# PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Kémia Doktori Iskola

## Jódalkének szintézise és alkalmazása palládium-katalizált karbonilezési reakciókban

PhD értekezés

**Farkas Roland** 

Témavezető:

Dr. Kollár László

egyetemi tanár

PÉCS, 2015

### TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS	3
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ	6
1.1. A palládium-katalitikus keresztkapcsolási reakciók és katalizátorai	6
1.2. A karbonilezési reakciók és katalizátoraik	17
1.2.1. A karbonilatív kapcsolási reakciók és katalizátoraik	20
1.2.2. Az aminokarbonilezési reakció	21
1.2.3. Az alkoxikarbonilezési reakció	
1.3. Az átmenetifém-katalizált karbonilezési reakciók szubsztrátumai	31
1.3.1. Alkenil(aril)-szulfonsavészter származékok (elsősorban triflátok)	
1.3.2. Alkenil(aril)- halogenidek (elsősorban jodidok)	34
2. A KUTATÓMUNKA EREDMÉNYEI	
2.1. A kísérleti munka célja	
2.2. Jód-alkén modellvegyületek szintézise	40
2.2.1. 1-Jód-1-aril-etén szubsztrátumok (α-jódsztirol, α,α'-dijódsztirol és α-jódvini	l-naftalin)
szintézise	45
2.2.2. 1-Jód-3,4-dihidronaftalin szintézise	47
2.2.3. Ariljodid és alkenil-jodid funkciós csoportot egyaránt tartalmazó szubsztrát	um (1',4-
dijódsztirol) szintézise	
2.2.4. 1-Jód-1-dodecén szintézise	48
2.2.5. α-Jód-6-vinil-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán szintézise	49
2.2.5.1. Ketálképzés	50
2.2.5.2. A jódalkén funkciós csoportot tartalmazó szubsztrátum előállítása	51
2.3. Az előállított jód-alkének aminokarbonilezési reakciói	53
2.3.1. $\alpha$ -Jód-sztirol (15) és $\alpha$ , $\alpha$ '-dijód-sztirol (20) aminokarbonilezése	53
2.3.2. 1-Jód-1-(2'-naftil)-etén (23) és 1-jód-1-(1'-naftil)-etén 26) amino- és	
alkoxikarbonilezése	56
2.3.3. 1-Jód-3,4-dihidronaftalin (29) amino- és alkoxikarbonilezése	57
2.3.4. 1',4-Dijódsztirol ( <b>32</b> ) amino- és alkoxikarbonilezése	59
2.3.5. 1-Jód-1-dodecén ( <b>35</b> , <b>36</b> ) aminokarbonilezése	
2.3.6. Jódvinil-monoketál (51) aminokarbonilezése	66
2.3.7. Hidrolízis reakciók	67
2.3.8. Az aminokarbonilezési reakció reakciómechanizmusa	70
3. METODIKAI RÉSZ	72
3.1. Vegyszerek	72

3.2. Analitikai módszerek	72
3.3 A termékek előállítása	73
3.3.1. 1-jód-1-naftil-etén előállítása és karbonilezési reakciói	73
3.3.1.1. Hidrazonképzés	73
3.3.1.2. Jódbeviteli reakció	74
3.3.1.3. Aminokarbonilezés	74
3.3.1.4. Alkoxikarbonilezés	75
3.3.2 α-Jód-6-vinil-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán előállítása, karbonilezési reakciói és a	
karbonsavamid-származékok hidrolízis reakciói	75
3.3.2.1. Ketálképzés	75
3.3.2.2. Hidrazonképzés	75
3.3.2.3. Jódbeviteli reakció	76
3.3.2.4. Aminokarbonilezési reakciók	76
3.4. A termékek analitikai jellemzése	77
4. ÖSSZEFOGLALÁS	106
5. IRODALOMJEGYZÉK	
6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	115

#### BEVEZETÉS

Közismert, hogy valamely kémiai reakció lejátszódását, ily módon valamely céltermék előállítását megfelelő katalizátorok alkalmazásával elősegíthetjük. Ismert továbbá az is, hogy bizonyos reakciókat csak katalitikus körülmények között valósíthatunk meg. A szintetikus eljárás kivitelezését azonban homogén és heterogén katalitikus körülmények között is megkísérelhetjük. Az alkalmas módszer kiválasztása a legtöbbször körültekintő, szisztematikus vizsgálatokat igényel.

Azok a folyamatok, amelyek oldható fémorganikus reagenseket alkalmaznak katalizátorként, a homogén katalízis kategóriájába esnek, azok pedig, amelyek nagykiterjedésű, fémes kötést tartalmazó, (általában átmenetifém) nanoméret feletti "részecskéket", vagy hasonló méretű, hordozóhoz kötött katalizátorokat használnak, a heterogén katalízis kategóriájába. A heterogén katalitikus folyamatok alkalmazásának talán legfontosabb előnye, hogy a termék könnyen elválasztható a katalizátortól. A heterogén katalizátorok gyakran stabilisabbak is, és aktivitásukat lassabban veszítik el, mint a homogén katalizátorok. (Már ehelyütt érdemes azonban leszögezni, hogy jó néhány kivétel is akad; elég csak a propén hidroformilezésének nagy stabilitású, ipari méretekben alkalmazott vízoldható ródium-katalizátorára gondolnunk.) A heterogén katalizátorokat azonban általában nehezebb tanulmányozni a hagyományos kémiai szerkezetvizsgálati módszerekkel, így a heterogén katalitikus reakciók mechanizmusának részletei gyakran nem ismertek.

A homogén katalízis egy olyan kémiai reakció, amelyben a katalizátor a reagensekkel azonos fázisban található. Általában ez folyadékfázist jelent, azaz a homogén katalizátort a reagensekkel együtt oldjuk fel ugyanabban az oldószerben. A homogén katalízis néhány jól ismert, szintetikus szempontból is jelentős példája a különböző hidrogénezési, transzferhidrogénezési, karbonilezési (elsősorban hidroformilezési), izomerizálási, szén-szén kapcsolási, polimerizálási reakciókat foglalja magában. A homogén katalitikus reakciók iránti egyre növekvő érdeklődést, valamint a kutatási területben rejlő hatalmas potenciált jól jelzi – csak az utóbbi éveket tekintve – három kémiai Nobel-díj. 2001-ben az átmenetifémek által katalizált enantioszelektív reakciók (Knowles, Noyori, Sharpless), 2005-ben a metatézis reakciók (Schrock, Grubbs, Chauvin), 2010-ben pedig a palládium-katalizált kereszt-kapcsolási reakciók (Heck, Negishi, Suzuki) felfedezéséért és a reakciók szintetikus alkalmazásáért ítélték oda a legnagyobb tudományos elismerést. Az itt következő dolgozat irodalmi részében – a fent ismertetett rendkívül szerteágazó homogén katalitikus reakciók közül – a kutatásomhoz leginkább kapcsolódó *kereszt-kapcsolási* és *karbonilezési* reakciókat foglaltam össze.

Munkám fő fejezeteiben az alábbiak tárgyalására kerül sor:

Az *Irodalmi áttekintésben* az átmenetifém-katalizált reakciók alapvető követelményeinek és általános reakciómechanizmusának rövid ismertetése után tárgyalom a legfontosabb kapcsolási reakciókat, kevés kivétellel a palládium katalizátorok szerepére összpontosítva. Ez utóbbiakhoz kapcsolódóan megemlítem az egyes reakciótípusokra vonatkozó kezdeti kutatási eredményeket és azok néhány mai vonatkozását, aktuális alkalmazását, fejlesztését.

A következő szakaszban a munkámhoz szorosabban kapcsolódó karbonilezési reakciókat tárgyalom reakciótípusok szerinti bontásban. A karbonilatív kapcsolási reakciók kifejlesztésének és legújabb eredményeinek rövid ismertetése után részletesebben foglalkozom az aminokarbonilezések aktuális kutatásaival. A fejezet végén sorra kerülő alkoxikarbonilezési reakciók esetében is néhány új eredményről számolok be.

Az irodalmi rész utolsó fejezetében – a hangsúlyt a tárgyalt reakciókban alkalmazható szubsztrátumokra helyezve – további, új fejlesztésekről számolok be. (Az egységes tárgyalás érdekében, valamint a kutatásaimra vonatkozó alapvető párhuzam megtartása, és természetesen terjedelmi korlátok miatt (kevés kivétellel), csak a palládium-katalizált reakciókkal foglalkozom.)

A *Kísérleti részben* a doktori munkám diszkusszióját két, egymáshoz szorosan illeszkedő részre osztottam. Az első részben a jódalkén szerkezeti részletet tartalmazó szubsztrátumok előállításával, a reakciókörülmények hatásának vizsgálatával, az optimális reakciókörülmények kutatásával foglalkozom. A második részben tárgyalom a fenti szubsztrátumokkal elvégzett aminokarbonilezési reakciókat, a kapott kísérleti eredményeket, következtetéseket. A dolgozatom utolsó szakaszában ismertetem az alkalmazott szerkezetazonosítási módszereket és a termékek részletes analitikai jellemzését.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Ad	adamantil
APC	allilpalládium-klorid
BMIM	1-butil-3-metil-imidazólium kation
DBU	1,8-diazabicikloundec-7-én
DCPP	1,3-bisz(diciklohexilfoszfino)propán
D <sup>i</sup> PrPF	1,1'-bisz(diizopropilfoszfino)ferrocén
DMAP	4-dimetilamino-piridin
DME	dimetil-éter
DPPF	1,1'-bisz(difenilfoszfino)-ferrocén
DPPP	1,3-bisz(difenilfoszfino)propán
EEO	1-etoxietil-éter-származék
HMDS	hexametildiszilán
Im	1-metil-imidazol
MAP	2-metil-3-amino-pentánsav
MIDA	N-metilimino-diecetsav
NHC	N-heterociklusos karbén
NMP	N-metil-pirrolidinon
PEPPSI	Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation
RAL	rezorcilsav-lakton
RCM	gyűrűzárással járó metatézis ('ring closing metathesis')
SIMes	1,3-bisz(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazólium kation
SKEWPHOS	2,4-bisz(difenilfoszfino)-pentán (BDPP)
S-PHOS	2-diciklohexilfoszfino-2',6'-dimetoxibifenil
SPO	szekunder foszfin-oxid
TBDMS	tercier-butil-dimetilszilil
TEDICYP	cisz, cisz, cisz-1,2,3,4-tetrakisz(difenilfoszfinometil)-ciklopentán
TESO	trietilszililoxi
Tf	triflát
TFP	trisz(2-furil)-foszfin
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametil-etiléndiamin
TMS	trimetilszilil
TOF	átalakítási frekvencia ('turnover frequency')
Tol	tolil
Tos	tozil
XANTPHOS	4,5-bisz(difenilfoszfino)-9,9-dimetilxantén
X-PHOS	2-diciklohexilfoszfino-2',4',6'-triizopropilbifenil

#### 1. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

A vizsgált átmenetifém-katalizált reakciók tárgyalása a szerteágazó kutatásoknak köszönhetően több megközelítés szerint történhet.

A vizsgált átmenetifém tulajdonságait, a koordináció módjait alapvetően meghatározzák a hozzá kapcsolható ligandumok elektronikus és sztérikus sajátságai. A már kapcsolódó ligandumok szerkezeti/elektronszerkezeti felépítésük révén a további ligandumok koordinációját is jelentős mértékben befolyásolják. E tényezőkkel nagymértékben összefüggésbe hozható a katalizátorrendszer aktivitása, a reakciók hatékonyságának, a reakciók szelektivitásának kérdése. Egy helyesen megválasztott ligandum sokszor ideális feltételeket teremt a kívánt reakció megvalósulásához. (Ilyen kapcsolat van például egy optimális szerkezetű királis ligandum és a felhasználásával végbemenő katalitikus folyamat enantioszelektivitása között.) Nem utolsó sorban a szerkezet–reaktivitás összefüggések alapos megismerése, a megfelelő szubsztrátumok kiválasztása az a tényező, amely a reakció sikeres kimenetele szempontjából, a kívánt céltermékek eléréséhez elengedhetetlen. Irodalmi összefoglalóm további fejezeteiben a katalizátorok alapvető kémiai reakciók szerinti tárgyalását alkalmazom.

Mindezek mellett a katalitikus alkalmazások költséghatékonyság és környezetbarát szempontok alapján történő tervezése, az enyhe reakciókörülmények, a kevés melléktermék, a szubsztrátumok könnyű beszerezhetősége és azok alacsony előállítási költsége mind-mind fontos tényezők. (A szintézisek szempontjából a 'zöldkémia' alapelveinek figyelembe vétele egyre nagyobb jelentőségre tett szert.)

A homogén katalitikus reakciók általános tárgyalásával és alkalmazásával az elmúlt tizetöt évben számos összefoglaló mű foglalkozott [1,2,3,4].

#### 1.1. A palládium-katalitikus keresztkapcsolási reakciók és katalizátorai

A szintetikus szerves kémiában, a kapcsolási reakciók során alapesetben szénhidrogén egységeket kapcsolnak össze, szén-szén (ritkán szén-heteroatom) kötéseket alakítanak ki fémtartalmú katalizátor segítségével. Az összekapcsolandó építőelemek, mint kiindulási szubsztrátumok, lehetnek eltérő szerkezetűek, de azonos felépítésűek is. Az építőelemek szerkezete szempontjából általánosságban a kapcsolási reakciók két típusát különböztetjük meg: az előbbiek esetében a végrehajtott reakciót keresztkapcsolásnak hívjuk, utóbbi esetben homokapcsolásról beszélünk. A reakció mechanizmusának részletes vizsgálata arra világított rá, hogy e reakciók katalitikus ciklusának 'indító' lépése rendszerint egy szerves halogenidnek (pszeudohalogenid, szerves triflát) a katalizátorra történő oxidatív addíciója. Ezt követően a második kapcsolási partner transzmetallálása következik (pl. sztannánok, boronsavak, alkinil-cink származékok, stb.), melynek eredményeképpen mindkét kapcsolási partner ugyanazon a fémcentrumon helyezkedik el. A végső lépés a két kapcsolási fragmens reduktív eliminációja, melynek következtében a katalizátor regenerálódik és kialakul a kívánt szerves kapcsolási termék (1. ábra).



1. ábra: A keresztkapcsolási reakciók általános reakciómechanizmusa

Az alábbiakban a keresztkapcsolási reakciókat részletezve elsősorban a legutóbbi időben elért eredményeket tárgyalom, a legfontosabb keresztkapcsolási reakciókat felsorolásszerűen ismertetem, néhány korábbi eredményt pedig terjedelmi korlátok miatt dolgozatomban nem érintek (Cadiot-Chodkiewicz [5], Castro-Stephens [6], Gilman [7], Cassar [8]).

A kutatási eredmények megjelenésének időrendjében egymást követő reakciók közül elsőként a *Kumada-kapcsolást* ismertetem. A kapcsolási reakcióban a szén-szén kötés kialakítása egy alkil- vagy aril-Grignard reagens és egy aril- vagy vinil-halogenid reakciójával valósul meg, palládium vagy nikkel átmenetifém-katalizátor segítségével (2. ábra) [9,10]. Figyelemre méltó, hogy a központi fém oxidációs száma mindvégig +2.

 $L_{2}NiX_{2} + 2RMgX' \longrightarrow L_{2}NiR_{2} + 2MgXX'$   $L_{2}NiR_{2} + R^{1}X'' \longrightarrow L_{2}Ni(R^{1})(X'') + R-R$   $L_{2}Ni \swarrow^{X''}_{R^{1}} \swarrow^{RMgX'}_{R-R^{1}} MgX'X'' L_{2}Ni \swarrow^{R}_{R^{1}}$ 

2. ábra: Kumada és munkatársai által feltételezett mechanizmus

A Ni-katalizátor jelenlétében zajló reakció mechanizmusa nem egyértelműen felderített, bár több lépése a palládium-katalitikus folyamatokkal analógnak tekinthető. A kapcsolás ma is számos szintetikus alkalmazás részét képezi, ipari méretű folyamatokat is beleértve. Kumada-kapcsolást alkalmaztak például az Aliskiren (direkt renin inhibitor) előállítása során is [11].

A *Heck-reakcióban* telítetlen halogenidek (vagy triflátok) reagálnak alkénekkel, bázis és palládium-katalizátor jelenlétében, melynek során szubsztituált olefinek jönnek létre (3. ábra) [12]. (Ez az egyetlen keresztkapcsolási reakció, ahol az oxidatív addíciót követően a keletkezett aril- vagy alkenil-palládium(II) komplex nem fémorganikus reakciópartnerrel reagál.)

Mizoroki és Heck egymástól függetlenül hajtották végre a fenti reakciót, más-más katalizátor, bázis és oldószer felhasználásával [13,14]. Általánosságban véve, a katalitikus ciklushoz szükséges palládium(0) komplexet *in situ* állítják elő a megfelelő palládium(II) prekurzorból [15].



3. ábra: A Heck-reakció feltételezett reakciómechanizmusa

A szerves szintézisek során ugyancsak alkalmazott *Sonogashira-kapcsolás* során a szén-szén kötés palládium katalizátor jelenlétében egy terminális alkin, és egy aril- vagy vinil-halogenid között jön létre. A reakciómechanizmus ebben az esetben is összetett, hiszen először a palládium komplex alkinilezése játszódik le, a terminális acetilénnel történő palládium-katalizált kapcsolási reakció pedig csak ezt követően valósul meg [16,17]. Az utóbbi időben a kapcsolási reakcióra vonatkozóan jelentős módosításokat hajtottak végre, melyek közül a Cu(I) 'kokatalizátor' kiküszöbölése a legfontosabb [18]. Ennek jelenlétében ugyanis gyakran a terminális alkinek oxidatív homokapcsolási származékai keletkeznek. Mindezek mellett a leghatékonyabb katalizátorok továbbra is a palládium foszfin komplexei maradtak. Mind az egyfogú P('Bu<sub>3</sub>) [19], PCy<sub>3</sub> [20], (1-Ad)<sub>2</sub>PBn [21], XPHOS [22] ligandumokat, mind a többfogú TEDICYP [23] foszfin ligandumot sikeresen alkalmazták a reakcióban.

A legutóbbi években Struble és munkatársai az etinil-MIDA-boronátok egyedi kapcsolási reakciókban és kapcsolási reakciósorban való alkalmazhatóságát vizsgálták [24]. Az említett funkciós csoport stabilisnak tekinthető a reakciókörülményeknek nagyobb mértékű, széles intervallumban történő változtatása mellett is (a boronsavak általában kisebb stabilitásával szemben), ezért ezek a vegyületek komplex bórorganikus vegyületek előállítására alkalmasak. A csoport reaktív boronsavvá való könnyű hidrolizálhatósága viszont a további, egymásra épülő reakcióknak is teret enged. A kutatócsoport aril-jodidok és aril-bromidok Sonogashira-kapcsolásait valósította meg etinil-MIDA-boronáttal jó/kiváló hozamokkal (4. ábra).



4. ábra: Az aril-etinil MIDA-boronátokat eredményező Sonogashira reakció

A szintetizált termékek közül kiválasztott metoxifenil-etinil-MIDA-boronátot – a fejezetben később tárgyalt – Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakcióban is sikeresen alkalmazták (5. ábra).



5. ábra: Sonogashira keresztkapcsolási termék alkalmazása Suzuki-Miyaura kapcsolásban

Az alábbi bekezdésben tárgyalt *Negishi-kapcsolás* során a reakcióban résztvevő cinkorganikus vegyület és a szerves halogenid között jön létre új kötés, mégpedig Ni vagy Pd katalizátor jelenlétében [25]. A palládium katalizátorok rendszerint nagyobb hozamokat és nagyobb funkciós csoport-toleranciát biztosítanak. Cinkorganikus halogenidek és

diorganocink vegyületek egyaránt használhatóak. Mellékreakcióként homokapcsolás is lejátszódhat. Újabban SPO (szekunder foszfin-oxid)-kapcsolt palládium-komplex által katalizált Negishi-kapcsolási reakciókat is leírtak, esetenként nagy kemoszelektivitással [26,27]. 2008-ban Wolf és munkatársai vizsgálták különböző felépítésű palládiumfoszfinossav komplexek alkalmazását Negishi keresztkapcsolási reakciókban. Munkájuk során a szubsztrátumok funkciós csoportjaival (pl. észter, keton, ciano, amino, halogenid, tiofén, piridin, kinolin) szembeni jelentős toleranciát tapasztaltak, és közepes/nagy hozamokat kaptak (75–93%) [27]. A levegőre nem érzékeny és katalitikusan aktív átmenetifémfoszfinossav komplexeket napjainkban is vizsgálják [28].

A Stille-kapcsolás egy ónorganikus vegyület és egy sp<sup>2</sup> hibridállapotú szerves halogenid palládium-katalizált reakciója [29]. Az eredeti kísérletben ónorganikus vegyület és savklorid kapcsolását valósították meg, és ily módon nyertek változatos szerkezetű ketonokat. A reakciót rendszerint inert atmoszférában valósítják meg, vízmentes és oxigénmentes oldószer felhasználásával. Mivel az oxigén a palládium katalizátort oxidálja, ez a szerves ónvegyületek homokapcsolását gyorsítja, és a kívánt 'keresztkapcsolt' termékek hozamát csökkenti. Ónorganikus reakciópartnerként általában trimetilsztannil- és tributilsztannilszármazékokat használtak. A reakció hozamának növeléséhez gyakran adnak a reakcióelegyhez LiCl-t. Ez a reagens stabilizálja az oxidatív addíció során keletkező intermedier komplexet és gyorsítja a reakciót. A Stille-reakció sebessége és specifitása növelhető sztöchiometrikus mennyiségű Cu(I) [30,31] és Mn(II) [32] sók hozzáadásával. A transzmetallálás sebessége az ónról az alábbiak szerint változik: alkinil>alkenil>aril>allil≈benzil>alkoxialkil>alkil. Az alkil-sztannánok alacsony reaktivitása javítható erősen poláris oldószerek használatával (DMF, dioxán).

A Stille-kapcsolást napjainkban is alkalmazzák különböző szerves makromolekulák, biológiailag aktív hatóanyagok intermedierjeinek előállításában, inter- és intramolekuláris reakciókban egyaránt [33,34,35]. Jó példa erre az oxazolomicin hatóanyagcsaládba sorolt, széleskörű biológiai aktivitással rendelkező vegyületek közé tartozó neooxazolomicin előállítása is [33]. A molekula alapvázának kialakítása során a Stille-kapcsolást sikerrel alkalmazták (6. ábra).



6. ábra: Neooxazolomicin szintetikus intermedierjének kialakítása

A Suzuki-kapcsolás aril- és vinilboronsavak (alternatívaként boronészter és trifluorborát só, például K[RBF<sub>3</sub>]) aril- és vinil-halogenidekkel (pszeudohalogenidekkel) történő reakcióját jelenti [36,37]. A reakció vinil-halogenidekkel, azok *transz*-struktúrájának megőrzésével megy végbe, allil- vagy benzil-halogenidek esetében azonban a cisz-palládium komplex gyorsan transz-komplexszé alakul. A reduktív eliminációs lépés a sztereokémia további változása nélkül játszódik le [38]. A különböző fémkomplexek viszonylagos reaktivitására a C-C reduktív eliminációban a következő sorrendet állapították meg: Pd(IV), Pd(II)>Pt(IV), Pt(II), Rh(III)>Ir(III), Ru(II), Os(II) [39,40]. A Suzuki keresztkapcsolási reakció alkalmazását tekintve ma is óriási jelentőséggel bír. Az utóbbi időben egyre nagyobb figyelmet keltő, planáris kiralitással rendelkező, szubsztituált paraciklofánok (királis építőelemek) szubsztituenseinek beépítése során Suzuki kapcsolási reakciót alkalmaztak [41]. A Suzuki-Miyaura kapcsolási reakcióban alkalmazott ligandumok közül említésre méltó az arilboronsavak és aril-bromidok kapcsolásában alkalmazott deoxikólsav származék biarilfoszfit királis ligandumok szerepe [42]. Chan és munkatársai írtak le újabban egy érdekes, tandem cikloizomerizációs/Suzuki-kapcsolási reakciót ariletinil-MIDA-boronátokra vonatkozóan [43]. A modern arany-katalizált reakciók, a MIDA-boronát-kémia és a palládium-katalizált keresztkapcsolás előnyeinek együttes alkalmazásával ily módon az arilszubsztituált heterociklusok széles választékához férhetünk hozzá, elkerülve az egyes köztitermékek izolálásának és tisztításának nehézségeit.

Teo és munkatársai sztérikusan gátolt aril-boronsavak és aril-halogenidek Suzukikapcsolási reakcióit hajtották végre az eddigieknél jelentősen kisebb mennyiségű Pd katalizátor felhasználásával, két, jellegében jelentősen különböző donoratomot tartalmazó ('hemilabilis') kétfogú ligandum alkalmazásával. A ferrocenil-iminofoszfin hibridligandumok iminocsoportjának szerkezeti változtatásával (7. ábra) vizsgálták a katalizátorrendszer hatékonyságát enantioszelektív aril-aril kapcsolási reakciókban (8. ábra) [44].



#### 7. ábra: Ferrocenil-iminofoszfin hibridligandumok

A reakciók során a 9a és 9e ligandumokkal érték el a legjobb eredményeket.



8. ábra: 1-Bróm-2-metilnaftalin és 2-metilnaftil-1-boronsav Suzuki keresztkapcsolási reakciója

Az optimalizált feltételek alkalmazásával számos aril-halogenid és aril-boronsav, illetve hexil-boronsav Suzuki-kapcsolását valósították meg sikeresen 76–100%-os, illetve 74–100%-os izolált hozamokkal.

A keresztkapcsolási reakciók együttes alkalmazására, egyben biológiai jelentőségű származékok nagy hatékonyságú szintézisére jó példaként szolgál Parra és munkatársainak újabban megjelent munkája [45]. Sonogashira és Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakciók felhasználásával, valamint moduláris szintézissel valósították meg regioizomer haptének szintézisét jó hozamokkal (9. ábra). Az azoxistrobinnak olyan immunizáló tulajdonságú haptén származékait állították elő, amelyek a 'carrier' proteinhez kapcsolódó lánc tekintetében egymás regioizomerei (a láncok a molekula eltérő pozícióiból indulnak ki). Ezen láncoknak az elhelyezkedése pedig befolyással van az immunológiai vizsgálatokra (aktivitás, specificitás). A regioizomerek előállítása után az egyes származékok proteinnel kapcsolt biokonjugátumainak viselkedését vizsgálták az antitest-affinitás, -specificitás vonatkozásában.



azoxistrobin (15a):  $R^{2}=R^{2}=H$ ;  $R^{3}=CH_{3}$ haptén 1 (15b):  $R^{1}=R^{2}=H$ ;  $R^{3}=(CH_{2})_{5}CO_{2}H$ ;  $R^{4}=CH_{3}$ haptén 2 (15c):  $R^{2}=(CH_{2})_{5}CO_{2}H$ ;  $R^{1}=R^{3}=H$ ;  $R^{4}=CH_{3}$ haptén 3 (15d):  $R^{1}=(CH_{2})_{5}CO_{2}H$ ;  $R^{2}=R^{3}=H$ ;  $R^{4}=CH_{3}$ haptén 4 (15e):  $R^{1}=R^{2}=R^{3}=H$ ;  $R^{4}=(CH_{2})_{5}CO_{2}H$ 

A Sonogashira-kapcsolások helye a megfelelő aril-halogeniddel és a *terc*-butil-hex-5-inoáttal

9. ábra: Az azoxistrobin és regioizomer haptén származékainak szerkezete a hármas kötés hidrogénezése és a savas hidrolízis után

A Hiyama-kapcsolási reakcióban organoszilánok és szerves halogenidek közötti C-C kötés kialakítása valósul meg [46]. A kemo- és regioszelektív reakciót természetes hatóanyagok szintézisében is felhasználták. Az elmúlt évtizedben Denmark és kutatócsoportja részletesen vizsgálta különféle alkenil- és allil-szilanolok, és ezek sóinak palládium-katalizált kapcsolási reakciókban történő felhasználását, ami a bór- és ónorganikus vegyületekkel zajló szintézisek sikeres alternatívája [47-53]. Munkájukban többek között az allildimetilszilanol és a 2-butenildimetilszilanol nátrium sóinak palládium-katalizált keresztkapcsolási reakcióit vizsgálták aril-bromidokkal, melynek eredményeképpen allilezett és krotilezett aréneket kaptak. Az allildimetilszilanolát reakciója 85°C-on, 1,2-dimetoxietánban, allilpalládiumklorid dimerrel (APC) (2,5 mol%) hatékony, az allilezés termékeit pedig 73-95%-os hozammal különítették el. Az elektron-gazdag és a sztérikusan gátolt bromidok egyaránt a várakozásnak megfelelően reagáltak, ellentétben az elektron-szegény bromidokkal, amelyek csak kis hozamokat szolgáltatva kapcsolódtak az 1-propenil izomert adó további izomerizációs (és rákövetkező polimerizációs) mellékreakció miatt. А 2butenildimetilszilanolát (E/Z, 80:20) esetében a hozzáadott alkének (dibenzilidénaceton és

norbornadién) az elektrongazdag és elektronszegény bromidokra nézve jó szelektivitásokhoz vezettek 40–83%-os hozamokkal. A koordinálódó csoportokat (különösen az *orto*-pozícióban) tartalmazó bromidokkal azonban alacsonyabb, esetenként fordított szelektivitás is megfigyelhető. Konfiguráció szempontjából homogén (*E*)-szilanolátok kissé nagyobb  $\gamma$ -szelektivitást adtak, mint a tiszta (*Z*)-szilanolátok. A megfigyelt reakcióutak mindegyikére  $\gamma$ -transzmetallálás, és az azt követő direkt reduktív elimináció, vagy  $\sigma$ - $\pi$  izomerizáció vonatkoztatható [49]. A korábbi Hiyama-kapcsolási reakciókhoz eleinte nélkülözhetetlen fluoridok kiküszöbölését célzó kutatások is jelentős eredményeket hoztak (Hiyama-Denmark kapcsolás). Újabban NHC-Pd(II)-Im komplex felhasználásával sikeresen valósították meg aril-kloridok ariltrimetoxiszilánokkal zajló Hiyama-reakcióját mérsékelt/jó hozamokkal [54].

A *Buchwald-Hartwig-reakció* a szerves kémiában egy C-N-kötés kialakítását jelentő, palládium-katalizált keresztkapcsolás aminok és aril-halogenidek között [55,56].



10. ábra: A Buchwald-Hartwig kapcsolási reakció mechanizmusa

A reakcióciklus alapvető eleme a stabil Pd(II) komplex aktív Pd(0) intermedierré történő átalakítása. A reakcióterület kutatásával és fejlesztésével arilaminok egyszerű szintézise vált lehetővé számos szubsztrátum esetében. A funkciós csoportokkal szembeni tolerancia is megnőtt. A fejlesztések során a katalizátorrendszerek számos generációját hozták létre, ily módon a kapcsolási partnerek egyre szélesebb skálájához engedtek hozzáférést [57, 58]. A C-N kötéseknek a gyógyszerekben és természetes hatóanyagokban való általános jelenléte miatt természetesen ez a kapcsolási reakció is rengeteg szintetikus eljárás részét képezi. A reakció mechanizmusa hasonló a palládium-katalizált C-C kapcsolási reakciókéhoz, viszont az oxidatív addíció után nem transzmetallálás következik, hanem egy palládium-amid alakul ki. A folyamatot az aril-bromidból kiinduló aril-amin szintézis 10. ábrán látható katalitikus ciklusa szemlélteti [57].

A ciklus lezárásaként ebben az esetben is reduktív elimináció megy végbe. A ciklushoz kapcsolódik azonban egy, a reduktív eliminációval kompetitív mellékreakció, a  $\beta$ -hidrid elimináció (melynek végtermékei egy hidrodehalogénezett termék és egy imin), ami miatt a kapcsolás korábban szinte kizárólag szekunder aminokra korlátozódott. A versengő reakciók mechanizmusának vizsgálata során Hartwig és kutatócsoportja azt állapította meg, hogy a reduktív eliminációs lépés, és a kívánt kapcsolási termék kialakulása a négyes koordinációjú biszfoszfin-amido-arilpalládium(II) komplex katalitikus intermedier esetében nagyobb eséllyel következik be [59].

Az *N*-heterociklusos karbén-ligandumok alkalmazása számos kapcsolási reakcióban újabban egyre népszerűbb. Két új NHC-palládium komplex szintézisét és Buchwald-Hartwig, illetve Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakciókban történő alkalmazását írták le Chen és munkatársai [60]. Az új komplexek nagyobb aktivitást mutattak a különböző szerkezetű, szubsztituált aril-kloridok és primer, illetve szekunder aminok kapcsolási reakciójában alacsony hőmérsékleten, mint a megfelelő 3-klór-piridin származékok mint ligandumok palládium-komplexei.

A legújabb keresztkapcsolási reakció, a *Fukuyama-kapcsolás* során tioészter és alkilcink halogenid (RZnX) reakciójában szimmetrikus és nem szimmetrikus ketonok keletkeznek palládium katalizátor segítségével [61]. A reakciót biotin szintéziséhez is felhasználták [62].

Az előbbiekben felsorolt reakciók kiemelkedő jelentőségűek, amelyek egyrészt a palládium katalizátorok vizsgálatát egészen új megvilágításba helyezték, másrészt forradalmasították a szintetikus szerves kémiát. Olyan többgyűrűs, számos funkciós csoportot és sztereogén centrumot (vagy egyéb kiralitáselemet) tartalmazó származékokat állítottak elő kevés lépésben és jó hozammal, amelyekre néhány évtizeddel ezelőtt gondolni sem lehetett. E kutatások jelentőségét mutatja a 2010-ben odaítélt kémiai Nobel-díj (Bevezetés).

#### 1.2. A karbonilezési reakciók és katalizátoraik

Az aril- és alkenil-halogenidek karbonsav-származékokat eredményező palládium-katalizált karbonilezése a szerves szintézisek értékes eszköze. Maguk a szerves halogenidek – természetesen szerkezetüktől függően – vonzó prekurzor molekulák a speciális alkalmazású finomvegyszerek és komplex szintetikus köztitermékek előállításában. A tudományterület új eredményeivel kapcsolatosan több összefoglaló mű is megjelent az utóbbi tíz évben [63,64,65,66,67].

A karbonilezés kifejezés nagyszámú, szorosan összefüggő reakciót foglal magában, amelyekben egyaránt közös az, hogy a szubsztrátumba szén-monoxid épül be, mégpedig oly módon, hogy a szén-monoxid az aril-, benzil- vagy vinil-palládium komplex palládium-szén kötésébe ékelődik be.



11. ábra: A karbonilezési reakciók általános mechanizmusa

A palládium-katalizált karbonilezések, melyek első változatait Heck és kutatócsoportja írta le [68, 69], általában az 1. ábrán láthatóhoz hasonló, általános katalitikus ciklus segítségével értelmezhetők (11. ábra) [66, 67, 70]. Ebben a ciklusban viszont szén-monoxid koordináció és azt követő, R csoport vándorlásával járó beékelődés ('migratory insertion') történik, amelynek következtében egy olyan acil-palládium intermedier alakul ki, amely nukleofil támadásra érzékeny. Fontos megjegyezni, hogy pl. karbonilatív kapcsolás során a diszubsztituált ketonok kialakulásában a CO beékelődésének a transzmetallálás előtt kell bekövetkeznie, máskülönben elsődlegesen a biaril/alkil termék alakul ki. Említésre érdemes továbbá, hogy a szén-monoxid, illetve szintézisgáz felhasználásával zajló palládium-katalizált karbonilezési (formilezési) reakció esetében Heck és Schoenberg még – a fenti, újabban általánosan elfogadott mechanizmustól eltérően – a CO-nak a halogenidet megelőző koordinációját feltételezték [71].

A karbonilezési reakciókról általánosságban elmondható, hogy az aril- és vinilhalogenideket a megfelelő nukleofillel szén-monoxid atmoszférában reagáltatjuk katalitikus mennyiségű palládium-komplex jelenlétében. Formálisan az X távozó csoportot nukleofillel cseréljük ki egy vagy két molekula szén-monoxid beépítésével. A reakció tipikusan 50–140°C-on, 1–60 bar szén-monoxid nyomás mellett játszódik le, a katalizátor regenerálása pedig sztöchiometrikus mennyiségű bázist igényel.

A szubsztrátum koordinálódásával kapcsolatosan fontos megjegyeznünk, hogy a szerves halogenid elektronikusan telítetlen fém-komplexhez történő oxidatív addíciójának a sebessége az alábbiak szerint csökken: C-I>C-OTf≥C-Br»C-Cl»C-F [66]. Megállapítható tehát, hogy a reakciósebesség a C-X kötés energiájával arányosan csökken. A szubsztrátumok szerkezetétől függően a szén-halogén kötés energiája ugyancsak módosulhat, így további egyszerű aril-, heteroaril- és alkenil-halogenidek és szteroid származékok alkalmazhatóak [66 és annak hivatkozásai].

Karbonilezéssel nemcsak karbonsavak, észterek és amidok állíthatók elő, hanem anhidridek, sav-fluoridok, aldehidek és ketonok is. A termék az alkalmazott nukleofil ágenstől függ. Ez utóbbi lehet víz (hidroxikarbonilezés), alkohol (alkoxikarbonilezés), amin (aminokarbonilezés) (12. ábra), de karbonsav sója, fluorid, hidrid, vagy fémorganikus reagens is.

~

$$R^{1} - X + CO + NuH \xrightarrow{[Pd]} R^{1} - X + H-X$$

$$R^{1} = aril, alkenil NuH: HOH, HOR^{3}, HNR^{4}R^{5} termék: karbonsav, észter, amid$$

$$X = Cl, Br, I, OSO_{2}R^{2}, N_{2}^{+},$$

12. ábra: Karbonilezési szubsztrátumok, lehetséges reakcióik és származékaik

Ugyanabból a szubsztrátumból a nukleofil szisztematikus változtatásával karbonilezési termékek egész sora állítható elő egyszerűen; ily módon pl. biológiailag aktív vegyületek 'könyvtárait' hozhatjuk létre.

A szubsztrátum szerkezetének megfelelő megválasztásával nemcsak intermolekuláris karbonilezések, hanem – bifunkciós szubsztrátumokkal – intramolekuláris reakciók is megvalósíthatók. Ez a reakció új utat nyit a heterociklusok szintézisében. Jó példa ezekre a hidroxi- vagy aminoszubsztituált aril- és vinil-halogenidek intramolekuláris alkoxi- vagy aminokarbonilezése (ciklokarbonilezés), amely laktonok, laktámok, oxazolok, tiazolok, imidazolok vagy más heterociklusok szintézisét teszi lehetővé [66 és hivatkozásai, 72, 73].

Itt kell tárgyalnunk a monokarbonilezéssel kompetitív, palládium-katalizált dupla karbonilezést is, amely a karbonilezésnek egy rendszerint nagyobb CO nyomást igénylő, sajátos változata. A reakció bizonyos esetekben a kívánt karbonilezési folyamat mellékreakciójaként is jelentkezhet, mindazonáltal a célreakcióként alkalmazott dupla karbonilezés részletes vizsgálatát [74] és mellékreakcióját [75] egyaránt leírták. Alkalmazhatóságát tekintve fontos megjegyeznünk, hogy a két molekula szén-monoxid bevezetése lehetővé teszi, hogy  $\alpha$ -ketosavak, észterek vagy amidok szintézisét valósítsuk meg (hetero)aril-, alkenil- és alkil-halogenidekből.

Rövid kitekintésként két példát említek meg a témában, a továbbiakban viszont a dupla karbonilezéssel külön nem foglalkozom.

A kemoszelektivitás szempontjából jelentős érdeklődésre tarthat számot Csók és munkatársai legújabb munkája [76]. Az előállított tetrakisz(4-jód-fenoximetil) kavitand szerkezeti struktúrájának bővítéséhez alkalmazott aminokarbonilezési reakciók – több azonos (jód) távozó csoport jelenlétében is – a karbonsavamid, vagy a ketokarbonsavamid származékra nézve szelektívek voltak, és egységes termékösszetételt eredményeztek. Ezek az eredmények a fenti katalitikus reakció mechanizmusát új megvilágításba helyezik.

Az 5,7-dijód-8-benziloxikinolin aminokarbonilezésében az 5-ös pozícióra nézve jelentős regioszelektivitást tapasztaltak [77] (a 7-jódaril szerkezet érintetlen maradt) szekunder amin és anilin nukleofil reaktánsok alkalmazásával. Ugyanazon feltételek mellett (80 bar CO) a *terc*-butilaminnal elvégzett reakció mindkét pozícióban ketokarbonsav-amid származékot eredményezett.

#### 1.2.1. A karbonilatív kapcsolási reakciók és katalizátoraik

A karbonilatív keresztkapcsolási reakciók segítségével szimmetrikus és nem-szimmetrikus ketonok állíthatók elő. A fémorganikus kapcsolási partnerek között szerepelnek a szerves boránok vagy borátok, a szerves alumíniumvegyületek, az organoszilánok, organosztannánok, a szerves antimon és cinkorganikus vegyületek [66, 67 és hivatkozásaik, 78]. A fenti palládium-katalizált, több komponensű keresztkapcsolási reakcióknak számos, mostanában publikált, szintetikus szempontból hasznos alkalmazása ismert.

Az aktuális kutatások közül érdemes megemlíteni O'Keefe és munkatársai eredményeit. A kutatócsoport tagjai sikeresen valósították meg sztérikusan gátolt, *orto,orto*diszubsztituált aril-jodidok karbonilatív Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakcióit arilboronsavakkal, enyhe reakciókörülmények között. A modellvegyület segítségével végrehajtott optimalizálási kísérletek során számos katalizátorrendszert megvizsgáltak (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(DPPF), Pd(OAc)<sub>2</sub>/S-PHOS, Pd(OAc)<sub>2</sub>/XANTPHOS, Pd(OAc)<sub>2</sub>/SIMes-HBF<sub>4</sub>, PEPPSI-IPr). Ennek eredményeként PEPPSI-IPr katalizátor felhasználásával, oldószerként klórbenzolt használva, 2,6-dimetiljódbenzol reakciójában, a **17** ketonra nézve kiváló konverziót értek el (13. ábra) [79].



PEPPSI-IPr (19)

### 13. ábra: 2,6-Dimetiljódbenzol és fenilboronsav karbonilatív keresztkapcsolása és az alkalmazott katalizátor szerkezete

Ezek után számos különböző boronsav és *orto*-diszubsztituált aril-jodid karbonilatív kapcsolását valósították meg jó/kiváló hozamokkal. Mindemellett aril-jodidok alkinil-cink reagensekkel zajló karbonilatív Negishi-reakcióját is jó hozamokkal végezték el. Ez utóbbi

reakciót optimalizált formában sikeresen használták fel a luteolin szintézisének egyik intermedierjéhez [80] (14. ábra).



14. ábra: Luteolin szintetikus intermedierjének előállítása

A karbonilatív kapcsolási reakciók közül az utóbbi évtizedben a legrészletesebben vizsgáltak a Stille-, a Sonogashira- és a Suzuki-reakciók. Az ezeket részletesen tárgyaló irodalmak közül érdemes kiemelni Beller, illetve Grigg és Mutton összefoglaló munkáit [66, 67].

#### 1.2.2. Az aminokarbonilezési reakció

Az aril-X vegyületek első palládium-katalizált amidálási reakcióját Heck és munkatársai írták le [69]. Ezzel a karbonilezéssel *szekunder* és *tercier* amidokat tudtak kényelmesen előállítani, mégpedig oly módon, hogy (hetero)aril-bromidokat és vinil-jodidokat kezeltek primer és szekunder aminokkal 1 bar CO nyomáson, 60–100 °C-on, 1,5 mol% [PdX<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] jelenlétében. Úgy találták, hogy gyengén bázikus amin nukleofilek alkalmazása esetén sztöchiometrikus mennyiségű *tercier* amin szükséges a katalitikus ciklus során képződő sav semlegesítéséhez.

Az említett első aminokarbonilezési reakciók óta e reakciók számos variációját dolgozták ki. A hagyományos, szén-monoxid gázt használó folyamatok mellett a kívánt amidok szintézisét szén-monoxid és bázis nélkül is végrehajtották többek között *N,N*-dimetilformamid és foszforil-klorid felhasználásával vagy *N,N*-dimetilkarbamoil-trimetilszilánnal lejátszódó direkt karbamoilálási reakcióval. A szintézisek megvalósíthatók fém-karbonil CO forrás (Mo(CO)<sub>6</sub>) felhasználásával is, akár mikrohullámú besugárzás nélkül [66 és hivatkozásai].

Újabban Reeves és munkatársai írták le vinil-tozilátok amino- és alkoxikarbonilezési reakcióit [81]. Keton és aldehid prekurzorokból történő egyszerű, egylépéses előállításukkal ezek a vegyületek a hagyományos elektrofil szubsztrátumok vonzó alternatíváit jelenthetik. Ráadásul a vinil-tozilátok előállításához szükséges kiindulási anyag olcsóbb is, mint a vinil-triflátok előállításához szükséges reagens. A kutatók az alkoxikarbonilezéseikre kidolgozott kísérleti körülményeiket (lásd alább) sikerrel alkalmazták az aminokarbonilezés esetében is, és jó hozammal kaptak  $\alpha,\beta$ -telítetlen amidokat (15. ábra).



15. ábra: Vinil-tozilátok palládium-katalizált aminokarbonilezése

A reakció primer és szekunder aminokkal egyaránt könnyen végbement, az eljárás pedig a vinil-tozilát szubsztituenseit nem érintette. Az alkilaminok mellett az anilin alkalmazása viszonylag nagy hozamban szolgáltatta az *N*-fenil-amidot. Mérsékelt hozammal ugyan, de hidrazinok jelenlétében acil-hidrazinok (hidrazidok) szintézise is megvalósítható.

Palládium-katalizált karbonilezési reakciók segítségével valósították meg Marosvölgyi-Haskó és munkatársai 1-izoindolinon származékok szintézisét bifunkciós szubsztrátumok alkalmazásával [73]. A kiindulási 2-jódbenzil-bromidból különböző primer aminokkal a céltermékeket 74–89%-os hozamokban kapták (16. ábra).



16. ábra: 2-Jódbenzil-bromid alkalmazása karbonilatív gyűrűzárási reakcióban

Szekunder aminokkal a reakció a 2-jódbenzil szubsztituenst tartalmazó *tercier* amin és a 2-aminoalkil szubsztituált benzamid elegyét eredményezte, az alkalmazott kiindulási *szekunder* amin mennyiségétől függő összetétellel. A reakcióidő vagy a CO nyomás növelésével a karbonilezett termék keletkezik nagyobb arányban. A 2-jódbenzilamin cikloaminokarbonilezésében a molekula térszerkezete és a palládium-komplex koordinációja egyértelműen az 1-izoindolinon kialakulásának kedvez.

A kutatócsoport 2-jódbenzil-bromid hidrazinokarbonilezését (17. ábra), valamint 1,2dijódbenzol hidrazino- és aminokarbonilezését (18. ábra) ugyancsak végrehajtotta [82], melynek eredményeképpen 1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1-on és 1,2,3,4-tetrahidroftalazin 1,4dion származékokat kaptak. A reakciókban mono- és diszubsztituált hidrazin származékokat, valamint primer és szekunder aminokat alkalmaztak nukleofilekként.



17. ábra: 2-Jódbenzil-bromid szubsztrátum hidrazinokarbonilezése



18. ábra: 1,2-Dijódbenzol hidrazino- és aminokarbonilezése

Fujioka és munkatársai 3-szubsztituált királis izoindolinon-vázak hatékony szintézisét valósították meg Rh(I)-katalizált aszimmetrikus arilezéssel és azt követő intramolekuláris aminokarbonilezéssel aldehid karbonil-forrás (pentafluor-benzaldehid, paraformaldehid) felhasználásával. Az eljárást számos funkciós csoport jelenlétében elvégezték és a reakciók az izoindolinon származékok mérsékelt/nagy hozamait szolgáltatták nagy enantioszelektivitással (19. ábra)[83].



19. ábra: Királis, 3-szubsztituált izoindolinonok előállítása aminokarbonilezéssel, alternatív szén-monoxid forrás felhasználásával

Kutatócsoportunkban sikeresen alkalmazták az aminokarbonilezést Weinreb-amidok szintézisében is. Az aril-jodid vagy jódalkén szubsztrátumok *N,O*-dimetilhidroxilaminnal, mérsékelt reakciókörülmények mellett, nagy kemoszelektivitással jó hozamokat szolgáltattak (67–87%) [84]. Az 1-jód-1-aril-etén (**45**) típusú szubsztrátummal már 1 bar CO nyomás alkalmazásával jó hozamot kaptak (20. ábra).



20. ábra: Aminokarbonilezéssel előállított Weinreb-amid

Az aminokarbonilezést sikeresen alkalmazták újabban a Weinreb-amidok mellett MAP amidok (ugyancsak acilező ágensek) szintézisében is [85]. A számos, CO atmoszférát használó eljárással szemben ez az alkalmazás szilárd halmazállapotú Mo(CO)<sub>6</sub> és W(CO)<sub>6</sub> szén-monoxid forrást vesz igénybe. (A szilárd CO forrás alkalmazása karbonilezésekben az utóbbi időben egyre nagyobb teret nyert [66,67]). (21. ábra).

Ar-Br + HN 
$$\stackrel{0}{\longrightarrow}$$
 \* HCl  $\frac{Pd(OAc)_2, XANTPHOS}{W(CO)_6, DMAP, K_3PO_4}$   $\stackrel{0}{\longrightarrow}$   $\stackrel{0}{\longrightarrow}$ 

21. ábra: Weinreb aril-amidok előállítása aril-bromidok aminokarbonilezésével

A speciális reakciókörülményeket több aril- és heteroaril-bromidra alkalmazták, melyek elektrongazdag, -semleges és -szegény bromidok esetében is használhatónak bizonyultak. További kutatások eredményeképpen a reakciót sikerült aril- és heteroariljodidokra is kiterjeszteni, de az előzőtől eltérő feltételek mellett (10 min, 110 °C, 0,33 ekv. Mo(CO)<sub>6</sub>). A CO-forrás eredményes felhasználását ebben az esetben az alacsonyabb hőmérséklet és a jodid szubsztrátum nagyobb reaktivitása tette lehetővé. A Weinreb-amidok szintézisére kidolgozott eljárás analógiájára állították be a MAP-amidok (**50**) hatékony előállítására alkalmas feltételeket is (22. ábra).



22. ábra: MAP aril-amidok előállítása aril-bromidok aminokarbonilezésével

A szén-monoxid nélküli aminokarbonilezések terén mostanában Sawant és munkatársai végeztek olyan kutatásokat [86], melyekben különböző *N*-szubsztituált formamidok aril-jodidokkal és aril-bromidokkal történő aminokarbonilezését valósították meg palládium-acetát és XANTPHOS felhasználásával.

Az aril-halogenid (aril-pszeudohalogenid) szubsztrátumokkal szemben az arildiazónium sók palládium-katalizált karbonilezése kevésbé ismert. A reakciókhoz szükséges aril-diazónium tetrafluoroborátok előállításának veszélyessége miatt Wu és munkatársai kifejlesztették az anilin *in situ* aktiválását. Első alkalommal publikálták anilinnek benzamidokat szolgáltató, palládium-katalizált, egyedényes diazotálási/aminokarbonilezési reakciósorát [87]. A reakció alapjainak vizsgálatakor először a különböző foszfin ligandumok hatásait vizsgálták és úgy találták, hogy az egyfogú ligandumok jobb hozamokat szolgáltattak (PPh<sub>3</sub>, PCy<sub>3</sub>, TFP, BuPAd<sub>2</sub> és P(*o*-Tolil)<sub>3</sub>), mint a kétfogú ligandumok. A legjobb eredményt adó P(*o*-Tolil)<sub>3</sub> ligandummal végzett oldószer-kiválasztási kísérletek a DMF alkalmazását részesítették előnyben az *N*-fenil-benzamid szintézisében (81%-os hozam). A reakció hozamát a hőmérséklet 50 °C-ra csökkentésével 99%-osra növelték, azonban a CO nyomás 1 barra csökkentése a hozamban is jelentős csökkenést eredményezett (25%). A beállított kísérleti körülményekkel (23. ábra), különböző szubsztituált anilinek felhasználásával a kívánt *N*-aril-benzamidokat 30–96%-os hozamokkal kapták.



23. ábra: *N*-Aril benzamidok szintézise szubsztituált anilinek palládium-katalizált aminokarbonilezésével

A feltételezett reakciómechanizmus szerint a katalitikus ciklus az *in situ* előállított diazónium-só, a PhN<sub>2</sub>OAc Pd(0)-ra történő oxidatív addíciójával indul (24. ábra).



24. ábra: Az N-aril-benzamidok szintézisének javasolt reakciómechanizmusa

Az utóbbi időben részletesen vizsgálták biológiailag aktív 4-kinolon-3-karbonsavak szintézisét, szerkezetét és farmakológiai szerepét [88]. Mugnaini és munkatársai kinolin-4(1*H*)-onok regioszelektív funkcionalizálását hajtották végre egymást követő palládium-katalizált reakciókkal [89]. Munkájukban HIV-1 ellenes aktivitású és cannabinoid ligandum 4-kinolonok hatékony előállítását vizsgálták. A tesztreakciók során sikeresen hajtottak végre regioszelektív dupla Suzuki-Miyaura kapcsolást, majd az általuk korábban is vizsgált ligandum esetében (*N*-(adamantán-1-il)-6-(furán-2-il)-4-oxo-1-pentil-1,4-dihidrokinolin-3-karboxamid) újabb szintetikus eljárást dolgoztak ki aminokarbonilezés és Suzuki-Miyaura kapcsolás kétlépéses reakciójával (25. ábra).



25. ábra: A kannabinoid receptor ligandum szintézisének kétlépéses reakciója

Csatayová és munkatársai a természetben megtalálható (–)-pinidinon piperidinalkaloid totálszintézisében az intramolekuláris metoxiaminokarbonilezést kulcslépésként alkalmazták *N*-benzil védett alkenil-amin (**56**) diasztereoszelektív, PdCl<sub>2</sub>/CuCl<sub>2</sub> katalizált reakciójában (26. ábra) [90].



26. ábra: Intramolekuláris metoxiaminokarbonilezés (-)-pinidinon alkaloid totálszintézisében

#### 1.2.3. Az alkoxikarbonilezési reakció

Ebben a reakcióban a nukleofil partnerként alkalmazott alkohol szerkezetétől függően valamely aril- vagy alkenil-halogenid szubsztrátum különböző észter-származékait állíthatjuk elő szén-monoxid atmoszférában, vagy szilárd CO-forrás alkalmazásával. Ilyen reakció például a Reeves és munkatársai által kidolgozott, az előző fejezetben már említett eljárás is.

A kutatócsoport vinil-tozilát szubsztrátumok felhasználásával először az optimális reakciókörülményeket határozta meg [81]. Ehhez különböző kétfogú foszfin ligandumokat alkalmaztak a megfelelő Pd(OAc)<sub>2</sub>/ligandum kombinációban. A legjobb eredményeket a három-szénatomos hidat tartalmazó, azaz hattagú kelátgyűrű kialakítására alkalmas foszfinok (DPPP, SKEWPHOS, DCPP) adták (27. ábra).



27. ábra: Az alkoxikarbonilezés [81] szisztematikus vizsgálata során alkalmazott ligandumok

A ligandum térkitöltésének növelésével (pl. metilcsoportok elhelyezkedése a foszfor melletti szénatomokon) növelték a katalizátor aktivitását, a kétfogú ligandum megnövelt koordinációs szöge ('bite angle') azonban a céltermék hozamának csökkenését vonta maga után. A ligandumok teljes hatékonysági sora azonos mennyiségű katalizátor hozzáadása (5 mol%) mellett: SKEWPHOS>DCPP>DPPP>DPPB>DPPF>DPPE.

A kereskedelmileg beszerezhető  $PdCl_2(DPPF)$  komplex alkalmazása sikeres volt, de csökkentve a katalizátor mennyiségét, a hozam jelentősen csökkent. A SKEWPHOS esetében azonban a katalizátor mennyiségét 1 mol%-os értékig is csökkenthették ugyanakkora aktivitás mellett. A kisebb CO nyomás (50 psi) kismértékű hozamcsökkenéshez vezetett. A  $\beta$ -tetralon tozilát származék *primer*, *szekunder* és *tercier* alkoholokkal egyaránt jó észter hozamokat

adott. A reakció teljes mértékben szubsztituált vinil-tozilát olefinekkel is közepes, illetve jó hozamokkal ment végbe. Aldehidekből előállított vinil-tozilátok *E/Z* izomer elegyként kerültek felhasználásra. Az enol-tozilátok geometriája a karbonilezési reakció alatt megőrződött (28. ábra). Mindezek mellett a reakció heterociklusos szubsztrátumokkal is végrehajtható volt.



28. ábra: Vinil-tozilátok alkoxikarbonilezési reakciója

Xin és munkatársai hatékony módszert dolgoztak ki *tercier* észterek előállítására arilbromid szubsztrátumok palládium-katalizált alkoxikarbonilezési reakciója segítségével [91]. Munkájuk során új, kétkamrás technikát ('two-chamber technique') alkalmaztak. A reakció megvalósításának egyik legnagyobb nehézsége a *tercier* alkohol fémcentrumhoz való koordinációjában rejlik. A tesztelés során a reakció sikeres végrehajtásában a kétfogú ligandumok alkalmasabbnak bizonyultak egyfogú megfelelőikkel szemben.

A 6-bróm-1,4-benzodioxán szubsztrátummal végzett kísérletek során a leghatékonyabb katalizátornak a  $Pd(dba)_2/D^iPrPF$  rendszer bizonyult (90%-os izolált hozam). További optimalizálás után a kidolgozott reakció segítségével (29. ábra) különböző funkciós csoportokkal rendelkező aril-bromidok alkoxikarbonilezéseit végezték el nátrium *terc*-butilát mint *O*-nukleofil jelenlétében.

29. ábra: terc-Butil-észterek előállítása aril-bromid szubsztrátumok alkoxikarbonilezésével

Az alkil- és aril-szubsztituált aril-bromidok és a naftil-bromidok közel 90 %-os hozamokat szolgáltattak, további elektron-gazdag és elektron-szegény rendszerek a *terc*-butil észter származékok 44–86%-os hozamait adták. A heteroaromás bromidok csak kielégítő eredményeket mutattak.

Ezután további, nagyobb molekulatömegű *tercier* alkoholát (pl. 1-adamantol nátrium sója) nukleofilek reakcióit vizsgálták (kevésbé illékony termék), melyekben a katalizátorrendszer szintén hatékonynak bizonyult. Ráadásul a NaO<sup>t</sup>Bu-al elvégzett, analóg reakciókkal összehasonlítva még nagyobb hozamokat is kaptak. Az alkoxikarbonilezés segítségével, trifenilmetanol nukleofillel értékes, tritil-védett karbonsav származékokat is előállítottak.

Az előbbiektől mechanizmusában eltérő *oxidatív alkoxikarbonilezési* reakció segítségével szintén előállíthatunk észter származékokat. Ennek alkalmazása szerepel Gabriele és munkatársai 2010-es munkájában [92]. A reakció során egy nagyon egyszerű katalizátorrendszer alkalmazásával (PdI<sub>2</sub>/KI) valósították meg furán-3-karbonsavészter származékok (**69**) szintézisét, a 3-in-1,2-diol szubsztrátumok felhasználásával pedig mérsékelt/jó hozamokat értek el (30. ábra).

$$R^{1} \xrightarrow{OH} R^{2} + CO + ROH + (1/2) O_{2} \xrightarrow{PdI_{2} kat.} OH \xrightarrow{R^{1} CO_{2}R} OH \xrightarrow{OH} OH \xrightarrow{R^{2} G9} OH \xrightarrow{G9} OH$$

30. ábra. Észter származékok előállítása oxidatív alkoxikarbonilezéssel

#### 1.3. Az átmenetifém-katalizált karbonilezési reakciók szubsztrátumai

Az előbbiekben érintett intermolekuláris és intramolekuláris karbonilezési reakciókban a legelterjedtebben alkalmazott kiindulási anyagok eleinte a (hetero)aromás bromidok és jodidok, illetve alkenil-halogenid analógjaik voltak. Időközben intenzív fejlesztéseket végeztek az oldószerek, bázisok és katalizátor-rendszerek, különösen pedig a ligandumok vonatkozásában, amelyek jelentősen növelték a módszer alkalmazási területét, lehetővé téve ezzel kloridok, fluoridok, különböző szulfonsavészterek és újabban diazóniumsók, illetve foszfátok alkalmazását a karbonilezésekben.

A szubsztrátumokat tekintve az a kissé leegyszerűsített megállapítás tehető, hogy az enol-triflátok/aril-triflátok és jódalkének jóval reakcióképesebbek, mint a megfelelő vinilbromidok és -kloridok, valamint aril-halogenidek és triflátok.

#### 1.3.1. Alkenil(aril)-szulfonsavészter származékok (elsősorban triflátok)

Az első triflát tartalmú szubsztrátumokkal végrehajtott sikeres  $\alpha,\beta$ -telítetlen észter és amid szintézist Cacchi, Morera és Ortar valósították meg [93]. Az ezzel a 'jó távozó' csoporttal rendelkező kiindulási anyagok továbbra is részét képezik a szintetikus eljárásoknak.

Újabban Odell és munkatársai vizsgálták különböző aril- és heteroaril-triflátok mikrohullámú besugárzással megvalósított aminokarbonilezését Mo(CO)<sub>6</sub> szén-monoxid forrás alkalmazásával [94]. A modellreakcióban optimalizált reakciókörülmények segítségével számos triflátnak piperidin nukleofillel lejátszódó aminokarbonilezését valósították meg (49-93 %-os hozamok) (31. ábra), majd a legjobb hozamú (93%-os) *p*-tolil-triflát szubsztrátummal különféle nukleofilekkel végeztek karbonilezéseket.



31. ábra: Aril-triflátok aminokarbonilezése piperidin nukleofillel

A reakciók eredményeként kapott aril-amidokat, észtereket és acilszulfonamidokat mérsékelt/jó hozamokban állították elő.

Malkov és munkatársai új pinén-származék, kétfogú királis piridin ligandumok

szintézisét írták le [95]. A ligandumok néhány réz(II)-komplexének felhasználásával sikeresen végezték el egyszerű gyűrűs olefinek aszimmetrikus allil-oxidációját. Minden ligandum (oxazolin- és foszfolán származék, valamint a heterociklusos karbén prekurzor) előállításakor ugyanabból a heteroaril-triflát szubsztrátumból indultak ki. Az előállításhoz szükséges karbonilezési reakciók hozamaira külön-külön mérsékelt/jó eredményeket kaptak (32. ábra: **a** 52–82%; **b** 73%; **c** 70%;).



32. ábra: Pinén származékon alapuló kétfogú királis ligandumok előállítása karbonilezési reakciókban

Lagerlund és munkatársai különböző szubsztituensekkel (foszfátok, kloridok, bromidok és triflátok) rendelkező alkenil-szubsztrátumok aminokarbonilezését vizsgálták szilárd CO forrás jelenlétében [96].



33. ábra: A Mo(CO)<sub>6</sub>-al, mikrohullámú besugárzás alkalmazásával zajló aminokarbonilezések halogenid szubsztrátumai

Az alkalmazott foszfátokkal, Mo(CO)<sub>6</sub>-al, mikrohullámú besugárzás mellett, valamint amin nukleofilekkel mérsékelt hozamokat kaptak a kívánt termékekre. 3,3-Dimetil-1-butén-2il-*O,O*-difenil-foszfátra 35–75%-os, adamantil-alkenil-foszfátra 20–62%-os, *terc*butilciklohexenil-foszfátokra 42–66%-os hozamot kaptak. A vizsgált alkenil-kloridokkal és bromidokkal (33. ábra) hasonló eredmények születtek. A reakciókat 140–190°C-on hajtották végre.

A kiindulási triflátok esetében az aminokarbonilezés hozamai az alábbiak szerint alakultak: **84:** 62–78%; **85:** 51–55%; **86:** 45% (34. ábra).



34. ábra: A Mo(CO)<sub>6</sub>-al, mikrohullámú besugárzás alkalmazásával zajló aminokarbonilezések triflát szubsztrátumai

Az alkalmazott reakciókörülményeket illetően érdemes megjegyezni, hogy az utóbbi reakciók jelentősen alacsonyabb hőmérsékleten mentek végbe (60–80°C).

A biológiailag aktív anyagok előállításában, a szintetizált intermedierek között ugyancsak szerepelnek triflát szubsztrátumok. Ilyen aktív hatóanyag például a Salvinorin A – egy nitrogént nem tartalmazó szelektív  $\kappa$ -opioid receptor agonista – , amelynek az ismert vegyületek között a legerősebb a hallucinogén aktivitása. A fiziológiai aktivitással kapcsolatos egyedi hatásmechanizmusa miatt nagy érdeklődésre tett szert a központi idegrendszert érintő káros hatások vizsgálatában. A totálszintézis egyik lépésében (35. ábra)



35. ábra: Észter származék intermedier előállítása triflát szubsztrátum kettős karbonilezésével Salvinorin A totálszintézisében

Hagiwara és munkatársai jó hozamban állították elő – a triflát szubsztrátum kettős karbonilezése révén –, a megfelelő diészter származékot. A reakcióban minimális mennyiségű monoészter melléktermék (**88**) is keletkezett [97].

Munkájuk során a korábbi eljárások viszonylatában több lépéssel lerövidítették a célvegyülethez vezető reakciósort és a hozamot is javították.

#### 1.3.2. Alkenil(aril)- halogenidek (elsősorban jodidok)

Az alkenil(aril)-jodidok – a korábban említett, az oxidatív addícióban mutatott jó reakciókészségük miatt – az aminokarbonilezési reakciók kiemelkedően fontos szubsztrátumai.

Ezen halogenidek széleskörű felhasználására számos, a legutóbbi időben közölt példát említhetünk. Liptrot és munkatársai például aril- és heteroaril-halogenidek mikrohullámmal társított palládium-katalizált karbonilezéseit valósították meg szulfamid nukleofilekkel, szilárd szén-monoxid forrás alkalmazásával [98]. A szulfamid reakciópartnereként a modellreakcióban jódbenzolt alkalmaztak DBU bázis, 1,4-dioxán, Mo(CO)<sub>6</sub> és Pd(OAc)<sub>2</sub> jelenlétében. A hőmérséklet és a reakcióidő változtatása mellett egy sor foszfin ligandum hatását is vizsgálták. Az optimális reakciókörülmények alkalmazásával (36. ábra) több aromás jodidra kiváló hozamokat kaptak (87–94%), és 100 °C-on, 2 óra után teljes konverziót értek el.



36. ábra: Aril- és heteroaril-halogenidek reakciója szulfamid nukleofilekkel

A fenti kísérleti körülményeket sikertelenül alkalmazták aril-bromidokra. Korábbi kutatási eredmények felhasználásával [99] [Pd(OAc)(P(*o*-tolil)<sub>3</sub>)]<sub>2</sub> katalizátorral azonban ezekre a szubsztrátumokra is mérsékelt/kiváló hozamokat kaptak 100 °C-on, 2,5 óra alatt. Érdemes megjegyezni, hogy a Cl szubsztituenssel rendelkező aril-bromidok esetében a brómaril funkciós csoport reakciója tökéletes kemoszelektivitással ment végbe. A kidolgozott eljárással sikeresen valósították meg a karbonilezést heteroaril-bromidokat, illetve szubsztituált szulfamidokat alkalmazva is.

A többszörösen halogénezett szubsztrátumok felhasználásának újabb példája Sugiyama és munkatársai rezorcilsav lakton-analóg (RAL) szintézise [100]. Munkájukban három lépésben állították elő a célvegyületet a kiindulási szubsztrátumból alkilezési/karbonilezési reakciósorral, majd az ezt követő RCM reakcióval, utóbbival a kívánt makrociklusos szerkezetet kialakítva (37. ábra).



37. ábra: RAL szintézise alkilezési/karbonilezési/RCM reakciósorban

A 3-butén-1-ollal végzett karbonilezési reakció hozamában (61%) már tükröződik az Ar-I kötés csökkenő aktivitása, ami a terjedelmes és elektronküldő *orto-* és *para*szubsztituensek hatásának köszönhető.

Acil-szilánok aril-jodidokból történő palládium-katalizált karbonilatív szintézisét valósították meg újabban Wu és munkatársai [101]. Az optimális reakciókörülményeket jódbenzol hexametildiszilánnal (HMDS) elvégzett karbonilatív szililezési modellreakciójával állították be (38. ábra).



38. ábra: Aril-jodidok alkalmazása acil-szilánok szintézisében

Optimalizált reakciókörülmények között többféle szubsztituált jódbenzolt (Me, <sup>1</sup>Bu, Br, Cl, F), illetve jódnaftalint alakítottak át a megfelelő benzoil-szilánokká 41–88%-os hozamok mellett.
A különféle halogenid szubsztrátumok természetesen lehetnek egy katalizátorrendszer tesztelésének eszközei is. Az alábbi munkában Kaganovsky és munkatársai az 1,8-bisz(4-(difenilfoszfino)fenil)antracén és *p*-TolPdI(TMEDA) prekatalizátorokból származó *transz*kelátképző palládium komplex működését vizsgálták karbonilatív Suzuki-kapcsolásban és metoxikarbonilezésben. A kiindulási szubsztrátumok aril-jodidok és -bromidok voltak [102]. A kelátképző ligandum *transz*-koordinációja a reakció szelektivitását pozitívan befolyásolta. Az optimalizálást *p*-jódtoluollal és fenilboronsavval végezték el, a legjobb konverziót és a termék megfelelő hozamát pedig a fenti reagensek 1:1,5 aránya mellett, 90 °C-on, CO atmoszférában (5 bar), 1 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>/ligandum mellett és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis jelenlétében, dioxánban kapták.

Elektron-gazdag, -semleges és elektron-hiányos aril-jodidok és arilboronsavak kombinálásával különböző szubsztituált diaril-ketonokat állítottak elő. Az aril-bromidok esetében a reaktivitás növeléséhez a reakció hőmérsékletét (130 °C) és időtartamát növelni kellett a megközelítőleg azonos konverzió eléréséhez.

A metoxikarbonilezésben alkalmazott feltételek is jó hozamokhoz, kiváló konverzióhoz vezettek (0,01-0,1 mol% katalizátor) (39. ábra).

39. ábra: Aril-halogenidek metoxikarbonilezésében alkalmazott reakciókörülmények

Az alkenil- és aril-halogenidek palládium-katalizált karbonilezése területén kutatócsoportunk is számos új, szintetikus jelentőségű reakciót dolgozott ki. Az alábbiakban röviden ismertetek néhány idetartozó eredményt.

Müller és munkatársai jódbenzol, 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 [103]. A szubsztrátumok két típusának reaktivitása jelentős mértékben eltért. Jódbenzol esetében (10–40 bar nyomás alatt) a kettős CO beékelődés következtében 2-oxo-karbonsavamid típusú származékokat kaptak, míg a jódalkének esetében (légköri és 40 bar nyomás mellett is) kizárólag karbonsavamid termékek

keletkeztek. A 17-jód-androszta-16-én szubsztrátumot  $[BMIM][PF_6]$  és  $[BMIM][BF_4]$  ionfolyadékokban ugyancsak sikerrel karbonilezték, az ionfolyadék-katalizátor elegyet pedig – kismértékű teljesítmény csökkenéssel – számos alkalommal újra felhasználták.

Az alkil- és aril-foszfonátokat, katalízisben betöltött szerepüknek és biológiai aktivitásuknak is köszönhetően, széleskörűen alkalmazzák a szerves és bioorganikus kémiában. Takács és munkatársai jódaromás és jódalkén szubsztrátumokból kiindulva (40. ábra) állítottak elő karbonsavamidokat  $\alpha$ -aminobenzil foszfonát nukleofil segítségével [104]. A reakciókban az aromás jódbenzol (100) és 2-jódtiofén (101) esetében (a foszfonát csoport sztérikus hatása miatt) csak minimális mennyiségű ketokarbonsavamid származékot detektáltak, az 1-jód-cikohexén (102), a 4-*terc*-butil-1-jód-ciklohexén (103), a 2-metil-1-jód-1-ciklohexén (104) és 1'-jódsztirol (105) esetében pedig egyáltalán nem kaptak dupla karbonilezett terméket. A megfelelő amidokra nézve nagy kemoszelektivitást tapasztaltak és mérsékelt/jó hozamokat kaptak (52–82%-os izolált hozamok).



40. ábra: α-Aminobenzil foszfonát nukleofilek alkalmazásával zajló aminokarbonilezési reakciók szubsztrátumai

A kutatócsoport különböző primer és szekunder aminokkal, valamint aminosavmetilészter nukleofilek felhasználásával hajtott végre palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciókat 2-jódpiridin, 3-jódpiridin és jódpirazin szubsztrátumok esetében is [105]. Az alkalmazott *N*-tartalmú jód-heteroaromások közül csak a 3-jódpiridin esetében kaptak 2-oxokarbonsavamid származékot, még atmoszférikus CO nyomás alkalmazása mellett is. A fentiek egyértelműen jelzik, hogy a kettős szén-monoxid beékelődése függ a jód-szubsztituens helyzetétől. A kemoszelektív reakció ez utóbbi esetében a karbonsavamid és ketokarbonsavamid termékek elegyét eredményezte, míg a 2-jódpiridinnel és jódpirazinnal a karbonsavamid származékokat kapták. A reakció gyakorlati jelentőségét jelzi, hogy pl. 3jódpiridin segítségével nikotinsav származékok egyszerű szintézise valósítható meg. Különböző aromás és alkenil primer amidokat, valamint aromás primer ketoamidokat ugyancsak előállítottak a megfelelő jodidokból palládium-katalizált aminokarbonilezési, majd azt követő védőcsoport eltávolítási reakciósor alkalmazásával. Az elsőként szintetizált *N*-szubsztituált amidok és ketoamidok 'Bu-csoportjának eltávolításához – 'Bu-csoport esetében elsőként – TBDMSOTf reagenst alkalmaztak [106].

Carrilho és munkatársai megállapították, hogy jódciklohexén dupla karbonilezése is megvalósítható palládium-foszfit katalizátorrendszerrel [107]. A kettős CO beékelődés alapvetően a nagy térkitöltésű,  $\pi$ -akceptor sajátságú binaftilvázas foszfit-ligandumnak köszönhető.

# 2. A KUTATÓMUNKA EREDMÉNYEI

#### 2.1. A kísérleti munka célja

Doktori kutatómunkámban új típusú, telítetlen karbonsavamidok és karbonsavészterek homogénkatalitikus előállítását tűztem ki célul a jól ismert Pd/PPh<sub>3</sub>-katalizátorrendszer felhasználásával.

Első lépésben, az irodalomban ismert eljárás segítségével, olyan újszerű, jó távozó csoportként jódot tartalmazó telítetlen szubsztrátumok előállítása volt a cél, amelyekről feltételezhető volt, hogy sikerrel alkalmazhatók amino- és alkoxikarbonilezési reakciókban szintetikus építőelemekként, enol-triflát analógokként. A tervezett szubsztrátumok egy részében a jód aromás vegyületek telítetlen kötést tartalmazó oldalláncában található.

Célul tűztem ki továbbá a vegyületek szerkezet–reaktivitás vizsgálatát, vagyis hogy a katalizátorrendszer milyen mértékben tolerálja az egyes szerkezeti sajátságokat a reakcióban (funkciós csoport-tolerancia, kettős kötés helyzete, sztérikus és sztereokémiai sajátságok) különböző kísérleti körülmények között (CO nyomás, reakcióidő, hőmérséklet, *O*- és *N*-nukleofilek, stb.).

A céltermékként jelentkező karbonsavamidok esetenként biológiai fontosságú vegyületek/vázak felépítésének alapját képezhetik.

Végül a már egyedi szubsztituensekkel rendelkező telítetlen karbonsavamidok és karbonsavészterek szerkezeti azonosítása (GC-MS, IR, NMR), a reakciólépések optimalizálása volt a cél.

#### 2.2 Jód-alkén modellvegyületek szintézise

A szintetikus munkám kiindulási vegyületei, az aldehidek és ketonok hidrazinnal könnyen képeznek hidrazonokat, a nyers termékek azonban kis mértékben azinnal (1), hexahidrotetrazinnal (2) szennyezettek lehetnek (1. ábra). A feldolgozás után a hidrazonok további tisztítása nehézkes, mert az azin mennyisége a tisztítási folyamat közben gyakran nő. Mindazonáltal a nyers hidrazonok tisztasága a legtöbbször 90% feletti (gyakran nagyobb, mint 99%). Ez az érték az általam is több esetben alkalmazott irodalmi módszer segítségével, a karbonil vegyületnek intenzíven kevertetett hidrazin-hidrát felesleghez történő lassú adagolásával is elérhető [108], ily módon akadályozva a nagy keton/hidrazin anyagmennyiség arány kialakulását.

A hidrazonképzésnek több változatát is alkalmaztam [109, 110]. A legtöbbször és sikerrel alkalmazott eljárás, amellyel a vízoldékony adduktumok képződésével járó anyagveszteség is elkerülhető, a következő. A ketonokat (aldehidet) lassú adagolással (lehetőség szerint csepegtetéssel) adtam hozzá az alkohol, a hidrazin-hidrát felesleg és a BaO intenzíven kevertetett elegyéhez szobahőmérsékleten, vagy melegítés közben. Az adagolás befejezése után, az egyes reakcióelegyeket külön-külön, eltérő időintervallumban (általában 5–24 óra) forraltam (41. ábra).

$$\overset{R^{1}}{\underset{R^{2}}{\overset{}}} O \xrightarrow{BaO, N_{2}H_{4} \times H_{2}O}_{etanol} \overset{R^{1}}{\underset{R^{2}}{\overset{}}} = NNH_{2} + Ba(OH)_{2} + H_{2}O \qquad R_{2}C = N - N = CR_{2} \overset{N-N,}{\underset{H}{\overset{}}} \overset{N-N,}{\underset{H}{\overset{}}} = 1 \qquad 2$$

41. ábra: A hidrazonképzés reakciója és a lehetséges melléktermékek

A lehűlt reakcióelegyek, illetve a nyerstermék feldolgozását alacsony hőmérsékleten végeztem (0–25 °C), metilén-klorid, kloroform, dietil-éter és toluol oldószerek felhasználásával. Az így kapott termékeket szárítottam, majd az oldószer eltávolítása után az anyagokat a fentebb említettek miatt további tisztítás nélkül azonnal, vagy tárolás után felhasználtam a jódalkének szintéziséhez. A hidrazonok további tisztítása már csak azért is mellőzhető, mert az azinok a 'jódozási' lépésnek is melléktermékei.

Aldehid vagy keton hidrazonok jóddal történő oxidációja semleges közegben a megfelelő azinokat adja. Trietilamin bázis jelenlétében az oxidáció ettől eltérően zajlik és aldehid hidrazonok esetében geminális dijodidokat, keton hidrazonok esetében pedig

(sztérikus sajátságoktól függően) vinil-jodidokat, vagy vinil- és geminális di-jodidokat eredményez [110]. A reakció szisztematikus vizsgálatában a jódos oldatot adagolták a hidrazon-oldat/trietilamin elegyhez [108] (normál adagolás). A hidrazonnak, illetve oldatának a bázis és jód oldatához történő lassú adagolásával (inverz adagolás) azonban az itt is keletkező azin képződése jelentősen háttérbe szorítható [111].

A nem nukleofil/kevésbé nukleofil, sztérikusan gátolt, erős bázisok [112, 113] mint proton akceptorok tekintetében elsősorban a jódalkén képzésben többször vizsgált guanidin származékokat, a BTMG-t (**3**) és az azt hatásában megközelítő TMG-t (**4**) kell megemlíteni (42. ábra).





**3** (2-<sup>*t*</sup>Butil-1,1,3,3-tetrametilguanidin)

4 (tetrametilguanidin)

# 42. ábra: Sztérikusan gátolt, erős bázisok

Azt tapasztaltam, hogy ezen bázisok hatására a vinil-jodidok túlsúlyban, vagy kizárólagosan keletkeznek, melléktermékként a megfelelő azinok és geminális dijodidok jelentkeznek. A vinil-jodid hozama ugyancsak javítható, ha a reakcióelegyet az adagolás után 80–90 °C-on melegítjük inert atmoszféra alatt. Ily módon a geminális dijodidok mennyisége csökkenthető hidrogén-jodid eliminációval.

A feltételezett reakciómechanizmus a mellékreakciókkal és melléktermékekkel a 43. ábrán szerepel. A jód a hidrazont (5) diazo-vegyületté (6) oxidálja, amely továbbalakul a jódszármazékká (7). Ez nitrogénvesztéssel a reakcióban központi helyet elfoglaló jódkarbénium iont (8) eredményezi. Jodidion addíciójával (kevésbé gátolt 8 esetében) geminális dijodid (9) keletkezik, protonvesztéssel pedig (gátoltabb 8 esetében) vinil-jodid (10). A reakció fontosabb melléktermékeinek, a ketonnak (11) és az azinnak (12) a képződése a víz kizárásával, illetve az említett inverz adagolással kiküszöbölhető, minimálisra csökkenthető.



43. ábra: A jódbevitel feltételezett reakciómechanizmusa [108] alapján

A jódos szubsztrátumok előállításának további sarkalatos pontja a fotokémiai átalakulások kiküszöbölése [114]. A céltermékek hozamát ugyanis jelentős mértékben befolyásolhatja a fény hatására bekövetkező izomerizáció, a hidrogén-jodid elimináció/diszproporcionálódás (44. ábra), ami a reakció, a feldolgozás és a tárolás során egyaránt kifejtheti negatív hatását.



44. ábra: Jódalkén vegyületek fotokémiai reakciói

A keletkező acetilénszármazékok és 1,2-dijód-származékok mint melléktermékek tovább nehezítik a tisztítási, elválasztási folyamatokat.

A reakciók kivitelezése során felhasznált irodalomban a két guanidin bázis alkalmazása nem egységes. A koncentrációviszonyoknak és a reagensek ott leírt arányainak bizonytalansága miatt az elért hozamok adatai nem minden esetben tekinthetők megbízhatónak. A kiindulási, két ketocsoportot tartalmazó vegyületekkel, illetve dihidrazonokkal végrehajtott reakciók esetében pedig csak egy-két kísérleti adat állt rendelkezésemre.

Mivel munkám során a TMG-t használtam bázisként, az ezzel elvégzett 'jódozási' reakciók irodalmi adatait (1. táblázat), és a trietilaminnal [108], valamint a különféle bázisokkal [108, 111] elvégzett szisztematikus vizsgálatok adatait használtam összehasonlítási alapul a reakciók optimalizálásakor.

Hidrazon/dihidrazon	TMG			Termékeloszlás [%]	
[mmol]	bázis	I <sub>2</sub>	Oldószer [ml]	jódalkén	gem. dijodid
6-metoxi-α-tetralon- hidrazon (1,5) <sup>a</sup>	3,5 x	2,2 x	dietil-éter (60)	87	0
ciklohexanon-hidrazon (?) <sup>b,c</sup>	3,5 x	2,2 x	dietil-éter (?) <sup>c</sup>	45,2	27,8
2,2-dimetil-ciklohexanon- hidrazon (1,5) <sup>a</sup>	11 x (? BTMG) <sup>c</sup>	2,13 x	dietil-éter (?) <sup>c</sup>	54	33
2-oktanon-hidrazon (1,5) <sup>b</sup>	5,0-5,2 x <sup>c</sup>	2,2 x	?°	53	32
1,4-ciklohexándion- dihidrazon (1) <sup>b</sup>	7 x	5 x	metilén-klorid (?)	69	0

1. táblázat. N-szubsztituenst nem tartalmazó hidrazonok oxidációjának reakciókörülményei, hozamai [111, 115]

a Inverz adagolás, szobahőmérséklet.

b Inverz adagolás.

c Hiányzó mennyiségek, anyagmennyiségek.

A teljes keton-hidrazon-jódalkén előállítási útvonal *eseti optimalizálást* igényel. Bár a reakciókban szereplő reagensek nagyrészt azonosak/hasonlóak, a reakció kivitelezésének körülményei minden esetben eltérnek. A 2. táblázat ezeket az optimalizált körülményeket hivatott szerepeltetni, melyeket a kísérleti körülmények szisztematikus változtatásával határoztam meg.

A reakciók tervezése során először a szubsztrátumtól függő alkalmas oldószer kiválasztására, a megfelelő bázis és a jód mennyiségének, koncentrációjának beállítására, a hatékony adagolási sorrend megállapítására törekedtem. Az egyes 'jódozási' reakciók esetében az adagoláshoz kapcsolódó irodalmi hőmérsékleti adatokat nem minden esetben

tüntették fel, így a hőmérsékleteket önkényesen választottam meg (hűtés -5-20 °C-ig, szobahőmérséklet).

Hidrazon/dihidrazon [mmol]	TMG bázis	$I_2$	Oldószer	Jódalkén [%]
Acetofenon-hidrazon (111,8)	9 x	2,1 x	metilén-klorid	96 <sup><i>a</i></sup>
1,4-Diacetil-benzol-dihidrazon (31,4)	9,9 x	4,8 x	metilén-klorid	>99 <sup>a</sup>
2-Acetil-naftalin-hidrazon (57,3)	3 x	2,1 x	metilén-klorid	98 <sup><i>a</i></sup>
1-Acetil-naftalin-hidrazon (29,4)	3 x	2,1 x	metilén-klorid	98 <sup><i>a</i></sup>
α-Tetralon-hidrazon (31,0)	12,9 x	2,9 x	dietil-éter	95 <sup>a</sup>
4-Jód-acetofenon-hidrazon (34,6)	3 x	2,1 x	metilén-klorid	90 <sup>b</sup>
Dodekanal-hidrazon (47,9)	9 x	2,1 x	dietil-éter	$50^c$
2-Acetil-ciklohexanon monoketál hidrazon (38,3)	3 x	2,1 x	dietil-éter	84 <sup>d</sup>

2. táblázat. A vizsgált N-szubsztituenst nem tartalmazó hidrazonok oxidációjának reakciókörülményei, hozamai

Inverz adagolás.

a A konverzió teljesnek mondható, a melléktermék mennyisége 1 % alatt.

b 2% 4-jód-acetofenon, 7% dijód-metán, 1% azin.

c 3% dodekanal, 25% azin, 10% acetilén származék, 10% egyéb szénhidrogén fragmens.

d 6% monoketál, 7% telítetlen ciklohexanon származék.

A fenti megfontolások alapján a hidrazonok jódozását az alábbiak szerint végeztem. Az alkalmas oldószer kiválasztása után a jódot kevertetés közben oldottam, majd ehhez adagoltam hűtés közben (vagy szobahőmérsékleten) a bázis, illetve a bázis és hidrazon oldatát cseppenként, 1-4 óra időintervallumban. A legtöbb esetben elsötétítést alkalmaztam. Az adagolás befejeztével a reakcióelegyet szűrtem, majd lepároltam az oldószert, végül argon alatt, 80–100 °C-on melegítettem 2–12 óra hosszat. A feldolgozás és szárítás után vizsgáltam nyerstermék tisztaságát GC-MS-el, majd szükség szerint tisztítottam a oszlopkromatográfiával. A továbbiakban ezeket a termékeket használtam a karbonilezési reakciókban.

Jóllehet a jódalkének szintézisekor a Barton-féle eljárást vettem alapul [111], az újabb szintetikus megoldások alternatívaként szerepelhetnek [116].

# 2.2.1 1-Jód-1-aril-etén szubsztrátumok (α-jódsztirol, α,α'-dijód-1,4-divinil-benzol és αjódvinil-naftalin ) szintézise

Az acetofenon-hidrazon (**14**, 45. ábra) előállításánál az 41. ábrán bemutatott reakciót alkalmaztam, az ennek eredményeként kapott hidrazont pedig tisztítás nélkül használtam fel a jódozási lépésben. A jódozási reakciót kb. 2,1-szeres jód felesleg és kb. 9-szeres mennyiségű TMG jelenlétében végeztem el. Az éterben és metilén-kloridban is végrehajtott jódozási reakciók közül az utóbbi bizonyult sikeresnek, ahol inverz adagolást kb. 2 órán keresztül végeztem, jeges vízfürdő alkalmazásával. Az argon alatt végrehajtott végső melegítési szakasz (90–95 °C) 2 óra hosszat tartott. A nyerstermékek feldolgozását mindkét esetben éterrel végeztem, így a feldolgozási körülmények szerepét az egyes oldószerek miatti eltérő termékösszetétel magyarázatában kizárom.

Az α-jódsztirol (**15**) előállítása során a három hidrazonképzés és öt jódozási kísérlet után beállított reakció a kívánt terméket 96%-os tisztasággal, a ketonra (**13**) számolva kb. 30 %-os hozammal adta (45. ábra). A várható azin melléktermék helyett elsősorban acetilénszármazék (**16**, **17**) szennyezést tapasztaltam (1%, fotokémiai és bázis indukálta reakció).



45. ábra: Az acetofenon hidrazonképzési és jódbeviteli reakciója

Az 1,4-diacetil-benzol-dihidrazon (**19**, 46. ábra) előállításánál trietilamin, hidrazinhidrát és a diketon etanolos elegyét refluxáltattam. A nyersterméket azeotróp desztilláció után kaptam, a jódozási lépésben tisztítás nélkül alkalmaztam. A jódozási reakciót kb. 4,8-szeres jódfelesleg és 9,9-szeres mennyiségű TMG jelenlétében végeztem el. A metilén-kloridban végrehajtott jódozási reakcióban inverz adagolást végeztem szobahőmérsékleten. Az oldószer eltávolítása után a reakcióelegyet argon alatt melegítettem (90–95 °C) kb. 2 órán keresztül.

Az α,α'-dijód-1,4- divinil-benzol (**20**) előállítása során a három hidrazonképzéssel és négy jódozási kísérlettel beállított reakció a kívánt terméket 99 %-osnál nagyobb tisztasággal

(GC-MS), a ketonra (**18**) számolva 28 %-os hozammal szolgáltatta az éteres feldolgozás után (46. ábra). A várható melléktermékek variációinak nagy száma ellenére (pl. vegyes jódvinilazin, jódvinil-keton, stb.) számottevő jelenlétükkel nem találkoztam. Meg kell jegyeznem, hogy a jódozási reakciókra csak a jód mennyiségét számoltam a hidrazoncsoportok számának megfelelően, a bázist nem (kb. 9.9 ekv.).



46. ábra: Az 1,4-diacetil-benzol hidrazonképzési és jódbeviteli reakciója

A 2-acetil-naftalin-hidrazon (**22**, 7. ábra) előállításánál a BaO, a hidrazin-hidrát és a keton etanolos elegyét refluxáltattam. A kapott terméket a jódozási lépésben tisztítás nélkül alkalmaztam. A jódozási reakciót kb. 2,1-szeres jódfelesleg és háromszoros mennyiségű TMG jelenlétében végeztem el. A metilén-kloridban végrehajtott jódozási reakcióban inverz adagolást végeztem, közben jeges vizes hűtést biztosítottam. Az oldószer eltávolítása után ebben az esetben is alkalmaztam a végső melegítési szakaszt (Ar, 90 °C, 2 óra). (Mivel a későbbiekben a preparátumok mindegyikénél alkalmazom ezt, külön már nem tüntetem fel.)

Az 2-( $\alpha$ -jódvinil)-naftalin (**23**) előállítása során a kilencszeres bázisfelesleg alkalmazása szinte kizárólag az acetilénszármazékot eredményezte. Három hidrazonképzési és jódozási kísérletet végeztem el a kiindulási ketonnal. A bázis mennyiségének a harmad részére történő csökkentése a kívánt terméket, metilén-kloriddal történő feldolgozást követően, 98 %-os tisztasággal, a kiindulási **21** ketonra nézve 91 %-os hozammal szolgáltatta. Az izomer 1-( $\alpha$ -jódvinil)-naftalin (**26**) hasonló eljárással már 98 %-os tisztasággal, 97 %-os hozammal kaptam meg (47. ábra).



47. ábra: A 2-acetil- és az 1-acetil-naftalin hidrazonképzési és jódbeviteli reakciója

# 2.2.2 1-Jód-3,4-dihidronaftalin szintézise

Az α-tetralonból (27) a hidrazont hidrazin-hidráttal, metanolban állítottam elő trietilamin jelenlétében. A reakcióterméket (28) további tisztítás nélkül használtam fel a jódozási lépésben. A 3-szoros mennyiségű jód és 13-szoros mennyiségű TMG-bázis alkalmazásával a reakciót inverz adagolással, dietil-éterben végeztem el jeges vizes hűtést, majd szobahőmérsékleten történő adagolást alkalmazva (48. ábra).

A hidrazonképzési és 'jódozási' kísérletek után a (29) terméket nagy tisztaságban, a ketonra számolva 42%-os hozammal kaptam.



48. ábra: Az α-tetralon hidrazonképzési és jódbeviteli reakciója

# 2.2.3 Ariljodid és alkenil-jodid funkciós csoportot egyaránt tartalmazó szubsztrátum (1',4-dijódsztirol, 32) szintézise

Az első szintetikus lépésben a **31** hidrazont a 49. ábrán látható reakcióval kaptam. A 'jódozási' kísérletet 2,1-szeres jóddal és háromszoros mennyiségű TMG-vel, inverz adagolással, 0–10 °C-on, kb. 4 órás adagolási idővel hajtottam végre, majd metilén-kloriddal végeztem a feldolgozást.

A 4-jód-acetofenonnal (**30**) elvégzett négy hidrazonképzés és négy 'jódozási' kísérlet után a kívánt terméket 91 %-os tisztasággal (GC-MS), a ketonra számolva 79%-os hozammal kaptam (49. ábra). A reakciótermékek között dijód-metán (7%), a mellékreakcióban visszaalakult keton (**30**, 2%) és azin (1%) is megtalálható volt kis mennyiségben. Utóbbi két termék a 43. ábrán bemutatott reakciómechanizmusnak megfelelően keletkezhet.



49. ábra: A 4-jód-acetofenon hidrazonképzési és jódbeviteli reakciója

## 2.2.4 1-Jód-1-dodecén szintézise

A **34** hidrazont etanolban állítottam elő hidrazin-hidrát felesleg és trietilamin felesleg jelenlétében. A 'jódozást' éterben végeztem 2,1-szeres jód és megközelítőleg 9-szeres mennyiségű bázis felhasználásával.

A dodekanalból (**33**) kiinduló két hidrazonképzési kísérlet és a három jódbeviteli reakció után a reakciókörülmények beállításával és a tisztítási eljárást követően kb. 20%-os hozam érhető el az (E)- és (Z)-izomerekre (50. ábra). Az (E)-1-jód-1-dodecént (**35**) tisztán, kb. 15%-os hozammal kaptam oszlopkromatográfiás tisztítás után (ketonra nézve). A (Z)-izomert (**36**) nem tudtam tisztán elkülöníteni.



50. ábra: A dodekanal hidrazonképzési és jódbeviteli reakciója

A 97%-osnál nagyobb konverzió mellett melléktermékként alapvetően vagy dijód származék (**37**, 21%), vagy azin (**38** 25%) keletkezik, és nyomokban mindkét esetben acetilénszármazék (**39**) is (51. ábra).



51. ábra: A jódbeviteli reakció melléktermékei

# 2.2.5 α-Jód-6-vinil-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán szintézise

A 2-acetil-ciklohexanonból (40) (racém elegyből) kiinduló kísérlet esetében a dijód származékokat (42, 43) nem kaptam meg közvetlenül a megfelelő dihidrazon (41) köztiterméken keresztül. A kiindulási keton szerkezete az intramolekuláris azin (44) képződésének kedvez (52. ábra).



52. ábra: A 2-acetil-ciklohexanon reakciója hidrazin-hidráttal

A karbonilezési reakciók szubsztrátumainak előállításához emiatt először ketál védőcsoportot kellett alkalmaznom. A fenti  $\beta$ -diketonnal (**40**) elvégzett ketálképzési reakció jelentős szelektivitásának köszönhetően ezzel a módszerrel a 'jódozási' reakciót először az oldalláncban sikerült elvégeznem. A védőcsoporttal ellátott jódos szubsztrátumból (**51**) kiindulva monokarbonsavamidok szintetikus előállítását valósítottam meg. A következő lépésben a ketál (**67**) hidrolízise után a kapott ketonból (**68**) az aminokarbonilezés újabb alkenil-jodid szubsztrátumát szerettem volna előállítani és ily módon vegyes karbonsavamid-származékokat nyerni a kiindulási anyagból. A monokarbonsavamid származékok hidrolízise során azonban számos melléktermék keletkezik, a hidrolízis termékek elválasztása nehézkes, általában a telítetlen monokarbonsavamid származék elbomlásával jár. A hidrolíziselegy GC-MS-el történő sikeres elemzésén túl a céltermék keton további karakterizálását nem sikerült elvégeznem, a szintetikus lépések további kutatások tárgyát képezik.

#### 2.2.5.1 Ketálképzés

A ketálképzés során a 8 kísérlettel beállított reakcióval a **45** monoketált 95%-os konverzióval, 75%-os tisztasággal kaptam meg.

A 3. táblázat adatai alapján megállapítható, hogy a kielégítő hozamok eléréséhez 90 óránál hosszabb reakcióidőkkel kell számolni. A 64–77%-os hozamokat nyújtó reakciók esetében az alkalmazott katalizátor/keton (*p*-toluolszulfonsav/**40**) moláris koncentrációarány minimálisan 1:82 volt.

40 [mmol]	pTsOH	Reakcióidő	Konverzió	zió Termékeloszlás [%]			ás [%]	
40 [mmor]	[mmol]	[óra]	[%]	45	46	47	48	49
34,7	0,05	40	77	37	5	28	3	4
20,7	0,1	96	82	35	3	17	16	9
21,4	0,5	96	>99	69	5	7	12	7
35,7	0,8	90	95	64	3	15	7	5
35,7	0,6	93	>99	77	<1	9	7	6
30,5	0,5	95	>99	75	<1	5	10	9
71,4	0,9	96	95	69	1	20	4	1
107	1,3	96	95	75	2	5	8	3

3. táblázat A ketálképzés során alkalmazott reakciókörülmények és termékek

A két izomer mellett (45, 46) a termékelegyben GC-MS segítségével a kiindulási diketont (40), a diketált (47), a ciklohexanon-ketált (48) és a nyílt láncú diketált (49) azonosítottam (53. ábra). A kromatográfia után a monoketál (45) hozama a kiindulási diketonra nézve 44 %-os.



53. ábra: A 2-acetil-ciklohexanon ketálképzési reakciója

# 2.2.5.2. A jódalkén funkciós csoportot tartalmazó szubsztrátum előállítása

A kromatografált termékből (**45**) a hidrazont hidrazin-hidrát felesleg és BaO jelenlétében állítottam elő etanolban. A jódozási reakciót kb. 2,1-szeres jód és háromszoros mennyiségű TMG bázis felhasználásával hajtottam végre.

A 2-acetil-ciklohexanon-monoketálból (45) kiinduló 13 hidrazonképzési és jódozási

kísérlet után a reakciókörülmények beállításával az aminokarbonilezési reakció szubsztrátuma (**51**, izomerelegy) kb. 95%-os konverzióval, 84%-os tisztasággal, a keton-monoketálra számolva kb. 62 %-os hozammal nyerhető (14. ábra). Szennyezésként elsősorban az el nem reagált/visszaalakult monoketált, valamint nyomokban további telítetlen bomlástermékeket azonosítottam.



14. ábra A 2-acetil-ciklohexanon monoketál hidrazonképzési és jódbeviteli reakciója

Az említett, ismert hidrazonképzési és jódbeviteli reakciókat alkalmazva minden szubsztrátum esetében optimalizáltam a reakciókörülményeket. Az így kikísérletezett koncentrációarányok, adagolási sorrendek, hőmérsékletek és adagolási sebességek, a reakcióidők és feldolgozási eljárások segítségével elfogadható (15, 20, 29, 35 és 36), jó (32, 51) és kiváló (23, 26) hozamokat értem el.

Mivel elsődleges szándékom a Pd-katalizált aminokarbonilezési reakció vizsgálata volt, ezért az egyes szubsztrátumoknál fentebb feltüntetett hozamok az optimalizációs lépéseknek csak az eddig elért eredményeit tükrözik. Mindazonáltal reprodukálható hozamokat kaptam és az eddig elért eredmények néhány esetben továbbfejleszthetők.

#### 2.3. Az előállított jód-alkének aminokarbonilezési reakciói

Az előállított jódalkén szubsztrátumokat kísérleteimben különböző *N*-nukleofilekkel (*terc*butilamin (**a**), anilin (**b**), piperidin (**c**), morfolin (**d**), glicin-metilészter (**e**), alanin-metilészter (**f**), valin-metilészter (**g**), prolin-metilészter (**h**), prolin-benzilészter (**i**), (55. ábra) és *O*nukleofilekkel (metanol, izopropil-alkohol, *terc*-butanol, benzil-alkohol) reagáltattam. A reakciókat minden esetben DMF-ben, atmoszférikus és nagynyomású szén-monoxid jelenlétében végeztem, *in situ* előállított palládium(0)-trifenilfoszfin katalizátorokkal.



55. ábra: Az aminokarbonilezési reakciókban alkalmazott különféle N-nukleofil vegyületek

A reakcióban monokarbonsavamidok, ketokarbonsavamidok, valamint az aminok – kismértékű oxidatív karbonilezés eredményeképpen keletkező – karbamid típusú melléktermékének képződése várható.

#### 2.3.1. α-Jódsztirol (15) és α,α'-dijód-1,4-divinil-benzol (20) aminokarbonilezése

A megismert reakciókörülményeket alkalmazva végeztem el az  $\alpha$ -jódsztirol (15) aminokarbonilezését különböző primer, szekunder aminokkal és aminosav-észterhidrokloridokkal mind atmoszférikus, mind pedig nagynyomású szén-monoxid jelenlétében (56. ábra) [117]. Az összes *N*-szubsztituált 2-fenilakrilamidot (52) gyakorlatilag teljes konverzióval kaptam, 63–83%-os izolált hozamokkal a kromatográfia után (4. táblázat). Még azok az aminok is kiváló hozamokat adtak, amelyek egyébként más jódalkének aminokarbonilezésében csökkent reaktivitással jellemezhetők (arilamin, sztérikusan gátolt szekunder aminok).



56. ábra: Az  $\alpha$ -jódsztirol és  $\alpha$ , $\alpha$ '-dijód-1,4-divinil-benzol aminokarbonilezési reakciói

A **15** aminokarbonilezését megnövelt szén-monoxid nyomás (40 bar) alkalmazásával is elvégeztem. A várt karbonsavamidok hozamai az atmoszférikus kísérletek hozamaihoz hasonlóak voltak (4. táblázat). A ketokarbonsavamidokat eredményező dupla karbonilezést egyik esetben sem figyeltem meg (GC-MS), így a reakció ebben a nyomástartományban nagy mértékben kemoszelektívnek mondható.

A 'bisz-jódvinil'-típusú szubsztrátumot (**20**) ugyanazokkal az aminokkal reagáltattam, mint amiket az **15** kísérleteiben alkalmaztam (56. ábra) [117]. A bisz-karbonsavamidokat (**53**) jó/kiváló hozamokkal kaptam (5. táblázat). Egyedül az anilin nukleofil esetében figyeltem meg alacsonyabb reaktivitást, illetve – a nyomokban jelenlévő víznek köszönhetően – hidroxikarbonilezési mellékreakciót. A várt amid (**53b**) elválasztása sikertelen volt.

A •	Reakcióidő	CO nyomás	Izolált hozam (amid)
Amin	[óra]	[bar]	[%]
$^{t}$ BuNH <sub>2</sub> ( <b>a</b> )	22	1	83 ( <b>52a</b> )
$^{t}$ BuNH <sub>2</sub> ( <b>a</b> )	22	40	82 ( <b>52a</b> )
anilin ( <b>b</b> )	22	1	70 ( <b>52b</b> )
anilin ( <b>b</b> )	22	40	68 ( <b>52b</b> )
piperidin (c)	22	1	79 ( <b>52c</b> )
piperidin (c)	22	40	77 ( <b>52c</b> )
morfolin ( <b>d</b> )	22	1	74 ( <b>52d</b> )
morfolin ( <b>d</b> )	22	40	73 ( <b>52d</b> )
GlyOMe (e)	22	1	76 ( <b>52e</b> )
GlyOMe (e)	22	40	73 ( <b>52e</b> )
AlaOMe ( <b>f</b> )	22	1	72 ( <b>52f</b> )
AlaOMe (f)	22	40	71 ( <b>52f</b> )
ValOMe (g)	22	1	69 ( <b>52g</b> )
ValOMe (g)	22	40	67 ( <b>52g</b> )
ProOMe (h)	66	1	67 ( <b>52h</b> )
ProOMe (h)	66	40	65 ( <b>52h</b> )
ProOBz (i)	66	40	63 ( <b>52i</b> )

4. táblázat Az α-	jódsztirol (15)	aminokarbonilezésének	reakciókörülmény	ei és hozamai
-------------------	-----------------	-----------------------	------------------	---------------

5. táblázat Az  $\alpha, \alpha$ '-dijód-1,4 divinil-benzol (**20**) aminokarbonilezésének reakciókörülményei és hozamai

Amin	Reakcióidő	CO nyomás	Izolált hozam (amid)
Amm	[óra]	[bar]	[%]
$^{t}\mathrm{BuNH}_{2}\left(\mathbf{a}\right)$	22	1	80 ( <b>53a</b> )
piperidin (c)	22	1	75 ( <b>53c</b> )
morfolin ( <b>d</b> )	22	1	73 ( <b>53d</b> )
GlyOMe (e)	22	1	70 ( <b>53e</b> )
AlaOMe (f)	22	1	70 ( <b>53f</b> )
ValOMe (g)	22	1	66 ( <b>53g</b> )
ProOMe (h)	22	1	62 ( <b>53h</b> )

A jódvinil funkciós csoport kiváló reakcióképessége folytán a **20** szubsztrátum szinte minden reakciójában teljesnek vehetjük a konverziót, még atmoszférikus szén-monoxid nyomás mellett is.

# 2.3.2. 2-(α-Jódvinil)-naftalin (23) és 1-(α-jódvinil-)-naftalin (26) amino- és alkoxikarbonilezése

A szintetizált jódvinil-naftalin izomereket (**23**, **26**) aminokarbonilezési kísérleteimben primer és szekunder aminokkal, valamint aminosav-metilészter-hidrokloridokkal reagáltattam atmoszférikus szén-monoxid nyomáson, *in situ* előállított palládium(0)-trifenilfoszfin katalizátorok jelenlétében (57. ábra) [118].



57. ábra: α-Jódvinil-naftalin izomerek aminokarbonilezési reakciói

A jódot, mint jó távozó csoportot tartalmazó sp<sup>2</sup> szénatomon egy aktiváló arilcsoport is jelen van. Ennek köszönhetően az összes *N*-szubsztituált 2-naftilakrilamidot gyakorlatilag teljes konverzióval kaptuk meg, az oszlopkromatográfia után 70–93% közötti hozamokkal. Még a sztérikusan gátolt szekunder amin (**h**) is kiváló izolált hozamokat adott. Egyetlen kivételként az anilin *N*-nukleofil említendő, melynél a csökkent reaktivitás a többi primer és szekunder alkilaminnal összehasonlítva az alacsony bázicitással magyarázható. Érdemes megjegyezni, hogy a kettős szén-monoxid beépüléssel keletkező 2-ketokarboxamidokat nem figyeltem meg.

A részletes GC-MS vizsgálatok kimutatták, hogy a nagy konverziók már rövid reakcióidőkkel is elérhetők. A **26** reakciója **a** nukleofillel pl. 70%, 98,7% és 99,6%-os konverziókat adott 15, 30 és 45 perc elteltével. Ugyanazok a reakcióidők **26** és **c** reakciójában

47%, 76% és 97%-os konverziókat eredményeztek. Azt is érdemes megjegyezni, hogy a látszólag túlzó reakcióidőkkel kapott teljes konverziók (>99%) az amid termékek gyors elkülönítését teszik lehetővé.

A szubsztrátumok nagy reaktivitását az alkoxikarbonilezésekben is megfigyelhettem (58. ábra).



58. ábra: 1-(α-Jódvinil)-naftalin alkoxikarbonilezési reakciói

Az általánosan használt metanol és a kevésbé reaktív izopropil-alkohol és benzilalkohol reakciója is szintetikus jelentőségű hozamokkal szolgált. A megfelelő észtereket 77% (**56j**), 63% (**56k**) és 69%-os (**56m**) hozamokkal kaptam. Az egyetlen, rendkívül csekély konverziót *terc*-butanollal kaptam (**56l**).

#### 2.3.3. 1-Jód-3,4-dihidronaftalin (29) amino- és alkoxikarbonilezése

Az aminokarbonilezési reakciókat (59. ábra) atmoszférikus és nagynyomású szén-monoxid jelenlétében végeztem el különböző *N*-nukleofilek felhasználásával [119]. A *terc*-butilaminnal (**a**) nagymértékben kemoszelektív volt a reakció, a megfelelő karbonsavamid származék keletkezett.



59. ábra: 1-Jód-3,4-dihidronaftalin aminokarbonilezési reakciói

A gyakorlati jelentőségű hozamokat enyhe reakciókörülmények mellett kaptam (1 bar CO, 50 °C). Már néhány órás reakcióidőkkel gyakorlatilag teljes konverziókat értem el (6. táblázat).

Amin	Reakcióidő [óra]	CO nyomás [bar]	Konverzió [%]	Izolált hozam [%]
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> ( <b>a</b> )	0.5	1	75	b
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> ( $\mathbf{a}$ )	1	1	85	b
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> ( <b>a</b> )	2	1	92	b
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> ( $\mathbf{a}$ )	5	1	96	90 ( <b>57a</b> )
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> ( <b>a</b> )	24	1	>99,8	96 ( <b>57a</b> )
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> ( <b>a</b> )	24	1	78 <sup>a</sup>	b
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> ( <b>a</b> )	5	20	99	b
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> ( <b>a</b> )	5	40	>99,8	95 ( <b>57a</b> )
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> ( $\mathbf{a}$ )	5	60	>99,8	96 ( <b>57a</b> )
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> ( <b>a</b> )	5	60	89 <sup>a</sup>	b
anilin ( <b>b</b> )	1	1	72	b
anilin ( <b>b</b> )	24	1	>99,8	86 ( <b>57b</b> )
anilin ( <b>b</b> )	5	40	99	82 ( <b>57b</b> )
piperidin (c)	1	1	80	b
piperidin (c)	24	1	>99,8	90 ( <b>57c</b> )
piperidin (c)	5	40	99	b
GlyOMe (e)	1	1	85	b
GlyOMe ( <b>e</b> )	24	1	>99,8	91 ( <b>57e</b> )
GlyOMe ( <b>e</b> )	5	40	99	88 ( <b>57e</b> )
AlaOMe ( <b>f</b> )	1	1	81	b
AlaOMe ( <b>f</b> )	24	1	>99,8	92 ( <b>57f</b> )
AlaOMe ( <b>f</b> )	4	40	98	85 ( <b>57f</b> )
ProOMe ( <b>h</b> )	1	1	70	b
ProOMe ( <b>h</b> )	24	1	>99,8	88 ( <b>57h</b> )
ProOMe ( <b>h</b> )	5	40	98	b

6. táblázat 1-Jód-3,4-dihidronaftalin aminokarbonilezésének reakciókörülményei és hozamai

a 30 °C-os reakcióhőmérséklet.

b A hozamokat nem vizsgáltam, mert a célvegyület izolálását kedvezőbb összetételű reakcióelegyből végeztem el.

A reakciófeltételek optimalizálása során a következőket figyeltem meg: az alacsonyabb reakcióhőmérséklet (30 °C) kisebb reaktivitást eredményezett, a nagyobb szénmonoxid nyomás nagyobb konverzióhoz vezetett a kemoszelektivitás megtartásával, az aminokarbonilezés során a teljes konverzió eléréséhez a nagyobb szén-monoxid nyomásnál is nélkülözhetetlen a 30 °C-nál magasabb hőmérséklet.

A különböző aminokkal elvégzett aminokarbonilezések minden esetben hatékonynak bizonyultak és a hosszabb reakcióidők (24 óra) egységesen teljes konverziót eredményeztek. Némi különbség azonban a reakcióidő lerövidítése után megfigyelhető, ugyanis az aromás primer amin (**b**) és a sztérikusan gátolt aminosav-származék szekunder amin (**f**) reaktivitása kicsit kisebb, mint a szekunder aminé (**c**) és az aminosavszármazék primer aminoké (**d**, **e**). A szén-monoxid nyomás emelése kivitelezhetően rövid (5 óra) reakcióidők alkalmazásával minden amin esetében teljes konverzióval járt együtt. Meg kell azonban említeni, hogy a rövidebb reakcióidők és a kis szén-monoxid nyomás együttes alkalmazása nem terjedt ki minden amin vizsgálatára.

Az *N*-nukleofilek mellett a metanol mint *O*-nukleofil reakcióját ugyancsak vizsgáltam. A jódalkén szubsztrátum metoxikarbonilezésében enyhe reakciókörülmények mellett (50 bar CO, 50 °C) kizárólag a megfelelő metil-észter származékot kaptam (**58j**) és jó hozammal izoláltam (78%).

Az eredményeket összegezve megállapítható, hogy a **29** ciklusos jódalkén szubsztrátum reaktivitása a korábban vizsgált 1-jód-1-arilalkén szubsztrátumok reaktivitásához képest határozottan nagyobbnak bizonyult mind az amino-, mind az alkoxikarbonilezési reakciók során. Ez elsősorban az izolált hozamok tekintetében állapítható meg, ugyanis a konverziók a korábbi szubsztrátumok esetében is 98% felettiek.

A **29** szubsztrátum nagyobb reaktivitása magyarázható az alkenilcsoport sztérikusan kevésbé gátolt elrendeződésével, így a gyorsabb és közvetlen oxidatív addícióval palládium(II)-alkenil intermedier jön létre (**2.3.8.** alfejezet, 29. ábra).

# 2.3.4. 1',4-Dijódsztirol (32) amino- és alkoxikarbonilezése

A megismert reakciókörülmények alkalmazásával végeztem el az aminokarbonilezési reakciókat különböző *N*-nukleofilek felhasználásával (60. ábra), atmoszférikus és nagynyomású (40 bar) szén-monoxid jelenlétében (7. táblázat) [120].



60. ábra: 1',4-Dijódsztirol aminokarbonilezési reakciói

A ciklusos jódalkénekhez képest [103] és az általam vizsgált szubsztrátumokkal összehasonlítva a fenti vegyület jódalkén szerkezeti részlete (a fentebbi **29** vegyülettel együtt) kiemelkedően nagy reaktivitást mutat az aminosav-metilészter nukleofilek jelenlétében zajló aminokarbonilezésekben. Ez a szerkezeti rész minden kísérletben átalakult a megfelelő karbonsavamiddá, ily módon a 2-(4-jódfenil)-akrilamid (**59**), 2-(4-karboxamido-fenil)-akrilamid (**60**), 2-(4-glioxilamido-fenil)-akrilamid (**61**) termékeket szolgáltatva az amin típusától és a reakciókörülményektől függő termékeloszlásban.

Egyszerű primer és szekunder aminokat alkalmazva **59** nem keletkezett sem atmoszférikus, sem 40 bar szén-monoxid nyomás mellett, csak a **60** és a **61**, utóbbiak közül is a dikarbonsavamid típus (**60**) volt a főtermék. A termékeloszlás kis mértékben eltolódott a **61** javára a nyomás emelésével, de ekkor is a **60** maradt a főtermék. Mindkettőt izoláltuk oszlopkromatográfiával. Érdemes megjegyezni, hogy az amin sorban alkalmazott legkisebb bázicitású amin, az anilin esetében csak igen alacsony hozamokat értünk el, a termékek tisztítását azonosításukhoz szükséges mértékben nem sikerült megvalósítani.

Az aminosav-észter-hidrokloridok alkalmazásával meglepően eltérő termékeloszlást kaptunk. Atmoszférikus szén-monoxid nyomás alkalmazásakor az **59** monokarbonsavamid származékot nagy kemoszelektivitással kaptuk meg. Nagy szén-monoxid nyomás mellett az **60** dikarbonsavamid típusú termék volt a kedvezményezett a **61** termékkel szemben. A karbonsavamid-ketokarbonsavamid termékeket (**61**) alacsony kitermeléssel kaptuk, és csak a **61f** és **61h** termékeket tudtuk teljes körűen jellemezni.

			Termékösszetétel		tel
Amin	Reakcióidő [óra]	CO nyomás [bar]	(izolált hozamok) [%]		[%]
			59	60	61
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> <b>a</b>	24	1	0	71 (55)	29 (nd)
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> <b>a</b>	24	40	0	51 (42)	49 (40)
anilin <b>b</b>	90	1		31 (nd)	4 (nd)
anilin <b>b</b>	90	40		30 (nd)	32 (nd)
piperidin c	24	1	0	95 (84)	5 (nd)
piperidin <b>c</b>	24	40	0	80 (72)	20 (16)
morfolin <b>d</b>	45	1	0	96 (88)	4 (nd)
morfolin <b>d</b>	45	40		92 (86)	8 (6)
GlyOMe e	24	1	>96 (89)	<2	<2
GlyOMe e	24	40	30 (nd)	68 (56)	<2
AlaOMe <b>f</b>	24	1	>98 (90)	<2	0
AlaOMe <b>f</b>	24	40	<2	70 (64)	28 (20)
ValOMe g	24	1	85 (77)	15 (nd)	0
ValOMe g	24	40	<2	78 (61)	20 (nd)
ProOMe h	24	1	>98 (90)	<2	
ProOMe <b>h</b>	24	40	0	60 (55)	40 (31)

7. táblázat 1',4-Dijódsztirol aminokarbonilezésének reakciókörülményei és hozamai

Mivel az **59e** termék el nem reagált jódaril funkciós csoporttal rendelkezik, ez lehetőséget adott arra, hogy a kiindulási **32** vegyületből vegyes karbonsavamid típusú termékeket nyerjek. Az **59e** aminokarbonilezésében az alkalmazott reakciókörülmények mellett szinte kizárólag csak a **63a** (88%), **63c** (82%), **63f** (78%) ketokarbonsavamidok

keletkeztek (61. ábra). A 'vegyes' dikarbonsavamidokat (62) a <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR vizsgálatok csak nyomokban (< 5%) mutatták ki.



61. ábra: Az **59e** vegyület aminokarbonilezése 40 bar nyomáson

Az 1',4-dijódsztirol (**32**) viselkedését alkoxikarbonilezésben is vizsgáltam. Az alkalmazott feltételek mellett gyakorlatilag teljes konverziót értem el, a **64j** izolált hozama azonban alacsony maradt (23%, 62. ábra).



62. ábra: 1',4-Dijódsztirol alkoxikarbonilezési reakciója

Az észterek kis hozama két mellékreakcióval magyarázható, amit jódalkén származékoknál már megfigyeltem. Az egyik a víznyomok jelenlétében bekövetkező hidroxikarbonilezés. Másodsorban maga a jódalkén szerkezeti rész hidrolizálhat az adott reakciókörülmények között, amelyben első lépésben az acetofenon származék enol formája keletkezik.

#### 2.3.5. 1-Jód-1-dodecén (35, 36) aminokarbonilezése

A megismert reakciókörülmények alkalmazásával (*E*)-1-jód-1-dodecén (**35**) és az (*E*)-, (*Z*)izomer (**35**, **36**) 1:1 arányú elegyének aminokarbonilezését végeztem el [121]. Az (*E*)-izomer *terc*-butilaminnal (**a**), piperidinnel (**c**), morfolinnal (**d**) és glicin-metilészterrel (**e**) reagált, atmoszférikus és megnövelt szén-monoxid nyomáson, *in situ* kialakított palládium(0)trifenilfoszfin katalizátor jelenlétében (63. ábra).



63. ábra: (E)-1-Jód-1-dodecén aminokarbonilezési reakciója

A reakció *terc*-butilamin (**a**) nukleofillel atmoszférikus CO mellett a várt konjugált, telítetlen karbonsavamid származékot a kettős kötés konfigurációjának teljes megőrzésével adta, vagyis a (*Z*)-karboxamid nem keletkezett. A GC-MS analízis azonban egy mellékterméknek, a megfelelő 'alkin-amidnak' (**66**) a jelenlétét igazolta, amelynek keletkezése az adott körülményektől erősen függött.

A részletes vizsgálatok az **a** *N*-nukleofil esetében kimutatták a reakció kemoszelektivitásának (karbonsavamid) a kezdeti CO nyomástól való függését (8. táblázat). A szubsztrátum konverziója minden esetben gyakorlatilag teljesnek mondható.

Következtetésként levonhatjuk, hogy a dehidrogénezés a karbonilezési folyamat közben zajlik (esetleg a fentebb bemutatott fotolitikus reakció közreműködésével), mivel az átalakulás befejeződése után a reakcióelegy összetétele már tovább nem változik (40 bar CO). Érdemes mindemellett megjegyezni azt is, hogy a 2-ketokarbonsavamidokat egyáltalán nem lehetett kimutatni, még nyomokban sem, annak ellenére, hogy a CO nyomás hatását elég széles intervallumban vizsgáltam. Az általános reakciómechanizmus alapján ez azt jelenti,

			Termékel	oszlás [%]
Amin	Reakcióidő [óra]	CO nyomás [bar]	transz-amid	alkin-amid
			(izolált hozam)	(izolált hozam)
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> <b>a</b>	24	1	97 (71) <b>65a</b>	3 <b>66a</b>
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> <b>a</b>	24	20	67(55) <b>65a</b>	33 <b>66a</b>
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> <b>a</b>	24	40	68 <b>65a</b>	32 <b>66a</b>
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> <b>a</b>	72	40	69 (55) <b>65</b> a	31 <b>66a</b>
<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> <b>a</b>	116	95	30 <b>65a</b>	70 (58) <b>66a</b>
piperidin c	24	1	60 (51) <b>65c</b>	40 (27) <b>66c</b>
piperidin c	66	85	27 <b>65c</b>	73 (61) <b>66c</b>
morfolin <b>d</b>	66	85	25 (15) <b>65d</b>	75 (67) <b>66d</b>
GlyOMe e	24	1	>98 <b>65e</b>	<2 <b>66e</b>

8. táblázat (E)-1-jód-1-dodecén aminokarbonilezési reakciói és hozamai

hogy nincsen kettős szén-monoxid beépülés az oxidatív addíció útján kialakult palládiumalkenil kötésbe. A palládium-acil komplex egyszeres CO-beékelődéssel jön létre, amiből aminolízis útján a megfelelő karbonsavamid keletkezik.

Szekunder aminok esetében a kemoszelektivitás az alkin-típusú amidok fentiekhez képest nagyobb hozamaival jellemezhető, nagymértékű kemoszelektivitást tapasztalunk viszont a glicin-metilészter esetében a megfelelő (*E*)-alkén-típusú karbonsavamid irányában. Ez utóbbi esetben az aminokarbonilezési reakció nagy toleranciáját is megfigyelhetjük az észter funkcióscsoporttal szemben.

A (*Z*)-izomer (**36**) szubsztrátumot (az (*E*)-izomerrel alkotott 1:1 arányú elegyeként) ugyancsak alávetettük aminokarbonilezésnek azonos körülmények között, melynek során a (*Z*) geometriájú *terc*-butil-karbonsavamidot 28%-os hozammal izoláltuk.

Meg kell még jegyeznem, hogy a jódalkén származékok aminokarbonilezési reakciója mellett a feleslegben alkalmazott aminok karbonilezése is lejátszódik. Ez a mellékreakció különösen kedvezményezett a *terc*-butil amin esetében, amikor is *N*,*N*'-di-*terc*-butil-karbamid és *N*,*N*'-di-*terc*-butil-oxalilamid keletkezik az egyszeres és kétszeres karbonilezési reakcióban.

A kétféle telítetlen amid (**64**, **65**) keletkezését az alábbi reakciómechanizmussal szemléltethetjük (64. ábra).



64. ábra: 1-Jód-1-dodecén aminokarbonilezésének reakciómechanizmusa és a feltételezett mellékreakció

Első lépésben a jódalkén (**35**) palládium(0)-komplexre történő oxidatív addíciójával létrejön a jód-alkenil-palládium katalitikus intermedier (**A**). Ezt követően a CO aktiválásával egy terminális helyzetű szén-monoxidot tartalmazó komplex alakul ki (**B**), amely a CO-nak palládium-alkenil kötésbe történő beékelődésével a megfelelő nagy reaktivitású palládium-acil komplexszé alakul (**C**). Ez a megfelelő primer és szekunder aminnal reagálva a **65** szerves terméket adja, míg a hidrogén-jodid reduktív eliminációjával a hidrido-jód-palládium intermedier a kiindulási palládium(0)-komplexszé alakul vissza.

A nem várt 2-in-karbonsavamid (**66**) keletkezése palládium(IV)-alkinil intermedierekkel (**D**, **E**, formil-komplex kialakulása, formaldehid reduktív eliminációja) és a jód-alkinil palládium(II)-komplex (**F**) létrejöttével magyarázható. A palládium-alkinil katalitikus intermedier viszonylagos nagy stabilitását már megfigyelték Stille-kapcsolásban etinil-sztannán használatakor [122]. A palládium(IV)-komplexek azonban sokkal kevésbé stabilisak, mint a megfelelő platina(IV)-komplexek [123, 124].

A CO aktiválást (**G**) és beépülést követően kialakul a megfelelő acil-komplex (**H**), majd az előbbiekben ismertetett ciklus végén ugyanúgy keletkezik a kiindulási palládium(0)-komplex.

A megnövelt szén-monoxid nyomás hatása az alkin-amidok keletkezésére még további vizsgálatokat igényel.

Érdemes megjegyezni azt is, hogy a gyakran alkalmazott ciklusos enoltriflátok és jódalkének esetében ez a fajta mellékreakció nem figyelhető meg nyilvánvaló szerkezeti okok miatt.

## 2.3.6. Jódvinil-monoketál (51) aminokarbonilezése

megismert reakciókörülményeket alkalmazva végeztem szubsztrátum A el а aminokarbonilezését különböző primer, szekunder aminokkal és aminosav-észter hidrokloridokkal atmoszférikus szén-monoxid jelenlétében (65. ábra) [125]. A termékeket gyakorlatilag teljes konverzióval kaptam 65-98 %-os hozamokkal (a kromatográfia után 37–93%). A legjobb eredményeket az **a**, **c**, **f** és **g** aminok reakciójával értem el. Érdemes megjegyezni, hogy a terc-butilaminnal (a) elvégzett aminokarbonilezés már 16 óra után kiváló hozamot eredményezett (9. táblázat).



65. ábra: Jódvinil monoketál származék aminokarbonilezési reakciói

Amin	Reakcióidő [óra]	CO nyomás [bar]	Hozamok (Izolált hozam) [%]
$^{t}\mathrm{BuNH}_{2}\left(\mathbf{a}\right)$	22,5	1	>98 (53) ( <b>67a</b> )
$^{t}\mathrm{BuNH}_{2}\left(\mathbf{a}\right)$	21	1	>98 (53) ( <b>67a</b> )
$^{t}\mathrm{BuNH}_{2}\left(\mathbf{a}\right)$	18	1	>98 (51) ( <b>67a</b> )
$^{t}\mathrm{BuNH}_{2}\left(\mathbf{a}\right)$	16	1	>98 (93) ( <b>67a</b> )
piperidin ( <b>c</b> )	20	1	>98 (62) ( <b>67c</b> )
piperidin (c)	21	1	>98 (64) ( <b>67c</b> )
piperidin ( <b>c</b> )	22	1	>98 (64) ( <b>67c</b> )
morfolin ( <b>d</b> )	72	1	85 (53) ( <b>67d</b> )
GlyOMe (e)	24	1	78 (47) ( <b>67e</b> )
AlaOMe (f)	25	1	>98 (43) ( <b>67f</b> )
ValOMe (g)	144 <sup>a</sup>	1	93 (41) ( <b>67g</b> )
ProOMe (h)	144 <sup>b</sup>	1	65 (37) ( <b>67h</b> )

9. táblázat Jódvinil monoketál származék (51) aminokarbonilezésének reakciókörülményei és hozamai

a 23 óra után a konverzió 50%-os.

b 24 óra után a konverzió 75%-os.

A **67a** illetve **67c-h** vegyületekkel elvégzett hidrolízis reakciók körülményeit és a piperidin-karbonsavamid származékra (**67c**) optimalizált feltételeket az alábbiakban ismertetem.

# 2.3.7. Hidrolízis reakciók

A karbonsavamid-ketálok hidrolízis reakciói (66. ábra) a céltermékekre nézve nagyrészt igen rossz hozamokkal mentek végbe. A hidrolízistermékek között sokszor nem tudtam azonosítani a kívánt ketont, többnyire annak bomlástermékei keletkeztek. A kísérletek során a legjobb eredményt a **67c** származék esetében értem el (10. táblázat).



66. ábra: Karbonsavamid-monoketál-származékok hidrolízise

Karbonsavamid- monoketál (67)	HCl/p-TsOH	Reakcióidő [óra]	Konverzió [%]	Hozam [%] <sup>c</sup>
a <sup>a</sup>	HCl	96	>99	0 ( <b>68a</b> )
a <sup>a</sup>	HCl	72	98	2 ( <b>68a</b> )
a <sup>a</sup>	<i>p</i> -TsOH	42	>99	5 ( <b>68a</b> )
c <sup>a</sup>	HCl	72	74	14 ( <b>68c</b> )
c <sup>a</sup>	<i>p</i> -TsOH	165	>99	42 ( <b>68c</b> )
<b>c</b> <sup>a,e</sup>	<i>p</i> -TsOH	67	85	58 ( <b>68c</b> )
<b>c</b> <sup>a,d,f</sup>	<i>p</i> -TsOH	67	>99	35 ( <b>68c</b> )
c <sup>b</sup>	<i>p</i> -TsOH	> 200	≈ 30	$\approx 5$ (68c)
d <sup>a</sup>	<i>p</i> -TsOH	72	83	28 ( <b>68d</b> )
<b>h</b> <sup>a</sup>	HCl	138	>99	7 ( <b>68h</b> )

10. táblázat A ketál védőcsoport eltávolításának reakciókörülményei és hozamai

a Az oldószer aceton, a reakcióhőmérséklet 20-25 °C.

*b* Az oldószer metanol, a hőmérséklet 20–25 °C.

c Optikai izomerek, illetve konstitúciós izomerek.

d A kiindulási vegyület tisztasága 95%-os.

*e* A melléktermékek: **45** (15%), **72** (4%) és **73** (7%).

f A melléktermékek: 69 (3%), 70 (28%), 71 (9%), 72 (7%) és 73 (4%).

A reakció melléktermékeiként elsősorban formil-piperidin (70) és konjugált/ heterokonjugált elektronszerkezetet tartalmazó vegyületek (72, 73) keletkeztek. A 67. ábrán látható feltételezett szerkezetek olyan nem kívánt reakcióút termékei, amelynek felderítése további vizsgálatokat igényel.



67. ábra: A 67c monoketál hidrolízis reakciójának melléktermékei

Meg kell jegyeznem, hogy a hőmérsékletnek már kismértékű növelése is (30–40 °C) a hozam csökkenését eredményezte.

A fenti reakcióút elégtelen hozamai miatt más módszert is alkalmaztam [126]. Egy ilyen lehetséges alternatív szintetikus megoldást mutat be a 68. ábra. A hozamokat tekintve azonban az alkalmazott reakcióidők mellett ebben az esetben is hasonló eredmények születtek kisebb mértékű, 53%-os konverzióval. Jóllehet a melléktermékek ugyanúgy jelentkeznek, a továbbiakban hosszabb reakcióidők mellett is érdemes vizsgálni a termékösszetételt.



68. ábra: A piperidin karbonsavamid-származék ketál-csoportjának eltávolítása jódkatalizált reakcióban

A hidrazonképzési és jódbeviteli reakciókkal előállított szubsztrátumokkal és Nnukleofilekkel jó/kiváló hozamokat értem el az aminokarbonilezési reakciókban. Néhány kivételtől eltekintve (anilin és egy-két esetben sztérikusan gátolt aminosav-észter-hidroklorid) gyakorlatilag teljes konverziókat figyeltem meg. Általánosságban elmondható, hogy az alkenil-jodidok karbonilezéseiben atmoszférikus CO nyomáson nem figyeltem meg dupla karbonilezést. Abban az esetben, amikor az alkén a jód mellett aril szubsztituenst tartalmazott, az alkalmazott nyomástartományban a jódalkének reakciója kemoszelektiv volt, és kizárólag a megfelelő karbonsavamid származékokat kaptam. Aril- és alkenil-jodid funkciós csoportot tartalmazó szubsztrátumok esetében megállapítható, hogy az alkenil-jodid oxidatív addíciója gyorsabban játszódik le, különösen a nagy térkitöltésű N-nukleofilekkel zajló reakciókban és atmoszférikus CO-nyomáson kaptam kizárólag a megfelelő karbonsavamid-származékokat. A primer és szekunder aminokkal az aril-jodid funkciós csoport a várt eredményt adta, a nyomás emelésével a reakció a ketokarbonsavamidok irányába eltolható volt. Nyílt láncú, láncvégi alkenil-jodid funkciós csoport esetében is COnyomástól függő termékeloszlást figyeltem meg, a párhuzamosan lejátszódó katalitikus ciklus azonban itt alkin-amidokat eredményezett.

## 2.3.8. Az aminokarbonilezési reakció reakciómechanizmusa

Az előállított szubsztrátumok oxidatív addícióval történő aktiválására alkalmas palládium(0)komplexeket palládium(II)-acetátból állítottam elő PPh<sub>3</sub> mint ligandum jelenlétében. A Pd(0) kialakulását ciklikus voltammetriás mérésekkel és <sup>31</sup>P NMR spektroszkópiával már korábban igazolták [127, 128, 129]. A Pd(II) redukcióját intramolekuláris reakcióban Pd(OAc)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> komplexből Pd(0)-vá a PPh<sub>3</sub>-nak tulajdonítottam, amely maga trifenilfoszfin-oxiddá oxidálódott. Az alkalmazott aminokarbonilezési körülmények között azonban más vegyület (amin, szén-monoxid) redukáló hatása sem zárható ki.



69. ábra: Az aminokarbonilezési reakció katalitikus ciklusa

Esetünkben (69. ábra) egy koordinációs szempontból nagymértékben telítetlen  $Pd(PPh_3)(S)_n$  komplexet tételeztünk fel a reakcióelegyben (S az oldószert jelöli, ami a reakciókban a jó donor oldószernek tekinthető DMF) az egyes szubsztrátumok aktiválásakor. A jódalkének oxidatív addíciójával kialakult a  $\sigma$ -kötésű alkenil-palládium komplex (**A**). A CO koordinációját az inert légtérnek atmoszférikus és nagynyomású szén-monoxid atmoszférára történő cseréjével tettem lehetővé. A CO-ligandum szubsztitúció révén először terminális,

*cisz*-helyzetbe kerül (**B**), majd megtörténik a beékelődés, és kialakul az acil-palládiumkomplex (**C**). A komplexet a CO nyomástól függően a koordinálódó szén-monoxid vagy a trifenilfoszfin ligandum stabilizálja. Aril-jodidok esetében ilyenkor nyílik lehetőség dupla karbonilezésre, míg alkenil-jodidok esetében ezt nem figyeltem meg.

Ezt követően az amin vagy alkohol nukleofil támadása az acilpalládium komplex karbonil szénatomján a megfelelő amidot vagy észtert eredményezi (**D**), miközben visszaalakul a kiindulási palládium(0)-komplex. Az aminra és az alkoholra rendszerint feleslegben van szükség. Az a tény, hogy a reakció gyorsabban játszódik le aminokkal, mint alkoholokkal arra utal, hogy a sebességmeghatározó lépés az amin vagy az alkohol nukleofil támadása.

Bázist rendszerint a reakcióban keletkező sav semlegesítése miatt adnak a reakcióelegyhez. A kísérleteimben erre a célra egy *tercier* amint, a trietilamint alkalmaztam.
# 3. METODIKAI RÉSZ

## 3.1. Vegyszerek

A reakcióhoz szükséges oldószereket a Sigma-Aldrichtól, a Merck-től, a VWR-től szereztük be.

A karbonilezési reakciók szubsztrátumainak előállításához használt kiindulási ketonok (acetofenon, 1,4-diacetil-benzol, 4-jódacetofenon, 1-acetonafton, 2-acetonafton, α-tetralon, 1dodekanal, 2-acetil-ciklohexanon) Sigma-Aldrich termékek voltak, és ezeket további tisztítás nélkül alkalmaztam a szubsztrátumok előállításához. A szintézisekben felhasznált reagenseket, a hidrazin-hidrátot, a trietilamint, a TMG-t a Sigma-Aldrichtól, a bárium-oxidot a Fluka-tól szereztük be.

A karbonilezési kísérletekhez szükséges aminokat és aminosav-metilésztereket, alkoholokat, valamint a Pd(OAc)<sub>2</sub>-ot a Sigma-Aldrich-tól, a PPh<sub>3</sub>-t a Fluka-tól vásároltuk.

Az inert környezetben végzett munka során argon és szén-monoxid gázokkal dolgoztam (Linde).

A feldolgozási és szárítási feladatokat standard laboratóriumi eljárások alapján végeztem. Az elválasztáshoz használt anyagok: szilikagél (Silica gel 60, for column chromatography, részecskeméret 0,035-0,070 mm, Fluka), szilikagél (Silica gel 60, for column chromatography, részecskeméret 0,063-0,200 mm, Merck), alumínium-oxid (neutrális, Fluka).

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz TLC Silica gel 60  $F_{254}$  (Merck) vékonyréteg lapokat használtam.

## 3.2. Analitikai módszerek

A szubsztrátumképzési, az amino- és alkoxikarbonilezési reakciók termékeloszlását GC-MS készülékkel vizsgáltam. A műszer megnevezése: Agilent Technologies 6890 N Network GC System, illetve Agilent Technologies 5975 inert Mass Selective Detector.

A készülék adatai:

Kolonna: HP 1MS 25 m, 0,2 mm, 0,33 µm, 100 % polidimetilsziloxán, Agilent Technologies

Fűtési program: 50 °C/perc, 15 °C/perc (18 perc), maximum hőmérséklet: 320 °C/11 perc

Detektor: FID Vivőgáz: hélium (1,5 ml/ min) Injektor hőmérséklete: 250 °C Injektálás: 1,0 µl (1,0 min/splitless) Ionizációs energia: 70 eV

A <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR mérések során CDCl<sub>3</sub>-mal előkészített mintákkal dolgoztunk, a spektrumokat Varian Inova 400 spektrométerrel 400,13 MHz-en (<sup>1</sup>H), illetve 100,62 MHz-en (<sup>13</sup>C) vettük fel.

Az infravörös spektrumok felvételét KBr pasztilla előkészítése után SPECORD IR-75 (Carl Zeiss) kétfényutas spektrofotométerrel végeztük.

Az elemanalízis eredményeit Carlo Erba 1108 készülékkel kaptuk.

## 3.3 A termékek előállítása

A végrehajtott reakciók közül csak két optimalizált, jellemző kísérletsorozatot emelek ki, mivel az eljárások egyedi megoldásai miatt az egyes szubsztrátumok előállításainak leiratai meghaladnák a dolgozat szokásos terjedelmét. A más és más sztöchiometriai mennyiségekkel és arányokkal beállított reakciók közül az alábbiakban az 1-acetonafton és a 2-acetil-ciklohexanon reakcióinak leiratait szerepeltetem.

# 3.3.1 1-Jód-1-naftil-etén előállítása és karbonilezési reakciói

## 3.3.1.1 Hidrazonképzés

1-Acetonafton (24) (5,00 g, 29,4 mmol), frissen desztillált hidrazin-hidrát (98%-os, 1,62 g, 32,3 mmol) és bárium-oxid (1,18 g, 7,70 mmol) abszolút etanolos (50 ml) elegyét kevertettem 90 °C-on, 24 órán keresztül. A reakció befejezése után jeges vizes (200 ml) és metilénkloridos (150 ml) feldolgozást követően az oldatot szűrtem, a keletkezett csapadéktól elválasztottam. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam egy napig, majd a hidrazont (25) oldószerlepárlás után kaptam. A következő jódozási lépésben a terméket további tisztítás nélkül használtam fel.

#### 3.3.1.2 Jódbeviteli reakció

Jód (15,43 g, 60,8 mmol) metilén-kloridos (50 ml) oldatához adagoltam kevertetés közben cseppenként (1 csepp/3 másodperc) 1,1,3,3-tetrametilguanidin (TMG, 10,15 g, 88,1 mmol) és 1-acetonafton-hidrazon (**25**, 5,41 g, 29,4 mmol) diklórmetános (30 ml) elegyét. Amikor a hozzácsepegtetést befejeztem, az elegyet még fél óráig kevertettem. Ezután az oldószert rotációs vákuumbepárló készülékkel eltávolítottam, majd a visszamaradt elegyet két órán keresztül 90 °C-on argon atmoszféra alatt kevertettem. A lehűlt terméket ezután 300 ml desztillált vízzel elegyítettem, majd metilén-kloriddal extraháltam (3x 80 ml). A kapott szerves fázist 1 N-os vizes sósavval (3 x 50 ml), vízzel (50 ml), 5%-os NaHCO<sub>3</sub>-al (2x 50 ml), vízzel (50 ml), telített Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-al (10 ml) és vízzel (3 x 50 ml) mostam, és nátrium-szulfáton szárítottam. Az oldószer eltávolítása után a barna, viszkózus jódos szubsztrátumot (**26**, 7,86 g) 96%-os hozammal kaptam és a karbonilezési reakciókban további tisztítás nélkül alkalmaztam.

## 3.3.1.3 Aminokarbonilezés

Egy tipikus aminokarbonilezési reakcióban a Pd(OAc)<sub>2</sub>-ot (5,6 mg, 0,025 mmol), a PPh<sub>3</sub>-t (13,1 mg, 0,05 mmol), a 0,5 mmol jódalkén szubsztrátumot és az 1,5 mmol primer, illetve szekunder amint (vagy 0,55 mmol aminosav-metilészter-hidrokloridot) oldottam fel 10 ml DMF-ben argon atmoszféra alatt. A sárga színű homogén oldathoz trietilamint (0,5 ml) adtam, majd az argont szén-monoxid atmoszférára cseréltem. Az oldat színe sötétvörösre változott. A reakció 20 órán keresztül 50 °C-on folyt. Kis mennyiségű fémes palládium kiválás megfigyelhető volt a reakció lejátszódása után, amit szűréssel távolítottam el. A reakcióelegyből közvetlenül ezután mintát vettem és az összetételt GC-MS-el vizsgáltam, majd a mintát szárazra pároltam. A maradékot kloroformban (20 ml) vettem fel, és vízzel (20 ml) mostam. A szerves fázist a továbbiakban még 5%-os HCl-oldattal (2 x 20 ml), telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal (20 ml), NaCl-oldattal mostam, majd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam. Az oldószer eltávolítása után sárga viszkózus anyagot, esetenként sűrű olajat kaptam. Kromatográfia után a céltermékek halványbarna színűek és viszkózusak voltak, esetenként sárga kristályokat kaptam.

#### 3.3.1.4 Alkoxikarbonilezés

A jódalkén szubsztrátumot (1,00 mmol), a Pd(OAc)<sub>2</sub>-ot (5,6 mg, 0,025 mmol) és a PPh<sub>3</sub>-t (13,1 mg, 0,05 mmol) 10 ml DMF-ben oldottam fel argon atmoszféra alatt, majd ezt követően trietilamint (0,5 ml) és metanolt (0,13 ml, 5 mmol) (vagy izopropil-alkoholt (0,38 ml, 5 mmol; benzil alkoholt (0,52 ml, 5 mmol)) adtam hozzá O-nukleofilként. A reakcióelegyet ezután egy 100 ml-es rozsdamentes acél autoklávba helyeztem át argon atmoszféra alatt, majd atmoszférát cseréltem, és 55 bar CO nyomás mellett a reakcióelegyet 66 órán át kevertettem 50 °C hőmérsékletű olajfürdőben. A feldolgozási eljárás a karbonsavamidok feldolgozásához hasonlóan zajlott.

# 3.3.2 α-Jód-6-vinil-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán előállítása, karbonilezési reakciói és a karbonsavamid-származékok hidrolízis reakciói

## 3.3.2.1. Ketálképzés

2-Acetil-ciklohexanon (**37**, 15,0 g, 107 mmol), etilén-glikol (6,64 g, 107 mmol) és *p*TsOH (0,22 g, 1,3 mmol) kloroformos (200 ml) elegyét refluxáltattam 80 °C-on 68 órán keresztül Dean-Stark készülék közbeiktatásával. A feldolgozást 0,3 M-os NaOH-oldattal hajtottam végre (3 x 60 ml). A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, majd az oldószer lepárlása után tisztítottam (hexán:aceton, 6:1). A tiszta terméket 95%-os konverzióval (8,72 g, 44%-os hozam) kaptam.

## 3.3.2.2. Hidrazonképzés

A monoketál (**38**, 8,72 g, 47,4 mmol), frissen desztillált hidrazin-hidrát (3,41 g, 68,2 mmol) és BaO (2,4 g, 15,6 mmol) abszolút etanolos (80 ml) elegyét visszafolyós hűtő közbeiktatásával kevertettem 100 °C-on. 21 óra után a reakcióelegyet hagytam lehűlni, szűrtem, majd feldolgoztam. Metilén-kloridban (150 ml) vettem fel, majd jeges desztillált vízzel (3x 100 ml) és telített NaCl-oldattal (50 ml) mostam. A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, az oldószer ledesztillálása után a terméket további tisztítás nélkül használtam fel a jódtartalmú szubsztrátum előállításához.

#### 3.3.2.3. Jódbeviteli reakció

Jód (20,5 g, 80,8 mmol) dietil-éteres (50 ml) oldatához adagoltam kevertetés és hűtés (0-3 °C) közben, cseppenként 1,1,3,3-tetrametilguanidin (TMG, 12,97 g, 112,6 mmol) és 20 ml dietiléter oldatát és a monoketál-hidrazon (**43**, 7,59 g, 38,3 mmol) dietil-éteres oldatát (50 ml). A hozzácsepegtetés befejeztével az elegyet még egy óráig kevertettem. Szűrés után az oldószert vákuumbepárlóval eltávolítottam, majd a visszamaradt elegyet két órán keresztül 90 °C-on, argon atmoszféra alatt kevertettem. A lehűlt terméket metilén-kloridban vettem fel (140 ml), majd ezután jeges desztillált vízzel (3 x 80 ml) extraháltam. Az elkülönített szerves fázist a **26** esetében elvégzett feldolgozási eljárás szerint tisztítottam és nátrium-szulfáton szárítottam. Az oldószer eltávolítása után a barna, viszkózus jódos szubsztrátum (**44**, 10,2 g) 84%-os tisztaságú, a hozam 62 %-os volt.

## 3.3.2.4. Aminokarbonilezési reakciók

Egy tipikus aminokarbonilezési reakcióban a Pd(OAc)<sub>2</sub>-ot (5,6 mg, 0,025 mmol), a PPh<sub>3</sub>-t (13,1 mg, 0,05 mmol), az 1,0 mmol jódalkén szubsztrátumot és a 3,0 mmol primer (**a**), illetve 1,5 mmol szekunder amint (**c**, **d**) (vagy 1,1 mmol aminosav metilészter hidrokloridot, **e-h**) oldottam fel 10 ml DMF-ben argon atmoszféra alatt. A sárga színű homogén oldathoz trietilamint (0,5 ml) adtam, majd az argont szén-monoxid atmoszférára cseréltem. Az oldat színe sötétvörösre változott. A reakciók 16–144 óra közötti időintervallumokban zajlottak 50 °C-on. Bizonyos mennyiségű fémes palládium kiválás megfigyelhető volt a reakció lejátszódása után, amit szűréssel távolítottam el. A reakcióelegyből közvetlenül ezután mintát vettem és az összetételt GC-MS-el vizsgáltam, majd a mintát szárazra pároltam. A maradékot kloroformban (20 ml) vettem fel és 3 x 20 ml desztillált vízzel, majd NaCI-oldattal mostam, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam. A szűrés és az oldószer eltávolítása után a céltermékek sárgásfehér színűek és viszkózusak voltak, esetenként halványsárga kristályokat kaptam.

# 3.4. A termékek analitikai jellemzése



α-Jódsztirol (15):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,52 (d, 7,2 Hz, 2H, Ph); 7,30–7,41 (m, 3H, Ph); 6,48 (br s, 1H, =CH); 6,07 (br s, 1H, =CH).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 141,7; 133,7; 128,8; 128,4; 127,3; 107,5. MS m/z (rel. int. %): 230 (21), 103 (100), 77 (42). Elemanalízis C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>I (230,05) számított: C, 41,77; H, 3,07; mért: C, 41,51; H, 3,16. Ismert vegyület

[130–132]; a mért értékek összhangban vannak az irodalmi adatokkal.



 $\alpha, \alpha$ '-*Dijód*-1,4-*divinilbenzol* (**20**):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,45 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,50 (br s, 1H, =CH); 6,09 (br s, 1H, =CH).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 142,0; 127,9; 127,8; 106,0. MS m/z (rel. int. %): 382 (11), 255 (100), 128 (62), 102 (9), 76 (5). Elemanalízis C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>I<sub>2</sub> (381,98) számított: C, 31,44; H, 2,11; mért: C, 31,29, H, 2,31. Olvadáspont:

65 °C.



*N-terc-Butil-2-fenilakrilamid* (**52a**):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,30–7,42 (m, 5H, Ph); 6,00 (br s, 1H, =CH); 5,54 (br s, 1H, NH); 5,52 (br s, 1H, =CH).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166,8; 146,0; 137,3; 128,5; 128,3; 127,9; 120,7; 51,5; 28,6. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3259 (NH); 1646 (CON).

MS m/z (rel. int. %): 203 (38), 188 (32), 146 (24), 131 (45), 103 (100), 77 (23). Elemanalízis C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO (203,28) számított: C, 76,81; H, 8,43; N, 6,89; mért: C, 76,65; H, 8,52; N, 6,60; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,76; R<sub>f</sub> (5% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,69; Sárga, szilárd anyag, olvadáspont 70–72 °C.



*N-Fenil-2-fenilakrilamid* (**52b**):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,58 (br s, 1H, NH); 7,10–7,55 (m, 10H, 2 x Ph); 6,22 (br s, 1H, =CH); 5,70 (br s, 1H, =CH).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 165,5; 145,2; 137,7; 136,6; 128,9; 128,6; 128,4; 128,1; 124,6; 122,7; 120,0. IR (KBr

 $(cm^{-1})$ ): 3230 (NH); 1651 (CON). MS m/z (rel. int. %): 223 (46), 146 (3), 103 (100), 77 (30). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO (223,27) számított: C, 80,69; H, 5,87; N, 6,27; mért: C, 80,49; H, 5,96; N, 6,02; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,82; Sárga, szilárd anyag, olvadáspont 138–140 °C. Ismert vegyület [133–136]; a mért értékek összhangban vannak az irodalmi adatokkal.



2-*Fenil-1-piperidin-1-il-propenon* (**52c**):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,20–7,42 (m, 5H, Ph); 5,65 (br s, 1H, =CH); 5,29 (br s, 1H, =CH); 3,60–3,70 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,25–3,31 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 1,60 (br s, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1,32 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,1; 145,2;

135,7; 129,8; 128,5; 125,6; 113,2; 47,9; 42,3; 26,2; 25,3; 24,4. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1634 (CON). MS m/z (rel. int. %): 215 (100), 214 (80), 103 (90), 77 (33). Elemanalízis  $C_{14}H_{17}NO$  (215,30) számított: C, 78,10; H, 7,96; N, 6,51; mért: C, 77,89; H, 8,11; N, 6,40; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,55; Sárga, szilárd anyag, olvadáspont 170–173 °C. Ismert vegyület [137]; a mért értékek összhangban vannak az irodalmi adatokkal.



*1-Morfolin-4-il-2-fenil-propenon* (**52d**):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,24–7,42 (m, 5H, Ph); 5,70 (br s, 1H, =CH); 5,33 (br s, 1H, =CH); 3,55–3,80 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>); 3,42 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,32 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,3; 144,4; 135,3; 128,8; 128,5;

125,6; 114,4; 66,7 (kettős intenzitás); 47,3; 41,9. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1639 (CON). MS m/z (rel. int. %): 217 (52), 132 (22), 103 (100), 77 (36). Elemanalízis C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (217,27) számított: C, 71,87; H, 6,96; N, 6,45; mért: C, 71,73; H, 7,08; N, 6,38; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,40; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,61; aranysárga, erősen viszkózus anyag.



(2-Fenil-akriloilamino)-ecetsav-metil-észter (**52e**):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,30–7,45 (m, 5H, Ph); 6,34 (br s, 1H, NH); 6,12 (br s, 1H, =CH); 5,63 (br s, 1H, =CH); 4,08 (d, 9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

170,1; 167,5; 144,2; 136,6; 128,6; 128,5; 128,0; 122,4; 52,2; 41,4. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3332 (NH); 1752 (COO); 1665 (CON). MS m/z (rel. int. %): 219 (22), 160 (12), 146 (18), 131 (35), 103 (100), 77 (29). Elemanalízis  $C_{12}H_{13}NO_3$  (219,24) számított: C, 65,74; H, 5,98; N, 6,39; mért: C, 65,64; H, 5,81; N, 6,23;  $R_f$  (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,46;  $R_f$  (20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,60; Sárga, szilárd anyag, olvadáspont 68–70 °C.



2-(2-Fenil-akriloilamino)-propionsav-metil-észter (**52f**):  $\delta_{\rm H}$ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,30–7,50 (m, 5H, Ph); 6,38 (br s, 1H, NH); 6,07 (br s, 1H, =CH); 5,60 (br s, 1H, =CH); 4,64 (quintet, 7,2 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1,4 (d,

7,2 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>). δ<sub>C</sub> (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173,2; 166,9; 144,4; 136,6; 128,6; 128,5;

128,0; 122,1; 52,4; 48,3; 18,1. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3327 (NH); 1744 (COO); 1662 (CON). MS m/z (rel. int. %): 233 (4), 174 (56), 131 (42), 103 (100), 77 (24). Elemanalízis  $C_{13}H_{15}NO_3$  (233,27) számított: C, 66,94; H, 6,48; N, 6,00; mért: C, 66,78; H, 6,62; N, 5,76;  $R_f$  (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,60;  $R_f$  (20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,75; aranysárga erősen viszkózus anyag.



3-Metil-2-(2-fenil-akriloilamino)-butánsav-metil-észter (52g):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,30–7,50 (m, 5H, Ph); 6,20 (br s, 1H, NH); 6,09 (s, 1H, =CH); 5,62 (br s, 1H, =CH); 4,60 (m, 1H, CHNH); 2,15 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 0,91 (d, 7,2 Hz,

3H, CHCH<sub>3</sub>); 0,8 (d, 7,2 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173,8; 167,2; 144,5; 136,6; 132,4; 128,6; 128,0; 122,1; 57,4; 52,1; 31,1; 18,9; 17,7. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3352 (NH); 1743 (COO); 1666 (CON). MS m/z (rel. int. %): 261 (6), 202 (43), 131 (29), 103 (100), 77 (20). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (261,32) számított: C, 68,94; H, 7,33; N, 5,36; mért: C, 68,70; H, 7,12; N, 5,06; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,64; Sötét sárga, fényes, erősen viszkózus anyag.



*1-(2-Fenil-akriloil)-pirrolidin-2-karbonsav-metil-észter* (**52h**):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25–7,50 (m, 5H, Ph); 5,71 (br s, 1H, =CH); 5,41 (br s, 1H, =CH); 4,58 (m, 1H, NCH); 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,30 (t, 7,4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>); 1,70–2,22 (m, 4H,

(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). δ<sub>C</sub> (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,5; 169,2; 145,4; 135,3; 128,7; 128,4; 126,0; 115,0; 58,4; 52,1; 48,5; 29,3; 24,8. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1744 (COO); 1639 (CON). MS m/z (rel. int. %): 259 (14), 200 (67), 131 (40), 103 (100), 77 (22). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (259,30) számított: C, 69,48; H, 6,61; N, 5,40; mért: C, 69,30; H, 6,52; N, 5,26; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,31; R<sub>f</sub> (20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,53; Sötét sárga, fényes, erősen viszkózus anyag.



1-(2-Fenil-akriloil)-pirrolidin-2-karbonsav-benzil-észter (**52i**):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25–7,50 (m, 5H, Ph); 5,74 (br s, 1H, =CH); 5,43 (br s, 1H, =CH); 5,20 (AB-dd, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 4,65 (m, 1H, NCH); 3,30 (t, 7,4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>); 1,70–2,25 (m, 4H,

(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171,9; 169,3; 145,5; 135,7; 135,3; 128,7; 128,6; 128,5; 128,3; 128,1; 126,0; 115,2; 66,9; 58,6; 48,5; 29,4; 24,8. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1743 (COO); 1640 (CON). MS m/z (rel. int. %): 335 (6), 200 (87), 131 (44), 103 (100), 77 (22). Elemanalízis C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (335,40) számított: C, 75,20; H, 6,31; N, 4,18; mért: C, 75,02; H, 6,42; N, 4,01; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,50; R<sub>f</sub> (20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,65; Sötét sárga, fényes, erősen

viszkózus anyag.



*N-terc-Butil-2-[4-(1-terc-butilkarbamoil-vinil)-fenil]akril amid* (**53a**):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,38 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 5,91 (br s, 2H, =CH); 5,60 (br s, 2H, NH); 5,57 (br s, 2H, =CH); 1,36 (s, 18H, 2 x C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166,9; 145,6; 137,1; 127,9; 120,1; 51,6; 28,6. IR

(KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3328 (NH); 1644 (CON). MS m/z (rel. int. %): 328 (70), 313 (30), 272 (21), 228 (100), 172 (47), 128 (45), 57 (43). Elemanalízis  $C_{20}H_{28}N_2O_2$  (328,45) számított: C, 73,14; H, 8,59; N, 8,53; mért: C, 73,01, H, 8,73; N, 8,29; R<sub>f</sub> (4% EtOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,79; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,70; Fehéres, szilárd anyag, olvadáspont 180-183 °C.



2-{4-[1-(Piperidin-karbonil)-vinil]-fenil}-1-piperidin-1il-propenon (**53c**):  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,38 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 5,67 (br s, 2H, =CH); 5,28 (br s, 2H, =CH); 3,60 (br s, 4H, NCH<sub>2</sub>); 3,23 (br s, 4H, NCH<sub>2</sub>); 1,55 (br s, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>); 1,30 (br s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) 168,8; 144,6; 135,7; 126,0; 113,5; 47,9; 42,3; 26,2; 25,5; 24,4. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1628 (CON). MS m/z (rel. int. %): 352 (100), 323 (4), 269 (26), 241 (34), 207 (10), 186 (17), 128 (37), 98 (77). Elemanalízis  $C_{22}H_{28}N_2O_2$  (352,48) számított: C, 74,97; H, 8,01; N, 7,95; mért: C, 74,85, H, 8,11; N, 7,76; R<sub>f</sub> (4% EtOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,53; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,43; Fehéres szilárd anyag, olvadáspont 171–172 °C.



2-{4-[1-(Morfolin-4-il-karbonil)-vinil]-fenil}-1morfolin-4-il-propenon (**53d**): δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,42 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 5,78 (br s, 2H, =CH); 5,37 (br s, 2H, =CH); 3,60–3,80 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>); 3,30–3,50 (m, 8H, 4

x CH<sub>2</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,0; 143,6; 135,6; 126,1; 114,9; 66,7; 47,3; 41,9. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1632 (CON). MS m/z (rel. int. %): 356 (83), 328 (10), 271 (26), 207 (43), 128 (40), 100 (100). Elemanalízis C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (356,42) számított: C, 67,40; H, 6,79; N, 7,86; mért: C, 67,57, H, 6,92; N, 7,58; R<sub>f</sub> (4% EtOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,50; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,61; Halványbarna, szilárd anyag, olvadáspont 185–190 °C.



 $(2-\{4-[1-(Metoxikarbonilmetil$  $karbamoil)-vinil]-fenil\}-akriloilamino)$ ecetsav-metil-észter (**53e** $): <math>\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,45 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,25 (br s, 2H, NH); 6,14 (br s, 2H, =CH); 5,70 (br

s, 2H, =CH); 4,14 (d, 7,5 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>); 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 163,9; 161,2; 137,5; 130,6; 122,0; 116,1; 46,1 35,2. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3310 (NH); 1748 (COO); 1652 (CON). Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (360,37) számított: C, 59,99; H, 5,59; N, 7,77; mért: C, 60,11, H, 5,75; N, 7,53; R<sub>f</sub> (4% EtOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,42; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,15; Fehér, szilárd anyag, olvadáspont 130–133 °C.



(2-{4-[1-(1-Metoxikarbonil-etil-karbamoil)-vinil]-fenil}-akriloilamino)-propionsav-metil-észter (53f): δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,45 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,28 (br s, 2H, NH); 6,10 (br s, 2H, =CH);

5,72 (br s, 2H, =CH); 4,70 (quintet, 7,1 Hz, 2H, NHCH); 3,75 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 1,42 (d, 7,1 Hz, 6H, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 167,0; 160,6; 137,6; 130,5; 122,0; 115,9; 46,2; 42,1; 11,9. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3284 (NH); 1747 (COO); 1647 (CON). MS m/z (rel. int. %): 388 (10), 329 (52), 258 (100), 198 (18), 128 (30). Elemanalízis C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (388,42) számított: C, 61,85; H, 6,23; N, 7,21; mért: C, 61,75, H, 6,43; N, 7,07; R<sub>f</sub> (4% EtOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,56; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,44; Fehér, szilárd anyag, olvadáspont 111 °C.



(2-{4-[1-(1-Metoxikarbonil-2-metilpropil-karbamoil)-vinil]-fenil}akriloilamino)-3-metil-butánsav-metil
észter (53g): δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,43
(s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,21 (br s, 2H, NH); 6,10

(br s, 2H, =CH); 5,72 (br s, 2H, =CH); 4,65 (m, 2H, NHCH); 3,72 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 2,20 (m, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,90 (d, 7,0 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)); 1,95 (d, 7,0 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166,0; 161,0; 137,8; 125,8; 122,0; 115,9; 51,2; 45,9; 24,9; 12,8; 11,6. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3376 (NH); 1742 (COO); 1655 (CON). MS m/z (rel. int. %): 444 (58), 385 (67), 286 (100), 128 (65). Elemanalízis C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (444,53) számított: C, 64,85; H, 7,26; N, 6,30;

mért: C, 64,97, H, 7,41; N, 6,08; R<sub>f</sub> (4% EtOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,58; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,69; Halványsárga, szilárd anyag, olvadáspont 100–102 °C.



*1-(2-{4-[1-(2-Metoxikarbonil-pirrolidin-1karbonil)-vinil]-fenil}-akriloil)-pirrolidin-2karbonsav-metil-észter* (**53h**): δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,50 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 5,79 (br s, 2H,

=CH); 5,46 (br s, 2H, =CH); 4,60 (m, 2H, NCH); 3,78 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,30–3,40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 1,80–2,30 (m, 8H, CH<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166,3; 162,8; 138,6; 129,1; 120,2; 109,0; 52,2; 46,0; 42,3; 23,1; 18,5. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1744 (COO); 1638 (CON). MS m/z (rel. int. %): 440 (1), 253 (17), 128 (100). Elemanalízis C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (440,50) számított: C, 65,44; H, 6,41; N, 6,36; mért: C, 65,35, H, 6,62; N, 6,16; R<sub>f</sub> (4% EtOH/CHCl<sub>3</sub>) 0,44; Sárga, szilárd anyag, olvadáspont 147–150 °C.



*1-Jód-1-(2'-naftil)etén* (**23**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,98 (br s, 1H, Naf); 7,80–7,88 (m, 2H, Naf); 7,75 (d, 8,4 Hz, 1H, Naf); 7,64 (dd, 8,6 Hz, 1,9 Hz, 1H, Naf); 7,47–7,52 (m, 2H, Naf); 6,60 (d, 1,8 Hz, 1H, =CH); 6,18 (d, 1,8 Hz, 1H, =CH).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 138,8; 133,4; 132,9; 128,4; 128,3; 127,8; 127,6; 127,5; 126,8; 126,6; 124,9;

107,6. MS m/z (rel. int. %): 280 (15), 153 (100), 127 (9). Elemanalízis  $C_{12}H_9I$  (280,11) számított: C, 51,46; H, 3,24; mért: C, 51,57; H, 3,36;  $R_f$  (petroléter 40/70) 0,60; Olvadáspont 70–75 °C.



*1-Jód-1-(1-naftil)etén* (**26**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,21 (dd, 8,4 Hz, 0,8 Hz, 1H, Naf); 7,88 (d, 8,1 Hz, 1H, Naf); 7,83 (d, 8,1 Hz, 1H, Naf); 7,59 (t, 7,2 Hz, 1H, Naf); 7,45–7,54 (m, 2H, Naf); 7,41 (t, 7,2 Hz, 1H, Naf); 6,37 (d, 1,2 Hz, 1H, =CH); 6,33 (d, 1,2 Hz, 1H, =CH).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 141,5; 133,7; 131,1; 129,8; 128,8; 128,2; 126,3; 126,1; 125,7; 125,4; 125,2; 102,3. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1616 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 280 (10), 153

(100), 127 (7). Elemanalízis C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>I (280,11) számított: C, 51,46; H, 3,24; mért: C, 51,62; H, 3,39; R<sub>f</sub> (petroléter 40/70) 0,77; Barna, viszkózus anyag.



*N-terc-Butil-2-(2-naftil)akrilamid* (**54a**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,78–7,85 (m, 4H, Naf); 7,43–7,50 (m, 3H, Naf); 6,08 (d, 1,2 Hz, 1H, =CH); 5,68 (d, 1,2 Hz, 1H, =CH); 5,62 (br s, 1H, NH); 1,40 (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 167,0; 146,1; 134,6;

133,3; 133,1; 128,3; 128,2; 127,7; 127,3; 126,5 (kettős intenzitás); 125,5; 121,0; 51,6; 28,8. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3346 (NH); 1647 (CON). MS m/z (rel. int. %): 253 (47), 238 (10), 196 (42), 153 (100), 127 (8). Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO (253,34) számított: C, 80,60; H, 7,56; N, 5,53; mért: C, 80,45, H, 7,72; N, 5,40; R<sub>f</sub> (3% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,74; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,84; Sárga, szilárd anyag, olvadáspont 93–95 °C.



*N-Fenil-2-(2-naftil)akrilamid* (**54b**, részletesebb szerkezeti jellemzésre nem alkalmas keverék)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,05–7,90 (m, 12H, Ar); 6,25 (br s, 1H, NH); 5,82 (br s, 1H, =CH); 5,42 (br s, 1H, =CH). MS m/z (rel. int. %): 273 (60),

207 (66),153 (100),152 (92),127 (29). R<sub>f</sub> (5% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,75.



2-(2-Naftil)-1-piperidin-1-il propenon (**54c**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,76–7,82 (m, 4H, Naf); 7,60 (d, 8,2 Hz, 1H, Naf); 7,4–7,46 (m, 2H, Naf); 5,80 (br s, 1H, =CH); 5,41 (br s, 1H, =CH); 3,68–3,75 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,28–3,33 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 1,60 (br

s, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1,34 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,2; 145,3; 133,4; 133,2; 133,0; 128,5; 128,4; 127,6; 126,4; 125,3; 123,1; 113,6; 48,0; 42,5; 26,3; 25,7; 24,5. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1633 (CON). MS m/z (rel. int. %): 265 (100),182 (26),153 (80),152 (79),127 (13). Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO (265,35) számított: C, 81,48; H, 7,22; N, 5,28; mért: C, 81,29; H, 7,01; N, 5,05; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,65; Sárga, szilárd anyag, olvadáspont 71–72 °C.



*1-(Morfolin-4-il)-2-(2-naftil)propenon* (**54d**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,76–7,82 (m, 4H, Naf); 7,58 (d, 8,2 Hz, 1H, Naf); 7,40–7,46 (m, 2H, Naf); 5,83 (br s, 1H, =CH); 5,42 (br s,1H, =CH); 3,80 (br s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3,71 (br s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3,42 (br s,

2H, CH<sub>2</sub>); 3,34 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,5; 144,5; 133,4; 133,3; 132,6; 128,8; 128,4; 127,7; 126,7; 126,6; 125,3; 122,9; 114,8; 66,8 (kettős intenzitás); 47,4; 42,0. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1623 (CON). MS m/z (rel. int. %): 267 (70), 182 (20), 153 (100), 152 (81), 127 (11). Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (267,33) számított: C, 76,38; H, 6,41; N, 5,24; mért: C, 76,33;

H, 6,28; N, 5,07; R<sub>f</sub> (30% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,54; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,37; Sárga, szilárd anyag, olvadáspont 127–128 °C.



(2-(2-Naftil)-akriloilamino)ecetsav-metil-észter (54e)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,80–7,90 (m, 4H, Naf); 7,48– 7,53 (m, 3H, Naf); 6,33 (br s,1H, NH); 6,21 (br s,1H, =CH); 5,77 (br s,1H, =CH); 4,12 (d, 5,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>);

3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170,2; 167,6; 144,3; 133,9; 133,3; 133,2; 128,4; 128,3; 127,7; 127,6; 126,6; 126,5; 125,6; 122,7; 52,3; 41,5. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3374 (NH); 1751 (COO); 1644 (CON). MS m/z (rel. int. %): 269 (42), 210 (6),196 (8), 181 (11), 153 (100), 152 (62), 127 (6). Elemanalízis C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (269,30) számított: C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20; mért: C, 71,20; H, 5,80; N, 5,03; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,48; R<sub>f</sub> (20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,63; Sárga, szilárd anyag, olvadáspont 147–148 °C.



2-(2-(2-Naftil)akriloilamino)propionsav-metil-észter $(54f) <math>\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,80–7,91 (m, 4H, Naf); 7,48–7,53 (m, 3H, Naf); 6,40 (br s,1H, NH); 6,18 (br s,1H, =CH); 5,76 (br s,1H, =CH); 4,72 (quintet, 7,2)

Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>); 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1,41 (d, 7,2 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173,2; 167,0; 144,5; 134,0; 133,3; 133,2; 128,4; 128,3; 127,7; 127,5; 126,6; 126,5; 125,5; 122,3; 52,4; 48,4; 18,2. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3302 (NH); 1744 (COO); 1655 (CON). MS m/z (rel. int. %): 283 (24), 224 (18), 181 (17), 153 (100), 152 (41), 127 (4). Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (283,33) számított: C, 72,07; H, 6,05; N, 4,94; mért: C, 71,88; H, 6,22; N, 4,76; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,70; Aranysárga, erősen viszkózus anyag.



3-Metil-2-(2-(2-naftil)akriloilamino)butánsav-metilészter (**54g**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,80–7,93 (m, 4H, Naf); 7,49–7,54 (m, 3H, Naf); 6,22 (br s, 1H, NH); 6,19 (br s, 1H, =CH); 5,80 (br s, 1H, =CH); 4,70–4,77

(m, 1H, CHNH); 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,17–2,24 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,98 (d, 6,8 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 0,85 (d, 6,8 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,2; 167,3; 144,6; 134,0; 133,3; 133,2; 128,4; 128,3; 127,7; 127,5; 126,6; 126,5; 125,5; 122,5; 57,5; 52,1; 31,3; 19,1; 17,8. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3334 (NH); 1742 (COO); 1666 (CON). MS m/z (rel. int. %): 311 (11), 252 (20),197 (26),181 (4),153 (100),152 (42),127 (4). Elemanalízis C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (311,38)

számított: C, 73,29; H, 6,80; N, 4,50; mért: C, 73,10; H, 7,02; N, 4,35;  $R_f$  (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,77;  $R_f$  (1% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,54; Sötétsárga, erősen viszkózus anyag.



1-(2-(2-Naftil)akriloil)pirrolidin-2-karbonsav-metil $észter (54h, két forgási izomer 80/20) <math>\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,98 (s, 1H, Naf); 7,75–7,85 (m, 3H, Naf); 7,63 (d, 8,1 Hz, 1H, Naf); 7,40–7,46 (m, 2H, Naf); 5,86/5,80

(major/minor) (br s, 1H, =CH); 5,55/5,42 (major/minor) (br s, 1H, =CH); 4,60–4,67/4,23–4,28 (major/minor) (m, 1H, NCH); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,34 (t, 7,4 Hz, 2H, NCH2); 1,70–2,30 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,6; 169,4; 145,6/145,5 (minor/major); 133,5; 133,3; 132,5; 128,6; 128,5; 127,6; 126,5; 126,4; 125,8; 123,3; 115,6/115,3 (minor/major); 60,4/58,5 (minor/major); 52,3/52,1 (major/minor); 48,6/46,1 (major/minor); 31,2/29,5 (minor/major); 24,9/22,6 (major/minor). IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1744 (COO); 1639 (CON). MS m/z (rel. int. %): 309 (19), 250 (22), 181 (11), 153 (100), 152 (38), 127 (6). Elemanalízis C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (309,36) számított: C, 73,77; H, 6,19; N, 4,53; mért: C, 73,60; H, 6,31; N, 4,28; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,45; R<sub>f</sub> (20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,65; Sötétsárga, erősen viszkózus anyag.



*N-terc-Butil-2-(1-naftil)akrilamid* (**55a**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,80– 7,86 (m, 3H, Naf); 7,41–7,46 (m, 3H, Naf); 7,39 (d, 6,8 Hz, 1H, H-2); 6,60 (d, 1,1 Hz, 1H, =CH); 5,58 (d, 1,1 Hz, 1H, =CH); 5,20 (br s, 1H, NH); 1,20 (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 165,5; 143,9; 135,3; 133,5; 131,5; 128,9; 128,3; 127,3; 126,4; 126,2; 125,6; 125,5; 125,4;

51,2; 28,3. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3262 (NH); 1644 (CON); 1613 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 253 (30), 238 (6), 196 (14), 153 (100), 127 (3). Elemanalízis  $C_{17}H_{19}NO$  (253,34) számított: C, 80,60; H, 7,56; N, 5,53; mért: C, 80,52, H, 7,75; N, 5,33;  $R_f$  (3% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,64; Fehéres, szilárd anyag, olvadáspont 108–110 °C.



*N-Fenil-2-(1-naftil)akrilamid* (**55b**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,90– 7,99 (m, 3H, Naf); 7,47–7,59 (m, 4H, Naf); 7,32 (d, 7,9 Hz, 2H, *o*-Ph); 7,22 (t, 7,9 Hz, 2H, *m*-Ph); 7,16 (br s, 1H, NH); 7,05 (t, 7,9 Hz, 3H); 6,85 (br s, 1H, =CH); 5,77 (br s, 1H, =CH).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164,3; 143,0; 137,5; 134,5; 133,8; 131,7; 129,5; 128,8; 128,6; 127,8; 127,7; 127,1; 126,6; 125,6; 125,3; 124,6; 120,1. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1648 (CON). MS m/z (rel. int. %): 273 (55), 207 (1), 168 (25), 153 (100), 152 (90), 127 (7). Elemanalízis C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO (273,33) számított: C, 83,49; H, 5,53; N, 5,12; mért: C, 83,33; H, 5,39; N, 4,94; R<sub>f</sub> (5% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,75; Barna, szilárd anyag, olvadáspont 75–76 °C.



2-(1-Naftil)-1-piperidin-1-il-propenon (**55c**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,26 (d, 7,8 Hz, 1H, Naf); 7,82 (d, 7,8 Hz, 1H, Naf); 7,79 (d, 7,8 Hz, 1H, Naf); 7,40–7,55 (m, 4H, Naf); 5,91 (br s, 1H, =CH); 5,68 (br s, 1H, =CH); 3,55–3,63 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,28–3,34 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 1,52 (br s, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1,10 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,5; 145,0; 135,7; 133,9; 130,8; 128,5; 126,4; 126,1; 125,9; 125,2; 125,1;

121,8; 113,6; 47,8; 43,1; 25,7; 25,4; 24,4. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1631 (CON). MS m/z (rel. int. %): 265 (96), 182 (18), 153 (98), 152 (100), 112 (51). Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO (265,35) számított: C, 81,48; H, 7,22; N, 5,28; mért: C, 81,20; H, 7,03; N, 5,10; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,56; Halványbarna, viszkózus anyag.



*1-(Morfolin-4-il)-2-(1-naftil)propenon* (**55d**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,18 (d, 7,9 Hz, 1H, Naf); 7,81 (d, 7,8 Hz, 1H, Naf); 7,79 (d, 7,8 Hz, 1H, Naf); 7,38–7,51 (m, 4H, Naf); 5,92 (br s, 1H, =CH); 5,72 (br s, 1H, =CH); 3,60 (br s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3,55 (br s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3,30 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,21 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,7; 144,2; 135,3; 133,9; 130,6; 128,9; 128,6; 126,6; 126,1; 125,3; 124,8; 123,2

(kettős intenzitás); 66,3 (br, kettős intenzitás); 47,1; 42,5. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1636 (CON). MS m/z (rel. int. %): 267 (57), 180 (18), 153 (100), 152 (80), 127 (6), 114 (24). Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (267,33) számított: C, 76,38; H, 6,41; N, 5,24; mért: C, 76,22; H, 6,55; N, 5,01; R<sub>f</sub> (30% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,43; Halványbarna, viszkózus anyag.



 $(2-(1-Naftil)akriloilamino)ecetsav metil-észter (55e) \delta_{\rm H} (400 \text{ MHz}, CDCl_3) 7,82–7,91 (m, 3H, Naf); 7,41–7,53 (m, 4H, Naf); 6,72 (br s, 1H, =CH); 5,87 (br s, 1H, NH); 5,69 (br s, 1H, =CH); 3,97 (d, 5,5 Hz, 2H, CH_2); 3,62 (s, 3H, OCH_3). <math>\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl\_3) 169,8; 166,3; 141,8; 134,5; 133,6; 131,7; 129,1; 128,3; 127,5; 127,3; 126,6; 126,3; 125,4; 125,3; 52,1, 41,4. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)):

3411 (NH); 1753 (COO); 1668 (CON); 1612 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 269 (14), 180 (38),

153 (100), 152 (80), 127 (4). Elemanalízis C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (269,30) számított: C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20; mért: C, 71,12; H, 5,84; N, 5,01; R<sub>f</sub> (20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,58; Halványbarna, viszkózus anyag.



2-(2-(1-Naftil)akriloilamino)propionsav-metil-észter (**55f**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,82–7,92 (m, 3H, Naf); 7,41–7,52 (m, 4H, Naf); 6,70 (br s, 1H, =CH); 5,93 (br s, 1H, NH); 5,66 (br s, 1H, =CH); 4,61 (quintet, 7,2 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>); 3,62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1,22 (d, 7,2 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,8; 165,7; 142,2; 134,5; 133,6; 131,6; 129,1; 128,3; 127,5; 127,1; 126,5; 126,3;

125,4 (kettős intenzitás); 52,2; 48,3; 17,9. IR (KBr (cm.<sub>1</sub>)): 3331 (NH); 1743 (COO); 1668 (CON); 1613 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 283 (14), 224 (10), 180 (20), 153 (100), 152 (55), 127 (2). Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (283,33) számított: C, 72,07; H, 6,05; N, 4,94; mért: C, 71,90; H, 6,20; N, 4,71; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,60; Halványbarna, viszkózus anyag.



3-Metil-2-(2-(1-naftil)akriloilamino)butánsav-metil-észter (55g)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,78–7,87 (m, 3H, Naf); 7,40–7,50 (m, 4H, Naf); 6,66 (br s, 1H, =CH); 5,80 (br d, 8,4 Hz, 1H, NH); 5,67 (br s, 1H, =CH); 4,50–4,57 (m, 1H, CHNH); 3,54 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1,90–2,00 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,73 (d, 6,9 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 0,52 (d, 6,9 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171,8; 166,0;

142,4; 134,6; 133,5; 131,6; 129,1; 128,3; 127,4; 126,8; 126,5; 126,3; 125,4; 125,3; 57,3; 51,9; 31,0; 18,8; 17,3. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 3420 (NH); 1743 (COO); 1677 (CON; 1615 (C=C)). MS m/z (rel. int. %): 311 (10), 252 (23), 197 (20), 180 (12), 153 (100), 128 (3). Elemanalízis C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (311,38) számított: C, 73,29; H, 6,80; N, 4,50; mért: C, 73,19; H, 6,92; N, 4,29; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,64; Halványbarna, viszkózus anyag.



1-(2-(1-Naftil)akriloil)pirrolidin-2-karbonsav-metil-észter (55h, két forgási izomer, 80/20)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,12 (d, 7,9 Hz, 1H, Naf); 7,73–7,81 (m, 2H, Naf); 7,38–7,48 (m, 4H, Naf); 6,20/5,97 (major/minor) (br s, 1H, =CH); 5,68/5,60 (major/minor) (br s, 1H, =CH); 4,47–4,52/4,03–4,09

(major/minor) (m, 1H, NCH); 3,70/3,27 (major/minor) (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,00–3,07 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 1,60–2,08 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). δ<sub>C</sub> (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,4/172,0 (major/minor);

169,5/168,9 (minor/major); 145,5/144,8 (minor/major); 135,3/134,6 (major/minor); 133,7; 131,0; 128,9/128,7 (minor/major); 128,6/128,4 (minor/major); 126,6; 126,4; 126,0; 125,3; 125,1; 124,3/123,8 (major/minor); 59,8/59,4 (minor/major); 52,0/51,8 (major/minor); 48,3/46,7 (major/minor); 31,4/28,8 (minor/major); 25,0/21,8 (major/minor). IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1744 (COO); 1637 (CON). MS m/z (rel. int. %): 309 (14), 250 (22), 181 (9), 153 (100), 152 (45), 128 (10). Elemanalízis C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (309,36) számított: C, 73,77; H, 6,19; N, 4,53; mért: C, 73,68; H, 6,34; N, 4,31; R<sub>f</sub> (20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,53; Halványbarna, viszkózus anyag.



2-(1-Naftil)akrilsav-metil-észter (**56j**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,82– 7,90 (m, 2H; Naf); 7,74 (d, 7,1 Hz, 1H, Naf); 7,45–7,51 (m, 3H, Naf); 7,37 (d, 7,0 Hz, 1H, Naf); 6,72 (br s, 1H, =CH); 5,89 (br s, 1H, =CH); 3,72 (s, 3H, OMe).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 167,5; 140,7; 135,3; 133,4; 131,8; 129,9; 128,6; 128,3; 126,9; 126,2; 125,8; 125,2 (kettős

intenzitás); 52,2. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1721 (CON); 1629 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 212 (23), 197 (3), 153 (100), 128 (6). Elemanalízis C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (212,25) számított: C, 79,23; H, 5,70; mért: C, 79,05; H, 5,50; R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>) 0,65; Sárga, erősen viszkózus anyag.



2-(1-Naftil)akrilsav-izopropil-észter (**56k**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,72–7,86 (m, 3H, Naf); 7,45–7,50 (m, 3H, Naf); 7,35 (d, 7,0 Hz, 1H, Naf); 6,63 (br s, 1H, =CH); 5,86 (br s, 1H, =CH); 5,09 (heptet, 6,4 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,19 (d, 6,4 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166,7; 141,8; 135,8; 133,6; 132,0; 129,2; 128,6; 128,5; 127,2;

126,2; 125,9; 125,6; 125,4; 68,8; 21,8. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1714 (CON); 1627 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 240 (13), 198 (10), 153 (100), 128 (3). Elemanalízis  $C_{16}H_{16}O_2$  (240,30) számított: C, 79,97; H, 6,71; mért: C, 79,81; H, 6.88;  $R_f$  (CHCl<sub>3</sub>) 0,59; Sárga, erősen viszkózus anyag.



2-(1-Naftil)akrilsav-benzil-észter (**56m**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,82– 7,88 (m, 2H, Naf); 7,72 (d, 7,1 Hz, 1H, Naf); 7,18–7,50 (m, 9H, Naf+Ph); 6,73 (br s, 1H, =CH); 5,92 (br s, 1H, =CH); 5,21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 167,0; 141,1; 136,1; 135,5; 133,6; 132,0; 130,2; 128,8; 128,6 (kettős intenzitás); 128,5; 128,3; 128,1

(kettős intenzitás); 127,2; 126,4; 126,0; 125,6; 125,5; 66,9. IR (KBr (cm<sup>-1</sup>)): 1720 (COO). MS m/z (rel. int. %): 288 (18), 197 (12), 153 (100), 128 (4), 91 (65). Elemanalízis C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

(288,35) számított: C, 83,31; H, 5,59; mért: C, 83,20; H, 5,71; R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>) 0,74; Sárga, erősen viszkózus anyag.



*1-Jód-3,4-dihidronaftalin* (**29**).  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,45 (1H, d, 7,6 Hz, Ar-H), 7,2 (1H, t, 7,4 Hz, Ar-H), 7,15 (1H, t, 7,5 Hz, Ar-H), 7,0 (1H, d, 7,2 Hz, Ar-H), 6,8 (1H, t, 4,8 Hz, =CH), 2,85 (2H, t, 7,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,4 (2H, m, =CHCH<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 140,0; 135,8; 134,3; 130,8; 128,2; 127,2; 126,9; 98,0; 27,8; 27,1; IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)): 1604 (C=C); MS m/z (rel. int. %): 256 (63, M<sup>+</sup>), 128 (100), 102 (11). Elemanalízis C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>I

(256,08) számított: C, 46,90; H, 3,54; mért: C, 46,65; H, 3,61; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,90; Sárga, erősen viszkózus anyag; Hozam: 21,5 mg (42%);



*1-(N-terc-Butilkarboxamido)-3,4-dihidronaftalin* (**57a**).  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,41 (1H, d, 7,3 Hz, Ar-H), 7,2 (3H, m, Ar-H), 6,4 (1H, t, 4,6 Hz, =CH), 5,65 (1H, br s, NH), 2,75 (2H, t, 7,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,3 (2H, m, =CHCH<sub>2</sub>), 2,45 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 168,2; 137,4; 136,1; 131,5; 129,9; 127,7; 127,6; 126,6; 124,9; 51,4; 28,8; 27,6; 22,8.

IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 3319 (NH), 1640 (CON); MS m/z (rel. int. %): 229 (63, M<sup>+</sup>), 214 (7), 172 (38), 157 (95), 129 (100). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO számított: C, 78,56; H, 8,35; mért: C, 78,41; H, 8,51; N, 8,20; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,82; Fehéres, szilárd anyag, olvadáspont 94–95 °C; Hozam: 220 mg (96%);



*1-(N-Fenilkarboxamido)-3,4-dihidronaftalin* (**57b**).  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,7 (1H, br s, NH); 7,6 (2H, d, 7,8 Hz, Ph (*orto*)); 7,45 (1H, d, 3,7 Hz, Ar-H); 7,32 (2H, t, 7,8 Hz, Ph (*meta*)); 7,2 (3H, m, Ar-H); 7,15 (2H, t, 7,3 Hz, Ph (*para*)); 6,6 (1H, t, 4,6 Hz, =CH); 2,8 (2H, t, 8,1 Hz, CH<sub>2</sub>); 2,4 (2H, m, =CHCH<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166,8;

138,0; 136,7; 136,3; 132,3; 131,0; 129,0; 128,1; 128,0; 126,9; 125,1; 124,4; 120,0; 27,5; 23,0; IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 3231 (NH); 1651 (CON); MS m/z (rel. int. %): 249 (80, M<sup>+</sup>), 157 (100), 102 (7), 77 (11). Elemanalízis  $C_{17}H_{15}NO$  számított: C, 81,90; H, 6,06; N, 5,62; mért: C, 81,76; H, 6,21; N, 5,49; R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>) 0,56; Fehéres, szilárd anyag, olvadáspont 173–174 °C; Hozam: 209 mg (84%);



*1-[N,N-(Pentán-1,5-diil)karboxamido]-3,4-dihidronaftalin* (**57c**).  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25–7,10 (3H, m, Ar-H); 7,05 (1H, d, 3,7 Hz, Ar-H); 6,05 (1H, t, 4,6 Hz, =CH); 3,7 (2H, br s, NCH<sub>2</sub>); 3,25 (2H, br s, NCH<sub>2</sub>); 2,8 (2H, t, 7,7 Hz, CH<sub>2</sub>); 2,42–2,30 (2H, m, =CHCH<sub>2</sub>); 1,6 (4H, br s, 2 x CH<sub>2</sub>); 1,4 (2H, br s, CH<sub>2</sub>),  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 168,9;

136,1; 135,2; 131,4; 127,9; 127,7; 127,0; 126,7; 124,1; 48,1; 42,4; 27,4; 26,6; 25,7; 24,6; 22,7; IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 1636 (CON); MS m/z (rel. int. %): 241 (100, M<sup>+</sup>), 158 (43), 128 (84), 84 (22). Elemanalízis  $C_{16}H_{19}NO$  számított: C, 79,63; H, 7,94; N, 5,80; mért: C, 79,54; H, 8,11; N, 5,60;  $R_f$  (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,69; Fehér, szilárd anyag, olvadáspont 84–85 °C; Hozam: 217 mg (90%);



*1-[(N-Metoxikarbonilmetil)karboxamido]-3,4-dihidronaftalin* (**57e**).  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,45 (1H, d, 7,4 Hz, Ar-H); 7,15 (3H, m, Ar-H); 6,5 (2H, br s, =CH+NH); 4,1 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3,75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 2,75 (2H, t, 7,8 Hz, CH<sub>2</sub>); 2,3 (2H, m, =CHCH<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170,4; 168,9; 136,1; 135,6;

132,1; 131,0; 127,8; 127,8; 126,7; 125,2; 52,3; 41,3; 27,5; 22,9. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 3321 (NH); 1752 (COO); 1656 (CON). Elemanalízis C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> számított: C, 68,56; H, 6,16; N, 5,71; mért: C, 68,40; H, 6,29; N, 5,55; R<sub>f</sub> (30% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,70; Fehéres, szilárd anyag, olvadáspont 94–95 °C; Hozam: 223 mg (91%);



1-[N-(1-(Metoxikarbonil)-etil)karboxamido]-3,4dihidronaftalin (**57f**).  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,45 (1H, d, 6,8 Hz, Ar-H); 7,18 (3H, m, Ar-H); 6,55 (1H, t, 4,7 Hz, =CH); 6,5 (1H, br s, NH); 4,72 (1H, quint, 7,3 Hz, CHCH<sub>3</sub>); 3,75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 2,75 (2H, t, 7,7 Hz, CH<sub>2</sub>); 2,3 (2H, m, =CHCH<sub>2</sub>); 2,05

(3H, d, 7,3 Hz, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173,5; 168,2; 136,1; 135,8; 131,9; 131,1; 127,8; 127,8, 126,7; 125,1; 52,4; 48,1; 27,5; 23,0; 18,3. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 3292 (NH); 1743 (COO); 1647 (CON). MS m/z (rel. int. %): 259 (28, M<sup>+</sup>), 128 (55), 157 (100), 200 (14). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> számított: C, 69,48; H, 6,61; N, 5,40; mért: C, 69,41; H, 6,69; N, 5,19; R<sub>f</sub> (5% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,63; Sárga, szilárd anyag, olvadáspont 89–90 °C; Hozam: 238 mg (92%).



*1-[(N,N-1-Metoxikarbonilbután-1,4-diil)karboxamido]-3,4dihidronaftalin* (**57h**, két rotációs izomer 3/1 arányú elegye).  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,3 (1H, t, 7,4 Hz, Ar-H); 7,15–7,05 (3H, m, Ar-H); 6,2/6,05 (major/minor) (1H, t, 4,6 Hz, =CH); 4,6 (1H, m,

NCH); 3,75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3,4 (2H, m, NCH<sub>2</sub>); 2,75 (2H, t, 8,1 Hz, CH<sub>2</sub>); 2,35 (2H, m, =CHCH<sub>2</sub>); 1,85–2,00 (4H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). δ<sub>C</sub> (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,9/172,7 (minor/major); 136,4/136,3 (major/minor); 169,2/169,0 (minor/major); 135,5/135,3 (minor/major); (major/minor); 128,7/128,4 (major/minor); 127,83/127,72 130,9/130,5 (minor/major); 127,8/127,67 (minor/major); 126,9/126,7 (major/minor); 124,4/124,0 (major/minor); 60,5/58,4 (minor/major); 52,2/52,0 (major/minor); 48,6/46,0 (major/minor); 31,2/29,5 (minor/major); 27,4/27,1 (major/minor); 24,9/22,9 (major/minor); 22,7/22,5 (major/minor). IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 1744 (COO); 1631 (CON). MS m/z (rel. int. %): 285 (28, M<sup>+</sup>), 70 (16), 128 (56), 157 (100), 226 (28). Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> számított C, 71,56; H, 6,71; N, 4,91; mért: C, 71,40; H, 6,88; N, 4,79; R<sub>f</sub> (20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,56; Sárga, szilárd anyag, olvadáspont 101–102 °C; Hozam: 251 mg (88%);



*1-Metoxikarbonil-3,4-dihidronaftalin* (**58j**).  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,8 (1H, d, 7,5 Hz, Ar-H); 7,12–7,28 (4H, m, Ar-H + =CH); 3,8 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 2,75 (2H, t, 7,7 Hz, CH<sub>2</sub>); 2,4 (2H, m, =CHCH<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 167,0; 139,7; 136,2; 130,9; 130,8; 127,6; 127,5; 126,6;

126,0; 51,8; 27,5; 23,5. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 1720 (COO). MS m/z (rel. int. %): 188 (39, M<sup>+</sup>), 129 (100), 157 (8). Elemanalízis  $C_{12}H_{12}O_2$  számított C, 76,57; H, 6,43; mért: C, 76,50; H, 6,64;  $R_f$  (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,72; Erősen viszkózus, sárga anyag, Hozam: 147 mg (78%)



*1',4-Dijódsztirol* (**32**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,62 (d, 8,1 Hz, 2H, Ph), 7,23 (d, 8,1 Hz, 2H, Ph), 6,45 (br s, 1H, =CH), 6,07 (br s, 1H, =CH).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 141,3; 137,3; 129,8; 127,9; 105,9; 94,8. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1602 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 356 (22), 229 (100), 102 (47). Elemanalízis C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>I<sub>2</sub> (355,94) számított: C, 27,00; H, 1,70;

mért: C, 27,22; H, 1,86. R<sub>f</sub> (petroléter (40–70)) 0,58; Barna, viszkózus anyag. Hozam: 10,02 g, 81%.



2-(4-N-terc-Butilkarboxamido-fenil)-N-terc-butilakrilamid (60a)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,70 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,39 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 5,98 (br s, 2H, =CH+NH), 5,56 (br s, 1H, =CH), 5,48 (br s, 1H, NH), 1,45 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1,34 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166,5; 166,3; 145,4; 139,9;

135,8; 127,9; 127,1; 121,2; 51,7; 51,6; 28,7; 28,6. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3301 (NH),1661 (CON), 1644 (CON). MS m/z (rel. int. %): 302 (44), 287 (26), 230 (100), 202 (35), 174 (23), 102 (30). Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (302,42) számított: C, 71,49; H, 8,67; N, 9,26; mért: C, 71,25; H, 8,82; N, 9,01; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,67; Fehéres, szilárd anyag, olvadáspont 173–176 °C. Hozam: 83 mg, 55%.



2-(4-N-terc-Butilglioxilamido-fenil)-N-terc-butilakrilamid (**61a**)  $\delta$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,32 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,47 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 6,95 (br s, 1H, NH), 6,03 (br s, 1H, =CH), 5,65 (br s, 1H, =CH), 5,47 (br s, 1H, NH), 1,44 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1,37 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 187,8; 166,2; 160,9; 145,3; 142,7; 133,1; 131,5; 127,7; 121,9; 51,7; 51,6; 28,6;

28,3. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3289 (NH), 1679 (CO), 1659 (CON), 1644 (CON), 1604 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 330 (1), 230 (100), 203 (58), 102 (22). Elemanalízis  $C_{19}H_{26}N_2O_3$  (330,43) számított: C, 69,06; H, 7,93; N, 8,48; mért: C, 68.85; H, 8.12; N, 8.19; R<sub>f</sub> (33% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,85; Halványsárga, szilárd anyag, olvadáspont 138–142 °C. Hozam: 40 mg, 66%.



2-(4-N-Fenilkarboxamido-fenil)-N-fenilakrilamid (**60b**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,95 (d, 8,2 Hz, 2H, Ar), 7,72 (d, 7,3 Hz, 2H, *o*-Ph), 7,68 (d, 7,3 Hz, 2H, *o*-Ph), 7,58 (d, 8,2 Hz, 2H, Ar), 7,02 (t, 7,3 Hz, 2H, *p*-Ph), 6,90 (t, 7,3 Hz, 4H, *m*-Ph), 5,93 (br s, 1H, =CH), 5,86 (br s, 1H, =CH). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3329 (NH), 1650 (CON), 1597

(C=C).



2-(4-N-Fenilglioxilamido-fenil)-N-fenilakrilamid (**61b**)  $\delta_{\rm H}$ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,10–7,92 (m, 14H, Ar), 6,65 (br s, 2H, NH), 6,26 (br s, 1H, =CH), 5,83 (br s, 1H, =CH). A kevés vizsgálati minta a további karakterizálást nem tette lehetővé.



2-(4-N,N-Pentán-1,5-diil-karboxamido-fenil)-N,N-pentán-1,5diil-akrilamid (**60c**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,42 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,32 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 5,71 (br s, 1H, =CH), 5,34 (br s, 1H, =CH), 3,65 (br s, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3,30 (br s, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1,30–1,70 (m, 12H, 2 x (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,7; 168,8; 144,5; 136,7; 136,5; 127,3; 125,7; 114,1; 49,0

(br); 48,0; 43,2 (br); 42,4; 26,4; 25,6; 24,5; 24,4. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1677 (CON), 1635 (CON). MS m/z (rel. int. %): 326 (55), 325 (100), 282 (9), 242 (41), 215 (22), 102 (21). Elemanalízis C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (326,44) számított: C, 73,59; H, 8,03; N, 8,58. mért: C, 73,65; H, 8,22; N, 8,44; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,45; Halványbarna, erősen viszkózus anyag. Hozam: 138 mg, 84%.



2-(4-N,N-Pentán-1,5-diil-glioxilamido-fenil)-N,N-pentán-1,5-diil-akrilamid (**61c**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,88 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,50 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 5,80 (br s, 1H, =CH), 5,42 (br s, 1H, =CH), 3,63 (br s, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3,25 (br s, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1,40–1,70 (m, 12H, 2 x (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191,1; 168,2; 165,2; 144,2; 141,6; 133,0;

130,1; 126,3; 116,4; 48,0; 47,1; 42,2; 41,7; 26,4; 26,2; 25,4; 25,3; 24,4; 24,3. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1678 (CO), 1638 (br, CON). Elemanalízis  $C_{21}H_{26}N_2O_3$  (354,45) számított: C, 71,16; H, 7,39; N, 7,90; mért: C, 71,02; H, 7,42; N, 7,72; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,60; Barna, viszkózus anyag. Hozam: 29 mg, 16%.



2-(4-N,N-3-Oxapentán-1,5-diil-karboxamido-fenil)-N,N-3oxapentán-1,5-diil-akrilamid (**60d**)  $\delta$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,45 (d, 8,2 Hz, 2H, Ar), 7,36 (d, 8,2 Hz, 2H, Ar), 5,78 (br s, 1H, =CH), 5,39 (br s, 1H, =CH), 3,30–3,76 (m, 16H, 2 x (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).  $\delta$ <sub>C</sub> (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,7; 168,8; 143,5; 136,8; 135,5; 127,7; 125,8; 115,6; 66,7 (2C); 47,3 (br); 41,9

(br). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1636 (br, 2 X CON). MS m/z (rel. int. %): 330 (38), 329 (36), 244 (100), 217 (16), 159 (37), 102 (41). Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (330,38) számított: C, 65,44; H, 6,71; N, 8,48; mért: C, 65,30; H, 6,88; N, 8,26; R<sub>f</sub> (3% EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,48; Sárga, erősen viszkózus anyag. Hozam: 146 mg, 88%.



2-(4-N,N-3-Oxapentán-1,5-diil-glioxilamido-fenil)-N,N-3oxapentán-1,5-diil-akrilamid (**61d**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,90 (d, 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,52 (d, 8,1 Hz, 2H, Ar), 5,73 (br s, 1H, =CH), 5,49 (br s, 1H, =CH), 3,25–3,75 (m, 16H, 2 x (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 190,4; 168,6; 165,3; 143,5; 141,7; 133,2; 130,5; 126,5; 117,9; 67,0

(2C); 66,9 (2C); 47,6; 46,5; 42,2; 41,9. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1675 (CO), 1630 (CON). Elemanalízis C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (358,39) számított: C, 63,68; H, 6,19; N, 7,82; mért: C, 63,50; H, 6,02; N, 7,55; R<sub>f</sub> (3% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,47; Fehéres kristályok, olvadáspont 135–140 °C. Hozam: 11 mg, 6%.



 $\begin{array}{l} 2\text{-}(4\text{-}J\acute{o}d\text{-}fenil)\text{-}N\text{-}metoxikarbonilmetilakrilamid} (\mathbf{59e}) \ \delta_{H} \\ (400 \ \text{MHz}, \ \text{CDCl}_3) \ 7\text{,}69 \ (d, \ 8\text{,}3 \ \text{Hz}, \ 2\text{H}, \ \text{Ar}), \ 7\text{,}14 \ (d, \ 8\text{,}3 \ \text{Hz}, \ 2\text{H}, \ \text{Ar}), \ 7\text{,}14 \ (d, \ 8\text{,}3 \ \text{Hz}, \ 2\text{H}, \ \text{Ar}), \ 6\text{,}28 \ (br \ s, \ 1\text{H}, \ \text{NH}), \ 6\text{,}7 \ (br \ s, \ 1\text{H}, \ =\text{CH}), \\ 5\text{,}66 \ (br \ s, \ 1\text{H}, \ =\text{CH}), \ 4\text{,}09 \ (d, \ 5\text{,}4 \ \text{Hz}, \ 2\text{H}, \ \text{CH}_2\text{COO}), \end{array}$ 

3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170,1; 167,2; 143,5; 137,8; 136,0; 129,8; 122,5; 94,6; 52,4; 41,5. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3295 (NH), 1754 (COO), 1644 (CON). MS m/z (rel. int. %): 345 (43), 257 (32), 229 (100), 159 (16), 102 (76). Elemanalízis C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> (345,14) számított: C, 41,76; H, 3,50; N, 4,06; mért: C, 41,51; H, 3,39; N, 3,86; R<sub>f</sub> (20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,56; Fehéres, szilárd anyag, olvadáspont 90–92 °C. Hozam: 154 mg, 89%.



2-[4-N-(Metoxikarbonilmetil)-karboxamido-fenil]-N-metoxikarbonilmetil-akrilamid (**60e**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,71 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,38 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,18 (br s, 1H, NH), 6,61 (br s, 1H, NH), 6,03 (br s, 1H, =CH), 5,65 (br s, 1H, =CH), 4,12 (d, 5,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 4,06 (d, 5,6

Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170,4; 170,1; 167,6; 167,0; 143,5; 139,7; 133,4; 128,0; 127,5; 122,6; 52,3; 52,2; 41,6; 41,4. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1751 (COO), 1662 (br, CON). Elemanalízis C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (334,33) számított: C, 57,48; H, 5,43; N, 8,38; mért: C, 57,40; H, 5,32; N, 8,19; R<sub>f</sub> (40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,25; Sárga, erősen viszkózus anyag. Hozam: 94 mg, 56%.



2-(4-Jód-fenil)-N-(1-metoxikarboniletil)-akrilamid (**59f**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,67 (d, 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,11 (d, 8,4 Hz, 2H, Ar), 6,30 (br s, 1H, NH), 6,01 (br s, 1H, =CH), 5,62 (br s, 1H, =CH), 4,61 (quint., 7,2 Hz, 1H,

CHCOO), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,39 (d, 7,3 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173,2; 166,6; 143,7; 137,8; 136,0; 129,8; 122,1; 94,6; 52,5; 48,4; 18,2. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3275 (NH), 1745 (COO), 1646 (CON). MS m/z (rel. int. %): 359 (17), 300 (80), 257 (38), 229 (100), 102 (71). Elemanalízis C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>I (359,16) számított: C, 43,47; H, 3,93; N, 3,90; mért: C, 43,28; H, 4,10; N, 3,77; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,52; Halványbarna, szilárd anyag, olvadáspont 73– 77 °C. Hozam: 162 mg, 90%.



2-[4-N-(1-Metoxikarboniletil)-karboxamido-fenil]-N-(1-metoxikarboniletil)-akrilamid (**60f** $) <math>\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,78 (d, 8,2 Hz, 2H, Ar), 7,42 (d, 8,2 Hz, 2H, Ar), 7,00 (br d, 6,8 Hz, 1H, NH), 6,41 (br d, 6,8 Hz, 1H, NH), 6,07 (br s, 1H, =CH), 5,67 (br s, 1H, =CH), 4,75 (quint., 7,2 Hz, 1H,

CHCOO), 4,64 (quint., 7,2 Hz, 1H, CHCOO), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,49 (d, 7,3 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1,40 (d, 7,3 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173,6; 173,2; 166,6; 166,3; 143,7; 139,7; 133,8; 128,1; 127,4; 122,7; 52,5; 52,4; 48,5; 48,3; 18,3; 18,0. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3365 (NH), 1745 (COO), 1646 (br, 2 x CON), 1611 (C=C). Elemanalízis

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (362,38) számított: C, 59,66; H, 6,12; N, 7,73; mért: C, 59,50; H, 6,01; N, 7,48; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,45; Barna, erősen viszkózus szilárd anyag. Hozam: 117 mg, 64%.



2-[4-N-(1-Metoxikarboniletil)-glioxilamido-fenil]-N-(1-metoxikarboniletil)-akrilamid (**61f** $) <math>\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,33 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,52 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 6,23 (br s, 2H, NH), 6,13 (br s, 1H, =CH), 5,75 (br s, 1H, =CH), 4,60–4,73 (m, 2H, CHCOO), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,49 (d, 7,3 Hz,

3H, CHCH<sub>3</sub>), 1,42 (d, 7,3 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 186,2; 173,1; 172,3; 166,5; 166,2; 142,4; 133,0; 131,5; 128,0; 127,3; 123,5; 52,6; 52,5; 48,4; 48,1; 18,1; 18,0. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3282 (NH), 1742 (COO), 1660 (CO), 1647 (CON), 1608 (C=C). Elemanalízis C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (390,39) számított: C, 58,46; H, 5,68; N, 7,18; mért: C, 58,28; H, 5,56; N, 5,41; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,67; Barna, erősen viszkózus szilárd anyag. Hozam: 39 mg, 20%.



 $2-(4-J\acute{o}d-fenil)-N-(1-metoxikarbonil-2-metilpropil)$ akrilamid (**59g**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,69 (d, 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,13 (d, 8,4 Hz, 2H, Ar), 6,15 (br s, 1H, NH), 6,02 (br s, 1H, =CH), 5,63 (br s, 1H, =CH), 4,59–4,64

(m, 1H, CHCOO), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0,92 (d, 6,5 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 0,84 (d, 6,5 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,3; 166,9; 143,8; 137,8; 136,0; 129,7; 122,2; 94,6; 57,4; 52,2; 31,2; 19,1; 17,8. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3301 (NH), 1744 (COO), 1645 (CON). MS m/z (rel. int. %): 387 (9), 328 (51), 273 (53), 229 (100), 102 (67). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>I (387,22) számított: C, 46,53; H, 4,69; N, 3,62; mért: C, 46,39; H, 4,77; N, 3,40; R<sub>f</sub> (40% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,87; Halványbarna, szilárd anyag, olvadáspont 60–64 °C. Hozam: 148 mg, 77%.



2-[4-N-(1-Metoxikarbonil-2-metilpropil)karboxamido-fenil]-N-(1-metoxikarbonil-2metilpropil)-akrilamid (60g) δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,81 (d, 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,50 (d, 8,1 Hz, 2H, Ar), 6,66 (br d, 8,5 Hz, 1H, NH), 6,18 (br d, 8,5 Hz, 1H, NH), 6,12 (br s, 1H, =CH), 5,72 (br s,

1H, =CH), 4,76-4,79 (m, 1H, CHCOO), 4,63-4,67 (m, 1H, CHCOO), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),

3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,15–2,30 (m, 2H, 2\_CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,01 (d, 6,9 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)), 0,99 (d, 6,9 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)), 0,93 (d, 6,9 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)), 0,84 (d, 6,9 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>))).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,6; 172,2; 166,9; 166,7; 143,9; 139,9; 134,2; 128,2; 127,5; 123,0; 57,5; 57,4; 52,2 (2C); 31,6; 31,2; 19,1; 19,0; 18,0; 17,8. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3277 (NH), 1744 (COO), 1646 (CON). Elemanalízis C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (418,49) számított: C, 63,14; H, 7,23; N, 6,69; mért: C, 63,25; H, 7,37; N, 6,50; R<sub>f</sub> (40% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,57; Barna, viszkózus szilárd anyag. Hozam: 128 mg, 61%.



 $2-(4-J \acute{o}d-fenil)-N,N-(1-metoxikarbonil-1,4-but\acute{a}ndiil)$ akrilamid (**59h**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,62 (d, 7,8 Hz, 2H, Ar), 7,21 (d, 7,8 Hz, 2H, Ar), 5,71 (br s, 1H, =CH), 5,42 (br s, 1H, =CH), 4,60–4,54 (m, 1H, CHCOO), 3,72 (s, 3H,

OCH<sub>3</sub>), 3,26–3,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,76–1,22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,4; 168,7; 144,5; 137,9; 134,8; 127,9; 115,8; 94,4; 58,4; 52,3; 48,6; 29,4; 24,8. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1744 (COO), 1639 (CON). MS m/z (rel. int. %): 385 (17), 326 (91), 257 (33), 229 (100), 102 (66). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>I (385,20) számított: C, 46,77; H, 4,19; N, 3,64; mért: C, 46,60; H, 4,01; N, 3,40; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,50; Vörösbarna, erősen viszkózus szilárd anyag. Hozam: 173 mg, 90%.



2-[4-N,N-(1-Metoxikarbonil-1,4-butándiil)karboxamido-fenil]-N,N-(1-metoxikarbonil-1,4butándiil)-akrilamid (**60h**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,50 (br s, 4H, Ar), 5,76 (br s, 1H, =CH), 5,47 (br s, 1H, =CH), 4,50–4,63 (m, 2H,

2 x CHCOO), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,20–3,65 (m, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>), 1,70– 2,25 (m, 8H, 2 x CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,6; 172,4; 168,9; 168,8; 144,7; 137,1; 136,0; 127,9; 125,9; 116,4; 59,1; 58,5; 52,2 (2C); 49,9; 48,6; 29,4; 29,3; 25,4; 24,8. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1744 (COO), 1638 (CON). MS m/z (rel. int. %): 414 (3), 355 (34), 286 (100), 258 (24), 102 (29). Elemanalízis C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (414,46) számított: C, 63,76; H, 6,32; N, 6,76. mért: C, 63,55; H, 6,42; N, 6,53; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,26; Aranysárga, erősen viszkózus szilárd anyag. Hozam: 114 mg, 55%.



2-[4-N,N-(1-Metoxikarbonil-1,4-butándiil)glioxilamido-fenil]-N,N-(1-metoxikarbonil-1,4butándiil)-akrilamid (**61h**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,03 (d, 7,8 Hz, 2H, Ar), 7,63 (d, 7,8 Hz, 2H, Ar), 5,88 (br s, 1H, =CH), 5,62 (br s,

1H, =CH), 4,56–4,70 (m, 2H, CHCOO), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,30–3,60 (m, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>), 1,80–2,35 (m, 8H, 2 x CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 190,4; 172,3; 171,8; 168,4; 165,1; 144,6; 141,3; 132,6; 132,0; 126,6; 118,2; 58,5; 58,3; 52,5; 52,3; 48,6; 47,2; 29,4; 29,1; 24,8; 24,6. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1752 (COO),1681 (CO),1646 (CON), 1604 (C=C). Elemanalízis C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (442,47) számított: C, 62,43; H, 5,92; N, 6,33; mért: C, 62,57; H, 5,80; N, 6,18; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,38; Aranysárga, erősen viszkózus, szilárd anyag. Hozam: 68 mg, 31%.



2-[4-(N-terc-Butilglioxilamido)-fenil]-N-(metoxikarbonilmetil)-akrilamid (**63a**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,32 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,53 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 6,93 (br s, 1H, NH), 6,24 (br s, 1H, NH), 6,19 (br s, 1H, =CH), 5,77 (br s,1H, =CH), 4,10 (d, 5,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),1,45 (s, 9H,

*t*Bu).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 187,8; 170,0; 166,9; 160,9; 143,5; 142,0; 133,3; 131,5; 127,9; 123,7; 52,3; 51,7; 41,5; 28,3. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3358 (NH), 1751 (COO), 1666 (br, 2 x CON), 1604 (C=C). Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (345;38) számított: C, 62,60; H, 6,13; N, 8,11; mért: C, 62,73; H, 6,30; N, 7,90; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,67; Sárga, szilárd anyag, mp 69–73 °C. Hozam: 153 mg, 88%.



2-[4-(N,N-1,5-Pentándiilglioxilamido)-fenil]-N-(metoxikarbonilmetil)-akrilamid (**63c**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,91 (d, 8,2 Hz, 2H, Ar), 7,55 (d, 8,2 Hz, 2H, Ar), 6,41 (br s, 1H, NH), 6,11 (br s, 1H, =CH), 5,78 (br s, 1H, =CH), 4,10 (d, 5,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,20–3,70 (m,

4H, 2 x NCH<sub>2</sub>), 1,50–1,70 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191,0; 170,0; 167,0; 165,1; 143,5; 142,5; 133,0; 129,8; 128,5; 123,3; 52,3; 47,0; 41,4; 26,3; 26,1; 24,3. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3422 (NH), 1753 (COO), 1676 (CO), 1640 (br, 2 x CON). Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

(344,37) számított: C, 62,78; H, 5,85; N, 8,13; mért: C, 62,61; H, 5,72; N, 7,88; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,50; Halványbarna, viszkózus anyag. Hozam: 142 mg, 82%.



2-[4-(N-1-Metoxikarboniletil-glioxilamido)-fenil]-N-(metoxikarbonilmetil)-akrilamid (**63f**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,30 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,49 (d, 8,3 Hz, 2H, Ar), 6,26 (br s, 2H, 2 x NH), 6,15 (br s, 1H, =CH), 5,76 (br s, 1H, =CH), 4,62 (quint., 5,5 Hz, 2H, CHCOO), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),

1,48 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 186,5; 172,3; 170,0; 167,0; 161,0; 143,5; 133,0; 131,5; 128,5; 128,0; 123,7; 52,6; 52,3; 48,1; 41,4; 17,9. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3355 (NH), 1747 (COO), 1716 (CO), 1667 (br, 2 x CON), 1605 (C=C). Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (376,37) számított: C, 57,44; H, 5,36; N, 7,44; mért: C, 57,31; H, 5,50; N, 7,17; R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,51; Halványbarna, olvadáspont 207–210 °C (elbomlott). Hozam: 146 mg, 78%.



*Metil-2-(4-metoxikarbonilfenil)-akrilát* (**64j**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,00 (d, 7,8 Hz, 2H, Ar), 7,47 (d, 7,8 Hz, 2H, Ar), 6,43 (br s, 1H, =CH), 5,95 (br s, 1H, =CH), 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1725 (COO), 1609 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 220 (48), 189 (100), 181 (47),

129 (13), 102 (23). Elemanalízis C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (220,22) számított: C, 65,45; H, 5,49; mért: C, 65,28; H, 5,59; R<sub>f</sub> (2% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,80; Halványsárga, viszkózus anyag. Hozam: 26 mg, 23%.



(*E*)-1-Jód-1-dodecén (**35**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,49 (dt, 7,2, 14,3 Hz, 1H, =CH), 5,96 (dt, 14,3, 1,5 Hz, 1H, =CH), 2,04 (dq, 7,2, 1,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,2–1,4 (m, 16H, lánc metilén-csoportok), 0,87 (t, 6,8 Hz, 3H,

CH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 147,0; 74,4; 36,3; 32,1; 29,6; 29,5; 29,3; 29,0; 28,8; 28,3; 22,9; 14,3. IR (KBr, (cm<sup>-1</sup>)): 2931 (v<sub>as</sub>-CH<sub>3</sub>), 2922 (v<sub>as</sub>-CH<sub>2</sub>), 2854 (v<sub>s</sub>-CH<sub>2</sub>),1670 (v-C=C),1465 (β-CH<sub>2</sub>). MS m/z (rel. int. %): 294 (34) (M<sup>+</sup>), 167 (39), 154 (15), 111 (17), 97 (57), 83 (87), 69

(100), 55 (98). Elemanalízis C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>I (294,22) számított: C, 48,99; H, 7,88. mért: C, 48,78; H, 7,61. R<sub>f</sub> (hexán) 0,80. Halványsárga, viszkózus anyag.



(*Z*)-1-Jód-1-dodecén (**36**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,81 (dt, 7,2, 10,3 Hz, 1H, =CH), 6,13 (dt, 10,3, 1,1 Hz, 1H, =CH), 2,10–2,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,2–1,4 (m, 16H, lánc metilén-csoportok), 0,87 (t, 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$ 

(100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 141,7; 82,3; 35,0; 32,0; 29,6; 29,5; 29,3; 29,0; 28,8; 28,3; 22,8; 14,3. IR (KBr, (cm<sup>-1</sup>)): 2930 ( $v_{as}$ -CH<sub>3</sub>), 2922 ( $v_{as}$ -CH<sub>2</sub>), 2855 ( $v_{s}$ -CH<sub>2</sub>), 1666 (v-C=C), 1466 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>). MS m/z (rel. int. %): 294 (23) (M<sup>+</sup>), 167 (30), 154 (13), 111 (22), 97 (62), 83 (90), 69 (100), 55 (99). R<sub>f</sub> (hexán) 0,82. (A fenti spektroszkópiai adatokat a **35** és a **36** körülbelül 1:1 arányú elegyével kaptuk és azok jó egyezést mutatnak a korábbi irodalmi adatokkal [138].)



(*E*)-*Tridec*-2-énsav-terc-butilamid (**65a**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,70 (dt, 7,2, 15,3 Hz, 1H, =CH), 5,65 (d, 15,3 Hz, 1H, =CH), 5,40 (br s, 1H, NH), 2,10 (q, 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,32 (s, 3H, *t*Bu), 1,2–

1,4 (m, 16H, lánc metilén-csoportok), 0,82 (t, 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 165,4; 143,8; 124,7; 51,1; 31,8; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,1; 28,8; 28,3; 22,6; 14,0. IR (KBr, (cm<sup>-1</sup>)): 3293 (NH), 1668 (CON), 1632 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 267 (17) (M<sup>+</sup>), 252 (60), 212 (93), 195 (99), 154 (7), 128 (67), 98 (20), 58 (100). Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>NO (267,46) számított: C, 76,34; H, 12,44; N, 5,24; mért: C, 76,20; H, 12,60; N, 5,05; R<sub>f</sub> (5% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,71. Sárga, viszkózus anyag.



*Tridec-2-insav-terc-butilamid* (**66a**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5,52 (br s, 1H, NH), 2,21 (t, 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,50 (br qi, 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,36 (s, 3H, *t*Bu),1,2–1,4 (m, 14H, lánc metilén-

csoportok), 0,84 (t, 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 159,6; 152,7; 85,1; 76,6; 52,0; 31,8; 29,5; 29,4; 29,3; 29,0; 28,9; 28,6; 28,2; 27,8; 22,6; 18,5; 14,0. IR (KBr, (cm<sup>-1</sup>)): 3329 (NH), 2241 (C=C), 1634 (CON). MS m/z (rel. int. %): 265 (10) (M<sup>+</sup>), 250 (94), 210 (100), 193 (12), 152 (5), 58 (42). Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO (265,44) számított: C, 76,92; H, 11,77; N, 5,28; mért: C, 77,08; H,11,95; N, 4,98; R<sub>f</sub> (3% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,58. Sárga, viszkózus anyag.



(*E*)-1-(*Piperidin-1-il*)-tridec-2-én-1-on (**65c**)  $\delta_{\rm H}$ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,78 (dt, 7,1, 15,1 Hz, 1H, =CH), 6,20 (d, 15,1 Hz, 1H, =CH), 3,40–3,60 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,15 (q, 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>),

1,58–1,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,48–1,55 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,40 (qi, 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,25 (br s, 14H, lánc metilén-csoportok), 0,84 (t, 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 165,6; 145,8; 120,3; 46,8 (br); 43,0 (br); 32,5; 31,9; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 28,4; 26,6; 25,6; 24,6; 22,6; 14,0. IR (KBr, (cm<sup>-1</sup>)): 1659 (CON),1620 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 279 (16) (M<sup>+</sup>), 250 (4), 222 (3), 180 (12), 166 (100), 138 (63), 127 (30), 84 (30). Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO (279,47) számított: C, 77,36; H, 11,90; N, 5,01; mért: C, 77,28; H, 12,11; N, 4,88; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,50. Sárga, viszkózus anyag.



*1-(Piperidin-1-il)-tridec-2-in-1-on* (**66c**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,65 (br t, 5,6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,53 (br t, 5,6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,32 (t, 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,48–1,66 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 1,37 (br

qi, 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,25 (br s, 14H, lánc metilén-csoportok), 0,85 (t, 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 153,1; 93,1; 73,9; 48,1; 42,2; 31,9; 29,5; 29,4; 29,3; 29,0; 28,9; 27,8; 26,4; 25,3; 24,5; 22,6; 18,9; 14,0. IR (KBr, (cm<sup>-1</sup>)): 1632 (CON), 2240 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 277 (3) (M<sup>+</sup>), 248 (5), 220 (7), 207 (21), 178 (5), 164 (55), 150 (100), 136 (12), 84 (40). Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO (277,45) számított: C, 77,92; H, 11,26; N, 5,05; mért: C, 77,81; H, 11,32; N, 4,92; R<sub>f</sub> (10% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,74. Sárga, viszkózus anyag.



 $\begin{array}{ll} (E) \hbox{-}1 \hbox{-}(Morfolin \hbox{-}4 \hbox{-}il) \hbox{-}tridec \hbox{-}2 \hbox{-}\acute{e}n \hbox{-}1 \hbox{-}on $$(65d)$ $\delta_{\rm H}$ $$(400 $ {\rm MHz}$, ${\rm CDCl}_3$) $6,86 $$(dt, $7,1$, $15,0 $ {\rm Hz}$, $1{\rm H}$, $$=CH)$, $6,15 $$(d, $15,0 $ {\rm Hz}$, $1{\rm H}$, $$=CH)$, $3,50 \hbox{-} 3,65 $$(m, $8{\rm H}$, $2 $ $x$ $$(CH_2)_2$)$, $2,15 $$(q, $7,3 $ {\rm Hz}$, $2{\rm H}$, $CH_2$)$, $$, $$(cH_2)_2$, $$(d, $15,0 $ {\rm Hz}$, $1{\rm H}$, $$(d, $15,0 $ {\rm Hz}$, $1{\rm Hz}$, $1{\rm H}$, $$(d, $15,0 $ {\rm Hz}$, $1{\rm Hz}$, $1{\rm Hz}$, $$(d, $15,0 $ {\rm Hz}$, $1{\rm Hz}$, $1{\rm Hz}$, $1{\rm Hz}$, $1{\rm Hz}$, $$(d, $15,0 $ {\rm Hz}$, $1{\rm Hz}$ 

1,40 (qi, 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,25 (br s, 14H, lánc metilén-csoportok), 0,84 (t, 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 165,8; 147,3; 119,3; 66,8; 46,0 (br); 42,2 (br); 32,6; 31,8; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 28,3; 22,6; 14,1. IR (KBr, (cm<sup>-1</sup>)): 1660 (CON), 1624 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 281 (17) (M<sup>+</sup>), 252 (5), 210 (6), 195 (23), 168 (32), 140 (100), 129 (23), 114 (12), 86 (32). Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub> (281,44) számított: C, 72,55; H, 11,10; N, 4,98; mért: C, 72,39; H, 11,22; N, 4,80. R<sub>f</sub> (30% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,45. Sárga, viszkózus anyag.



*1-(Morfolin-4-il)-tridec-2-in-1-on* (**66d**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,60–3,72 (m, 8H, 2 x (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,32 (t, 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,54 (qi, 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,32–1,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,25 (br s, 12H,

lánc metilén-csoportok), 0,84 (t, 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d: 153,4; 94,2; 73,3; 66,9; 66,5; 47,2; 41,8; 31,8; 29,5; 29,4; 29,3; 29,0; 28,9; 27,8; 22,6; 18,9; 14,1. IR (KBr, (cm<sup>-1</sup>)): 2240 (C=C), 1650 (CON). MS m/z (rel. int. %): 279 (6) (M<sup>+</sup>), 250 (12), 209 (58), 166 (59), 153 (45), 123 (30), 86 (100). Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> (279,42) számított: C, 73,07; H, 10,46; N, 5,01; mért: C, 72,88; H, 10,54; N, 4,89; R<sub>f</sub> (20% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,56. Sárga, kristályos anyag, olvadáspont 40–41 °C.



((*E*)-*Tridec*-2-*enoilamino*)-*ecetsav-metilészter* (**65e**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,82 (dt, 7,1, 15,5 Hz, 1H, =CH), 6,00 (br s, 1H, NH), 5,80 (d, 15,5 Hz, 1H, =CH),

4,07 (d, 5,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,15 (q, 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,38–1,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,25 (br s, 14H, lánc metilén-csoportok), 0,85 (t, 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170,6; 166,0; 146,0; 122,7; 52,3; 41,2; 32,0; 31,9; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,1; 28,2; 22,6; 14,1. IR (KBr, (cm<sup>-1</sup>)): 3305 (NH), 1745 (COO), 1671 (CON), 1633 (C=C). MS m/z (rel. int. %): 283 (4) (M<sup>+</sup>), 252 (5), 195 (100), 152 (10), 131 (15), 81 (25), 55 (47). Elemanalízis C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> (283,41) számított: C, 67,81; H, 10,31; N, 4,94; mért: C, 67,70; H,10,45; N, 4,79; R<sub>f</sub> (30% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,59. Halványsárga, kristályos anyag, olvadáspont 64–65 °C.



1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il metil keton (45)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,72–3,97 (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 2,77 (1H, dd, CH), 2,19 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,76–1,90 (2H, m, *CH*<sub>2</sub>CH), 1,46–1,75 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 1,31–1,45 (2H, m, *CCH*<sub>2</sub>);  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 209,4; 109,3; 64,5; 64,1; 56,9; 35,0; 31,4; 26,5; 23,5; 23,3. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 1712 (CO); MS m/z (rel. int. %):

 $184\ (13,\ M^+),\ 169\ (7),\ 155\ (2),\ 141\ (38),\ 113\ (23),\ 99\ (100),\ 86\ (32),\ 69\ (9),\ 55\ (22).\ R_f\ (15\%)$ aceton/hexán) 0,44; Szintelen, opalizáló olaj; Hozam: 7,21 g (55 %, diketonra vonatkoztatva).



 $\alpha$ -jód-6-vinil-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán (**51**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,25 (1H, s, =CH), 5,97 (1H, s, =CH), 3,79–4,07 (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 2,29–2,44 (1H, m, CH), 1,22–1,80 (8H, m, CH<sub>2</sub>);  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 129,3, 110,0; 109,4; 65,1; 65,0; 56,7; 36,8; 32,3; 24,8; 23,6. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 1609 (C=C); MS m/z (rel. int. %): 294 (0, M<sup>+</sup>), 167 (100), 125 (8), 99

(11), 95 (15), 67 (16). R<sub>f</sub> (15% aceton/hexán) 0,72; Barnássárga, viszkózus anyag/olaj;
Hozam: 400 mg (71 %, 45 ketonra vonatkoztatva).



*N-terc-Butil-2(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il)akrilamid* (**67a**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,68 (1H, bs, NH), 5,84 (1H, s, =CH), 5,33 (1H, s, =CH), 3,83–3,97 (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 2,69 (1H, m, CH), 1,64–1,83 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 1,43–1,53 (2H, m, CCH<sub>2</sub>), 1,32 (9H, d, CH<sub>3</sub>);  $\delta_{\rm C}$  (100,6

MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,5; 146,6; 121,4; 110,3; 65,1; 64,4; 50,7; 50,3; 46,9; 36,2; 30,3; 29,4; 28,7; 25,4; 23,7. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 3334 (NH), 1648 (CON), 1620 (C=C); MS m/z (rel. int. %): 267 (5, M<sup>+</sup>), 252 (2), 195 (24), 167 (54), 153 (27), 99 (100), 86 (52). R<sub>f</sub> (6% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,44; Fehér, szilárd anyag, olvadáspont 123-124 °C. Hozam: 200 mg (54 %, 'jódos' szubsztrátumra vonatkoztatva).



2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il)-1-piperidin-1-il-propenon (67c)  $\delta_{\rm H}$ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5,29 (1H, s, =CH), 5,16 (1H, s, =CH), 3,87 (4H, s, OCH<sub>2</sub>), 3,18–3,72 (4H, m, NCH<sub>2</sub>), 2,80 (1H, dd, CH), 1,38–1,85 (12H, m, CH<sub>2</sub>), 1,26–1,37 (2H, m, CCH<sub>2</sub>);  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

171,6; 144,6; 116,3; 110,2; 64,2; 63,8; 48,1; 46,5; 42,5; 34,4; 29,5; 26,2; 25,5; 24,9; 24,7; 23,5. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 1636 (CON), 1616 (C=C); MS m/z (rel. int. %): 279 (22, M<sup>+</sup>), 234 (67), 167 (40), 138 (22), 112 (39), 99 (100), 86 (75), 84 (63). R<sub>f</sub> (50% EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,49; Barnássárga viszkózus olaj; Hozam: 560 mg (67 %, 'jódos' szubsztrátumra vonatkoztatva).



2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il)-1-morfolin-4-il-propenon (67d)  $\delta_{\rm H}$ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5,40 (1H, s, =CH), 5,21 (1H, s, =CH), 3,81–3,99 (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 3,38–3,72 (8H, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2,86 (1H, dd, CH), 1,42–1,89 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 1,35 (2H, td, CCH<sub>2</sub>);  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) 171,9; 143,9; 117,5; 110,2; 66,8; 64,2; 63,9; 47,8; 46,4; 42,0; 34,2; 29,4; 24,9; 23,6. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 1644 (CON), 1620 (C=C); MS m/z (rel. int. %): 281 (12, M<sup>+</sup>), 236 (16), 209 (22), 195 (10), 167 (36), 139 (22), 99 (100), 86 (60). R<sub>f</sub> (50 % EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,33;

Sárgásfehér szilárd anyag, olvadáspont 88–89°C; Hozam: 280 mg (53 %, 'jódos' szubsztrátumra vonatkoztatva).



(2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il)-akriloilamino)-ecetsav $metil-észter (67e) <math>\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,47 (1H, bs, NH), 5,98 (1H, s, =CH), 5,45 (1H, s, =CH), 3,94–4,19 (2H, m, NHCH<sub>2</sub>), 3,75–3,94 (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 3,72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>),

2,73 (1H, dd, CH), 1,53–1,89 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 1,31–1,53 (2H, m, CCH<sub>2</sub>);  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170,7; 170,3; 144,6; 123,4; 110,1; 65,2; 64,6; 52,1; 46,8; 41,3; 36,2; 30,2; 25,4; 23,7. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 3339 (NH), 1755 (COO), 1659 (CON), 1622 (C=C); MS m/z (rel. int. %): 283 (3, M<sup>+</sup>), 268 (1), 252 (2), 224 (1), 167 (28), 99 (100), 86 (43). R<sub>f</sub> (10 % EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,17; Sárgásbarna olaj; Hozam: 160 mg (47 %, 'jódos' szubsztrátumra vonatkoztatva).



 $2-\{2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il)-akriloilamino\}$ propionsav-metil-észter (két diasztereomer 1/1 arányú elegye) (**67f**)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,64–7,71/7,43–7,50 (1H, m, NH), 6,03/5,95 (1H, d, 1,2Hz, =CH), 5,48/5,45 (1H,

s, =CH), 4,66 (1H, q, 7,2 Hz, *CH*CH<sub>3</sub>), 3,86–3,97 (4H, m, O*CH*<sub>2</sub>), 3,72–3,77 (3H, m, O*CH*<sub>3</sub>), 2,79–2,85/2,69–2,76 (1H, m, C*CH*), 1,86–1,48 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 1,44/1,38 (3H, dd, 7,2Hz, 2,4Hz/d, 7,2Hz, CH*CH*<sub>3</sub>);  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173,8; 169,8/169,3; 144,9/144,7; 123,5/122,9; 110,2; 65,3/65,1; 64,6/64,5; 52,3; 48,1/48,0; 46,9/46,7; 36,3/36,1; 30,4/29,9; 25,5/25,4; 23,7; 18,5/18,4. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 3273 (NH), 1751/1742 (COO), 1652 (CON), 1619 (C=C); MS m/z (rel. int. %): 297 (3, M<sup>+</sup>), 282 (1), 266 (2), 238 (3), 195 (16), 167 (34), 99 (100), 86 (48). R<sub>f</sub> (20 % EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,40; Fehér, szilárd aanyag, olvadáspont 57-58°C; Hozam: 150 mg (43 %, 'jódos' szubsztrátumra vonatkoztatva).



 $2-\{2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il)-akriloilamino\}-3-metil$ butánsav-metil-észter (két diasztereomer 1/1 arányú elegye) $(67g) <math>\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,71/7,32 (1H, d, 8,4/8,0 Hz, NH), 6,01/5,94 (1H, s, =CH), 5,46/5,42 (1H, s, =CH),

4,49–4,64 (1H, m, NH*CH*), 3,81–4,00 (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 3,71/3,70 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2,79/2,67 (1H, m, C*CH*), 2,12–2,26 (1H, m, *CH*(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,41–1,87 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 0,90 (3H, d, 6,8 Hz, CH*CH*<sub>3</sub>), 0,84 (3H, d, 6,8 Hz, CH*CH*<sub>3</sub>);  $\delta_{\rm C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173,8; 169,8; 145,0/144,9; 123,7/123; 110,1; 65,4/65,0; 64,6/64,5; 57,2/57,1; 51,9; 47,2/47,0; 36,5/36,0; 31,2/31,0;

30,5/30,0; 25,5/25,4; 23,7; 18,9; 17,7. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 3359 (NH), 1744 (COO), 1653 (CON), 1620 (C=C); MS m/z (rel. int. %): 325 (4, M<sup>+</sup>), 310 (4), 294 (2), 266 (22), 195 (25), 167 (45), 130 (6), 99 (100), 86 (43). R<sub>f</sub> (49 % EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,70; Sárgásbarna, viszkózus olaj. Hozam: 180 mg (41 %, 'jódos' szubsztrátumra vonatkoztatva).



 $1-\{2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-il)-akriloil\}$ -pirrolidin-2karbonsav-metil-észter (két diasztereomer 1/1 arányú elegye) (67h)  $\delta_{\rm H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5,47/5,45 (1H, s, =CH), 5,41/5,37 (1H, s, =CH), 4,37–4,59 (1H, m, NCH), 3,82–4,03

(4H, m, OCH<sub>2</sub>), 3,71 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,44–3,82 (2H, m, NCH<sub>2</sub>), 2,94–3,04/2,77–2,91 (1H, m, CCH), 1,26–2,38 (10H, m, CH<sub>2</sub>);  $\delta_{C}$  (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173,0/172,8; 171,3/170,9; 145,5/144,9; 118,2/116,8; 110,3/110,0; 64,5; 64,1/63,9; 58,5; 52,0; 49,3/48,8; 46,7/45,4; 34,7/34,1; 29,6/29,2; 29,3; 25,7/25,2; 24,9; 23,6. IR (KBr v (cm<sup>-1</sup>)) 1747 (COO), 1643 (CON), 1616 (C=C); MS m/z (rel. int. %): 323 (11, M<sup>+</sup>), 308 (2), 292 (3), 264 (15), 195 (55), 167 (44), 128 (31), 99 (100), 86 (46), 70 (45). R<sub>f</sub> (49 % EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0,44; Sárgásbarna, viszkózus olaj; Hozam: 160 mg (37 %, 'jódos' szubsztrátumra vonatkoztatva).

# 4. ÖSSZEFOGLALÁS

Doktori munkámban amino- és alkoxikarbonilezési reakciók új típusú szubsztrátumait állítottam elő a hagyományos keton-hidrazon-jódalkén szintetikus útvonalat követve. A karbonilezési reakciók során alkalmazott Pd(0)-PPh<sub>3</sub>-katalizátorrendszert *in situ* állítottam elő a palládium(II)-acetát katalitikus prekurzorból. Az amino- és alkoxikarbonilezési reakciókban vizsgáltam a reakciókörülmények konverzióra és termékösszetételre gyakorolt hatását, az előállított szubsztrátumok szerkezet-reaktivitás jellemzőit/összefüggéseit és a kemoszelektivitást befolyásoló/meghatározó körülményeket. Eredményeimet az alábbiakban foglalom össze:

Sikeresen állítottam elő aromás, az oldalláncban, illetve az anellált gyűrűben jódalkén szerkezeti részletet tartalmazó modellvegyületeket, aril-jodid és alkenil-jodid funkciós csoportot egyaránt tartalmazó szubsztrátumot, nyílt láncú jódalként és oldalláncban jódalkén szerkezeti részletet tartalmazó spiro-származék aliciklusos vegyületet. Lépéseket tettem a hozamok optimalizálására. A kísérletek során minden esetben gyakorlati jelentőségű, vagy kiemelkedő hozamokat értem el.

Az  $\alpha$ -jódsztirol és  $\alpha, \alpha'$ -dijód-1,4-divinil-benzol szubsztrátumok esetében gyakorlatilag teljes konverziókkal kaptam a megfelelő *N*-szubsztituált 2-fenilakrilamidokat. Az  $\alpha$ jódsztirollal az aromás és a sztérikusan gátolt szekunder aminok reakciójában is kiváló hozamokat értem el, az  $\alpha, \alpha'$ -dijód-1,4-divinil-benzollal pedig csak az alacsony reaktivitású anilin nukleofil nem adott kielégítő eredményt. A reakciókban kis és nagy szén-monoxid nyomás mellett is csak a megfelelő karbonsavamidokat kaptam, kettős CO-beékelődést nem figyeltem meg, ezért a vizsgált nyomástartományban a reakció kemoszelektívnek tekinthető.

Az 1-jód-1-(1-naftil)-etén és az 1-jód-1-(2-naftil)-etén esetében ugyancsak teljes konverziókat tapasztaltam, a termékeket atmoszférikus CO nyomás mellett kiváló izolált hozamokkal kaptam meg. A reakciók során ezeknél a szubsztrátumoknál sem kaptam ketokarbonsavamidokat, a kemoszelektív reakciók termékei az anilin nukleofil kivételével nagy reaktivitásokat tükröznek. A megnövekedett reaktivitást az alkoxikarbonilezés során is megfigyelhettem.

Az 1-jód-3,4-dihidronaftalinnal a fenti szubsztrátumokhoz képest további hozamnövekedést értem el, az alkalmazott *N*-nukleofilekkel minden esetben kiváló hozamokat kaptam.

Különösen az anilin nukleofil reakciója az, ami a korábbi szubsztrátumok reakcióival összehasonlítva kiváló eredményt ad. A nagyobb reaktivitás az alkenilcsoport sztérikusan kevésbé gáltolt elrendeződésével magyarázható, gyorsabb és közvetlen oxidatív addíció útján jön létre a palládium(II)-alkenil intermedier.

1',4-Dijódsztirol esetében a karbonilezési reakciók termékösszetételét jelentős mértékben befolyásolta az aril- és alkenil-jodid szerkezeti rész eltérő reakcióképessége és a COnyomás nagysága. A primer és szekunder aminokkal zajló reakciókban mindkét szerkezeti elem oxidatív addíciója bekövetkezett. A katalízis során elsősorban a dikarbonsavamid terméket kaptam meg, de a nyomás növelésével a karbonsavamid-ketokarbonsavamid irányában kismértékben eltolható volt a reakció. Gyakorlati jelentőségű hozamokat a szekunder aminokkal kaptam. Mivel a jódalkén szerkezeti rész reaktivitása valamivel nagyobb, az aril-jodid reaktivitását a továbbiakban befolyásolták az alkalmazott nukleofil sztérikus sajátságai. Jól tükröződött ez az alkalmazott amin-észter-hidrokloridok esetében, ahol atmoszférikus szén-monoxid nyomás mellett kemoszelektívnek tekinthető a reakció, szinte kizárólag a megfelelő monokarbonsavamid-származékokat kaptam. Az aril-jodid szerkezeti rész további karbonilezésével ily módon vegyes karbonsavamidokat állíthattam elő. A CO-nyomás növelésével az előbbi kemoszelektivitás eltűnik és a dikarbonsavamid termék kerül túlsúlyba.

Az (*E*)-1-jód-1-dodecén reakcióiban az alkalmazott CO-nyomástól függő termékeloszlást kaptam. Atmoszférikus szén-monoxid mellett a megfelelő 'alkén-amid' volt a fő termék, a CO-nyomás növelésével azonban az 'alkin-amid' irányába tudtam eltolni a reakciót. A *terc*-butil-amin és a glicin-metilészter esetében a reakció atmoszférikus nyomáson kemoszelektívnek tekinthető, a szekunder aminokkal az alkin típusú amidokat nagyobb százalékban kaptam. A korábbiakhoz képest nagyobb CO-nyomás hatását is vizsgáltam, de a reakciók egy esetben sem eredményeztek ketokarbonsavamidokat.

Az  $\alpha$ -jód-6-vinil-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán karbonilezési reakcióinak termékeit gyakorlatilag teljes konverzióval kaptam. A reakció atmoszférikus CO-nyomáson kemoszelektívnek tekinthető, kizárólag a megfelelő karbonsavamidok keletkeztek. A szubsztrátum reaktivitása elsősorban a primer és szekunder aminok esetében jelentős, ezek alkalmazásával gyakorlati jelentőségű hozamokat kaptam. A monokarbonsavamidszármazékok hidrolízis reakcióiban a katalizátor savi erősségének és a *para*-
toluolszulfonsav koncentrációjának beállításával a piperidin karbonsavamid-származékra nézve gyakorlati jelentőségű hozamokat értem el.

Összességében elmondhatom, hogy a vizsgált szubsztrátumok jódaril funkciós csoportjára jellemző a CO-nyomástól függő dupla karbonilezés, a reakciószelektivitás szempontjából a nyomás növelése a ketokarbonsavamidok keletkezésének kedvez. A jódalkén funkciós csoportot tartalmazó szubsztrátumokkal a reakció a karbonsavamidokra nézve kemoszelektív mind atmoszférikus, mind nagy CO-nyomáson. Egy esetben, a vizsgált nyíltláncú alkenil-jodid esetében tapasztaltam csak ettől eltérő eredményt (alkin-amidok).

## 5. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] E.-I. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2002**.
- [2] Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd ed. (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [3] *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed. (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [4] J. Magano, J. R. Dunetz, Chem. Rev. 2011, 111, 2177–2250.
- [5] R. K. Mackie, D. M. Smith, *Szerves kémiai szintézisek*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1986, 66.
- [6] R. D. Stephens, C. E. Castro, J. Org. Chem. 1963, 28, 3313-3315.
- [7] J. F. Normant, Synthesis 1972, 63-80.
- [8] L. Cassar, J. Organomet. Chem. 1975, 93, 253-257.
- [9] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 4374–4376.
- [10] K. Tamao, S. Kodama, I. Nakajima, M. Kumada, A. Minato, K. Suzuki, *Tetrahedron* 1982, 38, 3347–3354.
- [11] D. Barbaras, J. Brozio, I. Johannsen, T. Allmendinger, Org. Process Res. Dev. 2009, 13, 1068–1079.
- [12] C. Gozzi, N. Bouzidi, J. Chem. Educ. 2008, 85, 1126–1128.
- [13] R. F. Heck, J. P. Nolley, J. Org. Chem. 1972, 37, 2320-2322.
- [14] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1971, 44, 581.
- [15] F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, Chemistry Lett. 1992, 11, 2177-2180.
- [16] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, Tetrahedron Lett. 1975, 16, 4467–4470.
- [17] K. Sonogashira, J. Organomet. Chem. 2002, 653, 46-49.
- [18] T. He, L. L. Wu, X. L. Fu, H. Y. Fu, H. Chen, R. X. Li, Chin. Chem. Lett. 2011, 22, 1175–1178.
- [19] T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, Org. Lett. 2000, 2, 1729–1731.
- [20] C. Yi, R. Hua, J. Org. Chem. 2006, 71, 2535–2537.
- [21] A. Köllhofer, T. Pullmann, H. Plenio, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 1056–1058.
- [22] D. Gelman, S.L. Buchwald, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5993–5996.
- [23] M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, J. Mol. Catal. A: Chem. 2006, 256, 75-84.

- [24] J. R. Struble, S. J. Lee, M. D. Burke, Tetrahedron 2010, 66, 4710-4718.
- [25] A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 19, 683-684.
- [26] G. Y. Li, J. Org. Chem. 2002, 67, 3643-3650.
- [27] H. Xu, K. Ekoue-Kovi, Ch. Wolf, J. Org. Chem. 2008, 73, 7638–7650.
- [28] B. Kurscheid, L. Belkoura, B. Hoge, Organometallics 2012, 31, 1329–1334.
- [29] D. Milstein, J. K. Stille, J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 3636–3638.
- [30] L. S. Liebeskind, R. W. Fengl, J. Org. Chem. 1990, 55, 5359-5364.
- [31] V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, J. Org. Chem. 1994, 59, 5905–5911.
- [32] S-K. Kang, J-S. Kim, S.-C. Choi, J. Org. Chem. 1997, 62, 4208-4209.
- [33] R. Bastin, J. W. Dale, M. G. Edwards, J. P. N. Papillon, M. R. Webb, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron* 2011, 67, 10026–10044.
- [34] I. Paterson, V. A. S. neé Doughty, M. D. McLeod, T. Trieselmann, *Tetrahedron* 2011, 67, 10119–10128.
- [35] D. H. Boschelli, D. Wang, J. Wang, B. Wu, E. E. Honores, A. C. B. Sosa, I. Chaudhary, J. Golas, J. Lucas, F. Boschelli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2924–2927.
- [36] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, Tetrahedron Lett. 1979, 20, 3437–3440.
- [37] N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483.
- [38] B. H. Ridgeway, K. A. Woerpel, J. Org. Chem. 1998, 63, 458-460.
- [39] V. P. Ananikov, D. G. Musaev, K. Morokuma, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 2839-2852.
- [40] V. P. Ananikov, D. G. Musaev, K. Morokuma, Organometallics 2005, 24, 715–723.
- [41] S. Kitagaki, Y. Ohta, S. Tomonaga, R. Takahashi, C. Mukai, *Tetrahedron: Asymmetry* 2011, 22, 986–991.
- [42] V. R. Jumde, A. Iuliano, Tetrahedron: Asymmetry 2011, 22, 2151–2155.
- [43] J. M. V. Chan, G. V. Amarante, F. D. Toste, *Tetrahedron* 2011, 67, 4306–4312.
- [44] S. Teo, Z. Weng, T.S. A. Hor, J. Organomet. Chem. 2011, 696, 2928–2934.
- [45] J. Parra, J. V. Mercader, C. Agulló, A. Abad-Fuentes, A. Abad-Somovilla, *Tetrahedron* 2011, 67, 624–635.
- [46] Y. Hatanaka, T. Hiyama, J. Org. Chem. 1988, 53, 918–920.
- [47] S. E. Denmark, C. S. Regens, Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1486–1499.
- [48] S. E. Denmark, C. R. Butler, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 3690–3704.
- [49] S. E. Denmark, N. S. Werner, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 16382–16393.
- [50] S. E. Denmark, R. C. Smith, W-T. T. Chang, J. M. Muhuhi, J. Am. Chem. Soc. 2009,

131, 3104–3118.

- [51] S. E. Denmark, J. Org. Chem. 2009, 74, 2915–2927.
- [52] S. E. Denmark, N. S. Werner, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 3612–3620.
- [53] S. E. Denmark, J. M. Muhuhi, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 11768–11778.
- [54] Z-S. Gu, L-X. Shao, J-M. Lu, J. Organomet. Chem. 2012, 700, 132–134.
- [55] F. Paul; J. Patt; J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 5969–5970.
- [56] A. S. Guram; S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 7901–7902.
- [57] J. Louie; J. F. Hartwig, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3609–3612.
- [58] A. S. Guram; R. A Rennels; S. L. Buchwald, Angew. Chem. Int. Ed. 1995, 34, 1348– 1350.
- [59] J. F. Hartwig, Pure Appl. Chem. 1999, 71, 1417–1423.
- [60] M-T. Chen, D.A. Vicic, M. L. Turner, O. Navarro, Organometallics 2011, 30, 5052– 5056.
- [61] H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3189–3192.
- [62] T. Shimizu, S. Masahiko, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 5099-5101.
- [63] R. Skoda-Földes, L. Kollár, Curr. Org. Chem. 2002, 6, 1097–1119.
- [64] C. F. J. Barnard, Organometallics 2008, 27, 5402–5422.
- [65] Modern Carbonylation Methods, (Ed.: L. Kollár), Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- [66] A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller, Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 4114–4133.
- [67] R. Grigg, S. P. Mutton, Tetrahedron 2010, 66, 5515–5548.
- [68] A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, J. Org. Chem. 1974, 39, 3318–3326.
- [69] A. Schoenberg, R. F. Heck, J. Org. Chem. 1974, 39, 3327-3331.
- [70] https://www.chem.uci.edu/~dongv/i/seminars/carbonylation.pdf, Tom Hsieh, Dong Research Group, Organic and Biological Seminar Series, Department of Chemistry, University of Toronto, November 9, 2009.
- [71] A. Schoenberg, R. F. Heck, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7761–7764.
- [72] E. Rossi In Modern Carbonylation Methods; L. Kollár, Ed.; Wiley-VCH 2008; pp 321–362.
- [73] D. Marosvölgyi-Haskó, A. Takács, Zs. Riedl, L. Kollár, *Tetrahedron* 2011, 67, 1036–1040.
- [74] Y. Uozumi, T. Arii, T. Watanabe, J. Org. Chem. 2001, 66, 5272–5274.
- [75] M. Ptaszek, D. Lahaye, M. Krayer, C. Muthiah, J. S. Lindsey, J. Org. Chem. 2010, 75 1659–1673.

- [76] Zs. Csók, A. Takátsy, L. Kollár, Tetrahedron 2012, 68, 2657–2661.
- [77] A. Takács, A. Szilágyi, P. Ács, L. Márk, A. F. Peixoto, M. M. Pereira, L. Kollár, *Tetrahedron* 2011, 67, 2402–2406.
- [78] A. Arcadi In Modern Carbonylation Methods; L. Kollár, Ed.; Wiley-VCH 2008; pp 223–250.
- [79] B. M. O'Keefe, N. Simmons, S. F. Martin, Org. Lett. 2008, 10, 5301-5304.
- [80] B. M. O'Keefe, N. Simmons, S. F. Martin, Tetrahedron 2011, 67, 4344-4351.
- [81] D. C. Reeves, S. Rodriguez, H. Lee, N. Haddad, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, Org. Lett. 2011, 13, 2495–2497.
- [82] D. Marosvölgyi-Haskó, A. Petz, A. Takács, L. Kollár, *Tetrahedron* 2011, 67,
- 9122–9128.
- [83] M. Fujioka, T. Morimoto, T. Tsumagari, H. Tanimoto, Y. Nishiyama, K. Kakiuchi, J. Org. Chem. 2012, 77, 2911–2923.
- [84] A. Takács, A. Petz, L. Kollár, Tetrahedron 2010, 66, 4479–4483.
- [85] A. Wieckowska, R. Fransson, L. R. Odell, M. Larhed, J. Org. Chem. 2011, 76, 978–981.
- [86] D. N. Sawant, Y. S. Wagh, K. D. Bhatte, B. M. Bhanage, J. Org. Chem. 2011, 76, 5489– 5494.
- [87] X.-F. Wu, J. Schranck, H. Neumann, M. Beller, Tetrahedron Lett. 2011, 52, 3702–3704.
- [88] S. Pasquini, A. Ligresti, C. Mugnaini, T. Semeraro, L. Cicione, M. de Rosa, F. Guida, L. Luongo, M. de Chiaro, M. G. Cascio, D. Bolognini, P. Marini, R. Pertwee, S. Maione, V. di Marzo, F. Corelli, *J. Med. Chem.* 2010, *53*, 5915–5928.
- [89] C. Mugnaini, C. Falciani, M. de Rosa, A. Brizzi, S. Pasquini, F. Corelli, *Tetrahedron* 2011, 67, 5776–5783.
- [90] K. Csatayová, I. Spánik, V. Durisová, P. Szolcsányi, *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 6611–6614.
- [91] Z. Xin, T. M. Gøgsig, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, Org. Lett. 2012, 14, 284–287.
- [92] B. Gabriele, L. Veltri, R. Mancuso, P. Plastina, G. Salerno, M. Costa, *Tetrahedron Lett.*2010, *51*, 1663–1665.
- [93] S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 1109–1112.
- [94] L. R. Odell, J. Sävmarker, M. Larhed, Tetrahedron Lett. 2008, 49, 6115–6118.
- [95] A. V. Malkov, A. J. P. Stewart-Liddon, F. Teplý, L. Kobr, K. W. Muir, D. Haigh, P. Kočovský, *Tetrahedron* 2008, 64, 4011–4025.
- [96] O. Lagerlund, M. L. H. Mantel, M. Larhed, Tetrahedron 2009, 65, 7646–7652
- [97] H. Hagiwara, Y. Suka, T. Nojima, T. Hoshi, T. Suzuki, Tetrahedron 2009, 65,

4820-4825.

- [98] D. Liptrot, L. Alcaraz, B. Roberts, *Tetrahedron Lett.* 2010, *51*, 5341–5343.
- [99] X. Wu, R. Rönn, T. Gossas, M. Larhed, J. Org. Chem. 2005, 70, 3094–3098.
- [100] S. Sugiyama, S. Fuse, T. Takahashi, *Tetrahedron* 2011, 67, 6654–6658.
- [101] X-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, Tetrahedron Lett. 2012, 53, 582–584.
- [102] L. Kaganovsky, D. Gelman, K. Rueck-Braun, J. Organomet. Chem. 2010, 695, 260–266.
- [103] E. Müller, G. Péczely, R. Skoda-Földes, E. Takács, G. Kokotos, E. Bellis, L. Kollár, *Tetrahedron* 2005, 61, 797–802.
- [104] A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* 2008, 64, 8726–8730.
- [105] A. Takács, B. Jakab, A. Petz, L. Kollár, Tetrahedron 2007, 63, 10372–10378.
- [106] E. Takács, Cs. Varga, R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 2453–2456.
- [107] R. M. B. Carrilho, M. M. Pereira, A. Takács, L. Kollár, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 204–207.
- [108] D. H. R. Barton, G. Bashiardes, J-L. Fourrey, Tetrahedron 1988, 44, 147–162.
- [109] T. L. Holton, H. Shechter, J. Org. Chem. 1995, 60, 4725-4729.
- [110] D. H. R. Barton, J. D. Elliott, S. D. Géro, J. C. S. Perkin Trans. I 1982, 2085–2090.
- [111] A. Pross, S. Sternhell, Aust. J. Chem. 1970, 23, 989–1003.
- [112] J. R. Campbell, A. Pross, S. Sternhell, Aust. J. Chem. 1971, 24, 1425–1436.
- [113] D. H. R. Barton, G. Bashiardes, J-L. Fourrey, Tetrahedron Lett. 1983, 24, 1605–1608.
- [114] K. Lee, D. F. Wiemer, Tetrahedron Lett. 1993, 34, 2433–2436.
- [115] D. H. R. Barton, J. D. Elliott, S. D. Géro, J. C. S. Chem. Comm. 1981, 1136-1137.
- [116] D. H. R. Barton, R. E. O'Brien, S. Sternhell, J. Chem. Soc. 1962, 470-476.
- [117] A. Takács, R. Farkas, A. Petz, L. Kollár, Tetrahedron 2008, 64, 61-66.
- [118] A. Takács, R. Farkas, A. Petz, L. Kollár, Tetrahedron 2009, 65, 4795-4800.
- [119] R. Farkas, E. A. Molnár, P. Ács, A. Takács, L. Kollár, Tetrahedron 2013, 69, 500-504.
- [120] A. Szilágyi, R. Farkas, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* 2009, 65, 4484–4489.
- [121] A. Takács, P. Ács, R. Farkas, G. Kokotos, L. Kollár, *Tetrahedron* 2008, 64, 9874–9878.
- [122] R. Skoda-Földes, Z. Csákai, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba, Steroids 1995, 60, 812-816.
- [123] A. Canty, J. Acc. Chem. Res. 1992, 25, 83–90.
- [124] A. Canty, J. Platinum Metals Rev. 1993, 37, 2–7.
- [125] R. Farkas, A. Petz, L. Kollár: Synthesis of 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6yl)acrylamides from 2-Acetylcyclohexanone via Palladium-catalysed Aminocarbonylation.

Monatsh. Chem. (közlésre elfogadva)

- [126] J. Sun, Y. Dong, L. Cao, X. Wang, S. Wang, Y. Hu, J. Org. Chem. 2004, 69, 8932– 8934.
- [127] C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, Organometallics 1992, 11, 3009-3013.
- [128] C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, G. Meyer, *Organometallics* 1995, 14, 5605–5614.
- [129] Z. Csákai, R. Skoda-Földes, L. Kollár, Inorg. Chim. Acta 1999, 286, 93-97.
- [130] P. J. Campos, B. García, M. A. Rodríguez, Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6111-6112.
- [131] K. Lee, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2433–2436.
- [132] H. C. Brown, V. Somayaji, S. J. Narasimhan, Org. Chem. 1984, 49, 4822–4827.
- [133] Y. Li, H. Alper, Z. Yu, Org. Lett. 2006, 8, 5199-5201.
- [134] U. Matteoli, A. Scrivanti, V. J. Beghetto, Mol. Catal., A: Chem. 2004, 213, 183–186.
- [135] B. El Ali, A. El-Ghanam, M. Fettouli, J. Tijani, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 5761–5764.
- [136] T. Koike, M. Takahashi, N. Arai, A. Mori, Chem. Lett. 2004, 33, 1364–1365.
- [137] L. Turbanti, G. Cerbai, G. Bramanti, P. Bianchini, N. Tellini, *Chim. Ther.* 1967, 2, 354–365.
- [138] H. Oda, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, Tetrahedron Lett. 1984, 25, 3221–3224.

## 6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani elsősorban témavezetőmnek, Dr. Kollár Lászlónak a kitartó, türelmes és segítőkész hozzáállásáért, segítőkészségéért, amit munkám során mindig képviselt. Különösen azokért a segítő megjegyzésekért vagyok hálás, amelyek fenntartották a munka előrehaladását és így nem vesztem el a részletekben.

Köszönettel tartozom Oláh Péternek és Ács Péternek a jódbeviteli reakciókban nyújtott kezdeti segítségéért, Takács Attilának a karbonilezési reakciók során és az NMRvizsgálatok során átadott gyakorlati ismeretekért, Molnár Szilárdnak, Bufa Anitának és Poór Viktóriának a tőlük kapott szakmai tanácsokért.

Köszönetemet szeretném kifejezni ezen kívül mindazon volt és jelenlegi kollégámnak is, akik a Szervetlen Kémia Tanszéken és a Bioanalitikai Intézetben munkámat, tudományos ismeretszerzésemet segítették, támogatták.

Köszönöm a segítséget és aktív jelenlétet családomnak és minden kedves ismerősömnek.

## Az eljárás témakörében készült publikációk:

- A. Takács, R. Farkas, A. Petz, L. Kollár: High-yielding Synthesis of 2-Arylacrylamides via Homogeneous Catalytic Aminocarbonylation of α-Iodo-styrene and α,α'-Diiodo-1,4-divinylbenzene. *Tetrahedron* 64 (2008) 61–66.
- A. Takács, P. Ács, R. Farkas, G. Kokotos, L. Kollár: Homogeneous Catalytic Aminocarbonylation of 1-Iodo-1-dodecene. The Facile Synthesis of Odd-number Carboxamides via Palladium-catalysed Aminocarbonylation. *Tetrahedron* 64 (2008) 9874–9878.
- 3. A. Szilágyi, R. Farkas, A. Petz, L. Kollár: High-yielding Palladium-catalysed Aminocarbonylation of 1',4-Diiodostyrene. *Tetrahedron* 65 (2009) 4484–4489.
- A. Takács, R. Farkas, A. Petz, L. Kollár: Synthesis of 2-Naphthyl-acrylamides via Homogeneous Catalytic Aminocarbonylation of 1-Iodo-1-naphthyl-ethene Derivatives. *Tetrahedron* 65 (2009) 4795–4800.
- R. Farkas, E. A. Molnár, P. Ács, A. Takács, L. Kollár: High-yielding synthesis of 1carboxamido-3,4-dihydronaphthalenes via palladium-catalyzed aminocarbonylation. *Tetrahedron*, 69 (2013) 500–504.
- R. Farkas, A. Petz, L. Kollár: Synthesis of 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6yl)acrylamides from 2-Acetylcyclohexanone via Palladium-catalysed Aminocarbonylation. *Monatsh. Chem.* (közlésre elfogadva).

További publikációk:

M. Gergely, R. Farkas, A. Takács, A. Petz, L. Kollár: Synthesis of *N*-picolylcarboxamides via palladium-catalysed aminocarbonylation of iodobenzene and iodoalkenes. *Tetrahedron*, 70, (2014) 218–224.