

Heterogén Cu/Fe katalizátor alkalmazása benzoxazinok szintézisében

Országos Tudományos Diákköri Konferencia
Kémia BSc hallgató

Tóth Edina Brigitta

Témavezető:
Dr. Novák Zoltán
egyetemi adjunktus
és
Sinai Ádám
PhD. hallgató

ELTE Szerves Kémia Tanszék



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest
Természettudományi Kar
Kémiai Intézet
Szerves Kémiai Tanszék

Tartalomjegyzék

Felhasznált rövidítések	3
I. Köszönetnyilvánítás.....	5
II. Bevezetés	6
III. Célkitűzés	6
IV. Irodalmi áttekintés	7
1. Jodóniumsók.....	7
1.1 Diaril-jodóniumsók legfontosabb tulajdonságai	9
1.1.1. Előállítás.....	9
1.2 A jodóniumsók felhasználása szerves kémiai átalakításokban	10
2. Benzoxazinok és származékai	13
2.1 Szintézisek	13
2.2 Alkalmazásuk.....	17
3. Rézkatalizált reakciók	20
3.1 Rézkatalizált reakciók benzoxazinok szintézisére	22
3.2 A Cu/Fe katalizátor	23
V. Saját eredmények.....	25
1. A reakciókörülmények optimalizálása	25
2. Kiindulási anyagok szintézise	27
a.) A kiindulási 2-(ariletinil)-anilidek előállítása	27
b.) 2-(feniletinil)fenil-benzamid előállítása.....	27
c.) Diaril-jodónium-sók előállítása	29
3. A benzoxazinok szintézise.....	30
VI. Összefoglalás	35
VII. Kísérleti rész	36
1. Felhasznált eszközök	36
2. Anilidek előállítása	36
a.) Sonogashira kapcsolás	36
b.) Szekvenciális Sonogashira kapcsolás	37
3. Jodóniumsók előállítása.....	39
4. Benzoxazinok szintézise.....	41
VIII. Hivatkozások	50

Felhasznált rövidítések

AuCl:	arany(I)-klorid
BF ₄ ⁻ :	tetrafluorborát-anion
CuI:	réz(I)-jodid
CuSO ₄ :	réz(II)-szulfát
1,2-DCE:	1,2-diklóretán
DCM:	diklórmétán
DIPA:	diizopropil-amin
DMA:	N,N-dimetilacetamid
DME:	dimetil-éter
DMF:	N,N-dimetil-formamid
EtOAc:	etil-acetát
FeSO ₄ :	vas(II)-szulfát
GC-MS:	gázkromatográfia-tömegspektrometria
Hex:	hexán
K ₂ CO ₃ :	kálium-karbonát
n-BuLi:	n-butil-lítium
NMR:	mágneses magrezonancia
mCPBA:	meta-klórperbenzoesav
MgSO ₄ :	magnézium-szulfát
Me:	metil-csoport
NaHCO ₃ :	nátrium-hidrogénkarbonát
Na ₂ SO ₄ :	nátrium-szulfát
Op:	olvadáspont

OTf:	triflát-anion
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$:	bisz-trifenilfoszfin-palládium(II)-diklorid
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$:	palládium(II)-acetát
PR:	progeszteron receptor
rt:	szobahőmérséklet
TEA:	triethylamin
TfOH:	trifluormetánszulfonsav
THF:	tetrahidrofurán
VRK:	vékonyréteg kromatográfia

I. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Novák Zoltánnak türelméért és a sok útmutatásért a dolgozatom elkészítéséhez. Továbbá köszönetet szeretnék mondani Kovács Szabolcsnak a szakmai fejlődésemért. Külön szeretném kiemelni Sinai Ádámot, a laboratóriumi munkában és a dolgozat megírása során nyújtott segítségéért.

II. Bevezetés

A nitrogén és oxigén heteroatomot tartalmazó biciklusos vegyületek, mint például a benzoxazin és származékai jelentős biológiai hatással rendelkeznek. Az egyes benzoxazin származékoknak kiemelkedő és széleskörű a bioaktivitásuk, ezért változatos területeken alkalmazzák őket, például gyomirtó szerként, illetve gyógyszerhatóanyagokként is. A különleges heterociklusos váz biológiai hatásának felismerését követően vált fontossá hatékony szintézisük megvalósítása. Előállításuk lehetőségeit vizsgálták hagyományos, nem katalitikus, illetve átmenetifém-katalizált reakciók alkalmazásával egyaránt. Mivel a különféle katalizált folyamatokban a benzoxazin váz regio- és sztereoselektíven is kialakítható, ezért napjainkban leginkább ezek a szintézis utak terjedtek el.

Tudományos diákköri munkám során a kutatócsoportban kidolgozott átalakítást használtam fel benzoxazinok szintézisére egy új, szintén a kutatócsoport által korábban előállított heterogén rézkatalizátor felhasználásával. A heterogén katalizátor alkalmazása mellett kivitelezett átalakítás vizsgálatához szükséges volt a kiindulási anyagok szintézise, ezért számos diariljodónium-sót, és 2-(ariletinil)-pivalanilidet előállítottam elő. A kiindulási anyagokból kiindulva különböző szubsztituált benzoxazinok szintézisét tűztem ki célul Cu/Fe katalizátor jelenlétében. Ezen reakciók során vizsgáltam a különböző a reaktánsokon lévő szubsztituensek hatását a reakció kimenetelére.

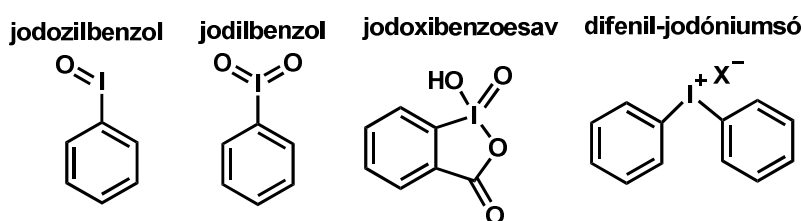
III. Célkitűzés

- Célul tűztem ki benzoxazinok szintézisét rézkatalizált 6-exo-dig gyűrűzárási reakcióban.
- Vizsgáltam a kutatócsoportban korábban előállított Cu/Fe katalizátor alkalmazhatóságát a reakcióban.
- Tanulmányoztam a reaktásokba beépített különböző elektronszívó és elektronküldő csoportok hatását a reakció kimenetelére.

IV. Irodalmi áttekintés

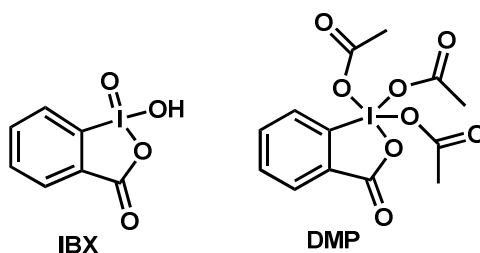
1. Jodóniumsók

Hipervalens jódvegyületeket napjainkban széles körben használják szerves kémiai átalakításokban, mint hatékony reagenseket. Ezeket a vegyületeket gyakran alkalmazzák mind reakciópartnerként, mind pedig oxidálószerként is ^[1]. A hipervalens jódvegyületeket az 1880-as években Willgerodt fedezte fel ^[2], viszont komolyabb vizsgálatokat csak később, Victor Meyer végezett a jodóniumsókkal ^[3] (1. ábra).



1. ábra Fontosabb jodóniumsók egyes képviselői

A hipervalens jodóniumsók két nagy csoportja az aril- λ^3 -jodónium (ArIL_2) és az aril- λ^5 -jodónium (ArIL_4) vegyületek alkotják. Az előbbi térszerkezete pszeudotrigonális bipiramis, itt az arilcsoport és a nemkötő elektronpár van ekvatoriális helyzetben, a ligandumok pedig axiálisban pozícióban vannak. A szerkezetet hipervalens kötésrendszer jellemzi, amit 3-centrumos-4-elektronos kötés ír le. A központi jódon parciális pozitív töltés, míg a ligandumokon parciális negatív töltés alakul ki. Az aril- λ^5 -jodónium vegyületek négyzet alapú bipiramidális alakúak, amiben egymásra merőleges 2 darab 3-centrumos-4 elektronos kötés jön létre, ebben a jódatom az arilcsoporttal is tud kötést kialakítani. Két legfontosabb képviselője a 2-jodoxibenzoesav (IBX) és a Dess-Martin reagens (DMP) (2. ábra). ^[4]



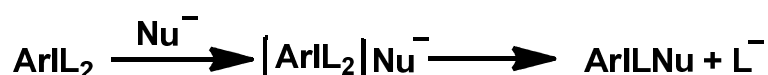
2. ábra Az aril- λ^5 -jodónium vegyületek két legfontosabb képviselője

A központi jódatomhoz kapcsolódó szén ligandumok, illetve heteroatomok nagymértékben meghatározzák a só reaktivitását. A vegyületek a központi jódatomhoz kapcsolódó ligandumok szerint két fő csoportba sorolhatóak: egy szén és két heteroatom tehát

RIL_2 vagy két szén és egy heteroatom - R_2IL , ahol L = ligandumot és R = arilcsoportot jelöl. Az előbbi csoport képviselői kiválóan alkalmazhatóak különböző funkciós csoportok oxidációjára, ekkor mindkét ligandum jó távozó csoportként viselkedik. Viszont az utóbbi csoport tagjai nem annyira jó oxidálószer, ide tartoznak a diariljodóniumsók amit kutatásaim során is használtam. Leginkább az arilcsoport átadása valósul meg a reakciójuk során abban az esetben, ha nukleofil karakterű vegyülettel reagáltatjuk.^[4]

λ^3 -Jodónium heteroatomot tartalmazó ligandumai könnyen támadhatók különböző nukleofilekkel. A vegyületek egyik fő reakciótípusa a ligandumcsere, aminek a pontos mechanizmusa még nem ismert. Feltételezések szerint az átalakulások az alábbi asszociációs, illetve disszociációs úton játszódhatnak le.

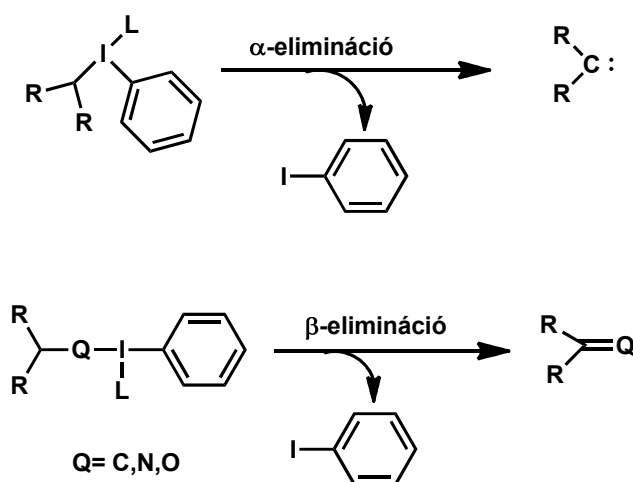
Asszociáció:



Disszociáció:



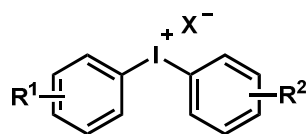
A λ^3 -jodónium vegyületek legfontosabb reakciója a redukzív átalakulás univalens jóddá, mivel ez a folyamat energetikailag kedvező. A λ^3 -jodónium vegyületekben lévő szén atom redukzív α -eliminációja során karbén keletkezik, miközben jódbenzol távozik. Ezt a reakciót használják terminális alkinek előállítására. Ha redukzív β -eliminációs reakció megy végbe, akkor is jódbenzol fog kilépni és így szén–szén kettős kötés alakul ki. Az egyik szén helyett nitrogén vagy oxigén atom volt, akkor imin vagy karbonil vegyületek keletkeznek (3. ábra).



3. ábra A λ^3 -jodónium vegyületek α/β eliminációja

1.1 Diaril-jodóniumsók legfontosabb tulajdonságai

Általánosan a diaril-jodóniumsó lehet szimmetrikusan, illetve nem szimmetrikusan szubsztituált, attól függően, hogy a jódatomhoz kapcsolódó R^1 és R^2 csoportok megegyeznek illetve különböznek egymástól (4. ábra):

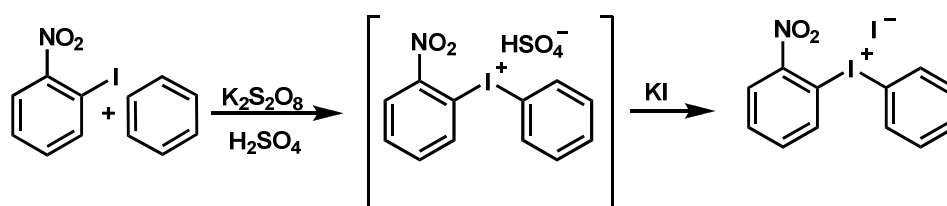


4. ábra A diaril-jodóniumsó általános képlete

A diaril-jodóniumsó anionja számos esetben jelentősen meghatározza mind a vegyületek kémiai és fizikai tulajdonságait is (reaktivitás, oldhatóság). Anionként leggyakrabban kevésbé nukleofil karakterű anionokat alkalmaznak, mint például a BF_4^- és OTf^- ellentétben a halogenidekkel.

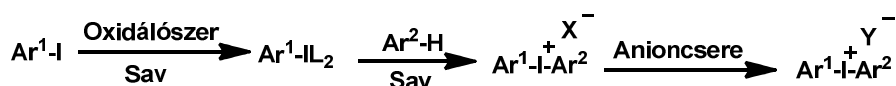
1.1.1. Előállítás

Az első jodóniumsó szintézisét Victor Meyer végezte közel 100 évvel ^[6] ezelőtt, majd az eljárást Beringer ^[6] finomította az 1950-es években. A szintézis során aromás jódegyületekből és benzolból kálium-peroxodiszulfát oxidálószer jelenlétében savas közegben állította elő a megfelelő jodónium-sót, majd az egy-üst eljárás zárólépésében anioncserével stabilis jodóniumsót állított elő (5. ábra).

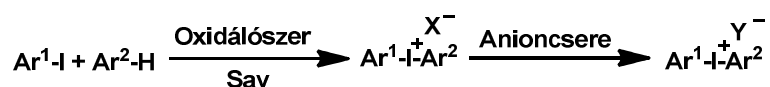


5. ábra Az első jodóniumsó szintézis Beringer által

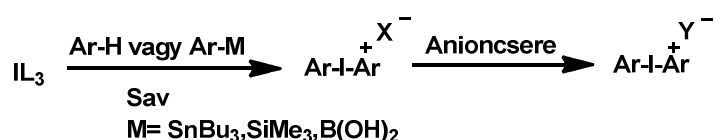
Ezt követően a változatos struktúrák előállításához számos szintetikus eljárást dolgoztak ki, melyek segítségével a jodóniumsók hatékonyan előállíthatóak. Az első nagy csoportba tartoznak azok az eljárások, amelyeket savas körülmények között végeznek. ^[5] A leggyakoribb előállítási mód szerint a sót 2-3 lépésben izolálják aril-jodidból kiindulva. A halogenidet először oxidálják, majd ligandumcserét hajtanak végre arénnel vagy fémorganikus reagenssel.



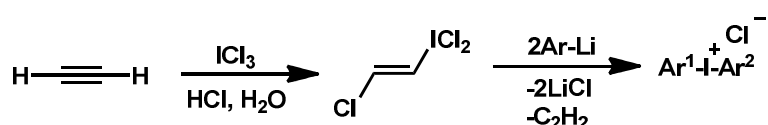
Egy másik lehetőség szerint, szintén aril-jodidból kiindulva egy-üst reakcióval is előállíthatóak a jodóniumsók.



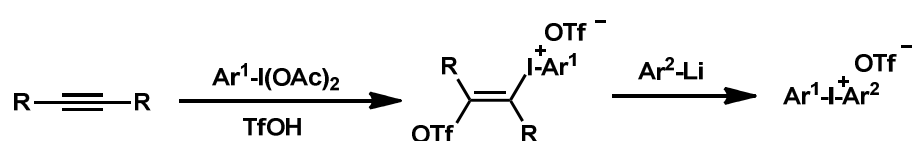
Közvetlenül jód(III)-vegyületek és aromások illetve aromás-fémorganikus vegyületek reakciójában savas körülmények között szintén előállíthatóak szimmetrikus jodóniumsók.



Léteznek azonban olyan előállítási módok, amelyekben a kívánt jodóniumsókat aril-lítium reagensek segítségével állítják elő.^[5] Ezt az előállítási módot kevésbé használják, de vannak bizonyos diaril-jodóniumsók - például a heteroaril vegyületek -, amelyek csak ezzel a módszerrel állíthatók elő.



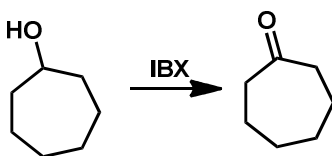
Fémorganikus reagensek alkalmazásával nem szimmetrikus diaril-jodóniumsók előállítása is lehetséges acetilénnek prekurzorként történő felhasználásával.



1.2 A jodóniumsók felhasználása szerves kémiai átalakításokban

A hipervalens λ^3 és λ^5 jódvegyületek felhasználhatóak szén-szén, szén-heteroatom és heteroatom-heteroatom kötés kialakítására, gyökös reakció, oxidációs és átrendeződéses reakciók kivitelezésére.

A jód(V)-vegyületeket, mint például a 2-jódoxibenzoésavat (IBX), előszeretettel használják oxidációs reakciókban, különösen alkoholok oxidációjára (6. ábra).^[5]

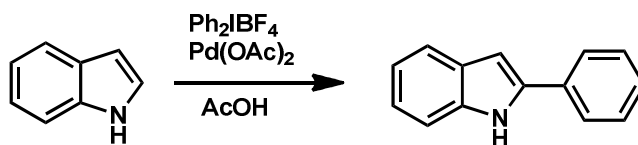


6. ábra Alkohol oxidációja IBX hatására

Olyan jód(III)-vegyületek, amelyekben a heteroatomhoz két ligandum kapcsolódik szintén alkalmasak oxidációra, illetve átrendeződéses reakcióban is részt vesznek.

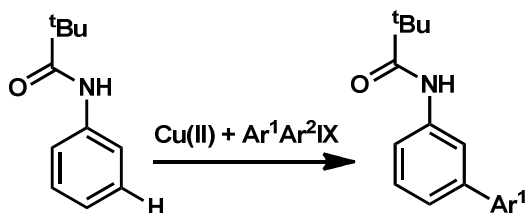
Ha a diaril-jodóniumsókat nukleofilekkel reagáltatják, csak az egyik arilcsoport épül be, ezért inkább a szimmetrikus diaril-jodóniumsókat részesítik előnyben. Habár számos olyan eset van, hogy a nem szimmetrikusan szubsztituált diaril-jodóniumsókat használják, különösen abban az esetben amikor a kiindulási anyag nagyon drága.

A diaril-jodóniumsókat elterjedten alkalmazzák réz és palládiumkatalizált reakciókban is. A jodóniumsókat indolok palládiumkatalizált szelektív arilezésében lehet hatékonyan felhasználni. Ezeket a reakciókat Sanford és kutatócsoportja vizsgálta alaposan (7. ábra) ^[7].



7. ábra Diaril-jodóniumsók felhasználása indolok arilezésében

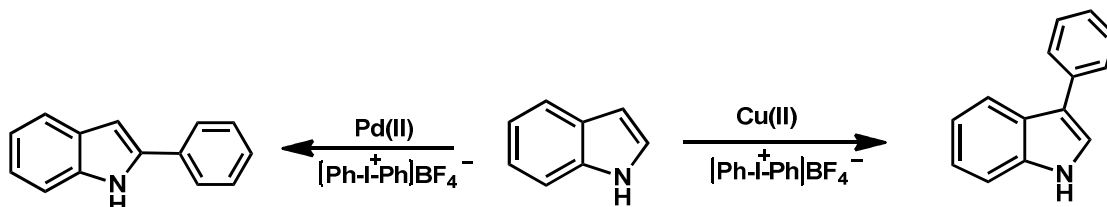
Az előbbieket mellett jodóniumsókat igen elterjedten alkalmazzák a C-H aktiváláson keresztül lejátszódó katalitikus átalakításokban. Gaunt és csoportja dolgozott ki olyan rézkatalizált arilezési reakciót, amely során a jodóniumsóból származó arilcsoport a szubsztrátumban jelenlevő irányító csoporthoz képest meta helyzetbe épül be a molekulába (8. ábra). ^[4,8]



8. ábra Rézkatalizált meta szelektív arilezés

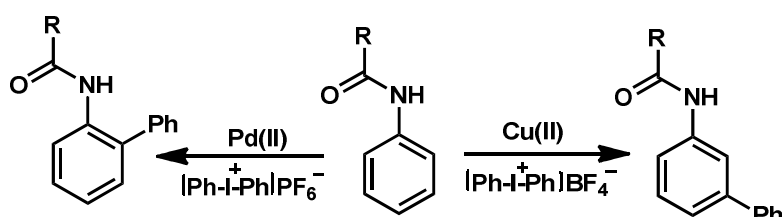
A szerves kémiai átalakításokban már régóta használnak fel orto/para, illetve meta irányító csoportokat aromás szubsztitúciós reakciókban. Az irányítást az aromás gyűrűn elhelyezkedő szubsztituensek elektronikus és szterikus sajátosságai befolyásolják. Az elektronküldő csoportok o/p, míg az elektronszívó csoportok m irányítók. Az átmenetifém-

katalizátorok segítségével kivitelezett aromás arilezési reakciók esetében a fém megválasztásával is irányíthatóvá váltak a szubsztitúciós reakciók. Például, az indol 2-es illetve 3-as helyzetben történő arilezését lehet regioszelektívvé tenni az átmenetifém-katalizátor megválasztásával (9. ábra) ^[8].



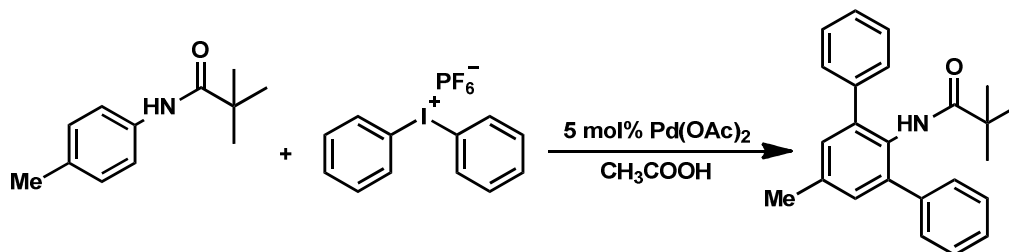
9. ábra Jodóniumsók alkalmazása C-H aktiválós reakciókban különböző katalizátorok mellett

Ez a különbség a katalizátorok regioszelektivitásában akkor is megmarad, ha egy irányítócsoporthoz jelenlétében játszódik le az aromás magon történő arilezés. A palládiumkatalizátor ebben az esetben ugyanúgy orto helyzetbe irányít, para melléktermék keletkezése nélkül, míg a réz pedig meta pozícióba irányítja a beépülő csoportot (10. ábra). ^[8]



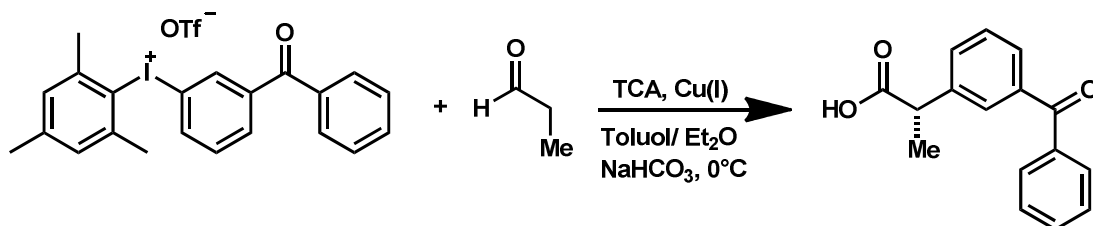
10. ábra Jodóniumsók alkalmazása anilidek arilezésében, palládium illetve réz katalizátor jelenlétében

Daugulis és munkatársai 4-metil-pivalanilidet reagáltattak difenil-jodónium-hexafluorofoszfáttal ecetsav jelenlétében, és 79%-ban tudták előállítani a szubsztituált pivalanilidet (11. ábra). ^[9]



11. ábra Jodóniumsók alkalmazása amidok arilezésében

A diaril-jodóniumsókat használják aldehidek α -arilezéséhez is. Ily módon állítják elő az (S)-ketoprofén gyulladáscsökkentő hatással rendelkező gyógyszermolekulát is (12. ábra).^[10]

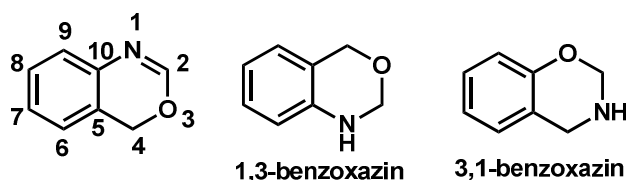


12. ábra S-ketoprofén előállítása jodónium sóból

A diaril-jodóniumsók további területeken nyerhetnek alkalmazást, úgymint arilezőszerek, benzin prekursorok^[11] valamint fotoiniciátorok a polimerizációs reakciókban.^[12,13] A fotoiniciátoroknak nevezzük az olyan kis molekulású szerves vegyületeket, amelyek gerjesztődnek a belépő fotonok hatására, az így kialakult gyökök iniciálják a monomereket és így segítik a polimerizációt.

2. Benzoxazinok és származékai

A benzoxazinok olyan molekulák, amelyek egy oxazin és egy benzol gyűrűből állnak. Az oxazin gyűrűben találhatóak a nitrogén és oxigén heteroatomok, melyek különböző pozícióban helyezkednek el. A nitrogén és oxigén egymáshoz való elhelyezkedésétől függően megkülönböztetünk 1,3- és 3,1-benzoxazinokat (13. ábra).^[14]

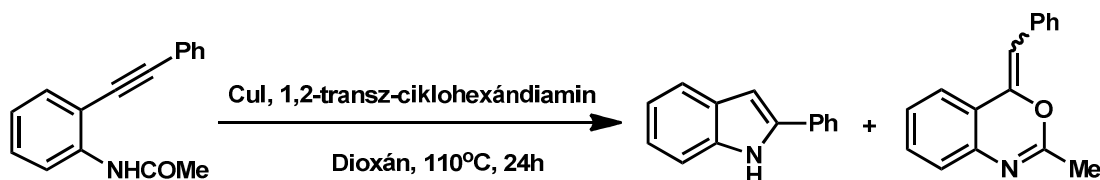


13. ábra Benzoxazinok számozása és különböző típusai

2.1 Szintézisek

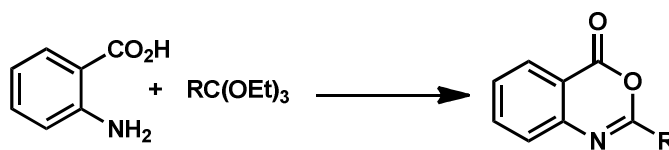
A benzoxazinok a 19. század végétől ismertek, ennek ellenére szintézisüknek nem tulajdonítottak nagyobb figyelmet, így az elmúlt két évtizedben kevésbé foglalkoztak vizsgálatukkal. Azonban a 90-es években egyre nagyobb figyelmet fordítottak az előállításukra. Miután felismerték egyes származékaik biológiai aktivitását, szélesebb körben kezdték el kutatni az előállítási lehetőségeiket, katalitikus, illetve nem katalitikus reakciókban.

Az indolok szintézisénel gyakran előfordult, hogy benzoxazinok keletkeztek melléktermékként.^[15] Indolok átmenetifém-katalizált előállításával főleg Cacchi és munkatársai foglalkoztak. Tapasztalataik alapján benzoxazin keletkezik melléktermékként, amikor 2-(feniletinil)-fenil-acetamidból indultak ki, 1,2-transz-ciklohexándiamin jelenlétében végzett CuI katalizált reakcióban. Az eredmények azt mutatják, hogy az indol származék 52 %-ban, míg a benzoxazin 20%-ban keletkezett (14. ábra).^[15]



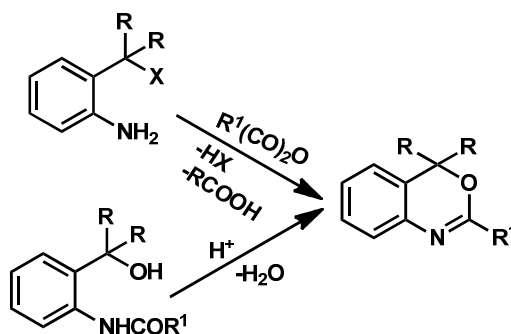
14. ábra Indolok szintézise benzoxazin melléktermék képződése mellett

A Hosseini és munkatársai megmutatták, hogy az általuk kidolgozott körülmények között különböző szubsztituált benzoxazinonokat lehet előállítani antranilsav és feleslegben lévő orto-észterek reakciójával. A reakció jó hozammal játszódik le sav vagy bázis katalizátor, illetve szerves oldószer nélkül (15. ábra).^[16]



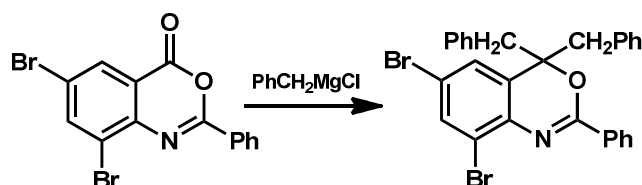
15. ábra Benzoxazinonok szintézise antranilsav és orto-észter reakciójával

A 4H-3,1-benzoxazinok szintézisének leggyakoribb módja, Gromachevskaya és munkatársai szerint, ha o-aminobenzil-alkoholokból vagy o-aminobenzil-halogenidekből indulunk ki. A reakcióban sav vagy savanhidrid hatására kondenzációs reakcióban alakul ki a benzoxazin váz (16. ábra).^[17]



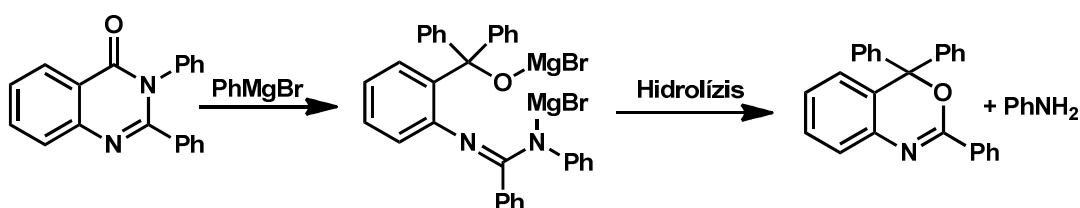
16. ábra Benzoxazinok szintézisének egyik leggyakoribb módja

Abban az esetben ha a 4-benzoxazinonokat különböző Grignard-reagensekkel reagáltatták, az előzőektől eltérő típusú reakciók játszódtak le a Kulnevich és munkatársai által elvégzett reakciókban. Például ha fenil-magnézium-bromiddal, illetve etilmagnézium-jodiddal reagáltatták a benzoxazinont az a heterociklus hasításához, míg a benzoxazinon reakciója benzil-magnézium-kloriddal 4,4-dibenzil-6,8-dibróm-2-fenil-3,1-benzoxazinhoz vezetett (17. ábra).^[17]



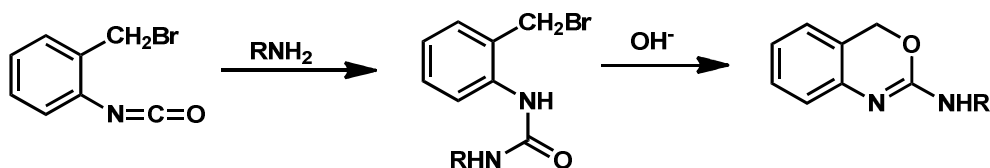
17. ábra Benzoxazinonok reakciója Grignard-reagenssel

Ha Grignard-reagenseket reagáltatunk 4-kinozolon szubsztituált származékaival, benzoxazin származékot kapunk (18. ábra). Például ha 2,3-difenil-4-kinazonon lép reakcióba fenil-magnézium-bromiddal, akkor 2,4,4-trifenil-4H-3,1-benzoxazin keletkezik.^[17]



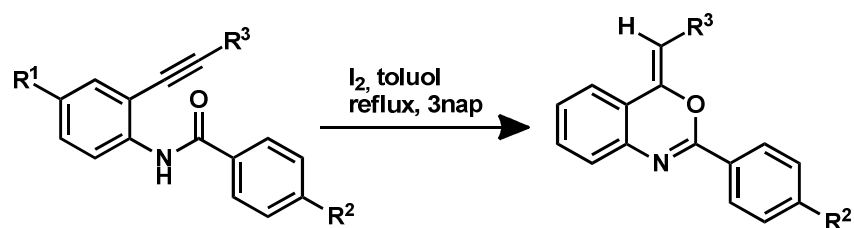
18. ábra Kinozolonból benzoxazin

2-alkil(aril)amino-4H-3,1-benzoxazinokat (19. ábra) állítottak elő 60-70 %-os hozammal, mikor 2-bróm-metil-fenil-izocianátot reagáltattak aminokkal, a keletkező karbamidot hidrolizálták, így megkapták a benzoxazint.^[17]



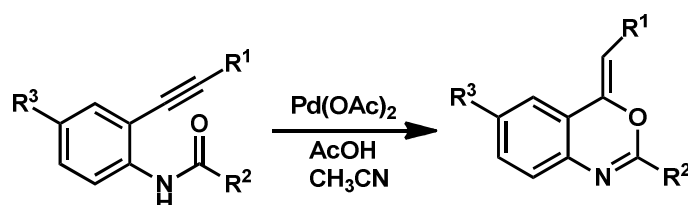
19. ábra Fenil-izocianátból benzoxazin

Sikeresen állítottak elő benzoxazint katalitikus reakciókban is, mikor jó katalizátort használva 6-exo-dig ciklizációs reakciót vittek végbe (20. ábra). Benzamid származékából kiindulva, jódkatalizált reakcióban, toluol oldószerben általában magas hozamot értek el.^[18]



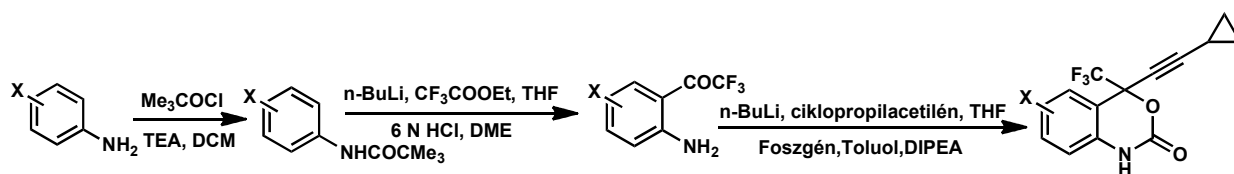
20. ábra Gyűrűzárási reakció benzoxazin szintézisre

4-alkilidén-4H-3,1-benzoxazinok szintézisére Saito és munkatársai magas regio- és sztereoszelektivitású reakciót dolgoztak ki. N-acil-o-alkinil-anilidekből indultak ki és különféle palládium katalizátorokat vizsgáltak, ezek alapján a palládium(II)-acetát bizonyult a legjobbnak. A katalizátoron kívül még különböző adalékanyagok hatását is vizsgáltak, és az ecetsav bizonyult a leghatékonyabbnak. Savas körülmények között a gyűrűzárási reakció gyorsabban játszódott le. Így tudták hatékonyan megvalósítani a kívánt 6-exo-dig ciklizációt és magas hozammal izolálni a 4H-3,1-benzoxazinokat (21. ábra).^[19]



21. ábra Palládiumkatalizált gyűrűzáródás

Mivel számos benzoxazinont a gyógyszerkémiában is alkalmaznak jelentős biológiai aktivitásuk miatt, ezért szükségessé vált ipari szintézisük megvalósítása is. Az efavirenz előállítása többlépéses, összetett feladat. Első lépésként szubsztituált anilint reagáltatnak pivaloil-kloriddal, trietil-amin mellett, diklórmétánban. Három óra után hűtik és n-BuLi-t adnak hozzá etil-trifluoracetát jelenlétében. Ezután a reakcióelegyet 6 N sósavban és DME-ben refluxoltatják két órán keresztül. A reakciósor következő lépésében újra adnak hozzá n-BuLi-t illetve ciklopropilacetilént 0°C-on. A gyűrűzárási lépés hatékony megvalósításához foszgént és toluolt használnak, és jó termeléssel jutottak az igen fontos benzoxazin származékhoz, az Efavirenzhez (22. ábra).^[20]

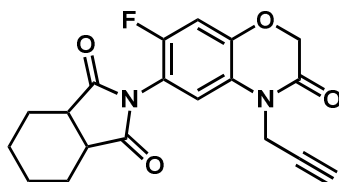


22. ábra Efavirenz szintézise

2.2 Alkalmazásuk

Az előző fejezetben bemutatam a benzoxazin származékok szintézisére néhány lehetőséget, ebben a fejezetben pedig ismertetem felhasználásukat, kiemelve a vegyületek biológiai aktivitását.

A benzoxazinok egyes származékai kiváló gyomirtó szerek, több származékuk növényi növekedés szabályozó anyagok és ismertek gombaölő vegyületeik is, mint például a 2-piridil-4H-3,1-benzoxazinok. Egy széles körben használt gyomirtó szert, a kereskedelemben is kapható N-(7-fluoro-3,4-dihidro-3-oxo-4-prop-2-inil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-ciklohex-1-én-1,2-dikarboximid-et – más néven flumioxazint – a kétszikű növények gyomirtására használják (23. ábra).^[17]



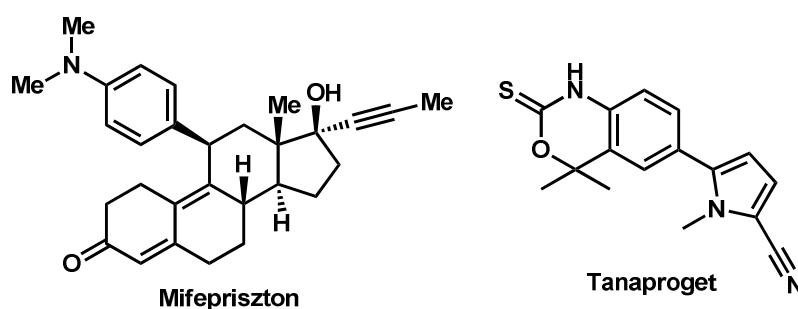
23. ábra Flumioxazin képlete

A benzoxazin származékok közül jelentősebb biológiai aktivitása a keto-csoportot tartalmazó benzoxazinonoknak van. A benzoxazinonok számos biológiai hatással rendelkeznek az élő szervezetben. A progeszteron a legfőbb női nemi hormon, így fontos része van a női reprodukcióban.^[21] A progeszteron a petesejt beágyazódását segíti elő, amivel alkalmassá teszi a méhnyálkahártyát a beágyazódásra, gátolja a méhösszehúzódásokat, és az anyai szervezet immunreakcióit a magzattal szemben. A progeszteron receptor antagonistáknak fogamzásgátló hatásuk van, a progeszteron-receptorokat blokkolják, így akadályozzák meg az ovulációt. A progeszteron receptor antagonisták és a prosztaglandinok bizonyos származékainak egyidejű alkalmazásával lehetséges a terhesség megszüntetése 6-8 hetes korig.

Az agonisták, olyan anyagok, amelyek miután a receptorhoz kötődtek biológiai válaszreakciót idéznek elő. Antagonistáknak hívjuk azokat a molekulákat, amelyek megakadályozzák az agonistákat abban, hogy hatásukat kifejtsék.^[22]

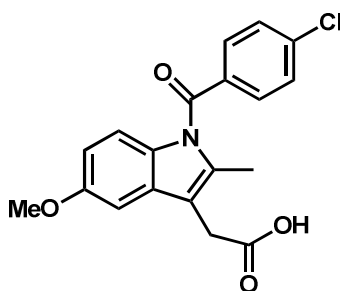
A PR antagonisták a szaporodási rendellenességek kezelésére és a nőgyógyászati megbetegedésekben, mint például miómában vagy a hormonfüggő daganatos megbetegedések kezelésében is használatosak. Széles körben való alkalmazásuk klinikai szempontból még korlátozott. Az egyetlen forgalomban lévő szteroid PR antagonistája a Mifepriszton (24. ábra). Mellékhatása, hogy a glükokortikoidokat, ami a mellékvesekéreg szteroid hormonja, gátolja a

biológiai hatásának kifejtésében. A szteroidot tartalmazó készítmények fő problémája a számos mellékhatásuk. Ennek következtében kezdték vizsgálni a nem szteroid PR-modulátorokat. ^[23,24] A 6-aryl-hidrokinolinok, mint PR antagonisták hatása már ismert volt, ezért analógjaikra terelődött a figyelem, mint a 6-aryl-1,4-dihidrobenzo[d][1,3]oxazin-2-onokra. Ezek bizonyított PR agonisták. A szubsztituensek természete az aril-csoport 6-os pozíciójában jelentősen befolyásolja alkalmazhatóságukat, például a para-fluor csoport jelentősen csökkenti a PR agonista aktivitást. Azt is megfigyelték, hogy ha a 2-es pozícióban szubsztituált metil csoport helyett izopropil, - terc-butil-csoportot helyeznek el, a benzoxazinok PR agonista hatása megszűnik és megjelenik PR antagonistá hatás. Amíg a különbözően szubsztituált benzoxazin származékokat vizsgálták, felfedezték, hogy a 6-aryl-1,4-dihidrobenzo[d][1,3]oxazin-2-ionok, mint nem szteroid PR agonisták használhatóak, illetve kiváló szelektivitásuk van. A tanaprogetet (24. ábra) ^[23] egy nőgyógyászati betegség, az endometriózis kezelésére használják.



24. ábra A mifepriszton és tanaproget képlete

Jelentős biológiai alkalmazása van a benzoxazin származékoknak az Alzheimer-kór kezelésében is. Az Alzheimer-kór egy neurodegeneratív betegség, ami leggyakrabban az időseknél jelentkezik. Jellemző tünetei a memória és beszédzavar, térlátás csökkenése, agyvérzés. ^[25,26] Ezek a tünetek annak a következményei, hogy az amiloid β -peptidek felhalmozódnak az amiloid plakkokban, ami az agykéreg neuronjainak pusztulását eredményezheti. Az amiloid β -peptidek lerakódása kapcsolatba hozható az Alzheimer kór kialakulásával. Feltételezték a gyulladás kialakulását e lerakódások mentén, először számos nem-szteroid gyulladásgátlót próbáltak ki, például az indometacint (25. ábra), ami kis mértékben le is lassította a betegség terjedését. Más gyulladás csökkentőket is vizsgáltak kevés sikerrel, ezért a hatásosabb eredmény elérése érdekében kezdték vizsgálni a komplement aktiváció megelőzését. ^[25]



25. ábra Az indometacin képlete

A komplement rendszer a vérben vagy testnedvekben megtalálható aktiváló faktorok, amelyek inaktív állapotban vannak, és egymást láncreakcióban aktiválják. A komplement rendszer időnként gyulladás mediátor, ami eltávolítja a felesleges immun-komplexeket. Ezek károsak, mert képesek felhalmozódni és lerakódni az érfalon, gócpontokat létrehozva. A komplement rendszernek a gyulladásos reakciók lezajlásában van igen nagy jelentősége. A körülbelül 30 komponensből álló rendszer molekuláit C-vel jelöljük és 1-9-ig számozzuk. [28,29]

A C1 komplexet a C1q felismerő molekula alkotja, amelyhez egy szerin proteáz enzim-előanyag kapcsolódik, amik C1r és C1s szerin proteáz proenzimekből állnak. A C1r molekulák a C1 komplexben dimer formában helyezkednek el. A C1r gondoskodik a kaszkád következő molekulájának a C1s-nek a proteolitikus hasításáért. Aktiválódás során a C1 komplex C1q alegysége és az antigén-antitest komplex között kölcsönhatás alakul ki. Ennek köszönhetően elindul egy szabályozott kaszkád, ahol az oldott proteinek, mint katalizátorok vannak jelen. A kaszkád utolsó lépésében létrejön egy membrán-támadó komplex, ami megöli a sejteket azáltal, hogy a sejtmembránokat átszakítja. [28,29]

A legelterjedtebb C1r inhibitorok a 6-amino-2-naftil-4-guanidinbenzoát (FUT-175) és 2-(2-jódfenil)-4H-3,1-benzoxazin-4-on [25,27]. Az előbbinek kis szelektivitása van, az utóbbi viszont kémiaiilag nem stabil. Ezért elkezdték vizsgálni a 2-amino-benzo-1,3-oxazin-4-on vegyületet, mint C1r inhibitor. Számos új molekulát szintetizáltak e téren és a kutatások még ma is aktívan folynak a C1r inhibitorok keresésében.

A benzoxazinok további jelentőségét növeli, hogy az AIDS elleni gyógyszer hatóanyagaként is alkalmazzák. A kereskedelemben is kapható Sustiva nevű gyógyszert más, szintén vírus ellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák az 1. típusú emberi immunhiány-vírussal (HIV-1) fertőzött betegeknél. A gyógyszer hatóanyaga az efavirenz (22. ábra) ami egy nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NNRTI) molekula. Gátolja a HIV vírus által termelt enzim, a reverz transzkriptáz aktivitását, az enzim gátlásával csökkenti a

HIV vírus tovább terjedését. Az NNRTI vegyületeknek egyik nagy előnye a nukleozid reverz transzkriptáz (NRTI) vagy proteáz inhibitor (PI) vegyületekkel szemben, hogy sokkal kisebb molekulák és ezért könnyen átjutnak a vér-agy gáton, így az agyban és a gerincvelőben is ki tudják fejteni hatásukat a HIV-vírussal szemben. ^[20]

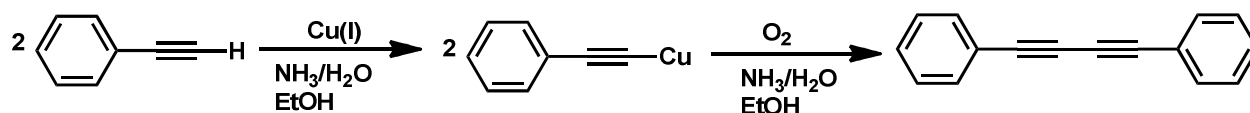
3. Rézkatalizált reakciók

A katalízis tudományos magyarázatát először Berzelius ^[30] adta meg 1836-ban, mikor arra lett figyelmes, hogy egyes anyagok bizonyos reakciókat felgyorsítanak. Azóta a katalitikus reakciók nélkülözhetetlenné váltak az ipar számára. A gyakorlatban egyre inkább a heterogén katalízis tűnik előnyösnek, mivel a katalizátor könnyen szeparálható, és a katalizátor immobilizálásával katalizátor ágyak hozhatók létre. .

A katalitikus folyamatoknak két nagy csoportja van, melyek a homogén és heterogén katalízis, attól függően, hogy a katalizátor és a reakciópartnerek azonos vagy különböző fázisban vannak jelen. Homogén katalizátor alkalmazása esetében néha problémát jelent az eltávolításuk a termékelegyből. Viszont az tény, hogy a heterogén katalizátorok manapság egyre nagyobb teret hódítanak, amiben jelentős szerepet játszik az, hogy a katalizátor könnyen elválasztható a reakcióelegytől, illetve néhány esetben újra is hasznosítható. A heterogén katalizátoroknak a szelektivitása kisebb és a reakciók általában magasabb hőmérsékletet igényelnek. ^[30]

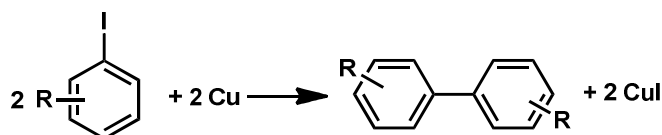
A rézkatalizált reakciók alkalmazása az 1800-as évek közepén indult meg, habár a réz használata a kémia a különböző területén már jóval korábban is elterjedt volt.

Az 1860-as években Carl Andreas Glaser acetiléneket kapcsolt réz-sók mellett ^[31], alkohol vagy víz oldószerben (26. ábra). A keletkező réz-vegyület oxidálásával állított elő 1,4-difenilbuta-1,3-diint. Később az 1880-as években Adolf von Baeyer használta ezt a kapcsolási reakciót a fahéjsavból történő indigószintézis kidolgozása során ^[32].



26. ábra Glaser-kapcsolás

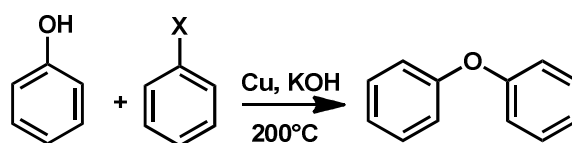
A réz, mint katalizátor akkor kapott nagyobb figyelmet, mikor Fritz Ullmann rámutatott arra, hogy a Cu jelenlétében C-C illetve C-O kötés kialakítására van lehetőség. Előbbit Ullmann-reakciónak ^[33] (27. ábra), az utóbbit Ullmann-kondenzációnak ^[34] nevezik.



27. ábra Ullmann-reakció

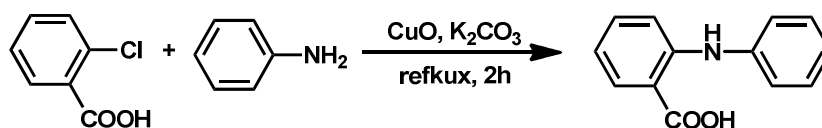
A reakció aromás-halogenidből kiindulva, sztöchiometrikus mennyiségű elemi réz felhasználásával, magas hőmérsékleten szimmetrikus biarilokat eredményez. Ez a módszer viszonylag egyszerű megoldást kínál a C-C kötés kialakítására.

Az Ullmann-kondenzációs ^[34] reakció során fenolt reagáltattak aromás-halogenidekkel magas hőmérsékleten, rézkatalizátor mellett erős bázis jelenlétében. Ezzel a módszerrel megnyílt a lehetőség aromás éterek, jelen esetben difenil-éter előállítására (28. ábra).



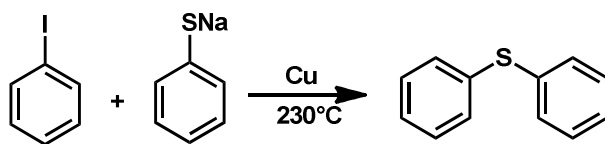
28. ábra Ullmann-kondenzáció

A reakció továbbfejlesztésével a későbbiekben C-N kötés kialakítását is megvalósították, amivel részletesebben Goldberg ^[35] foglalkozott. Az eljárás segítségével aromás aminok illetve amidok szintézisének lehet megvalósítani (29. ábra).



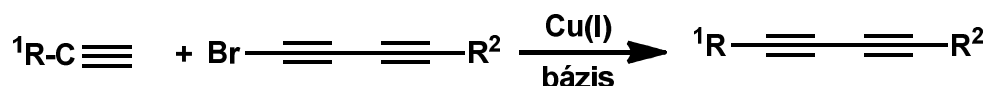
29. ábra Ullmann-Goldberg reakció

A C-S kötés kialakítására is alkalmas a réz, mint katalizátor. A rézkatalizált kapcsolást elsőként Mauthner ^[36] valósította meg az 1900-as évek elején. Az eljárás során diaril-szulfidokat állított elő úgy, hogy nátrium-tiolátot reagáltatott aromás jodidokkal, magas hőmérsékleten (30. ábra).



30. ábra Mauthner reakció

További példaként említhető az a kapcsolási reakció, a Cadiot-Chodkiewicz reakció, aminél a réz, mint katalizátort alkalmazzák,^[37] ahol terminális alkinek és halogénezett alkinek kapcsolása történik réz(I)-só katalizátor és bázis jelenlétében (31.ábra).

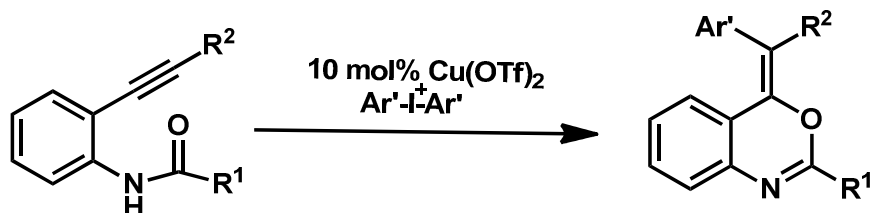


31. ábra Cadiot-Chodkiewicz kapcsolás

Ezek a reakciók erélyes körülmények között mennek végbe, így ipari alkalmazhatóságuk korlátozott. Igaz, a reakció körülményeit lehet enyhíteni adalékanyagok hozzáadásával, ami bizonyos esetekben megoldást kínálhat butadiin-származékok szintézisére.

3.1 Rézkatalizált reakciók benzoxazinok szintézisére

Benzoxazinok szintézise megvalósítható homogén réz-triflát katalizátorok jelenlétében oxidatív gyűrűzáródáson keresztül diariljodóniumsóból és különböző anilidekből kiindulva^[40]. A reakció vizsgálata során megállapították, hogy a gyűrűzárás csak rézkatalizált folyamatban játszódik le, más fémek jelenlétében, mint például Pd(OAc)₂, AuCl, CuSO₄, a kísérletek nem vezettek eredményhez. A benzoxazinok rézkatalizált szintézise etinil-anilidek és jodóniumsók segítségével 1,2-diklóretán oldószerben 50 °C-on szubsztituenstől függően 12-36 óra hatékonyan megvalósítható (32. ábra).



32. ábra Benzoxazinok szintézise

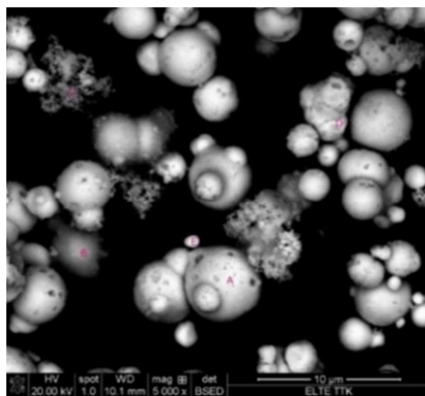
3.2 A Cu/Fe katalizátor

A munkám során a kutatócsoport tagjai által kifejlesztett Cu/Fe katalizátorral dolgoztam. Előnye, hogy nanoméretű réz részecskék a vas felületére könnyen leválaszthatóak, így alkalmazást nyerhetnek, mint heterogén, könnyen kezelhető rézkatalizátorok.

A katalizátort elektrokémiai reakcióval állítják elő úgy, hogy CuSO_4 vizes oldatát kevertették vasparral inert atmoszféra alatt. A folyamat során réz nanorészecskék válnak le a vas felületére, miközben FeSO_4 keletkezik. A katalizátor nagy aktivitással rendelkezik és felhasználás után a vas mágneses tulajdonságainak köszönhetően könnyen elválasztható vagy újrahasznosítható ^[38].

A katalizátor vizsgálata során a kutatócsoport tagjai atomabszorpciós mérésekkel megállapították, hogy 5 m/m%-os katalizátor 4,7% rezet tartalmaz 6-9 μm átmérőjű vas részecskéken.

További vizsgálatok során megállapították a Cu/Fe kétkomponensű rendszer szerkezetét pásztázó elektron mikroszkópos felvételek segítségével (33. ábra). Ez alapján elmondható, hogy a katalizátorszemcsék eloszlása szemcseméret és alak szerint nem egyenletes illetve nem homogén, mivel a katalizátorban különböző alakú és méretű szemcsék találhatók ^[39].

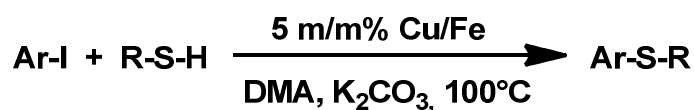


33. ábra A Cu/Fe szerkezetének pásztázó elektronmikroszkópos felvétele ^[39]

A katalizátor további nagy előnye, hogy bizonyos reakciókban többször felhasználható és könnyen elválasztható a reakcióelegytől. A katalizátor többszöri felhasználása során némi aktivitás csökkenés tapasztalható. A katalizátor könnyen regenerálható a megfelelő oldószerrel való mosással, majd vákuumban történő szárítással.

A katalizátort különféle, már ismert rézkatalizált reakciók kivitelezésében tanulmányozták, így megvizsgálták a C-S kötés kialakítását Cu/Fe katalizátor segítségével. Aromás-szulfidok előállítására tiolokat reagáltattak aromás-jodidokkal (34. ábra). A reakciót

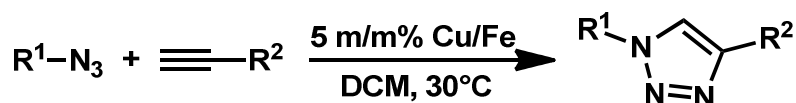
5 m/m%-os Cu/Fe katalizátor mellett 100 °C-on DMA oldószerben K₂CO₃ jelenlétében végezték. A reakciók magas hozammal játszódtak le, a szubsztituenstől függően.^[39]



34. ábra Szulfidok előállítása Cu/Fe katalizált reakcióban

Ennél a reakciónál megvizsgálták a katalizátor újrahasznosításának lehetőségét is. A reakció lejátszódását követően a katalizátort mosták és vákuumban szárították, ezt követően még további négy reakcióban alkalmazták. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a csak negyedik-ötödik alkalmazás után csökken a katalizátor aktivitása, a vas oxidációja és a réz leoldódása miatt. Megállapítható, hogy a katalizátor többször is felhasználható jelentősebb aktivitás csökkenés nélkül.

További kísérletek kimutatták, hogy a katalizátor alkalmazható triazolok szintézisében is acetilének és azidok között lejátszódó cikloaddíciós reakcióban. Terminális acetilén és különböző azidok reakciójával 1,4-triazolok előállítására van lehetőség (35. ábra).^[39]



35. ábra Cu/Fe katalizátor triazolok szintézisében

Megállapítható, hogy a Cu/Fe katalizátor sikeresen alkalmazható, már ismert rézkatalizált C-C, C-heteroatom kialakításával járó reakciókban. Könnyű előállítása és kezelhetősége révén praktikusabb használni más rézkatalizátorokkal szemben.

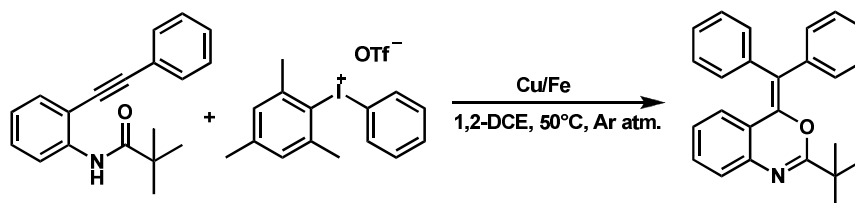
V. Saját eredmények

Munkám során benzoxazinok előállításának lehetőségeit vizsgáltam ariletinilanilidek és jodoniumsók reakciójában heterogén Cu/Fe katalizátort alkalmazásával. A kétkomponensű katalizátor használata előnyös lehet, mivel igen könnyen kezelhető. A reakcióelegy kevertetéséhez mágneses keverőbaba nem szükséges a vas mágneses tulajdonságából kifolyólag, és a reakcióelegytől is könnyen elválasztható a reakció lejárásának követően.

1. A reakciókörülmények optimalizálása

A kutatócsoportban ezzel a gyűrűzárási reakcióval már folytak kutatások, ahol réz-triflátot használtak katalizátorként, így már rendelkezésre álltak adatok, amik kiindulási alapot adtak a reakció optimális körülményeinek meghatározásához. Az általam használt vas felületére leválasztott nanoméretű rézkatalizátor esetében is meg kellett határozni az optimális körülményeket, ezért vizsgáltam a katalizátor mennyiségének, a hőmérsékletnek és az oldószernek a hatását a konverzióra.

A kísérlet során bemértem 0,1 mmol (1 ekv.) fenil-etinilpivalanilidet, 1,2 ekv. mezitil-jodonium-triflátot és különböző mennyiségű katalizátort. A reakció minden esetben 12 órán át ment, argon atmoszféra alatt (36. ábra).



36. ábra Benzoxazin szintézise

Az optimális körülmények meghatározásánál először az oldószer hatását vizsgáltam. A korábbi, homogén rézkatalizátort alkalmazó kutatások során számos oldószerben vizsgálták a reakciót. Az eredményeket felhasználva, csak a korábban ígéretesnek tűnt oldószereket vizsgáltam meg. Az eredmények az 1. táblázatban láthatóak:

Reakció száma	Hőmérséklet	Oldószer	Katalizátor mennyisége	Konverzió
1	50 °C	THF	5 m/m %	6 %
2	50 °C	DMF	5 m/m %	0 %
3	50 °C	toluol	5 m/m %	45 %
4	50 °C	1,2-DCE	5 m/m %	89 %

1. táblázat

Az eddigi vizsgálatok alapján továbbra is az 1,2-diklóretán bizonyult a leghatékonyabb oldószernek a benzoxazinok szintézisére. A 1. táblázatban látható, hogy N,N-dimetilformamidban egyáltalán nem játszódott le a reakció, és tetrahidrofuránban is csak 6%-os, míg toluolban már 45%-os konverziót értünk el 12 óra alatt.

A következő esetben hőmérséklet hatását vizsgáltam a reakció lejátszódására. Ehhez 50 °C-on, 80 °C-on és szobahőmérsékleten vizsgáltam a gyűrűzáródási reakciót. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaltam össze:

Reakció száma	Hőmérséklet	Oldószer	Katalizátor mennyisége	Konverzió
1	25 °C	1,2-DCE	5 m/m %	15 %
2	50 °C	1,2-DCE	5 m/m %	89 %
3	80 °C	1,2-DCE	5 m/m %	76 %

2. táblázat

Az adatok alapján látható, hogy a reakció szobahőmérsékleten 12 óra alatt csak 15 %-os konverziót eredményezett. Ellenben a 80 °C-on végzett reakció a konverzió alapján megfelelő lehetne, de a GC-MS vizsgálatok adatai igazolták, hogy a termék ezen a hőmérsékleten bomlást szenved. Az eredmények alapján 50 °C alkalmazása mellett döntöttem.

Végül a katalizátor optimális mennyiségét kívántam meghatározni. Az eredményeket a következő táblázat mutatja:

Reakció száma	Hőmérséklet	Oldószer	Katalizátor mennyisége	Konverzió
1	50 °C	1,2-DCE	2,5 mol %	91 %
2	50 °C	1,2-DCE	5 mol %	89 %
3	50 °C	1,2-DCE	10 mol %	87 %

3. táblázat

A katalizátor mennyiségét változtatva látható, hogy hibahatáron belül hasonló konverziókat kaptunk 2,5 mol%, 5 mol% és 10 mol% rezet tartalmazó katalizátor alkalmazása során. Végül 5 mol% katalizátor használata mellett döntöttünk, mert az alkalmazott mérettartományban a kimérése egyszerűbb, illetve későbbi vizsgálatok során kiderült, hogy 2,5 mol% katalizátor esetében a szubsztituált reaktánsokkal végzett reakciók során a rendre gyengébb konverziókat értünk el, mint az 5 mol % rézzel elvégzett átalakítások során.

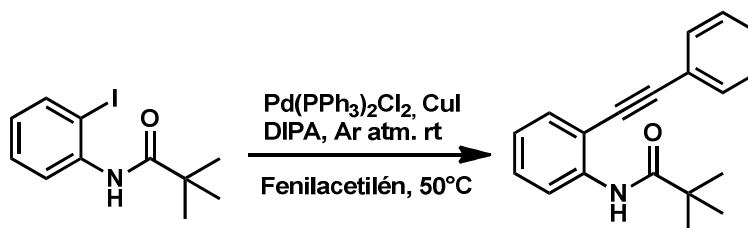
Az eddigi és az általam végzett kutatási eredmények alapján megállapítható, hogy a benzoxazinok szintézisének ideális reakciókörülményei, ha 50 °C-on kevertetem 1,2-diklóretán oldószerben és 5 mol % Cu/Fe katalizátort használva.

2. Kiindulási anyagok szintézise

A kiindulási anyagaim első csoportjába 2-ariletinil-anilidek tartoztak, amiket Sonogashira vagy szekvenciális Sonogashira reakcióval állítottam elő. A reaktánsok másik csoportját diariljodónium-triflátok alkották, amiket mezitilénből és a megfelelő aril-jodidból szintetizáltam.

a.) A kiindulási 2-(ariletinil)-anilidek előállítása

Különböző szubsztituált 2-ariletinil-anilideket állítottam elő kétféle módon. Az egyik egy hagyományos Sonogashira kapcsolás, ahol enyhe körülmények között, egy lépésben végeztem a reakció. Először a 2-jód-anilidhez kapcsoltam fenilacetilént. Ehhez a lépéshez 1 ekv. kiindulási 2-jód-anilidet, 3 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ komplexet és CuI-t mértem be egy gömblombikba, amit gumiszptummal lezártam. A lombikot argonnal átöblítettem, és fecskendővel a szeptumon keresztül bemértem a DIPA oldószert. Ezt követően kevertetés közben 1,5 ekv. fenilacetilént csepegtettem a reakcióelegyhez. A reakciót szobahőmérsékleten három órán át kevertettem, majd a reakció lejátszódását VRK-val ellenőriztem. Feldolgozás során reakcióelegyet vízre öntöttem, és a vizes fázist éterrel extraháltam, az egysített szerves fázisokat NaHCO_3 -al, majd vízzel mostam, szárítás után celitre pároltam. Végül a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Ezzel a módszerrel állítottam elő 2-(feniletinil)-pivalanilidet 69 %-os termeléssel (37. ábra).

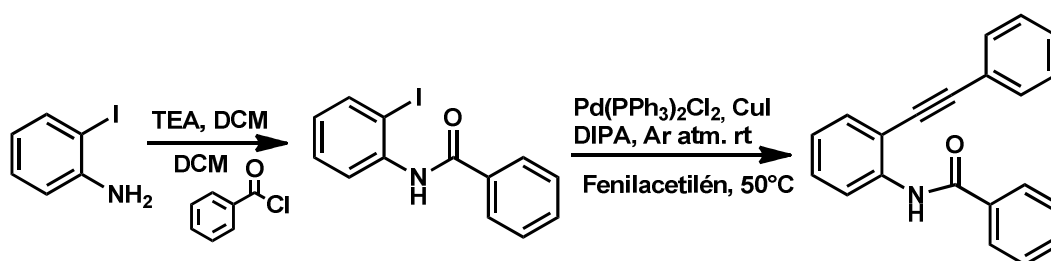


37. ábra 2-(ariletinil)-anilidek előállítása

b.) 2-(feniletinil)fenil-benzamid előállítása

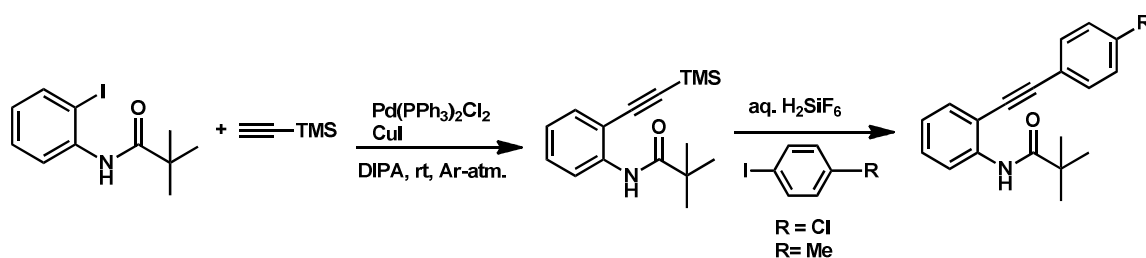
E kiindulási anyagot 2-jódanilinből állítottam elő két lépésben. Először a 2-jódanilint feloldottam DCM-ban és trietilamint adtam az elegyhez. A reakcióelegyhez benzoil-klorid DCM-os oldatát csepegtettem, miközben a hőmérsékletet 5 °C alatt tartottam. A

reakcióelegyet három órán át kevertettem, majd a reakció előrehaladását VRK-val ellenőriztem. A komponensek azonosítására ninhidrines előhívót használtam. A reakcióelegyből kiszűrtem a trietilammónium-hidrokloridot, és mostam sósavval, NaHCO_3 oldattal, illetve vízzel. Szárazra párolás után a nyersterméket átkristályosítottam etanol:víz = 9:1 arányú elegyből. A második lépésben a 2-jód(fenil)-benzamidot, a palládium-komplex katalizátort, és a CuI -t egy gömblombikba mértem. Argon atmoszférát hoztam létre a lombikban, és DIPA-t majd fenilacetilént adtam hozzá a reakcióelegyhez. A reakció négy óra alatt játszódott le miközben 50°C -on kevertettem. A feldolgozás során vízre öntöttem, dietil-éterrel extraháltam, szárítottam és celitre pároltam. Végül a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam és 50 %-os termeléssel kaptam meg (38. ábra).



38. ábra 2-(feniletinil)fenil-benzamid előállításja jódanilinból

Az előzőekben használt szubsztituálatlan fenilacetilén nem drága, így célszerű volt a Sonogashira-kapcsolást alkalmazni, ellentétben a szubsztituált acetiléneknel. Szubsztituált 2-ariletinil-anilidek előállítására szekvenciális Sonogashira (39. ábra) reakciót alkalmaztam. Két különböző minőségű szubsztituenst használtam a kiindulási anyagok előállítására. Egyik esetben egy elektronszívó, míg a másik esetben egy elektronszállító csoporttal szubsztituált aril-jodidot. E két különböző csoport alkalmazásával már a reakció lejátszódási idejében és a kitermelésben is különbségek voltak. Itt is 2-jód-anilinból indultam ki, és a 3 mol%-nyi $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ komplexet és a CuI -t szintén feloldottam DIPA-ban. Ellenben ez a reakció szobahőmérsékleten fél óra alatt lejátszódott a VRK alapján. Ezután a megfelelő aril-jodid és hexafluorkovavasav hozzáadását követően a deszililezési és újabb kapcsolási lépés másfél-három óra kevertetést igényelt funkciós csoporttól függően. A reakció előrehaladását ebben az esetben is VRK-s vizsgálatokkal ellenőriztem. A reakcióelegyet a feldolgozás során jeges sósavra öntöttem, a vizes fázist dietil-éterrel extraháltam, míg a szerves fázist NaHCO_3 -al, majd vízzel mostam. Szűrtem és celitre pároltam, azután a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam.



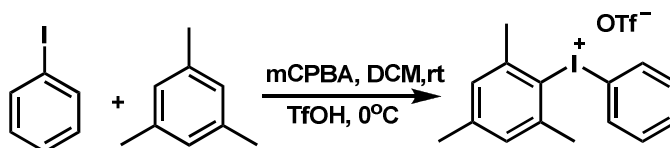
39. ábra Szekvenciális Sonogashira

Ezzel a módszerrel először 2-(p-klórfenil-etinil)-pivalanilidet állítottam elő, melynek szintéziséhez 1-jód-4-klórbenzolt használtam. Az első kapcsolási lépés megegyezik az eddig leírtakkal. Ezt követően adtam hozzá az 1-jód-4-klórbenzolt és a hexafluorkovassav vizes oldatát. A reakció szobahőmérsékleten másfél óra alatt lejátszódott, amit VRK-val ellenőriztem. A feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, 59%-os termeléssel sikerült előállítanom.

Ezután egy 4-jódtoluolból indultam ki, ahol elektronküldő metil-csoport van az aromás gyűrűn, ami ezáltal növeli az elektronsűrűséget. Így állítottam elő 2-(p-tolil-etinil)-pivalanilidet, ahol a 4-jódtoluol és a hexafluorkovassav hozzáadását követően a reakcióelegyet három órán keresztül kevertettem. Az átalakulást VRK-val követtem, majd a reakció teljes lejátszódását követően a para helyzetben elektronküldő metil csoporttal szubsztituált származékot 43 %-os termeléssel nyertem ki.

c.) Diaril-jodónium-sók előállítása

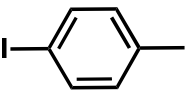
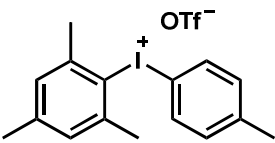
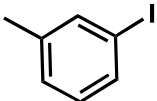
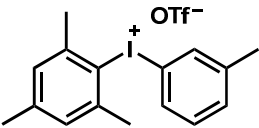
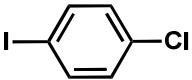
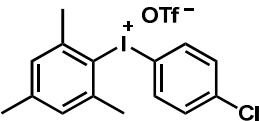
A pivalanilidek előállítását követően, munkámat a diari-ljodónium-triflátok szintézisével folytattam. A jodóniumsók esetében is változatos szerkezettel rendelkező reaktánsok előállítására törekedtem (40. ábra). Gömblombikba bemértem m-CPBA-t, amit diklórmetánban oldottam, ehhez adtam a jódbenzolt és mezitilént. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttem, miközben hozzácepegtettem lassan intenzív kevertetés mellett a TfOH-t. A reakciót további két órán át kevertettem mialatt szobahőmérsékletre melegedett. A reakcióelegy feldolgozását követően a mezitil(fenil)jodónium-triflátot 95 %-os hozammal sikerült izolálni.



40. ábra Mezitil(fenil)jodónium-triflát előállítása

Elektronküldő csoportot tartalmazó jodóniumsó előállítására 4-jódtoluolt, illetve 3-jódtoluolt használtam. A reakciókat mindkét esetben két órán át hagytam szobahőmérsékletre melegedni. Abban az esetben, ha az aromás gyűrűn az elektronsűrűséget növelő csoport van, akkor a hozam 90 % feletti. Viszont ha 1-klór-4-jódbenzolt használtam kiindulási vegyületnek, alacsonyabb, 74 %-os hozammal tudtam előállítani a 4-(klórfenil)-(mezitil)jodónium-triflátot az elektronszívó csoport miatt.

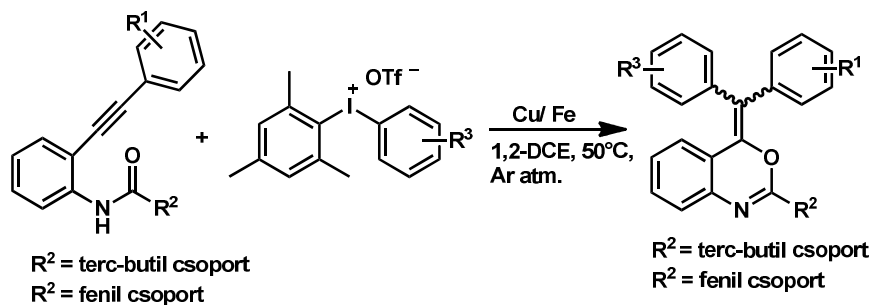
Az előállított aril(mezitil)jodónium-triflátokat a következő táblázatban foglalom össze:

Kiindulási anyag	Diaril-jodóniumsó	Izolált termelés
		96 %
		93 %
		74 %

4. táblázat

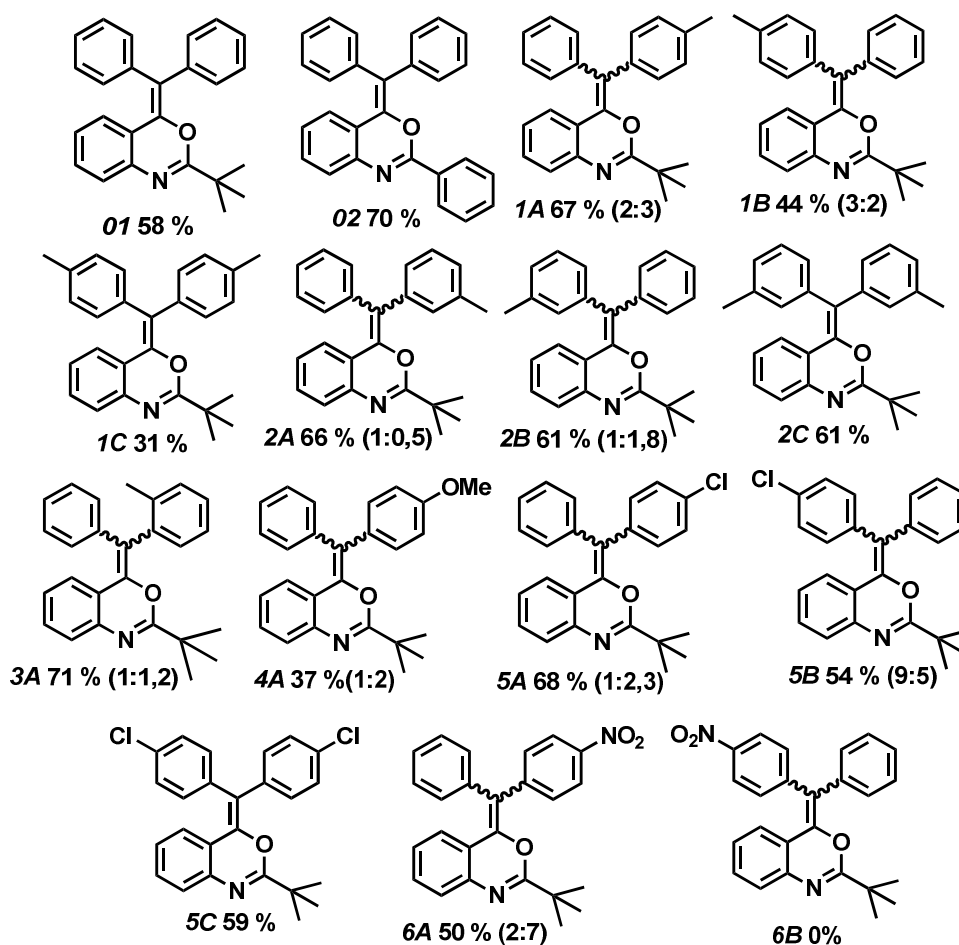
3. A benzoxazinok szintézise

A benzoxazinok előállításához (41. ábra) 1 ekv. pivalanilidet, 1,2 ekv. aril(mezitil)jodónium-triflátot és 5 mol% 5m/m% rezet tartalmazó Cu/Fe katalizátort mértem egy csavaros üvegcsébe. Miután argon atmoszférát hoztam létre, 1,2-DCE-t mértem be az üvegcsébe, és a reakcióelegyet minden esetben 50°C-on kevertettem, ahol a reakcióidő a szubsztituenstől függött.



41. ábra Cu/Fe katalizált benzoxazin szintézis

A következő ábrán táblázatosan összefoglalva láthatóak az eredmények (42. ábra).



42. ábra

A 42. ábra ismerteti az általam előállított benzoxazinokat és az izolált termelésüket és a termékelegyben a geometriai izomerek arányát. A különböző benzoxazinok szintézisének az aniliden található fenil csoport, valamint a diaril-jodónium-triflátban levő fenil csoport tartalmazott különböző szubsztituenst.

Az első általam előállított benzoxazin a 4-(difenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin (01) volt, amit szubsztituálatlan kiindulási anyagokból szintetizáltam, 58 %-os termeléssel.

Összehasonlításképpen a terc-butil csoportot lecseréltem fenil csoportra, így 2-(fenilmetil)fenil-benzamidból kiindulva 70 %-os hozammal állítottam elő a 4-(difenilmetilén)-2-fenil-4H-benzo[d][1,3]oxazint (02), ami jóval magasabb érték, mint a terc-butil csoport esetében.

Továbbiakban vizsgáltam a szubsztituens minőségének hatását a reakció kimenetelére. A 4-(p-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazint kétféleképpen is

előállítottam, attól függően, melyik kiindulási anyag hordozta a szubsztituált fenil csoportot. Mikor mezitil(parametilfenil)jodónium-triflátból (1B) indultam ki, 44 %-os hozamot kaptam, ellenben a 2-p-tolil-etinil-pivalanilidet (1A) felhasználva már 67 %-os kitermeléssel lehetett előállítani a kívánt benzoxazin származékot. Abban az esetben, amikor mindkét kiindulási anyag (1C) para-tolil csoportot tartalmazott, 31 %-ban állítottam elő a 4-bisz((p-metilfenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazint.

Megvizsgáltam a meta-tolil szubsztituált benzoxazinokat is. Mikor mezitil(metametilfenil)jodónium-triflátból (2B) indultam ki, 61 %-os kitermeléssel állítottam elő a 4-(m-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazint. Ugyanezt a benzoxazint 66 %-os termeléssel kaptam meg 2-m-tolil-etinil-pivalanilidből (2A) kiindulva. Ha mindkét kiindulási anyag (2C) meta-tolil csoportot tartalmazott, akkor a reakció 61 %-os hozamot eredményezett a 4-bisz((m-metil-fenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazinból előállítása során. Az eredmények alapján látható, hogy a reakciók hatékonyságát nem befolyásolja az, hogy melyik reaktánsból építjük be a meta-tolil csoportot a molekulába.

Viszont orto-metil-származékok előállítása esetén a reakció csak akkor ment végbe, mikor 2-o-tolil-etinil-pivalanilidből (3A) indultam ki, de ekkor 71 %-os hozamot kaptam. Ez a reakció azonban nem működött abban az esetben, ha a jodóniumsó vagy mindkét kiindulási anyag orto-metil szubsztituálva volt.

Para-metoxi csoport szubsztituált benzoxazint előállítva 37 %-ban sikerült előállítani a 4-((p-metoxi-fenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin.

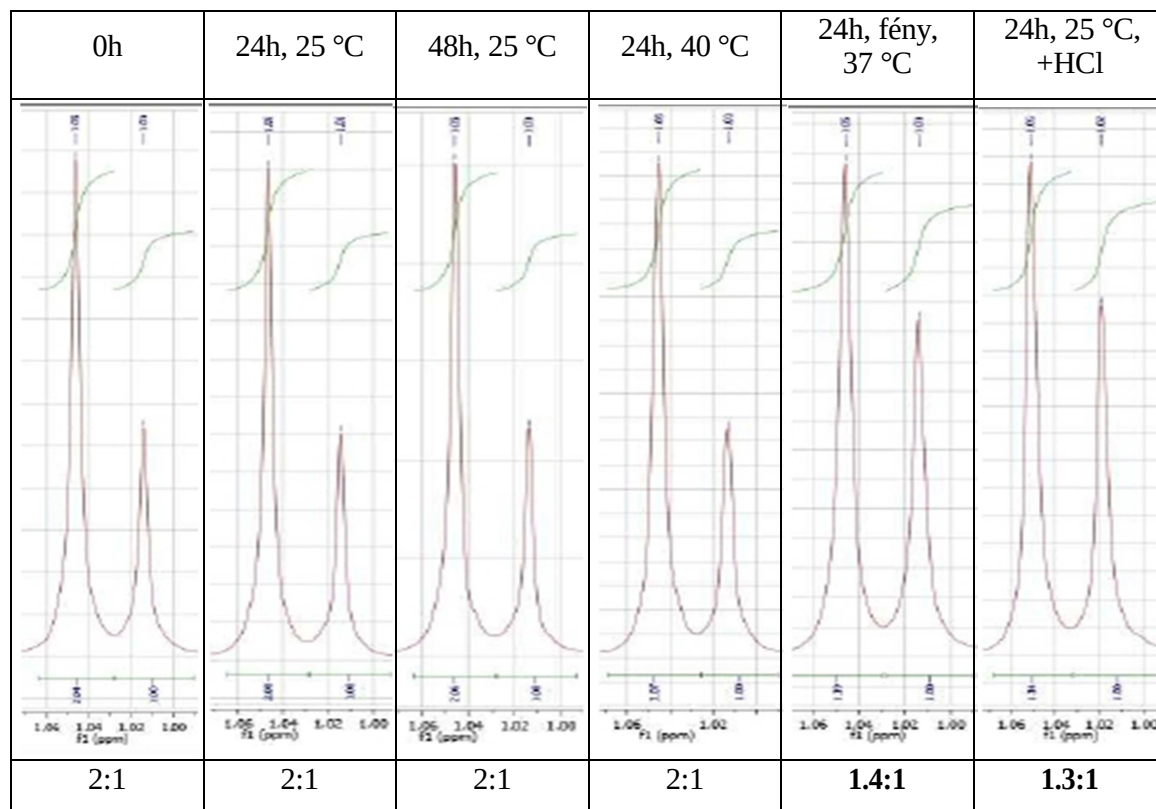
Elektronszívó csoportok esetén rosszabb kitermelésre és hosszabb reakcióidőre lehetett számítani, mivel ezek a csoportok csökkentik az elektron sűrűséget az aromás gyűrűn. Ennek bemutatására klorid, illetve nitro csoporttal szubsztituált benzoxazin származékokat állítottam elő.

Nitro csoport esetében nem ment végbe a reakció, mikor mind a pivalanilid és mind a jodóniumsó is szubsztituálva volt. A 2-p-nitrofeniletinil-pivalanilidből (6A) kiindulva 50 %-os, míg mezitil(p-nitro-fenil)jodónium-triflátból (6B) nem kaptam meg a 4-(p-nitro-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazint (6C).

A 4-(p-klór-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazint (p-klór-fenil)-mezitil-jodónium-triflátból (5B) kiindulva 54 %-os hozammal, míg 2-p-klór-feniletinil-pivalanilidből (5A) 68 %-ban sikerült előállítanom. A 4-bisz((p-metil-fenil)metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin (5C) előállítás 59 %-os termeléssel sikerült.

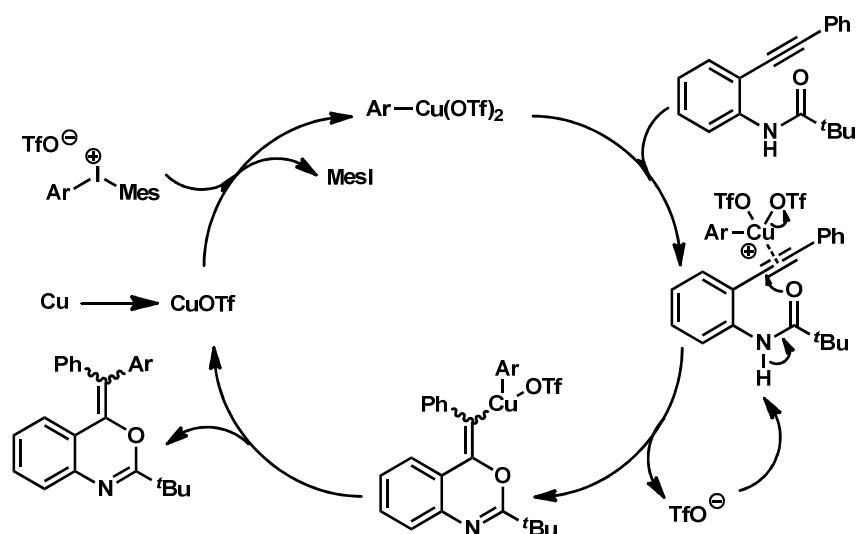
A tapasztalatok azt mutatják, hogy az elektronszívó csoporttal szubsztituált benzoxazinok reakció ideje általában 12 óra, ami jóval rövidebb, mint az elektronszívó csoportok esetében. Ezeknél a csoportoknál a maximális konverzió eléréséhez legtöbb esetben 24 órára, de akadt olyan eset is, hogy 36 órára volt szükség. A kitermelésben is megfigyelhető a különböző szubsztituensek hatása, az elektronszívó csoportokat alkalmazva az izolált termelés nagyobb, mint az elektronszívó csoportok esetében, ahol a reakció sok esetben nem eredményez terméket sem.

A nem szimmetrikusan szubsztituált benzoxazin származékok esetében geometriai izomerek keletkezése fedezhető fel az NMR spektrumok alapján. Minden ilyen vegyület esetében izomerek keverékét kaptuk az izolálás eredményeként. További kísérletek során az előállított termékek izomerizációját vizsgáltuk. Szobahőmérsékleten 48 óra elteltével illetve magasabb hőmérsékleten 24 óra után sem volt tapasztalható az izomerek arányának változása. A vizsgálatok azt bizonyították, hogy az izomerizáció fény hatására játszódik le (43.ábra). Az izomerizációt sav jelenléte sem idézte elő. Az izomerizáció kérdésére irányuló vizsgálatokat a későbbiekben tovább folytatják kutatócsoportunkban, az előzetes eredmények alapján egyértelműen csak a fény izomerizációra gyakorolt hatását tudták kimutatni. Az izomerizáció alaposabb megértéséhez további, alapos vizsgálatok szükségesek.



43. ábra ^[40]

A reakció feltételezett mechanizmusa a következő ábrán látható (44. ábra):



44. ábra A reakció feltételezett mechanizmusa ^[40]

A reakció feltételezett mechanizmusa szerint a kezdő lépés a réz(I)-triflát képződése Cu (0)-ból. Ezt követően a réz (I) oxidálódik a jodóniumsó hatására, ami által kialakul a megfelelő réz (III)-intermedier és melléktermékként metil-jodid keletkezik. A feltételezések szerint ez az intermedier koordinálódik a 2-feniletinil-pivalanilid hármass kötésére és ez indítja meg a gyűrűzárást. A gyűrűzárt molekulában a beépítendő arilcsoport a Cu (III)-on keresztül kapcsolódik. Végül redukív eliminációval kilép a kívánt termék, a benzoxazin molekula és a réz(I)-trifláttal katalitikus ciklus újraindulhat.

Összességében megállapítható, hogy a Cu/Fe katalizátor alkalmas benzoxazinok szintézisére, a reakció megfelelő termeléssel ment és a kívánt terméket kaptam annak ellenére, hogy a reakció nem ment 100 %-os konverzióval. Továbbá megállapítható, hogy a benzoxazinok szintézise során az elektronszívó csoportok jelenléte lassabb reakciót eredményeznek, illetve a termékek is kisebb termeléssel nyerhetők ki. Ellentétben az elektronszállító csoportokkal szubsztituált kiindulási anyagok esetében ahol a reakció hasonlóan viselkedett, mint a szubsztituenseket nem tartalmazó kiindulási anyagok esetében. Megfigyelhető továbbá az is, hogy szubsztituensek hatása jelentősebb abban az esetben, ha a jodóniumsók vannak szubsztituálva.

VI. Összefoglalás

Munkám során benzoxazinok előállításának lehetőségeit vizsgáltam heterogén rézkatalizátor felhasználásával. A laboratóriumunkban korábban már számos reakcióban hatékonynak bizonyult Cu/Fe katalizátor alkalmazhatóságát vizsgáltam benzoxazinok szintézisére oxidatív gyűrűzárási reakcióban.

A vizsgálatokhoz elsőként a kiindulási anyagok szintézisét valósítottam meg, ahol egy jól ismert palládiumkatalizált kapcsolási reakció segítségével 2-(ariletinil)-anilideket állítottam elő. Ezt követően az oxidatív gyűrűzárársban kapcsolópartnerként jelen lévő jodóniumsók szintézisét végeztem, egy az irodalomban már jól ismert előállítási reakciót alkalmazva.

A gyűrűzárási reakciókhoz szükséges kiindulási anyagok szintézisét követően, különféle elektronküldő, illetve elektronszívó csoportokkal szubsztituált benzoxazin származékokat állítottam elő, vizsgáltam a különböző funkciós csoportok hatását a reakció lefolyására.

Kísérleti eredmények alapján megállapítottam, hogy a korábban már számos reakcióban sikeresen alkalmazott Cu/Fe katalizátor alkalmas benzoxazinok etinilanilidek és diaril-jodóniumsók oxidatív gyűrűzárással történő előállításának katalizálására. Munkám során a kiindulási anyagok szintézise után a reakciónak a körülményeit optimalizáltam, továbbá vizsgáltam a kiindulási anyagokon lévő különböző funkciós csoportok hatását a reakcióra. A kísérleti eredmények alapján levonható az következtetés, hogy a kiindulási anyagokban jelenlévő elektronszívó csoportok lassabb reakciót eredményeznek, illetve a termékek kisebb termeléssel izolálhatóak ezekben az esetekben. Az elektronküldő csoportokkal rendelkező szubsztituensek esetében a reakció hasonlóan viselkedett, mint a szubsztituenseket nem tartalmazó kiindulási anyagokkal. A szubsztituensek hatása jelentősebb abban az esetben, ha a szubsztituensek a jodóniumsón helyezkednek el. Az irodalmi előzmények alapján javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára, aminek igazolása további kutatások tárgyát képezi.

VII. Kísérleti rész

1. Felhasznált eszközök

A benzoxazinok szintézisét minden esetben argon atmoszféra alatt végeztem. A szilárd komponensek bemérése után háromszoros vákuum-argon beeresztéssel inert atmoszférát hoztam létre. A reakció követésére DC Alufolien Kieselgel F254 (Merck) vékonyréteg kromatográfiás lapokat használtam. Az előhívást 254 nm-es UV lámpával végeztem. Eluensként hexán:etil-acetát különböző arányú elegyét használtam. A ^1H és ^{13}C NMR spektrumokat Bruker Avance 250MHz-es spektrométeren, deuterált oldószerben vettük fel. A kémiai eltolódások ppm-ben, a csatolási állandók Hz-ben vannak megadva. A szinguletteket s-el, a dubletteket d-vel, a tripleteket t-vel, a multipletteket m-el jelöltem. Az IR spektrumokat Bruker IFS55 készülékkel készítettük gyémánt ATR feltétellel. A GC-MS méréseket egy Agilent 6890N gázkromatográf (30 m hosszú 0,25 mm belső átmérőjű kolonna 0,25 μm HP-5MS bevonattal, He vivógáz alkalmazása mellett) és Agilent 5973 tömegspekrométer (Ion forrás: EI+, 70eV, 230 °C; interfész: 300 °C) kombinált készülék segítségével végeztük. Olvadáspontokat Büchi 501 készülékkel határoztunk meg. Minden oldószert sztenderd eljárásoknak megfelelően desztilláltunk. 1,2-diklóretánt kalcium-hidridről desztilláltunk. Minden oldószerkeletet v/v %-ban adtuk meg.

2. Anilidek előállítása

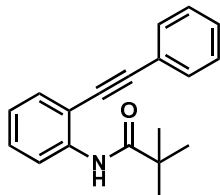
a.) Sonoqashira kapcsolás

Egy 100 cm³-es gömblombikba mágneses keverőbabát tettem és bemértem a kiindulási anyagokat, a 2-jód-pivalanilidet (5 mmol, 1,52 g), a PdCl₂(PPh₃)₂ -t (0,25 mmol, 766 mg, 3 mol%) és a CuI-t (0,25 mmol, 48 mg). A lombikra szeptumot tettem és a rendszert inertizáltam. Fecskendővel hozzáadtam 20 mL diizopropilamint, majd intenzív kevertetés mellett lassan hozzácsepegtettem a fenil-acetilént (7,5 mmol, 820 μL). A reakció 2-4 óra alatt ment végbe kevertetés mellett szobahőmérsékleten, előrehaladását szilika alapú vékonyréteg-kromatográfiával követtem, ahol eluensként hexán-etilacetát elegyét használtam.

A reakció lejártszódása után az elegyet 20 mL vízre öntöttem, majd a vizes fázist 3x15 mL dietil-éterrel extraháltam. A szerves fázisokat egyesítettem és 2x10 mL 5 m/m %-os NaHCO₃-tal, majd 2x10 mL vízzel mostam. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam 15 percig, és redős szűrőpapíron szűrtem. A reakcióelegyet celitre pároltam rotációs

vákuumbepárló segítségével, a nyerste­méket osz­lopkromatográfiával tisztítottam szilikagélén, eluensként hexán-etilacetát elegyét használtam.

2-(Fenil-etinil)-pivalanilid



A keletkezett sárgás szilárd anyagot osz­lopkromatográfiával tisztítottam szilikagélén, és eluensként hexán:etil-acetát = 50:1→40:1 elegyét és gradiens elúció módszert használtam.

Csontszínű szilárd anyag. A kitermelés: 1,05 g, 69 %. Op: 63-65 °C.

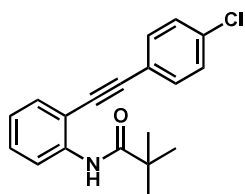
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.50 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.46 (bs, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 7.44 – 7.30 (m, 4H), 7.06 (td, 1H, J = 7.6 Hz, 0.9 Hz), 1.37 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 176.7, 139.3, 131.7, 131.5, 129.9, 129.0, 128.7, 123.3, 122.4, 119.2, 112.1, 96.5, 84.5, 40.3, 27.8.

b.) Szekvenciális Sonoqashira kapcsolás

Egy 100 cm³-es gömblombikba mágneses keverőbabát tettem és bemértem a kiindulási anyagot a 2-jód-anilidet (2,5 mmol, 760 mg), a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -t (0,075 mmol, 53 mg, 3 mol%) és a CuI-t (0,075 mmol, 14 mg). A lombikra szeptumot helyeztem és a rendszert inertizáltam (vákuum-argon). Fecskendővel hozzáadtam a 10 mL diizopropilamint, intenzív kevertetés mellett lassan hozzácepegtettem az etinil-trimetilszilánt (2,7 mmol, 390 μL). A reakció fél óra alatt ment végbe kevertetés mellett szobahőmérsékleten. A reakció előrehaladását VRK-val követtem, ahol eluensként hexán-etilacetát elegyét használtam.

Ezt követően az inert atmoszférát megbontva bemértem 1-jód-4-klórbenzolt (2,75 mmol, 655 mg). A szeptumot visszatettem és újra inertizáltam a rendszert. Kevertetés mellett fecskendővel hozzáadtam a hexafluorkovavasavat (34 m/m %, 3,75 mmol, 1,20 mL). A reakció menetét itt is VRK-val vizsgáltam és a reakció másfél óra alatt ment végbe. A reakció lejátszódása után 20 mL jeges sósavra öntöttem, majd a vizes fázist 3x10 mL dietil-éterrel extraháltam. A szerves fázisokat egyesítettem és 2x10 mL NaHCO_3 -tal, majd 2x10 mL vízzel mostam, majd Na_2SO_4 -on szárítottam 15 percig, és redős szűrőpapíron szűrtem. A reakcióelegyet celitre pároltam, és a nyerste­méket osz­lopkromatográfiával tisztítottam szilikagélén, eluensként hexán-etilacetát elegyét használtam.

2-(p-klórfenil-etinil)-pivalanilid



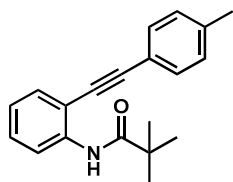
Az általános receptet követve, az inert atmoszférát megbontva bemértem 1-jód-4-klórbenzolt (2,75 mmol, 655 mg). A szeptum vissza helyezése után argont buboréktaltam át a rendszeren. Kevertetés mellett fecskendővel hozzáadtam a hexafluorkovasavat (34 m/m%, 3,75 mmol, 1,20 mL). A reakció menetét itt is vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáltam és a reakció másfél óra alatt ment végbe.

A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, szilikagélen, és eluensként hexán:etil-acetát = 50:1 elegyét használtam.

Csontszínű kristályos anyag. A kitermelés: 450 mg, 59 %. Op: 86-87 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.48 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.38 (bs, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.06 (td, 1H, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz), 1.36 (s, 9H). ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 176.6, 139.3, 135.1, 132.7, 131.7, 130.2, 129.1, 123.4, 120.9, 119.3, 111.8, 95.3, 85.6, 40.3, 27.8.

2-(p-tolil-etinil)-pivalanilid

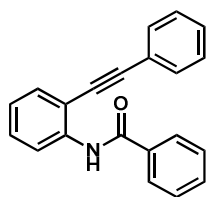


Az általános receptet követve, az inert atmoszférát megbontva bemértem 4-jódtoluolt (2,75 mmol, 600 mg). A szeptumot visszatettem és újra argon atmoszférát hoztam létre a rendszerben. Kevertetés mellett fecskendővel adtam hozzá a hexafluorkovasavat (34 m/m%, 3,75 mmol, 1,20 mL). A reakció menetét itt is VRK-val vizsgáltam, ahol az eluens hexán:etil-acetát = 7:1 elegye. A reakció három óra alatt ment végbe. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, szilikagélen, hexán:etil-acetát = 50:1→30:1 elegyét, a gradiens elúció módszert alkalmazva.

Csontszínű kristályos anyag. A kitermelés: 323 mg, 43 %. Op: 90-92 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.49 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.49 (dd, 1H, *J* = 7.7 Hz, 1.4 Hz), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.34 (td, 1H, *J* = 7.3 Hz, 1.4 Hz), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.06 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 2.39 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 176.7, 139.3, 139.2, 131.6, 131.4, 129.7, 129.5, 123.3, 119.4, 119.1, 112.3, 96.8, 83.9, 40.3, 27.8, 21.6.

2-(feniletinil)fenil-benzamid előállítása



Egy 100 cm³- es gömblombikba keverőbabát tettem, és bemértem 2-jód-anilint (5 mmol, 1,09 g), amit 35 cm³ DCM-ban oldottam fel. Kevertetés közben hozzáadtam a trietilamint (5,5 mmol, 0,56 g). A lombikra csepegtető feltétet tettem, amiben benzoil-klorid (5,5 mmol, 0,77 g) volt oldva 15 cm³ DCM-ban. Lassan csepegtettem jeges-vizes hűtés mellett figyelve, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 5 °C fölé. A reakció menetét VRK-val ellenőriztem hexán-etil-acetát = 10:1 elegyét használva eluensként. A szilikálapot hőlégfúvóval szárítottam meg és ninhidrines előhívót alkalmaztam a foltok előhívására. A reakcióelegyből kiszűrtem a trietilammónium-hidrokloridot, és mostam 15mL sósavval, 15 mL NaHCO₃ oldattal, illetve 15 mL vízzel. Szárazra párolás után a nyersteméket átkristályosítottam etanol-víz = 9:1 arányú elegyéből, amihez 5 cm³ oldószert használtam fel. Ezt követte a második lépés. Az előállított 2-(jódfenil)-benzamidból (1,5 mmol, 484 mg) mértem be, illetve PdCl₂(PPh₃)₂-t (0,075 mmol, 53mg 3 mol%) és CuI-t (0,075 mmol, 14 mg). A rendszerben argon atmoszférát hoztam létre és 12 cm³ DIPA-t adtam hozzá. Kevertetés mellett (2,25 mmol, 246 µL) fenilacetilént csepegtettem hozzá. A reakció 4 órán át ment 50 °C-on, amit VRK-val ellenőriztem. Ezután 15 mL vízre öntöttem, és a vizes fázist 15 mL dietil-éterrel extraháltam. A szerves fázis Na₂SO₄-n szárítottam és celitre pároltam. Végül oszlopkromatográfiával tisztítottam a nyersterméket, szilikagélen hexán-etilacetát = 30:1→25:1 elegyét és gradiens elúció módszerét alkalmazva.

Fehér kristályos anyag. A kitermelés: 241 mg, 50 %. Op: 114-116 °C.

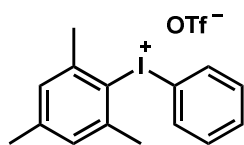
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.86 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.87 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.48 – 7.24 (m, 10H), 7.02 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz). ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 165.2, 139.2, 135.0, 132.2, 131.6, 131.5, 130.0, 129.1, 129.0, 128.8, 128.4, 127.1, 123.7, 122.4, 119.3, 112.4, 97.1, 84.6.

3. Jodóniumsók előállítása

Egy 100 cm³-es gömblombikba mágneses keverőbabát tettem, bemértem a meta-klórperbenzoesavat (5 mmol, 1,32 g) és feloldottam 20 mL diklórmetánban. A lombikra szeptumot tettem, kevertetés mellett fecskendővel hozzáadtam a megfelelő aril-jodidot (4,5 mmol) és a mezitilént (5 mmol, 700 µL). A reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem, és lassan,

óvatosan csepegtettem hozzá a trifluormetánszulfonsavat (5,5 mmol, 490 μ L). A trifluormetánszulfonsav erősen maró hatású erős sav, ezért nagy elővigyázatossággal használjuk. Semlegesítésére NaHCO₃ oldatot készítettem egy főzőpohárba, amiben használat után a tűt elmosogattam. A reakciót két órán át kevertettem, miközben szobahőmérsékletre melegedett. A reakcióelegyet vákuumban bepároltam, ekkor barnás szilárd anyagot kaptam, majd ezt szuszpendáltam 20 mL dietil-éterben, és két órára hűtőbe tettem. A fel nem oldódott fehér terméket üvegszűrőn szűrtem és 3x15 mL dietiléterrel mostam. Végül a fehéres kristályos anyagot vákuumban szárítottam.

Mezitol(fenil)jodónium-triflát

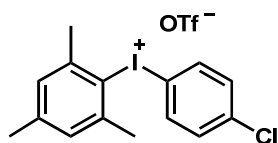


Az előbbieken leírtak alapján bemértem a mCPBA-t (5 mmol, 1,320 g) és feloldottam 20 mL DCM-ben. Hozzáadtam a jódbenzolt (4,5 mmol, 504 μ L) és mezitolént (5 mmol, 696 μ L) és a reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem, intenzív kevertetés mellett hozzáadtam a TfOH-t (5,5 mmol, 490 μ L).

Fehér kristályos anyag. A kitermelés: 2,013 g, 95 %. Op: 146-148 °C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.99 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.64 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.50 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.22 (s, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.29 (s, 3H). ¹³C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 143.2, 141.6, 134.6, 131.9, 131.8, 129.8, 122.6, 114.6, 26.3, 20.6.

(4-klórphenil)-(mezitol)jodónium-triflát

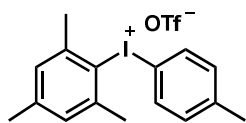


Az általános receptet követve bemértem mCPBA-t (5 mmol, 1,320 g) és feloldottam 20 ml DCM-ben. 1-klór-4-jód-benzolt (4,5 mmol, 1,07 g) és mezitolént (5 mmol, 696 μ L) adtam hozzá szeptumon keresztül, a reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem, majd intenzív kevertetés mellett csepegtettem hozzá a TfOH-t (5,5 mmol, 490 μ L).

Fehér kristályos anyag. A kitermelés: 1,68 g, 74 %. Op: 177-178 °C.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.98 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.23 (s, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.29 (s, 3H). ¹³C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 143.3, 141.6, 137.0, 136.3, 131.8, 129.9, 122.8, 112.3, 26.3, 20.5.

Mezitol(p-tolil)jodónium-triflát

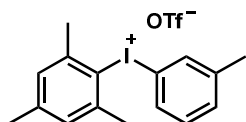


Az előbbiekben említett recept alapján bemértem mCPBA-t (5 mmol, 1,320 g) és feloldottam 20 mL DCM-ben. Szeptumon keresztül adtam hozzá 4-jód-toluolt (4,5 mmol, 981 g) és mezitilént (5 mmol, 696 μ L), a reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem és intenzív kevertetés mellett hozzáadtam a TfOH-t (5,5 mmol, 490 μ L).

Fehér kristályos anyag. A kitermelés: 2,10 g, 96 %. Op: 183-185 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.87 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.20 (s, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO- d_6): δ = 143.0, 142.3, 141.5, 134.5, 132.5, 129.7, 122.7, 110.9, 26.3, 20.8, 20.5.

Mezitol(m-tolil)jodónium-triflát



Az előbbiekben említett recept alapján bemértem mCPBA-t (5 mmol, 1,320 g) és feloldottam 20 mL DCM-ben. Adtam hozzá 3-jód-toluolt (4,5 mmol, 578 μ L) és mezitilént (5 mmol, 696 μ L) szeptumon keresztül, a reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem és intenzív kevertetés mellett hozzáadtam a TfOH-t (5,5 mmol, 490 μ L).

Fehér kristályos anyag. A kitermelés: 2,04 g, 93 %. Op: 170-171 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21 (s, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO- d_6): δ = 143.1, 142.0, 141.6, 134.6, 132.5, 131.7, 131.6, 129.8, 122.4, 114.3, 26.3, 20.7, 20.5.

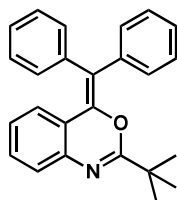
4. Benzoxazinok szintézise

Egy 4 mL-es csavaros üvegcsébe bemértem 2-feniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 97 mg), mezitol(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 213 mg) és Cu/Fe katalizátort (5 mol%, 22 mg). A rendszerben argon atmoszférát hoztam létre, és fecskendő segítségével hozzáadtam az 1,2-diklóretánt. A reakcióelegyet 50°C 12-36 órán át kevertettem.

A reakció lejátszódása után 100 mL-es választótölcsérbe mostam a reakcióelegyet 20 mL DCM-nal, és 2x20 mL 5 m/m%-os NaHCO₃-tal, majd 20 mL diklórmétánnal extraháltam

a vizes fázist. A szerves fázisok egyesítése után MgSO_4 -on szárítottam 15 percig, és redős szűrőpapíron szűrtem. A reakcióelegyet celitre pároltam rotációs vákuumbepárló segítségével. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam szilikagélen, és eluensként hexán:etil-acetát elegyét használtam.

4-(Difenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-feniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 97 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 213 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C -on kevertetve. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, Brockmann II. típusú netrális aluminán, hexán:diklórmétán = 100:1 elegyével.

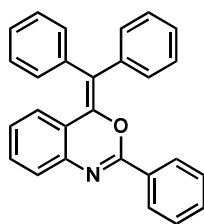
Sötét sárga kristályos anyag. A kitermelés: 72 mg, 58 %. Op: 167-169 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (s, 9H), 6.54 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.68 (ddd, 1H, J = 8.6, 5.9, 2.7 Hz), 7.07 (dd, 2H, J = 5.1, 2.0 Hz), 7.10 – 7.16 (m, 2H), 7.17 – 7.22 (m, 8H). **^{13}C NMR** (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 27.5, 37.3, 120.7, 121.6, 125.6, 126.0, 126.8, 127.0, 127.5, 127.8, 129.1, 129.9, 130.0, 130.9, 140.1, 140.6, 141.3, 141.6, 167.1.

IR (szilárd): 2975, 1640, 1615, 1597, 1456, 1219, 1136, 1061 cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 353 (100%), 296 (45%), 280 (10%), 268 (27%), 165 (36%), 57 (9%).

4-(difenilmetilén)-2-fenil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-(feniletinil)fenil-benzamidot (0,35 mmol, 108 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 23 mg) katalizátort. A reakció 17 óra alatt játszódott le 92%-os konverzióval GC-MS alapján, 50°C -on kevertetve. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, szilikagélen és eluensként hexán-etilacetát=50:1 elegyét használtam.

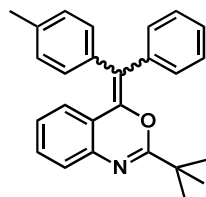
Élénk sárga kristályos anyag. Termelés: 91 mg, 70 %. Op: 187-189 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.58 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.72 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.35 – 7.19 (m, 14H), 7.79 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz). **¹³C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 121.5, 122.0, 126.0, 126.4, 127.1, 127.2, 127.7, 128.0, 128.1, 128.4, 129.2, 130.1, 130.9, 131.2, 131.7, 140.1, 140.6, 141.5, 141.6, 156.2.

IR (szilárd): 3055, 1738, 1633, 1612, 1591, 1574, 1449, 1243, 1069, 1024 cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 373 (97%), 356 (10%), 344 (66%), 267 (20%), 239 (42%), 179 (30%), 165 (100%), 77 (20%).

4-(p-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



A 2-feniletinil-pivalanilid (0,35 mmol, 97 mg), a mezitil(parametilfenil)jodónium-triflát (0,42 mmol, 204 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátor bemérése után, a reakció 18 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, Brockmann II. típusú netrális aluminán, hexán:diklórmétán = 100:1 elegyével.

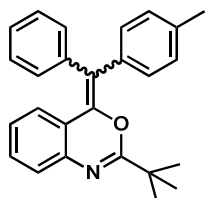
Halvány sárga szilárd anyag. Termelés: 57 mg, 44 %. Op: 108-110 °C. Izomer arány: E/Z = 3/2.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 6.51 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.61 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.77 – 6.64 (m, 2H), 7.02 (d, 4H, *J* = 8.7 Hz), 7.12 – 7.05 (m, 5H), 7.15 (m, 3H), 7.21 (m, 5H). **¹³C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 21.4, 27.5, 27.6, 37.27, 37.30, 120.72, 120.75, 121.80, 121.84, 125.6, 126.0, 126.7, 127.0, 127.4, 127.7, 128.4, 129.0, 129.7, 129.8, 129.9, 130.0, 130.7, 130.9, 136.4, 137.1, 137.2, 137.6, 140.3, 140.9, 141.4, 167.22, 167.24.

IR (szilárd): 2959, 2925, 1636, 1594, 1455, 1275, 1219, 1140, 1059, 828, 761, 695 cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 367 (100%), 310 (63%), 296 (28%), 282 (24%), 267 (25%), 178 (23%), 165 (50%), 57 (30%).

4-(p-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

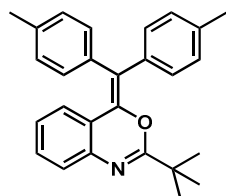


Bemértem a 2-p-tolil-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyerstermék tisztítása

oszlopkromatográfiával történt, Brockmann II. típusú netrális aluminán, hexán:diklórometán = 100:1 elegyével.

Sárga szilárd anyag. Termelés: 87 mg, 67 %. Op: 108-110 °C. Izomer arány: E/Z = 2/3.

4-bisz((p-metilfenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-p-tolil-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a mezitil(parametilfenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 204 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, Brockmann II. típusú netrális aluminán, hexán:diklórometán = 100:1→50:1 elegyével, a gradiens elúció módszerével történt.

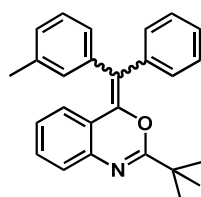
Halvány sárga kristályos anyag. Termelés: 42 mg, 31 %. Op: 138-140 °C.

¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 -7.15 (m, 4H), 7.10 (m, 6H), 6.80 (ddd, 1H, J= 8.5 Hz és 5.3 Hz és 3.4 Hz), 6.65 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.13 (s, 9H). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ=167.3, 141.3, 141.1, 137.8, 137.3, 137.2, 136.4, 130.8, 129.9, 129.8, 129.6, 128.4, 127.0, 125.9, 125.5, 122.0, 120.7, 37.28, 27.5, 21.45, 21.43.

IR (szilárd): 2958, 2921, 1638, 1602, 1509, 1455, 1273, 1219, 1137, 1059, 1021, 818 cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 381 (100%), 324 (50%), 310 (32%), 296 (15%), 281 (18%), 179 (33%), 57 (35%).

4-(m-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-feniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 97 mg), a mezitil(metametilfenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 204 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, Brockmann II. típusú netrális aluminán, hexán:diklórometán = 100:1 elegyével.

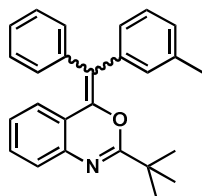
Sárga kristályos anyag. Termelés: 79 mg, 61 %. Op: 128-130 °C. Izomer arány: E/Z =1/ 1,8.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (s, 4.5H), 1.03 ppm (s, 9H), 2.18 (s, 1.5H), 2.22 (s, 3H), 6.53 (t, 1.5H, *J* = 9.1 Hz), 6.65 – 6.71 (m, 1.5H), 6.92 – 7.03 (m, 4H), 7.06 – 7.09 (m, 5.5H), 7.13 – 7.24 (m, 8H). **¹³C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 21.5, 21.6, 27.5, 37.3, 120.9, 121.7, 125.56, 125.59, 126.0, 126.7, 127.0, 127.1, 127.5, 127.6, 127.7, 127.75, 127.82, 128.3, 128.9, 129.1, 129.8, 130.0, 130.8, 130.9, 131.4, 137.0, 138.7, 139.9, 140.7, 141.3, 141.5, 167.2, 167.3.

IR (szilárd): 3055, 3017, 2972, 2928, 2865, 1639, 1597, 1455, 1219, 1139, 1062 cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 367 (100%), 310 (60%), 296 (30%), 282 (24%), 267 (28%), 178 (25%), 165 (53%), 57 (31%).

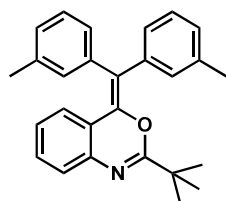
4-(m-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-m-tolil-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, Brockmann II. típusú neutrális aluminán, hexán:diklórmétán = 100:1 elegyével.

Sárga kristályos anyag. Termelés: 85 mg, 66%. Op: 127-129 °C. Izomer arány: E/Z=1/0,5.

4-bisz((m-metil-fenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-m-tolil-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a mezitil(metametilfenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 204 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, Brockmann II. típusú neutrális aluminán, hexán:diklórmétán = 100:1 elegyével.

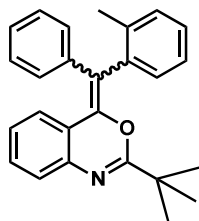
Sárga kristályos anyag. Termelés: 81 mg, 61 %. Op: 103-105 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.53 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.69 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 5.3, 3.4 Hz), 6.92 – 7.01 (m, 5H), 7.05 – 7.13 (m, 5H). **¹³C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 21.5, 21.6, 27.5, 37.3, 120.9, 121.8, 125.6, 126.0, 127.00, 127.03, 127.5, 127.6, 127.8, 128.3, 128.9, 129.8, 130.7, 131.4, 137.0, 138.7, 140.0, 140.5, 141.3, 141.4, 167.2.

IR (szilárd): 3033, 2958, 2924, 1642, 1598, 1456, 1218, 1137, 1063 cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 381 (100%), 324 (48%), 310 (37%), 281 (15%), 178 (24%), 57 (28%).

4-((o-metil-fenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-o-tolil-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, szilikagélén, hexán:etilacetát = 50:1 elegyével.

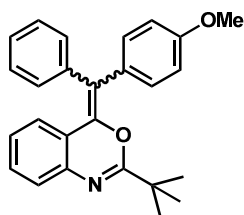
Élénk sárga olajszerű anyag. Termelés: 91 mg, 71 %. Izomer arány: E/Z = 1/ 1,2.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (s, 7.5H), 1.06 (s, 9H), 2.01 (s, 3H), 2.23 (s, 2.5H), 6.32 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz); 6.66 (ddd, 1H, *J* = 8.6, 6.4, 2.3 Hz), 6.75 (m, 2H), 7.03 – 7.12 (m, 12H), 7.15 – 7.27 (m, 9H). **¹³C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 19.9, 20.1, 27.2, 27.5, 37.2, 37.4, 119.4, 119.9, 121.1, 122.0, 125.7, 125.8, 126.0, 126.1, 126.4, 126.6, 126.8, 127.1, 127.3, 127.7, 128.0, 128.9, 129.7, 129.8, 130.0, 130.1, 131.0, 131.2, 136.6, 137.8, 139.0, 139.7, 139.9, 141.0, 141.4, 141.48, 141.8, 167.1, 167.4.

IR (vékony film): 3058, 3018, 2970, 2928, 2867, 1642, 1598, 1456, 1273, 1218, 1139, 1061, 1029 cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 367 (100%), 310 (55%), 296 (23%), 282 (23%), 178 (47%), 165 (23%), 57 (55%).

4-((p-metoxi-fenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-p-metoxi-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 107 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 24 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, szilikagélén, hexán:etil-acetát = 50:1 elegyével.

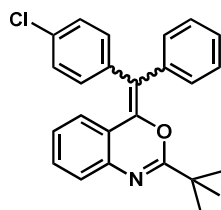
Élénk sárga olajszerű anyag. Termelés: 50 mg, 37 %. Izomer arány: E/Z = 1/2.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (s, 4.5H), 1.07 (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 1.5H), 6.50 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.72 – 6.59 (m, 1.5H), 6.77 (d, 3H, J = 8.8 Hz), 7.11 – 7.05 (m, 4H), 7.19 – 7.12 (m, 5H), 7.24 – 7.19 (m, 5H). **¹³C NMR** (62.5 Hz, CDCl₃): δ = 27.5, 27.6, 37.27, 37.33, 55.4, 113.1, 114.5, 120.5, 121.9, 122.0, 125.55, 125.61, 125.95, 126.03, 127.0, 127.5, 127.7, 129.0, 129.7, 129.8, 130.0, 131.0, 131.3, 132.0, 132.6, 140.9, 141.1, 141.3, 158.4, 167.3.

IR (vékony film): 3058, 3031, 2958, 2925, 2853, 1639, 1601, 1509, 1456, 1245, 1218, 1171, 1137, 1032, 834 cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 367 (100%), 310 (61%), 296 (29%), 282 (23%), 267 (28%), 239 (15%), 178 (24%), 165 (50%), 57 (29%)

4-(p-klór-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-feniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a (p-klór-fenil)-meztitil-jodónium-triflátot (0,42 mmol, 213 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 16 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, Brockmann II. típusú netrális aluminán, hexán:diklórmétán = 100:1 elegyével.

Halvány sárga kristályos anyag. Termelés: 73mg, 54%. Op: 121-123 °C. Izomer arány: E/Z=9/5.

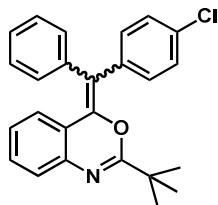
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (s, 3.5H), 1.05 (s, 9H), 6.51 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.69 (m, 1H), 6.76 (m, 0.4H), 7.04 – 7.14 (m, 6.5H), 7.16 – 7.24 (m, 10H). **¹³C NMR**

(62.5 Hz, CDCl₃): δ = 27.5, 27.6, 37.3, 119.3, 119.5, 121.2, 121.3, 125.76, 125.82, 126.1, 126.2, 126.9, 127.0, 127.7, 127.9, 128.0, 129.2, 129.3, 130.0, 130.1, 130.2, 130.9, 131.4, 132.3, 133.4, 138.6, 139.2, 139.7, 140.3, 141.3, 141.4, 142.1, 142.2, 166.8 167.1.

IR (szilárd): 2695, 1638, 1594, 1487, 1455, 1219, 1140, 1087, 1059, 1015, 832, 757 cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 387 (100%), 330 (50%), 295 (20%), 267 (34%), 239 (20%), 165 (65%), 57 (35%).

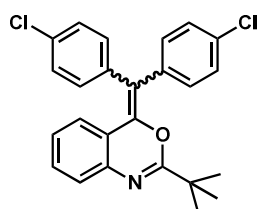
4-(p-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



A 2-p-klórfeniletinil-pivalanilid (0,35 mmol, 109 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflát (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátor bemérése után, a reakció 16 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, Brockmann II. típusú netrális aluminán, hexán:diklórmétán = 100:1 elegyével.

Halvány sárga kristályos anyag. Termelés: 92 mg, 68%. Op: 121-123 °C. Izomer arány: E/Z=1/2,3.

4-bisz((p-metil-fenil)metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-p-klórfeniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 109 mg), a (p-klórfenil)-mezitil-jodónium-triflátot (0,42 mmol, 213 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 24 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, Brockmann II. típusú netrális aluminán, hexán:diklórmétán = 100:1 elegyével.

Halvány sárga kristályos anyag. Termelés: 87 mg, 59%. Op: 120-122 °C.

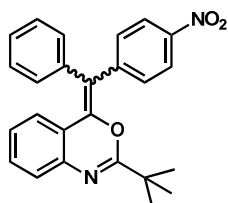
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (s, 9H), 6.67 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.87 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.22 (d, 4H, J = 6.4 Hz), 7.35 – 7.26 (m, 4H). **¹³C NMR** (62.5 Hz, CDCl₃):

δ = 27.6, 37.3, 118.1, 121.0, 126.0, 126.3, 126.9, 128.1, 129.5, 130.4, 131.4, 132.4, 132.7, 133.7, 138.2, 138.9, 141.4, 142.6, 166.8.

IR (szilárd): 2963, 1636, 1608, 1585, 1489, 1455, 1217, 1140, 1088, 1012, 827 cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 421 (91%), 364 (42%), 329 (52%), 301 (35%), 267 (45%), 239 (45%), 199 (90%), 190 (22%), 163 (57%), 57 (100%).

4-(p-nitro-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-p-nitrofeniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 113 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 20 óra alatt játszódott le, 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, Brockmann II. típusú netrális alumínán, hexán:diklórmetán = 100:1 elegyével.

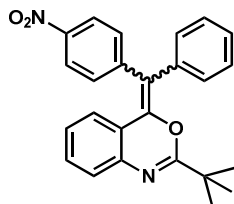
Élénk sárga kristályos anyag. Termelés:70 mg, 50%. Op:130-132 °C. Izomer arány: E/Z=2/7.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (s, 2H), 1.09 (s, 7H), 6.57 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.77 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 7.23 – 7.11 (m, 4H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.42 ppm (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.11 (d, 2H, J = 8.4 Hz). **^{13}C NMR** (62.5 Hz, CDCl_3): δ = 27.5, 27.6, 37.4, 118.2, 120.6, 123.2, 124.2, 126.1, 126.2, 126.4, 126.9, 127.3, 127.5, 128.20, 128.22, 129.0, 129.6, 130.2, 130.8, 130.9, 131.1, 131.9, 139.7, 141.4, 144.1, 146.2, 147.2, 166.2.

IR (szilárd): 3061; 2958, 2922, 2851, 1639, 1578, 1511, 1455, 1337, 1272, 1218, 1139, 1061 cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 398 (100%), 341 (38%), 295 (70%), 267 (50%), 239 (33%), 165 (40%); 57 (65%).

4-(p-nitro-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-feniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 97 mg), a mezitil(p-nitro-fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 217 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 46 óra alatt sem játszódott le, 50°C-on kevertetve. Termék nem keletkezett.

VIII. Hivatkozások

- ¹ Bielawski, M.; Olofsson, B.; *Chem. Commun.*, **2007**, 2521–2523.
- ² Willgerodt, C. *J. Prakt. Chem.*, **1886**, 33, 154–160.
- ³ Roberts, J. D.; Caserio, M. C. *Basic Principles of Organic Chemistry*, **1964**.
- ⁴ Marcin Bielawski: Diaryliodonium Salts, Stockholm, **2011**.
- ⁵ Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2007**, 349, 2610–2618.
- ⁶ Beringer, F. M.; Falk, R. A.; Karniol, M.; Lillien, I.; Masulio, G.; Mausner, M.; Sommer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 342–351.
- ⁷ Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Krause, A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4972–4973.
- ⁸ Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science (New York, N.Y.)* **2009**, 323, 1593–1597.
- ⁹ Daugulis O.; Zaitsev V.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4046–4048.
- ¹⁰ Allen A. E.; MacMillan D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4260–4263.
- ¹¹ Kitamura, T.; Yamane, M.; Inoue, K.; Todaka, M.; Fukatsu, N.; Meng, Z.; Fujiwara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11674–11679.
- ¹² Toba, Y. *J. Photopolym. Sci. Technol.* **2003**, 16, 115–118.
- ¹³ Crivello, J. V. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem* **1999**, 37, 4241–4254.
- ¹⁴ Hatsao Ishida, Tarek Agag: *Handbook of Benzoxazine Resins*, Elsevier, **2011**.
- ¹⁵ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Parisi, M. L. *Org. Lett.*, Vol. 5, No. 21, **2003**, 3843–3846.
- ¹⁶ Khajavi, M. S.; Montazari, N.; Hosseini, S. S. S. *J. Chem. Research (S)* **1997**, 286–287.
- ¹⁷ Gromachevskaya, E. V.; Kvitkovskii, F. V.; Kosulina, T. P.; Kul'nevich, V. G., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2003**, 39, 137–155.
- ¹⁸ Wen-Chun, L.; Ho-Chuan, S.; Wan-Ping, H.; Wei-Sheng, L.; Murali, C.; Kishore, J. V.; Jeh-Jeng, W. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2218–2228.
- ¹⁹ Saito, T.; Ogawa, S.; Takei, N.; Kutsumura, N.; Otani, T.; *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1098–1101.
- ²⁰ Patel, M.; Ko, S.S.; McHugh, R.J.; Markwalder, J. A.; Srivastava, A. S.; Cordova, B.C.; Klabe, R.M.; Erickson-Viitanen, S.; Trainor, G.L.; Seitz, S.P.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 9, **1999**, 2805–2810.
- ²¹ *Biológiai lexikon* 3. kötet, Akadémia kiadó, Budapest, **1982**.
- ²² *Biológiai lexikon* 1. kötet, Akadémia kiadó, Budapest, **1982**.

- ²³ Kern, J.C.; Terefenko, E.A.; Fensome, A.; Unwalla, R.; Wrobel, J.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Winneker, R.; Zhang, Z.; Zhang, P.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **17**, **2007**, 189–192.
- ²⁴ Zhang, P.; Terefenko, E. A.; Fensome, A.; Wrobel, J.; Winneker, R.; Lundeen, S.; Marschke, K. B.; Zhang, Z.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, *45*, 4379–4382.
- ²⁵ Fensome, A.; Bender, R.; Chopra, R.; Cohen, J.; Collins, M.A.; Hudak, V.; Malakian, K.; Lockhead, S.; Olland, A.; Svenson, K.; Terefenko, E.A.; Unwalla, R.J.; Wilhelm, J.M.; Wolfrom, S.; Zhu, Y.; Zhang, Z.; Zhang, P.; Winneker, R.C.; Wrobel, R.J.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, *48*, 5092–5095.
- ²⁶ Zhang, P.; Terefenko, E.A.; Fensome, A.; Zhang, Z.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Winneker, R.; Wrobel, J.; Yardley, J.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **12**, **2002**, 787–790.
- ²⁷ Hays, S.J.; Caprathe, B.W.; Gilmore, J.L.; Amin, N.; Emmerling, M. R.; Michael, W.; Nadimpalli, R.; Nath, R.; Raser, K.J.; Stafford, D.; Watson, D.; Wang, K.; Jaen, J.C.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1060–1067.
- ²⁸ Az immunológia élettani és molekuláris alapjai, Semmelweis kiadó, Budapest, **1996**.
- ²⁹ Immunológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest, **2000**.
- ³⁰ G.C. Bond Heterogén katalízis, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, **1990**.
- ³¹ Carl Glaser (1870). "Untersuchungen über einige Derivate der Zimmtsäure". *Annalen der Chemie und Pharmacie* **154**.
- ³² Baeyer, A. (1882), Ueber die Verbindungen der Indigogruppe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **15**: 50–56.
- ³³ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174–2185.
- ³⁴ Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2389.
- ³⁵ Allen, C. F. H.; McKee, G. H. W. ; *Org. Synth.; Coll.* **1943**, *15*,
- ³⁶ Mauthner, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 3593.
- ³⁷ Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. Paris* **1957**, *2*, 819–69.
- ³⁸ Kovács, Sz.; Novák, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 711.
- ³⁹ Kovács Sz., PhD értekezés, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2013**.
- ⁴⁰ Sinai, Á.; Mészáros, Á.; Gáti, T.; Kudar, V.; Palló, A.; Novák, Z.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5654–5657.