

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Kémia Doktori Iskola

Jód-aromások aminokarbonilezési reakciói

PhD értekezés

Marosvölgyi-Haskó Diána

Témavezető:

Dr. Kollár László

egyetemi tanár



PÉCS, 2017

Ábrák jegyzéke

1. ábra Ligandum disszociáció Pd(0)-komplex esetében	11
2. ábra Ligandum szubsztitúció és disszociáció Pd(0)-komplex esetében	11
3. ábra A palládium(II) fémorganikus reagensekkel kiváltott redukciója	12
5. ábra A palládium(II) redukciója a foszfin ligandum részvételével	12
6. ábra Az aktív katalizátor kialakulása Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ katalizátorrendszer esetében .	13
7. ábra Oxidatív addíció	14
8. ábra Ligandum szubsztitúció egyfogú ligandumok esetén.....	16
9. ábra A CO beékelődést megelőző trigonális bipiramisos szerkezetű karbonil- komplexek kétfogú ligandumok esetében	16
10. ábra A szén-monoxid Pd-R kötésbe történő beékelődése	17
11. ábra Acil-palládium(II)-komplex reakciója N-nukleofil vegyülettel	18
12. ábra Reduktív elimináció.....	18
13. ábra Az aminokarbonilezési reakciók katalitikus ciklusa.....	20
14. ábra Az aminokarbonilezési reakció általános sémája	20
15. ábra Enol-triflátok reakciója királis amino-alkoholokkal.....	21
16. ábra Enol-triflátok aminokarbonilezése	22
17. ábra A Mo(CO) ₆ jelenlétében, mikrohullámú besugárzás alkalmazásával lejátszódó aminokarbonilezések enol-triflát szubsztrátumai.....	22
18. ábra 1-Jód-alkének aminokarbonilezése dietil- α -aminobenzil-foszfonáttal.....	23
19. ábra 1-Jód-ciklohexén aminokarbonilezése	25
20. ábra Aril-triflátok aminokarbonilezése piperidinnel	26
21. ábra 2-Jód-anizol aminokarbonilezése	27
22. ábra 2-Bróm-piridin aminokarbonilezése.....	27
23. ábra Weinreb-amidok szintézise.....	28
24. ábra 4-n-Butil-klórbenzol aminokarbonilezése	28
25. ábra para-Szubsztituált sztirolok hidroformilezése.....	32

26. <i>ábra</i> <i>para</i> -Szubsztituált sztirolok hidroformilezése PtCl(SnCl ₃)[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-BDPP] + SnCl ₂ katalizátor jelenlétében.....	32
27. <i>ábra</i> 2-Jód-benzil-bromid cikloaminokarbonilezése primer aminok jelenlétében ...	34
28. <i>ábra</i> 2-Jód-benzil-bromid aminokarbonilezése szekunder aminokkal	35
29. <i>ábra</i> 2-Jód-benzil-amin cikloaminokarbonilezése	37
30. <i>ábra</i> 1,2,3,4-Tetrahidro-ftalazin-1-on származékok szintézise.....	38
31. <i>ábra</i> 2-Jód-benzil-bromid hidrazinokarbonilezése 1,1-dimetilhidrazinnal.....	40
32. <i>ábra</i> 1,2-Dijód-benzol hidrazinokarbonilezése.....	41
33. <i>ábra</i> 1,2-Dijód-benzol hidrazinokarbonilezésének melléktermékei	41
34. <i>ábra</i> 1,2-Dijód-benzol aminokarbonilezése primer aminokkal	43
35. <i>ábra</i> 1,2-Dijód-benzol aminokarbonilezése szekunder aminokkal.....	43
36. <i>ábra</i> 5-Jód-indol (18) aminokarbonilezése	46
37. <i>ábra</i> 5-Bróm-7-jód-indol (21) aminokarbonilezése.....	48
38. <i>ábra</i> 5-Bróm-7-ketokarbonsavamid-indolok (23a-h) Suzuki-reakciója.....	50
39. <i>ábra</i> <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok (26a-o) aminokarbonilezése <i>terc</i> -butil-aminnal	52
40. <i>ábra</i> <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése <i>n</i> -butil-amin jelenlétében	57
41. <i>ábra</i> <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzolok (26a-n) aminokarbonilezése <i>terc</i> -butil-aminnal GVL-ben.....	62

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat 2-Jód-benzil-bromid (1) aminokarbonilezése primer aminok jelenlétében	35
2. táblázat 2-Jód-benzil-bromid (1) aminokarbonilezése szekunder aminok jelenlétében	36
3. táblázat 2-Jód-benzil-bromid (1) hidrazinokarbonilezése hidrazinok jelenlétében ...	39
4. táblázat 1,2-Dijód-benzol hidrazinokarbonilezése	42
5. táblázat 1,2-Dijód-benzol aminokarbonilezése primer és szekunder aminokkal	44
6. táblázat 5-Jód-indol (18) aminokarbonilezése	47
7. táblázat 5-Bróm-7-jód-indol (21) aminokarbonilezése	49
8. táblázat 5-Bróm-7-ketokarbonsavamid-indolok (23a-h) Suzuki-reakciója	51
9. táblázat <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok (26a-o) aminokarbonilezése <i>tert</i> -butil-aminnal 1 bar szén-monoxid nyomáson	54
10. táblázat <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok (26a-o) aminokarbonilezése <i>tert</i> -butil-aminnal 40 bar szén-monoxid nyomáson	55
11. táblázat <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése <i>n</i> -butil-amin jelenlétében	58
12. táblázat <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok (26a,e,j,m) aminokarbonilezése <i>tert</i> -butil-aminnal 1 bar szén-monoxid nyomáson, kétfogú foszfin ligandumokkal	59
13. táblázat Jód-benzol (26a) aminokarbonilezése <i>tert</i> -butil-aminnal Pd(OAc) ₂ / XanthPhos katalizátorral	60
14. táblázat Jód-benzol (26a) aminokarbonilezése <i>tert</i> -butil-aminnal DMF-ben és GVL-ben	63
15. táblázat <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése <i>tert</i> -butil-aminnal Pd(OAc) ₂ / PPh ₃ katalizátorrendszer alkalmazásával kétféle oldószerben	64
16. táblázat <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok (26a-n) aminokarbonilezése 'in situ' kialakított Pd(OAc) ₂ / PPh ₃ katalizátor jelenlétében <i>tert</i> -butil-aminnal GVL oldószerben eltérő nyomásokon	66

Tartalom

Rövidítések jegyzéke	7
Bevezetés.....	8
1. Irodalmi összefoglaló.....	10
1.1. Az aminokarbonilezési reakciók katalizátorai.....	10
1.1.1. Palládium-komplexek mint katalizátor prekursorok.....	10
1.1.2. A reakcióelegyben előállított ('in situ') palládium katalizátorok	13
1.1.3. Az aminokarbonilezési reakció általános lépései, mechanizmusa	14
1.2. Az aminokarbonilezési reakciók szubsztrátumai	20
1.2.1. Enol-szulfonátok	21
1.2.2. Alkenil-halogenidek	23
1.2.3. Aril-szulfonátok	25
1.2.4. Aril-halogenidek	26
1.3. Mennyiségi összefüggések a szerves kémiában	29
1.3.1. A Hammett-féle szubsztituens konstans	29
1.3.2. A Hammett-féle szubsztituens konstans alkalmazása homogénkatalitikus reakciók leírásában	31
2. A kutatómunka eredményei	33
2.1. A kísérleti munka célja.....	33
2.2. Jód-aromás vegyületek gyűrűzárással járó, és intramolekuláris aminokarbonilezési reakciói	34
2.2.1. Izindolinon szintézise aminokarbonilezési reakcióval.....	34
2.2.2. 1,2,3,4-Tetrahidro-ftalazin-származékok szintézise aminokarbonilezési reakció alkalmazásával	38
2.2.3. 1,2-Dijód-benzol hidrazino- és aminokarbonilezési reakciói	40
2.3. Jód-indolok aminokarbonilezési reakcióinak vizsgálata	45
2.3.1. 5-Jód-indol aminokarbonilezése	45
2.3.2. 5-Bróm-7-jód-indol aminokarbonilezése	48
2.3.3. 5-Bróm-7-glioxilamido-indol származékok Suzuki-reakciói	50
2.4. <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezési reakcióinak vizsgálata	51
2.4.1. <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése <i>tert</i> -butil-amin jelenlétében DMF-ben	52
2.4.2. <i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése <i>n</i> -butil-amin jelenlétében DMF-ben	57

2.4.3.	<i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése <i>terc</i> -butilamin jelenlétében DMF-ben, kétfogú ligandumokkal.....	58
2.4.4.	<i>para</i> -Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése <i>terc</i> -butilamin jelenlétében GVL-ben	61
3.	Metodikai rész.....	68
3.1.	A kísérleti munka során felhasznált anyagok, eszközök	68
3.1.1.	Katalizátorok, ligandumok, oldószeresek, reagensek, gázok	68
3.1.2.	Kísérletekhez szükséges eszközök.....	69
3.2.	Analitikai módszerek.....	69
3.3.	A kísérletek kivitelezése.....	70
3.3.1.	Aminokarbonilezés atmoszférikus szén-monoxid nyomáson.....	70
3.3.2.	Aminokarbonilezés nagy szén-monoxid nyomáson.....	71
3.3.3.	Suzuki reakciók kivitelezése	71
3.4.	Az előállított termékek analitikai jellemzése	72
4.	Összefoglalás	107
5.	Irodalomjegyzék	110
	Köszönetnyilvánítás	113

Rövidítések jegyzéke

AlaOMe	alanin-metilészter
BDPP	2,4-bisz-(difenilfoszfino)-pentán
COD	1,5-ciklooktadién
DABCO	1,4-diazabiciklo[2,2,2]-oktán
dcpp	1,3-bisz-(diciklohexil-foszfino)-propán
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamid
DTBPF	1,1'-bisz-(di- <i>terc</i> -butil-foszfino)-ferrocén
dppf	1,1'-bisz-(difenil-foszfino)-ferrocén
EDA	Energy decomposition analysis
GlyOMe	glicin-metilészter
GVL	gamma-valerolakton
[hmim]NTf ₂	1-hexil-3-metil-imidazolium bisz-((trifluorometil)sulfonil)imid
Pd(OAc) ₂	palládium(II)-acetát
PNS	Ph ₂ PCH ₂ CH ₂ C(O)NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₃ Li
ProOMe	prolin-metilészter
THF	tetrahidrofurán
Ts	tozil (<i>p</i> -toluol-szulfonil)
ValOMe	valin-metilészter
XanthPhos	4,5-bisz-(difenilfoszfino)-9,9-dimetil-xantén
Xphos	2-diciklohexilfoszfino-2',4',6'-triizopropil-bifenil

Bevezetés

A szintetikus szerves kémiában az 1970-es évektől új utak nyíltak, melyek forradalmasították a szénvegyületek előállítását. A keresztkapcsolási reakciók felfedezésének, az átmenetifém-katalizátorok alkalmazásának, majd az évek során egyre szélesebb körben való megjelenésének fontosságát igazolják a témában megjelent közlemények, könyvek, valamint a 2010. évi Nobel díj nyertesei (Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi és Akira Suzuki; palládium-katalizált reakciók kidolgozása).

A karbonilatív keresztkapcsolási reakciók az átmenetifém-organikus vegyületek alkalmazásának egy külön csoportját alkotják, ahol a reakciók szén-monoxid jelenlétében játszódnak le. Napjainkban a szén-monoxidot a legfontosabb C1-es építőelemként tartják számon. A szén-monoxid már atmoszférikus nyomás alkalmazása mellett is beékelődik az átmenetifém-organikus vegyület M-C kötésébe, acil-palládium-komplexet adva, mely a katalitikus ciklus egyik kulcs-intermedierje. A Pd-acil-komplex az alkalmazott reakciópartnerektől függően karbonsav származékokat, aldehideket, ketonokat képez, melyek fontos szintetikus intermedierek [1][2]. Kiindulási vegyületek lehetnek olefinek, alkinek, aril-, alkenil- és vinil-vegyületek. Különböző nukleofil reagenseket felhasználva a reakcióban változatos termékeket nyerhetünk. Ha a szubsztrátumot CO atmoszférában reagáltatjuk alkoholokkal, akkor karbonsavésztereket, víz felhasználásával karbonsavakat, míg aminok felhasználásával karbonsavamidokat kapunk [3].

A karbonilezési reakcióknak tehát számos típusa ismert. Aril-halogenidek (vagy a megfelelő aril-szulfonát származékok) és alkenil-halogenidek (vagy alkenil-szulfonát származékok) esetében karbonilezési reakciókról (alkoxikarbonilezés, aminokarbonilezés, hidroxikarbonilezés) beszélhetünk.

Az általam is vizsgált palládium-katalizált aminokarbonilezés során primer és szekunder aminokat alkalmazunk nukleofil reagensként amidok előállítására homogénkatalitikus reakcióban. A módszer lehetőséget nyújt amid funkcióscsoport enyhe körülmények között történő szelektív kialakítására egy lépésben, védőcsoport alkalmazása nélkül. Az amid csoport kialakításának kiemelt szerepe van, mivel számos biológiai és gyakorlati fontosságú vegyületben megtalálható (gyógyszerek, polimerek, peptidek, növényvédő szerek) [4].

Doktori munkám során palládium-katalizált karbonilezési reakciók szintetikus szerves kémiai alkalmazási lehetőségeit vizsgáltam. Kiindulási vegyületeként aril-halogenideket alkalmaztam és ezeket különböző *N*-nukleofilekkel reagáltattam szén-monoxid atmoszférában. Vizsgáltam a kiindulás jód-aromások, mint modellvegyületek szerkezet-reaktivitás, szerkezet-szelektivitás összefüggéseit.

Értekezésem a következő fontosabb fejezetekre tagolódik:

- Irodalmi összefoglaló a kutatási területhez szorosan kapcsolódó témakörökből.
- A kutatómunka részleteinek bemutatása.
- Kísérletek kivitelezésének ismertetése.
- Összefoglalás, az elért kutatási eredmények tézispontszerű bemutatása.

1. Irodalmi összefoglaló

Munkám elméleti alapjait és közvetlen irodalmi előzményeit ebben a fejezetben mutatom be. Az alapvető fontosságú irodalmi példák tárgyalása során a keresztkapcsolási reakciók általános ismertetésén túl, elsősorban a saját munkámhoz kapcsolódó publikációk feldolgozására fektettem hangsúlyt.

1.1. Az aminokarbonilezési reakciók katalizátorai

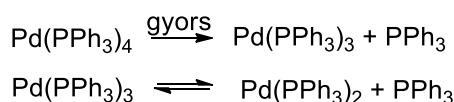
1.1.1. Palládium-komplexek mint katalizátor prekursorok

Számos átmenetifém-komplexet alkalmaznak katalizátorként a karbonilezési reakciók során, közülük azonban kiemelkedő jelentőséggel bírnak a palládium-komplexei. Ennek legfőbb oka, hogy ezek a komplexek a szén-szén kötés kialakításának – mely a szerves kémiai szintézisekben meghatározó jelentőségű – szelektív és nagy hatékonyságú katalizátorai, mivel olyan kismolekulákat aktiválnak, amelyek alapvetően nem reakcióképesek a szerves vegyületekkel szemben. Az aktiválás a koordinációs övezetben zajlik le, így a kapcsolódó ligandumok megválasztása is kulcskérdés. A palládium-komplexek jól tolerálják a különböző funkciócsoportok (pl. karbonil, hidroxil) jelenlétét, ezért elhagyható a védőcsoportok munka- és időigényes kialakítása és eltávolítása [5]. A palládium-komplexeket már több mint 50 éve alkalmazzák aktív és szelektív katalizátorként. A reakciók során sikerült megvalósítani bonyolult szerkezetű szubsztrátumok átalakítását is. Az elmúlt 20 évben a palládium-komplexek vizsgálata a koordinációs és fémorganikus kémia fontos részévé vált, hozzájárulva ezzel a különböző katalitikus eljárások, így a homogén-, heterogenizált-, heterogén- és nanokatalízis általánosabb megértéséhez [6].

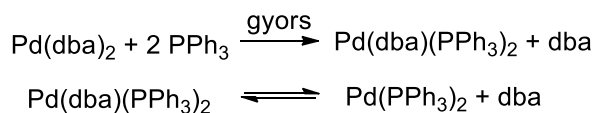
Homogén katalizátoron gyakran a katalizátor prekuzort értik, amely később alakul át a tényleges aktív katalizátorrá, mely általában $[PdL_2]$ összetételű. Ez a koordinatív telítetlen komplex fontos szerepet játszik az oxidatív addíció során. Az átalakulás magában foglalhatja a ligandumok egyikének disszociációját, vagy a katalizátor prekuzor redukcióját, oxidációját. A prekuzor-komplexben a palládium lehet már eleve 0 oxidációfokú (pl.: $[Pd(dba)_2]$, $[Pd_2(dba)_3]$, $[Pd(PPh_3)_4]$), azonban

nagyobb stabilitásuk miatt igen elterjedtek a Pd(II)-vegyületek is (pl.: [Pd(OAc)₂], [PdCl₂L₂]).

A 0 oxidációfokú katalizátor prekursorok egyik típusa [PdL₄], pl. a Pd(PPh₃)₄, mely a palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók során gyakran alkalmazott komplex. Elektronban gazdag tulajdonságának köszönhetően hatékony katalizátora aril- és vinil származékok reakcióinak, ahol a szén-halogén kötés aktiválásában döntő szerepe van. Ebben az esetben az aktív katalizátor disszociációs folyamatok révén képződik (1.,2. ábra) [7] [8].



1. ábra Ligandum disszociáció Pd(0)-komplex esetében



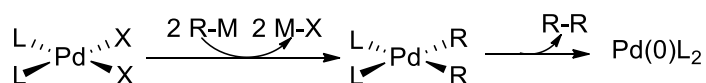
2. ábra Ligandum szubsztitúció és disszociáció Pd(0)-komplex esetében

Pd₂(dba)₃-t sikeresen alkalmazták alkilidén-ciklopropánok előállításánál malonát-észterekből, XanthPhos ligandummal Cs₂CO₃ bázis jelenlétében [9]. Ionfolyadékok - mint alternatív oldószerek - jelenlétében is aktív katalizátorként működik, pl. Wang és munkatársai Suzuki keresztkapcsolást végeztek szubsztituált bróm-benzolokon fenilboronsavval, K₂CO₃ bázis alkalmazásával [hmim]NTf₂ ionfolyadékban. Pd₂(dba)₃ jelenlétében 92%-os hozammal állítottak elő bifenileket [10].

A Pd(II) komplexei közül általánosan használt katalizátor prekursorok a karbonilezési reakciókban a [PdCl₂L₂] típusú komplexek, amelyekből a reakcióelegyben 'in situ' alakul ki az aktív részecske valamilyen redukálószer hatására. A palládium(II) redukciója az alkalmazott körülmények között számos módon megtörténhet.

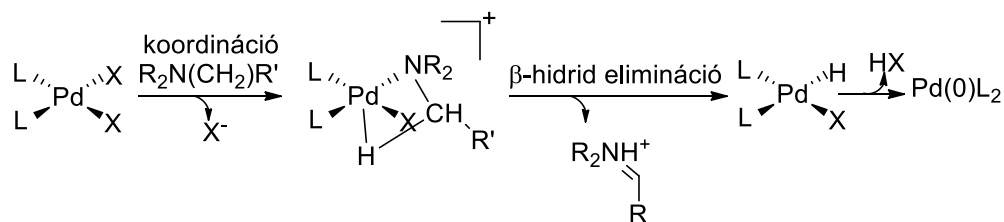
A redukciós lépés lehetséges módjai a következők:

- fémorganikus reagens kétszeres transzmetallálását követő redukatív eliminációval:



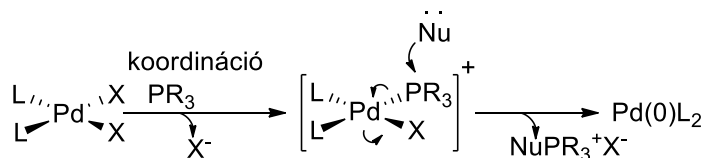
3. ábra A palládium(II) fémorganikus reagensekkel kiváltott redukciója

- A reakcióelegyhez adott tercier aminok hatására, β -hidrid eliminációval:



4. ábra A palládium(II) tercier alifás aminokkal végbemenő redukciója, melyet a HX redukatív eliminációja követ

- A foszfin ligandumok és a bázis együttes hatására:



5. ábra A palládium redukciója a foszfin ligandum részvételével

Trzeciak és munkatársai munkáiban e komplexekből, különböző ligandumokkal (L = PPh_x(C₆F₅)_{3-x} (x = 0-3), P(OMe)₃, P(OPh)₃, P(OEt)₃, PPh₂(OC₆F₅), PPh₂(O-3,5-F₂-C₆H₃), PPh₂(OEt), PPh₂(O-*n*Bu), PPh₂(O-*t*Bu)) metanolban Et₃N jelenlétében CO atmoszférában Pd(0)-karbonil-foszfin-komplexek keletkeztek, melyeket infravörös spektroszkópia segítségével azonosítottak. Mindegyik [PdCl₂L₂] típusú komplex aktív katalizátor prekursorának bizonyult benzil-bromid karbonilezése során 40 °C-on atmoszférikus szén-monoxid nyomáson [11]. Jód-benzol szubsztrátummal sikerült 90% feletti hozamot elérni metil-benzoát előállításánál során, 5 bar CO nyomáson 3 óra alatt [PdCl₂(P(OPh)₃)₂], ill. [PdCl₂(COD)] komplex jelenlétében (mindkét esetben ammónium-só hozzáadása segítette elő a kiváló hozamot) [12]. [PdCl₂(COD)]

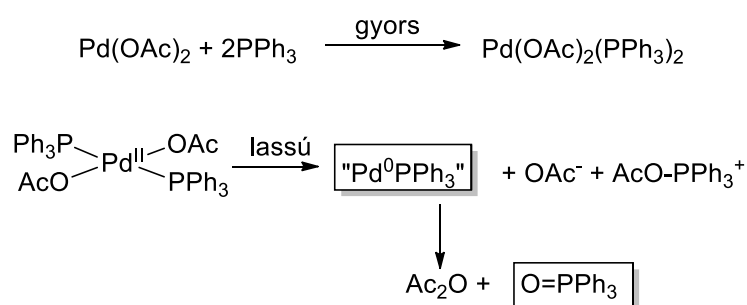
katalizátor prekuzort alkalmazták szintén Trzeciak és munkatársai benzil-bromid karbonilezési reakciójában. A keletkező fenil-ecetsavat víz/toluol elegyben $[\text{PdCl}_2(\text{COD})]$ – PNS katalizátorrendszerrel állították elő Et_3N jelenlétében 10 bar szén-monoxid nyomáson 12 óra alatt. A $[\text{Pd}(\text{PNS})_4]$ komplex jelenlétét különböző spektroszkópiai módszerekkel (^{31}P -, ^1H -NMR, IR) támasztották alá [13]. $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ -t alkalmazzák Sonogashira kapcsolás során CuI mellett, bróm-benzolok és acetilén reakciójában [14].

A karbonilezési reakciók során a leggyakrabban használt katalizátor prekuzor a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, melyhez általában valamilyen foszfin ligandum feleslege szükséges. A hozzáadott foszfin ligandumnak a palládium redukálásán kívül fontos szerepe van a $\text{Pd}(0)$ -komplex stabilizálásában, megakadályozva ezzel a fém palládium képződését.

1.1.2. A reakcióelegyben előállított ('in situ') palládium katalizátorok

A katalitikus ciklus indító lépéséhez minden esetben a központi fém redukciójára van szükség. A redukció történhet aminnal vagy fémorganikus reagenssel, illetve a jelenlévő foszfin hatására.

A $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és PPh_3 katalizátorrendszerben első lépésként kialakul a $[\text{Pd}(\text{L})_2\text{X}_2]$ komplex, amely kvantitatív intramolekuláris redukcióban palládium(0)-trifenilfoszfin-komplexszé alakul át a trifenil-foszfin hatására (6. ábra).



6. ábra Az aktív katalizátor kialakulása $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és PPh_3 katalizátorrendszer esetében

Ezt a folyamatot részletesen vizsgálta Amatore, aki ciklikus voltammetriás mérésekkel bebizonyította, hogy a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ – PPh_3 katalizátorrendszerben a foszfin ligandumként és redukálószerként is jelen van, valamint részt vesz a $\text{Pd}(0)$ -komplex

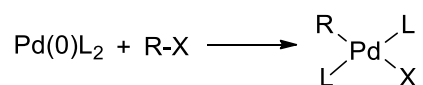
stabilizálásában. Kísérletekkel igazolták, hogy a redukció csak abban az esetben játszódik le, ha a központi fémionhoz oxigéntartalmú ligandum vagy anion kapcsolódik, ugyanis a reakció hajtóereje a trifenil-foszfín-oxid kialakulása. Két ekvivalens trifenil-foszfín alkalmazása során kis stabilitású Pd(0)-trifenilfoszfín-komplex keletkezik, amely a szubsztrátum jelenlétében a katalitikus ciklus első, oxidatív addíciós lépésében vesz részt [15] [16].

1.1.3. Az aminokarbonilezési reakció általános lépései, mechanizmusa

A palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók leegyszerűsített katalitikus ciklusát a 13. ábra tartalmazza, melyben feltüntettem a ciklus legfontosabb lépéseit, jellemző intermedieit és termékeit.

1.1.3.1. Oxidatív addíció (a)

A karbonilezési reakció katalitikus ciklusának első lépése az oxidatív addíció. A folyamat során az alacsony oxidációs állapotú palládium beékelődik egy szén-heteroatom kötésbe. A szubsztrátumként alkalmazott szerves halogenid - leggyakrabban aril-halogenid - formálisan redukálódik, így az oxidatív addíció elektronhiányos vegyületekkel gyorsabban játszódik le [1]. A kiindulási vegyület C-X kovalens kötése felhasad és két új kötés jön létre, míg a palládium 0-s oxidációs állapotból +2-es oxidációs állapotba kerül. (7. ábra) Az oxidatív addíció során tehát a központi fém oxidációs foka és koordinációs száma kettővel nő.



7. ábra Oxidatív addíció

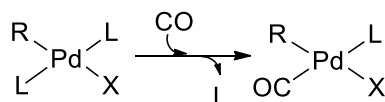
A szerves elektrofil reagens, azaz az aril-halogenid szempontjából a folyamat aromás nukleofil szubsztitúciónak tekinthető, ahol a távozócsoport helyére a palládium lép. Ennek megfelelően elektronszívó csoportok az aromás vegyületen gyorsítják az oxidatív addíciós reakciót [17]. Az oxidatív addíció lejátszódásának feltétele, hogy a

katalitikus ciklust indító komplex koordinatív telítetlen legyen, rendelkezzen egy elektronpár fogadására alkalmas betöltetlen elektronpályával, valamint a kiindulási állapothoz képest két egységgel feljebb legyen stabilis oxidációs állapota [5]. A reakció sebessége függ a „távozócsoporttól”, a ligandumoktól és az oldószertől. A távozócsoport minősége szerint a reaktivitás a $I \geq OTf > Br \gg Cl$ sorrendben csökken. A központi fématom nagyobb elektronsűrűsége megkönnyíti az oxidatív addíciót, tehát elektronküldő helyettesítők kedvezőek az átalakulás szempontjából, és fontos szerepük van a kialakuló komplex stabilitásában. A katalitikus ciklusban szereplő további részlépések (pl. redukív elimináció) sebességét is az alkalmazott ligandumok szerkezeti sajátosságai határozzák meg. Míg az aril-szubsztituenst tartalmazó foszfinok megfelelő ligandumok a szerves bromidok és jodidok oxidatív addíciójához, addig a központi fématom nukleofil jellegét növelő alkil-szubsztituenst tartalmazó foszfinok (pl. $P(tBu)_3$) nélkülözhetetlenek a kevésbé reaktív szubsztrátumok (kloridok, tozilátok) esetében [18]. Az erősen bázikus ($pK_a > 6,5$), ill. nagyobb térkitöltésű ligandumokkal általában gyorsabban és enyhébb körülmények között lehet végrehajtani a kapcsolási reakciókat [19]. A nagy szterikus zsúfoltságú ligandumok, illetve a kétfogú foszfinok alkalmazása lassítja az oxidatív addíciós lépést [18]. Poláris oldószerekkel a reakciósebesség növelhető [20].

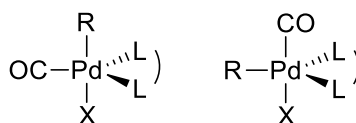
1.1.3.2. Ligandum szubsztitúció (**b**)

A legtöbb átmenetifém-ionhoz hasonlóan a Pd(II) is képes arra, hogy olyan kismolekulákat aktiváljon, mint például a szén-monoxid, amelyek alapvetően nem reakcióképesek a szerves vegyületekkel szemben. Az oxidatív addícióban kialakult komplex koordinációs szférájában egy újabb ligandum jelenik meg. Az aminokarbonilezés során a szén-monoxid egy koordinált ligandum (pl. PPh_3) helyére lép. Mivel a szén-monoxid szinte minden átmenetifémhez készségesen koordinálódik, a koordinációs szférába lépve megtörténik a szén-monoxid terminális ligandumként való megkötése. Egyfogú foszfinok esetében a szubsztitúció disszociatív mechanizmussal megy végbe, az egyik ligandum disszociál a síknégyzetes komplexről és kialakul egy szabad koordinációs hely, amelyet a π -akceptor karakterű szén-monoxid foglal el (8. ábra). Kétfogú foszfinok esetében a szén-monoxid terminális ligandumként való megkötése valószínűleg asszociatív ligandum szubsztitúció révén valósul meg, azaz a központi fém koordinációs száma ötre bővül. Barnard szerint egy trigonális bipiramisos

szerkezet alakul ki a CO megkötését követően [17]. A síknégyzetes *transz*-komplexből a *cisz*-komplex trigonális bipiramisos átmeneti állapoton keresztül alakul ki, mivel a szén-monoxid beékelődésének feltétele, hogy az aril- vagy alkenil-ligandum és a CO *cisz* helyzetben legyenek. (9. ábra).



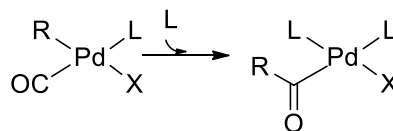
8. ábra Ligandum szubsztitúció egyfogú ligandumok esetén



9. ábra A CO beékelődést megelőző trigonális bipiramisos szerkezetű karbonil-komplexek kétfogú ligandumok esetében

1.1.3.3. Szén-monoxid beékelődés (c)

A karbonilezési reakciók lényege, hogy a szubsztrátumba szén-monoxid épül be. A szén-monoxid koordinálódását követően, a CO-ligandum készségesen beékelődik a fém-szén egyszeres kötésbe, mely tulajdonképpen az aril-, alkil-csoport vándorlásával játszódik le („migratory insertion”). Ez a szén-monoxid jellemző reakciója, melynek során a CO a fém-szén kötésbe ékelődve a szerves ligandumot a megfelelő acil-ligandummá alakítja át (10. ábra). Az így kialakult acil-palládium intermedier nukleofil támadásra érzékeny. A szén-monoxid beékelődési reakció gyorsabb, mint az egyéb lehetséges részfolyamatok [1]. A szén-monoxid és a *cisz* pozícióban lévő aril- vagy alkenil-ligandum „összeépülését” követően egy üres koordinációs hely szabadul fel, amelyet egy koordinálódó semleges ligandum (foszfin, CO) foglal el, stabilizálva ezzel az acil-komplexet.



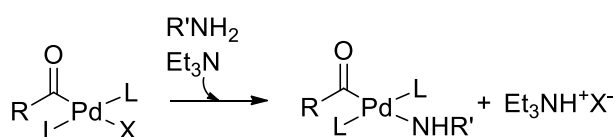
10. ábra A szén-monoxid Pd-R kötésbe történő beékelődése

A foszfin és a CO terminális ligandumként történő koordinálódását a szén-monoxid nyomás befolyásolja: alacsony nyomáson inkább a foszfin koordinációja valósul meg. A legtöbb esetben az acil-komplex kialakulása irreverzibilis, ezt igazolta Moser [21] a $\text{PdBr}(\text{COPh})(\text{PPh}_3)_2$ és Milstein [22] a $\text{PdCl}(\text{COCH}_2\text{Ph})(\text{PMe}_3)_2$ komplexek vizsgálatakor. Osborne [23] azonban reverzibilitást tapasztalt a $\text{PdCl}(\text{COPh})(\text{PCy}_3)_2$ komplex esetében, ami ismét felhívja a figyelmet arra, hogy az alkalmazott foszfin ligandumok elektronikus és sztérikus tulajdonságai jelentősen befolyásolják a katalitikus intermedierek reaktivitását. A szén-monoxid beékelődésének sebességét a Pd-aril és a Pd-karbonil kötés erőssége befolyásolja. Az aril ligandumon *para* helyzetben lévő elektronszívó szubsztituens némileg gyorsítja a CO beékelődés sebességét az elektronszívó csoportot hordozó aril ligandumokhoz képest. Növelve az elektronsűrűséget a palládiumon (pl. trialkil-foszfinokkal), a karbonil-komplex stabilizálódik az erősebb viszontkoordináció („back-donation”) miatt, lassítva ezáltal a szén-monoxid beékelődést. Így azokban a karbonilezési reakciókban, ahol az oxidatív addíció gyorsan lezajszódik (aril/alkenil-jodidok és bromidok, aril/alkenil-triflátok) és nem a sebesség-meghatározó lépés, az aril-szubsztituens hordozó foszfinok gyorsabb reakciót eredményeznek, mint a megfelelő alkil analógok.

1.1.3.4. Nukleofil támadás (d)

A kialakult acil-palládium(II)-komplexek képesek reakcióba lépni nukleofil részecskékkel. A beékelődést követően a jelenlévő nukleofil ágens palládiumon történő támadása és a keletkező sav tercier amin által történő megkötése játszódik le, melynek során egy acil-amido-palládium(II)-komplex keletkezik. A Et_3N tercier aminként sav-akceptor hatású, azaz megköti a reakcióban felszabadult hidrogén-halogenidet, és ezáltal elősegíti a katalitikus ciklusban a koordinatív telítetlen Pd(0)-komplex visszanyerését (11. ábra). Az acil-komplex és a jelenlévő nukleofil ágens reakciója

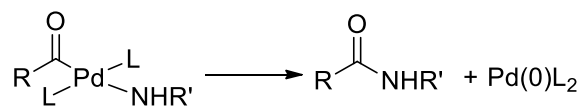
kétféleképpen játszódhat le: a nukleofil reagens támadása az acil szénatomon, vagy a palládiumon történik meg. Az első útvonalat Heck javasolta a kezdeti kísérletei alapján és úgy gondolta, hogy ez a domináns az alkoxi- és aminokarbonilezési reakciókban. Yamamoto viszont a PdI(Ph)(PPh₃)₂ komplex karbonilezési reakciója során kapott kinetikai adatok alapján a második útvonalat javasolta [24]. A szén-monoxid beékelődése a katalitikus ciklus során már szobahőmérsékleten is gyorsan végbemegy, ezért az első útvonal kevésbé tűnik valószínűnek. Mindemellett, mivel az acil-csoport kialakulása lényegében irreverzibilisnek tekinthető, a szén-monoxid beékelődése tűnik meghatározónak [25].



11. ábra Acil-palládium(II)-komplex reakciója *N*-nukleofil vegyülettel

1.1.3.5. Reduktív elimináció (e)

A reduktív elimináció gyakorlatilag az oxidatív addícióval ellentétes folyamat, amelyben a központi fém oxidációs száma és koordinációs száma is kettővel csökken, miközben a termék új szén-szén kötés kialakulása közben távozik a katalizátor fém centrumáról (12. ábra). Ez a folyamat az aminokarbonilezési reakció katalitikus ciklusának záró lépése. A termék kilép a ciklusból és visszakapjuk a koordinatív telítetlen Pd(0)-komplexet, mely a katalizátor aktív formája, és így a katalitikus ciklus újraindulhat.



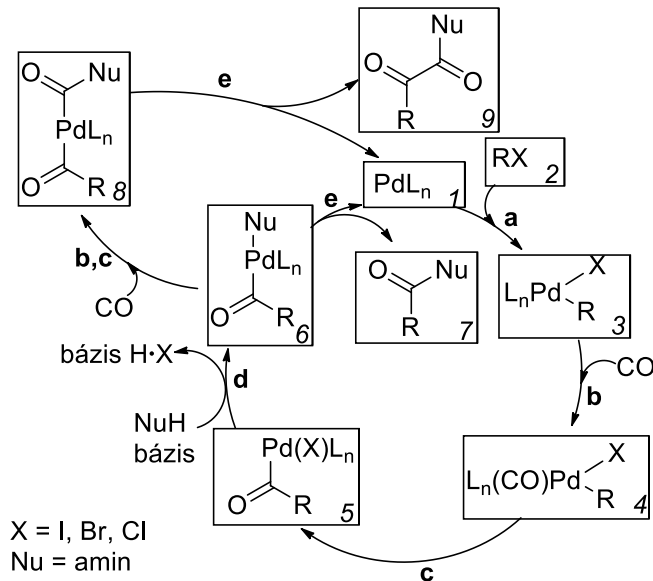
12. ábra Reduktív elimináció

A reduktív eliminációs lépés sebessége szintén jelentős mértékben függ az átmenetifémhez kapcsolódó ligandum szerkezetétől, szterikus és elektronikus sajátosságaitól. A nagy térkitöltésű csoportokat tartalmazó foszfinok elősegítik a folyamatot. Stille és munkatársai [26] tanulmányozták a reduktív elimináció

sztereokémiáját és úgy találták, hogy a folyamatot sok esetben megelőzi a ligandum disszociációja, amely termodinamikailag kedvező folyamat, mert entrópiánövekedéssel jár. A redukzív elimináció sikeres végbemeneteléhez megfelelő *cisz*-geometria kialakulására van szükség [27].

1.1.3.6. Aminokarbonilezési reakció katalitikus ciklusa

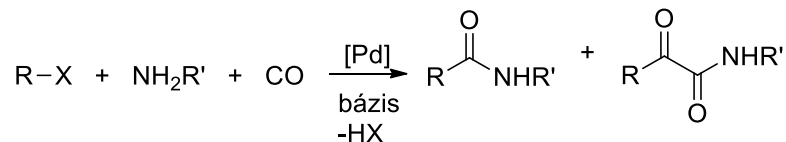
Az alkalmazott katalizátor prekursorból kialakuló koordinatíve telítetlen, katalitikusan aktív palládium(0)-komplex az aminokarbonilezési reakció katalitikus ciklusának „indító” komplexe (1). Az első lépés, a szubsztrátumként alkalmazott szerves elektrofil reagens (2) - amely leggyakrabban aril-halogenid (jodid, bromid, klorid) - oxidatív addíciója a nulla oxidációs számú palládiumra (1). Ebben a lépésben a palládium oxidációs állapota +2-re változik és létrejön egy organopalládium-halogenid intermedier, palládium(II)-aril-komplex (3). Ezt követi a koordinációs szférában jelenlévő szén-monoxid terminális ligandumként való megkötése létrehozva egy aril-karbonil-palládium(II)-komplexet (4). A szén-monoxid beékelődik a *cisz* pozícióban lévő fém-szén kötésbe, kialakítva így az palládium(II)-acil-komplexet (5). Az így kialakult acil-palládium-komplex a nukleofil ágens (NuH) palládiumon történő támadása – vagy a HX tercier amin hatására bekövetkező eliminációja – után amido-acil-palládium(II) intermedierré (6) alakul. Itt a katalitikus ciklus kettéágazik. Az egyik lehetőség, hogy záró lépésként megtörténik a redukzív elimináció, ami a karbonsavamid terméket (7) és a koordinatíve telítetlen palládium(0)-komplexet (1) adja (13. ábra). A másik lehetőség, hogy a szén-monoxid beékelődését és az acil-komplex, valamint az amido-acil-palládium(II)-komplex (6) kialakulását követően egy második szén-monoxid molekula koordinálódik és ékelődik be a Pd-N kötésbe, acil-karbamoil-palládium(II) katalitikus intermedier (8) keletkezése közben. A záró lépés a redukzív elimináció, melynek során a megfelelő α -ketokarbonsavamid termék (9) kilép a ciklusból, és visszkapjuk a kiindulási koordinatíve telítetlen palládium(0)-komplexet (1).



13. ábra Az aminokarbonilezési reakciók katalitikus ciklusa

1.2. Az aminokarbonilezési reakciók szubsztrátumai

Az aminokarbonilezési reakciók során egy R-X reagens formális addíciója megy végbe a koordinatív telítetlen palládium(II)-komplexe. A szén-monoxid beékelődését, majd a nukleofil támadást (NH₂R') követően létrejön az R-CONHR' karbonsavamid. A távozócsoport (X) helyét formálisan a jelenlévő nukleofil reagens veszi át egy vagy két szén-monoxid molekulával egyesülve. Az aminokarbonilezési reakciók általában 50-140 °C-on és 5-60 bar szén-monoxid nyomáson játszódnak le. A reakció sztöchiometrikus mennyiségű bázis jelenlétét is megköveteli, ugyanis a jelenlévő bázis fontos szerepet játszik a katalizátor regenerálásában (14. ábra).



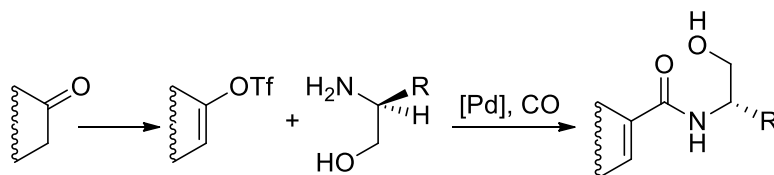
14. ábra Az aminokarbonilezési reakció általános sémája

Kiindulási R-X reagensként, szubsztrátumként aril-, alkenil- és vinil-halogenideket, ill. szulfonátokat alkalmazunk. Az alkalmazott szerves halogenidek és szulfonátok (leggyakrabban triflátok) reaktivitását vizsgálva elmondható, hogy a C-X

kötés energiájával összhangban, a szubsztrátumok koordinatív telítetlen palládium(0)-komplekre történő oxidatív addíciós készsége a következő sorrendben csökken: C–I > C–OTf \geq C–Br \gg C–Cl > C–OTs [28]. Az alkalmazott szubsztrátumok között kitüntetett szerepe van tehát a különböző aril- és vinil-jodidoknak, ugyanis a C–I kötés polarizáltsága gyors reakciók megvalósítását és enyhe reakciókörülmények alkalmazását teszi lehetővé [29]. Az elmúlt évtizedekben végzett intenzív fejlesztések – az oldószer, bázisok és katalizátorrendszerek, különösen pedig a ligandumok vonatkozásában – jelentősen növelték a reakció alkalmazási lehetőségeit. Napjainkban is számos eredmény születik ebben a témában, igazolva a palládium-katalizált aminokarbonilezésben rejlő szintetikus potenciált.

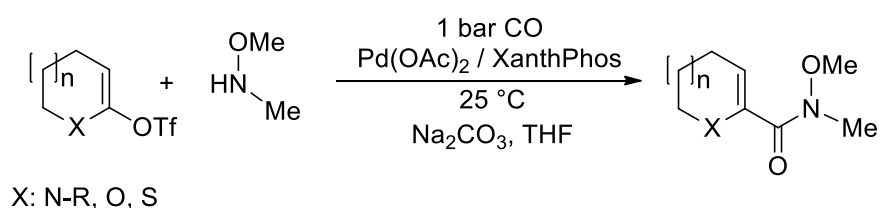
1.2.1. Enol-szulfonátok

Az aminokarbonilezés során gyakran alkalmaztak trifluormetil-szulfonsav származékokat, de mára ez háttérbe szorult. Az enol-triflátok ketonokból könnyen előállíthatóak, hátrányuk azonban, hogy szintézisük során a drága és nedvesség-érzékeny trifluormetánszulfonsav-anhidridet (Tf₂O) alkalmazzák. Fontosságuk abban rejlik, hogy hagyományos és homogénkatalitikus szintézisek sokoldalú kiindulási anyagai, és reakcióképesebbek, mint a megfelelő vinil- vagy aril-bromidok [30]. Oxazolinok előállítását valósították meg Meyers és munkatársai, akik ketonokból kiindulva, enol-triflát származékon keresztül végezték a reakciót. A köztitermék enol-triflátokat eltérő körülmények között (Pd(PPh₃)₄, 55 °C, 3 bar CO, 18h, vagy Pd(dba)₂ + PPh₃ katalizátor, 55 °C, 3 bar, 4h) különböző királis amino-alkoholokkal reagáltatták (pl. S-valinol). Végül a Pd(OAc)₂ + dppp katalizátorrendszer bizonyult a leghatékonyabbnak, 1 óra alatt CO atmoszférában, 70 °C-on. Így számos N-(hidroxi-alkil)amidot állítottak elő 45-89%-os izolált hozammal (15. ábra), melyeket tionil-kloriddal alakították tovább oxazolinokká (65-98%) [31].



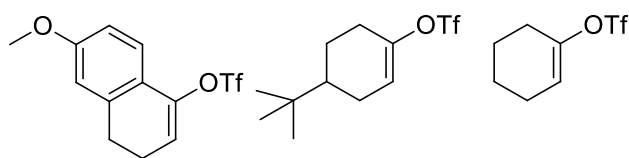
15. ábra Enol-triflátok reakciója királis amino-alkoholokkal

Deagostino és munkatársai különböző enol-triflátokat reagáltattak *N*-metoxi-*N*-metil-amin hidrokloriddal és morfolinnal. Az általuk optimalizált reakciókörülmények között így heterociklusos Weinreb-amidokat (*N*-metoxi-*N*-metil amidok) állítottak elő, akár 90 %-os hozammal (16. ábra). Azt tapasztalták, hogy a reakció jól tolerálja a különböző gyűrűméretű szubsztrátumokat, pirrolidin- vagy a kaprolaktám származékok reakciójánál is jó hozamot (72-75%) kaptak. A különböző heteroatomok (laktám-, tiolaktám származékok), ill. az *N*-védőcsoportok sem befolyásolták a reakció kimenetelét [32].



16. ábra Enol-triflátok aminokarbonilezése

Lagerlund és munkatársai különböző szubsztituensekkel (foszfátok, kloridok, bromidok és triflátok) rendelkező alkenil-szubsztrátumok aminokarbonilezését vizsgálták szilárd CO forrás jelenlétében, mikrohullámú besugárzással. 6-Metoxi-1-trifloxi-3,4-dihidronaftalin szubsztrátumot aminokarbonileztek benzil-amin jelenlétében 60 °C-on, Pd(OAc)₂/Xphos katalizátorrendszerrel. 67 %-os izolált hozamot értek el, melyet tovább növeltek szobahőmérsékleten egész éjszakás reakcióval, ill. 60 °C-on foszfin ligandum nélkül. E tesztreakciót végrehajtották különböző triflátokkal (17. ábra) és aminokkal (hexil-amin, anilin, pirrolidin) 60 °C-on, minden esetben igen jó hozamot értek el (45-78 %). A munka külön érdekessége, hogy először alkalmaztak alkenil-foszfátokat aminokarbonilezési reakcióban kiindulási anyagként [33].



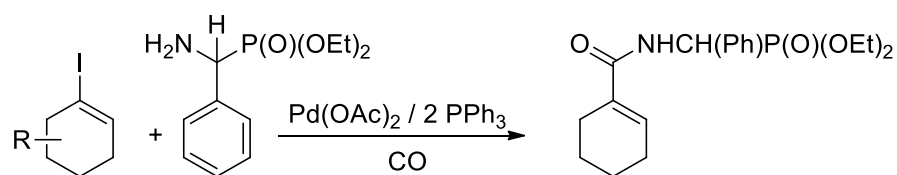
17. ábra A Mo(CO)₆ jelenlétében, mikrohullámú besugárzás alkalmazásával zajló aminokarbonilezések enol-triflát szubsztrátumai

1.2.2. Alkenil-halogenidek

Az alkenil-halogenidek palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciói fontos szerepet töltenek be a különböző α,β -telítetlen karbonsav származékok szintézisében. Alkalmazásuk lényege abban áll, hogy viszonylag enyhe reakciókörülmények mellett nagy szelektivitással kapunk karbonsavamidokat. A reakció jól tolerálja a különböző funkciós csoportokat.

Egyszerű jód-alkének palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciójára számos példát említ a szakirodalom, és kutatócsoportunkban is jelentős eredményeket értek el. Müller és munkatársai jód-benzol, 1-jód-ciklohexén és 17-jód-androszta-16-én aminokarbonilezését végezték el hagyományos, szerves oldószerekben, valamint a szteroid szubsztrátum esetében (alternatív reakcióközegben) ionfolyadékokban is, különböző aminosav-metilészter nukleofilek felhasználásával. A szubsztrátumok két típusának reaktivitása jelentős mértékben eltért. Jód-benzol esetében (10–40 bar nyomás alatt) a kettős CO beékelődés következtében 2-oxo-karbonsavamid típusú származékokat kaptak, míg a jód-alkének esetében (légköri és 40 bar nyomás mellett is) kizárólag karbonsavamid termékek keletkeztek [34].

Szintén kutatócsoportunk munkatársai 1-jód-ciklohexént és származékait reagáltatták dietil- α -aminobenzil-foszfónáttal, és 70-82 %-os hozammal izolálták a szén-monoxid atmoszférában nagy kemoszelektivitással keletkező termékeket, a megfelelő karbonsavamidokat (18. ábra) [35].

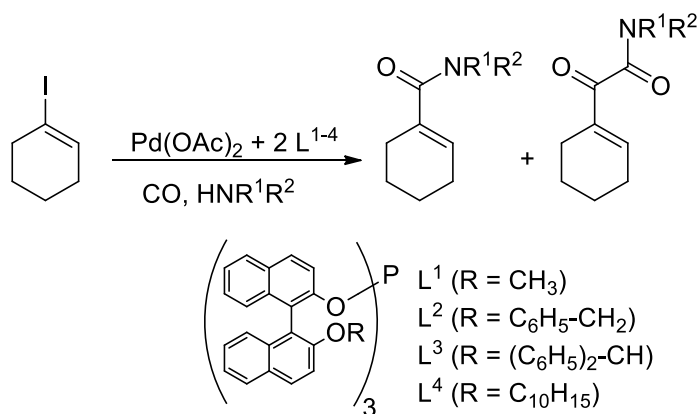


18. ábra 1-Jód-alkének aminokarbonilezése dietil- α -aminobenzil-foszfónáttal

Tanszékünk kutatócsoportja más N -nukleofil, pl. N,O -dimetil-hidroxil-amin hidroklorid sójával reagáltatott 1-jód-ciklohexént aminokarbonilezési körülmények között. Hasonlóan az előbbiekhöz, kemospecifikus reakciót figyeltek meg: kizárólag a megfelelő N -metoxi- N -metil-karbonsavamid, egy szintetikus jelentőségű Weinreb-amid keletkezett [36]. Hasonló eredményeket kaptak, α -jód-sztirol, α,α' -dijód-1,4-

divinilbezol, 1-jód-1-dodecén és α -jód-vinil-naftalin szubsztrátumokat reagáltatva egyszerű primer és szekunder aminokkal, valamint aminosav-metilészter-hidrokloridokkal. Kemoszelektív reakcióban kizárólag karbonsavamidokat kaptak [37] [38] [39].

Az aminokarbonilezési reakció kemoszelektivitásának bemutatására jó példa a jód-alkén és jód-arén szerkezeti részletet egyaránt tartalmazó 1',4-dijód-sztirol modellvegyület aminokarbonilezése $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PPh}_3$ katalizátorrendszer jelenlétében, ahol könnyen megfigyelhető a két funkcióscsoport reaktivitásának különbsége. Míg atmoszférikus reakciókörülmények között kizárólag a jód-vinil szerkezeti részlet reakciója figyelhető meg, nagy szén-monoxid nyomáson már az aril-jodid csoport is reakcióba vihető [40]. Son és munkatársai rávilágítottak, hogy fenilcsoportot tartalmazó alkenil-halogenidek nagyobb szén-monoxid nyomás alatt eredményesen használhatók kettős aminokarbonilezési reakciókban. β -Jód-sztirolt dietil-aminnal reagáltattak, többféle foszfin ligandum jelenlétében PdCl_2 katalizátorral. Legjobb szelektivitást $\text{PdCl}_2/\text{dppb}$ rendszerben, 50 °C-on, 50 bar szén-monoxid nyomáson 67 óra alatt értek el, így 70%-ban a 2-keto-karbonsavamid szelektivitást/keletkezett [41]. Kutatócsoportunk legújabb eredményei azt mutatják, hogy a karbonsavamidok keletkezésének irányában mutatott kemoszelektivitását nem csak a szubsztrátumon lévő fenilcsoport „rontja”. Nagy térkitöltésű π -akceptor sajátságokkal is rendelkező *tris*-(binaftil)-foszfitok ligandumként való alkalmazása palládium(II)-acetát katalizátorral lehetővé teszi 1-jód-ciklohexén kettős karbonilezését. Különböző aminok, ill. eltérő R csoportot tartalmazó ligandumok alkalmazásakor a keletkező ciklohexén-1-il-glioxilamidok a megfelelő karbonsavamidokkal összemérhető mennyiségben keletkeztek (19. ábra) [42].

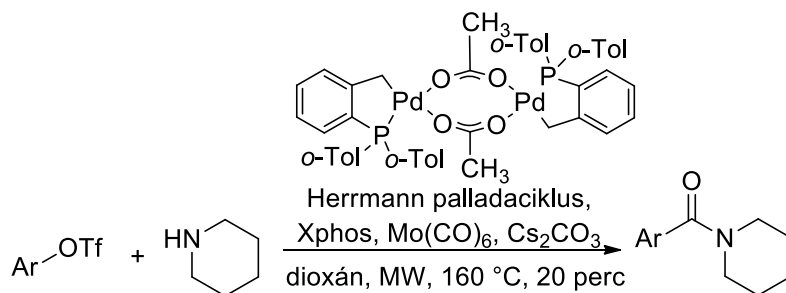


19. ábra 1-Jód-ciklohexén aminokarbonilezése

1.2.3. Aril-szulfonátok

Az aromás-triflátok palládium-katalizált aminokarbonilezése kiváló eljárás arra, hogy aromás szekunder- vagy tercier-amidokat állítsunk elő. Az első aril-triflát szubsztrátumokkal végrehajtott sikeres észter és amid szintézist Cacchi munkacsoportja valósította meg. Fenolokból két lépésben — az aril-halogenidek reakcióihoz hasonló módon — egyszerű reakciókban aril-karbonsav származékokat állítottak elő, mind elektronszívó, mind elektronszállító szubsztituensek esetében [43]. Az ilyen jó távozócsoporttal rendelkező kiindulási anyagok továbbra is a szintetikus eljárások fontos vegyületei. Morera és Ortar hexametil-diszilazánt (HMDS) alkalmaztak ammónia-forrásként aril-jodidok és aril-triflátok karbonilezési reakcióiban. Az aril-triflátok esetében a PPh_3 ligandum helyett dppp alkalmazása volt szükséges. Mindkét esetben a várt termékeket hidrolízis útján jó hozammal állították elő [44]. Újabban Odell és munkatársai vizsgálták különböző aril- és heteroaril-triflátok mikrohullámú besugárzással megvalósított aminokarbonilezését Mo(CO)_6 szén-monoxid forrás alkalmazásával. A kiindulási vegyületeket könnyen szintetizálták fenolokból. A modellreakcióban optimalizált reakciókörülmények segítségével számos (*orto*-, *para*-, *meta*-helyzetben elektronszállító és -szívó csoportokkal szubsztituált) triflátnak piperidin nukleofillel lejátszódó aminokarbonilezését valósították meg jó hozammal (49–93%) (20. ábra) [45], majd a legjobb hozamú (93%-os) *p*-tolil-triflát szubsztrátummal különféle nukleofilekkel végeztek aminokarbonilezéseket. A reakciók

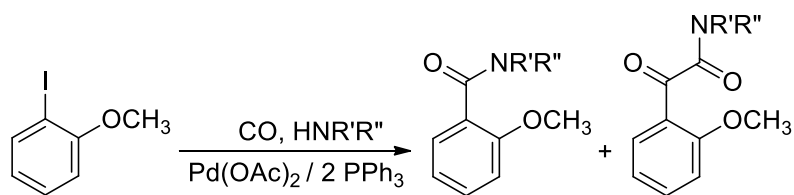
eredményeként kapott aril-amidokat, észtereket és acilszulfonamidokat változó hozamokkal állították elő [46].



20. ábra Aril-triflátok aminokarbonilezése piperidinnel

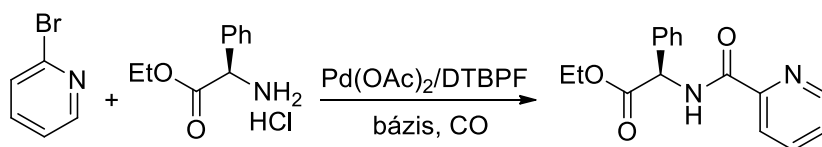
1.2.4. Aril-halogenidek

Az aril-halogenidek és az alkenil-halogenidek palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciói között szembeötlő a különbség. Míg az esetek döntő többségében az alkenil-halogenidek kemospecifikus reakcióban karbonsavamidokat adnak, addig az aril-halogenidek esetében – már atmoszférikus szén-monoxid nyomáson is – mindig számolnunk kell a kettős CO beépülésének eredményeképpen 2-ketokarbonsavamidok keletkezésével is. Aril-halogenidek karbonilezési reakcióiban leggyakrabban különböző jód-aromásokat alkalmaznak kiindulási vegyületként, de elterjedten használnak bróm- és klór-aromásokat is. Kutatócsoportunk e szubsztrátumok reakcióit is vizsgálta. 2-Jód-anizol atmoszférikus szén-monoxid nyomáson végzett reakciójában primer és szekunder aminokkal, a várt karbonsavamid mellett megfigyelhető a két CO beékelődésével keletkező 2-ketokarbonsavamid típusú termék megjelenése is 78/22 - 92/8 arányban (21. ábra). A termékeket jó hozammal (60% – 82%) izolálták. 40 bar nyomáson elvégezve a kísérleteket, jól látszott a szén-monoxid nyomás kemoszelektivitásra gyakorolt hatása: a 2-ketokarbonsavamid típusú termék képződött nagyobb mennyiségben, az amid/ketoamid arány 38/62-ről 5/95-re változott [47].



21. ábra 2-Jód-anizol aminokarbonilezése

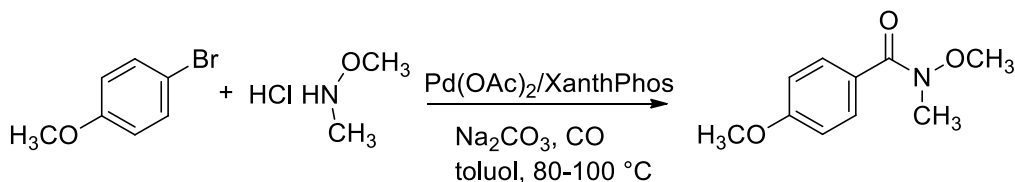
A heteroaromás rendszerek szelektív funkcionálizálása kiemelkedő fontosságú, mert fontos építőelemei a farmakológiai, vagy biológiai jelentőségű vegyületeknek [48]. Jód-*N*-heteroaromások új funkcióscsoportjainak kiépítésére kiválóan alkalmasnak találták a 2-jód-piridin, 3-jód-piridin és jód-pirazin szubsztrátumokat. Jó hozammal és nagy kemoszelektivitással állítottak elő karbonsavamid származékokat 2-jód-piridin és jód-pirazin szubsztrátumokból kiindulva, különböző egyszerű primer és szekunder aminokkal, valamint aminosav-metilészter nukleofilekkel. 3-Jód-piridin aminokarbonilezése esetében karbonsavamidok és 2-ketokarbonsavamidok különböző arányú elegyét kapták már atmoszférikus CO nyomás alkalmazása mellett is. A reakció gyakorlati jelentőségét jelzi, hogy pl. 3-jód-piridin segítségével nikotinsavamid származékok egyszerű szintézise valósítható meg [49]. 2-Bróm-piridin aminokarbonilezését hajtották végre amerikai kutatók. Katalizátorként Pd(OAc)₂/DTBPF rendszer alkalmazták. (22. ábra). 91 %-os hozammal izolálták a megfelelő karbonsavamid terméket [50].



22. ábra 2-Bróm-piridin aminokarbonilezése

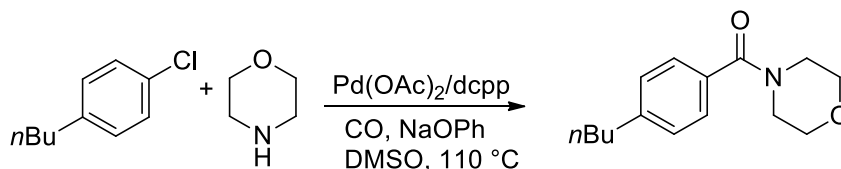
Friis és kutatócsoportja vizsgálták szintén heteroaril-bromidok alacsony hőmérsékleten való aminokarbonilezési reakcióit. 2-Bróm-piridint reagáltattak *tert*-butil-aminnal 45 °C-on, XanthPhos ligandummal, 77 %-os hozammal. Eltérő hőmérsékleteken (30-80 °C), különböző Pd-katalizátorokkal végeztek reakciókat aril-bromidokkal. Kísérleteikkel bebizonyították, hogy 45 °C-on XanthPhos ligandummal kiemelkedő (79-99%) hozam érhető el [51]. Martinelli és munkatársai is arra a

következtetésre jutottak, hogy a XanthPhos a leghatékonyabb ligandum aril-bromidok aminokarbonilezésére. Weinreb-aminok szintézisére *para*-bróm-anizolt és *N,O*-dimetil-hidroxi-amin-hidrokloridot reagáltattak különböző foszfin ligandumokat tartalmazó katalizátorok jelenlétében és minden esetben 80 % feletti hozamot értek el (23. ábra) [52].



23. ábra Weinreb-amidok szintézise

Egyre nagyobb érdeklődés övezi a különböző klóraromások szubsztrátumként való alkalmazását az aminokarbonilezési reakciókban. A klór származékok oxidatív addíciós képessége csekély, bár gyakorlati szempontból az olcsó és viszonylag stabilis kloridok alkalmazása lenne legjobb. Így még hatékonyabb katalizátorrendszerre, erélyesebb reakciókörülményekre, és a klór származékokon elektron-szívó csoportok jelenlétére van szükség [53]. Jelentőségük nagy, mert az így előállított termékek intermedierek lehetnek számos biológiai hatékonyságú vegyület (növényvédőszer, gyógyszerek) esetében. Martinelli és munkatársai az utóbbi időben sikeresen reagáltattak aromás és heteroaromás kloridokat primer-, szekunder- és aril-aminokkal atmoszférikus szénmonoxid-nyomáson, nátrium-fenoxid bázis jelenlétében. A 4-*n*-butil-klórbenzol és morfolin reakciója során Pd(OAc)₂/dcpp katalizátorrendszer alkalmazása mellett 91 %-os hozammal kapták a megfelelő karbonsavamidot (24. ábra).



24. ábra 4-*n*-Butil-klórbenzol aminokarbonilezése

A kísérletek legjelentősebb eredménye a NaOPh kettős szerepének bebizonyítása a szintézis során. IR vizsgálatokkal igazolták, hogy a nátrium-fenoxid bázis előbb fenil-észtert képez az acil-palládium-komplexszel, majd nukleofilként a

megfelelő amid képződésében működik közre [54]. Milstein nagy térkitöltésű és elektronban gazdag ligandumokat (dipp) alkalmazott aromás-kloridok aminokarbonilezése során. Alacsony szén-monoxid nyomáson (5 bar) és magas hőmérsékleten (150 °C) jó hozammal állította elő a megfelelő karbonsavamidokat [55]. Szilárd szén-monoxid forrásként $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ alkalmazásával benzamidok előállítását célozták meg kutatók. A reakciók optimalizálásához 4-bróm-toluolt morfolinnal reagáltattak $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{XanthPhos}$ rendszerben $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -al mikrohullámú besugárzással, különböző oldószerekben. 1,4-Dioxán bizonyult a legmegfelelőbb oldószernek, amelyben 92 %-os hozammal állították elő a karbonsavamidot [56].

1.3. Mennyiségi összefüggések a szerves kémiában

A szerves kémia rendkívül gazdag világában szükségünk van olyan matematikai összefüggésekre, melyek alapján mennyiségi szempontból is értelmezhetjük reakcióinkat. Bár a kémiai szakirodalom volumene kb. 5-10 évenként megkétszereződik, mégis vannak olyan mennyiségi összefüggések, melyek akár 80 éve megbízhatóan támogatják munkánkat. Ebben a fejezetben a szubsztituensek hatását kifejező konstansokkal foglalkozom, amelyek vizsgálata munkámnak is fontos része.

1.3.1. A Hammett-féle szubsztituens konstans

A savi disszociációs állandó (K_a) egy sav oldatbeli erősségének kvantitatív mértéke, a savak disszociációjának egyensúlyi állandója. Mivel K_a értéke több nagyságrendet átfoghat, ezért a gyakorlatban a savi disszociációs állandó tízes alapú negatív logaritmusát használják:

$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

Szerves savak esetén, az elektroneltolódási effektusok jelentős mértékben befolyásolják a pK_a értékét. Az elektronszívó csoport kapcsolódása révén kialakult negatív induktív effektus, az elektronküldő csoport esetén pozitív induktív effektus, valamint a mezomer hatások is jól kimutathatók a karbonsavak saverősségére kifejtett hatásuk révén [57] [58]. Összességében tehát a karbonsavak erősségét, savi disszociációs állandóját, ezen

elektroneltolódási hatások figyelembevételével kell értékelnünk. Elsőként Hammett állapított meg általános összefüggést a szubsztituensek hatásának leírására. Közleményében a *meta*- vagy *para*-helyzetben szubsztituenset tartalmazó benzol gyűrű oldalláncainak reakcióit vizsgálta. Számos benzol származék reakcióit hozta összefüggésbe a megfelelő benzoosav saverősségével. Megfigyelései alapján adott mennyiségi összefüggést a szubsztituens természete és az oldallánc reaktivitása között (Hammett egyenlet).

$$\log(k/k_0) = \sigma\rho$$

k = a szubsztituált vegyület disszociációs állandója / *meta/para*-szubsztituált benzoosavnak megfelelő konstans

k_0 = a disszociációs állandó hidrogén szubsztituens esetén / benzoosav ionizációs konstansa vízben

ρ = reakció állandó, az elektronszívó és elektronküldő csoportok reakcióra gyakorolt hatásáról ad információt

σ = szubsztituens állandó, csak a szubsztituensről függ, szubsztituensek elektronküldő, vagy elektronszívó erejét tükröző relatív érték

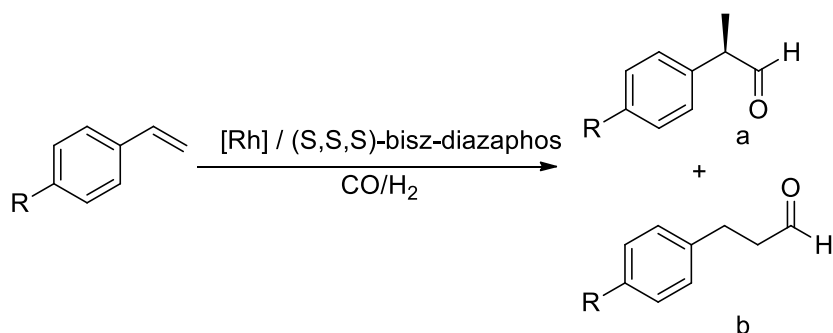
Különböző szubsztituensek Hammett-konstansait, így a szubsztituenseket elektronküldő ($-\sigma$) vagy elektronszívó ($+\sigma$) tulajdonságaik alapján sorba állította [59]. Később Jaffé és munkatársai végeztek további kísérleteket adatgyűjtés céljából; céljuk volt különböző reakciókörülmények esetében a reakció konstans pontosítása [60]. McDaniel és Brown folytatta Hammett és Jaffé munkájának összegzését, cikkükben összefoglalva szerepelnek a Hammett σ értékek egy rengeteg adatot tartalmazó táblázatban, melyekben csak minimális eltérés mutatkozik a Hammett által javasolthoz [61]. Schreck számos kísérletben vizsgálta a Hammett egyenlet lineáris összefüggéseit, több esetben tapasztalt a lineáristól eltérő viselkedést, így javasolja a logaritmikus görbe alkalmazását, főleg kis σ értékek esetén [62]. Shorter összefoglalva Hammett és McDaniel megállapításait, újraértékelt a szerkezet-reaktivitás paramétereit, valamint kiterjesztette a szubsztituált benzoosavak σ értékeit 50 % etanol-víz oldószerben [63]. Az eddig nem vizsgált szubsztituensek Hammett konstansának „jóslására” Fernández tett javaslatot. Különböző *orto*-, *meta*- és *para*-szubsztituált benzil kationok, anionok

bomlási energia (EDA) vizsgálatából jutott arra a következtetésre, hogy a π -kötés energiája lineáris összefüggésben van a megfelelő Hammett értékekkel [64].

1.3.2. A Hammett-féle szubsztituens konstans alkalmazása homogénkatalitikus reakciók leírásában

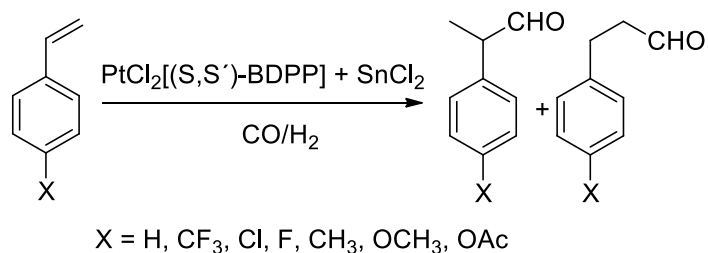
A szerves kémia szinte minden területén találunk közleményeket a Hammett-féle szubsztituens konstansok vizsgálatával kapcsolatban. A homogénkatalitikus reakciókban is előszeretettel használják a Hammett-szubsztituens konstans értékeket, főleg reakciósebesség – σ , termékelegy összetétel – σ , valamint kemoselektivitás – σ összefüggések leírására.

Ogata és munkatársai $[\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4]$ prekuzorral dolgozva azt találták, hogy *para*-szubsztituált sztirolok hidrofornilezése során az elektronküldő szubsztituens növeli az elágazó aldehid képződésének arányát, de trifenil-foszfín adalék mellett a tendencia megfordul, ahogy $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ katalizátor mellett is. Kompetitív hidrofornilezési vizsgálatokat is végeztek, melynek során ekvimoláris mennyiségben volt jelen sztirol és *para*-szubsztituált sztirol szubsztrátum. Az átalakulás sebessége párhuzamosan növekedett a σ_p értékkel, azaz összefüggést lehetett megállapítani a szubsztituens Hammett-konstans értéke és a reakció sebessége között [65]. Landis és munkatársai *para*-szubsztituált sztirolokat hidrofornileztek ródiium / (*S,S,S*)-bisz-diazaphos-komplexszel. Megfigyelték, hogy a szubsztituens elektronikus tulajdonságai befolyásolják a termékelegy összetételét. Az elágazó izomer mennyisége többszöröse a lineáris formának, sőt elektronszívó *para*-szubsztituensek a stabilizációt tovább növelik, ezzel az elágazó izomer mennyiségének további emelkedését okozva. Több szubsztituenst vizsgálva korreláció fedezhető fel a szubsztrátum elektronikus tulajdonságai és a regioselektivitás között. Az elágazó és a lineáris aldehidek arányának logaritmusai lineáris összefüggésben van a *para*-szubsztituens Hammett-konstansokkal (25. ábra) [66].



25. ábra *para*-Szubsztituált sztirolok hidroformilezése

Kutatócsoportunkban is végeztek számos *para*-szubsztituált sztirollal platina-katalizált hidroformilezési reakciókat, királis (*S,S*)-BDPP ligandum alkalmazásával. Elektronküldő szubsztituensek esetén nagyobb az elágazó aldehidre vonatkoztatott regioselektivitás, míg az elektronszívók esetében kisebb elágazó-szelektivitást mérhetünk (ellentétben Landis ródium-katalizált hidroformilezési kísérleteivel) (26. ábra) [67].



26. ábra *para*-Szubsztituált sztirolok hidroformilezése PtCl(SnCl₃)[(2*S*,4*S*)-BDPP] + SnCl₂ katalizátor jelenlétében

2. A kutatómunka eredményei

2.1. A kísérleti munka célja

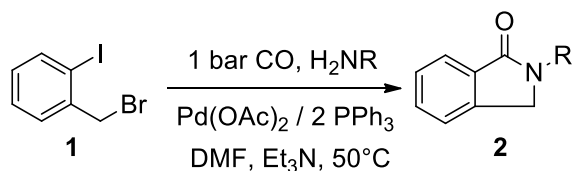
Doktori munkámban számos jódaromás modellvegyület palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciójának vizsgálatát tűztem ki célul. Az eltérő szerkezetű szubsztrátumok alkalmazása során céloom volt:

- gyűrűzárással járó aminokarbonilezési reakciók végrehajtása, a szubsztrátum és az amin szerkezetének szelektivitásra és reakciósebességre gyakorolt hatásának vizsgálata,
- 2-jód-benzilamin intramolekuláris aminokarbonilezésével izoindolinon előállítása,
- indol származékok esetében az 5- és 7-helyzetben található funkcióscsoportok hatásának vizsgálata az aminokarbonilezési reakció sebességére és kemoszelektivitására,
- elektronküldő és elektronszívó szubsztituensek hatásának vizsgálata az aminokarbonilezési reakció sebességére, kemoszelektivitására,
- normál és elágazó láncú aminok, ill. különböző katalizátorok hatásának vizsgálata a kemoszelektivitásra *para*-szubsztituált jód-benzolok esetében,
- minden alkalmazott modell szubsztrátum esetében a szerkezet–reaktivitás, valamint a szerkezet–szelektivitás (kemo- és regioszelektivitás) közötti összefüggések elemzése,
- a reakciókörülmények (szén-monoxid nyomás, reakcióidő, *N*-nukleofil) reaktivitásra és kemoszelektivitásra gyakorolt hatásának tanulmányozása,
- az aminokarbonilezési reakciók során az előállított új vegyületek izolálása, illetve teljeskörű analitikai jellemzése,
- egy környezetkímélőbb oldószer alkalmazhatóságának vizsgálata az aminokarbonilezési reakciók során.

2.2. Jód-aromás vegyületek gyűrűzárással járó, és intramolekuláris aminokarbonilezési reakciói

2.2.1. Izindolinon szintézise aminokarbonilezési reakcióval

2-Jód-benzil-bromidot (**1**) reagáltattam különböző primer aminokkal (*tert*-butil-amin (**a**), anilin (**b**), glicin-metilészter (**c**), alanin-metilészter (**d**) és valin-metilészter (**e**) szén-monoxid atmoszférában, DMF oldószerben, 'in situ' kialakított palládium(0) katalizátor jelenlétében (27. ábra). A nagy reakciókészségű, koordinatíve telítetlen palládium(0) katalizátor a prekuzorként használt palládium(II)-acetát trifenil-foszfinnal történő redukciója során képződik.



R

a *t*Bu

b Ph

c CH₂COOCH₃

d CH(CH₃)COOCH₃

e CH(CH(CH₃)₂)COOCH₃

27. ábra 2-Jód-benzil-bromid cikloaminokarbonilezése primer aminok jelenlétében

Ezen enyhe reakciókörülmények között a megfelelő *N*-szubsztituált-1-izindolinon származékok (**2a-e**) keletkeztek. Az 1. táblázatban látható reakcióidők teljes konverziót eredményeztek, így nagyon jó hozammal izoláltam a termékeket (75-89 %).

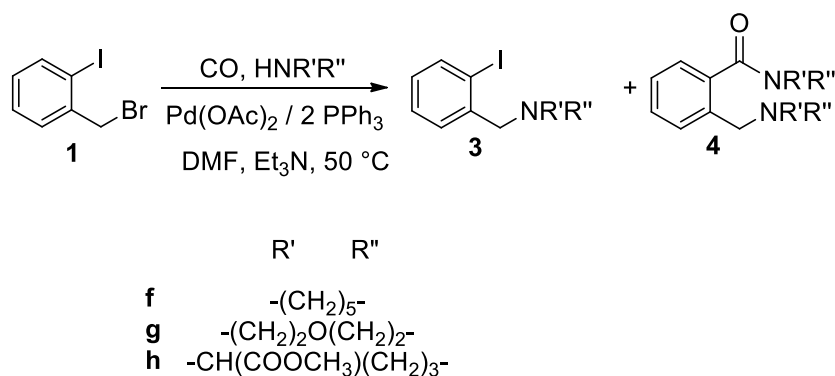
1. táblázat 2-Jód-benzil-bromid (**1**) aminokarbonilezése primer aminok jelenlétében ^{a)}

Amin	Reakcióidő [h]	Izolált hozam [%] ^{b)}
a	90	89 (2a)
b	48	85 (2b)
c	24	89 (2c)
d	24	82 (2d)
e	24	75 (2e)

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol 2-jód-benzil-bromid (**1**); 6 mmol *terc*-butil-amin (**a**) vagy 4 mmol anilin (**b**) vagy 2,2 mmol aminosav-metilészter hidroklorid (**c**, **d**, **e**); 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C; p(CO) 1bar.

^{b)} Az izolált hozamot a kiindulási anyag (**1**) mennyisége alapján határoztam meg.

Mivel már atmoszférikus szén-monoxid nyomásnál is teljes konverziót értem el, a nyomás növelése (50 bar, 60 bar) a reakcióidő jelentős rövidülését eredményezte *terc*-butil-amin esetében is (24h, 10h). Szekunder aminok (piperidin (**f**), morfolin (**g**), prolin-metilészter (**h**)) alkalmazása során minden esetben két különböző típusú termék keletkezett (28. ábra).



28. ábra 2-Jód-benzil-bromid aminokarbonilezése szekunder aminokkal

A keletkező 2-jód-benzil származékok (**3f-h**) és a 2-aminoalkil-szubsztituált benzamidok (**4f-h**) aránya eltérő volt a különböző szekunder aminok alkalmazása során (2. táblázat).

2. táblázat 2-Jód-benzil-bromid (**1**) aminokarbonilezése szekunder aminok jelenlétében^{a)}

Amin	p(CO) [bar]	Reakcióidő ^{d)} [h]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)} ; (izolált hozam) ^{c)} [%]	
			2-jód-benzil-amin származékok (3)	2-aminoalkil- szubsztituált benzamid (4)
f	1	24	49 (3f)	51 (4f)
f	1	120	-	100 (4f); (89)
f	60	93	-	100 (4f); (88)
g	1	1	80 (3g); (55)	20 (4g)
g	1	24	9 (3g)	91 (4g); (72)
h	1	120	57 (3h); (50)	43 (4h)
h	60	24	-	100 (4h); (72)

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol 2-jód-benzil-bromid (**1**); 3 mmol piperidin/morfolin (**f**, **g**) vagy 2,2 mmol prolin-metilészter hidroklorid (**h**); 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C

^{b)} Azonosítás: GC-MS

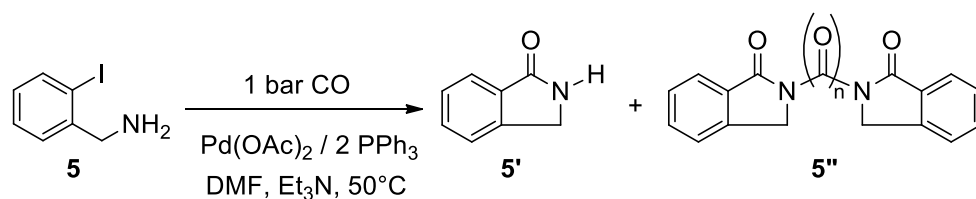
^{c)} Az izolált hozamot a kiindulási anyag mennyisége alapján határoztam meg.

^{d)} Teljes konverzió (>99%) az összes esetben, amit GC-MS mérésekkel igazoltam

A 2. táblázatból látható, hogy a hosszabb reakcióidő a karbonilezett termék képződésének kedvez (**3f-4f**, **3g-4g**), és ugyanez tapasztalható a szén-monoxid nyomás növelése esetén is (**3h-4h**). Az izolált hozamok változóak voltak, de elmondható, hogy 50 % feletti termékaránynál a kísérletek során előállított termékeket jó hozammal izoláltam (50-89%). A morfolinnal végzett kísérlet monitorozása során 1 h, 2 h, 6 h és 24 h utáni mintavételezéssel, a következő termékarányokat kaptam: 80/20, 60/40, 53/47 és 9/91 (**3g/4g**), melyeket GC-MS vizsgálatokkal azonosítottam. Mivel 1 óra után már nem volt kiindulási anyag (**1**) a reakcióelegyben, megállapítható, hogy a benzilezés gyorsan lejátsszódik, és ezután alakul ki a karbonilezett termék, amit a hosszabb reakcióidőnél kapott termékarányból is láthatunk. A cikloaminokarbonilezés során első reakcióként benzilezés történik, ahol a primer amin és a 2-jód-benzil-bromid (**1**) reakciójában egy szekunder amincsoport keletkezik. E származék kerül a katalitikus ciklusba, ahol megtörténik a jód-arén szerkezeti részlet oxidatív addíciója. A szén-monoxid koordinálódása, beékelődése után a Pd(II)-acil-komplex a szekunder amin

nukleofil támadásának következtében amido-komplexszé alakul, és intramolekuláris reakció eredményeképpen a redukív elimináció során a gyűrűzárt termék keletkezik (**2a-e**).

Ezen tapasztalatok alapján végeztem el a kísérleteket 2-jód-benzil-aminnal (**5**) mint bifunkciós vegyülettel is (29. ábra). A korábban említett reakciókörülmények alkalmazása mellett (0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol 2-jód-benzil-amin (**5**); 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C) atmoszférikus szén-monoxid nyomáson 70 óra alatt 92 %-ban keletkezett az 1-izoindolinon (**5'**), míg 8 %-ban az 1-izoindolinon karbamid típusú mellékterméke (**5''**) keletkezett. 40 bar szén-monoxid nyomással 93 %-ban, míg 100 bar szén-monoxid nyomással csak 73 %-ban az 1-izoindolinon keletkezett a karbamid típusú melléktermékhez képest, tehát a nyomás növelése a mellékterméknek kedvez. Az 1-izoindolinont 76-90 %-os hozammal izoláltam. Ha a kísérlethez 3 mmol *t*BuNH₂-t adtam 100 %-ban 1-izoindolinon keletkezett.



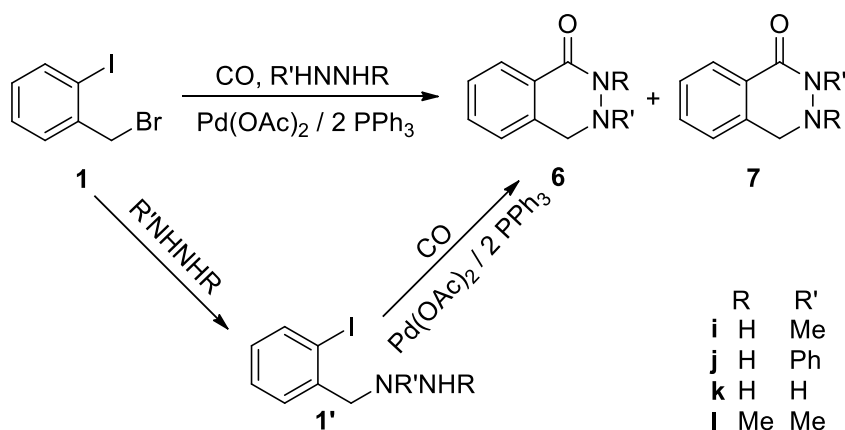
29. ábra 2-Jód-benzil-amin cikloaminokarbonilezése

Összefoglalva elmondható, hogy a 2-jód-benzil-bromid (**1**) bifunkciós vegyület különböző primer aminokkal (**a-e**) való aminokarbonilezése során a gyűrűzárt termékeket, az 1-izoindolinon származékokat (**2a-e**) izoláltam kiváló hozammal. Szekunder aminokkal (**f-h**) elvégezve a kísérleteket 2-jód-benzil-amin származékok (**3f-h**) és 2-aminoalkil-szubsztituált benzamidok (**4f-h**) keverékét kaptam eltérő arányban. A kísérletek követése során tapasztalt termékarányokból állítható, hogy először benzilezés történik, ahol a benzil-bromid szerkezeti részlet alakul át szekunder amincsoporttá a primer aminnal való reakciójában, majd ezután következik a jód-aromás funkciós szerkezeti részlet intramolekuláris cikloaminokarbonilezése, melynek során gyűrűzárt termékeket kapunk. 2-Jód-benzil-amin (**5**) amin nélküli aminokarbonilezése során a reakciókörülmények optimális megválasztásával szelektíven állítottam elő az 1-

izoindolinont (**5'**). A reakció az előbbieken tárgyalt ciklus szerint játszódik le. A cikloaminokarbonilezési reakciókban előállított termékeket kiváló hozammal izoláltam.

2.2.2. 1,2,3,4-Tetrahidro-ftalazin-származékok szintézise aminokarbonilezési reakció alkalmazásával

A gyűrűzárási kísérletek folytatásaképpen szintén 2-jód-benzil-bromidot (**1**) reagáltattam. A reakciók során *N*-nukleofilként hidrazinokat (metil-hidrazin (**i**), fenil-hidrazin (**j**), hidrazin (**k**), 1,2-dimetil-hidrazin (**l**), 1,1-dimetil-hidrazin (**m**)) használtam szén-monoxid atmoszférában, DMF oldószerben, 'in situ' kialakított palládium (0) katalizátor jelenlétében (30. ábra).



30. ábra 1,2,3,4-Tetrahidro-ftalazin-1-on származékok szintézise

Metil-hidrazin (**i**), és 1,2-dimetil-hidrazin (**l**) alkalmazása során több mint 80 %-ban keletkeztek a megfelelő szubsztituált 1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-on származékok (**6i**, **6l**), melyeket kiváló hozammal izoláltam (70-85 %). A kevésbé nukleofil fenil-hidrazin (**j**) esetében a két termék aránya 25/75 % (**6j/7j**) volt. Hidrazin (**k**) esetén nem játszódott le a reakció, 120 óra után sem keletkezett a várt gyűrűzárt termék. Érdekes viszont, hogy 1,2-dimetil-hidrazinnal (**l**) 168 óra után a 2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-on (**6l**) mellett 17 %-ban keletkezett a 1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-on (**6k**) is. 1,1-Dimetil-hidrazinnal – köszönhetően a bázikusabb, NMe₂ csoporton történő egyértelmű benzilezésnek és azt követő metil-csoport vesztésnek – szelektíven keletkezett a 3-

metil-1,2,3,4-tetrahydroftalazin-1-on (**6i**) termék, ahogy metil-hidrazinnál (**i**) is (3. táblázat).

3. táblázat 2-Jód-benzil-bromid (**1**) hidrazinokarbonilezése hidrazinok jelenlétében ^{a)}

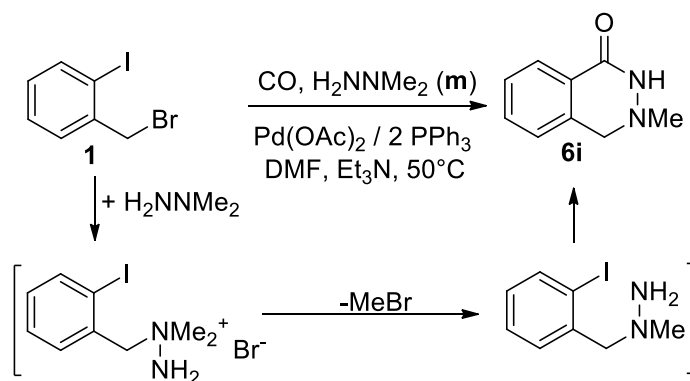
Hidrazin	Reakció idő [h]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)}	Izolált hozam ^{c)} [%]
i	24	100 (6i)	85 (6i)
j	120	25 (6j); 75 (7j)	52 (7j)
k	120	0 (6k)	-
l	24	80 (6l); 20 (1'l)	66 (6l)
l	168	83 (6l); 17 (6k)	70 (6l)
m	24	100 (6i)	82 (6i)

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol 2-jód-benzil-bromid (**1**); 1,2 mmol hidrazin származék (**i-m**); 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C. p(CO) 1 bar

^{b)} Teljes konverzió (> 99 %), azonosítás: GC-MS.

^{c)} Az izolált hozamot a kiindulási anyag mennyisége alapján határoztam meg.

Feltételezéseink szerint a reakció mechanizmusa a 2.2.1 fejezetben tárgyalthoz hasonlítható. A 2-jód-benzil-bromid (**1**) először benzilezi az alkalmazott hidrazin származékot, melynek során az alkilálás a bázikusabb N-atomon következik be, metil-hidrazin (**i**) esetében szelektíven a metilcsoportot hordozó N-atomon. Ezzel szemben fenil-hidrazin (**j**) esetében az alkilálás mindkét N-atomon megtörténik. Ezután a 2-jód-benzil-hidrazin származék reagál a koordinatíve telítetlen palládium(0)-komplexszel. Az oxidatív addíciót követően a szén-monoxid molekula koordinálódik, majd beékelődik és létrejön a palládium(II)-acil-komplex. A hidrazin nukleofil támadásának következtében intramolekuláris hidrazinokarbonilezés eredményezi a termékeket. 1,1-Dimetil-hidrazin (**m**) esetében a termék szintén a **6i** vegyület lesz, csakúgy, mint metilhidrazin (**i**) esetén. A benzilezés itt is a nukleofilebb N-atom oldalán történik meg, és így egy kvaterner ammónium-só keletkezik, melyből az egyik metilcsoport a bromid-ionnal távozik. A hidrazin N-nukleofilként reagál a fent említett lépések során kialakult palládium(II)-acil-komplexszel és a ciklohidrazinokarbonilezés következtében létrejön a **6i** termék (31. ábra).

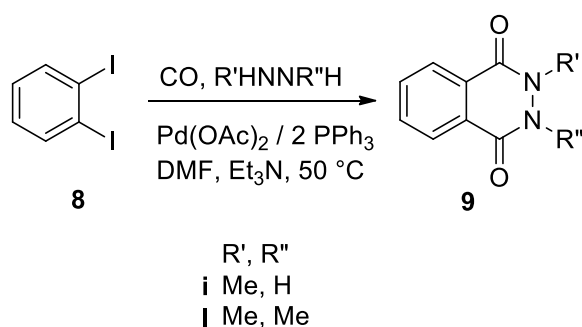


31. ábra 2-Jód-benzil-bromid hidrazinokarbonilezése 1,1-dimetilhidrazinnal

Összefoglalva elmondható, hogy a 2-jód-benzil-bromid (**1**) bifunkciós vegyület hidrazinokkal (**i-m**) való reakciója során is az első lépés a benzilezés, majd ezt követően intramolekuláris hidrazinokarbonilezése megy végbe. A gyűrűzárt termékeket, az 1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-on származékokat (**6i**, **6l**) kiváló hozammal izoláltam, különösen metil-hidrazinok esetén. Ez azzal magyarázható, hogy a metilcsoportot tartalmazó N-atom bázicitása nagyobb, így metilhidrazin (**i**), és 1,1-dimetilhidrazin (**m**) esetén az alkilezés szelektíven megy végbe. Ugyazeken magyarázat szolgál a hidrazinnal (**k**) történő reakció sikertelenségére.

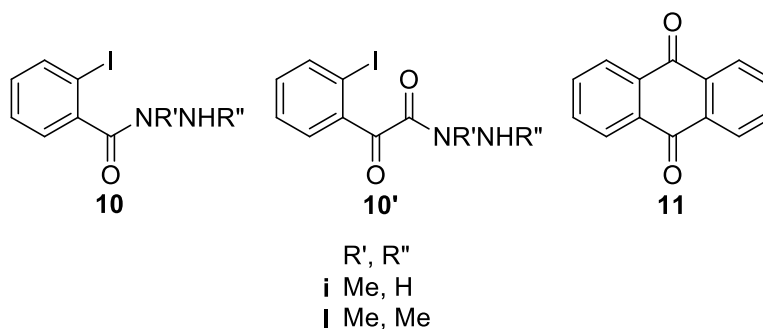
2.2.3. 1,2-Dijód-benzol hidrazino- és aminokarbonilezési reakciói

Kísérleteimet egy másik bifunkciós szubsztrátummal folytattam. 1,2-Dijód-benzolt (**8**) reagáltattam hidrazinokkal (metil-hidrazin (**i**), 1,2-dimetil-hidrazin (**l**)), primer (*tert*-butil-amin (**a**), glicin-metilészter (**c**), alanin-metilészter (**d**)) és szekunder aminokkal (piperidin (**f**), morfolin (**g**)). Változatos termékelegyet kaptam az eltérő N-nukleofilek alkalmazása során.



32. *ábra* 1,2-Dijód-benzol hidrazinokarbonilezése

Hidrazinok esetében a várt ftalazindion származékok (**9i**, **9l**) (32. *ábra*) mellett, többféle melléktermék (**10**, **10'**, **11**) (33. *ábra*) is keletkezett. Ennek és az alacsony konverzióknak köszönhetően szinte elhanyagolhatóan kis izolált hozam értékeket kaptam. A két hidrazin reaktivitásában azonban számottevő különbség volt, ugyanis szén-monoxid atmoszférában csak a metil-hidrazin (**i**) esetében történt reakció, de ez sem mondható kielégítőnek, ugyanis 88 %-ban antrakinon (**11**) keletkezett.



33. *ábra* 1,2-Dijód-benzol hidrazinokarbonilezésének melléktermékei

40 bar szén-monoxid nyomáson elvégezve az aminokarbonilezési reakciókat, mindkét hidrazin esetén nagyobb reaktivitást tapasztaltam, 1,2-dimetilhidrazin esetén még így sem volt teljes a konverzió. Jelentős arányban megjelentek a monohidrazid (**10**), és 2-ketohidrazid (**10'**) típusú melléktermékek (4. táblázat).

4. táblázat 1,2-Dijód-benzol hidrazinokarbonilezése ^{a)}

Hidrazin	p(CO) [bar]	Reakcióidő [h]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)}	Izolált hozam ^{c)} [%]
i	1	96	12 (9i); 88 (11)	n.i. ^{d)} (9i)
i	40	96	22 (9i); 50 (10i); 28 (10l)	15 (9i); 40 (10i); 20 (10l)
l	1	70	0 (9l); 0 (10l); 0 (11)	-
l	40	72	16 (9l); 21 (10l); 7 (10'l); 11 (11)	n.i. (9l); 18 (10l)
l	60	96	27 (9l); 25 (10l); 4 (10'l); 13 (11)	n.i. (9l); 21 (10l)

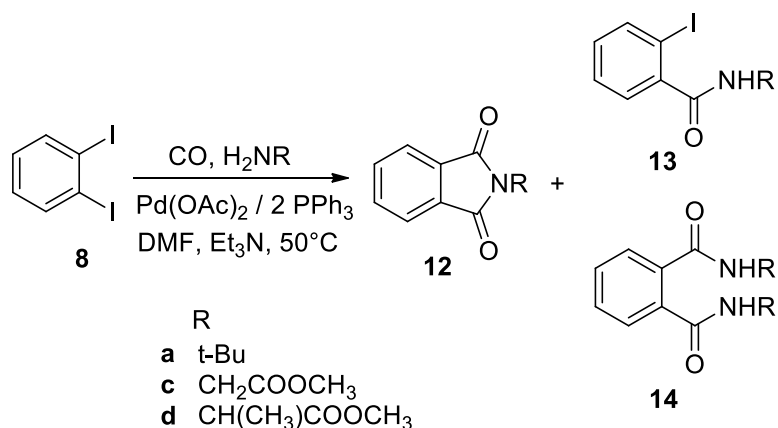
^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol 1,2-dijód-benzol (**8**); 1,2 mmol hidrazin származék (**i**, **l**); 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C.

^{b)} Azonosítás: GC-MS.

^{c)} Az izolált hozamot a kiindulási anyag mennyisége alapján határoztam meg.

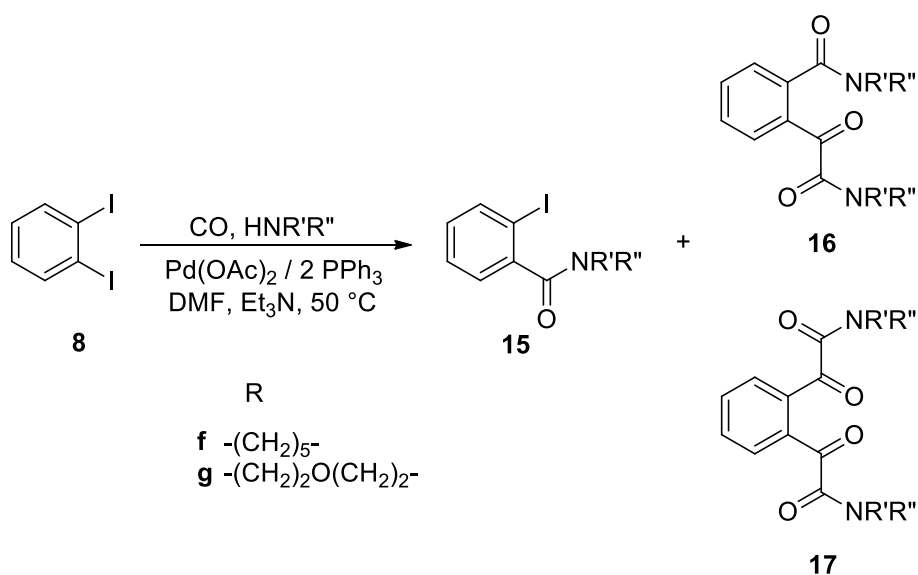
^{d)} Nem izoláltam.

Az 1,2-dijód-benzollal végzett további kísérletekben számottevően jobb izolált hozamokat értem el mind primer (**a**, **c**, **d**) (34. ábra), mind szekunder aminokkal (**f**, **g**) (35. ábra). Primer aminok esetén *N*-szubsztituált ftálimideket (**12**) állítottam elő gyűrűzárással járó aminokarbonilezés során (38 %-os termékarány), de főtermékként a gyűrűzárás nélküli aminokarbonilezett termékeket azonosítottam (49-62 %-os termékarány) (**13**, **14**).



34. ábra 1,2-Dijód-benzol aminokarbonilezése primer aminokkal

A *terc*-butil-aminnal (**a**) végzett kísérlet során mindkét jód-arén szerkezeti részlet reakcióba lépett az amúgy is kétszeres feleslegben hozzáadott (6 mmol) aminnal, így a képződő duplán karbonilezett termék, az 1,2-bisz-karbonsavamidot (**14a**) sikerült előállítanom 51 %-os hozammal. Aminosav-metilészterekkel (**c**, **d**) elvégezve a kísérletet a gyűrűzárás mellett csak az egyik jód lépett reakcióba az alkalmazott aminnal. Az így keletkező 2-jód-benzamid (**13c**, **13d**) származékokat 40-48 %-ban sikerült izolálnom. (5. táblázat)



35. ábra 1,2-Dijód-benzol aminokarbonilezése szekunder aminokkal

5. táblázat 1,2-Dijód-benzol aminokarbonilezése primer és szekunder aminokkal ^{a)}

Amin	p(CO) [bar]	Reakcióidő [h]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)}	Izolált hozam ^{c)} [%]
a	1	72	38 (12a), 62 (14a)	30 (12a), 51 (14a)
c	1	72	39 (12c), 53 (13c)	31 (12c), 48 (13c)
d	1	96	38 (12d), 49 (13d)	32 (12d), 40 (13d)
f	1	72	54 (15f), 40 (16f)	46 (15f), 30 (16f)
g	1	96	34 (15g), 57 (16g)	30 (15g), 51 (16g)
g	40	24	4 (15g), 31 (16g), 65 (17g)	n.i. ^{d)} (15g), n.i. (16g), 60 (17g)
g	40	96	47 (16g), 53 (17g)	40 (16g), 48 (17g)

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol 1,2-dijód-benzol (**8**); 6 mmol *terc*-butil-amin (**a**), vagy 2,2 mmol aminosav-metilészter (**c**, **d**), vagy 3 mmol piperidin/morfolin (**f**, **g**); 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C.

^{b)} Konverzió (80-100 %), azonosítás: GC-MS.

^{c)} Az izolált hozamot a kiindulási anyag mennyisége alapján határoztam meg.

^{d)} Nem izoláltam.

Szintén három terméket azonosítottam és izoláltam 1,2-dijód-benzol szekunder aminokkal (**f**, **g**) való aminokarbonilezése során, a fentiekkel azonos körülmények között (35. ábra). Atmoszférikus szén-monoxid nyomáson 2-jód-benzamid- (**15f-g**) és ketoamid-amid (**16f-g**) típusú termékeket sikerült elkülönítenem. 1,2-bisz-Karbonsavamid származék nem keletkezett atmoszférikus szén-monoxid nyomáson, viszont 40 bar szén-monoxid alkalmazásakor mindkét pozícióban megtörtént a kettős CO inszerció, azaz bisz(ketokarbonsavamid) (**17f-g**) keletkezett kimagasló arányban 24 óra után. 96 óra után megvizsgálva, 2-jód-benzamidot (**15f-g**) már nem is tartalmazott a reakcióelegy. (5. táblázat).

1,2-Dijód-benzollal (8) – a várakozással ellentétben – a gyűrűzárással keletkező termékeket csak kis mennyiségben tudtam izolálni. A hidrazinokarbonilezés során csak metil-hidrazinnal (i) sikerült előállítanom a megfelelő ftalazindion (9i) származékot, igen kis hozammal. Mindkét hidrazin esetén a monohidrazid (10i-j) volt a fő termék

atmoszférikus és nagy szén-monoxid nyomáson is, melyet 21-40 %-os hozammal izoláltam.

1,2-Dijód-benzol (**8**) cikloaminokarbonilezése primer (**a,c,d**) és szekunder aminokkal (**f,g**) sikeresebbnek bizonyult. Primer aminokkal (**a,c,d**) 30-32 %-os hozammal izoláltam a megfelelő ftálimid (**12a,12c,12d**) származékot. Itt is elmondható, hogy a reakcióelegyben nagyobb részt a 2-jód-benzamidot (**13c-d**), ill bisz(karbonsavamidot) (**13a**) azonosítottam, melyeket jó hozammal izoláltam. Szekunder aminokkal (**f,g**) a gyűrűzárás egyáltalán nem következett be. Atmoszférikus szén-monoxid nyomáson piperidinnel (**f**) a 2-jód-benzamid (**15i**) termék, míg morfolinnal (**g**) ketoamid-amid (**16g**) származék keletkezett nagyobb mennyiségben. Nagy szén-monoxid nyomáson a kedvezményezett kettős szén-monoxid beékelődésnek köszönhetően mindkét esetben bisz(ketokarbonsavamid) származékok (**17f-g**) voltak túlsúlyban a reakcióelegyben, annak ellenére, hogy szén-monoxid atmoszférában nem keletkezett bisz(karbonsavamid) típusú termék.

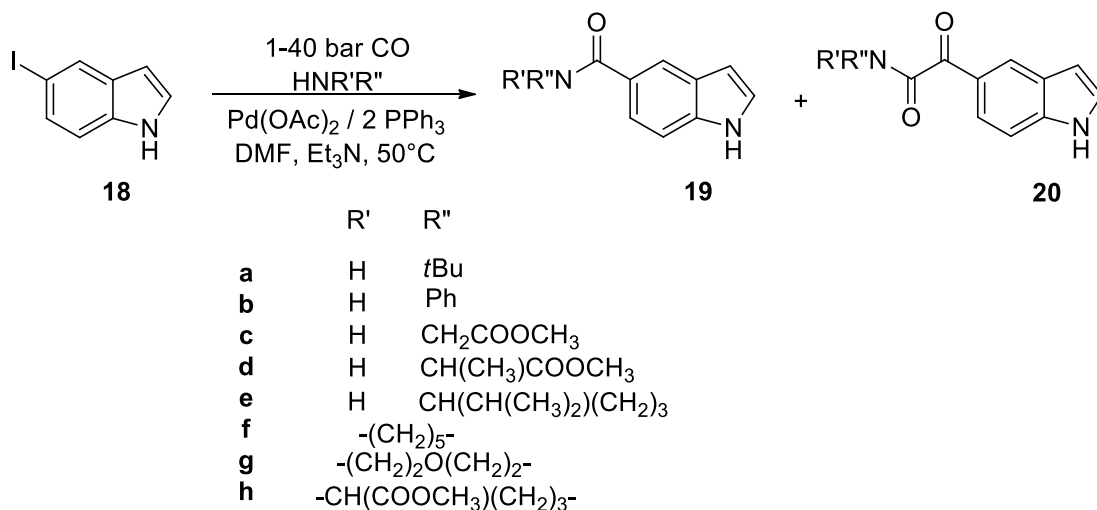
2.3. Jód-indolok aminokarbonilezési reakcióinak vizsgálata

Tanszékünkön végrehajtott 7-jód-indol aminokarbonilezési kísérleteiből kiderült, hogy mind primer, mind szekunder aminok alkalmazásával Pd(OAc)₂ / PPh₃ katalizátorrendszerrel a reakció kemoselektívnek tekinthető 2-ketokarbonsavamid típusú termékre nézve. Ezt alapul véve én két további szubsztrátummal, 5-jód-indollal, és 5-bróm-7-jód-indollal végeztem kísérleteket.

2.3.1. 5-Jód-indol aminokarbonilezése

5-Jód-indolt (**18**) reagáltattam különböző primer és szekunder aminokkal (**a-h**) atmoszférikus szén-monoxid nyomáson 'in situ' kialakított palládium(0)-komplex jelenlétében (36. ábra). Meglepő volt, hogy atmoszférikus szén-monoxid nyomáson a konverzió 1 % alatti volt. Az összes kísérletet elvégezve ugyanezen körülmények között, csupán a szén-monoxid nyomást változtatva (40 bar), a reakciók minden esetben végbementek 63-98 %-os konverzióval. A 6. táblázat adataiból látható, hogy többségében kemoselektívnek tekinthető a reakció; 79-94 %-os, 2-ketokarbonsavamid képződése irányába mutató kemoselektivitást kaptam. Két kivétel van, anilinnel (**b**) a reakció szintén kemoselektívnek mondható, de a karbonsavamid (**19b**) típusú termékre

nézve 100 %-os. Ez az anilin kis bázicitásával magyarázható. Az anilinból kialakult palládium(II)-acil-amido-komplex nem képes újabb szén-monoxid molekula felvételére és Pd-N kötésbe történő beékelődésére, azaz Pd-karbamoil-komplex kialakítására. A másik kivételt a valin-metilészter (e) adta, 60/40 arányban keletkeztek a termékek (19e/20e).



36. ábra 5-Jód-indol (18) aminokarbonilezése

6. táblázat 5-Jód-indol (**18**) aminokarbonilezése ^{a)}

Amin	Reakció idő [h]	Konverzió [%]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)} (izolált hozam ^{c)}) [%]	
			Karbonsavamid (19)	2-Ketokarbonsavamid (20)
a	24	95	21 (19a); (11)	79 (20a); (46)
b	48	>98	>99 (19b); (47)	<1 (20b)
c	140	>98	10 (19c)	90 (20c); (74)
d	48	94	36 (19d)	64 (20d); (46)
e	96	>98	60 (19e); (25)	40 (20e); (24)
f	24	95	14 (19f); (15)	86 (20f); (66)
g	24	95	6 (19g)	94 (20g); (50)
h	72	>98	21 (19h)	79 (20h); (36)

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol 5-jód-indol (**18**); 3 mmol terc-butyl-amin (**a**), vagy 2 mmol anilin (**b**), vagy 1,1 mmol aminosav-metilészter (**c,d,e,h**), vagy 1,5 mmol piperidin/morfolin (**f,g**); 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C, p(CO) 40 bar.

^{b)} Azonosítás: GC-MS.

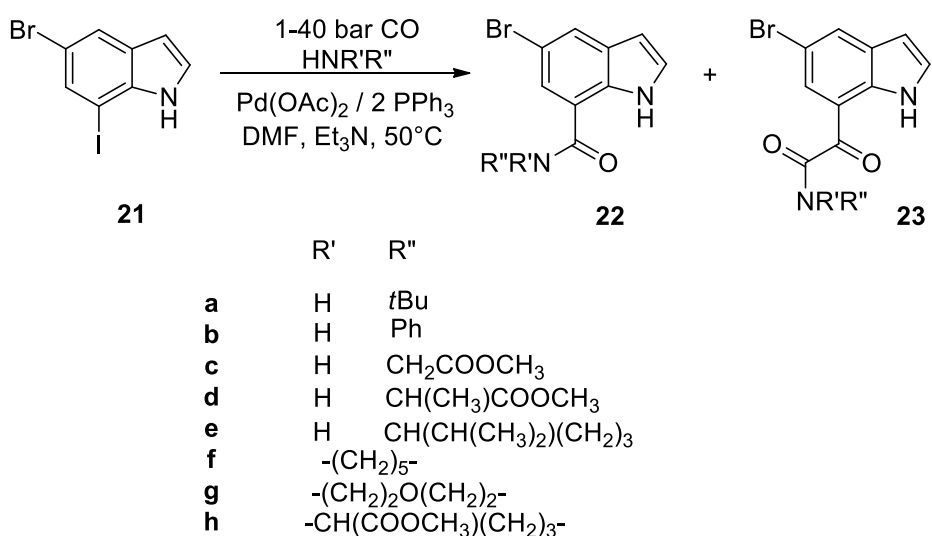
^{c)} Az izolált hozamot a kiindulási anyag mennyisége alapján határoztam meg.

Az 5-jód-indollal (**18**) végzett aminokarbonilezési kísérletekről elmondható, hogy csak nagy nyomás alkalmazásával ment végbe a reakció, és így közel 100 %-os konverziót értem el. A keletkező termékek aránya a 2-ketokarbonsavamid típusú (**20**) termék felé billent, tehát legtöbb esetben mérsékelten kemoszelektívnek mondható a reakció. Anilin (**b**) esetében viszont 100 %-ban karbonsavamid (**19a**) típusú termék keletkezett, mely az anilin csekély bázikusságával magyarázható. Valin-metilészter (**e**) jelentett még kivételt, ugyanis 60 %-ban szintén a karbonsavamid (**19e**) típusú termék keletkezett. Ezen eredményeket összehasonlítva a kutatócsoportunk korábbi, 7-jód-indol szubsztrátummal kapott eredményeivel [68] elmondható, hogy az 5-jód-indol (**18**) aminokarbonilezése primer, ill. szekunder aminokkal (**a-h**), nagy szén-monoxid nyomáson, 'in situ' kialakított palládium katalizátorrendszerben, kevésbé kemoszelektív reakcióban adja az 5-ketokarbonsavamid (**20a-h**) származékokat. Megállapíthatjuk, hogy az alkalmazott aminok nagyobb bázicitásúak, mint az indol NH, így ennek nukleofil támadása a Pd(II)-acil-komplexen kevésbé kedvezményezett, mint az

alkalmazott amin nukleofil reagensek esetében, így a reakciók védőcsoport kialakítása nélkül megvalósíthatóak, igazolva ezzel a palládium-katalizált reakciók jó funkciócsoport toleranciáját.

2.3.2. 5-Bróm-7-jód-indol aminokarbonilezése

Megvalósítottam 5-bróm-7-jód-indol (**21**) aminokarbonilezését primer és szekunder aminokkal (**a-h**) szén-monoxid atmoszférában 'in situ' kialakított palládium(0)-katalizátor jelenlétében. Ahogy az előzőekben is láttuk, itt **is** karbonsavamid (**22**) és 2-ketokarbonsavamid (**23**) keverékét kaptam, miközben a Br szubsztituens érintetlen maradt mindkét esetben (37. ábra).



37. ábra 5-Bróm-7-jód-indol (**21**) aminokarbonilezése

Szén-monoxid atmoszférában elvégezve a kísérletet *tert*-butil-aminnal (**a**) 48 óra után 100 %-os konverziót értem el és 2-ketokarbonsavamid (**23a**) keletkezett 84 %-os arányban. Nagy szén-monoxid nyomáson (40 bar) a kemoszelektivitás tovább emelkedett (> 74 %), így a további aminokkal (**a-h**) végzett vizsgálataimhoz is nagy szén-monoxid nyomást alkalmaztam (7. táblázat).

7. táblázat 5-Bróm-7-jód-indol (**21**) aminokarbonilezése ^{a)}

Amin	Reakcióidő [h]	Konverzió [%]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)} (izolált hozam ^{c)}) [%]	
			Karbonsavamid (22)	2-Ketokarbonsavamid (23)
a	24	>98	3 (22a)	97 (23a); (53)
b	48	>98	>98 (22b); (68)	<2 (23b)
c	70	95	<2 (22c)	>98 (23c); (45)
d	24	82	18 (22d)	82 (23d); (38)
e	96	>98	26 (22e)	74 (23e); (46)
f	24	>98	8 (22f)	92 (23f); (54)
g	24	94	<2 (22g)	>98 (23g); (66)
h	24	>98	<2 (22h)	>98 (23h); (66)

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol 5-bróm-7-jód-indol (**21**); 3 mmol terc-butyl-amin (**a**), vagy 2 mmol anilin (**b**), vagy 1,1 mmol aminosav-metilészter (**c**, **d**, **e**, **h**), vagy 1,5 mmol piperidin/morfolin (**f**, **g**); 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C, p(CO) 40 bar.

^{b)} Azonosítás: GC-MS.

^{c)} Az izolált hozamot a kiindulási anyag mennyisége alapján határoztam meg.

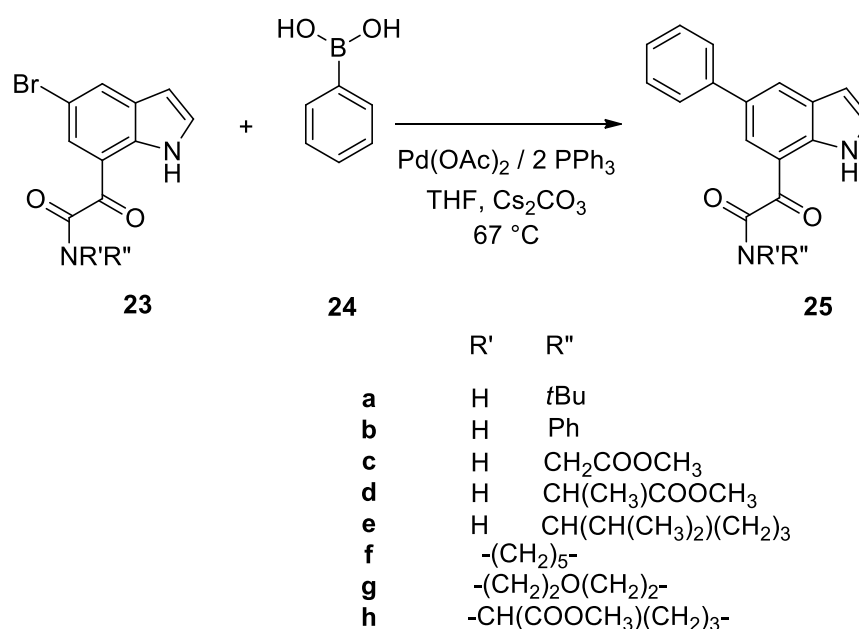
A korábban alkalmazott jód-indol szubsztrátumokhoz hasonlóan, kemoselektív reakciót tapasztaltam a legtöbb amin esetében. Valin-metilészterrel végzett aminokarbonilezés során az 5-bróm-7-jód-indollal (**21**) tapasztaltam a legszelektívebb a reakciót, 74 %-ban keletkezett a megfelelő 2-ketokarbonsavamid (**23e**). Anilinnel (**b**) a korábban vizsgált indol származékokhoz hasonló eredményt kaptam, kizárólag a karbonsavamid (**22b**) típusú termék keletkezett kemospecifikus reakcióban. Közepes vagy jó hozamokkal izoláltam a termékeket (38-68 %), és mivel minden esetben a bróm érintetlen maradt, lehetőségünk volt e funkciós csoportot további keresztkapcsolási reakcióknak alávetni.

*5-Bróm-7-jód-indol (**21**) aminokarbonilezési reakciói nagyban hasonlítottak a 7-jód-indolnál tapasztaltakhoz. Nagy nyomáson végezve a reakciókat primer és szekunder aminokkal 'in situ' előállított palládium(0)-katalizátor jelenlétében szinte minden esetben a 2-ketokarbonsavamid termékek (**23a-h**) keletkeztek szelektív reakcióban.*

Legtöbb esetben 10 % alatti volt a keletkező karbonsavamidok aránya. Anilin esetében viszont kemoszelektív reakcióban karbonsavamid keletkezett, mely azzal magyarázható, hogy egy további szén-monoxid molekula nem koordinálódik, ill. ékelődik be a palládium-amid kötésbe. Az optimálisan megválasztott reakciókörülmények alkalmazása mellett kizárólag a jód-arén szerkezeti részlet vihető reakcióba, míg az 5-ös pozícióban lévő bróm érintetlen marad. Ez lehetőséget ad arra, hogy az így szelektíven előállított 5-bróm-7-glioxilamido-indol származékokat további kapcsolási reakcióban alkalmazzuk, ami növeli ezen reakciók szintetikus jelentőségét.

2.3.3. 5-Bróm-7-glioxilamido-indol származékok Suzuki-reakciói

Az 5-bróm-7-jód-indol (**21**) aminokarbonilezése során keletkező termékek izolálása és karakterizálása után Suzuki-reakciókat végeztem. Az 5-bróm-7-glioxilamido-indol származékokat (**23a-h**) fenil-boronsavval (**24**) reagáltattam argon atmoszférában, Cs₂CO₃ bázis, ill. 'in situ' kialakított palládium(0)-katalizátorrendszer jelenlétében (38. ábra).



38. ábra 5-Bróm-7-ketokarbonsavamid-indolok (**23a-h**) Suzuki-reakciója

A reakciók 24 óra alatt 100 %-os konverziót adtak. Izolálásuk igen nehéz volt a kis mennyiségű kiindulási anyag miatt (8. táblázat), ily módon a hozamok optimalizálásáról nem beszélhetünk. Elsődleges célom csak a termékek analitikai tisztaságban történő elkülönítése és teljeskörű karakterizálása lehetett.

8. táblázat 5-Bróm-7-ketokarbonsavamido-indolok (**23a-h**) Suzuki-reakciója ^{a)}

Szubsztrátum	Izolált hozam ^{c)} [%]
23a	24 (25a)
23c	9 (25c)
23d	24 (25d)
23e	56 (25e)
23f	72 (25f)
23g	51 (25g)
23h	43 (25h)

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 0,3 mmol szubsztrátum (**23a-h**); 2 ekv. fenilboronsav (**24**); 3 ekv. Cs₂CO₃; 15 ml THF; 67 °C.

^{b)} Teljes konverzió (> 99 %), azonosítás: GC-MS.

^{c)} Az izolált hozamot a kiindulási anyag mennyisége alapján határoztam meg.

5-Bróm-7-jód-indol (21) aminokarbonilezése során kemoszelektív reakcióban keletkező 5-bróm-7-ketokarbonsavamid származékokon (23a-h) sikeresen végeztem Suzuki-kapcsolási reakciót. Minden szubsztrátum esetén 100 %-os konverzióval kaptam a megfelelő kapcsolt terméket (25a-h), melyeket közepes hozammal izoláltam.

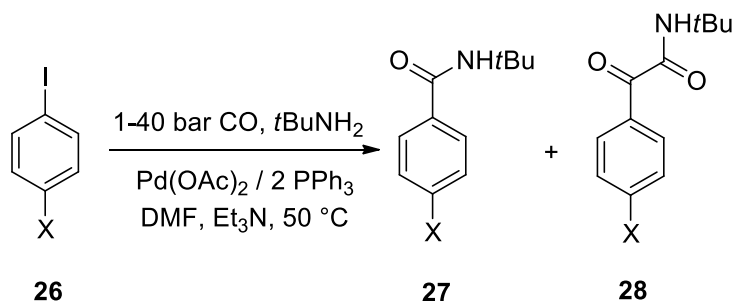
2.4. *para*-Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezési reakcióinak vizsgálata

Az aminokarbonilezési reakció mechanizmusának alaposabb megértése, a katalitikus ciklus részreakcióinak megismerése érdekében *para*-szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezését hajtottam végre két különböző aminnal, változtatva az oldószert, az alkalmazott katalizátorrendszert és a szén-monoxid nyomást. Az aromás gyűrű szubsztituenseinek induktív hatását szem előtt tartva 15 *para*-szubsztituált jód-

benzol származék esetében a Hammett-féle szubsztituens konstans értékét (σ_p) vettem össze a reakciók konverziójával és a termékelegy összetételével (a reakció kemoszelektivitásával). Ennek érdekében szisztematikusan változtattam az oldószert, a hőmérséklet és nyomás értékeket. Többnyire új, de az ismert esetekben is hiányosan karakterizált termékekről lévén szó, minden terméket analitikai tisztaságban elkülönítettem és teljeskörűen jellemeztem. Ezen fejezetben **a-o** jelöléssel a *para*-szubsztituált jódbenzolok szubsztrátumait jelölöm, aminként *terc*-butil-amint, és *n*-butil-amint alkalmaztam.

2.4.1. *para*-Szubsztituált jódbenzol származékok aminokarbonilezése *terc*-butil-amin jelenlétében DMF-ben

Jód-benzolt (**26a**) és *para*-szubsztituált származékait (**26b-o**) reagáltattam *terc*-butil-aminnal mint *N*-nukleofillel. Katalizátor prekuzorként Pd(OAc)₂-t alkalmaztam, mely szolgáltatja az aktív, koordinatív telítetlen palládium(0)-katalizátort 2 ekvivalens PPh₃ jelenlétében. A kísérleteket atmoszférikus és nagy szén-monoxid nyomáson is elvégeztem (39. ábra).



X = H (**a**), NH₂ (**b**), OH (**c**), *t*Bu (**d**), CH₃ (**e**), *i*Pr (**f**), Ph (**g**), F (**h**), Cl (**i**)
 Br (**j**), COOCH₃ (**k**), C(O)CH₃ (**l**), CF₃ (**m**), CN (**n**), NO₂ (**o**)

39. ábra *para*-Szubsztituált jódbenzol származékok (**26a-o**) aminokarbonilezése *terc*-butil-aminnal

Kísérleteim során 4 órás mintavétel után gázkromatográfiás méréseket végezve a következőket tapasztaltam (9. táblázat). Atmoszférikus szén-monoxid nyomáson csekély konverziókat (35-47 %) értem el. A konverzió növekedése a növekvő szubsztituens állandó (σ) értékekkel szignifikánsnak mondható. Kiemelendő a 4-jód-

fenol (**26c**), melynél teljes konverziót tapasztaltam már 2 óra elteltével. Kemoszelektivitás szempontjából is különbözött a többi szubsztrátumtól, ugyanis kifejezett aminokarbonsav többlet keletkezett (80 %). A szubsztituensek Hammett-féle konstans értékei alapján háromféle megállapítás tehető a szelektivitás kapcsán. A *para*-helyzetben elektronküldő csoportot tartalmazó szubsztrátumok ($-\sigma_p$) nagyobb mint 70 %-os 2-ketokarbonsavamid arányt mutattak (**28d-f**). Legnagyobb kemoszelektivitást pedig a halogén-szubsztituenset tartalmazó jód-benzol származékokkal végzett kísérletek adták, ahol 76-80 %-ban keletkezett a megfelelő 2-ketokarbonsavamid származék (**28h-j**). A pozitív szubsztituens konstansú származékok, azaz az elektronszívó csoportok esetében a szelektivitás inkább a karbonsavamid keletkezés irányába tolódott csekély mértékben **27l-n** esetében. Ezt legkifejezőbben a 4-jód-nitrobenzol kísérletében tapasztaltam. Négy órás mintavételnél kizárólag 4-nitro-karbonsavamid volt a reakcióelegyben (a konverziónak megfelelően). Azonban a reakció előrehaladtával a termék részleges redukciót szenved, így 4-amino-*N-terc*-butil-benzamid (**27b**) keletkezett 5 %-ban 24 óra után.

9. táblázat *para*-Szubsztituált jód-benzol származékok (**26a-o**) aminokarbonilezése *tert*-butil-aminnal 1 bar szén-monoxid nyomáson ^{a)}

Szubsztrátum	σ_p	Konverzió [%]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)}	
			Karbonsavamid (27)	2-Ketokarbonsavamid (28)
26a	0	35	22 (27a)	78 (28a)
26b	-0,66	27	60 (27b)	40 (28b)
26c	-0,37	>98	80 (27c)	20 (28c)
26d	-0,20	35	27 (27d)	73 (28d)
26e	-0,17	46	30 (27e)	70 (28e)
26f	-0,15	39	26 (27f)	74 (28f)
26g	-0,01	43	36 (27g)	64 (28g)
26h	0,06	40	20 (27h)	80 (28h)
26i	0,23	42	25 (27i)	75 (28i)
26j	0,23	47	24 (27j)	76 (28j)
26k	0,45	39	51 (27k)	49 (28k)
26l	0,50	45	53 (27l)	47 (28l)
26m	0,54	46	51 (27m)	49 (28m)
26n	0,66	46	60 (27n)	40 (28n)
26o	0,78	49	100 (27o)	0 (28o)

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol szubsztrátum (**26a-o**); 3 mmol *tert*-butil-amin; 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C, reakcióidő: 4 óra, p(CO) 1 bar.

^{b)} Azonosítás: GC-MS.

Ugyanezen szubsztrátumok aminokarbonilezését elvégeztem 40 bar szén-monoxid nyomáson is (10. táblázat).

10. táblázat *para*-Szubsztituált jód-benzol származékok (**26a-o**) aminokarbonilezése *tert*-butil-aminnal 40 bar szén-monoxid nyomáson ^{a)}

Szubsztrátum	σ_p	Konverzió [%]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)}	
			Karbonsavamid (27)	2-Ketokarbonsavamid (28)
26a	0	53	7 (27a)	93 (28a)
26b	-0,66	0	-	-
26c	-0,37	27	20 (27c)	80 (28c)
26d	-0,20	39	9 (27d)	91 (28d)
26e	-0,17	50	7 (27e)	93 (28e)
26f	-0,15	56	13 (27f)	87 (28f)
26g	-0,01	81	8 (27g)	92 (28g)
26h	0,06	62	7 (27h)	93 (28h)
26i	0,23	90	9 (27i)	91 (28i)
26j	0,23	83	8 (27j)	92 (28j)
26k	0,45	>98	15 (27k)	85 (28k)
26l	0,50	>98	15 (27l)	85 (28l)
26m	0,54	>98	15 (27m)	85 (28m)
26n	0,66	>98	20 (27n)	60 (28n)
26o	0,78	>98	35 (27o), 5 (27b) ^{c)}	60 (28b) ^{d)}

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol szubsztrátum (**26a-o**); 3 mmol *tert*-butil-amin; 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C, reakcióidő: 4 óra, p(CO) 40 bar.

^{b)} Azonosítás: GC-MS.

^{c)} 4-Amino-karbonsavamid (**27b**) keletkezett, a nitrocsoport redukciója miatt.

^{d)} 4-Amino-ketokarbonsavamid (**28b**) keletkezett, a nitrocsoport redukciója miatt.

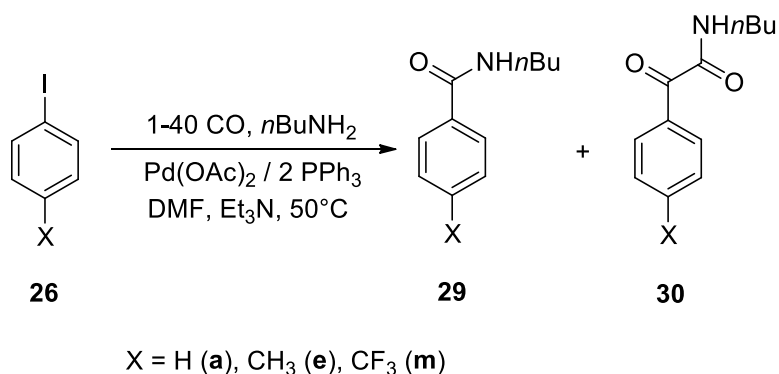
A korábbiakhoz hasonló négyórás mintavételezés során, a minták gázkromatográfiás elemzésekor azt tapasztaltam, hogy a negatív Hammett-féle szubsztituens konstanssal, tehát elektronküldő csoporttal rendelkező szubsztrátumok (**26b-f**) csökkent reaktivitást mutattak. Az elektronszívó csoportot 4-es helyzetben tartalmazó szubsztrátumok (**26i-o**) viszont többségében teljes konverziót adtak négy óra után. Minden szubsztrátum esetében kemoselektívnek bizonyult a reakció, a 2-ketokarbonsavamid típusú termék (**28a-n**) keletkezett 80-93 %-ban. 4-Jód-nitrobenzol

az atmoszférikus körülményekhez hasonlóan viselkedett, csak nagy nyomáson már négy óra után a főtermék a 4-amino-ketokarbonsavamid származék (**28b**) volt.

para-Szubsztituált jód-benzol származékok (**26a-o**) aminokarbonilezését hajtottam végre *tert*-butil-aminnal Pd(OAc)₂ / PPh₃ katalizátorrendszer jelenlétében DMF oldószerben atmoszférikus és nagy szén-monoxid nyomáson. A 4-es helyzetben lévő szubsztituens Hammett-féle szubsztituens konstans értékének figyelembevételével a következő következtetéseket tudtam levonni négy órás reakcióidő után. A σ_p értékének növekedése, azaz a csoport elektronszívó tulajdonságának erősödése kedvez a reaktivitásnak. Pozitív Hammett-féle szubsztituens konstans értékek növelték a konverziót atmoszférikus szén-monoxid nyomáson, mely tendencia 40 bar szén-monoxid nyomás alkalmazásánál tovább erősödött. Kivételes eset volt a 4-jód-fenol (**26c**), ahol már két óra után teljes konverziót tapasztaltam, és karbonsavamidra (**27c**) lett kemoszelektív a reakció. A többi reakció kemoszelektivitására elmondható, hogy a nagy szén-monoxid nyomás (40 bar) a 2-ketokarbonsavamid származéknak (**28a,c-n**) kedvez. Atmoszférikus körülmények között az elektronküldő csoportok ($-\sigma_p$, és halogének) 2-ketokarbonsavamidra (**28d-f, h-j**) lettek kemoszelektívek. Különleges esetként lehet megemlíteni a 4-jód-nitrobenzolt (**26o**), ahol a szén-monoxid nyomás növekedésével egyre inkább előtérbe került a nitrocsoport redukciója. Ily módon ebből az elegyből is izolálható a megfelelő 4-amino-karbonsavamid (**27b**), illetve 4-amino-ketokarbonsavamid származék (**28b**). E kísérletek fő célja nem a szintézis optimalizálása volt, ennek ellenére szinte minden terméket közepes hozammal izoláltam, karakterizáltam.

2.4.2. *para*-Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése *n*-butil-amin jelenlétében DMF-ben

Aminokarbonilezési reakciót végeztem a fentiekkel azonos reakciókörülmények alkalmazásával *para*-szubsztituált jód-benzolokkal (**26a**, **e**, **m**), viszont *N*-nukleofilként *n*-butil-amint használtam (40. ábra).



40. ábra *para*-Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése *n*-butil-amin jelenlétében

Minden esetben sokkal nagyobb konverziót értem el négy óra után, mind atmoszférikus, mind nagy szén-monoxid nyomáson (9., 10. táblázat). A *n*-butil-amin alkalmazása a kemoszelektivitásra is látványos hatással volt. *tert*-Butil-amin esetében arra a következtetésre jutottam, hogy az elektronszívó csoportok a karbonsavamid származék keletkezésének kedveznek atmoszférikus körülmények között. *n*-Butil-amin *N*-nukleofillel ez a jelenség sokkal határozottabban megmutatkozott, mivel mindkét nyomáson számottevő különbség látszik az elektronszívó, ill. elektronküldő szubsztituens esetén (11. táblázat). Míg jód-benzol (**26a**) és 4-jód-toluol (**26e**) *n*-butil-ammal való reakciójában a 2-ketokarbonsavamid (**30a,e**) keletkezett 81 %-ban, addig a 4-jód-benzotrifluorometil (**26m**) szubsztrátum 91 %-ban a karbonsavamid típusú (**29m**) terméké alakult át atmoszférikus szén-monoxid nyomáson. 40 bar alkalmazása esetén a fentiekkel hasonló tendenciák figyelhetők meg. Valamint meg kell jegyezni, hogy a 2-ketokarbonsavamid származékok *n*-butil-ammal további kondenzációs reakcióban a megfelelő ketiminné alakultak át (**31a**, **e**, **m**) (11. táblázat).

11. táblázat *para*-Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése *n*-butil-amin jelenlétében ^{a)}

Szubsztrátum	Nyomás [bar]	Konverzió [%]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)}	
			Karbonsavamid (29)	2-Ketokarbonsavamid (30)
26a	1	100	19 (29a)	81 (30a) ^{c)}
26e	1	100	19 (29e)	81 (30e) ^{d)}
26m	1	100	91 (29m)	9 (30m) ^{e)}
26a	40	67	19 (29a)	81 (30a)
26e	40	72	10 (29e)	90 (30e)
26m	40	88	85 (29m)	15 (30m)

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 mmol PPh₃; 1 mmol szubsztrátum (**26a,e,m**); 3 mmol *n*-butil-amin; 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C, reakcióidő: 4 óra.

^{b)} Azonosítás: GC-MS.

^{c)} *N*-(*n*-butil)-2-*n*-butylimino)-2-fenilacetamid (**31a**) 46 %-ban

^{d)} *N*-(*n*-butil)-2-*n*-butylimino)-2-(*p*-tolil)acetamid (**31e**) 48 %-ban

^{e)} *N*-(*n*-butil)-2-*n*-butylimino)-2-(4-trifluormetil)fenil)acetamid (**31m**) 10 %-ban

Három *para*-szubsztituált jód-benzol származék (**26a,e,m**) aminokarbonilezését végeztem el, az előző körülmények szerint *N*-nukleofilként *n*-butil-amint alkalmazva. Mindhárom szubsztrátum nagyobb reaktivitást mutatott, mint a *tert*-butil-aminnal vézett kísérletekben. Látványos különbség mutatkozott az elektronszívó (**m**), és elektronküldő csoportok (**a,e**) kemoselektivitásra gyakorolt hatásában. Pozitív Hammett-féle szubsztituens konstans a karbonsavamid származéknak (**29m**), míg a negatív σ_p a 2-ketokarbonsavamid típusú terméknek kedvezett (**30a,e**).

2.4.3. *para*-Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése *tert*-butil-amin jelenlétében DMF-ben, kétfogú ligandumokkal

para-Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezését 4 kiválasztott szubsztrátummal (**26a,e,j,m**) palládium-difoszfin katalizátorrendszer jelenlétében is elvégeztem. Két, merev szerkezetű kétfogú foszfin ligandumot, 1,1'-bisz-(difenil-

foszfino)-ferrocént (dppf), és 4,5-bisz-(difenil-foszfino)-9,9-dimetil-xantént (XanthPhos) választottam kísérleteimhez. Mindkét difoszfín alkalmazásakor az elektronszívó csoportokat tartalmazó szubsztrátumok mutattak kisebb aktivitást; alacsonyabb konverziót tapasztaltam minden esetben. Míg a Pd(OAc)₂ / dppf rendszerrel kapott eredmények összevethetők a Pd(OAc)₂ / 2 PPh₃ rendszer eredményeivel, addig a Pd(OAc)₂ / XanthPhos katalizátorrendszer jóval aktívabbnak bizonyult, fél óra alatt 52-87 %-os átalakulás ment végbe (12. táblázat).

12. táblázat *para*-Szubsztituált jód-benzol származékok (**26a,e,j,m**) aminokarbonilezése *tert*-butil-aminnal 1 bar szén-monoxid nyomáson, kétfogú foszfín ligandumokkal ^{a)}

Szubsztrátum	Di-foszfin	R. idő [h]	Konverzió [%]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)}	
				Karbonsavamid (27)	2-Ketokarbonsavamid (28)
26a	dppf	4	77	27 (27a)	73 (28a)
26a	Xanth-Phos	0,5	87	100 (27a)	0 (28a)
26e	dppf	4	63	40 (27e)	60 (28e)
26e	Xanth-Phos	0,5	85	100 (27e)	0 (28e)
26j	dppf	4	49	17 (27j)	83 (28j)
26j	Xanth-Phos	0,5	66	100 (27j)	0 (28j)
26m	dppf	4	36	32 (27m)	68 (28m)
26m	Xanth-Phos	0,5	52	100 (27m)	0 (27m)

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,025 mmol difoszfín; 1 mmol szubsztrát (**26a,e,j,m**); 3 mmol *tert*-butil-amin; 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C, reakcióidő: 4 óra, p(CO) 1 bar.

^{b)} Azonosítás: GC-MS.

A két difoszfín ligandummal végzett kísérlet-sorozat a kemoselektivitás szempontjából jelentős különbséget mutatott. Pd-dppf katalizátorrendszer esetében a 2-ketokarbonsavamid termék (**28a,e,j,m**) volt preferált, 60-83 %-ban keletkezett. Pd-XanthPhos katalizátorrendszer ezzel szemben kiváló kemoselektivitással (100 %) 59

kizárólagos termékként adta a karbonsavamid származékokat (**27a,e,j,m**). Kiemelendő, hogy 1-bróm-4-jód-benzol (**26j**) és *tert*-butil-amin reakciója (Pd(OAc)₂ / XanthPhos) során csak a jód-arén szerkezeti részlet reagált, így a keletkező 4-bróm-benzamid (**27j**) további funkcionálisra ad lehetőséget.

Jód-benzollal elvégeztem ugyanezen reakciókat (*tert*-butil-ammal Pd(OAc)₂ / XanthPhos katalizátor) megemelt nyomáson azzal a céllal, hogy megvizsgáljam, a kiváló karbonsavamid kemoszelektivitás hogyan reagál a nyomás emelésére. (13. táblázat). Mind a konverzióban, mind szelektivitásban csökkenést tapasztaltam. Míg szén-monoxid atmoszférában fél óra alatt 87 %-os átalakulás volt megfigyelhető, addig 60 bar-on 22 óra alatt sem érte el ezt az értéket (74 %). A nyomás emelése a karbonsavamid-szelektivitásra is negatív hatással volt: a szén-monoxid nyomás emelésével csökkent a karbonsavamid termék aránya. Mindemellett mellékreakcióban karbamid- és oxálsav-diamid típusú melléktermékek keletkeztek.

13. táblázat Jód-benzol (**26a**) aminokarbonilezése *tert*-butil-ammal Pd(OAc)₂ / XanthPhos katalizátorral ^{a)}

Nyomás [bar]	Reakcióidő [h]	Konverzió [%]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)}	
			Karbonsavamid (27a)	2-Ketokarbonsavamid (28a)
1	0,5	87	100	0
1	1	>99	100	0
20	2	76	40	60
20	22	>99	39	61
40	2	15	27	73
40	22	94	40	60
60	2	12	26	74
60	22	74	28	72

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,025 mmol XanthPhos; 1 mmol jód-benzol (**26a**); 3 mmol *tert*-butil-amin; 0,5 ml trietil-amin; 10 ml DMF; 50 °C.

^{b)} Azonosítás: GC-MS.

A para-szubsztituált jód-benzol származékok kétfogú ligandumok jelenlétében végzett aminokarbonilezését vizsgáltam. A Pd-dppf rendszer esetében eredményeim

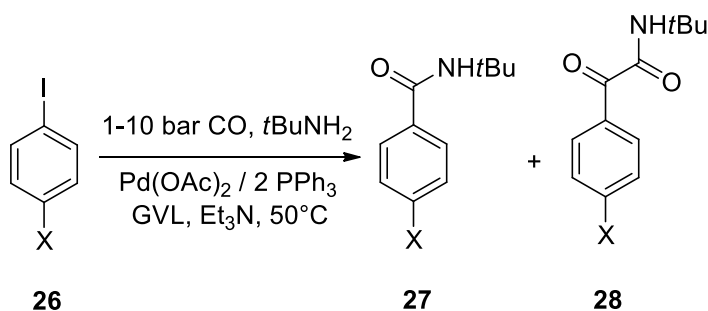
összevethetőek voltak a Pd-PPh₃ rendszerrel, azaz hasonló konverzió értékeket kaptam azonos reakcióidő mellett, és a 2-ketokarbonsavamid termék képződése volt preferált. Ezzel szemben Pd(OAc)₂ / XanthPhos katalizátorrendszer kiváló eredményt hozott mind reaktivásban, mind kemoszelektivitásban atmoszférikus szén-monoxid nyomáson. Fél óra reakció idő után 87 %-os konverziót tapasztaltam, mely a Hammett-féle szubsztituens konstans érték növekedésével 52 %-ra csökkent. Kiemelkedő karbonsavamid (27a,e,j,m) kemoszelektivitást értem el mind a négy szubsztrátum esetében, 100 %-ban a megfelelő karbonsavamid származék keletkezett. A szén-monoxid nyomás növelése a konverzió és a kemoszelektivitás csökkenését eredményezte.

2.4.4. *para*-Szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése *tert*-butil-amin jelenlétében GVL-ben

Napjaink vegyiparban használt oldószereinek jelentős környezetkárosító hatása van, legtöbbjük toxikus, és a magas gőznyomásnak köszönhetően évente 7 millió tonna kerül ki a környezetünkbe csak az Európai Unió országaiból. Különösen kerülendők a benzol és a halogénezett szénhidrogének. Rendkívül fontos olyan alternatív oldószereket találni, amelyek kiválthatják a jelenlegieket anélkül, hogy a reakciók végbemenetelére jelentős hatást gyakorolnának. Alapvető fontosságú, hogy ne legyenek mérgezőek és tenziójuk alacsony legyen, ily módon megelőzve emissziójukat. Alternatív oldószerként sikeresen alkalmaztak homogén katalízisekben ionfolyadékokat [69]. Az elmúlt 10 évben azonban egyre inkább a bio-alapú reakcióközegek használata került előtérbe. Az előbb említett feltételeknek, elvárásoknak a gamma-valerolakton (GVL) oldószer kiválóan megfelel. A GVL biomasszából előállítható, biztonságosan szállítható, tárolható és nem toxikus. Lényeges, hogy tenziója az aminokarbonilezés során alkalmazott hőmérséklet tartományban két nagyságrenddel kisebb, mint a DMF-é [70].

A jód-benzolt mint alapvető modellt vegyületünket, és az előzőekben is használt *para*-szubsztituált származékait sikeresen alakítottam át 2-ketokarbonsavamiddá aminokarbonilezési reakcióban Pd(OAc)₂ / 2 PPh₃ katalizátorrendszerrel DMF-ben (2.4.1.). Célkitűzésem az volt, hogy az ismert rendszert áthelyezzem egy

környezetkímélőbb közegbe, és vizsgáljam az oldószer hatását a reaktivásra, szelektivitásra, különböző nyomásokon és hőmérsékleteken. Elsőként referencia reakció kivitelezésére jód-benzolt (**26a**) reagáltattam *tert*-butil-aminnal Pd(OAc)₂ / 2 PPh₃ katalizátorrendszer alkalmazásával 10 ml DMF oldószerben (39. ábra). Atmoszférius szén-monoxid nyomáson 98 %-os konverziót értem el 24 óra reakció idő eltelte után. A termékarány 42/58 %-ban alakult karbonsavamid (**27a**) / 2-ketokarbonsavamid (**28a**) tekintetében. 10 bar-ra emelve a szén-monoxid nyomást [71] a konverzió 96 %-ra csökkent, és a 2-ketokarbonsavamid (**28a**) aránya 70 %-ra nőtt. (14. táblázat). Végrehajtottam az oldószer cserét, azaz ugyanezen reakciót elvégeztem 10 ml GVL-ben, szén-monoxid atmoszférában és 10 bar nyomáson (41. ábra). Azt tapasztaltam, hogy a reaktivitás lecsökkent 78 %-ra atmoszférius körülmények között, de a szelektivitásban nagy változás nem történt a GVL-es kísérlet során 24 óra után. Ezt a termékarányt kaptam teljes konverzió után is, 72 óra elteltével. Ezzel szemben 10 bar szén-monoxid nyomáson mind a konverzió, mind a 2-ketokarbonsavamid (**28a**) aránya látványosan megemelkedett, szelektívvé téve a reakciót a kettős karbonilezett termék (**28a**) irányába.



X = H (**a**), NH₂ (**b**), OH (**c**), *t*Bu (**d**), CH₃ (**e**), *i*Pr (**f**), Ph (**g**), F (**h**), Cl (**i**)
 Br (**j**), COOCH₃ (**k**), C(O)CH₃ (**l**), CF₃ (**m**), CN (**n**)

41. ábra *para*-Szubsztituált jód-benzolok (**26a-n**) aminokarbonilezése *tert*-butil-aminnal GVL-ben

14. táblázat Jód-benzol (**26a**) aminokarbonilezése *tert*-butil-aminnal DMF-ben és GVL-ben ^{a)}

	Konverzió ^{b)} [%]		A karbonilezett termékek aránya ^{b)}			
			Karbonsavamid (27a)		2-Ketokarbonsavamid (28a)	
	1 bar	10 bar ^{c)}	1 bar	10 bar ^{c)}	1 bar	10 bar ^{c)}
DMF	98	96	42	30	58	70
GVL	78	93	30	6	70	94

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 PPh₃; 1 mmol jód-benzol (**26a**); 3 mmol *tert*-butil-amin; 0,5 ml trietil-amin; 10 ml oldószer; 50 °C, 24 óra.

^{b)} Azonosítás: GC-MS.

^{c)} Lengyel Blanka, Tukacs M. József munkája [71]

Alapkísérletemből látszik, hogy a GVL kiváló oldószere a jód-benzol aminokarbonilezési reakciójának. A következő lépésben a 2.4.1 fejezetben tárgyalt *para*-szubsztituált jód-benzolokkal (**26b-n**) végeztem el a kísérleteimet atmoszférikus szén-monoxid nyomáson GVL oldószerben (42. ábra). A reakcióelegyben mindkét várható termék megjelent (**27b-n**), (**28b-n**), jó funkcióscsoport tolerancia mellett. Nem tapasztaltam mellékreakciókat. Szén-monoxid atmoszférában 4 kivételtől eltekintve (**b,c,d,f**) megfelelő reaktivitást állapítottam meg gázkromatográfiás mérésekkel 24 órás reakcióidő után. 1-Jód-4-bróm-benzol (**26j**) reakciója során nem keletkezett 1,4-dikarbonsavamid termék, csak a jód-arén szerkezeti részlet reagált, így itt is lehetőség nyílik további funkcionálizálásra. Ezen eredményeket összevetve a DMF oldószerben azonos reakciókörülmények mellett megvalósított kísérletekkel, elmondhatjuk, hogy GVL-ben csökkent a reaktivitás, viszont nagyobb kemoszelektivitás érhető el 24 óra elteltével (15. táblázat). Teljes konverziót követően, melyet 48 óra után szinte mindegyik szubsztrátumnál elértem (kivéve a 4 kisebb reaktivitású szubsztrátumot **b,c,d,f**), a termékarányban változást nem tapasztaltam.

15. táblázat *para*-Szubsztituált jó-d-benzol származékok aminokarbonilezése *tert*-butil-aminnal Pd(OAc)₂ / PPh₃ katalizátorrendszer alkalmazásával kétféle oldószerben a)

Szubsztrátum (σ_p)	DMF			GVL		
	Konverzió ^{b)} [%]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)}		Konverzió ^{b)} [%]	A karbonilezett termékek aránya ^{b)}	
		(27a)	(28a)		(27a)	(28a)
26a (0)	>98	42	58	78	30	70
26b (-0,66)	>98	32	68	38	11	89
26c (-0,37)	>98	80	20	15	14	86
26d (-0,20)	>98	40	60	20	0	100
26e (-0,17)	>98	49	51	68	17	83
26f (-0,15)	>98	45	55	16	10	90
26g (-0,01)	>98	49	51	74	20	80
26h (0,06)	>98	38	62	58	9	91
26i (0,23)	>98	32	68	74	8	92
26j (0,23)	>98	41	59	73	16	84
26k (0,45)	>98	53	47	91	17	83
26l (0,50)	>98	66	34	91	20	80
26m (0,54)	>98	51	49	74	18	82
26n (0,66)	50	54	46	87	39	61

a) Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 PPh₃; 1 mmol szubsztrátum (**26a-n**); 3 mmol *tert*-butil-amin; 0,5 ml trietil-amin; 10 ml oldószer; 50 °C, 24 óra, p(CO) 1 bar.

b) Azonosítás: GC-MS.

Kooperációs partnereink (társszerzőink [71]) elvégezték azonos *para*-szubsztituált jódbenzol származékok aminokarbonilezését *tert*-butil-aminnal Pd(OAc)₂ / PPh₃ katalizátorrendszerrel GVL-ben 10 bar szén-monoxid nyomáson (42. ábra). A két nyomás értéken végzett kísérletek elemzéséből kitűnik, hogy a nagyobb nyomás érték jobb konverziót eredményezett minden esetben. A két termék aránya eltérő változást mutatott a szubsztrátumok Hammett-féle szubsztituens konstansának függvényében. Elektronküldő csoportok (-σ) esetén növekedett a kettős karbonilezett termék (**28b-n**) aránya, míg elektronszívó csoportok esetén (+σ) csökkent. Így például metilcsoport esetén (σ_p = -0,17) (**26e**) 83 %-ról 97 %-ra nőtt a **28e** termék aránya, míg trifluormetilcsoport (σ_p = +0,54) (**26m**) esetén 82 %-ról 63 %-ra csökkent a 2-ketokarbonsavamid termék aránya (16. táblázat).

16. táblázat *para*-Szubsztituált jód-benzol származékok (**26a-n**) aminokarbonilezése 'in situ' kialakított Pd(OAc)₂ / PPh₃ katalizátor jelenlétében *tert*-butil-aminnal GVL oldószerben eltérő nyomásokon ^{a)}

Szubsztrátum	Konverzió ^{b)} [%]		A karbonilezett termékek aránya ^{b)}			
			Karbonsavamid (27)		2-Ketokarbonsavamid (28)	
	1 bar	10 bar ^{c)}	1 bar	10 bar ^{c)}	1 bar	10 bar ^{c)}
26a (0)	78	93	30 (27a)	6 (27a)	70 (28a)	94 (28a)
26b (-0,66)	38	62	11 (27b)	2 (27b)	89 (28b)	98 (28b)
26c (-0,37)	15	19	14 (27c)	3 (27c)	86 (28c)	97 (28c)
26d (-0,20)	20	26	0 (27d)	0 (27d)	100 (28d)	100 (28d)
26e (-0,17)	68	94	17 (27e)	3 (27e)	83 (28e)	97 (28e)
26f (-0,15)	16	59	10 (27f)	4 (27f)	90 (28f)	96 (28f)
26g (-0,01)	74	90	20 (27g)	16 (27g)	80 (28g)	84 (28g)
26h (0,06)	58	92	9 (27h)	2 (27h)	91 (28h)	98 (28h)
26i (0,23)	74	76	8 (27i)	20 (27i)	92 (28i)	80 (28i)
26j (0,23)	73	95	16 (27j)	3 (27j)	84 (28j)	97 (28j)
26k (0,45)	91	100	17 (27k)	7 (27k)	83 (27k)	93 (27k)
26l (0,50)	91	100	20 (27l)	35 (27l)	80 (28l)	65 (28l)
26m (0,54)	74	73	18 (27m)	37 (27m)	82 (28m)	63 (28m)
26n (0,66)	87	100	39 (27n)	19 (27n)	61 (28n)	81 (28n)

^{a)} Reakciókörülmények: 0,025 mmol Pd(OAc)₂; 0,05 PPh₃; 1 mmol szubsztrátum (**26a-n**); 3 mmol *tert*-butil-amin; 0,5 ml trietil-amin; 10 ml GVL; 50 °C, 24 óra.

^{b)} Azonosítás: GC-MS.

^{c)} Lengyel Blanka, Tukacs M. József munkája [71]

Alternatív oldószerek alkalmazása a homogénkatalitikus reakciókban az elmúlt évtizedben igen jelentőssé vált. A gamma-valerolakton, melyet már sikeresen alkalmaztak több homogénkatalitikus reakcióban is, kiválóan megfelel az alapvető fontosságú környezetvédelmi elvárásoknak, azaz ne legyenek mérgezőek és tenziójuk alacsony legyen. Elvégeztem para-szubsztituált jód-benzol származékok (26a-n) aminokarbonilezési reakcióit GVL-ben, az előzőekben alkalmazott paraméterek megtartásával. A jód-benzollal (26a) végzett reakcióban kisebb konverzió értéket tapasztaltam, viszont 2-ketokarbonsavamidra (28a) számított kemoszelektivitás nagyobb, mint DMF oldószerben. A nyomás növelése nagyobb mértékű konverzió növekedést eredményezett GVL esetén, mint DMF-ben. A para-szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezése során kisebb reaktivitást tapasztaltam GVL-ben, mint DMF-ben. A kemoszelektivitást tekintve viszont jobb eredményeket kaptam, tehát elmondható, hogy GVL-ban lassabb, de nagyobb kemoszelektivitású reakcióban kapjuk a 2-ketokarbonsavamid termékeket (28a-n). A nyomás növelése (10 bar) minden esetben kedvezett a konverciónak, viszont a para-helyzetben elhelyezkedő funkcióscsoport tulajdonságából adódóan (Hammett-féle szubsztituens konstans) csökkentette vagy növelte a kettős karbonilezett termék arányát. Elektronküldő csoportok (- σ) esetén jelentősen megnőtt a kemoszelektivitás a nyomás növelés hatására, míg pozitív Hammett-féle szubsztituens konstans esetén alacsonyabb 2-ketokarbonsavamid (28a-n) arányt tapasztaltam.

3. Metodikai rész

3.1. A kísérleti munka során felhasznált anyagok, eszközök

3.1.1. Katalizátorok, ligandumok, oldószerek, reagensek, gázok

A palládium-forrásként használt palládium(II)-acetát, a ligandumként alkalmazott 4,5-bisz(difenil-foszfino)-9,9-dimetil-xantán és 1,1-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén az Aldrichtól, míg a trifenil-foszfin Fluka-tól származott.

A jód-aromás szubsztrátumok (2-jód-benzil-bromid, 2-jód-benzil-amin, 1,2-dijód-benzol, 5-jód-indol, 5-bróm-7-jód-indol, jód-benzol, 4-jód-toluol, 4-jód-benzotrifluormetil, 4-jód-anilin, 4-jód-fenol, 4-*terc*-butil-jód-benzol, 1-jód-4-izopropil-benzol, 4-jód-acetofenon, 1-bróm-4-jód-benzol, metil-4-jód-benzoát, 4-jód-bifenil, 1-klór-4-jód-benzol, 4-jód-benzonitril, 4-fluor-jód-benzol, 1-jód-4-nitrobenzol) az Aldrichtól származtak, melyeket további tisztítás nélkül használtam fel.

Az *N*-nukleofilként alkalmazott aminok (*terc*-butil-amin, *n*-butil-amin, piperidin, morfolin, anilin, glicin-metilészter-hidroklorid, alanin-metilészter-hidroklorid, valin-metilészter-hidroklorid, prolin-metilészter-hidroklorid), hidrazinok (hidrazin-dihidroklorid, metil-hidrazin, fenil-hidrazin, 1,2-dimetil-hidrazin-dihidroklorid, 1,1-dimetil-hidrazin), valamint a fenil-boronsav Aldrich termékek voltak, melyeket további tisztítás nélkül használtam fel.

Az aminokarbonilezési reakciók során alkalmazott oldószerek közül a *N,N*-dimetil-formamid Aldrich termék. A gamma-valerolaktont a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszékének munkatársai bocsátották rendelkezésünkre. A Suzuki-reakciók oldószere, a tetrahidrofurán Aldrich termék. A szintézisnél használt reagensek (trietyl-amin, cézium-karbonát) Aldrich termékek voltak. A feldolgozás és a tisztítás során használt oldószerek (kloroform, diklórmétán, petroléter, etil-acetát, metanol, etanol, hexán) Aldrich, Merck, illetve VWR által forgalmazott nagy tisztaságú termékek voltak.

Az oszlopkromatográfiához Merck által forgalmazott szilikagél oszlopot (Silica gel 60, 0,063-0,200 mm (70-230 mesh)) használtam.

A kísérletek során használt argont (Linde) kálium-hidroxiddal, szilikagélen és foszfor-pentoxiddal töltött csöveken keresztülvezetve szárítottam, és inert munkához

általánosan alkalmazott (argon/vákuum) rendszerben használtam. A karbonilezési reakciókhoz használt szén-monoxid szintén Linde termék.

3.1.2. Kísérletekhez szükséges eszközök

Az atmoszférikus szén-monoxid nyomáson végzett kísérletekhez egy 100 ml-es, háromnyakú gömblombikot használtam, csapos gázkivezetővel és egy visszacsepegő hűtővel (tetején Ar/CO labda). A nagy szén-monoxid nyomáson végzett kísérleteket egy 100 cm³ térfogatú rozsdamentes acélból készült autoklávban végeztem. Az adott hőmérsékletet minden esetben olajfürdővel biztosítottam. A kevertetést és a hőmérsékletszabályozást egy IKA fűthető mágneses keverő biztosította.

3.2. Analitikai módszerek

Az aminokarbonilezési reakciók konverzióit és termékeloszlását GC-MS készülékkel határoztam meg. A felvételek Perkin Elmer AutoSystem XL gázkromatográf és Perkin Elmer TurboMass tömegspektrométer segítségével készültek.

A Perkin Elmer GC/MS készülék adatai:

Kolonna: MDN-5S (60 m x 0,25 mm x 0,25 µm) Supelco

Fűtési program 50 °C/1 min, 15 °C/min (18 min), végső hőm.: 320 °C/11 min

Detektor: FID

Vivőgáz: hélium (1 ml/min)

Injektor hőmérséklete: 280 °C

Injektálás 0,5 µl (0,5 min, splitless)

Ionizációs energia: 70 eV

Az ¹H- és ¹³C-NMR spektrumokat Bruker Avance III 500 spektrométerrel vettem fel CDCl₃ oldószerben, ¹H-NMR esetében 500 MHz-en, ¹³C-NMR 125,7 MHz-en dolgozva. A kémiai eltolódást ppm-ben adtam meg, amelyhez viszonyítási alapul TMS-t vettem.

Az infravörös spektrumok Carl Zeiss gyártmányú SPECORD IR-75 típusú, kétfényutas spektrofotométerrel készültek, KBr pasztillában.

Az elemanalízist Carlo Erba 1108 elemanalizátor felhasználásával végeztük.

3.3. A kísérletek kivitelezése

3.3.1. Aminokarbonilezés atmoszférikus szén-monoxid nyomáson

Egy 100 ml-es, háromnyakú gömblombikot csapos gázkivezetővel és egy visszacsépegő hűtővel (tetején Ar/CO labda) láttam el. Argon alatt bemértem a palládium(II)-acetátot (5,6 mg; 0,025 mmol), a trifenil-foszfint (13,1 mg; 0,05 mmol) / 1,1'-bisz-(difenil-foszfino)-ferrocént (13,86 mg; 0,025 mmol) / 4,5-bisz-(difenilfoszfino)-9,9-dimetil-xantént (14,46 mg; 0,025 mmol) és 1 mmol szubsztrátumot (amennyiben az szilárd). A keveréket feloldottam argon ellenáramban 10 ml DMF-ben / GVL-ben, majd bemértem 0,5 ml trietil-amint és hozzáadtam az elegyhez az amint (3 mmol *terc*-butil-amint, 1,5 mmol piperidint vagy morfolint, 2 mmol anilint, 1,2 mmol metil-hidrazint, 1,2 mmol fenil-hidrazint, 1,2 mmol 1,1-dimetil-hidrazint), illetve a folyékony halmazállapotú szubsztrátumot (1 mmol). Az aminosav-metilészterek hidroklorid só formájában álltak rendelkezésemre, ezért ezeket a katalizátorokkal együtt mértem be (1,1 mmol) a lombikba. Hasonlóan jártam el a hidrazin hidroklorid sója (1,2 mmol), a 1,2-dimetil-hidrazin-hidroklorid sója (1,2 mmol) esetében is. Néhány másodperces keverést követően a szilárd komponensek feloldódtak és halvány sárga oldatot kaptam. Ezután az argon atmoszférát szén-monoxid atmoszférára cseréltem. Az elegyet 50 °C-os olajfürdőbe helyeztem és megfelelő ideig kevertettem. A reakcióidő letelte után a kivált katalizátort (fém palládium) szűrtem, majd az oldószert vákuumdesztillációval eltávolítottam. A visszamaradt nyers termékhez 20 ml kloroformot és 20 ml desztillált vizet adva extraháltam. A szerves fázist ezután kétszer 5 m/m %-os sósavval mostam, majd telített NaHCO₃-tal semlegesítettem, végül 20 ml telített NaCl-dal mostam. (A nitrogén tartalmú heteroaromás származékok esetében a kloroformban feloldott nyers terméket csak 20 ml desztillált vízzel mostam.) A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam. Az oldatot szűrtem, majd az oldószert rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam. Az így kapott nyers terméket vékonyréteg

kromatográfiával vizsgáltam, kiválasztottam az eluenst. A katalizátor maradványoktól és az egyéb szennyező anyagoktól oszlopkromatográfiás módszerrel megtisztítottam a célterméket. A kizárólag terméket tartalmazó frakciókat összeöntöttem, rotációs vákuumbepárló segítségével bepárooltam. Az előállított vegyületek szerkezetét $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, MS és IR spektroszkópia és elemanalízis segítségével igazoltam.

3.3.2. Aminokarbonilezés nagy szén-monoxid nyomáson

Argon atmoszféra alatt egy 100 ml-es rozsdamentes acélból készült autoklávba bemértem a palládium(II)-acetátot (5,6 mg; 0,025 mmol), a trifenil-foszfint (13,1 mg; 0,05 mmol) / 1,1'-bisz-(difenilfoszfino)-ferrocént (13,86 mg; 0,025 mmol) / 4,5-bisz-(difenilfoszfino)-9,9-dimetil-xantént (14,46 mg; 0,025 mmol és 1 mmol szubsztrátumot (amennyiben az szilárd). A keveréket feloldottam argon ellenáramban 10 ml DMF-ben / GVL-ben, majd bemértem 0,5 ml trietil-amint és hozzáadtam az elegyhez az amint (3 mmol *tert*-butil-amint, 1,5 mmol piperidint vagy morfolint, 2 mmol anilint, 1,2 mmol metil-hidrazint, 1,2 mmol fenil-hidrazint, 1,2 mmol 1,1-dimetil-hidrazint), illetve a folyékony halmazállapotú szubsztrátumot (1 mmol). Az aminosav-metilészterek hidroklorid só formájában álltak rendelkezésemre, ezért ezeket a katalizátorokkal együtt mértem be (1,1 mmol) az autoklávba. Hasonlóan jártam el a hidrazin hidroklorid sója (1,2 mmol), a 1,2-dimetil-hidrazin-hidroklorid sója (1,2 mmol) esetében is. Az autoklávot a nagynyomású szén-monoxidot tartalmazó acélpalackhoz rögzítettem, az összekötő vezeték átöblítése után a kívánt nyomásra töltöttem, majd az autoklávot 50 °C-os olajfürdőbe helyeztem el és a reakcióelegyet a megfelelő ideig kevertettem. A reakcióidő letelte után a reakcióelegyet a 3.3.1. pontban leírtak szerint dolgoztam fel.

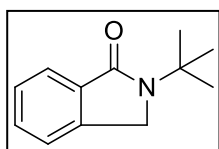
3.3.3. Suzuki reakciók kivitelezése

Egy 100 ml-es, háromnyakú gömblombikot csapos gázkivezetővel és egy visszacsapegő hűtővel (tetején Ar labda) láttam el. Argon alatt bemértem a palládium(II)-acetátot (5,6 mg; 0,025 mmol), a trifenil-foszfint (13,1 mg; 0,05 mmol), az 1 ekv. (kb. 0,3 mmol) szubsztrátumot és a 2 ekv. fenilboronsavat. A keveréket feloldottam argon ellenáramban 10 ml THF-ben, majd bemértem 3 ekv. Cs_2CO_3 -t és

feloldottam 5 ml desztillált vízben, majd hozzáadtam az elegyhez. Néhány másodperces keverést követően a szilárd komponensek feloldódtak és halványsárga oldatot kaptam. Az elegyet 66 °C-os olajfürdőbe helyeztem és a reakcióelegyet a megfelelő ideig kevertettem. A reakcióidő letelte után a kivált katalizátort kiszűrtem, majd 20 ml diklórmetánt és 20 ml desztillált vizet adva extraháltam. A vizes fázishoz ismét adtam 10 ml diklórmetánt. A szerves fázisokat összeöntöttem, majd vizes mosás után Na₂SO₄-on szárítottam. A reakcióelegyet ezután a 3.3.1. pontban leírtak szerint dolgoztam fel.

3.4. Az előállított termékek analitikai jellemzése

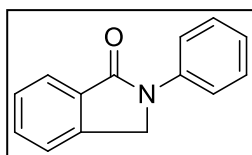
1-(*N*-*terc*-butil)-izoindolinon (2a): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,76 (d, 7,8 Hz,



1H, Ar-H); 7,47 (t, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,36-7,43 (m, 2H, Ar-H); 4,41 (s, 2H, CH₂); 1,55 (s, 9H, 3xCH₃). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ_C: 168,8; 140,7; 134,5; 130,8; 127,8; 123,1; 122,3; 54,3; 48,5; 28,0.

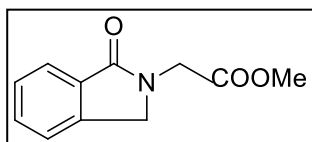
IR (KBr, (cm⁻¹)): 1677 (CON). MS m/z (rel.int. %): 189(M⁺)/11, 174/100, 146/14, 134/43, 116/13. Elemanalízis C₁₂H₁₅NO (189,26), számított: C, 76,16; H, 7,99; N, 7,40. Mért: C, 76,07; H, 8,23; N, 7,18. R_f (10 % EtOAc/CHCl₃) 0,58; R_f (40 % EtOAc/CHCl₃) 0,71. Halványsárga kristályos anyag. Olvadáspont: 49 °C. Izolált hozam: 168 mg (89 %).

1-(*N*-fenil)-izoindolinon (2b): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,92 (d, 7,8 Hz, 1H,



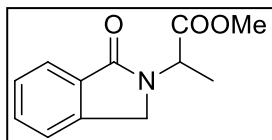
Ar-H); 7,86 (d, 7,7 Hz, 2H, Ph-*orto*); 7,58 (t, 7,7 Hz, 1H, Ph-*para*); 7,50 (t, 7,7 Hz, 2H, Ph-*meta*); 7,38-7,43 (m, 2H, Ar-H); 7,18 (t, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 4,81 (s, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (100,6

MHz, CDCl₃) δ_C: 167,5; 140,2; 139,5; 133,3; 132,1; 129,1; 128,4; 124,5; 124,1; 122,6; 119,5; 50,7. IR (KBr, (cm⁻¹)): 1685 (CON); MS m/z (rel.int. %): 209(M⁺)/100, 180/53, 152/10. Elemanalízis: C₁₄H₁₁NO (209,25), számított: C, 80,36; H, 5,30; N, 6,69. Mért: C, 80,17; H, 5,18; N, 6,44. R_f (10 % EtOAc/CHCl₃) 0,70. Fehér kristályos anyag. Olvadáspont: 162,5 °C. Izolált hozam: 177 mg (85 %).



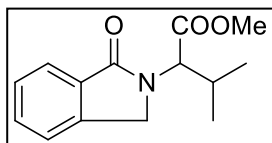
1-(*N*-metoxikarbonil-metil)-izoindolinon (2c): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,81 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,50 (t, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,39-7,44 (m, 2H, Ar-H); 4,48 (s, 2H, CH_2); 4,38 (s, 2H, CH_2); 3,71 (s, 3H, OCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 169,5; 168,8; 141,6; 131,8; 131,7; 128,0; 123,9; 122,8; 52,2; 50,5; 43,7. IR (KBr, (cm^{-1})): 1732 (COO), 1693 (CON); MS m/z (rel.int. %): 205(M^+)/41, 173/3, 146/100, 136/4, 118/16. Elemanalízis: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (205,21), számított: C, 64,38; H, 5,40; N, 6,83. Mért: C, 64,17; H, 5,18; N, 6,60. R_f (40 % EtOAc/ CHCl_3) 0,50 Fehér kristályos anyag. Olvadáspont: 114,5 °C. Izolált hozam: 182 mg (89 %).

1-(*N*-(1-(metoxikarbonil)-etil)-izoindolinon (2d): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



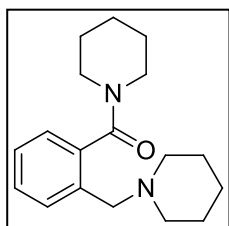
δ_{H} : 7,84 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,52 (t, 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,41-7,45 (m, 2H, Ar-H); 5,20 (q, 7,0 Hz, 1H, CHCH_3); 4,58 (d, 17,0 Hz, 1H, CH_aH_b); 4,41 (d, 17,0 Hz, 1H, CH_aH_b); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 1,59 (d, 7,0 Hz, 3H, CHCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 172,3; 168,6; 141,7; 132,2; 131,6; 128,0; 123,9; 122,9; 52,3; 49,1; 46,8; 15,8. IR (KBr, (cm^{-1})): 1743 (COO), 1690 (CON); MS m/z (rel.int. %): 219(M^+)/16, 160/100, 132/15. Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (219,24), számított: C, 65,74; H, 5,98; N, 6,39. Mért: C, 65,50; H, 5,78; N, 6,15. R_f (20 % EtOAc/ CHCl_3) 0,70. Sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 180 mg (82 %).

1-(*N*-(1-(metoxikarbonil)-2-metil-propil)-izoindolinon (2e): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,



CDCl_3) δ_{H} : 7,84 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,53 (t, 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,41-7,46 (m, 2H, Ar-H); 4,81 (d, 10,2 Hz, 1H, NCHCOO); 4,70 (d, 17,1 Hz, 1H, CH_aH_b); 4,40 (d, 17,1 Hz, 1H, CH_aH_b); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 2,27-2,42 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,04 (d, 6,6 Hz, 3H, CHCH_3); 0,92 (d, 6,6 Hz, 3H, CHCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 171,5; 168,9; 141,7; 131,8; 131,7; 128,0; 124,0; 122,8; 59,8; 51,9; 47,2; 29,0; 19,4; 19,1. IR (KBr, (cm^{-1})): 1730 (COO), 1683 (CON); MS m/z (rel.int. %): 247(M^+)/30, 204/36, 188/100, 134/29. Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247,29), számított: C, 68,00; H, 6,93; N, 5,66. Mért: C, 68,17; H, 6,67; N, 5,50. R_f (10 % EtOAc/ CHCl_3) 0,77. Sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 185 mg (75 %).

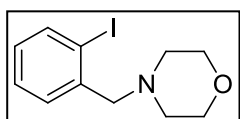
2-(1-metilpiperidin)-*N,N*-(pentán-1,5-diil)benzamid (4f): ¹H-NMR (400 MHz,



CDCl₃) δ_H: 7,40 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,15-7,28 (m, 2H, Ar-H); 7,12 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 3,93-4,00 (m, 1H, NCH_aH_b); 3,63-3,69 (m, 1H, NCH_aH_b); 3,35-3,42 (m, 1H, NCH_aH_b); 3,20 (brs, 2H, Ar-CH₂); 3,02-3,11 (m, 1H, NCH_aH_b); 2,35 (brs, 4H, N(CH₂)₂); 1,35-1,73 (m, 12H, 2x(CH₂)₃). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ_C: 170,0;

137,0; 136,5; 129,9; 128,3; 126,7; 125,8; 60,8; 54,7; 48,2; 42,4; 26,3; 26,0; 25,7; 24,6; 24,3. IR (KBr, (cm⁻¹)): 1635 (CON). MS m/z (rel.int. %): 286(M⁺)/3, 202/30, 188/11, 172/28, 84/100. Elemanalízis: C₁₈H₂₆N₂O (286,42), számított: C, 75,48; H, 9,15; N, 9,78. Mért: C, 75,23; H, 9,43; N, 9,55. R_f (6 % EtOH/CHCl₃) 0,63. Narancs viszkózus anyag. Izolált hozam: 255 mg (89 %).

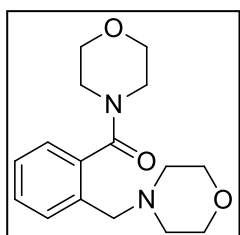
2-(*N*-metilmorfolin)-jód-benzol (3g): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,81 (d, 7,8 Hz,



1H, Ar-H); 7,40 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,31 (t, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 6,94 (t, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 3,67-3,73 (m, 4H, O(CH₂)₂); 3,50 (s, 2H, Ar-CH₂); 2,46-2,52 (m, 4H, N(CH₂)₂). ¹³C-NMR (100,6 MHz,

CDCl₃) δ_C: 138,7; 138,1; 128,9; 127,3; 126,5; 99,2; 65,6; 65,3; 52,0. IR (KBr, (cm⁻¹)): 1014 (C-I); MS m/z (rel.int. %): 303(M⁺)/86, 272/10, 217/100, 176/8, 146/62. Elemanalízis: C₁₁H₁₄NOI (303,14), számított: C, 43,58; H, 4,65; N, 4,62. Mért: C, 43,39; H, 4,77; N, 4,40. R_f (40 % EtOAc/CHCl₃) 0,73. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 167 mg (55 %).

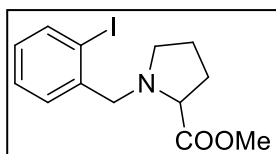
2-(*N*-morfolinmetil)-*N,N*-(3'-oxapentán-1,5-diil)benzamid (4g): ¹H-NMR (400 MHz,



CDCl₃) δ_H: 7,31 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,18-7,28 (m, 2H, Ar-H); 7,11 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 3,48-3,79 (m, 12H, NCH₂ + 2x O(CH₂)₂ + Ar-CH₂); 3,10-3,24 (m, 2H, NCH₂); 2,35 (m, 4H, N(CH₂)₂). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ_C: 168,8; 134,3; 128,9; 127,3; 127,0;

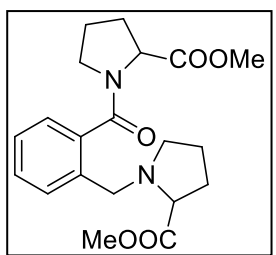
125,8; 124,9; 65,5; 65,3; 65,2; 59,1; 52,0; 46,0; 40,5. IR (KBr, (cm⁻¹)): 1635 (CON); MS m/z (rel.int. %): 290(M⁺)/5, 204/80, 203/90, 190/35, 174/70, 145/61, 119/82, 86/100. Elemanalízis: C₁₆H₂₂N₂O₃ (290,36), számított: C, 66,18; H, 7,64; N, 9,65. Mért: C, 66,01; H, 7,86; N, 9,44. R_f (6 % EtOH/CHCl₃) 0,55. Sötétbarna viszkózus anyag. Izolált hozam: 209 mg (72 %).

2-(2'-(metoxikarbonil)-pirrolidin-1-il-metil)-jód-benzol (3h): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,



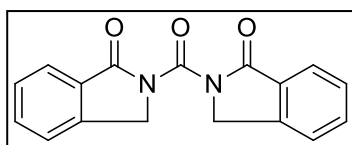
CDCl_3) δ_{H} : 7,80 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,47 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,31 (t, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 6,92 (t, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 3,92 (d, 13,9 Hz, 1H, Ar- CH_aH_b); 3,72 (d, 13,9 Hz, 1H, Ar- CH_aH_b); 3,63 (s, 3H, OCH_3); 3,40-3,46 (m, 1H, CHCOO); 3,01-3,08 (m, 1H, NCH_aH_b); 2,48-2,55 (m, 1H, NCH_aH_b); 1,75-2,20 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 173,0; 139,6; 137,8; 128,9; 127,2; 126,6; 98,5; 63,8; 60,8; 51,6; 50,2; 27,9; 21,9. IR (KBr, cm^{-1}): 1733 (COO), 1639 (CON). MS m/z (rel.int. %): 345(M^+)/2, 286/100, 217/59, 158/3, 90/12. Elemanalízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{I}$ (345,18), számított: C, 45,24; H, 4,67; N, 4,06. Mért: C, 45,03; H, 4,43; N, 3,86. R_f (20 % EtOAc/ CHCl_3) 0,76. Sötétbarna viszkózus anyag. Izolált hozam: 172 mg (50 %).

2-(2'-(metoxikarbonil)-pirrolidin-1-il-metil)-*N,N*-(1'-(metoxikarbonil)-bután-1,4-



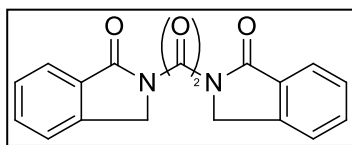
diil)-benzamid (4h): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,45 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,18-7,30 (m, 2H, Ar-H); 7,12 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,20-3,70 (m, 8H, Ar- CH_2 + 2 x CHCOO + 2 x NCH_2); 1,75-2,40 (m, 8H, 2x $(\text{CH}_2)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 174,2; 172,8; 169,6; 137,0; 132,1; 128,8; 128,5; 127,0; 126,1; 65,4; 58,5; 58,2; 55,5; 52,2; 49,1; 47,7; 29,6; 29,1; 24,9; 24,7. IR (KBr, cm^{-1}): 1743 (COO), 1636 (CON). MS m/z (rel.int. %): 374(M^+)/3, 315/80, 245/100, 215/27, 166/48. Elemanalízis: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ (374,44), számított: C, 64,16; H, 7,00; N, 7,48. Mért: C, 64,01; H, 7,23; N, 7,25. R_f (4 % EtOH/ CHCl_3) 0,40. Halvány sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 269 mg (72 %).

1,2-Bisz(1-oxo-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-metanon (6a): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)



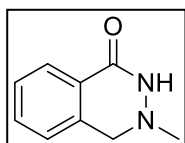
δ_{H} : 7,92 (d, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,65 (t, 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,48-7,55 (m, 2H, Ar-H); 5,02 (s, 2H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 171,0; 166,4; 141,4; 133,8; 130,9; 128,6; 125,4; 123,2; 49,0. IR (KBr, cm^{-1}): 1682 (NC(O)N). MS m/z (rel.int. %): 292(M^+)/60, 160/100, 132/36, 116/35, 104/36, 77/40. Elemanalízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (292,29), számított: C, 69,86; H, 4,14; N, 9,58. Mért: C, 69,70; H, 4,41; N, 9,25. R_f (10 % EtOAc/ CHCl_3) 0,61. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 18 mg (6 %).

1,2-Bisz(1-oxo-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-etán-1,2-dion (6b): MS m/z/ (rel.int. %):



320(M⁺)/10, 292/7, 207/3, 160/100, 116/27, 77/25.

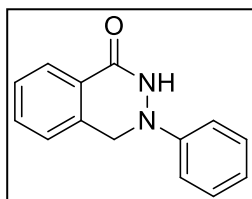
3-Metil-1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-on (6i): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,05



(1H, d, 7,5 Hz, Ar-H), 7,67 (1H, brs, NH), 7,53 (1H, t, 7,5 Hz, Ar-H), 7,42 (1H, t, 7,5 Hz, Ar-H), 7,20 (1H, d, 7,5 Hz, Ar-H); 4,21 (2H, s, CH₂), 2,61 (3H, s, CH₃). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ_C: 164,4;

135,2; 133,0; 127,9; 127,1; 126,9; 126,1; 55,8; 45,0. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3420 (v br, NH), 1670 (CON). MS m/z (rel.int. %): 162 (32, M⁺), 161 (100), 118 (20), 90 (46).
Elemanalízis: C₉H₁₀N₂O (162,19), számított: C, 66,65; H, 6,21; N, 17,27. Mért: C, 66,47; H, 6,43; N, 17,48. R_f (4 % EtOH/CHCl₃) 0,56. Drapp kristályos anyag. Olvadáspont: 111 °C. Izolált hozam: 130 mg (85 %).

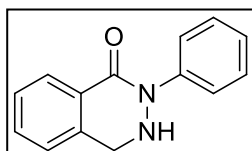
3-Fenil-1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-on (6j): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,03



(1H, d, 7,6 Hz, Ar-H), 7,60-7,40 (3H, m, Ar-H+NH), 7,30-7,10 (3H, m, Ar-H+Ph(*meta*)), 6,91 (1H, t, 7,6 Hz, Ph(*para*)), 6,72 (2H, d, 7,6 Hz, Ph(*orto*)), 4,62 (2H, s, CH₂). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ_C: 167,6; 146,4; 135,9; 132,0; 129,0; 128,2; 127,9; 124,1;

123,0; 116,6; 113,3; 51,1. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3254 (v br, NH), 1662 (CON). MS m/z (rel.int. %): 224 (100, M⁺), 223 (34), 132 (25), 118 (9), 93 (29). Elemanalízis: C₁₄H₁₂N₂O (224,26), számított: C, 74,98; H, 5,39; N, 12,49. Mért: C, 74,77; H, 5,53; N, 12,20. R_f (4 % EtOH/CHCl₃) 0,65. Narancs kristályos anyag. Olvadáspont: 152 °C. Izolált hozam: 116 mg (52 %).

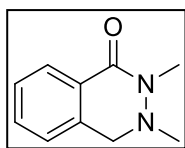
2-Fenil-1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-on (7j): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,91



(1H, d, 7,6 Hz, Ar-H), 7,62-7,40 (3H, m, Ar-H+NH), 7,08-7,25 (3H, m, Ar-H+Ph(*meta*)), 7,02 (2H, d, 7,6 Hz, Ph(*orto*)), 6,90 (1H, t, 7,6 Hz, Ph(*para*)), 4,86 (2H, s, CH₂). MS m/z (rel.int. %): 224

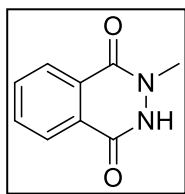
(77, M⁺), 223 (100), 118 (25), 90 (36).

2,3-Dimetil-1,2,3,4-tetrahydroftalazin-1-on (6l): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,04



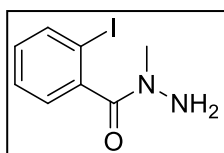
(1H, d, 7,5 Hz, Ar-H), 7,49 (1H, t, 7,5 Hz, Ar-H), 7,40 (1H, t, 7,5 Hz, Ar-H), 7,17 (1H, d, 7,5 Hz, Ar-H), 4,21 (2H, s, CH_2), 3,25 (3H, s, CH_3), 2,52 (3H, s, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 163,1; 134,6; 132,4; 127,8; 127,4; 127,2; 125,8; 55,1; 40,5; 33,5. IR (KBr, cm^{-1}): 1643 (CON). MS m/z (rel.int. %): 176 (100, M^+), 161 (29), 132 (13), 118 (79), 90 (60). Elemanalízis: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (176,22), számított C, 68,16; H, 6,86; N, 15,90. Mért: C, 68,07; H, 6,95; N, 15,66. R_f (50 % EtOAc/ CHCl_3) 0,62. Halvány sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 79 °C. Izolált hozam: 124 mg (70 %).

2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroftalazin-1,4-dion (9i): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



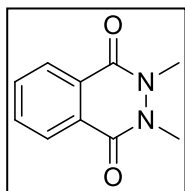
8,10-7,78 (4H, m, Ar-H), 7,67 (1H, brs, NH), 3,12 (3H, s, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 170,7; 169,2; 139,1; 135,1; 134,9; 128,4; 34,7. MS m/z (rel.int. %): 176 (19, M^+), 148 (90), 130 (100), 104 (45), 76 (48). R_f (50 % EtOAc/ CHCl_3) 0,56. Sárgás-barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 27 mg (15 %).

N-Metil-2-jód-benzhidrazid (10i): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,81 (1H, d, 7,8



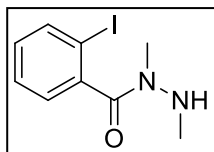
Hz, Ar-H), 7,39 (1H, t, 7,8 Hz, Ar-H), 7,21 (1H, d, 7,8 Hz, Ar-H), 7,05 (1H, t, 7,8 Hz, Ar-H), 2,82, 3,15 (3H, s, CH_3), 1,62 (2H, brs, NH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 170,7; 142,8; 139,1; 130,0; 128,4; 127,0; 92,4; 38,4; 34,7. MS m/z (rel.int. %): 276 (4, M^+) 275 (51), 274 (70), 231 (100), 203 (32). R_f (50 % EtOAc/ CHCl_3) 0,72. Sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 117 mg (40 %).

2,3-Dimetil-1,2,3,4-tetrahydroftalazin-1,4-dion (9l): MS m/z (rel.int. %): 190(M^+)/60,



162/21, 132/12, 104/100, 76/51.

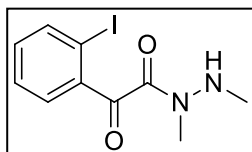
***N,N'*-Dimetil-2-jód-benzhidrazid (10l):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,82-7,75



(2H, m, Ar-H+NH), 7,40 (1H, t, 7,4 Hz, Ar-H), 7,23 (1H, d, 7,4 Hz, Ar-H), 7,07 (1H, d, 7,4 Hz, Ar-H), 3,01 (3H, s, CH_3), 2,77 (3H, s, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 168,1; 139,2; 133,3; 130,8;

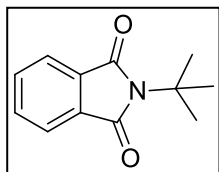
127,2; 123,6; 92,3; 36,1; 35,5. IR (KBr, cm^{-1}): 1652 (CON). MS m/z (rel.int. %): 290 (14, M^+), 261 (41), 231 (100), 203 (30). R_f (50 % EtOAc/ CHCl_3) 0,40. Barnás-sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 58 mg (21 %).

***N,N'*-Dimetil-2-jód-fenil-glioxil-hidrazid (10'l):** MS m/z (rel.int. %): 318 (12, M^+),



261 (19), 231 (100), 203 (32).

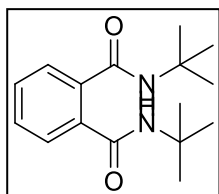
***N*-(*tert*-Butil)-ftálimid (12a):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,75 (2H, d, 3,5 Hz, Ar-



H), 7,65 (2H, d, 3,5 Hz, Ar-H), 1,68 (9H, s, $3 \times \text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 169,6; 133,6; 132,1; 122,5; 57,8; 29,1. IR (KBr, cm^{-1}): 1637 (CON). MS m/z (rel.int. %): 203 (22, M^+), 188 (100), 148 (66), 130 (73). Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (203,24), számított: C,

70,9 H, 6,45; N, 6,89. Mért: C, 70,87; H, 6,65; N, 6,68. R_f (50 % EtOAc/ CHCl_3) 0,85. Fehér tűkristályos anyag. Olvadáspont: 203 °C. Izolált hozam: 61 mg (30 %).

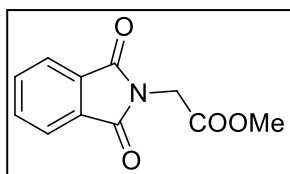
***N,N'*-Bisz-(*tert*-butil)-ftálamid (14a):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,54 (2H, d,



3,2 Hz, Ar-H), 7,42 (2H, d, 3,2 Hz, Ar-H), 6,63 (2H, brs, NH), 1,45 (9H, s, $3 \times \text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 168,6; 135,1; 129,7; 128,2; 51,9; 28,6. IR (KBr, cm^{-1}): 3291 (brs, NH), 1636 (CON). MS m/z (rel.int. %): 276 (5, M^+) 204 (18), 148 (100), 130

(19). Elemanalízis: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (276,38), számított: C, 69,53; H, 8,75; N, 10,14. Mért: C, 69,37; H, 8,92; N, 9,92. R_f (50 % EtOAc/ CHCl_3) 0,77. Sárga por. Olvadáspont: 224 °C. Izolált hozam: 140 mg (51 %).

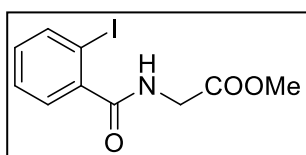
***N*-(Metoxikarbonil-metil)-ftálimid (12c):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,85 (2H,



d, 3,5 Hz, Ar-H), 7,74 (2H, d, 3,5 Hz, Ar-H), 4,42 (2H, s, NCH_2), 3,73 (3H, s, OCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 167,6; 167,4; 134,2; 131,9; 123,5; 52,6; 38,7. IR (KBr, cm^{-1}): 1732 (COO), 1644 (CON). MS m/z (rel.int. %): 219 (9, M^+),

160 (100), 133 (5), 104 (10). Elemanalízis: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4$ (219,20), számított: C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39. Mért: C, 60,07; H, 4,33; N, 6,17. R_f (50 % EtOAc/ CHCl_3) 0,83. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 96 °C. Izolált hozam: 68 mg (31 %).

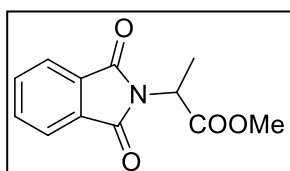
***N*-(Metoxikarbonil-metil)-2-jód-benzamid (13c):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



7,83 (1H, d, 8,2 Hz, Ar-H), 7,41-7,30 (2H, m, Ar-H), 7,08 (1H, t, 7,6 Hz, Ar-H), 6,48 (1H, brs, NH), 4,18 (1H, s, NCH_2), 3,73 (3H, s, OCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 169,9;

169,2; 141,2; 139,9; 131,3; 128,4; 128,1; 92,3; 52,4; 41,6. IR (KBr, cm^{-1}): 3254 (NH), 1732 (COO), 1646 (CON). MS m/z (rel.int. %): 319 (51, M^+), 260 (27), 231 (100), 203 (26), 104 (6). Elemanalízis: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{INO}_3$ (319,10), számított: C, 37,64; H, 3,16; N, 4,39. Mért: C, 37,57; H, 3,26; N, 4,18. R_f (50 % EtOAc/ CHCl_3) 0,72. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 104 °C. Izolált hozam: 153 mg (48 %).

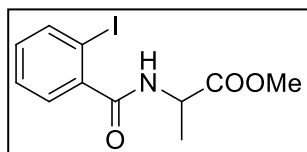
***N*-(1-(Metoxikarbonil)-etil)-ftálimid (12d):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,84 (2H,



d, 3,3 Hz, Ar-H), 7,73 (2H, d, 3,3 Hz, Ar-H), 4,97 (1H, q, 7,2 Hz, CHCH_3), 3,72 (3H, s, OCH_3), 1,68 (3H, d, 7,2 Hz, CHCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 170,1; 167,3; 134,1; 131,9; 123,5; 52,7; 47,4; 15,2. IR (KBr, cm^{-1}): 1747 (COO). MS m/z

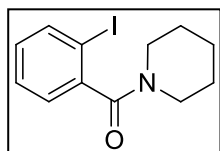
(rel.int. %): 233 (5, M^+), 174 (100), 147 (25), 130 (30), 104 (12). Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (233,22), számított: C, 61,80; H, 4,75; N, 6,01. Mért: C, 61,57; H, 4,83; N, 5,88. R_f (20 % EtOAc/ CHCl_3) 0,85. Halványsárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 75 mg (32 %).

***N*-(1-(Metoxikarbonil)-etil)-2-jód-benzamid (13d):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



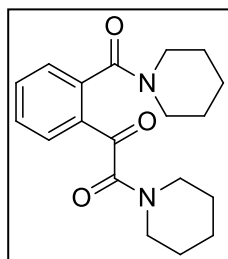
7,86 (1H, d, 8,1 Hz, Ar-H), 7,32-7,41 (2H, m, Ar-H), 7,09 (1H, d, 7,5 Hz, Ar-H), 6,43 (1H, brs, NH), 4,78 (1H, qi, 7,1 Hz, CHCH_3), 3,78 (3H, s, OCH_3), 1,55 (3H, d, 7,1 Hz, CHCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 173,1; 168,5; 141,4; 139,9; 131,3; 128,3; 128,1; 92,3; 52,6; 48,5; 18,4. IR (KBr, cm^{-1}): 3270 (NH), 1739 (COO), 1648 (CON). MS m/z (rel.int. %): 333 (19, M^+), 274 (73), 231 (100), 203 (23). Elemanalízis: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{INO}$ (301,13), számított: C, 43,88; H, 4,02; N, 4,65. Mért: C, 43,67; H, 4,25; N, 4,58. R_f (20 % EtOAc/ CHCl_3) 0,73. Halványsárga por. Olvadáspont: 127 °C. Izolált hozam: 133 mg (40 %).

***N,N*-(Pentán-1,5-diil)-2-jód-benzamid (15f):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



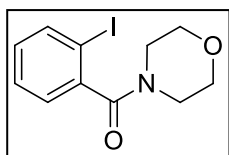
(1H, d, 7,5 Hz, Ar-H), 7,35 (1H, t, 7,5 Hz, Ar-H), 7,15 (1H, d, 7,5 Hz, Ar-H), 7,03 (1H, t, 7,5 Hz, Ar-H), 3,80-3,60 (2H, m, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 3,12-3,05 (2H, m, NCH_2), 1,72-1,40 (6H, m, $(\text{CH}_2)_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 169,1; 142,7; 139,1; 129,9; 128,2; 126,8; 92,4; 47,9; 42,4; 26,2; 25,3; 24,4. IR (KBr, cm^{-1}): 1636 (CON). MS m/z (rel.int. %): 315 (37, M^+) 314 (100), 231 (65), 188 (24). Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{INO}$ (315,15), számított: C, 45,73; H, 4,48; N, 4,44. Mért: C, 45,57; H, 4,60; N, 4,18. R_f (50 % EtOAc/ CHCl_3) 0,78. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 126 mg (40 %).

2-(*N,N*-Pentán-1,5-diilkarboxamid)-*N,N*-(pentán-1,5-diil)-fenilglioxilamid (16f):



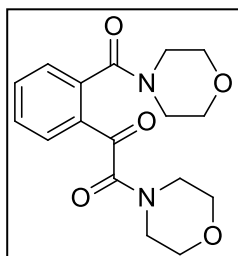
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,88 (1H, d, 7,7 Hz, Ar-H), 7,57 (1H, t, 7,7 Hz, Ar-H), 7,45 (1H, t, 7,7 Hz, Ar-H), 7,29 (1H, d, 7,7 Hz, Ar-H), 3,70 (2H, brs, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 3,61 (2H, brs, NCH_2), 3,33 (2H, t, 5,5 Hz, NCH_2), 3,19 (2H, t, 5,5 Hz, NCH_2), 1,70-1,42 (12H, m, 2x $(\text{CH}_2)_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 191,2; 168,8; 164,8; 138,6; 133,7; 131,9; 131,7; 128,9; 127,2; 48,1; 47,0; 42,5; 42,2; 25,9; 25,7; 25,3; 25,2; 24,5; 24,3. IR (KBr, cm^{-1}): 1768 (CO), 1642 (CON). MS m/z (rel.int. %): 328 (2, M^+), 245 (8), 216 (100), 160 (40). Elemanalízis: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (328,41), számított: C, 69,49; H, 7,37; N, 8,53. Mért: C, 69,17; H, 7,55; N, 8,27. R_f (50 % EtOAc/ CHCl_3) 0,56. Sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 98 mg (30 %).

***N,N*-(3-Oxa-pentán-1,5-diil)-2-jód-benzamid (15g):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



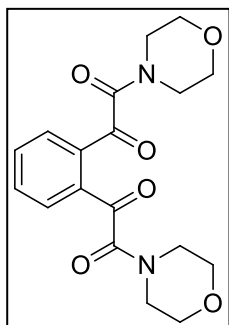
7,82 (1H, d, 8,1 Hz, Ar-H), 7,39 (1H, t, 7,4 Hz, Ar-H), 7,19 (1H, d, 7,4 Hz, Ar-H), 7,08 (1H, t, 7,4 Hz, Ar-H), 3,90-3,70 (5H, m, $\text{O}(\text{CH}_2)_2 + \text{NCH}$), 3,62-3,56 (1H, m, NCH), 3,26 (1H, brs, NCH), 3,18 (1H, brs, NCH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 169,3; 141,8; 139,2; 130,3; 128,4; 127,0; 92,4; 66,7; 66,6; 47,2; 41,9. IR (KBr, cm^{-1}): 1623 (CON). MS m/z (rel.int. %): 317 (40, M^+), 231 (100), 203 (28), 190 (9). Elemanalízis: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{INO}_2$ (317,43), számított: C, 41,66; H, 3,81; N, 4,42. Mért: C, 41,56; H, 3,93; N, 4,20. R_f (50 % EtOAc/ CHCl_3) 0,58. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 82-83°C. Izolált hozam: 95 mg (30 %).

2-(*N,N*-(3-Oxa-pentán-1,5-diilkarboxamido))-*N,N*-(3-oxapentán-1,5-diil)-fenil-



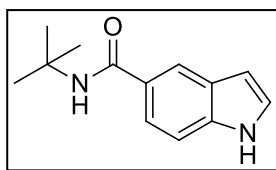
glioxilamid (16g): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,95 (1H, d, 7,7 Hz, Ar-H), 7,60 (1H, t, 7,7 Hz, Ar-H), 7,52 (1H, t, 7,7 Hz, Ar-H), 7,29 (1H, d, 7,7 Hz, Ar-H), 3,65-3,80 (12H, m, $\text{OCH}_2 + \text{NCH}_2$), 3,50 (2H, brs, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 3,32 (2H, brs, NCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 190,1; 169,1; 164,7; 137,4; 133,5; 132,4; 131,6; 129,6; 127,0; 66,6; 66,4; 47,8; 46,3; 42,2; 41,7. IR (KBr, cm^{-1}): 1679 (CO), 1635 (CON). MS m/z (rel.int. %): 332 (2, M^+), 247 (5), 218 (100), 174 (9). Elemanalízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (332,36), számított: C, 61,44; H, 6,07; N, 8,43. Mért: C, 61,55; H, 6,23; N, 8,19. R_f (6 % EtOH/ CHCl_3) 0,45. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 129 °C. Izolált hozam: 170mg (51 %).

2,2'-(1,2-Fenilén)-bisz-(1-morfolinoetán-1,2-dion) (17g): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,



CDCl_3) δ_{H} : 7,81 (2H, d, Ar-H), 7,68 (2H, d, Ar-H), 3,70 (8H, brs, OCH_2), 3,63 (8H, brs, NCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 191,7; 163,6; 135,8; 133,3; 131,3; 66,7; 66,5; 46,2; 42,1. IR (KBr, cm^{-1}): 1768 (CO), 1643 (CON). MS m/z (rel.int. %): 360 (3, M^+), 246 (60), 218 (41), 147 (14), 114 (100). Elemanalízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (360,77), számított: C, 59,99; H, 5,59; N, 7,77. Mért: C, 59,87; H, 5,73; N, 7,58. R_f (6 % EtOH/ CHCl_3) 0,70. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 216 mg (60 %).

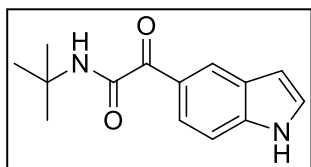
5-(*N*-*tert*-Butil-karboxamido)-indol (19a): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 9,11 (1H,



brs, indol-NH), 8,04 (1H, s, Ar-H), 7,6 (1H, d, 8,5 Hz, Ar-H), 7,38 (1H, d, 8,5 Hz, Ar-H), 7,26 (1H, s, indol-H), 6,59 (1H, s, indol-H), 6,1 (1H, brs, NH), 1,52 (9H, s, 3xCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$

(125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 168,5; 137,5; 132,1; 127,5; 125,8; 120,7; 119,6; 111,1; 103,1; 51,5; 29,0. IR (KBr, cm^{-1}): 3357 (indol-NH and NH), 1638 (CON). MS m/z (rel.int. %): 216 (20, M^+), 201 (2), 160 (20), 144 (100), 116 (34), 89 (14), 63 (4). Elemanalízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, számított: C, 72,19; H, 7,46; N, 12,95. Mért: C, 72,01; H, 7,30; N, 12,75. R_f (5 % EtOAc/ CHCl_3) 0,28. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 25 mg (11 %).

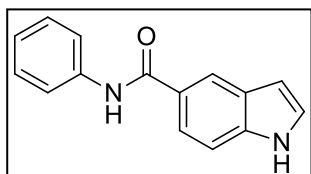
5-(*N*-*tert*-Butil-glioxilamido)-indol (20a): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,90 (1H,



s, Ar-H), 8,73 (1H, brs, indol-NH), 8,12 (1H, dd, 8,7 Hz, 1,5 Hz, Ar-H), 7,40 (1H, d, 8,68 Hz, Ar-H), 7,24 (1H, dd, 3,02 Hz, 2,35 Hz, indol-H), 7,01 (1H, brs, NH), 6,67 (1H, d, 1,97

Hz, indol-H), 1,51 (9H, s, 3xCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 188,3; 162,5; 139,1; 127,4; 127,1; 125,8; 125,7; 124,6; 111,2; 104,9; 51,6; 28,5. IR (KBr, cm^{-1}): 3357 (indol-NH), 3212 (NH), 1661 (CO), 1647 (CON). MS m/z (rel.int. %): 244 (7, M^+), 144 (100), 116 (35), 89 (13), 57 (8). Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$, számított: C, 68,83; H, 6,60; N, 11,47. Mért: C, 68,96; H, 6,40; N, 11,25. R_f (5 % EtOAc/ CHCl_3) 0,60. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 175 °C. Izolált hozam: 113 mg (46 %).

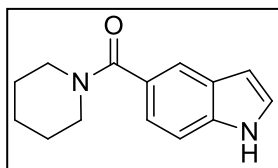
5-(*N*-Fenil-karboxamido)-indol (19b): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,55 (1H, brs,



indol-NH), 8,23 (1H, s, Ar-H), 7,93 (1H, s, NH), 7,77 (1H, dd, 8,51 Hz, 1,65 Hz, Ar-H), 7,70 (2H, d, 7,67 Hz, Ph (*orto*)), 7,48 (1H, d, 8,5 Hz, Ar-H), 7,45 (2H, t, 8,2 Hz, Ph (*meta*)), 7,32 (1H, t, 3,0 Hz, indol-H), 7,16 (1H, t, 7,4 Hz, Ph (*para*)),

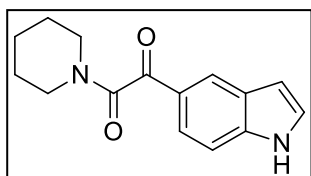
6,68 (1H, s, indol-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 166,8; 138,4; 137,7; 129,1; 127,7; 126,9; 125,8; 124,2; 121,2; 120,3; 120,1; 111,3; 103,7. IR (KBr, cm^{-1}): 3418 (indol-NH), 3178 (NH), 1643 (CON). MS m/z (rel.int. %): 236 (26, M^+), 144 (100), 116 (40), 89 (17), 63 (7). Elemanalízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, számított: C, 76,25; H, 5,12; N, 11,86. Mért: C, 76,16; H, 5,30; N, 11,75. R_f (20 % EtOAc/ CHCl_3) 0,53. Barna kristályos anyag. Olvadáspont: 180 °C. Izolált hozam: 111 mg (47 %).

5-(*N,N*-Pentán-1,5-diil-karboxamido)-indol (19f): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



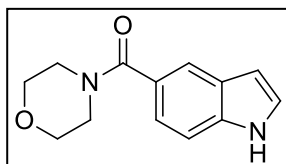
9,41 (1H, brs, indol-NH), 7,67 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, d, 8,3 Hz, Ar-H), 7,23 (1H, s, indol-H), 7,11 (1H, d, 8,2 Hz, Ar-H), 6,52 (1H, s, indol-H), 3,58-3,56 (2H, m, N-CH₂), 3,38-3,29 (2H, m, N-CH₂), 1,67-1,59 (2H, m, CH₂), 1,59-1,53 (4H, m, 2x CH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 172,09; 136,52; 128,59; 127,3; 125,66; 120,92; 119,81; 111,19; 102,61; 47,19; 41,74; 26,39; 25,28; 24,37. IR (KBr, cm^{-1}): 3487 (indol-NH), 1653 (CON). MS m/z (rel.int. %): 228 (68, M⁺), 144 (100), 116 (47), 89 (18), 63 (5). Elemanalízis: C₁₄H₁₆N₂O, számított: C, 73,66; H, 7,06; N, 12,27. Mért: C, 73,50; H, 7,23; N, 12,01. R_f (30 % EtOAc/CHCl₃) 0,37. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 35 mg (15 %).

5-(*N,N*-Pentán-1,5-diil-glioxilamido)-indol (20f): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



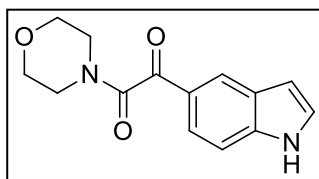
9,03 (1H, brs, indol-NH), 8,25 (1H, s, Ar-H), 7,80 (1H, d, 8,6 Hz, Ar-H), 7,40 (1H, d, 8,6 Hz, Ar-H), 7,28 (1H, t, 3 Hz, indol-H), 6,65 (1H, s, indol-H), 3,77-3,75 (2H, m, N-CH₂), 3,35-3,33 (2H, m, N-CH₂), 1,73-1,71 (4H, m, 2x CH₂), 1,56-1,55 (2H, m, CH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 192,5; 166,6; 139,5; 127,7; 126,4; 125,7; 125,1; 122,6; 111,8; 104,5; 47,2; 42,1; 26,2; 25,5; 24,4. IR (KBr, cm^{-1}): 3172 (indol-NH), 1656 (CO), 1625 (CON). MS m/z (rel.int. %): 256 (4, M⁺), 144 (100), 116 (35), 89 (14), 69 (7). Elemanalízis: C₁₅H₁₆N₂O₂, számított: C, 70,29; H, 6,29; N, 10,93. Mért: C, 70,16; H, 6,41; N, 10,70. R_f (30 % EtOAc/CHCl₃) 0,52. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 198 °C. Izolált hozam: 170 mg (66 %).

5-(*N,N*-Pentán-3-oxa-1,5-diil-karboxamido)-indol (19g): MS m/z (rel.int. %): 230



(22, M⁺), 144 (100), 116 (43), 89 (17), 56 (5).

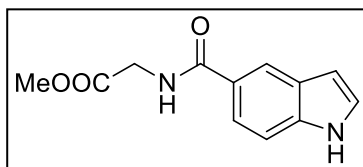
5-(*N,N*-Pentán-3-oxa-1,5-diil-glioxilamido)-indol (20g): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)



δ_{H} : 8,81 (1H, brs, indol-NH), 8,28 (1H, s, Ar-H), 7,84 (1H, dd, 8,61 Hz, 1,38 Hz, Ar-H), 7,45 (1H, d, 8,58 Hz, Ar-H), 7,31 (1H, t, 2,6 Hz, indol-H), 6,69 (1H, s, indol-H), 3,85 (4H, s, 2x O-CH₂), 3,67 (2H, t, N-CH₂), 3,43 (2H, t, N-CH₂). ¹³C-

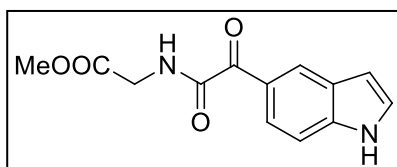
NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_{C} : 191,6; 166,6; 139,5; 127,7; 126,4; 125,6; 125,3; 122,8; 111,8; 104,7; 66,8; 66,7; 46,4; 41,6. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3260 (indol-NH), 1664 (CO), 1631 (CON). MS m/z (rel int.): 258 (3, M⁺), 144 (100), 116 (40), 89 (15), 63 (5).
Elemanalízis: C₁₄H₁₄N₂O₃, számított: C, 65,11; H, 5,46; N, 10,85. Mért: C, 65,19; H, 5,30; N, 10,71. R_f (40 % EtOAc/CHCl₃) 0,40. Bézsz kristályos anyag. Olvadáspont: 187 °C. Izolált hozam: 129 mg (50 %).

5-(*N*-(1'-Metoxikarbonil-metil)-karboxamido)-indol (19c): (Minor komponensként



azonosítva) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} : 8,85 (1H, s, Ar-H), 8,65 (1H, brs, indol-NH), 8,36 (1H, d, 8,8 Hz, Ar-H), 8,31 (1H, d, 8,7 Hz, Ar-H), 7,37 (1H, brs NH), 7,29 (1H, s, indol-H), 6,70 (1H, s, indol-H), 4,23 (2H, d, 5,6 Hz, N-CH₂), 3,84 (3H, s, O-CH₃). MS m/z (rel.int. %): 232 (42, M⁺), 200 (3), 144 (100), 116 (28), 89 (19), 63 (7).

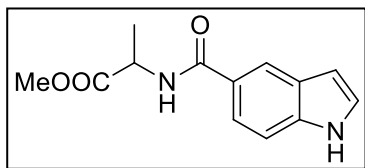
5-(*N*-(1'-Metoxikarbonil-metil)-glioxilamido)-indol (20c): ¹H-NMR (500 MHz,



CDCl₃) δ_{H} : 8,91 (1H, s, Ar-H), 8,58 (1H, brs, indol-NH), 8,15 (1H, d, 8,7 Hz, Ar-H), 7,62 (1H, brs NH), 7,43 (1H, d, 8,7 Hz, Ar-H), 7,28 (1H, s, indol-H), 6,70

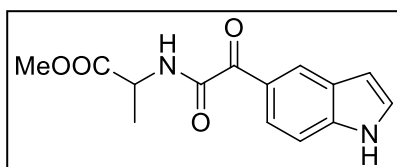
(1H, s, indol-H), 4,23 (2H, d, 5,6 Hz, N-CH₂), 3,83 (3H, s, O-CH₃). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_{C} : 186,4; 169,5; 163,1; 139,3; 127,5; 127,3; 125,8; 125,5; 124,5; 111,3; 105,1; 52,5; 41,1. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3376 (indol-NH), 3337 (NH), 1739 (COO), 1670 (CO), 1652 (CON). MS m/z (rel.int. %): 260 (10, M⁺), 144 (100), 116 (49), 89 (19), 63 (5). Elemanalízis: C₁₃H₁₂N₂O₄, számított: C, 60,00; H, 4,65; N, 10,76. Mért: C, 60,17; H, 4,70; N, 10,55. R_f (40 % EtOAc/CHCl₃) 0,57. Barna kristályos anyag. Olvadáspont: 117 °C. Izolált hozam: 196 mg (74 %).

5-(*N*-(1'-Metoxikarbonil-etil)-karboxamido)-indol (19d): MS *m/z* (rel.int. %): 246



(12, M^+), 187 (7), 144 (100), 116 (33), 89 (12), 63 (4).

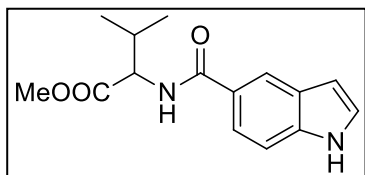
5-(*N*-(1'-Metoxikarbonil-etil)-glioxilamido)-indol (20d): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,



CDCl_3) δ_{H} : 8,89 (1H, s, Ar-H), 8,73 (1H, brs, indol-NH), 8,12 (1H, dd, 8,70 Hz, 1,5 Hz, Ar-H), 7,63 (1H, d, 7,02 Hz, NH), 7,41 (1H, d, 8,7 Hz, Ar-H), 7,26 (1H, t, 3,0 Hz, indol-H), 6,67 (1H, s, indol-H), 4,73 (1H, qi,

7,26 Hz, CHCH_3) 3,81 (3H, s, O- CH_3), 1,56 (3H, d, 7,2 Hz, CHCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 186,7; 17,6; 162,6; 139,3; 127,5; 127,2; 125,9; 125,5; 124,5; 111,3; 104,9; 52,6; 48,2; 18,1. IR (KBr, cm^{-1}): 3363 (indol-NH), 3289 (NH), 1733 (COO), 1664 (CO), 1646 (CON). MS *m/z* (rel.int. %): 274 (7, M^+), 144 (100), 116 (37), 89 (14), 63 (4). Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, számított: C, 61,31; H, 5,14; N, 10,21. Mért: C, 61,20; H, 5,41; N, 10,01. R_f (30 % EtOAc, 70 % CHCl_3) 0,60. Barna kristályos anyag. Olvadáspont: 135°C . Izolált hozam: 126 mg (46 %).

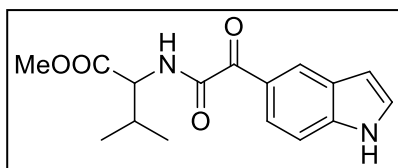
5-(*N*-(1'-Metoxikarbonil-2'-metil-propil)-karboxamido)-indol (19e): $^1\text{H-NMR}$ (500



MHz, CDCl_3) δ_{H} : 9,52 (1H, brs, indol-NH), 8,15 (1H, s, Ar-H), 7,65 (1H, dd, 8,53 Hz, 1,5 Hz, Ar-H), 7,38 (1H, d, 8,52 Hz, Ar-H), 7,25 (1H, t, 2,8 Hz, indol-H), 6,81 (1H, d, 8,65 Hz, NH), 6,59 (1H, s, indol-H), 4,84 (1H, dd, 8,56

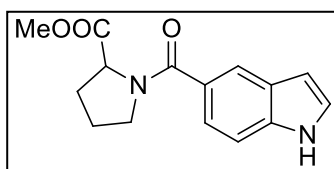
Hz, 5,17 Hz, N-CH) 3,77 (3H, s, O- CH_3), 2,27-2,34 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,04 (3H, d, 6,87 Hz, CHCH_3), 1,03 (3H, d, 6,9 Hz, CHCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 173,9; 168,9; 137,9; 127,5; 126,1; 125,5; 120,8; 120,2; 111,3; 103,1; 57,6; 52,1; 31,6; 19,1; 18,1. IR (KBr, cm^{-1}): 3341 (indol-NH), 3217 (NH), 1737 (COO), 1634 (CON). MS *m/z* (rel.int. %): 274 (9, M^+), 215 (3), 160 (28), 144 (100), 116 (37), 89 (12), 63 (3). Elemanalízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, számított: C, 65,68; H, 6,61; N, 10,21. Mért: C, 65,77; H, 6,40; N, 10,05. R_f (20 % EtOAc, 80 % CHCl_3) 0,47. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 70 mg (25 %).

5-(N-(1'-Metoxikarbonil-2'-metil-propil)-glioxilamido)-indol (20e): ¹H-NMR (500



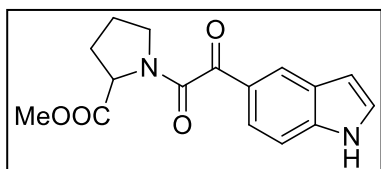
MHz, CDCl₃) δ_H: 10,04 (1H, brs, indol-NH), 8,88 (1H, s, Ar-H), 8,11 (1H, dd, 8,69 Hz, 1,53 Hz, Ar-H), 7,61 (1H, d, 9,3 Hz, NH), 7,39 (1H, d, 8,7 Hz, Ar-H), 7,24 (1H, t, 2,86 Hz, indol-H), 6,65 (1H, s, indol-H), 4,67 (1H, dd, 9,02 Hz, 5,08 Hz, N-CH), 3,80 (3H, s, O-CH₃), 2,37-2,27 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1,05 (3H, d, 6,86 Hz, CHCH₃), 1,01 (3H, d, 6,88 Hz, CHCH₃). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 186,8; 171,6; 163,0; 139,4; 127,5; 127,1; 126,0; 125,5; 124,4; 111,4; 104,9; 57,4; 52,3; 31,4; 19,1; 17,7. IR(KBr, (cm⁻¹)): 3332 (indol-NH and NH), 1742 (COO), 1652 (CO), 1636 (CON). MS m/z (rel.int. %): 302 (9, M⁺), 144 (100), 116 (30), 89 (9), 63 (2). Elemanalízis: C₁₆H₁₈N₂O₄, számított: C, 63,56; H, 6,00; N, 9,27. Mért: C, 63,78; H, 5,80; N, 9,05. R_f (20 % EtOAc, 80 % CHCl₃) 0,68. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 74 mg (24 %).

5-(N-(2'-Metoxikarbonil-bután-1,4-diil)-karboxamido)-indol (19h): MS m/z (rel.int.



%) : 272 (16, M⁺), 213 (12), 144 (100), 116 (30), 89 (11), 63 (3).

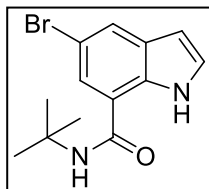
5-(N-(2'-Metoxikarbonil-bután-1,4-diil)-glioxilamido)-indol (20h): ¹H-NMR (500



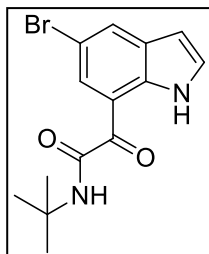
MHz, CDCl₃) δ_H: 9,78/9,71 (minor/major) (1H, brs, indol-NH), 8,40/8,36 (major/minor) (1H, s, Ar-H), 7,86/7,84 (1H, d, 8,5 Hz, Ar-H), 7,38/7,36 (1H, d, 8,6 Hz, Ar-H), 7,20/7,15 (major/minor) (1H, m, indol-H), 6,61/6,58 (major/minor) (1H, s, indol-H), 4,71/4,54 (major/minor) (1H dd, 8,73 Hz, 4,24 Hz, N-CH), 3,82/3,75 (major/minor) (3H, s, O-CH₃), 3,73-3,69/3,63-3,50 (major/minor) (2H, m, N-CH₂), 2,35/1,86 (minor/major) (4H, m, 2xCH₂). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 191,7/190,9 (major/minor); 172,1; 166,8/165,9 (major/minor); 139,8/139,6 (major/minor); 127,8/127,5 (major/minor); 126,7/126,5 (major/minor); 126,0/125,7 (minor/major); 125,1/124,9 (minor/major); 123,2/122,27 (minor/major); 112,1/111,6 (major/minor); 104,3/102,6 (major/minor); 59,5/58,4 (minor/major); 52,5/52,4 (major/minor); 47,3/46,4 (major/minor); 31,2/29,5 (minor/major); 24,9/22,4 (major/minor). IR (KBr, (cm⁻¹)): 3292 (indol-NH), 1744 (COO), 1661 (CO), 1636 (CON). MS m/z (rel.int. %): 300 (3, M⁺), 144 (100), 128 (11), 116 (31), 89 (11), 63 (3).

Elemanalízis: C₁₆H₁₆N₂O₄, számított: C, 63,99; H, 5,37; N, 9,33. Mért: C, 64,17; H, 5,40; N, 9,11. R_f (20 % EtOAc, 80 % CHCl₃) 0,34. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 112 mg (36 %).

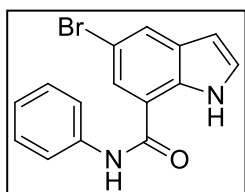
5-Bróm-7-(*N*-*tert*-butil-karboxamido)-indol (22a): MS m/z (rel.int. %): 294/296 (55, M⁺), 279/281 (5), 238/240 (59), 222/234 (100), 194/196 (19), 115 (53), 88 (9), 57 (12).



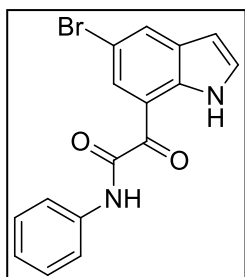
5-Bróm-7-(*N*-*tert*-butil-glioxilamido)-indol (23a): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H: 10,45 (1H, brs, indol-NH), 8,95 (1H, d, 1,60 Hz, Ar-H), 8,06 (1H, d, 1,60 Hz, Ar-H), 7,34 (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 7,06 (1H, brs, NH), 6,58 (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 1,51 (9H, s, 3xCH₃). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 187,5; 161,3; 134,7; 131,3; 131,2; 131,0; 126,7; 117,6; 112,0; 102,6; 51,8; 28,4. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3313 (NH), 1661 (CO), 1649 (CON). MS m/z (rel.int. %): 322/324 (34, M⁺), 222/224 (100), 194/196 (25), 115 (48), 88 (5), 57 (43). Elemanalízis: C₁₄H₁₅N₂O₂Br, számított: C, 52,03; H, 4,68; N, 8,67. Mért: C, 52,17; H, 4,80; N, 8,55. R_f (2 % EtOAc, 98 % CHCl₃) 0,90. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 120°C. Izolált hozam: 170 mg (53 %).



5-Bróm-7-(*N*-fenil-karboxamido)-indol (22b): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H: 10,28 (1H, brs, indol-NH), 7,98 (2H, brs, 1 Hz, NH, Ar-H), 7,67 (2H, dd, 8,39 Hz, 0,87 Hz, Ph (*orto*)), 7,64 (1H, d, 2 Hz, Ar-H), 7,43 (2H, t, 7,95 Hz, Ph (*meta*)), 7,36 (1H, t, 2,7 Hz, indol-H), 7,23 (1H, t, 7,43 Hz, Ph (*para*)), 6,57 (1H, dd, 3,07 Hz, 2,31 Hz, indol-H). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 164,8; 137,3; 134,2; 131,3; 129,2; 127,5; 127,1; 125,0; 121,6; 120,7; 117,5; 111,5; 101,8. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3409 (indol-NH), 3342 (NH), 1653 (CON). MS m/z (rel.int. %): 314/316 (64, M⁺), 222/224 (100), 194/196 (30), 115 (69), 92 (9), 88 (7), 77 (3), 65 (9), 51 (3). Elemanalízis: C₁₅H₁₁N₂OBr, számított: C, 57,16; H, 3,52; N, 8,19. Mért: C, 57,30; H, 3,40; N, 8,03. R_f (10 % EtOAc, 90 % CHCl₃) 0,90. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 187°C. Izolált hozam: 214 mg (68 %).

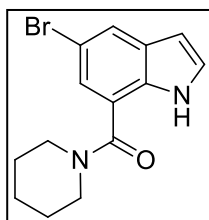


5-Bróm-7-(*N*-fenil-glioxilamido)-indol (23b): MS m/z (rel.int. %): 342/344 (36, M⁺),



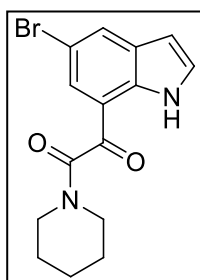
222/224 (100), 194/196 (26), 115 (60), 77 (12), 63 (7), 51 (3).

5-Bróm-7-(*N,N*-pentán-1,5-diil-karboxamido)-indol (22f): MS m/z (rel.int. %):



306/308 (100, M⁺), 222/224 (79), 194/194 (40), 115 (88), 88 (12), 84 (51), 63 (5), 56 (5).

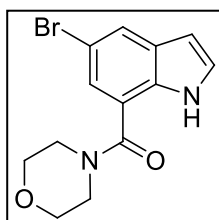
5-Bróm-7-(*N,N*-pentán-1,5-diil-glioxilamido)-indol (23f): ¹H-NMR (400 MHz,



CDCl₃) δ_H: 10,37 (1H, brs, indol-NH), 8,07 (1H, d, 1,25 Hz, Ar-H), 7,76 (1H, d, 1,55 Hz, Ar-H), 7,39 (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 6,66 (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 3,76 (2H, brs, N-CH₂), 3,35-3,27 (2H, m, N-CH₂), 1,77-1,72 (4H, m, 2xCH₂), 1,58 (2H, brs, CH₂). ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ_C: 192,8; 164,5; 133,5; 131,4; 131,0; 128,9; 127,4; 117,7; 111,9; 102,4; 47,3; 42,4; 26,2; 25,5; 24,4. IR

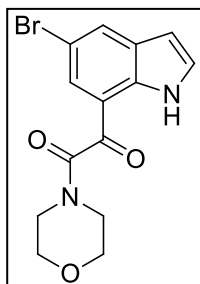
(KBr, cm⁻¹): 1653 (CO), 1629 (CON). MS m/z (rel.int. %): 334/336 (35, M⁺), 222/224 (56), 194/ 196 (19), 115 (50), 112 (100), 88 (7), 84 (13), 69 (43), 56 (9). Elemanalízis: C₁₅H₁₅N₂O₂Br, számított: C, 53,75; H, 4,51; N, 8,36. Mért: C, 53,66; H, 4,40; N, 8,07. R_f (5 % EtOAc, 95 % CHCl₃) 0,50. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 183°C. Izolált hozam: 167 mg (54 %).

5-Bróm-7-(*N,N*-pentán-3-oxa-1,5-diilkarboxamido)indol (22g): MS m/z (rel. int.%):



308/310 (75, M⁺), 293/295 (5), 264/266 (11), 222/224 (100), 194/196 (38), 115 (80), 88 (11), 86 (20), 63 (5), 56 (13).

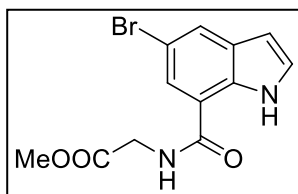
5-Bróm-7-(*N,N*-pentán-3-oxa-1,5-diil-glioxilamido)-indol (23g): $^1\text{H-NMR}$ (500



MHz, CDCl_3) δ_{H} : 10,29 (1H, brs, indol-NH), 8,09 (1H, d, 1,23 Hz, Ar-H), 7,70 (1H, d, 1,55 Hz, Ar-H), 7,39 (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 6,61 (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 3,85 (4H, brs, 2xO-CH₂), 3,74-3,68 (2H, m, N-CH₂), 3,48-3,42 (2H, m, N-CH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 191,8; 164,5; 133,5; 131,5; 131,4; 129,0; 127,5; 117,5; 111,9; 102,6; 66,7; 66,6; 46,4; 41,8. IR (KBr, cm^{-1}):

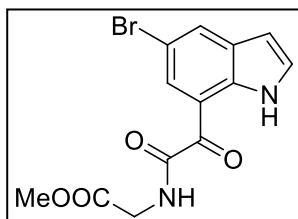
1669 (CO), 1636 (CON). MS m/z (rel.int. %): 336/338 (30, M^+), 222/224 (100), 194/196 (23), 115 (50), 88 (7), 70 (25), 63 (4), 56(4). Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$, számított: C, 49,87; H, 3,89; N, 8,31. Mért: C, 50,02; H, 3,70; N, 8,05. R_f (10 % EtOAc, 95 % CHCl_3) 0,50. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 134 °C. Izolált hozam: 222 mg (66 %).

5-Bróm-7-(*N*-(1'-metoxikarbonil-metil)-karboxamido)-indol (22c): MS m/z



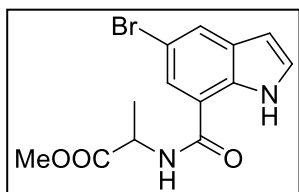
(rel.int.%): 310/312 (89, M^+), 222/224 (100), 194/196 (34), 143 (17), 115 (96), 88 (18), 56 (9).

5-Bróm-7-(*N*-(1'-metoxikarbonil-metil)-glioxilamido)-indol (23c): $^1\text{H-NMR}$ (500



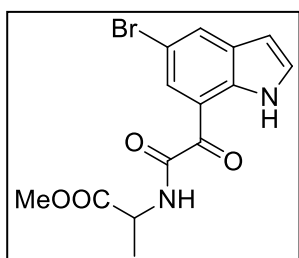
MHz, CDCl_3) δ_{H} : 10,41 (1H, brs, indol-NH), 8,96 (1H, d, 1,69 Hz, Ar-H), 8,10 (1H, d, 1,51 Hz, Ar-H), 7,66 (1H, brs NH), 7,37 (1H, t, 2,76 Hz, indol-H), 6,61 (1H, t, 2,91 Hz, indol-H), 4,24 (2H, d, 5,54 Hz, N-CH₂), 3,85 (3H, s, O-CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 185,8; 169,4; 161,8; 134,7; 131,7; 131,3; 131,0; 126,8; 117,3; 112,1; 102,7; 52,6; 41,1. IR (KBr cm^{-1}): 3408 (indol-NH), 3293 (NH), 1746 (COO), 1663 (CO), 1637 (CON). MS m/z (rel.int.%): 338/340 (26, M^+), 222/224 (100), 194/196 (34), 143 (7), 115 (76), 88 (26), 56 (12). Elemanalízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$, számított: C, 46,04; H, 3,27; N, 8,36. Mért: C, 46,19; H, 3,40; N, 8,22. R_f (10 % EtOAc, 90 % CHCl_3) 0,52. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 166 °C. Izolált hozam: 152 mg (45 %).

5-Bróm-7-(*N*-(1'-metoxikarbonil-etil)-karboxamido)-indol (22d): (Minor



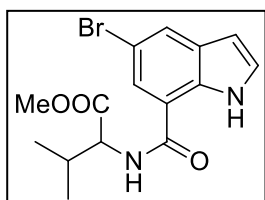
komponensként azonosítva) $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 10,24 (1H, brs, indol-NH), 7,89 (1H, d, 0,97 Hz, Ar-H), 7,55 (1H, d, 1,43 Hz, Ar-H), 7,31 (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 6,95 (1H, d, 6,75 Hz, NH), 6,49 (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 4,84 (1H, qi, 7,14 Hz, CHCH_3), 3,84 (3H, s, O- CH_3), 1,57 (3H, d, 7,20 Hz, CHCH_3). MS m/z (rel.int. %): 324/326 (41, M^+), 265/267 (12), 249/251 (6), 222/224 (100), 194/196 (24), 115 (49), 102 (2), 88 (6), 63 (2).

5-Bróm-7-(*N*-(1'-metoxikarbonil-etil)-glioxilamido)-indol (23d): $^1\text{H-NMR}$ (500



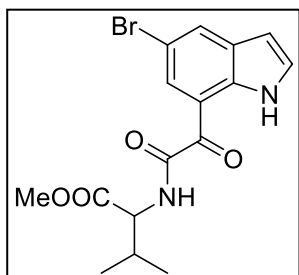
MHz, CDCl_3) δ_{H} : 10,41 (1H, brs, indol-NH), 8,89 (1H, d, 1,62 Hz, Ar-H), 8,05 (1H, d, 1,35 Hz, Ar-H), 7,75 (1H, d, 7,25 Hz, NH), 7,35 (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 6,57 (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 4,74 (1H, qi, 7,27 Hz, CHCH_3) 3,84 (3H, s, O- CH_3), 1,57 (3H, d, 7,20 Hz, CHCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 186,1, 172,6, 161,4, 134,6, 131,6, 131,1, 131,0, 126,9, 117,3, 112,0, 102,7, 52,8, 48,2, 18,1. IR (KBr, cm^{-1}): 3276 (NH), 1747 (COO), 1664 (CO), 1636 (CON). MS m/z (rel.int. %): 352/354 (31, M^+), 293/265 (4), 222/224 (100), 194/196 (36), 115 (55), 102 (28), 88 (8), 70 (8), 63 (6). Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$, számított: C, 47,61; H, 3,71; N, 7,93. Mért: C, 47,55; H, 3,80; N, 7,70. R_f (5 % EtOAc, 95 % CHCl_3) 0,71. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 148 °C. Izolált hozam: 134 mg (38 %).

5-Bróm-7-(*N*-(1'-metoxikarbonil-2'-metil-propil)-karboxamido)-indol (22e): MS



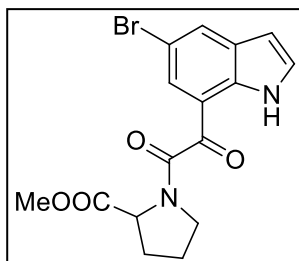
m/z (rel.int.%): 352/354 (28, M^+), 293/295 (13), 249/251 (13), 238/240 (25), 222/224 (100), 194/196 (29), 143 (7), 115 (61), 88 (6), 59 (4).

5-Bróm-7-(*N*-(1'-metoxikarbonil-2'-metil-propil)-glioxilamido)-indol (23e): ¹H-



NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H: 10,45 (1H, brs, indol-NH), 8,92 (1H, d, 1,6 Hz, Ar-H), 8,08 (1H, d, 1,4 Hz, Ar-H), 7,70 (1H, d, 8,84 Hz, NH), 7,37 (1H, t, 2,8 Hz, Ar-H), 6,59 (1H, dd, 3,1 Hz, 2,2 Hz, indol-H), 4,68 (1H, dd, 9,1 Hz, 4,9 Hz, N-CH), 3,83 (3H, s, O-CH₃), 2,41-2,28 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1,06 (3H, d, 6,86 Hz, CHCH₃), 1,05 (3H, d, 6,89 Hz, CHCH₃). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 186,2; 171,6; 161,7; 134,6; 131,6; 131,2; 126,9; 121,8; 117,4; 112,0; 102,7; 57,3; 52,4; 31,5; 19,1; 17,8. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3393 (indol-NH), 3298 (NH), 1741 (COO), 1667 (CO), 1640 (CON). MS m/z (rel.int.%): 380/382 (34, M⁺), 321/323 (6), 222/224 (100), 194/ 196 (34), 115 (67), 98 (15), 88 (9), 59 (9). Elemanalízis: C₁₆H₁₇N₂O₄Br, számított: C, 50,41; H, 4,49; N, 7,35. Mért: C, 50,19; H, 4,40; N, 7,15. R_f (5 % EtOAc, 95 % CHCl₃) 0,81. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 115 °C. Izolált hozam: 176 mg (46 %).

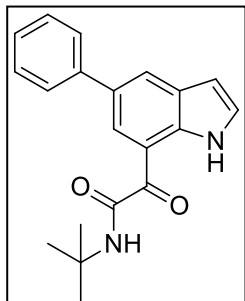
5-Bróm-7-(*N*-(2'-metoxikarbonil-bután-1,4-diil)-glioxilamido)-indol (23h): ¹H-



NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H: 10,32/10,25 (major/minor) (1H, brs, indol-NH), 8,08 (major/minor) (1H, d, 1,35 Hz, Ar-H), 8,05/8,03 (minor/major) (1H, d, 1,20 Hz, Ar-H), 7,39/7,35 (major/minor) (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 7,26/7,21 (major/minor) (1H, t, 7,70 Hz, Ar-H), 6,60/6,58 (major/minor) (1H, dd, 3,00 Hz, 2,34 Hz, indol-H), 4,74/4,70 (major/minor) (1H, dd, 8,85 Hz, 4,31 Hz, N-CH), 3,90/3,49 (major/minor) (3H, s, O-CH₃), 3,82-3,76/3,64-3,54 (minor/major) (2H, m, N-CH₂), 2,39-1,96 (major/minor) (4H, m, 2x CH₂). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 191,5/190,7 (major/minor); 171,9/171,7 (minor/major); 164,6/163,8 (major/minor); 134,0/133,7 (minor/major); 131,4/131,2 (major/minor); 131,1/129,9 (major/minor); 130,1/129,6 (minor/major); 127,4/ 127,1 (major/minor); 117,4/117,3 (minor/major); 112,1/111,8 (major/ minor); 102,4; 59,6/58,5 (minor/major); 52,4/52,1 (major/minor); 47,3/46,6 (major/minor); 31,1/29,2 (minor/major); 24,7/22,3 (major/ minor). IR (KBr, (cm⁻¹)): 1757 (COO), 1742 (CO), 1636 (CON). MS m/z (rel.int. %): 378/380 (23, M⁺), 222/224 (58), 194/196 (20), 156, (3); 128 (100), 115 (43), 88 (5), 59 (5). Elemanalízis: C₁₆H₁₅N₂O₄Br, számított: C, 50,61; H, 3,99; N, 7,39. Mért: C, 50,70;

H, 4,12; N, 7,12. R_f (5 % EtOAc, 95 % CHCl_3) 0,34. Sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 250 mg (66 %).

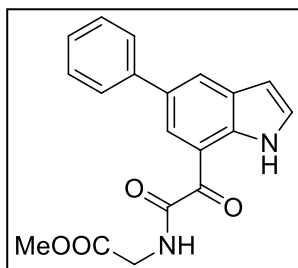
5-Fenil-7-(*N*-terc-butil-glioxilamido)-indol (25a): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



10,45 (1 H, brs, indol-NH), 9,11 (1 H, d, 1,59 Hz, Ar-H), 8,20 (1 H, d, 1,29 Hz, Ar-H), 7,72 (2 H, d, 7,1 Hz, 2xPh-H), 7,49 (2H, t, 7,72 Hz, 2xPh-H), 7,38 (1 H, dd, 4,98 Hz, 2,23 Hz, indol-H), 7,36 (1H, s, Ph-H), 7,08 (1 H, brs, NH), 6,70 (1H, dd, 3,05 Hz, 2,33 Hz, indol-H), 1,52 (9 H, s, 3x CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} :

188,6, 161,9, 141,3, 135,4, 133,0, 131,2, 129,9, 128,8, 127,6, 127,4, 126,8, 126,1, 116,9, 103,4, 51,7, 28,5. IR (KBr, cm^{-1}): 3377 (indol-NH), 3310 (NH), 1662 (CO), 1652 (CON). MS m/z (rel.int.%): 320 (37, M^+), 220 (100), 191 (29), 165 (21), 57 (16). R_f (1 % EtOAc, 99 % CHCl_3) 0,85. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 114 °C. Izolált hozam: 30 mg (24 %).

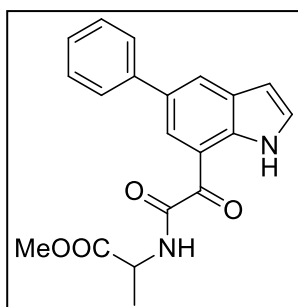
5-Fenil-7-(*N*-(1'-metoxikarbonil-metil)-glioxilamido)-indol (25c): $^1\text{H-NMR}$ (500



MHz, CDCl_3) δ_{H} : 10,39 (1H, brs, indol-NH), 9,11 (1H, d, 1,30 Hz, Ar-H), 8,22 (1H, s, Ar-H), 7,78-7,64 (1 H, NH, 2H, 2xPh-H), 7,66 (1 H, brs, NH), 7,48 (1H, t, 7,65 Hz, indol-H), 6,70 (1 H, t, 2,4 Hz, indol-H), 4,25 (2H, d, 5,56 Hz, N- CH_2), 3,84 (3 H, s, O- CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 186,7; 169,5;

162,5; 141,1; 135,4; 133,1; 19,9; 128,8; 128,7; 128,0; 127,4; 126,9; 126,5; 116,7; 103,6; 52,6; 41,1. IR (KBr, cm^{-1}): 3406 (indol-NH), 3301 (NH), 1766 (COO), 1666 (CO), 1637 (CON). MS m/z (rel.int.%): 338/340 (26, M^+), 222/224 (100), 194/196 (34), 143 (7), 115 (76), 88 (26), 56 (12). R_f (10 % EtOAc, 90 % CHCl_3) 0,51. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 112 °C. Izolált hozam: 11 mg (9 %).

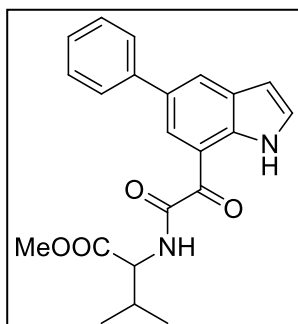
5-Fenil-7-(N-(1'-metoxikarbonil-etil)-glioxilamido)-indol (25d): ¹H-NMR (500 MHz,



CDCl₃) δ_H: 10,41 (1 H, brs, indol-NH), 9,11 (1 H, s, Ar-H), 8,22 (1 H, s, Ar-H), 7,78-7,64 (1 H, NH, 2 H, 2xPh-H), 7,48 (2H, t, 7,59 Hz, 2xPh-H), 7,39 (1 H, dd, 2,77 Hz, 2,57 Hz, indol-H), 7,36 (1H, d, 7,28 Hz, Ph-H), 6,70 (1 H, t, 2,65 Hz, indol-H), 4,76 (1 H, qi, 7,31 Hz, CHCH₃), 3,83 (3 H, s, O-CH₃), 1,59 (3 H, d, 7,22 Hz, CHCH₃). ¹³C-NMR (125,7 MHz,

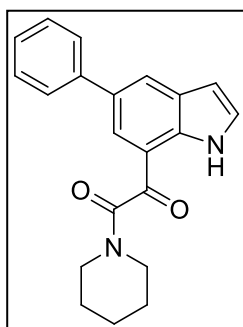
CDCl₃) δ_C: 186,9; 172,6; 161,9; 141,2; 135,4; 133,1; 129,9; 128,8; 128,7; 127,4; 126,8; 126,2; 116,7; 103,5; 52,7; 48,2; 18,2. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3409 (indol-NH), 3283 (NH), 1745 (COO), 1659 (CO), 1634 (CON). MS m/z (rel.int.%): 350 (36, M⁺), 220 (100), 191 (29), 165 (18), 102 (5), 59 (5). R_f (10 % EtOAc, 90 % CHCl₃) 0,75. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 149 °C. Izolált hozam: 30 mg (24 %).

5-Fenil-7-(N-(1'-metoxikarbonil-2'-metil-propil)-karboxamido)-indol (25e): MS



m/z (rel. int.%): 350 (56, M⁺), 220 (100), 191 (32), 165 (20). R_f (5 % EtOAc, 95 % CHCl₃) 0,80. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 128 °C. Izolált hozam: 70 mg (56 %).

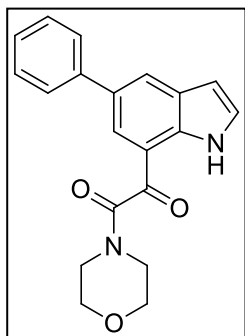
5-Fenil-7-(N,N-pentán-1,5-diil-glioxilamido)-indol (25f): ¹H-NMR (500 MHz,



CDCl₃) δ_H: 10,35 (1 H, brs, indol-NH), 8,19 (1 H, d, 1,09 Hz, Ar-H), 7,90 (1 H, s, Ar-H), 7,65 (2 H, d, 7,2 Hz, 2xPh-H), 7,49 (2H, dd, 10,5 Hz, 4,8 Hz, 2xPh-H), 7,43 (1 H, t, 2,76 Hz, indol-H), 7,39 (1H, t, 7,39 Hz, Ph-H), 6,71 (1 H, t, 2,36 Hz, indol-H), 3,78 (2 H, brs, N-CH₂), 3,37 (2 H, t, 5,5 Hz, N-CH₂), 1,74-1,73 (4 H, m, 2x CH₂), 1,57 (2 H, brs, CH₂). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C:

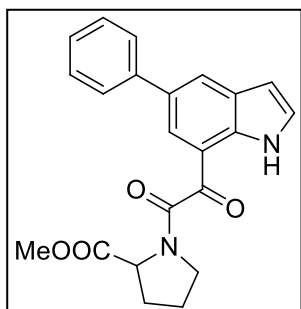
193,9; 165,2; 141,1, 134,3; 133,3; 130,3; 128,9; 127,4; 127,0; 126,8; 126,4; 116,8; 103,2; 47,3; 42,3; 26,3; 25,6; 24,4. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3332 (indol-NH), 1653 (CO), 1627 (CON). MS m/z (rel.int. %): 332 (39, M⁺), 220 (100), 191 (29), 165 (22), 112 (11), 69 (13). R_f (10 % EtOAc, 90 % CHCl₃) 0,67. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 204 °C. Izolált hozam: 90 mg (72 %).

5-Fenil-7-(*N,N*-pentán-3-oxa-1,5-diil-glioxilamido)-indol (25g): ¹H-NMR (500 MHz,



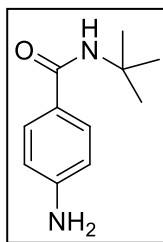
CDCl₃) δ_H : 10,3 (1H, brs, indol-NH), 8,2 (1H, d, 1,07 Hz, Ar-H), 7,91 (1H, d, 1,50 Hz, Ar-H), 7,64 (2H, d, 7,14 Hz, 2xPh-H), 7,49 (2H, dd, 10,52 Hz, 4,84 Hz, 2xPh-H), 7,43 (1 H, t, 2,5 Hz, indol-H), 7,39 (1H, t, 7,39 Hz, Ph-H), 6,61 (1 H, dd, 3,11 Hz, 2,27 Hz, indol-H), 3,85 (4 H, brs, 2x O-CH₂), 3,69-3,67 (2 H, m, N-CH₂), 3,47-3,45 (2 H, m, N-CH₂). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C : 192,9, 165,2; 141,0; 134,3; 133,5; 130,4; 128,9; 127,8; 127,5; 127,1; 126,9; 126,5; 116,7; 103,3; 66,8; 66,7; 46,5; 41,7. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3337 (indol-NH), 1656 (CO), 1640 (CON). MS *m/z* (rel.int. %): 334 (39, M⁺), 220 (100), 191 (22), 165 (19), 70 (7). R_f (10 % EtOAc, 95 % CHCl₃) 0,47. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 201 °C. Izolált hozam: 42 mg (51 %).

5-Fenil-7-(*N*-(2'-metoxikarbonil-bután-1,4-diil)-glioxilamido)-indol (25h): ¹H-NMR



(500 MHz, CDCl₃) δ_H : 10,30/10,25 (major/minor) (1 H, brs, indol-NH), 8,23/8,21-8,18 (major/minor) (2H, overlap 2 Ar-H), 7,75/7,69 (major/minor) (2H, dd, 8,4 Hz, 1,22 Hz, 2xPh-H), 7,48 (major+minor) (2H, t, 7,54 Hz, 2xPh-H), 7,42/7,39 (major/minor) (1 H, t, 2,59 Hz, Ph-H), 7,37/7,35 (major/minor) (1 H, s, indol-H), 6,72/6,69 (major/minor) (1 H, dd, 3,13 Hz, 2,23 Hz, indol-H), 4,76/4,72 (major/minor) (1 H dd, 8,82 Hz, 4,22 Hz, N-CH), 4,16-4,12/3,66-3,60 (minor/major) (2 H, m, N-CH₂), 3,82/3,42 (major/minor) (3 H, s, O-CH₃), 2,18-1,96 (minor/major) (4 H, m, 2x CH₂). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C : 192,7/191,9 (major/minor); 172,0/171,8 (minor/major); 165,2/164,4 (major/minor); 141,2/140,9 (minor/major); 134,7/134,4 (minor/major); 133,3/133,0 (major/minor); 130,2/130,1 (major/minor); 128,8; 127,7; 127,5/127,4 (minor/major); 127,2; 127,0/126,9 (major/minor); 126,7/126,5 (major/minor); 116,6/116,5 (minor/major); 103,2; 59,6/58,4 (minor/major); 52,6/52,3 (major/minor); 47,3/46,5 (major/minor); 31,1/29,2 (minor/major); 24,7/22,3 (major/minor). IR (KBr, (cm⁻¹)): 3417 (indol-NH), 1742 (COO), 1667 (CO), 1634 (CON). MS *m/z* (rel.int.%): 376 (58, M⁺), 220 (100), 191 (22), 165 (12), 128 (22), 73 (3). R_f (5 % EtOAc, 95 % CHCl₃) 0,47. Sárga viszkózus anyaga. Izolált hozam: 43 mg (43 %).

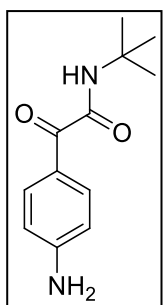
4-Amino-*N*-*tert*-butil-benzamid (27b): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,29 (2H, d, J



9,0 Hz, Ar), 7,95 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 5,99 (1H, brs, NH), 1,51 (9H, s, 3x CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 164,8; 149,4; 141,5; 127,9; 123,7; 52,3; 28,7. IR (KBr, cm^{-1}): 3310 (NH), 1638 (CON). MS m/z (rel.int.%): 192 (16, M^+), 136 (21), 120 (100), 92 (14), 65 (14).

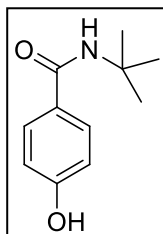
Elemanalízis: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, számított: C, 68,72; H, 8,39; N, 14,57. Mért: C, 68,50; H, 8,30; N, 14,33. R_f (20 % EtOAc/ CHCl_3) 0,77. Sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 42 mg (22 %).

2-(4-Aminofenil)-*N*-*tert*-butil-2-oxoacetamid (28b): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



8,28 (2H, d, J 9,0 Hz, Ar), 7,00 (1H, brs, NH), 6,47 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 1,46 (9H, s, 3x CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 185,7; 162,4; 152,3; 134,2; 123,6; 113,6; 51,4; 28,4. IR (KBr, cm^{-1}): 3433 (NH₂), 3342 (NH), 1651 (CO), 1634 (CON). MS m/z (rel.int.%): 220 (5, M^+), 120 (100), 92 (15), 65 (12). Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$, számított: C, 65,43; H, 7,32; N, 12,72. Mért: C, 65,31; H, 7,50; N, 12,56. R_f (20 % EtOAc/ CHCl_3) 0,56. Sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 66 mg (30 %).

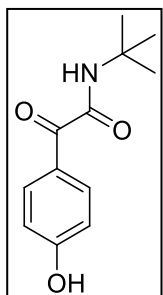
4-Hidroxi-*N*-*tert*-butil-benzamid (27c): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,61 (2H, d,



J 8,3 Hz, Ar), 6,86 (2H, d, J 8,3 Hz, Ar), 5,93 (1H, brs, NH), 1,49 (9H, s, 3x CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 167,3; 159,1; 128,5; 127,5; 115,3; 51,7; 28,9. IR (KBr, cm^{-1}): 3338 (NH), 1629 (CON). MS m/z (rel.int.%): 193 (16, M^+), 178 (12), 137 (14), 121 (100), 93 (10), 65 (12), 58 (20). Elemanalízis: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, számított: C, 68,37; H, 7,82; N, 7,25.

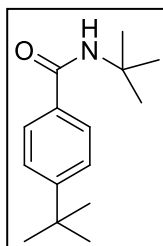
Mért: C, 68,37; H, 7,90; N, 7,06. R_f (5 % EtOAc/ 5 % hexán/ CHCl_3) 0.35. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 163-165°C. Izolált hozam: 75 mg (39 %).

***N*-*tert*-Butil-2-(4-hidroxifenil)-2-oxoacetamid (28c):** MS m/z (rel.int.%): 221 (3, M^+),



121 (100), 93 (8), 65 (8), 57 (15).

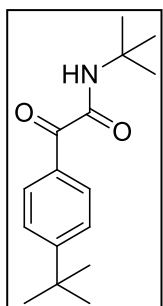
4-*tert*-Butil-*N*-*tert*-butil-benzamid (27d): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,68 (2H,



d, J 8,2 Hz, Ar), 7,45 (2H, d, J 8,2 Hz, Ar), 5,95 (1H, brs, NH), 1,50 (9H, s, 3xCH₃), 1,35 (9H, s, 3xCH₃). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 166,8; 154,5; 133,1; 126,5; 125,4; 51,4; 34,8; 31,2; 28,9. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3341 (NH), 1634 (CON). MS m/z (rel.int.%): 233 (21, M⁺), 218 (15), 178 (7), 161 (100), 146 (5), 118 (8), 91 (10), 57 (5). Elemanalízis:

C₁₅H₂₃NO, számított: C, 77,21; H, 9,93; N, 6,00. Mért: C, 77,08; H, 10,09; N, 5,76. R_f (5 % EtOAc/CHCl₃) 0,86. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 156-158°C. Izolált hozam: 91 mg (39 %).

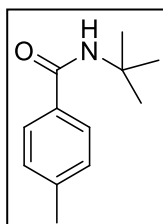
***N*-*tert*-Butil-2-(4-*tert*-butil-fenil)-2-oxoacetamid (28d):** ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)



δ_H: 8,25 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 7,5 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 6,93 (1H, brs, NH), 1,45 (9H, s, 3xCH₃), 1,38 (9H, s, 3xCH₃). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 188,24; 161,4; 158,1; 131,2; 130,8; 125,4; 51,6; 35,3; 31,0; 28,4. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3291 (NH), 1686 (CO), 1657 (CON). MS m/z (rel.int.%): 261 (3, M⁺), 161 (100), 118 (7), 91 (5), 57 (14). Elemanalízis:

C₁₆H₂₃NO₂, számított: C, 73,53; H, 8,87; N, 5,36. Mért: C, 73,29; H, 8,91; N, 5,16. R_f (1 % EtOAc/9 % hexán/CHCl₃) 0,67. Fehér kristályos anyag. Olvadáspont: 79-81°C. Izolált hozam: 89 mg (34 %).

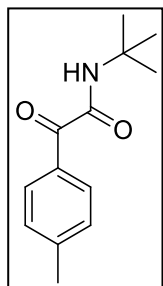
4-Metil-*N*-*tert*-butil-benzamid (27e): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,62 (2H, d, J



7,9 Hz, Ar), 7,23 (2H, d, J 7,9 Hz, Ar), 5,95 (1H, brs, NH), 2,40 (3H, s, CH₃), 1,50 (9H, s, 3xCH₃). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 166,8; 141,3; 133,1; 129,1; 126,6; 51,5; 28,9; 21,3. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3356 (NH), 1636 (CON). MS m/z (rel.int.%): 191 (16, M⁺), 176 (11), 136 (7), 119 (100), 91 (24), 65 (10); Elemanalízis: C₁₂H₁₇NO, számított: C, 75,35; H,

8,96; N, 7,32. Mért: C, 75,48; H, 8,74; N, 7,16. R_f (5 % EtOAc/CHCl₃) 0,81. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 120-122°C. Izolált hozam: 175 mg (90 %).

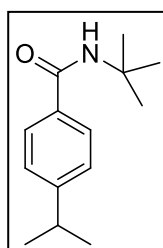
***N*-terc-Butil-2-oxo-2-*p*-tolilacetamid (28e):** ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,25 (2H,



d, J 7,5 Hz, Ar), 7,27 (2H, d, J 7,5 Hz, Ar), 6,95 (1H, brs, NH), 2,43 (3H, s, CH₃), 1,45 (9H, s, 3xCH₃). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 188,0; 161,4; 145,3; 131,4; 131,0; 129,1; 51,5; 28,4; 21,8. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3292 (NH), 1682 (CO), 1649 (CON). MS m/z (rel.int.%): 219 (5, M⁺), 119 (100), 91 (24), 57 (19). Elemanalízis: C₁₃H₁₇NO₂, számított: C, 71,21; H, 7,81; N, 6,39. Mért: C, 71,08; H, 7,70; N, 6,16. R_f (5 % EtOAc/CHCl₃)

0,92. Sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 79 mg (36 %).

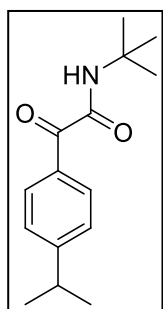
4-Izopropil-*N*-terc-butyl-benzamid (27f): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,68 (2H, d,



J 8,1 Hz, Ar), 7,29 (2H, d, J 8,1 Hz, Ar), 5,94 (1H, brs, NH), 2,95 (1H, hept, J 6,9 Hz, CH), 1,49 (9H, s, 3xCH₃), 1,28 (6H, d, J 6,9 Hz, 2xCH₃). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 166,9; 152,3; 133,5; 126,8; 126,5; 51,5; 34,0; 28,9; 23,8. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3342 (NH), 1634 (CON). MS m/z (rel.int.%): 219 (20, M⁺), 204 (10), 164 (8), 147 (100), 119 (5), 105

(6), 91 (8), 57(13). Elemanalízis: C₁₄H₂₁NO, számított: C, 76,67; H, 9,65; N, 6,39. Mért: C, 76,58; H, 9,80; N, 6,20. R_f (1 % EtOAc/ 9 % hexán/CHCl₃) 0,67. Fehér kristályos anyag. Olvadáspont: 149-151°C. Izolált hozam: 79 mg (36 %).

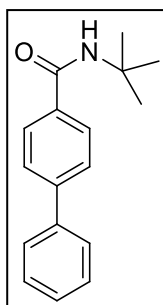
***N*-terc-Butil-2-(4-izopropil-fenil)-2-oxoacetamid (28f):** ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)



δ_H: 8,27 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 7,33 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 6,95 (1H, brs, NH), 2,99 (1H, hept, J 8,5 Hz, CH), 1,47 (9H, s, 3xCH₃), 1,28 (6H, d, J 6,9 Hz, 2xCH₃). ¹³C-NMR (125,7 MHz, CDCl₃) δ_C: 188,2; 161,4; 155,9; 131,5; 131,2; 126,6; 51,6; 34,4; 28,4; 23,6. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3341 (NH) 1680 (CO), 1654 (CON). MS m/z (rel.int.%): 247 (4, M⁺), 147 (100), 119

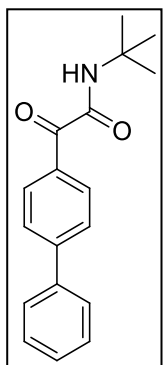
(3), 91 (9), 57 (14). Elemanalízis: C₁₅H₂₁NO₂, számított: C, 72,84; H, 8,56; N, 5,66. Mért: C, 72,70; H, 8,60; N, 5,44. R_f (1 % EtOAc/ 9 % hexán/CHCl₃) 0,87. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 64-65°C. Izolált hozam: 89 mg (36 %).

4-Fenil-*N*-*tert*-butil-benzamid (27g): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,81(2H, d, 8,0



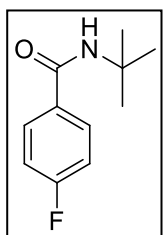
Hz, Ar), 7,65 (2H, d, J 8,0 Hz, Ar), 7,62 (2H, d, J 7,5 Hz, Ar), 7,48 (2H, t, J 7,5 Hz, Ar), 7,40 (1H, t, J 7,5 Hz, Ar), 6,03 (1H, brs, NH), 1,52 (9H, s, 3x CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 166,6; 143,9; 140,1; 134,6; 128,9; 127,9; 127,2; 127,2; 127,1; 51,6; 28,9. IR (KBr, (cm^{-1})): 3306 (NH), 1634 (CON). MS m/z (rel.int.%): 253 (19, M^+), 199 (33), 181 (100), 152 (38), 76 (3). Elemanalízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$, számított: C, 80,60; H, 7,56; N, 5,53. Mért: C, 80,48; H, 7,80; N, 5,30. R_f (1 % EtOAc/ 9 % hexán/ CHCl_3) 0,60. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 151-152°C. Izolált hozam: 91 mg (36 %).

2-(Bifenil-4-il)-*N*-*tert*-butil-2-oxoacetamid (28g): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



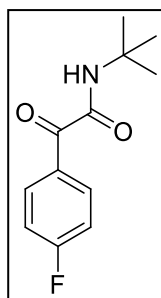
8,43 (2H, d, J 7,0 Hz, Ar), 7,71 (2H, d, J 7,0 Hz, Ar), 7,66 (2H, d, J 7,0 Hz, Ar), 7,50 (2H, t, J 7,5 Hz, Ar), 7,43 (1H, t, J 8,0 Hz, Ar), 6,99 (1H, brs, NH), 1,49 (9H, s, 3x CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 188,0; 131,2; 146,8; 139,8; 132,1; 131,9; 128,9; 128,4; 127,4; 127,0; 51,6; 28,4. IR (KBr, (cm^{-1})): 3396 (NH), 1671 (CO), 1635 (CON). MS m/z (rel.int.%): 281 (3, M^+), 181 (100), 152 (28), 57 (13). Elemanalízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, számított: C, 76,84; H, 6,81; N, 4,98. Mért: C, 76,88; H, 6,65; N, 4,76. R_f (1 % EtOAc/ 9 % hexán/ CHCl_3) 0,78. Fehér kristályos anyag. Olvadáspont: 140-142°C. Izolált hozam: 67 mg (24 %).

4-Fluor-*N*-*tert*-butil-benzamid (27h): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,74 (2H, dd, J



5,3 Hz, ^4J (^{19}F , ^1H) 4,4 Hz, Ar), 7,10 (2H, t, J 8,5 Hz, ^3J (^{19}F , ^1H) 8,5 Hz, Ar), 5,90 (1H, brs, NH), 1,50 (9H, s, 3x CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 165,8; 164,4 (^1J (^{19}F , ^{13}C) 248,7 Hz); 132,0 (^4J (^{19}F , ^{13}C) 2,5 Hz); 129,0 (^3J (^{19}F , ^{13}C) 8,7 Hz); 115,4 (^2J (^{19}F , ^{13}C) 22,5 Hz); 51,7; 28,8. IR (KBr, (cm^{-1})): 3314 (NH), 1634 (CON). MS m/z (rel.int.%): 195 (10, M^+), 180 (17), 140 (12), 123 (100), 95 (27), 75 (8). Elemanalízis: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FNO}$, számított: C, 67,67; H, 7,23; N, 7,17. Mért: C, 67,58; H, 7,48; N, 7,07. R_f (20 % EtOAc/ CHCl_3) 0,80. Fehér kristályos anyag. Olvadáspont: 133-135°C. Izolált hozam: 58 mg (30 %).

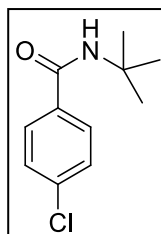
***N-tert*-Butil-2-(4-fluor-fenil)-2-oxoacetamid (28h):** $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



8,43 (2H, dd, 5,4 Hz, $^4\text{J}(^{19}\text{F}, ^1\text{H})$ 1,7 Hz, Ar), 7,15 (2H, t, J 8,5 Hz, $^3\text{J}(^{19}\text{F}, ^1\text{H})$ 8,5 Hz, Ar), 6,99 (1H, brs, NH), 1,47 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 186,7; 166,5 ($^1\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 256,3 Hz); 160,9; 134,2 ($^2\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 9,5 Hz); 129,8 ($^4\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 3,8 Hz), 115,6 ($^3\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 21,3 Hz), 51,7, 28,3. IR (KBr, (cm^{-1})): 3397 (NH), 1669 (CO), 1599 (CON). MS m/z (rel.int.%): 223 (5, M^+), 123 (100), 95 (28), 75 (10), 57

(56). Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$, számított: C, 64,56; H, 6,32; N, 6,27. Mért: C, 64,49; H, 6,20; N, 6,01. R_f (20 % EtOAc/ CHCl_3) 0,88. Sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 72 mg (33 %).

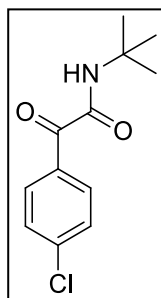
4-Klór-*N-tert*-butil-benzamid (27i): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,67 (2H, d, J



8,2 Hz, Ar), 7,40 (2H, d, J 8,2 Hz, Ar), 5,95 (1H, brs, NH), 1,50 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 165,8; 137,2; 134,3; 128,7; 128,1; 51,8; 28,8. IR (KBr, (cm^{-1})): 3324 (NH), 1635 (CON). MS m/z (rel.int.%): 211 (12, M^+), 196 (18), 156 (14), 139 (100), 111 (23), 75 (12), 50 (3). Elemanalízis: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}$, számított: C, 62,41; H, 6,67; N, 6,62.

Mért: C, 62,28; H, 6,80; N, 6,36. R_f (5 % EtOAc/ CHCl_3) 0,71. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 130-132 °C. Izolált hozam: 63 mg (30 %).

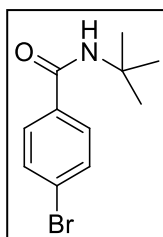
***N-tert*-Butil-2-(4-klór-fenil)-2-oxoacetamid (28i):** $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



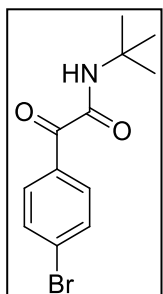
8,30 (2H, d, J 6,4 Hz, Ar), 7,45 (2H, d, J 6,8 Hz, Ar), 6,95 (1H, brs, NH), 1,45 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 187,1; 160,7; 140,9; 132,7; 131,7; 128,7; 51,7; 28,3. IR (KBr, (cm^{-1})): 3306 (NH), 1685 (CO), 1648 (CON). MS m/z (rel.int.%): 239 (5, M^+), 139 (100), 111 (25), 100 (9), 75 (16), 57 (71). Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$, számított: C, 60,13; H, 5,89; N, 5,84. Mért: C, 60,02; H, 5,76; N, 5,59. R_f (5 % EtOAc/ CHCl_3)

0,85. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 62-63°C. Izolált hozam: 72 mg (30 %).

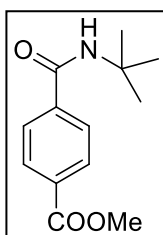
4-Bróm-*N*-*tert*-butil-benzamid (27j): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,60 (2H, d, J 8,0 Hz, Ar), 7,54 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 5,95 (1H, brs, NH), 1,47 (9H, s, 3xCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 165,9; 134,7; 131,6; 128,4; 125,6; 51,8; 28,8. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3352 (NH), 1636 (CON). MS m/z (rel.int.%): 257/255 (17, M⁺), 242/240 (24), 202/200 (15), 185/183 (100), 157/155 (22), 104 (5), 76 (17), 50 (8). Elemanalízis: C₁₁H₁₄BrNO, számított: C, 51,58; H, 5,51; N, 5,47. Mért: C, 51,40; H, 5,30; N, 5,36. R_f (5 % EtOAc/CHCl₃) 0,77. Barna kristályos anyag. Olvadáspont: 132-133°C. Izolált hozam: 189 mg (72 %).

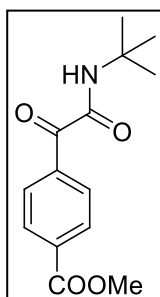


2-(4-Bróm-*fenil*)-*N*-*tert*-butil-2-oxoacetamid (28j): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,22 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 7,61 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 6,98 (1H, brs, NH), 1,46 (9H, s, 3xCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 187,3; 160,6; 132,8; 132,1; 131,7; 129,8; 51,7; 28,3. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3399 (NH), 1690 (CO), 1671 (CON). MS m/z (rel.int.%): 285/283 (4, M⁺), 204 (25), 187/185 (96), 157/155 (19), 100 (11), 76 (17), 57 (100). Elemanalízis: C₁₂H₁₄BrNO₂, számított: C, 50,72; H, 4,97; N, 4,93. Mért: C, 50,62; H, 4,75; N, 4,70. R_f (5 % EtOAc/CHCl₃) 0,86. Sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 96 mg (33 %).



Metil-4-(*tert*-butil-karbamoil)-benzoát (27k): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,07 (2H, d, J 8,3 Hz, Ar), 7,78 (2H, d, J 8,3 Hz, Ar), 6,03 (1H, brs, NH), 3,95 (3H, s, CH₃), 1,49 (9H, s, 3xCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 166,3; 166,0; 139,8; 132,3; 129,7; 126,8; 52,3; 51,9; 28,8. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3300 (NH), 1720, 1262 (COO), 1638 (CON). MS m/z (rel.int.%): 235 (15, M⁺), 220 (20), 204 (6), 180 (22), 163 (100), 148 (6), 135 (10), 120 (5), 103 (10), 76 (8), 50 (3). Elemanalízis: C₁₃H₁₇NO₃, számított: C, 66,36; H, 7,28; N, 5,95. Mért: C, 66,20; H, 7,40; N, 5,68. R_f (3 % EtOAc/7 % hexán/CHCl₃) 0,56. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 119-120°C. Izolált hozam: 66 mg (28 %).



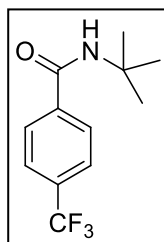


Metil-4-(2-(*tert*-butil-amino)-2-oxoacetyl)-benzoát (28k): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,40 (2H, d, J 8,2 Hz, Ar), 8,12 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 6,95 (1H, brs, NH), 3,95 (3H, s, CH_3), 1,50 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 188,0; 166,2; 160,4; 136,7; 134,5; 131,1; 129,4; 52,5; 51,8, 28,4. IR (KBr, cm^{-1}): 3270 (NH), 1719 (COO), 1699 (CO), 1643 (CON). MS m/z (rel.int.%): 263 (1, M^+), 232 (7), 163 (100), 136 (19), 120 (3), 104 (12), 76 (12), 57 (55). Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, számított: C, 63,87; H, 6,51; N, 5,3. Mért: C, 63,98; H, 6,30; N, 5,11. R_f (5 % EtOAc/ 5 % hexán/ CHCl_3) 0,73. Fehér viszkózus anyag. Izolált hozam: 110 mg (42 %).

4-Acetil-*N-tert*-butil-benzamid (27l): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,96 (2H, d, J 7,5 Hz, Ar), 7,8 (2H, d, J 8,0 Hz, Ar), 6,1 (1H, brs, NH), 2,61 (3H, s, CH_3), 1,50 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 197,4; 165,9; 139,8; 138,8; 128,4; 127,1; 51,9; 28,9; 26,8. IR (KBr, cm^{-1}): 3299 (NH), 1679 (CO), 1688 (CON). MS m/z (rel.int.%): 219 (20, M^+), 204 (19), 164 (19), 147 (100), 119 (7), 104 (7), 91 (11), 76 (9), 65 (3), 50 (3). Elemanalízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, számított: C, 71,21; H, 7,81; N, 6,39. Mért: C, 71,10; H, 7,92; N, 6,23. R_f (10 % EtOAc/ CHCl_3) 0,52. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 131-133°C. Izolált hozam: 79 mg (36 %).

2-(4-Acetil-fenil)-*N-tert*-butil-2-oxoacetamid (28l): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,40 (2H, d, J 8,2 Hz, Ar), 8,03 (2H, d, J 8,3 Hz, Ar), 6,97 (1H, brs, NH), 2,67 (3H, s, CH_3), 1,49 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 197,5; 187,9; 160,4; 140,7; 136,7; 131,4; 128,0; 51,8; 28,4; 26,9. IR (KBr, cm^{-1}): 3270 (NH), 1706 (CO), 1683 (CO), 1643 (CON). MS m/z (rel.int.%): 247 (0, M^+), 147 (100), 120 (30), 104 (13), 91 (13), 76 (15), 57 (73). Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, számított: C, 68,00; H, 6,93; N, 5,66. Mért: C, 68,18; H, 6,99; N, 5,49. R_f (10 % hexán/ CHCl_3) 0,80. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 103 mg (42 %).

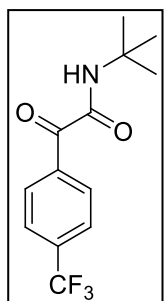
N-tert-Butil-4-(trifluor-metil)-benzamid (27m): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,83



(2H, d, J 8,0 Hz, Ar), 7,68 (2H, d, J 8,0 Hz, Ar), 5,98 (1H, brs, NH), 1,50 (9H, s, 3xCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 165,6; 139,2; 132,86 $^2\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 32,5 Hz; 127,2; 125,5 $^1\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 272,4 Hz; 122,6; 51,9; 28,8. IR (KBr, cm^{-1}): 3276 (NH), 1643 (CON). MS m/z (rel.int.%): 245 (10, M⁺), 230 (22), 190 (22), 173 (100), 145 (22), 125 (3), 95 (5), 56 (5).

Elemanalízis: C₁₂H₁₄F₃NO, számított: C, 58,77; H, 5,75; N, 5,71. Mért: C, 58,88; H, 5,90; N, 5,56. R_f (5 % EtOAc/5% hexán/ CHCl_3) 0,70. Fehér viszkózus anyag. Izolált hozam: 196 mg (80 %).

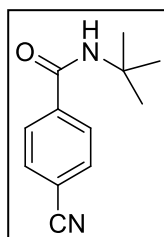
N-tert-Butil-2-oxo-2-(4-trifluor-metil)fenil)-acetamid (28m): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,



CDCl_3) δ_{H} : 8,45 (2H, d, J 8,0 Hz, Ar), 7,75 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 6,97 (1H, brs, NH), 1,49 (9H, s, 3xCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 187,5; 160,2; 136,2; 135,1 $^2\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 32,65 Hz; 131,55; 125,27; 123,5 $^1\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 273,37 Hz; 51,8; 28,3. IR (KBr, cm^{-1}): 3287 (NH), 1683 (CO), 1660 (CON). MS m/z (rel.int.%): 273 (2, M⁺), 230 (3), 173 (55), 145 (35), 100 (16), 57 (100). Elemanalízis: C₁₃H₁₄F₃NO₂, számított: C,

57,14; H, 5,16; N, 5,13. Mért: C, 57,00; H, 5,30; N, 5,02. R_f (5 % EtOAc/ 5 % hexán/ CHCl_3) 0,82. Sárga viszkózus anyag. Izolált hozam: 27 mg (10 %).

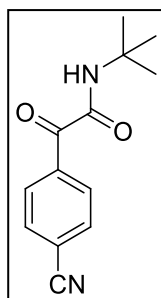
N-tert-Butil-4-ciano-benzamid (27n): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



7,82 (2H, d, J 8,2 Hz, Ar), 7,13 (2H, d, J 8,2 Hz, Ar), 6,03 (1H, brs, NH), 1,49 (9H, s, 3xCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 165,1; 139,8; 132,3; 127,5; 118,1; 114,6; 52,2; 28,7. IR (KBr, cm^{-1}): 3362 (NH), 2238 (CN), 1614 (CON). MS m/z (rel.int.%): 202 (10, M⁺), 187 (25), 147 (24), 130 (100), 102 (31), 75(5), 56(7). Elemanalízis: C₁₂H₁₄N₂O, számított: C,

71,26; H, 6,98; N, 13,85. Mért: C, 71,40; H, 7,10; N, 13,67. R_f (4 % EtOAc/ CHCl_3) 0,63. Fehér kristályos anyag. Olvadáspont: 152-153°C. Izolált hozam: 61 mg (30 %).

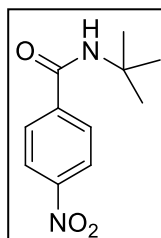
***N-tert*-Butil-2-(4-ciano-fenil)-2-oxoacetamid (28n):** $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} :



8,43 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 7,78 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 6,98 (1H, brs, NH), 1,48 (9H, s, 3x CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 187,1; 159,9; 136,6; 132,0; 131,6; 117,8; 117,1; 51,9; 28,3. IR (KBr, (cm^{-1})): 3399 (NH), 2233 (CN), 1691 (CO), 1671 (CON). MS m/z (rel.int.%): 230 (1, M^+), 131 (41), 102 (28), 75 (8), 57(100). Elemanalízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$, számított: C, 67,81; H, 6,13; N, 12,17. Mért: C, 67,81; H, 6,22; N, 11,96.

R_f (4 % EtOAc/ CHCl_3) 0,81. Sárga kristályos anyag. Olvadáspont: 120-121°C. Izolált hozam: 90 mg (39 %).

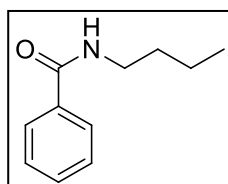
***N-tert*-Butil-4-nitro-benzamid (27o):** $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,25 (2H, d, J



8,6 Hz, Ar), 7,9 (2H, d, J 8,6 Hz, Ar), 6,03 (1H, brs, NH), 1,50 (9H, s, 3x CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 164,8; 149,3; 141,5; 127,9; 123,7; 52,3; 28,7. IR (KBr, (cm^{-1})): 3308 (NH), 1638 (CON). MS m/z (rel.int.%): 222 (11, M^+), 207 (40), 167 (40), 150 (100), 120 (10), 104 (25), 76 (20), 56 (13). Elemanalízis: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, számított: C, 59,45; H,

6,35; N, 12,60. Mért: C, 59,37; H, 6,31; N, 12,33. R_f (5 % EtOAc/ CHCl_3) 0,38. Barna kristályos anyag. Olvadáspont: 164-166°C. Izolált hozam: 62 mg (28 %).

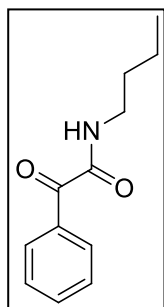
***N-n*-Butil-benzamid (29a):** $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,77 (2H, d, J 7,1 Hz, Ar),



7,49 (1H, t, J 7,4 Hz, CH), 7,42 (2H, t, J 7,6 Hz, Ar), 6,34 (1H, brs, NH), 3,45 (2H, q, ^2J 13,2 Hz, ^1J 7,0 Hz, NCH_2), 1,61 (2H, qi, J 7,4 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1,42 (2H, h, J 7,4 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0,96 (3H, t, J 7,4 Hz, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 167,6; 134,9; 131,2;

129,0; 126,8; 39,8; 31,7; 20,1; 13,8. IR (KBr, (cm^{-1})): 3317 (NH), 1643 (CON). MS m/z (rel.int.%): 177 (8, M^+), 135 (19), 105 (100), 77 (35), 51 (8). Elemanalízis: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$, számított: C, 74,54; H, 8,53; N, 7,90. Mért: C, 74,50; H, 8,66; N, 7,65. R_f (5 % EtOAc/ CHCl_3) 0,65. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 17 mg (10 %).

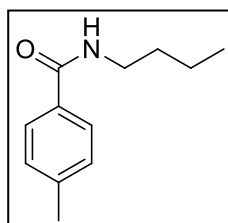
***N-n*-Butil-2-oxo-2-fenil-acetamid (30a):** $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,33 (2H, d,



J 7,2 Hz, Ar), 7,62 (1H, t, J 7,4 Hz, CH), 7,48 (2H, t, J 7,8 Hz, Ar), 7,17 (1H, brs, NH), 3,39 (2H, q, ^2J 13,4 Hz, ^1J 7,0 Hz, NCH_2), 1,60 (2H, qi, J 7,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1,40 (2H, h, J 7,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0,96 (3H, t, J 7,4 Hz, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 188,0; 161,8; 134,3; 133,4; 131,2; 128,5; 39,2; 31,3; 20,1; 13,7. IR (KBr, (cm^{-1})): 3309(NH), 1682 (CO), 1666 (CON). MS m/z (rel.int.%): 205 (17, M^+), 105 (100), 77 (33),

57 (14), 51 (8). Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, számított: C, 70,22; H, 7,37; N, 6,82. Mért: C, 70,02; H, 7,49; N, 6,59. R_f (5 % EtOAc/ CHCl_3) 0,87. Barna viszkózus anyag. Izolált hozam: 82 mg (40 %).

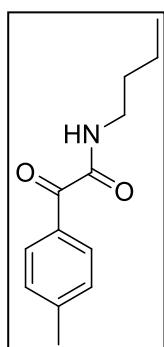
***N-n*-Butil-4-metil-benzamid (29e):** $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,67 (2H, d, J 8,1



Hz, Ar), 7,24 (2H, d, J 7,80 Hz, Ar), 6,21 (1H, brs, NH), 3,46 (2H, q, ^2J 13,0 Hz, ^1J 7,1 Hz, NCH_2), 2,40 (3H, s, CH_3), 1,61 (2H, qi, J 7,4 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1,43 (2H, h, J 7,4 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0,97 (3H, t, J 7,4 Hz, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 167,5; 141,6; 132,0;

129,1; 126,8; 39,7; 31,8; 21,4; 30,1; 13,8. IR (KBr, (cm^{-1})): 3362 (NH), 1636 (CON). MS m/z (rel.int.%): 191 (9, M^+), 148 (18), 119 (100), 91 (26), 65 (11). Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$, számított: C, 75,35; H, 8,96; N, 7,32. Mért: C, 75,23; H, 8,84; N, 7,11. R_f (5 % EtOAc/ CHCl_3) 0,60. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 49°C. Izolált hozam: 24 mg (12 %).

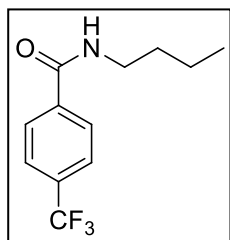
***N-n*-Butil-2-oxo-2-*p*-tolil-acetamid (30e):** $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,26 (2H,



d, J 8,2 Hz, Ar), 7,28 (2H, d, J 7,9 Hz, Ar), 7,16 (1H, brs, NH), 3,40 (2H, q, ^2J 13,4 Hz, ^1J 6,9 Hz, NCH_2), 2,43 (3H, s, CH_3), 1,59 (2H, qi, J 7,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1,42 (2H, h, J 7,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0,96 (3H, t, J 7,3 Hz, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 187,4; 162,1; 145,5; 131,4; 131,0; 129,2; 39,1; 31,3; 21,8; 20,1; 13,7. IR (KBr, (cm^{-1})): 3317 (NH), 1676 (CO), 1662 (CON). MS m/z (rel.int.%): 219 (10, M^+), 119 (100), 91 (26), 65 (8). Elemanalízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, számított: C, 71,21; H, 7,81; N, 6,39.

Mért: C, 71,12; H, 8,01; N, 6,23. R_f (5 % EtOAc/ CHCl_3) 0,84. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 58°C. Izolált hozam: 87 mg (39 %).

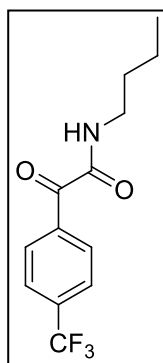
***N-n*-Butil-4-(trifluor-metil)-benzamid (29m):** $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,86



(2H, d, J 8,1 Hz, Ar), 7,66 (2H, d, J 8,2 Hz, Ar), 6,63 (1H, brs, NH), 3,44 (2H, q, ^2J 13,1 Hz, ^1J 7,1 Hz, NCH_2), 1,60 (2H, qi, J 7,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1,39 (2H, h, J 7,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0,95 (3H, t, J 7,4 Hz, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 166,4; 138,1; 133,0 $^2\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 32,7 Hz; 127,4; 124,7; 122,7; $^1\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 272,6 Hz; 40,0; 31,6;

20,1; 13,7. IR (KBr, cm^{-1}): 3314 (NH), 1639 (CON). MS m/z (rel.int.%): 245 (5, M^+), 203 (21), 173 (100), 145 (37), 125 (4). Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$, számított: C, 58,77; H, 5,75; N, 5,71. Mért: C, 58,70; H, 5,44; N, 6,50. R_f (5 % EtOAc/ CHCl_3) 0,76. Bézs kristályos anyag. Olvadáspont: 73°C. Izolált hozam: 67 mg (27 %).

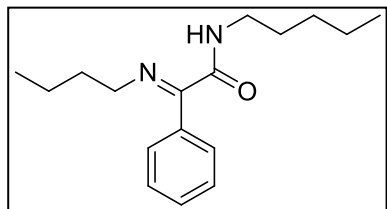
***N-n*-Butil-2-oxo-(2-(4-trifluor-metil)-fenil)-acetamid (30m):** $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,



CDCl_3) δ_{H} : 8,48 (2H, d, J 8,2 Hz, Ar), 7,76 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar), 7,15 (1H, brs, NH), 3,43 (2H, q, ^2J 13,4 Hz, ^1J 7,1 Hz, NCH_2), 1,63 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1,43 (2H, h, J 7,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0,99 (3H, t, J 7,4 Hz, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125,7 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 186,8; 160,9; 136,1; 135,3 $^2\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 36,3 Hz; 131,6; 125,4; 123,5 $^1\text{J}(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ 178,9 Hz; 39,3; 31,3; 20,0; 13,6.

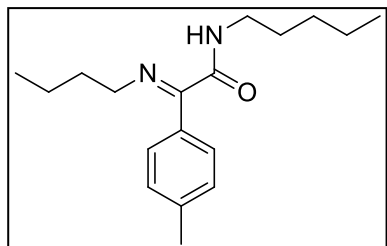
IR (KBr, cm^{-1}): 3381 (NH), 1690 (CO), 1661 (CON). MS m/z (rel.int.%): 273 (23, M^+), 254 (4), 173 (100), 145 (67), 125 (7), 100 (45), 95 (9), 75 (5). Elemanalízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$, számított: C, 57,14; H, 5,16; N, 5,13. Mért: C, 57,01; H, 5,41; N, 4,98. R_f (5 % EtOAc/ CHCl_3) 0,94. Barna kristályos anyag. Olvadáspont: 51°C. Izolált hozam: 22 mg (8 %).

***N-(n*-Butil)-2-(*n*-butil-imino)-2-fenil-acetamid (31a):** MS m/z (rel.int.%): 260 (3,



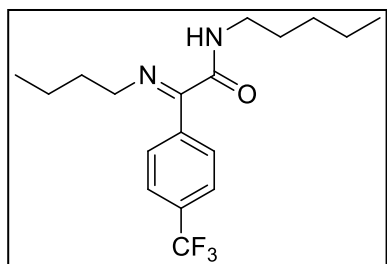
M^+), 217 (22), 160 (36), 104 (100), 77 (8), 57 (5).

***N*-(*n*-Butil)-2-(*n*-butil-imino)-2-(4-metil)-acetamid (31e):** MS *m/z* (rel.int.%): 274 (4,



M^+), 231 (18), 174 (37), 118 (100), 91 (7), 57(4).

***N*-(*n*-Butil)-2-(*n*-butil-imino)-2-(4-(trifluorometil)-fenil)-acetamid (31m):** MS *m/z*



(rel.int.%): 328 (2, M^+), 285 (32), 228 (22), 172 (100), 145 (6), 57 (12).

4. Összefoglalás

Doktori értekezésemben bemutattam a munkám során vizsgált jód-aromások palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióit. A kísérletek során a legegyszerűbb, legáltalánosabban alkalmazható, 'in situ' előállított Pd(0)-PPh₃ katalizátorrendszert használtam, változatos szerkezetű *N*-nukleofil ágensek jelenlétében. Munkám egyik célja különböző szubsztrátumok esetében a szerkezet–reaktivitás tanulmányozása és az új vegyületek izolálása, karakterizálása. Vizsgáltam továbbá a szubsztrátum *para*-szubsztituenseinek hatását a reakció szelektivitására különböző oldószerekben és eltérő ligandumokkal.

Doktori munkám során elért eredményeim a következő pontokban foglalhatók össze:

- 2-Jód-benzil-bromid bifunkciós vegyület aminokarbonilezése során megállapítottam, hogy a keletkezett termékek típusát az alkalmazott amin határozta meg. Primer aminokat alkalmazva, kemospecifikus reakciókban jó hozammal állítottam elő gyűrűzárt termékeket, az 1-izoinolinon származékokat. Szekunder aminok jelenlétében 2-jód-benzil-amin származékok és 2-aminoalkil-szubsztituált benzamidok keletkeztek, gyűrűzárás nem következett be. 2-Jód-benzil-amin nukleofil reagens nélküli aminokarbonilezése során kiváló hozammal izoláltam az 1-izoinolinont.
- Megállapítottam, hogy 2-jód-benzil-bromid hidrazinokkal való reakciója során intramolekuláris hidrazinokarbonilezés megy végbe. A gyűrűzárt termékeket, az 1,2,3,4-tetrahydroftalazin-1-on származékokat kiváló hozammal izoláltam.
- 1,2-Dijód-benzol hidrazinokarbonilezése során szén-monoxid atmoszférában csak a metil-hidrazin (i) esetben történt reakció, alacsony konverzióval, és többféle melléktermék keletkezése mellett. Nagy szén-monoxid nyomáson mindkét hidrazin esetén a monohidrazid volt a fő termék, melyet 21-40 %-os hozammal izoláltam. Megvalósítottam 1,2-dijód-benzol cikloaminokarbonilezését primer aminokkal, a megfelelő ftálimid származékot 30-32 %-os hozammal izoláltam, de a reakcióelegyben nagyobb részt a 2-jód-benzamidot, ill. bisz-(karbonsavamidot) azonosítottam, melyeket jó hozammal izoláltam. Szekunder aminokkal a gyűrűzárás egyáltalán nem következett be.

- Megállapítottam, hogy jód-heteroaromások aminokarbonilezése során a jód-szubsztituens N-atomhoz viszonyított helyzete döntően befolyásolta a reakció kemoszelektivitását. Az 5-jód-indol aminokarbonilezési reakciói során kevésbé kemoszelektív reakcióban adta az 5-ketokarbonsavamido-indol származékokat, mint a 7-jód-indol. Anilin esetében viszont 100 %-ban karbonsavamid típusú termék keletkezett.
- 5-Bróm-7-jód-indol primer és szekunder aminokkal elvégzett reakcióiban kitűnő kemoszelektivitással állítottam elő a 2-ketokarbonsavamidokat nagy nyomáson, a bróm-arén szerkezeti részlet érintetlen maradt, ami további kapcsolási reakciók megvalósítására ad lehetőséget. Anilin esetében viszont kemoszelektív reakcióban karbonsavamidok keletkeztek.
- Az előállított 5-bróm-7-ketokarbonsavamido-indol származékokkal Suzuki-kapcsolási reakciókat végeztem. Fenil-boronsavval reagáltatva 24 órás reakcióidő után teljes konverzióval kaptam a megfelelő 5-fenil-7-ketokarbonsavamido-indol kapcsolt termékeket.
- Megállapítottam, hogy a jód-benzol szubsztrátum *para*-szubsztituense hatással van a reakció sebességére aminokarbonilezés során. A pozitív Hammett-féle szubsztituens konstanssal jellemezhető csoportok növelték a konverziót atmoszférikus szén-monoxid nyomáson, mely tendencia 40 bar szén-monoxid nyomás alkalmazásánál tovább erősödött. A Hammett-féle szubsztituens konstans kemoszelektivitásra gyakorolt hatására megállapítottam, hogy a jód-benzol *para*-szubsztituensei közül, a pozitív σ -val jellemezhető csoportok esetén karbonsavamid kemoszelektivitás mutatkozik. Az elektronküldő csoportok esetében 2-ketokarbonsavamid kemoszelektivitást mutattam ki. A nagy szén-monoxid nyomás (40 bar) a 2-ketokarbonsavamid származéknak kedvez.
- Jód-benzol *para*-szubsztituens hatását tovább vizsgálva *n*-butil-amint alkalmazva, teljes konverziót értem el szén-monoxid atmoszférában. *n*-Butil-aminnal végzett reakciókban a szerkezet-szelektivitás összefüggés is kifejezőbb volt. Elektronküldő *para*-szubsztituensek nagyobb, míg az elektronszívók esetében kisebb kemoszelektivitást mértem 2-ketokarbonsavamidra nézve.
- Kétfogú ligandumokkal végeztem el aminokarbonilezési kísérleteket jód-benzol *para*-szubsztituensek reaktivitásra, szelektivitásra gyakorolt hatását vizsgálva. 1,1'-Bisz-(difenil-foszfino)-ferrocént alkalmazva megállapítottam, hogy e rendszer a Pd-

PPh_3 rendszerhez hasonlóan működik. Ezzel szemben $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{XanthPhos}$ katalizátorrendszer kiváló eredményt hozott mind reaktivásban, mind kemoszelektivitásban. Fél óra reakció idő után szinte teljes konverzió következett be, mely a Hammett-féle szubsztituens konstans érték emelkedésével csökkent. Mindemellett kiváló kemoszelektivitással keletkezett a karbonsavamid származék. Mind a reaktivitásban, mind a kemoszelektivitásban csökkenést tapasztaltam a nyomás növelése következtében.

- Napjainkban egyre inkább a bio-alapú reakcióközegek használata került előtérbe, melyeknél alapvető fontosságú, hogy ne legyenek mérgezőek és tenziójuk alacsony legyen. Ezen feltételeknek a gamma-valerolakton (GVL) oldószer kiválóan megfelel. Elvégeztem *para*-szubsztituált jód-benzol származékok aminokarbonilezési reakcióit GVL-ben és vizsgáltam az oldószer hatását a reaktivásra, szelektivitásra, különböző nyomásokon és hőmérsékleteken. Eredményeimet összevetve a DMF-ben lejártszódo kísérletekkel, minden esetben kisebb reaktivitást tapasztaltam GVL-ben, kemoszelektivitásban viszont jobb eredményeket kaptam szén-monoxid atmoszférában. Nyomás növelés (10 bar) minden esetben kedvezett a konverziónak, viszont a *para* helyzetben elhelyezkedő funkcióscsoport minőségéből adódóan (Hammett-féle szubsztituens konstans) csökkentette vagy növelte a kettős karbonilezett termék arányát. Elektronküldő csoportok ($-\sigma$) esetén jelentősen megnőtt a kemoszelektivitás a nyomás növelés hatására, míg pozitív Hammett-féle szubsztituens konstans esetén csökkent 2-ketokarbonsavamid arányt tapasztaltam.

5. Irodalomjegyzék

- [1] Faigl, F.; Kollár, L.; Kotschy, A.; Szepes, L., Szerves fémvegyületek kémiája, Nemzeti Tankönyvkiadó Budapest, 1996.
- [2] A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 4114–4133.
- [3] R. Grigg, S.P. Mutton, *Tetrahedron* 66 (2010) 5515–5548.
- [4] V.R. Pattabiraman, J.W. Bode, *Nature* 480 (2011) 471–479.
- [5] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- [6] A.M. Trzeciak, J.J. Ziólkowski, *Coord. Chem. Rev.* 249 (2005) 2308–2322.
- [7] C. Amatore, A. Jutand, F. Khalil, M. M'Barki, L. Mottier, *Organometallics* 12 (1993) 3168–3178.
- [8] A. Jutand, *Chem. Rev.* 108 (2008) 2300–2347.
- [9] H. Pellissier, *Tetrahedron* 70 (2014) 4991–5031.
- [10] D.-J.L. Hong Bo Wang, Y.-L. Hu, *J. Mol. Liq.* 218 (2016) 429–433.
- [11] A.M. Trzeciak, H. Bartosz-Bechowski, Z. Ciunik, K. Niesyty, J.J. Ziolkowski, *Can. J. Chem.* 79 (2001) 752–759.
- [12] A.M. Trzeciak, W. Wojtków, J.J. Ziólkowski, *Inorg. Chem. Commun.* 6 (2003) 823–826.
- [13] A.M. Trzeciak, J.J. Ziólkowski, *J. Mol. Catal. A Chem.* 154 (2000) 93–101.
- [14] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* 653 (2002) 46–49.
- [15] C. Amatore, A. Jutand, M.A. M'Barki, *Organometallics* 11 (1992) 3009–3013.
- [16] F. Bertoux, E. Monflier, Y. Castanet, A. Mortreux, *J. Mol. Catal. A Chem.* 143 (1999) 11–22.
- [17] C.F.J. Barnard, *Org. Process Res. Dev.* 12 (2008) 566–574.
- [18] P.W.N.M. Van Leeuwen, P.C.J. Kamer, J.N.H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* 100 (2000) 2741–2769.
- [19] A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39 (2000) 4153–4155.
- [20] E. Galardon, S. Ramdeehul, J.M. Brown, A. Cowley, K.K. Hii, A. Jutand, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 (2002) 1760–1763.
- [21] W.R. Moser, A.W. Wang, N.K. Kildahl, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 2816–2820.
- [22] D. Milstein, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1986) 817–818.
- [23] M. Huser, M.-T. Youinou, J.A. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed.* 28 (1989) 1386–1388.
- [24] F. Ozawa, N. Kawasaki, H. Okamoto, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* 6 (1987) 1640–1651.

- [25] C.F.J. Barnard, *Organometallics* 27 (2008) 5402–5422.
- [26] A. Gillie, J.K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 4933–4941.
- [27] T.E. Barder, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 5096–5101.
- [28] B. Cornils, W.A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, 1996.
- [29] R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Lett. Org. Chem.* 7 (2010) 621–633.
- [30] L. Kollár, *Modern Carbonylation Methods*, Wiley-VCH, 2008.
- [31] A.I. Meyers, A.J. Robichaud, M.J. McKennon, *Tetrahedron Lett.* 33 (1992) 1181–1184.
- [32] A. Deagostino, P. Larini, E.G. Occhiato, L. Pizzuto, C. Prandi, P. Venturello, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 1941–1945.
- [33] O. Lagerlund, M.L.H. Mantel, M. Larhed, *Tetrahedron* 65 (2009) 7646–7652.
- [34] E. Müller, G. Péczely, R. Skoda-Földes, E. Takács, G. Kokotos, E. Bellis, L. Kollár, *Tetrahedron* 61 (2005) 797–802.
- [35] A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* 64 (2008) 8726–8730.
- [36] A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* 66 (2010) 4479–4483.
- [37] A. Takács, R. Farkas, L. Kollár, *Tetrahedron* 64 (2008) 61–66.
- [38] A. Takács, P. Ács, R. Farkas, G. Kokotos, L. Kollár, *Tetrahedron* 64 (2008) 9874–9878.
- [39] A. Takács, R. Farkas, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* 65 (2009) 4795–4800.
- [40] A. Szilágyi, R. Farkas, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* 65 (2009) 4484–4489.
- [41] T. Son, H. Yanagihara, F. Ozawa, A. Yamamoto, *Chem. Soc. Japan* 61 (1988) 1251–1258.
- [42] R.M.B. Carrilho, M.M. Pereira, A. Takács, L. Kollár, *Tetrahedron* 68 (2012) 204–207.
- [43] S. Cacchi, P.G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3931–3934.
- [44] E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 2835–2838.
- [45] W. Herrmann, V. Böhm, C. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* 576 (1999) 23.
- [46] L.R. Odell, J. Sävmarker, M. Larhed, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 6115–6118.
- [47] A. Takács, A.R. Abreu, A.F. Peixoto, M. Pereira, L. Kollár, *Synth. Commun.* 39 (2009) 1534–1548.
- [48] X.F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Rev.* 113 (2013) 1–35.
- [49] A. Takács, B. Jakab, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* 63 (2007) 10372–10378.

- [50] B. Qu, N. Haddad, Z.S. Han, S. Rodriguez, J.C. Lorenz, N. Grinberg, H. Lee, C.A. Busacca, D. Krishnamurthy, C.H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 6126–6129.
- [51] S.D. Friis, T. Skrydstrup, S.L. Buchwald, *Org. Lett.* 16 (2014) 4296–4299.
- [52] J.R. Martinelli, D.A. Watson, D.M.M. Freckmann, T.E. Barder, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 7102–7107.
- [53] P. Fitton, E.A. Rick, *J. Organomet. Chem.* 28 (1971) 287–291.
- [54] J.R. Martinelli, T.P. Clark, D.A. Watson, R.H. Munday, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46 (2007) 8460–8463.
- [55] Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8742–8744.
- [56] P. Baburajan, K.P. Elango, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 1006–1010.
- [57] L. Markó, *Szerves kémia I–IV.*, Pannon Egyetemi Kiadó, 1978.
- [58] L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 4121–4121.
- [59] L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* 59 (1937) 96–103.
- [60] H.H. Jaffe, *Chem. Rev.* 53 (1953) 191–261.
- [61] D.H. McDaniel, H.C. Brown, *J. Org. Chem.* 23 (1958) 420–427.
- [62] J.O. Schreck, *J. Chem. Educ.* 48 (1971) 103–107.
- [63] J. Shorter, *Pure Appl. Chem.* 69 (1997) 2497–2510.
- [64] I. Fernández, G. Frenking, *J. Org. Chem.* 71 (2006) 2251–2256.
- [65] T. Hayashi, M. Tanaka, I. Ogata, *J. Mol. Catal.* 13 (1981) 323–330.
- [66] A.L. Watkins, B.G. Hashiguchi, C.R. Landis, *Org. Lett.* 10 (2008) 4553–4556.
- [67] P. Pongrácz, T. Papp, L. Kollár, T. Kégl, *Organometallics* 33 (2014) 1389–1396.
- [68] A. Takács, D. Marosvölgyi-Haskó, Zs. Kabak-Solt, L. Damas, F. M.S. Rodrigues, R. M.B. Carrilho, M. Pineiro, M. M. Pereira, *Tetrahedron* 72 (2016) 247–256.
- [69] T. Welton, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2071–2084.
- [70] D. Havasi, P. Mizsey, L.T. Mika, *J. Chem. Eng. Data* 61 (2016) 1502–1508.
- [71] D. Marosvölgyi-Haskó, B. Lengyel, J.M. Tukacs, L. Kollár, L. T. Mika, *ChemPlusChem* 81 (2016) 1224–1229.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Kollár László egyetemi tanárnak, hogy elindított tudományos utamon. Kiváló szakmai tudásával, emberi példamutatásával, önzetlen támogatásával hozzájárult munkám sikeres elvégzéséhez.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Kilar Ferenc egyetemi tanárnak, hogy a hosszú évek alatt minden problémámhoz nyitottan állt, és megoldotta azokat.

Köszönettel tartozom Dr. Takács Attilának, hogy az első kísérletemtől dolgozatom utolsó pontjáig velem volt. Hálás vagyok, hogy mind szakmai, mind baráti támogatására feltétel nélkül számíthatok.

Köszönöm a Pécsi Tudományegyetem Kémiai Intézet és a Bioanalitikai Intézet valamennyi dolgozójának - közben barátaimmá lett dolgozóinak - az itt töltött éveim alatt való közös munkát.

A legnagyobb köszönet mindenképp családomat illeti, szüleimet, férjemet, gyermekeimet, akik megküzdöttek velem e hosszú utat, önfeláldozásukkal, szeretetükkel, mosolyukkal megkönnyítették e cél elérését.