



Amidok előállítása és a Bischler-Napieralski gyűrűzárás megvalósítása mikrohullámú körülmények között

TDK dolgozat

Készítette: **Földesi Tamás**

IV. évf. Bsc. Vegyészmérnök szakos hallgató, gyógyszeripari szakirány

Témavezetők: **Dr. Keglevich György**

egyetemi tanár

Dr. Milen Mátyás

kutató-fejlesztő vegyész

Dr. Grün Alajos

egyetemi adjunktus

Készült a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén

2011

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom *Dr. Keglevich György* egyetemi tanárnak, *Dr. Milen Mátyás* kutató-fejlesztő vegyésznek és *Dr. Grün Alajos* egyetemi adjunktusnak, témavezetőimnek, munkám során nyújtott állandó segítségükért, hasznos tanácsaikért.

Szeretném megköszönni *Dr. Drahos Lászlónak* a nagyfelbontású tömegspektrumok felvételét.

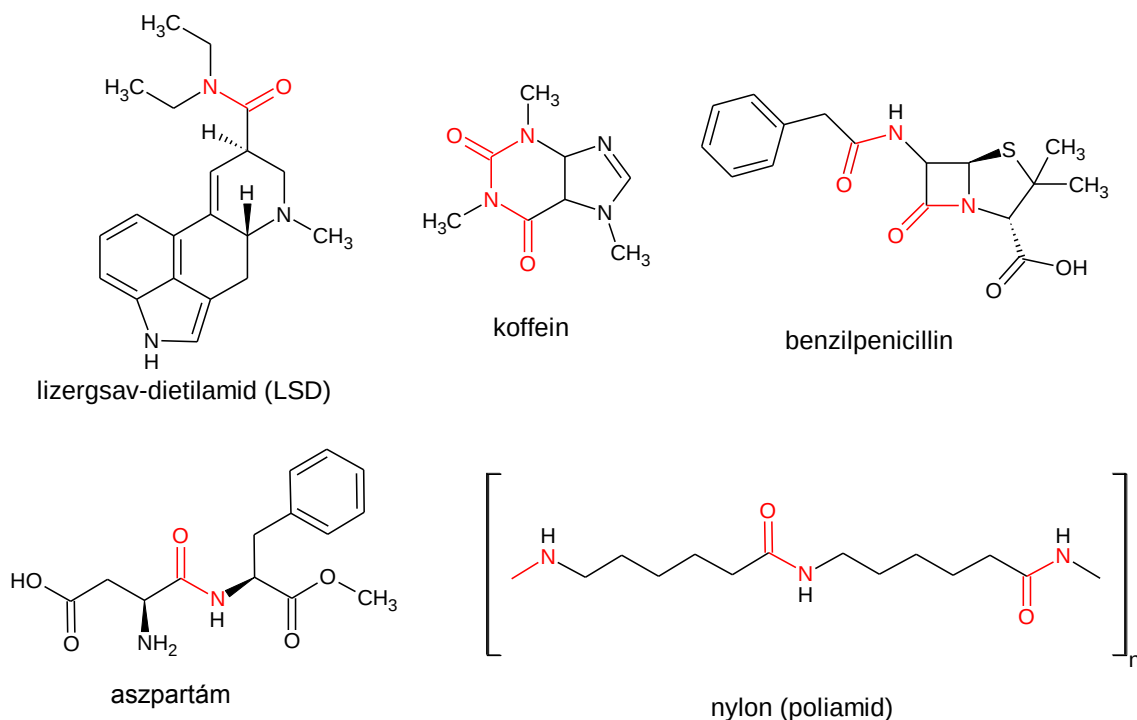
Köszönetemet szeretném továbbá kifejezni a kutatócsoportban dolgozóknak, akik segítségemre voltak a laboratóriumi munkám során.

Tartalom

Tartalom.....	3
1. Bevezetés és célkitűzés	4
2. Irodalmi összefoglalás	7
2.1. Amidképzés	7
2.1.1. Amidok előállításáról általában.....	7
2.1.2. Fenilecetsav- és 2-feniletil-amin-származékok reakciója	8
2.2. Gyűrűzárás.....	17
2.2.1. A Bischler-Napieralski reakcióról általában	17
2.2.3. A Bischler-Napieralski reakcióval előállított 3,4-dihirdoizokinolinok.....	17
2.3. Mikrohullám a szerves szintézisekben	21
3. Saját munka	23
3.1. Amidképzés	23
3.1.1. A reakció tanulmányozása a szubsztituátlan alapmodellen.....	23
3.1.2. A reakció kiterjesztése, a szubsztituenshatás vizsgálata	25
3.1.3. Az optimalás értékelése	27
3.2. Gyűrűzárás.....	32
3.2.1. Előkísérletek.....	32
3.2.2. Próbák foszfor-oxi-kloriddal	32
3.2.3. Kísérletek polifoszforsavval.....	33
3.2.4. Próbák zeolitokkal	34
3.2.5. További próbálkozások.....	35
4. Kísérleti rész	36
4.1. Készülékek.....	36
4.2. Receptek	36
4.2.1. Savamidok előállítása	36
4.2.2. 3,4-Dihidroizokinolinok előállítása	36
4.3. Az előállított anyagok jellemzése	37
4.3.1. Savamidok.....	37
4.3.2. 3,4-Dihirdoizokinolinok.....	43
5. Összefoglalás	44
6. Irodalomjegyzék	45

1. Bevezetés és célkitűzés

Az amidkötés egy fontos funkcióscsoport a szerves kémiában, amelyet számos polimer, peptid, természetes vegyület és gyógyszer tartalmaz. Például az egyik hírhedt kábítószer, a lizergsavdietilamid (LSD) is tartalmaz egy savamid kötést (1. ábra). Szintén amidkötéseket tartalmazó természetes anyag a koffein, amely *N*-en helyettesített karbamidnak is tekinthető, amely a szénsav diamidja. Fontos antibiotikumok a penicillin család tagjai, amelyben két savamidkötés is található. A legismertebb változat a benzilpenicillin. 1970-ben jelent meg az aszpartám nevű dipeptid, melyet mesterséges édesítőszerként használnak. Fontos műanyagok a poliamidok, melyek egyik első képviselője a nylon volt.

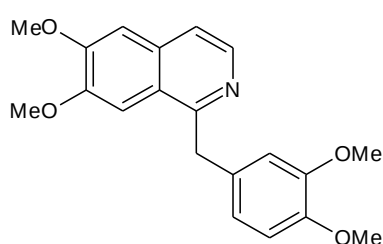


1. ábra

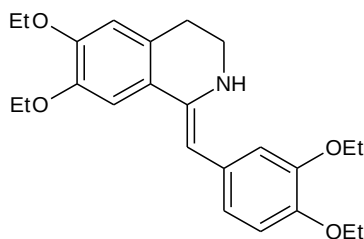
Az irodalomban több olyan módszer ismert amidok előállítására, melynek során karbonsavakat és aminokat *one pot* alakítanak át savamiddá. Erre a célra gyakran használnak a peptidkémiai jól ismert kapcsolószereket, mint például karbodiimideket és benzotriazolszármazékokat. Az elmúlt időszakban karbonsavak savamiddá történő átalakítására hatékonyan alkalmazták a következő reagenseket is: trietilaminbizmutánokat [1], bisz(2,2,2-trifluoretoxi)-trifenilfoszforánt [2], dietil foszforobromidátot [3], difenil 2-oxo-3-

oxazolinilfoszfónátot [4] és Fe^{3+} -K-10 montmorillonit [5] agyagot. A felsorolt vegyületek közül azonban sok drága és nehezen elérhető, vagy előállítható, esetleg mérgező.

Célunk a savamidképzés és a Bischler-Napieralski gyűrűzárás megvalósítása környezetbarát módon. Munkánk során fenilecetsav és feniletil-amin, ill. ezek aromás gyűrűben helyettesített származékaiknak reakcióját vizsgáltuk mikrohullámú körülmények között, oldószer felhasználása nélkül. Az így keletkező savamidok értékes közttermékei több biológiai hatással bíró szintetikus izokinolin-származéknak, mint például a gyógyszerként forgalomban lévő Papaverinnek és Drotaverinnek (2. ábra).



Papaverin

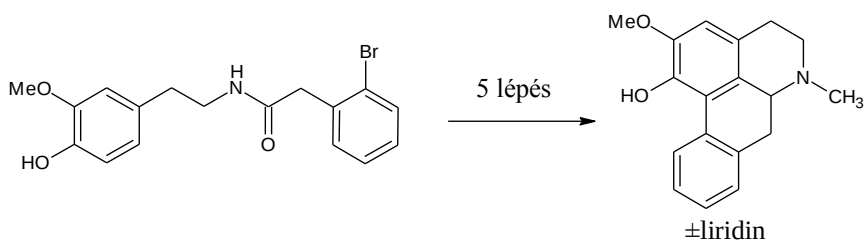


Drotaverin

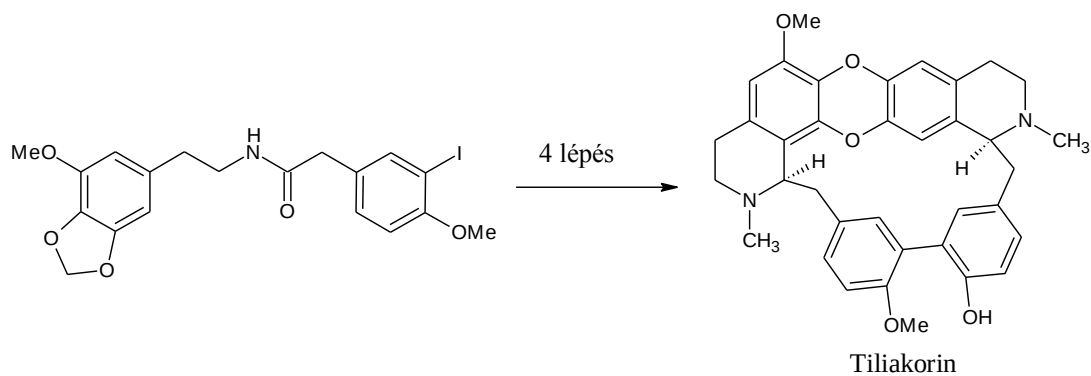
2. ábra

A Papaverint főként rejtett hasi görcsök és érgörcsök kezelésére használják. A Drotaverin szintén simaizom-lazító hatású anyag.

Ezen kívül a fent említett savamid-származékokat több jelentős alkaloid szintézisében használták fel sikeresen, mint például a ($\pm$)-liridin [6] (3. ábra) és a tiliakorin [7] (4. ábra) előállításánál.



3. ábra



4. ábra

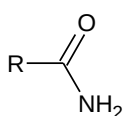
A savamidok eddigi előállítására számos példa ismert. Leggyakrabban a direkt módszert alkalmazták, melynek során a karbonsavat és az amint önmagukban, vagy magas forráspontú oldószerekben hosszú ideig melegítik. Ezekben az esetekben a reakcióidő viszonylag hosszú. A másik lehetőség a karbonsav aktiválásán keresztül történik, erre diciklohexil-karbodiimidet (DCC-t) [8], polimer triazin reagenst [9], vagy dietil-cianofoszfónátot [10] használtak.

2. Irodalmi összefoglalás

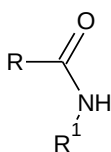
2.1. Amidképzés

2.1.1. Amidok előállításáról általában

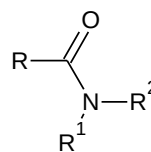
Amidoknak nevezzük azokat a vegyületeket, melyek az ammóniából vezethetők le úgy, hogy az ammónia egy vagy több hidrogénjét acilcsoporttal helyettesítjük. Aszerint, hogy hány hidrogént helyettesítünk, beszélhetünk I., II., és III. rendű amidokról (5. ábra).



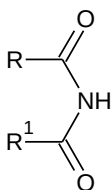
I. r. amid



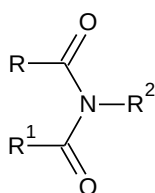
I. r. N-en helyettesített amid



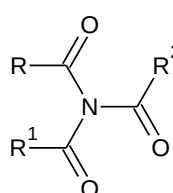
I. r. N-en kétszer helyettesített amid



II. r. amid
(imid)



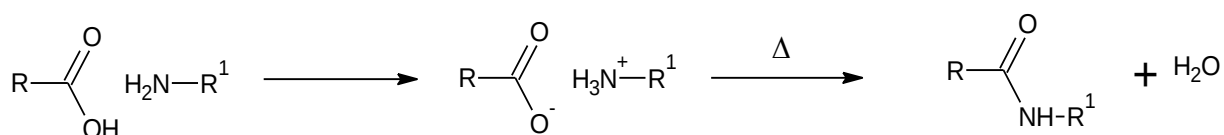
II. r. N-en helyettesített amid
(imid)



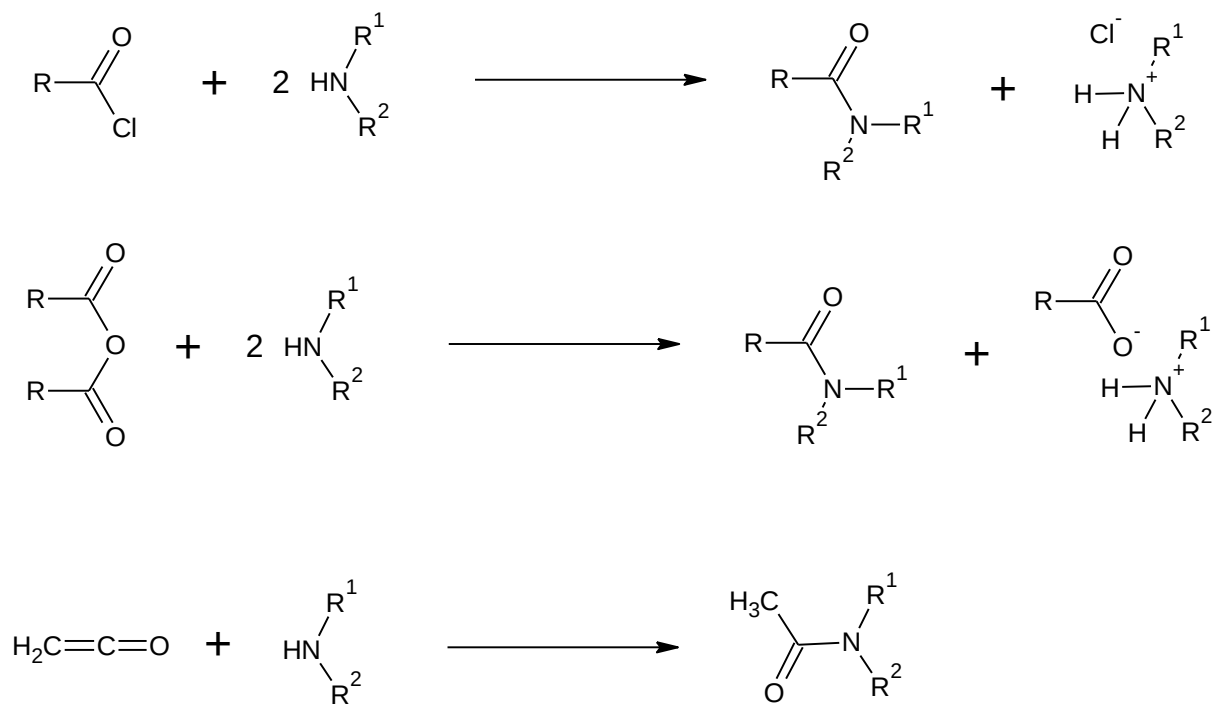
III. r. amid

5. ábra

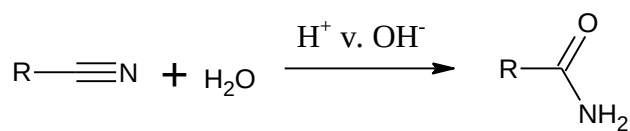
Az amidok karbonsavakból a hidroxilcsoportot NH_2 vagy NHR csoporttal helyettesítve származtathatók. Előállításuk karbonsavak aminosókkal képzett sóinak hevítésével (6. ábra), aminosavhalogenidekkel, savanhidridekkel, keténnel történő acilezéssel (7. ábra), illetve nitrilek részleges hidrolízisével is történhet (8. ábra) [11]. Az általunk vizsgált reakció az első típushoz tartozik.



6. ábra



7. ábra

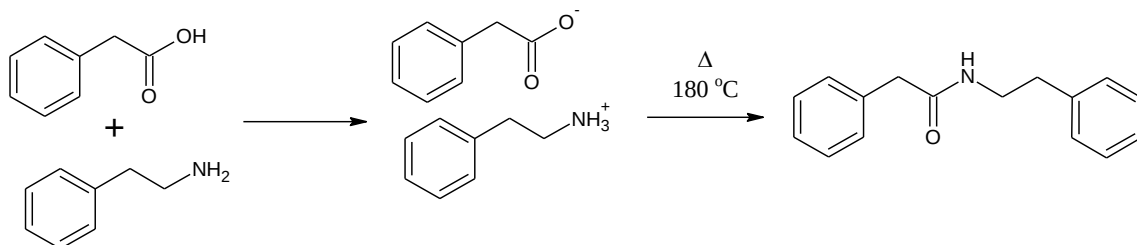


8. ábra

2.1.2. Fenilecetsav- és 2-feniletil-amin-származékok reakciója

2.1.2.1. Fenilecetsav és 2-feniletil-amin reakciója

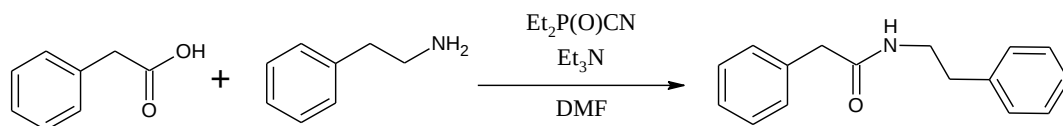
A szubsztituálatlan fenilecetsavból és feniletil-aminból először Decker [12] állított elő savamidot, a kiindulási anyagok 180 °C-on történő hevítésével (9. ábra).



9. ábra

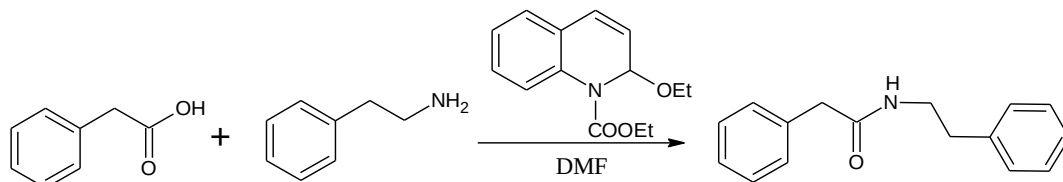
1966-ban egy francia szerző [13] szintén 180 °C-on három óráig hevítette a kiindulási anyagokat.

Később más módon állították elő ezt a savamidot. Egy 1989-es közleményben [10] dietil-cianofoszfónátot, mint kapcsolószert alkalmaztak dimetil-formamidban, trietil-amin jelenlétében (10. ábra).



10. ábra

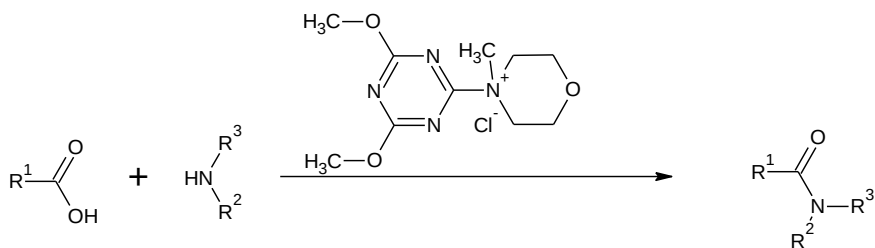
Nyolc évvel később [14] *N*-etoxikarbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin segítségével állították elő ugyanezt a savamidot, szintén dimetil-formamidban (11. ábra).



11. ábra

A 48%-os termelést 3 óra alatt érték el 100 °C-on. Ezen módszerek hátrányai, hogy a kapcsolószert és a belőle keletkező termékeket a reakció végén el kell távolítani az elegyből, valamint az általuk használt oldószer magas forráspontú, így nehéz teljesen eltávolítani.

Japán kutatók [15] arról számoltak be, hogy fenilecetsavat, fenilpropionsavat és benzoetsavat sikeresen kondenzáltattak feniletil-ammal egy érdekes katalizátor segítségével, a 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinium-kloriddal (DMT-MM) (12. ábra). A reakciót szobahőmérsékleten, alkoholban, 2-4 óra reakcióidővel sikerült megvalósítani, a termelések 80-98 % között voltak.

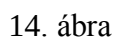


R¹: Ph-CH₂-CH₂, Ph, Ph-CH₂, R²: Ph-CH₂-CH₂, Et; R³: H, Et.

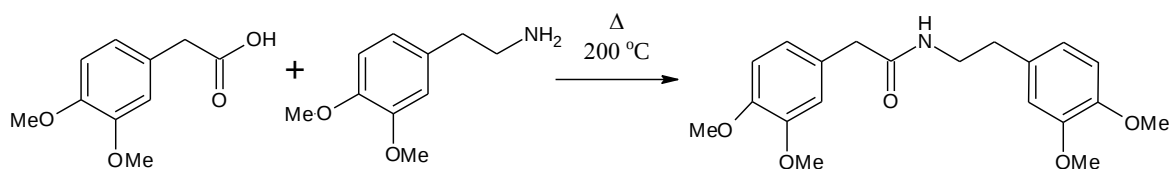
12. ábra



A reakció problémája, hogy a bonyolult szerkezetű vízelvonószert nehéz előállítani, a reakció után meg kell szabadulni tőle és nem forgatható vissza.



A papaverin fontos közti-terméke a 3,4-dimetoxi-fenilecetsavból és 3,4-dimetoxi-feniletil-aminből levezethető savamid, melynek előállítására szintén számos módszer ismert. Az első előállítás 1924-ben került publikálásra [16]. A kiindulási anyagokat 200 °C-on hevítették. (15. ábra)

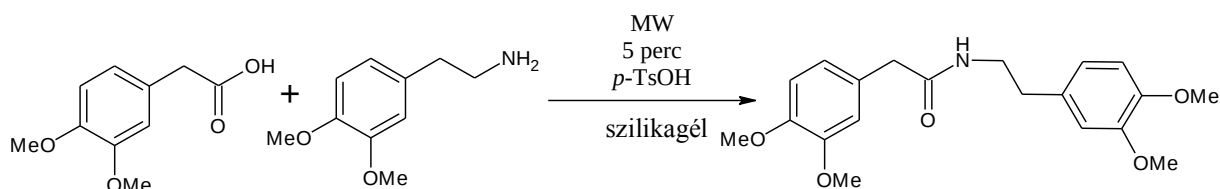


15. ábra

Egy 1982-es közleményben [17] a kiindulási anyagok 5 órás xilolban történő forralása után 95%-os termelésről számoltak be. Stenlake és munkatársai [18] a kiindulási anyagok 2 órás, 190-210 °C közötti hevítésével értek el hasonló termelést (92%). Ázsiai szerzők [19] 3 órás, 190 °C-os hevítéssel 84%-os termelést produkáltak, viszont egy másik kutatócsoport [20] 4 órás, 180 °C-os hevítéssel csak 54% termelést ért el.

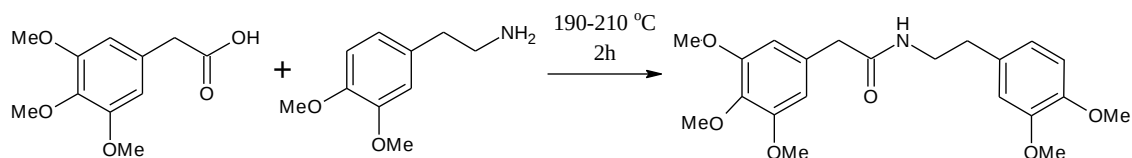
A reakciót kapcsolószerek segítségével is megvalósították. Egy 2005-ös közleményben [8] diciklohexil-karbodiimid (DCC) használatáról írnak. A szobahőmérsékletű reakciót diklórmetánban, 24 óra alatt 93%-os termeléssel valósították meg. A DCC nagy hátránya, hogy rákkeltő, allergén és a melléktermékként keletkező diciklohexil-karbamid (DCU) nehezen eltávolítható a reakcióelegyből.

A savamid előállítására mikrohullámú leírást is találhatunk: szilikagélén, *p*-toluol-szulfonsav jelenlétében öt perces reakcióidővel állították elő a savamidot 74%-os termeléssel (16. ábra) [21].



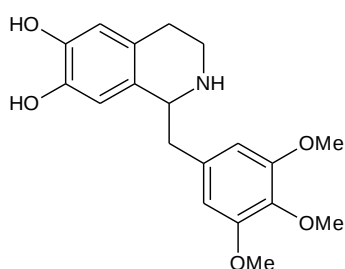
16. ábra

Az analóg vegyületek között egy olyan is szerepel az irodalomban, amelyet 3,4,5-trimetoxifenilecetsavból lehet levezetni. Ennek a savamidnak először 1922-ben írják le az előállítását [22]. Ezt a vegyületet Stenlake és munkatársai is állították [18] (17. ábra). A kiindulási anyagokból két órás, 190-210 °C közötti hevítésével 71%-os termeléssel állították elő a terméket. Japán szerzők [20] szintén leírnak egy módszert, e szerint a 4 órás, 180 °C-os reakció 54%-os termelést szolgáltat.



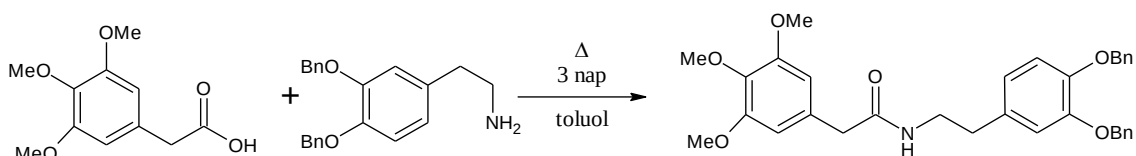
17. ábra

A trimetokinol (18. ábra) előállításának [23] kezdő lépése egy amidképzés. A 3,4-di(benziloxi)-feniletil-amin és a 3,4,5-trimetoxi-fenilecetsav toluolos oldatát három napon keresztül forralták, majd a többszöri mosás és átkristályosítás után 75%-os termeléssel kapták a megfelelő amidot (19. ábra).



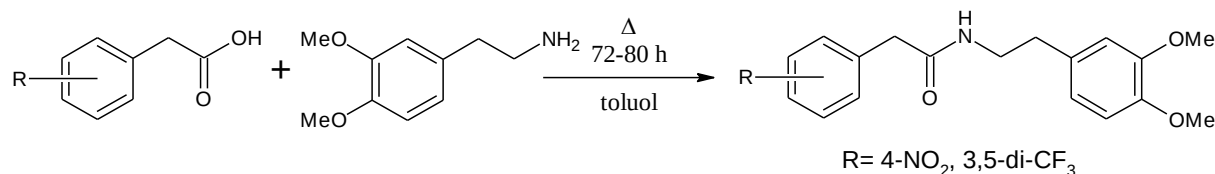
Trimetokinol

18. ábra



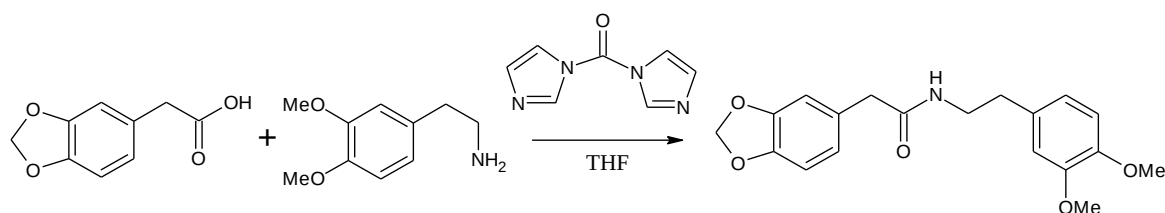
19. ábra

Részben ezen szerzők egy későbbi publikációjában [24] jódozott trimetokinol-származékokat állítottak elő. A kiindulási anyagok a (3,4-dimetoxifenil)etil-amin és a 4-nitrofenilecetsav, valamint a 3,5-di(trifluorometil)-fenilecetsav voltak. A toluolos oldatot az első esetben 72 óráig, a második esetben pedig 80 óráig forralták, majd mosás és átkristályosítás után 58, illetve 79% termelést értek el (20. ábra).



20. ábra

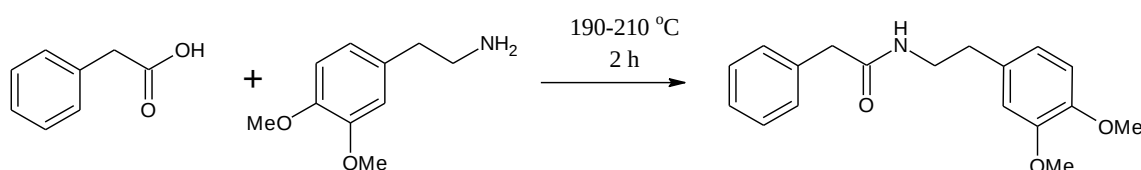
A 21. ábrán látható reakciót egy 2002-es közleményben [25] írták le. A savat és az amint 1,1'-karbodiimidazol (CDI) segítségével kapcsolták össze tetrahidrofuránban. Az amidot 99% termeléssel kapták.



21. ábra

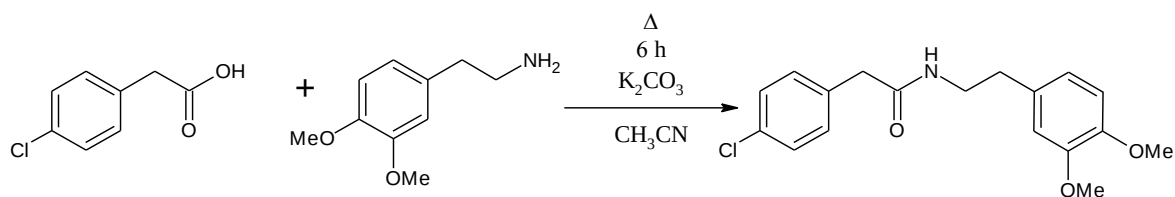
A 21. ábra reakcióját mások [18] is megvalósították, 200 °C körüli hevítéssel, 2 órás reakcióidővel.

Stenlake [18] a 22. ábrán látható reakciót is leírta, az általa már a többi amidnál is alkalmazott körülményekkel 75%-os termelést ért el.



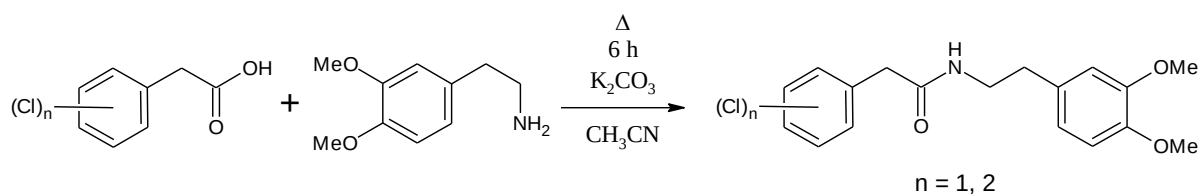
22. ábra

Az irodalomban halogéntartalmú származékok előállítására is van példa. A 23. ábrán látható reakciót [26] kálium-karbonát jelenlétében, acetonitrilben 6 óra forralással valósították meg. A terméket 84% termeléssel kapták.



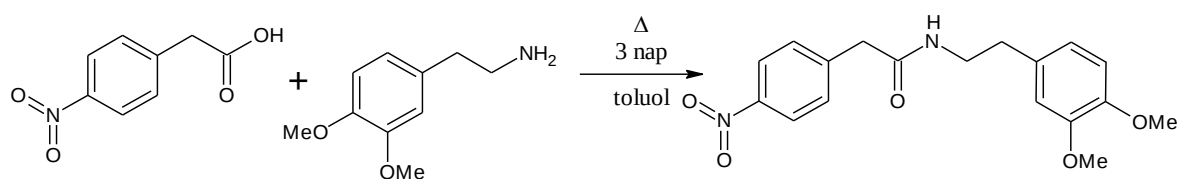
23. ábra

Egy ázsiai kutatócsoport [26] többféle klórtartalmú fenilecetsavból és (3,4-dimetoxifenil)etil-aminból állítottak elő savamidokat. A kiindulási anyagok acetonitriles oldatát kálium-karbonát jelenlétében 6 óráig forralták, aminek eredményeképpen a szubsztituenstől függően 80-90% közötti termeléseket értek el (24. ábra).



24. ábra

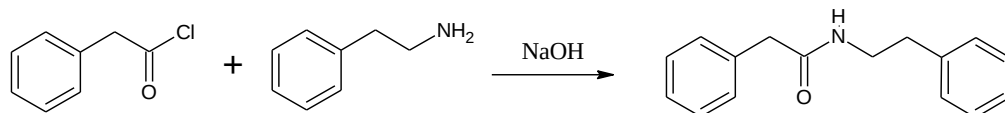
A (3,4-dimetoxifenil)etil-aminból és (4-nitrofenil)-ecetsavból képezhető savamidot a savból és az aminból közvetlenül állították elő [27] (25. ábra). A három napi toluolos forralás 58% termelést eredményezett.



25. ábra

2.1.2.3. Fenilecetsav-származékok és 2-feniletíl-amin reakciói

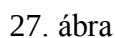
A fenilecetsavból és feniletíl-aminból képezhető amidot savkloridon keresztül is előállították (26. ábra). Az első leírt módszer Pictet [28] nevéhez fűződik. Az acilezést nátrium-hidroxid, mint savmegkötő segítségével valósította meg.



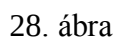
26. ábra

1980-ban [29] szintén nátrium-hidroxiddal végzett reakciót írtak le. A reakciót 0 °C-on, 1 órán át végezték, 84%-os termelést értek el. Később más savmegkötőt is alkalmaztak az amidálási reakcióban. Dothager és munkatársai [30] diklórmétános oldatban trietil-amin és 4-(*N,N*-dimetilamino)piridin (DMP) jelentlétében hajtották végre a reakciót. A két órás reakciót 0-20 °C között végezték. Később egy másik kutatócsoport [31] a piridinszármazék elhagyásával, pusztán trietil-ammal valósította meg az amidképzést.

Egy 2008-as publikációban [32] a 27. ábrán látható, oxidatív dekarboxilezési reakciót írtak le. A reakció víz-*terc*-butil-alkohol elegyében 15 óra alatt és 40 °C-on ment végbe. A savamidot 96%-os termeléssel kapták.



A 2-oxo-3-fenilpropionsav és az *N*-hirdroxi-fenil-etilamin oxálsavas sójából is sikerült a várt savamidot 80%-os termeléssel állították elő [34] (28. ábra).



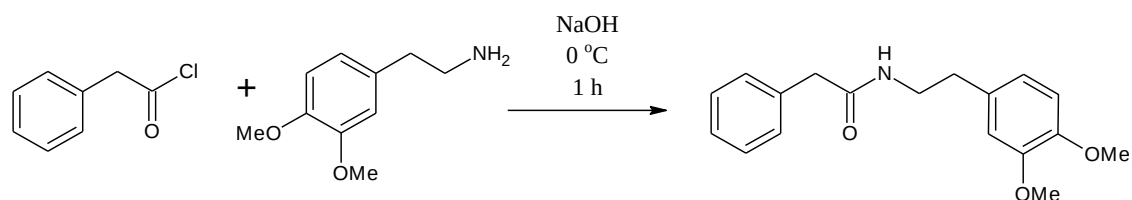
2.1.2.4. Szubsztituált fenilecetsav-származékok és szubsztituált 2-feniletíl-aminok reakciói

COc1ccc(cc1CC(=O)Cl) + COc1ccc(cc1CCN) >NaOH> COc1ccc(cc1CC(=O)NCCc2ccc(OC)cc2)OC

29. ábra

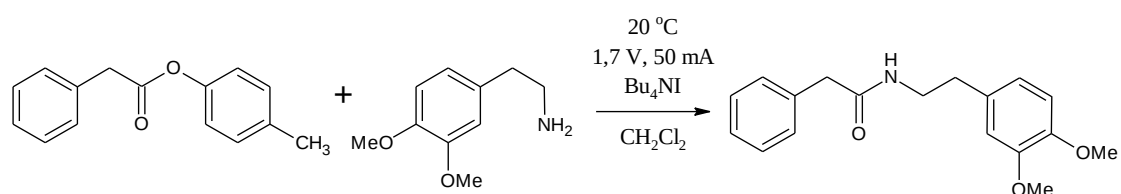
15

A fenilecetsav-kloridból és (3,4-dimetoxifenil)etil-aminból használó eljárást egy indiai-magyar szerzőpáros írta le [29] (30. ábra). A nátrium-hidroxid jelenlétében, 0 °C-on végzett reakció 83% termeléssel játszódott le.



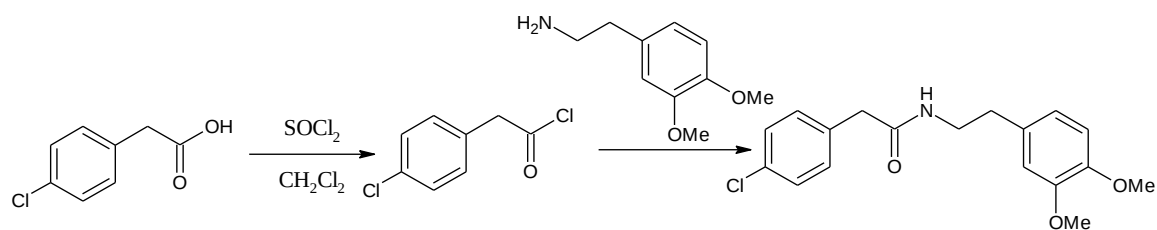
30. ábra

A fenilecetsav *p*-krezol-észteréből az amidot japán kutatócsoport állította elő elektrolízissel [40] (31. ábra). A reakciót diklórmétánban, kvaterner ammóniumsó jelenlétében végezték.



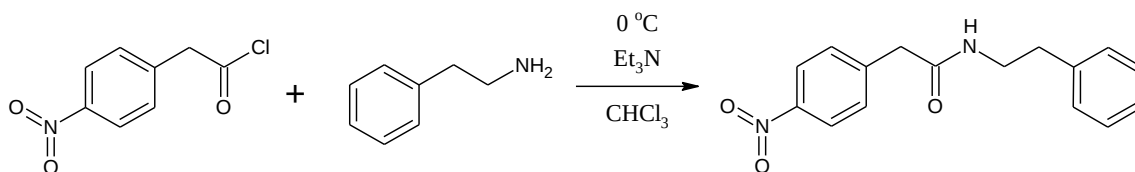
31. ábra

Egy ázsiai kutatócsoport [41] a (4-klórfenil)-ecetsavbólsavból diklórmétános oldatban tionil-kloriddal savkloridot képzett, majd ezt reagáltatta a (3,4-dimetoxifenil)etil-aminnal. Ily módon 84% termeléssel képezték az amidot (32. ábra).



32. ábra

Az irodalomban nitrocsoportot tartalmazó származékokat is leírtak. A helyettesítetlen aminnal képzett savamidot savkloridból állították elő [39] (33. ábra). Kloroformban, trietil-amin jelenlétében, 0 °C-on 85%-os termelést értek el.



33. ábra

Később szintén savkloridból kálium-karbonát jelenlétében, tetrahidrofuranban állították elő a savamidot [42].

2.2. Gyűrűzárás

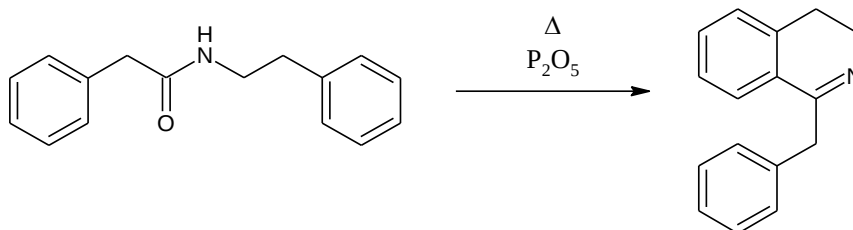
2.2.1. A Bischler-Napieralski reakcióról általában

A Bischler-Napieralski reakcióban például a fenilecetsav és feniletil-amin, illetve ezek származékai által képzett savamidot zárhatjuk gyűrűbe valamilyen vízelvonó szer segítségével.

2.2.3. A Bischler-Napieralski reakcióval előállított 3,4-dihirdoizokinolinok

2.2.3.1. Hagyományos módszerek

A dihidroizokinolint Bischler és Napieralski állították elő a megfelelő savamidból foszfor-pentoxid jelenlétében 1893-ban [43] (34. ábra). Később Pictet és Kay [28] szintén leírt egy módszert, reagensként foszfor-pentoxidot, oldószerként xilolt használtak.

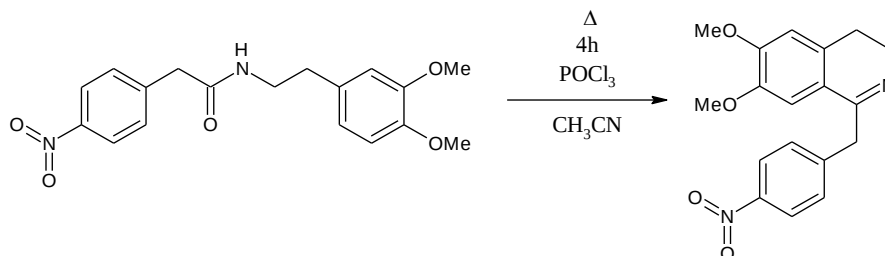


34. ábra

Később Decker és társai [44] foszfor-pentoxiddal, toluolban valósították meg a reakciót. Foszfór-oxi-klorid és foszfór-pentoxid kombinációjával xilolban állította elő egy

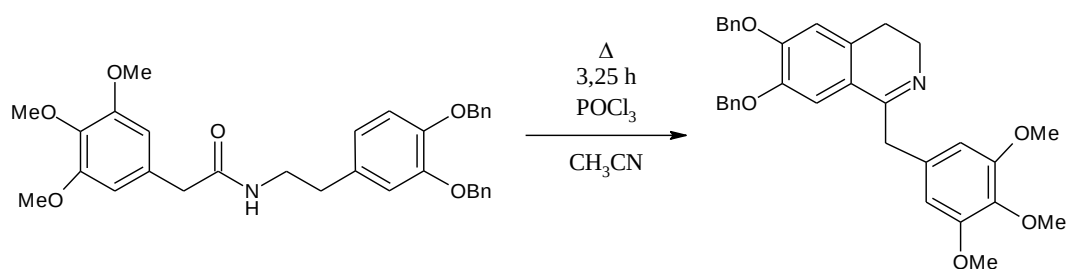
kutatócsoport [29]. Szintén foszfor-pentoxidot alkalmaztak a következő publikációban [45] leírt módszernél, amikor is az oldószer dekalin volt.

A 35. ábrán látható reakciót 1996-ban valósították meg [27].



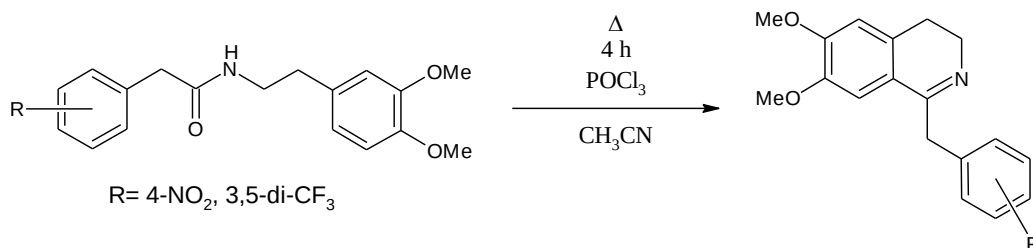
35. ábra

A trimetokinol szintézisének vonatkozó lépésében a megfelelő savamidból nagy foszfor-oxi-klorid felesleggel állították elő a 3,4-dihidroizokinolint acetonitrilben [23] (36. ábra).



36. ábra

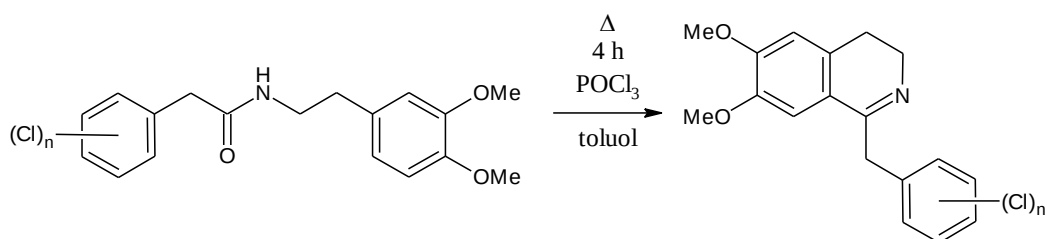
Ezen szerzők egy későbbi publikációjában [24] nitro-, valamint trifluorometil-csoportokat tartalmazó 3,4-dihidroizokinolinok szintézisét írták le. A reakciót több, mint hatszoros mennyiségű foszfor-oxi-kloriddal, 4 órás acetonitriles forralással valósították meg (37. ábra).



37. ábra

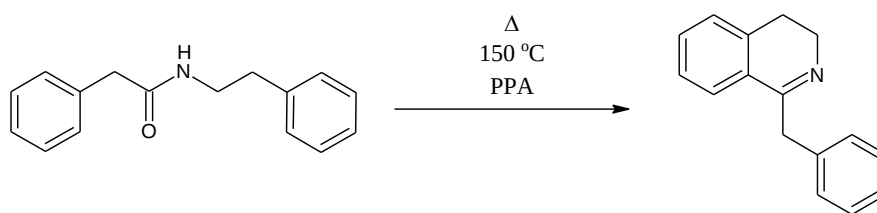
Egy 1999-es publikációban [26] többféle klórtartalmú 3,4-dihidroizokinolin előállításáról írtak. A megfelelő savamid és az ezerszeres (!) mennyiségű foszfor-oxi-klorid toluolos oldatát 4 órán át refluxáltatták. A nyersterméket az oldószer és a foszfor-oxi-klorid felesleg ledesztillálása, ammóniás vízzel való mosása és oszlopkromatográfiás tisztítása után

átkristályosították. A megfelelő 3,4-dihidroizokinolinokat 80-90% közötti termeléssel kapták (38. ábra).



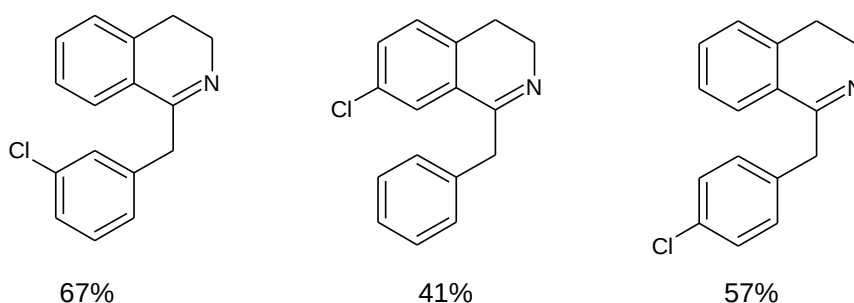
38. ábra

Többen polifoszforsavval (PPA) is megvalósították a reakciót, most ezek közül mutatok be néhány végterméket. Az első ilyen reakció 1954-ben került ismertetésre [46]. Négy évvel később Cannon és Webster valósítja meg [47]. A polifoszforsavat Martin és Jefford is kipróbálta [39] (39. ábra).



39. ábra

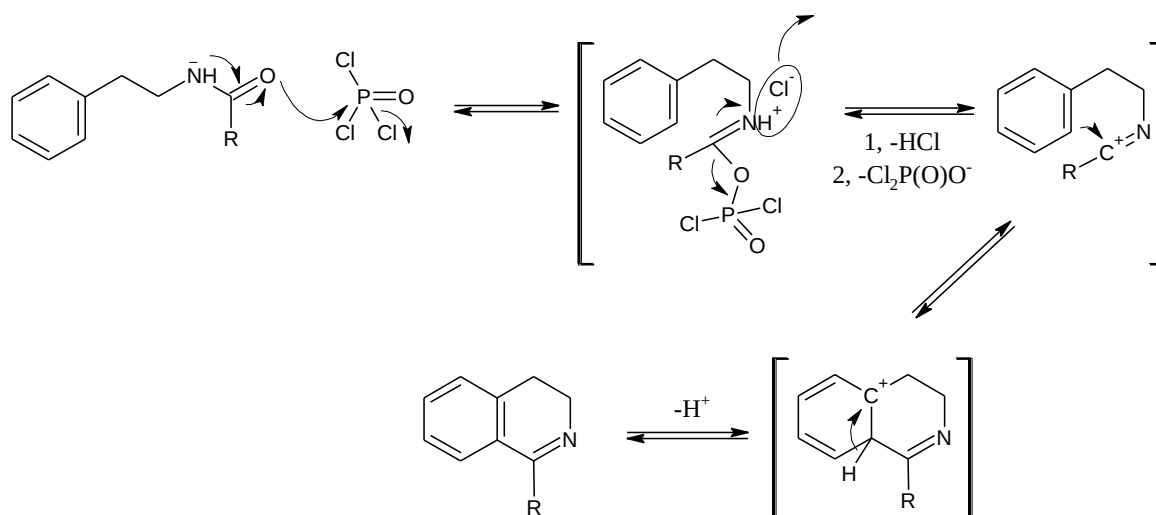
A szubsztituátlan mellett klórtartalmú származékokat is előállítottak a következő cikkben [29] (40. ábra). Mindig a megfelelő amidból indultak ki, és 150 °C-on vitték a reakciót.



40. ábra.

2.2.3.2. A Bischler-Napieralski reakció mechanizmusa

A foszfor-oxi-kloriddal végzett reakció mechanizmusa nagyban hasonlít a Vilsmeier-formilezéshez [48]. A reakció mechanizmusa a 41. ábrán látható.

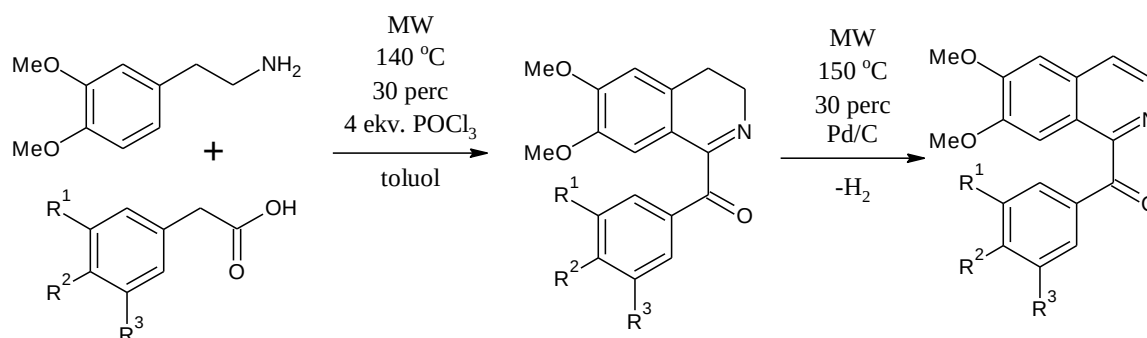


41. ábra

A reakcióban az aromás gyűrű szempontjából nézve S_EAr reakció játszódik le. Az aromás gyűrűn aktiváló szubsztituensek jelenléte a gyűrűzárást jelentősen könnyítik.

2.2.3.3. Mikrohullámú reakciók

Egy 2010-es publikációban [49] mikrohullámú körülmények között megvalósított Bischler-Napieralski reakcióról írnak. Kiindulási anyagként (3,4-dimetoxifenil)etil-amint és többféle fenilecetsavat használtak, majd ezekből a savamid kipreparálása nélkül állítják elő a megfelelő 3,4-dihidroizokinolint. A reakciót toluolban, 140 °C-on, 30 perces reakcióidővel valósították meg, 4 ekvivalens foszfor-oxi-kloridot használva (42. ábra). A képződött dihidroizokinolint dehidrogénezéssel alakították tovább.



42. ábra

A legjobb össztermelést a (4-metilfenil)-ecetsav esetén érték el, ez 80% volt. A 4-klór-, illetve (4-fluorfenil)-ecetsav esetén a termelések 72 és 60%-osak voltak. A legrosszabb termelést a (3,4,5-trimetoxifenil)-ecetsav szolgáltatta, ez 58% volt. A (3,4-dimetoxifenil)-ecetsav 78%-os

termeléssel szolgáltatta a kívánt izokinolint. A vegyületek közös jellemzője, hogy a benzilhelyzetű szénatom oxidált állapotban van. Az oxidáció körülményeit sajnos nem részletezték.

2.3. Mikrohullám a szerves szintézisekben

Manapság egyre nagyobb szerepet kap a vegyipar számára a környezetbarát szintézisek és technológiák kidolgozása. A környezetbarát kémia 12 alapelve között megtalálható többek között az energiafelhasználás csökkentését célzó alapelv is [50]. A legtöbb energiát a hőközlésre használják fel, így fontos szemponttá vált a hőközlési mód megválasztása. Nagymértékben csökkenhet az energiaigény, ha a hagyományos hőközlést mikrohullámú (MW) besugárzással váltjuk ki. Ezen módszer alkalmazásával a reakciósebesség növekedése révén csökkenhet a reakcióidő, emellett a hatékonyság és a szelektivitás is jelentősen javulhat.

A mikrohullám alkalmazása szerves kémiai szintézisekben 1986-ban kezdődött [51,52]. A technika fejlődési üteme az elmúlt években jelentősen gyorsult [53], alkalmazása széles körben elterjedt [54-56]. A legelső kísérleteket háztartási mikrohullámú készülékek átalakításával kapott reaktorokban végezték, melyek szabályozása nehézkes volt és a hőmérsékletmérés sem volt megoldott, így az eredmények nem voltak reprodukálhatóak. Ezeket a készülékeket később felváltották a közvetlenül kémiai célra tervezett biztonságos, könnyen és jól szabályozható berendezések.

Mikrohullámnak a 300 MHz és 30 GHz közötti elektromágneses hullámokat nevezzük. A mikrohullámú reaktor egy magnetront használ a sugárzás létrehozására. A reakciókat 2,45 GHz-es frekvencián vezetik, mert ezen a frekvencián elkerülhető a más készülékekkel való interferencia. A sugárzás energiája csak a molekulák forgását gerjeszti, a kötések felszakadásával nem kell számolni.

A mikrohullámú reaktorban egyfajta molekuláris melegítés valósul meg, ahol az elektromágneses energiát közvetlenül a reagáló részecskék kapják. A sugárzással dipólus vagy ionos anyagok léphetnek kölcsönhatásba. A dipólusmomentummal rendelkező részecskék igyekeznek beállni a sugárzás irányába és felvenni a sugárzás frekvenciájának megfelelő rezgési frekvenciát. A gerjesztés hatására oszcilláló molekulák ütközése és sűrűsödése hőt fejleszt. Az ionok esetében is hasonló a helyzet, ott a töltött részecskék lépnek kölcsönhatásba a sugárzással. A közvetlen energiaátadás gyorsabb melegedést eredményez, továbbá a sugárzás hatására az elegyben minden pillanatban máshol (tehát térben és időben

statisztikusan), akár 20-30 °C-os lokális túlmelegedések lépnek fel, aminek következményeképpen nő a reakciósebesség és a hatékonyság.

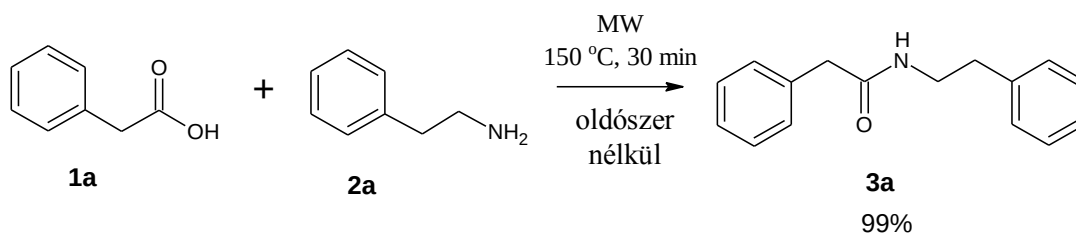
Az eddig leírt eredmények alapján úgy tűnik, hogy az összes eddig ismert reakcióra lehet alkalmazni a MW besugárzással történő melegítést, ha a reakcióelegy tartalmaz valamilyen anyagot, amely elnyeli a sugárzást [53]. Ez lehet az oldószer, a reagáló anyagok valamelyike, vagy akár a katalizátor is. A számos, eddig MW körülmények között megvalósított reakciók között találunk Diels-Alder- [57], Hantzsch- [58], Suzuki-reakciót [59], katalitikus hidrogénezést [60], Aldol-kondenzációt [61], cikloaddíciót [62], észterezést [63,64], eliminációt [65,66], heterociklusok szintézisét [67,68], valamint a már eddig bemutatásra került amidálást és gyűrűzárási reakciót is.

3. Saját munka

3.1. Amidképzés

3.1.1. A reakció tanulmányozása a szubsztituátlan alapmodellen

Terveink szerint az amidképzést mikrohullámú (MW) körülmények között, oldószermentesen kívántuk megvalósítani. Az első kísérletben ekvimoláris mennyiségben használtunk fenilecetsavat és feniletil-amint, majd a MW reaktorban 150 °C-on reagáltattuk az elegyet. Két órás reakcióidő után gázkromatográfiás módszerrel analizáltuk az elegyet, ami azt mutatta, hogy teljesen lejártszódott a reakció tiszta terméket eredményezve. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, körülbelül 10 cm magas szilikagél oszloppal és diklórmétán-metanol 97:3 eluenssel. A **3a** amid szerkezetéről a ^1H és ^{13}C NMR spektrumok felvételével bizonyosodtunk meg. Ezután optimálni kívántuk a reakcióidőt. E szerint a 150 °C-on végzett reakció már 22 perc alatt végbement. A biztonság kedvéért 150 °C-on a 30 percet vettük reakcióidőnek (43. ábra).



43. ábra

A sav és az amin összemérésekor hő felszabadulására lettünk figyelmesek, ami nyilvánvalóan a reagensek sóképzési reakciójából ered. Az összemérés után a túlmelegedés elkerülése érdekében vártunk néhány percet amíg az anyag lehűlt, majd csak ezután helyeztük be a MW reaktorba.

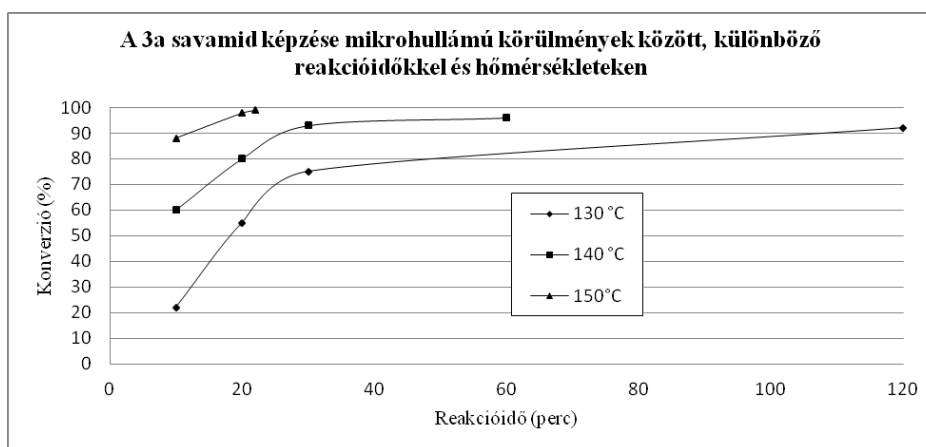
A szóban forgó modellnél 140 és 130 °C-on is megvizsgáltuk az amidképzést. Az amidképzés 150 °C-on megy a leggyorsabban, mert 10 perc reakcióidőnél már majdnem 90% konverziót sikerült elérni, szemben a 140 °C-os reakció 60, illetve a 130 °C-os reakció 22%-os konverziójával szemben. A hőmérséklet csökkenésével a reakcióidő rohamosan nő: a 90% feletti konverziót 150 °C-on >10 percnél, 140 °C-on 25 percnél, 130 °C-on pedig jóval 1,5 óra után értünk el. Véggövetkeztetésként kimondható, hogy az optimális hőmérséklet a 150 °C.

A különböző hőmérsékleten végzett kísérletek eredményei a 1. táblázatban és a 1. diagramban láthatók.

1. táblázat. A **3a** savamid képzése mikrohullámú körülmények között, különböző hőmérsékleteken.

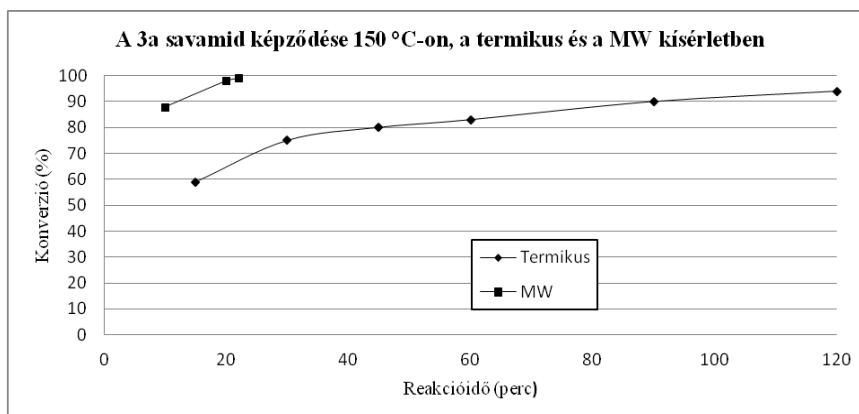
Szám	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (perc)	Termelés (%)
1	130	120	92
2	140	60	96
3	150	22	99

1. diagram



Az optimális hőmérsékleten termikus összehasonlító kísérletet is végeztünk, az MW kísérlethez képest 5x méretben. A MW reakció jóval hamarabb végbemegy, mint a termikus. A 90%-os konverzió eléréséhez a MW mintának elég volt 12 perc, míg a termikus kísérletben ehhez 1,5 óra kellett. A termikus kísérletben erős kátrányosodást figyeltünk meg, ellentétben a mikrohullámú mintával. Tehát a konklúzió: sokkal gyorsabb és kíméletesebb, azaz hatékonyabb a MW körülmények közötti amidálás, mint a termikus reakció. A termikus kísérletből származó eredmények a 2. diagramban láthatók.

2. diagram

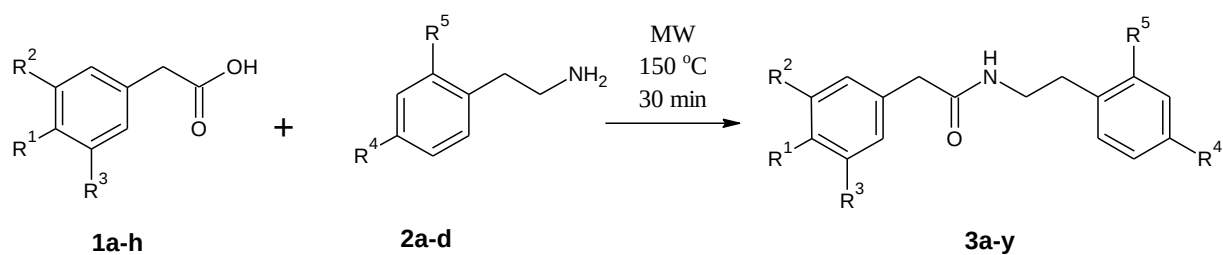


3.1.2. A reakció kiterjesztése, a szubsztituenshatás vizsgálata

Összesen nyolc fenilecetsav (**1a-h**) és négy feniletil-amin (**2a-d**) állt rendelkezésünkre, a savak között legtöbb a fenilgyűrű 4-es helyzetében volt szubsztituálva, valamint egy naftalingyűrűs és egy két oxigént tartalmazó öttagú gyűrűvel kondenzált savat is használtunk. Az aminok között egy a benzolgyűrű 2-es helyzetében volt helyettesítve, a többi a 4-es helyzetben tartalmazott hidrogéntől különböző csoportot. Az egyes amidokat a szubsztituálatlan amid esetén bevált előállítási körülmények között állítottuk elő, tehát 1-1 mmol kiindulási sav és amin összemérése után fél óráig 150 °C-on tartottuk az elegyet. A nyersterméket gázkromatográffal analizáltuk, miután az egyes savaknak és aminoknak megállapítottuk a retenciós idejüket. A savak közül egyedül a 4-nitro-fenilecetsav nem reagált az aminokkal 150 °C-on, és az amidálást 180 °C-on megismételve sem sikerült előállítani a savamidokat.

Az irodalomban az általunk előállított 26 amid közül meglepő módon csak néhányat írtak le, és ezek közül sem jellemezték valamennyit. Az alkalmazott savakat, aminokat és a termékeket, termeléseket a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat



Sav	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h
R ₁	H	Cl	F	MeO	MeO	MeO		
R ₂	H	H	H	H	MeO	MeO		
R ₃	H	H	H	H	H	MeO	H	H

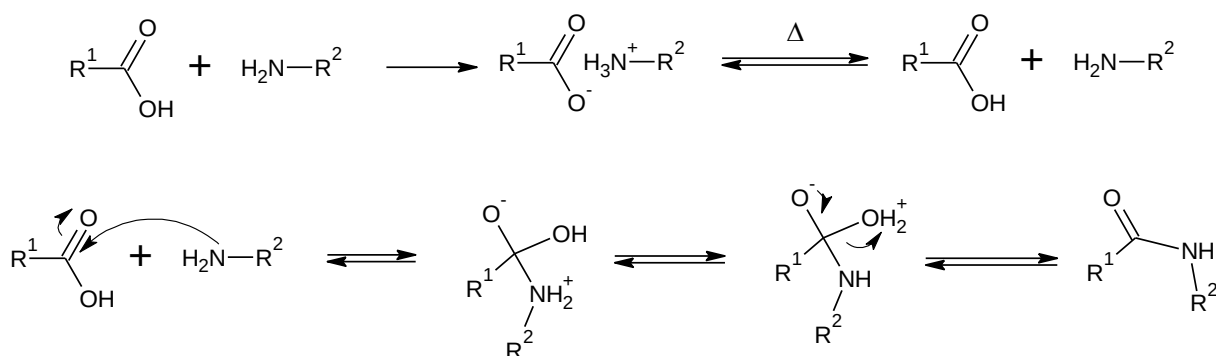
Amin	2a	2b	2c	2d
R ₄	H	MeO	Cl	H
R ₅	H	H	H	CF ₃

Szám	Sav	Amin	Termék	R1	R2	R3	R4	R5	Termelés	Irodalom
1	1a	2a	3a	H	H	H	H	H	99	[69]
2	1a	2b	3b	H	H	H	MeO	H	95	[70]
3	1a	2c	3c	H	H	H	Cl	H	98	[39,70]
4	1a	2d	3d	H	H	H	H	CF ₃	99	-
5	1d	2a	3e	MeO	H	H	H	H	99	[9]
6	1d	2b	3f	MeO	H	H	MeO	H	99	-
7	1d	2c	3g	MeO	H	H	Cl	H	99	-
8	1d	2d	3h	MeO	H	H	H	CF ₃	99	-
9	1e	2b	3i	MeO	MeO	H	MeO	H	99	[71]
10	1e	2d	3j	MeO	MeO	H	H	CF ₃	99	-
11	1f	2a	3k	MeO	MeO	MeO	H	H	99	-
12	1f	2b	3l	MeO	MeO	MeO	MeO	H	99	-
13	1f	2d	3m	MeO	MeO	MeO	H	CF ₃	99	-
14	1b	2a	3n	Cl	H	H	H	H	99	[39]
15	1b	2b	3o	Cl	H	H	MeO	H	99	-
16	1b	2c	3p	Cl	H	H	Cl	H	99	[72]
17	1b	2d	3q	Cl	H	H	H	CF ₃	98	-
18	1c	2a	3r	F	H	H	H	H	99	[70]
19	1c	2b	3s	F	H	H	MeO	H	93	-
20	1c	2d	3t	F	H	H	H	CF ₃	99	-
21	1g	2a	3u	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	96	-
22	1g	2b	3v	-CH=CH-CH=CH-		H	MeO	H	99	-
23	1g	2d	3w	-CH=CH-CH=CH-		H	H	CF ₃	99	-
24	1h	2a	3x	-O-CH ₂ -O-		H	H	H	99	-
25	1h	2b	3y	-O-CH ₂ -O-		H	MeO	H	98	-
26	1h	2d	3z	-O-CH ₂ -O-		H	H	CF ₃	99	-

Mivel úgy gondoltuk, hogy mindenképpen lennie kell valamilyen szubsztituenshatásnak, kiválasztottunk néhány általunk előállításra került reprezentatív savamidot, majd ezekre alaposabban megvizsgáltuk az amidképzést több hőmérsékleten és eltérő reakcióidővel. A kiválasztott modellvegyületek a fenilecetsav, (4-klórfenil)-ecetsav és (4-metoxifenil)-ecetsav, valamint a feniletil-amin, (4-klórfenil)etil-amin és (4-metoxifenil)etil-amin kombinációjából előállítható kilenc vegyület, amelyek közül a fenilecetsav és feniletil-amin alkotta amidot az előzőekben már megvizsgáltuk. Több pontban nagy szórást tapasztaltunk, ezeket többször lemértük, de a többi pont másodszori és harmadszori lemérése is folyamatban van.

3.1.3. Az optimalás értékelése

A szubsztituálatlan fenilecetsav esetén amintól függetlenül 150 °C-on már 10 perc után 70% feletti konverziót sikerült elérni, míg a szubsztituált savak esetén csak egy esetben sikerült megközelíteni a 70%-ot, mégpedig a (4-metoxifenil)-ecetsav és (4-klórfenil)etil-amin reakciójában. A 150 °C-on, 20 percnél mért konverziók hasonló tendenciát mutatnak: a szubsztituálatlan fenilecetsav esetében sikerült elérni a 90% körüli tartományt, ami a szubsztituált savak esetében ismét csak a (4-metoxifenil)-ecetsav és (4-klórfenil)etil-amin reakciójában valósult meg, a többi esetben ez 60-70% körül mozog. A fél órás reakcióidőnél a konverzió mindegyik modellnél meghaladja a 90%-ot. A reakciókat 140 °C-on megismételve azt tapasztaltuk, hogy a konverzió 10-20%-al alacsonyabb minden mérési pontban, mint a 150 °C-on kapott értékek. A legjobb, 70% körüli konverziót csak két párosításban értük el: a szubsztituálatlan fenilecetsavból vagy a (4-metoxifenil)-ecetsavból és (4-klórfenil)etil-aminból álló rendszerek. A 130 °C-on végzett reakciók mérési eredményei sok esetben nagyon közel állnak a 140 °C-os adatokhoz. Egyedül a fenilecetsav és (4-metoxifenil)etil-amin esetén mutatkozik nagy különbség a két hőmérsékleten végzett reakciók között, itt végig legalább 25%-os különbség mutatkozik. Összességében tehát kimondható, hogy a mérési eredményeink alapján az ideális hőmérséklet 150 °C, és az amidálást a szubsztituált rendszerek közül a sav részéről a *p*-metoxi csoport, az amin részéről pedig a *p*-klór atom segíti elő leginkább. A savamid képzés mechanizmusa a 44. ábrán látható.



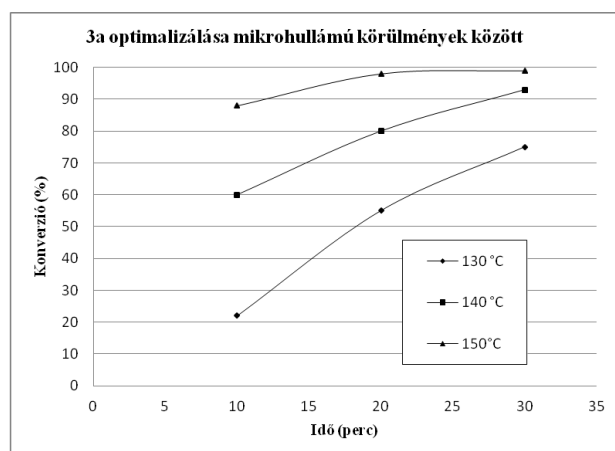
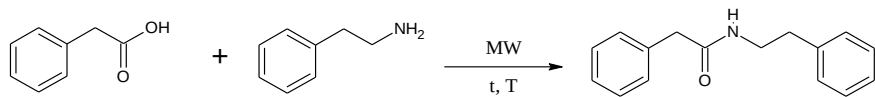
44. ábra

A sav és az amin először sót képeznek, majd hevítésre a só egyensúlyig termikusan disszociál, majd az amin nukleofil addícióval betámad a karboxil szénre. Az addukt vízvesztéssel savamiddá alakul. Tehát az acilezés semleges molekulák között lejátszódó reakció.

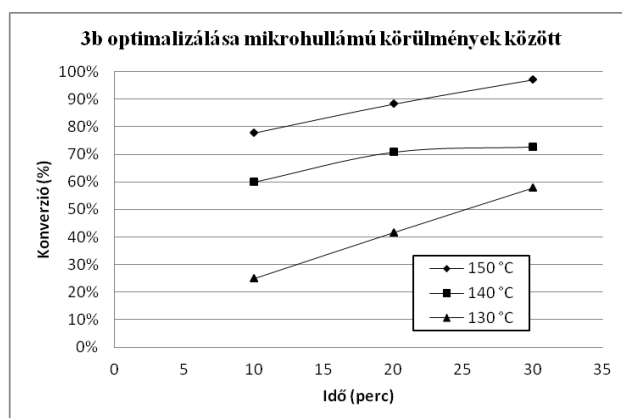
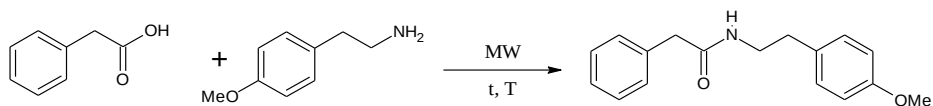
A szubsztituenshatás egyik lehetséges magyarázata a következő: a semleges molekulák keletkezéséhez az szükséges, hogy a karbonsavból képződött negatív töltésű ion visszaszerezze a protont az amintól. Ez úgy lehetséges, hogyha a karbonsav (jelen esetben a fenilecetsav) karboxilcsoportja valamilyen módon δ^- töltést kap. Ezt a benzolgyűrű 4-es helyzetében található metoxicsoport szolgáltatja a szigma-komplexen keresztül. Az viszont nem elég, hogy a sav könnyebben vissza tudja szerezni a protont, azt valaminek szolgáltatnia kell, ezt pedig az ammóniumion teszi meg. A feniletil-amin esetében az aminocsoportról el kell vonni az elektronokat, hogy egy δ^+ töltés kialakulhasson, és a proton könnyen el tudjon távozni. Ezt a hatást a benzolgyűrű 4-es helyzetében található klóratom éri el. Ezen hatások összegeként a semleges molekulák keletkezése felé tolódik el a sóképződési egyensúly, a semleges molekulák nagyobb koncentrációban vannak jelen, így gyorsul a reakció.

A fentiek értelmében a szubsztituálatlan alapvegyületnél a mértéknél kisebb reakciósebességet kellene tapasztalni. Az eltérés egyik lehetséges magyarázata az, hogy a szubsztituens nélküli aromás rendszerek nagy valószínűséggel könnyebben polarizálhatók, főleg akkor, hogyha ezek valamilyen töltött részecske (ion) közvetlen közelébe kerülnek, és ez a tény elég lehet ahhoz, hogy ilyen mértékben meggyorsítsa a reakciót. A szubsztituált rendszereknél ez a külső polarizációs hatás nem olyan erős, mint a közvetlenül a benzolgyűrűn levő helyettesítők hatása.

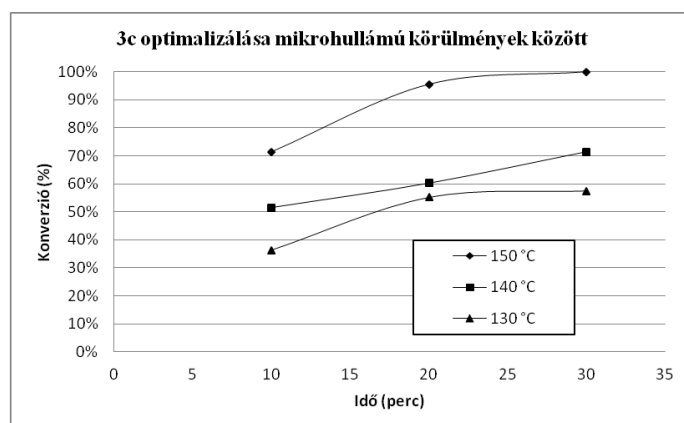
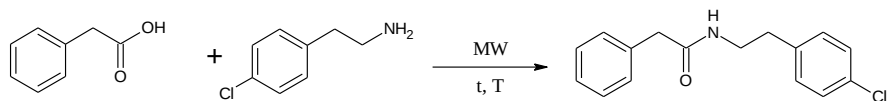
3a



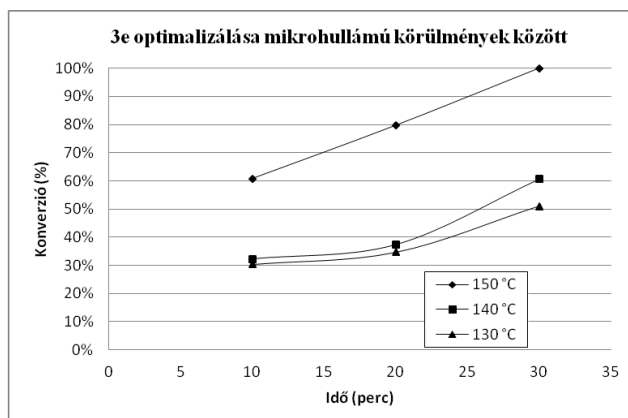
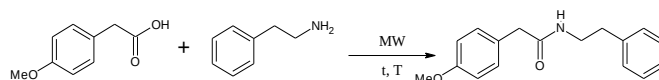
3b



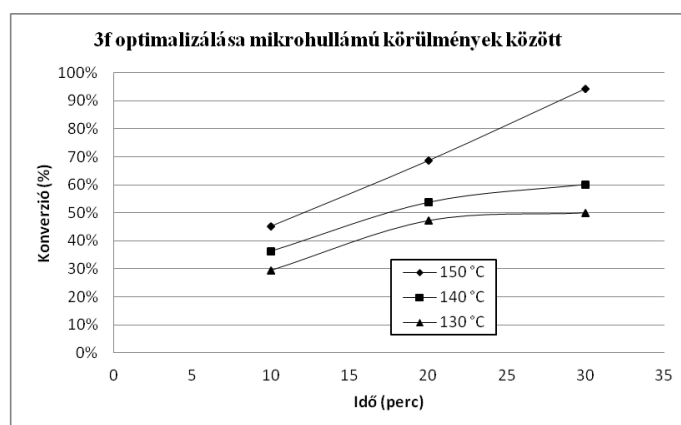
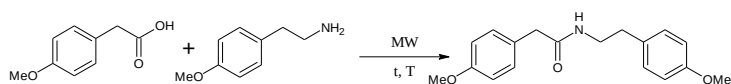
3c



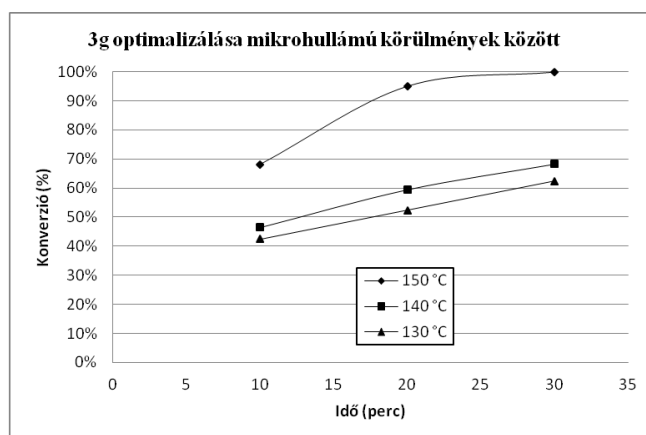
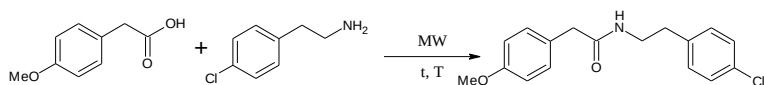
3e



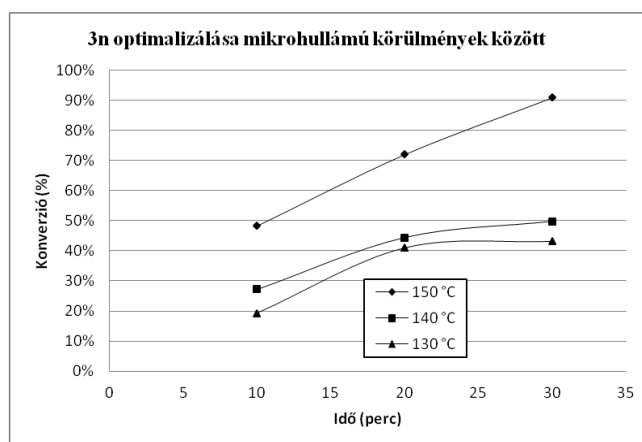
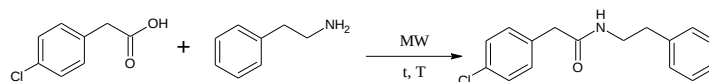
3f



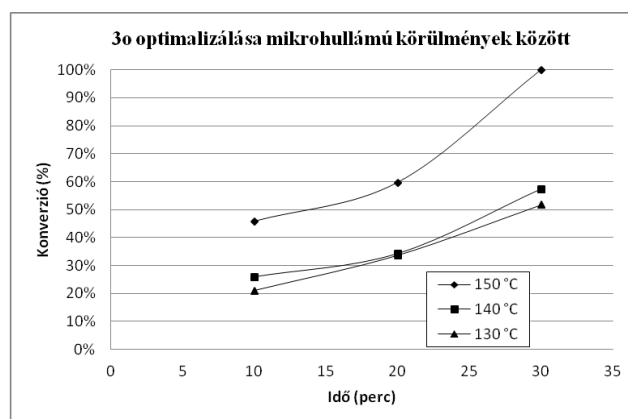
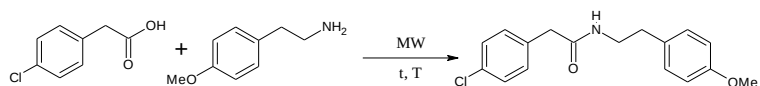
3g



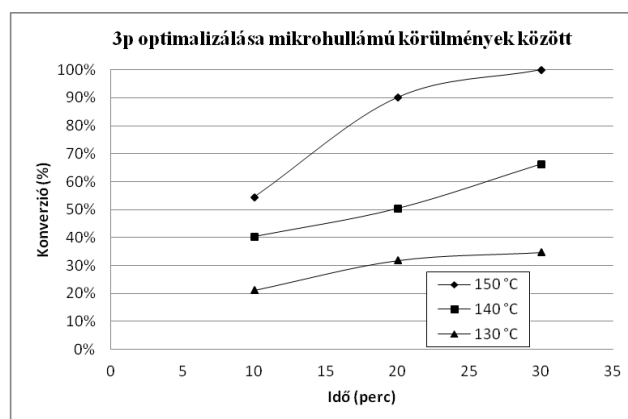
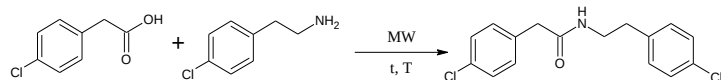
3n



3o



3p



3.2. Gyűrűzárás

3.2.1. Előkísérletek

Először, az irodalomban termikus körülmények között már leírt módszerekkel kíséreltük meg a gyűrűzárási reakció végrehajtását. Az első reagens a foszfor-pentoxid volt. A **3a** szubsztituátlan amidból és 1 ekv foszfor-pentoxidból álló keveréket 150 °C-on reagáltattunk 1, illetve 2 óra hosszáig a mikrohullámú reaktorban. A gázkromatográfiás vizsgálat szerint csak gyenge, 27, illetve 31% konverzióval sikerült megvalósítani a reakciót. Oldószer hozzáadása sem segítette a reakciót. A foszfor-pentoxid erős nedvszívó képessége miatt ilyen kis méretben nehezen kezelhető, a vele végzett kísérletek nem voltak teljes mértékben reprodukálhatók. Ezért más reagensekkel próbálkoztunk tovább.

3.2.2. Próbák foszfor-oxi-kloriddal

A foszfor-oxi-klorid nagyon jól felhasználható a Bischler-Napierlaski gyűrűzárási megvalósítására, mint azt számtalan irodalom megerősíti [28,34,35,]. Először két, később csak másfél ekvivalensnyit mértünk be a savamid (**3a**) mellé, majd többféle hőmérsékleten, oldószerrel és oldószer nélkül vizsgáltuk a reakció eredményét. Az eredményeket az 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat. Kísérletek foszfor-oxi-kloriddal

Kísérlet	Oldószer	Reagens	Hőm. (°C)	Idő (h)	Konverzió a GC alapján, %
1	-	2 ekv POCl ₃	100	1	0
2	-	2 ekv POCl ₃	150	0,5	61
3	toluol 1 ml	1,5 ekv POCl ₃	130	2	34
4	toluol 1 ml	1,5 ekv POCl ₃	140	2	52
5	toluol 0,5 ml	1,5 ekv POCl ₃	140	2	80

Az eredmények alapján látszik, hogy ebben az esetben segít az oldószer használata. Ezzel a reagenssel sikerült rövid reakcióidőt elérni. A foszfor-oxi-klorid ipari alkalmazása nem szerencsés, mert vízérzékeny, a halogéntartalom miatt drága anyagról van szó. A 100 °C körüli forráspontú folyadék könnyen párolog, így gőzei könnyen kiszabadulhatnak. A folyadék és a gőzei is mérgezőek.

3.2.3. Kísérletek polifoszforsavval

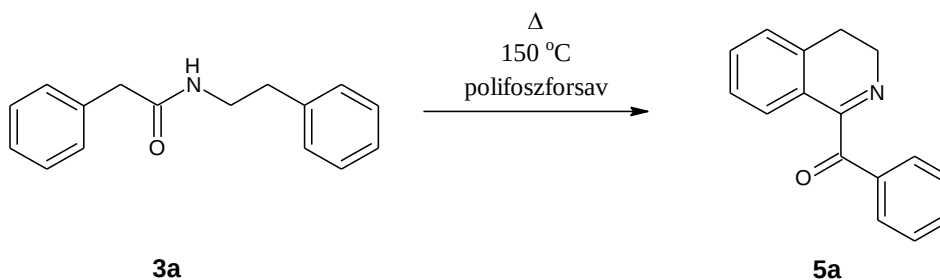
Az irodalomban nem gyakran [39,46,47], de előfordul eme igen viszkózus, nedvszívó folyadék alkalmazása. A polifoszforsav (PPA) egy szintelen, nyúlós, nehezen folyó anyag.

A reakciót először termikusan próbáltuk ki. 0,20 g savamid (**3a**) és 1,5 g PPA került bemérésre, és oldószer nélkül, 150 °C-on végeztük a reakciót. Az eredményeket a 4. táblázat tartalmazza. Egy kísérletet 180 °C-on is végeztünk, de ez csak kátrányt eredményezett. Mivel a polifoszforsavnak, mint nem egységes polimernek nincs jól definiált móltömege, ezért meg kellett határozni egy egységet, aminek a segítségével összehasonlíthatók lesznek a kísérletek. Ez a mennyiség a $\frac{g_{PPA}}{1 \text{ g}_{kiindulási \text{ amid}}}$. A második kísérletet egy csiszolatos végű, vastag falú kémcsőben végeztük.

4. táblázat. Gyűrűzárás termikusan, polifoszforsavval

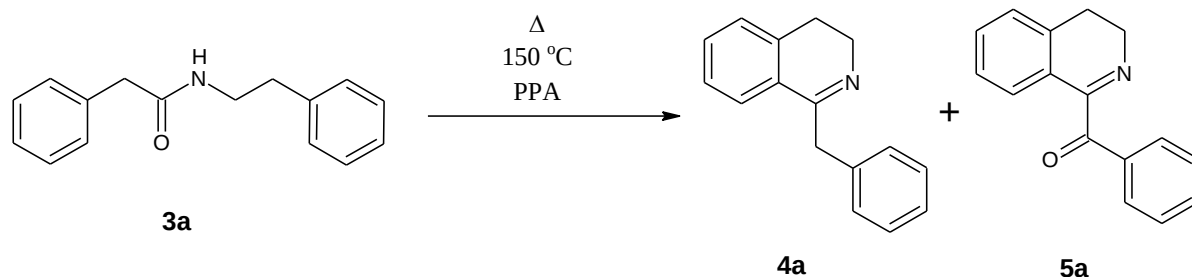
Kísérlet	Alapanyag	Reakcióedény	Polifoszforsav mennyisége	Hőmérséklet (C°)	Reakcióidő (óra)	Termelés (%)
1	3a	gömbloblik	7,5	150	5	59 (5a)
2	3a	kémcső	7,5	150	5	88 (4a), 6 (5a)

A reakcióelegyet tömény vizes nátrium-hidroxid oldatban szuszpendáltuk, majd diklórmetános extrakcióval nyertük ki a nyersterméket, amit oszlopokromatográfiával tisztítottunk. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel követtük nyomon. A 1. reakció termékének szerkezetét NMR és MS spektroszkópiával igazoltuk. A ^{13}C spektrumban éles karbonil-jelet észleltünk, valamint a tömegspektrumban az intenzív 236-os jel arra utalt, hogy nem a várt dihidroizokinolin, hanem egy, a benzil-helyzetben oxidált származék (**5a**) keletkezett (45. ábra).



45. ábra.

A második esetben az előbb említett oxidált forma mellett a várt termék (**4a**) is képződött (46. ábra).



46. ábra

A 2. reakció nyerstermékét oszlopkromatográfiával szétválasztottuk. Sikerült a **4a** vegyületet az **5a**-tól elkülöníteni, **4a** szerkezetét ^1H és ^{13}C NMR felvételekkel szintén igazoltuk. Az NMR spektrumok felvétele során azt tapasztaltuk, hogy **4a** nagyon könnyen oxidálódik **5a**-vá.

A reakciót MW körülmények között is megvizsgáltuk. A reakcióelegyet 1 óráig 150 °C-on tartottuk, az előző sorozathoz képest megpróbáltuk csökkenteni a felhasznált PPA mennyiségét (5. táblázat).

5. táblázat. **3a** Gyűrűzárása MW körülmények között, polifoszforsavval 150°C-on

Kísérlet	Polifoszforsav mennyisége	Reakcióidő (óra)	Termék összetétel (GC %)	
			4a	5a
1	7,5	1	10	74
2	2	1	85	15
3	1	2	15	83

A reakciók során a **3a** savamid teljes mértékben átalakult. A kísérletek szerint a több polifoszforsav alkalmazása (1. kísérlet) illetve a hosszabb reakcióidő (3. kísérlet) az **5a** oxidált forma keletkezésének kedvez.

3.2.4. Próbák zeolitokkal

Benzoessavból képzett amidokkal zeolit jelenlétében sikerült a gyűrűzárást megvalósítani [73], így mi is kipróbáltuk az említett zeolitot. 0,10 g amidot (**3a**) és 0,02 g E4 zeolitot és 140 °C - on 2 óráig reagáltattuk a MW reaktorban. Sajnos nem tapasztaltunk reakciót. Ezután megpróbáltuk toluolban, 140 °C-on, nyomás alatt bezárni a gyűrűt, de a zeolit itt sem hozta a várt eredményt. A következő próbálkozáshoz az E4 zeolitot 1 óráig 200 °C-on tartottuk, majd

utána mértük hozzá a savamidot, és tovább hevítettük a MW reaktorban 150 °C-on 1 órát. Sajnos az elegyben nem képződött a gyűrűzárt termék.

Nem a zeolitok közé tartozik, de itt említtem meg a Brockmann II alumínium-oxidos kísérletet is. Toluolban, 140 °C hőmérsékleten, nyomás alatt két óráig reagáltattam az amidot, sikertelenül.

3.2.5. További próbálkozások

A fent említetteken kívül még sok másfajta vízelvonó szert is kipróbáltunk, többek között a DCC-t, SnCl_2 -t, cc H_2SO_4 -t, CaO-t és H_3PO_3 -t, de egyikkel sem sikerült előállítani a várt izokinolint. A $\text{PPh}_3\text{-CCl}_4$ [74] reagens páros sem volt alkalmas a gyűrűzárásra. Részletek a 5. táblázatban.

5. táblázat. További gyűrűzárási kísérletek

Kísérlet	Alapanyag	Oldószer	Reagens	Hőm. (°C)	Idő (h)	Konverzió a GC alapján, %
1	3a	-	P_2O_5	150	2	31
2	3a	-	1 ekv. H_3PO_3	150	1,5	0
3	3a	toluol 0,5 ml	cc. H_2SO_4	140	2	0
4	3a	-	KHSO_4	150	2	0
5	3a	toluol 0,5 ml	NiCl_2	140	2	0
6	3a	toluol 0,5 ml	SnCl_2	140	2	0
7	3a	-	E4 zeolit	150	1	0
8	3a	toluol 0,5 ml	Brockmann II Al_2O_3	140	2	0
9	3a	-	1,1 ekv. PPh_3 , 1,2 ekv. CCl_4	100	1	0

4. Kísérleti rész

4.1. Készülékek

Gázkromatográf: HP 4890A típusú gázkromatográf, HP5 típusú kolonnával. A vivőgáz nitrogén. Detektorként FID detektort alkalmaztunk. Az injektor hőmérséklete 250 °C, a detektor hőmérséklete pedig 300 °C volt.

NMR: A ^{13}C és ^1H NMR spektrumokat Bruker DRX-300 és DRX-500 típusú készülékek segítségével vették fel. A kémiai eltolódások a TMS jeléhez képest vannak megadva, a csatolások Hz-ben értendők.

HRMS: a felvételek ZAB-2SEQ készülékben készültek.

MW reaktor: a reakciókat egy CEM Discover típusú mikrohullámú reaktorban, 30-50 W-os besugárzási teljesítménnyel hajtottuk végre.

4.2. Receptek

4.2.1. Savamidok előállítása

A keverővel ellátott MW csőbe bemérünk 1 mmol savat (**1a-h**) és 1 mmol amint (**2a-d**), teflon kupakkal lezárunk, majd pár perc múlva a MW reaktorban 150 °C-on tartjuk 30 percig. Az elegy lehűlése után feloldjuk diklórmétánban, átmossuk egy másik lombikba, majd bepároljuk. Tisztítása oszlopkromatográfiával történik, diklórmétán-metanol 97:3-al, körülbelül 10 cm magas szilikagél oszlopon. A tiszta savamidot etil-alkoholból átkristályosítjuk.

4.2.2. 3,4-Dihidroizokinolinok előállítása

A keverővel ellátott MW csőbe bemérünk 0,2 g savamidot és 0,4 g polifoszforsavat, teflon kupakkal lezárunk. A MW reaktorban 60 percig 150 °C-on tartjuk. Lehűlés után felszuszpendáljuk tömény vizes nátrium-hidroxid oldatban, majd ha szükséges, annyi vizet adunk hozzá, hogy a kivált fehér nátrium-foszfát csapadék teljesen feloldódjon. Ezután háromszor extraháljuk diklórmétánnal, az összegyűjtött szerves fázist megszáritjuk és bepároljuk. A kapott fekete olaj oszlopkromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, diklórmétán eluens).

4.3. Az előállított anyagok jellemzése

4.3.1. Savamidok

***N*-feniletil-fenilecetsavamid (3a)**

op: 91-94 °C (irod.: [69] 94-96 °C) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,35-7,15 (m, 8H, ArH), 7,02 (d, 2H, $J = 6,2$, ArH), 5,41 (bs, 1H, CONH), 3,52 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,45 (q, 2H, $J = 6,5$, NCH_2), 2,72 (t, 2H, $J = 6,8$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 171,1 (C=O), 138,8 (Ar), 135,0 (Ar), 129,6 (Ar), 129,2 (Ar), 128,9 (Ar), 128,7 (Ar), 127,5 (Ar), 126,6 (Ar), 44,0 (NCH_2), 40,9 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 35,6 (CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 240,1393; $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$; számolt: 240,1388.

***N*-(4-metoxifenil)etil-fenilecetsavamid (3b)**

op: 110-113 °C; (irod: [70] 102,5-105 °C); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,33-7,25 (m, 3H, ArH), 7,18-7,15 (m, 2H, ArH), 6,93 (d, 2H, $J = 8,6$, ArH), 6,76 (d, 2H, $J = 8,6$, ArH), 5,45 (bs, 1H, NH), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,51 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,41 (q, 2H, $J = 6,7$, NCH_2), 2,65 (t, 2H, $J = 6,8$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 171,0 (C=O), 158,4 (Ar), 135,1 (Ar), 130,9 (Ar), 129,8 (Ar), 129,6 (Ar), 129,1 (Ar), 127,4 (Ar), 114,2 (Ar), 55,4 (OCH_3), 44,1 (NCH_2), 41,0 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 34,7 (CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 270,1494; $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$; számolt: 270,1494.

***N*-(4-klórfenil)etil-fenilecetsavamid (3c)**

op: 110-113 °C; (irod: [70] 104,5-105,5°C); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,34-7,26 (m, 3H, ArH), 7,19-7,14 (m, 4H, ArH), 6,94 (d, 2H, $J = 8,4$, ArH), 5,44 (bs, 1H, NH), 3,51 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,42 (q, 2H, $J = 6,7$, NCH_2), 2,69 (t, 2H, $J = 6,9$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 171,1 (C=O), 137,3 (Ar), 135,0 (Ar), 132,4 (Ar), 130,2 (Ar), 129,6 (Ar), 129,2 (Ar), 128,8 (Ar), 127,5 (Ar), 44,0 (NCH_2), 40,7 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 35,0 (CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 274,1002; $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClNO}$; számolt: 274,0999.

***N*-(2-trifluorometilfenil)etil-fenilecetsavamid (3d)**

op: 93-95 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,59 (d, 1H, $J = 7,8$, ArH), 7,42 – 7,18 (m, 8H, ArH), 5,53 (bs, 1H, NH), 3,54 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,48 (q, 2H, $J = 6,7$, NCH_2), 2,92 (t, 2H, $J = 7,0$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 171,2 (C=O), 137,3 (d, $J = 1,5$, Ar), 134,8 (Ar), 131,9 (Ar), 131,6 (Ar), 129,5 (Ar), 129,1 (Ar), 128,8 (q, $J = 29,8$, C- CF_3), 127,4 (Ar), 126,6 (Ar), 126,1 (q, $J = 5,7$, Ar), 124,5 (q, $J = 273,6$, CF_3), 43,9 (NCH_2), 40,5 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 32,2 (d, $J = 1,5$ Hz, CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 308,1265; $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}$; számolt: 308,1262.

***N*-feniletil-(4-metoxifenil)ecetsavamid (3e)**

op: 95-98 °C (irod: [9] 98-98,5 °C); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,26-7,13 (m, 5H, ArH), 7,06 (d, 1H, *J* = 8,7, ArH), 7,02 (d, 1H, *J* = 7,7, ArH), 6,82 (d, 1H, *J* = 8,6, ArH), 6,76 (d, 1H, *J* = 8,6, ArH), 5,46 (bs, 1H, NH), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,45 (s, 2H, CH₂C=O), 3,44 (q, 2H, *J* = 7,1, NCH₂), 2,71 (t, 2H, *J* = 6,9, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 171,6 (C=O), 159,0 (Ar), 130,7 (Ar), 130,5 (Ar), 128,9 (Ar), 128,7 (Ar), 126,6 (Ar), 114,6 (Ar), 113,9 (Ar), 55,4 (OCH₃), 43,1 (NCH₂), 40,8 (CH₂C=O), 35,6 (CH₂).

***N*-(4-metoxifenil)etil-(4-metoxifenil)ecetsavamid (3f)**

op: 111-113 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,07 (d, 2H, *J* = 8,5, ArH), 6,93 (d, 2H, *J* = 8,5, ArH), 6,83 (d, 2H, *J* = 8,6, ArH), 6,76 (d, 2H, *J* = 8,6, ArH), 5,43 (bs, 1H, NH), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,45 (s, 2H, CH₂C=O), 3,40 (q, 2H, *J* = 6,5, NCH₂), 2,65 (t, 2H, *J* = 6,8, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 171,4 (C=O), 159,0 (Ar), 158,4 (Ar), 130,8 (Ar), 130,7 (Ar), 129,8 (Ar), 127,0 (Ar), 114,5 (Ar), 114,1 (Ar), 55,4 (OCH₃), 55,4 (OCH₃), 43,1 (NCH₂), 40,9 (CH₂C=O), 34,7 (CH₂); HRMS: (M+H)⁺: 300,1599; C₁₈H₂₂NO₃; számolt: 300,1600.

***N*-(4-klórifenil)etil-(4-metoxifenil)ecetsavamid (3g)**

op: 101-103 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,19 (d, 2H, *J* = 8,3, ArH), 7,07 (d, 2H, *J* = 8,6, ArH), 6,95 (d, 2H, *J* = 8,3, ArH), 6,84 (d, 2H, *J* = 8,6, ArH), 5,39 (bs, 1H, NH), 3,82 (s, 2H, CH₂C=O), 3,46 (s, 3H, OCH₃), 3,41 (q, 2H, *J* = 6,6, NCH₂), 2,69 (t, 2H, *J* = 6,8, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 171,5 (C=O), 159,1 (Ar), 137,3 (Ar), 132,4 (Ar), 130,7 (Ar), 130,2 (Ar), 128,8 (Ar), 126,9 (Ar), 114,6 (Ar), 55,5 (OCH₃), 43,1 (NCH₂), 40,6 (CH₂C=O), 35,0 (CH₂); HRMS: (M+H)⁺: 304,1108; C₁₇H₁₉ClNO₂; számolt: 304,1104.

***N*-(2-trifluorometilfenil)etil-(4-metoxifenil)ecetsavamid (3h)**

op: 91-93 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,59 (d, 2H, *J* = 7,8, ArH), 7,41 (t, 1H, *J* = 7,4, ArH), 7,29 (t, 1H, *J* = 8,4, ArH), 7,21 (d, 2H, *J* = 7,6, ArH), 7,10 (d, 2H, *J* = 8,6, ArH), 6,85 (d, 2H, *J* = 8,6, ArH), 5,55 (bs, 1H, NH), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,47 (s, 2H, CH₂C=O), 3,46 (q, 2H, *J* = 7,0, NCH₂), 2,92 (t, 2H, *J* = 7,0, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 171,6 (C=O), 159,1 (Ar), 137,5 (d, *J* = 1,6, Ar), 132,0 (Ar), 131,7 (Ar), 130,7 (Ar), 128,9 (q, *J* = 29,7, C-CF₃), 126,9 (Ar), 126,7 (Ar), 126,2 (q, *J* = 5,7, Ar), 124,6 (q, *J* = 273,7, CF₃), 114,6 (Ar), 55,5 (OCH₃), 43,1 (NCH₂), 40,6 (CH₂C=O), 32,3 (d, *J* = 1,4, CH₂); HRMS: (M+H)⁺: 338,1269; C₁₈H₁₉F₃NO₂; számolt: 338,1368.

***N*-(4-metoxifenil)etil-(3,4-dimetoxifenil)ecetsavamid (3i)**

op: 102-104 °C (irod: [71] 125 °C); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6,93 (d, 2H, *J* = 8,5, Ar*H*), 6,8-6,68 (m, 5H, Ar*H*), 5,46 (bs, 1H, NH), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,45 (s, 2H, CH₂C=O), 3,41 (q, 2H, *J* = 6,6, NCH₂), 2,66 (t, 2H, *J* = 6,8, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 171,3 (C=O), 158,4 (Ar), 149,5 (Ar), 148,5 (Ar), 130,7 (Ar), 129,7 (Ar), 127,5 (Ar), 121,8 (Ar), 114,1 (Ar), 112,7 (Ar), 111,8 (Ar), 56,1 (OCH₃), 56,0 (OCH₃), 55,3 (OCH₃), 43,6 (NCH₂), 40,9 (CH₂C=O), 34,7 (CH₂); HRMS: (M+H)⁺: 330,1710; C₁₉H₂₄NO₄; számolt: 330,1705.

***N*-(2-trilfluorometilfenil)etil-(3,4-dimetoxifenil)ecetsavamid (3j)**

op: 101-103 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,59 (d, 1H, *J* = 7,8, Ar*H*), 7,41 (t, 1H, *J* = 7,4, Ar*H*), 7,29 (d, 1H, *J* = 7,8, Ar*H*), 7,21 (d, 1H, *J* = 7,6, Ar*H*), 6,81 (d, 1H, *J* = 7,9, Ar*H*), 6,72 (d, 2H, *J* = 10,4, Ar*H*), 5,52 (bs, 1H, NH), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,48 (s, 2H, CH₂C=O), 3,49 (q, 2H, *J* = 7,0, NCH₂), 2,93 (t, 2H, *J* = 7,0, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 171,2 (C=O), 149,2 (Ar), 148,3 (Ar), 137,2 (d, *J* = 1,6, Ar), 131,7 (Ar), 131,4 (Ar), 128,7 (q, *J* = 29,8, C-CF₃), 127,1 (Ar), 126,5 (Ar), 126,0 (q, *J* = 5,7, Ar), 124,4 (q, *J* = 273,8, CF₃), 121,5 (Ar), 112,3 (Ar), 111,5 (Ar), 55,9 (OCH₃), 55,8 (OCH₃), 43,4 (NCH₂), 40,4 (CH₂C=O), 32,0 (d, *J* = 1,4 Hz, CH₂); HRMS: (M+H)⁺: 368,1473; C₁₉H₂₁F₃NO₃; számolt: 368,1474.

***N*-feniletil-(3,4,5-trimetoxifenil)ecetsavamid (3k)**

op: 100-101 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,26-7,19 (m, 5H, Ar*H*), 7,05-7,02 (m, 2H, Ar*H*), 6,37 (s, 2H, Ar*H*), 5,45 (bs, 1H, CONH), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 6H, OCH₃), 3,47 (q, 2H, *J* = 6,4, NCH₂), 3,46 (s, 2H, CH₂C=O), 2,75 (t, 2H, *J* = 6,7, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 170,8 (C=O), 153,6 (Ar), 138,7 (Ar), 137,2 (Ar), 130,4 (Ar), 128,7 (Ar), 128,6 (Ar), 126,6 (Ar), 106,4 (Ar), 60,9 (OCH₃), 56,2 (OCH₃), 44,3 (NCH₂), 40,7 (CH₂C=O), 35,4 (CH₂); HRMS: (M+H)⁺: 330,1708; C₁₉H₂₄NO₄; számolt: 330,1705.

***N*-(4-etoxifenil)etil-(3,4,5-trimetoxifenil)ecetsavamid (3l)**

op: 94-96 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6,94 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, Ar*H*), 6,78 (d, 2H, *J* = 8,5, Ar*H*), 6,37 (s, 2H, Ar*H*), 5,46 (bs, 1H, NH), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 6H, OCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,45 (s, 2H, CH₂C=O), 3,42 (q, 2H, *J* = 6,4, NCH₂), 2,68 (t, 2H, *J* = 6,7, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 170,9 (C=O), 158,4 (Ar), 153,7 (Ar), 134,7 (Ar), 130,7 (Ar), 130,6 (Ar), 129,8 (Ar), 114,2 (Ar), 106,5 (Ar), 61,0 (OCH₃), 56,3 (OCH₃), 55,4 (OCH₃), 44,4 (NCH₂), 41,0 (CH₂C=O), 34,6 (CH₂); HRMS: (M+H)⁺: 360,1814; C₂₀H₂₆NO₅; számolt: 360,1811.

***N*-(2-trifluorometilfenil)etil-(3,4,5-trimetoxifenil)ecetsavamid (3m)**

op: 83-85 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,59 (d, 1H, $J = 7,8$, ArH), 7,42 (t, 1H, $J = 7,4$, ArH), 7,30 (t, 1H, $J = 6,4$, ArH), 7,22 (d, 1H, $J = 7,6$, ArH), 6,41 (s, 2H, ArH), 5,63 (bs, 1H, NH), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 6H, OCH_3), 3,51 (q, 2H, $J = 6,8$, NCH_2), 3,47 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2,96 (t, 2H, $J = 6,9$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 171,1 ($\text{C}=\text{O}$), 153,7 (Ar), 137,4 (d, $J = 1,6$, Ar), 137,4 (Ar), 132,0 (Ar), 131,6 (Ar), 130,5 (Ar), 128,9 (q, $J = 29,7$, C- CF_3), 126,8 (Ar), 126,2 (q, $J = 5,7$, Ar), 124,6 (q, $J = 273,8$, CF_3), 106,5 (Ar), 61,0 (OCH_3), 56,3 (OCH_3), 44,3 (NCH_2), 40,6 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 32,2 (d, $J = 1,4$, CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 398,1581; $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_4$; számolt: 398,1579.

***N*-feniletil-(4-klórphenil)ecetsavamid (3n)**

op: 110-112 °C (irod: [39]107.5-108 °C) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,27–7,21 (m, 5H, ArH), 7,09 (d, 2H, $J = 8,3$, ArH), 7,03 (d, 2H, $J = 7,0$, ArH), 5,41 (bs, 1H, CONH), 3,46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,46 (q, 2H, $J = 5,9$, NCH_2), 2,73 (t, 2H, $J = 6,8$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 170,4 ($\text{C}=\text{O}$), 138,7 (Ar), 133,5 (d, Ar, $J = 8,2$), 130,9 (Ar), 129,3 (Ar), 128,9 (Ar), 128,8 (Ar), 126,7 (Ar), 43,3 (NCH_2), 40,8 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 35,6 (CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 274,1002; $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClNO}$; számolt: 274,0999.

***N*-(4-metoxifenil)etil-(4-klórphenil)ecetsavamid (3o)**

op: 141-143 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,27 (d, 2H, $J = 8,4$, ArH), 7,10 (d, 2H, $J = 8,4$, ArH), 6,93 (d, 2H, $J = 8,6$, ArH), 6,78 (d, 2H, $J = 8,6$, ArH), 5,39 (bs, 1H, NH), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,40 (q, 2H, $J = 6,6$, NCH_2), 2,67 (t, 2H, $J = 6,8$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 170,4 ($\text{C}=\text{O}$), 158,5 (Ar), 133,6 (Ar), 133,4 (Ar), 130,9 (Ar), 130,7 (Ar), 129,8 (Ar), 129,2 (Ar), 114,2 (Ar), 55,5 (OCH_3), 43,3 (NCH_2), 41,0 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 34,7 (CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 304,1106; $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2$; számolt: 304,1104.

***N*-(4-klórphenil)etil-(4-klórphenil)ecetsavamid (3p)**

op: 145-147 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,28 (d, 2H, $J = 8,5$, ArH), 7,21 (d, 2H, $J = 8,3$, ArH), 7,10 (d, 2H, $J = 6,6$, ArH), 6,97 (d, 2H, $J = 6,6$, ArH), 5,38 (bs, 1H, NH), 3,46-3,40 (m, 2+2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, NCH_2), 2,71 (t, 2H, $J = 6,5$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 170,5 ($\text{C}=\text{O}$), 137,2 (Ar), 133,6 (Ar), 133,4 (Ar), 132,6 (Ar), 130,9 (Ar), 130,2 (Ar), 129,3 (Ar), 128,9 (Ar), 43,3 (NCH_2), 40,7 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 35,0 (CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 308,0612; $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}$; számolt: 308,0609.

***N*-(2-trifluorometilfenil)etil-(4-klórfenil)ecetsavamid (3q)**

op: 91-93 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,61 (d, 2H, $J = 7,8$, ArH), 7,42 (t, 1H, $J = 7,4$, ArH), 7,34-7,26 (m, 4H, ArH), 7,21 (d, 2H, $J = 7,6$, ArH), 7,12 (d, 2H, $J = 8,3$, ArH), 5,47 (bs, 1H, NH), 3,49 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,49 (q, 2H, $J = 6,8$, NCH_2), 2,94 (t, 2H, $J = 7,0$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 170,4 ($\text{C}=\text{O}$), 137,2 (d, $J = 1,7$, Ar), 133,4 (Ar), 133,2 (Ar), 131,9 (Ar), 131,5 (Ar), 130,7 (Ar), 129,1 (Ar), 128,8 (q, $J = 29,6$, C- CF_3), 126,7 (Ar), 126,2 (q, $J = 5,7$, Ar), 124,5 (q, $J = 273,6$, CF_3), 43,1 (NCH_2), 40,5 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 32,2 (s, CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 342,0871; $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{NO}$; számolt: 342,0873.

***N*-feniletil-(4-fluorfenil)ecetsavamid (3r)**

op: 91-94 °C (irod: [70] 90-91 °C); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,29-6,89 (m, 9H, ArH), 5,39 (bs, 1H, NH), 3,47 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,46 (q, 2H, $J = 6,6$, NCH_2), 2,73 (t, 2H, $J = 6,8$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 170,8 ($\text{C}=\text{O}$), 162,3 (d, $J = 246,0$, C-F), 138,8 (Ar), 131,2 (d, Ar, $J = 7,8$), 130,7 (d, Ar, $J = 3,4$), 128,9 (Ar), 128,0 (Ar), 126,7 (Ar), 116,0 (d, $J = 21,4$, Ar), 43,1 (NCH_2), 40,8 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 35,6 (CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 258,1292; $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FNO}$; számolt: 258,1294.

***N*-(4-metoxifenil)etil-(4-fluorfenil)ecetsavamid (3s)**

op: 117-119 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,14-7,11 (m, 2H, ArH), 7,0-6,94 (m, 4H, ArH), 6,77 (d, 2H, $J = 8,5$, ArH), 5,41 (bs, 1H, NH), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,42 (q, 2H, $J = 6,5$, NCH_2), 2,67 (t, 2H, $J = 6,8$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 170,8 ($\text{C}=\text{O}$), 162,2 (d, $J = 246,0$, C-F), 158,5 (Ar), 131,1 (d, Ar, $J = 8,0$), 130,8 (d, Ar, $J = 3,4$), 130,7 (Ar), 129,8 (Ar), 116,0 (Ar), 115,8 (Ar), 115,3 (d, $J = 21,2$, Ar), 114,3 (Ar), 114,2 (Ar), 55,4 (OCH_3), 43,1 (NCH_2), 41,0 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 34,7 (CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 288,1401; $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FNO}_2$; számolt: 288,1400.

***N*-(2-trifluorometilfenil)etil-(4-fluorfenil)ecetsavamid (3t)**

op: 99-101 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,60 (d, 1H, $J = 7,7$, ArH), 7,42 (t, 1H, $J = 7,4$, ArH), 7,33-7,13 (m, 4H, ArH), 7,02-6,97 (m, 2H, ArH), 5,66 (bs, 1H, NH), 3,49 (q, 2H, $J = 6,8$, NCH_2), 3,48 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2,94 (t, 2H, $J = 7,1$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 170,9 ($\text{C}=\text{O}$), 162,2 (d, $J = 246,0$, C-F), 137,2 (d, $J = 1,6$, Ar), 131,9 (Ar), 131,5 (Ar), 130,9 (d, $J = 8,0$, Ar), 130,5 (d, $J = 3,3$, Ar), 128,8 (q, $J = 29,7$, C- CF_3), 126,7 (Ar), 126,1 (q, $J = 5,7$, CF_3), 124,5 (q, $J = 273,8$, CF_3), 115,9 (d, $J = 21,4$, Ar), 43,0 (NCH_2), 40,7 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 32,3 (s, CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 326,1168; $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{NO}$; számolt: 326,1168.

***N*-feniletil- β -naftilecetsavamid (3u)**

op: 135-137 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,84–7,82 (m, 1H, ArH), 7,79-7,76 (m, 2H, ArH), 7,61 (s, 1H, ArH), 7,50-7,48 (m, 2H, ArH), 7,27 (d, 1H, $J = 8,3$ ArH), 7,11-7,06 (m, 3H, ArH), 6,94 (d, 2H, $J = 6,3$, ArH), 5,42 (bs, 1H, CONH), 3,67 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,44 (q, 2H, $J = 6,6$, NCH_2), 2,68 (t, 2H, $J = 6,8$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 171,0 ($\text{C}=\text{O}$), 138,8 (Ar), 133,8 (Ar), 132,7 (Ar), 132,5 (Ar), 129,0 (Ar), 128,8 (Ar), 128,7 (Ar), 128,5 (Ar), 128,0 (Ar), 127,9 (Ar), 127,8 (Ar), 127,5 (Ar), 126,6 (Ar), 126,5 (Ar), 126,3 (Ar), 44,3 (NCH_2), 40,9 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 35,6 (CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 290,1545; $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}$; számolt: 290,1545.

***N*-(4-metoxifenil)etil- β -naftilecetsavamid (3v)**

op: 133-135 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,86-7,77 (m, 3H, ArH), 7,62 (s, 1H, ArH), 7,52-7,49 (m, 2H, ArH), 7,31-7,25 (m, 1H, ArH), 6,83 (d, 2H, $J = 8,5$, ArH), 6,57 (d, 2H, $J = 8,5$, ArH), 5,38 (bs, 1H, CO-NH), 3,68 (s, 3+2H, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,40 (q, 2H, $J = 6,5$, NCH_2), 2,62 (t, 2H, $J = 6,7$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 171,0 ($\text{C}=\text{O}$), 158,3 (Ar), 133,8 (Ar), 132,7 (Ar), 132,6 (Ar), 130,7 (Ar), 129,7 (Ar), 129,0 (Ar), 128,5 (Ar), 127,9 (Ar), 127,8 (Ar), 127,6 (Ar), 126,7 (Ar), 126,3 (Ar), 114,1 (Ar), 55,4 (OCH_3), 44,3 (NCH_2), 41,0 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 34,7 (CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 320,1646; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2$; számolt: 320,1651.

***N*-(2-trifluorometilfenil)etil- β -naftilecetsavamid (3w)**

op: 95-97 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,77–7,68 (m, 4H, ArH), 7,56 (s, 1H, ArH), 7,45-7,40 (m, 4H, ArH), 7,24-7,01 (m, 5H, ArH), 5,44 (bs, 1H, NH), 3,61 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,39 (q, 2H, $J = 6,7$, NCH_2), 2,82 (t, 2H, $J = 7,0$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 171,1 ($\text{C}=\text{O}$), 137,4 (d, $J = 1,6$, Ar), 133,8 (Ar), 132,7 (Ar), 132,4 (Ar), 131,9 (Ar), 131,6 (Ar), 129,0 (Ar), 128,9 (q, $J = 29,6$, C- CF_3), 128,5 (Ar), 127,9 (d, $J = 5,6$, Ar), 127,5 (Ar), 126,6 (d, $J = 3,4$, Ar), 126,3 (Ar), 126,2 (q, $J = 5,7$, Ar), 124,6 (q, $J = 273,7$, CF_3), 44,2 (NCH_2), 40,6 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 32,4 (s, CH_2); HRMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 358,1418; $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}$; számolt: 358,1419.

***N*-feniletil-(3,4-metiléndioxifenil)ecetsavamid (3x)**

op: 105-107 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,26–7,23 (m, 2H, ArH), 7,21-7,18 (m, 1H, ArH), 7,05 (d, 1H, $J = 7,2$, ArH), 6,73 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, ArH), 6,64 (s, 1H, ArH), 6,60 (d, 1H, $J = 7,8$, ArH), 5,95 (s, 2H, OCH_2O), 5,47 (bs, 1H, NH), 3,44 (q, 2H, $J = 6,6$, NCH_2), 3,41 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2,73 (t, 2H, $J = 6,8$, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 171,1 ($\text{C}=\text{O}$), 148,2 (Ar), 147,1 (Ar), 138,9 (Ar), 128,9 (Ar), 128,7 (Ar), 128,6 (Ar), 126,6 (Ar), 122,8 (Ar), 110,0 (Ar), 108,9

(Ar), 101,3 (OCH₂O), 43,7 (NCH₂), 40,8 (CH₂C=O), 35,7 (CH₂); HRMS: (M+H)⁺: 284,1294; C₁₇H₁₈NO₃; számolt: 284,1287.

***N*-(4-metoxifenil)etil-(3,4-metiléndioixifenil)ecetsavamid (3y)**

op: 111-113 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6,96 (d, 2H, *J* = 8,5, ArH), 6,80-6,72 (m, 3H, ArH), 6,64-6,59 (m, 2H, ArH), 5,96 (s, 2H, OCH₂O), 5,40 (bs, 1H, CO-NH), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,42 (s, 2H, CH₂C=O), 3,42 (q, 2H, *J* = 6,7, NCH₂), 2,67 (t, 2H, *J* = 6,8, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 171,1 (C=O), 158,4 (Ar), 148,3 (Ar), 147,1 (Ar), 130,8 (Ar), 129,9 (Ar), 128,9 (Ar), 122,8 (Ar), 114,2 (Ar), 110,0 (Ar), 108,9 (Ar), 101,3 (OCH₂O), 55,4 (OCH₃), 43,7 (NCH₂), 41,0 (CH₂C=O), 34,7 (CH₂). HRMS: (M+H)⁺: 314,1393; C₁₈H₂₀NO₄; számolt: 314,1392.

***N*-(2-trifluorometilfenil)etil-(3,4-metiléndioixifenil)ecetsavamid (3z)**

op: 91-93 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,61 (d, 1H, *J* = 8,4, ArH), 7,44 (t, 1H, *J* = 7,4, ArH), 7,33-7,23 (m, 3H, ArH), 6,74 (d, 1H, *J* = 7,7, ArH), 6,63 (d, 1H, *J* = 8,0, ArH), 5,96 (s, 2H, OCH₂O), 5,53 (bs, 1H, CO-NH), 3,48 (q, 2H, *J* = 6,8, NCH₂), 3,47 (s, 2H, CH₂C=O), 2,94 (t, 2H, *J* = 7,0, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 171,1 (C=O), 148,1 (Ar), 147,0 (Ar), 137,3 (d, *J* = 1,6, Ar), 131,8 (Ar), 131,6 (Ar), 128,8 (q, *J* = 29,6, C-CF₃), 128,3 (Ar), 126,6 (Ar), 126,1 (q, *J* = 5,8, Ar), 124,7 (q, *J* = 273,6, CF₃), 109,8 (Ar), 108,7 (Ar), 101,2 (OCH₂O), 43,5 (NCH₂), 40,5 (CH₂C=O), 32,2 (d, *J* = 1,4, CH₂); HRMS: (M+H)⁺: 352,1163, C₁₈H₁₇F₃NO₃; számolt: 352,1161.

4.3.2. 3,4-Dihirdoizokinolinok

1-Benzil-3,4-dihidroizokinolin (4a)

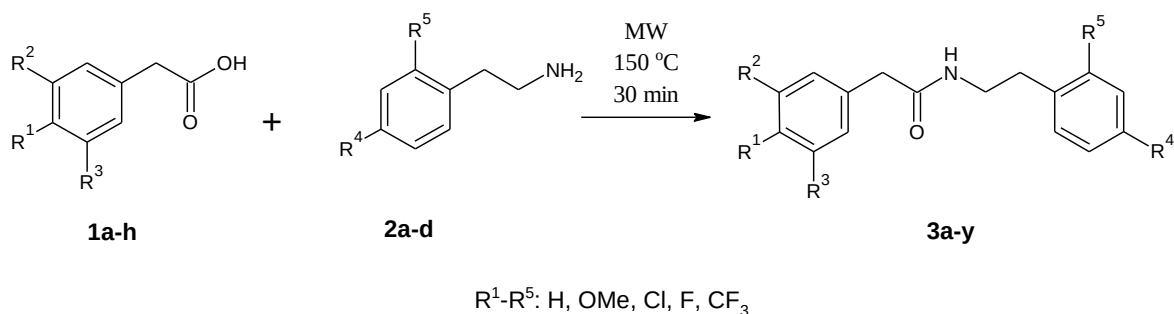
¹H NMR (CDCl₃) [75] δ: 7,58-7,1 (m, 9H, ArH), 4,09 (s, 2H, CH₂-C=N), 3,76 (t, 2H, *J* = 7,4, CH₂), 2,87 (t, 2H, *J* = 7,4, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 166,5 (C=N), 138,1 (Ar), 137,7 (Ar), 134,0 (Ar), 130,8 (Ar), 128,8 (Ar), 128,7 (Ar), 127,7 (Ar), 126,9 (Ar), 126,5 (Ar), 126,0 (Ar), 46,8 (CH₂), 42,7 (CH₂), 26,2 (CH₂).

1-Benzoil-3,4-dihidroizokinolin (5a)

¹H NMR (CDCl₃) [76] δ: 8,05-8,02 (m, 2H ArH), 7,62-7,00 (m, 7H, ArH), 4,00-3,95 (m, 2H, CH₂), 2,88 (t, 2H, *J* = 7,9, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 194,0 (C=O), 165,5 (C=N), 137,3 (Ar), 135,6 (Ar), 134,1 (Ar), 131,8 (Ar), 130,5 (Ar), 128,8 (Ar), 128,0 (Ar), 127,4 (Ar), 126,8 (Ar), 47,5 (CH₂), 25,7 (CH₂).

5. Összefoglalás

Munkánk során sikerült egy olyan eljárást kifejleszteni, amellyel szubsztituált fenilecetsavakból és szubsztituált feniletíl-aminokból MW körülmények között közel kvantitatíve előállíthatóak a megfelelő savamidok, ráadásul semmilyen oldószerre és segédanyagra nincs szükség a reakció végrehajtásához, ezért a módszer környezetbarát. A kutatás során 26 savamid került jellemzésre, ezekből csak 8 volt eddig leírva az irodalomban, a további 18 savamid eddig le nem írt, új vegyület, melyeket ^1H és ^{13}C NMR spektrumok felvételével, valamint HRMS segítségével azonosítottunk. A reakció sémája a 47. ábrán látható.



47. ábra

Az eddigi eredmények alapján valószínűleg sikerül kiváltani a Bischler-Napieralski gyűrűzárás hagyományos reagensét, a foszfor-oxi-kloridot, helyette alkalmazható lesz a polifoszforsav. Az alkalmazott polifoszforsav mennyisége nagy mértékben befolyásolja a reakció kimenetelét, nagy feleslege esetén az **5a** oxidált termék képződését tapasztaltuk, míg kevesebb alkalmazásakor a várt **4a** termék képződött. A körülmények optimalizálásán tovább dolgozunk, az új módszer segítségével a jövőben több 3,4-dihidroizokinolin származékot tervezünk előállítani a fent említett savamidokból, vizsgálni fogjuk a szubsztituenshatást.

6. Irodalomjegyzék

1. Takuji Ogawa; Tetsuya Hikasa; Tohru Ikegami; Noboru Ono; Hitomi Suzuki; *Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. 1*, **1994**, 23, 3473-3484
2. Toshio Kubota; Satoshi Miyashita; Tomoya Kitazume; Nobuo Ishikawa; *Journal of Organic Chemistry*, **1980**, 45, 5052-5057
3. A. Górecka, M. Leplawy, J. Zabrocki, A. Zwierzak; *Synthesis*, **1978**, 6, 474-476
4. Takehisa Kunieda, Yoshihiro Abe, Tsunehiko Higuchi, Masaaki Hirobe; *Tetrahedron Letters*, **1981**, 22, 1257-1258
5. Srinivas, K. V. N. S.; Das, Biswanath; *Journal of Organic Chemistry*; **2003**, 68; 1165 – 1167
6. Gregory D. Cuny; *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 8149-8152
7. Gregor Radau, Ralf Büllsbach, Peter Pachaly; *Tetrahedron*, **1996**, 52, 14735-14744
8. Szawkalo, Joanna; Czarnocki, Zbigniew; *Monatshefte fuer Chemie*; **2005**, 136; 1619 – 1627
9. Munetaka Kunishima, Kazuyoshi Yamamoto, Kazuhito Hioki, Tomohito Kondo, Masumi Hasegawa, Shohei Tani, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2604-2612
10. Gray, Nancy M.; Cheng, Brian K.; Mick, Stephen J.; Lair, Cecelia M.; Contreras, Patricia C.; *Journal of Medicinal Chemistry*; **1989**, 32; 1242 – 1248
11. Novák Lajos, Nyitrai József; *Szerves kémia, Műegyetemi kiadó*, **2001**, második utánnyomás, jegyzetazonosító: 65022
12. Decker; *Justus Liebigs Annalen der Chemie*; **1913**, 395; 295
13. Viel et. al.; *Bulletin de la Societe Chimique de France*, **1966**, 1956-1966
14. Thomas, James B.; Fall, Michael J.; Cooper, Julie B.; Burgess, Jason P.; Carroll, F. Ivy; *Tetrahedron Letters*; **1997**, 38; 5099 – 5102
15. Munetaka Kunishima, Chiho Kawachi, Kazuhito Hioki, Keiji Terao, Shohei Tani, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1551-1558
16. Buck; Haworth; Perkin; *Journal of the Chemical Society*; **1924**, 125; 2182
17. Kozello, I. A.; Abramova, E. I.; Vavilov, G. A.; Gasheva, A. Ya.; *Pharmaceutical Chemistry Journal*; **1982**, 16; 552 - 553;

18. Stenlake, John B.; Waigh, Roger D.; Dewar, George H.; Hughes, Roy; Chapple, Dennis J.; Cocker, Geoffrey G.; *European Journal of Medicinal Chemistry*; **1981**, 16; 515 – 524
19. Li, Yu; Zhang, Hui-bin; Huang, Wen-long; Li, Yun-man; *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*; **2008**, 18; 3652 – 3655
20. Shen, Li; Hu, Yongzhou; Yang, Xiaochun; Yang, Bo; He, Qiaojun; *European Journal of Medicinal Chemistry*; **2010**, 45; 11 – 18
21. Hajipour, Abdol Reza; Ghasemi, Majid; *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*; **2001**, 40; 504 – 507
22. Spaeth; Boehm; *Chemische Berichte*; **1922**, 55; 2989
23. Adeboye Adejare, Duane D. Miller, Joanne S. Fedyna, Chang-Ho Ahn, Dennis R. Feller; *Journal of Medicinal Chemistry*, **1986**, vol 29, 1603-1609
24. Joseph E. De Los Angeles, Victor I. Nikulin, Gamal Shams, Anish A. Konkar, Ratna Mehta, Dennis R. Feller, Duane D. Miller; *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, vol 39, 3701-3711
25. Le Gendre, Onica; Peric, Stevan; Chaudhary, Sandeep; Harding, Wayne W.; Zimmermann, Sarah M.; Fantegrossi, William E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, 20, 628-631
26. Cho, Su-Dong; Kweon, Deok-Heon; Kang, Young-Jin; Lee, Sang-Gyeong; Lee, Woo Song; Yoon, Yong-Jin; *Journal of Heterocyclic Chemistry*; **1999**, 36; 1151 – 1156
27. Angeles, Joseph, E. De Los; Nikulin, Victor I.; Shams, Gamal; Konkar, Anish A.; Mehta, Ratna; et al.; *Journal of Medicinal Chemistry*; **1996**, 39; 3701 – 3711
28. Pictet; Kay; *Chemische Berichte*; **1909**, 42; 1977
29. Nagubandi, Sreeramulu; Fodor, G., *Journal of Heterocyclic Chemistry*; **1980**, 17; 1457 – 1463
30. Dothager, Robin S.; Putt, Karson S.; Allen, Brittany J.; Leslie, Benjamin J.; Nesterenko, Vitaliy; Hergenrother, Paul J.; *Journal of the American Chemical Society*; **2005**, 127; 8686 – 8696
31. Endeshaw, Molla M.; Latibaudiere, Kirk; Premalatha, Kokku; Werbovetz, Karl A.; Li, Catherine; Leon, Jessica De; Yao, Ni; Morrisette, Naomi; *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*; **2010**, 20; 5179 – 5183
32. Arora, Jasbir Singh; Kaur, Navneet; Phanstiel, Otto; *Journal of Organic Chemistry*; **2008**, 73; 6182- 6186
33. Bode, Jeffrey W.; Ju, Lei; Toma, Tatsuya; Fukuyama, Tohru; *Organic Syntheses*; **2010**, 87; 218 – 225

34. Bode, Jeffrey W.; Fox, Ryan M.; Baucom, Kyle D.; *Angewandte Chemie, International Edition*; **2006**, 45; 1248 - 1252;
35. Sanki, Aditya K.; Talan, Rommel S.; Sucheck, Steven J.; *Journal of Organic Chemistry*; **2009**, 74; 1886 - 1896
36. Pictet; Finkelstein; *Chemische Berichte*; **1909**, 42; 1986;
37. Wert, Kathleen L.; Chackalamannil, Samuel; Miller, Eric; Dalton, David R.; Zacharias, David E.; Glusker, Jenny P.; *Journal of Organic Chemistry*; **1982**, 47; 5141 – 5150
38. Ploypradith, Poonsakdi; Petchmanee, Thaninee; Sahakitpichan, Poolsak; Litvinas, Nichole D.; Ruchirawat, Somsak; *Journal of Organic Chemistry*; **2006**, 71; 9440 – 9448
39. Martin, Ned H.; Jefford, Charles W.; *Helvetica Chimica Acta*; **1982**, 65; 762 – 774
40. Arai, Kenji; Shaw, Chu-hei; Nozawa, Koohei; Kawai, Ken-ichi; Nakajima, Shoichi; *Tetrahedron Letters*; **1987**, 28; 441 – 442
41. Kuo, Reen-Yen; Wu, Chin-Chung; Chang, Fang-Rong; Yeh, Jwu-Lai; Chen, Ing-Jun; Wu, Yang-Chang; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2003**, 13; 821 – 824
42. Clark, C. Randall; Davenport, Timothy W.; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; **1987**, 76; 18 – 20
43. Bischler A.; Napieralski B.; *Chemische Berichte*, **1893**, 26, 1903
44. Decker; Kropp; Hoyer; Becker; *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1913**, 395, 313
45. Spaeth. et. al.; *Chemische Berichte*, **1930**, 63, 134-136
46. Hey; Lobo; *Journal of the Chemical Society*, **1954**, 2246-55
47. Cannon; Webster; *Journal of the American Pharmaceutical Association (1912-1977)*, **1958**, 47, 353
48. Faigl Ferenc, Thurner Angelika, Kovács Ervin, Mátravölgyi Béla, BME; *Gyógyszerkémiiai alapfolyamatok (Egyetemi tananyag)* **2010**, elektronikus jegyzet
49. Emeila Awuah, Alfredo Capretta; *Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 75, 5627-5634
50. Barta, K.; Csékei, M.; Csihony, Sz.; Mehdi, H.; Horváth, I. T.; Pusztai, Z.; Vlád, G. ; *Magyar Kémikusok Lapja*, **2000**, 55, 173-181.
51. Giuerre, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
52. Gedye, R.; Smith, F.; Westway, K.; Ali, H.; Rousell, J.; *Tetraherdron Lett.* **1986**, 27, 279.
53. Lidstörn, P.; Tinerney, J.; Wathey, B.; Westman, J.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.
54. Keglevich, Gy.; *Magyar Kémiai Folyóirat* **2008**, 114, 81.

55. Keglevich, Gy.; Kerényi, A.; Sipos, M.; Ujj, V.; Makó, A.; Csontos, I.; Novák, T.; Bakó, P.; Greiner, I.; *Per. Politechn. Chem. Eng.* **2007**, *51*, 53.
56. Sallay, P.; Keglevich, Gy.; *Magyar Kémikusok Lapja*; **2006**, *61*, 13.
57. Kaval, N.; Dehaen, W.; Kappe, C. O.; Van der Eycken, E.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 154.
58. Khadilkar, B. M.; Madyar, V. R.; *5th International ECSOC-5*, **2001**.
(<http://www.mdpi.net/ecsoc/ecsoc-5/Papers/e0021/e0021.htm>)
59. He, P.; Haswell, S. J.; Fletscher, P. D.; *Applied Cat A: General* **2004**, *274*, 111.
60. Bonnet, C.; Estel, L.; Ledoux, A.; Mazari, B.; Louis, A.; *Chem. Eng. Processing*, **2004**, *43*, 1435.
61. Zhang, Chen; Wang, Bi-Song; Chen, Shi-Feng; Zhang, Shao-Qiao; Cui, Dong-Mei; *Journal of Organometallic Chemistry*, **2011**, *696*, 165 – 169
62. Karousis, Nikolaos; Tagmatarchis, Nikos; Ichihashi, Toshinari; Yudasaka, Masako; Iijima, Sumio; *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, **2011**, *47*, 1604 – 1606
63. Jeges, György; Mészáros, Tamás; Szommer, Tamás; Kovács, József; Nagy, Tamás; Tymoshenko, Dmytro; Fotouhi, Nader; Gillespie, Paul; Kowalczyk, Agnieszka; Goodnow Jr., Robert A.; *Synlett*, **2011**, *2*, 203 – 206
64. Keglevich, György; Kiss, Nóra Z.; Bálint, Erika; Jablonkai, Erzsébet; Grün, Alajos; Milen, Mátyas; Frigyes, Dávid; Greiner, István; *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **2011**, *186*, 802 – 803
65. Dallinger, Doris; Irfan, Muhammed; Suljanovic, Amra; Kappe, C. Oliver; *Journal of Organic Chemistry*, **2010**, *75*, 5278 – 5288
66. Ni, Shuaijian; Zhang, Huibin; Huang, Wenlong; Zhou, Jinpei; Qian, Hai; Chen, Wei; *Journal of Peptide Science*, **2010**, *16*, 309 – 313
67. Ahonen, Kari V.; Valkonen, Arto M.; Kolehmainen, Erkki T.; Lahtinen, Manu K.; Dracinsky, Martin; *Steroids*, **2011**, *76*, 261 – 268
68. Escudero, Mercedes Isasmendi; Kremenichuzky, Lautaro D.; Perillo, Isabel A.; Blanco, Maria M.; Cerecetto, Hugo; *Synthesis*, **2011**, *4*, 571 – 576
69. Perreux, Andre; Volatron, Francois; *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2155 – 2162
70. Belsten; Dyke; *Journal of the Chemical Society*, **1964**, 22-24
71. Jackson; Martin; *Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic*, **1966**, 2061,2066
72. Kirin Beer Kabushiki Kaisha, Patent: US6875884 B1, **2005** ;

73. Hegedüs Adrienn; *Heterociklusos vegyületek előállítása mikropórusos zeolit jelenlétében; PhD értekezés; Budapest, 2007*
74. Mengde Wu, Shaozhong Wang; *Synthesis*, **2010**, 4, 587-592
75. Yoichi Kodaera, Shoji Watanabe, Yasushi Imada, Shun-Ichi Murahashi; *Bulletin of Chemical Society of Japan*, **1994**, 67, 2542-2549
76. Claudio C. Silvera, Carmen R. Bernardi, Antonio L. Braga, Teodoro S. Kaufman; *Synlett*, **2002**, 6, 907-910