0,83 (t, 12H), 1,03 (d, 3H), 1,24 (sx, 8H), 1,53 (m, 8H), 1,64 (m, 2H), 2,07 (t, 2H), 3,07 (m, 8H), 3,21 (s, 3H), 3,34 (sx, 1H). ^{13}C NMR (62,8 MHz, D_2O): δ (ppm) 13,2, 18,5, 19,5, 23,5, 32,2, 33,8, 55,6, 58,5, 77,4, 183,2. A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.^{23,24}

Tetrabutylammónium-4-etoxivalerát ([TBA][4EtOV])

1,74 g (10 mmol) etil-4-etoxivalerát és 2,59 g (10 mmol) tetrabutylammónium-hidroxid 40%-os vizes oldatát 3 ml vízben 60 °C-on 2 órát kevertetem, mialatt a kétfázisú rendszer homogén oldattá alakult. A vizet és a keletkező alkoholt vákuumban bepárooltam, majd a víz teljes eltávolítása érdekében

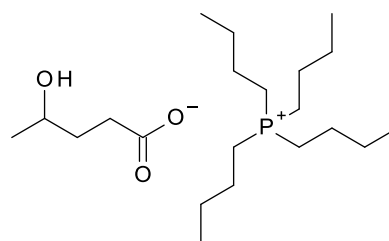


5×5 ml hexánt desztilláltam az olajos maradékról, végül 80 °C-on 0,5 mmHg nyomáson 1 órát szárítottam. Világossárga szilárd anyag. Termék: 3,83 g (99%). ^1H NMR (250 MHz, D_2O): δ (ppm) 0,88 (t, 12H), 1,06–1,09 (t, 6H), 1,29 (sx, 1H), 1,58 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 2,13 (t, 2H), 3,12 (m, 8H), 3,48 (m, 3H). ^{13}C NMR (62,8 MHz, D_2O): δ (ppm) 13,3, 15,0, 19,2, 19,6, 23,6, 32,6, 34,0, 58,6, 64,2, 75,7, 183,3. A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.^{23,24}

5.3 TETRABUTILFOSZFÓNIUM-KATIONT TARTALMAZÓ IONOS FOLYADÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA

Tetrabutylfoszfónium-4-hidroxivalerát ([TBP][4HV])

5,00 g (50 mmol) γ -valerolakton és 13,82 g (50 mmol) tetrabutylfoszfónium-hidroxid 40%-os vizes oldatát 10 ml vízben 60 °C-on 2 órát kevertetem. A vizet vákuumban bepárooltam, majd a víz teljes eltávolítása érdekében 5×5 ml hexánt desztilláltam az

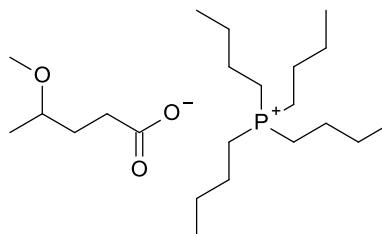


olajos maradékról, végül 80 °C-on 0,5 mmHg nyomáson 1 órát szárítottam. Világossárga vagy majdnem színtelen olajszerű folyadék. Termék: 18,75 g (99%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,92 (t, 12H), 1,09 (d, 3H), 1,38–1,54 (m, 16H), 1,56–1,68 (m, 2H), 2,21–2,54 (m, 10H), 3,77 (sx, 1H) (61. ábra). ^{13}C NMR (62,8 MHz, CDCl_3): δ (ppm)

13,3, 18,4 (d), 23,6 (d), 23,8 (d), 24,8, 30,8, 34,8, 36,8, 68,6, 179,8 (62. ábra). ^{31}P NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 33,02. (63. ábra)

Tetrabutylfoszfónium-4-hidroxivalerát ([TBP][4MeOV])

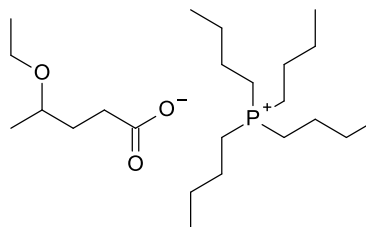
7,31 g (50 mmol) metil-4-metoxivalerát és 13,82 g (50 mmol) tetrabutylfoszfónium-hidroxid 40%-os vizes oldatát 10 ml vízben 60 °C-on 2 órát kevertetem, mialatt a kétfázisú rendszer homogén oldattá alakult. A vizet és a keletkező alkoholt vákuumban bepároltam, majd a víz teljes eltávolítása



érdekében 5×5 ml hexánt desztilláltam az olajos maradékról, végül 80 °C-on 0,5 mmHg nyomáson 1 órát szárítottam. Világossárga vagy majdnem színtelen olajszerű folyadék. Termék: 19,32 g (99%). ^1H NMR. (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,94 (t, 12H), 1,10 (d, 3H), 1,40-1,58 (m, 16H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,81-1,99 (m, 1H), 2,16 (t, 2H), 2,30-2,49 (m, 8H), 3,28 (s, 3H), 3,30-3,39 (m, 1H) (64. ábra). ^{13}C NMR (62,8 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13,3, 18,4 (d), 19,1, 23,7, 23,8 (d), 33,4, 35,0, 56,6, 77,1, 178,2 (65. ábra). ^{31}P NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 33,07. (66. ábra)

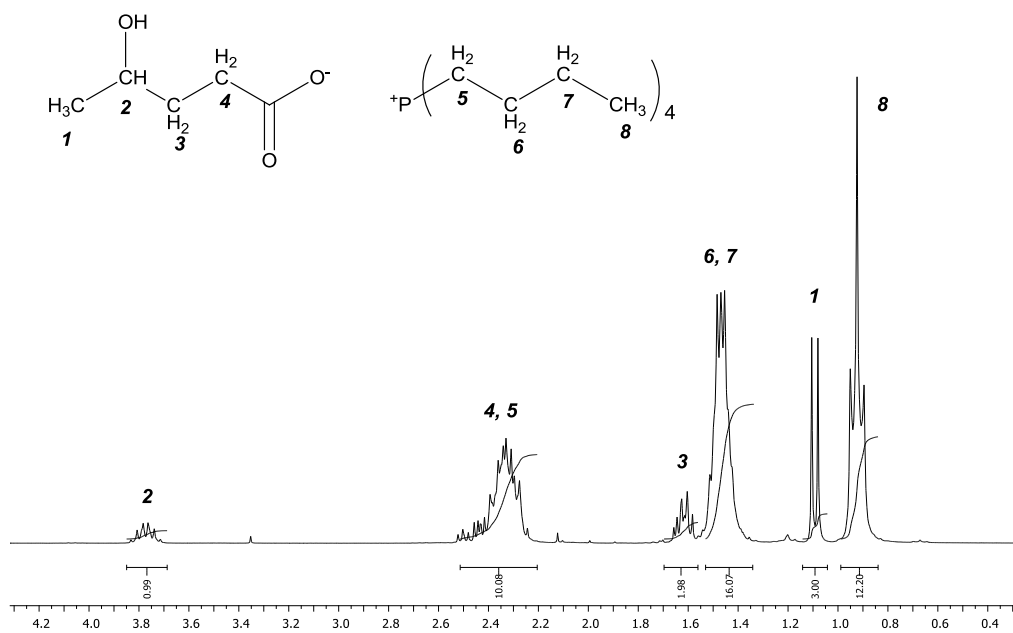
Tetrabutylfoszfónium-4-etoxivalerát ([TBP][4EtOV])

8,71 g (50 mmol) etil-4-etoxivalerát és 13,82 g (50 mmol) tetrabutylfoszfónium-hidroxid 40%-os vizes oldatát 10 ml vízben 60 °C-on 2 órát kevertetem, mialatt a kétfázisú rendszer homogén oldattá alakult. A vizet és a keletkező alkoholt vákuumban bepároltam,

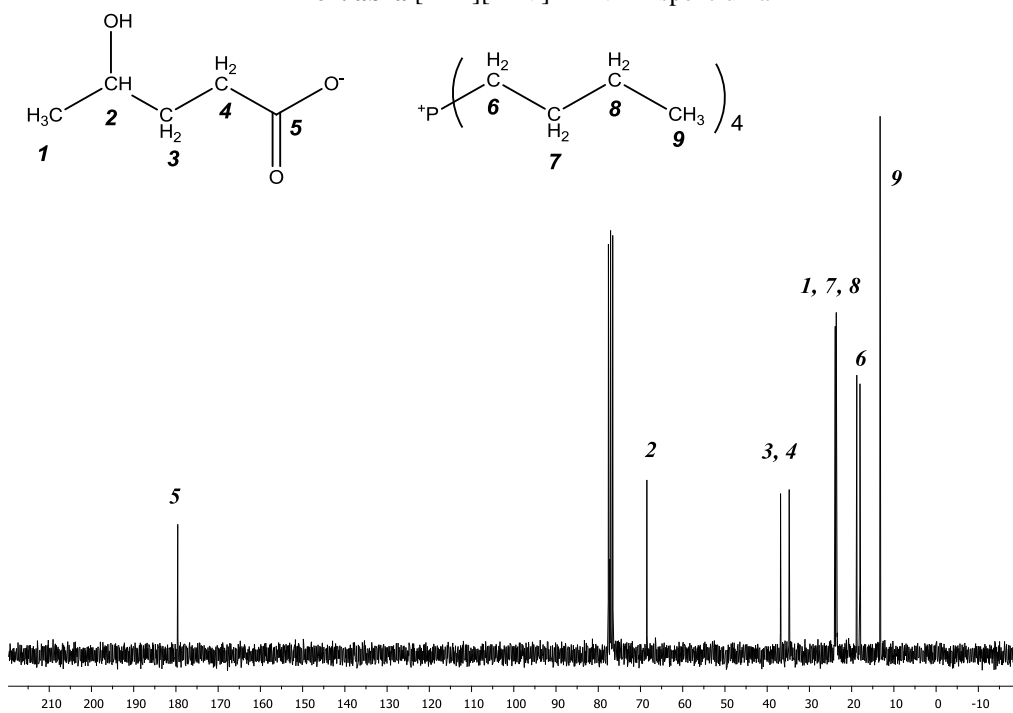


majd a víz teljes eltávolítása érdekében 5×5 ml hexánt desztilláltam az olajos maradékról, végül 80 °C-on 0,5 mmHg nyomáson 1 órát szárítottam. Világossárga vagy majdnem színtelen olajszerű folyadék. Termék: 20,01 g (99%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,92 (t, 12H), 1,09 (d, 3H), 1,11 (t, 3H), 1,35-1,58 (m, 16H), 1,63-1,75 (m, 1H), 1,78-1,94 (m, 1H), 2,16 (t, 2H), 2,28-2,49 (m, 8H), 3,32-3,50 (m, 3H) (67. ábra). ^{13}C NMR (62,8 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 13,2, 15,5, 18,4 (d), 19,8, 23,6, 23,8 (d), 33,6, 35,2, 63,1, 75,4, 178,3 (68. ábra). ^{31}P NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 33,07 (69. ábra)

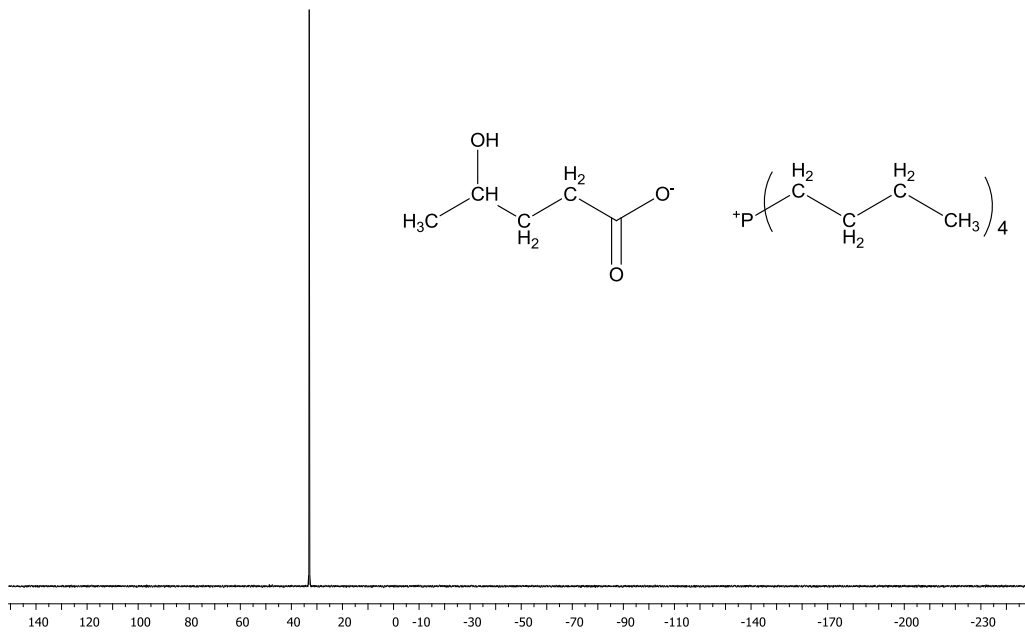
[TBP][4HV] NMR spektrumai



61. ábra [TBP][4HV] ¹H NMR spektruma

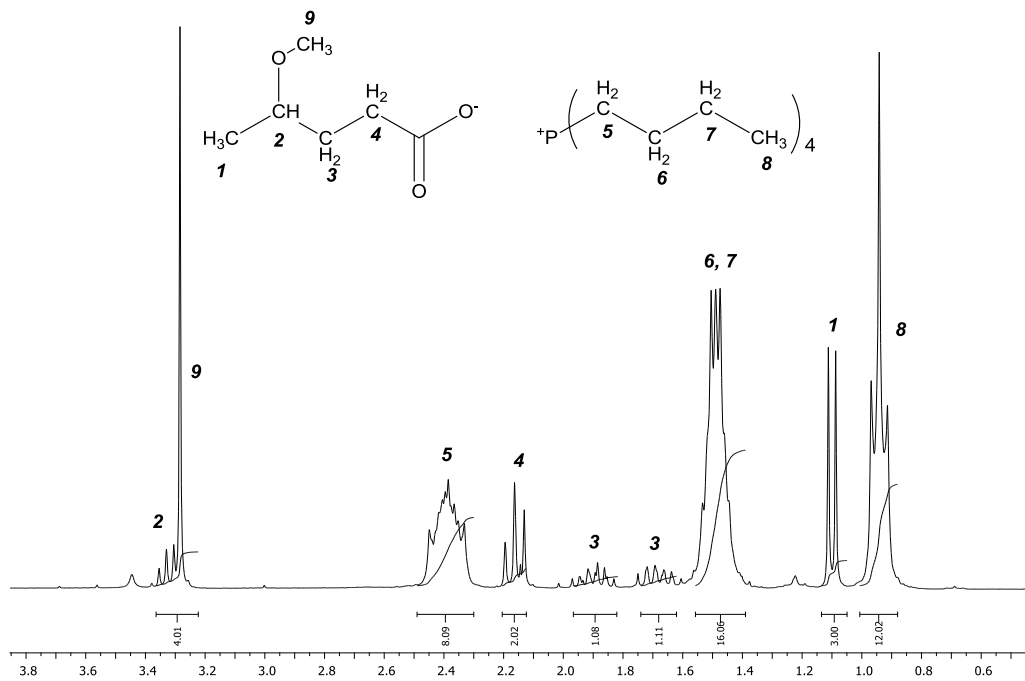


62. ábra [TBP][4HV] ¹³C NMR spektruma

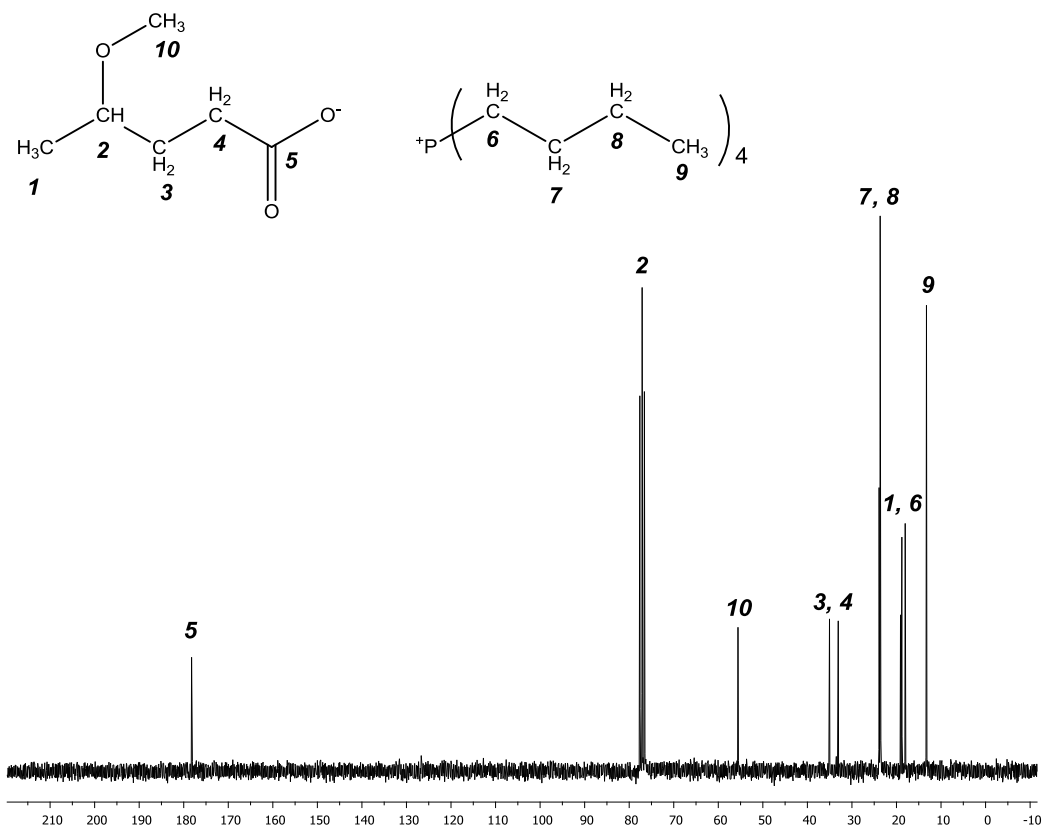


63. ábra [TBP][4HV] ³¹P NMR spektruma

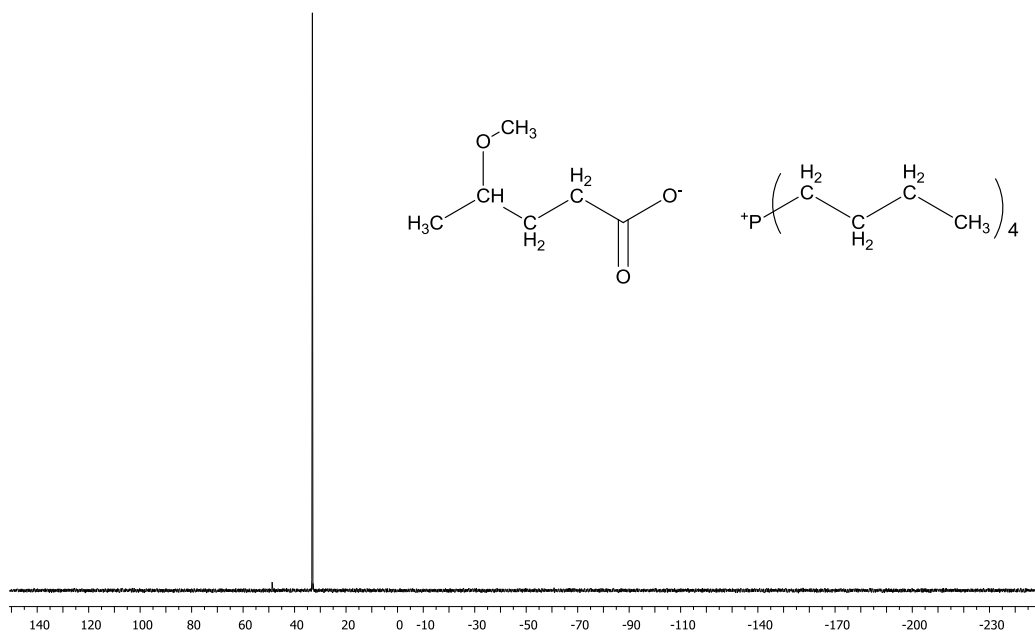
[TBP][4MeOV] NMR spektrumai



64. ábra [TBP][4MeOV] ¹H NMR spektruma

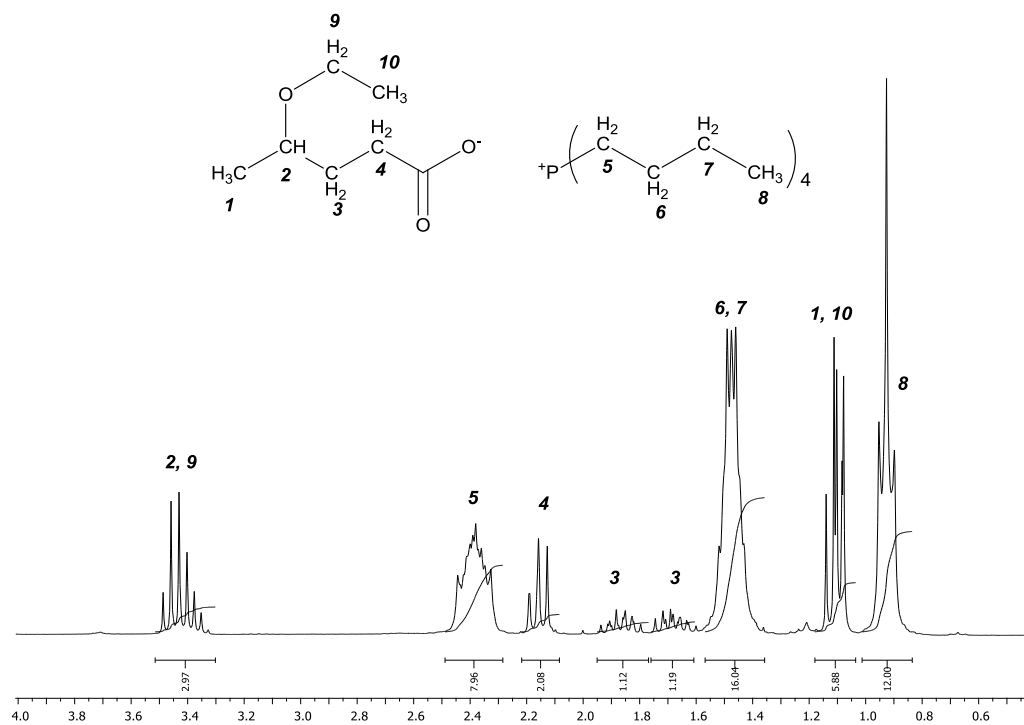


65. ábra [TBP][4MeOV] ¹³C NMR spektruma

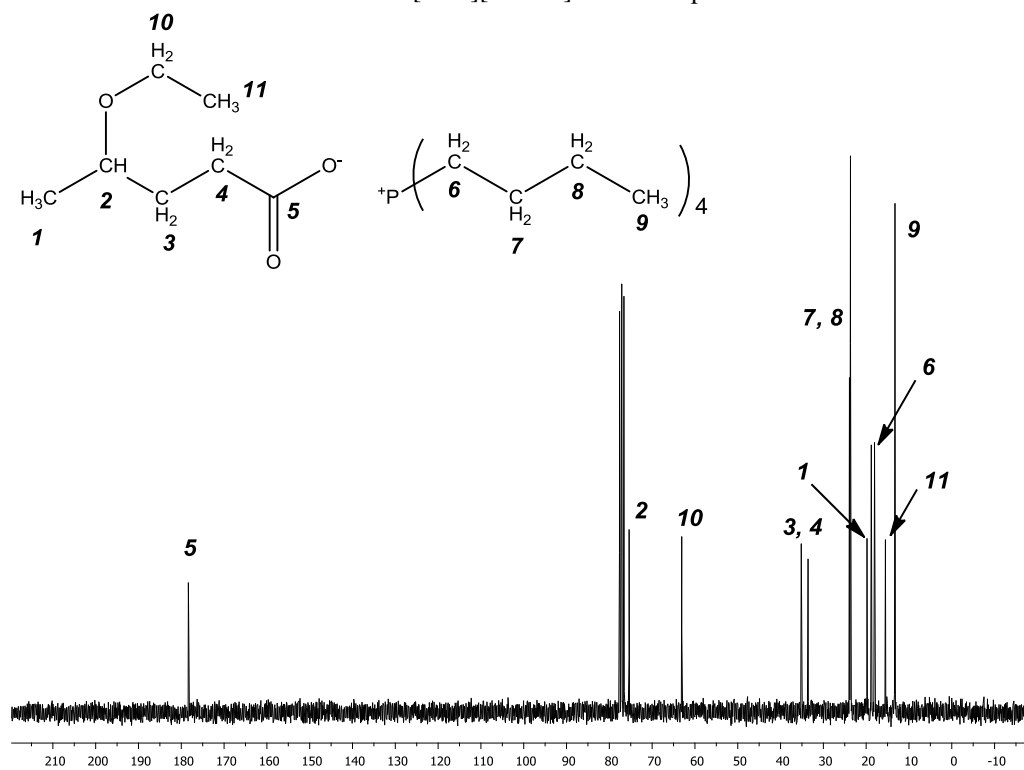


66. ábra [TBP][4MeOV] ³¹P NMR spektruma

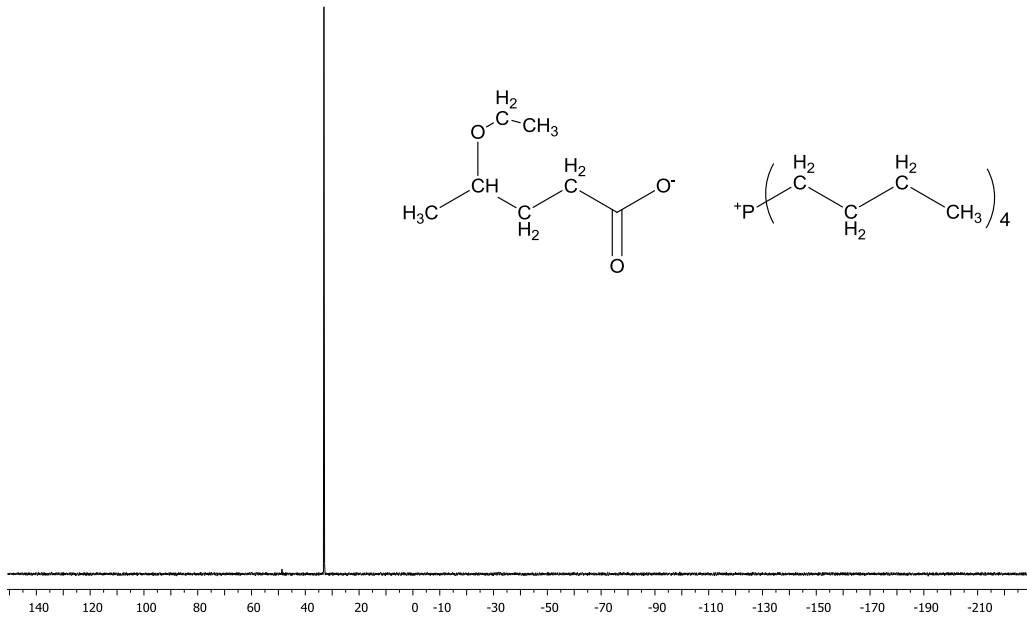
[TBP][4EtOV] NMR spektrumai



67. ábra [TBP][4EtOV] ¹H NMR spektruma



68. ábra [TBP][4EtOV] ¹³C NMR spektruma



69. ábra [TBP][4EtOV] ${}^{31}\text{P}$ NMR spektruma

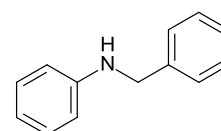
5.4 ULLMANN-TÍPUSÚ REAKCIÓBAN ELŐÁLLÍTOTT AMINOK

Általános eljárás

Egy 4 ml-es csavaros tetejű, kisméretű keverőmaggal ellátott üvegedénybe bemértem 0,025 mmol réz(I)-jodidot, 0,5 ml ionos folyadékot, 0,6 mmol amint és 0,5 mmol jódbenzol-származékot. A reakcióelegyet 80 °C-on kevertettem 18 órát, majd lehűlés után 5 ml vízzel hígítottam és 3×5 ml pentánnal extraháltam, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, szűrtem, bepároltam. A nyersterméket kromatográfiával tisztítottam (pentán : etil-acetát (vegyülettől függően 5–20%)).

N-benzil-N-fenilamin

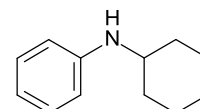
Az általános eljárást követtem 56 µl (0,5 mmol) jódbenzol, 66 µl (0,6 mmol) benzilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 74,6 mg (85



%) világossárga olajszerű folyadék. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,94 (br. s, 1H), 4,24 (s, 2H), 6,55 (d, 2H), 6,64 (t, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,14-7,32 (m, 5H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴²

N-ciklohexil-N-fenilamin

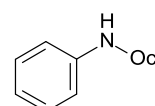
Az általános eljárást követtem 56 µl (0,5 mmol) jódbenzol, 69 µl (0,6 mmol) ciklohexilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 76,6 mg (87



%) világossárga olajszerű folyadék. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,97-1,39 (m, 5H), 1,49-1,76 (m, 3H), 1,89-2,05 (m, 2H), 3,10-3,24 (m, 1H), 3,30 (br. s, 1H), 6,51 (d, 2H), 6,58 (t, 1H), 7,04 (t, 2H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴²

N-oktil-N-fenilamin

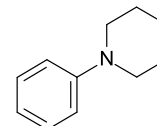
Az általános eljárást követtem 56 µl (0,5 mmol) jódbenzol, 99 µl (0,6 mmol) oktilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 86,2 mg (84



%) világossárga olajszerű folyadék. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 0,72-0,90 (m, 3H), 0,98-1,39 (m, 10H), 1,44-1,61 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,36 (s, 1H), 6,51 (d, 2H), 6,60 (t, 1H), 7,08 (t, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴³

1-fenilpiperidin

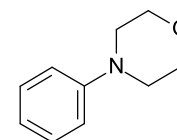
Az általános eljárást követtem 56 μl (0,5 mmol) jódbenzol, 59 μl (0,6 mmol) piperidin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 65,8 mg (84 %)



világossárga olajszerű folyadék. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,42-1,56 (m, 2H), 1,57-1,71 (m, 4H), 3,07 (t, 4H), 6,74 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,17 (t, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴⁴

4-fenilmorfolin

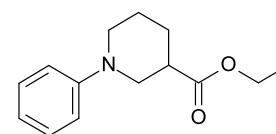
Az általános eljárást követtem 56 μl (0,5 mmol) jódbenzol, 52 μl (0,6 mmol) morfolin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 63,4 mg (78 %)



világossárga olajszerű folyadék. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,08 (t, 4H), 3,79 (t, 4H), 6,76-6,90 (m, 3H), 7,20 (t, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴⁵

Etil-1-fenilpiperidin-3-karboxilát

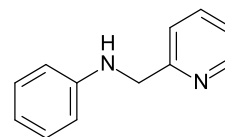
Az általános eljárást követtem 56 μl (0,5 mmol) jódbenzol, 93 μl (0,6 mmol) etil-nipekotát, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával.



Termék: 82,0 mg (70 %) világossárga olajszerű folyadék. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,30 (t, 3H), 1,60-1,93 (m, 3H), 1,97-2,11 (m, 1H), 2,61-2,77 (m, 1H), 2,78-2,90 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,19 (q, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,27 (t, 2H). ^{13}C NMR (62,8 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14,1, 22,7, 23,7, 45,2, 54,8, 57,1, 114,4, 121,8, 128,7, 151,6, 173,4.

Fenil-(2-piridilmetil)-amin

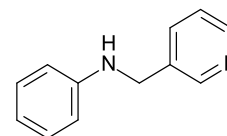
Az általános eljárást követtem 56 μl (0,5 mmol) jódbenzol, 62 μl (0,6 mmol) 2-pikolilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával.



Termék: 46,0 mg (50 %) világossárga olajszerű folyadék. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,47 (s, 2H), 4,78 (br. s, 1H), 6,56-6,79 (m, 3H), 7,08-7,25 (m, 3H), 7,28-7,47 (m, 1H), 7,64 (t, 1H), 8,47-8,71 (m, 1H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴⁶

Fenil-(3-piridilmetil)-amin

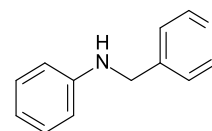
Az általános eljárást követtem 56 μl (0,5 mmol) jódbenzol, 61 μl (0,6 mmol) 3-pikolilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék:



51,0 mg (55 %) világossárga szilárd anyag. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,12 (br. s, 1H), 4,37 (s, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,64 (d, 1H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴⁷

Fenil-(4-piridilmetil)-amin

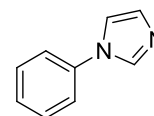
Az általános eljárást követtem 56 μl (0,5 mmol) jódbenzol, 61 μl (0,6 mmol) 4-pikolilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 48,2



mg (52 %) világossárga szilárd anyag. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,27 (br. s, 1H), 4,37 (s, 2H), 6,59 (d, 2H), 6,74 (t, 1H), 7,18 (t, 2H), 7,29 (d, 2H), 8,55 (d, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴⁸

Fenilimidazol

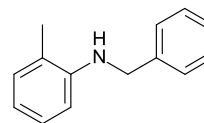
Az általános eljárást követtem 56 μl (0,5 mmol) jódbenzol, 41 mg (0,6 mmol) imidazol, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 58,2 mg (81 %)



világossárga olaj. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,27 (br. s, 1H), 4,37 (s, 2H), 6,59 (d, 2H), 6,74 (t, 1H), 7,18 (t, 2H), 7,29 (d, 2H), 8,55 (d, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴⁹

N-benzil-N-(2-metilfenil)-amin

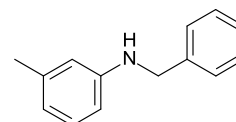
Az általános eljárást követtem 64 µl (0,5 mmol) 2-jódtoluol, 66 µl (0,6 mmol) benzilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 78,7 mg



(80%) világossárga olajszerű folyadék. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 2,24 (s, 3H), 3,94 (br. s, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,31-7,51 (m, 5H). A termék $^1\text{H NMR}$ adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴²

N-benzil-N-(3-metilfenil)-amin

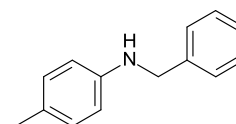
Az általános eljárást követtem 64 µl (0,5 mmol) 3-jódtoluol, 66 µl (0,6 mmol) benzilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 75,5



mg (77%) világossárga olajszerű folyadék. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,00 (br. s, 1H), 4,36 (s, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,28-7,46 (m, 5H). A termék $^1\text{H NMR}$ adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴²

N-benzil-N-(4-metilfenil)-amin

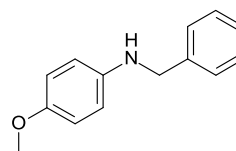
Az általános eljárást követtem 109 mg (0,5 mmol) 4-jódtoluol, 66 µl (0,6 mmol) benzilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék:



71,9 mg (73%) világossárga olajszerű folyadék. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,62 (s, 3H), 3,66 (br. s, 1H), 4,16 (s, 2H), 6,48 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 7,07-7,30 (m, 5H). A termék $^1\text{H NMR}$ adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴²

N-benzil-N-(4-metoxifenil)-amin

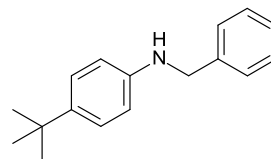
Az általános eljárást követtem 117,0 mg (0,5 mmol) 4-jódanizol, 66 µl (0,6 mmol) benzilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék:



84,7 mg (78%) világossárga olajszerű folyadék. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,80 (s, 3H), 3,84 (br. s, 1H), 4,34 (s, 2H), 6,66 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,28-7,48 (m, 5H). A termék $^1\text{H NMR}$ adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁵⁰

N-benzil-N-(4-terc-butilfenil)-amin

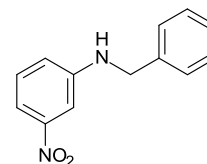
Az általános eljárást követtem 89 μl (0,5 mmol) 4-tercbutil-jódbenzol, 66 μl (0,6 mmol) benzilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 86,3 mg (79%) világossárga olajszerű



folyadék. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,41 (s, 9H), 4,03 (br. s, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,71 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,39-7,52 (m, 5H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁵¹

N-benzil-N-(3-nitrofenil)-amin

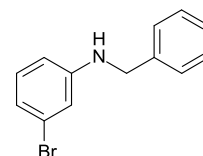
Az általános eljárást követtem 124,5 mg (0,5 mmol) 4-nitro-jódbenzol, 66 μl (0,6 mmol) benzilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 73,8 mg (65%) sárga szilárd anyag. ^1H



NMR (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,40 (s, 2H), 4,43 (br. s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,32-7,42 (m, 5H), 7,45 (t, 1H), 7,53 (d, 1H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁵²

N-benzil-N-(3-brómfenil)-amin

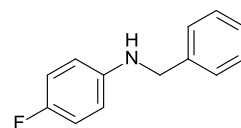
Az általános eljárást követtem 64 μl (0,5 mmol) 3-bróm-jódbenzol, 66 μl (0,6 mmol) benzilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 65,4 mg



(50%) világossárga olajszerű folyadék. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,10 (br. s, 1H), 4,32 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,22-7,48 (m, 5H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁵³

N-benzil-N-(4-fluorfenil)-amin

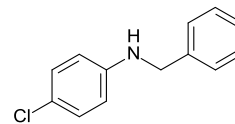
Az általános eljárást követtem 58 μl (0,5 mmol) 4-jód-fluorbenzol, 66 μl (0,6 mmol) benzilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék:



70,3 mg (70%) világossárga olajszerű folyadék. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,96 (br. s 1H), 4,32 (s, 2H), 6,55-6,67 (m, 2H), 6,86-7,03 (m, 2H), 7,21-7,49 (m, 5H). A termék $^1\text{H NMR}$ adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴²

N-benzil-N-(4-klórfenil)-amin

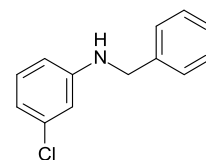
Az általános eljárást követtem 119,2 mg (0,5 mmol) 4-klór-jódbenzol, 66 μl (0,6 mmol) benzilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék



alkalmazásával. Termék: 86,0 mg (79%) világossárga olajszerű folyadék. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,97 (br.s., 1H), 4,21 (s, 2H), 6,45 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,12-7,33 (m, 5H). A termék $^1\text{H NMR}$ adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁴²

N-benzil-N-(2-metilfenil)-amin

Az általános eljárást követtem 119,2 mg (0,5 mmol) 2-jódtoluol, 66 μl (0,6 mmol) benzilamin, 4,8 mg (0,025 mmol) réz(I)-jodid, és 0,5 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 92,5 mg



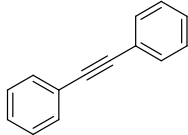
(85%) világossárga olajszerű folyadék. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,25 (br. s 1H), 4,33 (s, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,31-7,48 (m, 5H). A termék $^1\text{H NMR}$ adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁵⁴

5.5 SONOGASHIRA-REAKCIÓBAN ELŐÁLLÍTOTT ACETILÉNEK

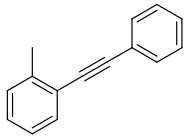
Általános eljárás

Egy 4 ml-es csavaros tetejű, kisméretű keverőmaggal ellátott üvegedénybe bemértem 0,0025 mmol $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátort, 0,5 mmol jódaromás vegyületet, 0,75 mmol acetilén-származékot és 0,8 ml ionos folyadékot. A reakcióelegyet 55 °C-on kevertettem 3 órát, majd lehűlés után 5 ml vízzel hígítottam és 3×5 ml pentánnal extraháltam, a szerves fázist MgSO_4 -on szárítottam, szűrtem, bepárooltam. A nyersterméket kromatográfiával tisztítottam (pentán : etil-acetát (vegyülettől függően 0–20%)).

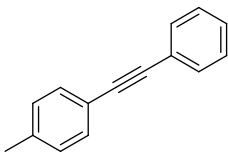
Difenilacetilén

Az általános eljárást követtem 56 μl (0,5 mmol) jódbenzol, 82 μl (0,75 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml  [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 75,7 mg (85 %) fehér szilárd anyag. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,21–7,33 (m, 6H); 7,38–7,52 (m, 4H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁵⁵

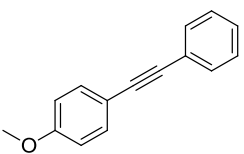
1-metil-2-feniletinil-benzol

Az általános eljárást követtem 64 μl (0,5 mmol) 2-jódtoluol, 82 μl (0,75 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml  [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 92,9 mg (96 %) színtelen olaj. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,55 (s, 3H), 7,14–7,23 (m, 1H), 7,23–7,29 (d, 2H), 7,33–7,41 (m, 3H), 7,50–7,61 (m, 3H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁵⁶

1-metil-4-feniletinil-benzol

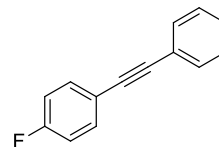
Az általános eljárást követtem 109,0 mg (0,5 mmol) 4-jódtoluol, 82 μl (0,75 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml  [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 91,4 mg (95 %) fehér szilárd anyag. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,38 (s, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,30–7,38 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,49–7,57 (m, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁵⁷

1-metoxi-4-feniletinil-benzol

Az általános eljárást követtem 117,0 mg (0,5 mmol) 4-jódanizol, 82 μl (0,75 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml  [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 85,4 mg (82 %) fehér szilárd anyag. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,66 (s, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,15–7,24 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,38–7,44 (m, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁵⁵

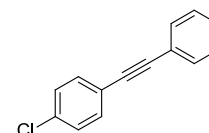
1-fluor-4-feniletinil-benzol

Az általános eljárást követtem 58 μl (0,5 mmol) 1-fluor-4-jódbenzol, 82 μl (0,75 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 78,0 mg (80 %) színtelen olaj. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,05 (t, 2H), 7,31–7,39 (m, 3H), 7,46–7,59 (m, 4H). A termék $^1\text{H NMR}$ adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁵⁸



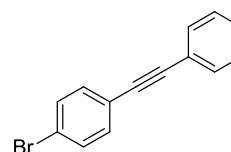
1-klór-4-feniletinil-benzol

Az általános eljárást követtem 119,2 mg (0,5 mmol) 1-jód-4-klórbenzol, 82 μl (0,75 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 92,1 mg (87 %) színtelen olaj. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,39–7,49 (m, 5H), 7,47 (d, 2H), 7,50–7,57 (m, 2H). A termék $^1\text{H NMR}$ adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.¹³⁷



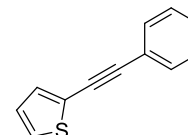
1-bróm-4-feniletinil-benzol

Az általános eljárást követtem 141,5 mg (0,5 mmol) 1-bróm-4-jódbenzol, 82 μl (0,75 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 66,8 mg (52 %) halványsárga szilárd anyag. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,30–7,39 (m, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,51–7,58 (m, 2H). A termék $^1\text{H NMR}$ adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁵⁹



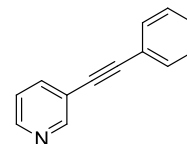
2-(2-feniletinil)-tiofén

Az általános eljárást követtem 55 μl (0,5 mmol) 2-jódtiofén, 82 μl (0,75 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 74,2 mg (80 %) színtelen olaj. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,03 (m, 1H), 7,28–7,33 (m, 2H), 7,35–7,39 (m, 3H), 7,50–7,59 (m, 2H). A termék $^1\text{H NMR}$ adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁶⁰



3-(2-feniletinil)-piridin

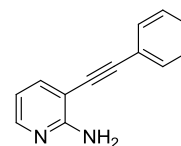
Az általános eljárást követtem 102,5 mg (0,5 mmol) 3-jódpiridin, 82 µl (0,75 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) (PPh₃)₂PdCl₂, és 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 67,3 mg (75 %)



as színtelen olaj. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,22–7,31 (m, 1H), 7,31–7,41 (m, 3H), 7,48–7,61 (m, 2H), 7,80 (td, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,77 (s, 1H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁶¹

2-amino-3-(2-feniletinil)-piridin

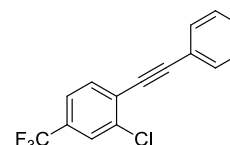
Az általános eljárást követtem 110,0 mg (0,5 mmol) 2-amino-3-jódpiridin, 82 µl (0,75 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) (PPh₃)₂PdCl₂, és 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával.



Termék: 90,5 mg (93 %) halványsárga szilárd anyag. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5,21 (br.s, 2H), 6,55–6,73 (m, 1H), 7,20–7,45 (m, 3H), 7,46–7,76 (m, 3H), 7,99–8,15 (m, 1H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁶²

1-(2-feniletinil)-2-klór-4-trifluorometil-benzol

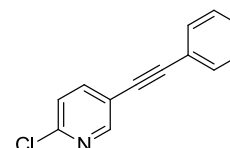
Az általános eljárást követtem 77 µl (0,5 mmol) 4-jód-3-klór-benzotrifluorid, 82 µl (0,75 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) (PPh₃)₂PdCl₂, és 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 110,6 mg (79 %) színtelen olaj. ¹H NMR



(250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,29–7,42 (m, 3H), 7,43–7,51 (m, 1H), 7,51–7,61 (m, 2H), 7,61–7,72 (m, 2H). ¹³C NMR (62,8 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 85,4, 97,5, 122,7, 123,5 (q, J = 272 Hz, CF₃), 123,7 (q, J = 3,6 Hz), 126,7 (q, J = 3,8 Hz), 127,4, 128,9, 129,6, 131,4 (q, J = 33 Hz), 132,3, 133,8, 136,9. HRMS [M+H]⁺: Számolt: 281,0339, Mért: 281,03377 (-0,60 ppm).

2-klór-5-(2-feniletinil)piridin

Az általános eljárást követtem 119,7 mg (0,5 mmol) 5-jód-2-klórpipridin, 55 µl (0,5 mmol) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) (PPh₃)₂PdCl₂, és 0,8 ml [TBP][4EtOV] ionos folyadék

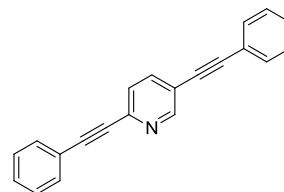


alkalmazásával. Termék: 76,9 mg (72 %) halványsárga szilárd anyag. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,21 (d, 1H), 7,24–7,34 (m, 3H), 7,38–7,49 (m, 2H), 7,65 (d, 1H),

8,44 (s, 1H). ^{13}C NMR (62,8 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 85,1, 94,2, 119,8, 122,5, 124,2, 128,9, 129,4, 132,1, 141,2, 150,8, 152,4. HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: Számolt: 214,0418, Mért: 214,04164 (-0,76 ppm).

2,5-bisz-(2-feniletinil)-pidrin

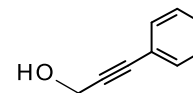
Az általános eljárást követtem 119,7 mg (0,5 mmol) 5-jód-2-klórpíridin, 137 μl (1,25 mmol, 2,5 eq.) fenilacetilén, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos



folyadék alkalmazásával. Termék: 96,3 mg (69 %) as light-yellow solid. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,22–7,34 (m, 6H), 7,41 (d, 1H), 7,44–7,55 (m, 4H), 7,69 (d, 1H), 8,67 (s, 1H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁶³

3-fenilprop-2-in-1-ol

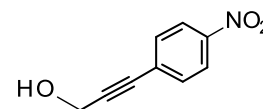
Az általános eljárást követtem 56 μl (0,5 mmol) jódbenzol, 44 μl (0,75 mmol) propargil-alkohol, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml



$[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 53,4 mg (80 %) halványsárga olaj. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,49 (s, 2H), 7,33–7,25 (m, 3H), 7,47–7,38 (m, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁶⁴

3-(4-nitrenil)-prop-2-in-1-ol

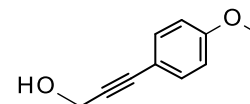
Az általános eljárást követtem 124,5 mg (0,5 mmol) 1-jód-4-nitrobenzol, 44 μl (0,75 mmol) propargil-alkohol, 1,8 mg (0,0025



mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 86,6 mg (78 %) halványsárga szilárd anyag. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,53 (s, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,18 (d, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁶⁵

3-(4-metoxifenil)-prop-2-in-1-ol

Az általános eljárást követtem 117,0 mg (0,5 mmol) 4-jódanizol, 44 μl (0,75 mmol) propargil-alkohol, 1,8 mg (0,0025 mmol)

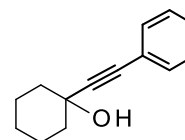


$(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 69,2 mg (85 %) halványsárga olaj. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,79 (s, 3H), 4,46 (s,

2H), 6,82 (d, 2H), 7,35 (d, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁶⁶

1-(2-feniletinil)-ciklohexanol

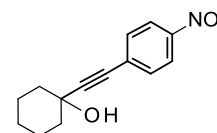
Az általános eljárást követtem 56 μl (0,5 mmol) jódbenzol, 93,1 mg (0,75 mmol) 1-etinil-1-ciklohexanol, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 85,7 mg (85 %) halványsárga szilárd anyag.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,17–1,34 (m, 1H), 1,49–1,84 (m, 8H), 1,88–2,08 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 7,21–7,36 (m, 3H), 7,38–7,48 (m, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁶⁷

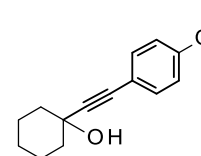
1-[2-(4-nitrenil)etinil]-ciklohexanol

Az általános eljárást követtem 124,5 mg (0,5 mmol) 1-jód-4-nitrobenzol, 93,1 mg (0,75 mmol) 1-etinil-1-ciklohexanol, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 122 mg (99 %) halványsárga szilárd anyag. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,22–1,41 (m, 1H), 1,45–1,86 (m, 8H), 1,94–2,10 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,17 (d, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.¹³⁷



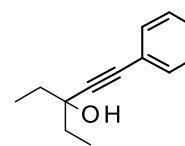
1-[2-(4-metoxifenil)etinil]-ciklohexanol

Az általános eljárást követtem 117,0 mg (0,5 mmol) 4-jódanizol, 93,1 mg (0,75 mmol) 1-etinil-1-ciklohexanol, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék alkalmazásával. Termék: 115 mg (99 %) halványsárga szilárd anyag. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,18–1,34 (m, 1H), 1,48–1,81 (m, 8H), 1,85–2,12 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 7,36 (d, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁶⁸



3-etil-1-fenil-pent-1-in-3-ol

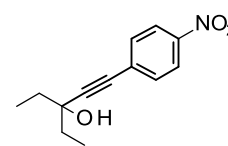
Az általános eljárást követtem 56 μl (0,5 mmol) jódbenzol, 96 μl (0,75 mmol) 3-etil-pent-1-in-3-ol, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék



alkalmazásával. Termék: 76,9 mg (87 %) halványsárga olaj. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,10 (t, 6H), 1,69–1,82 (m, 4H), 2,03 (s, 1H), 7,27–7,33 (m, 3H), 7,37–7,45 (m, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁶⁹

3-etil-1-(4-nitrenil)-pent-1-in-3-ol

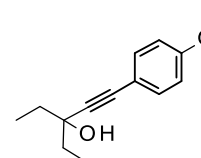
Az általános eljárást követtem 124,5 mg (0,5 mmol) 1-jód-4-nitrobenzol, 96 μl (0,75 mmol) 3-etil-pent-1-in-3-ol, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos



folyadék alkalmazásával. Termék: 99,1 mg (85 %) halványsárga olaj. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,10 (t, 6H), 1,72–1,86 (m, 4H), 2,04 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 8,17 (d, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁷⁰

3-etil-1-(4-metoxifenil)-pent-1-in-3-ol

Az általános eljárást követtem 117,0 mg (0,5 mmol) 4-jódanizol, 96 μl (0,75 mmol) 3-etil-pent-1-in-3-ol, 1,8 mg (0,0025 mmol) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, és 0,8 ml $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék



alkalmazásával. Termék: 88,7 mg (81 %) halványsárga olaj. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,09 (t, 6H), 1,69–1,81 (m, 4H), 1,99 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,83 (d, 2H), 7,35 (d, 2H). ^{13}C NMR (62,9 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9,0, 34,8, 55,6, 72,8, 84,8, 90,6, 114,6, 115,4, 133,5, 159,8. HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: Számolt: 219.1380, mért: 219.13761 (–1,58 ppm) .

5.6 HIYAMA-REAKCIÓBAN ELŐÁLLÍTOTT BIFENILEK ÉS FENIL-SZUBSZTITUÁLT HETEROAROMÁS VEGYÜLETEK

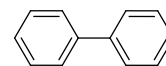
Általános eljárás

Egy 4 ml-es csavaros tetejű, kisméretű keverőmaggal ellátott üvegedénybe bemértem 0,005 mmol $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátort, 0,5 mmol jódaromás vegyületet, 0,75 mmol trietoxifenilszilánt, 0,75 mmol tetrabutilammónium-fluorid-trihidrátot és 0,5 ml ionos

folyadékot. A reakcióelegyet 130 °C-on kevertetem 24 órát, majd lehűlés után 5 ml vízzel hígítottam és 3×5 ml pentánnal extraháltam, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, szűrtem, bepároltam. A nyersterméket kromatográfiával tisztítottam (pentán : etil-acetát (vegyülettől függően 0–20%)).

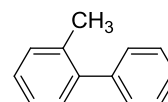
Bifenil

Az általános eljárást követtem 56 µl (0,5 mmol) jódbenzol, 181 µl (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 54,1 mg (70%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,34 (t, 2H), 7,44 (t, 4H), 7,59 (dd, 4H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁷¹



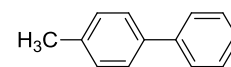
2-feniltoluol

Az általános eljárást követtem 64 µl (0,5 mmol) 2-jódtoluol, 181 µl (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 54,2 mg (64%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,26 (s, 3H), 7,18–7,28 (m, 4H), 7,28–7,36 (m, 3H), 7,36–7,44 (m, 2H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁷²



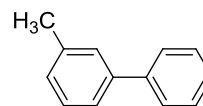
4-feniltoluol

Az általános eljárást követtem 109 mg (0,5 mmol) 4-jódtoluol, 181 µl (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 60,9 mg (72%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,39 (s, 3H), 7,24 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,57 (d, 2H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁷³



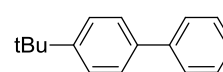
3-feniltoluol

Az általános eljárást követtem 64 μl (0,5 mmol) 3-jódtoluol, 181 μl (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 58,3 mg (69%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,41 (s, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,26–7,36 (m, 2H), 7,36–7,46 (m, 4H), 7,57 (d, 2H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁷⁴



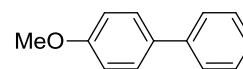
4-tercbutilbifenil

Az általános eljárást követtem 89 μl (0,5 mmol) 1-jód-4-tercbutilbenzol, 181 μl (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 57,1 mg (55%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,40 (s, 9H), 7,22–7,31 (m, 1H), 7,40–7,51 (m, 4H), 7,52–7,63 (m, 4H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁷⁴



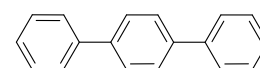
4-metoxibifenil

Az általános eljárást követtem 117 mg (0,5 mmol) 4-jódanizol, 181 μl (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 58,1 mg (63%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,76 (s, 3H), 6,89 (d, 2H), 7,17–7,27 (m, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,40–7,54 (m, 4H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁷⁵

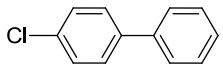


p-terfenil

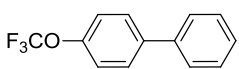
Az általános eljárást követtem 140 mg (0,5 mmol) 4-jódbifenil, 181 μl (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of $[\text{TBP}][4\text{EtOV}]$ ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 52,3 mg (45%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,29–7,39 (m, 2H), 7,40–7,50 (m, 4H), 7,53–7,65 (m, 4H), 7,68 (s, 4H). A termék ^1H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁷⁶



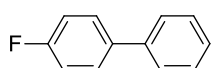
4-klórbifenil

Az általános eljárást követtem 119 mg (0,5 mmol) 1-jód-4- klórbenzol, 181 µl (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 45,3 mg (48%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,33–7,47 (m, 5H), 7,48–7,59 (m, 4H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁷⁷

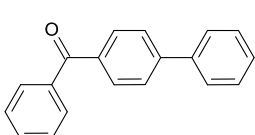
4-trifluormetoxibifenil

Az általános eljárást követtem 78 µl (0,5 mmol) 1-jód-4- trifluormetoxibenzol, 181 µl (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 71,8 mg (61%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,22–7,32 (m, 2H), 7,34–7,39 (m, 1H), 7,40–7,49 (m, 2H), 7,50–7,65 (m, 4H). ¹⁹F NMR (234,6 MHz): δ (ppm) -58,3. A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁷⁸

4-fluorbifenil

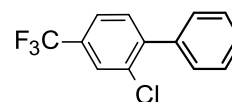
Az általános eljárást követtem 58 µl (0,5 mmol) 1-fluor-4-jódbenzol,  181 µl (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 59,3 mg (68%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,04–7,21 (m, 2H), 7,28–7,38 (m, 1H), 7,38–7,49 (m, 2H), 7,49–7,67 (m, 4H). ¹⁹F NMR (234,6 MHz): δ (ppm) -115,9. A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁷⁹

4-benzoilbifenil

Az általános eljárást követtem 154 mg (0,5 mmol) 4-jódbenzofenon,  181 µl (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 73,4 mg (58%). ¹H NMR (250 MHz, DCl₃): δ (ppm) 7,88 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,49 (q, 4H), 7,40 (d, 1H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁸⁰

1-fenil-2-klór-4-trifluormetilbenzol

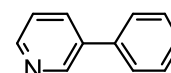
Az általános eljárást követtem 77 μ l (0,5 mmol) 3-klór-4-jód-benzotrifluorid, 181 μ l (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml



of [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 64,0 mg (50%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,42–7,51 (m, 5H), 7,51–7,54 (m, 1H), 7,56–7,65 (m, 1H), 7,76–7,83 (m, 1H). ¹³C NMR (62,9 MHz, CDCl₃) 123,8 (q, J = 272 Hz), 124,1 (q, J = 3,8 Hz), 127,4 (q, J = 3,8 Hz), 128,7, 128,8, 129,6, 131,3 (q, J = 33,4 Hz), 132,2, 133,6, 138,5. HRMS [M+H]⁺ Számolt: 257,0345, Mért: 257,0341 (0,5 ppm).

3-fenilpiridin

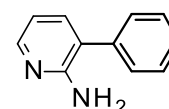
Az általános eljárást követtem 107 mg (0,5 mmol) 3-jódpiridin, 181 μ l (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 236



mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of [TBP][4EtOV] ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 43,0 mg (55%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,37–7,43 (m, 2H), 7,47–7,49 (m, 2H), 7,51–7,60 (m, 2H), 7,88–8,02 (m, 1H), 8,42–8,65 (m, 1H), 8,85 (d, 1H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁸¹

2-amino-3-fenilpiridin

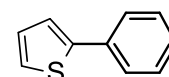
Az általános eljárást követtem 110 mg (0,5 mmol) 2-amino-3-jódpiridin, 181 μ l (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of [TBP][4EtOV]



ionos folyadék alkalmazásával. Termelés: 46,8 mg (55%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,52–4,76 (br, s, 2H), 6,67–6,78 (m, 1H), 7,21–7,58 (m, 6H), 7,99–8,12 (m, 1H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁸²

2-feniltiofén

Az általános eljárást követtem 55 μ l (0,5 mmol) 2-jódtiofén, 181 μ l (0,75 mmol) trietoxifenilszilán, 3,5 mg (0,005 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 236 mg (0,75 mmol) TBAF, és 0,8 ml of [TBP][4EtOV] ionos folyadék



alkalmazásával. Termelés: 53,1 mg (66%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,10–7,19 (m, 1H), 7,28–7,41 (m, 3H), 7,41–7,56 (m, 2H), 7,63–7,76 (m, 2 H). A termék ¹H NMR adatai egyeznek az irodalmi adatokkal.²⁸³

6 ÖSSZEFOGLALÁS

A vegyipari folyamatok nélkülözhetetlen segédanyagai az oldószerek. A legnagyobb mennyiségben felhasznált, rendszerint fosszilis eredetű képviselőik illékonyaságuk miatt könnyen a környezetbe juthatnak és toxicitásuk miatt terhelhetik azt, valamint a velük való munka is nagy körültekintést igényel. Ezen nehézségekre megoldást jelenthet az ionos folyadékok alkalmazása, hiszen rendkívül alacsony gőznyomásuk miatt párolgással nem juthatnak a környezetbe, továbbá az őket alkotó ionok finomhangolásával könnyen szabályozhatjuk az adott feladathoz szükséges fizikai-kémiai tulajdonságot. Doktori értekezésem célkitűzéseként biomassza-alapú ionos folyadékok előállítását, és átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciókban való alkalmazhatóságuk vizsgálatát jelöltem meg.

A biomasszából mindössze két lépésben előállítható γ -valerolakton (GVL) és tetraalkilammónium-hidroxiidok enyhe körülmények közötti reakciójában keletkező 4-hidroxi-valerát-anionból és tetraalkilammónium-kationokból álló ionos vegyületek előállításával és a vegyületek jellemzésével igazoltam, hogy a GVL alkalmas kiinduló anyaga lehet biomassza-alapú ionos folyadékoknak. A fizikai tulajdonságaik meghatározása után azonban kiderült, hogy a termikus stabilitásuk nem elegendő ahhoz, hogy 80–100 °C-nál magasabb hőmérsékleten alkalmazzuk.

GVL-ből egy lépésben alkil-4-alkoxivalerátokat állítottam elő. Ezek, valamint GVL reakciója tetrabutilfoszfónium-hidroxiiddal az előzőekben előállított ionos folyadékokhoz hasonló szerkezetű, de azoknál jóval stabilabb, tetrabutilfoszfónium-kationt tartalmazó ionos folyadékot eredményezett. Meghatároztam az új vegyületek fizikai-kémiai paramétereit, mely során bizonyítottam, hogy az ammónium-kation foszfónium-kationra cserélése kisebb gőznyomást és viszkozitást valamint nagyobb termikus stabilitást eredményez.

Az ionos folyadékokat széles körben alkalmazzák átmenetifém-katalizált reakciók oldószereiként. Doktori munkám második felében az újonnan előállított biomassza-alapú ionos folyadékokban végeztem rézkatalizált Ullmann-típusú C–N, valamint palládium-katalizált Sonogashira- és Hiyama-kapcsolást, melyek sikerességét az előállított vegyületek izolálásával is igazoltam. A reakciók részletes vizsgálata során kiderült, hogy tetrabutilammónium-4-etoxivalerát oldószerben Ullmann-típusú kapcsolás esetén a hozzáadott bázis és a ligandum, Sonogashira-kapcsolás esetén a réz ko-katalizátor, a hozzáadott bázis és a ligandum elhagyható a reakcióelegyből.

7 ABSTRACT

Solvents that play a fundamental role in chemistry and chemical industry can be considered as an intrinsic part of million of chemical reaction facilitating mixing, temperature control via reflux, separation, purification, etc. Most of the commonly used organic solvents are fossil-based having high toxicity, high-volatility even at low temperature etc. The industrial activity involving chemical processes has released a significant amount of solvents into the environment, which has resulted in serious environmental concerns. Thus, several alternative solvents were developed to prevent the pollution, from which ionic liquids represent an innovative solvent family possessing versatile properties e.g. tuneable acidity/basicity, polarity etc. Accordingly, numerous “classic” organic transformations have been successfully performed in ionic liquids.

This research work was devoted to developing a novel biomass or partially biomass-originated ionic liquids and extend their applications towards transition-metal cross-coupling reactions.

It was shown that γ -valerolactone (GVL), which can be easily obtained from biomass is suitable raw material for synthesis of ionic liquids containing 4-hydroxyvalerate or 4-alkoxyvalerate anions in combination of tetraalkylammonium or tetraalkylphosphonium cations. The novel fully or partially biomass-based ionic liquids were characterized by their temperature dependent vapor pressure, viscosity, conductivity as well as by their thermal stability.

The ionic liquids were successfully utilized in cross coupling reactions i.e. copper-catalyzed Ullmann-type C–N, palladium-catalysed Sonogashira and Hiyama C–C coupling to form corresponding new C–N or C–C bonds. It was revealed that the tetrabutylphosphonium 4-ethoxyvalerate can act as both solvent and base, therefore the common bases e.g. CsCO_3 or triethylamine can be eliminated from the reaction without decrease of reaction efficiency. By the use of tetrabutylphosphonium 4-ethoxyvalerate 20, 21, 15 coupled products were isolated from Ullmann-type, Sonogashira and Hiyama reactions, respectively, with >98% purity.

8 IRODALOMJEGYZÉK

- (1) BP Statistical Review of World Energy, 2019.
<https://www.bp.com/content/dam/bp/business-sites/en/global/corporate/pdfs/energy-economics/statistical-review/bp-stats-review-2019-full-report.pdf>
(hozzáférés: 2020. április 10.)
- (2) Mika, L. T.; Cséfalvay, E.; Németh, Á. Catalytic Conversion of Carbohydrates to Initial Platform Chemicals: Chemistry and Sustainability. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 505–613.
- (3) Cséfalvay, E.; Akien, G. R.; Qi, L.; Horváth, I. T. Definition and Application of Ethanol Equivalent: Sustainability Performance Metrics for Biomass Conversion to Carbon-Based Fuels and Chemicals. *Catal. Today* **2015**, *239*, 50–55.
- (4) Clarke, C. J.; Tu, W.-C.; Levers, O.; Bröhl, A.; Hallett, J. P. Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 747–800.
- (5) Reichardt, C. Solvents és Solvent Effects: An Introduction *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 105–113.
- (6) Kerton, F. M. *Alternative Solvents for Green Chemistry*; RSC, Cambridge 2009.
- (7) *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis, 2nd ed.*; Cornils, B.; Herrmann, W. A. Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- (8) Jessop, P. G.; Leitner, W. *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, Wiley-VCH, 2008.
- (9) Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horváth, I. T. Eds.; *Handbook of fluorine chemistry, 2nd ed.*; Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- (10) Keim, W. Oligomerization of Ethylene to α -Olefins: Discovery és Development of the Shell Higher Olefin Process (SHOP). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12492–12496.
- (11) Lei, Z.; Chen, B.; Koo, Y.-M.; MacFarlane, D. R. Introduction: Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 6633–6635.
- (12) Gu, Y.; Jérôme, F. Glycerol as a Sustainable Solvent for Green Chemistry. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127–1138.
- (13) Gu, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. Glycerol as an Efficient Promoting Medium for Organic Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2007–2012.
- (14) Yang, J.; Tan, J.-N.; Gu, Y. Lactic Acid as an Invaluable Bio-Based Solvent for Organic Reactions. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3304–3317.

- (15) Aparicio, S.; Alcalde, R. The Green Solvent ethyl Lactate: an Experimental and Theoretical Characterization. *Green Chem.* **2009**, *11*, 65–78.
- (16) Tagliapietra, S.; Orio, L.; Palmisano, G.; Penoni, A.; Cravotto, G. Catalysis in Glycerol: a Survey of Recent Advances. *Chem. Papers* **2015**, *69*, 1519–1531.
- (17) Pongrácz, P.; Bartal, B.; Kollár, L.; Mika, L. T. Rhodium-Catalyzed Hydroformylation in γ -Valerolactone as a Biomass-Derived Solvent. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *847*, 140–145.
- (18) Pongrácz, P.; Kollár, L.; Mika, L. T. A Step Towards Hydroformylation Under Sustainable Conditions: Platinum-Catalysed Enantioselective Hydroformylation of Styrene in γ -Valerolactone. *Green Chem.* **2016**, *18*, 842–847.
- (19) Ismalaj, E.; Strappaveccia, G.; Ballerini, E.; Elisei, F.; Piermatti, O.; Gelman, D.; Vaccaro, L. γ -Valerolactone as a Renewable Dipolar Aprotic Solvent Deriving From Biomass Degradation for the Hiyama Reaction. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, *2*, 2461–2464.
- (20) Tian, X.; Yang, F.; Rasina, D.; Bauer, M.; Warratz, S.; Ferlin, F.; Vaccaro, L.; Ackermann, L. C-H Arylations of 1,2,3-Triazoles by Reusable Heterogeneous Palladium Catalysts in Biomass-Derived γ -Valerolactone. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9777–9780.
- (21) Qi, L.; Horváth, I. T. Catalytic Conversion of Fructose to γ -Valerolactone in γ -Valerolactone. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2247–2249.
- (22) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory és Practice*; Oxford University: Oxford, 1998.
- (23) Strádi, A.; Molnár, M.; Szakál, P.; Dibó, G.; Gáspár, D.; Mika, L. T. Catalytic Transfer Hydrogenation in γ -Valerolactone-Based Ionic Liquids. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 72529–72535.
- (24) Strádi, A.; Molnár, M.; Óvári, M.; Dibó, G.; Richter, F. U., Mika, L. T. Rhodium-Catalyzed Hydrogenation of Olefins in γ -Valerolactone-Based Ionic Liquids. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1857–1862.
- (25) Berthelot, M. and Saint-Gilles, P. *Annali di Chimica* **1862**, *65*, 385
- (26) Menschutkin, N.A.Z. Beiträge zur Kenntnis der Affinitätskoeffizienten der Alkylhaloide und der organischen Amine. *Z. Phys. Chem.* **1890**, *5*, 589.

- (27) Gutmann, V. *Coordination Chemistry in Non-Aqueous Solutions*, Springer, Berlin, 1968, 2.o.
- (28) Borgstedt, H.U. Chemical Reactions in Alkali Metals. *Top. Curr. Chem.* **1986**, *134*, 125–156.
- (29) Andino, J. M. Chlorofluorocarbons (CFCs) are heavier than air, so how do scientists suppose that these chemicals reach the altitude of the ozone layer to adversely affect it? *Scientific American* online
<https://www.scientificamerican.com/article/chlorofluorocarbons-cfcs/> (hozzáférés: 2020. április 26.)
- (30) SigmaAldrich MSDS
<https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=HU&language=hu&productNumber=C7559&brand=SIGMA&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Fsigma%2Fc7559%3Flang%3Dhu>
Hozzáférés: 2020. március 7.
- (31) Horváth, I.T. Solvents from nature. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1024–1028.
- (32) *CRC Handbook of Chemistry and Physics* 44th ed
- (33) *CRC Handbook of Chemistry and Physics* 47th ed.
- (34) Aycock, D.F. Solvent Applications of 2-Methyltetrahydrofuran in Organometallic and Biphasic Reactions. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 156–159.
- (35) Joó, F.; James, B. R.; van Leeuwen, P. W. N. M. (Eds) *Aqueous Organometallic Catalysis, Catalysis by Metal Complexes*, Kluwer Academic Pub. Dordrecht/Boston/London, 2001.
- (36) Herrmann, W.A.; Kohlpainter, C.W. Water-Soluble Ligands, Metal Complexes, and Catalysts: Synergism of Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1993**, *32*, 1524–1544;
- (37) Kuntz, E.G. *Chemtech* **1987**, *17*, 570–575.
- (38) Xing, Y.; Chen, J.-S.; Dong, Z.-R.; Li, Y.-Y. Gao, J.-X. Highly efficient chiral PNNP ligand for asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones in water. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4501–4503.
- (39) Horváth, I.T.; Rábai, J. Facile catalyst separation without water: fluoros biphasic hydroformylation of olefins. *Science* **1994**, *266*, 72–75.
- (40) Horváth, I.T. Fluorous Biphasic Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 641–650.

- (41) Yi, W.-B.; Cai, C.; Wang, X. A novel ytterbium/perfluoroalkylated-pyridine catalyst for Baylis–Hillman reaction in a fluorous biphasic system. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 919–924.
- (42) Lu, N.; Chen, Y.-C.; Chen, W.-S.; Chen, T.-L.; Wu, S.-J. Efficient, recoverable, copper-free Sonogashira reaction under FBS and thermomorphic mode. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 278–284.
- (43) Battino, R. *IUPAC Solubility Data Series*, Pergamon Press, Oxford, **1981**, *7*, 301–320.
- (44) Clark, L. C.; Gollan, F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* **1966**, *152*, 1755–1756.
- (45) Harrison, E.H., Lane, J.S., Luking, S., Van Rafelghem, M.J. Andersen, M.E. Perfluoro-n-decanoic acid: induction of peroxisomal beta-oxidation by a fatty acid with dioxin-like toxicity. *Lipids* **1988**, *23*, 115–119.
- (46) Leitner, W. Supercritical Carbon Dioxide as a Green Reaction Medium for Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 746–756.
- (47) Tanko, J. M.; Blackert, J. F. Free-radical side-chain bromination of alkylaromatics in supercritical carbon dioxide. *Science* **1994**, *263*, 203–205.
- (48) Furstner, A.; Koch, D.; Langemann, K.; Leitner, W.; Six, C. Olefin Metathesis in Compressed Carbon Dioxide. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2466–2469.
- (49) Kim, W.-J.; Kim, J.-D.; Oh, S.-G. Supercritical Carbon Dioxide Extraction of Caffeine from Korean Green Tea. *Sep. Sci. Technol.* **2007**, *42*, 3229–3242.
- (50) Koch, D.; Leitner, W. Rhodium-Catalyzed Hydroformylation in Supercritical Carbon Dioxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13398–13404.
- (51) He, L.-N.; Yasuda, H.; Sakakura, T. New procedure for recycling homogeneous catalyst: propylene carbonate synthesis under supercritical CO₂ conditions. *Green Chem.* **2003**, *5*, 92–94.
- (52) Wilkes, J. S. A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents. *Green Chem.* **2002**, *4*, 73–80.
- (53) Gabriel, S.; Weiner, J. Über einige Abkömmlinge des Propylamins. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2669–2679.
- (54) Walden, P. Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts. *Bull. Acad. Sci. St. Petersburg* **1914**, 405–422

- (55) Chum, H. L.; Koch, V. R.; Miller, L. L.; Osteryoung, R. A. Electrochemical scrutiny of organometallic iron complexes and hexamethylbenzene in a room temperature molten salt. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3264–3265.
- (56) Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. Dialkylimidazolium chloroaluminate melts: a new class of room-temperature ionic liquids for electrochemistry, spectroscopy and synthesis. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263–1264.
- (57) Gale, R. J.; Osteryoung R. A. Potentiometric investigation of dialuminium heptachloride formation in aluminum chloride-1-butylpyridinium chloride mixtures. *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 1603–1605.
- (58) Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids. *Chemical Communications* **1992**, *13*, 965–967.
- (59) Davis, J.H. Task-Specific Ionic Liquids. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1072–1077.
- (60) Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L. Ionic liquids: perspectives for organic and catalytic reactions. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182–183*, 419–437.
- (61) Paulechka, Y.U.; Kabo, G.J.; Blokhin, A.V.; Vydrov, O.A.; Magee, J.W.; Frenkel, M. Thermodynamic Properties of 1-Butyl-3-methylimidazolium Hexafluorophosphate in the Ideal Gas State. *J. Chem. Eng. Data* **2003**, *48*, 457–462.
- (62) Welton, T. Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071–2084.
- (63) Freemantle, M. Designer solvents. Ionic liquids may boost clean technology development. *Chem. Eng. News* **1998**, *76*, 32–37.
- (64) Swatloski, R. P.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. Ionic Liquids Are Not Always Green: Hydrolysis of 1-Butyl-3-Methylimidazolium Hexafluorophosphate. *Green Chem.* **2003**, *5*, 361–363.
- (65) Linde, D. R. (Ed.), Handbook of Chemistry and Physics, 82nd Edition, CRC Press, New York, **2001**, *6*, 182–186.
- (66) Baker, S. N.; Baker, G. A.; Kane, M. A.; Bright, F. V. The Cybotactic Region Surrounding Fluorescent Probes Dissolved in 1-Butyl-3-methylimidazolium Hexafluorophosphate: Effects of Temperature and Added Carbon Dioxide. *J. Phys. Chem. B.* **2001**, *105*, 9663–9668.

- (67) Zhou, Q.; Wang, L.-S.; Chen, H.-P. Densities and Viscosities of 1-Butyl-3-methylimidazolium Tetrafluoroborate + H₂O Binary Mixtures from (303.15 to 353.15) K. *J. Chem. Eng. Data* **2006**, *51*, 905–908.
- (68) Jessop, P. G. Searching for Green Solvents. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1391–1398.
- (69) Boon, J. A.; Levisky, J. A.; Pflug, J. L.; Wilkes, J. S. Friedel-Crafts reactions in ambient-temperature molten salts. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 480–483.
- (70) Zim, D.; de Souza, R. F.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. Regioselective synthesis of 2-arylpropionic esters by palladium-catalyzed hydroesterification of styrene derivatives in molten salt media. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7071–7074.
- (71) Kaufmann, D. E.; Nouroozian, M.; Henze, H. Molten Salts as an Efficient Medium for Palladium Catalyzed C-C Coupling Reactions. *Synlett* **1996**, *11*, 1091–1092.
- (72) Carmichael, A. J.; Earle, M. J.; Holbrey, J. D.; McCormac, P. B.; Seddon, K. R. The Heck Reaction in Ionic Liquids: A Multiphasic Catalyst System. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 997–1000.
- (73) Mathews, C. J.; Smith, P. J.; Welton, T. Palladium catalysed Suzuki cross-coupling reactions in ambient temperature ionic liquids. *Chem. Commun.* **2000**, 1249–1250.
- (74) Handy, S. T.; Zhang, X. Organic Synthesis in Ionic Liquids: The Stille Coupling. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 233–236.
- (75) Sirieix, J.; Ossberger, M.; Betzemeier, B.; Knochel, P. Palladium Catalyzed Cross-Couplings of Organozincs in Ionic Liquids. *Synlett* **2000**, 1613–1615.
- (76) Buijsman, R. C.; van Vuuren, E.; Sterrenburg, J. G. Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis in Ionic Liquids. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3785–3787.
- (77) Luo, Y.; Wu, J. X.; Ren, R. X. Ullmann Diaryl Ether Synthesis in Ionic Liquids. *Synlett* **2003**, *11*, 1734–1736.
- (78) Fukuyama, T.; Shinmen, M.; Nishitani, S.; Sato, M.; Ryu, I. A Copper-Free Sonogashira Coupling Reaction in Ionic Liquids and Its Application to a Microflow System for Efficient Catalyst Recycling. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1691–1694.
- (79) Bäuerlein, P. S.; Fairlamb, I. J. S.; Jarvis, A. G.; Lee, A. F.; Müller, C.; Slattery, J. M.; Thatcher, R. J.; Vogt, D.; Whitwood, A. C. Ion-tagged π -acidic alkene ligands

- promote Pd-catalysed allyl–aryl couplings in an ionic liquid. *Chem. Commun.* **2009**, *6*, 5734–5736.
- (80) Parshall, G. W. Catalysis in molten salt media. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8716–8719.
- (81) Knifton, J. F. Syngas reactions: Part XI. The ruthenium ‘melt’ catalyzed oxonation of internal olefins. *J. Mol. Catal.* **1987**, *43*, 65–77.
- (82) Chauvin, Y.; Musmann, L.; Olivier, H. A novel class of versatile solvents for two-phase catalysis: hydrogenation, isomerization, and hydroformylation of alkenes catalyzed by rhodium complexes in liquid 1,3-dialkylimidazolium salts. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 2698–2700.
- (83) Mehnert, C. P.; Cook, R. A.; Dispenziere, N. C.; Mozeleski, E. J. Biphasic hydroformylation catalysis in ionic liquid media. *Polyhedron* **2004**, *23*, 2679–2688.
- (84) Fábos, V.; Lantos, D.; Bodor, A.; Mika, L. T.; Sielcken, O. E.; Cuiper, A.; Horváth, I. T. Epsilon-caprolactamium hydrogen sulfate: an ionic liquid used for decades in the large-scale production of epsilon-caprolactam. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 189–192.
- (85) Monteiro, A. L.; Zinn, F. K.; de Souza, R. F.; Dupont, J. Asymmetric hydrogenation of 2-arylacrylic acids catalyzed by immobilized Ru-BINAP complex in 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate molten salt. *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 177–179.
- (86) Ullmann, F.; Bielecki, J. Über Synthesen in der Biphenylreihe. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174–2185.
- (87) Ullmann, F. Über eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 2382–2384.
- (88) Ullmann, F.; Sponagel, P. Über die Phenylirung von Phenolen. *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 2211–2212.
- (89) Goldberg, I. Über Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 1691–1692.
- (90) Ma, D.; Xia, C. CuI-Catalyzed Coupling Reaction of β -Amino Acids or Esters with Aryl Halides at Temperature Lower Than That Employed in the Normal Ullmann Reaction. Facile Synthesis of SB-214857. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2583–2586.

- (91) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131
- (92) Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6954–6971.
- (93) Fanta, P. E. The Ullmann Synthesis of Biaryls. *Synthesis* **1974**, 9–21.
- (94) Cohen, T.; Cristea, I. Kinetics és mechanism of the copper(I)-induced homogeneous Ullmann coupling of o-bromonitrobenzene. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 748–753.
- (95) Aalten, H. L.; van Koten, G.; Grove, D. M.; Kuilman, T.; Piekstra, O. G.; Hulshof, L. A.; Sheldon, R. A. The copper catalysed reaction of sodium methoxide with aryl bromides. A mechanistic study leading to a facile synthesis of anisole derivatives. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5565–5578.
- (96) Bunnett, J. F.; Kim, J. K. Evidence for a radical mechanism of aromatic "nucleophilic" substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7463–7464.
- (97) Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. Homolytic és ionic mechanisms in the ligés-transfer oxidation of alkyl radicals by copper(II) halides és pseudohalides. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 856–865.
- (98) Litvak, V. V.; Shein, S. M. Nucleophilic substitution in aromatic series. 50. Catalysis by CuBr in reaction of substituted bromobenzenes with sodium methylate. *Zh. Org. Khim.* **1974**, *10*, 2360–2366.
- (99) Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. Metal ions és complexes in organic reactions. Part I. Substitution reactions between aryl halides és cuprous salts in organic solvents. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1097–1119.
- (100) Lindley, J. Copper assisted nucleophilic substitution of aryl halogen. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433–1456.
- (101) Weingarten, H. Mechanism of the Ullmann Condensation. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3624–3626.
- (102) Paine, A. J.; Mechanisms és models for copper mediated nucleophilic aromatic substitution. 2. Single catalytic species from three different oxidation states of copper in an Ullmann synthesis of triarylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1496–1502.

- (103) Mansour, M.; Giacobazzi, R.; Ouali, A.; Taillefer, M.; Jutés, A. Activation of aryl halides by Cu⁰/1,10-phenanthroline: Cu⁰ as precursor of CuI catalyst in cross-coupling reactions. *Chem. Commun.* **2008**, 6051–6053.
- (104) Jiao, J.; Zhang, X.-R.; Chang, N.-H.; Wang, J.; Wei, J.-F.; Shi, X.-Y.; Chen, Z.-G. A Facile és Practical Copper Powder-Catalyzed, Organic Solvent- és Ligés-Free Ullmann Amination of Aryl Halides. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1180–1183.
- (105) Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry, from Bonding to Catalysis*; University Science Books: New York, 2010.
- (106) Altman, R. A.; Shafir, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. An Improved Cu-Based Catalyst System for the Reactions of Alcohols with Aryl Halides. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 284–286.
- (107) Niu, J.; Zhou, H.; Li, Z.; Xu, J.; Hu, S. An Efficient Ullmann-Type C-O Bond Formation Catalyzed by an Air-Stable Copper(I)-Bipyridyl Complex. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7814–7817.
- (108) Chen, Y.-J.; Chen, H.-H. 1,1,1-Tris(hydroxymethyl)ethane as a New, Efficient, and Versatile Tripod Ligand for Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryl Iodides with Amides, Thiols, and Phenols. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5609–5612.
- (109) Ma, D.; Cai, Q. *N,N*-Dimethyl Glycine-Promoted Ullmann Coupling Reaction of Phenols and Aryl Halides. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3799–3802.
- (110) Wolf, C.; Liu, S.; Mei, X.; August, A. T.; Casimir, M. D. Regioselective Copper-Catalyzed Amination of Bromobenzoic Acids Using Aliphatic and Aromatic Amines. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3270–3273.
- (111) Cortes-Salva, M.; Garvin, C.; Antilla, J. C. Ligand-Free Copper-Catalyzed Arylation of Amidines. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1456–1459.
- (112) Zhai, Y.; Chen, X.; Zhou, W.; Fan, M.; Lai, Y.; Ma, D. Copper-Catalyzed Diaryl Ether Formation from (Hetero)aryl Halides at Low Catalytic Loadings. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4964–4969.
- (113) Zhang, Q.; Wang, D.; Wang, X.; Ding, K. (2-Pyridyl)acetone-Promoted Cu-Catalyzed *O*-Arylation of Phenols with Aryl Iodides, Bromides, and Chlorides. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7187–7190.
- (114) Chakraborti, G.; Paladhi, S.; Mandal, T.; Dash, J. „On Water” Promoted Ullmann-Type C–N Bond-Forming Reactions: Application to Carbazole Alkaloids by Selective N-Arylation of Aminophenols. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7347–7359.

- (115) Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; de Vries, J. G.; van Koten, G. Ligand-Free Copper-Catalyzed C–S Coupling of Aryl Iodides and Thiols. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5625–5628.
- (116) Nagamochi, M.; Fang, Y.; Lautens, M. A General and Practical Method of Alkynyl Indole and Benzofuran Synthesis via Tandem Cu- and Pd-Catalyzed Cross-Couplings. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2955–2958.
- (117) Yang, M.; Liu, F. CuBr/*rac*-BINOL-Catalyzed *N*-Arylations of Aliphatic Amines at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8969–8971.
- (118) Jiang, Q.; Jiang, D.; Jiang, Y.; Fu, H.; Zhao, Y. A Mild and Efficient Method for Copper-Catalyzed Ullmann-Type *N*-Arylation of Aliphatic Amines and Amino Acids. *Synlett* **2007**, *12*, 1836–1842.
- (119) Xu, L.; Zhu, D.; Wu, F.; Wang, R.; Wan, B. Mild and efficient copper-catalyzed *N*-arylation of alkylamines and *N*–H heterocycles using an oxime-phosphine oxide ligand. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6553–6560.
- (120) Ziegler, D. T.; Choi, J.; Munoz-Molina, J. M.; Bissember, A. C.; Peters, J. C.; Fu, G. C. A Versatile Approach to Ullmann C–N Couplings at Room Temperature: New Families of Nucleophiles and Electrophiles for Photoinduced, Copper-Catalyzed Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13107–13112.
- (121) Peng, J.; Ye, M.; Zong, C.; Hu, F.; Feng, L.; Wang, X.; Wang, Y.; Chen, C. Copper-Catalyzed Intramolecular C–N Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Benzimidazole Derivatives in Water. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 716–719.
- (122) Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Coupling of Alkylamines and Aryl Iodides: An Efficient System Even in an Air Atmosphere. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581–584.
- (123) Cheng, J.; Zhang, G.; Du, J.; Tang, L.; Xu, J.; Li, J. New role of graphene oxide as active hydrogen donor in the recyclable palladium nanoparticles catalyzed ullmann reaction in environmental friendly ionic liquid/supercritical carbon dioxide system. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 3485–3494.
- (124) Cassar, L. Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257.
- (125) Dieck, H. A.; Heck, R. F. Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.

- (126) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- (127) Chinchilla, R.; Nájera, C. Recent advances in Sonogashira reactions, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121.
- (128) Mujahidin, D.; Doye, S. Enantioselective Synthesis of (+)-(*S*)-Laudanosine and (–)-(*S*)-Xylopinine. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *13*, 2689–2693.
- (129) Chinchilla, R.; Nájera, C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- (130) Stambuli, J. P.; Buhl, M.; Hartwig, J. F. Synthesis, Characterization, and Reactivity of Monomeric, Arylpalladium Halide Complexes with a Hindered Phosphine as the Only Dative Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346–9347.
- (131) Amatore, C.; Jutand, A. Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321.
- (132) Glaser, C. Beiträge zur Kenntniss des Acetynylbenzols. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422–424.
- (133) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. Acetylenic Coupling: A Powerful Tool in Molecular Construction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657.
- (134) Li, J.-H.; Liang, Y.; Zhang, X.-D. Amine- and phosphine-free palladium(II)-catalyzed homocoupling reaction of terminal alkynes. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1903–1907.
- (135) Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. Efficient and General Protocol for the Copper-Free Sonogashira Coupling of Aryl Bromides at Room Temp. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191–4194.
- (136) Gazvoda, M.; Virant, M.; Pintér, B.; Košmrlj, J. Mechanism of copper-free Sonogashira reaction operates through palladium-palladium transmetallation. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, Article number: 4814.
- (137) Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Pasricha, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. Copper- and Ligand-Free Sonogashira Reaction Catalyzed by Pd(0) Nanoparticles at Ambient Conditions under Ultrasound Irradiation. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4869–4872.

- (138) Handa, S.; Smith, J. D.; Zhang, Y.; Takale, B. S.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Sustainable HandaPhos-*ppm* Palladium Technology for Copper-Free Sonogashira Couplings in Water under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 542–545.
- (139) Severin, R.; Reimer, J.; Doye, S.; One-Pot Procedure for the Synthesis of Unsymmetrical Diarylalkynes. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3518–3521.
- (140) Wilson, K. L.; Murray, J.; Sneddon, H. F.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. Dimethylisosorbide (DMI) as a Bio-Derived Solvent for Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Synlett* **2018**, *29*, 2293–2297.
- (141) Gelman, D.; Buchwald, S. L. Efficient Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides and Tosylates with Terminal Alkynes: Use of a Copper Cocatalyst Inhibits the Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993–5996.
- (142) Shi, W.; Luo, Y.; Luo, X.; Chao, L.; Zhang, H.; Wang, J.; Lei, A. Investigation of an Efficient Palladium-Catalyzed C(sp)-C(sp) Cross-Coupling Reaction Using Phosphine-Olefin Ligand: Application and Mechanistic Aspects. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14713–14720.
- (143) Neumann, K. T.; Laursen, S. R.; Lindhardt, A. T.; Bang-Andersen, B.; Skrydstrup, T. Palladium-Catalyzed Carbonylative Sonogashira Coupling of Aryl Bromides Using Near Stoichiometric Carbon Monoxide. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2216–2219.
- (144) Gallop, C. W. D.; Chen, M.-T.; Navarro, O. Sonogashira Couplings Catalyzed by Collaborative (*N*-Heterocyclic Carbene)-Copper and -Palladium Complexes. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3724–3727.
- (145) Mino, T.; Suzuki, S.; Hirai, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. Hydrazone-Promoted Sonogashira Coupling Reaction with Aryl Bromides at Low Palladium Loadings. *Synlett* **2011**, 1277–1280.
- (146) Batey, R. A.; Shen, M.; Lough, A. J. Carbamoyl-Substituted *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium(II): Application to Sonogashira Cross-Coupling Reactions. *Org. Lett.* **2002**, 1411–1414.
- (147) Lemay, A. B.; Vulic, K. S.; Ogilvie, W. W. Single-Isomer Tetrasubstituted Olefins from Regioselective and Stereospecific Palladium-Catalyzed Coupling of β -Chloro- α -iodo- α,β -unsaturated Esters. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3615–3618.

- (148) Lee, D.-H.; Qiu, H.; Cho, M.-H.; Lee, I.-M.; Jin, M.-J. Efficient Sonogashira Coupling Reaction Catalyzed by Palladium(II) β -Oxoiminatophosphane Complexes under Mild Conditions. *Synlett* **2008**, 1657–1660.
- (149) Yi, C.; Hua, R. Efficient Copper-Free PdCl₂(PCy₃)₂-Catalyzed Sonogashira Coupling of Aryl Chlorides with Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2535–2537.
- (150) Jutand, A.; Négri, S.; Principaud, A. Formation of ArPdXL(amine) Complexes by Substitution of One Phosphane Ligand by an Amine in trans-ArPdX(PPh₃)₂ Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *4*, 631–635.
- (151) <https://www.fda.gov/media/71737/download> (hozzáférés: 2020.02.01)
- (152) Severin, R.; Reimer, J.; Doye, S. One-Pot Procedure for the Synthesis of Unsymmetrical Diarylalkynes. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3518–3521.
- (153) Karpov, A. S.; Müller, T. J. J. Straightforward Novel One-Pot Enaminone and Pyrimidine Syntheses by Coupling-Addition-Cyclocondensation Sequences. *Synthesis* **2003**, *18*, 2815–2826.
- (154) Panda, B.; Sarkar, T. K. Gold and Palladium Combined for the Sonogashira Coupling of Aryl and Heteroaryl Halides. *Synthesis* **2013**, *45*, 817–829.
- (155) Moon, J.; Jeong, M.; Nam, H.; Ju, J.; Moon, J. H.; Jung, H. M.; Lee, S. One-Pot Synthesis of Diarylalkynes Using Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction and Decarboxylative Coupling of sp Carbon and sp² Carbon. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 945–948.
- (156) Nagy, A.; Novák, Z.; Kotschy, A.. Sequential and domino Sonogashira coupling: Efficient tools for the synthesis of diarylalkynes. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4453–4461.
- (157) Gelman, D.; Buchwald, S. L. Efficient Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides and Tosylates with Terminal Alkynes: Use of a Copper Cocatalyst Inhibits the Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993–5996.
- (158) Bakherad, M. Recent progress and current applications of Sonogashira coupling reaction in water. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 125–140.
- (159) Markert, C.; Bannwarth, W. Application of the Fluorous-Biphase Concept to Palladium-Catalyzed *Sonogashira* Couplings. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1877–1882.

- (160) Akiyama, Y.; Meng, X.; Fujita, S.; Chen, Y.-C.; Lu, N.; Cheng, H.; Zhao, F.; Arai, M. Carbon dioxide pressure induced heterogeneous and homogeneous Heck and Sonogashira coupling reactions using fluorinated palladium complex catalysts. *J. Supercrit. Fluids* **2009**, *51*, 209–216.
- (161) Strappaveccia, G.; Luciani, L.; Bartollini, E.; Marrocchi, A.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. γ -Valerolactone as an alternative biomass-derived medium for the Sonogashira reaction. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1071–1076.
- (162) Bong Park, S.; Alper, H. Recyclable Sonogashira coupling reactions in an ionic liquid, effected in the absence of both a copper salt and a phosphine. *Chem. Commun.* **2004**, 1306–1307.
- (163) Błaszczak, I.; Trzeciak, A. M.; Ziółkowski, J. J. Catalytic Activity of Pd(II) Complexes with Triphenylphosphito Ligands in the Sonogashira Reaction in Ionic Liquid Media. *Catal. Lett.* **2009**, *133*, 262–266.
- (164) Kmentová, I.; Gotov, B.; Gajda, V.; Toma, T. The *Sonogashira* Reaction in Ionic Liquids. *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 545–549.
- (165) Fukuyama, T.; Rahman, M. T.; Sumino, Y.; Ryu, I. 100 Gram Scale Synthesis of a Key Intermediate of Matrix Metalloproteinase Inhibitor in a Continuous-Flow System Based on a Copper-Free Sonogashira Reaction Using an Ionic Liquid as a Catalyst Support. *Synlett* **2012**, *23*, 2279–2283.
- (166) de Lima, P. G.; Antunes, O. A. C. Copper-free Sonogashira cross coupling in ionic liquids. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2506–2509.
- (167) Prabhala, P.; Savanur, H. M.; Kalkhambkar, R. G.; Laali, K. K. Facile Access to Diverse Libraries of Internal Alkynes via Sequential Iododediazotiation / Decarboxylative Sonogashira Reaction in Imidazolium ILs without Ligand or Additive. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2061–2064.
- (168) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918–920.
- (169) Denmark, S. E.; Regens, C. S. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organosilanols and Their Salts: Practical Alternatives to Boron- and Tin-Based Methods. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486–1499.

- (170) Yoshida, J.; Tamao, K.; Yamamoto, H.; Kakui, T.; Uchida, T.; Kumada, M. Organofluorosilicates in organic synthesis. 14. Carbon-carbon bond formation promoted by palladium salts. *Organometallics* **1982**, *1*, 542–549.
- (171) Hiyama, T.; Obayashi, M.; Mori, I.; Nozaki, H. Generation of metal-free silyl anions from disilanes and fluoride catalyst. Synthetic reactions with aldehydes and 1,3-dienes. *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 912–914.
- (172) Fujita, M.; Hiyama, T. Erythro-directive reduction of α -substituted alkanones by means of hydrosilanes in acidic media. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5415–5421
- (173) Denmark, S. E.; Regens, C. S.; Kobayashi, T. Total Synthesis of Papulacandin D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2774–2776
- (174) Lee, J.-Y.; Fu, G. C. Room-Temperature Hiyama Cross-Couplings of Arylsilanes with Alkyl Bromides and Iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616–5617.
- (175) McLaughlin, M. G.; McAdam, C. A.; Cook, M. J. MIDA-Vinylsilanes: Selective Cross-Couplings and Applications to the Synthesis of Functionalized Stilbenes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 10–13.
- (176) Denmark, S. E.; Highly Stereospecific, Cross-Coupling Reactions of Alkenylsilacyclobutanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5821–5822.
- (177) Miller, Z. D.; Montgomery, J. Regioselective Allene Hydroarylation via One-Pot Allene Hydrosilylation/Pd-Catalyzed Cross-Coupling. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5486–5489.
- (178) Monguchi, Y.; Yanase, T.; Mori, S.; Sajiki, H. A Practical Protocol for the Hiyama Cross-Coupling Reaction Catalyzed by Palladium on Carbon. *Synthesis* **2013**, *45*, 40–44.
- (179) Lee, J.-Y.; Fu, G. C. Room-Temperature Hiyama Cross-Couplings of Arylsilanes with Alkyl Bromides and Iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616–5617.
- (180) Molander, G. A.; Iannazzo, L. Palladium-Catalyzed Hiyama Cross-Coupling of Aryltrifluorosilanes with Aryl and Heteroaryl Chlorides. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9102–9108.
- (181) Martinez-Solorio, D.; Melillo, B.; Sanchez, L.; Liang, Y.; E. Lam, E.; Houk, K. N.; Smith, A. B. III. Design, Synthesis, and Validation of an Effective, Reusable Silicon-Based Transfer Agent for Room-Temperature Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryl and Heteroaryl Chlorides with Readily Available Aryl Lithium Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1836–1839.

- (182) Monguchi, Y.; Yanase, T.; Mori, S.; Sajiki, H. A Practical Protocol for the Hiyama Cross-Coupling Reaction Catalyzed by Palladium on Carbon. *Synthesis* **2013**, *45*, 40–44.
- (183) Raders, S. M.; Kingston, J. V.; Verkade, J. G. Advantageous Use of *t*Bu₂P-N=P(*i*BuNCH₂CH₂)₃N in the Hiyama Coupling of Aryl Bromides and Chlorides. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1744–1747.
- (184) Dai, X.; Strotman, N. A.; Fu, G. C. Catalytic Asymmetric Hiyama Cross-Couplings of Racemic α -Bromo Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302–3303.
- (185) Miller, Z. D.; Montgomery, J. Regioselective Allene Hydroarylation via One-Pot Allene Hydrosilylation/Pd-Catalyzed Cross-Coupling. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5486–5489.
- (186) Lee, J.-Y.; Fu, G. C. Room-Temperature Hiyama Cross-Couplings of Arylsilanes with Alkyl Bromides and Iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616–5617.
- (187) Zhang, P.; Xu, J.; Gao, Y.; Li, X.; Tang, G.; Zhao, Y. An efficient Pd-catalyzed coupling of benzylic phosphates with arylsilanes provides straightforward access to diarylmethanes in very good yields. The reaction tolerates a wide range of functionalities such as halide, alkoxy, and nitro groups. *Synlett* **2014**, *25*, 2928–2932.
- (188) Monguchi, Y.; Yanase, T.; Mori, S.; Sajiki, H. A Practical Protocol for the Hiyama Cross-Coupling Reaction Catalyzed by Palladium on Carbon. *Synthesis* **2013**, *45*, 40–44.
- (189) So, C. M.; Lee, H. W.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. Palladium-Indolylphosphine-Catalyzed Hiyama Cross-Coupling of Aryl Mesylates. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 317–320.
- (190) Powell, D. A.; Fu, G. C. Nickel-Catalyzed Cross-Couplings of Organosilicon Reagents with Unactivated Secondary Alkyl Bromides. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788–7789.
- (191) Ramgren, S. D.; Garg, N. K. Palladium-Catalyzed Acetylation of Arenes. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 824–827.
- (192) Srimani, D.; Sawoo, S.; Sarkar, A. Convenient Synthesis of Palladium Nanoparticles and Catalysis of Hiyama Coupling Reaction in Water. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3639–3642.

- (193) Miller, Z. D.; Montgomery, J. Regioselective Allene Hydroarylation via One-Pot Allene Hydrosilylation/Pd-Catalyzed Cross-Coupling. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5486–5489.
- (194) Cheng K.; Hu, S.; Zhao, B.; X.-M.; Zhang, X.-M.; Qi, C. Palladium-Catalyzed Hiyama-Type Cross-Coupling Reactions of Arenesulfonates with Organosilanes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5022–5025.
- (195) Zhang, P.; Xu, J.; Gao, Y.; Li, X.; Tang, G.; Zhao, Y. Synthesis of Diarylmethanes through Palladium-Catalyzed Coupling of Benzylic Phosphates with Arylsilanes. *Synlett* **2014**, *25*, 2928–2932.
- (196) Handy, C. J.; Manoso, A. S.; McElroy, W. T.; Seganish, W. M.; DeShong, P. Recent advances in siloxane-based aryl–aryl coupling reactions: focus on heteroaromatic systems. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12201–12225.
- (197) Denmark, S. E.; Baird, J. D.; Regens, C. S. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Five-Membered Heterocyclic Silanolates. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1440–1455.
- (198) Ramgren, S. D.; Garg, N. K. Palladium-Catalyzed Acetylation of Arenes. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 824–827.
- (199) Sakon, A.; Ii, R.; Hamasaka, G.; Uozumi, Y.; Shinagawa, T.; Shimomura, O.; Nomura, R.; Ohtaka, A. Detailed Mechanism for Hiyama Coupling Reaction in Water Catalyzed by Linear Polystyrene-Stabilized PdO Nanoparticles. *Organometallics* **2017**, *36*, 1618–1622.
- (200) Inés, B.; Moure, M. J.; SanMartin, R.; Herrero, M. T.; Moreno, I.; Domínguez, E. “On-water” Hiyama coupling catalyzed by CNC pincer complexes of Pd(II). *Arkivoc* **2011**, *3*, 191–199.
- (201) Wolf, C.; Lerebours, R. Palladium–Phosphinous Acid-Catalyzed NaOH-Promoted Cross-Coupling Reactions of Arylsiloxanes with Aryl Chlorides and Bromides in Water. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1147–1150.
- (202) Marset, X.; De Gea, S.; Guillena, G.; Ramón, D.J. NCN–Pincer–Pd Complex as Catalyst for the Hiyama Reaction in Biomass-Derived Solvents. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 5743–5748
- (203) Premi, C.; Jain, N. Phosphane-Free Hiyama Cross-Coupling of Aryl and Heteroaryl Halides Catalyzed by Palladium Nanoparticles in Ionic Liquids. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *24*, 5493–5499.

- (204) King S. A. Orthoester-Dependent Alcoholysis of Lactones. Facile Preparation of 4-Alkoxybutanoates and 5-Alkoxy-pentanoates. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2253–2256.
- (205) Krähenbühl, M. K.; Gmehling J. Vapor Pressures of Methyl tert-Butyl Ether, Ethyl tert-Butyl Ether, Isopropyl tert-Butyl Ether, tert-Amyl Methyl Ether, and tert-Amyl Ethyl Ether. *J. Chem. Eng. Data* **1994**, *39*, 759–762.
- (206) Nasirzadeh, K.; Zimin, D.; Neueder, R.; Kunz, W. Vapor-Pressure Measurements of Liquid Solutions at Different Temperatures: Apparatus for Use over an Extended Temperature Range and Some New Data. *J. Chem. Eng. Data* **2004**, *49*, 607–612.
- (207) Havasi, D.; Mizsey, P.; Mika, L. T. Vapor–Liquid Equilibrium Study of the Gamma-Valerolactone–Water Binary System. *J. Chem. Eng. Data* **2016**, *61*, 1502–1508.
- (208) Almeida, H. F. D.; Passos, H.; Lopes-da-Silva J. A.; Fernandes A. M.; Freire, M. G.; Coutinho J. A. P. Thermophysical Properties of Five Acetate-Based Ionic Liquids. *J. Chem. Eng. Data* **2012**, *57*, 3005–3013.
- (209) Fegyverneki, D.; Orha, L.; Láng, G.; Horváth, I. T. Gamma-Valerolactone-Based Solvents. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1078–1081.
- (210) Sun, J.; Forsyth, M.; MacFarlane, D. R. Room-Temperature Molten Salts Based on the Quaternary Ammonium Ion. *J. Chem. Phys. B* **1998**, *102*, 8858–8864.
- (211) Del Sesto, R. E.; Corley, C.; Robertson, A.; Wilkes, J. S. Tetraalkylphosphonium-Based Ionic Liquids. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2536–2542.
- (212) A gőznyomás értékeket a ChemCad–Chemical Process Simulaton szoftver adatbázisából nyertem, verziószám: 6.4.3.5595; Chemstations Inc., 2012.
- (213) O'M Bockris, J.; Reddy, A. K. N. Chapter 6. *Modern Electrochemistry* Plenum: New York, 1970; *Vol. 1*.
- (214) Hayouni, S.; Robert, A.; Ferlin, N.; Amri, H.; Bouquillon, S. New biobased tetrabutylphosphonium ionic liquids: synthesis, characterization and use as a solvent or co-solvent for mild and greener Pd-catalyzed hydrogenation processes. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 113583–113595.
- (215) Zech, O.; Stoppa, A.; Buchner, R.; Kunz, W. The Conductivity of Imidazolium-Based Ionic Liquids From (248 to 468) K. B. Variation of the Anion. *J. Chem. Eng. Data* **2010**, *55*, 1774–1778

- (216) Leys, J.; Wubbenhorst, M.; Preethy Menon, C.; Rajesh, R.; Thoen, J.; Glorieux, C.; Nockemann, P.; Thijs, B.; Binnemans, K.; Longuemart, S. Temperature Dependence of the Electrical Conductivity of Imidazolium Ionic Liquids. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 064509-(1-7).
- (217) Gouveia, A. S. L.; Tome, L. C.; Marrucho, I. M. Density, Viscosity, and Refractive Index of Ionic Liquid Mixtures Containing Cyano and Amino Acid-Based Anions. *J. Chem. Eng. Data* **2016**, *61*, 83–93
- (218) Santos, D.; Santos, M.; Franceschi, E.; Dariva, C.; Barison, A.; Mattedi, S. Experimental Density of Ionic Liquids and Thermodynamic Modeling with Group Contribution Equation of State Based on the Lattice Fluid Theory. *J. Chem. Eng. Data* **2016**, *61*, 348–353.
- (219) Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Coupling of Alkylamines and Aryl Iodides: an Efficient System Even in an Air Atmosphere. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581–584.
- (220) Bick, M.; Prinz, H. Cesium and Cesium Compounds. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- (221) Ash, M.; Ash, I. *Handbook of Preservatives*, Synapse; Information Resources Inc.: New York, 2004; p 523.
- (222) Freire, M. G.; Neves, C. M. S. S.; Marrucho, I. M.; Coutinho, J. A.P.; Fernandes, A.M. Hydrolysis of Tetrafluoroborate and Hexafluorophosphate Counter Ions in Imidazolium-Based Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 3744–3749.
- (223) Lewis, R. J., Sr., Ed. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th ed.; Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2004; p 1664.
- (224) Hallett, J. P.; Welton, T. Room-Temperature Ionic Liquids: Solvents for Synthesis and Catalysis. 2. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508–3576.
- (225) Li, Z.; Tang, Y.; Cheng, J. Use of ionic liquids as coordination ligands for organometallic catalysts. California Institute of Technology. US Pat. Appl. US20060069169A1, Mar. 30, 2006.
- (226) Jakob, A.; Shen, Y.; Wächtler, T.; Schulz, S. E.; Gessner, T.; Riedel, R.; Fasel, C.; Lang, H. Copper(I) Carboxylates of Type $[(^n\text{Bu}_3\text{P})_m\text{CuO}_2\text{CR}]$ ($m = 1, 2, 3$) - Synthesis, Properties, and Their Use as CVD Precursors. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2008**, *634*, 2226–2234.

- (227) Aalten, H. L.; van Koten, G.; Grove, D. M.; Kuilman, T.; Piekstra, O. G.; Hulshof, L. A.; Sheldon, R. A. The Copper Catalysed Reaction of Sodium Methoxide with Aryl Bromides. a Mechanistic Study Leading to a Facile Synthesis of Anisole Derivatives. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5565–5578.
- (228) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb12144e0013>
(hozzáférés 2020.02.01)
- (229) Bohm, V. P. W.; Herrmann, W. A. A Copper-Free Procedure for the Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction of Aryl Bromides with Terminal Alkynes at Room Temperature. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *22*, 3679–3681.
- (230) Mery, D.; Heuze, K.; Astruc, D. A very efficient, copper-free palladium catalyst for the Sonogashira reaction with aryl halides. *Chem. Commun.* **2003**, *15*, 1934–1935.
- (231) Váňa, J.; Hanusek, J.; Sedlák, M. Bi and trinuclear complexes in palladium carboxylate-assisted C–H activation reactions. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 1378–1382.
- (232) Shishilov, O. N.; Stromnova, T. A.; Campora, J.; Palma, P.; Cartes, M.A.; Martınez-Prieto, L. M. Palladium(II) carboxylates and palladium(I) carbonyl carboxylate complexes as catalysts for olefin cyclopropanation with ethyl diazoacetate. *Dalton Trans.* **2009**, 6626–6633.
- (233) Błaszczak, I.; Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J. Catalytic Activity of Pd(II) Complexes with Triphenylphosphito Ligands in the Sonogashira Reaction in Ionic Liquid Media. *Catal. Lett.* **2009**, *133*, 262–266.
- (234) Liang, Y.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. J. Modified Palladium-Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling Reactions under Copper-, Amine-, and Solvent-Free Conditions. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 379–381.
- (235) Molander, G. A.; Iannazzo L. Palladium-Catalyzed Hiyama Cross-Coupling of Aryltrifluorosilanes with Aryl and Heteroaryl Chlorides. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9102–9108.
- (236) Sheldon, R. A. Organic synthesis; past, present and future. *Chem. Ind.(London)*, **1992**, 903-906.
- (237) Sheldon, R. A. The E factor: Fifteen years on. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273-1283.
- (238) Earle, M. J.; McCormac, P. B.; Seddon, K. R. Diels–Alder reactions in ionic liquids. *Green Chem.* **1999**, *1*, 23–25.

- (239) Doherty, S.; Goodrich, P.; Hardacre, C.; Knight, J. G.; Nguyen, M. T.; Pârvulescu, V. I.; Paun, C. Recyclable Copper Catalysts Based on Imidazolium-Tagged Bis(oxazolines): A Marked Enhancement in Rate and Enantioselectivity for Diels–Alder Reactions in Ionic Liquid. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 951–963.
- (240) Hamashima, Y.; Takano, H.; Hotta, D.; Sodeoka, M. Immobilization and Reuse of Pd Complexes in Ionic Liquid: Efficient Catalytic Asymmetric Fluorination and Michael Reactions with β -Ketoesters. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3225–3228.
- (241) Laali, K.K.; Gettwert W. J. Fluorodediazoniating in ionic liquid solvents: new life for the Balz–Schiemann reaction. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *107*, 31–34.
- (242) Xu, Q.; Xie, H.; Zhang, E.-L.; Ma, X.; Chen, J.; Yu, X.-C.; Li, H. Selective Catalytic Hofmann N-Alkylation of Poor Nucleophilic Amines and Amides with Catalytic Amounts of Alkyl Halides. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3940–3944.
- (243) Chen, Z.; Zeng, H.; Girard, S. A.; Wang, F.; Chen, N.; Li, C.-J. Formal Direct Cross-Coupling of Phenols with Amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14487–14491.
- (244) Al-Amin, M.; Honma, T.; Hoshiya, N.; Shuto, S.; Arisawa, M. Ligand-Free Buchwald-Hartwig Aromatic Aminations of Aryl Halides Catalyzed by Low-Leaching and Highly Recyclable Sulfur-Modified Gold-Supported Palladium Material. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1061–1068.
- (245) Guo, D.; Huang, H.; Zhou, Y.; Xu, J.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. Ligand-Free Iron/Copper Cocatalyzed N-Arylations of Aryl Halides with Amines Under Microwave Irradiation. *Green Chem.* **2010**, *12*, 276–281.
- (246) Mamidala, R.; Mukundam, V.; Dhanunjayarao, K.; Venkatasubbaiah, K. Cyclometalated Palladium Pre-Catalyst for N-Alkylation of Amines Using Alcohols and Regioselective Alkylation of Sulfanilamide Using Aryl Alcohols. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2225–2233.
- (247) Zhang, T.; Zhang, Y.; Zhang, W.; Luo, M. A Convenient and General Reduction of Amides to Amines with Low-Valent Titanium. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2775–2780.
- (248) Yang, W.; Wei, L.; Yi, F.; Cai, M. Magnetic Nanoparticle-Supported Phosphine Gold(I) Complex: a Highly Efficient and Recyclable Catalyst for the Direct Reductive Amination of Aldehydes and Ketones. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4554–4564.

- (249) Tay, N. E. S.; Nicewicz, D. A. Cation Radical Accelerated Nucleophilic Aromatic Substitution via Organic Photoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16100–16104.
- (250) Chatterjee, I.; Oestreich, M. Brønsted Acid-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Imines and Alkenes Using Cyclohexa-1,4-Dienes as Dihydrogen Surrogates. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2463–2466.
- (251) He, R.; Toy, P. H.; Lam, Y. Polymer-Supported Hantzsch 1,4-Dihydropyridine Ester: an Efficient Biomimetic Hydrogen Source. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 54–60.
- (252) Yang, C.-T.; Fu, Y.; Huang, Y.-B.; Yi, J.; Guo, Q.-X.; Liu, L. Room-Temperature Copper-Catalyzed Carbon-Nitrogen Coupling of Aryl Iodides and Bromides Promoted by Organic Ionic Bases. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7398–7401.
- (253) Rösler, S.; Ertl, M.; Irrgang, T.; Kempe, R. Cobalt-Catalyzed Alkylation of Aromatic Amines by Alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15046–15050.
- (254) Wang, C.; Chen, C.; Han, J.; Zhang, J.; Yao, Y.; Zhao, Y. Insight Into O₂-Promoted Base-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *13*, 2972–2977.
- (255) Wardrop, D. J.; Komenda, J. P. Dehydrative Fragmentation of 5-Hydroxyalkyl-1*H*-tetrazoles: A Mild Route to Alkylidenecarbenes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1548–1551.
- (256) Shi, L.; Jia, W.; Li, X.; Jiao, N. Cu-catalyzed decarboxylative coupling of propiolic acids with boronic acids. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1951–1955.
- (257) Buxaderas, E.; Alonso, D. A.; Najera, C. Copper-Free Oxime–Palladacycle-Catalyzed Sonogashira Alkynylation of Deactivated Aryl Bromides and Chlorides in Water under Microwave Irradiation. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *26*, 5864–5870.
- (258) Li, T.; Sun, P.; Yang, H.; Zhu, Y.; Yan, H.; Lu, L.; Mao, J. Copper-catalyzed decarboxylative coupling of aryl halides with alkynyl carboxylic acids performed in water. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6413–6419.
- (259) Xu, C.-F.; Xu, M.; Jia, Y.-X.; Li, C.-Y. Gold-Catalyzed Synthesis of Benzil Derivatives and α -Keto Imides via Oxidation of Alkynes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1556–1559.
- (260) Garcia Ruano, J. L.; Aleman, J.; Marzo, L.; Alvarado, C.; Tortosa, M.; Diaz-Tendero, S.; Fraile, A. Expanding the Scope of Arylsulfonylacetylenes as

- Alkynylating Reagents and Mechanistic Insights in the Formation of Csp^2 - Csp and Csp^3 - Csp Bonds from Organolithiums. *Chem. Eur.J.* **2012**, *18*, 8414–8422.
- (261) Li, X.; Yang, F.; Wu, Y. Palladacycle-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Alkynyl Carboxylic Acids with Aryl Chlorides under Air. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4543–4550.
- (262) De Mattos, M. C.; Alatorre-Santamaria, S.; Gotor-Fernésez, V.; Gotor, V. Efficient Synthesis of 2-Substituted 7-Azaindole Derivatives via Palladium-Catalyzed Coupling and C-N Cyclization Using 18-Crown-6. *Synthesis* **2007**, *14*, 2149–2152.
- (263) Kang, D.; Eom, D.; Kim, H.; Lee, P. H. Highly Efficient Pd-Catalyzed Carbonylative Cross-Coupling Reactions with Tetraorganoindates. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *12*, 2330–2336.
- (264) Wang, L.; Sun, H.; Li, X. Synthesis of Iron Hydrides by Selective C–F/C–H Bond Activation in Fluoroarylimines and Their Applications in Catalytic Reduction Reactions. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *16*, 2732–2743.
- (265) Nowak-Krol, A.; Koszarna, B.; Yoo, S. Y.; Chrominski, J.; Weclawski, M. K.; Lee, C.-H.; Gryko, D. T. Synthesis of *trans*-A₂B₂-Porphyrins Bearing Phenylethynyl Substituents. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2627–2634.
- (266) Dell'Isola, A.; McLachlan, M. M. W.; Neuman, B. W.; Al-Mullah, H. M. N.; Binks, A. W. D.; Elvidge, W.; Shanklés, K.; Cobb, A. J. A. Synthesis and Antiviral Properties of Spirocyclic [1,2,3]-Triazolooxazine Nucleosides. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11685–11689.
- (267) Belov, D. S.; Lukyanenko, E. R.; Kurkin, A. V.; Yurovskaya, M. A. Highly Stereoselective and Scalable Synthesis of *trans*-Fused Octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-4(1*H*)-ones via the Aza-Cope–Mannich Rearrangement in Racemic and Enantiopure Forms. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10125–10134.
- (268) Hussain, M. K.; Ansari, M. I.; Kant, R.; Hajela, K. Tandem C-2 Functionalization–Intramolecular Azide–Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: A Convenient Route to Highly Diversified 9*H*-Benzo[*b*]pyrrolo[1,2-*g*][1,2,3]triazolo[1,5-*d*][1,4]diazepines. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 560–563.

- (269) Ying, J.; Zhou, C.; Wu, X.-F. DBU-promoted carbonylative synthesis of 1,3-oxathiolan-2-ones from propargylic alcohols with TFBen as the CO source. *Org. Bio. Chem.* **2018**, *16*, 1065–1067.
- (270) Olaizola, I.; Campano, T. E.; Iriarte, I.; Vera, S.; Mielgo, A.; García, J. M.; Odriozola, J. M.; Oiarbide, M.; Palomo, C. α -Hydroxy Ketones as Masked Ester Donors in Brønsted Base Catalyzed Conjugate Additions to Nitroalkenes. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3893–3901.
- (271) Kumar, B. S.; Anbarasan, R.; Amali, A. J.; Pitchumani, K. Isolable C@Fe₃O₄ nanospheres supported cubical Pd nanoparticles as reusable catalysts for Stille and Mizoroki-Heck coupling reactions. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3276–3282.
- (272) Vallee, F.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. Iron-Catalyzed Direct Arylation through an Aryl Radical Transfer Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1514–1516.
- (273) Hoshiya, N.; Shimoda, M.; Yoshikawa, H.; Yamashita, Y.; Shuto, S.; Arisawa, M. Sulfur Modification of Au via Treatment with Piranha Solution Provides Low-Pd Releasing and Recyclable Pd Material, SAPd. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7270–7272.
- (274) Tanimoro, K.; Ueno, M.; Takeda, K.; Kirihata, M.; Tanimori, S. Proline Catalyzes Direct C–H Arylations of Unactivated Arenes. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7844–7849.
- (275) Jin, M.-J.; Lee, D.-H. A Practical Heterogeneous Catalyst for the Suzuki, Sonogashira, and Stille Coupling Reactions of Unreactive Aryl Chlorides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1119–1122.
- (276) Budén, M. E.; Guastavino, J. F.; Rossi, R. A. Room-Temperature Photoinduced Direct C–H-Arylation via Base-Promoted Homolytic Aromatic Substitution. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1174–1177.
- (277) Cheng, K.; Wang, C.; Ding, Y.; Song, Q.; Qi, C. Zhang, X.-M. Hiyama Cross-Coupling of Arenediazonium Salts under Mild Reaction Conditions. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9261–9268.
- (278) Yang, S.; Chen, M.; Tang, P. Visible-Light Photoredox-Catalyzed and Copper-Promoted Trifluoromethoxylation of Arenediazonium Tetrafluoroborates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7840–7844.

- (279) Furuya, T.; Kaiser, H. M.; Ritter, T. Palladium-Mediated Fluorination of Arylboronic Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5993–5996.
- (280) Nakamura, K.; Yasui, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. Rhodium-catalyzed cross-coupling of aryl carbamates with arylboron reagents. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4484–4489.
- (281) Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J.-F.; Zhou, J. Room-Temperature Suzuki–Miyaura Coupling of Heteroaryl Chlorides and Tosylates. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *31*, 6248–6259.
- (282) Li, Z.; Gelbaum, C.; Campbell, Z. S.; Gould, P. C.; Fisk, J. S.; Holden, B.; Jaganathan, A.; Whiteker, G. T.; Pollet, P.; Liotta, C. L. Pd-Catalyzed Suzuki coupling reactions of aryl halides containing basic nitrogen centers with arylboronic acids in water in the absence of added base. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 15420–15432.
- (283) Reddy, V. P.; Qiu, R.; Iwasaki, T.; Kambe, N. Rhodium-Catalyzed Intermolecular Oxidative Cross-Coupling of (Hetero)Arenes with Chalcogenophenes. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1290–1293.

9 TÉZISEK

1. Elsőként bizonyítottam, hogy a γ -valerolakton és a megfelelő tetraalkilammónium-hidroxid vizes fázisú reakciójával új tetraalkilammónium-kationt tartalmazó szobahőmérsékletű, teljes egészében (kolin-4-hidroxivalerát), vagy részben bio-ionos folyadékok (tetrametilammónium-4-hidroxivalerát és tetrabutilammónium-4-metoxivalerát) állíthatók elő. [1]
2. Elsőként állítottam elő γ -valerolakton és a megfelelő tetraalkilfoszfónium-hidroxid vizes fázisú reakciójával új tetraalkilfoszfónium-kationt tartalmazó szobahőmérsékletű, részben bio-ionos folyadékot (tetrabutil-foszfónium-4-hidroxivalerát). Elsőként állítottam elő γ -valerolaktonból származtatható alkil-4-alkoxivalerátok és a megfelelő tetraalkilfoszfónium-hidroxid vizes fázisú reakciójával új tetraalkilfoszfónium-kationt tartalmazó szobahőmérsékletű, részben bio-ionos folyadékokat (tetrabutilfoszfónium-4-metoxivalerát, tetrabutilfoszfónium-4-etoxivalerát). [2]
3. Igazoltam, hogy a tetraalkilfoszfónium-kationt tartalmazó ionos folyadékok viszkozitása még alacsonyabb víztartalom esetén is, ugyanazon hőmérsékleten kisebb, mint a megfelelő tetraalkilammónium-kationt tartalmazó ionos folyadékoké. Igazoltam továbbá, hogy a γ -valerolakton-alapú ionos folyadékok esetében az ammónium-kation foszfónium-kationra cserélése kisebb gőznyomást és nagyobb termikus stabilitást eredményez. [1][2]
4. Ullmann-típusú, Sonogashira és Hiyama kapcsolási reakciókban elsőként bizonyítottam a tetrabutilammónium-4-etoxivalerát oldószerként történő alkalmazhatóságát, 20, 21, illetve 15 vegyület előállításán és izolálásán keresztül. [2][3][4]
5. Elsőként igazoltam, hogy tetrabutilammónium-4-etoxivalerát oldószerben Ullmann-típusú kapcsolat esetén a hozzáadott bázis és a ligandum, Sonogashira-kapcsolás esetén a réz ko-katalizátor, a hozzáadott bázis és a ligandum elhagyható a reakcióelegyből. [2][3]

10 A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ÉS A TÉZISPONTOK ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

[1] Fegyverneki, D.; **Orha, L.**; Láng, Gy.; Horváth I. T. Gamma-valerolactone-based solvents. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1078–1081. DOI: 10.1016/j.tet.2009.11.013. IF: 3,011; I: 144; FI: 139

[2] **Orha, L.**; Tukacs, J. M.; Gyarmati, B.; Szilágyi A.; Kollár, L.; Mika, L. T. Modular Synthesis of γ -Valerolactone-Based Ionic Liquids and Their Application as Alternative Media for Copper-Catalyzed Ullmann-type Coupling Reactions. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 5097–5104. DOI: 10.1021/acssuschemeng.7b04775. IF: 6.970; I: 7; FI: 4

[3] **Orha, L.**; Tukacs, J. M.; Kollár, L.; Mika, L. T. Palladium-catalyzed Sonogashira coupling reactions in γ -valerolactone-based ionic liquids. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2907–2913. DOI: 10.3762/bjoc.15.284. I: 2.595; I: 0 FI: 0

[4] **Orha, L.**; Papp, Á.; Tukacs, J. M.; Kollár, L.; Mika, L. T. Tetrabutylphosphonium 4-ethoxyvalerate as a safer media for homogeneous palladium-catalyzed Hiyama-coupling reactions. *Chem. Papers* **2020**, *74*, 4593-4598. DOI: 10.1007/s11696-020-01287-y. IF: 1.680, I: 0, FI: 0