

Poliszubsztituált aromás vegyületek előállítása

Horváth Dániel Vajk
DOKTORI ÉRTEKEZÉS



ELTE TTK Kémia Doktori Iskola
Iskolavezető: **Dr. Császár Attila**
Szintetikus kémia, anyagtudomány,
biomolekuláris kémia program
Programvezető: **Dr. Perczel András**

Magyar Tudományos Akadémia
Természettudományi Kutatóközpont
Szerves Kémiai Intézet
Témavezető:
Dr. Soós Tibor
tudományos főmunkatárs

2018

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	2
Köszönetnyilvánítás	5
Rövidítésjegyzék	6
1 Bevezetés	7
2 Izokinolinok regiokimerítéses szelektív szubsztitúciója.....	8
3 Irodalmi áttekintés	9
3.1 Az izokinolin és az izokinolinvázas alkaloidok	9
3.2 Izokinolinváz szintézisek.....	11
3.2.1 Klasszikus gyűrűzárási reakciók	12
3.2.2 Szintézisek a piridin gyűrű annulációjával.....	14
3.3 Az izokinolin szerkezete és reaktivitása	16
3.3.1 Szénatomon történő nukleofil szubsztitúciók.....	16
3.3.2 Szénatomon történő elektrofil szubsztitúciók	18
3.3.3 Az izokinolin váz redukciója.....	20
4 Célkitűzés.....	22
5 Eredmények	23
5.1 A regiodivergens stratégia, a regiokimerítés elve	23
5.2 A regiokimerítéses elv alkalmazása izokinolinokra	23
5.3 A halogénszármazékok előállítása.....	25
5.3.1 Az 5-bróm izokinolin előállítása és származékolása - A reakciót	27
5.3.2 A 8-as helyzet funkcionálizálása – B reakciót	30
5.3.3 A 7-es helyzet funkcionálizálása – C reakciót	34
5.3.4 A 6-os helyzet funkcionálizálása – D reakciót.....	35
5.4 Fenil-izokinolinok előállítása	36
5.5 Alkalmazás természetes anyagok előállítására.....	38
5.5.1 Oxoaporfinváz szintézise	38

5.5.2	Ellipticin totálszintézise	38
6	Fázistranszfer katalizátorok előállítása	41
6.1	Bevezetés	41
6.2	A fázistranszfer katalízis (PTC)	42
6.2.1	A PTC mechanizmusa	42
6.2.2	A PTC katalizátorok alapvető típusai	44
6.3	Aszimmetrikus fázistranszfer katalízis (APTC)	44
6.3.1	Az APTC katalizátorok típusai	46
6.3.2	Királis fázistranszfer katalizátorok szerkezeti jellegzetességei	49
7	Célkitűzés	51
8	Eredmények	52
8.1	A C ₂ szimmetriával rendelkező PTC katalizátor szintézise	54
8.1.1	A kulcs intermedier szintézise	54
8.1.2	A bifenilegység kialakítása	59
8.1.3	Az azepingyűrű zárása és rezolválási próbák	61
8.1.4	Próba reakciók	62
8.2	Egykristály szerkezetek	63
9	Összefoglalás	67
10	Summary	68
11	Kísérleti rész	69
11.1	A felhasznált eszközök és anyagok	69
11.2	Izokinolinok szelektív funkcionálizálása	70
11.2.1	Halogénezési reakciók	70
11.2.2	Általános eljárás arilizokinolinok előállítására	76
11.2.3	Redukciók - általános eljárás	78
11.2.4	Alkalmazások	81
11.3	Fázistranszferkatalizátor előállítása	87

11.3.1	Kalkonok	87
11.3.2	2-Oxociklohex-3-én származékok előállítása	88
11.3.3	Tozilhidrazon származékok.....	89
11.3.4	Tetraszubsztituált jódbenzolok előállítása	90
11.3.5	Ullmann-kapcsolások	93
	Irodalomjegyzék.....	100

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, **Dr. Soós Tibornak**, hogy bevezetett az izokinolinok és a fázistranszfer katalizátorok témakörébe, és hathatós szakmai támogatást biztosított, mely egész munkám során végigkísért.

Köszönetet mondok **Dr. Pokol György** főigazgatónak, hogy lehetőséget biztosított a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpontjának Szerves Kémiai Intézetében doktori munkám elvégzéséhez.

Köszönettel tartozom **Dr. Kalas Györgynek**, aki sajnos e disszertáció benyújtását már nem élhette meg, **Dr. Tóth Flóriánnak**, **Újvári Viktornak**, akiktől egyetemi éveim alatt rengeteget tanultam és egy nagyon jó alappal indíthattam doktoranduszi tanulmányaimat.

Köszönet **Dr. Palkó Robertának**, **Lomoschitz Andreának**, akikkel az izokinolinok és a fázistranszfer katalizátorok kutatásának a területén is együtt dolgoztunk és **Domonyi Frigyesnek**, akivel az izokinolinok területén végeztünk közös kutatást.

Dr. Egyed Orsolyát az NMR spektrumok elkészítéséért, **Dr. Holczbauer Tamást** és **Dr Bombicz Petrát** a röntgendiffrakciós vizsgálatokért és azok értelmezésében nyújtott segítségükért, **Gömöry Ágnes** és **Dr. Drahos Lászlót** a tömegspektrometriás mérésekért illeti köszönet.

Köszönettel tartozom **Dr. Varga Szilárd** és **Fegyverneki Dániel** kollégáimnak, akikhez végig fordulhattam segítségért, akiktől sokat tanultam és hasznos tanácsaikkal sokat segítettek a munkámat.

Köszönet **Dr. Erős Gábornak** és **Szigeti Mariannak**, egyetemi évfolyam társaimnak, akik emberileg és szakmailag egész munkám során támogattak.

Az elmúlt években nyújtott állandó segítségükért köszönet illeti az MTA TTK SZKI Organokatalízis Kutatócsoportban jelenleg és korábban dolgozó valamennyi munkatársamat:

Dr. Dalicsék Zoltánt, **Dr. Dobi Zoltán**, **Dr. Erős Gábort**, **Dr. Kardos Györgyöt**, **Dr. Mehdi Hasant**, **Dr. Nagy Krisztinát**, **Dr. Varga Esztert**, **Angyal Pétert**, **Bacsó Andrást**, **Bakos Máriát**, **Berkés Barbarát**, **Dorkó Évát**, **Dósa Zsoltot**, **Ozsváth Kristófot**, **Martin Gábort**, **Molnár Laurát**, **Pham Truong Sont**, **Siegl Zoltánt**, **Sólyom Szabolcsot**, **Spránitz Pétert**, **Fazekas Szilviát**, **Moórné Hunyadi Beatrixot** és **Vincze Andreát**.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom feleségemnek, **Horváth-Győri Ágnesnek**, a gondoskodó türelméért és támogatásáért, családomnak, szeretteimnek, valamint barátaimnak, akik mindenkor támogattak és segítettek a nehézségek leküzdésében.

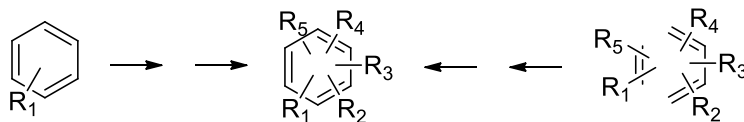
Rövidítésjegyzék

DCM	diklórmétán
DME	etilén-glikol-dimetil-éter
DCDMH	1,3-diklór-5,5-dimetilhidantoin
DBDMH	1,3-dibróm-5,5-dimetilhidantoin
ekv.	ekvivalens
FT-IR	Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia
GC-MS	tömegspektrométerrel kapcsolt gázkromatográf
HRMS	nagyfelbontású tömegspektrometria
LG	távozó csoport (ang., Leaving Group)
NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
NCS	<i>N</i> -klórszukcinimid
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia
Op.	olvadáspont
TCCA	triklór-izocianursav
TFA	trifluorecetsav
THF	tetrahidrofurán
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidin

1 Bevezetés

Számos természetes vegyületben található többszörösen szubsztituált benzolszármazékokat és heterociklusokat. Változatos tulajdonságaik miatt a mindennapi élet sokféle területén alkalmazzák őket, kezdve a gyógyszeripartól, a kozmetikai iparon át a műanyag iparig, sőt az elektronikai iparban és még számos helyen. Éppen ezért fontos ezen vegyületek minél egyszerűbb, szelektívebb, akár méretnövelhető módon történő előállítására, viszonylag olcsó kiindulási anyagok és reagensek segítségével. Az elmúlt több mint száz év során számos jól bevált stratégiát dolgoztak ki és alkalmaztak aromás és heterociklusos vegyületek előállítására és továbbalakítására, azonban sok esetben fontos vegyületcsoportok egyszerű, méretnövelhető szintézise nem megoldott.

Hagyományosan a poliszubsztituált benzolszármazékokhoz egymást követő, aromás elektrofil és nukleofil szubsztitúciós lépések sorával juthatunk el. Azonban ezen az úton a vegyületek szintézise a helyettesítő csoportok számának növekedésével egyre bonyolultabbá és nehezebbé válik, az egyes csoportok különböző irányító és szubsztitúciót gátló vagy aktiváló hatása miatt. Egy másik lehetőség a benzolgyűrű különféle pl. [2+2+2], [4+2] vagy [3+3] annulációjára, ami lehetővé teszi a szintézisek lerövidítését, de ezen esetekben a megfelelő regioselektivitás elérése nehéz feladat (**1. ábra**).



1. ábra Benzolszármazékok szintézise aromás elektrofil szubsztitúcióval és gyűrűannulációval

A doktori munkám e szintetikus probléma körhöz kapcsolódik, amely során két vegyületcsoportot vizsgáltunk méretnövelhető szintézisek kidolgozása céljából:

Az egyik a gyógyszeripari szempontból fontos izokinolin származékok szelektív szubsztitúciója a karbocikluson; a másik a többszörösen szubsztituált benzolszármazékok *de novo* szintézise, melyeket bifenil alapú fázistranszfer katalizátorok előállítására használtunk fel. Ennek megfelelően a doktori értekezésem első felében az izokinolinok regiokimerítéses szelektív szubsztitúcióját, a második felében pedig a poliszubsztituált jódbenzolszármazékok előállítását és fázistranszfer katalizátorok szintézisében történő felhasználásukat fogom tárgyalni.

2 Izokinolinok regiokimerítéses szelektív szubsztitúciója

Az emberiség már évezredek óta ismeri bizonyos növényi vagy állati eredetű anyagok emberi szervezetre kifejtett gyógyító, mérgező vagy éppen tudatmódosító hatását. Jelentőségüknél fogva ma is intenzíven kutatják a különböző növényekben, állatokban előforduló, eddig ismeretlen anyagok szerkezetét és biológiai aktivitását, azért, hogy új, hatékony molekulákat találjanak. Ezen ismeretekre alapozva számos paramedicinális és gyógykészítmény tartalmaz természetes vagy természetazonos hatóanyagot, vagy ezek kémiai úton módosított származékait.

A növényekből nyerhető, összetett gyűrűs szerkezeteket tartalmazó, nitrogéntartalmú szerves vegyületek, az alkaloidok alkotják a természetes anyagok egyik olyan csoportját, amelyek élettani hatásuk folytán nagy jelentőséggel bírnak a gyógyszerhatóanyagok között. Az alkaloidok csoportosítása különféle módon történhet, többek között szerkezeti analógiák alapján. Az egyik legnagyobb és legjelentősebb csoport az izokinolin-alkaloidok, melyek bioszintézise fenilalaninból és tirozinból indul ki, és ebből alakul ki az alapvázban található izokinolin vagy tetrahydroizokinolin gyűrűrendszer.

Bár az izokinolin vázas alkaloidok sok esetben gazdaságosan kivonhatóak a növényekből (pl. a morfin), ugyanakkor számos esetben előnyösebb a kívánt hatóanyagok mesterséges előállítása (pl. papaverin), mert az költséghatékonyabb és egész évben hozzáférhető. Szintetikusán ráadásul a hatóanyagok módosulatai, illetve származékai is előállíthatók, melyek kevesebb mellékhatással, vagy más jellegű hatással is rendelkezhetnek. Ezért a gyógyszerfejlesztések során a szerkezet - hatás összefüggések vizsgálatához fontos, hogy a lehető legtöbb regioizomer előállítható legyen minél egyszerűbb módon.

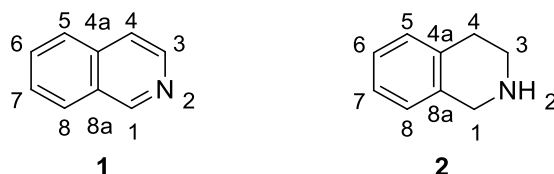
Ez azonban különösen nagy kihívást jelent az izokinolinváz esetén, ahol általában a váz felépítésével, még hozzá a piridin gyűrű kiépítésével szokták elvégezni az izomerek előállítását, de eközben a karbociklus funkcionalizálása háttérbe szorul.

Ezzel szemben az alapváz megfelelő, szelektív módosítása előnyösebb lenne, mert rövidebb úton juthatnánk el sokféle molekulához, illetve lehetővé válna a karbocikluson szubsztituált izokinolinok egyszerű szintézise, azonban a megfelelő szelektivitás elérése lehetőleg védőcsoportok alkalmazása nélkül nagy kihívást jelent.

3 Irodalmi áttekintés

3.1 Az izokinolin és az izokinolinvázis alkaloidok

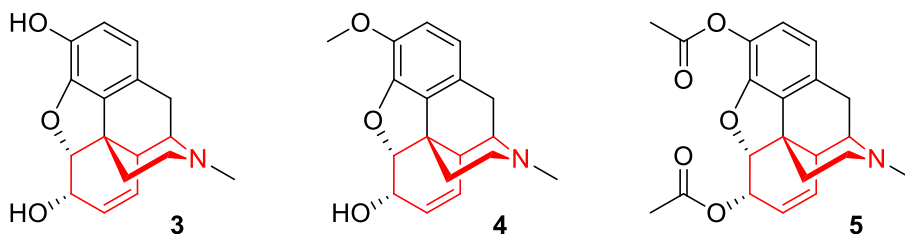
Az izokinolin (1) egy édeskés szagú, alacsony olvadáspontú (26,5 °C),¹ színtelen, szilárd, nitrogéntartalmú heterociklusos vegyület. Elsőként 1885-ben izolálták (Hoogewerf és van Dorp) a kőszénkátrány kinolin-frakciójából történő frakcionált kristályosítással, és ma is fosszilis forrásokból nyerik.²



2. ábra Az izokinolin (1) és az 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (2) szerkezete

Az izokinolin (1) a természetben különböző származékok formájában található meg, túlnyomórészt 1,2,3,4-tetrahydroizokinolinként (2), ezek a származékok alkotják az alkaloidok egyik legnagyobb családját az izokinolin- és a 1,2,3,4-tetrahydroizokinolinvázis alkaloidokat (több mint 4000 ismert vegyülettel), melyek számos fontos biológiai aktivitással rendelkeznek, például rákellenes, fájdalomcsillapító vagy maláriaellenes hatással.^{3,4}

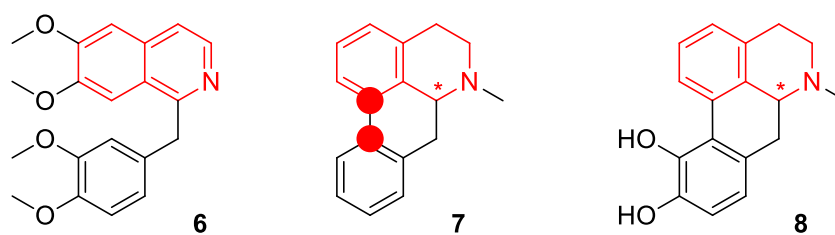
Az emberiség történetében elsőként izolált alkaloid, a morfin (3) is az izokinolinvázis alkaloidok közé tartozik. A morfint (3) az éretlen mákgubó beszárított tejnedvéből, az ópiumból izolálták, amely nagyjából 10%-ban tartalmazza. A legerősebb fájdalomcsillapítók egyike, mely a központi idegrendszeren keresztül hat, úgy, hogy bénítja az agykéreg fájdalomérző területét, emellett jó közérzetet, eufóriát okoz, és altató hatása is van. E tulajdonságok miatt kábítószerként is használják. Különféle származékait, például a kodeint (4) fájdalomcsillapítóként alkalmazzák, míg az eredetileg orvosi célra kifejlesztett heroin (5) az egyik legismertebb kábítószer (3. ábra).



3. ábra A morfin (3), a kodein (4) és a heroin (5) szerkezete

Egy másik ismert alkaloid, szintén az ópiumból izolált papaverin (6), mely a benzil-izokinolinvázis alkaloidok közé tartozik (4. ábra). A papaverinben (6), a többi

mákalkaloiddal ellentétben, maga a telítetlen izokinolin váz található meg. Ezt a vegyületet görcsoldóként és vérnyomáscsökkentőként alkalmazzák a simaizomzatot elernyesztő hatása miatt.

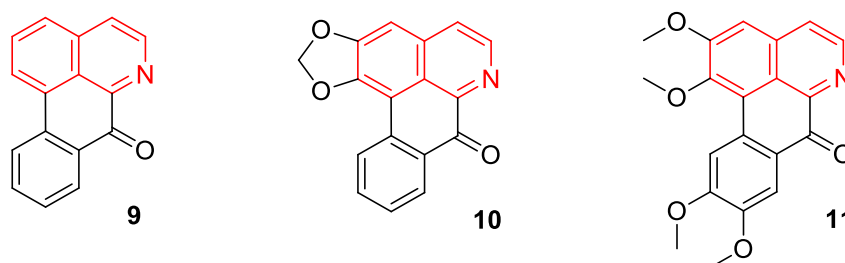


4. ábra A papaverin (6), az aporfinváz (7) és az apomorfín (8)

A benzil-izokinolinvázas alkaloidokkal rokon benzil-tetrahydroizokinolinok legegyszerűbb származékai az aporfinok (aporfin váz (7) 4. ábra), melyekben az izokinolin 8-as és a benzilcsoport *ortho* helyzete között alakul ki egy C-C kötés (az ábrán piros pontok szemléltetik). A természetben ez valószínűleg gyökös reakció útján történik meg, a biomimetikus totálszintézisek során ezt a kötést gyakran szintén arilgyökös (Pschorr reakció) vagy keresztkapcsolási reakcióban alakítják ki.^{5,6}

Az aporfinvázas vegyületek rendkívül széles biológiai hatásspektrummal rendelkeznek. Trombocitagátló, citotoxikus, antimikrobális és antivirális aktivitásuk mellett fontos a központi idegrendszerre gyakorolt hatásuk. Leginkább a dopamin és a szerotonin receptorokkal való kölcsönhatásukat vizsgálták.⁷ Az egyik egyszerű képviselőjüket, az (-)-apomorfint (8) terápiás céllal alkalmazták hánytatószerként,⁸ valamint régóta ismert a Parkinson-kór tüneteit csökkentő hatása is.⁹

Az aporfin váz oxidációjával oxoaporfinokat (a vázszerkezetet az 5. ábra ábrázolja) kapunk, melyek szintén rendelkeznek rákellenes, vírusellenes, antimikrobiális és vérnyomást csökkentő hatással.¹⁰

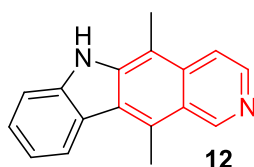


5. ábra Az oxoaporfinváz (9) és két képviselője a liriodenin (10) és a oxoglaucin (11)

Azonban az oxoaporfinok a növényekben általában kis mennyiségben fordulnak elő, ezért a hatásuk felderítéséhez és hatás-szerkezet összefüggés vizsgálatához szükséges az alapváz

szintetikus előállítása és annak módosítása. A két legkönnyebben hozzáférhető és ezért leginkább tanulmányozott oxoaporfín alkaloid a liriodenin (10) és az oxoglaucin (11) (5. ábra).¹¹

A számos releváns biológiai funkcióval bíró izokinolin-alkaloidok közül egy nem benzil-izokinolinvázas példa az ellipticin (12), amelyet 1959-ben izoláltak elsőként az *Ochrosia elliptica* növény leveléből (6. ábra).¹²



6. ábra Az ellipticin

Az ellipticin (12) és származékai multimodális rákellenes aktivitással rendelkeznek. Valószínűleg a DNS funkcióvesztésén keresztül hatnak, annak tördelésével, illetve a kettős spirálba történő interkalációval. Emellett a sejtnövekedésért és a sejtziporodásért felelős enzimek és fehérjék működését is befolyásolhatják.¹³

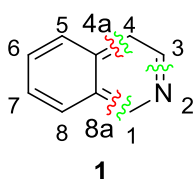
Az előzőekben bemutatott példákon keresztül látható, hogy az izokinolin és annak különféle képpen telített származékai sokféle természetes anyagban fordulnak elő, ezért az izokinolin váz privilegizált struktúra a gyógyszerfejlesztésekben.

3.2 Izokinolinváz szintézisek

Az izokinolin és az 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin váz kialakítása gyűrűzárási reakció útján történik, majd szükség esetén a már ciklikus prekursor aromatizációjával folytatódik, mert a gyűrűzárási reakciók elsődleges terméke sokszor telített kötésekkel tartalmaz.

A gyűrűzáras alapvetően kétféle módon történhet: vagy egy benzenoid szubsztrátra történő piridingyűrű, vagy egy piridinre történő karbociklus annulációjával. A második a szintetikusan nehezebben kivitelezhető, emiatt ritkán alkalmazott típus jellemzően a gyűrűrendszer cikloaddíciós kialakítása, amit aromatizálni kell, hogy izokinolinvázhoz jussunk.

A gyakorlatban főként a piridingyűrű kialakításával történő előállítások jellemzők, melyek két fő kategóriába sorolhatók: az egyik csoportot a „klasszikus” reakciók alkotják, melyek kulcslépése egy aromás elektrofil szubsztitúció, a másik az újabb, annulációs reakciók csoportja.



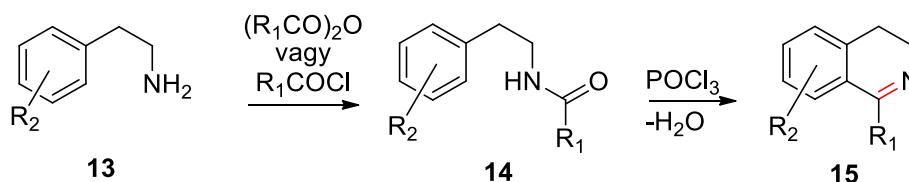
7. *ábra* A kialakuló kötések helye az izokinolin-vázban

A gyűrűzárással kialakuló új kötések vázban elfoglalt helyét a 7. *ábra* szemlélteti, pirossal a „klasszikus” reakciókat és zölddel az annulációs reakciókat jelölve.

3.2.1 Klasszikus gyűrűzárási reakciók

3.2.1.1 Bischler-Napieralski szintézis

A legismertebb eljárás a már 1893-ban leírt Bischler-Napieralski szintézis,¹⁴ amelyben egy fenetilamin (**13**) acilezése során képződő amidot (**14**) zárnak gyűrűbe vízvesztést követően, így hozva létre a C₁ – C_{8a} kötést intramolekuláris aromás elektrofil szubsztitúcióval (8. *ábra*).

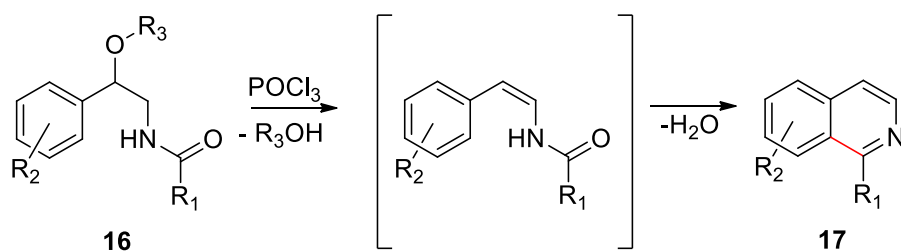


8. *ábra* A Bischler-Napieralski szintézis

A kapott termék a 3,4- dihidroizokinolin (**15**), mely dehidrogénezéssel, például palládium jelenlétében, könnyen aromatizálható. Nagy előnye a kiindulási anyagok könnyű hozzáférhetősége, illetve az általánosságban jó hozam, azonban az elektronszívó csoportok jelenlétében a karbociklus dezaktiválódik, ami gyenge termelést eredményez.¹⁵

3.2.1.2 Pictet-Gams szintézis

A Pictet-Gams reakció a Bischler-Napieralski szintézis módosítása,¹⁶ melyben egy α -hidroxib-fenetilamid (**16**) a kiindulási vegyület, amely a gyűrűzárási körülményei között víz eliminációt is szenved, így egy lépésben létrejön a mindkét gyűrűre kiterjedő aromás rendszer (9. *ábra*).

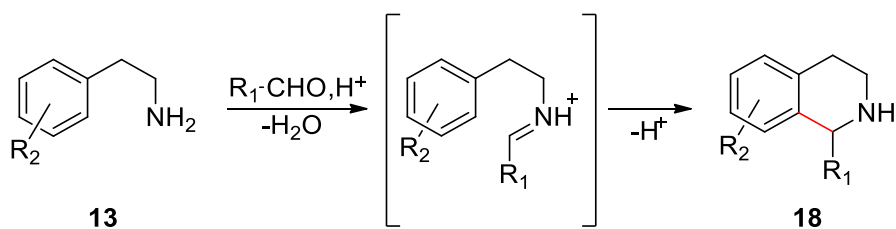


9. ábra A Pictet-Gams reakció $R_3 = H, CH_3$

Alkalmazása különösen a papaverin előállításánál jelentős, mely esetben a két metoxi-csoport elektronküldő karaktere kedvezően hat a reakciósebességre.

3.2.1.3 Pictet – Spengler szintézis

A Pictet és Spengler által kidolgozott szintézist¹⁷ alkalmazva 1,2,3,4- tetrahydroizokinolinokat (**18**) lehet előállítani szintén a $C_1 - C_{8a}$ helyen történő gyűrűzárással. Itt azonban nem *N*-acilamidon (**14**), hanem egy Schiff-bázison keresztül történik a reakció (**10. ábra**).

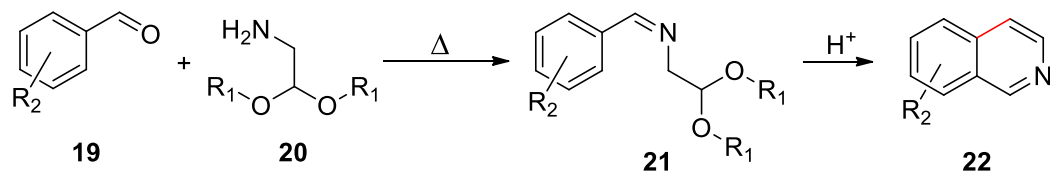


10. ábra A Pictet-Spengler reakció

Erős elektronküldő csoportokkal, például két hidroxil - csoporttal elektrondússá tett aromás gyűrűn a reakció akár fiziológiás körülmények között is lejátszódik.¹⁸

3.2.1.4 Pomeranz – Fritsch szintézis

A Pomeranz - Fritsch¹⁹ ciklizáció a $C_{4a} - C_4$ atomokat összekapcsolva hozza létre a piridingyűrűt. A reakció során egy benzaldehyd (**19**) egy 2,2-dialkoxietilaminnal (**20**) imint (**21**) képez, mely savkatalízis hatására gyűrűbe záródik (**11. ábra**).^{15,20}



11. ábra A Pomeranz-Fritsch ciklizáció

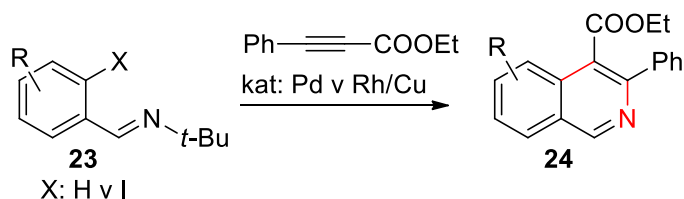
A folyamat erősen savas környezetet kíván, ami magával vonja az imin protonálódását is, ez azonban csökkenti a reakciókészséget. Emiatt a sikeres elektrofil ciklizációhoz elektronküldő csoportokra van szükség a karbocikluson, máskülönben csak mérsékelt konverziók érhetők el.

A klasszikus szintézisek alkalmazása során sok esetben a telített tetrahydroizokinolin váz előállítása a cél, azonban, ha szükséges, dehidrogénezéssel a telítetlen kötések könnyen kialakíthatók. A leggyakrabban alkalmazott módszerek során az aromatizálni kívánt molekulát magas forráspontú oldószerben csontszenes palládiummal, kálium-permanganáttal, vagy Mn(IV)-oxiddal hevítik. Azonban ezen esetekben figyelembe kell venni a lehetséges hatásokat a szubsztituensekre nézve, mivel azok érzékenyek lehetnek az oxidatív környezetre.

3.2.2 Szintézisek a piridin gyűrű annulációjával

3.2.2.1 Acetilénnel történő annuláció

Az izokinolin váz C₄ - C_{4a} és C₂ - C₃ kötésének párhuzamos kialakítása során egy imint (**23**) reagáltatnak acetilénnel (C₃ és C₄ atom forrása) Pd(0) vagy Rh(III)/Cu(II) katalizátort alkalmazva (**12. ábra**).

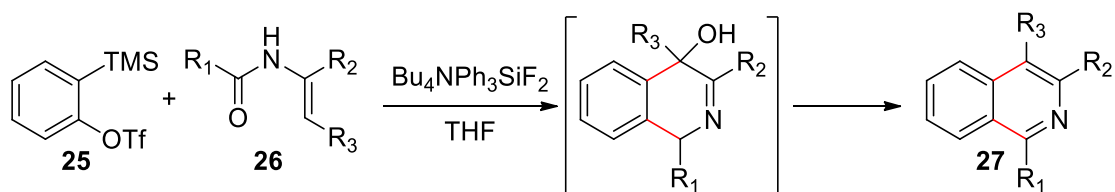


12. ábra Annuláció acetilén származékkal

A reakciót jó termelésekkel (80 - 90 %) tudták kiterjeszteni a fenil csoporton mind elektronszívó, mind elektronküldő szubsztituenseket tartalmazó származékokra.^{21,22}

3.2.2.2 Benzinnel történő annuláció

A piridingyűrű létrehozható aza - Diels - Alder reakcióban, amely során egy *in situ* kialakított benzén reagál egy *N*-acil-enaminnal (**26**) [4+2] cikloaddícióban (**13. ábra**).²³



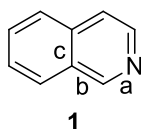
13. ábra Izokinolin szintézis aza - Diels - Alder reakcióban

Az annulációs stratégiák funkciós csoport toleranciája nagyobb, mint a klasszikus módszereké és a piridingyűrű változatos szubsztitúcióját teszik lehetővé viszonylag egyszerűen.

Mindkét csoport esetén általában a már megfelelően szubsztituált benzolszármazékokat viszik reakcióba, azaz a karbociklus eleve magán hordozza a szubsztituenseit. Ezek segíthetik a gyűrűzárást, de előfordulhat a reakció inhibíciója is. Különösen igaz ez a „klasszikus” esetekben, ahol az aromás elektrofil szubsztitúció regioszelektivitását és sebességét a szubsztituensek alapvetően meghatározzák: az elektronküldő karakterűek kedvezően, az elektronszívók kedvezőtlenül befolyásolják a reakciót. Az annulációs stratégia esetében a megfelelő regioszelektivitás elérése gondos tervezést igényel és a szubsztituenseket előre ki kell építeni a benzolgyűrűn, ezáltal ezen ígéretes alternatívák alkalmazhatóságát a megfelelő reagensek hozzáférhetősége korlátozhatja.

3.3 Az izokinolin szerkezete és reaktivitása

Az izokinolin (**1**) szerkezete egy benzolgyűrű és egy piridingyűrű annulációjából vezethető le, ahol a híd helyzetű kötés a piridin c szén-szén kötésén keresztül valósul meg (benzo[c]-piridin) (**14. ábra**). A piridinhez hasonlóan, a nitrogén atom nemkötő elektronpárja nem vesz részt a delokalizációban, ezért az izokinolin (**1**) a piridinhez ($pK_a = 5,2$) hasonló erősségű bázis ($pK_a = 5,4$).²

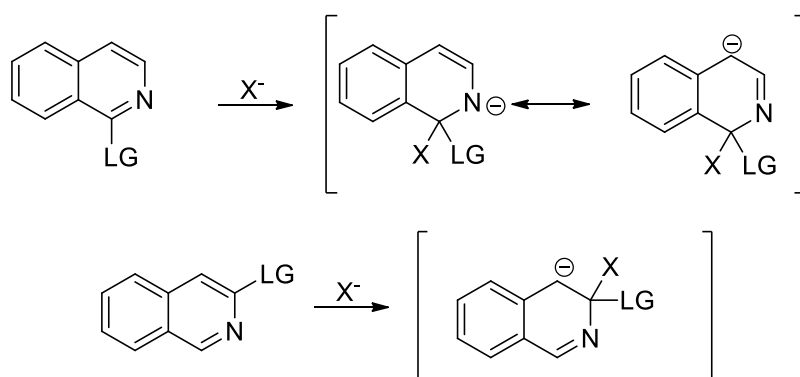


14. ábra A nomenklatura szemléltetése

A kondenzált policiklusos vegyületek kémiai sajátosságai jó közelítéssel megadhatók az őket alkotó monociklusos vegyületekével, így az izokinolinról (**1**) megállapítható, hogy mind a benzolra, mind a piridinre jellemző reakciókban részt vesz.

3.3.1 Szénatomon történő nukleofil szubsztitúciók

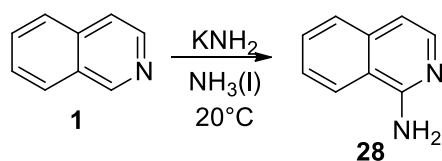
A nukleofil támadás jellemzően a C₁ és C₃ pozíciókban történhet,^{24,25} ezek közül nagyobb valószínűséggel C₁-en, mivel az átlagos elektronsűrűség ott kisebb, mint C₃-on. A leírt határszerkezeteken (**15. ábra**) az is jól látható, hogy a képződő Meisenheimer-komplexek közül az első (amely a C₁ helyzetű támadás során alakul ki) a rezonancia által jobban stabilizált, tehát kinetikai okok miatt is az a kedvezményezett támadási hely. (Az ábrán csak azokat a szerkezeteket tüntettem fel, melyek esetében megmarad a benzenoid karakter.)



15. ábra A lehetséges határszerkezetek az aromás rendszer megtartásával

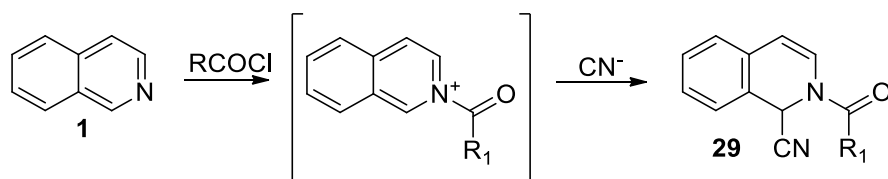
Nukleofil szubsztitúciók könnyen lejátszódnak az izokinolin elektronhiányosabb heterociklusán, azonban a piridinhez hasonlóan csak az erősebb nukleofilek (pl. NH₂⁻) képesek a hidrogénatomot lecserélni. Ennek egy jól ismert példája a Csicsibabin-reakció.

Ebben a reakcióban az amid-ion nukleofil támadása regioszelektíven a C₁-re történik. A reakció cseppfolyós ammóniában, kálium-amid hatására megy végbe (**16. ábra**), melynek során 1-aminoizokinolint (**28**) kapunk.²⁶



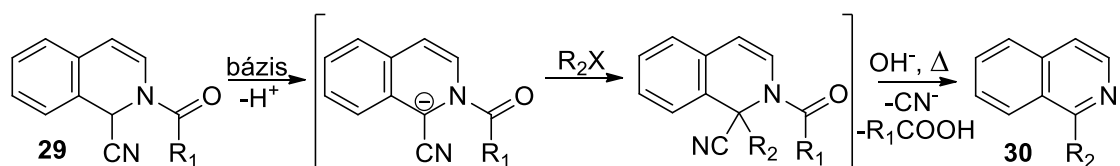
16. ábra A Csicsibabin-reakció

A szabad bázis helyett izokinolinium sók is nukleofil szubsztitúcióba vihetők, ezekben az esetekben addíciós-eliminációs mechanizmussal történik a reakció, nem aromás nukleofil szubsztitúcióval. Ennek fontos példája a Reissert-reakció.²⁷ A reakció során az első lépésben egy *N*-acilezés történik valamilyen savklorid hatására, majd az így aktivált gyűrűre C₁ helyzetben addicionál a cianidion (**17. ábra**). A stabil termék, az ún. Reissert-addukt (**29**) könnyen továbbalakítható.²⁸



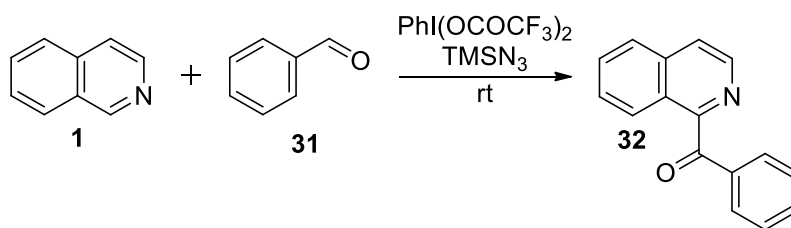
17. ábra A Reissert-addukt kialakítása

Az egyik legfontosabb alkalmazás a deprotonálást követő alkilezés, mely értékes izokinolin alkaloidokat vagy azok prekursorát szolgáltatja. Az eljárás során a **29** vegyület nitril-csoporttal szomszédos savas hidrogénje bázikus környezetben könnyen eltávolítható, mely így már könnyen reagál elektrofilekkel, jelen esetben egy alkil-haliddal. A keletkező köztitermék lúgos hidrolízise során 1-alkilizokinolin származék (**30**) képződik (**18. ábra**).



18. ábra A Reissert-addukt továbbalakítása

Az izokinolin egyes pozíciója gyökös nukleofil szubsztitúcióval, a Minisci reakcióval²⁹ is funkcionálizálható, aminek szép példája az aldehiddel történő oxidatív kapcsolás (**19. ábra**).³⁰

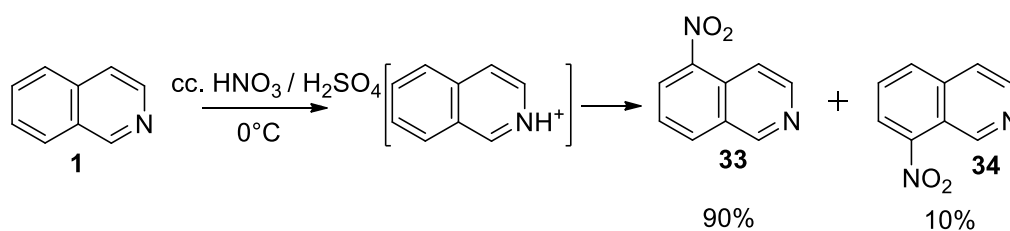


19. ábra Az izokinolin (1) és a benzaldehid Minisci reakciója

3.3.2 Szénatomon történő elektrofil szubsztitúciók

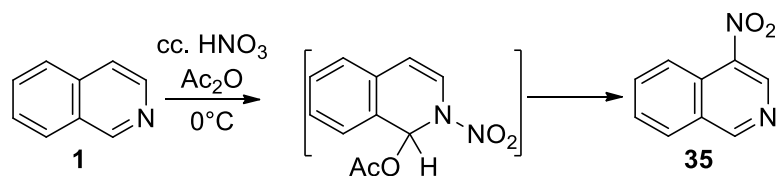
Mivel az izokinolin elektronrendszere elektronhiányosabb, mint a benzolé, azonos körülmények között a benzolhoz képest gyengébb hozammal játszódnak le az elektrofil szubsztitúciós reakciók, és a két gyűrű közül inkább az elektrondúsabb karbociklus a kedvezményezett. Az eleve elektronhiányos piridin-részlet aktivitását még jobban csökkenti, hogy ezek a reakciók sokszor erősen savas közegben, vagy Lewis savak jelenlétében (pl. alumínium-triklorid) játszódnak le. Mivel a nitrogén a legbázikusabb és a leginkább nukleofil pont, első lépésként a heteroatom protonálódása vagy addukt képzése következik be, annak nemkötő elektronpárján keresztül. Ennek következtében a heterociklus elektrofil támadással szembeni kis aktivitása még tovább csökken. A regioszelektivitásról elmondható, hogy az elektrofil speciesz támadása döntően a C₅-ön történik, azt követően, vagy azzal kompetitíven, de kisebb mértékben a C₈-on.³¹

Ezt jól szemlélteti a kénsavban történő nitrálás. A reakcióban keletkező termékek, az 5-nitroizokinolin (33) és a 8-nitroizokinolin (34) aránya 0 °C-on 90:10, míg 100 °C-on valamivel rosszabb (85 : 15) (20. ábra).³²



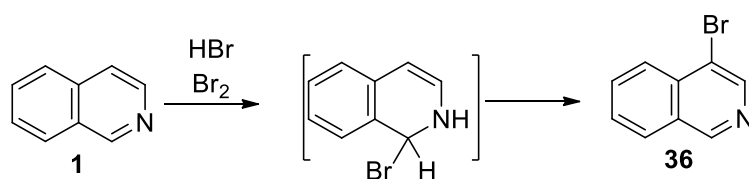
20. ábra Az izokinolin (1) nitrálása kénsavban

Ugyanakkor ecetsavanhidridben végezve a reakciót, 4-nitroizokinolin (35) képződik főtermékként, csekély hozammal (11 %).^{4,24} Ennek oka az, hogy reakció csak formálisan tekinthető aromás elektrofil szubsztitúciónak, valójában a 3.3.1-es részfejezet elején ismertetett módon (15. ábra) addíciós-eliminációs mechanizmuson keresztül játszódik le, ahol a közti termék egy enamín (21. ábra).



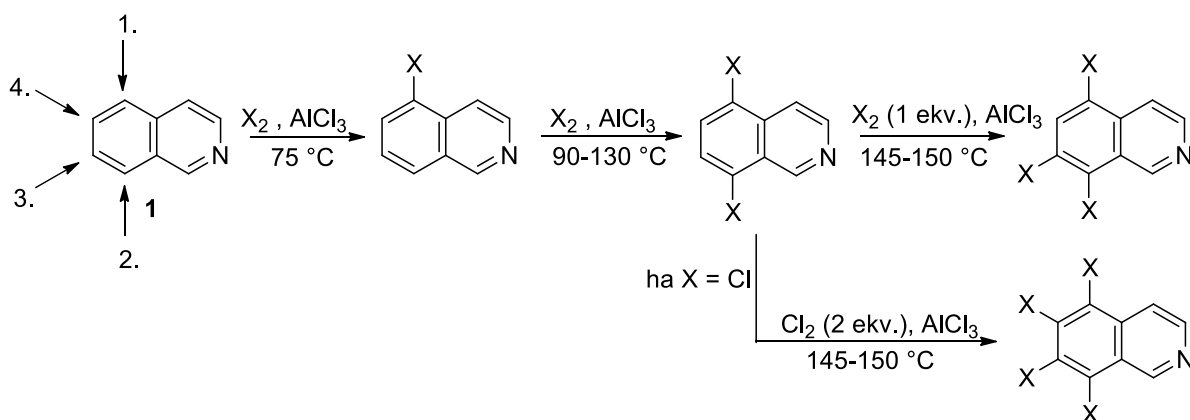
21. ábra Az izokinolin (1) nitrálása ecetsavanhidridben

Az előbbihez hasonlóan a hidrogén-halogenid és elemi halogén által kiváltott halogénezési reakció során is a C₄ pozíció a kedvezményezett. Ebben az esetben sem egyszerű aromás elektrofil szubsztitúció történik, hanem az ecetsavanhidridben történő nitráláshoz hasonlóan, addíciós-eliminációs mechanizmussal történik a halogénezés (22. ábra).³³



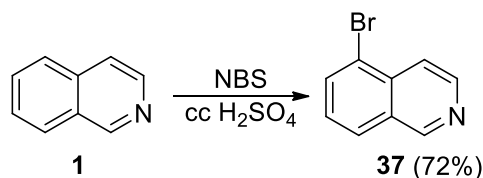
22. ábra Az izokinolin (1) brómozás vizes hidrogén-bromidban

Ha az izokinolin Lewis sav katalizátor (pl. alumínium-triklorid) jelenlétében reagál elemi halogénnel, akkor valóban aromás elektrofil szubsztitúció történik, még hozzá a várt módon, a karbocikluson. Az úgynevezett „ömlasztás” katalitikus („swamping catalyst effect”) eljárásban a szubsztituensek beépülésére az C₅, C₈, C₇, C₆ sorrendben lehet számítani (23. ábra), de mint látható ebben az esetben könnyen túlhalogéneződhet a heterociklus.^{15,34} A Lewis sav ebben az ömlasztásos katalízisben kettős szerepet tölt be: egyrészt a nitrogénhez koordinálva dezaktiválja a piridingyűrűt, másrészt az elektrofil halónium ion képződésében is központi szerepet játszik.



23. ábra A karbociklus halogénezése Lewis sav jelenlétében R = Cl, Br

2002-ben bizonyították, hogy erős Brønsted sav is „ömlesztéses” katalizátorként működik. Brown és munkatársai sikeresen valósították meg az izokinolin szelektív monobromozást *N*-brómszukcinimiddal (NBS), és a vizsgálataik megmutatták, hogy a regioszelektivitást leginkább az alkalmazott sav erőssége és a hőmérséklet határozza meg. (24. ábra).³⁵



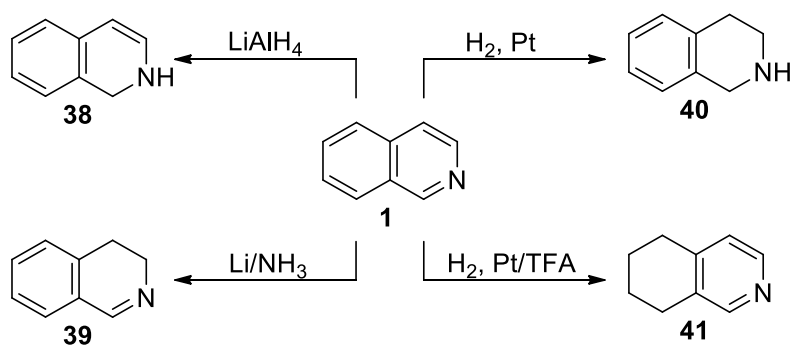
24. ábra Az izokinolin (1) direkt halogénezése erősen savas közegben

Megfigyelhető az analógia a kénsavas közegű nitrálással, hiszen ott is a karbocikluson történik a szubsztitúció, illetve a Lewis savas halogénezésnél megfigyelhető reaktivitási sorrenddel is egyezést mutat a két szubsztituens helyzete.

3.3.3 Az izokinolin váz redukciója

Redukcióban az izokinolin (1) piridin gyűrűje redukálódik először, a benzolgyűrű redukciója erőteljesebb körülményeket kíván. A megfelelő választással elérhető a heterociklus részleges vagy csak a karbociklus szelektív telítése.

Ha az izokinolin redukcióját különböző fémhidridekkel (pl. LiAlH_4 , NaBH_4) végezzük, akkor 1,2-dihidro-izokinolinokhoz (38), ha fém lítiummal cseppfolyós ammóniában, akkor 3,4-dihidro-izokinolinokhoz (39) jutunk.² Katalitikus hidrogénezés során általában először a piridingyűrű reagál 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinokat (40) eredményezve,³⁶ azonban erősen savas közegben (12 N HCl-ben vagy TFA-ban) a karbociklus szelektíven telődik és 5,6,7,8-tetrahidroizokinolinokat (41) kapunk (25. ábra).^{37,38}



25. ábra Az izokinolin redukciója különböző reagensekkel

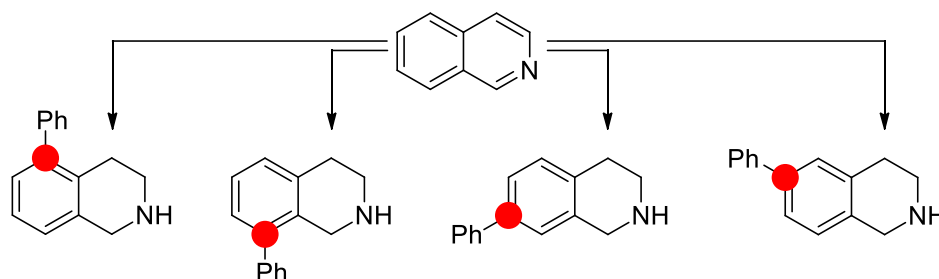
A katalitikus reakciók során leggyakrabban alkalmazott katalizátor fémek a nikkel, a palládium és a platina, melyek mérgeződését savas körülmények használatával akadályozzák meg.

Az irodalmi áttekintésből látható, hogy az izokinolin származékok mesterséges előállítása során a szintézisutak a legtöbb esetben magukban foglalják magának az izokinolinváznak a kialakítását is. Azaz az izokinolin egység nem kiindulási anyag vagy reaktáns formájában kerül a célmolekulába, hanem a szintézis során hozzák létre. Ugyanakkor hatékonyabb lehetőség lehet a másik irányú megközelítés is, az izokinolin direkt funkcionálizálása, ha sikerül az aromás elektrofil szubsztitúcióban megmutatkozó szelektivitást kihasználni.

4 Célkitűzés

Az izokinolinváz kialakítására sok módszer létezik, melyeket számos szintézisben sikeresen alkalmaztak, de mindegyiknek meg vannak a maga határai. A klasszikus módszerek (a Bischler-Napieralszki, a Pictet-Gams, Pictet-Spengler és a Pomeranz-Fritsch reakció) elektronküldő vegyületek esetén működnek jól, miközben az általában erőteljes és savas körülmények miatt alacsony a funkciós csoport tolerancia. A manapság kifejlesztett átmeneti fém katalízist használó szintézisek ígéretes alternatívának tűnnek, mert elég széles körű alkalmazhatóságot mutatnak, de a kiindulási anyagok elérhetősége és a megfelelő szubsztituensek előzetes beépítése korlátot jelenthet.

Doktori munkám során célul tűztük ki egy olyan divergens stratégia kidolgozását, mellyel megvalósítható az izokinolin szelektív szubsztitúciója a karbocikluson. A szintézisstratégia alkalmazhatóságának bizonyítására megcéloltuk a négy lehetséges fenil-tetrahidroizokinolin előállítását.



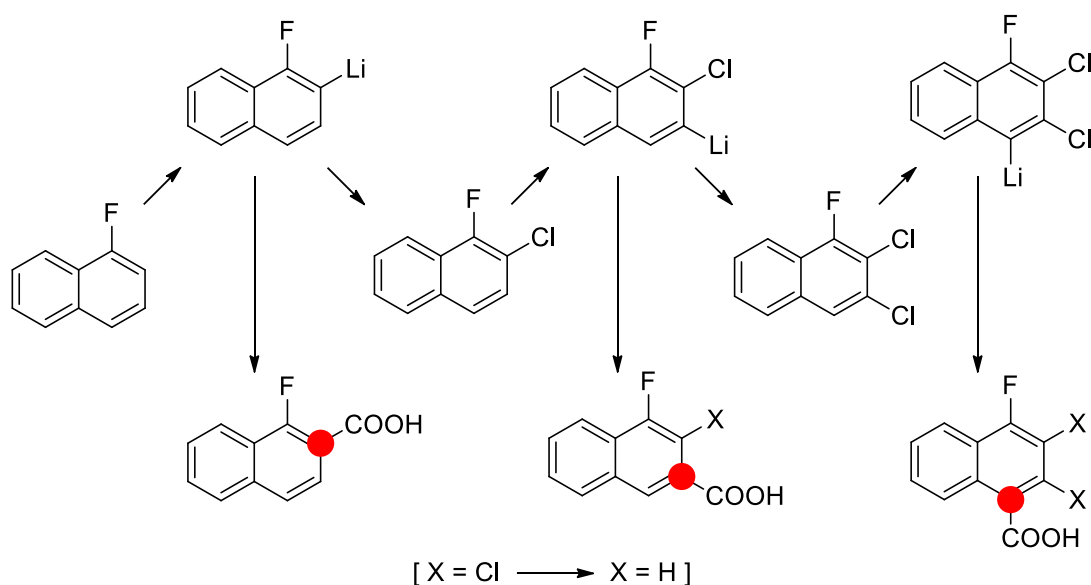
26. ábra A tervezett divergens szintézis

Továbbá célunk volt a stratégia kivitelezéséhez szükséges izokinolin származékok egyszerű, méretnövelhető szintézisének megvalósítása, és az intermedierek felhasználása természetes anyagok előállításában.

5 Eredmények

5.1 A regioidivergens stratégia, a regiokimerítés elve

Egy gyógyszer vagy egy növényvédőszer fejlesztésénél a szerkezet-hatás összefüggések vizsgálatához elengedhetetlen az adott molekula illetve molekulacsalád lehető legtöbb regioizomerének előállítása. A legegyszerűbb módja ennek, ha a választott alpmolekula bármely szabad pozícióját tudjuk szubsztituálni és funkcionálizálni. A regiokimerítéses funkcionálizálás elve³⁹ szerint a megfelelő reagensek és azok sorrendjének helyes megválasztásával ez elérhető. Az elvet bevezető Schlosser egymást követő, szelektív metallálással, majd az azt követő klór vagy trimetilszilil védőcsoport beépítésével érte el aromás vagy heteroaromás alapvázak szerteágazó átalakítását,^{40, 41} melyet az **27. ábra** szemléltet az 1-fluornaftalin különböző helyzetekbe történő (piros pontok jelölik) szelektív karbonilezésén keresztül.³⁹



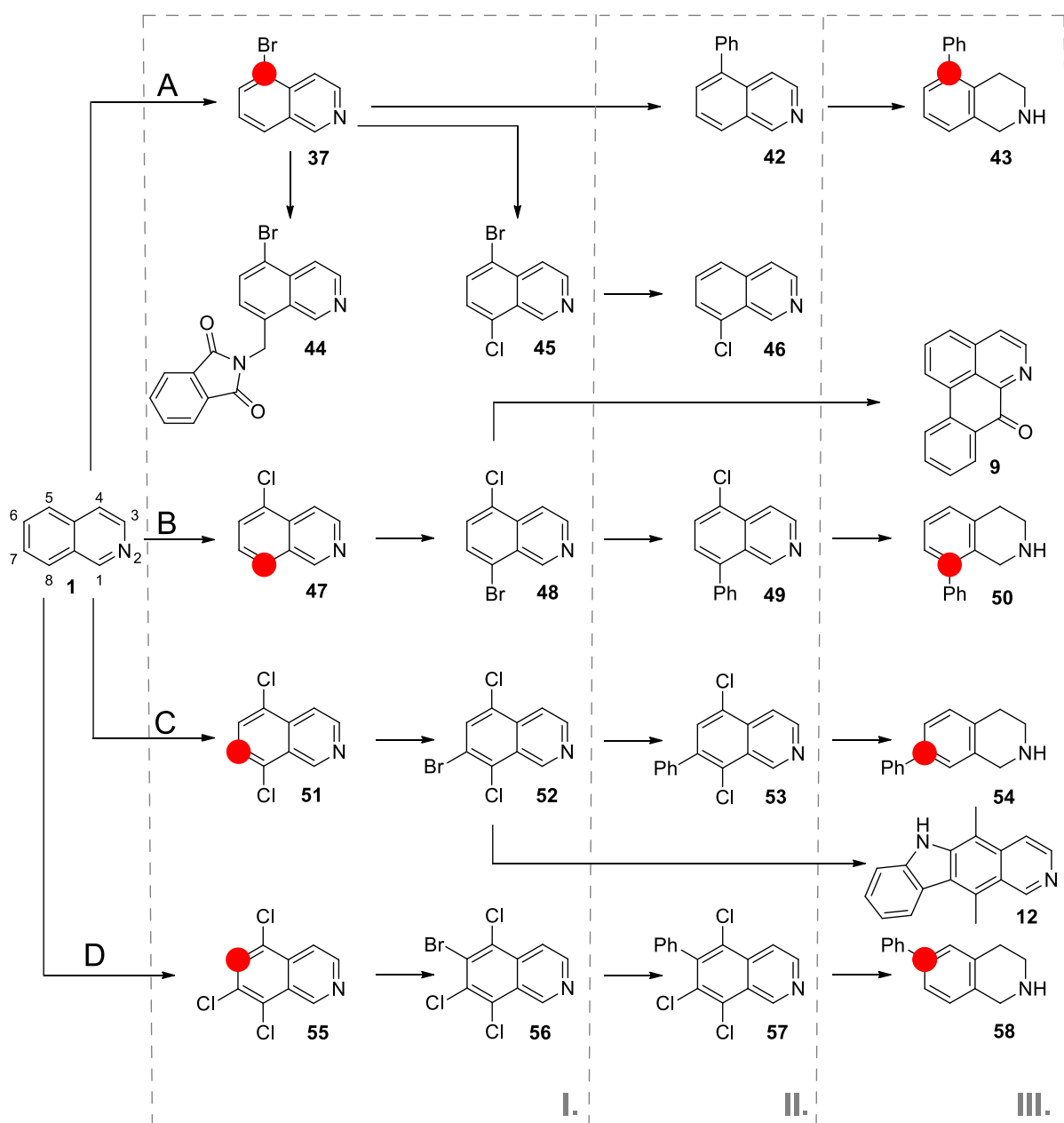
27. ábra 1-fluornaftalin karbonilezése különböző helyzetekbe

5.2 A regiokimerítéses elv alkalmazása izokinolinokra

A regiokimerítéses elv izokinolinokra történő kiterjesztése során, a reakciókészséget figyelembe véve, a fémorganikus vegyületek helyett célszerűbb aromás elektrofil szubsztitúciót alkalmazni eszközként. Ezen belül a halogénezésre esett a választás, mert a halogénatomok egyenként továbbfunctionalizálhatók és számos, könnyen elérhető halogénezőszer létezik. Ebben az esetben az izokinolin karbociklusára beépített klór- és

brómatomok kettős funkciót látnának el: szolgálhatnak védőcsoportként vagy továbbalakíthatók más funkciós csoportokká pl keresztkapcsolással.

A karbociklus egyes helyzeteinek eltérő reaktivitását ($5 > 8 > 7 > 6$)³⁴ kihasználva terveztük megvalósítani az izokinolingyűrű fokozatos funkcionálizálását és a kevésbé hozzáférhető helyzetek elérését. A tervezett és az akár grammos tételekben kivitelezett, méretnövelhető szintézisutakat a **28. ábra** szemlélteti, a lehetséges pozíciókhoz tartozó reakcióutak az ábécé első négy betűjével, a pozíciók reaktivitásának megfelelő sorrendjében vannak jelölve. (Magukat az aktivált pozíciókat a vázon piros folt szimbolizálja.)



28. ábra Tervezett szintézisutak és alkalmazási lehetőségek

A 28. *ábra* alapján látható, hogy a munkánk három részre osztható:

- I. Az izokinolin halogénszármazékainak előállítása.
- II. Az előállított klór-bróm vegyületek továbbalakítása egy Suzuki-reakciót követő redukcióban fenil- 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinokká.
- III. Az előállított klór-, brómizokinolinok alkalmazása természetes vegyületek vagy azok alapvázának előállítása.

5.3 A halogénszármazékok előállítása

Az izokinolin (1) karbociklusára alkalmazott regiokimerítés kulcsa a megfelelő halogénszármazékok egyszerű, biztonságos és méretnövelhető szintézise. Az irodalmi áttekintésben láthattuk, hogy katalizátor nélkül az izokinolin 4-es pozíciója halogéneződik, azonban egy ekvivalensnél több AlCl_3 -dal, az ömlesztéses katalizátor hatás révén, már a karbociklusra történik a halogén beépülése.³⁴ Az alkalmazott erőteljes körülmények (olvadék, magas hőmérséklet, elemi klór vagy bróm használata) miatt a reakció nehezen kezelhető, feldolgozása veszélyes, sok hulladékot termel, ezért nem alkalmas méretnövelésre, ugyanakkor a szelektivitása sem megfelelő.

Egy másik lehetőség halogén beépítésére, ha az izokinolin (1) szelektív nitrálását követően a nitro-csoportot redukálják, majd továbbalakítják diazóniumsóvá, melyet elbontva többféle halogént lehet bevinni, a szintézis végén eldöntve, melyiket. Ez azonban a több lépés miatt hátrányosabb, és egynél több halogénatomot hosszadalmas és nehézkes beépíteni egymás mellé a gyűrűbe.⁴²

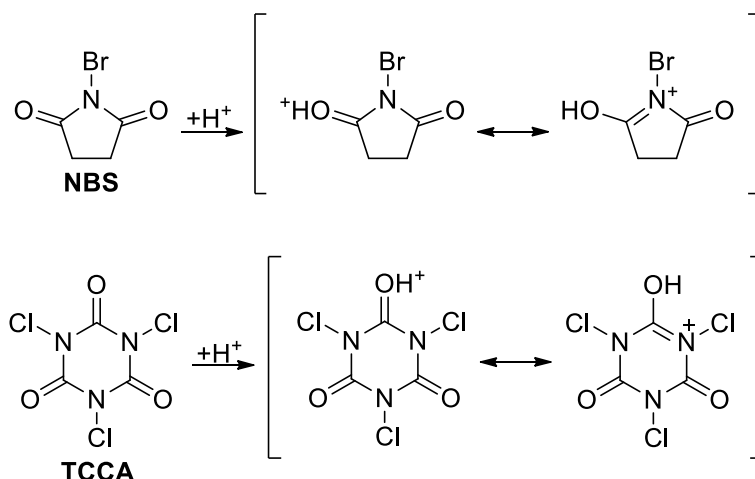
Célunk az volt, hogy ezeknél gazdaságosabb és kevésbé veszélyes körülmények mellett kapjuk meg a termékeinket, lehetőleg szelektíven. Ehhez megfelelő kiindulási alapot szolgáltatott az irodalmi részben már szintén bemutatott Brown és munkatársainak eredményei.³⁵

Ezen ismeretekből kiindulva vizsgáltuk az izokinolin (1) direkt halogénezésének szelektív lehetőségét, és potenciálisan méretnövelhető eljárásokat dolgoztunk ki különféle képpen halogénezett izokinolinok előállítására.

Halogénező ágensként a triklórizocianursavat (TCCA) használtunk, mert mind árban, mind atomhatékonyságban kedvezőbb az NCS-hez, illetve a megfelelő hidantoin származékhoz képest.⁴³ A brómozásokhoz NBS-t vagy egyes esetekben 1,3-dibróm-5,5-dimetilhidantoint (DBDMH) használtunk.

A halogénezési reakciókat minden esetben tömény kénsavban végeztük el. A kénsav oldószerként történő kiválasztásának több oka is volt:

1. A kénsav hatására a nitrogénatom protonálódik, ezzel a heteroaromás gyűrű dezaktiválódik, és az elektrofil reakciók a karbociklusra korlátozódnak. (ömlasztékes katalizátor hatás)
2. A nitrogénatom protonálódása az izokinolin (1) és a köztitermékek oldhatóságát is növeli a poláros közegben.
3. Az erősen savas környezet protonálja az imid alapú halogénezőszereket is, ezáltal növeli a nitrogén-halogén kötés polarizáltságát, és így még erősebb halóniumion-forrássá teszi azokat (29. ábra).³⁵

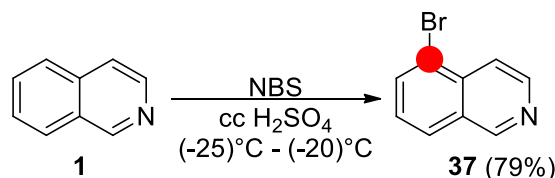


29. ábra Az NBS savkatalizált aktiválása

4. Az izokinolin (1) fosszilis forrásból kinyerve kerül forgalomba, ezért tartalmaz kénorganikus heterociklusos vegyületeket. Ezek már kis mennyiségben is katalizátorméregként viselkedhetnek a későbbi hidrogénezési reakciókban, viszont tömény kénsav hatására szulfonsavak képződnek belőlük, melyek vízoldhatók, így a feldolgozás során a terméktől elválaszthatók.

5.3.1 Az 5-bróm izokinolin előállítása és származékolása - A reakcióút

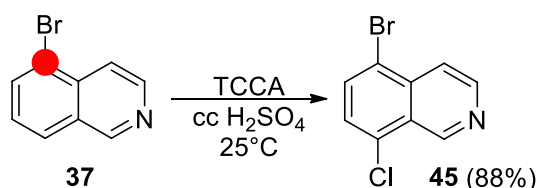
Elsőként az izokinolint az 5-ös, legreaktívabb helyzetében szubsztituáltuk brómmal. Az 5-brómizokinolin (**37**) előállításánál az irodalmi módszert követtük, de a tisztítás során kromatográfia helyett desztillációt alkalmaztunk és 72 %-ról 79 %-ra javítottuk a hozamot. A reakció így alkalmas akár több száz gramm termék előállítására is (**30. ábra**).



30. ábra Az izokinolin (**1**) szelektív brómozása 5-ös helyzetben

A reakciót NBS-sel tömény H_2SO_4 -ben hajtottuk végre (-25) - (-18) °C között, hogy a legjobb szelektivitást érjük el, mert magasabb hőmérsékleten a melléktermékek, a 8-brómizokinolin és az 5,8-dibrómizokinolin relatív mennyiségének növekedését tapasztaltuk. A hőmérséklet felvázolt hatása kinetikai kontrollra utal.

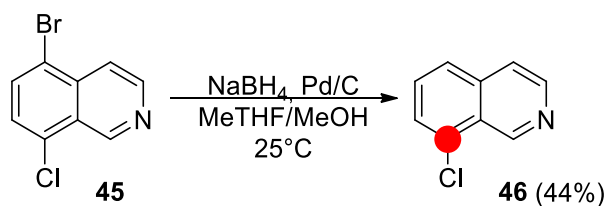
Az 5-brómizokinolint (**37**) 1,2 ekv TCCA -val tömény kénsavban reagáltattuk és a vártnak megfelelően az 5-bróm-8-klórizokinolint (**45**) kaptuk, melyet lúgosítást követően extrakcióval nyertük ki. A reakcióelegy lúgosítását a vízre öntés után nem NaOH-dal, hanem telített ammónia oldattal végeztük, ahogy az összes többi reakciónál is, mert a keletkező ammónium-szulfát oldhatósága vízben sokkal jobb, mint a nátrium-szulfaté, így elkerültük a szervesetlen sók kiválását. A terméket Tonsil[®] -os derítést követően bepárlással tisztán izoláltuk jó termeléssel (88 %) (**31. ábra**).



31. ábra Az 5-brómizokinolin (**37**) klórozása

A Tonsil[®] (bentonitből előállított aluminaszilikát alapú derítőszer) az izokinolinok esetén nagyon jó derítő szernek bizonyult, mert hatására a termék vöröses oldata halványsárga - szintelen lett, míg az aktív szén semmilyen változást nem okozott.

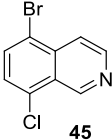
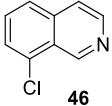
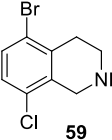
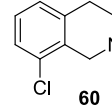
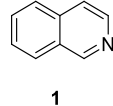
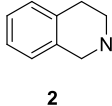
A következő lépésben a bróm szelektív eltávolítását kíséreltük meg. Hidridionforrásként nátrium-borohidridet használtunk, katalizátorként pedig 10%-os csontszemes palládiumot (**32. ábra**).



32. ábra A 8 - klórizokinolin (**46**) előállítása

A nátrium-borohidrid alkoholokban erősebb hidridionforrás, mint más oldószerekben (az alkohol hatására *in situ* kialakuló alkoxi-borohidrid miatt), ezért először tisztán alkoholokat alkalmaztunk oldószernek, melyek használata során két fő problémával talákoztunk: Egyrészt túlzott redukcióval, mert a klór is redukálódott, illetve a heteroaromás gyűrű is telítődött, másrészt az izokinolin származék rossz oldhatóságával. Utóbbi miatt sem a hőmérséklet csökkentése (0 °C-ra), sem a kiindulási anyag koncentrációjának növelése nem jöhetett szóba alkoholokban.

Az oldhatóságot keverék oldószer használatával javítottuk: a reakciót metil-tetrahidrofurán és metanol 1:1 arányú elegyében végeztük el. Ha tiszta metil-tetrahidrofuránt alkalmaztunk, akkor csak a heterociklus redukcióját tapasztaltuk. A keverék oldószerben több alkoholt (MeOH, IPA és *t*BuOH) is kipróbáltunk, a reakciókat GC-MS-sel követtük. A kísérletek eredménye az **I. Táblázatban** látható.

	Oldószer [arány 1:1]	T [°C]	t [óra]	 45 [%] ^a	 46 [%] ^a	 59 [%] ^a	 60 [%] ^a	 1 [%] ^a	 2 [%] ^a
1	MeOH/MeTHF 1,1 ekv NaBH ₄	25	0,5	15,0	46,0	5,2	5,5	10,7	17,5
			1,0	11,1	52,3	4,9	5,6	7,8	18,2
			2,0	9,5	52,4	6,0	5,5	7,8	18,6
2	IPA/MeTHF 1,1 ekv NaBH ₄	25	0,5	34,9	35,2	4,0	1,6	2,2	22,0
			1,0	26,0	37,9	6,2	3,3	2,3	24,1
			2,0	1,2	32,2	7,9	18,7	18,2	24,6
3	tBuOH/MeTHF 1,1 ekv NaBH ₄	25	0,5	56,7	8,8	30,0	0	1,1	3,3
			1,0	51,0	8,8	25,21	0	0,9	14,1
			2,0	2,2	17,1	18,9	25,6	7,4	26,6
4	MeOH/MeTHF 0,3 ekv NaBH ₄	0	0,5	68,7	11,9	6,0	0	0,7	17,3
5	MeOH/MeTHF 1,1 ekv NaBH ₄	0	0,5	37,1	28,0	8,2	1,4	3,1	21,1
			1,0	36,1	28,9	7,3	0	4,0	22,0
			2,0	34,7	27,4	8,6	1,9	3,9	22,6
			3,0	32,4	28,0	8,7	2,0	4,5	23,3
			4,0	31,6	32,1	6,3	1,3	3,6	24,0

a: GC-MS csúcsterület aránya

1. Táblázat Az 5-bróm-8-klórizokinolin (45) szelektív redukciója 8-klórizokinolinná (46)

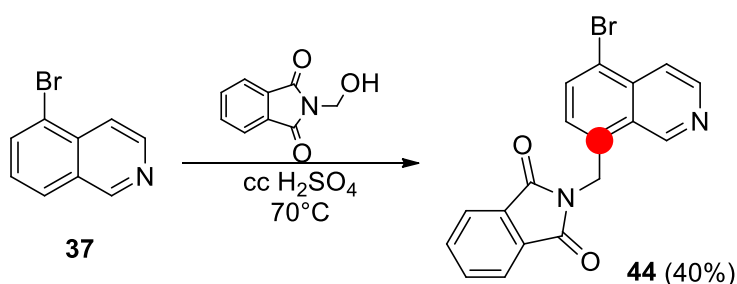
Mint az **1. Táblázatban** látható egyik esetben sem sikerült elkerülni a mellékreakciókat. Mindegyik esetben jelentős mennyiségű tetrahydroizokinolin (2) illetve halogénezett tetrahydroizokinolin képződött, ami nem meglepő, mert ahogy az irodalmi áttekintésben láthattuk, a fém-hidridek önmagukban is képesek az izokinolinokat 1,2-dihydroizokinolinná redukálni, amely valószínűleg a jelenlévő palládium hatására tovább alakul tetrahydroizokinolinná (2) illetve transzfer hidrogénezés is történhet. A különböző alkoholokat összehasonlítva látszik, hogy a leggyorsabban metanollal megy a reakció, a leglassabban pedig a *t*BuOH-val, de 2 óra reakció után viszont IPA-ban és a *t*BuOH-ban is előtérbe kerül a piridingyűrű redukciója (**1. Táblázat** 1-3. sor).

Ha a bróm és a hidrogén cseréjét 0°C-on végezzük, akkor a reakció lelassul, de még így sem kerülhető el a tetrahydroizokinolin (2) keletkezése, ahogy a NaBH₄ mennyiségének a

csökkentésével sem, mivel az a kiindulási 5-bróm-8-izokinolin (**45**) minden közti termékéből és a várt termékéből is keletkezhet (**I. Táblázat** 3 - 4. sor).

A reakciót még számos változtatással lehetne tovább optimalizálni (katalizátor, adagolás sebességének változtatása stb.), azonban a mi esetünkben csak demonstrációs célt szolgált, ezért megelégedtünk a közepes 44 %-os izolált termeléssel. A reakciósor gyakorlati értékét jelzi, hogy a 8-klórizokinolin (**46**) előállítását más módon, Pomerantz-Fritsch gyűrűzárással (9 %) vagy több lépéses deaminálással (26%) csak rosszabb termeléssel tudták megvalósítani.¹⁵

A vázon lévő brómatomot „védő” csoportként is lehet használni. Erre példa a Tscherniac-Einhorn reakció, ahol amidometilén funkció vihető be az izokinolinra (**1**) aromás elektrofil szubsztitúcióban (**33. ábra**).



33. ábra Tscherniac-Einhorn reakció 5 - brómizokinolinnal (**37**)

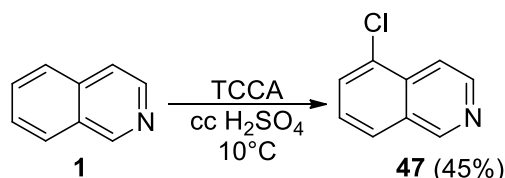
A kénsavban *N*-(hidroximetil)ftálimiddel végzett reakció közepes termelést ad (40%), azonban a termék (**44**) izolációja egyszerű, egy szűrésből és az azt követő szárításból áll.

A **44** szerkezeti mintázat megjelenik például humán immunszupresszáns hatású vegyületek alapegységeként.⁴⁴

5.3.2 A 8-as helyzet funkcionálizálása – B reakciót

Amint az előzőekben láttuk, az izokinolin 5-ös pozícióját reaktivitásban a 8-as követi. A brómozás alacsony hőmérsékleten szelektívvé tehető az egyik helyzetre, de erősen hőmérsékletérzékeny a reakció. Ugyanez látható az irodalmi bevezetésben ismertetett kénsavas közegű nitrálásnál is, ahol 0 °C-on az 5-ös és a 8-as helyzetben nitrált izokinolinok aránya 90:10, de a hőmérséklet emelésével romlik ez az arány. Ezért nem meglepő, hogy az 5-ös helyzet szelektív klórozása sem bizonyult egyszerű feladatnak.

Az 5-klórizokinolin (**47**) előállítását a brómozáshoz hasonlóan tömény H₂SO₄-ben TCCA-val végeztük el (**33. ábra**).



33. ábra Az izokinolin (**1**) szelektív klórozása 5-ös helyzetben

Az optimalizáció során azt tapasztaltuk, hogy a reakció paramétereinek (hőmérséklet, idő, koncentráció) változtatásával az izokinolinra nézve legfeljebb 90%-os konverziót sikerült elérni. (GC-MS segítségével követtük a próbareakciókat). A termékelegy összetétele minden esetben tartalmazta az alábbi komponenseket: a várt 5-klórizokinolint (**47**), elreagálatlan izokinolint (**1**) és a két fő mellékterméket, az 5,8-diklór-izokinolint (**51**) és a 8-klórizokinolint (**46**). Az optimalizáció főbb lépéseit a **2. Táblázatban** foglaltam össze. A reakciók nagy részét 1,0 g-os méretben végeztük el (**2. Táblázat** 1-7 sor), majd áttértünk 10 g-os méretre.

					T	TCCA	t
	[%] ^a	[%] ^a	[%] ^a	[%] ^a	[°C]	[ekv]	[óra]
1.	60	33	6	1	25	1,0 (granulált)	24
2.	54	38	6	2	25	1,0 (granulált)	48
3.	100	0	0	0	25	1,0 NCS	24
4.	40	44	10	6	0	1,0 (őrölt)	24
5.	69	25	6	0	-10	1,0 (őrölt)	24
6.	38	47	10	5	10	1,0 (őrölt)	9
7.	32	50	10	8	10	1,0 (őrölt)	24
8.	28	48	14	10	10	1,0 (őrölt ^b)	24
9.	14	53	14	19	10	1,7 (őrölt ^b)	24
10.	10	58	11	21	10	1,7 (őrölt ^{b,c})	24

a: GC-MS csúcsterület arány (%)

b: 10 g-os méretben kivitelezett reakció

c: 4 részletben adagolva

2. Táblázat Az 5-klórizokinolin (**47**) előállításának optimalizációja

Az **2. Táblázat** 1. – 3. soraiban látható, hogy 1,0 ekv TCCA-val megy a reakció, de 48 óra után is a kiindulási anyag dominál benne, míg NCS-t használva a reakció el sem indul. Megfigyeltük, hogy a reakció során a TCCA beadagolásakor a reakció egy szuszpenzió, amely idővel oldattá válik, így felmerült bennünk, hogy a TCCA oldódása lehet az alacsony

konverzió oka. Ezért a vásárolt granulált TCCA-t megőröltük golyós malomban, és így használtuk.

Az őrlés hatására már 0 °C-on átalakult a kiindulási anyag nagy része, a várt termék 44%-ban volt jelen a reakcióelegyben, de az 5,8-diklórizokinolin (**51**) aránya is megnőtt (**2. Táblázat** 4. sor). A hőmérséklet csökkentésével a konverzió nagy mértékben romlott, emelésével kicsit javult (**2. Táblázat** 5. – 6. sor). 10 °C-on a hosszabb reakcióidő is kicsit javított a konverzió, de ezzel párhuzamosan a diklóros melléktermék aránya is nőtt (**2. Táblázat** 6. – 7. sor).

A méretnövelés során tapasztaltak (**2. Táblázat** 8. sor) alátámasztották azt a feltételezésünket, hogy a reakcióra jelentős befolyással van TCCA oldódása, ami függ a TCCA minőségétől (granulált vagy őrölt) és a keverés intenzitásától. A kénsav hidegen viszkózussá válik, ezért a mágneses keverőt mechanikus keverőre cseréltük, ami jobban átkeveri a reakcióelegyet, biztosítva a TCCA gyorsabb oldódását, viszont ennek a kivitelezéséhez megfelelő méretben kell végezni a reakciókat, ezért tértünk át a 10 g-os méretre. Azonban azt tapasztaltuk, hogy a klórozó ágens jobb oldódása nem csak a termék képződésének, hanem mindkét mellékreakciónak is kedvezett (**2. Táblázat** 7. – 8. sor).

Az is kiderült, hogy az 5,8-diklór-izokinolin (**51**) megjelenése függ a reakció időtől és a hőmérséklettől (**2. Táblázat** 4. – 7. sor), alacsonyabb hőmérsékleten és rövidebb reakció időnél kevesebb keletkezett. Azonban a feldolgozás során az elreagálatlan izokinolin (**1**) nagyobb problémát okozott, mint a melléktermékek (a 8-klórizokinolin (**46**) és az 5,8-diklór-izokinolin (**51**)), ezért megpróbáltuk a reakciót minél jobb konverzióval végrehajtani, még a túlklórozódás árán is.

A TCCA arányának növelése 1,0 ekvivalensről 1,7 ekvivalensre (feltételezve, hogy mind a 3 klór atom beépülhet) valóban növelte a konverziót, azonban az ennél nagyobb arányú alkalmazása a diszubsztituált melléktermék arányát túlságosan megnövelte. Ha több részletben adagoltuk elkerülve a klórozó szer túl nagy koncentrációját az elején, akkor a várt, 5-klórizokinolin (**47**) volt a főtermék és a melléktermékek képződése kicsit visszaszorult (**2. Táblázat** 9. – 10. sor).

Érdekes módon a hőmérséklet hatására a két monoklór-izomer aránya az 5-klórizokinolin (**47**) javára nőtt a 8-klórizokinolin (**46**) ellenében 4:1-ről 4,7:1-re (**2. Táblázat** 4. – 6. sor). Ez az eredmény azért meglepő, mert a brómozás és a nitrálás példájából kiindulva pont az ellentétes hatást vártuk. Ha figyelembe vesszük, hogy a diklórizokinolin (**51**) mennyisége eközben nőtt a reakcióelegyben és az 5-ös pozíció reaktívabb a 8-nál, adódik a magyarázat, hogy a hőmérséklet emelésével a 8-klórizokinolin (**46**) átalakulása diklórizokinolinná (**51**) gyorsabb, mint a képződése, így az aránya is kisebb lesz a reakcióelegyben. Ez azt is jelenti, hogy a

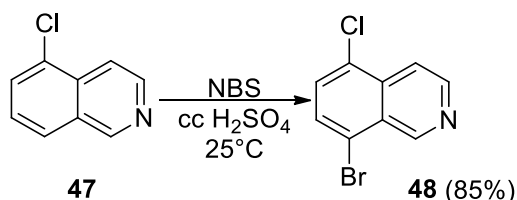
klórozó szer nem a várt terméket, hanem a diklóros mellékterméket eredményező reakcióban fogy el, ami magyarázza az el nem reagáló izokinolin (**1**) egy részét is (pl. **2. Táblázat** 9.- 10. sorban).

Ezek alapján olyan hőmérsékletet (10 °C) és olyan reakcióidőt (általában 18-24 óra) választottunk, hogy a konverzió már kielégítő mértékű (90 %) legyen, de még ne keletkezzen túl sok 5,8-diklór-izokinolin (**51**). Az 1,7 ekvivalens TCCA-t a reakcióhoz megőröltük és négy részletben adagoltuk be, hogy minél inkább a várt termék képződése felé toljuk el a reakciót.

Az 5-klórizokinolin (**47**) előállításakor a reakció végén, a várt termék mellett mindig maradt az elegyben jelentősebb mennyiségű 5,8-diklór-izokinolin (**51**), 8-klórizokinolin (**46**) és elreagálatlan izokinolin (**1**) is. A feldolgozás során kihasználtuk ezen vegyületek eltérő savbázis sajátságait, hogy a terméket megfelelő tisztasággal tudjuk kinyerni. A halogénezett származékok pK_a értéke 2 és 4 közöttinek adódott a MarvinSketch programmal végzett becslés alapján, azaz az izokinolinnál ($pK_a = 5,4$) gyengébb bázisok, ami a halogének elektronszívó sajátságait figyelembe véve várható volt.

A feldolgozás során a jégre öntés hatására kivált izocianursav kiszűrése után az anyalug pH-ját telített ammónia oldattal először pH 2-re állítottuk, ezen a pH-n az 5,8-diklór-izokinolint (**51**) ismételt szűréssel és toluolos extrakcióval eltávolítottuk. A megmaradt vizes oldatot tovább lúgosítva pH = 6-ra kivált a várt termék, melyet szűrés és szárítás után metilciklohexános átkristályosítást követően tisztán kaptunk meg 45%-os termeléssel. Az 5-klórizokinolin (**47**) előállítására ez a módszer rövidebb és hatékonyabb mint az irodalmiak, ahol 5-nitroizokinolinból (**6**) kiindulva 2 lépésben 44%-os össztermeléssel,⁴⁵ míg direkt halogénezéssel izokinolinból $AlCl_3$ -dal és klórgázzal csak 31%-kal kapták **47**-et.³⁴

A 8-as helyzetű brómozást NBS-vel szobahőmérsékleten végezve jó termeléssel kaptuk a 8-brom-5-klórizokinolint (**48**) (**34. ábra**).

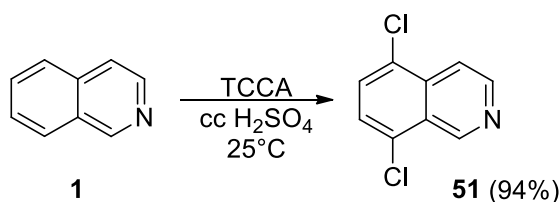


34. ábra Az 5-klórizokinolin (**47**) brómozása 8-as helyzetben

A reakció során nem tapasztaltunk melléktermék képződést, a terméket extrakcióval nyertük ki, majd Tonsil[®] -os derítést követően bepárlással és jó termeléssel (85 %) kaptuk a tiszta terméket (**48**).

5.3.3 A 7-es helyzet funkcionálizálása – C reakciót

A módszerünket alkalmazva a 7-es helyzet funkcionálizálása (C reakciót) esetén elsőként az 5,8-diklórizokinolin (**51**) előállítása volt a feladat (**35. ábra**).

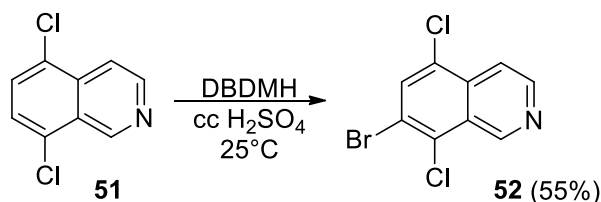


35. ábra Az 5,8-diklórizokinolin (**51**) előállítása

A diklórozás már szobahőmérsékleten is teljesen végbement, a vizes fázis lúgosítása és éteres extrakcióját követően tisztítás nélkül kiváló hozammal (94 %) és tisztasággal kaptuk a várt, 5,8-diklórizokinolint (**51**). A reakció körülményei között nem történt további szubsztitúció, mivel 5,7,8-triklórizokinolin (**55**) megjelenését nem tapasztaltuk.

(Az izokinolin diklórozása DCDMH-val megtalálható az irodalomban,⁴⁶ azonban utóbbi munka a mi eljárásunkra épült, melyet ipari megbízás keretében végeztünk, azonban titoktartási kötelezettségünk miatt korábban nem publikálhattuk az eredményeinket.)

A C reakciót következő lépése a 7-es helyzetbe történő bróm bevitel. A két klóratom dezaktiváló hatását ellensúlyozandó az NBS-nél aktívabb DBDMH-t használtunk bróm forrásként (**36. ábra**).

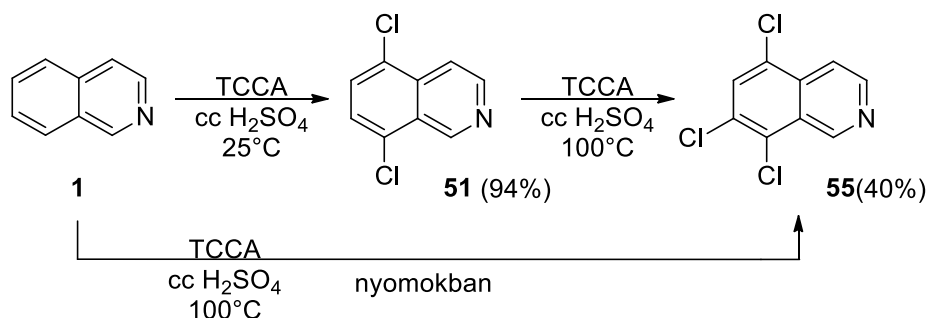


36. ábra Az 5,8-diklórizokinolin (**51**) brómozása 7-es helyzetben

Már az első reakciók sikeresek voltak, szobahőmérsékleten teljesen lejátszódott a reakció GC-MS alapján. A feldolgozás során azt tapasztaltuk, hogy a jégre öntés után a termék egyből kiválik és szűrővel, majd azt követő lúgos-vizes mosással és levegőn történő szárítással tisztán izolálható. A 7-bróm-5,8-diklórizokinolint (**52**) így közepes, 55%-os termeléssel kaptuk, de az izoláció egyszerűsége itt is nagy előnyt jelent a méretnövelés szempontjából. A termelést megpróbáltuk javítani azzal, hogy vizes mosás után az elegyet vizes telített ammónia oldattal lúgosítottuk és úgy szűrtük vagy extraháltuk, de mindkét esetben bomlás termékek szennyezték a terméket és tisztítás után nem lett jobb a termelés.

5.3.4 A 6-os helyzet funkcionálizálása – D reakciót

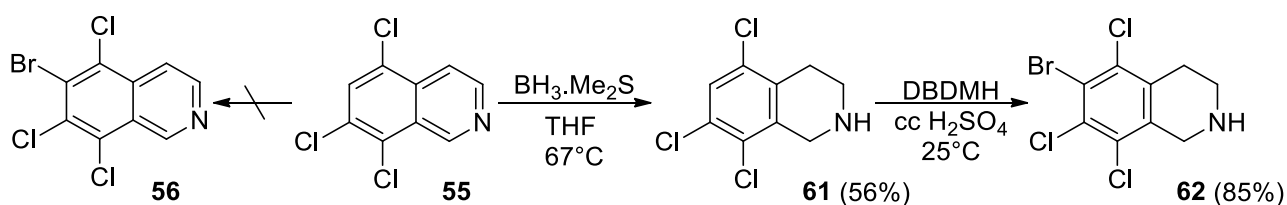
A 6-os helyzetbe történő bróm beviteléhez szükségünk volt az 5,7,8-triklórizokinolinra (**55**). Először az izokinolin (**1**) triklórozásával próbálkoztunk, de ehhez magas hőmérsékletet kellett alkalmazni (100 °C), ahol az alapváz degradációja miatt nem sikerült izolálni a várt terméket. A vegyület szintézise azonban megoldható, ha két lépésben végezzük a klórozást (**37. ábra**).



37. ábra Az 5,7,8-triklórizokinolin (**55**) előállítása

Először az előzőekben leírt módon előállítjuk az 5,8-diklórizokinolint (**51**), majd erélyesebb körülmények között a harmadik klór is bevihető. Ha túl hosszú a reakcióidő, akkor jelentős bomlás lép fel a szubsztrát oxidációja következtében. Irodalmi példák alapján oxidatív közegben cinkmeronsav (piridin-3,4-dikarbonsav) és ftálsav képződhet az izokinolin váz bomlása esetén.^{3,35} A reakció megfelelő időben, 50%-os konverzióánál történő leállításával ez elkerülhető. A feldolgozást követően az el nem reagált 5,8-diklórizokinolin (**51**) elválasztható az 5,7,8-triklór-izokinolintól (**55**) etil-acetátból történő átkristályosítással és így visszaforgatható.

A következő lépés, a direkt brómozás sikertelen volt a három klór dezaktiváló hatása miatt. Ezt a korlátot a piridingyűrű telítésével kerültk ki, melyet borán-dimetil szulfid komplexet használva végeztünk el, majd az így kapott 5,7,8-triklór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolint (**60**) a szokásos módon, tömény H₂SO₄-ben DBDMH-nal brómoztuk (**38. ábra**).



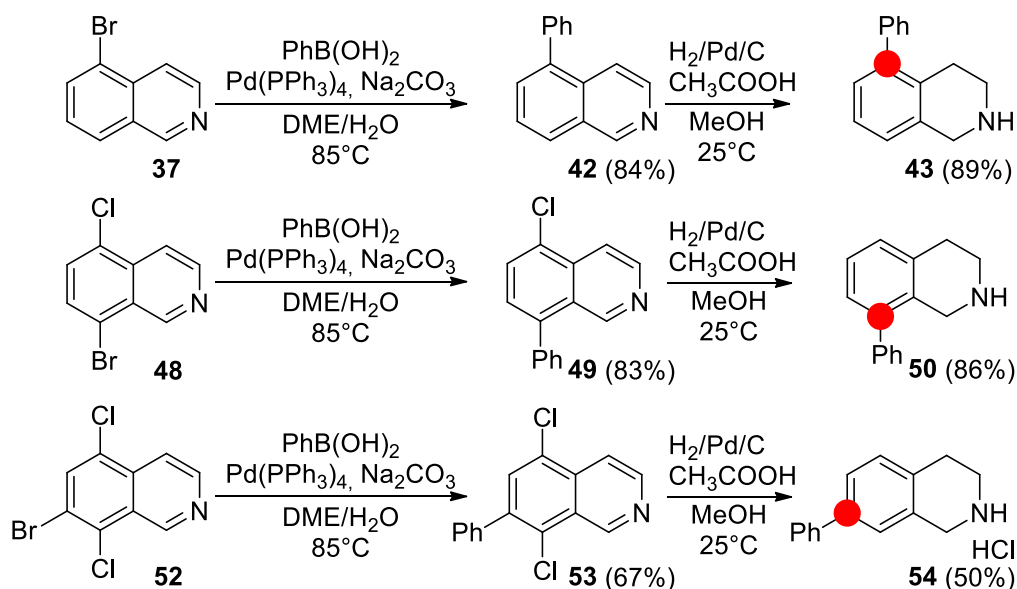
38. ábra Az 5,7,8-triklórizokinolinból (**55**) induló 6-os helyzetű brómozás

A várt 6-bróm-5,7,8-triklór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolint (**62**) extrakciót követő átkristályosítással jó termeléssel (85%) kaptuk meg.

Összességében elmondhatjuk, hogy a tömény kénsavban sikeresen végeztük el a különféle halogénezett izokinolinok szintézisét méretnövelhető módon. A kulcsfontosságú klórozásoknál a hőmérsékleti kontrollnak volt a legnagyobb szerepe, a reagens felesleg jó megválasztása kisebb jelentőséggel bírt. Láthattuk, hogy míg a 10 °C elegendő az 5-klórizokinolin (**47**) előállításához, és az 5,8-diklórizokinolin (**51**) szobahőmérsékleten kvantitatív módon képződik, addig az izokinolin (**1**) 7-es helyzet klórozása az előzőekhez képest magas, 100°C körüli hőmérsékletet igényel, de ekkor már a bomlási reakciók előtérbe kerülnek. Ezért az 5,7,8-triklórizokinolin (**55**) egy lépéses szintézise nem lehetséges, de két lépésben előállítható.

5.4 Fenil-izokinolinok előállítása

Az egyes halogénezett izokinolinok esetében a célkitűzésnek megfelelő továbbalakíthatóságot keresztkapcsolási reakcióval, majd az azt követő katalitikus hidrogénezéssel kívántuk bizonyítani. A bróm és a klór közti reaktivitásbeli különbség megfelelően nagy bizonyult a jó szelektivitás eléréséhez. Egyes esetekben a fenilboronsav felesleg hatására a klóratomon is történt kapcsolás, ez azonban csekély mértékű volt, és a kapott termékek elválaszthatók voltak egymástól. Az általános eljárást nem optimalizáltuk az egyes esetekre, mert bár az oldószer, a bázis, vagy katalizátor együttes vagy külön-külön változtatásával még jobb eredmények lettek volna elérhetők, számunkra már az így kapott kitermelések is megfelelőek voltak. Ugyanez igaz a redukciónkra is (**39. ábra**).

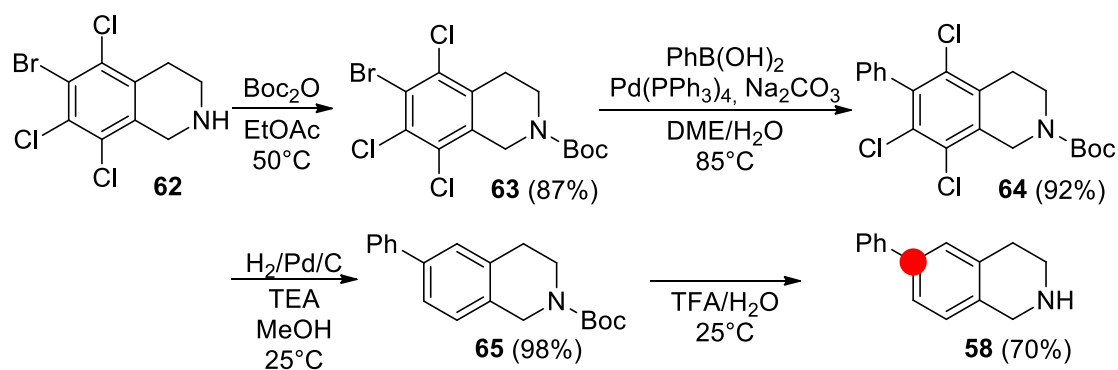


39. ábra A bróm-klór izokinolinok átalakítása fenil-tetrahidroizokinolinná

Az összes Suzuki keresztkapcsolási reakciót azonos körülmények között kiviteleztük, tetrakisz-trifenilfoszfán-palládium(0) katalizátort alkalmazva, víz és etilén-glikol-dimetil-éter oldószerkezeletben, fenilboronsavval. Minden esetben közepes vagy jó termeléssel kaptuk a várt terméket (**42**-öt, **49**-et és **53**-et) (**39. ábra**).

Az fenil-izokinolinok redukcióját fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolinná palládium katalizált hidrogénezéssel végeztük 10 bar nyomáson, autoklávban. Megfigyeltük, hogy 1 ekvivalens ecetsav hozzáadása nagyban elősegítette a redukciót. Ennek oka lehetett egyrészt a sav hatására kialakuló izokinolin-ecetsav só jobb oldhatósága, illetve az, hogy a sav gátolja az izokinolinok nitrogénatomon keresztül történő koordinációját a katalizátorhoz. A várt termékeket jó hozammal (**43**-at, **50**-et) izoláltuk (**39. ábra**), amelyek további tisztítást nem igényeltek, kivéve a 7-fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (**54**) esetén, ahol hidroklorid formájában tisztítottuk meg a terméket.

A 6-fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (**58**) előállítása eltér a többitől, mert itt a halogének dezaktiváló hatása miatt a 6-brom-5,7,8-triklór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolinból (**64**) indultunk ki, és a szintézis során védőcsoportot is kellett alkalmaznunk (**40. ábra**).



40. ábra A 6-fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (**58**) előállítása

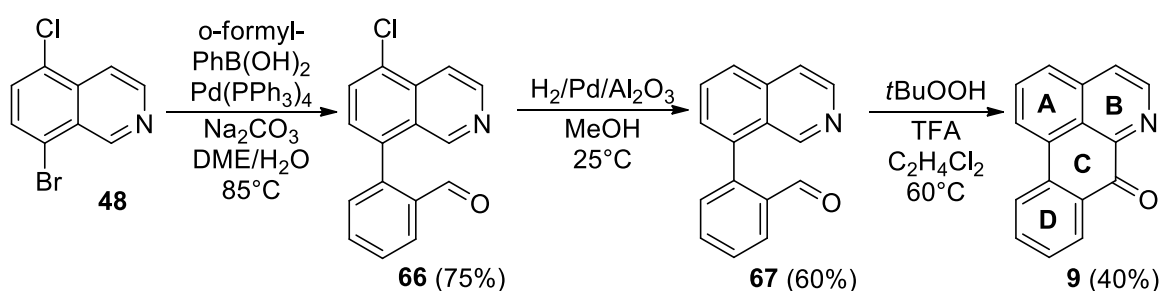
A keresztkapcsolás előtt az aminos funkciókat a *tert*-butoxi-karbonil (Boc) csoporttal védjük, mert a szabad aminos funkcióval (**62**) nem ment a reakció. Így a Suzuki-reakció a védett származékból (**65**) kiindulva, majd az azt követő hidrogenolízis után kiváló termeléssel (92% illetve 98%) adta a várt, *N*-Boc terméket (**65**) a szokásos körülmények között. Az utolsó lépés a védőcsoport eltávolítása volt, amelyet az irodalomból jól ismert vizes-TFA-s rendszerrel hajtottunk végre és kívánt 6-fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolint (**58**) 70%-os hozammal sikerült izolálni.

5.5 Alkalmazás természetes anyagok előállítására

Munkánk távolabbi céljai közé tartozott, hogy a regiokimerítéses módszerrel előállított anyagok felhasználásával, biológiai aktivitással rendelkező molekulák totálszintézisét oldjuk meg a meglévő eljárásoknál hatékonyabban. Két egyszerű, gyors szintézist terveztünk, hogy bizonyítsuk az általunk előállított molekulák alkalmazhatóságát: az egyik esetben az oxoaporfinváz (**9**) szintézisét, a másik esetben a rákellenes hatású ellipticin (**12**) totálszintézisét céloztuk meg.

5.5.1 Oxoaporfinváz szintézise

Az oxoaporfinvázat 8-brom-5-klórizokinolból (**48**) kiindulva állítottuk elő. Első lépésben a **48** vegyületet reagáltattuk orto-formil-fenilboronsavval a fenil-izokinolinoknál használt körülmények között, amely jó hozammal (75%) szolgáltatja a kapcsolt terméket (**66**). Ezt követően Al_2O_3 hordozóra lecsapott Pd katalizátorral végzett hidrogénezéssel eltávolítottuk a klóratomot, így jutva **67** aldehidhez 60%-termeléssel (**41. ábra**).



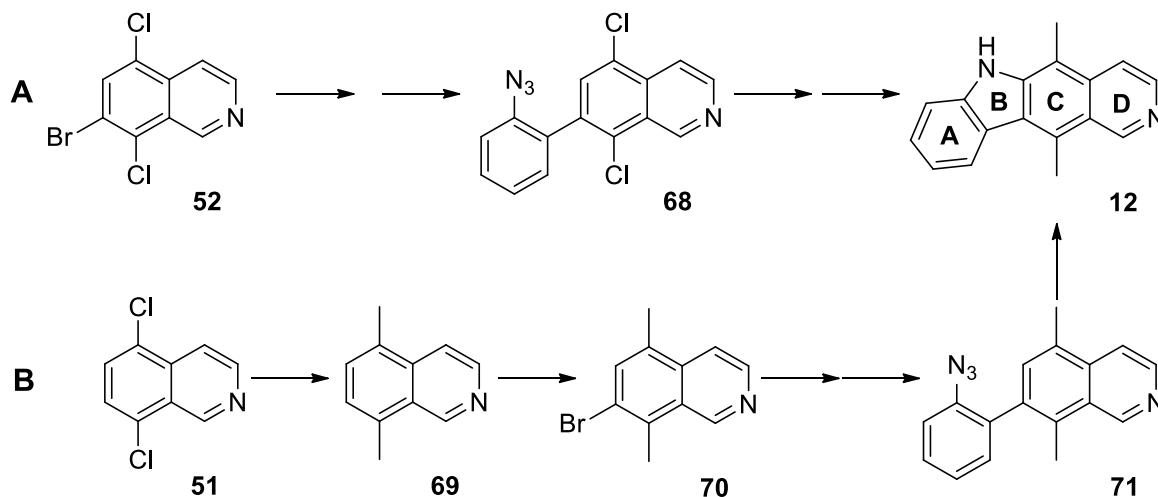
41. ábra Az oxoaporfinváz (**9**) szintézise

Az utolsó lépés egy intramolekuláris Minisci reakció volt, mellyel sikeresen zártuk az oxoaporfinváz (**9**) C gyűrűjét 40%-os termeléssel. Az irodalomban csak intermolekuláris változata ismert az izokinolin C₁-es helyzetben történő redukív kapcsolásának, ahol nagy aldehid felesleget alkalmaznak.³⁰ A nagy aldehid felesleg biztosítja, hogy az oxidatív környezetben a mellékreakcióban oxidálódó aldehid ne legyen korlátozó tényező. A mi esetünkben ez a módszer nem volt alkalmazható, ennek ellenére sikeresen állítottuk elő az 8-brom-5-klórizokinolból (**48**) kiindulva 3 lépésben az oxoaporfinvázat (**9**).

5.5.2 Ellipticin totálszintézise

Az ellipticin előállításánál a megfelelő módosítások után a B gyűrű zárásával terveztük kialakítani a vázat. Ezt többféle úton is meg lehet valósítani. Az egyik esetben a 7-brom-5,8-diklórizokinolin (**52**) megfelelő átalakításával jutunk el a gyűrűzárásig, majd a klórok metil

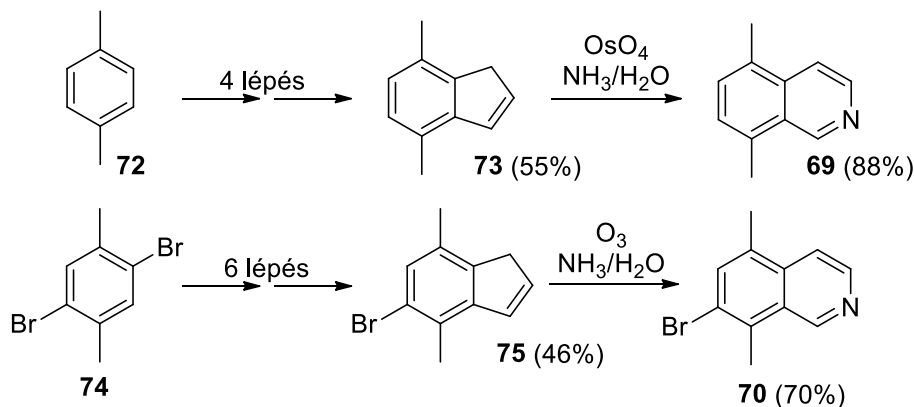
csoportra történő cseréjével zárul a szintézis (42. ábra A út). A másik esetben a diklórizokinolinból (51) indulunk ki, és első lépésben metil csoportokra cseréljük a halogéneket, majd ebből az 5,8-dimetil-izokinolinból (69) jutunk el 70-en keresztül az ellipticinhez (12) (42. ábra B út).



42. ábra Az ellipticin (12) két lehetséges szintézise

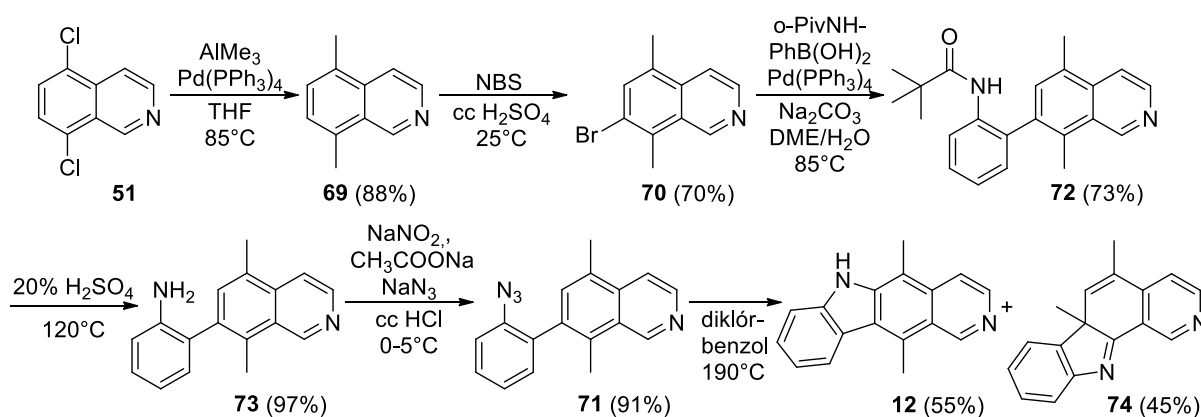
Az A út esetén a két klór elektronszívó hatása miatt a nitrénen keresztül történő aromás elektrofil gyűrűzárás nem megy végbe a kutatócsoportunkban elvégzett korábbi kísérletek alapján. A B út előnye, hogy ez az ismert eljárásokat követi, az irodalmi szintézisek kulcsmolekuláját az 5,8-dimetilizokinolint (69) illetve a 7-bróm-5,8-dimetilizokinolint (70), pedig az 5,8-diklórizokinolinból (51) egyszerűen elő lehet állítani.

Az irodalomban leírt eljárások során a kiindulási anyag egy megfelelő 4,7-dimetilindén (73 vagy 75), melyet négy vagy több lépésben állítanak elő, melyek összhozama 55% alatt marad. Az indén öttagú gyűrűjének kettős kötését ozmium-tetroxiddal vagy ózonnal oxidálják, majd vizes ammóniás kezeléssel kapják meg az 5,8-dimetilizokinolint (69) vagy annak brómozott származékát (70) (43. ábra).^{47,48,49}



43. ábra Irodalmi eljárások 5,8-dimetilizokinolinok előállításra

Mi az 5,8-diklórizokinolinból (**51**) indulva már a szintézis elején, egy lépésben, jó termeléssel (88%) megkaptuk a klórok metil csoportra történő cseréjével az 5,8-dimetilizokinolint (**69**) (**44. ábra**).



44. ábra Az ellipticin (**12**) 5,8-diklórizokinolinból (**51**)kiinduló totálszintézise

A következő lépésben az 5,8-dimetilizokinolint (**69**) brómoztuk szobahőmérsékleten a bevált NBS - tömény kénsav rendszerben. A várt **70** vegyület a metil csoportok miatt jobb termeléssel volt izolálható, mint a diklór szubsztituens esetében és az aktiválási elvnek köszönhetően a metil csoportok gyökös brómozása nem ment végbe. Következő lépésben a pivaloil csoporttal védett *orto*-amino-fenilboronsavval keresztkapcsolást hajtottunk végre a korábban, a fenil-izokinolinok esetében is használt körülmények között, mely jó termeléssel adta a **72** vegyületet, melyről a védőcsoportot kénsavas főzéssel távolítottuk el. A szabad amin (**73**) aziddá (**71**) alakítottuk diazotáláson keresztül. Az azid vegyületből (**71**) hőhatásra képződő nitréne keresztül zártuk be az ellipticin (**12**) B gyűrűjét diklórbenzolban melegítve. Az irodalomban leírtak szerint nekünk is két termékünk keletkezett,^{50,51} mert a nitrén a reaktív 8-as pozícióval is reagálhat metil vándorlás közben, **74**-et szolgáltatva. Az ellipticinre (**12**) és a melléktermékre (**74**) nézve a legjobb arányt (**12:74** = 55:45) 190°C -on kaptuk, míg 160°C -on ez az arány 1:3 és 210°C -on 1:1-volt.

6 Fázistranszfer katalizátorok előállítása

6.1 Bevezetés

A mindennapok során számos olyan anyag, eszköz vesz minket körbe, ami gondos tervezés és kivitelezés révén jött létre és ma már nehezen elképzelhető az életünk nélkülük. Ilyenek például a gyógyszerek, a növényvédő szerek, a festékanyagok, az elektronikus eszközeink szerkezeti anyagai vagy a műanyag monomerek. Ezek létrehozására a szerves szintézisek szolgálnak, melyek során különböző kémiai lépésekben jön létre a nyersanyagokból a termék. A kiindulási anyagok átalakításához reagenseket, katalizátorokat, segédanyagokat, oldószereket stb. szükséges alkalmazni, hogy a megfelelő végterméket kapjuk. A szintézisek során az alkalmazott körülményektől függően mindig keletkezik hulladék, ami a nem tökéletes reakcióból fakadó melléktermékekből és a hozzáadott, de a termékbe be nem épülő anyagokból, oldószerekből áll. A hulladék kezelése sok energiát követel, és nagy terhet ró a környezetre.

Ezért fontos, hogy olyan szintetikus módszereket dolgozzunk ki és alkalmazzunk, amik hatékony átalakításokat biztosítanak a lehető legkevesebb hulladék képződése mellett. A fázistranszfer katalízis (PTC) az egyik, ezen feltételeknek megfelelő általánosan használható, hatékony módszer.⁵²

Az 1971-es bevezetése óta,^{53,54} a PTC széles körben elterjedt és alkalmazott módszerré vált, mint egy hatékony, ugyanakkor enyhe reakció körülményeket és egyszerű technológiai lépéseket igénylő eljárás.^{55,56} Mivel a PTC során nem alkalmaznak nehézfémeket és az oldószer főleg víz, ezért ez egy „zöldebb” és fenntarthatóbb szintetikus megközelítés, mint más alternatívák.

A széleskörű alkalmazás ellenére a PTC kiterjesztése aszimmetrikus szintézisekre sokáig váratott magára. A kezdeti lassú fejlődés után az utóbbi két évtizedben számos új katalizátort fejlesztettek ki, és alkalmaztak többek közt alkilezésekből, Michael-addíciókban és epoxidálásokban.^{57,58} A sikeres alkalmazások ellenére továbbra is szükséges újabb, kisebb katalizátor töltet igénylő katalizátorok kifejlesztése.

6.2 A fázistranszfer katalízis (PTC)

A fázistranszfer katalízis fogalmát 1971-ben vezette be Starks, amikor alkil-halogenidek vízben oldott NaCN-dal végzett nukleofil szubsztitúcióján keresztül mutatta be és magyarázta meg, hogy a kvaterner ammónium vagy foszfónium sók miért gyorsítják fel a reakciót több ezerszeresére.⁵³

A PTC definíció szerint növeli a reakció sebességét olyan reaktánsok között, amelyek két, egymásban nem oldódó közegben helyezkednek el, és ezt egy olyan anyag katalitikus mennyiségű alkalmazásával (a fázistranszfer katalizátorral) érik el, amely alkalmas egy vagy több reagens átvitelére a közegek határfelületén.⁵⁵

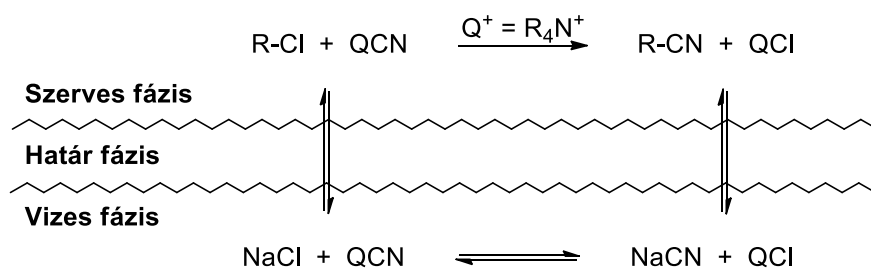
A PTC alkalmazása különösen előnyös, ha a reakció során anionok reagálnak apoláros reagensekkel, vagy ha anion intermedieren keresztül képződnek más, aktív szpecieszek, mint pl. karbének, nitrének vagy fémorganikus reagensek. Ha ezeket a reakciókat egy egyfázisú rendszerben végezzük, akkor a bázis és a reagensek az egész reakció során érintkeznek, ezzel lehetővé téve mellékreakciókat. A két különböző karakterű anyag feloldásához szükséges oldószer vagy oldószer elegyek pedig nehézkessé teszik a feldolgozást. Ezek a problémák PTC-vel jó részt kiküszöbölhetők, mert kétfázisú rendszerben az egyik fázis szolgál a reagáló anionok vagy a szerves aniont képző bázis forrásának (általában ez egy vizes oldat vagy egy szilárd bázis), míg a másik a szerves reagenst (ez egy szerves oldat, de állhat csak magából a szerves reagensekből is) és a katalizátort tartalmazza, mely gondoskodik a reagáló ionok egyik fázisból a másikba történő átjutásáról. A bázis és a reagensek így elkülönülnek egymástól. Ráadásul a katalizátor révén képződő lipofil ionpárok jóval reaktívabbak, mint szervetlen ellenionnal, így a reakciók is gyorsabbak illetve enyhébb körülmények között játszódhatnak le. A reakció végén a két fázis egyszerűen elválasztható, a termék könnyen kinyerhető, valamint a vizes és szerves fázis visszaforgatható.^{52, 59}

6.2.1 A PTC mechanizmusa

A PTC alapvetően kétféle módon mehet, melyeket a következő példákon keresztül mutatok be:⁵²

6.2.1.1 Starks-féle ekstraktív mechanizmus – Alkil-kloridok nitrilezése

A Starks által is használt példa reakciónál az alkil-klorid és a NaCN nukleofil szubsztitúcióban szolgáltatja a megfelelő alkil-nitrilt (**45. ábra**).

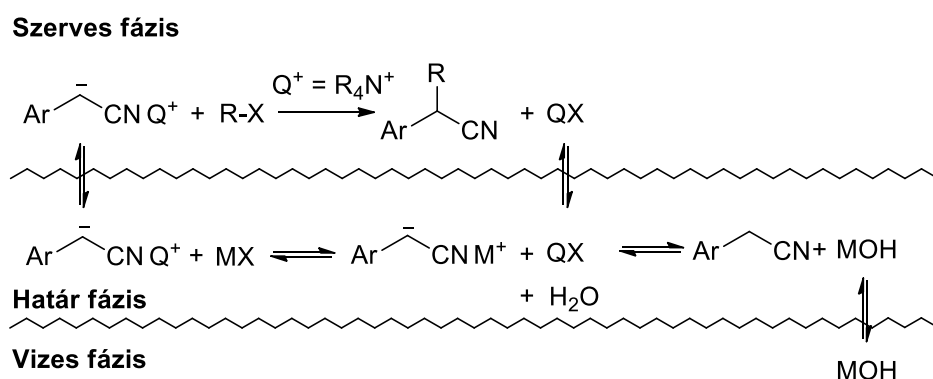


45. ábra Halogén-cianid csere

Ebben az esetben a katalizátor a reagáló aniont folyamatosan szállítja a szerves fázisba és segíti az alkilezést, mivel a cianid anion és a katalizátor által képzett ionpár energiája kisebb, mint a NaCN-é.

6.2.1.2 Makosza-féle határfelületi (interfaciális) mechanizmus – Benzil-cianidok alkilezése

Ebben az esetben a mechanizmus bonyolultabb, a vizes fázis tartalmazza a bázist, míg a reagáló karbanion prekuzora a szerves fázisban található. A reakció első lépése a karbanion kialakulása a bázis hatására a két fázis közti határrétegben (46. ábra).

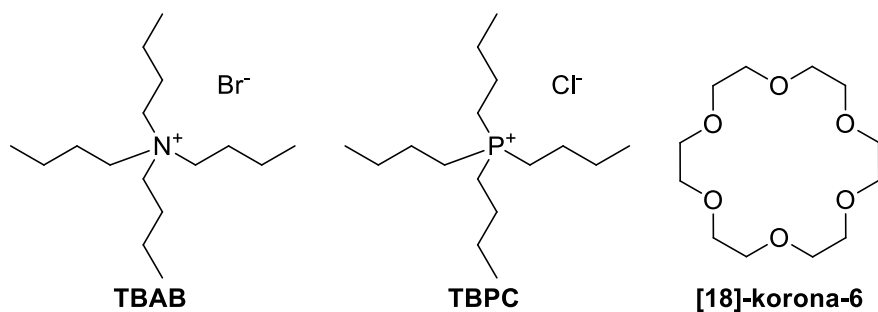


46. ábra Benzil-cianidok alkilezése

A reakció sebességét az határozza meg, hogy a karbanion milyen gyorsan képződik és jut be a szerves fázisba, ezért a katalizátornak elsősorban ezt kell elősegítenie. A reakció sebessége más módon is befolyásolható, például a bázis minőségével, koncentrációjával, a hőmérséklettel vagy a keverés intenzitásával.

6.2.2 A PTC katalizátorok alapvető típusai

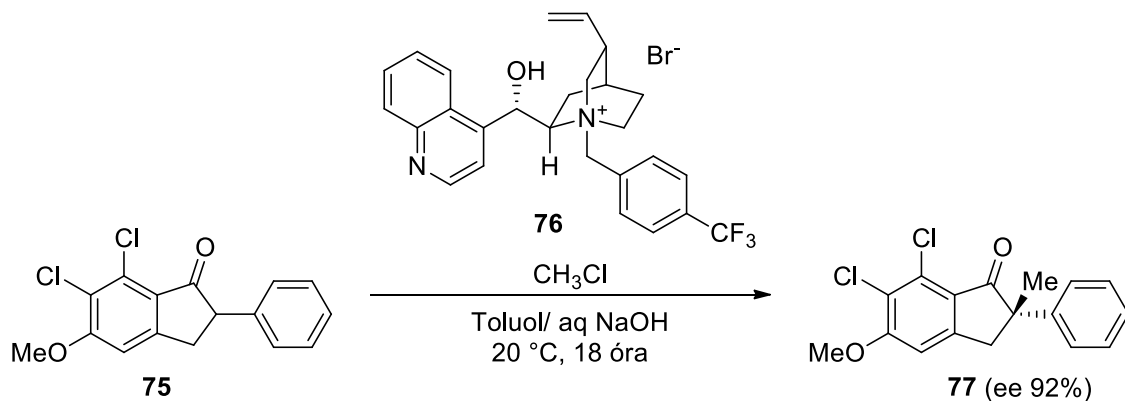
A leggyakrabban alkalmazott fázistranszfer katalizátorok a kvaterner ammónium sók (pl. tetrabutilammónium-bromid TBAB), de jelentős a kvaterner foszfónium sók (pl. tetrabutilfoszfónium-klorid) TBPC és a koronaéterek (pl. [18]-korona-6) alkalmazása is (47. ábra).



47. ábra Gyakran alkalmazott PTC katalizátorok

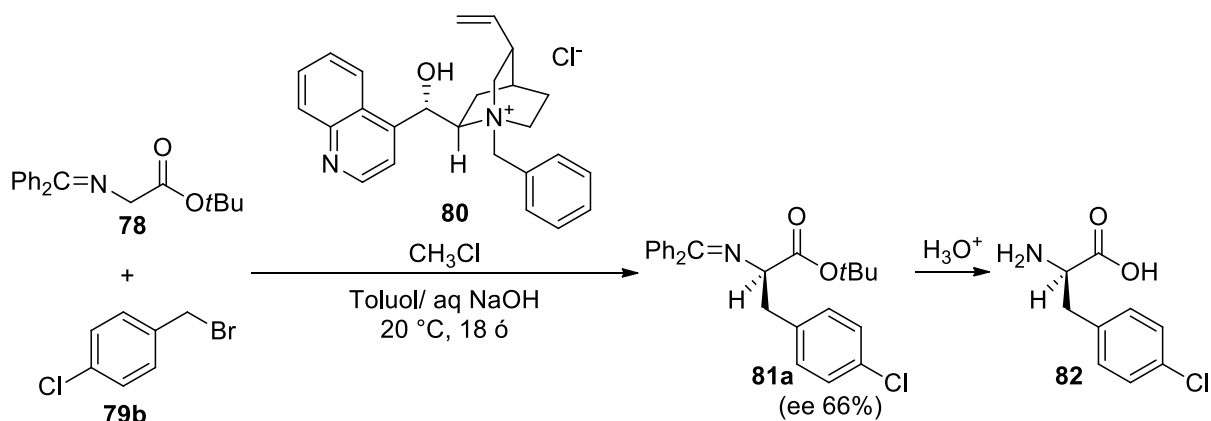
6.3 Aszimmetrikus fázistranszfer katalízis (APTC)

A PTC gyors fejlődéséhez és széleskörű elterjedéséhez képest az aszimmetrikus PTC (APTC) alkalmazások lassan jelentek meg.⁵⁷ Először 1984-ben a Merck vegyészei valósítottak meg sikeres enantioszelektív PTC reakciót, amelyben fenil-indanont (75) metileztek *N*-benzilcinkonium bromid (76) segítségével. A reakció eredményeként 83 vegyületet izolálták 95 % termeléssel és 92 % -os enantiomerfelesleggel (ee) (48. ábra).⁶⁰



48. ábra A fenil-indanon metilezése

A következő jelentős lépés O'Donell és munkatársainak köszönhető, akik 1989-ben megmutatták, hogy a *t*-butil-glicin Schiff bázisa (78) készségesen alkileződik királis aminosav származékokká (81), szervesen bázisokkal és alkil-halogenidekkel *N*-kvaterner cinkona alkaloidok, mint fázistranszfer katalizátorok jelenlétében (49. ábra).

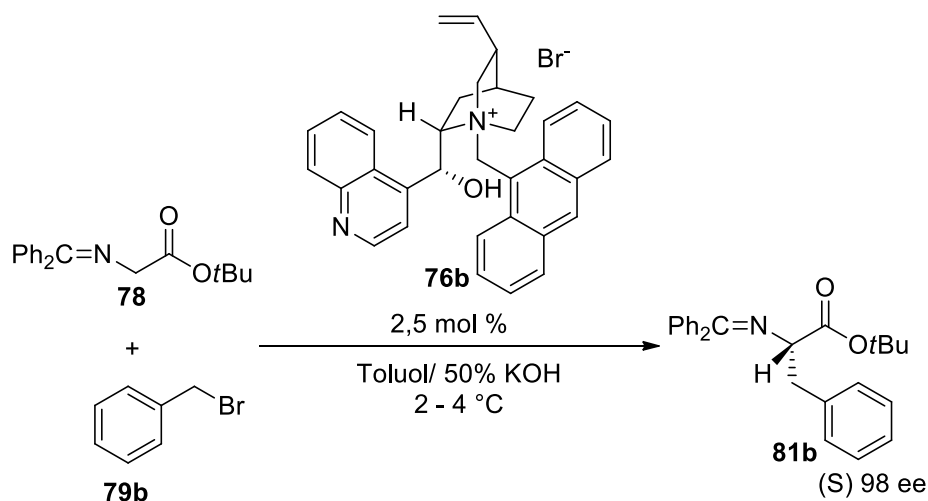


49. ábra Glicin észter átalakítása királis aminosavakká

Az általuk használt körülmények között 66 %-os optikai tisztaságot értek, de ez a reakció szolgált és szolgál ma is az APTC-ben az alkilezések modell reakciójaként.⁶¹ (A következő katalizátor típusokat bemutató fejezetben az egyes királis PTC katalizátorok alatt szereplő enantiofelesleg értékek, az ebben az alkilezési modellreakcióban a szubsztituátlan benzilbromiddal (79b) elért szelektivitást mutatják az adott katalizátor esetén.)

Ennek a rendszernek több érdekessége is van: az egyik, hogy a megfelelő pszeudoenantiomer cinkona alkaloid használata esetén az ellentétes kiralitású aminosavhoz juthatunk⁶² illetve hogy csak monoalkilezés történik. Az utóbbi oka az, hogy a keletkező monoalkil vegyület (81) megmaradó α hidrogénje kevésbé savas, mint a kiindulási anyagé.⁵⁷

Bár a reakcióban használt fázistranszfer katalizátor alapanyagául szolgáló cinkona alkaloidok aránylag olcsók és kereskedelmi forgalomban kaphatók, igazi áttörés csak 1997-ben következett be. Ekkor számolt be Corey és Lygo kutatócsoportja egymástól függetlenül a cinkonin és a cinkonidin antraceniiletilezett ammóniumsójának (76a) szintéziséről és PTC-ként történő alkalmazásáról. Lygoék ennek a 76a katalizátornak a segítségével a 78 aminoészter alkilezését már 20°C-on 94 %-os enantiotisztasággal meg tudták valósítani, míg Corey-ék ennél alacsonyabb hőmérsékleten (-78°C)-on 99 %-os szelektivitást értek el (51. ábra).^{63,64}



50. ábra

51. ábra A Lygo-Corey katalizátor

Ezeknek az eredményeknek köszönhetően új lendületet vett az APTC kutatása, különösen miután Maruoka és munkatársai 1999-ben egy teljesen új, BINOL alapú, szintetikus, hatékony és szelektív katalizátorról számoltak be.⁶⁵

Itt jegyezném meg, hogy az irodalmi áttekintés során a kvaterner ammónium sókra, azok működésére és előállítására helyezem a hangsúlyt, ezért más, a kutatásomhoz szorosan nem kapcsolódó PTC katalizátorokról pl. koronaétekről nem fogok értekezni.

6.3.1 Az APTC katalizátorok típusai

Az APTC kutatása során a cinkona alkaloid származékok mellett számos különböző szerkezetű és geometriájú királis ammónium sókat állítottak elő és próbáltak ki, melyek két csoportba sorolhatók:⁶⁶

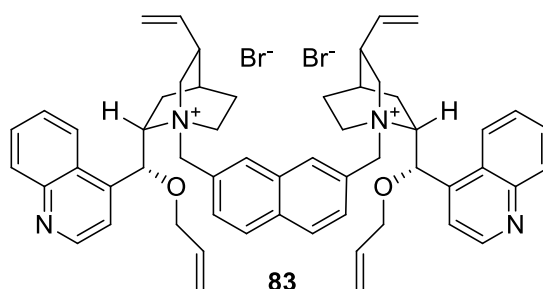
- Valamilyen természetes királis forrásból származó katalizátorok, mint a klasszikus cinkona alkaloid és különféle származékaira épülő vagy a borkósav alapú (TADDOL) katalizátorok.
- A szintetikusan kialakított katalizátorok (a legsikeresebb, a Marouka-féle katalizátorok is ezek közé tartoznak).

6.3.1.1 Természetes királis forrásból származó katalizátorok

Az első eredményes kísérletekből kiindulva a kutatók először a könnyen hozzáférhető cinkona alkaloidok (cinkonin, cinkonidin, kinin és kinidin) és dihidro változataik különféle

származékait használták különböző alkilezési reakciókban. A szerkezet-aktivitás/szelektivitás összefüggések szisztematikus tanulmányozása kimutatta, hogy alkilezésekben a Lygo – Corey katalizátorok közül az antraceniometil oldalláncot tartalmazó változat a leghatékonyabb **(Hiba! A hivatkozási forrás nem található.)**⁶⁷

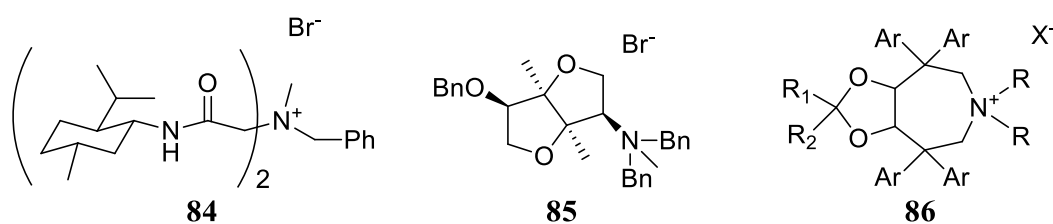
A kutatók jó eredményeket értek el, akkor is, ha az ilyen típusú katalizátorokat nem monomer, hanem dimer, trimer vagy polimer formájában alkalmazták. Egy ilyen dimer katalizátor szerkezetet (**83**) mutat az **52. ábrán**, amely 98% % enantiomerfelesleggel szolgáltatja a **81b** terméket.



52. ábra Dimer cincona alapú katalizátor

Azonban a cincona alkaloidok további szerkezet módosítási lehetőségei korlátozottak, ezáltal a finom hangolásuk is.

A kutatások során kézenfekvő volt más természetes forrásból származó vegyületekből is királis kvaterner ammóniumsókat előállítani. Ezek közül párat, a teljesség igénye nélkül az **53. ábra** tüntettem fel.



Glicin Schiff bázissal 72% ee Glicin Schiff bázissal 48% ee Glicin Schiff bázissal 98% ee

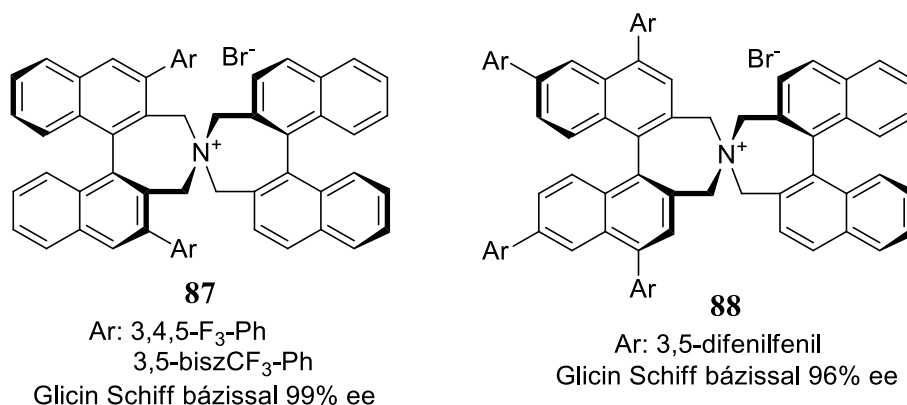
53. ábra Természetes forrásból származó királis PTC katalizátorok

Az első kettő esetben a mentol (**84**) és az izoszorbit (**85**) származékai közepes enantioszelektivitást mutattak, azonban a megfelelően módosított borkósav származékok (**86**) jó termeléssel és 98 % -os enantiotisztasággal szolgáltatták a megfelelő termékeket. Érdeemes megfigyelni, hogy a felrajzolt TADDOL származékban (**86**) egy 7 tagú azepin gyűrűben található az ammóniumsó.⁶⁸

6.3.1.2 A szintetikusan kialakított katalizátorok

Ezen katalizátorok esetében a kiralitást nem egy természetben előforduló anyag biztosítja, hanem egy szintetikusan könnyen hozzáférhető királis elem, mint például a BINOL, vagy különbözően szubsztituált bifenil származékok.

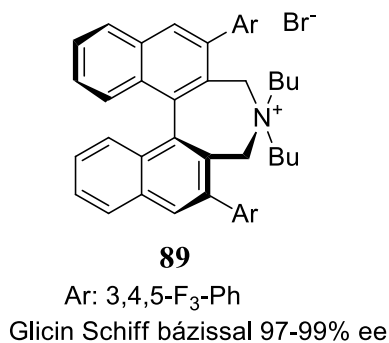
Ezen a területen Maruoka kutatócsoportja végzett úttörő munkát, akik BINOL alapú katalizátorokat először a két binaftilegységet tartalmazó **87** katalizátort állították elő. A teszt reakciók során két dolog derült ki. Az egyik az, hogy szükség van a merev hetesgyűrűs szerkezetre, amit ebben az esetben a második binaftil egység biztosít. A másik az, hogy a 3,3' helyzetben lévő szubsztituenseknek is kulcsfontosságú szerepe van. Ezek közül is kiemelkedik a 3,3'-bisztrifluormetil-fenil csoport, amely más katalizátorok esetén is jó eredményt szolgáltatott (**54. ábra**).⁶⁹



54. ábra Szintetikusan kialakított királis PTC katalizátorok

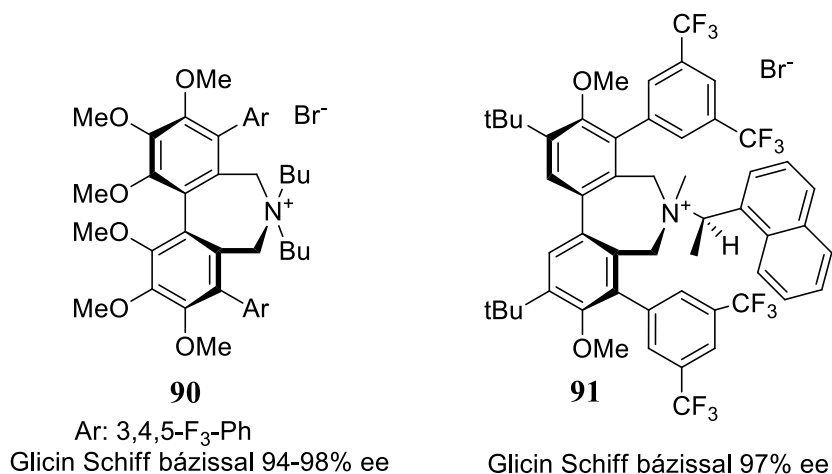
A katalizátor fejlesztés során kipróbálták a 4-es helyzetben szubsztituált származékokat (**88**) is, amelyek közül a 3,5-difenil-fenil származék adta a legjobb enantioszelektivitást.⁷⁰

A katalizátor szerkezetét racionalizálták és szisztematikus, kombinatorikus fejlesztést követően jutottak el az ún. egyszerűsített Maruoka katalizátorhoz (**89**), amely csak egy binaftil egységet, és a másik binaftil egység helyett két butil csoportot tartalmaz (**55. ábra**).



55. ábra Az ún. egyszerűsített Maruoka katalizátor

Ezen fejlesztés során Maruoka és munkatársai vizsgálták a 3,3' pozícióban lévő aril szubsztituensek hatását, ahol arra az eredményre jutottak, hogy a 3,4,5-trifluorofenil csoport adta a legjobb szelektivitást. Vizsgálták a nitrogénen lévő alkil lánc hosszát is és azt az eredményt kapták, hogy a butil csoporthoz képest rövidebb láncok alacsonyabb, míg a hosszabbak ugyanolyan szelektivitást mutatnak.^{71,72}



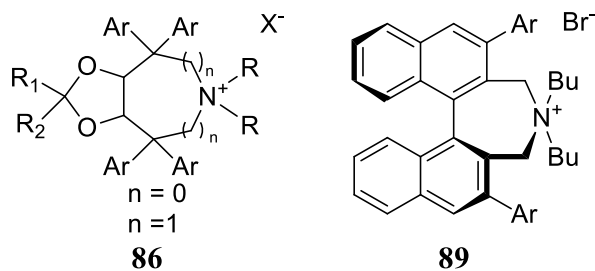
56. ábra Bifenil alapú királis PTC katalizátorok

A binaftilcsoport helyett kézenfekvő lehet a szintén C₂ kiralitással rendelkező bifenilegység alkalmazása. Ilyen bifenil egységet tartalmazó királis katalizátorok előállíthatók királis bifenil egységből kiindulva, vagy akirális bifenil egységből királis amin segítségével kialakítva az azepin gyűrűt (**56. ábra**). Előbbire példa a Maruokáék **90**,^{73,74} az utóbbira pedig Lygoék **91** katalizátora.^{75,76} Ezek a bifenil egységet tartalmazó C₂ szimmetriával rendelkező katalizátorok is magas szelektivitással szolgáltatták a megfelelő terméket az alkilezési reakcióban.

6.3.2 Királis fázistranszfer katalizátorok szerkezeti jellegzetességei

A szintetikusan előállított királis, kvaterner amóniumsó fázistranszfer katalizátorok szerkezetét tanulmányozva az alábbi megfigyelések tehetők (**57. ábra**):

- C₂ szimmetriával rendelkeznek és a C₂ szimmetriához elégséges egy bifenilegység.
- Egy azepin gyűrűt tartalmaznak.
- A 3,3' helyen lévő aril szubsztituensek lényegesen befolyásolják a szelektivitást.



57. ábra Királis PTC katalizátorok szerkezeti jellegzetességei

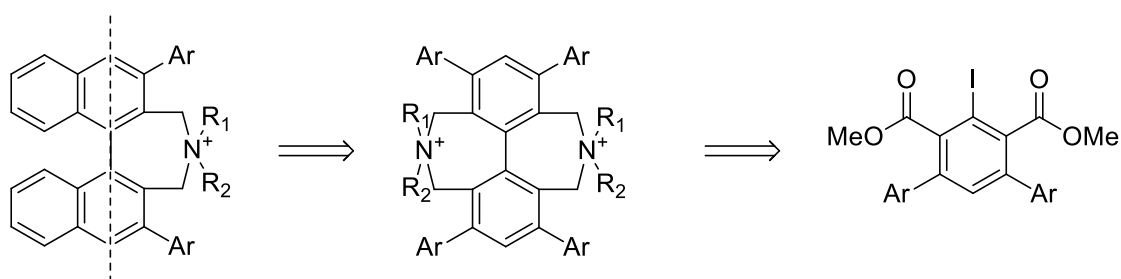
A 7 tagú azepingyűrű meghatározó szerepére mutatott rá Mario Waser és munkatársainak kutatása, akik TADDOL alapú katalizátor esetén vizsgálták a szerkezet-szelektivitás összefüggést. Ha a TADDOL származék (86) szerkezetében 5 tagú (pirrolidin, n=0) gyűrűt alakítottak ki, akkor a katalizátor nem volt hatásos, míg 7 tagú (azepin, n=1) gyűrű esetén jó szelektivitást értek el.⁶⁸

(Waserék azt tapasztalták, hogy csak intramolekulárisan tudtak kvaterner ammóniumsókat előállítani, és ezzel spiro vegyületeket kaptak, mert a kívülről érkező elektrofillal történő reakciót az aril csoport megakadályozza. Ehhez hasonló megfigyelést tettek Lygoék a 90 katalizátor előállításnak utolsó, metilezési lépésében.)^{68, 76}

7 Célkitűzés

Az aszimmetrikus PTC számos előnye és széleskörű alkalmazása ellenére még kevés esetben alkalmazták ipari eljárásokban.⁷⁷ Ennek egyik oka, hogy a hatékony katalizátorok elérhetősége korlátozott, és így az árak is magas. Ráadásul hiába lehet levinni a katalizátor töltetet 1%-ra vagy az alá, a katalizátorok molekula tömege továbbra is magas (pl. az 3,4,5-trifluorfeniles egyszerűsített Maruoka katalizátor esetén 669 g/mol/reakciócentrum)

Ezért célul tűztük ki az aszimmetrikus PTC reakciókban sikeresen alkalmazott C₂-es szimmetriájú Maruoka katalizátorból kiindulva egy olyan új, bifenil alapú királis PTC katalizátor előállítását, mely kétszeresen tartalmazza a mintául választott katalizátor aktív oldalát (58. ábra).



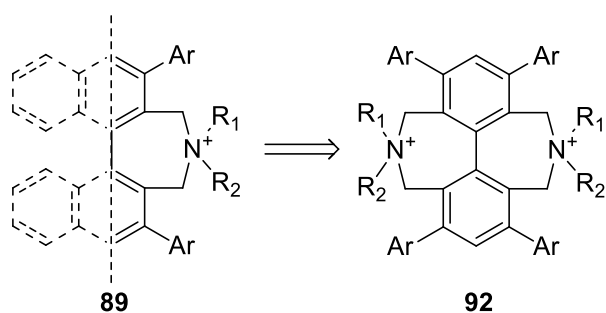
58. ábra Új, bifenil alapú királis PTC katalizátor tervezése és az előállításához szükséges kulcsintermedier

A tervezett katalizátor szintéziséhez szükséges a megfelelő aromás csoportokat tartalmazó pentaszubsztituált jódbenzolok előállítása. Ezeknek a poliszubsztituált halogénszármazékoknak a kialakítása önmagában is egy jelentős szintetikus kihívás, ezért célunk volt ezen építőelemek egyszerű, gyors és méretnövelhető szintézise is.

8 Eredmények

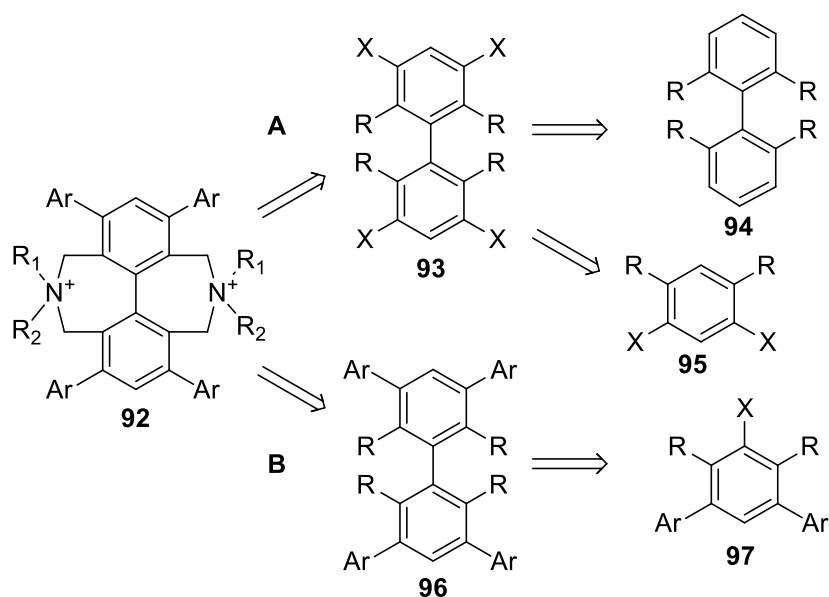
A már korábban kifejlesztett és sikeresen alkalmazott szintetikusan előállított bifenil egységet tartalmazó királis PTC katalizátorokból kiindulva, olyan új királis PTC katalizátorok előállítását terveztük, amelyek reakciócentrumra vetítve alacsonyabb moláris tömeggel rendelkeznek, és előállításuk méretnövelhető.

Kiindulási pontként a rendkívül hatékony Maruoka katalizátor (**89**) szerkezetét kívántuk egyszerűsíteni úgy, hogy a katalitikus centrumot képzeletben megdupláztuk, mely egy C_2 szimmetriával rendelkező királis diammoniumsót eredményez. A nagyfokú szimmetria miatt egyszerűsödik a szerkezet, miközben a meglévőknél kisebb molekulatömeg/aktív centrum hányadossal rendelkező katalizátort (**92**) is kapunk (**59. ábra**)



59. ábra A Maruoka katalizátor(**89**) aktív oldalának „megduplázása”

A tervezett katalizátor (**92**) előállítását több féle úton lehet megközelíteni, ezt mutatja be az **59. ábra**. Az egyik úton az aril csoportokat a szintézis vége felé építjük be, könnyű modulálhatóságot biztosítva (**A** út), míg a másik út esetén a megfelelő szubsztituensek már eleve a megfelelő pozícióban foglalnak helyet (**B** út).



60. ábra A tervezett APTC katalizátor retroszintézise

Az **A** út az irodalmi példák alapján előnyös, azonban a szintézise egy négyszeresen halogénezett bifenilén (**93**) keresztül történne (60. ábra). Ez több nehézséget is felvet:

- Négyszeres Suzuki kapcsolást kell megvalósítani egy molekulán.
- Kérdéses, hogy előállítható-e **93** négyszeres halogénezéssel **94**-ből, mert az első halogén beépülése után reaktivitási és szelektivitási problémák léphetnek fel illetve az R csoportnak elektron küldő csoportnak kell lenni.
- Ha a **98** négyszeresen szubsztituált vegyületből indulunk ki, akkor a molekula önmagával történő kapcsolása lehet akadály, illetve az is hogy mennyire hozzáférhető a kiindulási, polisubsztituált benzolszármazék (**95**).

A **B** út esetén (60. ábra) a bifenil már tartalmazza a szükséges szubsztituenseket, ezért csak az oldalláncot kell átalakítani. Ebben az esetben célszerű a **96** vegyületben az R csoportot észternek választani, mert ebből az irodalmi példák alapján viszonylag egyszerű a diazepin gyűrűt kialakítani.⁷⁸ A **97** pentasubsztituált benzolszármazék ennek a szintézis útnak a kulcs intermediere, amelyből a kívánt **92** bifenil előállítható, de itt is nehézséget okozhat **97** vegyület előállíthatósága/hozzáférhetősége.

Mindkét út esetén a kiralitás az azepingyűrű zárásakor alakul ki, és az így kapott vegyület enantio- vagy esetleg diasztereomereit szét kell választani. Ez lehetőséget adhat a katalizátor mindkét enantiomerének vagy pszeudoenantimerének a kinyerésére, így lehetővé válna az aszimmetrikus reakciókban a termék mindkét optikailag aktív izomerének az előállítása.

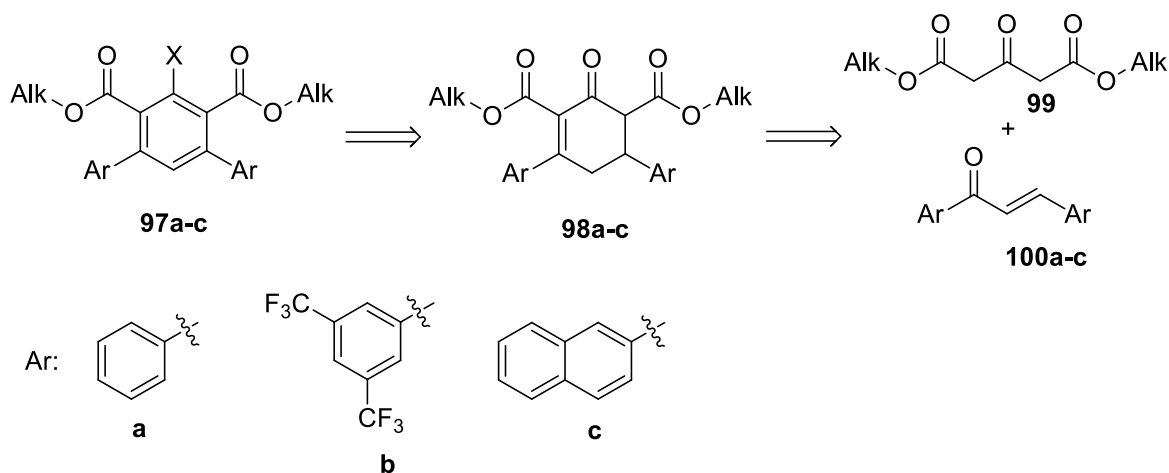
Az előző megfontolások alapján mi a **B** utat választottuk, mert a kulcs intermedier (**97**) előállítása után egyszerűbb a szintézis, így a szintetikus kihívás a pentaszubsztituált benzolszármazékok előállítása lett.

8.1 A C₂ szimmetriával rendelkező PTC katalizátor szintézise

A szintézis során az elsődleges célunk a megvalósíthatóság vizsgálata volt, ehhez háromféle aril szubsztituenssel terveztük előállítani a kulcsintermediert: az egyik az egyszerű fenil csoport, mint a legegyszerűbb, könnyen hozzáférhető modell vegyület; a másik kettő a 3,3'-bisztrifluormetilfenil- és a naftil csoport, mint sok esetben eredményes árnyékolást biztosító vegyület.⁶⁹ Az egyes reakciólépések kivitelezése és az anyagok kinyerése során a méretnövelhetőséget megcélózva törekedtünk a kromatográfia elkerülésére, és a termékeket megpróbáltuk átkristályosítással tisztítani. A módszer fejlesztést minden esetben a fenil csoportot tartalmazó származékkal végeztük el, és a többi származékot már csak a fenil csoport esetén jónak bizonyult reakció körülmények között reagáltattuk.

8.1.1 A kulcs intermedier szintézise

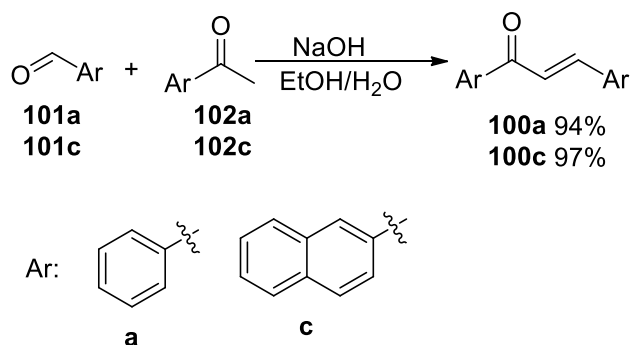
A tervezett szintézis kulcs intermedierének retroszintézisét a következő, **61. ábra** mutatja be.



61. ábra A kulcs intermedier retroszintézise

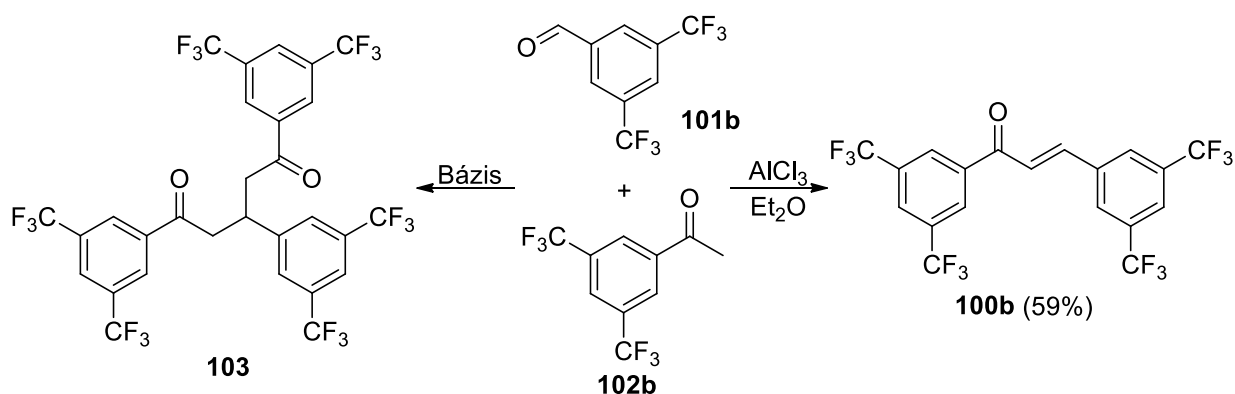
A szintézis visszavezethető egy kalkon (**100a-c**) és egy acetondikarbonsav diészterének (**99**) Michael-addíciót követő kondenzációjára, azaz egy Robinson-annulációra. Az acetondikarbonsav dimetilésztere (**99**) és a kalkonok (**100a-c**) nem drága, jól hozzáférhető kiindulási anyagok, ezáltal egy méretnövelhető szintézis jó kiindulás pontjául szolgálhatnak.

Az első lépés a megfelelő kalkonok (**100a-c**) előállítása volt. A feniles (**100a**) és a naftilos (**100c**) változat esetén az ismert irodalmi receptet követtük (NaOH segítségével történő Claisen-Schmidt kondenzáció), ezért ezen előállításokat nem ismertetem részletesen: a reakció körülmények és a termelés adatok az **62. ábra** láthatók. Mindkét esetben jó termeléssel sikerült izolálnunk a szükséges kalkonokat.



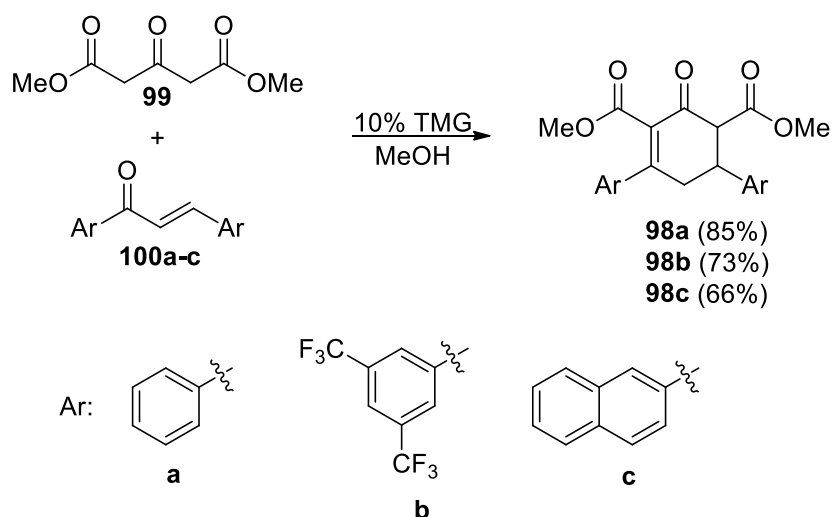
62. ábra Kalkonok előállítása

A **100b** származék esetén ez az eljárás nem a várt terméket adta, sőt semmilyen más, bázis katalizált megoldás sem. Ennek azaz oka, hogy az acetofenon kétszeres addíciója ment végbe, mert a képződő erősen elektron szívott kalkon (**100b**) jobb elektrofil, mint **106b** benzaldehid származék. Azonban **103** melléktermék keletkezését Lewis-savval végzett kondenzációs reakcióban el lehet kerülni (**63. ábra**). Alumínium kloridot alkalmazva Lewis-savként a reakcióelegyből **100b** kalkont izoláltuk közepes termeléssel.



63. ábra A 3,5-bisztrifluorometil csoportokat tartalmazó kalkon szintézise

A következő lépés a megfelelő kalkon (**100a-c**) és az acetondikarbonsav dimetilészterének Robinson annulációja volt, melyet MeOH-ban katalitikus mennyiségű tetrametilguanidinnel (TMG) valósítottunk meg (**64. ábra**).

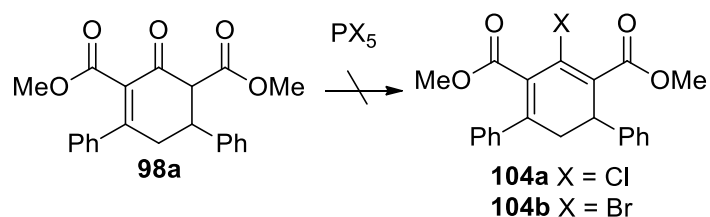


64. ábra Robinson annulációban kapott ciklohexénon származékok

A termékeket (**98a-c**) mind a három esetben szűrést követően jó termeléssel fehér, szilárd anyagként kaptuk meg, amelyek további tisztítást nem igényeltek.

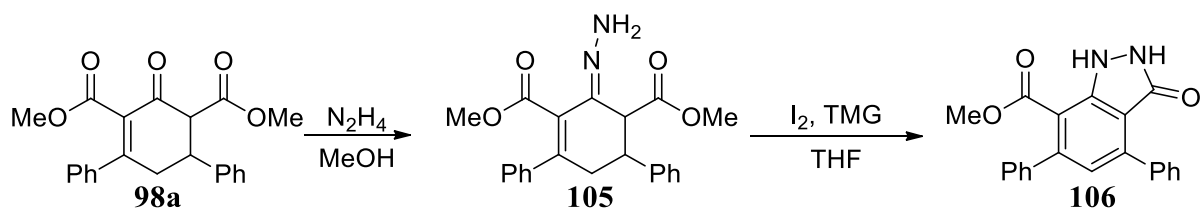
A **98a** ciklohexénont először vinil halogeniddé terveztük átalakítani (**104**), amit oxidációval aromatizáltunk volna a kívánt kulcs intermediterré. Ezt és a többi szükséges próba reakciót is csak fenil csoportot tartalmazó ciklohexénonnal végeztük el.

Először direkt halogén bevitellel próbálkoztunk. Halogénező szerként PCl_5 , illetve PBr_5 -t alkalmaztunk, így a hidroxil-csoport cseréjével kaptunk volna meg a megfelelő vinil-kloridot vagy bromidot (**65. ábra**), majd azt oxidáltuk volna, azonban már a hidroxil csoport cseréje is sikertelen volt.



65. ábra A ciklohexénon származék átalakítása vinil halogeniddé

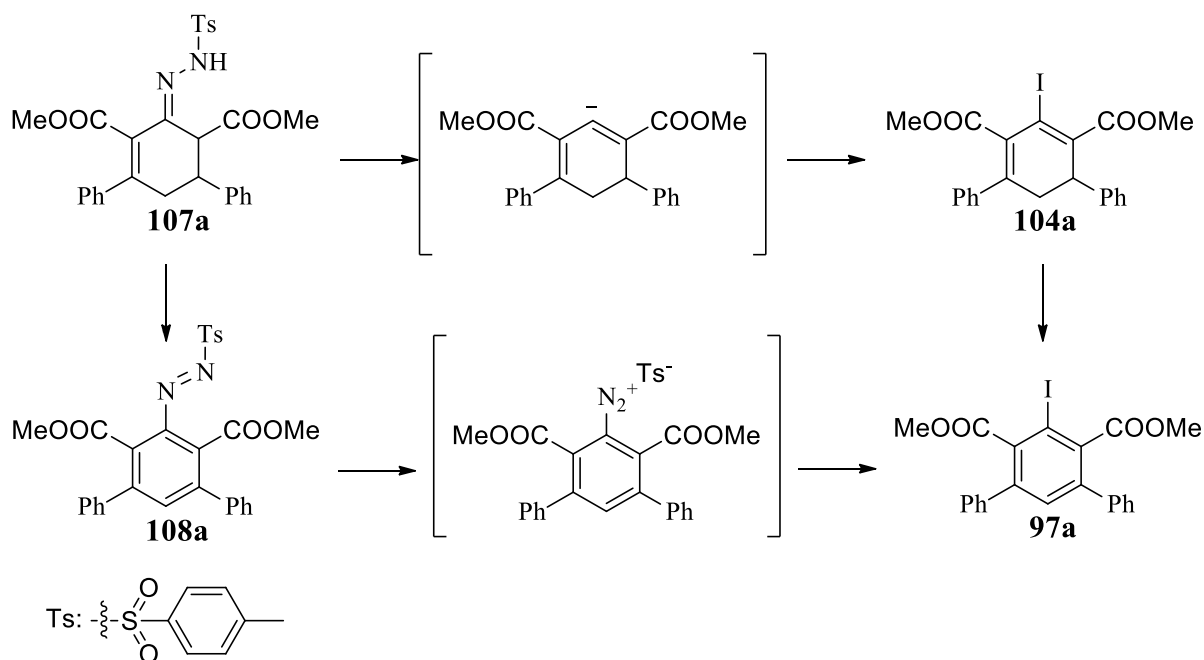
Az oxo csoportból történő vinil-halogenid kialakítása más módon is lehetséges. A Barton-féle vinil-jodid⁷⁹ előállítás egy hidrazonon (**105**) keresztül játszódik le, amit az irodalmi példák alapján végeztünk el, de a bomlékonysága miatt NMR felvétel nem készült róla, csak MS. A reakciót TMG bázis és elemi jód jelenlétében THF-ben végezve⁸⁰ a várt termék helyett egy 3-indazolinon (**106**) származékot kaptunk, ezért ezt az utat elvetettük (**66. ábra**).



66. ábra A ciklohexénon átalakítási kísérlete hidrazonon keresztül

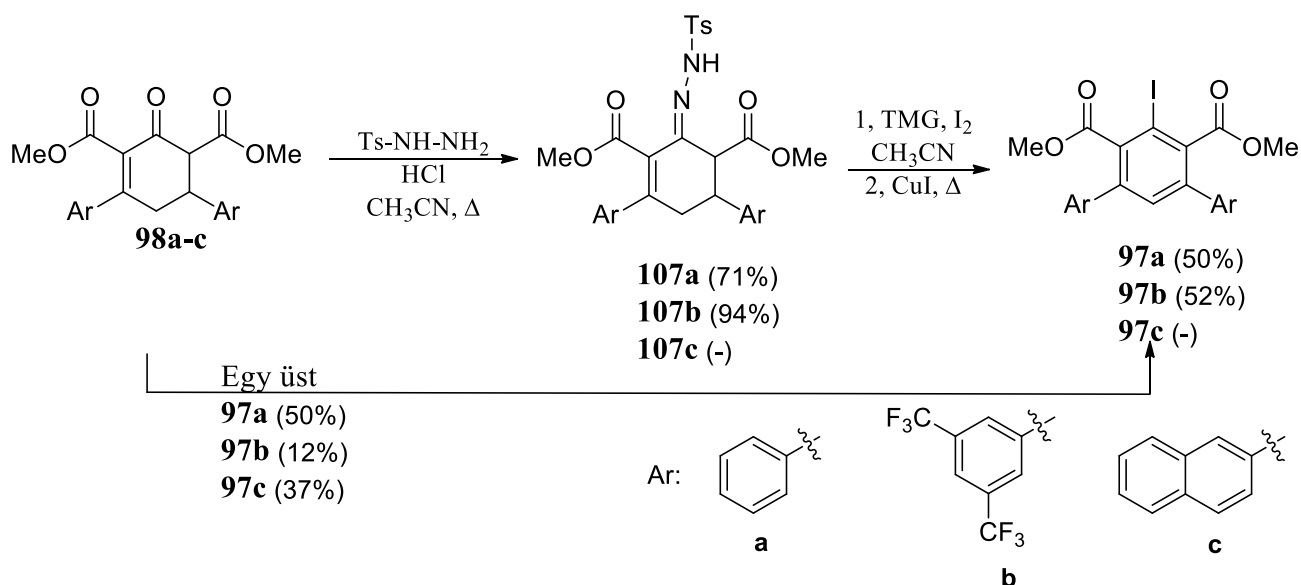
Egy másik lehetőség Saphiro⁸¹ reakció alkalmazása, amelyben egy tozilhidrazinból erős bázis hatására kialakuló karbanion, elemi jódval reagáltatva adná a kívánt vinil-jodidot (**104**).

További lehetőségként felmerült, hogy magát a tozilhidrazont oxidáljuk, és az így kapott fenil *p*-tolilazosulfont (**108a**) alakítjuk át *in situ* kialakított diazóniumsón keresztül benziljodiddá (**97**) (67. ábra).⁸²



67. ábra A tozilhidrazon (**107a**) oxidáción keresztül történő átalakítása

Az átalakításhoz szükséges tozilhidrazont (**107**) általában alkoholban forralva szokták előállítani, azonban a mi esetünkben acetonitrilben, 0,5 ekv cc HCl jelenlétében jó termeléssel kaptuk a különböző tozilhidrazonokat (**107a-b**), melyeket TMG bázissal és jódval tovább alakítottunk (68. ábra).

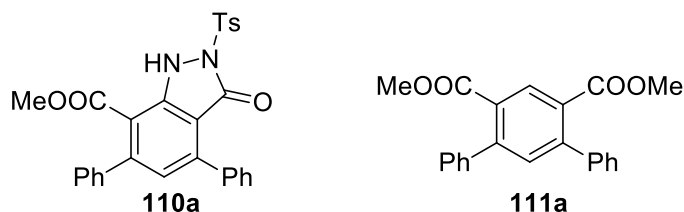


68. ábra A ciklohexénon átalakítása tozil- hidrazonon keresztül

Ezen körülmények között nem a vinil jodidot (**104**) kaptuk, hanem egyből a kívánt tetraszubsztituált jódbenzolokhoz (**97**) jutottunk el. A reakció követése során detektáltuk a **108**-nak megfelelő tömeget, ezért valószínűleg először az aromatizáció történik meg, majd a diazóniumsón keresztül épül be a jód. A legjobb oldószernek az acetonitril bizonyult és CuI hozzáadása elősegítette a várt termék (**97a-c**) képződését, melyet közepes termeléssel izoláltunk szűréssel a nyers termék metanolos forralását követően.

Az acetonitril használta lehetővé tette, hogy az eljárást a megfelelő ciklohexénonból (**98a-c**) kiindulva egy üstben végezzük el. A trifluorometiles származék (**97b**) esetén csak így tudtuk a terméket izolálni 37 %-os termeléssel, de a fenil oldal csoport (**97a**) esetén is jobb eredményt adott, mint a két lépés. Ezzel szemben a naftilos arilcsoport (**97c**) esetében a legjobb eredményt akkor kaptuk, ha a nyers tozilhidrazon (**107c**) izoláltuk, majd tisztítás nélküli továbbalakítottuk (**68. ábra**).

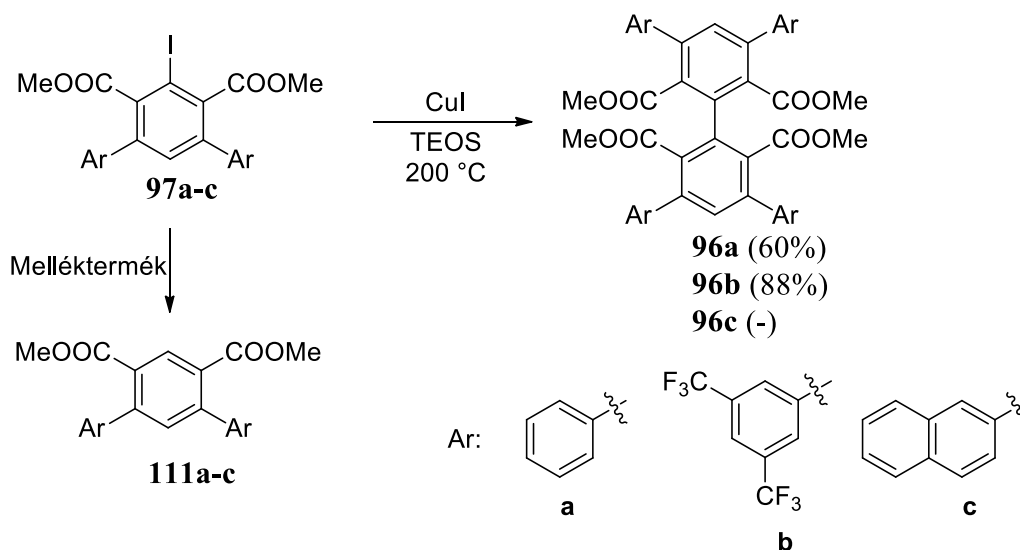
A reakció optimalálás során két fő melléktermék képződését tapasztaltuk. Az egyik a bázis hatására, intramolekuláris gyűrűzárásban képződő tozilezett 3-indazolinon (**110**), a másik pedig egy difenil izoftálsav (**111**), ami a reakció köztitermékének bomlásának lehet az eredménye (**69. ábra**).



69. ábra A jód vegyület előállítása során képződő vegyületek

8.1.2 A bifenilegység kialakítása

A jódot tartalmazó kulcs intermedierrel (**97a-c**) a kezünkben a katalizátor vázául szolgáló bifenil egységet (**96a-c**) Ullmann-kapcsolásban terveztük megvalósítani (**70. ábra**).



70. ábra Ullmann-kapcsolás

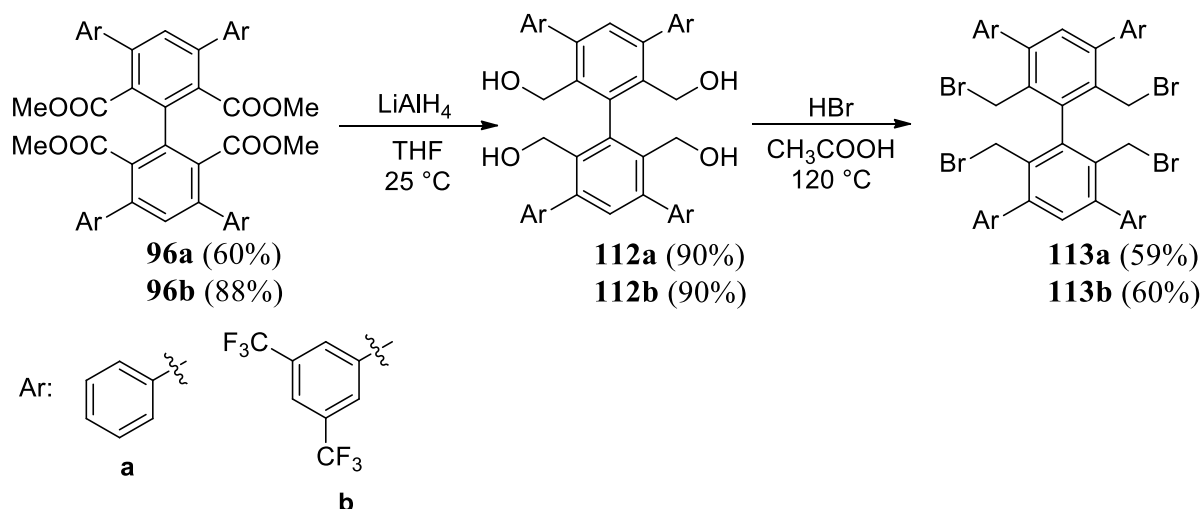
Először DMF-ben aktív rézzel próbáltuk meg a kapcsolást, ami teljes konverzió után a várt termék (**96**), illetve **111** dejódózott vegyület kb 2:1 mól arányú termékét szolgáltatta, ami kb 20%-os mellékreakciót jelent a kiindulási anyagra nézve. A feldolgozást követően a két anyag metanolból történő átkristályosítással szétválasztható volt, így a várt terméket 40 %-os termeléssel tudtuk izolálni.

Az irodalom alapján a tetraetil-ortoszilikát (TEOS) jobb oldószer a DMF-nél az Ullmann-kapcsolás és a feldolgozás szempontjából.⁸³ A TEOS használata valóban jobb választásnak bizonyult, mert több anyagot tudtunk kinyerni a reakcióelegyből egyszerűbb módon. A várt termék (**96a-b**) a feldolgozást követően kivált az oldószerből, míg a melléktermék (**111a-b**) benne maradt. Ezáltal egy szűrést követő metanolos mosással közepes (**96a** 60 %), illetve jó hozammal (**96b** 88 %) kaptuk meg a termékeket, amelyek további tisztítást nem igényeltek.

Ez a rendszer jól működött mind a fenil (**97a**), mind a 3,5-bisztrifluorometil-fenil szubsztituenst (**97b**) tartalmazó vegyület esetén. Azonban naftil csoportot tartalmazó származék (**97c**) Ullmann-reakciója a dejódózott terméket (**111c**) szolgáltatva főtermékként, valószínűleg azért, mert a kiindulási anyag rosszul oldódott az oldószerben. Ezért ennek a származéknak (**97c**) szintézisét ezen a ponton leállítottuk.

A fentiekben előállított bifenil tetraésztereket (**96a-b**) LiAlH_4 -dal a megfelelő tetraalkohollá (**112a-b**) redukáltuk THF-ben, majd a nyersterméket ecetsavban hidrogén-bromiddal forraltuk

120°C-on (71. ábra). A tetrabromvegyületeket (**113a-b**) etil-acetátos átkristályosítás után közepes termeléssel kaptuk meg.



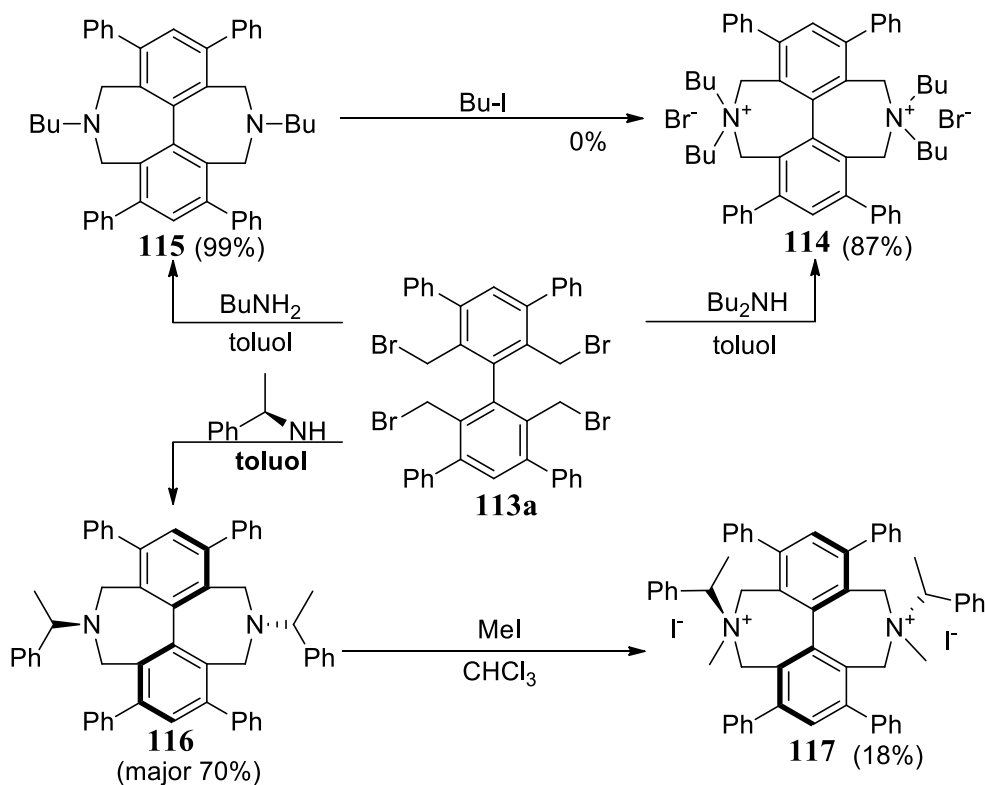
71. ábra A bifenil (**40a-b**) továbbalakítása tetrabromvegyületté (**43a-b**)

A reakció sor második felében mindkét szubsztituens (a fenil és a 3,5-bisztrifluorometil-fenil) esetében elkerülhető volt a kromatográfia, éppen ezért az eljárás alkalmas lehet méretnövelésre, amit az is alátámaszt, hogy a **113a-b** tetrabromvegyületet mindkét esetben 1,5 - 5g-os tételben, tisztán sikerült előállítanunk.

8.1.3 Az azepingyűrű zárása és rezolválási próbák

Az azepingyűrű zárását csak fenil szubsztituens esetén végeztük el, hogy ezzel modellezzük a rezolválást.

A 7 tagú gyűrűt először dibutilaminnal zártuk gyűrűbe, így egyből a kívánt katalizátorhoz (**114**) jutottunk jó termeléssel (87%) (72. ábra).



72. ábra Kísérletek enantiotiszta katalizátor előállítására

A kvaterner ammóniumsó (**114**) rezolválásakor az első probléma az enantio tisztaság mérése volt, mert az apoláris oldószerek hatására a só kicsapódott, így HPLC technika segítségével nem volt mérhető. Ezért a katalizátor enantiotisztaságát megpróbáltuk kapilláris elektroforézissel, ciklodextrin állófázison meghatározni. Ez kivitelezhetőnek bizonyult, bár itt is komoly oldhatósági problémák merültek fel az eluensben lévő nagy mennyiségű víz miatt. Sajnos a rezolválási kísérletek sikertelenek voltak, mert a rezolválásakor használt alkohol-víz rendszerekben (más szerves oldószerekben rosszul oldódott a katalizátorjelölt) nem tudtunk sem benzoil borkósav származékokkal, sem kámforszulfonsav származékokkal diasztereomer só párt képezni.

Kerülő útként kipróbáltuk, hogy először n-butilaminnal zárjuk az azepingyűrűt (**115**), majd azt butilezve kívántunk eljutni a célvegyülethez. Azonban itt a második butil-jodiddal végzett alkilezési lépés bizonyult sikertelennek (ugyanúgy, mint Lygoék és Waserék esetén).^{63,68}

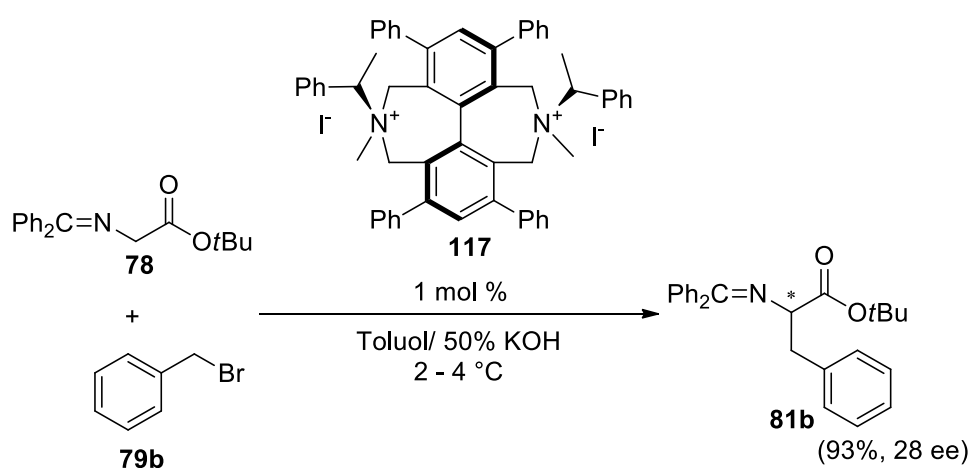
Ráadásul ennél az útnál is azt tapasztaltuk, hogy a királis savak mellett is inkább szabad aminként (**115**) válik ki, nem képez sópárt (**72. ábra**).

A másik lehetőség a királis aminnal történő gyűrűzárás. Maga az azepingyűrű kialakítása királis fenetilaminnal (**116**) sikeres volt. A kapott diasztereomer elegy szétkristályosítható volt metanol – etil-acetát elegyből, így a major diasztereomert a kiindulási anyagra nézve 70%-os termeléssel sikerült tisztán izolálni. Azonban a következő, alkilezési lépés itt is nehézkes volt, mert csak erőteljes körülmények között, kloroformban forralva tudtuk alkilezni **116** vegyületet metil-jodiddal. Az alkilezés után (nyersen 92% termeléssel) kinyert két diasztereomert (**117**) szétkristályosítottuk, de csak az egyiket kaptuk meg tisztán, 18%-os termeléssel (**72. ábra**). Az abszolút konfigurációját a molekulának nem határoztuk meg, az ábrán az egyik lehetséges izomert ábrázoltam (**117**), mivel diasztereomer párokat választottam szét a metilezést követően, ezért az analitika szerint az egységes anyag enantiotiszta is egyben.

8.1.4 Próba reakciók

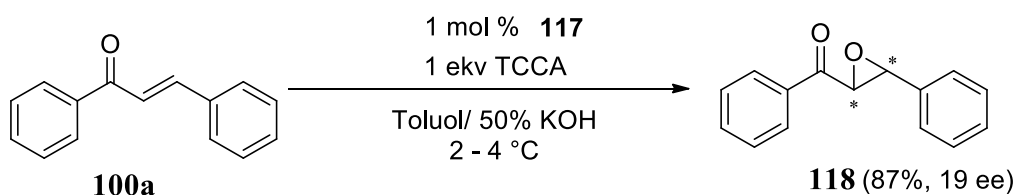
A katalizátorok tesztelésére két modell reakciót terveztünk használni irodalmi példák alapján. Az egyik a benzofenonnal védett *tert*-butil-glicin alkilezése benzilbromiddal,^{67,69} a másik a kalkon epoxidálása. A reakciókat kipróbáltuk mind racém, mind az enantiotiszta **117** katalizátorral.

Az alkilezésben a várt terméket (**81b**) 90% fölötti termeléssel kaptuk a racém **114** katalizátorral, míg a **117** katalizátorral 93% termelés mellett 28 % enantiotiztaságot értünk el (**73. ábra**).



73. ábra A *tert*-butil-glicin észter alkilezése a kifejlesztett katalizátorral

Ugyanezen katalizátorokat a kalkon epoxidációjában (egy másik bevett teszt reakció)⁵⁷ is kipróbáltuk (74. ábra).



74. ábra A kalkon epoxidálása

Az alkilezéshez hasonlóan a várt terméket (**118**) 80-90 % közötti termeléssel kaptuk a racém **114** katalizátorral, míg a **117**-tel 19 % enantiotisztsággal 87 %-os termelés mellett.

8.2 Egykristály szerkezetek

A rezolválási kísérletekkel párhuzamosan megvizsgáltuk egykristály röntgennel a monobutilamin (**121**) és a dibutil ammóniumsó (**114**) szerkezetét. Ezek a mérések több érdekes eredményt hoztak. Egy részt megerősítették, hogy a **114** dibutiles katalizátor szerkezete megegyezik a Maruoka-féle katalizátor szerkezetével. Másrészt röntgen vizsgálatok során kiderült, hogy a katalizátor érdekes tulajdonságokkal bír, nagyfokú rendezettséget mutató porózus rendszereket alkot szilárd állapotban, melyeket **114a** és **114b** - vel jelöltem. Az egyes szerkezetek kristálytani adatait a 3. *Táblázat* tartalmazza.

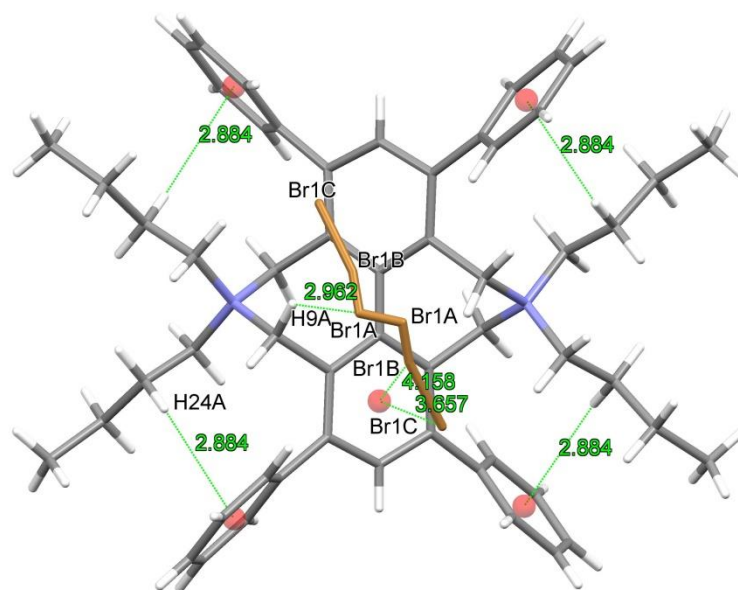
		114a (THF-ből)	114b (THF-ből)	121
1	Tércsoport	<i>F d d d</i>	<i>P n n a</i>	<i>P 2₁/n</i>
2	a [Å]	22.071(3)	24.343(3)	15.0148(17)
3	b [Å]	25.991(3)	15.987(4)	9.6841(11)
4	c [Å]	28.554(4)	17.571(5)	25.874(3)
5	α [°]	90	90	90
6	β [°]	90	90	100.421(3)
7	γ [°]	90	90	90
8	V elemi cella [Å ³]	16380(4)	6838(3)	3700.1(7)
9	V üreg [Å ³] [%]	6864 42%	2666 39%	80 2%
10	Pórus ^a [cm ³ g ⁻¹]	0.556	0.433	0.018
11	KPI [%]	41.2	46.2	66.4
12	Z' 2	1/4	1/2	1

^a $V_{\text{üreg}} / (\rho_{\text{calc}} \times V_{\text{elemi cella}})$

3. *Táblázat* A háromféle egykristály tulajdonságai

Az egykristály röntgen mérések alapján a butil csoportok és a fenil csoportok közti intramolekuláris kölcsönhatások, a belső C - H_{βex}...π kötések, kifeszítik a vázszerkezetet,

ezáltal biztosítják a molekula merev szerkezetét (75. ábra). Az ábrán látható még a bromid anionok (az elhelyezkedésük átlagát jelöli a sárga csík) és a fenil csoportok között kialakuló Coulomb kölcsönhatás, mely az egyik legmeghatározóbb intermolekuláris kölcsönhatás.



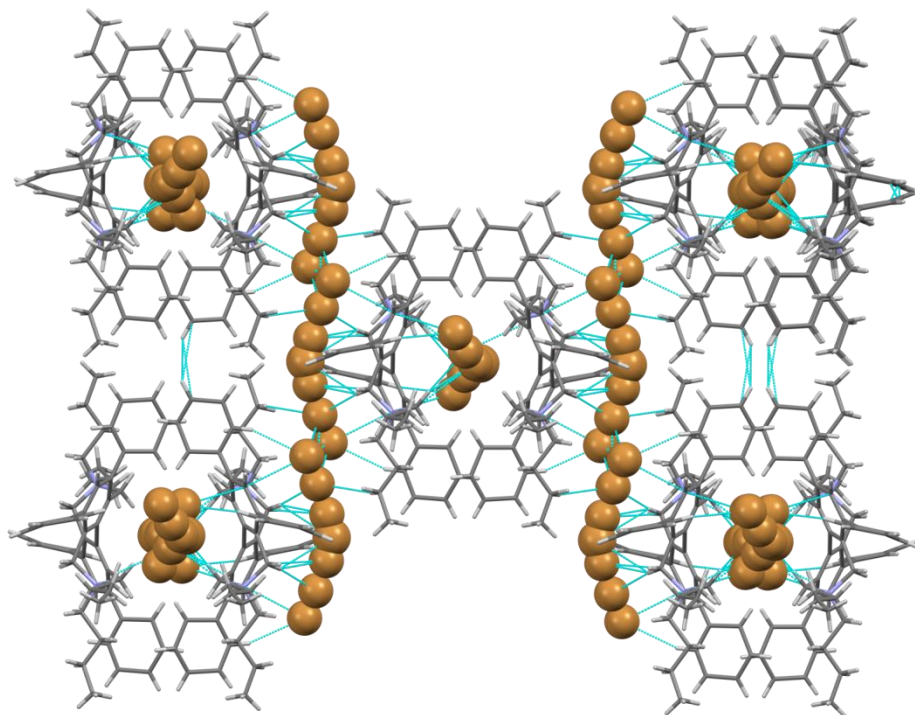
75. ábra A 124-es molekula kristályszerkezetének vonalas ábrája

A merev vázszerkezetek feltétele a butil és a fenil csoportok megfelelő (4:4) aránya, a monobutil származék (**121**) esetén nincs meg (butil:fenil = 2:4) ez a merev szerkezet, a molekula jóval flexibilisebb, a fenil csoportok szabadon foroghatnak. Ezért a **121** kristályosodása során a molekulák jóval szorosabb illeszkedést mutatnak, az üreg méret csak pár százalékos (3. Táblázat 9. sor).

A **114**-es származék kristályosodása során THF-ből két féle polimorf kristályszerkezet is kivált. Az egyik, a **114a** *Fddd* (ez szivacszerű szerkezetet alkot) tércsoportú, mely THF-ben történő átkristályosodással jött létre. A másik, a **114b** *Pnna* tércsoporttal rendelkezik, mely THF oldószer elpárolgása révén alakult ki. A közös bennük, hogy a molekula merev szerkezetének köszönhetően a kristályok nagy üregeket, az elemi cellához mérten 42 %-nyit illetve 39 %-nyit tartalmaznak (3. Táblázat 9. sor). Mindkét esetben nagytérfogatú csatornák alakulnak ki. Ez kristályszerkezet a nagyfokú önszerveződésének köszönhető, melyért a $C_{ain}-H...Br^-$ hidrogénkötések és a belső, elektronszegény fenil gyűrűkkel létrejövő $Br^-...π$ kölcsönhatások a felelősek,^{84,85} azaz különféle Coulomb-kölcsönhatások.

A két tércsoport közül az *Fddd* rendkívül érdekes, mert ebben két féle csatorna alakul ki: egy apoláros, melyben az oldószer molekulák helyezkednek el, és egy poláros, melyben a bromid

ionok rendezetlenül helyezkednek el (**76. ábra**). Az ábrán halványkék szín jelöli a másodlagos kölcsönhatásokat, sárga szín pedig a bromid ionok által elfoglalt csatornákat.



76. ábra A szivacszerű Fddd polimorf (114a)

A kialakult rendezett, csatornákat tartalmazó kristályszerkezet a további kutatások szempontjából érdekes lehetőségeket vet fel, például a bromid ionokat ki lehet-e cserélni más ionokra vagy az apoláros csatornát lehet-e méretkizárásos szűrésre használni.

A katalizátorból (**114**) növesztett kristályok előbb említett tulajdonságai hasonlóságot mutatnak a MOF-okkal („metal organic framework”),^{86,87,88,89} COF-okkal („covalent organic framework”)^{90,91} és az úgynevezett HOF-okkal („hydrogen bonded framework”),^{92,93,94} amely szerkezeti anyagok a fajlagosan nagy üregmérete és a különféle anyagok szelektív megkötése révén számos érdekes tulajdonsággal rendelkeznek. Így potenciálisan alkalmazhatók olyan, új anyagok előállításában, melyek használhatók hidrogén vagy szén-dioxid tárolására, vagy különféle szenzorok anyagaiként. Éppen ezért érdekes az általunk előállított kvaterner ammóniumsó, mely ezen anyagok egy olyan új alcsoportját alkothatja, ahol a megfelelő kristályszerkezet kialakításában az ionos kölcsönhatásoknak kiemelten fontos szerep jut.

Összességében elmondhatjuk, hogy sikerült megvalósítani különféle bifenil alapú katalizátorok szintézisét. Azonban a rezolválási nehézségek miatt a legígéretesebbet, a butil oldalláncokat tartalmazó **114** katalizátort nem tudtuk aszimmetrikus reakcióban kipróbálni. Ehhez az enantiomerek elválasztása további fejlesztést igényel.

A kutatásaink nem várt hozadéka volt, hogy az előállított katalizátorjelölt (**114**) más területen, szerkezeti anyagként ígéretes tulajdonságokkal rendelkezik, ezért további kutatások kiindulási pontja lehet.

9 Összefoglalás

Doktori munkám során egyrészt kidolgoztunk egy olyan divergens stratégiát, mellyel megvalósítottuk az izokinolin szelektív szubsztitúcióját a karbocikluson. Ehhez a regiokimerítéses funkcionálizálás elvét alkalmaztuk, melyben egymást követő, aromás elektrofil szubsztitúciós lépésekben klór atomokkal „védtük” a heterociklus legaktívabb pozícióját, majd bróm atom bevitelével aktiváltuk a soron következőt.

Ennek az eljárásnak a segítségével méretnövelhető módon állítottunk elő különféle, a karbocikluson halogénezett izokinolin származékokat, amelyek alkalmasak további funkcionálizálásra.

Az előállított halogénezett aromás vegyületek továbbalakíthatóságát Suzuki-kapcsolást követő katalitikus redukcióval bizonyítottuk, és így más módon csak nehezen hozzáférhető molekulákat állítottunk elő.

A halogénezett izokinolin származékokat természetes anyagok szintézisében is alkalmaztuk és így az irodalmi példáknál rövidebb úton valósítottuk meg az oxoaporfinváz előállítását és az ellipticin totálszintézisét.

Másrészt méretnövelhető módon állítottunk elő olyan új, axiális kiralitással rendelkező bifenil alapú PTC katalizátor variációkat, melyek kétszeresen tartalmazzák a sokféle reakcióban sikeresen alkalmazott Maruoka katalizátor aktív centrumát.

Ehhez megvalósítottuk 2,3,4,5-tetraszubsztituált jódbenzol származékok *de novo* [3 +3] annulációval történő szintézisét megfelelő tozilhidrazon származékok átalakításával új, az irodalomban nem ismert módon. Az egész szintézis könnyen hozzáférhető alapanyagokra épül, mivel a tozilhidrazonokat acetondikarbonsav dimetilészterből és kalkonokból Robinson-annulációval nyerhető ciklohexénonokból állítottuk elő.

A bifenilvázat az előállított jódbenzol származékok Ullmann-kapcsolásával alakítottuk ki, majd az oldallánc megfelelő átalakítása után, különböző aminokkal történő gyűrűzárás eredményeként kaptuk meg a kívánt fázistranszfer katalizátorokat.

Az előállított fázistranszfer katalizátorokat kipróbáltuk védett glicin észter alkilezésében és kalkon epoxidálásában, mindkét esetben a várt katalitikus hatást és egy minimális enantioszelektivitást tapasztaltunk.

Az előállított dibutilegységet tartalmazó katalizátorunk szilárd állapotban az egykristály röntgen felvételek alapján rendezett, porózus szerkezeteket alkot, amely tulajdonsága hasonlóná teszi a MOF-okhoz, COF-okhoz és a HOF-okhoz.

10 Summary

In the first part of my work we developed a divergent strategy for the selective substitution of isoquinolines to access the four possible vacant positions of the carbocycle core.

This was realized through applying the principle of regioexhaustive functionalization through aromatic electrophilic substitution using chlorine and bromine as an easily removable „site-silencing” group, which gives the opportunity to reach less reactive positions.

Different halogenated isoquinolines were prepared in a scalable manner using the developed methodology.

The easy functionalization of the synthesized halogenated aromatic compounds was transformed into otherwise hardly accessible compounds through Suzuki - coupling and subsequent hydrogenation.

To demonstrate the synthetic value of these chloro-bromo isoquinolines, short, concise routes to the core of the oxoaporphine and ellipticine were realized.

In the second part of my work, new chiral biphenyl PTC catalysts were prepared in a scalable manner, in which the active center of the successful Maruoka catalyst was doubled.

In the course of the synthesis of the chiral PTC catalyst, 2,3,4,5-tetrasubstituted iodobenzene derivatives were prepared using *de novo* [3 + 3] annulation.

Suitable tosylhydrazones were transformed into the polisubstituted iodobenzenes with a new methodology. The tosylhydrazones were prepared from cyclohexanones, which were the products of the Robinson annulation of the inexpensive acetondicarboxylic acid dimethyl ester and the appropriate chalcones.

The synthesized PTC catalysts were tested in the alkylation of a protected glycine ester and in the epoxidation of the chalcone. In both cases the expected catalytic activity and only a little enantioselectivity was observed.

The catalyst, containing dibutyl groups, crystallized in a highly porous solid structure according to X-ray measurements, which means this compound shows properties that are similar to MOF, COF and HOF structures.

11 Kísérleti rész

11.1 A felhasznált eszközök és anyagok

Az NMR spektrumok Varian 400 és 500 spektrométeren készültek, CDCl_3 és DMSO oldószerben. A kémiai eltolódás értékeket (δ) ppm-ben, a csatolási állandókat (J) Hz-ben adtuk meg. Standardként a deuterált oldószer maradék jelét alkalmaztuk ($\delta\text{CDCl}_3 = 7,26$ ppm és $\delta\text{DMSO} = 2,50$ az ^1H NMR és $\delta\text{CDCl}_3 = 77,0$ ppm $\delta\text{DMSO} = 39,52$ a ^{13}C NMR spektrumokban). Az ^1H NMR spektrumok leírásában a következő jelöléseket használtuk a multiplicitás jelölésére: s, szingulett; d, dublett; t, triplett; m, multipllett; br, széles jel. Az IR spektrumokat Varian 2000 FT-IR Spektrométeren, ATR (Attenuated Total Reflection) módszerrel vettük fel. Az abszorpciós csúcsok helyét hullámszámban, cm^{-1} egységben adtuk meg. Az olvadáspontok meghatározását SRS Optimelt automata olvadáspont mérő készüléken határoztuk meg. A készüléken nem végeztünk kalibrációt. Az irodalomban még nem leírt anyagok HRMS meghatározásait Q-TOF Premier tömegspektrométeren (Waters Corporation), ESI ionizációs módszerrel végezték el. A GC-MS mérésekhez Shimadzu GC-2010 Plus Ultra kapcsolt műszert használtunk, EI ionizációs módszerrel. A vékonyréteg kromatográfiás analíziseket 0,25 mm vastagságú Merck Silica gel 60 F_{254} borítású VRK lapokon végeztük és UV fényel vizsgáltuk (254 nm). A flash kromatográfiás tisztításokat Teledyne ISCO CombiFlash Rf200 UV / VIS kromatográfyon hajtottuk végre. Állófázisként 25-40 μm szemcseméretű flash szilikagélt használtunk, az eluensrendszereket a megfelelő receptnél tüntettük fel.

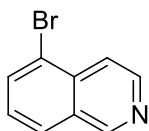
Az elvégzett kísérletekhez az izokinolint desztillációval, az NBS-t vízből történő átkristályosítással tisztítottuk. A pivaloilamino-boronsavat az irodalmi eljárásnak megfelelően készítettük.⁹⁵ A többi, kereskedelmi forgalomban kapható vegyszert további tisztítás nélkül használtuk, az alkalmazott oldószerek technikai minőségűek voltak, kivéve a THF és toluol, melyeket frissen desztilláltuk nátriumról benzofenon jelenlétében.

11.2 Izokinolinok szelektív funkcionálizálása

11.2.1 Halogénezési reakciók

A kísérletek során minden esetben a fejlődő elemi halogén gázt nátrium-hidroxid oldatban nyelettem el.

5-Brómizokinolin (37)³⁵



Hőmérővel és mechanikus keverővel felszerelt háromnyakú gömblombikba bemértem 170 ml cc. kénsavat, majd az elegyet 0°C-on tartva beadagoltam 21,85 g (169,2 mmol, 1,0 ekv) izokinolint (1). Utána 39,25 g (220,5 mmol, 1,3 ekv.) NBS-t adagoltam be lassan, a hőmérsékletet végig -22 és -25°C között tartva. Ez után 2 órát kevertettem -20 és -25 °C között és 2 órát -18°C-on. A reakció lejátszódása után a reakció elegyet 600 g jégre öntöttem és sós-jeges hűtés mellett pH=8-9-re állítottam telített ammónia-oldattal, ügyelve hogy a semlegesítés közben a hőmérséklet ne menjen 40 °C fölé. Ezt követően a vizes fázist 3x300 ml dietil-éterrel extraháltam, majd az egyesített szerves fázisokat 2x300 ml 1 M-os nátrium-hidroxid oldattal mostam, végül a szerves fázist 300ml vízzel extraháltam. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam, majd bepárolva barna olajat kaptam, melynek a tömege: 34,59 g (166,3 mmol, 98%). A nyerterméket vákuum desztillációval tisztítottam (128-130 °C/ 2 Hgmm).

A termék 27,82 g (133,7 mmol, 79%) fehér szilárd anyag.

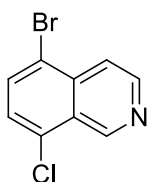
Op: 82 – 83 °C.

IR (ATR): 1580, 1485, 1368, 1263, 1199, 1136, 962, 817, 750, 673, 627, 525 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.23 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 3H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.7, 144.5, 135.2, 134.2, 129.8, 127.9, 127.6, 121.7, 119.6.

5-Bróm-8-klórizokinolin (45)



Hőmérővel felszerelt háromnyakú gömblombikba bemértem 55 ml cc. kénsavat, majd lehűtöttem 0 °C-ra. Ezt követően 5,20 g (25,0 mmol, 1,0 ekv) 5-brómizokinolint (37), majd 2,32 g (10 mmol, 1,2 ekv.) TCCA-t adagoltam be lassan, a hőmérsékletet közben végig 5°C alatt tartva. Az elegyet hagytam 25°C-ra melegedni, majd szobahőmérsékleten kevertettem 17 órát. Ezután 100 g jégre öntöttem és a kivált kristályokat üvegszűrőn szűrtem. A szűrletet hűtés közben, a hőmérsékletet végig 30 °C alatt tartva, telített ammónia-oldattal lúgosítottam. A vizes fázist 3x60 ml etil-acetáttal

extraháltam és az egyesített szerves fázisokat először 3x50 ml 1 M-os nátrium-hidroxid oldattal, majd 3x50 ml vízzel, végül 2x50 ml telített nátrium-klorid-oldattal extraháltam. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam. A nyersterméket 50 ml diklórmetánban Tonsil[®]-al derítettem, majd szűrést követően bepároltam.

A termék 5,31 g (22,0 mmol, 88%) tört fehér por.

Op: 111 - 114 °C.

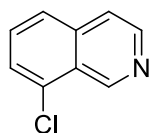
IR (ATR): 1886, 1606, 1568, 1479, 1423, 1359, 1256, 1209, 1182, 1045, 979, 831, 815, 792, 694, 630, 565 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.65 (s, 1H), 8.7 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 149.9, 145.4, 136.3, 134.0, 132.5, 128.1, 126.7, 120.4, 119.6.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ számított C₉H₆ClBrN: 241.9372; mért 241.9380.

8-Klórizokinolin (46)⁹⁶



Egynyakú gömblombikba bemértem 1,20 g (4,95 mmol, 1,0 ekv) 5-bróm-8-klórizokinolint (45), 10 ml 2-metil-tetrahydrofuránt és 10 ml metanolt, majd nitrogént átbuborékolatással inertizáltam. Ezt követően beadagoltam 0,53 g (0,50 mmol 0,1 ekv.) 10m/m%-os palládium-csontszén, majd újra átbuborékolattam nitrogénnel, végül bemértem 206 mg (5,447 mmol, 1,1 ekv.) nátrium-borohidridet. Ezután 25°C-on kevertetem 70 percig. Ezt követően 500 µl (8,74 mmol, 1,75 ekv) 98%-os ecetsavat adtam a reakció elegyhez és 10 percig kevertetem, majd 10 ml diklórmetánt és 10 ml metanolt adtam hozzá és újabb 10 percig kevertetem. Utána az így kapott reakcióelegyet celiten szűrtem és 20 ml diklórmetánnal és 20 ml nátrium-hidroxid metanos oldatával mostam. A szűrletet bepároltam, majd szilikagélen, flash kromatográfiával tisztítottam (Hex/EtOAc = 93:7).

A termék 360 mg (2,20 mmol, 44%) sárga kristály.

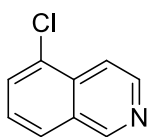
Op: 50 - 55 °C.

IR (ATR): 1620, 1553, 1429, 1379, 1300, 1204, 1038, 970, 827, 748, 686, 634, 534 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.66 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 149.4, 143.8, 137.1, 132.5, 130.3, 127.5, 125.6, 125.7, 120.1.

5-Klórizokinolin (47)⁴⁵



Mechanikus kevertetés közben 100 ml cc. kénsavba beadagoltam 12,9 g (100 mmol, 1,0 ekv) izokinolint (1) 0-5 °C között. Ezt követően 12,8 g (55 mmol, 1,7 ekv.) TCCA-t adagoltam be: 45 percenként, 4 részletben, a hőmérsékletet 10 °C-on tartva. A beadagolás végeztével az elegyet 10 °C-on kevertettem. A reakciót GC-MS-sel követtem, amikor a reakció elérte a 80-90% konverziót (ami kb. 24 óra), akkor a reakció elegyet 200 g jégre öntöttem és a kivált kristályokat szűrtem. Ezután a szűrlet pH-ját erőteljes hűtés közben pH=2 -re állítottam telített ammónia oldattal és a kivált szilárd anyagot ismételtelen szűrtem. Majd az így kapott szűrletet 6x75 ml toluollal extraháltam. A vizes fázist továbblúgosítottam telített ammónia oldattal pH=6-ig és az itt kivált szilárd anyagot szűrtem, mostam vízzel, majd levegőn szárítottam. A kapott nyerterméket metil-ciklohexánból kristályosítottam át.

A tiszta termék 7,6 g (46,4 mmol, 45%) fehér por.

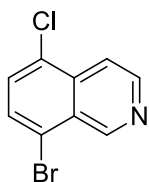
Op: 70 - 72 °C.

IR (ATR): 1580, 1489, 1371, 1267, 1204, 1140, 1065, 984, 822, 750, 687, 628, 536 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.27 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.4, 143.9, 133.7, 131.0, 130.3, 129.4, 127.3, 126.7, 116.9.

5-klór-8-brómizokinolin (48)



Egy háromnyakú gömblombikba bemértem 30 ml cc. kénsavat és lehűtöttem 0°C-ra, majd ezen a hőmérsékleten bemértem 1,64 g (10,0 mmol, 1.0 ekv) 5-klórizokinolint (47) és 26,70 g (15,0 mmol, 1,5 ekv.) NBS-t. Ezután a reakció elegyet szobahőmérsékleten kevertettem 22 órát. A reakció idő lejártá után a reakcióelegyet 50 g jégre öntöttem. A kivált csapadékot szűrtem, majd a szűrletet jeges-vizes hűtés mellett telített ammónia oldattal lúgosítottam (pH = 8-9). Az így nyert vizes fázist 3x50 ml etil-acetáttal extraháltam. Majd az egyesített szerves fázisokat 2x50ml 10% nátrium-hidroxid oldattal, 3x50 ml vízzel, végül 1x50 ml telített nátrium-klorid oldattal mostam. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam. A kapott nyerterméket 30 ml diklórmétánban Tonsil[®]-al derítettem, majd szűrést követően bepároltam.

A termék 2,06 g (8,55 mmol, 85%) fehér por.

Op.: 129-132 °C.

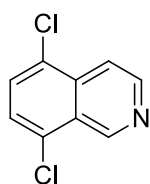
IR (ATR) 1608, 1574, 1483, 1425, 1369, 1258, 1213, 1184, 1099, 1045, 979, 835, 815, 813, 694, 629, 573, 534 cm⁻¹.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.63 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 152.5, 145.3, 135.4, 131.3, 131.2, 130.8, 127.7, 121.5, 117.0.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrClN}$: 241.9372; mért 241.9375.

5,8-diklór-izokinolin (51)⁴⁶



Egy háromnyakú gömblombikban 200 ml cc. kénsavban feloldottam 24,7 g (191,3 mmol) izokinolint (**1**) 0 °C-on, majd ezen a hőmérsékleten beadagoltam 35,6 g (153,0 mmol, 2,4 ekv.) TCCA-t. Az elegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, majd egy éjszaka szobahőmérsékleten történő kevertetést követően

500 g jégre öntöttem. A kivált csapadékot szűrtem, a szűrletet 280 ml telített ammónia oldattal lúgosítottam (pH = 8-9), intenzív hűtés közben. Az így nyert vizes fázist 3x400 ml dietil-éterrel extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat 3x200 ml 1M nátrium-hidroxid oldattal, 3x200 ml vízzel, végül 200 ml telített nátrium-klorid oldattal mostam. Majd a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam. A kapott nyersterméket diklórmétán-ciklohexán keverékéből kristályosítottam át.

A termék 35,6 g (179,8 mmol, 94%) fehér por.

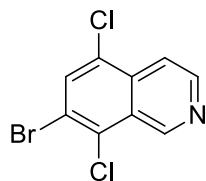
Op: 115 - 117°C.

IR (ATR): 1610, 1572, 1483, 1363, 1257, 1186, 1045, 989, 817, 700, 633, 594 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.67 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.8, 144.9, 135.0, 131.6, 130.4, 130.2, 127.7, 126.4, 117.0.

7-Bróm-5,8-diklórizokinolin (52)



15,0 g (75.9 mmol, 1.0 ekv) 5,8-diklórizokinolint (**51**) feloldottam 100 ml cc. kénsavban 0 °C-on, majd beadagoltam 35,6 g (124 mmol, 1,6 ekv) 1,3-dibrom-5,5-dimetilidantoint, úgy hogy a reakcióelegy hőmérsékletét 15-20 °C között tartottam. A reakciót GC-MS segítségével követtem. A reakció

lejátszódása után a reakcióelegyet 200 g jégre öntöttem és 15 percig kevertettem. Majd a kivált kristályokat szűrtem. A kiszűrt kristályokat 2x100ml 10%-os nátrium-hidroxid oldattal, majd 2x100ml vízzel mostam és exsikkátorban foszfor-pentoxid felett szárítottam.

A termék 11,7 g, (42,5 mmol, 55%) fehér por.

Op: 190 - 191 °C.

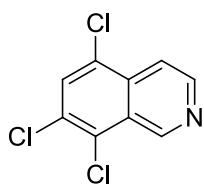
IR (ATR): 1600, 1564, 1342, 1217, 1140, 1051, 920, 824, 714, 654, 568 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.70$ (s, 1H), 8.76 (brs, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.8, 144.9, 134.2, 134.2, 134.0, 131.7, 130.6, 121.4, 117.1$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{BrN}$: 275.8982; mért 275.8983.

5,7,8-triklór-izokinolin (57)³⁴



50 ml cc. kénsavba lassan beadagoltam 10,0 g (50,4 mmol, 1,0 ekv) 5,8-diklórizokinolint (**51**) 0 - 5 °C között, majd 11,7 g (50,4 mmol, 3 ekv.) TCCA-at adagoltam be szintén 0-5 °C-on. A reakcióelegyet ezt követően 100 °C-ra melegítettem (óvatosan, mert a reakció exoterm) és 100°C-n forraltam egészen addig, amíg a GC-MS segítségével végzett követés szerint el nem érte az 50%-os konverziót. Ezután lekapcsoltam a fűtést és hagytam szobahőmérsékletűre hűlni a reakcióelegyet. Majd 50 g jégre öntöttem, és a kivált csapadékot szűrtem. A szűrletet telített ammónia oldattal intenzív hűtés közben lúgosítottam, ügyelve arra, hogy a hőmérséklet ne menjen 40°C fölé. A kivált kristályokat szűrtem, majd meleg etil-acetátban oldva Tonsil[®]-al derítve kristályosítottam át.

A termék 4,6 g (19,7 mmol, 40%) fehér por.

Op: 180 - 182 °C.

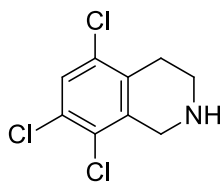
IR (ATR): 1566, 1342, 1252, 1147, 1053, 918, 823, 725, 671, 571, 503 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.68$ (s, 1H), 8.74 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.5, 145.0, 133.6, 131.5, 131.4, 130.6, 129.4, 126.9, 116.9$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}$: 231.9488; mért 231.9497.

5,7,8-triklór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (61)



Nitrogén atmoszféra alatt 11,4 ml (120 mmol, 6.0 ekv) borán-dimetil szulfid komplexet adtam 4,65 g (20,0 mmol, 1.0 ekv) 5,7,8-triklórizokinolin (**55**) 80 ml száraz THF-vel készült oldatához, majd az elegyet 18 órán keresztül forraltam. Ezt követően a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttem és óvatosan 30 ml MeOH-val bontottam meg, majd az oldószert lepároltam. Az így kapott anyaghoz 80 ml 50%-os kénsavat adtam, majd 24 órán át forraltam. A forralás befejezése után az elegyet 0 °C-ra hűtöttem, majd telített ammónia oldattal intenzív hűtés mellett pH = 8-9-re lúgosítottam. A vizes fázist 4x50 ml etil-acetáttal extraháltam és az

egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid oldattal mostam, majd nátrium-szulfáton szárítottam, és bepároltam. A nyersterméket ciklohexánból kristályosítottam át.

A termék 2,65 g (11,2 mmol, 56%) fehér kristály.

Op: 114 - 116 °C.

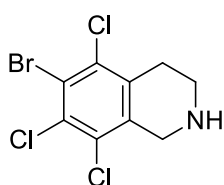
IR (ATR): 1572, 1419, 1321, 1188, 1159, 1126, 1095, 979, 945, 878, 804, 727, 532 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (s, 1H); 4.00 (s, 2H), 3.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); 2.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.7, 133.8, 133.3, 130.5, 129.1, 127.9, 47.7, 42.8, 27.4.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ számított C₉H₉Cl₃N: 235.9801; mért 235.9807.

6-Bróm-5,7,8-triklóro-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (62)



5,3 g (22,4 mmol, 1,0 ekv) 5,7,8-diklór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolint (**63**)

feloldottam 51 ml cc. kénsavban 0 °C-on, majd 20 perc alatt beadagoltam

3,84 g (13,44 mmol, 1,2 ekv) 1,3-dibróm-5,5-dimetilidantoint és a reakcióelegyet hagytam 25 °C-ra melegedni és 25 °C-on kevertetem 2

órát. Ezt követően a reakcióelegyet intenzív hűtés közben telített ammónia oldattal pH = 8-9-re lúgosítottam. A vizes fázist 4x40 ml etil-acetáttal extraháltam és az egyesített szerves fázisokat 3x25 ml 1,0 M-os nátrium-hidroxid oldattal, majd 25 ml vízzel mostam. Ezután a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam. A nyersterméket ciklohexánból kristályosítottam át.

A termék 6,0 g (19,0 mmol, 85%) fehér kristály.

Op: 156 - 158 °C.

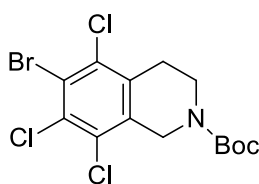
IR (ATR): 1421, 1358, 1304, 1206, 1132, 981, 883, 777, 731, 698, 636, 517 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.97 (s, 2H); 3.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); 2.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 136.3, 135.0, 134.8, 132.1, 130.1, 122.3, 47.8, 43.0, 29.0,.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ Várt C₉H₈Cl₃BrN: 313.8906; Mért 313.8908.

N-*tert*-butoxikarbonil-6-bróm-5,7,8-triklór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (63)



1,05 g (3,0 mmol, 1,0 ekv) 6-bróm-5,7,8-triklóro-1,2,3,4-tetrahydroizokinolint (**63**) felszuszpendáltam 20 ml etil-acetátban, majd 50 °C-ra melegítettem. Amikor a kiindulási anyag feloldódott 786 mg (3,6 mmol, 1,2 ekv) di-*tert*-butil-karbonátot adtam a reakció elegyhez

és egy éjszakát kevertetem 50 °C-on. A reakciót VRK-val (Hex/EtOAc = 3:1) követtem. Amikor a reakció lejárta, az oldószert bepároltam és a maradékot flash kromatográfiával szilika gélen tisztítottam (Hex/EtOAc = 98:2).

A termék 1,09 g (2,61 mmol, 87%) fehér, szilárd anyag.

Op: 148 - 150 °C.

IR (ATR): 1676, 1417, 1364, 1317, 1242, 1157, 1105, 966, 928, 864, 766, 743, 706, 625, 503 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.55 (s, 1H); 3.65 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 2.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 1.49 (s, 9H).

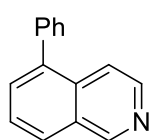
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.5, 146.2, 134.6, 134.5, 132.7, 126.1, 122.8, 80.8, 45.3, 45.1, 28.6, 28.5.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrCl}_3\text{NO}_2\text{Na}$: 435.9249; mért 435.9264.

11.2.2 Általános eljárás arilizokinolinok előállítására

Egy Schlenk-bombába bemértem a megfelelő halogénezett izokinolint (2,40 mmol, 1.0 ekv), a fenil-boronsavat (586 mg, 4,81 mmol, 2 ekv), Na_2CO_3 -t (510 mg, 4,81 mmol, 2 ekv), 10 ml DME-t és 5 ml desztillált vizet. A kapott szuszpenziót kevertetés közben 10 percen keresztül nitrogénnel buborékolattam át. Majd az így inertizált reakció elegybe bemértem 167 mg (0,144 mmol, 0,06 ekv) tetrakisz-trifenilfoszfin-palládium(0)-ot, majd 85 °C-re melegítettem és ezen a hőmérsékleten kevertetem. A reakció előre haladását VRK-val követtem. (Eluens: Hex/EtOAc = 5:1). A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet lehűtöttem, majd 16 ml vizet és 27 ml etil-acetátot adtam hozzá. A fázisokat elválasztottam és a vizes fázist 2x15 ml etil-acetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid oldattal mostam, majd nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam. Az így kapott nyersterméket Celitre pároltam és flash kromatográfiával szilika gélen tisztítottam, az adott anyaghoz szükséges eluensrendszert a megfelelő receptnél tüntettem fel.

5-Fenilizokinolin (42)



Az általános eljárásnak megfelelően 500 mg (2,40 mmol, 1,0 ekv) 5-bróm-izokinolinból (37) indultam ki. A flash kromatográfiás tisztítás során pedig Hex/EtOAc = 91:9 elegyet használtam.

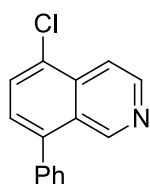
A termék 415 mg (2,02 mmol, 84%) halványsárga olaj.

IR (ATR): 1616, 1584, 1485, 1443, 1379, 1029, 829, 754, 700, 629, 532 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.32 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02-7.99 (q, 1H), 7.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 5H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.7, 143.0, 139.5, 139.1, 134.4, 131.3, 130.0, 129.1, 128.7, 128.0, 127.4, 127.1, 118.9$.

5-Klór-8-fenilizokinolin (49)



Az általános eljárásnak megfelelően 581 mg (2,40 mmol, 1,0 ekv) 8-bróm-5-klórizokinolinból (48) indultam ki. A flash kromatográfiás tisztítás során pedig Hex/EtOAc = 98:2 elegyet használtam.

A termék 477 mg (1,99 mmol, 83%) tört fehér por.

Op: 75 - 78 °C.

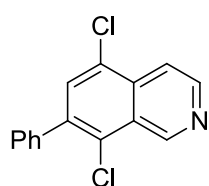
IR (ATR): 1601, 1558, 1483, 1447, 1369, 1263, 1213, 1171, 1078, 1047, 978, 901, 854, 833, 791, 758, 702, 653, 568, 542, 526 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.75$ (s, 1H), 8.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 5H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.7, 143.9, 138.8, 138.3, 135.8, 132.0, 131.0$ (2C), 130.0 (2C), 128.8, 128.2, 127.3, 126.0, 118.7.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}$: 240.0580; mért 240.0577.

5,8-diklór-7-fenilizokinolin (53)



Az általános eljárásnak megfelelően 666 mg (2,40 mmol, 1,0 ekv) 7-bróm-5,8-diklórizokinolinból (52) indultam ki. A flash kromatográfiás tisztítás során pedig Hex/EtOAc = 97:3 elegyet használtam.

A termék 441 mg (1,61 mmol, 67%) fehér por.

Op: 147 - 151 °C.

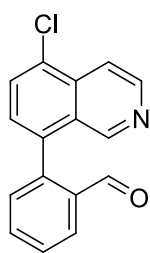
IR (ATR): 1577, 1483, 1346, 1269, 1215, 1172, 1047, 991, 912, 822, 762, 694, 594, 553 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.82$ (s, 1H); 8.75 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H); 8.07 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H); 7.80 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.1, 144.5, 139.8, 138.0, 134.2, 132.9, 129.9, 129.7, 129.2, 128.6, 128.5, 127.0, 116.9$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}$: 274.0190; mért 274.0188.

2-(5-klórizokinolin-8-il)benzaldehyd (68)



Az általános eljárásnak megfelelően 2,43 g (10,0 mmol, 1,0 ekv) 8-bróm-5-klórizokinolinból (48) indultam ki. A flash kromatográfiás tisztítás során pedig Hex/EtOAc = 80:20 elegyet használtam.

A termék 2,0 g (7,50 mmol, 75%) sárga por.

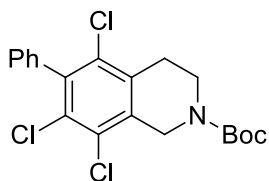
Op: 97-101 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.71 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.17 – 8.06 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 190.9, 151.2, 144.7, 140.8, 135.9, 135.1, 133.9, 133.8, 132.0, 131.6, 129.5, 129.27, 129.26, 128.8, 128.6, 117.1.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClNO}$: 268.0529; mért 268.0524.

***N*-tert-butoxikarbonil-6-fenil-5,7,8-triklór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (64)**



Az általános eljárás módosításával készült:

Egy Schlenk-bombába bemértem 1,33 g (3,20 mmol, 1.0 ekv) *N*-tert-butoxikarbonil-6-fenil-5,7,8-triklór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolint (**63**), 780 mg (6,40 mmol, 2 ekv) fenil-boronsavat, 2.09 g (6,40 mmol, 2 ekv) Cs_2CO_3 -t és 22 ml DME-t és 5 ml desztillált vizet. A kapott szuszpenziót kevertetés

közben 10 percen nitrogénnel buborékolattam át. Ezután 223 mg (0,192 mmol, 0,06 ekv) tetrakisz-trifenilfoszfin-palládium(0)-ot adtam a reakció elegyhez, majd 85 °C-re melegítettem és ezen a hőmérsékleten kevertettem 3 órát. A reakciót VRK-val követtem. (Eluens: Hex/EtOAc = 5:1). A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet lehűtöttem, a bázist kiszűrtem és DME-vel mostam, a szűrletet bepároltam. Az így kapott nyersterméket Celitre pároltam és flash kromatográfiával szilika gélen Hex/EtOAc = 98:2 elegyet használva tisztítottam.

A termék fehér por: 1,22 g, (2,96 mmol, 92%).

Op: 108 - 110 °C.

IR (ATR): 1690, 1402, 1366, 1315, 1238, 1157, 1107, 972, 932, 868, 746, 725, 702, 683, 642, 619, 606, 550, 507 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.47-7.43 (m, 3H), 7.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 154.6, 139.3, 137.9, 134.3, 133.5, 133.4, 131.4, 129.2, 128.5, 128.3, 80.6, 45.5, 40.9, 39.8, 28.6, 27.8.

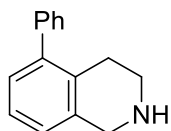
HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{Na}$: 434.0452; mért 434.0472.

11.2.3 Redukciók - általános eljárás

Az autoklávba bemértem a megfelelő fenilizokinolint (1,0 ekv), amit 10 ml metanolban és ecetsav (1 ekv) elegyében oldottam, majd nitrogénnel buborékolattam át. Ezután biztosítva az inert atmoszférát 0,1 ekv 10m/m%-os Pd/C-t adtam a reakció elegyhez és lezártam az autoklávot. A reakcióelegyet 10 bar hidrogén nyomáson szobahőmérsékleten kevertettem 18

órán keresztül. A reakciót LCMS-sel követtem. A reakció lejátszódása után a reakció elegyet celiten szűrtem és metanollal, majd diklórmetánnal mostam. A szűrletet bepároltam, majd 20 ml diklórmetánban oldottam és először 2x10 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldattal, majd 2x10 ml vízzel mostam. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam.

5-Fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (43)



Az általános eljárásnak megfelelően 400 mg (1.95 mmol) 5-fenilizokinolinból (42) kiindulva végeztem el.

A termék 334 mg (1,73 mmol, 89%) fehér por.

Op: 95 - 99 °C.

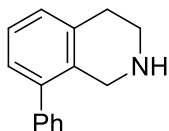
IR (ATR): 2452, 2325, 1571, 1458, 1422, 1338, 1294, 1253, 1176, 1072, 1029, 948, 781, 762, 729, 704, 648, 599, 568, 546 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.09 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.64 (brs, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 142.5, 141.4, 135.3, 132.3, 129.3 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 127.1, 125.9, 125.7, 48.4, 44.0, 28.1.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}$: 210.1283; mért 210.1280.

8-fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (50)



Az általános eljárásnak megfelelően 168 mg (0,70 mmol) 8-bróm-5-klórizokinolinból (49) kiindulva végeztem el.

A termék 126 mg (0,60 mmol, 86%) színtelen, viszkózus olaj.

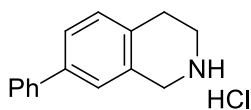
IR (ATR): 1460, 1431, 839, 783, 756, 723, 700, 675, 665, 637, 611, 596, 571, 540 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.40 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.56 (brs, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 142.5, 141.4, 135.3, 132.3, 129.3 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 127.1, 125.9, 125.7, 48.4, 44.0, 28.1.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}$: 210.1283; mért 210.1275.

7-fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (54) hidroklorid



Az általános eljárásnak megfelelően 168 mg (0,54 mmol) 7-fenil-5,8-diklórizokinolin (54) sósav sójából kiindulva végeztem el. A kapott nyerterméket száraz dietil-éterben oldottam és éteres HCl-vel

kicsaptam, szűrtem, majd MeOH-ból kristályosítottam át.

A termék hidrokloridja: 67 mg (0,27 mmol, 50%) tört fehér por.

Op: 220 °C felett bomlik.

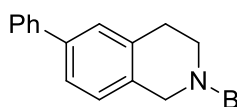
IR (ATR): 1589, 1487, 1454, 1383, 1352, 1178, 1070, 964, 883, 760, 736, 690 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ = 9.80 (brs, 2H); 7.64-7.29 (m, 8H); 4.29 (s, 2H); 3.34 (s, 2H); 3.05 (s, 2H)

¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ = 139.3, 138.2, 131.1, 129.4, 129.2, 128.8, 127.3, 126.3, 125.4, 124.8, 43.4, 40.3, 24.2.

HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ számított C₁₅H₁₆N: 210.1283; mért 210.1281.

***N*-tert-butoxikarbonil-6-fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (65)**



Az általános eljárástól eltérve:

Az autoklávba bemelegítettem 227 mg (0,55 mmol, 1,0 ekv) *N*-tert-butoxikarbonil-6-fenil-5,7,8-triklór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolint (64), amit 12 ml metanol és 232 µl TEA (1,65 mmol, 3,0 ekv) elegyében oldottam, majd nitrogénnel buborékolattam át. Ezután biztosítva az inert atmoszférát 59 mg (0,06 mmol, 0,1 ekv) 10m/m%-os Pd/C-t adtam a reakció elegyhez és lezártam az autoklávot. A reakcióelegyet 10 bar hidrogén nyomáson szobahőmérsékleten kevertettem 70°C-on 3 órán keresztül. A reakciót LCMS-sel követtem. A reakció lejátszódása után a reakció elegyet celiten szűrtem és metanollal, majd diklórmetánnal mostam. A szűrletet bepároltam, majd 20 ml etil-acetátban oldottam és először 20 ml vízzel extraháltam a szerves fázist, majd a vizes fázist 3x10 ml etil-acetáttal mostam. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam.

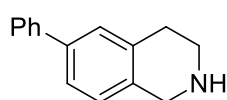
A termék 167 mg (0,54 mmol, 98%) színtelen olaj.

IR (ATR): 1691, 1483, 1418, 1366, 1331, 1238, 1159, 1103, 1045, 986, 935, 906, 860, 760, 729, 696, 646, 534 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 155.1, 141.0, 139.6, 135.3, 133.0, 128.9, 127.5, 127.4, 127.2, 126.9, 125.2, 80.0, 45.7, 41.4, 29.3, 28.7.

6-fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (58)



60 mg (0,193 mmol, 1,0 eq) *N*-*tert*-butoxikarbonil-6-fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolint (**65**) feloldottam 1 ml víz és 4 ml TFA elegyében

inert atmoszférán. A reakcióelegyet 3 órán át kevertetem szobahőmérsékleten, majd 20 ml diklórmetánnal hígítottam. Majd a szerves fázist telített NaHCO₃ oldattal extraháltam, nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam.

A termék 28 mg (0,13 mmol, 70%) fehér kristály.

Op: 91-94 °C.

IR (ATR): 1589, 1487, 1454, 1383, 1352, 1178, 1070, 964, 883, 760, 736, 690 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7.42 (t, *J* = 7.60 Hz, 2H); 7.37-7.32 (m, 3H); 7.09 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H); 4.06 (s, 2H); 3.18 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 2.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 2.10 (s, 1H).

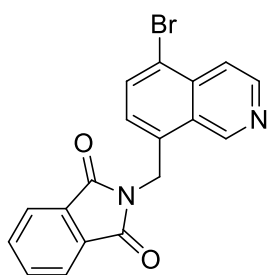
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 141.2, 139.2, 135.2, 135.0, 128.6, 128.1, 127.1, 127.1, 126.8, 124.7, 48.1, 44.0, 29.4.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ számított for C₁₅H₁₆N: 210.1283; mért 210.1264.

11.2.4 Alkalmazások

11.2.4.1 Tscherniac - Einhorn reakció:

2-((5-brómizoquinolin-8-il)metil)izindolin-1,3-dion (44)



1,0 g (4,8 mmol, 1,0 ekv) 5-brómizokinolint (**37**) és 1,7 g (9,6 mmol, 2 ekv) *N*-(hidroximetil)ftálimidet feloldottam 10 ml cc kénsavban 0 °C-on. Az elegyet 168 órán keresztül kevertetem 80 °C-on. A reakció lejátszódása után a reakció elegyet 50 g jégre öntöttem és szűrtem. A nyersterméket etil-acetátból kristályosítottam át.

A termék 705 mg (1,92 mmol, 40%) fehér por.

Op: 212 - 214 °C.

IR (ATR): 1768, 1713, 1419, 1392, 1373, 1333, 1262, 1111, 748, 714 cm⁻¹.

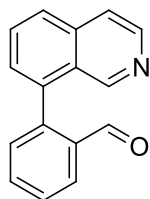
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.8 (s, 1H), 8.7 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.0 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.9 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.9, 149.1, 144.7, 135.4, 134.3, 133.6, 132.6, 132.0, 129.0, 127.3, 123.6, 122.1, 119.9, 38.3.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ számított C₁₈H₁₂BrN₂O₂: 367.0082; mért 367.0073.

11.2.4.2 Oxoaporfinváz előállítása

2-(izokinolin-8-il)benzaldehyd (67)



Az autoklávba bemértem 590 mg (2,2 mmol, 1,0 ekv) 2-(5-klórizokinolin-8-il)-benzaldehydet (**66**), amit 12 ml metanol és 5.52 ml TEA (39,6 mmol, 18,0 ekv) elegyében oldottam, majd nitrogénnel buborékolttam át. Ezután biztosítva az inert atmoszférát 47 mg (0,02 mmol, 0,01 ekv) 5m/m%-os Pd/C/Al₂O₃-t adtam a reakció elegyhez és lezártam az autoklávot. A reakcióelegyet 1 bar hidrogén nyomáson szobahőmérsékleten kevertettem 4,5 órát. A reakciót GC-MS-sel követtem. A reakció lejátszódása után a reakció elegyet celiten szűrtem és metanollal, majd diklórmétánnal mostam. A szűrletet bepároltam, majd 20 ml dietil-éterben oldottam és először 20 ml vízzel extraháltam, majd 1x10 ml telített NaCl-oldattal mostam. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam. Az így kapott nyersterméket Celitre pároltam és flash kromatográfiával szilika gélen Hex/EtOAc = 1:1 elegyet használva tisztítottam.

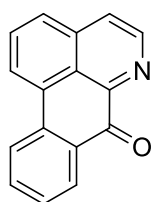
A termék 307 mg, (1,32 mmol, 60%) sárga olaj.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.69 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 3H), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 191.3, 150.9, 143.5, 141.9, 136.5, 136.1, 135.1, 133.7, 131.9, 129.6, 129.0, 128.2, 127.9, 127.2, 120.7.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ számított C₁₆H₁₂NO: 234.0919; mért 234.0911.

Oxoaporfinváz (7H-dibenzo[de,g]kinolin-7-on) (9)⁹⁷



Egy Schlenk-bombába bemértem 205 mg (0,88 mmol mmol, 1.0 ekv) 2-(izokinolin-8-il)-benzaldehydet (**67**), 4 ml diklóretánt és 80 μl (0,96 mmol, 1,1 ekv) TFA-t és 1,4 ml (1,76 mol, 8,0 ekv) 5 M-os *tert*-butil hidroperoxidot. Az elegyet kifagyasztásos módszerrel oxigénmentesítettem, majd 60 °C-ra melegítettem és ezen a hőmérsékleten 24 órát kevertettem. A reakció előrehaladását LC-MS-sel követtem. Miután lejátszódott, a reakcióelegyet lehűtöttem, az elegyhez 30 ml telített NaHCO₃ oldatot adtam, majd 3x20 ml etil-acetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam. Az így kapott nyersterméket Celitre pároltam és flash kromatográfiával szilika gélen Hex/EtOAc = 1/1 elegyet használva tisztítottam.

A termék 81mg, (0,35 mmol, 40%) sárga por.

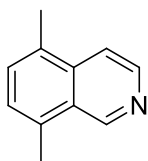
Op: 210-214 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 182.7, 146.9, 145.6, 137.0, 135.0, 134.0, 131.8, 131.1, 129.3, 129.2, 128.8, 128.6, 125.1, 124.75, 124.67, 123.2.

11.2.4.3 Az ellipticin totálszintézise

5,8-dimetilizokinolin (69)⁴⁷



Egy Schlenk-bombába bemérem 7,12 g (36,0 mmol, 1.0) 5,8-diklörizokinolint (51) és 80 ml száraz THF-et. A kapott elegyet kevertetés közben 10 percen keresztül nitrogénnel buborékolattam át, majd 1,8 g (1,8 mmol, 0,05 ekv) tetrakisz-trifenilfoszfin-palládium(0)-ot adtam a reakcióelegyhez. Ezt követően hűtés közben beadagoltam 66 ml (72 mmol, 4 ekv) trimetilaluminium 2.0 M-os toluolos oldatát. A kapott barna elegyet 85 °C-re melegítettem és ezen a hőmérsékleten kevertetem 18 órát. A reakció előre haladását GC-MS-sel követtem. Miután lejátszódott, a reakcióelegyet lehűtöttem, 200 g jégre öntöttem, majd 10%-os nátrium-hidroxid oldattal pH = 8-9-re lúgosítottam és 3 x 50 ml diklórmetánnal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml vízzel, majd 50 ml telített NaCl oldattal mostam. Végül a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam. Az így kapott 36,8 g barna olajat rövid utas desztillációval, Kugelrohrban vákuumban 160 °C-on tisztítottam.

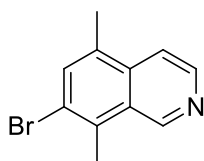
A termék 5,0 g, (31,68 mmol, 88%) színtelen olaj (inert atmoszférán, mélyhűtőben tároltam, különben könnyen be barnult).

IR (ATR): 1612, 1591, 1580, 1491, 1462, 1441, 1425, 1385, 1279, 1219, 1066, 1029, 831, 804, 719, 640, 549, 542 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.43 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 149.6, 142.5, 135.7, 133.3, 131.6, 130.6, 127.8, 127.7, 117.5, 18.5, 18.4.

7-Bróm-5,8-Dimetilizokinolin (70)⁴⁷



18 ml cc kénsavhoz intenzív kevertetés közben 1,8 g (11,5 mmol, 1,0 ekv) 5,8-dimetilizokinolint (69) adagoltam be 0°C-on. Utána 39,25 g (220,5 mmol, 1,3 ekv.) NBS-t adagoltam be lassan, a hőmérsékletet 0 – 5 °C között tartva. Az elegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, majd szobahőmérsékleten kevertetem 6 órát. A reakciót VRK-val követtem (Hex/EtOAc = 3:1). A reakció lejátszódása után 70 g jégre öntöttem, majd telített ammónia-oldattal, sós-jeges hűtés

mellett a pH-t 8-9-re állítottam, ügyelve hogy a semlegesítés közben a hőmérséklet ne menjen 40 °C fölé. Ezt követően a vizes fázist 3x40 ml etil-acetáttal extraháltam, majd az egyesített szerves fázisokat 40 mL vízzel, majd 40 ml telített NaCl oldattal mostam. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam.

A termék 1,90 g (8,05 mmol, 70%) barna por.

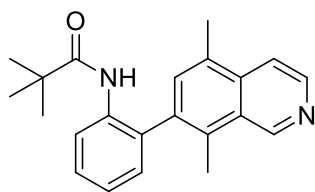
Op: 98 - 100 °C.

IR (ATR): 1589, 1562, 1491, 1435, 1379, 1354, 1273, 1213, 1072, 1034, 961, 867, 816, 756, 719, 640, 596, 575, 540, 498 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.47 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 149.4, 142.6, 135.04, 135.02, 133.3, 132.5, 128.5, 123.6, 117.6, 18.2, 17.8.

***N*-(2-(5,8-dimetilizoquinolin-7-il)fenil)pivaloilamid (72)**



Egy Schlenk-bombába bemértem 1,35 g (5,7 mmol, 1,0 ekv) 7-brom-5,8-dimetilizokinolint (**70**), 1,89 g (8,55 mmol, 1,5 ekv) (2-pivaloilamidofenil)-boronsavat, 1,20 g (11,4 mmol, 2 ekv) Na₂CO₃-t, 18 ml DME-t és 9 ml desztillált vizet. A kapott szuszpenziót kevertetés közben 10 percen keresztül nitrogénnel buborékolttam át. Majd bemértem a reakció elegybe 223 mg (0,19 mmol, 0,06 ekv) tetrakisz-trifenilfoszfin-palládium(0)-ot, ezután 85 °C-re melegítettem és ezen a hőmérsékleten kevertetem 18 órát. A reakció előre haladását VRK-val követtem. (Hex/EtOAc = 3:1). Miután lejátszódott, a reakcióelegyet lehűtöttem, majd 30 ml vizet adtam hozzá és 3x30 ml etil-acetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml vízzel, majd 50 ml telített nátrium-klorid oldattal mostam. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam. Az így kapott nyerterméket Celitre pároltam és flash kromatográfiával szilika gélen Hex/EtOAc = 3:1 elegyet használva tisztítottam.

A termék 1,38 g (4,16 mmol, 73%) fehér, amorf por.

Op: 136 - 138 °C.

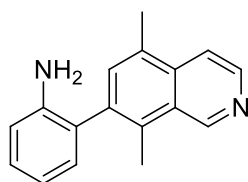
IR (ATR): 1678, 1584, 1518, 1445, 1389, 1306, 1229, 1153, 1083, 922, 885, 853, 822, 752, 598, 565, 542 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.57 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 0.94 (s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.3, 149.4, 142.4, 135.9, 135.8, 135.7, 133.3, 132.5, 132.0, 131.1, 129.8, 128.8, 124.1, 121.1, 117.9, 39.8, 27.4, 18.4, 15.0$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Számított $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$: 333.1967; Mért 333.1955.

2-(5,8-dimetillizokinolin-7-il)anilin (73)



1,16 g (3,5 mmol) *N*-(2-(5,8-dimethylizokinolin-7-il)fenil)-pivaloilamidot (72) feloldottam 22 ml 20% kénsav és 6 ml etanol elegyében, majd 24 órán keresztül forraltam. A reakcióelegyet lehűtöttem, majd telített ammónia-oldattal, sós-jeges hűtés mellett a pH-t 8-9-re állítottam. A

kivált kristályokat szűrtem, mostam vízzel, majd levegőn szárítottam.

A termék 840 mg, (3,4 mmol, 97%) barna por.

Op: 168 - 170 °C.

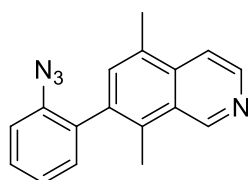
IR (ATR): 1627, 1599, 1499, 1450, 1381, 1304, 1146, 1036, 959, 889, 854, 816, 743, 664, 594, 532 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.52$ (s, 1H), 8.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (d, $J_1 = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J_1 = 7.4$ Hz), 6.86-6.80 (m, 2H), 3.81 (brs, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.7, 143.9, 142.3, 137.0, 135.4, 133.6, 131.8, 131.7, 130.4, 128.9, 128.1, 126.8, 118.5, 117.5, 115.3, 18.5, 14.8$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Számított $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2$: 249.1392; Mért 249.1382.

7-(2-azidofenil)-5,8-dimetilizokinolin (71)⁵⁰



695 mg (2,8 mmol, 1,0 ekv) 2-(5,8-dimetilizokinolin-7-il)anilint (73) feloldottam 16,5 ml cc sósavban, majd 0 °C-ra hűtöttem. Az elegyhez 445 mg (6,44 mmol, 2,3 ekv) NaNO_2 14 ml vízzel készült oldatát adagoltam a hőmérsékletet 5°C alatt tartva, miközben az oldat színe

színtelenből sárgává változott. 2 óra 0 °C-on való kevertetés után beadagoltam 5,84 g (42,7 mmol, 13,3 eq) NaOAc -ot és 419 mg (6,44 mmol, 2,3 eq) NaN_3 14 ml vízben készült oldatát, a hőmérsékletet ismét 5°C alatt tartva, majd ezen a hőmérsékleten kevertettem 1 órát. A reakciót VRK-val követtem (Hex/EtOAc = 3:1). Amikor a reakció lejátszódott a pH-t 7-re állítottam telített Na_2CO_3 oldat segítségével, majd az elegyet 3x30 ml kloroformmal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat 30 ml vízzel mostam, majd nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam.

A termék 700 mg, (2,55 mmol, 91%) barna olaj.

IR (ATR): 2122, 2099, 1598, 1576, 1487, 1443, 1384, 1283, 1096, 1038, 962, 891, 820, 748, 691, 644, 594, 532 cm^{-1} .

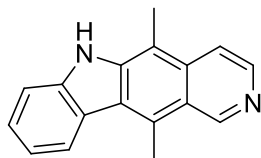
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.56 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 150.0, 142.6, 138.3, 136.3, 135.5, 133.3, 133.1, 131.6, 131.3, 131.1, 129.3, 127.9, 124.9, 118.6, 117.5, 18.5, 15.2.

Ellipticin (12)^{49,50}

36 mg (0,13 mmol 1,0 ekv) 7-(2-azidofenil)-5,8-dimetilizokinolint (**71**) 2 ml diklórbenzolban oldottam, majd mikrohullámú reaktorban 190 °C-on 2 órán át kevertettem. A VRK (Hex/EtOAc = 1:1) alapján két termék keletkezett. A reakcióelegyet bepároltam, majd flash kromatográfiával szilika gélen Hex/EtOAc = 1:1, majd Hex/EtOAc = 1:4 elegyét használva tisztítottam.

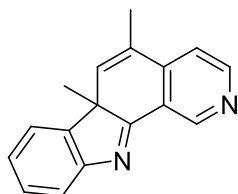
Az egyik termék: az **ellipticin (12)** 18 mg (0,071 mmol, 55%) sárga por.



^1H NMR (50 MHz, DMSO): δ = 11.36 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.47 – 8.31 (m, 2H), 7.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ = 149.6, 142.6, 140.51, 140.45, 132.4, 128.0, 127.0, 123.7, 123.4, 123.1, 121.9, 119.1, 115.8, 110.6, 108.0, 14.3, 11.8.

A másik termék: az **5,6a-dimetill-6aH-pirido[3,4-a]karbazol (80)**⁵⁰ 13 mg, (0,058 mmol, 45%)



Op: 117-122°C

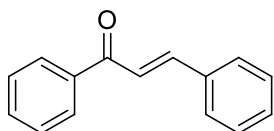
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.20 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.67 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.17 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.36 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.16 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.03 Hz, 1H), 6.55 (brs, 1H), 2.08 (brs, 3H), 1.41 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 182.4, 154.6, 153.0, 146.4, 144.5, 141.7, 135.4, 130.2, 128.5, 126.2, 124.2, 121.9, 121.7, 118.6, 57.2, 27.6, 19.0.

11.3 Fázistranszferkatalizátor előállítása

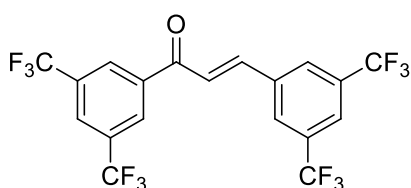
11.3.1 Kalkonok

(E)-1,3-difenilprop-2-én-1-on (105a)



Az irodalmi recept alapján állítottuk elő és minden analitikai tulajdonsága egyezik az ott megadottakkal.⁹⁸

(E)-1,3-bisz(3,5-bisz(trifluorometil)fenil)prop-2-én-1-on (100b)



Egy Schlenk bombába bemelegítettem 7,63 g (31,5 mmol, 1,05 ekv) 3,5-bisz(trifluorometil)-benzaldehydet, 7,68g (30 mmol, 1,0 ekv) 3',5'-bisz(trifluorometil)acetofenont és 90 ml absz. étert, majd az oldatot lehűtöttem 0°C-ra és ezen a hőmérsékleten 12,0 g (90 mmol, 3,0 ekv) AlCl₃-ot mértem be. Ezután a reakció elegyet egy éjszakán át 60 °C-on kevertetem. A reakciót GC-MS-sel követtem. A reakció lejátszódása után hagytam a reakció elegyet szobahőmérsékletre hűlni, majd óvatosan 200 g jégre öntöttem. A fázisokat elválasztottam, majd a vizes fázist 2x40 ml dietil-éterrel extaháltam. Az egyesített szerves fázisokat 2x70 ml vízzel, majd 1x70ml telített NaCl oldattal mostam. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam és bepárooltam. A nyersterméket metanolból átkristályosítottam.

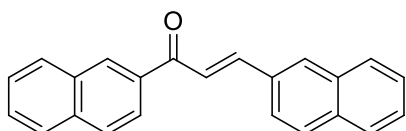
A tiszta termék 8,95 g (18,6 mmol, 59,2%) sárga por.

O.p.: 123-125 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.46 (s, 2H), 8.13-8.09 (d, *J* = 19.3 Hz, 3H), 7.96-7.93 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 7.63-7.59 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H).

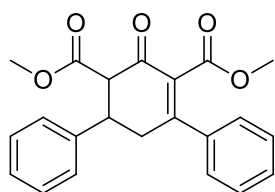
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 186.5, 143.3, 139.0, 136.0, 133.2-132.2, 128.4, 128.2, 126.5, 124.2, 123.9, 123.4, 121.8.

(E)-1,3-Di(naft-2-il)prop-2-én-1-on (100c)



Az irodalmi recept alapján állítottuk elő és minden analitikai tulajdonsága egyezik az ott megadottakkal.⁹⁹

11.3.2 2-Oxociklohex-3-én származékok előállítása



2-oxo-4,6-difenil-ciklohex-3-én-1,3-dikarbonsav dimetil észter (98a)

100 ml metanolban feloldottam 20,8 g (100,0 mmol, 1,0 ekv) **(E)-1,3-difenilprop-2-én-1-ont (105a)** és 14,6 ml (17,52 g, 100,6 mmol, 1,06 ekv) acetondikarbonsav-dimetilésztert, majd beadagoltam 1,26 ml (1,15 g, 10 mmol, 0,1 ekv) TMG-t. Az elegyet 2,5 órán keresztül forraltam (Követés: VRK Hex/EtOAc = 5:1), majd szobahőmérsékletre való hűtés után a kivált fehér csapadékot szűrtem és 3x20 ml hideg metanollal mostam, majd levegőn szárítottam.

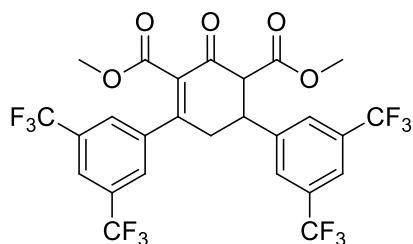
A termék 30,9 g (85 mmol, 85%) fehér por.

Op.: 160-164 °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33-7.39 (m, 7H); 7.26-7.30 (m, 3H); 3.88 (t, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=3.73$ Hz, 2H); 3.64 (s, 3H); 3.59 (s, 3H); 3.03 (d, $J=7.35$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 190.2; 168.8, 166.3, 158.7, 140.2, 137.9, 131.9, 130.0, 128.9, 128.7, 127.7, 127.0, 126.6, 59.2, 52.2, 52.1, 43.1, 38.9.

2-oxo-4,6-bisz-(3,5-bisztrifluorometil-fenil)-ciklohex-3-én-1,3-dikarbonsav dimetil észter (98b)



50 ml metanolban feloldottam 24,0 g (50,0 mmol, 1,0 ekv) **(E)-1,3-bisz(3,5-bisz(trifluorometil)fenil)prop-2-én-1-ont (100b)** és 7,3 ml (8,76 g, 50,3 mmol, 1,06 ekv)

acetondikarbonsav-dimetilésztert, majd beadagoltam 0,63 ml (0,56 g, 10 mmol, 0,1 ekv) TMG-t. Az elegyet 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem (Követés: VRK Hex/EtOAc = 5:1), majd a kivált fehér csapadékot szűrtem és 3x20 ml hideg metanollal mostam, majd levegőn szárítottam.

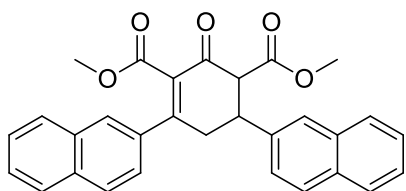
A termék 23,2 g (36,5 mmol, 73%) fehér por.

O.p.: 164-168 °C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 12.41 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 3H), 6.30 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 170.9, 168.6, 165.4, 144.6, 139.3, 132.3-131.7, 129.7, 129.1, 129.0, 126.1, 124.4, 124.1, 122.2, 122.1, 121.2, 99.7, 53.3, 52.0, 49.1, 42.9.

2-oxo-4,6-naft-2-il-ciklohex-3-en-1,3-dikarbonsav dimetil észter (98c)



100 ml metanolban feloldottam 15,4 g (50,0 mmol, 1,0 ekv) **(E)-1,3-Di(naft-2-il)prop-2-én-1-on (100c)** és 7,3 ml (8,76 g, 50,3 mmol, 1,06 ekv) acetondikarbonsav-dimetilésztert, majd beadagoltam 0,63 ml (0,57 g, 5 mmol, 0,1 ekv) TMG-t. Az elegyet 2,5 órán keresztül forraltam (Követés: VRK Hex/EtOAc = 5:1), majd szobahőmérsékletre való hűtés után a kivált csapadékot szűrtem és 3x20 ml hideg metanollal mostam, majd levegőn szárítottam, végül 100 ml izopropanolból átkristályosítottam.

A termék 15,3 g (33,0 mmol, 66%) sárgás por.

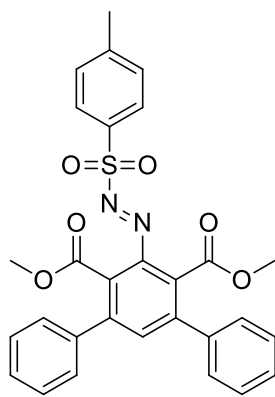
O.p.: 138-143°C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92-7.78$ (m, 10H), 7.55-7.44 (m, 4H), 4.06 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 13.6$ Hz, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 190.1, 168.8, 166.4, 158.6, 137.7, 135.1, 133.7, 133.4, 132.8, 132.2, 129.2, 128.8, 128.6, 128.5, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 126.9, 126.7, 126.4, 126.2, 126.1, 124.8, 123.7, 59.2, 52.3, 43.3, 39.0$.

11.3.3 Tozilhidrazon származékok

5'-(tozildiazenil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4',6'-dikarbonsav dimetil észter (107a)



1000 ml acetonitrilben feloldottam 33,0g (90,5 mmol, 1,0 ekv) **2-oxo-4,6-difenil-ciklohex-3-en-1,3-dikarbonsav dimetil észtert (98a)** és 17,1 g (91,8 mmol, 1,02 ekv) tozil-hidrazidot, majd erőteljes kevertetés közben hozzáadtam 3,9 ml (4,62 g, 46 mmol, 0,5 ekv) cc HCl-t. Ezután forraltam a reakció elegyet, majd 4 óra eltelte után 3,0 g (16,1 mmol, 0,18 ekv) tozil-hidrazidot adtam a reakció elegyhez és további 2 órán keresztül forraltam. Ezután hagytam szobahőmérsékletre hűlni a reakció elegyet és szobahőmérsékleten kevertettem 17 órát. Majd a reakció elegyet bepároltam és a nyersterméket feloldottam 500 ml diklórmetánban és 3 x 150 ml vízzel mostam. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam. A terméket metanolból kristályosítottam át.

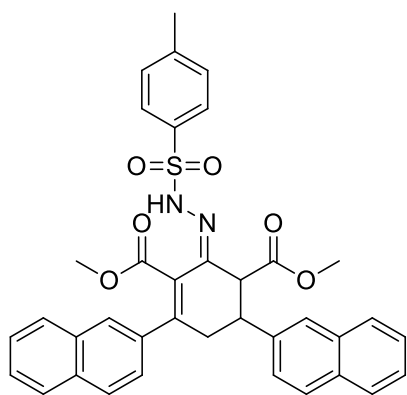
A termék 34,1 g (64,2 mmol, 71%) sárga por.

O.p.: 161-165°C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 8H), 7.24-7.17 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.5, 167.2, 145.8, 144.2, 144.1, 141.7, 139.3, 135.2, 130.0, 129.4, 129.0, 128.6, 128.4, 128.0, 126.9, 126.7, 53.2, 51.9, 45.1, 38.7, 34.3, 21.6$.

4,6-di(naft-2-il)-2-(2-tozilhidrazono)ciklohex-3-én-1,3-dikarbonsav dimetilésztere (107c)



300 ml acetonitrilben feloldottam 33,0g (90,5 mmol, 1,0 ekv) **2-oxo-4,6-naft-2-il-ciklohex-3-en-1,3-dikarbonsav dimetil észterből (98c)** és 5,66 g (30,6 mmol, 1,02 ekv) tozil-hidrazidot, majd erőteljes kevertetés közben hozzáadtam 1,3 ml (1,53 g, 15 mmol, 0,5 ekv) cc HCl-t. Ezután forraltam a reakció elegyet, majd 4 óra eltelte után 1,0 g (5,33 mmol, 0,18 ekv) tozil-hidrazidot adtam a reakció elegyhez és további 2 órán keresztül forraltam.

Ezután hagytam szobahőmérsékletre hűlni a reakció elegyet és szobahőmérsékleten kevertettem 17 órát. Majd a reakció elegyet bepároltam és a nyersterméket feloldottam 150 ml diklórmetánban és 3 x 50 ml vízzel mostam. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam.

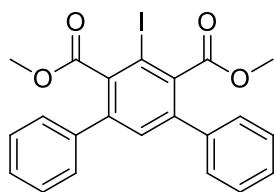
A termék 17,8 g (26,6 mmol, 94%) barna, szilárd anyag.

O.p.: 197-199 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88-7.73$ (m, 10H), $7.53-7.42$ (m, 5H), $7.32-7.29$ (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

11.3.4 Tetraszubsztituált jódbenzolok előállítása

1-jód-3,5-difenil-2,6-izoftálsav dimetilészter (97a) előállítása tozilhidrazonból (két lépéses eljárás második lépése)



750 ml acetonitrilben feloldottam 34,1 g (64,2 mmol) **5'-(tozildiazenil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4',6'-dikarbonsav dimetil észtert (107a)**, majd 0 – 5 °C közé hűtöttem, ahol bemértem 51,1 ml (43,4 g, 407,4 mmol, 6,5 ekv) TMG-t, majd 10 perc kevertetést követően beadagoltam 48,8 g (192,1 mmol, 3,0 ekv) szilárd jódot, majd az elegyet 1 órát kevertettem 0 °C-on. VRK-val követtem (Hex/EtOAc = 3:1).

Az oxidáció lejátszódása után beadagoltam 13,4 g (70,6 mmol, 1,1 ekv) CuI-t, majd 1 órán keresztül forraltam az elegyet. 2 óra forralás után az elegyet hagytam szobahőmérsékletre hűlni és bepároltam. Követés VRK (CH_2Cl_2)

A bepárolt anyagot feloldottam 700 ml diklórmetánban, majd 700 ml tel Na_2SO_3 oldattal kevertettem 10 percig. Az elegyet aktív szénnel derítettem, majd celiten leszűrtem, a kapott

elegyet elválasztottam. A szerves fázist mostam 10 % sósav oldattal (2 x 200 ml), majd tel NH₃ oldattal (3 x 200ml), majd tel NaCl oldattal (2 x 150 ml), majd nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam.

A sötét barna nyersterméket 100 ml metanolban felfuszpendáltam, megforraltam, majd lehülés után kiszűrtem és 50 ml hidegen metanollal mostam.

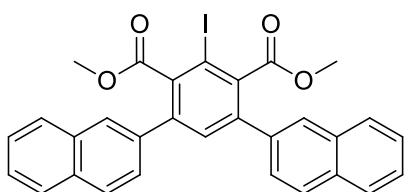
A termék 21,7 g (32,1 mmol, 50%) sárgás fehér por.

Op.: 189-199 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40 (s, 11H), 3.72 (s, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.8; 141.8, 139.4, 138.7, 131.2, 128.4, 128.3, 128.2, 52.5.

1-jód-3,5-di(naft-1-il)-2,6-izoftálsav dimetilésztere (97c)



350 ml acetonitrilben feloldottam 17,8 g (26,6 mmol) **6-di(naft-2-il)-2-(2-tozilhidrazono)ciklohex-3-én-1,3-dikarbonsav dimetilésztert (107c)**, majd 0 – 5 °C közé

hűtöttem, ahol bemértem 21,7 ml (18,41 g, 172,9 mmol, 6,5 ekv) TMG-t, majd 10 perc kevertetést követően beadagoltam 20,7 g (81,5 mmol, 3,0 ekv) szilárd jódot, majd az elegyet 1 órát kevertettem 0 °C-on. VRK-val követtem (Hex/EtOAc = 3:1).

Az oxidáció lejátszódása után beadagoltam 5,68 g (29,96 mmol, 1,1 ekv) CuI-t, majd 1 órán keresztül forraltam az elegyet. 2 óra forralás után az elegyet hagytam szobahőmérsékletre hűlni és bepároltam. Követés VRK (CH₂Cl₂)

A bepárolt anyagot feloldottam 300 ml diklórometánban, majd 300 ml tel Na₂SO₃ oldattal kevertetem 10 percig. Az elegyet aktív szénnel derítettem, majd celiten leszűrtem, a kapott elegyet elválasztottam. A szerves fázist mostam 10 % sósav oldattal (2 x 100 ml), majd tel NH₃ oldattal (3 x 100ml), majd tel NaCl oldattal (2 x 75 ml), majd nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam.

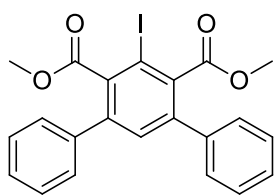
A sötét barna nyersterméket 75 ml metanolban felfuszpendáltam, megforraltam, majd lehülés után kiszűrtem és 25 ml hidegen metanollal mostam.

A termék 7,9 g (13,8 mmol, 52%) barna, szilárd anyag

O.p.: 210-215°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.91-7.87 (m, 8H), 7.59-7.52 (m, 7H), 3.69 (s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 168.9, 141.8, 139.7, 136.1, 133.1, 132.9, 131.7, 128.3, 127.6, 126.6, 126.0, 91.5, 52.6.

1-jód-3,5-difenil-2,6-izoftálsav dimetilésztere (97a) - egy üst eljárás



1000 ml acetonitrilben feloldottam 33,0g (90,5 mmol, 1,0 ekv) **2-oxo-4,6-difenil-ciklohex-3-en-1,3-dikarbonsav dimetil észtert (98a)** és 17,1 g (91,8 mmol, 1,02 ekv) tozil-hidrazidot, A színtelen oldathoz erőteljes kevertetés közben hozzáadtam 3,9 ml (4,62 g, 46 mmol, 0,5 ekv) tömény HCl-t. A keletkező fehér szuszpenziót forraltam, miközben az elegy besárgult és a fehér csapadék feloldódott. A forrástól számított 4 óra múlva hozzáadtam 3,0 g (16,1 mmol, 0,18 ekv) tozil-hidrazidot a forró oldathoz és további 2 órán keresztül forraltam, majd hagytam szobahőmérsékletre hűlni és ott kevertettem 17 órát. Másnap 0 – 5 °C között bemértem 72ml (66,1 g, 573,8 mmol, 6,5 ekv) TMG-t, majd 10 perc kevertetést követően beadagoltam 68,7g (270,5 mmol, 3,0 ekv) szilárd jódot, majd az elegyet 1 órát kevertettem 0 °C-on. VRK-val követtem (Hex/EtOAc = 3:1).

Az oxidáció lejátszódása után beadagoltam 18,9 g (99,5 mmol, 1,1 ekv) CuI-t, majd 1 órán keresztül forraltam az elegyet. 2 óra forralás után az elegyet hagytam szobahőmérsékletre hűlni és bepároltam. Követés VRK (CH₂Cl₂)

A bepárolt anyagot feloldottam 1,0 l diklórmétánban, majd 1l tel Na₂SO₃ oldattal kevertettem 10 percig. Az elegyet aktív szénnel derítettem, majd celiten leszűrtem, a kapott elegyet elválasztottam. A szerves fázist mostam 10 % sósav oldattal (2 x 300 ml), majd tel NH₃ oldattal (3 x 300ml), majd tel NaCl oldattal (2 x 200 ml), majd nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam.

A sötét barna nyersterméket 150 ml metanolban felfuszpendáltam, megforraltam, majd lehűlés után kiszűrtem és 100 ml hidegen metanollal mostam.

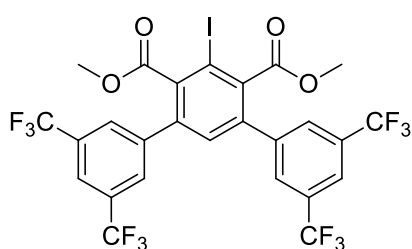
A termék 21,7 g (46,0 mmol, 50%) sárgás fehér por.

Op.: 189-199 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40 (s, 11H), 3.72 (s, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.8; 141.8, 139.4, , 138.7, 131.2, 128.4, 128.3, 128.2, 52.5.

1-jód-3,5-bisz(3,5-bisztrifluormetilfenil)-2,6-izoftálsav dimetilésztere (97b) - egy üst eljárás



300 ml acetonitrilben feloldottam 10,9g (30 mmol, 1,0 ekv) **2-oxo-4,6-difenil-ciklohex-3-en-1,3-dikarbonsav dimetil észtert (98b)** és 5,6 g (30,4 mmol, 1,02 ekv) tozil-hidrazidot, A színtelen oldathoz erőteljes kevertetés közben hozzáadtam 1,3 ml (1,53 g, 15,2 mmol, 0,5 ekv) tömény HCl-t. A keletkező fehér szuszpenziót forraltam, miközben az elegy besárgult és a

fehér csapadék feloldódott. A forrástól számított 4 óra múlva hozzáadtam 1,0 g (5,3 mmol, 0,18 ekv) tozil-hidrazidot a forró oldathoz és további 2 órán keresztül forraltam, majd hagytam szobahőmérsékletre hűlni és ott kevertettem 17 órát. Másnap 0 – 5 °C között bemértem 24 ml (21,9 g, 190,2 mmol, 6,5 ekv) TMG-t, majd 10 perc kevertetést követően beadagoltam 22,78 g (89,67 mmol, 3,0 ekv) szilárd jódot, majd az elegyet 1 órát kevertettem 0 °C-on. VRK-val követtem (Hex/EtOAc = 3:1).

Az oxidáció lejátszódása után beadagoltam 6,27 g (32,98 mmol, 1,1 ekv) CuI-t, majd 1 órán keresztül forraltam az elegyet. 2 óra forralás után az elegyet hagytam szobahőmérsékletre hűlni és bepároltam. Követés VRK (CH₂Cl₂)

A bepárolt anyagot feloldottam 300 ml diklórometánban, majd 300 ml tel Na₂SO₃ oldattal kevertettem 10 percig. Az elegyet aktív szénnel derítettem, majd celiten leszűrtem, a kapott elegyet elválasztottam. A szerves fázist mostam 10 % sósav oldattal (2 x 100 ml), majd tel NH₃ oldattal (3 x 100ml), majd tel NaCl oldattal (2 x 100 ml), majd nátrium-szulfáton szárítottam és bepároltam.

A sötét barna nyersterméket 50 ml metanolban felfuszpendáltam, megforraltam, majd lehűlés után kiszűrtem és 30 ml hidegen metanollal mostam.

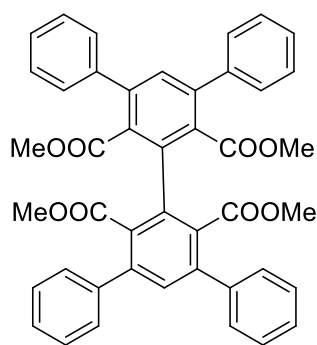
A termék 8,26 g (11,1 mmol, 37%) fehér por.

O.p.: 185-189 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (s, 2H), 7.89 (s, 4H), 7.41 (s, 1H), 3.78 (s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 167.6, 141.3, 140.0, 138.8, 132.6-131.8, 130.3, 128.6, 124.0, 122.6, 92.1, 52.8.

11.3.5 Ullmann-kapcsolások

3,3',5,5'-tetrafenil-(1,1'-bifenil)-2,6,2',6'-tetrakarbonsav tetrametil észtere (96a)



Egy Schlenk-bombában inert atmoszférán bemértem 5,1 g (10,7 mmol, 1,0 ekv) **3,5-difenil-1-jód-2,6-izoftálsav dimetilésztert (97a)**, majd 2,71 g (42,8 mmol, 4,0 ekv) frissen aktivált rezet és 30 ml TEOS-t. A reakcióelegyet nitrogén átbuborékolatással inertizáltam. A kapott szuszpenziót 200°C-on kevertettem 18 órát, az elegy a végén őzbarna/ sötétbarna lett. VRK-val (CH₂Cl₂) követtem. A reakció lejátszódása után elegyhez 15 ml CH₂Cl₂-t

adtam, Celit[®] padon átszűrtem és mostam CH₂Cl₂-val (3 x 15 ml). A szűrletből kipároltam a CH₂Cl₂ -t, mire a várt termék fehér csapadékként kiválik az oldószerből. 18 órát hagytam mélyhűtőben, -20 °C-on állni, majd leszűrtem és hideg metanollal mostam.

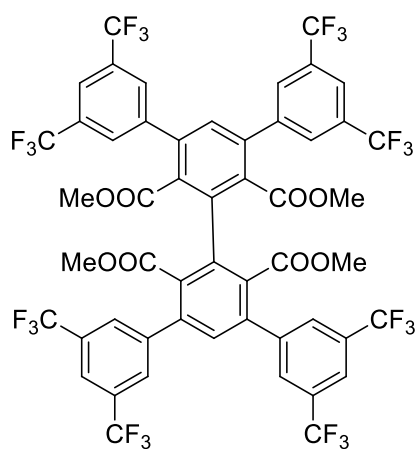
A termék 2,21 g (3,21 mmol, 60%) fehér por.

Op.: 227-233 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50 (s, 2H); 7.45 (d, J=7.17 Hz, 8H); 7.33-7.41 (m, 12H); 3.29 (s, 12H);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.6, 142.1, 140.4, 136.6, 131.9, 131.3, 128.2, 127.7, 51.5.

3,3',5,5'-tetrakis(3,5-bisztrifluormetil-fenil)-(1,1'-bifenil)-2,6,2',6'-tetrakarbonsav tetrametil észtere (96b)



Egy Schlenk-bombában inert atmoszférán bemértem 5,0 g (6,7 mmol, 1,0 ekv) **1-jód-3,5-bisz(3,5-bisztrifluormetilfenil)-2,6-izoftálsav dimetilésztert (97b)**, majd 1,69 g (26,8 mmol, 4,0 ekv) frissen aktivált rezet és 20 ml TEOS-t. A reakcióelegyet nitrogén átbuborékolatással inertizáltam. A kapott szuszpenziót 200°C-on kevertettem 18 órát, az elegy a végén őzbarna/ sötétbarna lett. VRK-val (CH₂Cl₂) követtem. A reakció lejátszódása után elegyhez 15 ml CH₂Cl₂-t adtam, Celit[®] padon átszűrtem és mostam

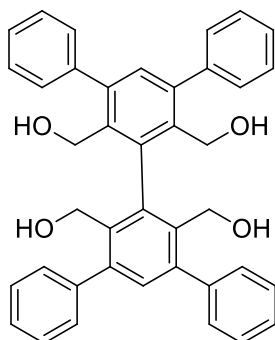
CH₂Cl₂-val (3 x 15 ml). A szűrletből kipároltam a CH₂Cl₂ -t, mire a várt termék fehér csapadékként kiválik az oldószerből. 18 órát hagytam mélyhűtőben, -20 °C-on állni, majd leszűrtem és hideg metanollal mostam.

A termék 3,6 g (2,94 mmol, 73%) fehér por.

O.p.: 297-300°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (s, 4H), 7.87 (s, 2H), 7.52 (s, 2H), 3.36 (s, 12H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 166.2, 141.5, 139.9, 137.5, 133.3, 132.0-131.4, 128.3, 124.1, 122.1, 121.9, 52.1.

2,2',6,6'-tetrakis(hidroximetil)-3,3',5,5'-tetrafenil-1,1'-bifenil (112a)



Bemértem 0 °C-on 60ml absz THF-be 1,5 g (39,5 mmol, 4,0 ekv) LiAlH₄-et. Az elegyet 0 - 5 °C-on tartva beadagoltam 6,9 g (9,98 mmol, 1,0 ekv) **3,3',5,5'-tetrafenil-(1,1'-bifenil)-2,6,2',6'-tetrakarbonsav tetrametil észter (96a)** 70 ml THF-ben készült oldatát. A keletkező barnás elegyet 0 - 5 °C-on kevertettem 15 percet, majd hagytam szobahőmérsékletre melegedni. 18 óra kevertetés után

feldolgoztam úgy, hogy 0 - 5 °C-on beadagoltam 1,5ml vizet, 1,5ml 10%-os NaOH oldatot és 3-szor 1,5ml vizet. Az elegyet ezt követően hagytam szobahőmérsékletre melegedni és ott kevertette 2 órát, majd az elegyet szűrtem szilika géltre rétegzett (2-3mm) Celiten, a kiszűrt anyagot THF-vel (4 x 20 ml) mostam, a szűrletet bepároltam.

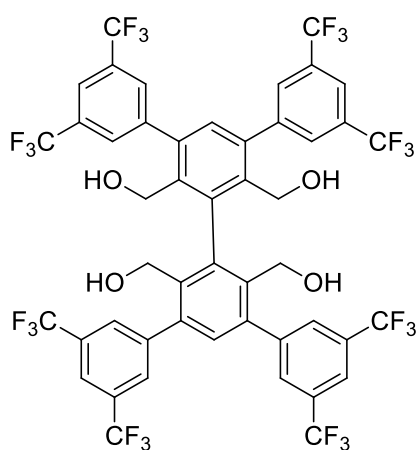
A termék 5,1 g (8,98 mmol, 90%) fehér por.

Op.: 298-305 °C.

¹H NMR (DMSO) δ 7.89 (d, *J*=7.17 Hz, 8H); 7.38-7.47 (m, 12H); 7.32 (s, 2H); 5.32 (s, 4H); 4.09 (s, 8H).

¹³C NMR (DMSO) δ 142.2, 140.8, 140.5, 135.2, 131.5, 129.4, 127.9, 127.1, 58.6.

2,2',6,6'-tetrakis(hidroximetil)-3,3',5,5'-tetrakis(3,5 bisztrifluormetil-fenil)-1,1'-bifenil (112b)



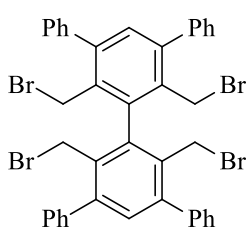
Bemértem 0 °C-on 20 ml absz THF-be 0,37 mg g (9,58 mmol, 4,0 ekv) LiAlH₄-et. Az elegyet 0 - 5 °C-on tartva beadagoltam 3,0 g (2,42 mmol, 1,0 ekv) **3,3',5,5'-tetrakis(3,5-bisztrifluormetil-fenil)-(1,1'-bifenil)-2,6,2',6'-tetrakarbonsav tetrametil észteréből (96b)** 20 ml THF-ben készült oldatát. A keletkező barnás elegyet 0 - 5 °C-on kevertettem 15 percet, majd hagytam szobahőmérsékletre melegedni. 18 óra kevertetés után feldolgoztam úgy, hogy 0

- 5 °C-on beadagoltam 0,37 ml vizet, 0,37 ml 10%-os NaOH oldatot és 3-szor 0,37 ml vizet. Az elegyet ezt követően hagytam szobahőmérsékletre melegedni és ott kevertette 2 órát, majd az elegyet szűrtem szilika géltre rétegzett (2-3mm) Celiten[®], a kiszűrt anyagot THF-vel (4 x 20 ml) mostam, a szűrletet bepároltam.

A termék 2,45 g (2,18 mmol, 90%) fehér por.

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ = 8.38 (s, 8H), 8.15 (s, 4H), 7.65 (s, 2H), 5.34 (brs, 4H), 4.06 (s, 8H).

2,2',6,6'-tetrakis(bromometil)-3,3',5,5'-tetrafenil-1,1'-bifenil (113a)



Egy Schlenk-bombába bemértem 2,4 g (4,1 mmol, 1,0 ekv) **2,2',6,6'-tetrakis(hidroximetil)-3,3',5,5'-tetrafenil-1,1'-bifenilt (112a)**, majd hozzáadtam 19,5 ml (77,9 mmol, 19,0 ekv) 4.0 M-os ecetsavas HBr-t és a lezárt bombát 120°C-on forraltam 7 órán keresztül, majd hagytam szobahőmérsékletre hűlni. A lehűlt reakcióelegyet jégre (30 g) öntöttem,

majd a vizes fázist diklórmetánnal (30 x 30 ml) extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat mostam telített NaHCO₃ oldattal (2 x 30 ml), telített NaCl oldattal (30 ml), nátrium-szulfáton

szárítottam, szűrtem és bepároltam. A kapott barna nyerste­r­méket etil-acetátban oldva átkristályosítottam.

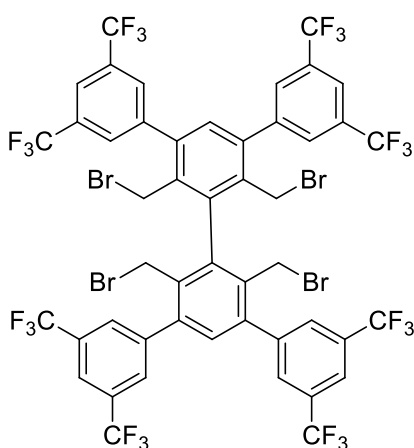
A termék 2,0 g (2,42 mmol, 59%) fehér por.

Op.: 288-295 °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (d, $J=7.17$ Hz, 8H); 7.41-7.49 (m, 12H); 7.34 (s, 2H); 4.46 (s, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 144.8, 139.7, 138.3, 133.8, 132.5, 129.0, 128.3, 127.8, 32.4.

2,2',6,6'-tetrakis(bromometil)-3,3',5,5'-tetrakis(3,5 bisztrifluorometil-fenil)-1,1'-bifenil (113b)



Egy Schlenk-bombába bemértem 2,0 g (1,78 mmol, 1,0 ekv) **2,2',6,6'-tetrakis(hidroximetil)-3,3',5,5'-tetrakis(3,5 bisztrifluorometil-fenil)-1,1'-bifenilt (112b)**,

majd hozzáadtam 8,5 ml (33,8 mmol, 19,0 ekv) 4.0 M-os ecetsavas HBr-t és a lezárt bombát 120°C-on forraltam 7 órán keresztül, majd hagytam szobahőmérsékletre hűlni. A lehűlt reakcióelegyet jégre (30 g) öntöttem, majd a vizes fázist diklórmetánnal (30 x 30 ml) extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat mostam telített NaHCO_3

oldattal (2 x 30 ml), telített NaCl oldattal (30 ml), nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem és bepároltam. A kapott barna nyerste­r­méket etil-acetátban oldva átkristályosítottam.

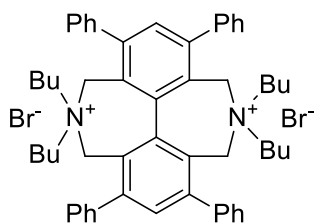
A termék 1,46 g (1,07 mmol, 60%) fehér por.

O.p.: 271-274°C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.05 (s, 8H), 8.01 (s, 4H), 7.38 (s, 2H), 4.27 (s, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 142.2, 140.5, 137.9, 134.3, 133.7, 132.6-131.8, 129.1, 124.1, 122.5, 30.3.

**5,5-11,11-tetrabutyl-1,3,7,9-tetrafenil-4,5,6,10,11,12-hexahidro-5,11-diazadibenzo-
[ef,kl]heptalén-5,11-diium dibromid (114)**



20 ml toluolban bemértem 0,996 mg (1,2 mmol, 1,0 ekv) **2,2',6,6'-tetrakisz(bromometil)-3,3',5,5'-tetrafenil-1,1'-bifenil-t (113a)**, 506 μ l (387 mg, 3,0 mmol, 2,5 ekv) dibutilamint és 663 mg (4,8 mmol, 4,0 ekv) K_2CO_3 -at. A reakcióelegyet 18 órán keresztül forraltam, (Követés VRK $CH_2Cl_2/MeOH = 10:1$), majd

lehűtöttem szobahőmérsékletre és szűrtem. A kiszűrt anyagot mostam toluollal (10 ml), 2 M-os vizes HBr-rel (2 x 10 ml), éterrel (2 x 10 ml), majd szárítottam.

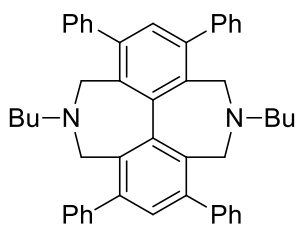
A termék 967 mg (1,04 mmol, 87%) színtelen kristály.

Op.: 208-213 °C.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.88 (s, 2H); 7.45-7.54 (m, 20H); 4.74 (d, $J = 13.88$ Hz); 4.54 (d, $J = 13.74$ Hz, 4H); 2.78 (t, $J = 13.14$ Hz, 4H); 2.57 (t, $J = 12.62$ Hz, 4H); 0.79-0.91 (m, 12H); 0.61 (t, $J = 6.88$ Hz, 12H); 0.08 (brs, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 145.3, 143.1, 138.3, 133.0, 129.3, 129.0, 128.3, 125.3, 57.0, 23.6, 19.5, 13.1.

5,11-dibutil-1,3,7,9-tetrafenil-4,5,6,10,11,12-hexahidro-5,11-diazadibenzo[ef,kl]heptalén (115)



20 ml toluolban bemértem 1,03 g (1,25 mmol, 1,0 ekv) **2,2',6,6'-tetrakisz(bromometil)-3,3',5,5'-tetrafenil-1,1'-bifenilt (113a)**, 1,5 ml (1,09 g, 15,0 mmol, 11,5 ekv) butilamint. A reakcióelegyet 18 órán keresztül 80°C-on kevertettem, (Követés VRK Hex/EtOAc = 10:1), majd lehűtöttem szobahőmérsékletre. A szerves fázist

mostam $NaHCO_3$ oldattal (2 x 10 ml), nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem és bepároltam

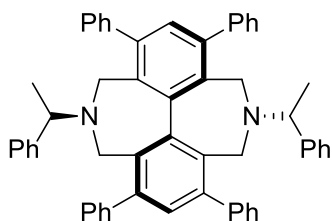
A termék 810 mg (1,24 mmol, 99%) tört fehér por.

Op.: 221-223 °C.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.60 (d, $J = 7.13$ Hz, 8H), 7.42 (t, $J = 7.12$ Hz, 10H); 7.36 (t, $J = 7.29$ Hz, 4H); 3.90 (d, $J = 12.37$ Hz, 4H); 3.09 (d, $J = 12.36$ Hz, 4H); 2.02-2.13 (m, 4H); 1.09-1.15 (m, 3H); 0.92-1.01 (m, 2H); ; 0.77-0.83 (m, 2H); 0.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 142.0, 141.3, 140.9, 130.9, 130.8, 130.0, 127.9, 126.9, 54.3, 50.7, 29.5, 20.3, 13.7.

1,3,7,9-tetraphenyl-5,11-bisz(R)-1-phenylethyl-4,5,6,10,11,12-hexahydro-5,11-diazadibenzo[ef,kl]heptalén (116)



20 ml toluolban bemértem 1,03 g (1,25 mmol, 1,0 ekv) **2,2',6,6'-tetrakisz(bromometil)-3,3',5,5'-tetrafenil-1,1'-bifenil-t (113a)**, 1,9 ml (1,82 g, 15,0 mmol, 12,0 ekv) (R)-(+)- α -metilbenzilamint. A reakcióelegyet 18 órán keresztül 100°C-on kevertetem, (Követés VRK Hex/EtOAc = 10:1), majd lehütöttem

szobahőmérsékletre. A szerves fázist mostam NaHCO₃ oldattal (2 x 10 ml), nátrium-szulfáton szárítottam, szűrtem és bepároltam. A nyers termék 899 mg (1,2 mmol, 96%) tört fehér por. Az anyag két diasztereomer keveréke. A major izomert etil-acetát-metanol 2:1 keverékéől tisztán ki lehetett kristályosítani.

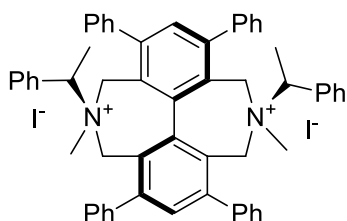
Major izomer: 655 mg (1,14 mmol, 70%) fehér por.

Op.: 160-162°C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 8H), 7.43-7.39 (m, 11H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 7.01 (s, 9H), 3.92 (d, J = 12.6 Hz, 4H), 3.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 12.6 Hz, 4H), 0.57 (d, J = 15.0 Hz, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 144.8, 142.2, 141.4, 141.0, 131.1, 131.0, 130.0, 128.1, 127.8, 127.4, 126.8, 126.3, 61.8, 48.6, 21.2.

5,5'-dimetil-11,11'-bisz(α -metilbenzil)tetrabutyl-1,3,7,9-tetrafenil-4,5,6,10,11,12-hexahidro-5,11-diazadibenzo-[ef,kl]heptalén-5,11-diium diiodid (117)



10 ml kloroformban feloldottam 600 mg (0,8 mmol, 1,0 ekv)

1,3,7,9-tetraphenyl-5,11-bisz(R)-1-phenylethyl-4,5,6,10,11,12-hexahidro-5,11-diazadibenzo[ef,kl]heptalént (122), majd hozzáadtam 2,0 ml (4,54 g, 32 mmol, 40 ekv) metil-

jodidot. A reakcióelegyet bombacsőben melegítettem 60 °C-on 4

órán át, A reakciót VRK-val (eluens CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) követtem. Amikor a reakció lezajlott, a reakcióelegyet bepároltam, a nyers terméket 92% termeléssel nyertem.

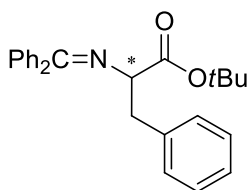
A nyers termék két diasztereomer 2:1 arányú keveréke, melyből a major izomer EtOH-víz (1:1) rendszerben, többszöri átkristályosítással tisztán kinyerhető volt.

Major izomer: 149 mg (18 %) fehér por

O.p.: 239-242°C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (s, 2H), 7.69-7.65 (m, 6H), 7.53-7.41 (m, 16H), 7.22 (d, J = 6.7 Hz, 8H), 5.53 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 5.23 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 6H), 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

terc-Butil-2-((difenilmetilén)amino)-3-fenilpropanoát (81b)

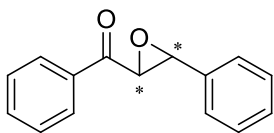


Bemértem 74 mg (0,25 mmol, 1,0 ekv) védett t-butyl-glicinésztert (**78**), 1 ml toluolt, 3 mg (0,0025 mmol, 0,01 ekv) **117** katalizátort. Ehhez az elegyhez 10 perc alatt, kevertetés közben, beadagoltam 1 ml 50% vizes KOH oldatot 2-4 °C-on. A reakciót VRK-val követtem (eluens: Hex:EtOAc=10:1), Amikor a reakció lezajlott adtam hozzá 10 ml vizet. A vizes fázist 3 x 10 ml CH₂Cl₂-vel extraháltam, az egyesített szerves fázisokat mostam 10 ml vízzel, majd bepároltam.

A termék 90 mg (0,23 mmol, 93%) sárga olaj. ee: 28% (IB oszlop)

Analitikai adatai megegyeznek az irodalmival.¹⁰⁰

2-benzoil-3-feniloxirán (118)



Bemértem 208 mg (1,0 mmol, 1,0 ekv) kalkont (**100a**), 3 ml toluolt, 10 mg (0,01 mmol, 0,01 ekv) **117** katalizátort. Ehhez az elegyhez kevertetés közben beadagoltam 3 ml 50% vizes KOH oldatot, majd 232 mg (1,0 mmol, 1,0 ekv) TCCA-t 2-4 °C-on. A reakciót VRK-val követtem (eluens : Hex:EtOAc=10:1). Amikor lezajlott adtam hozzá 10 ml vizet. A vizes fázist 3 x 10 ml etil-acetáttal extraháltam, az egyesített szerves fázisokat mostam 10 ml tel NaCl oldattal, nátrium-szulfáton szárítottam, majd bepároltam.

A termék 196 mg (0,87 mmol, 87%) sárga olaj. ee: 19% (IA oszlop).

Analitikai adatai megegyeznek az irodalmival.¹⁰¹

Irodalomjegyzék

- ¹ Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics Internet Version 2005*
- ² Joule, J. A. Joule, Mills, K. *Heterocyclic Chemistry 5th Edition*, New York: Wiley, **2010**
- ³ Bruckner, G., *Szerves kémia III-2*. Nemzeti Tankönyvkiadó: Budapest, **1965**
- ⁴ Houben-Weyl, Methods of Molecular Transformations. *In Heterocycles and Related Ring Systems*, Black, D. S., Ed. Thieme: Stuttgart, **2006**, Vol. 15
- ⁵ Cannon, J. G.; Flaherty, P.T.; Ozkutlu, U.; Long, J. P. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1841
- ⁶ Lafrance, M.; Blaquiere, N.; Fagnou, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 811
- ⁷ (a) Cannon, J. G.; Flaherty, P. T.; Ozkutlu, U.; Long, J. P. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (11), 1841 (b) Madapa, S.; Harding, W. W. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78* (4), 722 (c) Linnanen, T.; Brisander, M.; Unelius, L.; Rosqvist, S.; Nordvall, G.; Hacksell, U.; Johansson, A. M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (9), 1337
- ⁸ Weisbach, J. A.; Burns, C.; Macko, E.; Douglas, B. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 91
- ⁹ Neumeyer, J. L.; Neustadt, B. R.; Oh, K. H.; Weinhardt, K. K.; Boyce, C. B.; Rosenberg, F. J.; Teiger, D. G. *J. Med. Chem.* **1973**, *16* (11), 1223
- ¹⁰ Wei, Y-B.; Li, Y-X.; Song, H.; Feng, X-J. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2014**, *29* (5), 722
- ¹¹ Singh, O. V.; Huang, W.-J.; Chen, C.-H.; Lee S.-S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8166
- ¹² Goodwin, S.; Smith, A. F.; Horning, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (8), 1903
- ¹³ Miller, C. M.; McCarthy, F. O. *Rsc. Adv.* **2012**, *2* (24), 8883
- ¹⁴ Bischler, A.; Napieralski, B., *Ber. Dtsch. Chem. Ges. zu Berlin* **1893**, 1903
- ¹⁵ Bondinell, W. E.; Chapin, F. W.; Girard, G. R.; Kaiser, C.; Krog, A. J.; Pavloff, A. M.; Schwartz, M. S.; Silvestri, J. S.; Vaidya, P. D.; Lam, B. L.; Wellman, G. R.; Pendleton, R. G. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 506
- ¹⁶ Pictet, A.; Gams, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2943
- ¹⁷ Pictet, A.; Spengler, T., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44* (3), 2030-2036
- ¹⁸ Schöpf, C.; Bayerle, H. *Liebigs Ann.* **1934**, *513* (1), 190
- ¹⁹ (a) Pomeranz, C. *Monatsh. Chem.* **1894**, *15* (1), 299 (b) Fritsch, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26* (1), 419
- ²⁰ Cass, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64* (4), 785
- ²¹ Roesch, K. R.; Zhang, H. and Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8042
- ²² Guimond, N.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050
- ²³ Gilmore, C. D.; Allan, K. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1558

-
- ²⁴ Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982–1995*. Elsevier: Tarrytown, **1996**; Vol. 5
- ²⁵ Bruckner, G. *Szerves Kémia III-1*. Nemzeti Tankönyvkiadó: Budapest, **1964**.
- ²⁶ John A. Zoltewicz; Larry S. Helmick; Terry M. Oestreich; Roy W. King; Kandetzki, P. E., *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 10
- ²⁷ Popp, F. D. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1968**, *9*, 1
- ²⁸ Popp, F. D. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1979**, *24*, 187
- ²⁹ Duncton, M. A. *J. Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1135
- ³⁰ Matcha, K.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2082
- ³¹ Bressel, U.; Katritzky, A. R.; Lea, J. R. *J. Chem. Soc. B: Physical Organic* **1971**, 4.
- ³² Austin, M. W.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4204; Moodie, R. B.; Schofield, K. and Williamson, M. J. *Chem. Ind. (London)* **1963**, 1283; Dewar, M. J. S. and Maitlis, P. M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 2521
- ³³ Thomas J. Kress, T. J.; Costantino S. M. *Heterocyclic Chem.*, **1973**, *10*, 409
- ³⁴ Gordon, M.; Pearson, D. E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 329
- ³⁵ Brown, W. D.; Goulliaev, A. H. *Synthesis* **2002**, (1), 83
- ³⁶ Ge, D.; Hu, L.; Wang, J.; Li, X.; Qi, F.; Lu, J.; Cao, X.; Gu, H., *Chem. Cat. Chem.* **2013**, *5* (8), 2183
- ³⁷ Vierhapper, F. W.; Eliel, E. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (19), 2729
- ³⁸ Koltunov, K. Y.; Prakash, G. K. S.; Rasul, G.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7394
- ³⁹ Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (3), 376
- ⁴⁰ Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (33), 5432-46
- ⁴¹ Marzi, E.; Bobbio, C.; Cottet, F.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (10), 2116
- ⁴² Baldwin, I.; Bamborough, P.; Haslam, C. G.; Hunjan, S. S.; Longstaff, T.; Mooney, C. J.; Patel, S.; Quinn, J.; Somers, D. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (19), 5285
- ⁴³ Tilstam, U.; Weinmann, H. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6* (4), 384
- ⁴⁴ WO2015/106200
- ⁴⁵ Graulich, A.; Scuvée-Moreau, J.; Seutin, V.; Liégeois, J-F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4972
- ⁴⁶ Walker, M. D.; Andrews, B. I.; Burton, A. J.; Humphreys, L. D.; Kelly, G.; Schilling, M. B.; Scott, P. W. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14* (1), 108
- ⁴⁷ Nagao, Y.; Hirota, K.; Tokumaru, M.; Kozawa, K. *Heterocycles* **2007**, *73* (2), 593
- ⁴⁸ Nagao, Y.; Endo, R.; Tokumaru, M.; Arimitsu, K. *Heterocycles* **2009**, *77* (2), 1403
- ⁴⁹ Liu, C-Y; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7106

-
- ⁵⁰ Miller, R. B.; Dugar, S.; Epperson J. R. *Heterocycles* **1987**, *25*, 217
- ⁵¹ Miller, R. B.; Dugar, S. *Tetrahedron. Lett.* **1989**, *30*, 297
- ⁵² Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72* (7), 1399
- ⁵³ Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195
- ⁵⁴ Starks, C. M.; Owens, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3613.
- ⁵⁵ Starks, C.M.; Liotta, C.L.; Halpern, M.E. *Phase-Transfer Catalysis: Fundamental Application and Industrial Perspectives*, 1st Ed.; Chapman & Hall: New York, **1994**; 1–22.
- ⁵⁶ Starks, C.M. *Modern Perspectives on the Mechanisms of Phase-Transfer Catalysis*; ACS Symposium Series 659; American Chemical Society: Washington, DC, **1997**; 10–28.
- ⁵⁷ Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222
- ⁵⁸ Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312
- ⁵⁹ Yang, H.M; Wu, H. S. *Catalysis Reviews: Science and Engineering*, **2003**, *45* (3-4), 463
- ⁶⁰ Dolling, U.H.; Davis, P.; Grabowski, E.J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.
- ⁶¹ O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.
- ⁶² O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507.
- ⁶³ Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.
- ⁶⁴ Corey, E.J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.
- ⁶⁵ Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519
- ⁶⁶ Vachon, J.; Lacour, J. *Chimia* **2006**, *60* (5), 266
- ⁶⁷ Denmark, S. E.; Weintraub, R. C. *Heterocycles* **2011**, *82*, 1527
- ⁶⁸ Gratzner, K.; Waser, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 3661
- ⁶⁹ Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519-6520
- ⁷⁰ Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3313
- ⁷¹ Kitamura, M.; Shirakawa, S., Arimura, Y.; Wang, X.; Maruoka, K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1702
- ⁷² Kitamura, M.; Shirakawa, S., Arimura, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2026
- ⁷³ Wang, Y-G.; Ueda, M.; Wang, X.; Han Z.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6042
- ⁷⁴ Wang, Y-G.; Maruoka, K. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 628
- ⁷⁵ Lygo, B.; Allbutt, B.; Beaumont, D. J.; Butt, U.; Gilks, J. A. R. *Synlett* **2009**, (4), 675
- ⁷⁶ Lygo, B.; Butt, U.; Cormack, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4968
- ⁷⁷ Tan, J.; Yasuda, N. *Org. Proc. Res. Dev.* **2015**, *19*, 1731
- ⁷⁸ Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549
- ⁷⁹ Barton, D. H. R; O'Brien R. E.; Sternhell, S. *J. Chem. Soc.* **1962**, *0*, 470

-
- ⁸⁰ Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 147
- ⁸¹ Shapiro, R. H.; Lipton, M. F.; Kolonko, K. J.; Buswell, R. L.; Capuano, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (22), 1811
- ⁸² Evers, M. J.; Christiaens, L. E.; Guillaume, M.R.; Renson, M. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1779
- ⁸³ Zhao, Y.; Wang, Y., Sun, H.; Li L.; Zhang, H. *Chem. Commun.* **2007**, *0*, 3186
- ⁸⁴ Giese, M.; Albrecht, M.; Rissanen, K. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1778
- ⁸⁵ Lucas, X.; Bauz, A.; Fronterab, A.; Quinonero, D. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1038
- ⁸⁶ M. J. Prakash, M.J.; Lah, M. S. *Chem. Commun.* **2009**, 3326
- ⁸⁷ Yaghi, O. M.; Li, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 207
- ⁸⁸ Zhu, L.; Liu, X.-Q.; Jiang, H.-L.; Sun, L.-B. *ChemRev*, 2017, **117**, 8129
- ⁸⁹ Mehlana, G.; Ramon, G.; Bourne, S. A. *Microporous and Mesoporous Materials*, **2016**, *231*, 21
- ⁹⁰ Dogru, M.; Bein, T. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 5531
- ⁹¹ Diercks, C. S.; Yaghi, O. M. *Science* **2017**, *355*, 923
- ⁹² Han, Y.-F.; Yuan, Y.-X.; Wang, H.-B. *Molecules*, **2017**, *22*, 266.
- ⁹³ Wang, H., Bao, Z.; Wu, H.; Lin, R.-B.; Zhou, W.; Hu, T.-L.; Li, B.; Zhao, J. C.-G.; Chen, B. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11150
- ⁹⁴ Yan, W.; Yu, X.; Yan, T.; Wu, D.; Ning, E.; Qi, Y.; Han, Y.-F.; Li, Q. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3677
- ⁹⁵ Godard, A.; Rocca, P.; Pomel, V.; Thomas-dit-Dumont, L.; Rovera, J. C.; Thaburet, J. F.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *517*, 25
- ⁹⁶ Keilin, B.; Cass, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2442
- ⁹⁷ Chuang T-H.; Li, C-F.; Lee, H-Z.; Wei, Y-C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4974
- ⁹⁸ Vogel, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry 5 th edition*, Harlow, Edinburg Gate **1989**
- ⁹⁹ Wilhelm, A.; Lopez-Garcia, L. A.; Busschots, K.; Fröhner, W.; Maurer, F.; Boettcher, S.; Zhang, H.; Schulze, J. O.; Biondi, R. M.; Engel, M. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (22), 9817
- ¹⁰⁰ Wang, X.; Lv, J.; Liu, L.; Wang, Y.; Wu, Y. *J. Mol. Cat. A* **2007**, *276*, 102
- ¹⁰¹ Lygo, B.; Gardiner, S. D.; McLeod, M. C.; To, D. C. M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2283

ADATLAP

a doktori értekezés nyilvánosságra hozatalához*

I. A doktori értekezés adatai

A szerző neve: Horváth Dániel Vajk

MTMT-azonosító: 10027320

A doktori értekezés címe és alcíme: Poliszubsztituált aromás vegyületek előállítása

DOI-azonosító⁴⁶: 10.15476/ELTE.2018.00

A doktori iskola neve: Kémia Doktori Iskola

A doktori iskolán belüli doktori program neve: Szintetikus, anyagtudomány, biomolekuláris kémia

A témavezető neve és tudományos fokozata: Dr. Soós Tibor PhD

A témavezető munkahelye: Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutató Központ

II. Nyilatkozatok

1. A doktori értekezés szerzőjeként

a) hozzájárulok, hogy a doktori fokozat megszerzését követően a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban. Felhatalmazom a Természettudományi kar Dékáni Hivatali Doktori, Habilitációs és Nemzetközi Ügyek Csoportjának ügyintézőjét, hogy az értekezést és a téziseket feltöltse az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba, és ennek során kitöltse a feltöltéshez szükséges nyilatkozatokat.

b) kérem, hogy a mellékelt kérelemben részletezett szabadalmi, illetőleg oltalmi bejelentés közzétételéig a doktori értekezést ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

c) kérem, hogy a nemzetbiztonsági okból minősített adatot tartalmazó doktori értekezést a minősítés (*dátum*)-ig tartó időtartama alatt ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

d) kérem, hogy a mű kiadására vonatkozó mellékelt kiadó szerződésre tekintettel a doktori értekezést a könyv megjelenéséig ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban, és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban csak a könyv bibliográfiai adatait tegyék közzé. Ha a könyv a fokozatszerzést követően egy évig nem jelenik meg, hozzájárulok, hogy a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban.

2. A doktori értekezés szerzőjeként kijelentem, hogy

a) az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba feltöltendő doktori értekezés és a tézisek saját eredeti, önálló szellemi munkám és legjobb tudomásom szerint nem sértem vele senki szerzői jogait;

b) a doktori értekezés és a tézisek nyomtatott változatai és az elektronikus adathordozón benyújtott tartalmak (szöveg és ábrák) mindenben megegyeznek.

3. A doktori értekezés szerzőjeként hozzájárulok a doktori értekezés és a tézisek szövegének plágiumkereső adatbázisba helyezéséhez és plágiumellenőrző vizsgálatok lefuttatásához.

Kelt: Budapest, 2018.01.09.

.....
a doktori értekezés szerzőjének aláírása

*ELTE SZMSZ SZMR 12. sz. melléklet