

DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS

**HETEROGÉN KATALIZÁTOROK ALKALMAZÁSA
PALLÁDIUMKATALIZÁLT KAPCSOLÁSI ÉS KARBONILEZÉSI
REAKCIÓKBAN**

Készítette:

Nagy Enikő

Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola

DOI:10.18136/PE.2024.910

Témavezető:

Skodáné Dr. Földes Rita

egyetemi tanár

**Pannon Egyetem
Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport**



**Veszprém
2024.**

HETEROGÉN KATALIZÁTOROK ALKALMAZÁSA PALLÁDIUMKATALIZÁLT
KAPCSOLÁSI ÉS KARBONILEZÉSI REAKCIÓKBAN

Az értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében készült a Pannon Egyetem
Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskolája keretében

Kémiai tudományok tudományágban

Írta: Nagy Enikő

Témavezető: Skodáné Dr. Földes Rita

Elfogadásra javaslom (igen / nem)

.....
témavezető

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve: igen /nem

.....
bíráló

Bíráló neve: igen /nem

.....
bíráló

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján%-ot ért el.

Veszprém, 2024.

.....
a Bíráló Bizottság elnöke

A doktori (PhD) oklevél minősítése.....

Veszprém, 2024.

.....
az EDHT elnöke

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	1
Köszönetnyilvánítás	3
Tartalmi összefoglaló	4
Abstract.....	5
Zusammenfassung.....	6
Rövidítések jegyzéke	7
Bevezetés és célkitűzések	8
1 Irodalmi áttekintés.....	9
1.1 Palládiumkatalizátorok.....	9
1.2 Palládiumkatalizált reakciók	13
1.2.1 Aminokarbonilezés.....	14
1.2.2 Suzuki–Miyaura-kapcsolás.....	16
1.2.3 Sonogashira-kapcsolás.....	17
1.3 Heterociklusos vegyületek jelentősége, szintézise, módosítása	18
1.3.1 Imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinek.....	19
1.3.2 Benzo[<i>b</i>]furánok.....	22
1.3.3 Benzofuránvázis hibrid molekulák	24
2 Kísérleti eredmények és értékelésük	26
2.1 Heterogén palládiumkatalizátorok előállítása és összehasonlítása.....	26
2.1.1 Adszorbeált ionfolyadékot tartalmazó katalizátorok	27
2.1.2 Kovalensen kötött ionfolyadékot tartalmazó katalizátorok	31
2.2 Heterogén palládiumkatalizátor alkalmazása imidazopiridin-származékok szintézisében	36
2.2.1 Jódtartalmú imidazopiridin-vázis vegyületek előállítása	36
2.2.2 Jódtartalmú imidazopiridin-vázis vegyületek aminokarbonilezése	42
2.3 Heterogén palládiumkatalizátor alkalmazása benzofuránszármazékok szintézisében	50
2.3.1 Aminokarbonilezés.....	50
2.3.2 Suzuki–Miyaura-kapcsolás.....	52

2.3.3	Sonogashira-kapcsolás.....	56
2.3.4	Benzofurán-ferrocén hibrid molekulák előállítása	61
2.3.5	Hibrid molekulák elektrokémiai és biológiai vizsgálata.....	68
3	Metodikai rész.....	72
3.1	Analitikai vizsgálatok.....	72
3.2	A kísérletek kivitelezése.....	73
3.2.1	Katalizátorok készítése	73
3.2.2	Általános módszer aminokarbonilezésre, a termékek analitikai adatai:	76
3.2.3	Imidazopiridinek szintézise	77
3.2.4	Imidazopiridinek aminokarbonilezése, a termékek analitikai adatai:.....	84
3.2.5	Benzofuránok átalakítása.....	92
3.2.6	Általános módszer Suzuki-kapcsolásra, a termékek analitikai adatai:	93
3.2.7	Általános módszer Sonogashira-kapcsolásra, a termékek analitikai adatai:.....	98
3.2.8	Benzofurán hibridek előállítása	104
4	Összefoglalás.....	113
5	Tézispontok.....	115
6	Theses of the dissertation	119
7	A disszertáció alapját képező tudományos közlemények.....	123
8	Irodalomjegyzék.....	125

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Skodáné dr. Földes Ritának a rengeteg segítségért, tanácsért és végtelen türelméért. Iránymutatásai nemcsak a kutatásom megvalósulását tették lehetővé, de szakmai fejlődésemet is nagyban segítették. Köszönettel tartozom továbbá dr. Fehér Klaudiának, hogy bevezetett a szerves laboratóriumi munka rejtelmeibe és hogy mindenben a segítségemre állt.

Köszönöm dr. Vágvölgyi Veronikának és Móring Máriának az ICP-méréseket, dr. Kollár Lászlónak és Nagymihály Zoltánnak a kiindulási anyagot, dr. Balogh Szabolcsnak az NMR mérések egy részét, Gömörly Ágnesnek, Kovács Krisztinának és Andreidesz Kittinek a biológiai vizsgálatokat, Pekker Péternek és Rácz Kornélnak a TEM méréseket, illetve Nikolay Tumanovnak és Johan Woutersnek a röntgen krisztallográfiás mérést.

Köszönet illeti a Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport minden jelenlegi és korábbi dolgozóját, kiemelve Maksó Lillát és Ispán Dávidot, akikkel a doktori képzés szépségeit és nehézségeit együtt éltük meg. Hálás vagyok lelkes hallgatóimnak, Csillag Rebekának, Váradai Márknak és Máriás Attilának szorgalmas munkájukért és a kellemes laborhangulat fenntartásáért. Márknak külön köszönöm a ciklikus voltammetriás mérésekben nyújtott segítségét. Köszönöm Császár Zsófinak és dr. Farkas Gergelynek segítségüket és társaságukat, továbbá Boginak, dr. Major Máté Miklósnak, Áronnak, Patriknak és Dórinak a teákat, kávékat és kellemes beszélgetéseket. Hálás vagyok Lillának, Dettinek, Julinak és Szandinak a közös munkáért és a jó barátságért. Köszönöm Somának, Bélának, Máténak, Bagirának, Esztinek és Áginak is tanácsaikat, segítségüket.

Köszönet illeti az X-Chem Zrt.-t, illetve dr. Szávuly Miklóst az acetilének és boronsavak biztosításáért. Hozzájárulásuk nélkül sok vegyület nem készülhetett volna el.

Hálásan köszönöm Fonyó Máténak a támogatást, a biztatást, a türelmet és a gondoskodást. Emellett köszönöm neki a laborban nyújtott segítségét, a szakmai tanácsokat, illetve az NMR méréseket is. Köszönöm szüleimnek és testvéreimnek a támogatásukat, segítségüket, és hogy mindig mellettem álltak, ha szükségem volt rá.

A munkámat a Pannon Egyetem Multidiszciplináris Kiválósági Kutatóközpontja, az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programja, a Tématerületi Kiválóság Program (TKP2021-NKTA-21) valamint a Veszprémi Mérnök-képzésért Alapítvány és a MOL Nyrt. PEREGRINATIO I. Alapítvány is támogatta.

TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ

Heterogén katalizátorok alkalmazása palládiumkatalizált kapcsolási és karbonilezési reakciókban

Készítette: Nagy Enikő

A doktori munka célja hordozóhoz rögzített palládiumkatalizátorok fejlesztése, tesztelése volt, nagy hangsúlyt fektetve azok alkalmazhatóságának vizsgálatára biológiailag jelentős molekulák szintézisében. A kísérletek az aktivitás, a szelektivitás, az újrafelhasználhatóság és a palládiumleemosódás meghatározására irányultak aminokarbonilezési, valamint kapcsolási reakciókban.

A kutatás alapját különféle ionfolyadékokkal módosított felületű szilikahordozóra rögzített palládiumkatalizátorok adták, melyek közül a kovalensen kapcsolt piridiniumalapú ionfolyadékot tartalmazó rendelkezett a legígéretesebb tulajdonságokkal. Ez ugyanis az aminokarbonilezési modellreakcióban több körben visszaforgatva is biztosította a kiváló aktivitást és szelektivitást, miközben a fémvesztés is minimális mértékű volt. Ezenfelül két farmakológiailag jelentős származék szintézisében is hatékonyak bizonyultak.

A heterociklusos vegyületek kiemelkedő gyógyszerkémiailag jelentőségét tekintve véve a kialakított katalizátor nagy előnye, hogy mind imidazo[1,2-*a*]piridin-, mind benzo[*b*]furán-származékok szintézisében sikeresen alkalmazásra került. Az imidazo[1,2-*a*]piridinek esetén az alapváz kialakítását követően aminokarbonilezési reakcióban változatos amid-, valamint α -ketoamid-származékok szelektív szintézise valósult meg, a katalizátor visszaforgatása mellett. A benzo[*b*]furánokkal kapcsolatos kísérletek további jelentős tulajdonságra világítottak rá: a katalizátor a karbonilezésen túl Suzuki- és Sonogashira-kapcsolásokban is kiemelkedően aktív és újrafelhasználható.

Mindemellett a hibrid, azaz több farmakológiailag jelentős csoportot tartalmazó molekulák szintézisével kapcsolatban a munka kitér a heterogén katalizátor használatának korlátaira is. Mindeközben bemutat hat új, sikeresen előállított hibrid molekulát, melyek benzo[*b*]furánvázat, valamint ferrocenil- és/vagy a triazolilcsoportot is tartalmaznak. A kutatás magában foglalja a ferrocéntartalmú vegyületek elektrokémiai tulajdonságainak, valamint a hibridek egyes rákos sejtvonalakra gyakorolt hatásának vizsgálatát is.

ABSTRACT

Application of heterogeneous catalysts in palladium-catalyzed coupling and carbonylation reactions

By Enikő Nagy

The main goal of the present research was the development and testing of heterogeneous palladium catalysts and the investigation of their applicability in the synthesis of biologically relevant derivatives. The activity, selectivity and recyclability of the catalyst as well as the metal leaching were determined in aminocarbonylation and cross-coupling reactions.

The dissertation is based on heterogeneous catalysts containing supported ionic liquid phase, in particular, the use of covalently bonded pyridinium cations was found to be especially promising. The application of this catalyst in aminocarbonylation reactions resulted in high selectivity and full conversion. Besides, the catalyst proved to be effective in the synthesis of two pharmacologically active compounds as well as to be reusable with minimal palladium loss.

Taking into consideration the significance of heterocyclic compounds in medicinal chemistry, the high efficiency observed in the synthesis of both imidazo[1,2-*a*]pyridine and benzo[*b*]furan derivatives makes the developed catalyst even more valuable. After the successful formation of the imidazo[1,2-*a*]pyridine core, various amides and α -ketoamides were synthesized via aminocarbonylation, while the catalyst could be reused in ten cycles. Also, the experiments with benzo[*b*]furan derivatives have revealed the multifunctional nature of the catalyst: not only aminocarbonylation, but also Suzuki- and Sonogashira-coupling reactions were carried out successfully.

Although investigations related to hybrid compounds had pointed out some of the limitations of the catalyst, yet six different hybrid molecules containing benzo[*b*]furan core and ferrocenyl- and/or triazolyl-groups could be synthesized. The electrochemical behavior of the ferrocenyl compounds and cytotoxic effect of the hybrids were also studied.

ZUSAMMENFASSUNG

Anwendung heterogener Katalysatoren in der Palladium-katalysierten Kupplungs- und Karbonylierungsreaktionen

Von Enikő Nagy

Das Hauptziel der Forschung war die Entwicklung heterogener Palladiumkatalysatoren und die Untersuchung ihrer Anwendbarkeit bei der Synthese biologisch relevanter Derivate. In der Aminokarbonylierungs- und Kreuzkupplungsreaktionen wurden die Aktivität, die Selektivität, die Wiederverwendbarkeit des Katalysators, sowie der Metallverlust bestimmt.

Die Dissertation beruht auf heterogene Katalysatoren, die über eine befestigte ionische Flüssigkeit-Phase verfügen, wobei sich insbesondere die Verwendung von einer Pyridinium basierten ionischen Flüssigkeit mit kovalenter Anbindung als besonders vielversprechend erwiesen hat. Dieser Katalysator hat in Aminokarbonylierung hohe Konversion und Selektivität erreicht und war nicht nur in der Synthese von zwei pharmakologisch aktiven Verbindungen effektiv, sondern auch bei minimalem Palladiumverlust wiederverwendbar.

Die hohe Effizienz, die bei der Synthese von Imidazo[1,2-*a*]pyridin als auch von Benzo[*b*]furan Derivate beobachtet wurde, macht den entwickelten Katalysator besonders wertvoll. Mehrere Amide und α -Ketoamide wurden hergestellt, indem der Katalysator in zehn Zyklen wiederverwendet werden konnte. Um den multifunktionalen Charakter des Katalysators zu demonstrieren, wurden neben der Aminokarbonylierung auch Suzuki- und Sonogashira-Kopplungen erfolgreich durchgeführt. Sechs verschiedene Hybridmoleküle mit Benzo[*b*]furanyl-, Ferrocenyl- und/oder Triazolylgruppen wurden ebenso synthetisiert.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

[Bmim][BF ₄]	1-butil-3-metilimidazolium-tetrafluoroborát
CuAAC	rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció
dba	dibenzilidén-aceton
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
DIC	<i>N,N'</i> -diizopropilkarbodiimid
DME	dimetoxietán
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetilszulfoxid
DNS	dezoxiribonukleinsav
dppf	1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
Fc	ferrocén
HATU	1-[bisz(dimetilamino)metilén]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinium 3-oxid-hexafluorofoszfát
[Hmim][BF ₄]	1-metilimidazolium-tetrafluoroborát
HOBt	1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-ol
HRMS	nagyfelbontású tömegspektroszkópia
ICP	induktív csatolású plazma
IR	infravörös
NHC	<i>N</i> -heterociklusos karbén
NMR	mágneses magrezonancia
PPh ₃	trifenilfoszfin
RNS	ribonukleinsav
SILP	rögzített ionfolyadékfázis
SRB	szulfrodamin B
TBAF	tetrabutylammónium-fluorid
THF	tetrahidrofurán
TMS	trimetilszilil-csoport
TsOH	<i>para</i> -toluolszulfonsav

BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Az átmenetifémek és vegyületeik kiemelkedő katalitikus aktivitással rendelkeznek szerves kémiai reakciókban, alkalmazásuk pedig újabb és újabb szerkezetű molekulák előállítását teszi lehetővé, melyek felhasználási területe széleskörű (például gyógyszerek, növényvédő szerek, jelölőanyagok). Habár alapvető jelentőségük bizonyított, mégis folyamatosan szükség van egyre hatékonyabb, szelektivebb, gazdaságosabb vagy fenntarthatóbb módszerek fejlesztésére. Célkitűzéseimet ezen igényekből merítettem. Kutatásaim során egy olyan katalizátort terveztem fejleszteni, mely kiemelkedő aktivitást és szelektivitást biztosít, akár több különböző típusú reakcióban is felhasználható és alkalmas biológiailag jelentős molekulák kialakítására.

A palládiumkatalizátorok változatos reakciók – például alkilezés, arilezés, gyűrűzárás, hidrogénezés, oxidáció, izomerizáció és keresztkapcsolás – lejátszódását segítik elő, valamint viszonylag enyhe körülmények között is alkalmazhatók és többféle funkció csoport jelenlétét tolerálják. Egyedülálló lehetőséget nyújtanak szén-szén kötések kialakítására. Homogén körülmények között gyors és szelektív reakciót tesznek lehetővé, míg heterogén katalizátorként olyan előnyökkel szolgálhatnak, mint az újrafelhasználás és a termék fémszennyezésének minimalizálása. Mindezt szem előtt tartva céлом egy heterogén palládiumkatalizátor kialakítása volt, mely több körben visszaforgatható, miközben a fém lemosódása is minimális. Ehhez különböző ionfolyadékokkal módosított felületű szilikahordozóra rögzítettem palládiumot, majd a katalizátorok aktivitását, szelektivitását, visszaforgatási lehetőségeit és a palládiumveszteség mértékét is összehasonlítottam. Modellreakcióként eleinte aminokarbonilezést választottam, majd foglalkoztam azzal a kérdéssel, hogy ugyanazon katalizátor alkalmazható-e más kapcsolási reakciókban is.

További célkitűzéseim között szerepelt, hogy a legígéretesebb tulajdonságokkal rendelkező katalizátort heterociklusos molekulák átalakítására használjam fel. Választásom az imidazo[1,2-*a*]piridinekre és benzo[*b*]furánokra esett, hiszen mindkét struktúra a gyógyszerkémia fontos építőeleme. Mind a nitrogéntartalmú, mind az oxigéntartalmú heterociklus biológiai hatása szerteágazó, sőt több jelenleg is forgalomban lévő gyógyszermolekula alkotóelemeként szolgálnak. Kutatásaim kiterjedtek hibrid (több farmakológiailag jelentős csoportot tartalmazó) molekulák előállítására, valamint biológiai vizsgálatokra is.

1 IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Ahogy az élet, úgy a szerves kémia is elképzelhetetlen a katalitikus reakciók nélkül. Számos olyan reakciót ismerünk, melyeknek energiagátja nagy, így a folyamat rendkívül lassan, vagy egyáltalán nem megy végbe. A katalízis erre jelent megoldást. Az aktiválási energia csökkentésével a katalizátorok növelik a reakciósebességet: reagálnak a reakcióban résztvevő komponensekkel, ezzel új, kedvezőbb reakcióutakat nyitnak meg. A folyamat lejátszódását követően eredeti állapotukban visszanyerhetőek, így egy újabb reaktáns molekulával reagálva a ciklus újraindulhat. A katalizátorok alkalmazásának előtérbe helyezése a zöld kémia alapelvei közé tartozik, ugyanis növelik a hozamot és a szelektivitást, valamint enyhébb reakciókörülményeket tesznek lehetővé. Ennek kiváló példája az ibuprofen szintézise, mely eredetileg hat lépésből állt, viszonylag alacsony atomhatékonyság jellemezte, azaz sok melléktermék és hulladék keletkezésével járt. A katalitikus reakciók bevezetése előnyösebb technológiát eredményezett: a lépések száma háromra csökkent, miközben nőtt a hatékonyság és csökkent a hulladék mennyisége is [1].

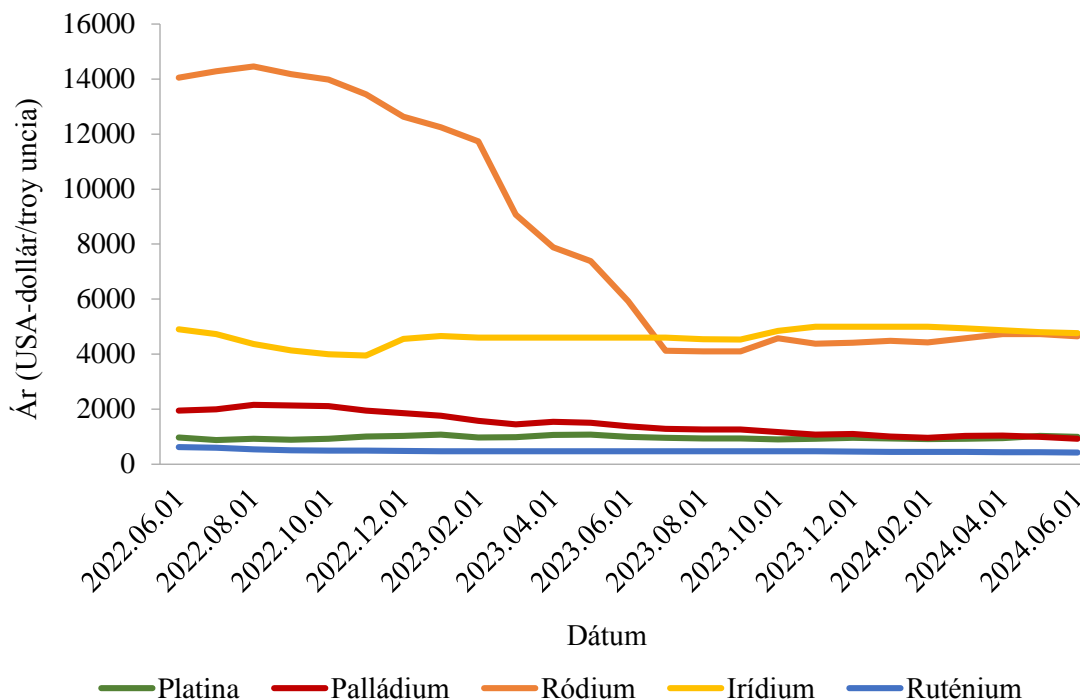
1.1 Palládiumkatalizátorok

Katalizátorként szolgálhatnak változatos szerves és szervetlen molekulák, de a szó hallatán leggyakrabban mégis a fémek és vegyületeik jutnak eszünkbe. A fémkatalizátorok egy jelentős csoportját pedig az átmenetifémek és vegyületeik adják, melyek kiemelkedő katalitikus aktivitásukat annak köszönhetik, hogy oxidációs állapotukat könnyen változtatják, jó elektrondonorok és -akceptorok, ugyanis d-atompályáik nincsenek teljesen betöltve. A palládiumot több tulajdonsága is kiemeli az átmenetifémek közül. Változatos szerves kémiai reakciókat (alkilezés, arilezés, hidrogénezés, oxidációs és keresztkapcsolási reakciók stb.) katalizál, szinte egyedülálló lehetőséget biztosít szén-szén és szén-nitrogén kötések kialakítására, továbbá számos funkció csoport jelenlétében alkalmazható a csoportok védele nélkül is [2,3]. Ugyan találhatunk néhány versenytársat, melyeket főként kedvezőbb árak miatt kutatnak: például vas [4], kobalt [5], réz [6] vagy nikkel [7] is alkalmazható kapcsolási reakciók katalizátoraként, ám egyértelműen a palládium mutatja a legnagyobb aktivitást, ez az előny főként a kisebb reakciókészségű szubsztrátumok esetén szembevetendő [8].

A folyamat kulcskomponensét, a palládiumkatalizátort tekintve két lehetőséggel találkozhatunk: alkalmazhatóak a kereskedelmi forgalomban is elérhető palládium(0) katalizátorok (pl.: Pd(PPh₃)₄), illetve kialakítható a katalitikusan aktív Pd(0) *in situ* is. Utóbbihoz gyakran használt prekursorok a PdCl₂, a Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂ és a Pd(dppf)Cl₂. Az aktív részecske stabilizálásához általában ligandumokra van szükség, melyek finomhangolásával a katalizátor aktivitása jelentősen növelhető. A legismertebbek a foszfortartalmú ligandumok: a trifenilfoszfin például jó alapként szolgál, de ha nagyobb kihívást jelentő szubsztrátumok átalakítása, jobb szelektivitás elérése vagy enyhébb körülmények alkalmazása a cél, akkor bonyolultabb szerkezetekre is szükség lehet. A nagy térkitöltésű, elektronban gazdag ligandumok, például a trialkilfoszfinok vagy a nitrogént tartalmazó heterociklusos karbének (úgynevezett NHC-k) segíthetnek reakcióba vinni a gyengébb reakciókészségű halogenideket is [9]. Ezen kívül használnak még palladaciklusokat, illetve kelátképző ligandumokat vagy makrociklusokat, ugyanakkor a ligandummentes katalizátorok is érdekes alternatívaként szolgálnak [8].

A katalitikus reakciókat csoportosíthatjuk aszerint, hogy a katalizátor és a reagensek azonos vagy eltérő fázist alkotnak-e; előbbit homogén, utóbbit heterogén katalízisnek nevezzük. Mindkét katalizátor típust előszeretettel alkalmazza a szerves kémia, hiszen a homogén katalizátorok használata kiváló szelektivitást biztosít, a heterogén katalizátorok rendkívüli előnyét pedig a könnyű elkülöníthetőség és a visszaforgatás lehetősége adja [10].

A palládium széleskörűen felhasználható, és egyben kimagasló a katalitikus aktivitása, azonban a fém és vegyületei drágák, továbbá jelenléte a termékekben nem kívánatos. A palládiumszennyezés megengedett mértéke gyógyszerekben – az Európai Gyógyszerügynökség hivatalos adatai alapján – napi 100 µg orálisan és 10 µg parenterálisan alkalmazva [11]. A palládium árát tekintve ugyan még nem közelíti a ródiumét vagy az irídiumét, azonban meghaladja a ruténiumét, és vetekszik a platináéval (**1.1. ábra**). Mindez új kihívás elé állította a kutatókat: a heterogén katalizátorok fejlesztésének jelentősége egyértelművé vált. Ezek jelentenek megoldást a katalizátor visszaforgatására, mely gazdasági megfontolásból kedvező; ezenfelül a fémszennyezés minimalizálására adnak lehetőséget, mely a gyógyszerkémiai szempontból előnyös.



1.1. ábra: A platina, a palládium, a ródium, az irídium és a ruténium ára az elmúlt két évben [12]

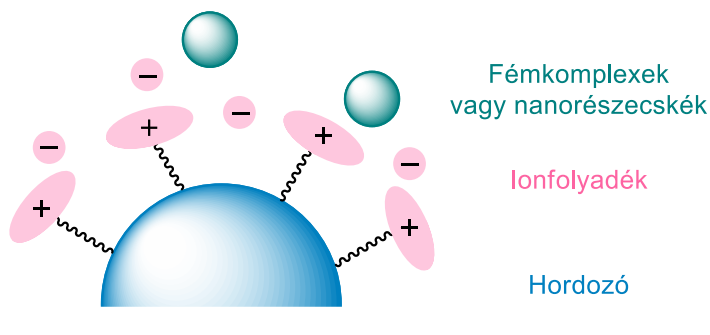
Az első kereskedelmi forgalomban kapható szilárd palládiumkatalizátorok a Pd/C és a Pd/Al₂O₃ voltak, melyeket máig előszeretettel alkalmaznak, azonban ezek több körben történő visszaforgatása körülményes [13]. Az aktivitás fenntartása érdekében a Pd/C és a Pd/Al₂O₃ is általában regenerálást igényelnek. Az irodalmi példák szerint előbbi regenerálás nélkül visszaforgatva a katalizátor néhány kör után veszít aktivitásából és a fémlomosódás is nőhet. Ezen kívül a Pd/C gyúlékonysága miatt nehezen is kezelhető [14–16]. A heterogén palládiumkatalizátorok kutatása mára számos új eredményt hozott: változatos hordozókkal, rögzítési lehetőségekkel, reakciókörülményekkel találkozhatunk.

A hordozó tulajdonságai – például szemcsemérete, fajlagos felülete, pórusszerkezete, sav-bázis tulajdonságai – szerepet játszanak a katalitikus aktivitás növelésében. A nagyobb aktivitás általában a nagy fajlagos felülethez és az apró szemcsemérethez köthető, mert ez teszi lehetővé az aktív részecskék legjobb elosztatását. Szem előtt tartva a tény, hogy a katalizátorrészecskék elválaszthatósága alapfeltétel, a nagy fajlagos felület nem biztosítható csak a szemcseméret csökkentésével, ezért porózus anyagokra van szükség. A leggyakrabban alkalmazott hordozók az alumínium-oxid, az aktív szén és a

szilika [17,18]. Ezeken kívül használnak agyagásványokat [19], aluminoszilikátokat [20], polimereket [21], titán-dioxidot [22]. A szilika, ezen belül is legfőképp a mezopórusos szilika, ideális tulajdonságai révén széles körben terjedt el katalizátorhordozóként. Egységes és szabályos pórusai, nagy fajlagos felülete, hidrotermális stabilitása, illetve a felületén található hidroxilcsoportok, melyek egyszerű módosítást tesznek lehetővé, mind értékes jellemzők. Utóbbi tulajdonságát gyakran használják ki úgy, hogy különféle szerves, szervetlen vagy fémorganikus komponenseket kapcsolnak a felületéhez, melyek segítik a fém megkötését, illetve az aktív részecskék stabilizálását [23,24].

Érdekes példa a SILP („supported ionic liquid-phase”, azaz rögzített ionfolyadékfázis) technika, vagyis a hordozó felületének módosítása ionfolyadékokkal, melyet magam is alapul vettem kutatásaimhoz. Az ionfolyadékok olyan sók, melyek 100 °C alatti olvadásponttal rendelkeznek. Az ezen vegyületekkel foglalkozó kutatások száma az elmúlt néhány évtizedben jelentősen megnövekedett, ugyanis érdekes lehetőségeket rejtenek. Többek között az illékony szerves oldószer alternatívájaként emlegetik őket, de az elektrokémiában, az elválasztástechnikában vagy felületaktív anyagként is alkalmazhatóak [25]. A katalízis témakörét tekintve is változatos a felhasználási körük: oldószerek, katalizátorok, kokatalizátorok, hordozók vagy adalékanyagok lehetnek. Egyedi fizikai-kémiai tulajdonságaik hangolhatók az őket alkotó ionok változtatásával. A kationok nagy térkitöltésű szerves ionok (többnyire heteroaromás- vagy foszfóniumionok), az ellenionok pedig kis szerves vagy szervetlen anionok. Jól oldják a fémorganikus vegyületeket, ezzel egy poláris, gyengén koordinálódó közeget biztosítanak az átmenetifémeknek, ennél azonban többet is kínálhatnak [26]. Segítségükkel akár egy szilárd anyag felületét is felruházhatjuk a folyadék bizonyos jellemzőivel [27]. A SILP-katalizátorokban egyben van jelen a porózus szilárd anyag, illetve annak felületén a vékony rétegben diszpergált ionfolyadék, benne az oldott katalizátorral (**1.2. ábra**). Ezzel a homogén (specifikus és szelektív) és heterogén (könnyű elválasztás) katalízis előnyei egyaránt érvényesülhetnek. Mindezt legkönnyebben a gázfázisú reakciók esetén használhatjuk ki, folyadékfázisú reakcióknál korlátozza az alkalmazást, ha az ionfolyadék oldódik a reakcióelegyben [25]. Hordozóként további említésre méltó tulajdonságuk, hogy fémkomplexek és nanorészecskék megkötésére és stabilizálására is képesek, sőt a részecskék aggregációját is akadályozzák [28]. Tekintve, hogy anionokból és kationokból állnak, elektrosztatikus stabilizáló hatásuk egyértelmű, de a nagy térkitöltésű csoportok jelenléte szterikus hatásban is megnyilvánul [29].

Ígéretes eredményeket értek el például hidroformilezésben [30] és hidroszililezésben [31] ródiium-SILP-, cikloaddícióban cink-SILP- [32], illetve kapcsolási reakciókban palládium-SILP-katalizátorokkal [33].



1.2. ábra: SILP-katalizátorok sematikus ábrája

A fémnek a hordozóra való rögzítésére több lehetőség is adódik, például a szol-gél módszer, a csapadékos leválasztás, a redukciós leválasztás, az ioncsere vagy az impregnálás [17].

1.2 Palládiumkatalizált reakciók

A palládiumkatalízis területe a Wacker-eljárás 1958-as felfedezése óta folyamatosan virágzik [34]. A palládiumkatalizált reakciók rendkívül széles köréből leggyakrabban a kapcsolási reakciókat emlegetik, ez jól látható az elmúlt évtizedekben megjelent összefoglaló cikkekből is [35,36]. Az ezen reakcióban rejlő lehetőségeket körülbelül 50 évvel ezelőtt kezdték csak felfedezni, ez időben jelentek meg azok a kulcsfontosságú publikációk, melyeket Richard F. Heck [37], majd Akira Suzuki [38] és Ei-ichi Negishi [39] csoportjai tettek közzé [8]. A tématerület kiemelkedő jelentőségét az is bizonyítja, hogy az említett három professzor munkáját 2010-ben Nobel-díjjal ismerték el [40]. Ezen úttörő eredményekből kiindulva, ezeket tovább fejlesztve a palládiumkatalízis mára számos szerves vegyület és gyógyszermolekula előállításának kulcsszereplőjévé vált [41].

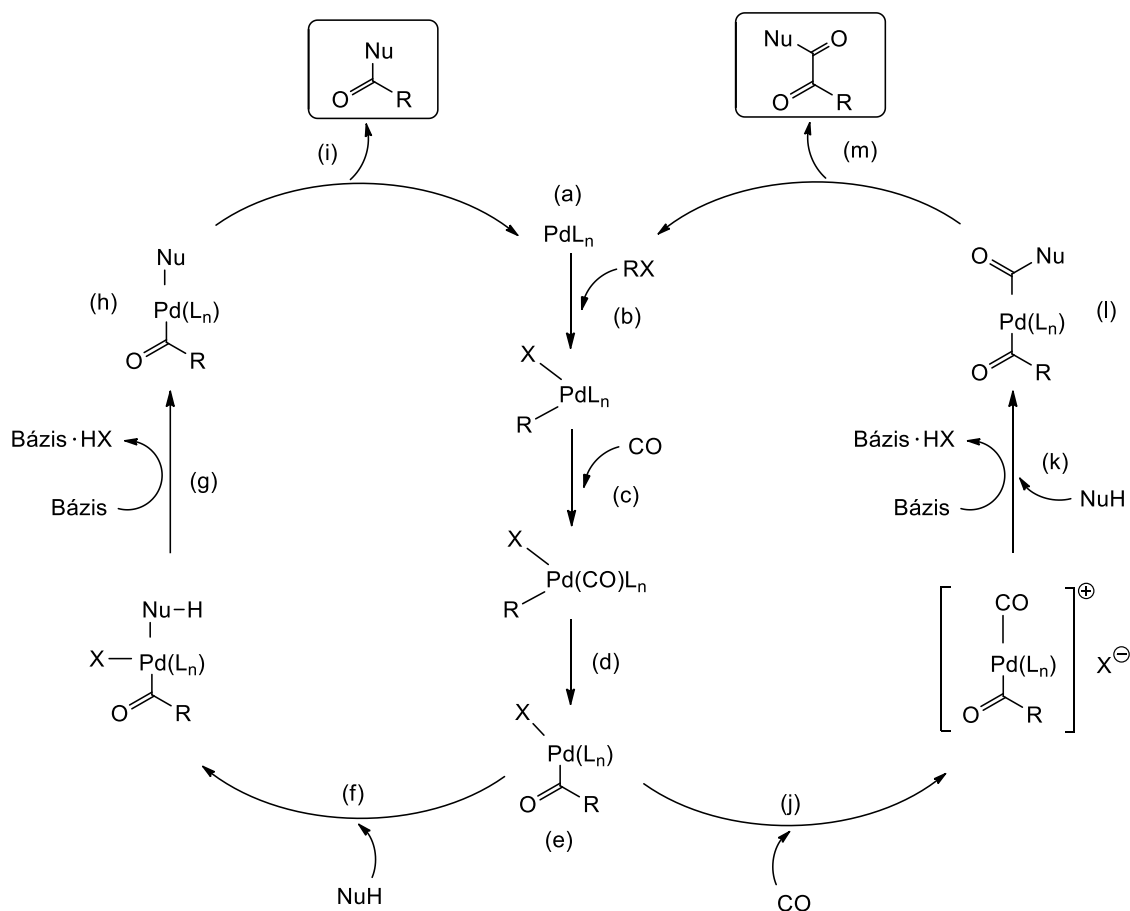
Értekezésemben a kutatómunkámhoz szorosan kapcsolódó palládiumkatalizált reakciókat mutatom be részletesebben, így a továbbiakban az aminokarbonilezéssel, illetve a Suzuki- és a Sonogashira-reakciókkal foglalkozom.

1.2.1 Aminokarbonilezés

Az aril- és vinil-halogenidek palládiumkatalizált karbonilezési reakciójának leírása Richard F. Heck nevéhez fűződik [37]. Ezen reakció különlegessége, hogy három komponens egyidejű összekapcsolását teszi lehetővé [42]: egy a palládium prekuzorral σ -kötésű organopalládium komplex kialakítására képes kiindulási anyagét, a szén-monoxidét és egy nukleofil reagensét. A termékek a nukleofil reagenstől függően lehetnek karbonsavak, észterek, aldehidek, illetve az aminokarbonilezés esetében amidok [43]. Az amidcsoportot tartalmazó vegyületek előállítási lehetőségei ezáltal jelentősen bővülnek, hiszen a jól ismert karbonsavakból, savkloridokból esetleg észterekből kiinduló amidálásokon kívül az aril- és vinil-halogenidek és -triflátok átalakítására is lehetőség nyílik, mindezzel pedig a kapcsoló reagensek (pl. HATU, EDCI, DIC stb.) használatát is mellőzhetjük. Általánosságban elmondható, hogy az aril-jodidok és -bromidok könnyebben reagálnak, a körülmények (elsősorban a katalizátor, valamint a hőmérséklet, nyomás, szubsztrátum arány) megfelelő megválasztásával azonban kloridok és sztérikusán gátolt molekulák is reakcióba vihetőek [44]. Az aminokarbonilezési reakció általában bázist igényel, amely megköti a keletkező savat, illetve elősegíti a katalitikusan aktív Pd(0)-részecskék kialakulását [43,45].

A reakció általános mechanizmusát az alábbiakban foglalom össze (**1.3. ábra**). A prekuzor aktív katalizátorra alakulása (a) számos folyamatot foglal magában: például ligandumok disszociációját, vagy akár oxidációt/redukciót. Ez nyilvánvaló akkor, ha *in situ* alakítjuk ki a Pd(0)-t tartalmazó katalitikus rendszert, ám a kezdő komplex akkor is szerkezeti változásokon megy keresztül, ha alapvetően Pd(0) katalizátort használunk. A palládium képes aktiválni a szén-monoxidot, ezzel segíti elő a szerves molekulákhoz történő kapcsolódását. A fém koordinációs helyeinek egy részét egyéb ligandumok foglalják el, de a kismolekula aktiválása is itt megy végbe, ezért kritikus tényező a ligandumok megfelelő megválasztása. A ciklus egy organopalládium-komplex kialakulásával indul el: a szerves halogenid oxidatív addíciója (b) következik be a Pd(0)-kompleyre. Ezt követően a szén-monoxid terminális ligandumként kötődik meg (c), majd beékelődik a szén-fém kötésbe (d), ezzel egy acilpalládium-komplex (e) alakul ki. Ezen a ponton válik ketté a mono- és dikarbonilezés folyamata. Ha a komplex a nukleofil reagenssel – az aminnal – reagál (f), majd a bázis elősegíti a HX-eliminációt (g), akkor egy amido-acilpalládium(II) intermedierhez jutunk (h), melynek redukzív eliminációjával (i) a karbonsavamid terméket kapjuk. Azonban, ha az acilpalládium-komplex (e) szabad

koordinációs helyét egy újabb szén-monoxid molekula foglalja el (j), a nukleofil reagens támadása (k) pedig csak ezt követően játszódik le, akkor kettős karbonilezésről beszélhetünk. Ez esetben egy acil-karbamoil-palládium(II) intermedier keletkezik (l), a reduktív elimináció (m) pedig az α -ketoamidterméket szolgáltatja. A ciklus végén a katalizátor is regenerálódik [42,43,46,47].



1.3. ábra: Az aminokarbonilezés mechanizmusa [46,47]

Az aminokarbonilezés tehát a kémia rendkívül jelentős vegyületcsoportjai közül kettőt is képes szolgáltatni. Az amidcsoport kialakításának jelentősége egyértelmű már akkor is, ha csak a fehérjékre gondolunk, ám ezen túlmenően számtalan természetes és mesterséges molekula részét is képezik, továbbá rendkívül hasznos kapcsolóelemek. Ha csak néhány példát említünk: a gyógyszerek közt a penicillin, a paracetamol, a diazepam; a polimerek mint a nejlón, vagy a kevlár, de még a közismert oldószer, a DMF is tartalmazzák ezen csoportot [48]. Az α -ketoamid szerkezeti részlet szintén meghatározó motívum a gyógyszerkémiaiában. Különlegessége, hogy az amidnitrogén és az α -ketocsoport is átalakítható, továbbá térszerkezete adaptív, kémiaiilag és metabolikusan stabilis és jó

farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezáltal kitűnő építőeleme például különböző nyugtatóknak, szorongásoldóknak, vírus- és daganatellenes szereknek [49].

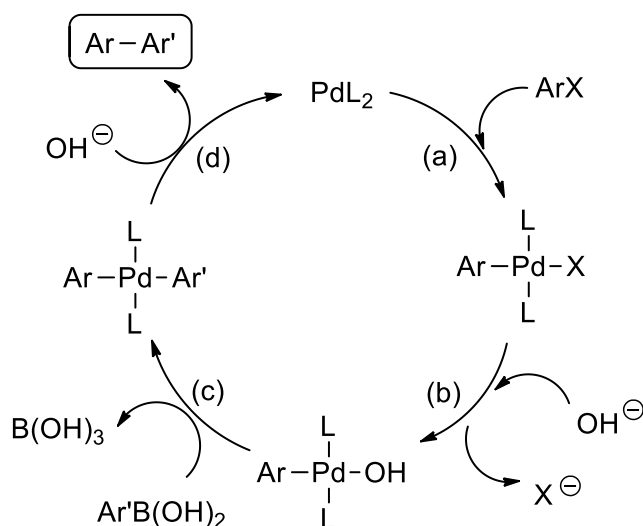
1.2.2 Suzuki–Miyaura-kapcsolás

A Suzuki-kapcsolás egy széles körben méltán elterjedt palládiumkatalizált reakció, mely lehetőséget biztosít szerves halogenidek és organobór-vegyületek egyszerű kapcsolására, szén-szén kötés kialakulását eredményezve. A reakcióban a bázis jelenléte nélkülözhetetlen, ugyanis ez növeli a szerves bórvegyület nukleofil erejét [50]. A leggyakrabban alkalmazott bázisok a nátrium-, vagy kálium-foszfát, -karbonát, illetve -hidroxid vagy *-terc*-butoxid [50,51]. Oldószerek terén opciók lehetnek a toluol, a THF, az 1,4-dioxán, egyes alkoholok vagy a DMF, de a víz jelenlétének a legtöbb esetben kritikus szerepe van [51,52]. A szervetlen bázisok oldódását, illetve hidrolízisét segítve a víz jelenléte kedvez a transzmetallálási lépésnek [53]. A víz és bázis reakciójában keletkező nukleofileknek ugyanis fontos szerepük van a reakcióban részt vevő boronátok kialakításában, vagy a palládiumkomplex halogénligandumának cseréjében [52].

Elsőként alkenilboránok és aril-halogenidek reakcióját írták le 1979-ben [38], de az alkalmazható szubsztrátumok köre mára jelentősen kibővült. Nemcsak aril-, de alkenil- és allil-halogenidek, sőt aril-triflátok reakciója is lejátszódik különféle aril-, alkinil-, alkenil- és alkil-boronsavakkal, boronsav-észterekkel. Leggyakrabban mégis aril-halogenidek, ezek közül is a bromidok és a jodidok használatosak, melyek könnyen reakcióba vihetők, ám a katalizátor és a bázis körütekintő megválasztásával akár a kloridok is reagálnak. A kapcsolási reakció további előnyei között szerepel, hogy enyhe körülmények között végbemegy, a boronsavakat viszonylag könnyű kezelni (nem érzékenyek levegőre vagy vízre), továbbá a funkciós csoportok széles skáláját tolerálja (például nitro-, ciano-, alkoxi-, aldehid-, amido-, észter-, éter-csoport). Mindezen felül a kapcsolás általában regio- és sztereoszelektív [54].

A Suzuki-kapcsolás mechanizmusa három fő lépésből áll (**1.4. ábra**). A katalitikus ciklus kezdő lépése az aminokarbonilezéshez hasonlóan egy oxidatív addíció (a), ekkor kapcsolódik az elektrofil – a halogén-vegyület – a palládium(0)-komplexre. Ezt a transzmetalláció (c) követi: az organobór-vegyület szerves csoportját a Pd(II)-komplexnek adja át, amit az tesz lehetővé, hogy a bázis segítségével a palládiumon a halogenid ligandum lecserélődik (b). A kört egy redukív elimináció (d) zárja, a szén-szén kötés kialakul, így áll elő a termék és visszanyerjük a katalizátort is [55,56].

A hagyományosnak tekinthető homogén példák mellett a heterogén katalizátor jelenlétében végrehajtott Suzuki-reakciókat is vizsgálják. Szilárd hordozóként mágneses nanorészecskéket [57], zeolitot [58] vagy különböző – gyakran nitrogéntartalmú – ligandumokkal módosított szilikát [59,60] is alkalmaznak, de érdekes példa az imidazoliumalapú ionfolyadékkal módosított Merrifield-gyanta [61] is.



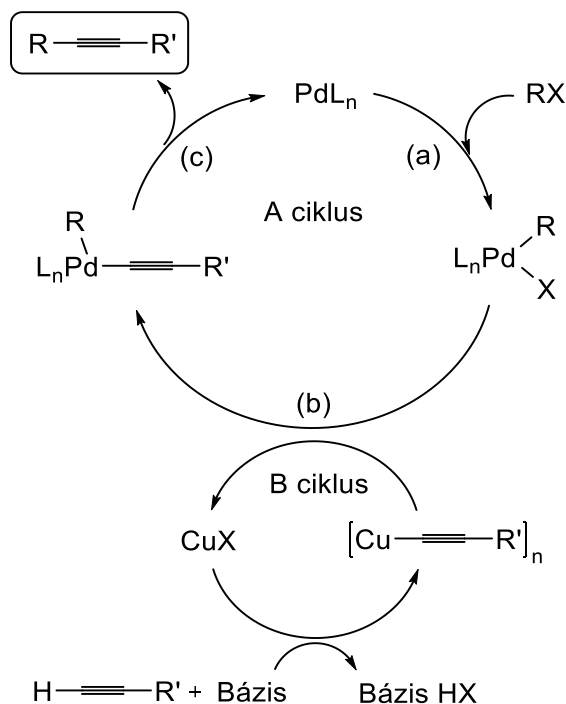
1.4. ábra: A Suzuki-kapcsolás feltételezett mechanizmusa [56]

1.2.3 Sonogashira-kapcsolás

Sonogashira, Thoda és Hagihara 1975-ben írták le elsőként, hogy a terminális alkinek bázis, illetve palládium- és rézkatalizátorok együttes jelenlétében enyhe körülmények között reagálnak aril-jodidokkal és -bromidokkal [62]. Mára az eljárás diszubsztituált alkinek előállítására bevált módszerré vált, melyet a természetben megtalálható molekulák szintézisétől kezdve a gyógyszerkémiaán át a nanotechnológiáig számos terület hasznosít. A bázis körütekintő megválasztásával nagyban befolyásolható a reakció eredményessége. Gyakran alkalmaznak aminokat (például trietil-amin, piperidin), melyek akár oldószerként is szolgálhatnak, de a szervesetlen bázisok is közkedveltek (például K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH) [63]. Oldószer tekintetében gyakran DMF, de akár DME, toluol vagy 1,4-dioxán is használható [52].

A Sonogashira-kapcsolás mechanizmusa (1.5. ábra) hasonló a Suzuki-reakcióéhoz. Elsőként az aril- vagy vinilhalogenid oxidatív addíciója következik be (a), így egy palládium(II)-komplex keletkezik. A következő lépés a transzmetalláció (b): a palládium-halogenid ligaduma egy acetilénsoportra cserélődik. Ebben jelentős szerepet játszik a „B ciklus”, ennek során alakul ki ugyanis a reaktív réz-acetilid. Az „A” körfolyamat utolsó

lépése a redukív elimináció (c), diszubsztituált alkin képződik, a kialakuló palládium(0) részecskék pedig újabb ciklus kezdetét teszik lehetővé [64,65].



1.5. ábra: A Sonogashira-kapcsolás feltételezett mechanizmusa [65]

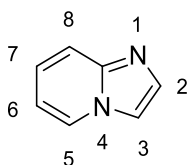
A Sonogashira-kapcsolás esetén szintén egyre inkább teret hódítanak a heterogén katalizátorok, melyek a ligandumok, sőt akár a réz kokatalizátor mellőzését is lehetővé teszik. Ilyenek az organoszilika mátrixba zárt palládium(0) nanorészecskék [66], módosított felületű mágneses nanorészecskékre rögzített palládiumkomplexek [67], de a SILP-katalizátorok közé tartozó polimeralapú palládium-NHC [68] is.

1.3 Heterociklusos vegyületek jelentősége, szintézise, módosítása

A heterociklusok a szerves vegyületek egyik legjelentősebb csoportját képezik. A természetben gyakran előfordulnak, gondolhatunk például vitaminokra, hormonokra, alkaloidokra, de akár a DNS-t és RNS-t felépítő bázisokra is. Ezenfelül kiemelkedő szerepük van a gyógyszerkémiaiában, továbbá számos növényvédő szer és festék alapját is képezik. Farmakológiai jelentőségük abban rejlik, hogy képesek hormonok vagy neurotranszmitterek hatását utánozni vagy ellensúlyozni, kölcsönhatásba lépni egyes enzimekkel, illetve fizikailag kötődni természetes makromolekulákhoz, vagy kémiai módon módosítani azokat [69]. A továbbiakban a munkám alapját képező két vegyületcsoport legfontosabb tulajdonságait mutatom be.

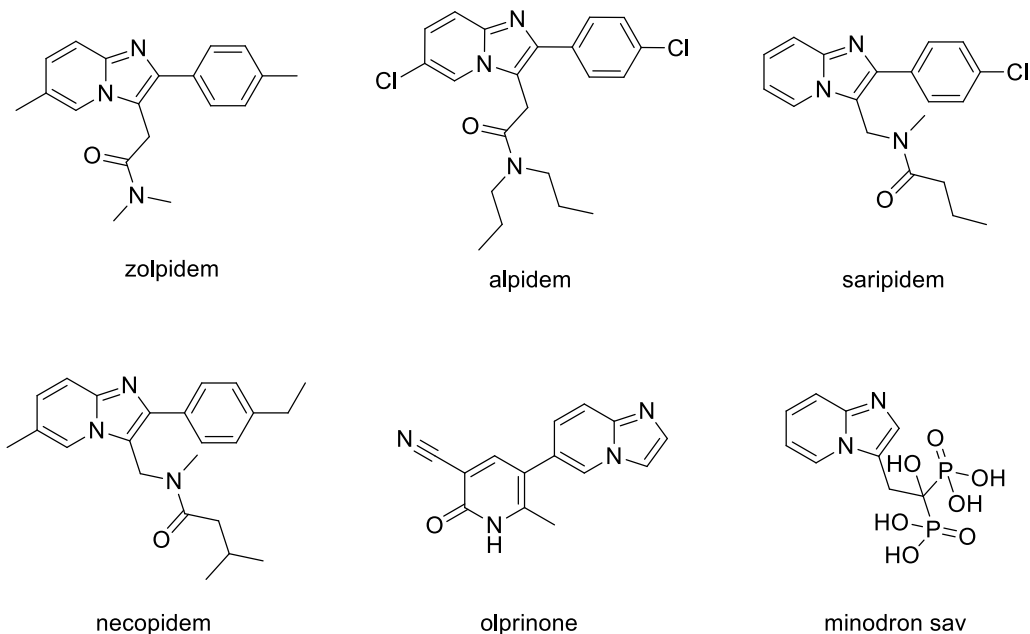
1.3.1 Imidazo[1,2-*a*]piridinek

Az imidazo[1,2-*a*]piridinek (továbbiakban: imidazopiridinek) az azaindolizinek csoportjába tartozó kondenzált gyűrűs vegyületek, melyeket egy imidazol- és egy piridingyűrű fúziójaként képzelhetünk el (**1.6. ábra**). Jellemző reakciójuk az elektrofil szubsztitúció, a helyettesítés elsősorban a 3-as, 3-szubsztituált vegyületek esetén pedig az 5-ös pozícióban következik be. Ha bármely szénatomhoz halogén kapcsolódik, az átmenetifém-katalizált reakciókban könnyen cserélhető [70].



1.6. ábra: Imidazo[1,2-*a*]piridin alapváz

Az imidazo[1,2-*a*]piridinek sokoldalúan felhasználható molekulák: fotofizikai tulajdonságaikat kihasználva tanulmányozzák őket fluoreszcens jelölőanyagok előállítására [71,72], de talán még fontosabb, hogy széles biológiai hatásspektrummal rendelkeznek, így a gyógyszerkémia alapvető építőelemei közé tartoznak (**1.7. ábra**).

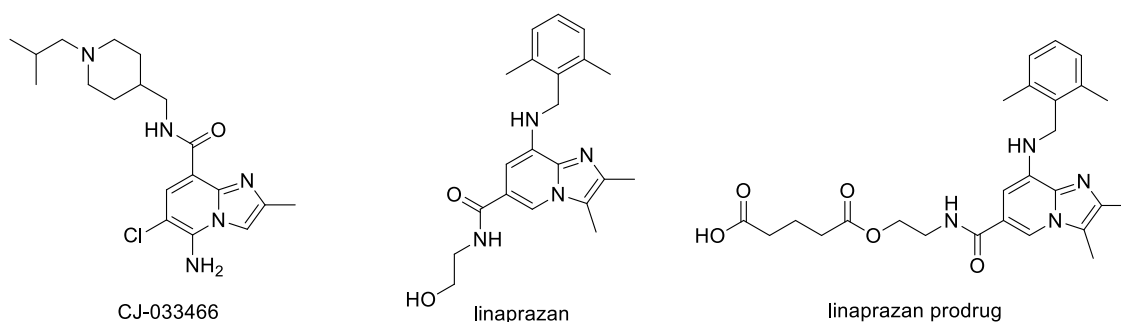


1.7. ábra: Példák imidazo[1,2-*a*]piridin-vázis gyógyszerkémiailag jelentős vegyületekre

Talán a legtöbbször említett példa ezen nitrogéntartalmú heterociklus kapcsán egy Sanofi-Aventis szabadalom: a zolpidem, amely egy alvási rendellenességek kezelésére

szolgáló, jelenleg is forgalomban lévő gyógyszermolekula [73,74]. Jelentőségét jól példázza, hogy 2013 és 2022 között minden évben az Amerikai Egyesült Államokban leggyakrabban felírt száz gyógyszer között volt [75]. Az imidazopiridin család tagjai közül szintén a GABA_A-receptor agonisták közé tartozik például a saripidem [76], a necopidem [77] és az alpidem is, utóbbit azonban májkárosító hatása miatt már visszavonták [78]. Ugyanezen vázzal rendelkezik az olprinone, melyet szívbetegségek kezelésére alkalmaznak [79], a minodron sav, mely egy csonttrikulás elleni szer [80,81], továbbá ismeretesek gyulladásgátló [82], illetve baktérium- [83], vírus- [84], gomba- [85] vagy akár rákellenes [86] származékaik is.

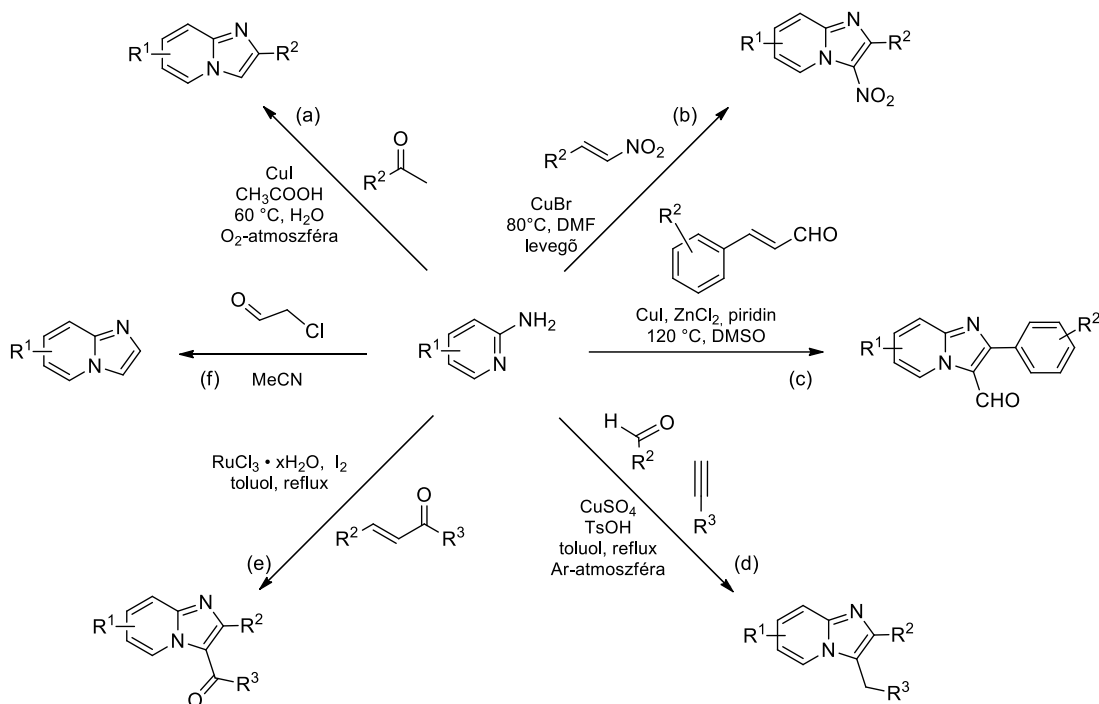
Ezen túlmenően számos olyan farmakológiai potenciált rejtő molekulával találkozhatunk az irodalomban, melyek az imidazopiridin-gyűrűhöz közvetlenül kapcsolódó amidcsoportot is tartalmaznak (**1.8. ábra**). Jó példa ezekre a CJ-033466 vagy a linaprazan. Előbbi egy 5-hidroxi-triptamin₄ receptor parciális agonista, melyről kutyákon végzett kísérletek alapján megállapították, hogy alkalmas lehet gasztroparézis (gyomorürülési zavar) kezelésére [87]. A linaprazan, illetve főként annak prodrugja az emésztőrendszert érintő megbetegedések, például nyelősőgyulladás és savas reflux esetén tűnik ígéretes gyógyszerjelöltnek a klinikai vizsgálatok alapján [88,89]. A komoly egészségügyi problémát jelentő, gyakran akár gyógyszerrezisztenssé is váló tuberkulózis lehetséges ellenszereként szintén vizsgáltak imidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboxamidokat, melyek biztató farmakokinetikai eredményeket mutattak [90].



1.8. ábra: Farmakológiailag jelentős imidazo[1,2-*a*]piridin-karboxamidok

A jelentős gyógyszerkémiai potenciált látva egyértelmű, hogy miért szentelnek a kutatók nagy figyelmet az imidazo[1,2-*a*]piridinek előállításának, továbbalakításának lehetőségeire. A szintézis leggyakrabban 2-aminopiridinből indul ki, melyből különféle reagensek és katalizátorok alkalmazásával változatos szerkezetű imidazo[1,2-*a*]piridinek nyerhetők. Ezek közül mutatok be a teljesség igénye nélkül néhány módszert, köztük

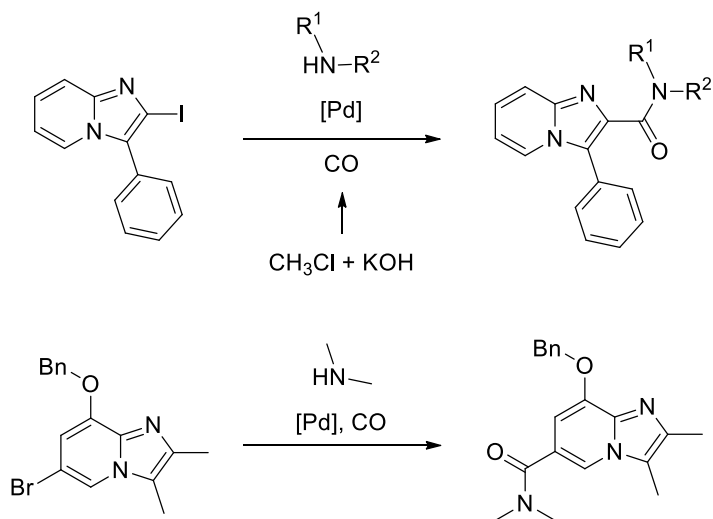
azokat, melyeket én is alapul vettem kutatásom során. Utóbbiakat egy összefoglaló ábrán is feltüntettem (1.9. ábra).



1.9. ábra: Példák imidazo[1,2-*a*]piridin-váz kialakítására

A heterociklusos gyűrű kialakítására elterjedten alkalmaznak fém-, legfőképp rézkatalizált módszereket, de találkozhatunk az irodalomban katalizátormentes eljárásokkal is. Réz(I)-sók jelenlétében például metil-ke-tonokat (a) [91], nitroolefineket (b) [92], fahéjaldehid-származékokat (c) [93], 2-fenoxiacetofenonokat [94] és acetiléneket [95] is sikeresen reagáltattak 2-aminopiridinekkel, ezzel változatos funkciós csoportokkal rendelkező imidazo[1,2-*a*]piridineket nyerve. Réz(II)-vegyületek szintén alkalmas katalizátornak bizonyultak a gyűrűzáráshoz: a réz(II)-szulfát háromkomponensű reakcióban (d) [96], a réz(II)-acetát oxidatív ciklizációban [97], a réz(II)-klorid domino reakcióban [98] segítette elő a kívánt termék keletkezését. Más átmenetifémek tovább bővítik a szintézislehetőségeket. A ruténium jód és kalkon (e) [99], a kobalt mind fenilacetilén-, mind fenilacetaldehid-származékok [100], a vas pedig formilcsoportot tartalmazó acetilének jelenlétében [101] katalizálta eredményesen az imidazo[1,2-*a*]piridinek előállítását. Ezenfelül jól bevált módszer a gyűrű kialakítására a kondenzáció α-helyzetben halogént tartalmazó ketonokkal [102,103] vagy aldehidekkel (f) [104]; ez esetben katalizátor, sőt akár oldószer nélkül is megvalósítható a reakció [105]. A szintézis során alkalmazott reagensek tehát változatos szubsztituenseket

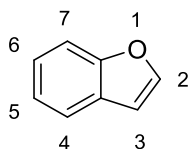
tartalmazó szerkezetet eredményezhetnek, ám számos lehetőséget találunk az alapváz továbbalakítására is. Karboxamidok kialakítását gyakran imidazo[1,2-*a*]piridin-karboxilátokból kiindulva valósítják meg bázis és kapcsoló reagensek (például HATU, EDCI, HOBt) jelenlétében [90,106]. Karbonsavból savkloridon keresztül az amid szintén előállítható, erre egy példa a halogenidből kiinduló, nitril köztiterméken keresztül végrehajtott szintézisút [107]. Kevésbé gyakran alkalmazott módszer a jódtartalmú imidazo[1,2-*a*]piridinek aminokarbonilezése, melyhez palládiumkatalizátorra és szén-monoxid forrásra van szükség. Palládium(II)-acetát, kloroform mint CO prekursor, és 1,1'-bisz(difenilfoszfin)ferrocén ligandum jelenlétében tizenöt 2-amidoimidazo[1,2-*a*]piridin-származékot állítottak elő [108], ugyanezen katalizátort és szén-monoxid-nyomást alkalmazva pedig a 6-os pozícióba építettek dimetilamido-csoportot [109] (**1.10. ábra**). Érdeemes megjegyezni, hogy míg előbbi amidoimidazo[1,2-*a*]piridin-származékok közül néhány rákos sejtek pusztulását okozta, addig utóbbi származék ígéretes enzimgátlóknak bizonyult [108,109].



1.10. ábra: Példák imidazopiridin-származékok aminokarbonilezésére

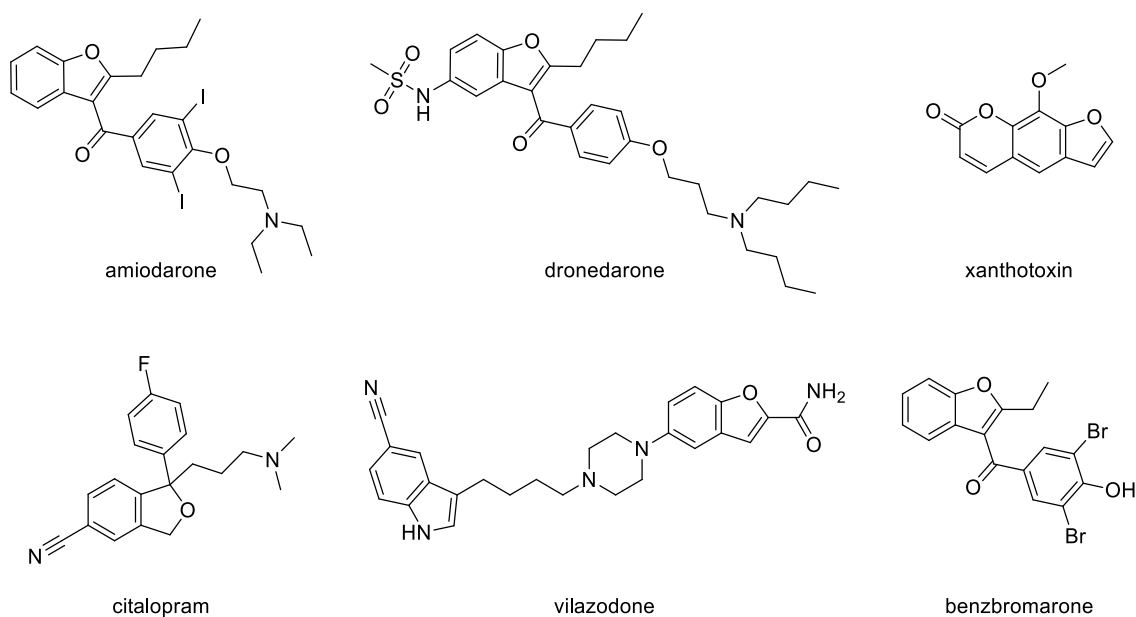
1.3.2 Benzo[*b*]furánok

A benzo[*b*]furán egy kondenzált gyűrűs vegyület, mely benzol- és furángyűrűből épül fel (**1.11. ábra**). Legismertebb reakciója az elektrofil szubsztitúció, melyben a 2-es és 3-as pozíciók csak kissé reakcióképesebbek, mint a benzolgyűrű, ha pedig szubsztituensek is jelen vannak, akkor a várható termék szerkezetét kifejezetten nehéz megjósolni [70].



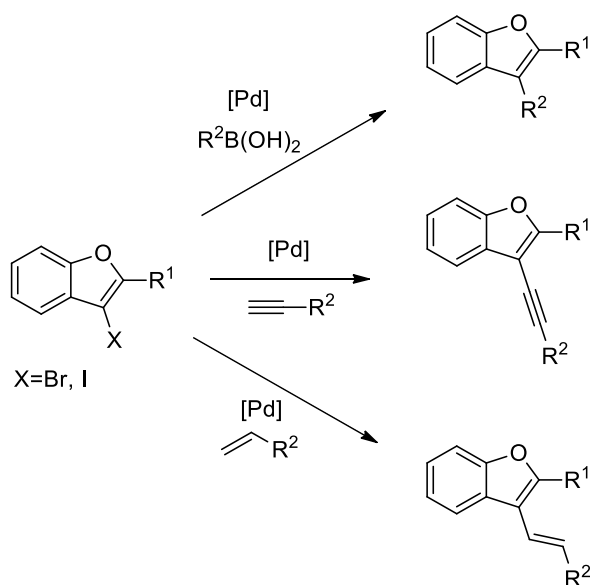
1.11. ábra: Benzo[*b*]furan alapváz

Ez a váz számos természetben is megtalálható molekula alkotóeleme [110–112]: a psoralen például egy furanokumarin, mely a közönséges fűgében és a citrusfélékben is előfordul [113,114]. Ezen szerkezeti elemmel rendelkező vegyületek szerteágazó biológiai hatásuk miatt gyógyszermolekulák alapját is képezik [115,116], találunk köztük példát antioxidáns [110], antibakteriális [117,118], antidepresszáns [119], tumorelles [120], vírusellenes [121] vagy gyulladáscsökkentő [122] hatással bírókra, de az Alzheimer-kór kezelésével kapcsolatban is tanulmányozzák őket [123,124]. Néhány példa benzofuran heterociklust tartalmazó jelenleg is alkalmazásban lévő gyógyszerekre (**1.12. ábra**): a szívritmuszavar kezelésére szolgáló amiodarone és dronedarone [125], a bőrbetegségekre alkalmazható xanthotoxin [126,127], vagy az antidepresszáns citalopram [128] és vilazodone [129]. A 2,3-diszubsztituált benzofuránszármazékok farmakológiai jelentősége szintén kiemelkedő (**1.12. ábra**). Ilyen vegyület a korábban említett amiodarone, de a köszvény ellen hatásos benzbromarone is [130], így a hasonló szerkezetek vizsgálatának nagy figyelmet szentelnek a kutatók [131].



1.12. ábra: Példák benzofuránvázas gyógyszerkémiaailag jelentős vegyületekre

Számos publikáció foglalkozik benzofuránok előállításai módszereivel, ahol a gyűrűzárás során a kiinduló szerkezetek körültekintő megválasztása egyben lehetőséget ad különböző funkciós csoportok bevitelére is [132]. Intramolekuláris ciklizációk sora áll rendelkezésre, melyek kiindulhatnak akár 2-ariloxialdehidekből, ketonokból [70], de gyakran alkalmaznak *orto*-helyzetben szubsztituált aromás vegyületeket is [133,134]. Az intermolekuláris gyűrűzárások során például *orto*-halofenolok alkinekkel [135] vagy allénekkal [136] reagáltathatók. Néhány frissebb kutatás bemutatja, hogy *orto*-kinonmetilidekből tandem reakcióban [137], valamint *orto*-alkenilfenolok és aldehidek fémmentes reakciójában [138] is nyerhető az oxigéntartalmú heterociklus. A szubsztituált benzofuránok előállításának másik lehetősége, ha az alapvázat alakítjuk tovább. Ennek kiváló kiindulópontjai a halogéntartalmú származékok, melyek felhasználhatók fémkatalizált reakciókban. A 3-bróm-, vagy 3-jódbenzofuránok Suzuki-reakcióban aril- [138–140], Sonogashira-kapcsolásban alkinil- [141–143], Heck-reakcióban alkenilbenzofuránokká [142] alakíthatók (1.13. ábra).



1.13. ábra: Példák benzofuránok palládiumkatalizált továbbalakítására

1.3.3 Benzofuránvázis hibrid molekulák

Néhány érdekes benzofuránvázat is tartalmazó példával találkozhatunk az úgynevezett hibrid – azaz több gyógyszerkémiailag jelentős építőelemből álló – molekulák között. A kutatók a heterociklusos vázakat előszeretettel kombinálják egymással, vagy akár fémorganikus vegyületekkel is annak érdekében, hogy a biológiai hatást befolyásolják, erősítsék [144].

A ciszplatin rákterápiás sikere óta az átmenetifémet tartalmazó vegyületek a gyógyszerkémiai teret hódították, így előnyös tulajdonságai miatt nem csoda, hogy a ferrocén is nagyobb figyelmet kapott. A nem toxikus, stabil, szerves oldószerekben is jól oldódó metallocén, mely jól vizsgálható redox tulajdonságokkal bír, bizonyította farmakológiai jelentőségét kemoterápiás (ferrocifen) és maláriaellenes (ferroquine) szerek építőelemeként [145,146]. Ezenfelül egyes ferrocenil-származékok változatos – például antibakteriális, gyulladáscsökkentő, tuberkulózis ellenes, gombaölő, illetve DNS-hasító – hatást mutattak [147,148]. Ferrocéntartalmú benzofuránszármazékok előállításával Torres és csoportja [149], valamint Zhuoma és társai [150] is foglalkoztak, de azok biológiai hatását nem vizsgálták. Zhao publikációjában arról számolt be, hogy az aianthoidol – egy benzofuránvázis vegyület – ferrocénnel való kapcsolása felerősítette a molekula antioxidáns tulajdonságát, ezáltal jobban védve a DNS-t a szabadgyökök okozta oxidációtól [151]. A ferrocén mellett kiemelkedő szerepe van a benzofurán építőelemnek is, melyre bizonyítékot szolgáltatott a ferrocenil-kalkonok és -auronok antibakteriális hatásvizsgálata. Előbbiek ugyanis nem fejtettek ki baktériumölő hatást a benzofuránvázis analagonjaikkal ellentétben [152].

Az 1,2,3-triazolgyűrű nem csupán egyszerű kialakítása miatt kedvelt építőelem hibrid molekulák szintézise során, változatos biológiai hatása szintén figyelemreméltó. Szerkezete hidrogénkötések, valamint dipól-dipól kölcsönhatások kialakításának lehetőségét nyújtja, ezáltal jelentős biológiai potenciál rejlik benne [153,154]. A másodlagos kölcsönhatások révén könnyen kötődhet például receptorokhoz vagy enzimekhez [155]. Az 1,2,3-triazolvázis tartalmazó származékok között előfordulnak antimikrobiális [156], vírus- [157], gomba- [158], HIV- [159] és maláriaellenes [160], illetve gyulladáscsökkentő [161] hatással rendelkezők is. Az Alzheimer-kór kezelésével kapcsolatban szintén több, ezen struktúrával rendelkező, ígéretes jelöltet tartanak számon [162]. Egy – az immunrendszer működésében kritikus szerepet játszó fehérjekomplexszel foglalkozó – friss kutatás pedig arról számolt be, hogy nemcsak terápiás szerként, de a diagnosztikában is jelentős szerepük van [163]. Az 1,2,3-triazolgyűrűt és benzofuránvázis is tartalmazó vegyületeknek pedig gombaölő [164], antimikrobiális [165], enzim inhibitor [166] vagy tubulin polimerizáció gátló [167] hatását mutatták ki.

2 KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

Ezen fejezetben először a heterogén palládiumkatalizátorok előállításával, tesztelésével kapcsolatos kutatómunkám eredményeit mutatom be. Ezt követően áttérek azoknak a kísérleteknek az ismertetésére, melyek során az optimálisnak talált katalizátor alkalmazhatóságát: aktivitását, újrafelhasználhatóságát és a fémlomosódást vizsgáltam különféle palládiumkatalizált reakciókban (aminokarbonilezés, Suzuki- és Sonogashira-kapcsolás). Beszámolok biológiailag jelentős heterociklusok (imidazopiridin, benzofurán) előállításáról és funkciós csoportjaik kialakításáról, természetesen a heterogén katalizátor felhasználására helyezve a hangsúlyt.

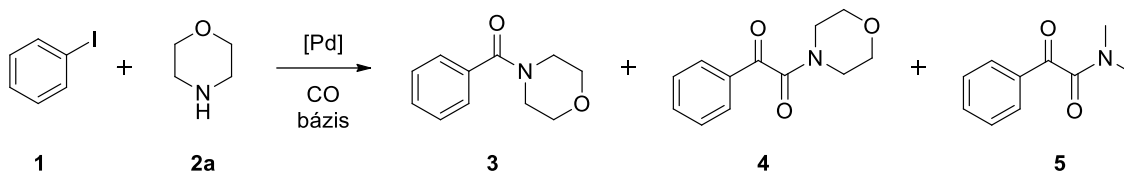
2.1 Heterogén palládiumkatalizátorok előállítása és összehasonlítása

A kutatócsoportban korábban több ionfolyadékkal módosított felületű szilikagél hordozóhoz rögzített palládiumkatalizátort – ún. SILP-katalizátorokat – állítottak elő és vizsgáltak aminokarbonilezési reakciókban. Kezdeti munkám során célom az volt, hogy a heterogén katalizátorokkal kapcsolatos kutatásokba bekapcsolódva hozzájáruljak a legígéretesebb katalizátor kiválasztásához, mely maximális átalakulás mellett szelektíven a kívánt termékhez vezet, több kísérletben újra és újra felhasználható, miközben a rögzített fém lemosódása minimális, fémszennyeződés mentes terméket biztosítva. A kutatócsoport korábbi tevékenységét alapul véve egyes katalizátorokat újra előállítottam egységesítve szintézisük, illetve alkalmazásuk körülményeit annak érdekében, hogy összehasonlítható eredményeket nyerjek, majd ezeket értékelve kiválaszthassam a legígéretesebb katalizátort, melyet a későbbiekben felhasználhatok.

Munkám során szilikagélalapú katalizátorokat készítettem, melyek felületét ionfolyadékokkal módosítottam. Utóbbi alkotóelemek jelentősége, hogy nagy szerepet játszanak a később rögzített palládium részecskék megkötésében és stabilizálásában. A rögzítési módokat tekintve mind a felületen adszorbeált, mind pedig a kovalensen kötött ionfolyadék alkalmazásának lehetőségét vizsgáltam.

A katalizátorok aktivitásának összehasonlításához modellreakcióként jódbenzol (**1**) és morfolin (**2a**) aminokarbonilezési reakcióját választottam (**2.1. ábra**), mely a kutatócsoportban alaposan tanulmányozott reakció: két fő terméke az amid- (**3**) és a ketoamid-típusú (**4**) vegyület, de előfordulhat különböző melléktermékek keletkezése is [168–170]. Ilyen melléktermék például az **5** ketoamid. Ez a vegyület az

aminokarbonilezés esetén jól bevált oldószer, a DMF bomlásával kialakuló dimetil-amin mint nukleofil reagens reakciójában képződik. Az elegyket gázkromatográfiásan vizsgáltam az átalakulás és a szelektivitás meghatározásának érdekében. A reakciókörülményeket a kutatócsoport korábbi eredményeit használva választottam meg [168]. ICP-mérés segítségével határoztam meg a katalizátorok palládiumtartalmát, valamint a fémleemosódást, azaz, hogy az eredeti palládiummennyiség hány százaléka került a reakcióelegybe.

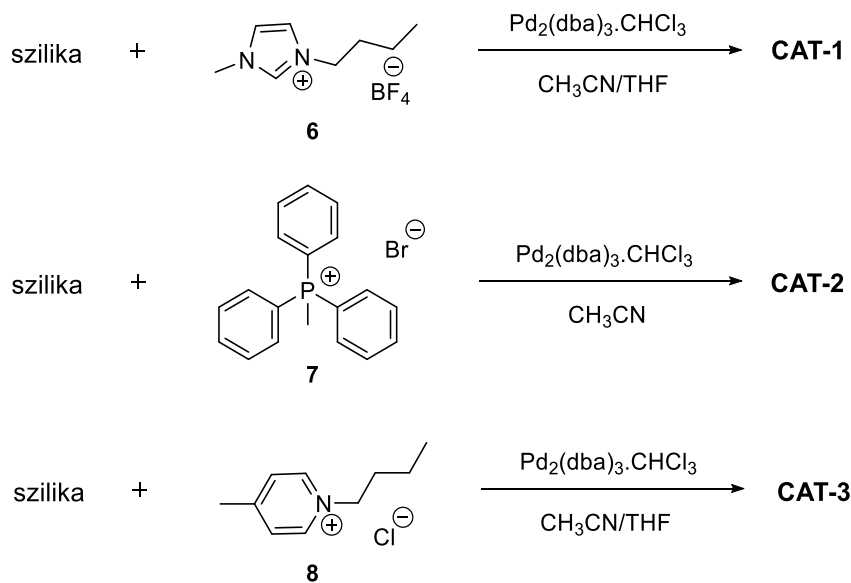


2.1. ábra: Jódbenzol (1) és morfolin (2a) aminokarbonilezési reakciója

2.1.1 Adszorbeált ionfolyadékot tartalmazó katalizátorok

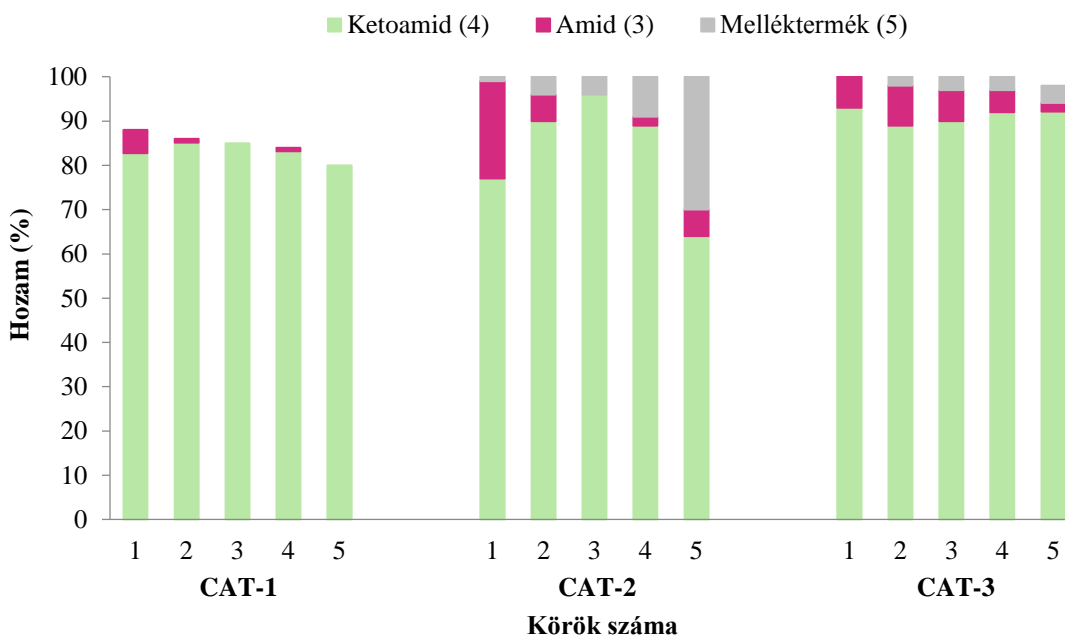
A különböző szilárd hordozóhoz rögzített palládiumkatalizátorok közül elsőként három, adszorbeált ionfolyadékot tartalmazó katalizátort állítottam elő.

Ezek szintézise egyszerűnek mondható: a szilikagél felületére nedves impregnálással vittem fel az ionfolyadékokat és a palládium prekuzort, a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ -at (**2.2. ábra**). Az első két katalizátort (**CAT-1** és **CAT-2**) a kutatócsoportban már vizsgálták [171,172], így elsőként a korábbi eredményeket reprodukáltam.



2.2. ábra: CAT-1, CAT-2 és CAT-3 katalizátorok készítése

Az előállított katalizátorokat morfolin (**2a**) és jódbenzol (**1**) modellreakciójában teszteltem, a reakciókörülményeket a kutatócsoport korábbi tapasztalatai alapján választottam meg [169,171,172]. A reakcióidő eltelte után a katalizátort az elegyből kiszűrtem és friss reagensek hozzáadása után a kísérletet megismételtem. A DMF oldószer és trietil-amin bázis jelenlétében elért eredményeket az alábbi diagramon (**2.3. ábra**) foglalom össze. **CAT-1** és **CAT-2** esetében az átalakulás és a szelektivitás a korábbiakhoz hasonlóan alakult.

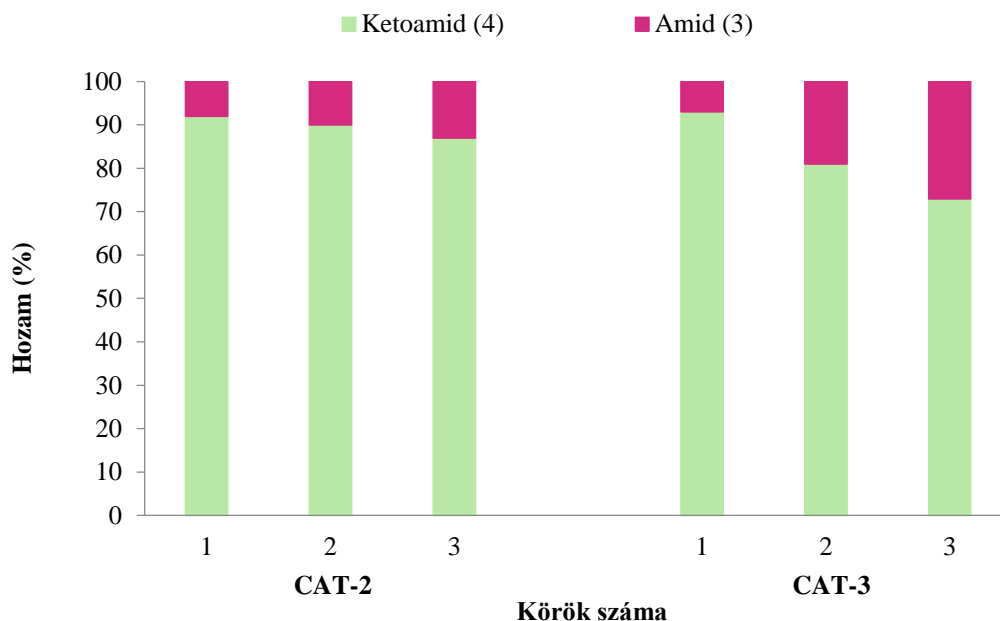


2.3. ábra: A modellreakcióban **CAT-1**, **CAT-2** és **CAT-3** katalizátorral elért eredmények (a hozamot gázkromatográfiásan határoztam meg)

(Reakciókörülmények: 0,2 mmol jódbenzol (**1**), 0,5 mmol morfolin (**2a**), 0,25 mmol trietil-amin, 1 ml DMF, katalizátor palládiumtartalma: **CAT-1**: 3,6 μ mol, **CAT-2**: 2,8 μ mol, **CAT-3**: 3,2 μ mol, 3 óra, 100 °C, 30 bar CO)

A fenti ábrán (**2.3. ábra**) feltüntetett eredmények egyértelművé teszik, hogy a **CAT-1** katalizátor aktivitása elmarad a másik kettőéhez képest. A foszfónium- (**CAT-2**) és piridiniumion-alapú (**CAT-3**) katalizátorok ugyanis a jódbenzol (**1**) teljes átalakulását eredményezték öt körön keresztül. Mindhárom katalizátor alkalmazása során a ketoamid (**4**) volt a fő termék, de a szelektivitásban jelentős különbségek adódtak. A **CAT-2** katalizátor jelenlétében a DMF bomlása következtében keletkező melléktermék (**5**) aránya folyamatosan nőtt az elegyben a visszaforgatás során. Az eredmények azt mutatták tehát, hogy a kiváló aktivitást és a jó szelektivitást együttesen a **CAT-3** katalizátor biztosítja.

A két aktívabbnak bizonyuló katalizátort, **CAT-2**-t és **CAT-3**-at teszteltem egy további oldószer/bázis rendszerben is: toluolban DBU jelenlétében hajtottam végre az aminokarbonilezést (**2.4. ábra**). Ekkor annak érdekében, hogy az eredmények jobban összehasonlíthatóak legyenek, az aminokarbonilezés reakciókörülményeit egységesítettem: 1,6 mol% katalizátort alkalmaztam. Ezen rendszer alkalmazásával egyértelműen elkerülhető az **5** melléktermék képződése, továbbá az apoláris oldószer jelenlétében az ionfolyadék leoldódása is kevésbé valószínű.



2.4. ábra: A modellreakcióban elért eredmények **CAT-2** és **CAT-3** katalizátort, valamint toluol/DBU rendszert alkalmazva (a hozamot gázkromatográfiásan határoztam meg) (Reakciókörülmények: 0,2 mmol jódbenzol (**1**), 0,5 mmol morfolin (**2a**), 0,25 mmol DBU, 1 ml toluol, katalizátor palládiumtartalma: 3,2 μ mol, 3 óra, 100 °C, 30 bar CO)

A kedvezményezett termék az új oldószer/bázis rendszerben is a ketoamid (**4**) volt, a katalizátorok aktivitása továbbra is kiemelkedő maradt. Említésre méltó viszont, hogy a visszaforgatás során a szelektivitás romlott, kiváltképp a **CAT-3** katalizátor esetén.

A heterogén katalizátorok stabilitásának meghatározó eleme, hogy a rögzített fém milyen mértékben mosódik le a felületről alkalmazás közben. Ennek okán munkám során elengedhetetlennek tartottam a palládiumleemosódás meghatározását. A palládium veszteséget ICP-méréssel határoztam meg a **CAT-3** katalizátor jelenlétében kivitelezett reakciókban (**2.1 táblázat**).

2.1. táblázat: Palládiumleemosódás mértéke különböző oldószer/bázis kombinációk és reakcióidők esetén

Sorszám	Oldószer	Bázis	Konverzió [%]	Reakcióidő [h]	Pd-leemosódás [%]
1	DMF	Et ₃ N	21	0,5	6,4
2	DMF	Et ₃ N	98	1	11,7
3	DMF	Et ₃ N	100	3	8,8
4	DMF	Et ₃ N	100	3 (2. kör)	10,4
5	DMF	Et ₃ N	100	3 (3. kör)	3,2
6	DMF	Et ₃ N	100	3 (4. kör)	<2
7	Toluol	DBU	100	3	<1

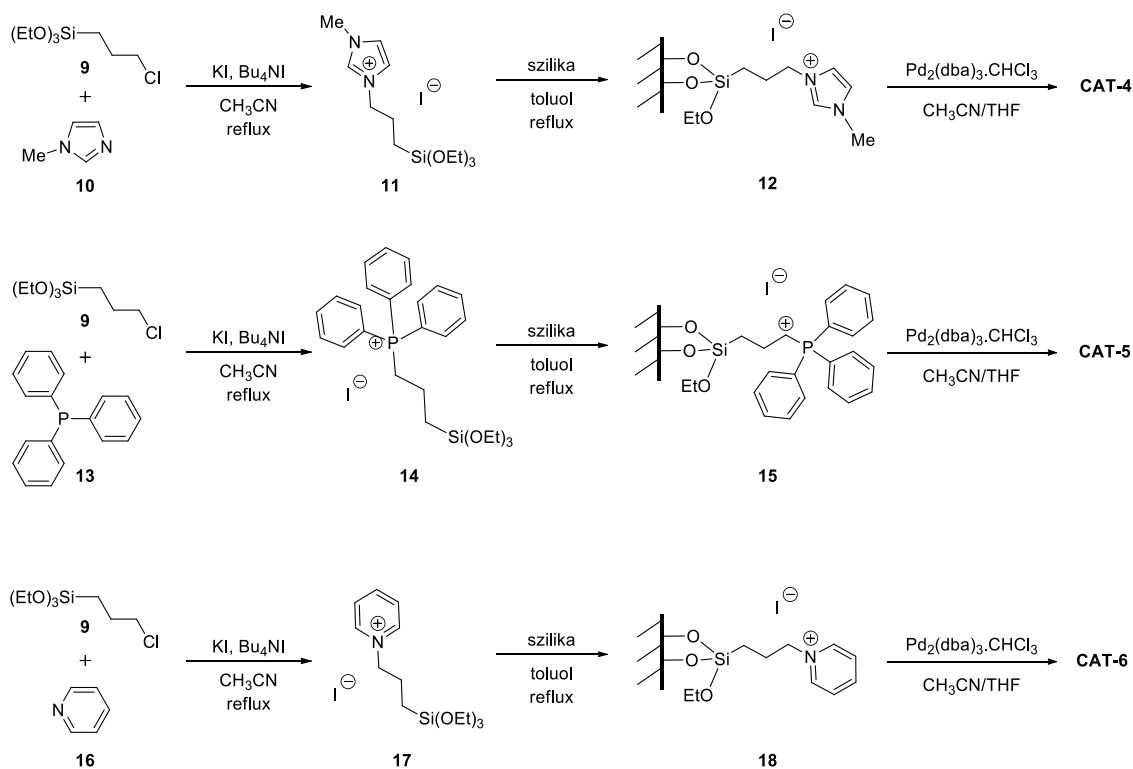
^aReakciókörülmények: 0,2 mmol jódbenzol (**1**), 0,5 mmol morfolin (**2a**), 0,25 mmol bázis, 1 ml oldószer, katalizátor palládiumtartalma: 3,2 μmol, 100 °C, 30 bar CO

Az eredmények több fontos dologra világítanak rá. Toluol/DBU rendszert alkalmazva a lemosódás jelentősen alacsonyabb, de mérhető (**2.1. táblázat, 7. sor**). Ezzel szemben a palládiumveszteség DMF/trietil-amin rendszerben az első három körben kifejezetten magas, ami további vizsgálatok szükségességét indokolta (**2.1. táblázat, 3, 4, 5. sor**). A reakcióelegy ¹H-NMR-spektruma azt támasztotta alá, hogy a rögzített ionfolyadék nagy része az első körökben leoldódik a felületről. Az így keletkező ionfolyadék/szerves oldószer keverék pedig vélhetően jelentősen jobb oldódást biztosít a palládiumkomplexek és nanoreszecskek számára. (Meg kell jegyezni azonban, hogy az ionfolyadék jelenléte a heterogén katalizátor kialakításakor döntő jelentőségű. Korábbi kísérletek igazolták, hogy annak hiányában csak kis stabilitású katalizátor állítható elő [173].) A nagy fémlomosódás magyarázatával kapcsolatos gondolatmenetet alátámasztja, hogy a toluolos reakcióelegy ¹H-NMR-spektrumában az ionfolyadék jelei nem detektálhatók. Mindezen felül érdemes megfigyelni a különböző reakcióidőkhöz kapcsolódó lemosódás értékeket is: az első egy órában a lemosódás nő, majd a teljes konverzió elérését követően csökken (**2.1. táblázat, 1, 2, 3. sor**). Ez azon feltételezésnek alátámasztója lehet, miszerint a palládium (vagy legalább egy része) a reakció lejátszódását követően visszaválk a hordozó felületére [174]. Ennek biztosítására érdemes hosszabb reakcióidőt választani.

Összességében elmondható tehát, hogy az adszorbeált ionfolyadékot tartalmazó katalizátorok közül az imidazoliumionokat tartalmazó (**CAT-1**) teljesített a leggyengébben, a foszfónium- (**CAT-2**), illetve piridiniumionokat (**CAT-3**) tartalmazó katalizátorok aktivitása kiemelkedő volt. A katalizátorokat több körben újra lehetett használni, de a szelektivitást jelentősen befolyásolta a visszaforgatás és a reakciókörülmények változtatása. A legígéretesebbnek tűnő DMF/trietil-amin rendszerben – melyben a 90% körüli szelektivitás öt körön keresztül tartósan biztosítható volt – az ionfolyadék leoldódása miatt bekövetkező palládiumleemosódás jelentette a legnagyobb problémát. Mindebből kifolyólag hasonló SILP-katalizátorok vizsgálatával folytattam a munkát, arra törekedve, hogy kiküszöböljem az ionfolyadék leoldódását.

2.1.2 Kovalensen kötött ionfolyadékot tartalmazó katalizátorok

A hordozó és az ionfolyadék szorosabb kapcsolásának érdekében az ionfolyadékokat úgy módosítottam, hogy a szilikagél felületén lévő hidroxilcsoportokkal kovalens kötés kialakítására legyenek képesek.

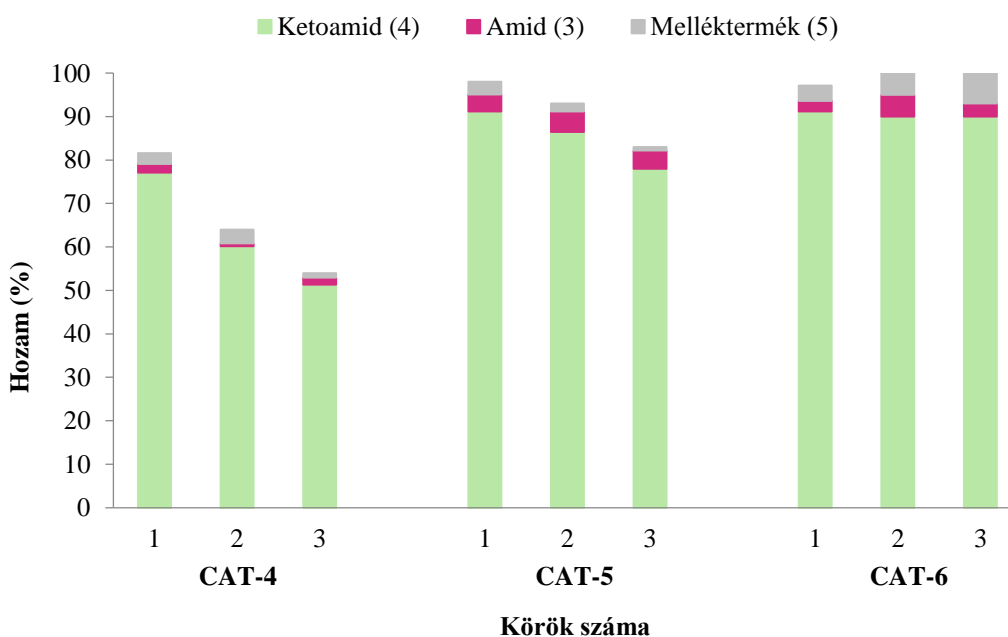


2.5. ábra: CAT-4, CAT-5 és CAT-6 katalizátorok előállítása

(3-Klórpropil)trietoxiszilánnal (**9**) reagáltatva a megfelelő vegyületeket (1-metilimidazolt (**10**), trifenilfoszfint (**13**) és piridint (**16**)) az előzőekhez hasonló szerkezetű, de 3-

trietoxipropil-csoporttal helyettesített ionfolyadékokat nyertem. Ezen funkció etoxicsoportjai és a felületi OH-csoportok között lejátszódó kondenzációs reakció biztosította a kovalens kötés létrejöttét. Az így kialakított SILP felületére vittem fel a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ -at, ezzel nyerve a katalizátorokat, melyeket a fenti ábrán (**2.5. ábra**) foglalok össze.

Az előzőekhez hasonlóan az első két – imidazolium-, valamint foszfóniumionokat tartalmazó – katalizátort (**CAT-4** és **CAT-5**) a kutatócsoportban korábban már vizsgálták, de a szintézisük körülményei, valamint a tesztelésük során alkalmazott reakciókörülmények eltértek. Ezek egységesítését követően nyertem összehasonlítható eredményeket. A kovalensen kötött ionfolyadékokat tartalmazó katalizátorok tesztelése során kapott eredményeket a **2.6. ábra** szemlélteti, melyek a korábbiakhoz hasonló tendenciát mutattak.



2.6. ábra: A modellreakcióban **CAT-4**, **CAT-5** és **CAT-6** katalizátorral elért eredmények (a hozamot gázkromatográfiásan határoztam meg)

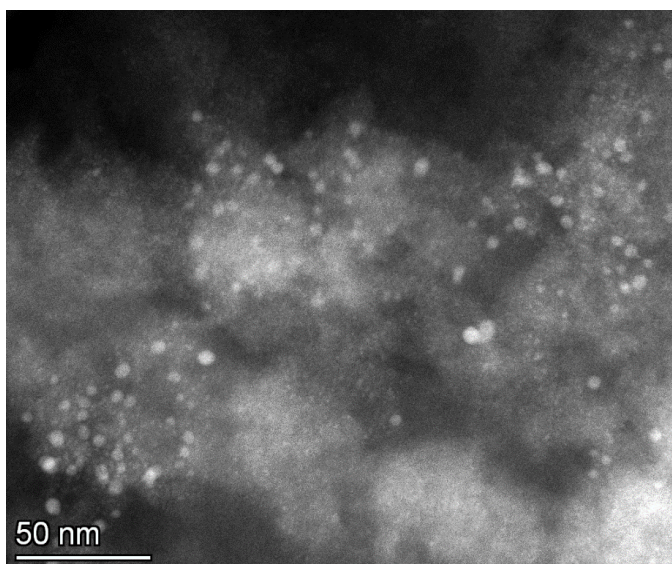
(Reakciókörülmények: 0,2 mmol jódbenzol (**1**), 0,5 mmol morfolin (**2a**), 0,25 mmol trietil-amin, 1 ml DMF, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μmol , 3 óra, 100 °C, 30 bar CO)

Az imidazoliumalapú katalizátor (**CAT-4**) aktivitása gyengébb volt a másik kettőénél, és a visszaforgatás során csökkent. Bár kevésbé jelentősen, de a foszfóniumionokat tartalmazó katalizátor (**CAT-5**) esetében is csökkent a három óra alatt elérhető konverzió az egymást követő körökben. A piridiniumalapú katalizátor (**CAT-6**) ezekkel ellentétben

mindhárom körben közel teljes átalakulást biztosított, ezen felül kitűnő szelektivitással biztosította a ketoamidot (**4**).

A biztató eredmények tükrében **CAT-6** alkalmazása során a palládiumleemosódást is meghatároztam, mely az első körben az eredeti mennyiség 0,2%-ának adódott, majd a további körökben az ICP-készülék kimutatási határa alá csökkent (ez 0,13% alatti lemosódást jelent).

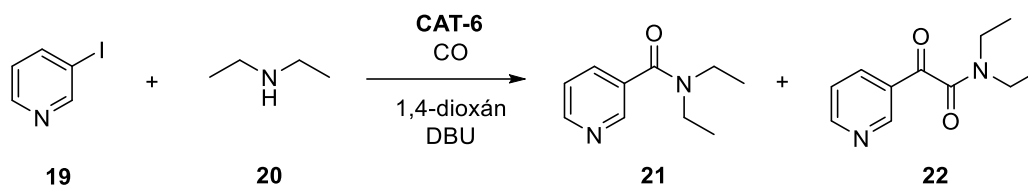
Összességében tehát az előállított és tesztelt katalizátorok közül kiemelkedett a kovalensen kötött piridiniumion-alapú ionfolyadékot tartalmazó heterogén katalizátor (**CAT-6**), mely a célkitűzéseknek megfelelően kiváló aktivitást, szelektivitást és rendkívül alacsony palládiumleemosódást biztosított. Ezen katalizátorról pásztázó transzmissziós elektronmikroszkópos felvétel is készült, melyen látható, hogy az 1-5 nm-es palládium részecskék egyenletesen oszlanak el a hordozó felületén (**2.7. ábra**).



2.7. ábra: **CAT-6** katalizátorról felvett pásztázó transzmissziós elektronmikroszkópos kép

A kutatócsoport ezt követően feltérképezte a nyomás, hőmérséklet, oldószeres és bázisok hatását, valamint változatos szerkezetű származékok előállítását valósította meg, különféle jódbenzolszármazékokat és alifás, illetve aromás aminokat alkalmazva [175]. Ez előre vetítette, hogy **CAT-6** katalizátor jól alkalmazható a szubsztrátumok széles skáláján. Mindeközben én két farmakológiailag jelentős molekula – a nikethamide (**21**) (**2.8. ábra**), valamint a finasteride egy intermedierének (**2.10. ábra**) – előállításában teszteltem a katalizátort. (A nikethamide (**21**) egy serkentőszer, mely a központi idegrendszerre, elsősorban a légzőrendszerre hat. A finasteride egy 5 α -reduktázinhibitor,

melyet a jóindulatú prosztata megnagyobbodás kezelésére használnak. Szintézisének egy kulcsintermedierét aminokarbonilezéssel állítják elő [176].) A nikethamide (**21**) szintéziséhez felhasználtam a kutatócsoport azon tapasztalatait, miszerint a nyomáson és a hőmérsékleten kívül az oldószer, illetve a bázis megválogatása is jelentős befolyással bír a szelektivitásra. Korábbi megfigyelések szerint poláris oldószerekben, például a DMF-ben a ketoamid a fő termék, míg apoláris oldószerek (pl.: toluol, 1,4-dioxán) alkalmazása az amidképződés irányába tolja el a szelektivitást [169]. A jódbenzol-morfolin modellreakcióban amidra nézve jó szelektivitást biztosított az 1,4-dioxán/DBU rendszer 120 °C-on és 5 bar nyomáson, így a nikethamide (**21**) előállításához is ezeket a körülményeket alkalmaztam.



2.8. ábra: A nikethamide (**21**) előállítása aminokarbonilezési reakcióban

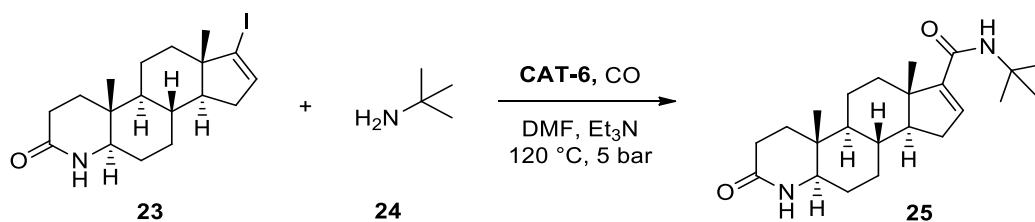


2.9. ábra: CAT-6 katalizátor visszaforgatásakor nyert eredmények nikethamide (**21**) előállításánál (a hozamot gázkromatográfiásan határoztam meg)

(Reakciókörülmények: 0,2 mmol 3-jódpiridin (**19**), 0,5 mmol *N,N*-dietil-amin (**2a**), 0,25 mmol DBU, 1 ml 1,4-dioxán, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μ mol, 3 óra, 120 °C, 5 bar CO)

A **CAT-6** katalizátor kiváló, 95% feletti szelektivitással biztosította a kívánt terméket (az *N,N*-dietil-2-oxo-2-(piridin-3-il)acetamid (**22**) elhanyagolható mennyiségben keletkezett). A katalizátor visszaforgatása során mind az öt körben 98-100% közötti átalakulást mértem, és a szelektivitás sem változott jelentős mértékben (**2.9. ábra**). A niketamide (**21**) hozama kromatográfiás elválasztást követően 84%-nak adódott.

A Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt. szabadalma szerint 5 α -reduktázinhibitor molekulák szintézise megvalósítható 17-jód-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-onból (**23**) kiindulva primer vagy szekunder amin reagensekkel, homogén palládiumkatalizátor jelenlétében, aminokarbonilezési reakcióban [176]. Munkám során ezen reakciót ismételttem meg a heterogén katalizátor alkalmazásával. Reagensként *tert*-butil-amint (**24**) alkalmaztam, így a finasteride egy intermedierét állítottam elő. A szintézist mind DBU/1,4-dioxán, mind trietil-amin/DMF rendszerben végrehajtottam. A konverzió öt körön keresztül mindkét esetben teljes volt, azonban míg az előbbi bázis/oldószer kombináció melléktermékek keletkezését eredményezte, utóbbi a kívánt amidot szelektíven, 82%-os hozammal biztosította. Ketoamid-típusú vegyület képződése egyik esetben sem volt megfigyelhető. Mindez nemcsak azt bizonyította, hogy a katalizátor akár nagyméretű, bonyolultabb szerkezetű molekulák aminokarbonilezésére is kiválóan alkalmazható, hanem azt is, hogy nem csupán aromás jódvegyületek, de akár jóddalkének is átalakíthatók a jelenlétében.



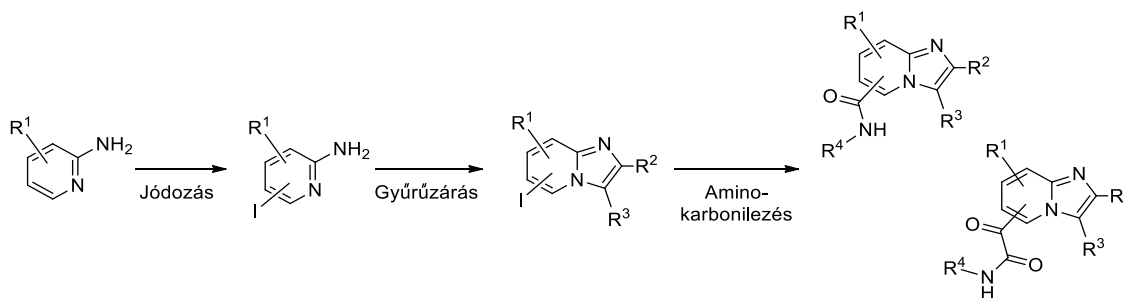
2.10. ábra: 17-(*N-*t**-butil-karbamoil)-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on (**25**) előállítása aminokarbonilezési reakcióban

(Reakciókörülmények: 0,2 mmol **23**, 0,5 mmol *tert*-butil-amin (**24**), 0,25 mmol trietil-amin, 1 ml DMF, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μ mol, 3 óra, 120 °C, 5 bar CO)

2.2 Heterogén palládiumkatalizátor alkalmazása imidazopiridin-származékok szintézisében

Az előbb bemutatott katalizátortesztek eredményei alapján egy rendkívül ígéretesnek tűnő heterogén palládiumkatalizátor már a kezemben volt. Figyelmemet ekkor a farmakológiailag jelentős heterociklusos származékok szintézise felé fordítottam, hogy feltérképezsem a **CAT-6** katalizátor alkalmazásának előnyeit és korlátait. Ebben a fejezetben az imidazo[1,2-*a*]piridin (továbbiakban: imidazopiridin) vázzal rendelkező molekulákkal kapcsolatos munkámat mutatom be.

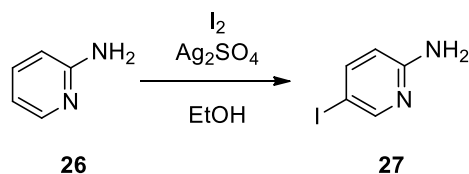
Tervem jódtartalmú imidazopiridin-származékok és a heterogén palládiumkatalizátor felhasználásával különféle amid- és ketoamid-típusú vegyületek előállítása volt. Ennek megvalósításához egy háromlépéses reakcióutat terveztem, mely során a jódszubsztituens beépítését követően 2-aminopiridin-származékokból alakítom ki az imidazopiridin alapvázat, majd utolsó lépésként aminokarbonilezéssel alakítom tovább a heterociklusos gyűrűt (**2.11. ábra**).



2.11. ábra: Szintézisterv imidazopiridin-vázás amidok és ketoamidok előállítására

2.2.1 Jódtartalmú imidazopiridin-vázás vegyületek előállítása

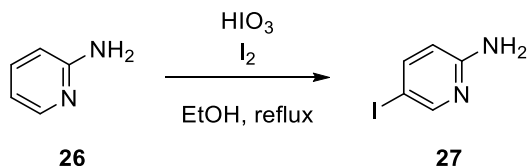
A tervezett reakcióutat a 2-aminopiridin-származékok jódozásával kezdtem meg. Aromás vegyületek jódozására számos módszer létezik, ezek közül néhányat magam is teszteltem. Első esetben Sy eljárását vizsgáltam, annak tudatában, hogy piridinszármazékok átalakítására nem tér ki, ám anilin esetén – ugyan csak közepes hozammal, de végbement a reakció [177]. A halogénezés katalizátoraként ezüst-szulfátot, jódforrásként elemi jódot alkalmaztam (**2.12. ábra**).



2.12. ábra: 2-Aminopiridin (**26**) jódozása ezüst-szulfát katalizátor jelenlétében

Tapasztalataim egybeváltak a publikációban közölt eredményekkel: a 2-aminopiridin (**26**) esetén is közepes hozamot értem el (40%). A kromatográfiás tisztítást követően a termék szerkezetét NMR-spektroszkópiás méréssel azonosítottam, mely alátámasztotta, hogy a jód a várt 5-ös helyzetbe épült be.

A jobb hozamok elérése érdekében más módszereket is teszteltem. Shinde és csoportja hatékony és gyors módszert dolgozott ki jódaromások előállítására [178]. A közlemény számos aromás vegyület jódozására tér ki, melyek között a 2-aminopiridin (**26**) is szerepel (**2.13. ábra**).

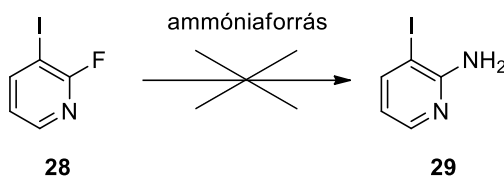


2.13. ábra: 2-Aminopiridin (**26**) jódozása jódsav és jód jelenlétében

A jódot és jódsavat alkalmazó eljárás esetemben 57%-os hozamot eredményezett, mely a cikkben szereplő 85%-nál jóval alacsonyabb. A gyengébb hozamot több tényező is indokolhatja. A GC–MS-vizsgálatok arra engedtek következtetni, hogy az elegyben a 2-amino-3,5-dijódpiridin is megjelent, melyről a cikkben nem esik szó. Emellett a publikációhoz képest kisebb mennyiségekkel dolgoztam, valamint a tisztítási módszert átkristályosításról oszlopkromatográfiára cseréltem. A közepes hozam ellenére a módszer biztosította a további reakciókhoz szükséges 2-amino-5-jódpiridint (**27**).

Érdekesnek találtam megvizsgálni, hogy a tervezett többlépcsős reakcióút során a jód helyzete milyen hatással van a gyűrűzárásra és az aminokarbonilezésre, így a 2-amino-5-jódpiridinen (**27**) kívül 2-amino-3-jódpiridint (**29**) is elő kívántam állítani. Ehhez a Li és munkatársai által fejlesztett módszerrel, egy aromás nukleofil szubsztitúciós reakcióval próbálkoztam [179]. A 2-fluor-3-jódpiridin (**28**) fluor szubsztituensét acetamidin-hidroklorid reagens segítségével, DMSO/víz elegyben, NaOH bázist alkalmazva cseréltem volna aminocsoportra (**2.14. ábra**). A publikációban leírt módszer azonban

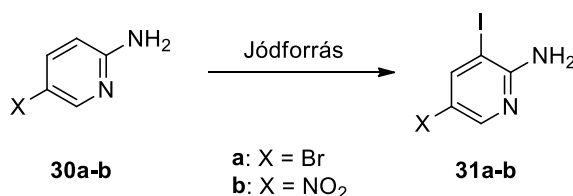
esetemben nem járt sikerrel, a GC–MS-vizsgálat szerint ugyanis aminocsoport helyett hidroxilcsoportot építettem a molekulába. Az acetamidin-hidrokloridból képződő ammónia helyett a NaOH reagált a fluorvegyülettel.



2.14. ábra: 2-Amino-3-jódpiridin (**29**) előállítása 2-fluor-3-jódpiridinből (**28**)

Ezt követően két további ammóniaforrással is teszteltem a reakciót. A GC–MS-vizsgálat ammónium-hidroxid jelenlétében, DMF oldószerben dimetilamino-csoport beépülését mutatta, míg ammónium-karbamát toluolban történő alkalmazásakor egyáltalán nem tapasztaltam termékképződést. Végül úgy döntöttünk, hogy a 2-amino-3-jódpiridint (**29**) kereskedelmi forgalomból szerezzük be.

Ugyan a 2-amino-3-jódpiridin (**29**) előállítása nehézségekbe ütközött, mindazonáltal új ötletek keresésére is ösztönzött. Az új elképzelésem az volt, hogy ha a 2-aminopiridin az 5-ös helyzetben már tartalmaz valamilyen szubsztituenst, akkor a jódozási reakcióban a 3-as pozíció válik kedvezményezetté. Tehát a következőkben a 2-amino-5-bróm- (**30a**) és 2-amino-5-nitropiridin (**30b**) jódozását végeztem el (**2.15. ábra**).

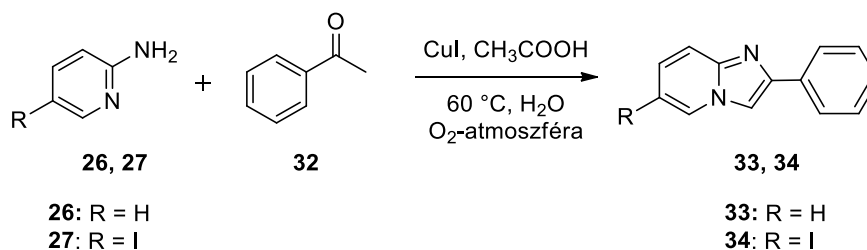


2.15. ábra: 2-Amino-5-bróm- (**30a**) és 2-amino-5-nitropiridin (**30b**) jódozási reakciója

Mindkét molekula esetében egy, az irodalomban ismert eljárást hajtottam végre. A Leboho és munkatársai által leírt módszer szerint jódot és jódsavat használtam kénsav, ecetsav és víz elegyében [180]. A reakciók kiváló eredménnyel szolgáltak, a 2-amino-5-bróm-3-jódpiridint (**31a**) 79%-os hozammal, a 2-amino-3-jód-5-nitropiridint (**31b**) 90%-os hozammal izoláltam. Rövid kitérőként megemlíteném, hogy – mivel ezen jódozási módszer ígéretesnek tűnt – teszteltem 2-amino-5-jódpiridin (**27**) előállítása során is, ám a korábbiakhoz képest gyengébb, 41%-os hozamot értem el.

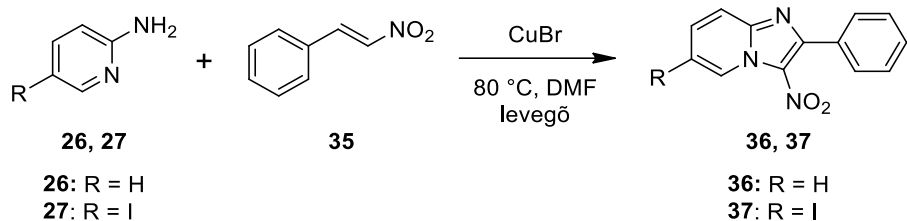
A különféle jódtartalmú aminopiridin-származékok szintézisét követően megkezdtem az imidazopiridin-gyűrű kialakítását, amihez több irodalmi példát vettem alapul. A kiválasztott publikációk által optimálisnak ítélt körülményeket eleinte 2-aminopiridin (**26**) gyűrűzárási reakciójában teszteltem. Ezen vizsgálatok esetén GC és GC–MS méréseket végeztem a termék azonosítása és a konverzió megállapítása érdekében, de a termékeket nem izoláltam. A következőkben ugyanezen módszereket 2-amino-5-jódpiridinből (**27**) kiindulva is teszteltem. Az eredmények alapján megállapítottam, hogy míg a 2-aminopiridin (**26**) gyűrűzárási reakciója egyszerűen megvalósítható, addig az 5-ös helyzetben jódszubsztituenszt tartalmazó analogonjáié komoly kihívást jelent.

Eleinte a különféle fémkatalizált gyűrűzárási reakciók közül főként a rézkatalizált folyamatok tesztelésével foglalkoztam. Mohan és munkatársai réz(I)-jodid katalizátor jelenlétében oxidatív kapcsolással alakítottak ki imidazopiridin-gyűrűt [91]. A 2-aminopiridin-származékok és ketonok reakciójához vizes közeget, oxigén atmoszférát és különféle adalékokat alkalmaztak. Egyszerű 2-aminopiridinnel (**26**), acetofenonnal (**32**) és ecetsavadalékkal tesztelve ezen körülményeket 100% konverziót értem el, ugyanakkor a 2-amino-5-jódpiridinből (**27**) kiindulva nem tapasztaltam termékképződést (**34**) (**2.16. ábra**). (A publikáció nem említett példát olyan származékra, mely közvetlenül az imidazopiridin-gyűrűhöz kapcsolódó halogén szubsztituenszt tartalmaz).



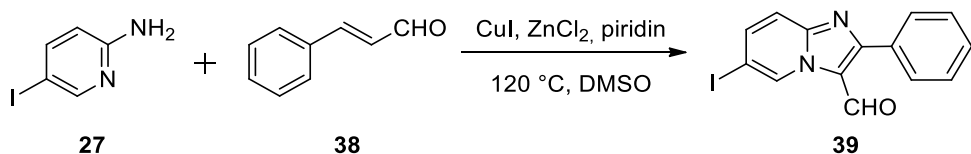
2.16. ábra: Imidazopiridin-gyűrű kialakítása (Mohan és munkatársai publikációja alapján [91])

A következő teszt Yan munkája alapján szintén réz(I)-katalizátort tartalmazott, levegőn, DMF-ben játszódott le a gyűrűzárási reakció az aminopiridin és a nitroolefin között [92]. A tapasztalatok egyeztek a korábbival: jódszubsztituens hiányában (**26**, **36**) kiváló konverziót értem el, annak jelenlétében (**27**, **37**) azonban mindössze 10% kívánt termék keletkezett (**2.17. ábra**).



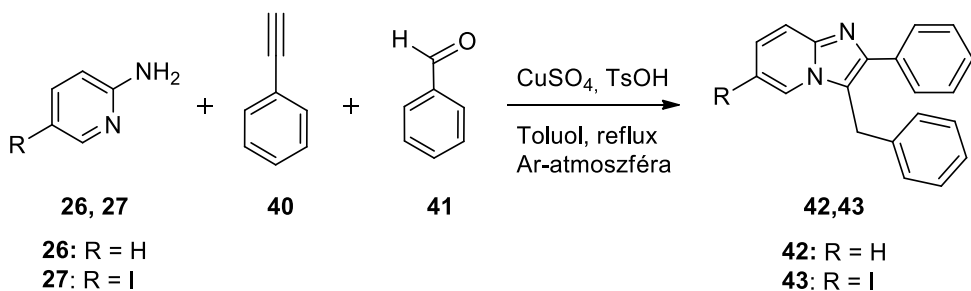
2.17. ábra: Imidazopiridin-gyűrű kialakítása (Yan és munkatársai publikációja alapján [92])

Zhai és munkatársai formilcsoportot tartalmazó imidazopiridineket állítottak elő réz(I)-jodid, cink-klorid és piridin jelenlétében. A módszer ígéretesnek látszott, ugyanis a publikáció szerzői megállapították, hogy az elektronszívó csoportot tartalmazó aminopiridin-származékok reaktívabbak ezen reakcióban [93]. Ennek tudatában a gyűrűzárást egyszerre a 2-amino-5-jódpiridinből (**27**) kiindulva teszteltem (**2.18. ábra**). A reakcióelegy 65%-ban tartalmazta a kívánt terméket (**39**), az oszlopkromatográfias tisztítás során azonban nem sikerült tisztán kinyerni azt. A tisztítási nehézségeket, továbbá a nehezen elpárologtatható oldószert és a 120 °C-os hőmérséklet szükségességét figyelembe véve a módszert elvettem.



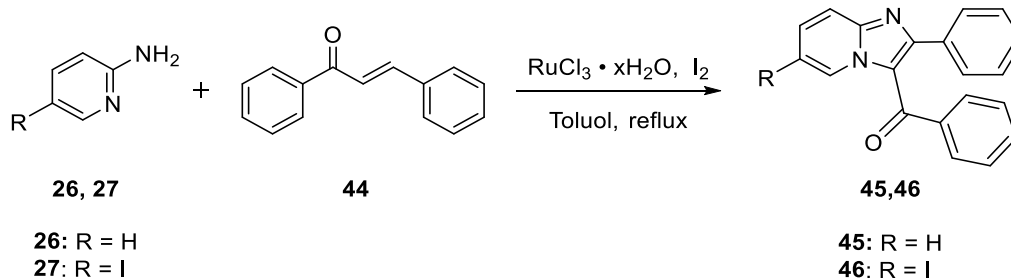
2.18. ábra: Imidazopiridin-gyűrű kialakítása (Zhai és munkatársai publikációja alapján [93])

A továbbiakban egy háromkomponensű, rézkatalizált reakciót teszteltem Liu munkáját alapul véve (**2.19. ábra**) [96]. Mind a 2-aminopiridint (**26**), mind a 2-amino-5-jódpiridint (**27**) fenilacetilénnel (**40**) és benzaldehyddel (**41**) reagáltatva a piridinszármazék teljes konverzióját tapasztaltam, azonban utóbbi esetben több melléktermék képződését is megfigyeltem. A jódtartalmú származék (**43**) tisztítása során 30%-os hozamot értem el, mely a korábbiakhoz képest ugyan pozitív eredmény, ám mégis alacsonynak mondható.



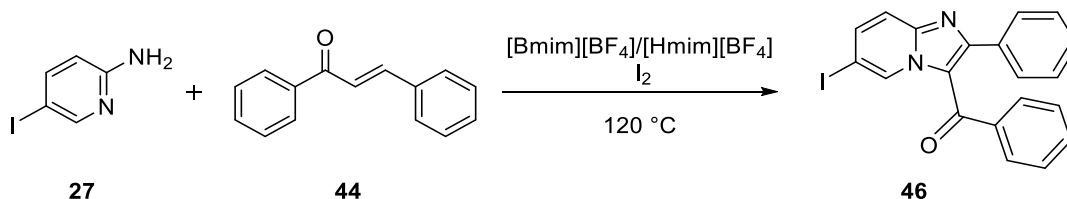
2.19. ábra: Imidazopiridin-gyűrű kialakítása (Liu és munkatársai publikációja alapján [96])

Egy ruténium(II)-klorid/jód katalizátorrendszert szintén teszteltem, Ramya és munkatársai eredményeit felhasználva (**2.20. ábra**) [99]. Az egyszerű tesztreakció korábbiakkal egyezően teljes átalakulást eredményezett. A publikációban a 2-amino-5-brómpiridin (**30a**) esetén leírt jó hozam ismeretében hajtottam végre a gyűrűzárást 2-amino-5-jódpiridinnel (**27**). Az átalakulás itt nem volt teljes, több melléktermék keletkezett, ezenfelül a tisztítás mindössze 8% hozammal szolgáltatva a kívánt terméket (**46**).



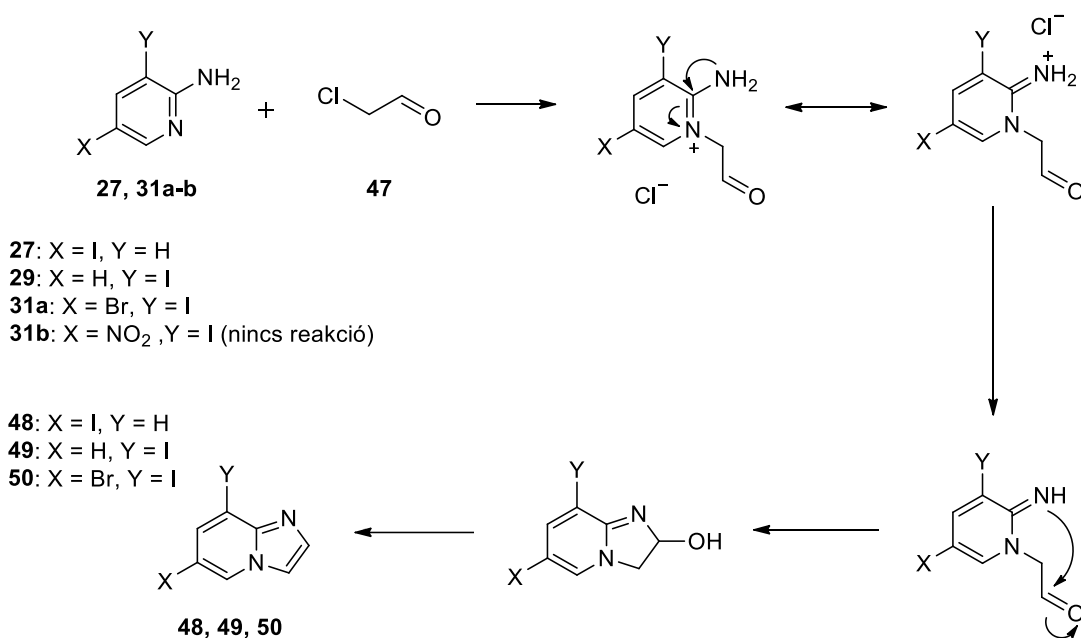
2.20. ábra: Imidazopyridin-gyűrű kialakítása (Ramya és munkatársai publikációja alapján [99])

A ruténium(II)-klorid a publikációban javasolt mechanizmus szerint Lewis-savként viselkedik, így aktiválja a kalkont (**44**). Ezen megfontolást, valamint a kutatócsoport ionfolyadékokkal kapcsolatos tapasztalatait alapul véve a fémkatalizátort enyhén savas ionfolyadékokra cseréltem, mely mind a katalizátor, mind pedig az oldószer szerepét volt hivatott betölteni. A választásom a [Bmim][BF₄] és [Hmim][BF₄] ionfolyadékokra esett, melyeket külön-külön, valamint elegyként is teszteltem a 2-amino-5-jódpiridin (**27**) gyűrűzárási reakciójában, a korábbiak alapján jódot is adva az elegyekhez (**2.21. ábra**). (A szükséges [Hmim][BF₄]-et magam állítottam elő.) A gázkromatográfiás vizsgálatok során [Bmim][BF₄]-ben 64%, [Bmim][BF₄] és [Hmim][BF₄] elegyében 76%, [Hmim][BF₄]-ben 77% konverziót állapítottam meg. Utóbbi két esetben elvégeztem az oszlopkromatográfiás tisztítást is, mely 40-41% hozamot eredményezett. Ezen reakciókból tehát, ha nem is kiemelkedő hozammal, de sikerült használható mennyiségű imidazopyridin-származékot (**46**) kinyernem.



2.21. ábra: Imidazopyridin-gyűrű kialakítása ionfolyadék segítségével

A gyűrűzárási reakció kapcsán tapasztalt nehézségekre végül egy szabadalmi eljárás jelentett megoldást [104]. A kondenzációs reakciót 2-amino-5-jódpiridin (**27**) és klóracetaldehid (**47**) reagens jelenlétében acetonitrilben és etanolban is végrehajtottam. A reakció feltételezett mechanizmusát a **2.22. ábra** mutatja [181]. Az átalakulás a gázkromatográfiás vizsgálat szerint teljes volt mindkét esetben, azonban a hozamok között jelentős különbséget tapasztaltam: 60% volt acetonitrilt, míg 91% etanolt alkalmazva. Előbbi esetben csapadék kiválását figyeltem meg, ezáltal melléktermék képződését feltételeztem, ám ennek szerkezetét nem azonosítottam. Az etanol felhasználásával nyert kiemelkedő eredményt látva a továbbiakban ezt használtam oldószerként.



2.22. ábra: Imidazopyridin-gyűrű kialakításának mechanizmusa klóracetaldehiddel (**47**)

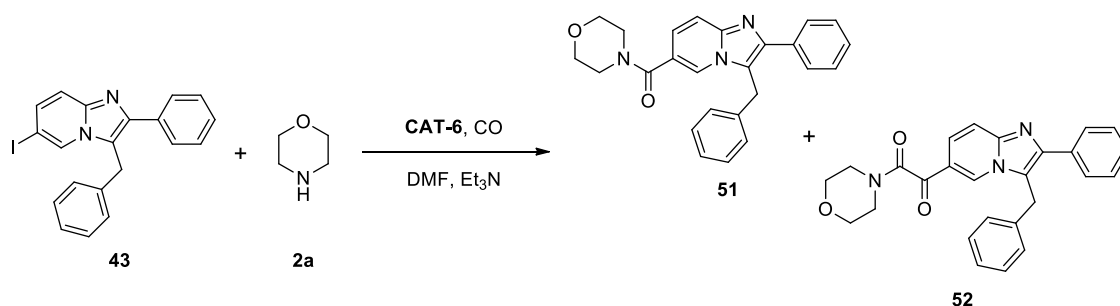
Az eljárás sikeréből kiindulva teszteltem 2-amino-3-jód- (**29**), valamint 2-amino-5-brom-3-jód- (**31a**), illetve 2-amino-3-jód-5-nitropiridin (**31b**) gyűrűzárási reakciójában is. Előbbi két esetben jó, rendre 84% és 86%-os hozammal izoláltam a megfelelő imidazopyridin-származékot (**49** és **50**), utóbbi esetben a kiindulási anyag (**31b**) rendkívül rossz oldhatósága meggátolta a termékképződést.

2.2.2 Jódtartalmú imidazopyridin-vázás vegyületek aminokarbonilezése

A kívánt jódtartalmú imidazopyridin-vázás származékok sikeres szintézisét követően tesztelni kezdtem a korábban legjobb eredményeket adó **CAT-6** katalizátor alkalmazhatóságát azok aminokarbonilezési reakcióiban. Néhány tesztreakciót

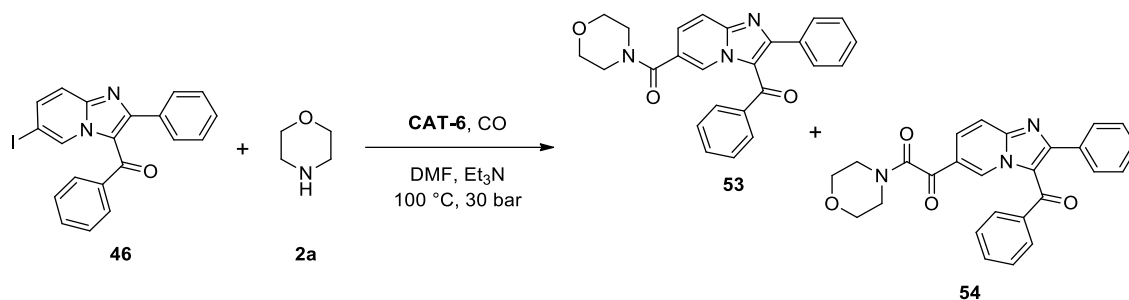
végrehajtottam a gyengébb hozammal kinyert – 3-as helyzetben is szubsztituált – imidazopiridin-származékokkal (**43** és **46**), majd áttértem a könnyebben, jobb hozammal előállítható vegyületek (**48**, **49**, **50**) átalakítására. A körülményeket a kutatócsoport tapasztalatait, illetve saját eredményeimet figyelembe véve választottam meg.

A katalizátor aktivitását és szelektivitását elsőként a 3-benzil-6-jód-2-fenylimidazopiridin (**43**) és morfolin (**2a**) reakciójában vizsgáltam (**2.23. ábra**). A jól bevált DMF/Et₃N rendszert alkalmazva összehasonlítottam, hogy a nagyobb nyomás - kisebb hőmérséklet (30 bar, 100 °C), illetve a kisebb nyomás - nagyobb hőmérséklet (5 bar, 120 °C) kombinációk milyen hatással vannak a szelektivitásra és a konverzióra. Az átalakulás mindkét esetben 100% volt, a szelektivitást pedig a várt módon befolyásolta a körülmények változtatása. A DMF bomlásából adódó melléktermék keletkezése nem volt kimutatható. 30 bar nyomáson és 100 °C-on a ketoamid/amid arány 55/45-nek adódott, mely – bár a korábban elért kiemelkedő ketoamid szelektivitástól eltér – bizonyítja, hogy a termékarányra számos tényező van hatással, így a szubsztrátumok minősége is. Magasabb hőmérsékleten és kisebb nyomáson az amid vált a kedvezményezett terméké (70%). Az oszlopkromatográfiás tisztítás a kis mennyiségek, valamint a termékek hasonló tulajdonságai miatt körülményesnek bizonyult, csak a ketoamidot (**52**) sikerült kis mennyiségben tisztán kinyerni az elegyekből, így csak erről készülhetett ¹H-NMR-spektrum.



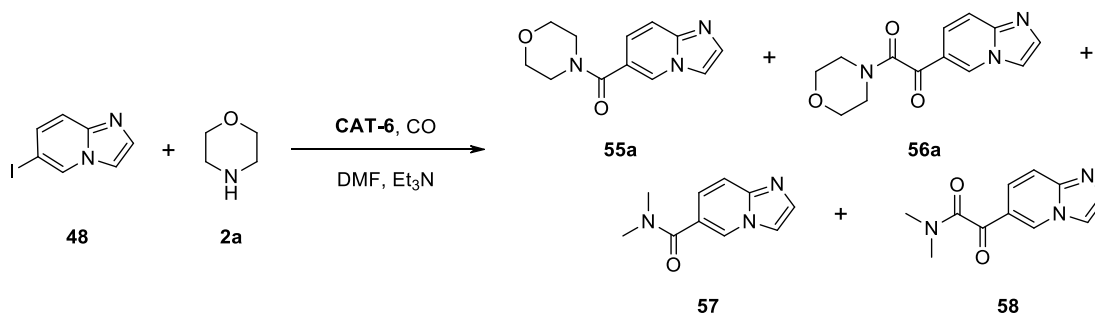
2.23. ábra: A 3-benzil-6-jód-2-fenylimidazopiridin (**43**) aminokarbonilezése

Ezt követően hasonló tesztreakciót végeztem a **46** imidazopiridin-származékkal is (**2.24. ábra**), ez esetben csak 100 °C hőmérsékleten és 30 bar nyomáson hajtottam végre az aminokarbonilezést. A gázkromatográfiás és GC–MS-vizsgálatok során a ketoamid/amid arány 75/25-nek adódott. Az előzőekhez hasonlóan a tisztítás nehézségekbe ütközött, a két termék hasonló retenciós faktora miatt nem sikerült sem tiszta amidot (**53**), sem ketoamidot (**54**) kinyerni.



2.24. ábra: A **46** számú imidazopiridin-származék aminokarbonilezése

A továbbiakban áttértem a szabadalmi eljárás szerint klóracetaldehiddel (**47**) előállított imidazopiridinek (**48**, **49**, **50a**) aminokarbonilezésére (**2.25. ábra**), melyekből nagyobb mennyiség állt rendelkezésemre, így alaposabb és kiterjedtebb vizsgálatokra nyílt lehetőségem.



2.25. ábra: A 6-jódimidazopiridin (**48**) aminokarbonilezése morfolinnal (**2a**)

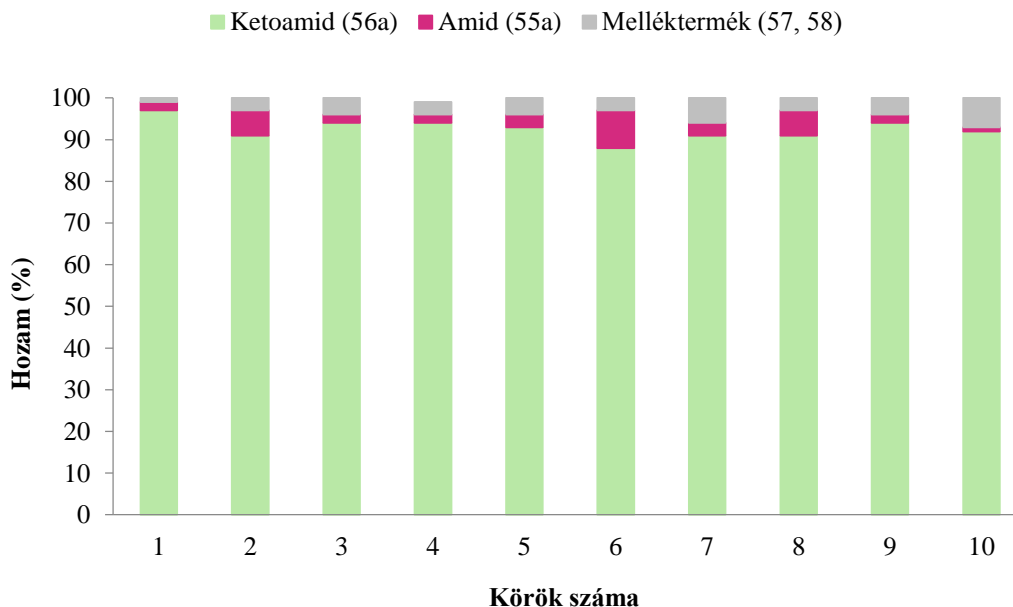
A 6-jódimidazopiridin és morfolin reakciójában nyert eredményeket az alábbi táblázatban (**2.2. táblázat**) összegeztem. A nagyobb nyomás és alacsonyabb hőmérséklet, illetve a megszokott DMF oldószer, trietil-amin bázis kombináció alkalmazása kiváló szelektivitással szolgáltatta a ketoamid-típusú terméket (**2.2. táblázat, 1. sor**). Oszlopkromatográfias tisztítást követően ezen termék hozama 91%-nak adódott. A további vizsgálatok célja az volt, hogy megállapítsam: a szelektivitás milyen mértékben hangolható a körülmények változtatásával. A nyomás csökkentése és a hőmérséklet emelése ugyan hatással volt a szelektivitásra, de csupán ezen paramétereket módosítva a ketoamid maradt a fő termék (**2.2. táblázat, 2. sor**). A kutatócsoport publikációit alapul véve az oldószer-bázis kombináció finomhangolásával kívántam a szelektivitást az amidtermék irányába eltolni. A legjobb eredményt a toluol/DBU rendszer szolgáltatta (**2.2. táblázat, 3, 4, 5. sor**). Ezen rendszer alkalmazásának további előnye, hogy ekkor az **57** és **58** melléktermékek nem képződhetnek. Az oszlopkromatográfias tisztítás során az amidot (**55a**) 84%-os hozammal különítettem el. Az eredmények bizonyítják, hogy a

reakciókörülmények jelentős hatást gyakorolnak a szelektivitásra, ezáltal ugyanazon **CAT-6** katalizátor alkalmazható mind az amid-, mind a ketoamid-típusú termékek előállítására.

2.2. táblázat: Körülmények változtatásának hatása 6-jódimidazopiridin (**48**) és morfolin (**2a**) reakciójában

Sor-szám	Reakciókörülmények				Konverzió [%]	Amid (55a) [%]	Ketoamid (56a) [%]	Melléktermék (57+58) [%]
	T [°C]	P [bar]	Osz.	Bázis				
1	100	30	DMF	Et ₃ N	100	2	97	1
2	120	5	DMF	Et ₃ N	100	34	61	5
3	120	5	1,4-Dioxán	DBU	100	77	23	-
4	120	5	THF	DBU	100	70	30	-
5	120	5	Toluol	DBU	100	82	18	-

^aReakciókörülmények: 0,2 mmol **48**, 0,5 mmol morfolin (**2a**), 0,25 mmol bázis, 1 ml oldószer, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μmol, 7 óra

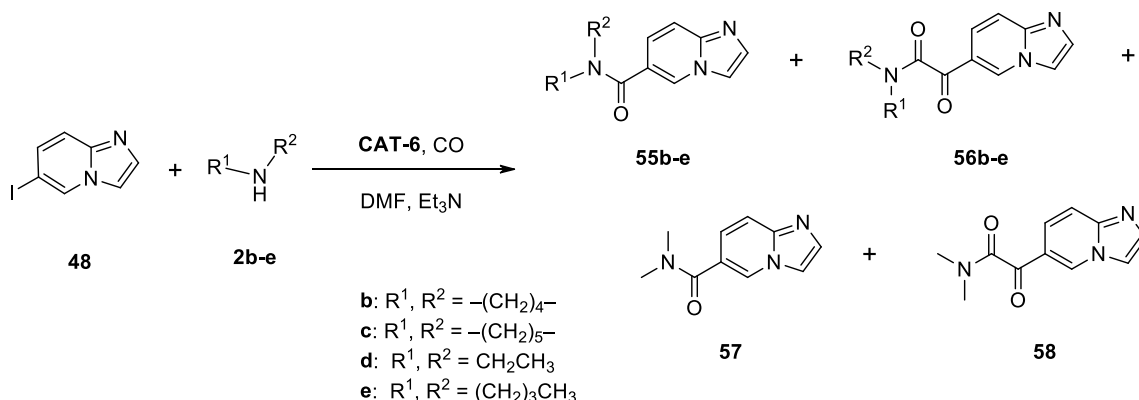


2.26. ábra: **CAT-6** katalizátor visszaforgatása 6-jódimidazopiridin (**48**) aminokarbonilezésében (a hozamot gázkromatográfiásan határoztam meg)

(Reakciókörülmények: 0,2 mmol **48**, 0,5 mmol morfolin (**2a**), 0,25 mmol trietil-amin, 1 ml DMF, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μmol, 7 óra, 100 °C, 30 bar CO)

A ketoamid képződésének kedvező körülmények között (100 °C hőmérsékleten, 30 bar nyomáson, DMF/trietil-amin rendszert alkalmazva) teszteltem azt is, hogy a **CAT-6** katalizátor többször felhasználható-e. A fenti ábra (**2.26. ábra**) jól szemlélteti, hogy a katalizátor tíz körön keresztül teljes átalakulást biztosított, illetve a szelektivitás is állandónak mondható. A palládiumleemosódás a modellreakció során nyert eredményekhez hasonlítva enyhén magasabbnak bizonyult: az első két körben rendre 1,7%, illetve 2,4%-nak adódott. Ez arra utal, hogy a szubsztrátum minősége hatással van a fémveszteség mértékére.

A 6-jódimidazopiridin (**48**) aminokarbonilezése során sikerült bizonyítani, hogy a **CAT-6** katalizátor rendkívül aktív, szelektivitása a körülmények változtatásával jól befolyásolható, továbbá azt is, hogy több körön keresztül visszaforgatható. A továbbiakban a szubsztrátumok körét szélesítettem, és változatos szerkezetű imidazopiridin alapvázás amidokat és ketoamidokat nyertem.



2.27. ábra: A 6-jódimidazopiridin (**48**) aminokarbonilezése alifás aminokkal

Alifás aminokat (**2b-e**) alkalmazva reagensként (**2.27. ábra**) az eredmények hasonlóságot mutattak a korábban morfolinnal (**2a**) tapasztaltakhoz. 100 °C hőmérsékleten, 30 bar nyomáson, DMF/trietil-amin rendszerben a fő termék a vártnak megfelelően a ketoamid-típusú vegyület volt. A pirrolidin (**2b**) és piperidin (**2c**) esetén kiemelkedő szelektivitást állapítottam meg, a nyílt láncú aminok (**2d-e**) reakciójában ez enyhén, de nem jelentősen romlott (**2.3. táblázat, 2, 3, 4, 5. sor**). Magasabb hőmérsékletet és kisebb nyomást, valamint toluol/DBU rendszert alkalmazva az amidképződés vált kedvezményezetté: ilyen körülmények között a ketoamid mennyisége egyik vizsgált amin esetén sem haladta meg a 20%-ot (**2.3. táblázat, 6, 7, 8, 9, 10. sor**). Mind az amidokat, mind a ketoamidokat kitűnő vagy jó hozammal izoláltam.

2.3. táblázat: Az aminokarbonilezési reakció eredményei különböző aminok jelenlétében

Sorszám	Reagens	Konverzió [%]	Amid (55a-i) [%]	Ketoamid (56a-e) [%]	Melléktermék (57+58) [%]	Hozam ^d [%]
1 ^a	2a	100	2	97	1	91
2 ^a	2b	99	8	91	1	86
3 ^a	2c	98	3	97	0	79
4 ^a	2d	100	18	82	0	75
5 ^a	2e	100	21	79	0	71
6 ^b	2a	100	82	18	0	89
7 ^b	2b	100	90	10	0	82
8 ^b	2c	100	87	13	0	82
9 ^b	2d	100	88	12	0	78
10 ^b	2e	100	90	10	0	87
11 ^a	2f	99	96	0	4	n.a.
12 ^c	2f	95	91	0	9	84
13 ^c	2g	98	98	0	2	78
14 ^c	2h	100	100	0	0	82
15 ^c	2i	99	97	0	0	64

^aReakciókörülmények: 0,2 mmol **48**, 0,5 mmol amin, 0,25 mmol trietil-amin, 1 ml DMF, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μmol, 7 óra, 100 °C, 30 bar CO

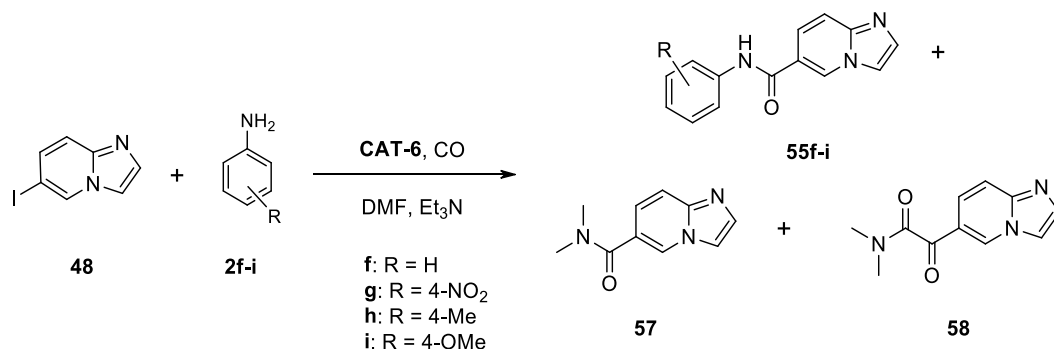
^bReakciókörülmények: 0,2 mmol **48**, 0,5 mmol amin, 0,25 mmol DBU, 1 ml toluol, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μmol, 7 óra, 120 °C, 5 bar CO

^cReakciókörülmények: 0,2 mmol **48**, 0,5 mmol amin, 0,25 mmol trietil-amin, 1 ml DMF, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μmol, 7 óra, 120 °C, 5 bar CO

^dOszlopkromatográfias tisztítás után

Ezt követően aromás aminokkal (**2f-i**) is elvégeztem az aminokarbonilezést. Elsőként anilin jelenlétében hajtottam végre a reakciót mind 100 °C-on és 30 bar nyomáson, mind 120 °C-on és 5 bar nyomáson DMF/trietil-amin rendszerben (**2.28. ábra**). Az eredmények a körülmények változtatásától függetlenül jó egyezést mutattak (**2.3. táblázat, 11, 12. sor**). Ezen tapasztalataim egybevágtak az irodalomban leírtakkal és a kutatócsoport tapasztalataival, miszerint aromás aminok alkalmazása esetén a dikarbonilezett termék

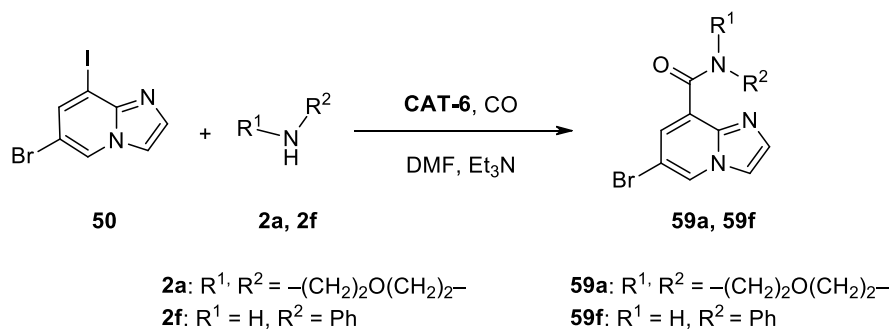
keletkezése nem kedvezményezett, szelektíven a monokarbonilezett termék nyerhető [169,182].



2.28. ábra: A 6-jódimidazopiridin (**48**) aminokarbonilezése aromás aminokkal

A kísérletekhez tehát egységesen a kisebb nyomás, nagyobb hőmérséklet kombinációt választottam. Az anilinhoz (**2f**) hasonlóan a szubsztituált anilinszármazékok (**2g-i**) esetén is kiváló konverziót értem el (**2.3. táblázat, 13, 14, 15. sor**). A melléktermékek aránya elhanyagolható volt az elegyekben. Az eredményekből az látszik tehát, hogy a reakció az amin reakciópartner elektronakceptor (nitro-) vagy elektrondonor (metil-, metoxi-) csoportjait is jól tolerálta.

Az aminokarbonilezési reakciót a 6-bróm-8-jódimidazopiridinből (**50**) kiindulva is elvégeztem, egy-egy alifás (**2a**) és aromás amin (**2f**) jelenlétében a megszokott DMF oldószerben, trietil-amin bázissal 100 °C-on és 30 bar szén-monoxid-nyomáson (**2.29. ábra**).



2.29. ábra: A 6-bróm-8-jódimidazopiridin (**50**) aminokarbonilezése

Az aromás amin (**2f**) esetén a korábbi tapasztalatokhoz hasonlóan kiváló konverzióval a vártan megfelelően csak az amid-típusú termék (**59f**) keletkezett (**2.4. táblázat, 1. sor**). A morfolinnal (**2a**) végbemenő reakció ezzel szemben váratlan eredményt hozott. A ketoamid keletkezése még a dikarbonilezéshez optimálisnak talált körülmények – a nagyobb nyomás és az alacsonyabb hőmérséklet – alkalmazása ellenére sem volt

megfigyelhető. Az imidazopiridin teljes mennyisége amid-típusú (**59a**) terméké alakult át (**2.4. táblázat, 2. sor**). A jelenség lehetséges magyarázatát elektronikus és szterikus okokban kerestem. A bróm gyenge elektronakceptor jellege befolyásolhatja ugyan a reakciókészséget, ám a kutatócsoportban korábban nem tapasztaltak egyszerűbb brómtartalmú jódaromások esetén ilyen mértékű szelektivitás változást [169]. Ez arra utal, hogy a kulcs inkább a szterikus tulajdonságokban vagy magának az imidazopiridin-gyűrűnek az elektroneloszlásában rejlik. Ezen feltételezést erősítik a 8-jódimidazopiridin (**49**) aminokarbonilezése során nyert eredmények is (ld. alább). Mindezen túlmenően említésre méltó, hogy a bróm cseréjéből adódó termékképződést egyik esetben sem figyeltem meg, kizárólag a jódszubsztituens lépett reakcióba.

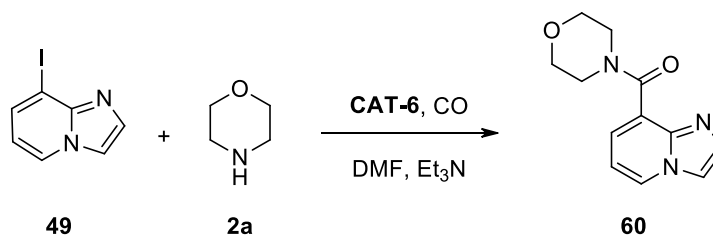
2.4. táblázat: A 6-bróm-8-jódimidazopiridin (**50**) és a 8-jódimidazopiridin (**49**) aminokarbonilezésének eredményei

Sor-szám	Kiindulási anyag	Reagens	Konverzió [%]	Amid (59a,f) (60) [%]	Ketoamid [%]	Hozam ^b [%]
1	50	2f	97	100	0	81
2	50	2a	100	97	0	85
3	49	2a	100	100	0	83

^aReakciókörülmények: 0,2 mmol **50**, 0,5 mmol amin, 0,25 mmol trietil-amin, 1 ml DMF, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μ mol, 7 óra, 100 °C, 30 bar CO

^bOszlopkromatográfiás tisztítás után

A 8-jódimidazopiridin (**49**) és morfolin (**2a**) aminokarbonilezési reakciójában az előbbiekhöz hasonló eredményekre jutottam (**2.30. ábra**). Sem ketoamid, sem melléktermékek keletkezését nem figyeltem meg, a reakció kizárólag a monokarbonilezett terméket szolgáltatva, melyet 83%-os hozammal izoláltam az elegy tisztítása során.



2.30. ábra: A 8-jódimidazopiridin (**49**) aminokarbonilezése

Ez alapján arra következtettem, hogy ha a jód a 6-os helyett a 8-as pozícióban helyezkedik el az imidazopiridin-gyűrűn, akkor egyértelműen az amidtermék kialakulása válik kedvezményezetté, függetlenül attól, hogy a 6-os pozíció tartalmaz-e bróm szubsztituenst vagy sem.

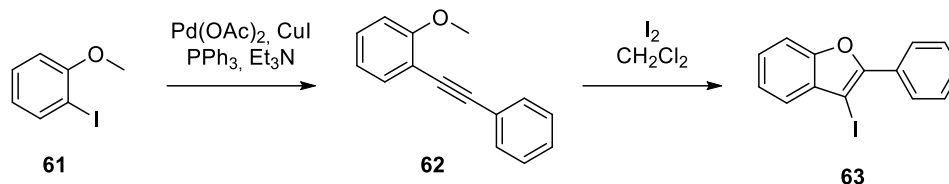
Összességében elmondható, hogy a **CAT-6** katalizátor rendkívül aktívnak bizonyult különféle imidazopiridin-származékok aminokarbonilezési reakciójában, ezzel kiváló lehetőséget biztosítva a biológiailag nagy jelentőséggel bíró heterociklus funkcionálizálására. Alkalmazása kitűnő átalakulást eredményezett, a körülmények változtatásával a szelektivitás hangolása is megvalósítható volt. A heterogén katalizátorok egyik legnagyobb előnyét – a visszaforgathatóságot – kihasználva tíz egymást követő körben 100%-os átalakulást biztosított. Változatos származékok szintézisében bizonyult alkalmas katalizátornak esélyt adva mind aromás, mind alifás aminok kapcsolására, továbbá a jód szelektív cseréjére bróm funkciós csoport jelenlétében is.

2.3 Heterogén palládiumkatalizátor alkalmazása benzofuránszármazékok szintézisében

Munkám során vizsgáltam a korábban, aminokarbonilezési reakciókban optimálisnak bizonyult **CAT-6** katalizátor alkalmazhatóságát változatos benzofurán alapvázis vegyületek szintézisében is. A kutatás ezen fázisában új célokat tűztem ki: a katalizátor hatékonyságát nemcsak aminokarbonilezésben, hanem más palládiumkatalizált reakciók végrehajtása során is teszteltem, továbbá összetettebb szerkezetű, hibrid molekulák előállítását is terveztem.

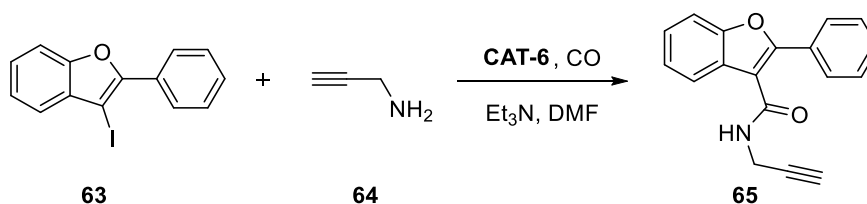
2.3.1 Aminokarbonilezés

A kiindulási anyagként szolgáló 2-fenil-3-jódbenzofuránt (**63**) a Pécsi Tudományegyetem munkatársai bocsátották rendelkezésemre. Előállítása során a 2-jódanizol (**61**) Sonogashira-reakciójában keletkező alkinszármazékból (**62**) jód jelenlétében alakították ki a kívánt heterociklusos gyűrűt (**2.31. ábra**).



2.31. ábra: 2-Fenil-3-jódbenzofurán (63) előállítása

Ezen molekula átalakítását eleinte a korábbiakhoz hasonló módon, aminokarbonilezési reakcióban hajtottam végre. A reakciókörülményeket tekintve korábbi eredményeim jó alapot adtak. A reagens kiválasztásakor ez esetben nem egyszerűen az aminocsoport jelenléte volt feltétel, számításba vettem azt is, hogy a molekula esetlegesen későbbi reakciókban továbbalakítható legyen: e megfontolások alapján a propargil-amint (64) választottam (2.32. ábra). Az így beépíthető etinilcsoport jelentősége, hogy azid-alkin cikloaddíciós reakciókban vehet részt, azaz magában hordozza a triazolilcsoport kialakításának lehetőségét.



2.32. ábra: 2-Fenil-3-jódbenzofurán (63) és propargil-amin (64) aminokarbonilezési reakciója

A **CAT-6** katalizátor alkalmazása a benzofuránvázis származék (63) aminokarbonilezésekor propargil-amin (64) reagens jelenlétében kiváló konverziót és szelektivitást eredményezett. A katalizátor a teljes átalakulást tíz egymást követő körben biztosította, termékként pedig csak az amid-típusú vegyület (65) keletkezett. Az előállított vegyület oszlopkromatográfiás tisztítását követően a hozam az első körben 83% volt. A katalizátor visszaforgatásával nyert elegyeket egyesítve kromatografáltam, az eredmény az előbbihez hasonló volt, egy kísérletben átlagosan 79%-nak adódott. A propargil-amin aminokarbonilezési reakcióit tekintve találunk irodalmi példát, ahol reakciópartnerként különféle jódkéneket (például 1-jódciklohexén származékokat, α -jódsztirolt, 2-jódbornént, vagy szteroid vázzal rendelkező alkéneket), illetve homogén katalitikus rendszert alkalmaztak. Pd(OAc)₂, trifenilfoszfin, DMF és trietil-amin jelenlétében 1 bar szénmonoxid nyomáson és 50 °C-on 23-70% közötti hozamokat értek el. Az eredményeimet ezen irodalmi adatokkal összevetve elmondható, hogy **CAT-6**

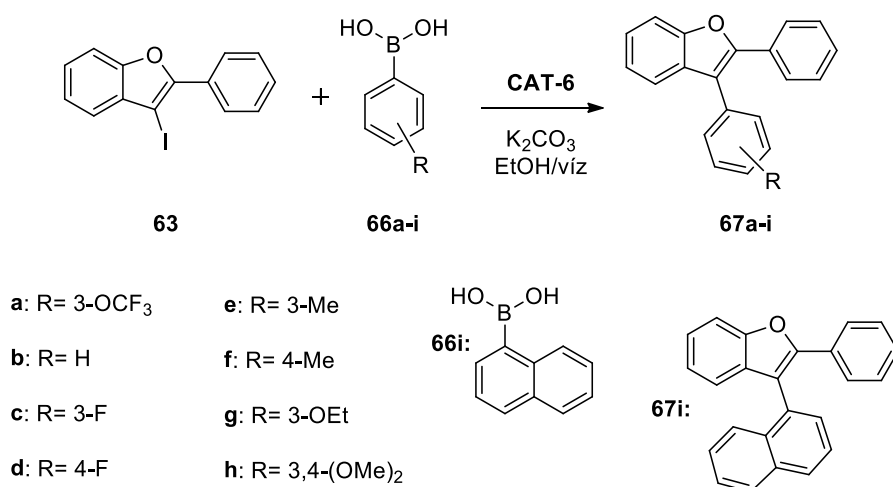
segítségével az aromás karboxamidot jobb hozammal sikerült izolálni, mint különféle jódkének *N*-propargilkarboxamid származékait homogén katalizátor jelenlétében [183].

A palládiumleemosódást a korábbiakhoz hasonlóan ebben az esetben is meghatároztam: értéke az első és második körben rendre 5,6%, illetve 5,3% volt, a kilencedik körre pedig 2%-ra csökkent le. Ezen eredmények szintén alátámasztják, hogy a szubsztrátum minősége jelentősen befolyásolja a fémveszteség mértékét. A korábbiakhoz képest enyhén magasabb lemosódás feltehetően annak köszönhető, hogy az acetilének hajlamosak fémkomplexek kialakítására [184], ami elősegítheti a fém leoldódását, illetve megnehezítheti a reakció lezajlását követően a palládium visszaválását a hordozó felületére.

Eddigi kísérleteim bizonyították, hogy a piridiniumalapú, kovalensen rögzített ionfolyadékot tartalmazó katalizátor (**CAT-6**) ígéretes tulajdonságokkal rendelkezik, így a továbbiakban kiterjesztettem vizsgálataimat további palládiumkatalizált kapcsolási reakciókra. Tanulmányoztam **CAT-6** alkalmazhatóságát Suzuki–Miyaura- és Sonogashira-reakciókban.

2.3.2 Suzuki–Miyaura-kapcsolás

A Suzuki–Miyaura-kapcsoláshoz alkalmazható reagensek tárháza széleskörű: boronsavak, boronsav észterek, boránok, boronátok, stb. is alkalmazhatók [185]. A 2-fenil-3-jódbenzofurán (**63**) Suzuki-reakcióba viteléhez boronsav-típusú reagensek álltak rendelkezésemre, melyek közül a körülmények optimalizálásához a (3-trifluormetoxi)fenilboronsavat (**66a**) választottam (2.33. ábra).



2.33. ábra: 2-Fenil-3-jódbenzofurán (**63**) Suzuki-reakciója egyszerű szerkezetű boronsavakkal

A maximális átalakulás és hozam elérése érdekében vizsgáltam, hogy a különböző oldószer, bázisok, illetve a palládium/szubsztrátum arány változtatása milyen hatással vannak a reakcióra (**2.5. táblázat**). Az irodalmi példák alapján a Suzuki-kapcsoláshoz számos bázis és oldószer jól alkalmazható: szervetlen és szerves bázisok, például K_2CO_3 , K_3PO_4 , KOH , Et_3N ; oldószerként DMF, diklórmetán, éterek, éter/víz és alkohol/víz elegyek is megfelelőek lehetnek [50,52].

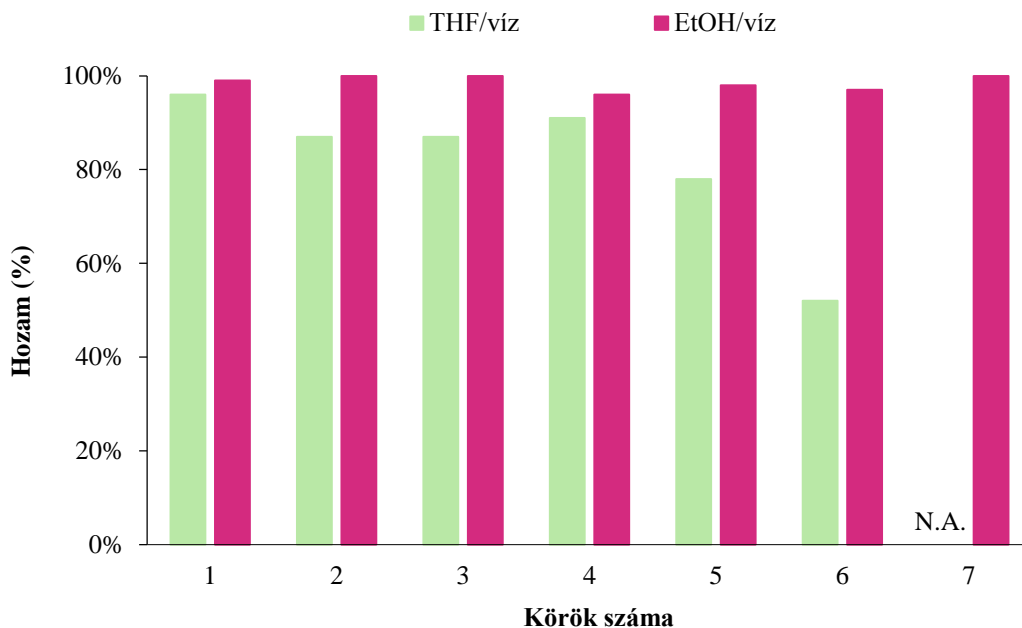
A reakcióelegyek gázkromatográfiás vizsgálata arra utalt, hogy a szervetlen K_2CO_3 bázis használata kedvezőbb, ugyanis a szerves trietil-amin jelenlétében az első körben még elfogadható, 88%-os átalakulás a további körökben drasztikusan csökkent (**2.5. táblázat, 2, 4, 5. sor**). Az irodalomban ismert, hogy az amin bázisok a fémhez koordinálódva képesek egy – a reakcióközegben oldható – palládiumkomplexet létrehozni, mely a teljes átalakulást követően visszaválhat a felületre [186]. Ezek alapján elképzelhető, hogy a trietil-amin alkalmazása elősegítette a fém lemosódását azáltal, hogy a kialakított komplexekből a palládium nem vált vissza a felületre, továbbá előfordulhat, hogy a visszaválás során aggregáció következett be. Mindkét jelenség eredményezhette az aktivitás csökkenését a további körökben.

2.5. táblázat: Suzuki-reakció körülményeinek optimalizálása

Sorszám	Oldószer	Bázis	Katalizátor mennyiség [mol%]	Reakcióidő [h]	Konverzió [%]
1	1,4-Dioxán	K_2CO_3	2,8	20	34
2	THF/víz	K_2CO_3	2,8	20	88
3	THF/víz	K_2CO_3	1,4	20	81
4	THF/víz	Et_3N	2,8	20	88
5 ^b	THF/víz	Et_3N	2,8	20	41
6	THF/víz	K_2CO_3	5	20	96
7	THF/víz	K_2CO_3	5	4	38
8	EtOH/víz	K_2CO_3	5	2	99
9	EtOH/víz	K_2CO_3	1,4	2	98

^aReakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol **66a**, 0,5 mmol bázis, 2 ml oldószer (1,4-dioxán, THF/víz=1/1; EtOH/víz=4/1), 60 °C, argonatmoszféra

^bMásodik kör



2.34. ábra: CAT-6 katalizátor visszaforgatása Suzuki-reakcióban THF/víz, illetve EtOH/víz elegyeket alkalmazva oldószerként (a hozamot gázkromatográfiásan határoztam meg) (Reakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol **66a**, 0,5 mmol K_2CO_3 , 2 ml oldószer (THF/víz=1/1; EtOH/víz=4/1), katalizátor palládiumtartalma: 1,4 vagy 5 μ mol, 60 °C, argonatmoszféra)

Oldószer tekintetében 1,4-dioxánnal ellentétben a THF/víz és az etanol/víz elegyek bizonyultak alkalmasnak, ami arra engedett következtetni, hogy a víz jelenléte a szerves bázis oldódását elősegítve pozitív befolyással bírt a reakcióra (**2.5. táblázat, 1, 3, 9. sor**). A kétféle oldószer elegy jelenlétében vizsgáltam a katalizátor újrafelhasználhatóságát (**2.34. ábra**), illetve a palládiumleemosódás mértékét is. Míg az éter/víz elegy esetén az átalakulás a negyedik kör után jelentősen csökkenni kezdett, addig az alkohol/víz elegy kiemelkedő eredményekkel szolgált: az átalakulás hét körben végig 95% felett maradt. A palládiumleemosódás vizsgálata magyarázattal szolgált az aktivitásban tapasztalt különbségre; előbbi oldószer elegy jelenlétében ugyanis jóval magasabb fémvesztést mértem (rendre 37%, 18% és 8% az első három körben). Az etanol/víz elegy használatakor az első két körben 0,3% és 0,9% volt a lemosódás, majd a harmadik körben már a kimutatási határ (az eredeti palládiummennyiség 0,1%-a) alá csökkent. Ezen túlmenően a reakcióidő jóval rövidebb volt, továbbá a katalizátor mennyiségének csökkentésekor sem csökkent az átalakulás, így minden tényezőt egybevetve ez bizonyult a legmegfelelőbb oldószer elegynek (**2.5. táblázat, 7, 8, 9. sor**). A két oldószer elegyet összehasonlítva a legszembetűnőbb különbség, hogy a THF/víz kétfázisú rendszert alkot, ez pedig magában hordozhatja a nagyobb lemosódás okát. A

hordozó felülete az ionos réteg miatt hidrofíl, tehát valószínűleg vízmolekulák borítják. Ha az éteres fázisba palládiumkomplexek kerülnek, elképzelhető, hogy ez a réteg akadályozza a fém visszaválását a hordozóra. Ezzel szemben az EtOH/víz rendszer egyfázisú, továbbá ismeretes, hogy az alkoholok enyhe redukzív hatással rendelkeznek, ami megkönnyíthette az oldott palládium visszaválását a felületre.

Az optimális körülményeket alkalmazva a 2-fenil-3-jódbenzofuránt (**64**) további boronsav-származékokkal (**67b-i**) is reagáltattam (**2.33. ábra**). A heterogén katalizátor kiemelkedő aktivitást mutatott mind elektronszívó, mind pedig elektronszállító szubsztituenst tartalmazó fenilboronsavak és naftilboronsav (**67i**) jelenlétében, a kívánt termékeket jó vagy kiváló hozammal sikerült kinyerni az elegyekből (**2.6. táblázat**). Egy-egy további kísérletben minden származék esetén meggyőződtem arról is, hogy a katalizátor visszaforgatható. A termékek szerkezetét GC-MS, NMR- és IR-spektroszkópiával igazoltam.

2.6. táblázat: 2-Fenil-3-jódbenzofurán (**63**) Suzuki-reakciójában elért eredmények különféle boronsavakkal

Sorszám	Boronsav	Termék	Konverzió [%]	Hozam ^b [%]
1	66a	67a	99	95
2	66b	67b	93	90
3	66c	67c	92	88
4	66d	67d	99	90
5	66e	67e	96	89
6	66f	67f	94	93
7	66g	67g	94	83
8	66h	67h	82	80
9	66i	67i	85	81

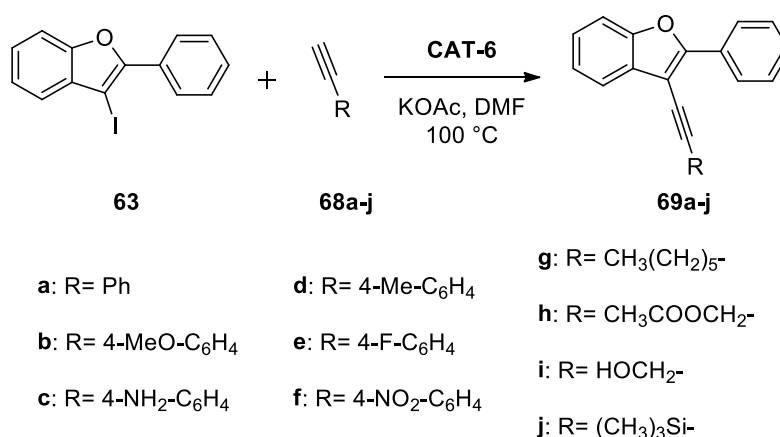
^aReakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol boronsav, 0,5 mmol K₂CO₃, 2 ml oldószer (EtOH/víz=4/1), katalizátor palládiumtartalma: 1,4 μmol, 2 óra, 60 °C, argonatmoszféra

^bOszlopkromatográfiás tisztítás után

A **CAT-6** katalizátor tehát kiemelkedő eredményekkel szolgált a 2-fenil-3-jódbenzofurán (**63**) Suzuki-reakcióiban mind újrafelhasználhatóság, mind konverzió és hozam tekintetében, sőt a körülmények finomhangolásával a fémleemosódást is minimálisra sikerült szorítani.

2.3.3 Sonogashira-kapcsolás

A Suzuki-kapcsolást követően áttértem egy másik palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakció vizsgálatára. A körülmények optimalizálásához a fenilacetilént (**68a**) választottam reagensként. A 2-fenil-3-jódbenzofuránt (**63**) **CAT-6** katalizátor jelenlétében reagáltattam az alkinnel, hogy megkeressem a legmegfelelőbb körülményeket. Emellett vizsgáltam a visszaforgatás lehetőségét és a fémlamosódás mértékét is, majd a reagensek körét is bővítettem (**2.35. ábra**).



2.35. ábra: 2-Fenil-3-jódbenzofurán (**63**) Sonogashira-reakciója egyszerű szerkezetű alkinekkel

Elsőként teszteltem a hőmérséklet, bázisok, illetve a katalizátormennyiség változtatásának hatását a reakcióra (**2.7. táblázat**). Eleinte a Sonogashira-reakciókban gyakran használatos kokatalizátort, réz(I)-jodidot is adtam az elegyekhez. 60 °C-on alacsony konverziót mértem, így a továbbiakban 100 °C-on hajtottam végre a kísérleteket (**2.7. táblázat, 1. sor**). A Suzuki-kapcsoláshoz hasonlóan vizsgáltam, hogy a szerves (Et₃N) vagy a szervetlen (KOAc) bázis alkalmazása vezet-e jobb eredményre. Míg az előbbi esetben hosszú reakcióidő (8 óra) mellett is csak a benzofurán 24%-a alakult terméké, addig az utóbbi bázis jelenlétében teljes konverziót mértem már 30 perc alatt (**2.7. táblázat, 2, 3, 4. sor**). KOAc bázis jelenlétében a katalizátor/szubsztrátum arány csökkentése sem volt jelentős hatással a reakcióra (**2.7. táblázat, 5. sor**). A heterogén katalizátorok gyakran lehetővé teszik a réz(I)-kokatalizátor mellőzését, ezzel csökkentve a Glaser-típusú homokapcsolt melléktermék keletkezésének esélyét [36]. Ebből kiindulva vizsgáltam, hogy a **CAT-6** katalizátor rézmentes körülmények között is aktív-e. Bár a teljes átalakuláshoz szükséges idő növekedését tapasztaltam, de a kapcsolás 5 mol% és 2,8 mol% palládium jelenlétében is jó eredménnyel ment végbe (**2.7. táblázat, 6, 7, 8. sor**). A kokatalizátor elhagyása nemcsak a homokapcsolt termék mennyiségének

csökkenése miatt jelentett előnyt, hanem a palládiumleemosódást is mérsékelte. CuI-ot is adva az elegyekhez a fenilacetilén 31-49%-a alakult 1,4-difenilbuta-1,3-diinné, mely érték 13-25%-ra csökkent abban az esetben, ha csak a palládiumkatalizátor volt jelen a reakcióban. Megfigyeléseink arra engedtek következtetni, hogy a kedvezményezett reakció **69a** termék keletkezése volt, azaz a Glaser-kapcsolás csak az összes 2-fenil-3-jódbenzofurán átalakulását követően ment végbe. Mindazonáltal a kívánt termék oszlopkromatográfiás tisztítását jelentősen megkönnyítette, ha kevesebb diin keletkezett. A kokatalizátor alkalmazása a heterogén katalizátor stabilitására is hátrányosan hatott, jelenlétében ugyanis a rögzített palládium 29% és 6%-a lemosódott az első és második körben, hiányában azonban ezen értékek rendre 1% és 2%-ra csökkentek. Elképzelhetőnek tartom, hogy CuI jelenlétében a hordozó felületén változások mehettek végbe, létrejöhetett ugyanis egy versengés a két fém között. A reakció során az elegybe kerülő palládium helyét a hordozón réz részecskék foglalhatták el, így a palládium a reakció lejátszódását követően nem tudott visszaválni a felületre. Ebből adódóan nőhetett a lemosódás kokatalizátort alkalmazva.

2.7. táblázat: Sonogashira-reakció körülményeinek optimalizálása

Sor-szám	Bázis	Katalizátor mennyiség [mol%]	Ko-katalizátor	Hőmérséklet [°C]	Reakcióidő [h]	Konverzió [%]
1	Et ₃ N	5	CuI	60	8	18
2	Et ₃ N	5	CuI	100	8	24
3	KOAc	5	CuI	100	8	100
4	KOAc	5	CuI	100	0,5	100
5	KOAc	2,8	CuI	100	0,5	98
6	KOAc	5	-	100	4	92
7	KOAc	2,8	-	100	5	94
8	KOAc	2,8	-	100	10	100

^aReakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol **68a**, 0,2 mmol bázis, 2 ml DMF, argonatmoszféra

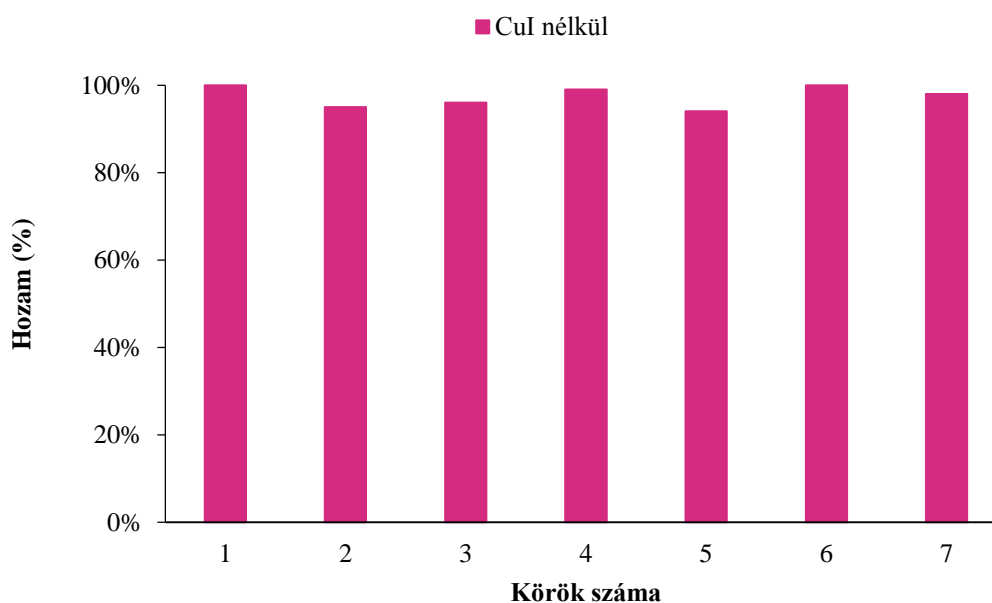
Kísérletet tettem a katalizátor visszaforgatására is réz kokatalizátor jelenlétében és anélkül egyaránt. Előbbi esetben az egymást követő kísérletekben egyre több időre volt szükség a maximális konverzió eléréséhez: míg kezdetben fél óra alatt az összes kiindulási anyag átalakult, addig a hatodik körben hét óra elteltével is maradt 2-fenil-3-

jódbenzofurán (**63**) az elegyben (**2.8. táblázat**). (Ekkor a reakcióidő növelésével sem változott már jelentősen a konverzió.) A katalizátor tehát folyamatosan veszített aktivitásából, ami a mért nagy fémvesztéssel magyarázható. Ezzel ellentétben a CuI elhagyásakor a katalizátor 10 órás reakcióidővel legalább hét kísérleten keresztül aktivitáscsökkenés nélkül alkalmazható volt (**2.36. ábra**).

2.8. táblázat: CAT-6 újrafelhasználása Sonogashira-reakcióban CuI jelenlétében

Sorszám	Körök száma	Maximális konverzióhoz szükséges idő [h]	Konverzió [%]
1	1	0,5	100%
2	2	2,5	100%
3	3	2,5	99%
4	4	2,5	100%
5	5	3,5	100%
6	6	7	87%

^aReakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol **68a**, 0,2 mmol KOAc, 2 ml DMF, 2,8 μ mol CuI, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μ mol, 100 °C, argonatmoszféra



2.36. ábra: CAT-6 katalizátor újrafelhasználása Sonogashira-reakcióban

(a hozamot gázkromatográfiásan határoztam meg)

(Reakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol **68a**, 0,2 mmol KOAc, 2 ml DMF, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μ mol, 100 °C, argonatmoszféra, 10 h)

Az optimális körülmények között különböző alkinok jelenlétében is végrehajtottam a reakciót (**2.9. táblázat**). Öt különböző szubsztituált fenilacetilént (**68b-f**) alkalmazva kiváló átalakulással és hozammal nyertem a kívánt termékeket. Az aromás gyűrűn található elektronszívó (fluor- és nitro-) vagy elektronküldő (metoxi-, amino- és metil-) csoportok sem jelentettek akadályt a kiváló konverzió eléréséhez, habár a 4-etinilanilin (**68c**) esetében hosszabb reakcióidőre volt szükség a teljes átalakuláshoz. Minden egyes fenilacetilén-származék esetében egy második körben is megbizonyosodtam arról, hogy a heterogén katalizátor visszaforgatható: **CAT-6** aktivitása ekkor sem csökkent. Ezen felül a katalizátor arilcsoportot nem tartalmazó alkinok (**68g-j**) kapcsolására is alkalmas volt. Ezek közül azonban a propargil-alkohol (**68i**) esetében a hozamot egy nem azonosított melléktermék keletkezése csökkentette, trimetilszilil-acetilén (**68j**) jelenlétében pedig további optimalizálás vált szükségessé (**2.11. táblázat**) elsősorban azért, mert a termék $C\equiv C$ kötésének további átalakításával új származékok szintézisét is terveztem (ld. 2.3.4. fejezet). A termékek szerkezetét mind GC-MS, NMR- és IR-spektroszkópiával is igazoltam.

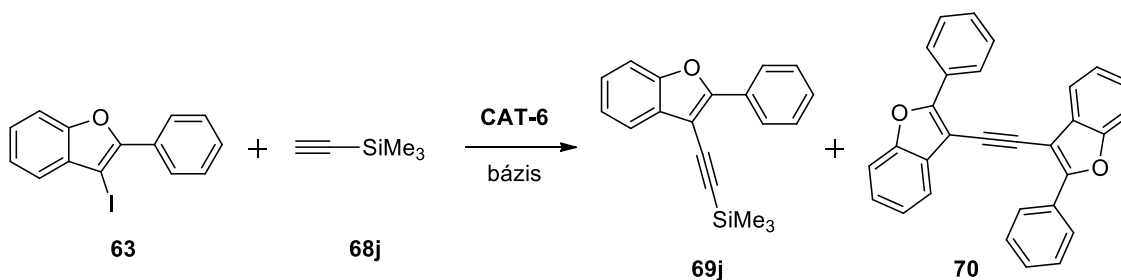
2.9. táblázat: 2-Fenil-3-jódbenzofurán (**63**) Sonogashira-reakciójában elért eredmények különféle alkinokkal

Sorszám	Alkin	Termék	Reakcióidő [h]	Konverzió [%]	Hozam [%]
1 ^a	68a	69a	5	94	77
2 ^a	68b	69b	3	100	92
3 ^a	68c	69c	10	94	83
4 ^a	68d	69d	1	97	79
5 ^a	68e	69e	1	100	88
6 ^a	68f	69f	4	100	89
7 ^a	68g	69g	5	100	82
8 ^a	68h	69h	5	100	76
9 ^a	68i	69i	10	90	51
10 ^b	68j	69j	24	60	50

^aReakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol alkin, 0,2 mmol KOAc, 2 ml DMF, katalizátor palládiumtartalma: 2,8 μmol , 100 °C, argonatmoszféra

^bReakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol alkin, 215 μL Et_3N , 4 μmol CuI, katalizátor palládiumtartalma: 4 μmol , szobahőmérséklet, argonatmoszféra

A trimetilszilil-acetilénben (**68j**) található trimetilszilil-csoport leginkább védőcsoportként ismeretes, mely viszonylag enyhe körülmények között is hasítható. Ezen tulajdonságot a későbbiekben én is előnyként használtam ki, azonban a Sonogashira-reakcióban ez mégis hátránynak bizonyult. A szervetlen bázis és a magas hőmérséklet együttes alkalmazása mellett ugyanis a TMS-csoport a keletkező termékről lehasadt, az így kialakuló 3-etinil-2-fenilbenzofurán pedig egy további Sonogashira-kapcsolás révén azonnal dimerizálódott (**2.37. ábra**).



2.37. ábra: 2-Fenil-3-jódbenzofurán (**63**) és trimetilszilil-acetilén (**68j**) Sonogashira reakciója

2.10. táblázat: 2-Fenil-3-jódbenzofurán (**63**) és trimetilszilil-acetilén (**68j**) Sonogashira-reakciójában elért eredmények

Sor-szám	Kokat.	Oldószer	Bázis	Hőm. [°C]	Reakció-idő [h]	Konv. [%]	Termék-arány 69j/70
1 ^a	-	DMF	KOAc	100	1	100	0/100
2 ^a	-	DMF	KOAc	80	1	10	4/6
3 ^a	-	DMF	Et ₃ N	80	3	4	4/0
4 ^a	-	DMF	Et ₃ N	100	2	7	7/0
5 ^b	CuI	Et ₃ N	Et ₃ N	25	2	20	20/0
6 ^b	CuI	Et ₃ N	Et ₃ N	25	24	60	60/0

^aReakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol TMS-acetilén (**68j**), 0,2 mmol bázis, 2 ml DMF, katalizátor palládiumtartalma: 5 μmol, 100 °C, argonatmoszféra

^bReakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol TMS-acetilén (**68j**), 215 μL Et₃N, 4 μmol CuI, katalizátor palládiumtartalma: 4 μmol, szobahőmérséklet, argonatmoszféra

A melléktermék-képződés elkerülése érdekében csökkentettem a hőmérsékletet, ám ezzel az átalakulás mértéke is drasztikusan csökkent (**2.10. táblázat, 2. sor**). Vizsgáltam annak lehetőségét is, hogy a szervetlen bázist szervesre cserélem, ezzel akadályozva a TMS-

csoport lehasadását, ám így a 2-fenil-3-jódbenzofurán (**63**) konverziója mindössze néhány százalékra esett vissza (**2.10. táblázat, 3-4. sor**). Ezek alapján a körülmények szélesebb körű módosítása mellett döntöttem. Az irodalomban több példát találunk arra, hogy a bázist nagy feleslegben oldószerként is alkalmazzák trimetilszilil-acetilén (**68j**) Sonogashira-kapcsolásában, így a reakció szobahőmérsékleten is végbemegy [187]. Ezen módszert ültettem át az általam vizsgált reakcióba, mindazonáltal a publikációk alapján a réz-jodid kokatalizátor is elengedhetetlennek tűnt, tehát visszatértem ennek használatához is. Annak érdekében, hogy lehetőleg elkerüljem a dimerizációt, a katalizátorok mennyiségét enyhén csökkentettem. Mindezen változtatások segítségével sikerült visszaszorítani a melléktermék (**70**) képződését, azonban a reakcióidő jelentős növelése vált szükségessé még a közepes konverzió eléréséhez is (**2.10. táblázat, 5-6. sor**).

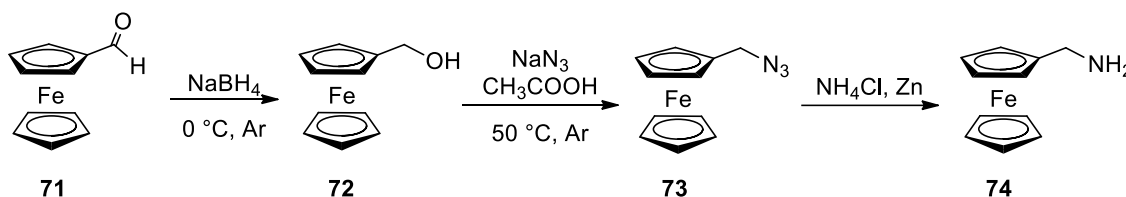
Összességében tehát a **CAT-6** heterogén palládiumkatalizátor a Sonogashira-reakciók terén is kiváló aktivitást mutatott, a visszaforgatás során is mérsékelt maradt a fémlemosódás, továbbá szubsztrátumok széles körében akár kokatalizátor nélkül is jól alkalmazható katalizátornak bizonyult. Legjobb tudásunk szerint korábban nem volt példa arra, hogy újrafelhasználható heterogén katalizátort alkalmaztak volna jódtartalmú benzofuránszármazékok átalakítására, így kiemelkedő eredmény, hogy mind aminokarbonilezésben, mind Suzuki- és Sonogashira-kapcsolásokban akív és több körben visszaforgatható katalizátort fejlesztettünk.

2.3.4 Benzofurán-ferrocén hibrid molekulák előállítása

Miután a **CAT-6** katalizátor kiemelkedő aktivitást mutatott az egyszerűbb szerkezetű benzofuránszármazékok kialakítása során, érdemesnek találtam vizsgálni, hogy bonyolultabb szerkezetű, több farmakológiailag jelentős építőelemet tartalmazó származékok szintézisében is alkalmazható-e. Terveim között szerepelt, hogy a benzofurán alapvázat ferrocenilcsoporttal módosítsam.

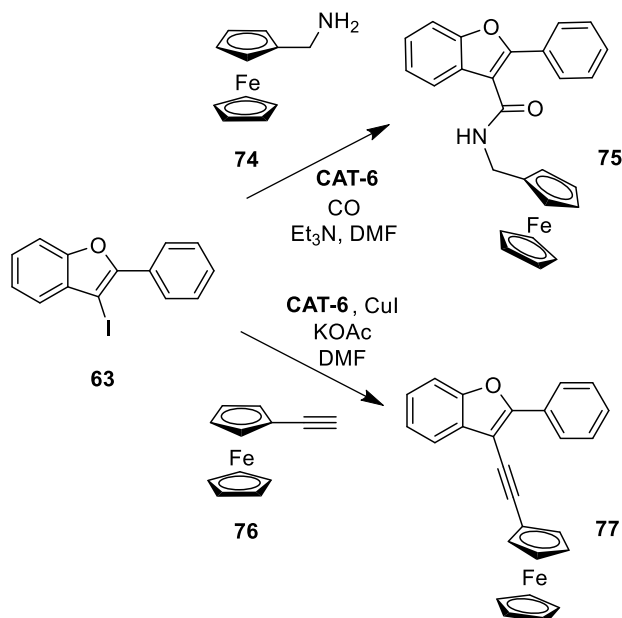
A legkézenfekvőbb megoldás a benzofurán-ferrocén hibridek kialakítására a korábban már vizsgált reakciók kiterjesztése volt, melyhez a megfelelő ferrocéntartalmú reagensekre volt szükség. Az aminokarbonilezéshez aminometilferrocént (**74**) állítottam elő (**2.38. ábra**), míg a Suzuki-reakcióhoz a ferrocénboronsav (**78**), illetve a Sonogashira-kapcsoláshoz az etinilferrocén (**76**) kereskedelmi forgalomban elérhető volt. A korábbi reakciók termékeit áttekintve és számításba véve a rendelkezésemre álló

ferrocénszármazékokat, több további lehetőséget is láttam a ferrocenilcsoport bevitelére. Jódferrocént (**80**) a kutatócsoportban már állítottak elő, így az aminocsoportot tartalmazó benzofuránszármazékot (**69c**) felhasználva az aminokarbonilezési reakció tűnt járható útnak. Ezen kívül lehetőséget láttam arra, hogy a ferrocenilcsoportot egy triazol kötőelemen keresztül kapcsoljam, a megfelelő azid segítségével. Az ehhez szükséges ferrocenilmetil-azid (**73**) az aminometilferrocén (**74**) szintézis egyik intermediere volt. Ezen hibrid molekulák kialakítására alkalmas lehetőségek vizsgálatát mutatom be a továbbiakban.



2.38. ábra: Aminometilferrocén (**74**) előállítása

A benzofuránváz és a ferrocenilcsoport közvetlen kapcsolásához az aminokarbonilezést és a Sonogashira-reakciót a korábban optimalizált körülmények között hajtottam végre apróbb módosításoktól eltekintve (**2.39. ábra**).



2.39. ábra: Ferrocén-benzofurán hibridek (**75**, **77**) előállítása aminokarbonilezéssel, illetve Sonogashira-kapcsolással

A ferrocéntartalmú molekulák árát, illetve előállításuk nehézségeit szem előtt tartva a reagensek feleslegét a korábbi modellreakciókhoz képest csökkentettem: az amint (**74**)

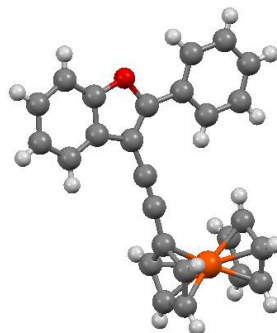
ekvivalens mennyiségben, az alkint (**76**) másfélszeres feleslegben alkalmaztam. A Sonogashira-reakció esetében néhány, korábban is vizsgált körülményt összehasonlítva elmondható, hogy a tapasztalatok hasonlóak, azonban a katalizátormennyiség csökkentésének, illetve a kokatalizátor elhagyásának hatása is kifejezettebb volt (**2.11. táblázat**). A reakcióban a katalizátormennyiséget 5 mol%-ról 2,8 mol%-ra csökkentve a teljes konverziót egy óra helyett három óra alatt értem el, valamint a réz(I)-jodid elhagyásakor 3 óra alatt mindössze 44% konverziót mértem.

2.11. táblázat: Sonogashira-reakcióban elért eredmények összehasonlítása fenilacetilén (**68a**) és etinilferrocén (**76**) reagensek esetén

Sorszám	Reagens	Katalizátor mennyiség [mol%]	Kokat.	Reakcióidő [h]	Konverzió [%]
1	fenilacetilén (68a)	5	CuI	0,5	100
2	etinilferrocén (76)			1	100
3	fenilacetilén (68a)	2,8	CuI	0,5	98
4	etinilferrocén (76)			3	99
7	fenilacetilén (68a)	2,8	-	3	83
8	etinilferrocén (76)			3	44

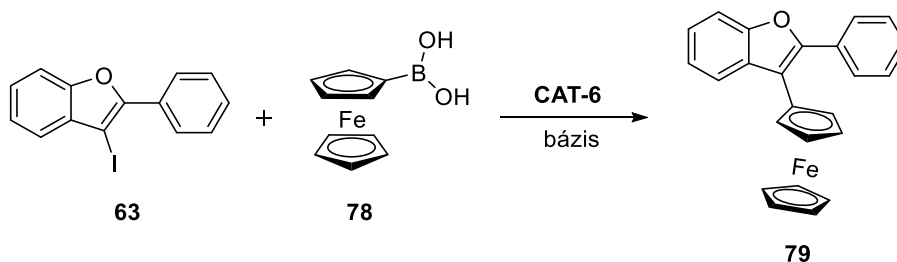
^aReakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol fenilacetilén (**68a**) vagy 0,15 mmol etinilferrocén (**76**), 0,2 mmol KOAc, 2 ml DMF, 100 °C, argonatmoszféra

A megfelelő ferrocéntartalmú amid- és alkinil vegyületek (**75**, **77**) szintézise mindkét esetben sikeres volt. Az amidot (**75**) 61%-os, az alkinilszármazékot (**77**) 83%-os hozammal különítettem el. (Az amidszármazék (**75**) esetében a közepes hozam annak tudható be, hogy bár a kiindulási anyag konverziója teljes volt, melléktermékként 2-fenilbenzofurán keletkezése is megfigyelhető volt a reakcióban.) Az oszlopkromatográfias tisztítást követően meghatároztam a termékek palládiumtartalmát is, mely 14 ppm, illetve 42 ppm volt rendre a **75** és a **77** vegyületek esetén. A kialakított molekulák szerkezetét részletesen elemeztem HRMS, IR és NMR-spektroszkópia segítségével. Ezen felül az utóbbi származékról (**77**) nemzetközi együttműködés keretében röntgenkristallográfias vizsgálat is készült, melynek eredményei azt mutatták, hogy a ferrocenil-rész ciklopentadienil-gyűrűi merőlegesen a benzofuránváz síkjára (**2.40. ábra**).



2.40. ábra: 2-Fenil-3-(etinilferrocenil)benzofurán (**77**) röntgenkristallográfiával igazolt szerkezete

A Suzuki-kapcsolást ferrocénboronsav (**78**) reagens jelenlétében hajtottam végre (**2.41. ábra**). Ebben az esetben az egyszerűbb származékok esetén optimálisnak talált körülmények alkalmazása nem vezetett a várt eredményre. A kívánt termék (**79**) egyáltalán nem keletkezett.



2.41. ábra: 2-Fenil-3-jódbenzofurán (**63**) Suzuki-reakciója ferrocénboronsavval (**78**)

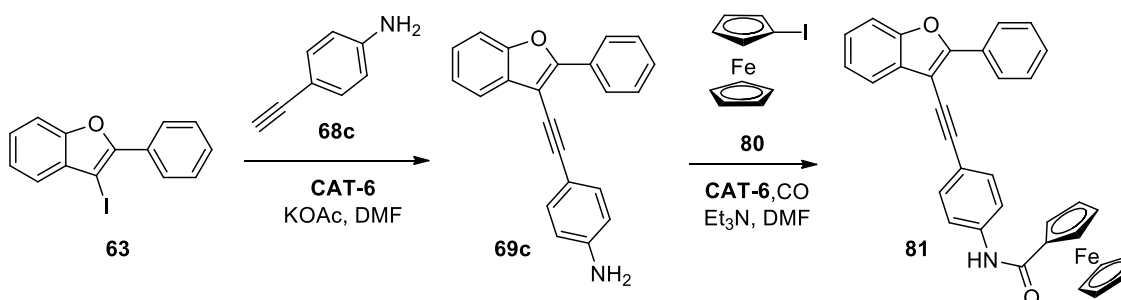
A problémára a reakciókörülmények változtatása, különféle oldószerek (THF/víz, dioxán, etanol), bázisok (K_2CO_3 , Et_3N), hőmérsékletek tesztelése, illetve a heterogén katalizátor homogénre cserélése sem jelentett megoldást (**2.12. táblázat**). A témához kapcsolódó irodalom viszonylag kevés példát közöl ferrocénboronsav (**78**) Suzuki-reakciójára. A leírtak közül két körülményt [188,189] magam is teszteltem (**2.12. táblázat, 7-8. sor**), de a benzofuránszármazékot (**63**) alkalmazva a reakció halogénid komponenseként ezek sem bizonyultak megfelelőnek. A termék ugyan megjelent a gázkromatogramokon és azonosítható volt GC-MS segítségével, de az izoláláshoz túl kicsi mennyiségben volt jelen az elegyben.

2.12. táblázat: 2-Fenil-3-jódbenzofurán (**63**) és ferrocénboronsav (**78**) Suzuki-reakciójában nyert eredmények

Sorszám	Kat.	Katalizátor mennyiség [mol%]	Oldószer	Bázis	Hőm. [°C]	Konverzió [%]
1	CAT-6	2,8	THF/víz	K ₂ CO ₃	60	0
2	CAT-6	2,8	1,4-dioxán	K ₂ CO ₃	100	0
3	Pd(PPh ₃) ₄	5	THF/víz	Et ₃ N	60	0
4	Pd(PPh ₃) ₄	5	1,4-dioxán	K ₂ CO ₃	60	5
7	Pd(PPh ₃) ₄	5	THF/víz	K ₂ CO ₃	60	14
8	Pd(PPh ₃) ₄	5	EtOH	K ₂ CO ₃	75	12

^aReakciókörülmények: 0,1 mmol **63**, 0,2 mmol boronsav (**78**), 0,5 mmol bázis, 2 ml oldószer, argonatmoszféra

Mindezek után áttértem a többlépéses reakciútutak vizsgálatára, melyek első lépéseként a korábban sikeresen végrehajtott reakciókat választottam. A 2-fenil-3-jódbenzofurán (**63**) és a 4-aminofenilacetilén (**68c**) Sonogashira-reakciójában előállított származék (**69c**) szabad aminocsoportja aminokarbonilezésben továbbalakítható, jódferrocént (**80**) alkalmazva reagensként hibrid molekula nyerhető (**2.42. ábra**). A CAT-6 katalizátor – a megszokott aminokarbonilezési körülményeket alkalmazva – a második lépésben is hatékonynak bizonyult: a benzofurán és ferrocenil elemeket is tartalmazó molekulát (**81**) kiváló, 98%-os hozammal eredményezte.

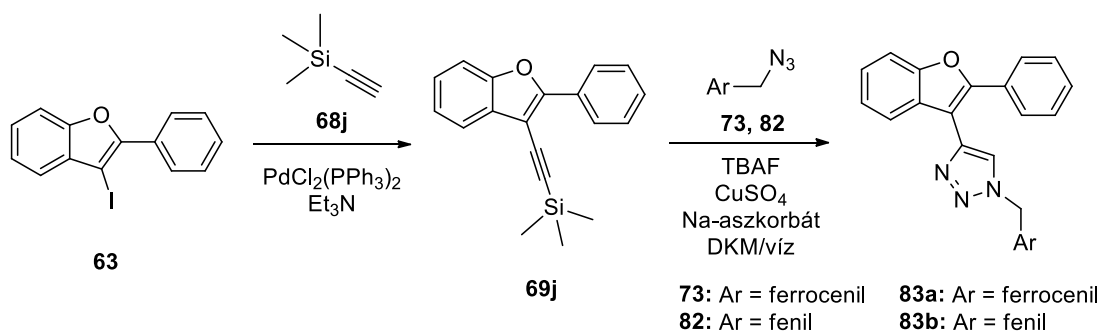


2.42. ábra: Benzofurán-ferrocén hibrid (**81**) szintézise kétlépéses reakcióban, Sonogashira-kapcsolást és aminokarbonilezést alkalmazva

Két további reakciósorban a palládiumon túl egy másik fém – a réz – is fontos szerephez jutott, hiszen ezen katalizátor nem egyszerűen a ferrocén kapcsolására adott lehetőséget, hanem ezzel egy időben egy farmakológiailag jelentős csoport beépítését is lehetővé tette.

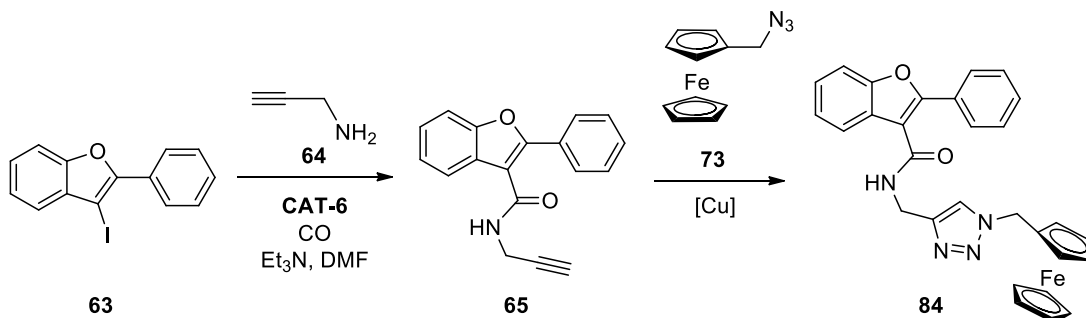
Az 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazolok ugyanis rézkatalizált azid–alkin cikloaddíciós reakciókban viszonylag enyhe körülmények között előállíthatók, az alkalmazható szubsztrátumok köre pedig igen széles. A triazolszármazékok biológiai jelentőségükön túlmenően tehát egyszerű kialakításuk miatt is optimális jelöltnek tűntek hibrid molekulák szintézisére, különösen azért, mert a szükséges etinilcsoportot tartalmazó benzofuránszármazékok (**65**, **69j**) már rendelkezésemre álltak.

Elsőként a korábban Sonogashira-reakcióban előállított vegyület (**69j**) továbbalakítását terveztem vizsgálni. Itt azonban meg kell jegyezni, hogy az első lépés közepes hozama miatt újabb vizsgálatot végeztem el, homogén palládiumkatalizátort alkalmazva. Az eredményekben tapasztalt pozitív változásokat, úgymint a rövidebb reakcióidőt (2 óra), illetve kiváló átalakulást és szelektivitást (100%) figyelembe véve a szükséges mennyiségű alkint (**69j**) végül homogén katalizátor jelenlétében állítottam elő. A második lépést mind benzil- (**82**), mind ferrocenilmetil-azid (**73**) jelenlétében végrehajtottam (**2.43. ábra**). A fenil-analagon (**82**) előnye, hogy a reakciót egy olcsóbban és könnyebben előállítható reagens felhasználása mellett tesztelhettem, ezen felül a biológiai tulajdonságok összehasonlításának lehetősége is adott volt. Irodalmi példákat figyelembe véve [190–192] a trimetilszilil-csoport *in situ* lehasítását terveztem TBAF jelenlétében. A CuAAC reakcióhoz a kutatócsoport korábbi eredményei alapján réz(II)-szulfát/nátrium-aszkorbát rendszert használtam diklórometán/víz elegyben [193]. A szililcsoport eltávolítása után az etinilszármazék könnyen cikloaddíciós reakcióba lépett mindkét aziddal (**73**, **82**), a kívánt termékeket 74% (**83a**), illetve 78%-os (**83b**) hozammal biztosítva. Ezen reakciósor esetében említésre méltó, hogy az első lépésben nem volt szükség a termék elkülönítésére. A Sonogashira-reakcióban alkalmazott trietil-amint és a trimetilszilil-acetilén (**68j**) felesleget vákuumban elpárologtattam, az így kapott elegyet további feldolgozás vagy tisztítás nélkül vittem tovább a következő lépésbe.



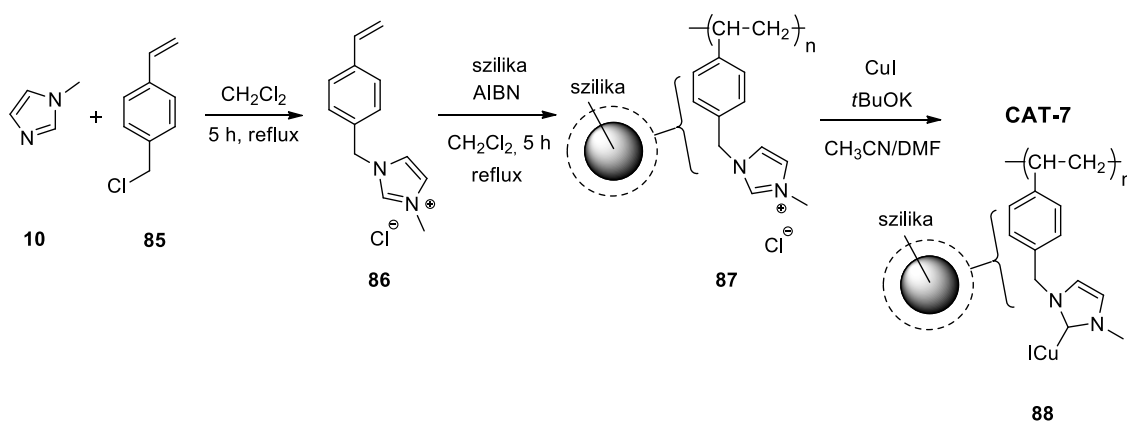
2.43. ábra: Benzofurán-triazol-ferrocén (**83a**) és benzofurán-triazol (**83b**) hibridek előállítása

A propargil-aminnal kialakított amid (65) és azidometilferrocén reakciója egy másik benzofurán-triazol-ferrocén hibrid molekulát is eredményezett (84) (2.44. ábra). A rézkatalizált cikloaddíciós reakciót először a korábban is alkalmazott réz(II)-szulfát/nátrium-aszorbát rendszer jelenlétében hajtottam végre, ekkor a konverzió teljes volt, a kívánt terméket pedig 83%-os hozammal különítettem el.



2.44. ábra: Benzofurán-triazol-ferrocén hibrid (84) előállítása

Tekintetbe véve, hogy kutatómunkám mindeddig a heterogén katalizátorok vizsgálatára épült, érdekességképp megvizsgáltam egy szilárd hordozóhoz rögzített katalizátor alkalmazhatóságát a második, rézkatalizált lépésben is. Ehhez egy korábbi kutatásunkat vettem alapul mind a katalizátor előállítását, mind a szükséges körülményeket tekintve [194]. *N*-metilimidazol (10) és 1-(klórmetil)-4-vinilbenzol (85) reakciójában kialakítottam egy ionfolyadékot (86), majd ezt egy polimerizációs reakció segítségével szilika felületére vittem fel, így nyerve a hordozót (87). Erre rögzítettem a katalitikusan aktív fémot, a rezet (2.45. ábra).



2.45. ábra: Heterogén rézkatalizátor (CAT-7) előállítása

Az imidazoliumiont tartalmazó hordozókon kialakított Pd-katalizátorokkal ellentétben ennél a katalizátornál Raman-spektroszkópiás mérések és kvantumkémiai számítások

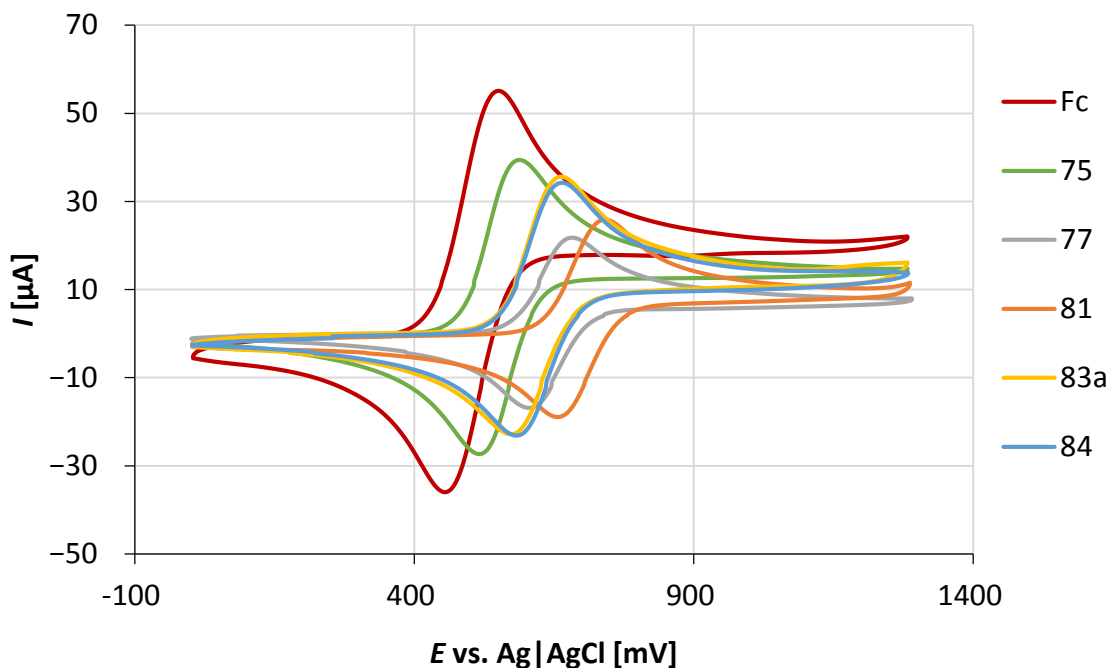
alapján sikerült valószínűsíteni réz-NHC komplex jelenlétét a felületen [194]. A **CAT-7** katalizátorral nyert eredmények a homogén katalizátorhoz hasonlóan kiválóan bizonyultak: a kiindulási benzofuránszármazék teljesen elfogyott az elegyből, a benzofurán-triazol-ferrocén hibridet (**84**) 80%-os hozammal izoláltam.

A benzofuránvázat tartalmazó hibrid molekulák szintézise mindent összevetve sikeresen zárult. Sonogashira-kapcsolással és aminokarbonilezéssel, valamint ezek kombinációjával három benzofurán-ferrocén hibridet (**75**, **77**, **81**) nyertem, melyek szintézisében a **CAT-6** palládiumkatalizátor kiváló aktivitást mutatott. A Suzuki-kapcsolás ferrocénboronsavval ugyan sikertelennek bizonyult, ám tapasztalataim szerint ennek oka nem a heterogén katalizátorban keresendő, hiszen a reakciót homogén körülmények között sem sikerült optimalizálni. Ezen kívül sikeresen állítottam elő palládium- és rézkatalizált reakciók kombinálásával egy benzofurán-triazol (**83b**) és két benzofurán-triazol-ferrocén (**83a**, **84**) hibridet is. Ezek a kísérletek vegyes tapasztalatokkal szolgáltak. Egy esetben mindkét fémkatalizált lépés homogén katalizátorral ment végbe, a másik reakciósorban ezzel ellentétben a heterogén katalízis a palládium-, sőt a rézkatalizált lépés esetében is kiváló átalakulást és hozamot biztosított.

2.3.5 Hibrid molekulák elektrokémiai és biológiai vizsgálata

Az előállított különféle hibrid molekulák ferrocenilcsoportjuk révén reverzibilis redoxrendszerként alkotnak, így elektrokémiai viselkedésük ciklikus voltammetriás mérésekkel vizsgálható volt. Az egyes vegyületek, valamint a ferrocén voltammogramjait a **2.46. ábra** mutatja. A Fc/Fc⁺ redox pár jelenlétének köszönhető anódos és katódos csúcsok jól meghatározottak. A ciklopentadienil-gyűrűhöz kapcsolódó csoportok elektronszívó hatása miatt a hibridek csak nagyobb anódos potenciálon oxidálhatóak, mint a ferrocén. A voltammogramok segítségével meghatároztuk a diffúziós együtthatót, a féllépcső potenciált, illetve a ferrocénhez viszonyított redox potenciált minden vegyület esetén (**2.13. táblázat**). A csúcsáramokat a polarizációs sebesség függvényében ábrázolva a görbe meredekségéből határoztuk meg a diffúziós együtthatókat. (A különböző D értékek miatt a ferrocénszármazékokhoz tartozó csúcsáramok is különböznek.) A legkisebb féllépcső potenciál érték a **75** vegyülethez tartozik, az aminometilcsoportnak köszönhetően. Ugyanezen értékek közül a legmagasabb a közvetlenül a ferrocénhez kapcsolódó amidcsoport eredménye: a **81** származék esetén $E_{1/2} = 698$ mV. A ferrocénhez viszonyított redoxpotenciálokat ferrocén belső sztenderd

jelenlétében a benzofuránszármazékok oldatából határoztuk meg, négyoszóghullámú voltammetria (SWV) segítségével.



2.46. ábra: A ferrocén-benzofurán hibridek és a ferrocén (Fc) ciklikus voltammogramjai (Munkaelektrod: szénüveg, referencia elektrod: Ag/AgCl (H₂O), segédelektrod: Pt-huzal, koncentráció: $2,5 \times 10^{-3}$ M CH₂Cl₂-ban, elektrolit: 0,1 M *n*-Bu₄NPF₆, scan sebesség: 50 mV/s.)

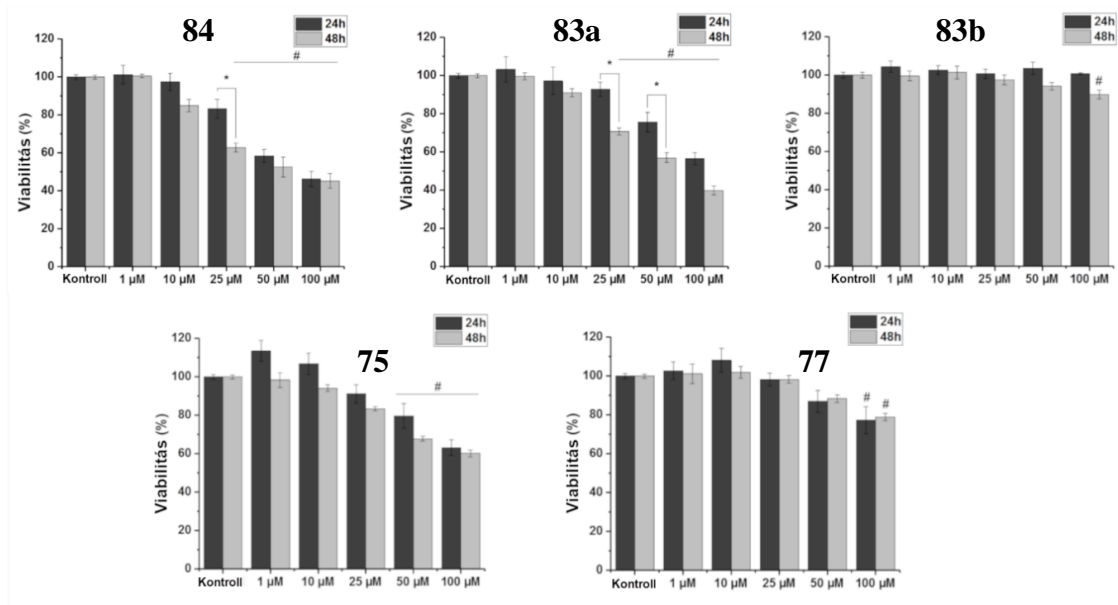
2.13. táblázat: Ferrocén–benzofurán hibridekhez tartozó diffúziós koeficiensok (*D*), féllépcső potenciálok (*E*_{1/2}) és ferrocénhez viszonyított redox potenciálok (*E*_{rel})^a

Vegyület	<i>D</i> (cm ² s ⁻¹) × 10 ⁶	<i>E</i> _{1/2} (mV) ^b	<i>E</i> _{rel} (mV) ^c
Fc	11,70	503	0
77	2,05	645	164,2
75	8,34	553	121,1
81	3,62	698	224,5
83a	4,30	618	169,0
84	4,22	624	159,4

^aMunkaelektrod: szénüveg, referencia elektrod: Ag/AgCl (H₂O), segédelektrod: Pt-huzal, koncentráció: $2,5 \times 10^{-3}$ M CH₂Cl₂-ban, elektrolit: 0,1 M *n*-Bu₄NPF₆, ^bscan sebesség: 50 mV/s
^c *E*_{rel} = *E* – *E*(Fc), SWV mérésrel meghatározva, Fc ($1,25 \times 10^{-3}$ M) belső standard-el.

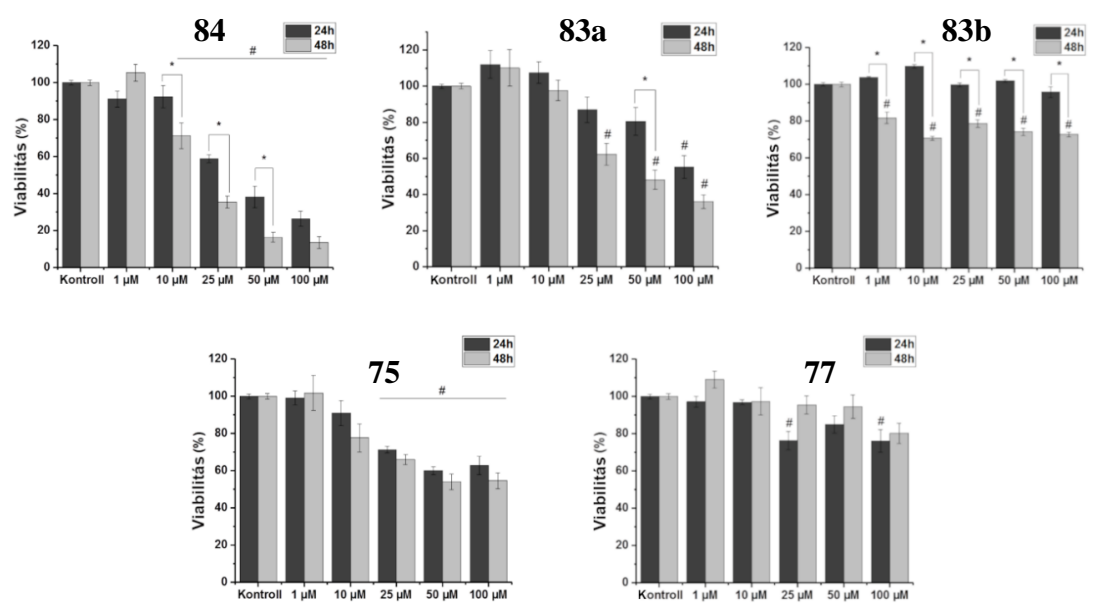
A benzofurán hibridek biológiai aktivitását a Pécsi Tudományegyetemmel együttműködve tanulmányoztuk. A humán emlőrákos sejtvonalak közül az MCF7-re, illetve az MDA-MB-231-re gyakorolt hatást vizsgáltuk **75**, **77**, **83a**, **83b** és **84** vegyületek esetén. Az eredményeket a **2.47. ábra** és **2.48. ábra** mutatja. Az ezen sejtvonalakra kifejtett toxikus hatást életképességi (viabilitás) vizsgálatokkal követték nyomon, ehhez szulforodamin B (SRB) tesztet alkalmaztak. Az SRB-fehérjefesték sztöchiometrikusan kapcsolódik a sejtek bázikus aminosavaihoz, a kötődés pedig pH-függő. Ezen tulajdonságokat kihasználva, a sejtekhez kapcsolt festék oldatba vitelét követő abszorbancia mérés eredménye a fehérjetartalommal, tehát a sejtszámmal arányosnak tekinthető, a viabilitást a kontrol mintára vonatkoztatva százalékban fejezhetjük ki. A sejtekre gyakorolt hatást különböző koncentrációk (1 μM , 10 μM , 25 μM , 50 μM , 100 μM) esetén vizsgálták, 24 és 48 órás kezelést követően. A **77** vegyület – mely sem amid-, sem triazolilcsoportot nem tartalmaz – csak magas koncentráció esetén volt hatással a sejtvonalakra. Ezzel szemben a **75**, **83a** és **84** hibridek hatékonyabbnak bizonyultak a toxicitás vizsgálatokon: már 10 μM koncentrációt alkalmazva is jelentős sejtszám csökkenés volt megfigyelhető 48 órás kezelést követően. Érdekes eredmény, hogy ezen három vegyületre az agresszívebb MDA-MB-231 sejtek nagyobb érzékenységet mutattak. A ferrocenilcsoport szerepébe is nyerhettünk némi betekintést azzal, hogy **83a** vegyület fenil-analagonjának (**83b**) citotoxicitását is feltérképezték. Az MCF7 sejtvonalon a várakozásnak megfelelően a ferrocéntartalmú származék (**83a**) hatásosabbnak bizonyult. Érdekes, hogy az MDA-MB-231 sejtek érzékenyebbek voltak viszont a fenil-analagon jelenlétére (**83b**) annak kis koncentrációja esetén is, ugyanakkor nagyobb koncentrációban már a ferrocén hibrid (**83a**) okozott jelentősebb sejtpusztulást. A biológiailag releváns koncentrációkat (10 μM , 25 μM) tekintve is jelentős sejtpusztulást figyelhetünk meg: legfőképpen a **84** vegyület bírt toxikus hatással mindkét sejtvonalra. Ezen megfigyelések arra engednek következtetni, hogy a ferrocenilcsoporton kívül az amid- és triazolilcsoportok is jelentősen hozzájárulnak a biológiai hatáshoz.

Habár a ferrocénszármazékok oxidálhatósága ferrocéniumionná gyakran mutat összefüggést a citotoxicitással [195], a mi esetünkben nem volt megfigyelhető korreláció a redox potenciálok és a citotoxicitás között (hasonlót tapasztalt például Carmona-Negrón és csoportja is [196]).



2.47. ábra: A **84, 83a, 83b, 74** és **77** vegyületek hatása az MCF7 sejtek viabilitására (SRB teszt)

A sejteket 1 µM, 10 µM, 25 µM, 50 µM és 100 µM töménységű oldatokkal 24 vagy 48 órán át kezelték. Az adatokat legalább három párhuzamos mérésből nyerve, ± standard hibával tüntettem fel. * $p < 0.05$ a kezeletlen sejtekhez viszonyítva. #: $p < 0.05$ a 10 µM-os oldattal kezelt sejtekhez viszonyítva.



2.48. ábra: A **84, 83a, 83b, 74** és **77** vegyületek hatása az MDA-MB-231 sejtek viabilitására (SRB teszt)

A sejteket 1 µM, 10 µM, 25 µM, 50 µM és 100 µM töménységű oldatokkal 24 vagy 48 órán át kezelték. Az adatokat legalább három párhuzamos mérésből nyerve, ± standard hibával tüntettem fel. * $p < 0.05$ a kezeletlen sejtekhez viszonyítva. #: $p < 0.05$ a 10 µM-os oldattal kezelt sejtekhez viszonyítva.

3 METODIKAI RÉSZ

3.1 Analitikai vizsgálatok

A reakciókat vékonyrétegkromatográfiás, gázkromatográfiás (Hewlett Packard 5890, SPB-1 kolonna) és GC–MS-vizsgálatokkal (Hewlett Packard 5971A GC–MSD, DB-5MS kolonna) követtem nyomon. A termékeket oszlopkromatográfiás elválasztással tisztítottam, állófázisként szilikagélt alkalmaztam (Silica gel 60, Sigma-Aldrich). A katalizátorok fémtartalmát és a fémleemosódásokat ICP-AES módszerrel határozták meg, a mérést PE optima 2000 DV típusú készülékkel hajtották végre.

Az ^1H - és ^{13}C -NMR-spektrumokat 400,13 MHz-en és 100,6 MHz-en, Bruker Avance 400 spektrométerrel mértük. Az FT-IR-spektrumokat Thermo Nicolet Avatar 330 FT-IR és Shimadzu IRAffinity-1S FT-IR spektrométerrel vettük fel. A benzofurán hibridek esetén a HRMS adatok egy Q-TOF Premier tömegspektrométer (Waters Corporation, Milford, MA, USA) segítségével pozitív elektropray ionizációs módban kerültek meghatározásra.

A 2-fenil-3-jódbenzofuránt (**63**) a Pécsi Tudományegyetem munkatársai bocsátották rendelkezésemre.

Transzmissziós elektronmikroszkópiás mérések:

A mintaelőkészítés során a katalizátor acetonos szuszpenziójából egy cseppet egy amorf szén filmmel bevont rézhálóra cseppentettek, majd az acetont elpárologtatták. A méréshez téremissziós elektronforással és négy egységből álló energiadiszperzív röntgendetektorral felszerelt Talos F200X G2 készüléket (Thermo Fisher) használtak, 200 kV gyorsító feszültséggel. A pásztázó transzmissziós elektronmikroszkópiás (STEM) módban felvett HAADF képek Z-kontraszt képfelvételi módban készültek.

Krisztallográfia:

A hibrid molekula (**77**) röntgendiffrakciós méréshez alkalmas kristályait CDCl_3 lassú elpárologtatásával nyertük. Az egykristály röntgendiffrakciós adatokat 295 K-en Oxford Diffraction Gemini Ultra R diffraktométerrel, $\text{Mo K}\alpha$ sugárzás segítségével határozták meg. Az adatgyűjtés, cellameghatározás és adatredukció CrysAlis PRO szoftvercsomaggal történt. A szerkezet felderítéséhez SHELXT szerkezetmeghatározó

programot használtak, finomításához a teljes-mátrix legkisebb négyzetek módszerét alkalmazták. A molekuláris grafikát Mercury programmal készítettük.

3.2 A kísérletek kivitelezése

3.2.1 Katalizátorok készítése

Palládiumkatalizátorok készítése:

CAT-1: Argonatmoszféra alatt bemértem 1-butil-3-metilimidazolium-tetrafluoroborátot (200 mg, **6**), hozzáadtam a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ -ot (20,7 mg, 0,02 mmol), acetonitrilt (2 ml) és tetrahydrofuránt (2 ml), majd 15 percen át kevertem. Ezután hozzáadtam a szilikagélt (550 mg, Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm), Merck, előkezelés: 250 °C-on 5 órán át szárítva), majd argonatmoszféra alatt 24 órán át szobahőmérsékleten kevertem. Az oldószert vákuumban elpárologtattam, végül az elkészült katalizátort 40 °C-on vákuumban 4 órán át szárítottam. Palládiumtartalom (ICP-méréssel meghatározva): 0,47%.

CAT-2: Argonatmoszféra alatt bemértem metiltrifenilfoszfónium-bromidot (200 mg, **7**), hozzáadtam a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ -ot (20,7 mg, 0,02 mmol) és acetonitrilt (5 ml), majd 15 percen át kevertem. Ezután hozzáadtam a szilikagélt (550 mg, Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm), Merck, előkezelés: 250 °C-on 5 órán át szárítva), majd argonatmoszféra alatt 24 órán át szobahőmérsékleten kevertem. Az oldószert vákuumban elpárologtattam, végül az elkészült katalizátort 40 °C-on vákuumban 4 órán át szárítottam. Palládiumtartalom (ICP-méréssel meghatározva): 0,58%.

CAT-3: Argonatmoszféra alatt bemértem 1-butil-4-metil-piridinium-kloridot (200 mg, **8**), hozzáadtam a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ -ot (20,7 mg, 0,02 mmol), acetonitrilt (2 ml) és tetrahydrofuránt (2 ml), majd 1 órán át kevertem. Ezután hozzáadtam a szilikagélt (550 mg, Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm), Merck, előkezelés: 250 °C-on 5 órán át szárítva), majd argonatmoszféra alatt 24 órán át szobahőmérsékleten kevertem. Az oldószert vákuumban elpárologtattam, végül az elkészült katalizátort 40 °C-on vákuumban 4 órán át szárítottam. Palládiumtartalom (ICP-méréssel meghatározva): 0,49%.

Ionfolyadékok készítése:

N-Metilimidazol (0,33 ml, 4,17 mmol, **10**) **vagy** trifenilfoszfin (1,09 g, 4,17 mmol, **13**) **vagy** piridin (0,34 ml, 4,17 mmol, **16**) és (3-klórpropil)trietoxiszilán (1 ml, 4,16 mmol,

9), kálium-jodid (1,09 g, 6,57 mmol), tetrabutil-ammónium-jodid (0,32 g, 0,87 mmol), valamint acetonitril (5 ml) elegyét argonatmoszféra alatt 90°C-on 24 órán át forralva kevertem. A kivált sót inert körülmények között kiszűrtem a forró elegyből. A sót acetonitrillel mostam (2x2 mL). Az egyesített szűrletről elpárologtattam az oldószert, majd a maradék folyadékot vákuumban 60 °C-on 8 órán át szárítottam, így nyerve a terméket. Hozam: **11**: 99%, **14**: 100% **17**: 97%.

1-Metil-3-(3-(triethoxiszilil)propil)-1H-imidazolium-jodid (11): ¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 10,58 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,79 (q, J = 6.9 Hz, 6H), 1,98 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 6.9 Hz, 9H), 0,58 (t, J = 8.1 Hz, 2H), ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 138,1, 124,0, 121,9, 58,0, 51,3, 36,1, 23,9, 18,0, 6,8.

((3-Triethoxiszilil)propil)trifenilfoszfónium-jodid (14): ¹H-NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,64–7,92 (m, 15H), 3,67 (q, J = 7,0 Hz, 6H), 3,52–3,62 (m, 2H), 1,53–1,65 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,0 Hz, 9H), 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H). ¹³C-NMR (100,6 MHz, DMSO-d₆) δ: 134,8 (d, J = 3,0 Hz), 133,3 (d, J = 10,0 Hz), 130,1 (d, J = 12,3 Hz), 118,3 (d, J = 85,4 Hz), 57,7, 22,8 (d, J = 47,9 Hz), 18,0, 16,2 (d, J = 3,8 Hz), 11,2.

N-((3-Triethoxiszilil)propil)piridinium-jodid (17): ¹H-NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,05-9,11 (m, 1H), 8,62 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 8,17 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 4,58 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 3,73 (q, J= 7,0 Hz, 6H), 1,92-1,99 (m, 2H), 1,13 (t, J= 7,0 Hz, 9H), 0,52-0,56 (m, 2H). ¹³C-NMR (100,6 MHz, DMSO-d₆) δ: 146,0, 145,2, 128,6, 63,3, 58,4, 25,4, 18,6, 7,1.

Hordozók készítése:

Az ionfolyadék (1,24 mmol (**11**, **17** esetén) vagy 3,85 mmol (**14** esetén)), toluol (6 mL) és szilikagél (1g, Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm), Merck, előkezelés: 220 °C-on 8 órán át szárítva) elegyét argonatmoszféra alatt, 100 °C-on 24 órán át kevertem. A szilárd anyagot kiszűrtem, majd toluollal (3x2 ml), metanollal (4 ml) és dietil-éterrel (4 ml) mostam, végül vákuumban 60 °C-on 8 órán át szárítottam. A tömegnövekedésből meghatároztam a megkötött ionfolyadék mennyiségét: **12**: 0,80 mmol/g **15**: 0,97 mmol/g **18**: 0,72 mmol/g.

A **15** hordozó ³¹P CP MAS NMR-spektrumán 18,0 ppm-nél jelent meg a foszforatom jele. [172]

Palládium rögzítése a hordozóra:

Inert körülmények között bemértem acetonitrilt (2 ml), tetrahydrofuránt (2 ml) és Pd₂(dba)₃·CHCl₃-ot (20,7 mg, 0,02 mmol), majd 15 percig kevertem. Ezután hozzáadtam a hordozót (550 mg), majd argonatmoszféra alatt 24 órán át szobahőmérsékleten kevertem. Az oldószert vákuumban elpárologtattam, a szilárd anyagot kiszűrtem, majd acetonitrillel (1,5 ml), THF-el (1,5 ml) és dietil-éterrel (5 ml) mostam, végül az elkészült katalizátort vákuumban 4 órán át szárítottam. Palládiumtartalom (ICP-méréssel meghatározva): **CAT-4:** 0,60%, **CAT-5:** 0,55%, **CAT-6:** 0,70%.

Rézkatalizátor készítése:

Az ionfolyadék előállításához argonatmoszféra alatt bemértem *N*-metilimidazolt (135,5 µl, 1,7 mmol, **10**), 4-vinilbenzil-kloridot (246,6 µl, 1,75 mmol, **85**) és diklórmetánt (10 ml), majd 60 °C hőmérsékletű olajfürdőben 5 órán keresztül refluxáltattam. Az oldószert vákuumban eltávolítottam, a terméket éterrel mostam, majd szárítottam. Sűrű, sárgás színű viszkózus folyadékot kaptam.

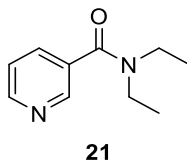
A rögzítés során bemértem az ionfolyadékot (400 mg, **86**), hozzáadtam a diklórmetánt (5 ml), a szilikagélt (1 g, Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm), Merck, előkezelés: 250 °C-on 5 órán át szárítva), és az azobisz(izobutironitril)-t (5 mg). 60 °C hőmérsékleten 5 órán keresztül forralva kevertem az elegyet. Az oldószert vákuumban eltávolítottam. Ezt követően acetonitrilt (8 ml) adtam a hordozóhoz, majd az elegyet 5 órán át forralva kevertem, majd ötször leszívtam az acetonitrilt és friss oldószert mértem be. A hordozót inerten szűrtem és acetonitrillel mostam.

CAT-7: Argonatmoszféra alatt az előkészített hordozóhoz (120 mg, **87**) CuI-ot (19 mg, 0,1 mmol) és kálium-*tert*-butoxidot (22,4 mg, 0,2 mmol) adtam, erre THF-et (1 ml) adagoltam. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten kevertem, inerten szűrtem és hideg metanollal, metanol/acetone 1:1 arányú elegyével és acetonnal mostam, majd szárítottam. A katalizátor színe halványzöld lett.

3.2.2 Általános módszer aminokarbonilezésre, a termékek analitikai adatai:

Aminokarbonilezés: Egy üvegbetétes autoklávba bemértem a palládiumkatalizátort (3,6, 2,8, vagy 3,2 μmol Pd-tartalom), az aril-/alkenil-jodidot (22,5 μl , 0,2 mmol), az amint (44 μl , 0,5 mmol) és a bázist (0,25 mmol), majd oldószert (1 ml) adtam az elegyhez. Ez követően az autoklávot 30 bar vagy 5 bar CO nyomásig töltöttem, majd 100 °C vagy 120 °C hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztem. A reakció lejátszódását követően a katalizátort hagytam kiülepedni, az oldatot pedig egy fecskendővel választottam el. A reakcióelegyet elemeztem, a katalizátort pedig friss reagensek hozzáadásával visszaforgattam. A termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: hexán/etil-acetát 2:1 (**21**), kloroform/metanol 20:1 (**25**)).

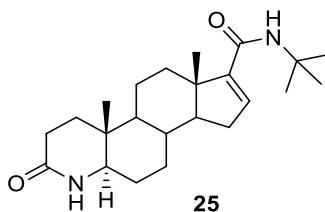
N,N-Dietilnikotinamid (**21**)



Hozam: 84%

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6): 8,51-8,70 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 3,37-3,52 (m, 2 H), 3,06-3,23 (m, 2H), 1,09-1,20 (m, 3H), 0,96-1,09 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, DMSO- d_6): 167,6, 150,0, 146,8, 133,9, 133,0, 123,6, 42,9, 38,9, 14,0, 12,8. MS m/z (rel.int. %): 178[M^+] (5); 177 (10); 106 (100); 78 (57); 51 (55).

17-(*N*-*terc*-Butilkarbamoil)-4-aza-5 α -androst-16-én-3-on (**25**)



Hozam: 82%

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): 6,16-6,19 (m, 1H), 5,80-5,86 (brs, 1H), 5,42-5,47 (brs, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 2,38-2,45 (m, 2H), 0,80-2,20 (m, H), 1,37 (s, 9H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,78 MHz, CDCl_3): 172,3, 165,8, 152,0, 133,8, 61,0, 56,3, 51,9, 51,3, 46,9, 36,2, 34,7, 33,6, 33,4, 31,5, 29,6, 29,1, 28,7, 27,5, 21,2, 16,7, 11,5. MS m/z (rel.int. %): 372[M^+] (100); 357 (39); 317 (12); 300 (73); 284 (7); 272 (29); 124 (23); 105 (31); 91 (39); 79 (34); 57 (74); 41 (57).

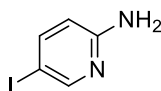
3.2.3 Imidazopiridinek szintézise

2-Amino-5-jódpiridin (27) előállítása

Ag₂SO₄-tal: 2-aminopiridin (94 mg, 1 mmol, **26**), jód (254 mg, 1 mmol), Ag₂SO₄ (312 mg, 1 mmol) és etanol (20 ml) elegyét szobahőmérsékleten 30 percig kevertem. Sárga szilárd anyag keletkezett. Az oldószert elpárologtattam, a szilárd anyagot diklórmetánban (10 ml) oldottam, majd 5%-os NaOH oldattal (10 ml), telített Na₂S₂O₃ oldattal (10 ml), végül vízzel (10 ml) mostam. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam, a szárítószert kiszűrtem, majd a diklórmetánt vákuumban elpárologtattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol/etil-acetát 1:10). Hozam: 40 %

HIO₃-val: 2-aminopiridin (94 mg, 1 mmol, **26**), jód (102 mg, 0,4 mmol), HIO₃ (35 mg, 0,2 mmol), víz (0,02 ml) és etanol (0,4 ml) elegyét 80 °C-on 2 órán át kevertem. A reakcióidő lejártát követően az oldószert vákuumban elpárologtattam. A szilárd maradékot diklórmetánban (10 ml) feloldottam, majd telített Na₂CO₃ oldattal (10 ml) és telített Na₂S₂O₃ oldattal (10 ml) extraháltam. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam, a szárítószert kiszűrtem, majd a diklórmetánt vákuumban elpárologtattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol/etil-acetát 1:10).

2-Amino-5-jódpiridin (27) [178]



27

Hozam: 50 %, megjelenés: sárgásbarna szilárd anyag, op: 99-102 °C

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 4,32 (brs, 2H), 6,37 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 8,2 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 78,5, 111,8, 146,3, 154,2, 158,0. MS *m/z* (rel. int. %): 220 [M]⁺ (83); 127 (32); 93 (23); 66 (100); 50 (35); 39 (70). IR: (cm⁻¹) 821; 995; 1141; 1257; 1315; 1381; 1546; 1583; 2360; 3145; 3392.

Kísérletek 2-amino-3-jódpiridin (29) előállítására

2-Fluor-3-jódpiridin (45 mg, 0,2 mmol, **28**), acetamidin-hidroklorid (23 mg, 0,24 mmol), NaOH (20 mg, 0,5 mmol), víz (0,1 ml) és DMSO (0,5 ml) elegyét 120 °C-on 24 órán át kevertem.

2-Fluor-3-jódpiridin (22 mg, 0,1 mmol, **28**), ammónia-oldat (1 ml) és DMF (1 ml) elegyét 120 °C-on 24 órán át kevertem.

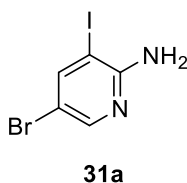
2-Fluor-3-jódpiridin (22 mg, 0,1 mmol, **28**), ammónium-karbamát (16 mg, 0,2 mmol) és toluol (1 ml) elegyét 120 °C-on 24 órán át kevertem.

A reakciót GC és GC–MS-vizsgálatokkal követtem nyomon. A kívánt termék egyik esetben sem keletkezett.

2-Amino-5-bróm-3-jódpiridin (**31a**) és 2-amino-3-jód-5-nitropiridin (**31b**) előállítása

2-Amino-5-brómpiridin (35 mg, 0,2 mmol, **30a**) vagy 2-amino-5-nitropiridin (28 mg, 0,2 mmol, **30b**), jód (20 mg, 0,08 mmol), HIO₃ (9 mg, 0,052 mmol), ecetsavat (120 µl), víz (23 µl) és H₂SO₄ (4 µl) elegyét 80 °C-on 6 órán át kevertem. Az oldószert elpárologtattam, a szilárd anyaghoz vizet (1 mL) adtam a pH-t lúgosra állítottam NaOH oldattal (12M).

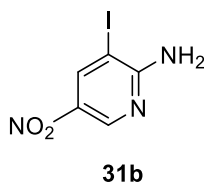
A **2-amino-5-bróm-3-jódpiridin (31a)** [180] esetén diklórmetánt adtam az elegyhez (10 mL), majd telített Na₂S₂O₃ oldattal (10 mL), végül vízzel (10 mL) mostam. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam, a szárítószert kiszűrtem, majd a diklórmetánt vákuumban elpárologtattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol/acetone 4:1).



Hozam: 79%, megjelenés: sárgásbarna szilárd anyag, op: 110-112 °C

MS m/z (rel. int. %): 297/299 [M]⁺ (723); 195/197 (10); 127 (43); 92 (52); 66 (100); 50 (17); 39 (67).

A **2-amino-3-jód-5-nitropiridin (31b)** [197] esetén a lúgos pH hatására csapadék vált ki, melyet kiszűrtem és vízzel, valamint diklórmetánnal mostam, így nyerve a terméket.



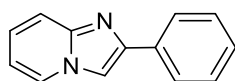
Hozam: 90%, megjelenés: sárga szilárd anyag.

MS m/z (rel. int. %): 264 [M]⁺ (100); 234 (22); 206 (23); 92 (88); 65 (76); 64 (36); 53 (24); 52 (40); 50 (38); 38 (42); 37 (26).

Imidazopiridin-gyűrű kialakítása

Cu(I)-jodid katalizált gyűrűzárás: Oxigén atmoszféra alatt bemértem a 2-aminopiridint (19 mg, 0,2 mmol, **26**) vagy a 2-amino-5-jódpiridint (44 mg, 0,2 mmol, **27**), az acetofenont (47 µl, 0,4 mmol, **32**), a CuI-ot (2 mg, 0,01 mmol), az ecetsavat (1 µl, 0,02 mmol) és desztillált vizet (80 µl). Az elegyet 60 °C-on 24 órán át kevertem. A reakcióelegyet VRK, GC és GC–MS-vizsgálatokkal elemeztem.

2-Fenilimidazo[1,2-a]piridin (33) [91]

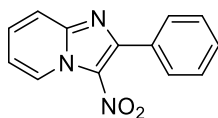


33

MS m/z (rel. int. %): 194 [M]⁺ (100); 193 (23); 89 (20); 78 (53); 63 (29); 51 (34); 50 (15); 39 (18).

Cu(I)-bromid katalizált gyűrűzárás: Argonatmoszféra alatt bemértem a 2-aminopiridint (9,4 mg, 0,1 mmol, **26**) vagy a 2-amino-5-jódpiridint (22 mg, 0,1 mmol, **27**), a β-nitrosztirolt (18 mg, 0,12 mmol, **35**), a CuBr-ot (14 mg, 0,1 mmol) és DMF-et (0,7 ml). Az elegyet 80 °C-on 4 órán át kevertem. A reakcióelegyet VRK, GC és GC–MS-vizsgálatokkal elemeztem.

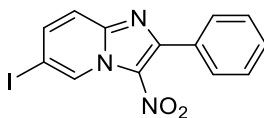
2-Fenil-3-nitroimidazo[1,2-a]piridin (36) [92]



36

MS m/z (rel. int. %): 239 [M]⁺ (19); 181 (21); 89 (19); 78 (100); 76 (19); 63 (23); 52 (18); 51 (54); 39 (29).

2-Fenil-6-jód-3-nitroimidazo[1,2-a]piridin (37)

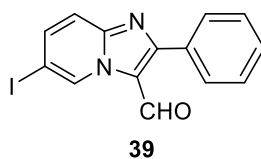


37

MS m/z (rel. int. %): 365 [M]⁺ (37); 50 (54); 51 (63); 62 (30); 63 (39); 73 (100); 75 (49); 77 (96); 88 (44); 89 (36); 103 (35); 114 (34); 115 (41); 203 (52); 207 (26); 364 (37).

Cu(I)-jodid vagy cink(II)-klorid által katalizált gyűrűzárás: Argonatmoszféra alatt bemértem a 2-amino-5-jódpiridint (44 mg, 0,2 mmol), a fahéjaldehydet (13 mg, 0,1 mmol), a CuI-ot (1,9 mg, 0,01 mmol) és a cink(II)-kloridot (1,4 mg, 0,01 mmol), a piridint (1 μl, 0,01 mmol) és DMSO-t (0,7 ml). Az elegyet argon atmoszférában 80 °C-on 4 órán át kevertem. A reakcióelegyet VRK, GC és GC–MS-vizsgálatokkal elemeztem.

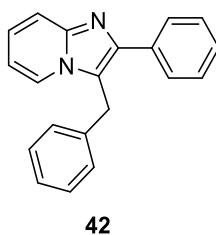
2-Fenil-6-jódimidazo[1,2-a]piridin-3-karbaldehyd (38)



MS m/z (rel. int. %): 348 [M]⁺ (100); 320 (26); 192 (40); 166 (24); 115 (22); 114 (22); 89 (41); 77 (41); 76 (28); 63 (66); 62 (34); 51 (39); 50 (36); 39 (21).

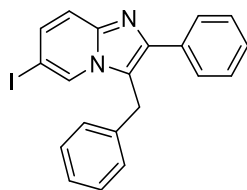
Háromkomponensű gyűrűzárás: Argonatmoszféra alatt bemértem a 2-aminopiridint (9,4 mg, 0,1 mmol, **26**) vagy a 2-amino-5-jódpiridint (22 mg, 0,1 mmol, **27**), a CuSO₄-ot (1,6 mg, 0,01 mmol), a p-TsOH·H₂O-at (1,9 mg, 0,01 mmol), a benzaldehydet (10 μl, 0,1 mmol, **41**), a fenilacetilént (11 μl, 0,1 mmol, **40**) és toluolt (1,3 ml). Az elegyet argon atmoszférában 110 °C-on 18 órán át kevertem. A reakció lejátszódását VRK, GC és GC–MS-vizsgálatokkal követtem.

3-Benzil-2-fenylimidazo[1,2-a]piridin (42) [96]



MS m/z (rel. int. %): 284 [M]⁺ (21); 207 (24); 103 (20); 79 (16); 78 (99); 77 (81); 65 (20); 63 (15); 51 (100); 39 (34).

A **3-benzil-2-fenil-6-jódimidazo[1,2-a]piridin (43)** esetében a reakcióelegyet celiten szűrtem, majd diklórmetánnal mostam. Az oldószert elpárologtattam, majd a terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: etil-acetát/hexán 1:3).



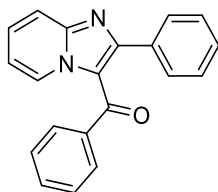
43

Hozam: 30%.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ 4,47 (s, 2H), 7,11-7,97 (m, 13H), 9,80 (s, 1H). MS m/z (rel. int. %): 410 $[\text{M}]^+$ (55,6); 333 (27,3); 281 (9,6); 205 (30,3); 127 (8,4); 103 (41,5); 77 (100,0); 63 (31,5); 51 (59,9).

RuCl₃·H₂O/I₂-katalizált gyűrűzárás: Argonatmoszféra alatt bemértem a 2-aminopiridint (29 mg, 0,2 mmol, **26**) vagy a 2-amino-5-jódpiridint (44 mg, 0,2 mmol, **27**), a kalkont (42 mg, 0,2 mmol, **44**), a $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -ot (0,5 mg, 2×10^{-3} mmol), a jódot (13 mg, 0,05 mmol) és toluolt (1 ml). Az elegyet 120 °C-on 12 órán át forralva kevertem. A reakció lejátszódását VRK, GC és GC-MS-vizsgálatokkal követtem.

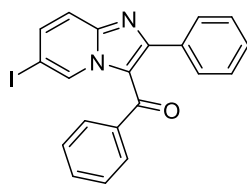
2-Fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)(fenil)metanon (45) [99]



45

MS m/z (rel. int. %): 298 $[\text{M}]^+$ (9); 192 (8); 105 (37); 89 (10); 78 (18); 77 (100); 76 (8); 63 (7); 52 (6); 51 (46); 50 (10); 39 (11).

A **(2-fenil-6-jódimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)(fenil)metanon (46) [198]** esetén az oldószert elpárologtattam, diklórmetánt (10 ml) adtam az elegyhez, majd etil-acetáttal (3×10 ml) és vízzel (10 ml) extraháltam. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottam, a szárítószert kiszűrtem, majd a diklórmetánt vákuumban elpárologtattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: etil-acetát/hexán 2:3). Hozam: 8 %.



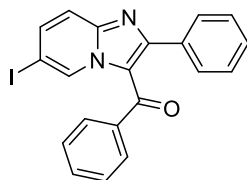
46

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 9,80 (s, 1H), 7,08-7,73 (m, 12H). MS m/z (rel. int. %): 424 (88,0); 395 (21,8); 347 (19,1); 297 (24,1); 267 (17,2); 220 (10,6); 192 (15,7); 148 (21,8); 105 (23,9); 77 (100,0), 63 (18,9); 51 (36,0).

[Hmim][BF₄] előállítása: Az *N*-metilimidazolhoz (1,75 ml, 22 mol, **10**) 50 m/m%-os HBF_4 oldatot (2,5 ml, 20 mmol) adagoltam, majd az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertem. Ezt követően az elegyet etil-acetáttal (3×2 ml) mostam, végül vákuumban szárítottam.

Gyűrűzárás ionfolyadékban: Argonatmoszféra alatt bemértem a 2-amino-5-jódpiridint (110 mg, 0,5 mmol), a kalkont (104 mg, 0,5 mmol) és a jódot (64 mg, 0,25 mmol) majd hozzáadtam vagy csak [Bmim][BF₄]-et (294 mg, 1,3 mmol) vagy csak [Hmim][BF₄]-et (229 mg, 0,9 mmol) vagy [Hmim][BF₄] (229 mg, 0,9 mmol) és [Bmim][BF₄] (294 mg, 1,3 mmol) elegyét. A reakcióelegyet 110 °C-on 23 órán át kevertem. A reakció lejátszódását VRK, GC és GC-MS-vizsgálatokkal követtem. Az elegyet etil-acetáttal (4×1 ml) extraháltam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol/etil-acetát 10:1) Hozam: 40% ([Hmim][BF₄] használatakor), illetve 41 % ([Hmim][BF₄] és [Bmim][BF₄] elegyének használatakor).

(6-Jód-2-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-fenilmetanon (46) [198]



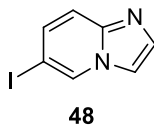
46

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 9,80 (s, 1H), 7,08-7,73 (m, 12H). MS m/z (rel. int. %): 424 (88,0); 395 (21,8); 347 (19,1); 297 (24,1); 267 (17,2); 220 (10,6); 192 (15,7); 148 (21,8); 105 (23,9); 77 (100,0), 63 (18,9); 51 (36,0).

Gyűrűzárás klóracetaldehiddel: 2-Amino-5-jódpiridin (110 mg, 0,5 mmol) vagy 2-amino-5-bróm-3-jódpiridin (150 mg, 0,5 mmol) vagy 2-amino-3-jód-5-nitropiridin (133 mg, 0,5 mmol), valamint klóracetaldehid-oldat (50 m/m%, 114 μl , 0,9 mmol) és az oldószer (11 ml, acetonitril vagy etanol) elegyét 80 °C-on 8 órán át kevertem. A reakció lejátszódását VRK és GC vizsgálatokkal követtem. Az oldószert vákuumban elpárologtattam. Az elegyet diklórmetánban (15 ml) oldottam, majd telített Na_2CO_3 -oldattal (2x10ml) extraháltam. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottam, a

szárítószerrel kiszűrtem, majd a diklórmetánban vákuumban elpárologtattam. A termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: etil-acetát/metanol 50:1).

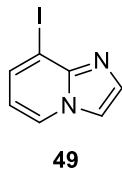
6-Jódimidazo[1,2-*a*]piridin (48) [104]



Hozam: 91%, megjelenés: barnássárga szilárd anyag, op: 127-130 °C

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,40 (dd, *J* = 1,8 Hz, 0,9Hz, 1H), 7,59 (brs, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,4Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,4 Hz, 1,2 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 144,9, 134,9, 133,4, 131,7, 119,9, 113,1, 76,3. MS *m/z* (rel. int. %): 244 [M]⁺ (38); 127 (100.); 117 (31); 90 (33); 76 (9); 63 (8); 52 (38); 38 (48). IR: (cm⁻¹) 713; 721; 796; 871; 900; 1128; 1220; 1303; 1506; 1556; 1651; 1739; 1745.

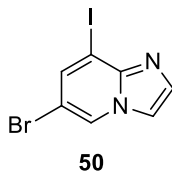
8-Jódimidazo[1,2-*a*]piridin (49)



Hozam: 84%, megjelenés: zöld szilárd anyag, op: 66-68 °C

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (dd, *J* = 6,7, 1,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 2H), 7,65 (dd, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 1H), 6,53 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ = 144,9, 133,9, 133,9, 126,1, 114,5, 113,3, 84,5. MS *m/z* (rel. int. %): 244 [M]⁺ (100); 127 (13); 117 (48); 90 (67); 63 (36); 62 (13); 39 (24) IR: (cm⁻¹) 721; 738; 763; 771; 825; 877; 894; 1138; 1203; 1300; 1494; 1618; 1737; 3091.

6-Bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (50)



Hozam: 86%, megjelenés: sárgásbarna, op: 134-146 °C

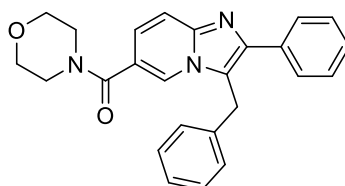
¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,27 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 143,8, 136,4, 134,8, 126,1, 114,8, 106,7, 85,0. MS *m/z* (rel. int. %): 322/324 [M]⁺ (69); 195/197 (14); 168/170 (17); 143 (15); 127 (84);

116 (53); 89 (39); 62 (100); 52 (31); 38 (53). IR: (cm⁻¹) 715; 815; 879; 900; 1143; 1201; 1294; 1317; 1496; 1556; 1681; 1747; 3064.

3.2.4 Imidazopiridinek aminokarbonilezése, a termékek analitikai adatai:

Aminokarbonilezés: Egy üvegbetétes autoklávba bemértem a palládiumkatalizátort (1,4 μmol Pd-tartalom), a jódimidazopiridin-származékot (0,1 mmol), az amint (0,25 mmol) és a bázist (0,125 mmol), majd oldószert (1 ml) adtam az elegyhez. Ez követően az autoklávot 30 bar vagy 5 bar CO nyomásig töltöttem, majd 100 °C vagy 120 °C hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztem 7 órára. A reakció lejátszódását követően a katalizátort hagytam kiülepedni, az oldatot pedig egy fecskendővel választottam el. A reakcióelegyet elemeztem, a katalizátort pedig újabb körben visszaforgattam. A termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: etil-acetát/etanol 3:1 (**55a**, **55d**), etil-acetát/metanol/toluol 5:1:1 (**56a**, **56c**, **56d**, **56e**), etil-acetát/metanol 3:1 (**55b**), etil-acetát/etanol 5:1 (**55c**, **56b**), etil-acetát/etanol 10:1 (**55e**), kloroform/etil-acetát/metanol 10:2:1 (**55f**), diklórmétán/etil-acetát/metanol 16:10:1 (**55g**), diklórmétán/etil-acetát/metanol 8:5:2 (**55h**, **55i**)).

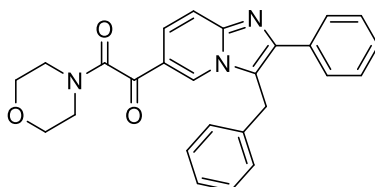
1-(3-Benzil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-morfolinoetánon (**51**)



51

MS m/z (rel. int. %): 397 [M]⁺ (100); 341 (68); 311 (23); 283 (22); 268 (39); 208 (27); 103 (35); 73 (36); 51 (25); 44 (29).

1-(3-Benzil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-morfolinoetán-1,2-dion (**52**)

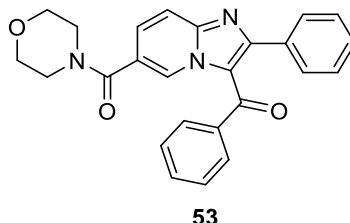


52

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 3,22 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,66 (s, 4H), 4,58 (s, 2H), 7,16-7,85 (m, 12H), 8,44 (s, 1H). MS m/z (rel. int. %): 425 [M]⁺ (47,2); 311 (100,0);

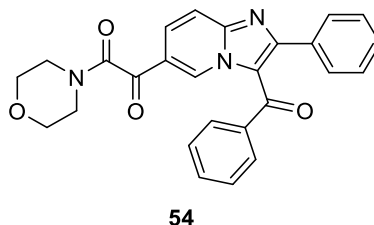
283 (16,0); 205 (10,3); 180 (31,2); 114 (15,6); 103 (21,5); 91 (10,7); 70 (38,9); 42 (27,1).

(3-Benzoil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)(morfolino)metanon (53)



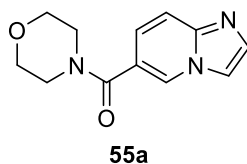
MS m/z (rel. int. %): 411 [M]⁺ (98); 326 (28); 325 (100); 298 (54); 297 (46); 191 (17); 148 (18); 105 (51); 86 (22); 77 (89); 56 (47).

1-(3-benzoyl-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-morfolinoetán-1,2-dion (54)



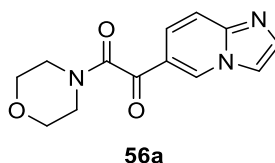
MS m/z (rel. int. %): 439 (30); 326 (22); 325 (100); 297 (19); 114 (28); 105 (15); 77 (32); 70 (45); 42 (24).

Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(morfolino)metanon (55a)



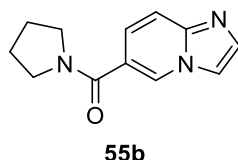
Hozam: 89%, megjelenés: sárgásbarna olaj

¹H-NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,78 (dd, *J* = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,00 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (dt, *J* = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 3,64-3,59 (m, 4H), 3,58-3,50 (m, 4H). ¹³C-NMR (100,6 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 166,5, 144,0, 134,1, 127,1, 123,7, 120,2, 116,6, 114,1, 79,2, 66,1. MS m/z (rel. int. %): 231 [M]⁺ (39); 159 (12); 145 (100); 117 (76); 90 (52); 73 (48); 63 (47); 56 (100); 41 (39). IR: (cm⁻¹) 744; 819; 954; 1024; 1112; 1222; 1286; 1311; 1425; 1463; 1519; 1537; 1620; 1643; 2358; 2856; 3091.

1-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-morfolinoetán-1,2-dion (56a)

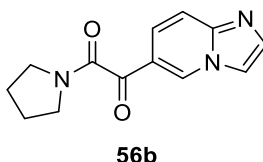
Hozam: 91%, megjelenés: fehér szilárd anyag, op: 103-106 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,96 (s, 1H), 7,64-7,76 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 4H), 3,66-3,70 (m, 2H), 3,43-3,48 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 188,5, 165,1, 146,9, 136,8, 133,9, 123,6, 121,3, 119,1, 115,3, 67,8, 67,6, 47,5, 43,0. MS m/z (rel. int. %): 259 $[\text{M}]^+$ (19); 145 (100); 117 (74); 90 (501); 70 (52); 63 (58); 56 (55); 42 (65); 39 (19). IR: (cm^{-1}) 759; 821; 921; 981; 1109; 1172; 1244; 1273; 1317; 1435; 1519; 1535; 1635; 1664; 2358; 2866; 3143.

Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(pirrolidin-1-il)metanon (55b)

Hozam: 82%, megjelenés: sárga szilárd anyag, op: 94-96 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,89 (dd, $J = 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (dt, $J = 9,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 9,4, 1,8$ Hz, 1H), 3,51 (dt, $J = 20,2, 5,0$ Hz, 4H), 1,90 – 1,81 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, DMSO-d_6) δ : 165,4, 144,1, 134,1, 127,3, 123,8, 121,7, 116,3, 114,1, 48,9, 46,3, 26,0, 23,9. MS m/z (rel. int. %): $[\text{M}]^+$ (15); 145 (56); 117 (59); 90 (29); 73 (5); 63 (26); 56 (10); 41 (100); 39 (55). IR: (cm^{-1}) 715; 732; 759; 815; 885; 904; 1120; 1222; 1265; 1311; 1423; 1506; 1539; 1558; 1606; 1635; 1645; 2349; 2875; 2981; 3088.

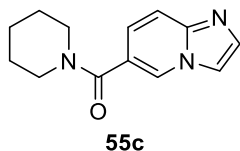
1-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-1-il)-etán-1,2-dion (56b)

Hozam: 86%, megjelenés: sárgásbarna szilárd anyag, Op: 170 °C felett bomlik

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 9,19 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 9,4\text{Hz}, 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,70-7,74 (m, 3H), 3,62-3,69 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 188,4, 164,0, 146,4, 135,8, 134,5, 124,6, 121,4, 118,6, 115,4, 48,3, 47,0,

27,1, 24,9. MS m/z (rel. int. %): 243 $[M]^+$ (16); 145 (47); 117 (67); 98 (65); 90 (52); 70 (12); 63 (57); 55 (100); 41 (66); 39 (52). IR: (cm^{-1}) 692; 748; 821; 869; 914; 1014; 1124; 1166; 1226; 1294; 1315; 1431; 1456; 1506; 1521; 1541; 1558; 1627; 1683; 2368; 2879; 2974.

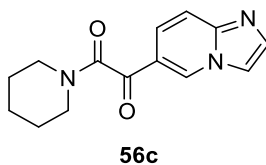
Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(piperidin-1-il)metanon (55c)



Hozam: 82%, megjelenés: barna olaj

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,74 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 9,2, 1,7$ Hz, 1H), 3,48 (s, 4H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ : 166,1, 133,7, 126,6, 123,8, 121,3, 116,4, 114,1, 44,3, 24,0, 21,1. MS m/z (rel. int. %): 229 $[M]^+$ (7); 145 (39); 117 (28); 90 (14); 73 (2); 63 (18); 55 (59); 42 (100); 39 (48). IR: (cm^{-1}) 744; 819; 883; 910; 1006; 1132; 1220; 1288; 1311; 1444; 1517; 1535; 1614; 1620; 1641; 2358; 2937; 3089.

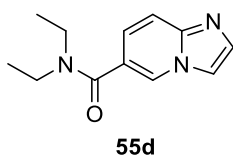
1-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(piperidin-1-il)-etán-1,2-dion (56c)



Hozam: 79%, megjelenés: sárgásbarna szilárd anyag, op: 58-60 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,93 (s, 1H), 7,73-7,88 (m, 4H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 4H), 1,55-1,61 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 189,3, 165,1, 145,7, 136,2, 133,6, 124,0, 121,7, 118,8, 115,5, 48,3, 43,6, 27,4, 26,5, 25,3. MS m/z (rel. int. %): 257 $[M]^+$ (8); 145 (46); 117 (89); 112 (54); 90 (52); 69 (66); 63 (47); 56 (37); 41 (100); 39 (53). IR: (cm^{-1}) 758; 821; 852; 875; 914; 974; 1120; 1174; 1230; 1249; 1303; 1315; 1433; 1519; 1627; 1664; 2947; 3145; 3251.

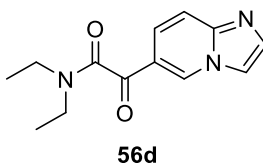
N,N-Diethyl-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (55d)



Hozam: 78%, megjelenés: sárgásbarna szilárd anyag, op: 55-59 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,71 (brs, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,18 (dd, $J = 1,5$ Hz, 9,3Hz, 1H), 3,24-3,36 (m, 4H), 1,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, DMSO-d_6) δ : 166,5, 144,6, 133,4, 125,0, 122,7, 121,2, 119,0, 116,1, 44,2, 13,3. MS m/z (rel. int. %): 217 $[\text{M}]^+$ (29); 146 (19); 145 (100); 118 (31); 117 (47); 90 (21); 72 (11); 63 (14); 42 (9); 39 (8). IR: (cm^{-1}) 675; 748; 821; 923; 952; 1082; 1099; 1134; 1213; 1313; 1458; 1508; 1541; 1560; 1610; 1618; 2360; 2933; 2974.

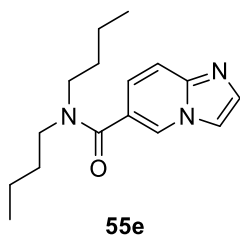
***N,N*-Diethyl-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-oxoacetamid (56d)**



Hozam: 75%, megjelenés: sárgásbarna szilárd anyag, op: 89-90 °C

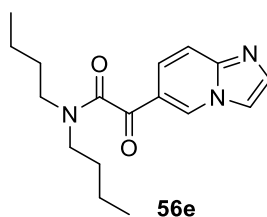
$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (dd, $J = 1,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,75-7,63 (m, 4H), 3,56 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) $\delta = 188,4, 165,6, 146,0, 136,1, 132,6, 122,6, 120,4, 118,2, 114,3, 42,6, 39,5, 14,5, 13,0$. MS m/z (rel. int. %): 245 $[\text{M}]^+$ (23); 217 (19); 145 (73); 117 (45); 100 (99); 90 (27); 72 (100); 63 (26); 56 (4); 44 (32); 42 (10); 39 (11). IR: (cm^{-1}) 719; 738; 783; 813; 848; 873; 902; 1112; 1184; 1219; 1261; 1311; 1431; 1523; 1624; 1633; 1658; 2937; 2976; 3155.

***N,N*-Dibutil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (55e)**



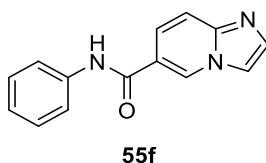
Hozam: 87%, megjelenés: barna olaj

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,73 (brs, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 1,5$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 2,84-2,93 (m, 4H), 1,46– 1,59 (m, 8H), 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, DMSO-d_6) δ : 166,9, 144,5, 133,1, 125,2, 122,9, 121,4, 119,0, 116,0, 46,0, 27,0, 18,7, 12,9. MS m/z (rel. int. %): 273 $[\text{M}]^+$ (13); 244 (6); 230 (6); 145 (100); 117 (30); 90 (11); 63 (6); 41 (9); 39 (5). IR: (cm^{-1}) 669; 748; 815; 939; 1099; 1132; 1217; 1311; 1423; 1458; 1508; 1521; 1541; 1618; 1637; 2362; 2931; 2958.

***N,N*-Dibutil-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-*il*)-2-oxoacetamid (56e)**

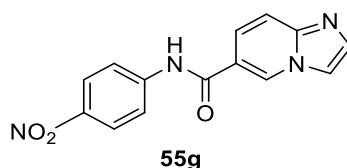
Hozam: 71%, megjelenés: sárgásbarna szilárd anyag, op: 71-72 °C

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,88 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 4H), 3,53 – 3,46 (m, 2H), 3,25 – 3,17 (m, 2H), 1,70 – 1,62 (m, 2H), 1,61 – 1,51 (m, 2H), 1,41 (dq, *J* = 14,8, 7,4 Hz, 2H), 1,21 (dq, *J* = 14,7, 7,3 Hz, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 188,3, 165,9, 145,9, 135,9, 132,5, 122,9, 120,6, 118,1, 114,3, 47,8, 44,7, 31,0, 29,6, 20,4, 20,0, 14,0, 13,8. MS *m/z* (rel. int. %): 301 [M]⁺ (8); 273 (9); 156 (30); 145 (41); 117 (28); 100 (21); 90 (13); 63 (9); 57 (100); 41 (35); 39 (7). IR: (cm⁻¹) 678; 738; 871; 948; 1122; 1182; 1224; 1282; 1313; 1429; 1458; 1508; 1521; 1560; 1629; 1635; 1678; 1683; 2345; 2954; 3097.

***N*-Fenil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (55f)**

Hozam: 84%, megjelenés: sárgásfehér szilárd anyag, op: 218-219 °C

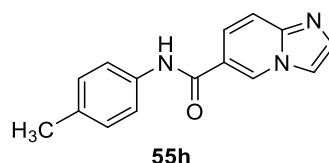
¹H-NMR (400,13 MHz, CD₃OD) δ: 9,13 (s, 1H), 7,98 (brs, 1H), 7,80 (dd, *J* = 9,2Hz, 1,7Hz, 1H), (7,66-7,72 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 165,5, 146,5, 139,2, 134,4, 129,5 (3C), 125,4, 124,9, 122,3, 121,9 (2C), 116,6, 115,3. MS *m/z* (rel. int. %): 237 [M]⁺ (41); 145 (100); 117 (56); 90 (33); 77 (6); 63 (34); 52 (8); 39 (34). IR: (cm⁻¹) 742; 759; 813; 948; 1132; 1203; 1238; 1309; 1440; 1494; 1546, 1668; 2918; 3203.

***N*-(4-Nitrofenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (55g)**

Hozam: 78%, megjelenés: halványsárga szilárd anyag, op: 276-278 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,98 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,24-8,30 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 7,83 (dd, $J = 9,4$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (brs, 1H), 7,72 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ : 165,5, 146,7, 145,6, 144,3, 135,0, 131,2, 126,3 (2C), 125,7, 121,6 (2C), 121,4, 117,3, 116,2. MS m/z (rel. int. %): 282 $[\text{M}]^+$ (4); 237 (26); 145 (69); 117 (48); 92 (26); 90 (45); 73 (26); 65 (100); 52 (33); 39 (56). IR: (cm^{-1}) 748; 810; 848; 1109; 1139; 1205; 1253; 1301; 1315; 1332; 1504; 1556; 1595; 1614; 1629; 1681; 1955; 3336.

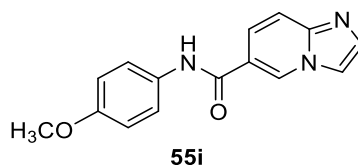
***N*-(4-Metilfenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (55h)**



Hozam: 67%, megjelenés: barnássárga szilárd anyag, op: 208-210 °C

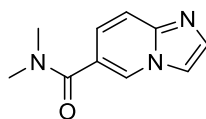
$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,30 (s, 1H), 9,27 (dd, $J = 1,9$ Hz, 0,9Hz, 1H), 8,11 (brs, 1H), 7,80 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,3Hz, 1H), 7,74 (d, 1,9 Hz, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 2H), 2,27 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ : 164,5, 145,6, 137,8, 134,9, 134,4, 130,6 (2C), 130,4, 125,6, 122,2, 121,9 (2C), 117,2, 116,0, 22,0. MS m/z (rel. int. %): 251 $[\text{M}]^+$ (26); 145 (92); 117 (87); 106 (62); 90 (59); 77 (100); 65 (52); 52 (37); 39 (37). IR: (cm^{-1}) 750; 808; 879; 914; 1122; 1201; 1240; 1309; 1398; 1512; 1548; 1664; 2349; 2931; 3072; 3240.

***N*-(4-Metoxifenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (55i)**



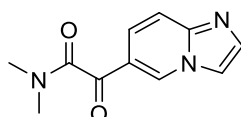
Hozam: 64%, megjelenés: barna szilárd anyag, op: 210-213 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,26 (s, 1H), 9,26 (brs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (dd, $J = 9,4$ Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (brs, 1H), 7,63-7,69 (m, 3H), 6,90-6,96 (m, 2H), 3,74 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ : 164,3, 157,2, 145,7, 135,1, 133,4, 130,3, 125,4, 123,5 (2C), 122,1, 117,2, 116,0, 115,3 (2C), 56,7. MS m/z (rel. int. %): 267 $[\text{M}]^+$ (19); 223 (16); 178 (5); 145 (24); 133 (12); 122 (33); 117 (21); 90 (16); 73 (100); 63 (13); 52 (25). IR: (cm^{-1}) 738; 815; 829; 889; 1024; 1134; 1238; 1251; 1305; 1411; 1516; 1529; 1541; 1622; 1649; 2364; 2841; 3088; 3344.

***N,N*-Dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (57)**

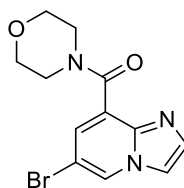
57

MS m/z (rel. int. %): 89 [M]⁺ (38); 145 (95); 117 (79); 90 (27); 73 (11); 63 (37); 52 (14); 42 (100); 39 (14).

2-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N,N*-dimetil-2-oxo-acetamid (58)

58

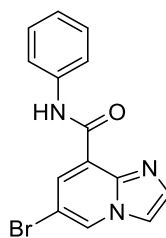
MS m/z (rel. int. %): 217 [M]⁺ (8); 145 (27); 117 (29); 90 (15); 72 (100); 63 (20); 56 (18); 42 (60); 39 (6).

(6-Bróm-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)(morfolino)metanon (59a)

59a

Hozam: 85%, megjelenés: barna szilárd anyag, op: 164-167 °C

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,79-3,93 (m, 4H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,30-3,37 (m, 2H). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 165,1, 141,2, 135,8, 128,1, 127,8, 127,4, 114,3, 107,7, 67,9, 67,7, 46,7, 43,7. MS m/z (rel. int. %): 309/311 [M]⁺ (1); 195/197 (13); 117 (13); 89 (11); 76 (4); 62 (13); 56 (100); 54 (21); 42 (25); 39 (4). IR: (cm⁻¹) 715; 825; 867; 894; 904; 997; 1107; 1141; 1207; 1280; 1300; 1436; 1458; 1490; 1546; 1624; 2852; 2904; 3035.

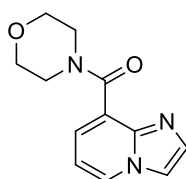
6-Bróm-*N*-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-karboxamid (59f)

59f

Hozam: 81%, megjelenés: sárgásfehér szilárd anyag, op: 204-207 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,25 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ : 159,3, 140,8, 137,95, 132,9, 130,4, 129,8, 128,9 (2C), 124,2, 120,7, 119,6 (2C), 114,6, 105,4. MS m/z (rel. int. %): 315/317 [M] $^+$ (2); 195/197 (5); 168/170 (1); 143 (3); 117 (12); 91 (27); 77 (10); 73 (46); 65 (100); 51 (14); 39 (42). IR: (cm^{-1}) 721; 752; 810; 869; 902; 923; 1147; 1224; 1301; 1313; 1489; 1564; 1666; 3064; 3136.

Imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il(morfolino)metanon (60)



60

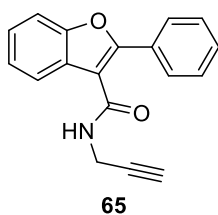
Hozam: 83%, megjelenés: halványbarna szilárd anyag, op: 137-140 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,62 (dd, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,52 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ : 165,0, 141,0, 133,5, 127,8, 125,2, 123,1, 113,8, 111,7, 79,2, 66,3, 66,0, 47,11 41,9. MS m/z (rel. int. %): 231 [M] $^+$ (4); 145 (21); 118 (100); 90 (17); 63 (7); 56 (5); 42 (2) 39 (5). IR: (cm^{-1}) 752; 879; 910; 1105; 1219; 1284; 1309; 1456; 1558; 1645; 2360; 2962; 3142.

3.2.5 Benzofuránok átalakítása

2-Fenil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzofurán-3-karboxamid (65)

Egy üvegbetétes autoklávba bemértem a palládiumkatalizátort (1,4 μmol Pd-tartalom), a 2-fenil-3-jódbenzofuránt (32 mg, 0,1 mmol, **63**), a propargil-amint (32 μl , 0,5 mmol, **64**) és a trietil-amint (20 μl , 0,15 mmol), majd DMF-ot (1 ml) adtam az elegyhez. Ez követően az autoklávot 20 bar CO nyomásig töltöttem, majd 100 °C hőmérsékleten 7 órán át kevertem. A reakcióidő lejárta után fecskendő segítségével eltávolítottam a katalizátorról a folyadékot, a reakcióelegyet elemeztem, a katalizátort pedig újabb körben visszaforgattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol/etil-acetát 10:1).



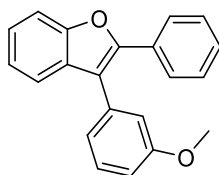
Hozam: 83%, megjelenés: fehér kristályos anyag, op: 164-167 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,86-7,95 (m, 3H, 4-H and 2',6'-H), 7,45-7,55 (m, 4H, 7-H and 3',4',5'-H), 7,28-7,39 (m, 2H, 5,6-H), 6,08 (s, 1H, NH), 4,24 (dd, $J = 2,5$ Hz, 5,4 Hz, 2H, CH_2), 2,26 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H, $\equiv\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 163,6 (C=O), 155,4 (2-C), 153,9 (7a-C), 130,2 (4'-C), 129,3 (3-C), 129,0 (2C, 3',5'-C), 128,5 (2C, 2',6'-C), 127,6 (1'-C), 125,5 (5-C), 124,0 (6-C), 121,2 (4-C), 112,2 (3a-C), 111,4 (7-C), 79,1 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 72,0 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 29,4 (CH_2). MS m/z (rel.int. %): 275[M^+] (70); 246 (41); 231 (16); 222 (22); 221 (100); 194 (27); 165 (81); 164 (19); 163 (16); 139 (15); 39 (34). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3301; 3265; 3060; 2932; 1646; 1523; 1454; 1446; 1343; 1245; 1127; 739; 694.

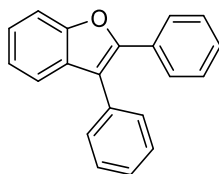
3.2.6 Általános módszer Suzuki-kapcsolásra, a termékek analitikai adatai:

Suzuki-Miyaura-kapcsolás

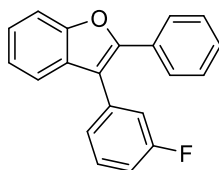
A katalizátor (1,4, 2,8 vagy 5 μmol Pd-tartalommal), a 2-fenil-3-jódbenzofurán (0,1 mmol, 32 mg, **63**), a boronsav (0,2 mmol), a bázis (0,5 mmol) és az oldószer (2 mL) elegyét 60 °C-on argonatmoszféra alatt kevertem. Az átalakulást VRK-val és gázkromatográfiásan követtem nyomon. A reakció lejátszódását követően a katalizátort hagytam kiülepedni, az oldatot pedig egy fecskendővel választottam el. A katalizátort a reakció oldószerével (1x1 mL) mostam, majd újra bemértem a kiindulási anyagokat, a bázist és az oldószert. A fecskendővel elkülönített elegyről az oldószert vákuumban elpárologtattam, a termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: hexán/diklórmetán 100:1 (**67a**), hexán/diklórmetán 70:1 (**67b**, **67i**), hexán/diklórmetán 10:1 (**67c**, **67d**) hexán/ diklórmetán 15:1 (**67e**, **67f**), hexán/diklórmetán 3:1 (**67g**), toluol/etil-acetát 15:1 (**67h**)).

2-Fenil-3-(3-(trifluormetoxi)fenil)benzofurán (67a)**67a**

Hozam: 95%; megjelenés: színtelen viszkózus olaj; $R_f=0,26$ (hexán/diklórmetán 100:1). $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,62-7,68 (m, 2H), 7,57 -7,60 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 5H), 7,26-7,31 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 154,2, 151,3, 149,9, 135,2, 130,5, 130,3, 129,7, 128,9, 128,7 (2C), 128,3, 127,3 (2C), 125,1, 123,4, 122,5, 120,7 (q, $J=257,3$ Hz), 120,3, 119,8, 116,1, 111,4. MS m/z (rel.int. %): 354[M^+] (100); 325 (15); 268 (10); 255 (16); 241 (13); 239 (25); 226 (18); 134 (9); 77 (7); 51 (5); 39 (4). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3072; 2958; 2929; 2868; 1610; 1589; 1454; 1442; 1270; 1221; 1205; 1164; 1148; 1070; 743; 702.

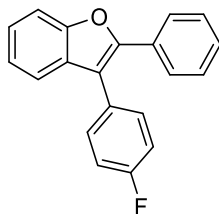
2,3-Difenilbenzofurán (67b) [199]**67b**

Hozam: 90%; megjelenés: fehér szilárd anyag; $R_f=0,33$ (hexán/diklórmetán 70:1); op: 121-124 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,60-7,65 (m, 2H), 7,52 (td, 1H, $J_1=8,2$ Hz, $J_2=0,8$ Hz), 7,40-7,48 (m, 5H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 154,2, 150,8, 133,1, 131,0, 130,5, 130,0 (2C), 129,2 (2C), 128,6 (2C), 128,6, 127,9, 127,3 (2C), 124,9, 123,1, 120,3, 117,7, 111,3. MS m/z (rel.int. %): 270[M^+] (100); 269 (21); 255 (16); 241 (50); 240 (19); 239 (38); 165 (19); 163 (19); 120 (16); 113 (16); 77 (47); 63 (30); 51 (57); 50 (20); 39 (36). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3061; 3026; 1454; 1441; 1254; 1063; 961; 766; 746; 694; 677.

2-Fenil-3-(3-fluorfenil)benzofurán (67c)**67c**

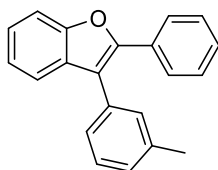
Hozam: 88%; megjelenés: fehér szilárd anyag; $R_f=0,41$ (hexán/diklórmetán 10:1); op: 67-70 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,63-7,69 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,08-7,15 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 163,4 (d, $J=246,3$ Hz), 154,2, 151,2, 135,3 (d, $J=8,2$ Hz), 130,5 (d, $J=8,6$ Hz), 130,5, 130,0, 128,9, 128,8 (2C), 127,4 (2C), 125,8 (d, $J=3,0$ Hz), 125,1, 123,3, 120,0, 116,9 (d, $J=21,6$ Hz), 116,5 (d, $J=2,4$ Hz), 114,8 (d, $J=21,0$ Hz), 111,4. MS m/z (rel. int. %): 288[M^+] (100); 287 (15); 259 (33); 257 (30); 239 (12); 77 (15); 51 (20); 39 (14). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3063; 1611; 1580; 1454; 1443; 1258; 1229; 1065; 854; 787; 770; 744; 692.

2-Fenil-3-(4-fluorfenil)benzofurán (67d) [199]**67d**

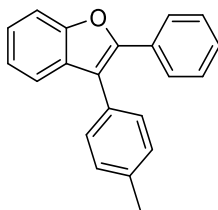
Hozam: 90%; megjelenés: fehér szilárd anyag; $R_f=0,41$ (hexán/diklórmetán 10:1); op: 111-112 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,63-7,69 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 162,6 (d, $J=247,2$ Hz), 154,2, 150,9 (d, $J=0,7$ Hz), 131,7 (d, $J=8,0$ Hz, 2C), 130,7, 130,4 (d, $J=0,7$ Hz), 129,0 (d, $J=3,5$ Hz), 128,7 (2C), 128,7, 127,2 (2C), 125,0, 123,3, 120,0, 116,7, 116,3 (d, $J=21,5$ Hz, 2C), 111,4. MS m/z (rel.int. %): 288[M^+] (100); 259 (34); 257 (27); 239 (11); 77 (13); 51 (13); 39 (9). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3038; 1587; 1510; 1454; 1443; 1227; 1063; 962; 843; 746; 694; 608.

2-Fenil-3-(3-metilfenil)benzofuran (67e) [199]**67e**

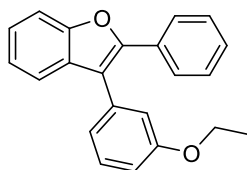
Hozam: 89%; megjelenés: színtelen viszkózus olaj; $R_f=0,32$ (hexán/diklórometán 15:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,67-7,72 (m, 2H), 7,57 (td, 1H, $J_1=8,2$ Hz, $J_2=0,8$ Hz), 7,51 (qd, 1H, $J_1=7,8$ Hz, $J_2=0,7$ Hz), 7,33-7,39 (m, 4H), 7,30-7,33 (m, 3H), 7,22-7,28 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 154,1, 150,5, 138,7, 132,9, 130,9, 130,5, 130,5, 129,0, 128,5, 128,5 (2C), 128,4, 127,1, 127,0 (2C), 124,8, 123,0, 120,3, 117,8, 111,2, 21,6. MS m/z (rel.int. %): 284[M^+] (100); 269 (16); 268 (20); 255 (24); 241 (25); 239 (30); 134 (19); 120 (15); 77 (17); 51 (15); 39 (17). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3053; 3034; 2918; 2859; 1603; 1589; 1454; 1441; 1256; 1063; 835; 768; 745; 706; 692.

2-Fenil-3-(4-metilfenil)benzofurán (67f) [199]**67f**

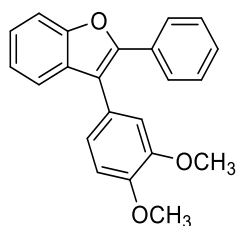
Hozam: 93%; megjelenés: fehér szilárd anyag; $R_f=0,32$ (hexán/diklórometán 15:1); op: 84-87°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,67-7,71 (m, 2H), 7,56 (td, 1H, $J_1=8,2$ Hz, $J_2=0,8$ Hz), 7,51 (qd, 1H, $J_1=7,8$ Hz, $J_2=0,7$ Hz), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,23-7,27 (m, 1H), 2,46 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 154,1, 150,5, 137,5, 131,0, 130,6, 129,9, 129,8 (2C), 129,7 (2C), 128,5 (2C), 128,4, 127,1 (2C), 124,7, 123,0, 120,2, 117,6, 111,1, 21,5. MS m/z (rel.int. %): 284[M^+] (100); 269 (15); 268 (17); 255 (17); 241 (24); 239 (23); 134 (15); 120 (12); 77 (13); 51 (12); 39 (10). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3053; 3026; 2918; 2862; 1589; 1454; 1441; 1256; 1063; 964; 835; 770; 745; 692; 610.

3-(3-Etoxifenil)-2-fenilbenzofurán (67g)**67g**

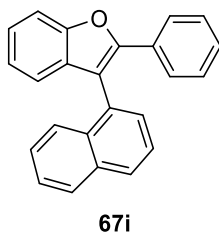
Hozam: 83%; megjelenés: halványsárga viszkózus olaj; $R_f=0,36$ (hexán/diklórometán 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,68-7,73 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,30-7,41 (m, 5H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 6,94-6,99 (m, 1H), 4,03 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 159,6, 154,2, 150,7, 134,4, 130,9, 130,5, 130,2, 128,6 (2C), 128,6, 127,3 (2C), 124,9, 123,1, 122,3, 120,3, 117,7, 115,7, 114,4, 111,3, 63,7, 15,1. MS m/z (rel.int. %): 314[M^+] (100); 257 (34); 255 (26); 239 (18); 228 (15); 226 (22); 77 (13); 39 (12). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3059; 2976; 2928; 2876; 1601; 1576; 1454; 1443; 1236; 1063; 1049; 745; 692.

2-Fenil-3-(3,4-dimetoxifenil)benzofurán (67h)**67h**

Hozam: 80%; megjelenés: halványbézs szilárd anyag; $R_f=0,50$ (toluol/etil-acetát 15:1), op: 105-109 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,69-7,73 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 4H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 154,2, 150,6, 149,5, 148,8, 131,0, 130,7, 128,6 (2C), 128,5, 127,2 (2C), 125,4, 124,9, 123,1, 122,3, 120,2, 117,5, 113,0, 111,9, 111,3, 56,1, 56,1. MS m/z (rel.int. %): 330[M^+] (100); 315 (13); 255 (40); 215 (36); 189 (17); 77 (18); 73 (13); 51 (18); 39 (15). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3049; 3001; 2965; 2936; 2839; 1601; 1580; 1454; 1443; 1254; 1231; 1155; 1134; 1026; 750; 694.

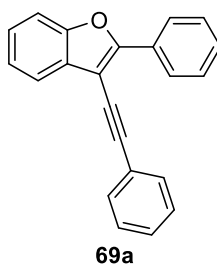
2-Fenil-3-(naftalin-2-il)benzofurán (67i) [140]

Hozam: 81%; megjelenés: fehér szilárd anyag; $R_f=0,23$ (hexán/diklórmetán 70:1); op: 46-48 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,99-8,03 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,67 (td, 1H, $J_1=8,2$ Hz, $J_2=0,8$ Hz), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 3H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 3H), 7,15-7,21 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 154,1, 151,5, 134,3, 132,4, 131,7, 130,7, 130,7, 128,7, 128,6, 126,6, 128,6 (2C), 128,4, 126,6 (2C), 126,6, 126,4, 126,3, 126,2, 124,9, 123,1, 120,7, 115,9, 111,3. MS m/z (rel.int. %): 320[M^+] (100); 319 (15); 291 (16); 290 (15); 289 (39); 276 (17); 215 (26); 213 (18); 78 (17); 77 (39); 73 (22); 51 (34); 39 (21). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3053; 3044; 1454; 1441; 1256; 1063; 937; 799; 777; 744; 691.

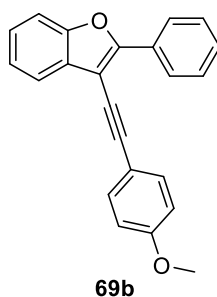
3.2.7 Általános módszer Sonogashira-kapcsolásra, a termékek analitikai adatai:**Sonogashira-kapcsolás**

A katalizátor (2,8 vagy 5 μmol Pd-tartalommal), esetenként ekvimoláris mennyiségű CuI (lásd **2.7. táblázat**), a 2-fenil-3-jódbenzofurán (**64**) (0,1 mmol, 32 mg), az acetilén (0,2 mmol), a bázis (0,2 mmol) és DMF (2 mL) elegyét 100 °C-on argonatmoszféra alatt kevertem. Az átalakulást VRK-val és gázkromatográfiásan követtem nyomon. A reakció lejátszódását követően a katalizátort hagytam kiülepedni, az oldatot pedig egy fecskendővel választottam el. A katalizátort acetonnal (1x1 mL) mostam, majd újra bemértem a kiindulási anyagokat, a bázist és az oldószert. A fecskendővel elkülönített elegyről az oldószert vákuumban elpárologtattam, a termékeket oszlop-kromatográfiával tisztítottam (eluens: hexán/toluol 20:1 (**69a**), hexán/diklórmetán 3:1 (**69b**), hexán/etil-acetát 3:1 (**69c**), hexán/diklórmetán 10:1 (**69d**), hexán/diklórmetán 15:1 (**69e**), hexán/toluol 1:1 (**69f**), hexán/toluol 100:1 (**69g**), toluol/etil-acetát 10:1 (**69h**, **69i**), hexán/diklórmetán 80:1 (**69j**)).

2-Fenil-3-(feniletinil)benzofuran (69a) [200]

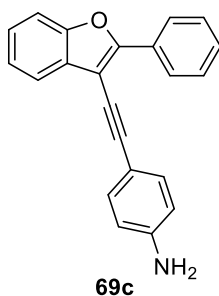
Hozam: 77%; megjelenés: halvány sárga szilárd anyag; $R_f=0,33$ (hexán/toluol 20:1), op: 145-147 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,36-8,43 (m, 2H), 7,77-7,82 (m, 1H), 7,65 -7,70 (m, 2H), 7,51 -7,58 (m, 3H), 7,40 -7,47 (m, 4H), 7,33 -7,40 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 156,4, 153,6, 131,7 (2C), 130,3, 130,1, 129,3, 128,8 (2C), 128,6 (2C), 128,6, 126,2 (2C), 125,5, 123,5 (2C), 120,5, 111,3, 99,4, 96,9, 81,3. MS m/z (rel.int. %): 294[M^+] (55); 77 (100); 63 (37); 52 (22); 51 (64); 50 (18); 39 (87); 38 (17). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3059; 3028; 2212; 1456; 1443; 1202; 770; 743; 687; 627.

2-Fenil-3-((4-metoxifenil)etinil)benzofurán (5b)

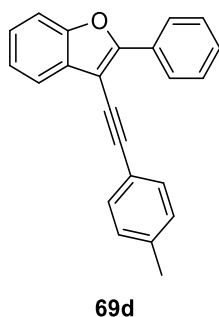
Hozam: 92%; megjelenés: fehér szilárd anyag; $R_f=0,43$ (hexán/diklórometán 3:1), op: 89-92 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,32-8,39 (m, 2H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 6,93-6,97 (m, 2H), 3,86 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 160,0, 156,1, 153,75, 133,2 (2C), 130,5, 130,2, 129,2, 128,9 (2C), 126,2 (2C), 125,5, 123,5, 120,6, 115,8, 114,4 (2C), 111,4, 99,8, 97,0, 80,0, 55,6. MS m/z (rel.int. %): 324[M^+] (100); 250 (23); 309 (19); 279 (18); 252 (52); 126 (21); 113 (19); 77 (26); 51 (21); 39 (21). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3053; 3007; 2961; 2835; 1605; 1510; 1454; 1441; 1247; 1026; 829; 737; 683.

3-((4-Aminofenil)etinil)-2-fenilbenzofurán (69c)

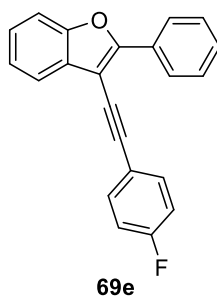
Hozam: 83%; megjelenés: bézs szilárd anyag; $R_f=0,29$ (hexán/etil-acetát 3:1), op: 89-92 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, Aceton- d_6) δ : 8,35-8,41 (m, 2H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 4H), 6,72-6,77 (m, 2H), 5,14 (s, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, Acetone- d_6) δ : 155,9, 154,6, 150,6, 133,8 (2C), 131,2, 130,9, 130,2, 129,9 (2C), 126,7, 126,6 (2C), 124,6, 121,2, 115,1 (2C), 112,2, 111,0, 101,0, 100,0, 78,6. MS m/z (rel.int. %): 309[M^+] (100); 280 (23); 140 (18); 77 (38); 73 (13); 63 (15); 51 (23); 39 (22). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3466; 3447; 3361; 3028; 2197; 1618; 1601; 1512; 1456; 1441; 1292; 1113; 827; 748; 687.

2-Fenil-3-((4-metilfenil)etinil)benzofurán (69d)

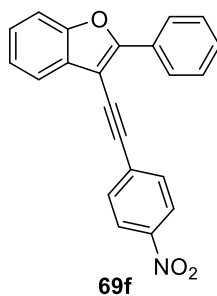
Hozam: 79%; megjelenés: fehér szilárd anyag; $R_f=0,34$ (hexán/diklórmetán 10:1), op: 89-92 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,35-8,39 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,49-7,56 (m, 5H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 156,3, 153,8, 138,9, 131,7 (2C), 130,5, 130,2, 129,5 (2C), 129,3, 128,9 (2C), 126,2 (2C), 125,5, 123,6, 120,6, 120,6, 111,4, 99,6, 97,2, 80,7, 21,8. MS m/z (rel.int. %): 308[M^+] (100); 293 (16); 292 (28); 276 (14); 77 (32); 63 (14); 51 (23); 39 (24). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3051; 3024; 2916; 1508; 1454; 1441; 1201; 1113; 810; 771; 746; 687.

2-Fenil-3-((4-fluorfenil)etinil)benzofurán (69e)

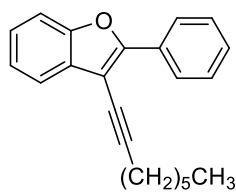
Hozam: 88%; megjelenés: fehér szilárd anyag; $R_f=0,33$ (hexán/diklórmetán 15:1), op 95-97 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,27-8,38 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 162,9 (d, $J=250,0$ Hz), 156,6, 153,8, 133,6 (d, $J=8,4$ Hz, 2C), 130,4, 130,1, 129,4, 128,9 (2C), 126,3 (2C), 125,6, 123,6, 120,5, 119,7 (d, $J=3,5$ Hz), 116,0 (d, $J=22,1$ Hz, 2C), 111,5, 99,3 (d, $J=0,5$ Hz), 95,8 (d, $J=0,5$ Hz), 81,1 (d, $J=1,6$ Hz). MS m/z (rel.int. %): 312[M^+] (100); 311 (23); 310 (21); 283 (38); 281 (28); 77 (35); 63 (15); 51 (32); 39 (22). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3035; 1508; 1491; 1458; 1443; 1230; 1217; 1201; 1090; 833; 752; 683.

2-Fenil-3-((4-nitrofenil)etinil)benzofurán (69f)

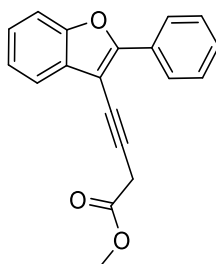
Hozam: 89%; megjelenés: élénksárga szilárd anyag; $R_f=0,48$ (hexán/toluol 1:1), op: 171-173 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,24-8,33 (m, 4H), 7,71-7,76 (m, 3H), 7,51-7,57 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 157,8, 153,8, 147,2, 132,3 (2C), 130,4, 130,0, 129,9, 129,6, 129,0 (2C), 126,5 (2C), 125,9, 124,0 (2C), 123,9, 120,4, 111,6, 98,5, 95,1, 87,2. MS m/z (rel.int. %): 339[M^+] (100); 309 (15); 292 (41); 263 (55); 252 (20); 131 (19); 77 (34); 51 (42); 39 (32). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3050; 2208; 1591; 1512; 1458; 1441; 1238; 1200; 849; 746; 683.

2-Fenil-3-(okt-1-in-1-il)benzofurán (69g)**69g**

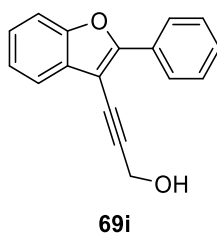
Hozam: 82%; megjelenés: sárgás viszkózus olaj; $R_f=0,34$ (hexán/toluol 100:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,27-8,36 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,45 -7,52 (m, 3H), 7,37 -7,41 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 2,61 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,69-1,87 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,35-1,43 (m, 4H), 0,91-0,98 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 155,7, 153,6, 130,64, 130,5, 128,9, 128,6 (2C), 125,9 (2C), 125,2, 123,3, 120,4, 111,2, 100,0, 98,5, 72,2, 31,6, 28,9, 28,9, 22,8, 20,2, 14,2. MS m/z (rel.int. %): 302[M^+] (62); 233 (37); 232 (32); 231 (100); 218 (24); 215 (20); 205 (16); 203 (23); 202 (74); 105 (15); 39 (5). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3059; 2930; 2857; 2230; 1456; 1443; 1256; 1204; 1165; 1067; 768; 745; 689; 625.

3-(2-Fenilbenzofuran-3-il)prop-2-in-1-il-acetát (69h)**69h**

Hozam: 76%; megjelenés: bézs szilárd anyag; $R_f=0,64$ (toluol/etil-acetát 10:1); op: 51-54°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,25-8,29 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,18 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 170,5, 157,4, 153,5, 129,98, 129,96, 129,5, 128,8 (2C), 126,2 (2C), 125,5, 123,6, 120,4, 111,3, 98,2, 90,8, 78,6, 53,2, 21,0. MS m/z (rel.int. %): 290[M^+] (48); 248 (21); 247 (31); 231 (29); 230 (36); 229 (18); 219 (29); 203 (23); 202 (100); 201 (25); 200 (21); 189 (19); 51 (7); 43 (26, 39 (4). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3057; 2224; 1736; 1456; 1445; 1368; 1348; 1244; 1202; 1026; 899; 744; 685.

3-(2-Fenilbenzofuran-3-il)prop-2-in-1-ol (69i) [201]

Hozam: 51%; megjelenés: bézs szilárd anyag; $R_f=0,31$ (toluol/etil-acetát 10:1); op: 99-101°C.

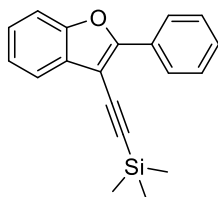
$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,22-8,30 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 1,87 (brs, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 157,0, 153,6, 130,2, 130,2, 129,5, 128,9 (2C), 126,2 (2C), 125,6, 123,6, 120,4, 111,4, 98,6, 95,0, 77,8, 52,2. MS m/z (rel.int. %): 248[M^+] (100); 231 (20); 219 (41); 218 (33); 203 (16); 202 (44); 201 (16); 191 (51); 190 (25); 189 (70); 165 (37); 163 (16); 95 (18); 89 (16); 88 (18); 87 (23); 77 (52); 75 (20); 74 (23); 63 (36); 51 (48); 20 (17); 39 (29). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3215; 3051; 2924; 2868; 2222; 1456; 1441; 1163; 1007; 739; 685.

((2-Fenilbenzofuran-3-il)etinil)trimetilszilán (69j) [141]

(DMF-ben: a fenti általános Sonogashira módszer alapján.)

Trietil-aminban: A katalizátor (4 μmol Pd-tartalommal) vagy $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mg, 4 μmol), a CuI (0,8 mg, 4 μmol), a 2-fenil-3-jódbenzofurán (0,1 mmol, 32 mg, **63**), az trimetilszilil-acetilén (29 μL , 0,2 mmol, **68j**) és a trietil-amin (215 μL) elegyét szobahőmérsékleten argonatmoszféra alatt kevertem. Az átalakulást VRK-val és gázkromatográfiásan követtem nyomon. A heterogén reakció esetén a katalizátort hagytam kiülepedni, az oldatot pedig egy fecskendővel választottam el. A katalizátort diklórmetánnal (1x2 mL) mostam, majd az egyesített folyadék fázisról az oldószert vákuumban elpárologtattam, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. A homogén reakció esetén a reakcióelegyet celiten átszűrtem, a celitet diklórmetánnal mostam, majd az oldószert elpárologtattam az elegyről. A nyersterméket a következő lépésben tisztítás nélkül felhasználtam, vagy a terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: hexán/diklórmetán 80:1).

(A mellékterméket, az 1,2-bisz(2-fenilbenzofuran-3-il)etint (**70**) GC-MS-vizsgálat alapján azonosítottam: MS m/z (rel.int. %): 410[M^+] (100); 379 (11); 205 (8); 175 (11); 77 (7).)



69j

Hozam: 50% (heterogén katalizátor esetén), 86% (homogén katalizátor esetén); megjelenés: fehér szilárd anyag; $R_f=0,37$ (hexán/diklórmetán 80:1); op: 62-64°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,26-8,40 (m, 2H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 0,35 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 157,3, 153,5, 130,3, 130,0, 129,4, 128,7 (2C), 126,2 (2C), 125,5, 123,5, 120,6, 111,3, 103,1, 99,4, 97,0, 0,2 (3C). MS m/z (rel.int. %): 290 $[\text{M}^+]$ (92); 276 (23); 275 (100); 232 (32); 231 (20); 315 (22); 202 (29); 200 (19); 189 (22); 138 (21); 77 (24); 45 (15); 43 (45); 39 (8). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3067; 2953; 2895; 2153; 1454; 1441; 1248; 1202; 1134; 839; 741; 687.

3.2.8 Benzofurán hibridek előállítása

Aminometilferrocén előállítása [202]:

Ferrocenilmetanol (72) előállítása: Argonatmoszféra alatt bemértem ferrocén-karboxaldehydet (856 mg, 4 mmol, **71**) és vízmentes metanolt (10 ml). Az elegyet 0 °C-ra hűtöttem, ezt követően NaBH_4 -et (196 mg, 5,2 mmol) adtam hozzá részletekben, majd 1 órán át kevertem 0 °C-on. Az oldószert vákuumban elpárologtattam, majd az elegyhez diklórmetánt (20 ml) és vizet (20 ml) adtam és diklórmetánnal (3x20 ml) extraháltam a vizes fázist. Az egyesített szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottam, a szárítószert kiszűrtem, majd a diklórmetánt vákuumban elpárologtattam. Az így nyert terméket további tisztítás nélkül használtam fel a következő lépésben.

Ferrocenilmetil-azid (73) előállítása: Argonatmoszféra alatt bemértem ferrocenilmetanolt (858 mg, 4 mmol, **72**) és nátrium-azidot (1,5 g, 24 mmol), majd keverés közben lassan hozzáadtam a jégcetet (20 ml). Az elegyet 5 órán át 50 °C-on kevertem. Ezt követően a reakcióelegyhez diklórmetánt (20 ml) adtam és telített NaHCO_3 -oldattal (20 ml), desztillált vízzel (20 ml), valamint telített NaCl -oldattal (20 ml) mostam. A termékhez vízmentes Na_2SO_4 -ot adtam, majd szűrtem. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottam, a szárítószert kiszűrtem, majd a diklórmetánt

vákuumban elpárologtattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol). Hozam: 89%

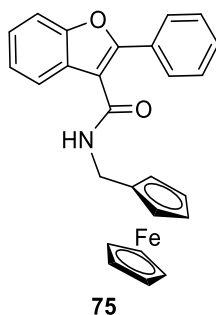
Aminometilferrocén (74) előállítása: Ferrocenilmetil-azid (482 mg, 2 mmol, **73**), NH₄Cl (251 mg, 4,7 mmol), etanol (25 ml) és víz (8 ml) elegyéhez cink port (177 mg, 2,7 mmol) adtam. Az elegyet visszafolyós hűtővel ellátott gömlombikban 2 órán át forralva kevertem. A reakcióelegyet szűrtem, majd az oldószert vákuumban eltávolítottam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: MeOH/NH₄OH (95:5) elegyet használtam. A termék analitikai adatai jó egyezést mutattak az irodalmi értékekkel.

Ferrocén-benzofurán hibridek előállítása:

2-Fenil-N-(ferrocenilmetil)benzofurán-3-karboxamid (75)

Egy üvegbetétes autoklávba bemelegítettem a palládiumkatalizátort (1,4 μmol Pd-tartalom), a 2-fenil-3-jódbenzofuránt (**63**) (32 mg, 0,1 mmol), az aminometilferrocént (22 mg, 0,1 mmol, **74**) és a trietil-amint (20 μl, 0,15 mmol), majd DMF-et (1 ml) adtam az elegyhez. Ez követően az autoklávot 20 bar CO nyomásig töltöttem, majd 100 °C hőmérsékleten 7 órán át kevertem. A reakció lejátszódását követően a katalizátort hagytam kiülepedni, az oldatot pedig egy fecskendővel választottam el, majd az oldószert elpárologtattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol/etil-acetát 10:1).

(A mellékterméket, a 2-fenilbenzofuránt GC-MS-vizsgálat alapján azonosítottam: MS m/z (rel.int. %): 194[M⁺] (100); 165 (86); 139 (21); 63 (21); 39 (15).)



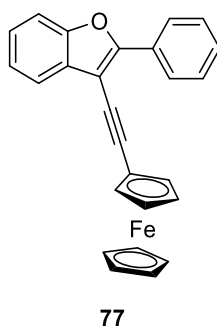
Hozam: 61%, megjelenés: sárga szilárd anyag, op: 172-173 °C.

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 7,81-8,00 (m, 3H, 4-H and 2',6'-H), 7,42-7,56 (m, 4H, 7-H and 3',4',5'-H), 7,29-7,39 (m, 2H, 5,6-H), 6,05 (s, 1H, NH), 4,32 (d, J = 4,5 Hz, 2H, CH₂), 4,14-4,25 (m, 4H, 2,3,4,5-H szubsztituált Cp gyűrű), 4,10 (s, 5H, nem szubsztituált Cp gyűrű). ¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 163,5 (C=O), 154,8 (2-C), 154,0 (7a-C), 130,1 (4'-C), 129,5 (3-C), 129,0 (2C, 3',5'-C), 128,5 (2C, 2',6'-C), 127,8 (1'-C), 125,4 (5-C), 123,9 (6-C), 121,4 (4-C), 112,9 (3a-C), 111,4 (7-C), 84,9 (1-C szubsztituált Cp

gyűrű), 69,0 (5C, nem szubsztituált Cp gyűrű), 68,7 (4C, 2,3,4,5-C szubsztituált Cp gyűrű), 39,2 (CH₂). MS m/z (rel.int. %): 435[M⁺] (28); 249 (30); 221 (53); 186 (29); 165 (68); 164 (24); 163 (20); 139 (21); 121 (100); 78 (25); 56 (32); 39 (24). HRMS: C₂₆H₂₁FeNO₂: elméleti [M]⁺: 435,0922; mért: 435,0919. FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3395; 3281; 3081; 1634; 1511; 1454; 1440; 1258; 1201; 1099; 747.

2-Fenil-3-(ferroceniletinil)benzofurán (77)

A katalizátor (2,8 Pd-tartalommal), CuI (1mg, 2,8 μmol), a 2-fenil-3-jódbenzofurán (0,1 mmol, 32 mg, **63**), az etinilferrocén (32 mg, 0,15 mmol, **76**), a KOAc (0,2 mmol) és DMF (2 mL) elegyét 100 °C-on argonatmoszféra alatt 3 órán át kevertem. Az átalakulást VRK-val és gázkromatográfiásan követtem nyomon. A reakció lejátszódását követően a katalizátort hagytam kiüledni, az oldatot pedig egy fecskendővel választottam el, majd az oldószert elpárologtattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: hexán/toluol 6:1).

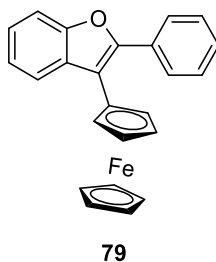


Hozam: 83%, megjelenés: sötét narancsárga szilárd anyag, op: 90-94°C.

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,33–8,42 (m, 2H, 2',6'-H), 7,69-7,75 (m, 1H, 4-H), 7,49-7,55 (m, 3H, 7-H and 3',5'-H), 7,39-7,44 (m, 1H, 4'-H), 7,29-7,38 (m, 2H, 5,6-H), 4,61 (t, J = 1,8 Hz, 2H, 2,5-H szubsztituált Cp gyűrű), 4,32 (t, J = 1,8 Hz, 2H, 3,4-H szubsztituált Cp gyűrű), 4,31 (s, 5H, nem szubsztituált Cp gyűrű). ¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 155,9 (2-C), 153,7 (7a-C), 130,5 (1'-C), 130,2 (3-C), 129,2 (4'-C), 128,7 (2C, 3',5'-C), 126,0 (2C, 2',6'-C), 125,4 (5-C), 123,5 (6-C), 120,5 (4-C), 111,3 (7-C), 100,0 (3a-C), 96,0 (≡C-Cp), 77,2 (3-C≡C), 71,7 (2C, 2,5-C szubsztituált Cp gyűrű), 70,2 (5C, nem szubsztituált Cp gyűrű), 69,2 (2C, 3,4-C szubsztituált Cp gyűrű), 65,4 (1-C szubsztituált Cp gyűrű). MS m/z (rel.int. %): 402[M⁺] (100); 279 (17); 252 (21); 121 (9); 56 (8). HRMS: C₂₆H₁₈FeO: elméleti [M]⁺: 402,0707; mért: 402,0706. FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3094; 3019; 2214; 1454; 1441; 1123; 1063; 1024; 999; 818; 754; 689.

2-Fenil-3-ferrocenilbenzofurán (79)

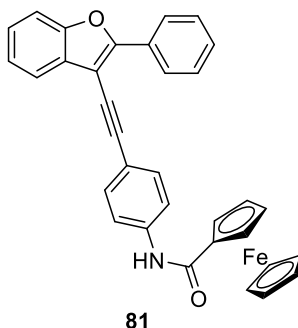
A katalizátor (2,8 μmol Pd-tartalommal) vagy $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,4 mg, 5 μmol), a 2-fenil-3-jódbenzofurán (0,1 mmol, 32 mg, **63**), a ferrocénboronsav (46 mg, 0,2 mmol, **78**), a bázis (0,5 mmol) és az oldószer (2 mL) elegyét 60 °C-on, 75 °C-on vagy 100 °C-on argonatmoszféra alatt kevertem. Az átalakulást VRK-val és gázkromatográfiásan és GC-MS-el követtem nyomon.



MS m/z (rel.int. %): 378[M^+] (100); 377 (12); 376 (19); 313 (16); 256 (26); 255 (43); 229 (13); 228 (13); 226 (17); 121 (24); 56 (13).

N-(4-((2-Fenilbenzofurán-3-il)etinil)fenil)ferrocénkarboxamid (81)

Egy üvegbetétes autoklávba bemértem a palládiumkatalizátort (1,4 μmol Pd-tartalom), a jódferrocén (31 mg, 0,1 mmol, **80**), az 3-((4-aminofenil)etinil)-2-fenilbenzofurán (62 mg, 0,2 mmol, **69c**) és a trietil-amint (20 μl , 0,15 mmol), majd DMF-ot (1 ml) adtam az elegyhez. Ez követően az autoklávot 20 bar CO nyomásig töltöttem, majd 100 °C hőmérsékleten 7 órán át kevertem. A reakció lejárásáig követően a katalizátort hagytam kiülepedni, az oldatot pedig egy fecskendővel választottam el, majd az oldószert elpárolgattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol/etil-acetát 50:1).



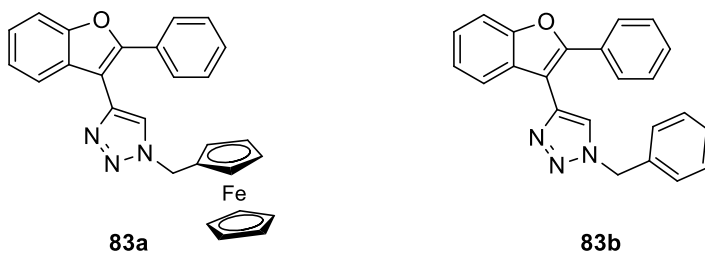
Hozam: 98%, megjelenés: narancssárga szilárd anyag, op: 171-176°C

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,33–8,36 (m, 2H, 2',6'-H), 7,75-7,78 (m, 1H, 4-H), 7,61-7,68 (m, 4H, Ar^2), 7,49-7,54 (m, 3H, 7-H and 3',5'-H), 7,45 (s, 1H, NH), 7,40-7,43

(m, 1H, 4'-H), 7,31-7,38 (m, 2H, 5,6-H), 4,86 (s, 2H, 3,4-H szubsztituált Cp gyűrű), 4,50 (s, 2H, 2,5-H szubsztituált Cp gyűrű), 4,33 (s, 5H, nem szubsztituált Cp gyűrű). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 168,9 (C=O), 156,3 (2-C), 153,7 (7a-C), 138,5 (4-C of Ar^2), 132,6 (2C, 2,6-C of Ar^2), 130,4 (1'-C), 130,1 (3-C), 129,3 (4'-C), 128,8 (2C, 3',5'-C), 126,2 (2C, 2',6'-C), 125,5 (5-C), 123,5 (6-C), 120,6 (4-C), 119,6 (2C, 3,5-C of Ar^2), 118,8 (1-C of Ar^2), 111,3 (7-C), 99,5 (3a-C), 96,8 ($\equiv\text{C}-\text{Ar}^2$), 81,0 (3-C $\equiv\text{C}$), 76,2 (1-C szubsztituált Cp gyűrű), 71,5 (2C, 2,5-C szubsztituált Cp gyűrű), 70,3 (5C, nem szubsztituált Cp gyűrű), 68,7 (2C, 3,4-C szubsztituált Cp gyűrű). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 2361; 1641; 1585; 1510; 1454; 1442; 1404; 1317, 1140; 1107; 839; 745.

1-Ferrocenilmetil-4-(2-fenilbenzofurán-3-il)-1H-1,2,3-triazol (83a) és 1-fenilmetil-4-(2-fenilbenzofurán-3-il)-1H-1,2,3-triazol (83b)

$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4 mg, 0,015 mmol), nátrium-aszkorbát (8 mg, 0,038 mmol), az előző lépés nyersterméke, benzilazid (27 mg, 0,2 mmol, **82**) vagy ferrocenilmetil-azid (48 mg, 0,2 mmol, **73**), diklórmetán (1 ml) és desztillált víz (1 mL) elegyét argonatmoszféra alatt szobahőmérsékleten 7 órán át kevertem. A reakció lejárásdát VRC és GC vizsgálatokkal követten nyomon. Az elegyhez diklórmetánt (10 ml) adtam és vízzel (3x20 ml) extraháltam. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottam, a szárítószeret kiszűrtem, majd a diklórmetánt vákuumban elpárologtattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol/etil-acetát 15:1).



83a: Hozam: 74%, megjelenés: sötétsárga szilárd anyag, op: 161-163 °C

^1H -NMR (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,85-7,88 (m, 1H, 4-H), 7,80-7,84 (m, 2H, 2',6'-H), 7,57 (s, 1H, CH triazol gyűrű), 7,51-7,55 (m, 1H, 7-H), 7,36-7,41 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7,32-7,35 (m, 1H, 6-H), 7,26-7,31 (m, 1H, 5-H), 5,35 (s, 2H, CH_2), 4,27 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, 2,5-C szubsztituált Cp gyűrű), 4,22 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, 3,4-C szubsztituált Cp gyűrű), 4,18 (s, 5H, nem szubsztituált Cp gyűrű). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 154,3 (7a-C), 152,3 (3-C), 140,1 (4-C triazol gyűrű), 130,7 (1'-C), 129,2 (6-C), 129,2 (3-C), 128,7 (2C, 3',5'-C), 127,7 (2C, 2',6'-C), 125,0 (4'-C), 123,4 (5-C), 121,5 (5-C triazol

gyűrű), 121,3 (4-C), 111,1 (7-C), 107,6 (3a-C), 81,3 (1-C szubsztituált Cp gyűrű), 69,2 (2C, 3,4-C szubsztituált Cp gyűrű), 69,1 (5C, nem szubsztituált Cp gyűrű), 68,8 (2C, 2,5-C szubsztituált Cp gyűrű), 50,3 (CH₂). MS m/z (rel.int. %): 459[M⁺] (100); 395 (28); 394 (99); 288 (17); 230 (23); 207 (18); 205 (42); 199 (23); 121 (51); 56 (25). HRMS: C₂₇H₂₁FeN₃O elméleti [M]⁺: 459,1034; mért: 459,1028. FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3090; 2930; 1454; 1439; 1059; 1038; 943; 812; 745.

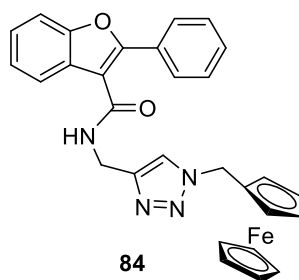
83b: Hozam: 78%, megjelenés: fehér szilárd anyag

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 7,83-7,86 (m, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 6H), 7,24-7,32 (m, 4H), 5,59 (s, 2H). ¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 154,3, 152,4, 140,8, 134,9, 130,7, 129,3 (2C), 129,2, 129,2, 128,9, 128,7 (2C), 128,1 (2C), 127,7 (2C), 125,1, 123,4, 122,0, 121,4, 111,2, 107,4, 54,4.

***N*-((1-Ferrocenilmetil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-fenilbenzofurán-3-karboxamid (84)**

Homogén körülmények között: CuSO₄·5H₂O (4 mg, 0,015 mmol), nátrium-aszkorbát (8 mg, 0,038 mmol), 2-fenil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzofurán-3-karboxamid (27,5 mg, 0,1 mmol, **65**), ferrocenilmetil-azid (24,1 mg, 0,1 mmol, **73**), diklórmetán (1 ml) és desztillált víz (1 mL) elegyét argonatmoszféra alatt szobahőmérsékleten 7 órán át kevertem. A reakció lejátszódását VRK és GC vizsgálatokkal követten nyomon. Az elegyhez diklórmetánt (10 ml) adtam és vízzel (3x20 ml) extraháltam. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam, a szárítószeret kiszűrtem, majd a diklórmetánt vákuumban elpárologtattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol/aceton 4:1).

Heterogén körülmények között: A rézkatalizátor (0,01 mmol réztartalommal), 2-fenil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzofurán-3-karboxamid (27,5 mg, 0,1 mmol, **65**), ferrocenilmetil-azid (24,1 mg, 0,1 mmol, **73**) és diklórmetán (1 ml) elegyét argonatmoszféra alatt szobahőmérsékleten 24 órán át kevertem. A reakció lejátszódását VRK és GC vizsgálatokkal követten nyomon. A reakció lejátszódását követően a katalizátort hagytam kiüledni, az oldatot pedig egy fecskendővel választottam el. A katalizátort diklórmetánnal (3x3 ml) mostam, majd az oldószeret vákuumban elpárologtattam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol/aceton 4:1).



Hozam: 84% (homogén körülmények között), hozam: 80% (heterogén körülmények között); megjelenés: sárga szilárd anyag, op: 205-207 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,04 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H, NH), 7,98 (s, 1H, CH of triazole ring), 7,79-7,85 (m, 2H, 2',6'-H), 7,64-7,68 (m, 1H, 7-H), 7,59-7,64 (m, 1H 4-H), 7,36-7,46 (m, 4H, 6-H and 3',4',5'-H), 7,28-7,34 (m, 1H, 5-H), 5,34 (s, 2H, N- CH_2 -Cp), 4,54 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H, NH- CH_2 -triazol), 4,35 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, 2,5-C szubsztituált Cp gyűrű), 4,21 (s, 5H, nem szubsztituált Cp gyűrű), 4,19 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, 3,4-C szubsztituált Cp gyűrű). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ : 163,1 (C=O), 152,8 (7a-C), 152,2 (2-C), 144,3 (4-C triazol gyűrű), 129,5 (4'-C), 129,0 (1'-C), 128,8 (2C, 3',5'-C), 127,5 (3-C), 126,7 (2C, 2',6'-C), 125,4 (6-C), 123,6 (5-C), 122,4 (5-C triazol gyűrű), 120,6 (4-C), 113,6 (3a-C), 111,2 (7-C), 82,4 (1-C szubsztituált Cp gyűrű), 68,7 (2C, 2,5-C szubsztituált Cp gyűrű), 68,7 (5C, nem szubsztituált Cp gyűrű), 68,4 (2C, 3,4-C szubsztituált Cp gyűrű), 48,9 (N- CH_2 -Cp), 34,6 (NH- CH_2 -triazol). HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FeN}_4\text{O}_2$: elméleti $[\text{M}]^+$: 516,1249; mért: 516,1236. FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3412; 3391; 3121; 3101; 3048; 1650; 1511; 1495; 1454; 1442; 1230; 1119; 1103; 1046; 751.

Elektrokémiai mérések

Az elektrokémiai méréseket BioLogic SP-150 potenciosztáton végeztük (referencia elektród: Ag/AgCl, mely 3 M KCl-ot tartalmaz (vizes oldat), munkaelektrod: üvegszén, segédelektrod: Pt-huzal). Szoftver: EC-LAB v.11.41. A ciklikus voltammetriás méréseket szobahőmérsékleten, argonatmoszféra alatt $2,5 \times 10^{-3}$ M CH_2Cl_2 -ban hajtottuk végre, elektrolit: 0,1 M $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$, scan sebesség: 50 mV/s.

A diffúziós koefficiensek meghatározásakor diklórmétán oldószert használtunk, mely 0,1 M $[n\text{Bu}_4\text{N}][\text{PF}_6]$ -ot tartalmazott elektrolitként. A minták készítése és a cella összeállítása megegyezett a ciklikus voltammetriás mérésnél alkalmazottal. A ciklikus voltammogramokat különböző polarizációs sebességeket alkalmazva vettük fel, majd a csúcsáramokat a polarizációs sebesség négyzetgyökének függvényében ábrázoltuk. A Randles-Sevcic egyenletet alkalmazva a diffúziós együtthatókat az egyenes

meredekségéből számítottuk az alábbi képlet szerint: $D = \text{meredekség}^2 \cdot (2,69 \cdot 10^5 \cdot n^{\frac{3}{2}} \cdot A \cdot c)^{-2}$, ahol D a diffúziós együttható (cm^2s^{-1}), a meredekség mértékegysége $\text{AV}^{-1}\text{s}^{-1}$, n az oxidációs szám változás, A a munkaelektrod felülete (cm^2), c pedig a koncentráció ($\text{mol}\cdot\text{cm}^{-3}$). A diffúziós együtthatókat az anódos és katódos csúcsok egyedi együtthatóinak átlagaként határoztuk meg.

Az SWV kísérletekhez a mintákat a ciklikus voltammetriás kísérleteknél leírtaknak megfelelően készítettük el. Az oldatok a **75, 77, 81, 83a, 84** vegyületekre nézve 2,5 mM koncentrációjúak voltak, illetve 0,1 M $[\text{nBu}_4\text{N}][\text{PF}_6]$ -ot és belső sztenderdként 1,25 mM ferrocént tartalmaztak, oldószerként 10 ml diklórometánt alkalmaztunk. Az oldatokat az elektrokémiai cellában argon átbuborékolatással gáztalanítottuk. Munkaelektrod: üvegszén (Al_2O_3 szuszpenzióval polírozva), segédelektrod: Pt-huzal, referencia elektrod: és $\text{Ag}|\text{AgCl}|\text{KCl}$ (3 M).

A munkaelektrod potenciálját (E_w) a referenciához képest $E_i = 0,0$ voltra állítottuk 10 másodpercig, majd a referenciához képest $E_v = 1,3$ voltig szkenneltünk, ezt követően visszacsökkentettük a potenciált a referenciához képest $E_f = 0,0$ voltig. Az impulzus paraméterek a következők voltak: impulzusmagasság $P_H = 25,0$ mV, impulzusok $P_W = 50,0$ ms és lépésmagasság $SH = 10,0$ mV. Az átlagáram számításához a potenciállépcső hátsó 20%-ából gyűjtöttünk adatokat, annak érdekében, hogy elkerüljük az áramjel zavarait.

Az eredményeket Microsoft Office Excel segítségével értékeltük ki, a Gauss-görbét a Solver plugin segítségével illesztettük, úgy hogy a mért és a számított görbék összege közötti különbség minimális legyen.

Biológiai vizsgálatok:

Sejtkultúrák:

Az MDA-MB-231 és MCF-7 sejteket az ATCC-től (American Type Culture Collection) (Manassas, VA, US) vásárolták meg. A sejtvonalakat 37 °C-on tárolták, párásított, 5% CO_2 -t tartalmazó atmoszférában. Az MDA sejteket Dulbecco's Modified Eagle's Medium Low glükózt (Biosera, Nuaille, France) tartalmazó médiumban tenyésztették és 10% FBS-t (Thermo Fisher, Life Technologies, Milan, Italy) adtak hozzá. Az MCF sejteket Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 médiumban tenyésztették és 10% FBS-t (Thermo Fisher, Life Technologies, Milan, Italy) adtak hozzá.

Toxicitás vizsgálatok:

Hogy meghatározzák a kezelés sejtekre gyakorolt hatását, az sejteket 96 lyukú sejttenyésztő lemezekre oltották 24 órára (az MDA sejtek sűrűsége: 6×10^3 /well, az MCF7 sejtek sűrűsége: 9×10^3 /well). A kezeléseket 1-10-25-50-100 μM koncentrációban vegezték 24 vagy 48 órán keresztül, ezt követően a táptalajt eltávolították, a sejteket PBS-sel (foszfáttal pufferolt sóoldat; Biowest, Nuaille, Franciaország) mosták és 100 μL hideg 10%-os triklórecetsav (TCA) (Sigma-Aldrich Co., Budapest, Magyarország) oldattal fixálták. A triklórecetsav eltávolítását követően a sejteket 1%-os ecetsavoldattal mosták (Sigma-Aldrich Co., Budapest, Magyarország) és egy éjszakán át szárították. A következő napon 70 μl 0,1%-os szulforodamin B-t (SRB) (Sigma-Aldrich Co., Budapest, Magyarország) (1%-os ecetsavas oldatban) a wellékbe cseppentettek 20 percre. Ezt követően a lemezeket ötször mosták 1%-os ecetsavoldattal, és legalább 2 órán át szárították. A sejtekhez 200 μl 10 mM TRIS oldatot (Sigma-Aldrich Co., Budapest, Magyarország) adtak, és a mintákat szobahőmérsékleten rázógépen 3 órán át inkubálták. Az abszorbanciát egyidejűleg 560 és 600 nm-en mérték a GloMax®-Multi Instrument (Promega, Madison, WI, USA) segítségével. Az OD600-at háttérként kivonták az OD560 értékekből. Legalább hat párhuzamos mérést alkalmaztak, és a kísérletet háromszor megismételték.

4 ÖSSZEFOGLALÁS

Doktori munkám során hordozóhoz rögzített palládiumkatalizátorok fejlesztésével és tesztelésével foglalkoztam, továbbá tanulmányoztam azok alkalmazhatóságát heterociklusos származékok szintézisében.

A hat heterogén palládiumkatalizátor készítése során különböző ionfolyadékokkal módosított szilikahordozókat használtam. Vizsgáltam, hogy mely ionfolyadék, illetve rögzítési mód alkalmazásával érhető el a maximális átalakulás és szelektivitás, úgy, hogy a katalizátor visszaforgatása és a minimális fémlemosódás is biztosítható legyen. A kitűzött céloknak a kovalensen kapcsolt, piridiniumionokat tartalmazó ionfolyadék felhasználásával kialakított katalizátor felelt meg leginkább. Az ionfolyadék és a hordozó közötti erősebb kapcsolat jelentős szerepet játszott a kisebb fémvesztés elérésében, továbbá a piridiniumionok segítették a palládium részecskék jobb eloszlását és stabilizálását a felületen. Így a katalizátor nem csupán jódbenzol és morfolin aminokarbonilezési reakciójában, de két farmakológiailag jelentős vegyület előállítása során is kiváló átalakulást biztosított, továbbá több körben újrafelhasználhatónak bizonyult.

A legígéretesebb katalizátor hatékonyságát imidazopiridin és benzofuránvázis molekulák átalakításában is vizsgáltam. Jelentős erőfeszítéseket tettem különféle jódtartalmú imidazopiridin-származékok előállítására, majd ezeket változatos aminokkal vittem karbonilezési reakcióba. Eredményeim arra engedtek következtetni, hogy a jód elhelyezkedése a vázon jelentős befolyással van a szelektivitásra. Míg a megfelelő körülmények alkalmazásával 6-jódimidazopiridinből alifás aminokkal mind az amid, mind pedig a ketoamid-származékok előállíthatóak voltak, addig a 8-jódimidazopiridin-származékok esetében csak a monokarbonilezés volt megvalósítható. Ezen kívül aromás aminok jelenlétében szintén sikeresen, jó hozammal állítottam elő a várt imidazopiridin-karboxamidokat. A kísérletek során azt is megfigyeltem, hogy a jód szelektíven cserélhető abban az esetben is, ha bróm szubsztituens szintén jelen van a gyűrűn.

A benzofuránokkal kapcsolatos kutatásim során nagy hangsúlyt fektettem arra, hogy feltérlepezzem a katalizátor eredményesen alkalmazható-e egyéb palládiumkatalizált reakciókban is, továbbá bonyolultabb szerkezetű, több biológiailag jelentős csoport összekapcsolásán is dolgoztam. A Suzuki- és Sonogashira kapcsolás körülményeit egyaránt optimalizáltam; bizonyítottam, hogy a katalizátor viszonylag alacsony

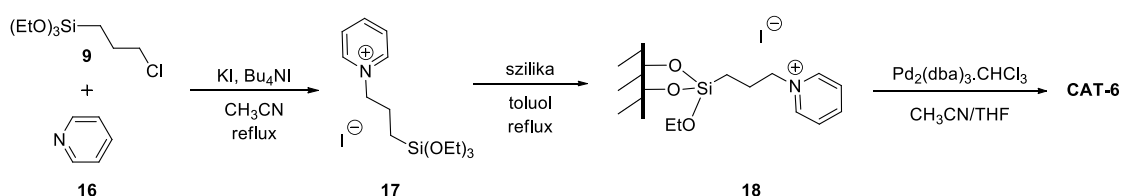
fémvesztéssel több körben is visszaforgatható; továbbá kilenc 3-aryl és tíz 3-alkinilbenzofurán származék szintézisét valósítottam meg.

Munkám során kitértem különféle hibrid molekulák előállítására és vizsgálatára is. A heterogén katalizátort felhasználva három olyan származékot állítottam elő, melyek ferrocenilcsoportot és benzofuránvázat egyaránt tartalmaznak, továbbá egy benzofurán-triazol és két benzofurán-triazol-ferrocén hibridet szintén sikeresen szintetizáltam. Egy esetben bizonyítottam azt is, hogy nemcsak a palládium, de akár a rézkatalizált lépés is megvalósítható heterogén körülmények között, így bizonyítva ezen technológia eredményességét bonyolultabb szerkezettel rendelkező származékok kialakításában is. A ferrocéntartalmú származékok esetében az elektrokémiai tulajdonságokat, valamint a hibridek egyes rákos sejtvonalakra gyakorolt hatását szintén feltérképeztem.

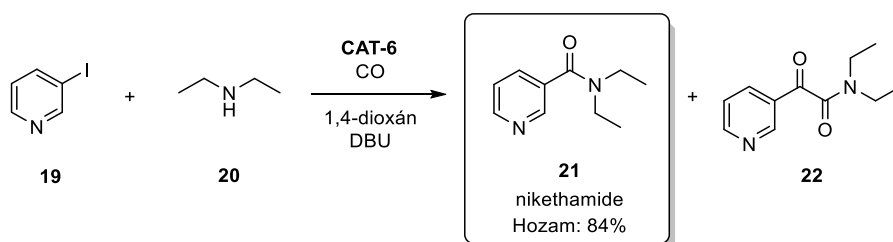
5 TÉZISPONTOK

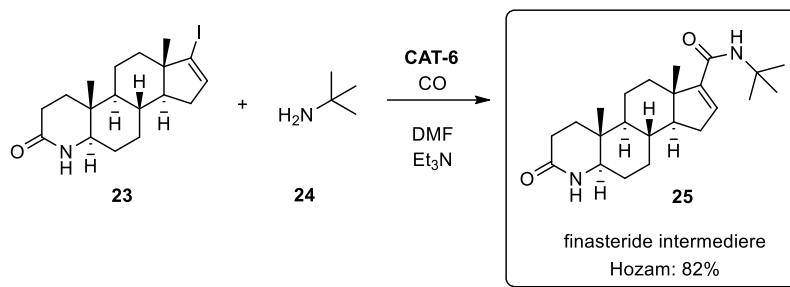
1. Három olyan heterogén palládiumkatalizátort készítettem el, melyek hordozója adszorbeált ionfolyadékkal módosított szilikagél volt, majd aktivitásukat és stabilitásukat aminokarbonilezési reakcióban hasonlítottam össze. Megállapítottam, hogy a legígéretesebb tulajdonságokkal a piridiniumionokkal módosított hordozó felhasználásával készült katalizátor rendelkezik, mely kiváló aktivitást és szelektivitást biztosított a visszaforgatás során is. Igazoltam továbbá, hogy az ionfolyadék az alkalmazott körülmények között leoldódik a felületről, ami jelentős palládiumvesztéséget okoz.

2. A heterogén katalizátor stabilitásának javítása érdekében az ionfolyadékok kovalens rögzítésével szintén három katalizátort állítottam elő. Az imidazolium-, foszfónium-, valamint piridiniumionokat tartalmazó katalizátorok közül utóbbi (**CAT-6**) felhasználásakor tapasztaltam a legkiemelkedőbb aktivitást és szelektivitást több egymást követő körben is, valamint a palládium lemosódása is minimális volt (az első körben 0,2%, a továbbiakban 0,13% alatt).

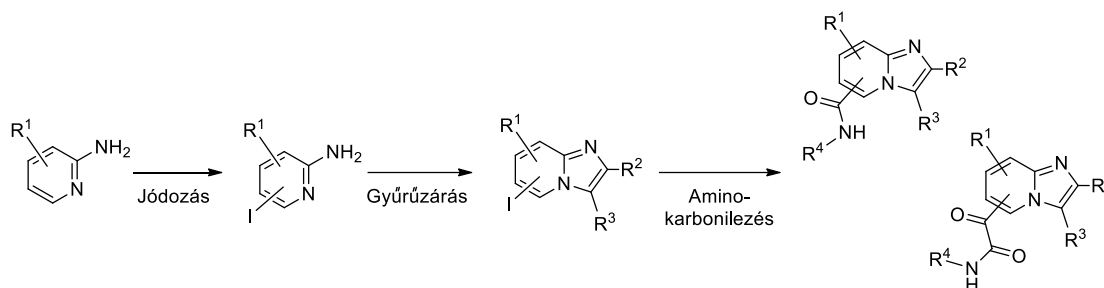


3. A **CAT-6** katalizátort sikeresen alkalmaztam két farmakológiailag jelentős molekula előállításában. A nikethamid szintézise során kiváló, 95% feletti szelektivitást értem el, a hozam pedig 84%-nak adódott. A finasteride intermedier esetében a körülmények optimalizálását követően kívánt terméket 82%-os hozammal izoláltam. Bizonyítottam továbbá, hogy a **CAT-6** katalizátor mindkét vegyület esetében legalább öt körben visszaforgatható.

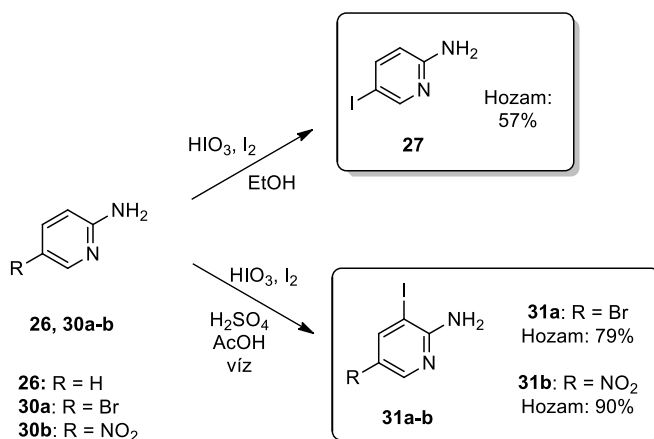




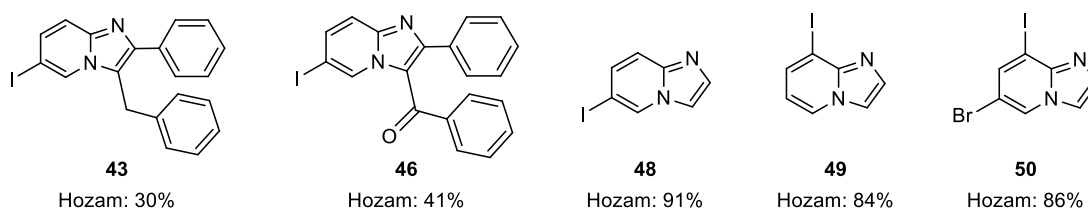
4. Különböző szerkezetű imidazo[1,2-*a*]piridin-vázus vegyületek szintézisét, illetve továbbalakítását hajtottam végre háromlépéses reakcióúton.



a) 2-Aminopiridin-származékok jódozásával 2-amino-5-jódpiridinhez (**27**), 2-amino-5-bróm-3-jódpiridinhez (**31a**) és 2-amino-3-jód-5-nitropiridinhez jutottam (**31b**).



b) Az imidazo[1,2-*a*]piridin gyűrű kialakításakor megállapítottam, hogy míg a jódszubsztituenst nem tartalmazó 2-aminopiridinek változatos körülmények között, könnyen gyűrűzársi reakcióba vihetőek, addig a jódtartalmú analogonjaik átalakítása nehezkesebb. Két imidazo[1,2-*a*]piridin-származékot (**43**, **46**) gyenge (30-41%), további hármat (**48**, **49**, **50**) pedig jó hozammal (84-91%) állítottam elő.

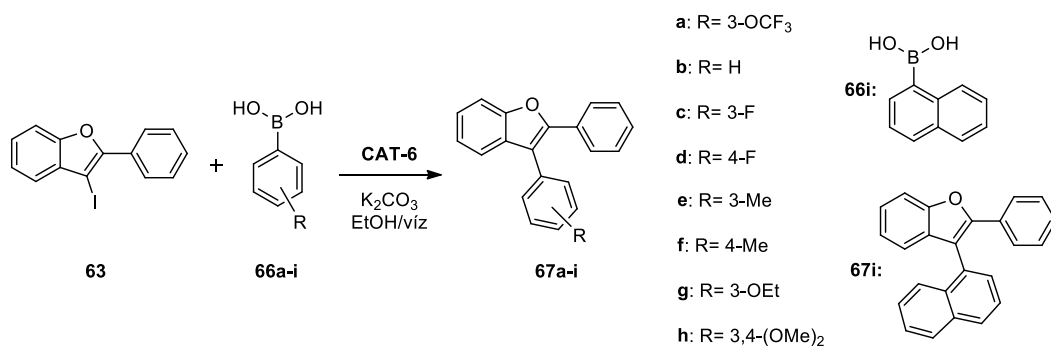


c) A jódtartalmú imidazo[1,2-*a*]piridin-származékok aminokarbonilezési reakcióit a **CAT-6** heterogén katalizátor jelenlétében vizsgálva megállapítottam, hogy a dikarbonilezéshez az alacsonyabb hőmérséklet-nagyobb nyomás pár (100 °C, 30 bar), továbbá a DMF oldószer és trietil-amin bázis alkalmazása optimális, mely körülmények között a katalizátor tíz egymást követő körben teljes konverziót biztosított. Bizonyítottam, hogy a hőmérséklet növelése és a nyomás csökkentése, valamint az oldószer és a bázis cseréje toluolra és DBU-ra az amidképződés irányába tolja el a szelektivitást. Kivételt képeztek a vártnak megfelelően az aromás amin reagenst tartalmazó reakciók, ahol a termék minden esetben a monokarbonilezett származék volt. A 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridinek aminokarbonilezése során a ketoamid-típusú termék kialakítása a körülmények változtatásával még alifás aminok esetén sem volt megvalósítható. Összesen 17 aminokarbonilezett származékot – 12 amidot és 5 ketoamidot – állítottam elő jó hozammal (64-91%).

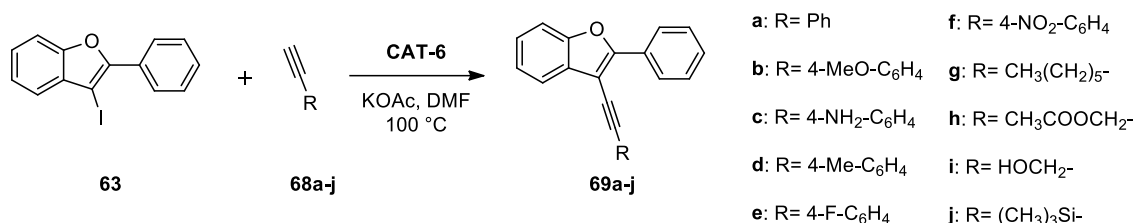
5. A heterogén katalizátort (**CAT-6**) sikeresen alkalmaztam 2-fenil-3-jódbenzo[*b*]furán átalakítására is egyszerűbb szerkezetű aminok, acetilének és boronsavak jelenlétében, azaz bizonyítottam, hogy a katalizátor nemcsak aminokarbonilezésben, de Suzuki- és Sonogashira-kapcsolás során is kiválóan alkalmazható.

a) A jódbenzo[*b*]furán-származék és propargil-amin aminokarbonilezési reakciójában kiváló átalakulást és hozamot értem el tíz egymást követő körben.

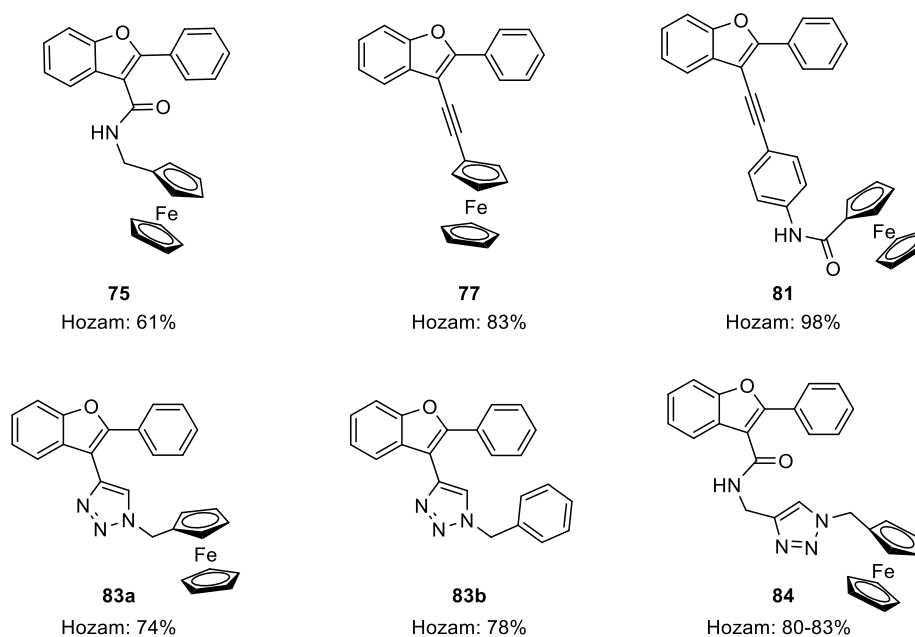
b) Suzuki-reakcióban optimális körülményként az etanol/víz oldószerkeletet és kálium-karbonát bázist azonosítottam, így a fémleemosódás minimalizálásának (0,1-0,9%) biztosítása mellett a visszaforgatásra is kiváló lehetőség adódott. A módszert kilenc különböző arilbenzo[*b*]furán-származék kialakításában alkalmaztam, a hozam 80-95% közötti volt.



c) Sonogashira-reakcióban a legtöbb esetben kálium-acetát bázist és 100 °C hőmérsékletet alkalmazva értem el a legjobb eredményeket. Összevetve a réz-jodid kokatalizátor jelenlétében és távollétében végrehajtott kísérleteket megállapítottam, hogy kokatalizátor hiányában hosszabb reakcióidőre van szükség a teljes átalakulás eléréséhez, azonban ezen körülmény előnyösebb **CAT-6** stabilitása, visszaforgatása, sőt a palládiumleemosódás szempontjából is (1-2%). Sonogashira-reakcióban tíz alkinilbenzo[*b*]furán-származékot állítottam elő 50-92% közötti hozammal.



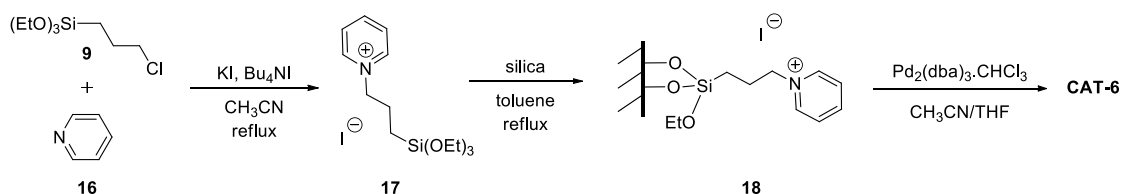
6. Igazoltam, hogy a **CAT-6** katalizátor felhasználható hibrid molekulák előállítására is. Három vegyület esetén (**75**, **77**, **81**) sikeresen kombináltam a benzo[*b*]furánvázat és a ferrocenilcsoportot. Palládium-, majd réz-katalizált reakciókat alkalmazva egy benzo[*b*]furán-triazol (**83b**) és két benzo[*b*]furán-triazol-ferrocén (**83a**, **84**) hibridet is kialakítottam. Egyes hibridek humán emlőrákos sejtvonalakra (MCF7, MDA-MB-231) gyakorolt hatását vizsgálva megállapítottam, hogy a ferrocenilcsoporton kívül az amid- és triazolilcsoportok is jelentősen hozzájárulnak a biológiai hatáshoz.



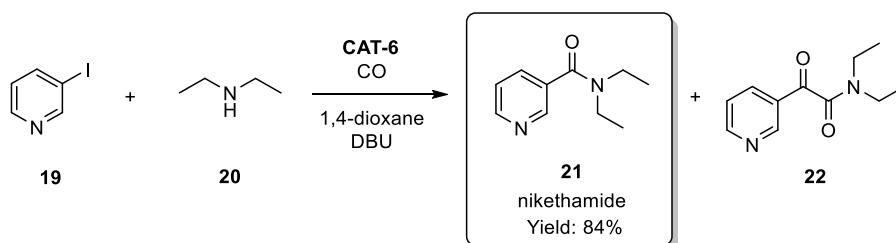
6 THESES OF THE DISSERTATION

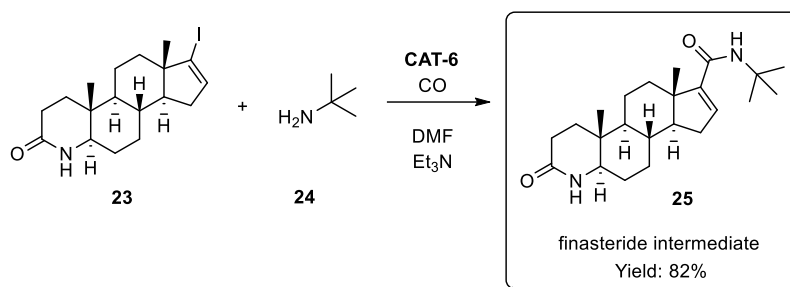
1. Three heterogeneous palladium catalysts containing adsorbed ionic liquid phase were prepared and their activity and stability were studied in aminocarbonylation reactions. In the presence of the catalyst obtained from the support modified with pyridinium cations excellent activity and selectivity were observed during catalyst recirculation. The dissolution of the ionic liquid was confirmed, which had caused significant palladium leaching.

2. In order to improve the stability of the catalysts, three heterogeneous catalysts were prepared by using supports with grafted cations. Compared to imidazolium and phosphonium type SILPs, outstanding activity and selectivity as well as good recyclability could be achieved using SILP phases modified by pyridinium cations. Under optimised conditions **CAT-6** provided minimal palladium leaching (0.2% in the first run and under 0.13% in further runs).

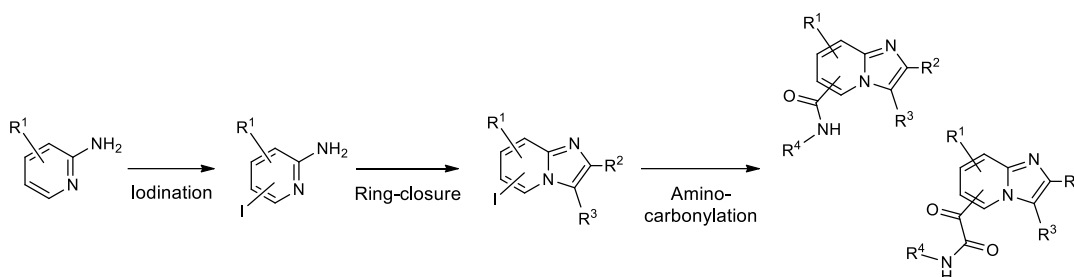


3. **CAT-6** catalyst was successfully applied in the synthesis of two pharmacologically active derivatives. Excellent selectivity (over 95%) and yield (84%) were achieved in the synthesis of nikethamide. The finasteride intermediate was isolated in 82% yield. The **CAT-6** catalyst proved to be reusable in five successive runs in both cases.

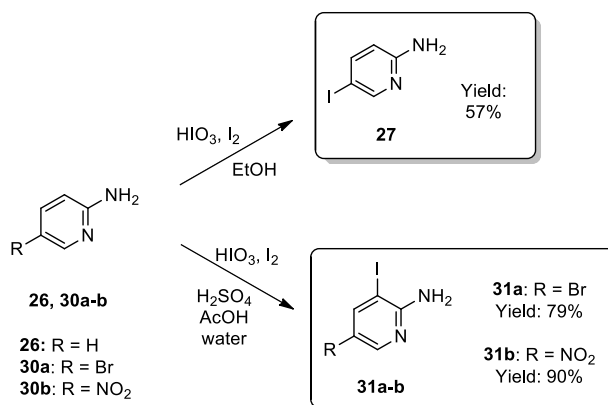




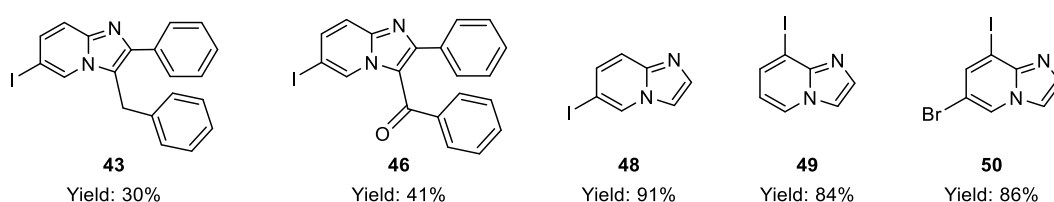
4. A three-step reaction route was developed to synthesize and functionalize different imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives.



a) The iodination of 2-aminopyridine derivatives resulted in 2-amino-5-iodopyridine (**27**), 2-amino-5-bromo-3-iodopyridine (**31a**) and 2-amino-3-iodo-5-nitropyridine (**31b**).



b) Seven methods were tested to form the imidazo[1,2-*a*]pyridine core. While the ring closure was easily accomplished under various conditions in the presence of 2-aminopyridines without the iodo substituent, the transformation of iodinated analogs proved to be more challenging. Utilizing the previously gained experience two iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives (**43**, **46**) were obtained in poor and three (**48**, **49**, **50**) in good yields.

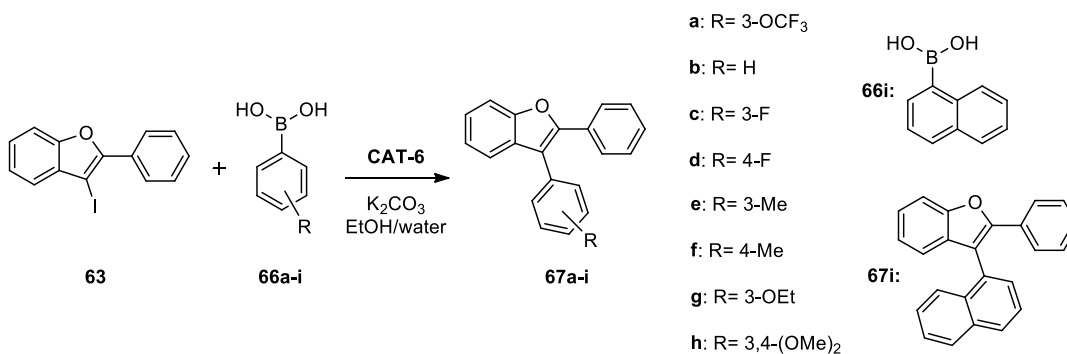


c) The aminocarbonylation reactions of the iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives were studied in the presence of the heterogeneous catalyst (**CAT-6**): the effect of the solvent, base, pressure and temperature was investigated. Excellent recyclability of **CAT-6** could be achieved using lower temperature and higher pressure (100 °C, 30 bar) together with DMF as solvent and triethylamine as base. Under these conditions dicarbonylation proved to be the favorable reaction. In the presence of toluene/DBU solvent/base system decreased temperature and increased pressure resulted in a selectivity change towards the amide. As it was expected, when aromatic amines were applied as reagents the formation of only monocarbonylated products was observed. Furthermore, aminocarbonylation of 8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines showed definite selectivity towards amide products under various conditions even in the case of aliphatic amines. Altogether 17 aminocarbonylated derivatives – 12 amides and 5 ketoamides – were produced in good yields (64-91%).

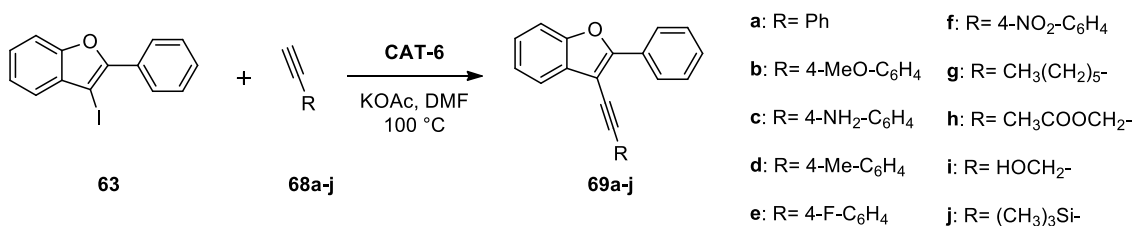
5. The heterogeneous catalyst (**CAT-6**) was suitable for the functionalization of 3-iodo-2-phenylbenzo[*b*]furan (**63**) in the presence of simple amines, acetylenes and boronic acids, in other words, in addition to aminocarbonylation the applicability of **CAT-6** was proven in Suzuki- and Sonogashira coupling as well.

a) High conversion and yield were achieved in the reaction of 3-iodo-2-phenylbenzo[*b*]furan (**63**) and propargylamine in ten consecutive runs.

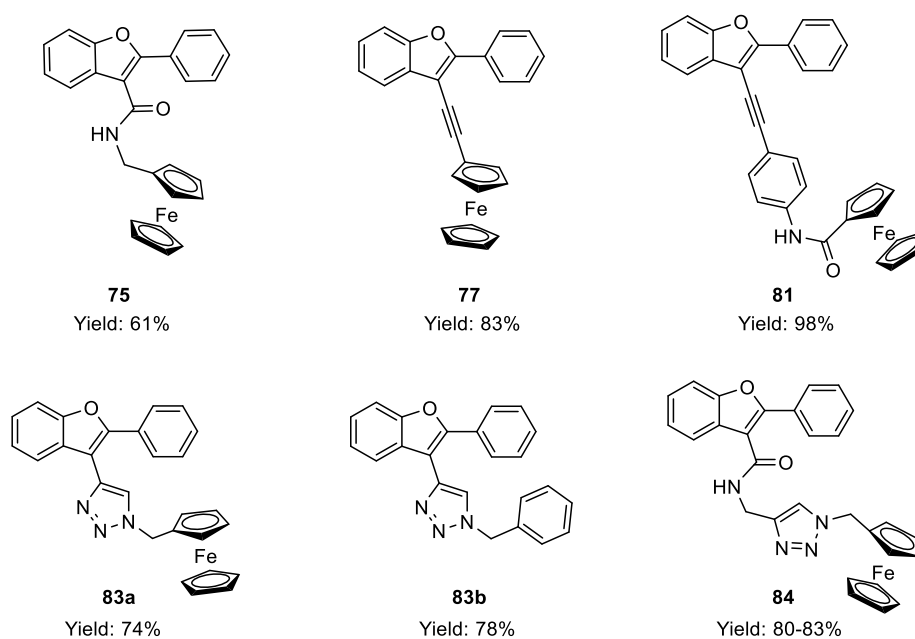
b) The use of ethanol/water solvent mixture together with potassium carbonate base was identified as the optimal condition for Suzuki reaction. Under these conditions the catalyst was efficient in at least seven runs without any loss of its activity, moreover the palladium loss was also minimal (0.1-0.9%). This methodology was applied successfully in the synthesis of nine different 3-arylbenzo[*b*]furan derivatives in 80-95% yields.



c) In the case of Sonogashira reaction the application of potassium acetate base and a temperature of 100 °C was found to lead to promising results. **CAT-6** catalyst was tested both in the presence and in the absence of CuI cocatalyst. Although longer reaction time was required to achieve complete conversion under copper-free conditions, it was still more beneficial with respect to the stability, recyclability of the catalyst and palladium leaching (1-2%) indeed. Ten different 3-alkynylbenzo[*b*]furan derivatives were synthesized in Sonogashira reaction in 50-92% yields.



6. **CAT-6** catalyst was found to be efficient in the synthesis of hybrid molecules as well. Three hybrids (**75**, **77**, **81**) were successfully prepared by the combination of benzo[*b*]furan core and ferrocenyl group. Palladium catalyzed reactions followed by azide-alkyne cycloaddition provided one triazole-benzo[*b*]furan (**83b**) and two ferrocene-triazole-benzo[*b*]furan hybrids (**83a**, **84**). The toxicity of ferrocene-benzofuran derivatives on human breast cancer cell lines (MCF7, MDA-MB-231) were also studied. The results led to the conclusion that, in addition to the ferrocenyl group amide and triazolyl groups also play a significant role in the biological effect.



7 A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁT KÉPEZŐ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

Publikációk

Béla Urbán, **Enikő Nagy**, Petra Nagy, Máté Papp, Rita Skoda-Földes: Double carbonylation of iodoarenes in the presence of a pyridinium SILP-Pd catalyst, *J. Organomet. Chem.* **2020**, *918*, 121287.

IF: 2.37 (2020)

Bernadett Adamcsik, **Enikő Nagy**, Béla Urbán, Péter Szabó, Péter Pekker, Rita Skoda-Földes: Palladium nanoparticles on a pyridinium supported ionic liquid phase: a recyclable and low-leaching palladium catalyst for aminocarbonylation reactions, *RSC Adv.* **2020**, *10*(40), 23988-23998.

IF: 3.36 (2020)

Enikő Nagy, Zoltán Nagymihály, László Kollár, Máté Fonyó, Rita Skoda-Földes: Synthesis of 3-Aryl- and 3-Alkynylbenzofurans in the Presence of a Supported Palladium Catalyst, *Synthesis*, **2023**, *55*(01), 131-140.

IF: 2.6 (2022)

Enikő Nagy, Márk Váradi, Zoltán Nagymihály, László Kollár, Krisztina Kovács, Kitti Andreidesz, Ágnes Gömör, Nikolay Tumanov, Johan Wouters, Rita Skoda-Földes: Synthesis of Novel Ferrocene-Benzofuran Hybrids via Palladium- and Copper-Catalyzed Reactions, *Inorganics*, **2022**, *10*(11), 205.

IF: 2.9 (2022)

Enikő Nagy, Attila Máriás, Margit Kovács, Rita Skoda-Földes: Aminocarbonylation of iodo-imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives in the presence of a heterogeneous palladium catalyst (*összeállítás alatt*)

Poszterek

Enikő Nagy, Bernadett Adamcsik, Máté Papp, Béla Urbán, Rita Skoda-Földes: Aminocarbonylation in the presence of supported palladium catalyst, 6th International Conference on New Trends in Chemistry, Kyrenia (Ciprus), online, 2020. április 16-18.

Enikő Nagy, Zoltán Nagymihály, László Kollár, Rita Skoda-Földes: Synthesis of different benzofuran derivatives in the presence of a supported palladium catalyst, ECHC - XXIX European Colloquium on HETEROCYCLIC CHEMISTRY, online, 2021. április 26-28.

Enikő Nagy, Zoltán Nagymihály, László Kollár, Rita Skoda-Földes: Synthesis of different benzofuran derivatives in the presence of a supported palladium catalyst, International Symposium on Synthesis and Catalysis, Évora (Portugália), 2021. augusztus 31. – szeptember 03.

Enikő Nagy, Zoltán Nagymihály, László Kollár, Rita Skoda-Földes: Synthesis of different benzofuran derivatives in the presence of a supported palladium catalyst, XXXVIII Biennial Meeting - Spanish Royal Society of Chemistry (RSEQ), Granada (Spanyolország), 2022. június 27-30.

A disszertáció témájához nem kapcsolódó további közlemények

Nagy Enikő, Maksó Lilla, Ispán Dávid, Hancsók Jenő, Skodáné Földes Rita: Több mint egyszerű oldószer – ionfolyadékok alkalmazása katalitikus reakciókban, *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2021**, 127, 103-109.

8 IRODALOMJEGYZÉK

- [1] MUREȘAN, A. C. *The Annals of "Dunarea de Jos" University of Galati. Fascicle IX, Metallurgy and Materials Science* **2018**, *41* (3), 30–34. <https://doi.org/10.35219/mms.2018.3.05>.
- [2] Della Ca', N. *Catalysts* **2021**, *11* (5), 588. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/catal11050588>.
- [3] Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; John Wiley & Sons, **1995**.
- [4] Bauer, I.; Knölker, H. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (9), 3170–3387. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/cr500425u>.
- [5] González-Sebastián, L.; Reyes-Sanchez, A.; Morales-Morales, D. *Organometallics* **2023**, *42* (18), 2426–2446. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.3c00261>.
- [6] Thapa, S.; Shrestha, B.; Gurung, S. K.; Giri, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (17), 4816–4827. <https://doi.org/10.1039/C5OB00200A>.
- [7] Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509* (7500), 299–309. <https://doi.org/10.1038/NATURE13274>.
- [8] Molnár, Á. *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments*; John Wiley & Sons, **2013**.
- [9] Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (32), 9758–9769. <https://doi.org/10.1002/chem.201201195>.
- [10] Hanefeld, U.; Lefferts, L. *Catalysis: An Integrated Textbook for Students*; John Wiley & Sons, **2018**.
- [11] ICH Harmonized Guideline. *Guideline on Elemental Impurities Q3D (R2)*; **2022**.
- [12] <https://matthey.com/products-and-markets/pgms-and-circularity/pgm-management/>. (Utolsó elérés: 2024. 08. 10.)
- [13] Pagliaro, M.; Pandarus, V.; Ciriminna, R.; Béland, F.; Demma Carà, P. *ChemCatChem* **2012**, *4* (4), 432–445. <https://doi.org/10.1002/cctc.201100422>.
- [14] Nieto-Sandoval, J.; Ortiz, D.; Munoz, M.; de Pedro, Z. M.; Casas, J. A. *Catal. Today* **2020**, *356*, 255–259. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2019.06.028>.
- [15] Messa, F.; Dilauro, G.; Perna, F. M.; Vitale, P.; Capriati, V.; Salomone, A. *ChemCatChem* **2020**, *12* (7), 1979–1984. <https://doi.org/10.1002/cctc.201902380>.
- [16] Chen, J.-S.; Vasiliev, A. N.; Panarello, A. P.; Khinast, J. G. *Appl. Catal. A Gen.* **2007**, *325* (1), 76–86. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2007.03.010>.

- [17] Toebes, M. L.; van Dillen, J. A.; de Jong, K. P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *173* (1–2), 75–98. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(01\)00146-7](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(01)00146-7).
- [18] Blaser, H.-U.; Indolese, A.; Schnyder, A.; Steiner, H.; Studer, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *173* (1–2), 3–18. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(01\)00143-1](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(01)00143-1).
- [19] Adams, J. M.; McCabe, R. W. Chapter 10.2 Clay Minerals as Catalysts. In *Handbook of Clay Science*; **2006**; pp 541–581. [https://doi.org/10.1016/S1572-4352\(05\)01017-2](https://doi.org/10.1016/S1572-4352(05)01017-2).
- [20] Thomas, J. M.; Catlow, C. R. A. New Light on the Structure of Aluminosilicate Catalysts. In *Prog. Inorg. Chem.*; **1987**; pp 1–49. <https://doi.org/10.1002/9780470166369.ch1>.
- [21] Lu, J.; Toy, P. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (2), 815–838. <https://doi.org/10.1021/cr8004444>.
- [22] Bankmann, M.; Brand, R.; Engler, B. H.; Ohmer, J. *Catal. Today* **1992**, *14* (2), 225–242. [https://doi.org/10.1016/0920-5861\(92\)80025-I](https://doi.org/10.1016/0920-5861(92)80025-I).
- [23] Wei, Y.; Yang, W.; Yang, Z. *Int. J. Hydrog. Energy* **2022**, *47* (16), 9537–9565. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2022.01.048>.
- [24] Díaz-Sánchez, M.; Díaz-García, D.; Prashar, S.; Gómez-Ruiz, S. *Environ. Chem. Lett.* **2019**, *17* (4), 1585–1602. <https://doi.org/10.1007/s10311-019-00899-5>.
- [25] Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wasserscheid, P., Welton, T., Eds.; Wiley Online Library, **2007**. <https://doi.org/10.1002/9783527621194>.
- [26] Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem.* **2000**, *39* (21), 3772–3789. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20001103\)39:21<3772::AID-ANIE3772>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20001103)39:21<3772::AID-ANIE3772>3.0.CO;2-5).
- [27] Riisager, A.; Fehrmann, R.; Haumann, M.; Wasserscheid, P. Catalytic SILP Materials. In *Regulated Systems for Multiphase Catalysis*; **2006**; pp 149–161. https://doi.org/10.1007/3418_042.
- [28] Gu, Y.; Li, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (6), 817–847. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900043>.
- [29] Wegner, S.; Janiak, C. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375* (4), 65. <https://doi.org/10.1007/s41061-017-0148-1>.
- [30] Mehnert, C. P.; Cook, R. A.; Dispenziere, N. C.; Afeworki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (44), 12932–12933. <https://doi.org/10.1021/ja0279242>.
- [31] Kukawka, R.; Pawlowska-Zygarowicz, A.; Dzialkowska, J.; Pietrowski, M.; Maciejewski, H.; Bica, K.; Smiglak, M. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7* (5), 4699–4706. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b04357>.
- [32] Tomazett, V. K.; Chacon, G.; Marin, G.; Castegnaro, M. V.; das Chagas, R. P.; Lião, L. M.; Dupont, J.; Qadir, M. I. *J. CO₂ Util.* **2023**, *69*, 102400. <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2023.102400>.

- [33] Hagiwara, H.; Sugawara, Y.; Isobe, K.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Org. Lett.* **2004**, *6* (14), 2325–2328. <https://doi.org/10.1021/ol049343i>.
- [34] Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **1980**; Vol. 10. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-67475-4>.
- [35] Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (1), 133–173. <https://doi.org/10.1021/cr0505674>.
- [36] Molnár, Á. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (3), 2251–2320. <https://doi.org/10.1021/cr100355b>.
- [37] Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (23), 3318–3326. <https://doi.org/10.1021/jo00937a003>.
- [38] Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, (19), 866–867. <https://doi.org/10.1039/c39790000866>.
- [39] Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (10), 1821–1823. <https://doi.org/10.1021/jo00430a041>.
- [40] Astruc, D. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *399* (5), 1811–1814. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4555-1>.
- [41] Rayadurgam, J.; Sana, S.; Sasikumar, M.; Gu, Q. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (2), 384–414. <https://doi.org/10.1039/D0QO01146K>.
- [42] Grigg, R.; Mutton, S. P. *Tetrahedron* **2010**, *66* (30), 5515–5548. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.03.090>.
- [43] Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6* (12), 1097–1119. <https://doi.org/10.2174/1385272023373699>.
- [44] Barnard, C. F. *J. Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12* (4), 566–574. <https://doi.org/10.1021/op800069w>.
- [45] Barnard, C. F. *J. Organometallics* **2008**, *27* (21), 5402–5422. <https://doi.org/10.1021/om800549q>.
- [46] Takács, A.; Farkas, R.; Kiss, M.; Petz, A.; Csók, Z.; Kollár, L. *Magy. Kém. Foly.* **2013**, *119* (2–3), 120–128.
- [47] Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68* (2), 433–446. <https://doi.org/10.1246/bcsj.68.433>.
- [48] Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*; John Wiley & Sons, **2000**.
-

- [49] Robello, M.; Barresi, E.; Baglini, E.; Salerno, S.; Taliani, S.; Settimo, F. Da. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (7), 3508–3545. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01808>.
- [50] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483. <https://doi.org/10.1021/cr00039a007>.
- [51] Nájera, C.; Gil-Moltó, J.; Karlström, S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (13–15), 1798–1811. <https://doi.org/10.1002/adsc.200404195>.
- [52] Sherwood, J.; Clark, J. H.; Fairlamb, I. J. S.; Slattery, J. M. *Green Chem.* **2019**, *21* (9), 2164–2213. <https://doi.org/10.1039/C9GC00617F>.
- [53] Pentsak, E. O.; Ananikov, V. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (26), 4239–4247. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900410>.
- [54] Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576* (1–2), 147–168. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(98\)01055-9](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(98)01055-9).
- [55] D’Alterio, M. C.; Casals-Cruañas, È.; Tzouras, N. V.; Talarico, G.; Nolan, S. P.; Poater, A. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27* (54), 13481–13493. <https://doi.org/10.1002/chem.202101880>.
- [56] Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (31), 10082–10093. <https://doi.org/10.1002/chem.201300177>.
- [57] Jasim, S. A.; Ansari, M. J.; Majdi, H. Sh.; Opuencia, M. J. C.; Uktamov, K. F. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1261*, 132930. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132930>.
- [58] Gao, M.; Wang, J.; Shang, W.; Chai, Y.; Dai, W.; Wu, G.; Guan, N.; Li, L. *Catal. Today* **2023**, *410*, 237–246. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2022.02.011>.
- [59] Paul, S.; Clark, J. H. *Green Chem.* **2003**, *5* (5), 635–638. <https://doi.org/10.1039/b306097g>.
- [60] Baleizão, C.; Corma, A.; García, H.; Leyva, A. *Chem. Commun.* **2003**, *2003* (5), 606–607. <https://doi.org/10.1039/b211742h>.
- [61] More, S.; Jadhav, S.; Salunkhe, R.; Kumbhar, A. *Mol. Catal.* **2017**, *442*, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.08.023>.
- [62] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467–4470. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)91094-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91094-3).
- [63] Viciu, M. S.; Nolan, S. P. *Arylation Reactions of Alkynes: The Sonogashira Reaction. In Modern Arylation Methods*; John Wiley & Sons, **2009**.
- [64] Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653* (1–2), 46–49. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(02\)01158-0](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(02)01158-0).

- [65] Gazvoda, M.; Virant, M.; Pinter, B.; Košmrlj, J. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 4814. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07081-5>.
- [66] Ciriminna, R.; Pandarus, V.; Gingras, G.; Béland, F.; Demma Carà, P.; Pagliaro, M. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2013**, *1* (1), 57–61. <https://doi.org/10.1021/sc300083v>.
- [67] Tamoradi, T.; Daraie, M.; Heravi, M. M. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34* (4), e5538. <https://doi.org/10.1002/aoc.5538>.
- [68] Sans, V.; Gelat, F.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V. *Macromol. Symp.* **2012**, *317–318* (1), 259–266. <https://doi.org/10.1002/masy.201200014>.
- [69] Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry, 5th Edition*; John Wiley & Sons, **2010**.
- [70] Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*; John Wiley & Sons, **2012**.
- [71] Shao, N.; Pang, G.-X.; Yan, C.-X.; Shi, G.-F.; Cheng, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (18), 7458–7465. <https://doi.org/10.1021/jo201273p>.
- [72] Lee, J. Y.; Shim, J. Y.; Kim, H. K.; Ko, D.; Baik, M.-H.; Yoo, E. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (8), 4352–4361. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00358>.
- [73] Greenblatt, D. J.; Roth, T. *Expert Opin. Pharmacother.* **2012**, *13* (6), 879–893. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.667074>.
- [74] Swainston Harrison, T.; Keating, G. M. *CNS Drugs* **2005**, *19* (1), 65–89. <https://doi.org/10.2165/00023210-200519010-00008>.
- [75] <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Zolpidem>. (Utolsó elérés: 2024. 08. 10.)
- [76] Boerner, R. J.; Moller, H. J. *Psychopharmakotherapie* **1997**, *4* (4), 145–148.
- [77] Zheng, X.; Wang, C.; Zhai, N.; Luo, X.; Liu, G.; Ju, X. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22* (17), 9645. <https://doi.org/10.3390/ijms22179645>.
- [78] Guengerich, F. P. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2011**, *26* (1), 3–14. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-10-RV-062>.
- [79] Yukiiri, K.; Mizushige, K.; Ueda, T.; Nishiyama, Y.; Aoyama, T.; Kohno, M. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2001**, *37* (4), 375–380. <https://doi.org/10.1097/00005344-200104000-00004>.
- [80] Tanishima, S.; Morio, Y. *Clin. Interv. Aging* **2013**, *2013* (8), 185–189. <https://doi.org/10.2147/CIA.S23927>.
- [81] Sorbera, L. A.; Castaner, J.; Leeson, P. A. *Drugs Fut.* **2002**, *27* (10), 935–941. <https://doi.org/10.1358/dof.2002.027.10.701186>.

- [82] Lacerda, R. B.; de Lima, C. K. F.; da Silva, L. L.; Romeiro, N. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (1), 74–84. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.11.018>.
- [83] Starr, J. T.; Sciotti, R. J.; Hanna, D. L.; Huband, M. D.; Mullins, L. M.; Cai, H.; Gage, J. W.; Lockard, M.; Rauckhorst, M. R.; Owen, R. M.; Lall, M. S.; Tomilo, M.; Chen, H.; McCurdy, S. P.; Barbachyn, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (18), 5302–5306. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.07.141>.
- [84] Lhassani, M.; Chavignon, O.; Chezal, J.-M.; Teulade, J.-C.; Chapat, J.-P.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Gueiffier, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34* (3), 271–274. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(99\)80061-0](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(99)80061-0).
- [85] Kaplancikli, Z. A.; Turan-Zitouni, G.; Özdemir, A.; Revial, G. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, *23* (6), 866–870. <https://doi.org/10.1080/14756360701811114>.
- [86] Peytam, F.; Emamgholipour, Z.; Mousavi, A.; Moradi, M.; Foroumadi, R.; Firoozpour, L.; Divsalar, F.; Safavi, M.; Foroumadi, A. *Bioorg. Chem.* **2023**, *140*, 106831. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106831>.
- [87] Mikami, T.; Ochi, Y.; Suzuki, K.; Saito, T.; Sugie, Y.; Sakakibara, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *325* (1), 190–199. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.133850>.
- [88] Shibli, F.; Kitayama, Y.; Fass, R. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **2020**, *22* (4), 16. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-0753-y>.
- [89] Andersson, K.; Springfelter, M.; Yousef, G. Oral Formulation of X842. WO2021089580A1, **2021**.
- [90] Moraski, G. C.; Markley, L. D.; Hipkind, P. A.; Boshoff, H.; Cho, S.; Franzblau, S. G.; Miller, M. J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2* (6), 466–470. <https://doi.org/10.1021/ml200036r>.
- [91] Mohan, D. C.; Rao, S. N.; Ravi, C.; Adimurthy, S. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3* (5), 609–613. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201402004>.
- [92] Yan, R.-L.; Yan, H.; Ma, C.; Ren, Z.-Y.; Gao, X.-A.; Huang, G.-S.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (4), 2024–2028. <https://doi.org/10.1021/jo202447p>.
- [93] Zhai, L.-H.; Guo, L.-H.; Sun, B.-W. *RSC Adv.* **2015**, *5* (113), 93631–93634. <https://doi.org/10.1039/C5RA19085A>.
- [94] Zhang, J.; Lu, X.; Li, T.; Wang, S.; Zhong, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (10), 5222–5229. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00480>.
- [95] Dheer, D.; Reddy, K. R.; Rath, S. K.; Sangwan, P. L.; Das, P.; Shankar, R. *RSC Adv.* **2016**, *6* (44), 38033–38036. <https://doi.org/10.1039/C6RA02953A>.

- [96] Liu, P.; Fang, L.; Lei, X.; Lin, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (35), 4605–4608. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.05.139>.
- [97] Bagdi, A. K.; Rahman, M.; Santra, S.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (9), 1741–1747. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300298>.
- [98] Wang, Y.; Li, S.; Wang, X.; Yao, Y.; Feng, L.; Ma, C. *RSC Adv.* **2022**, *12* (10), 5919–5927. <https://doi.org/10.1039/D1RA07438E>.
- [99] Ramya, P. V. S.; Angapelly, S.; Digwal, C. S.; Yadav, U.; Babu, B. N.; Kamal, A. *J. Saudi Chem. Soc.* **2018**, *22* (1), 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2017.07.007>.
- [100] Rasheed, Sk.; Rao, D. N.; Das, P. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5* (10), 1213–1218. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201600326>.
- [101] Chen, Z.; Liu, B.; Liang, P.; Yang, Z.; Ye, M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (7), 667–670. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.01.018>.
- [102] Zhu, D.-J.; Chen, J.-X.; Liu, M.-C.; Ding, J.-C.; Wu, H.-Y. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 482–487.
- [103] Ulloora, S.; Adhikari, A. V.; Shabaraya, R. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24* (9), 853–856. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2013.05.030>.
- [104] Beight, D. W.; Burkholder, T. P.; Decollo, T. V.; Godfrey, A. G.; King, C.-H. R.; Li, H.-Y.; Mcmillen, W. T.; Sawyer, J. S.; Wang, Y.; Diefenbacher, C. G.; Engler, T. A.; Malhotra, S.; Mundla, S. R. Novel Compounds as Pharmaceutical Agents. WO2004/050659A1, **2004**.
- [105] Godugu, K.; Nallagonda, C. G. R. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, *58* (1), 250–259. <https://doi.org/10.1002/jhet.4164>.
- [106] Quintana, F. J.; Hodgetts, K. J.; Rothhammer, V. J.; Vazquez, C. G. Inhibitors of Ephb3 Signaling. WO2022187612A1, **2022**.
- [107] Felts, A. S.; Rodriguez, A. L.; Morrison, R. D.; Bollinger, K. A.; Venable, D. F.; Blobaum, A. L.; Byers, F. W.; Thompson Gray, A.; Daniels, J. S.; Niswender, C. M.; Jones, C. K.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W.; Emmitte, K. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (21), 4858–4866. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.09.042>.
- [108] Nitha, P. R.; Joseph, M. M.; Gopalan, G.; Maiti, K. K.; Radhakrishnan, K. V.; Das, P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (35), 6430–6437. <https://doi.org/10.1039/C8OB01486H>.
- [109] Zimmermann, P. J.; Buhr, W.; Brehm, C.; Palmer, A. M.; Feth, M. P.; Senn-Bilfinger, J.; Simon, W.-A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (19), 5374–5378. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.08.003>.
- [110] Chand, K.; Rajeshwari; Hiremathad, A.; Singh, M.; Santos, M. A.; Keri, R. S. *Pharmacol. Rep.* **2017**, *69* (2), 281–295. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.11.007>.

- [111] Kuramochi, K.; Tsubaki, K. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78* (5), 1056–1066. <https://doi.org/10.1021/np5010483>.
- [112] Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Hamidi, H.; Tabar Amiri, P. H. *RSC Adv.* **2017**, *7* (39), 24470–24521. <https://doi.org/10.1039/C7RA03551A>.
- [113] Meitei, K. V.; Ali, S. A. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Animal* **2012**, *48* (6), 335–339. <https://doi.org/10.1007/s11626-012-9521-0>.
- [114] Russo, M.; Rigano, F.; Arigò, A.; Dugo, P.; Mondello, L. *J. Essent. Oil Res.* **2021**, *33* (3), 221–239. <https://doi.org/10.1080/10412905.2020.1857855>.
- [115] Miao, Y.; Hu, Y.; Yang, J.; Liu, T.; Sun, J.; Wang, X. *RSC Adv.* **2019**, *9* (47), 27510–27540. <https://doi.org/10.1039/C9RA04917G>.
- [116] Khanam, H.; Shamsuzzaman. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 483–504. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.039>.
- [117] Xu, Z.; Zhao, S.; Lv, Z.; Feng, L.; Wang, Y.; Zhang, F.; Bai, L.; Deng, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 266–276. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.025>.
- [118] Xu, Z.; Xu, D.; Zhou, W.; Zhang, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2022**, *22* (1), 64–82. <https://doi.org/10.2174/1568026621666211122162439>.
- [119] Rech, T. da S. T.; Ribeiro, E. H.; Castro, E. T.; Alves, A. G.; Strelow, D. N.; Neto, J. S. S.; Braga, A. L.; Brüning, C. A.; Bortolatto, C. F. *ACS Chem. Neurosci.* **2023**, *14* (6), 1181–1192. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.2c00816>.
- [120] Farhat, J.; Alzyoud, L.; Alwahsh, M.; Al-Omari, B. *Cancers* **2022**, *14* (9), 2196. <https://doi.org/10.3390/cancers14092196>.
- [121] Çapcı Karagöz, A.; Reiter, C.; Seo, E.-J.; Gruber, L.; Hahn, F.; Leidenberger, M.; Klein, V.; Hampel, F.; Friedrich, O.; Marschall, M.; Kappes, B.; Efferth, T.; Tsogoeva, S. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26* (12), 3610–3618. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.041>.
- [122] Alizadeh, M.; Moludi, J.; Khodaei, H.; Saber, A.; Kheirouri, S.; Pourteymour Fard Tabrizi, F.; Kamari, N. *J. Inflamm. Res.* **2020**, *13*, 451–463. <https://doi.org/10.2147/JIR.S262132>.
- [123] Cabrera-Pardo, J. R.; Fuentealba, J.; Gavilán, J.; Cajas, D.; Becerra, J.; Napiórkowska, M. *Front. Pharmacol.* **2020**, *10*, 1679. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01679>.
- [124] Kim, D.; Bae, G. H.; Kim, H. Y.; Jeon, H.; Kim, K.; Shin, J.; Lee, S.; Hong, S.; Kim, I.; Kim, Y. *ACS Chem. Neurosci.* **2021**, *12* (1), 99–108. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00606>.
- [125] Zaidel, E. J. *Arch. Clin. Exp. Cardiol.* **2019**, *1* (1), 102.

- [126] Proksch, P.; Rodriguez, E. *Phytochemistry* **1983**, *22* (11), 2335–2348. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(83\)80118-6](https://doi.org/10.1016/0031-9422(83)80118-6).
- [127] Wu, A.; Lu, J.; Zhong, G.; Lu, L.; Qu, Y.; Zhang, C. *Phytother. Res.* **2022**, *36* (10), 3805–3832. <https://doi.org/10.1002/ptr.7577>.
- [128] Szoke-Kovacs, Z.; More, C.; Szoke-Kovacs, R.; Mathe, E.; Frecska, E. *Neuropsychopharmacol. Hung.* **2020**, *22* (1), 4–15.
- [129] Plenge, P.; Yang, D.; Salomon, K.; Laursen, L.; Kalenderoglou, I. E.; Newman, A. H.; Gouaux, E.; Coleman, J. A.; Loland, C. J. *Nat. Commun.* **2021**, *12* (1), 5063. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25363-3>.
- [130] Heel, R. C.; Brogden, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S. *Drugs* **1977**, *14* (5), 349–366. <https://doi.org/10.2165/00003495-197714050-00002>.
- [131] Locuson, C. W.; Suzuki, H.; Rettie, A. E.; Jones, J. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (27), 6768–6776. <https://doi.org/10.1021/jm049605m>.
- [132] Chiumminto, L.; D’Orsi, R.; Funicello, M.; Lupattelli, P. *Molecules* **2020**, *25* (10), 2327. <https://doi.org/10.3390/molecules25102327>.
- [133] Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (3), 641–652. <https://doi.org/10.1039/C0OB00501K>.
- [134] Faragó, J.; Kotschy, A. *Synthesis* **2009**, *2009* (01), 85–90. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083261>.
- [135] Heravi, M. M.; Sadjadi, S. *Tetrahedron* **2009**, *65* (37), 7761–7775. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.06.028>.
- [136] Wan, J.-P.; Wang, H.; Liu, Y.; Ding, H. *Org. Lett.* **2014**, *16* (19), 5160–5163. <https://doi.org/10.1021/ol502506g>.
- [137] Ma, Y.-H.; He, X.-Y.; Wang, L.; Yang, Q.-Q. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (17), 11852–11856. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00910>.
- [138] Tan, J.; Wang, R.; Xu, L.; Wu, W.; Deng, M.; Yuan, W.; Li, L.; Lin, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365* (7), 983–989. <https://doi.org/10.1002/adsc.202300123>.
- [139] Yonishi, S.; Itani, H.; Sato, Y.; Tsutsumi, H.; Akahane, A. Condensed Furan Derivatives as Adenosine Antagonists. WO2004089939A1, **2004**.
- [140] Colobert, F.; Castanet, A.; Abillard, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (15), 3334–3341. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500166>.
- [141] Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, *1999* (9), 1432–1434. <https://doi.org/10.1055/s-1999-2839>.

- [142] Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10* (6), 941–947. <https://doi.org/10.1021/cc800120y>.
- [143] Hamasaka, G.; Roy, D.; Tazawa, A.; Uozumi, Y. *ACS Catal.* **2019**, *9* (12), 11640–11646. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b04593>.
- [144] Shaveta; Mishra, S.; Singh, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 500–536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.039>.
- [145] Top, S.; Tang, J.; Vessières, A.; Carrez, D.; Provot, C.; Jaouen, G. *Chem. Commun.* **1996**, (8), 955–956. <https://doi.org/10.1039/CC9960000955>.
- [146] McCarthy, J. S.; Rückle, T.; Djeriou, E.; Cantalloube, C.; Ter-Minassian, D.; Baker, M.; O'Rourke, P.; Griffin, P.; Marquart, L.; Hooft van Huijsduijnen, R.; Möhrle, J. J. *Malar. J.* **2016**, *15* (1), 469. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1511-3>.
- [147] Patra, M.; Gasser, G. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1* (9), 0066. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0066>.
- [148] Singh, A.; Lumb, I.; Mehra, V.; Kumar, V. *Dalton Trans.* **2019**, *48* (9), 2840–2860. <https://doi.org/10.1039/C8DT03440K>.
- [149] Torres, J. C.; Pilli, R. A.; Vargas, M. D.; Violante, F. A.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. *Tetrahedron* **2002**, *58* (22), 4487–4492. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00394-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00394-0).
- [150] Zhuoma, B.; Li, Y.; Gao, W. *J. Chem. Res.* **2015**, *39* (2), 82–85. <https://doi.org/10.3184/174751915X14214277697280>.
- [151] Zhao, C.; Liu, Z.-Q. *Biochimie* **2012**, *94* (8), 1805–1811. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.04.017>.
- [152] Tiwari, K. N.; Monserrat, J.-P.; Hequet, A.; Ganem-Elbaz, C.; Cresteil, T.; Jaouen, G.; Vessières, A.; Hillard, E. A.; Jolival, C. *Dalton Trans.* **2012**, *41* (21), 6451–6457. <https://doi.org/10.1039/c2dt12180h>.
- [153] Jiang, X.; Hao, X.; Jing, L.; Wu, G.; Kang, D.; Liu, X.; Zhan, P. *Expert Opin. Drug Discov.* **2019**, *14* (8), 779–789. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1614910>.
- [154] Kaur, J.; Saxena, M.; Rishi, N. *Bioconjugate Chem.* **2021**, *32* (8), 1455–1471. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.1c00247>.
- [155] Hitchcock, C. A.; Dickinson, K.; Brown, S. B.; Evans, E. G. V; Adams, D. J. *Biochem. J.* **1990**, *266* (2), 475–480. <https://doi.org/10.1042/bj2660475>.
- [156] Lipeeva, A. V.; Zakharov, D. O.; Burova, L. G.; Frolova, T. S.; Baev, D. S.; Shirokikh, I. V.; Evstropov, A. N.; Sinitsyna, O. I.; Tolsikova, T. G.; Shults, E. E. *Molecules* **2019**, *24* (11), 2126. <https://doi.org/10.3390/molecules24112126>.

- [157] Ju, H.; Xiu, S.; Ding, X.; Shang, M.; Jia, R.; Huang, B.; Zhan, P.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *187*, 111940. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111940>.
- [158] Ren, Y.; Liu, Y.; Gao, S.; Dong, X.; Xiao, T.; Jiang, Y. *Tetrahedron* **2020**, *76* (10), 130985. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.130985>.
- [159] Sun, L.; Huang, T.; Dick, A.; Meuser, M. E.; Zalloum, W. A.; Chen, C.-H.; Ding, X.; Gao, P.; Cocklin, S.; Lee, K.-H.; Zhan, P.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *190*, 112085. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112085>.
- [160] Oramas-Royo; López-Rojas; Amesty; Gutiérrez; Flores; Martín-Rodríguez; Fernández-Pérez; Estévez-Braun. *Molecules* **2019**, *24* (21), 3917. <https://doi.org/10.3390/molecules24213917>.
- [161] Shafi, S.; Mahboob Alam, M.; Mulakayala, N.; Mulakayala, C.; Vanaja, G.; Kalle, A. M.; Pallu, R.; Alam, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 324–333. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.032>.
- [162] Singh, A.; Singh, K.; Kaur, J.; Kaur, R.; Sharma, A.; Kaur, J.; Kaur, U.; Chadha, R.; Bedi, P. M. S. *ACS Chem. Neurosci.* **2023**, *14* (18), 3291–3317. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.3c00393>.
- [163] Xu, Y.; Xu, Y.; Biby, S.; Kaur, B.; Liu, Y.; Bagdasarian, F. A.; Wey, H.-Y.; Tanzi, R.; Zhang, C.; Wang, C.; Zhang, S. *J. Med. Chem.* **2024**, *67* (1), 555–571. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01782>.
- [164] Liang, Z.; Xu, H.; Tian, Y.; Guo, M.; Su, X.; Guo, C. *Molecules* **2016**, *21* (6), 732. <https://doi.org/10.3390/molecules21060732>.
- [165] Sunitha, V.; Kishore Kumar, A.; Shankar, B.; Anil Kumar, A.; Krishna, T. M.; Lincoln, Ch. A.; Pochampalli, J. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87* (2), 322–330. <https://doi.org/10.1134/S1070363217020281>.
- [166] Yu, X.; Sun, J.-P.; He, Y.; Guo, X.; Liu, S.; Zhou, B.; Hudmon, A.; Zhang, Z.-Y. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104* (50), 19767–19772. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706233104>.
- [167] Qi, Z.-Y.; Hao, S.-Y.; Tian, H.-Z.; Bian, H.-L.; Hui, L.; Chen, S.-W. *Bioorg. Chem.* **2020**, *94*, 103392. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103392>.
- [168] Papp, M.; Urbán, B.; Drotár, E.; Skoda-Földes, R. *Green Process. Synth.* **2015**, *4* (2), 103–115. <https://doi.org/10.1515/gps-2014-0093>.
- [169] Papp, M.; Szabó, P.; Srankó, D.; Sáfrán, G.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. *RSC Adv.* **2017**, *7* (70), 44587–44597. <https://doi.org/10.1039/C7RA04680D>.
- [170] Urbán, B.; Papp, M.; Skoda-Földes, R. *Curr. Green Chem.* **2019**, *6* (2), 78–95. <https://doi.org/10.2174/2213346106666190321141550>.

- [171] Papp, M.; Skoda-Földes, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *378*, 193–199. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2013.06.002>.
- [172] Urbán, B.; Szabó, P.; Srankó, D.; Sáfrán, G.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. *Mol. Catal.* **2018**, *445*, 195–205. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.11.024>.
- [173] Urbán, B.; Papp, M.; Srankó, D.; Skoda-Földes, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, *397*, 150–157. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2014.11.008>.
- [174] de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2006**, (3), 421–429. <https://doi.org/10.1039/B506276B>.
- [175] Adamcsik, B.; Nagy, E.; Urbán, B.; Szabó, P.; Pekker, P.; Skoda-Földes, R. *RSC Adv.* **2020**, *10* (40), 23988–23998. <https://doi.org/10.1039/D0RA03406A>.
- [176] Tuba, Z.; Horváth, J.; Szeles, J.; Lovasné Marsai, M.; Balogh, G. 17-Halogeno-4-Azaandrostene Derivatives and Process for the Preparation Thereof. EP0705273B1, **1993**.
- [177] Sy, W.-W. *Synth. Commun.* **1992**, *22* (22), 3215–3219. <https://doi.org/10.1080/00397919208021135>.
- [178] Shinde, A. T.; Zangade, S. B.; Chavan, S. B.; Vibhute, A. Y.; Nalwar, Y. S.; Vibhute, Y. B. *Synth. Commun.* **2010**, *40* (23), 3506–3513. <https://doi.org/10.1080/00397910903457332>.
- [179] Li, Y.; Huang, S.; Liao, C.; Shao, Y.; Chen, L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (41), 7564–7567. <https://doi.org/10.1039/C8OB02129E>.
- [180] Leboho, T. C.; van Vuuren, S. F.; Michael, J. P.; de Koning, C. B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (2), 307–315. <https://doi.org/10.1039/C3OB41798K>.
- [181] Cai, L.; Chin, F. T.; Pike, V. W.; Toyama, H.; Liow, J.-S.; Zoghbi, S. S.; Modell, K.; Briard, E.; Shetty, H. U.; Sinclair, K.; Donohue, S.; Tipre, D.; Kung, M.-P.; Dagostin, C.; Widdowson, D. A.; Green, M.; Gao, W.; Herman, M. M.; Ichise, M.; Innis, R. B. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (9), 2208–2218. <https://doi.org/10.1021/jm030477w>.
- [182] Urbán, B.; Nagy, E.; Nagy, P.; Papp, M.; Skoda-Földes, R. *J. Organomet. Chem.* **2020**, *918*, 121287. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121287>.
- [183] Szuroczki, P.; Mikle, G.; Kollár, L. *Mol. Catal.* **2018**, *452*, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2018.03.015>.
- [184] Hartley, F. R. *Chem. Rev.* **1969**, *69* (6), 799–844. <https://doi.org/10.1021/cr60262a004>.
- [185] Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (1), 412–443. <https://doi.org/10.1039/C3CS60197H>.
- [186] Zhao, F.; Shirai, M.; Ikushima, Y.; Arai, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *180* (1–2), 211–219. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(01\)00436-8](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(01)00436-8).

- [187] Luo, X.; Wang, P. *Org. Lett.* **2021**, *23* (13), 4960–4965. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01243>.
- [188] Fehér, K.; Gömör, Á.; Skoda-Földes, R. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146* (9), 1455–1463. <https://doi.org/10.1007/s00706-015-1490-z>.
- [189] Zaoli, R. H.; Hussein, F. A.; Jafar, N. N. A.; Al-Thamir, S. N. K. *Asian J. Chem.* **2019**, *31* (12), 2955–2958. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2019.22297>.
- [190] Friscourt, F.; Boons, G.-J. *Org. Lett.* **2010**, *12* (21), 4936–4939. <https://doi.org/10.1021/ol1022036>.
- [191] Cuevas, F.; Oliva, A.; Pericàs, M. *Synlett* **2010**, *2010* (12), 1873–1877. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258120>.
- [192] Stefani, H. A.; Amaral, M. F. Z. J.; Manarin, F.; Ando, R. A.; Silva, N. C. S.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (51), 6883–6886. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.10.011>.
- [193] Fehér, K.; Balogh, J.; Csók, Z.; Kégl, T.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. *Steroids* **2012**, *77* (7), 738–744. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.04.005>.
- [194] Fehér, K.; Nagy, E.; Szabó, P.; Juzsakova, T.; Srankó, D.; Gömör, Á.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32* (6), e4343. <https://doi.org/10.1002/aoc.4343>.
- [195] Fouda, M. F. R.; Abd-Elzaher, M. M.; Abdelsamaia, R. A.; Labib, A. A. *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21* (8), 613–625. <https://doi.org/10.1002/aoc.1202>.
- [196] Carmona-Negrón, J. A.; Santana, A.; Rheingold, A. L.; Meléndez, E. *Dalton Trans.* **2019**, *48* (18), 5952–5964. <https://doi.org/10.1039/C8DT01856A>.
- [197] Pearson, S.; Nandan, S. *Synthesis* **2005**, *2005* (15), 2503–2506. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872088>.
- [198] Monir, K.; Kumar Bagdi, A.; Mishra, S.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356* (5), 1105–1112. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300900>.
- [199] Han, J.-S.; Chen, S.-Q.; Zhong, P.; Zhang, X.-H. *Synth. Commun.* **2014**, *44* (21), 3148–3155. <https://doi.org/10.1080/00397911.2014.930493>.
- [200] Mandali, P.; Chand, D. *Synthesis* **2015**, *47* (11), e4–e4. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1378729>.
- [201] Shi, W.; Coleman, R. S.; Lowary, T. L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (18), 3709. <https://doi.org/10.1039/b909153j>.
- [202] Casas-Solvas, J. M.; Vargas-Berenguel, A.; Capitán-Vallvey, L. F.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2004**, *6* (21), 3687–3690. <https://doi.org/10.1021/ol048665j>.