



Országos Tudományos Diákköri Dolgozat

Foszfónát- vagy foszfin-oxid-oldalláncot tartalmazó izoindolinon- és benz[de]izokinolinon-származékok előállítása

Készítette:

Rávai Bettina

Msc. II. évf. gyógyszervegyész-mérnök hallgató

Témavezető:

Dr. Bálint Erika
egyetemi adjunktus

Konzulens:

Popovics-Tóth Nóra
doktoráns

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Lezárva: 2022. június 7.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Bálint Erika egyetemi adjunktusnak, aki kutatómunkámat mindvégig figyelemmel kísérte és tanácsaival segítette. Köszönöm a rengeteg támogatását, bátorítását és kiemelkedő segítőkészségét, amely nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre.

Hálás köszönettel tartozom konzulensemnek, Popovics-Tóth Nóra doktoránsnak, hogy laboratóriumi munkám és a dolgozat elkészítése során mindvégig segítségemre volt, és bármikor bizalommal fordulhattam hozzá.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Tajti Ádám, tudományos segédmunkatársnak, korábbi konzulensemnek, az izoindolinon-foszfónátok és foszfin-oxidok előállításában nyújtott szakmai segítségéért.

Köszönet illeti Dr. Bagi Pétert és Varga Bencét, az inert reakciókkal kapcsolatos tanácsaikért és a királis szekunder foszfin-oxid reagensek előállításáért.

Köszönöm Dr. Franc Perdih professzornak a röntgendiffrakciós vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségét.

Hálás köszönettel tartozom Dr. Szabó Pál laboratórium-vezetőnek és Németh Krisztina doktoránsnak a nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) vizsgálatok elvégzéséért.

Köszönetemet fejezem ki az Avidin Kft.-nek a bioaktivitás vizsgálatok elvégzéséért.

Hálával tartozom továbbá a laboratórium minden munkatársának és hallgatójának a kísérleti munkám során nyújtott szakmai segítségükért és baráti támogatásukért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm Családomnak és Barátaimnak, akik mindvégig mellettem álltak és támogattak céljaim elérésében.



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL



Új Nemzeti
Kiválóság Program



BME FIEK

A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK123961 és FIEK_16-1-2016-0007 pályázatok részfinanszírozásával, valamint az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-1-I-BME-165, ÚNKP-19-2-II-BME-375, ÚNKP-20-2-I-BME-255, ÚNKP-21-2-I-BME-285 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	4
2. Irodalmi előzmények.....	5
2.1. Izoindolin vázas vegyületek jelentősége	5
2.2. Izoindolinon-foszfónátok előállítása	7
2.2.1. Előállítás Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárással	7
2.3. Benz[de]izokinolinon vázas vegyületek jelentősége	14
2.4. Benz[de]izokinolin-származékok előállítása multikomponensű reakciókkal	15
3. Kísérleti rész.....	17
3.1. Izoindolinon-foszfónátok előállítása	17
3.1.1. Kísérleti előzmények	17
3.1.2. Új eredmények	17
3.1.2.1. A reakció mechanizmusának tanulmányozása in situ FT-IR spektroszkópiával	17
3.1.2.2. A reakció méretnövelése folyamatos MW reaktorban.....	20
3.2. Izoindolinon-foszfin-oxidok előállítása.....	23
3.2.1. Kísérleti előzmények	23
3.2.2. Új eredmények	25
3.2.2.1. A kondenzáció kiterjesztése <i>P</i> -királis szekunder foszfin-oxidokra	25
3.2.2.2. Az izoindolinon-foszfin-oxidok biológiai aktivitásának vizsgálata.....	26
3.3. Benz[de]izokinolinon-foszfónátok előállítása.....	28
3.3.1. A 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és dietil-foszfít reakciója.....	28
3.3.2. A modellreakció kiterjesztése további primer aminokra és dialkil-foszfítokra	29
3.4. Benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidok előállítása	30
3.4.1. A 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és difenilfoszfin-oxid reakciója.....	30
3.4.2. A modellreakció kiterjesztése további primer aminokra és szekunder foszfin-oxidokra	31
4. Kísérletek részletes leírása	33
4.1. Alkalmazott készülékek leírása	33
4.2. Általános előirat izoindolinon-foszfónátok folyamatos MW reaktorban való előállításához	34
4.3. Általános előirat az <i>in situ</i> FT-IR spektroszkópiai mérések elvégzéséhez.....	36
4.4. Általános előirat izoindolinon-foszfin-oxidok előállításához.....	36
4.5. Általános előirat benz[de]izokinolinon-foszfónátok előállításához	43
4.6. Általános előirat benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidok előállításához.....	45
5. Összefoglalás.....	48
6. Irodalomjegyzék.....	51

1. Bevezetés

A 2017/2018-as tanév tavaszi félévében kapcsolódtam be a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén Dr. Bálint Erika egyetemi adjunktus alcsoportjába. Kísérleti munkám elvégzésében témavezetőm mellett, Popovics-Tóth Nóra doktoráns, illetve Dr. Tajti Ádám tudományos segédmunkatárs voltak segítségemre.

Kutatómunkám első felében különböző foszfónát- $[-P(O)(OR)_2]$ vagy foszfin-oxid $[-P(O)R_2]$ oldalláncot tartalmazó izoindolinonok előállításának és hasznosíthatóságának vizsgálatát kaptam feladatul. A célvegyületek a gyűrűs α -aminofoszfónát-származékok csoportjába tartoznak, melyek az α -aminosavak foszfor analógaiként a gyógyászatban, a vegyiparban, a mezőgazdaságban és a műanyagiparban egyaránt nagy jelentőséggel bírnak. Az izoindolinon-foszfónátokat és -foszfin-oxidokat a 2-formil-benzoesav, primer aminok és dialkil-foszfitek vagy szekunder foszfin-oxidok háromkomponensű reakciójával állítottuk elő mikrohullámú (MW) besugárzás hatására vagy hőközlés nélkül. A reakciók optimalizálását, majd kiterjesztését és egy termék platina-komplex szintézisében való hasznosítását megvalósítva, a téma folytatásaként további célkitűzéseket fogalmaztunk meg. Célunk volt a reakció mechanizmusának tanulmányozása, a szintézis méretnövelése folyamatos MW rendszerben, valamint a reakció kiterjesztése *P*-királis szekunder foszfin-oxidokra. Emellett célunk volt az előállított vegyületek biológiai aktivitásának vizsgálata is.

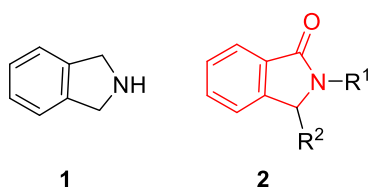
Kísérleti munkám további részében benz[de]izokinolinon-foszfónátok és -foszfin-oxidok szintézisét kívántuk megvalósítani a 8-formil-1-naftalénkarbonsav, primer aminok és dialkil-foszfitek vagy szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárásával. A célvegyületek az irodalomban nem ismertek, így egy új vegyületcsalád előállítására nyílik lehetőség. Célunk volt a reakciók optimalizálása, a termékek kipreparálása, teljes jellemzése, valamint biológiai aktivitásának vizsgálata is.

2. Irodalmi előzmények

2.1. Izoindolin vázas vegyületek jelentősége

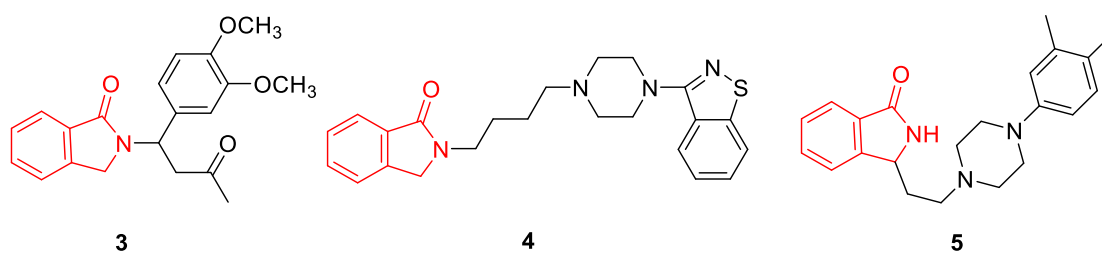
A szerves vegyületek egyik legjelentősebb csoportját a heterociklusosok alkotják. Képviselőik egyaránt fontos szerepet töltenek be a gyógyszeriparban, a mezőgazdaságban és a műanyagiparban [1,2]. A heterociklusos vegyületeken belül kiemelt szerepe van az élettani szempontból is nélkülözhetetlen nitrogénatomot tartalmazó gyűrűs molekuláknak, melyek többek között az emberi és állati szervezetekben a nukleinsavak, az enzimek, a vitaminok és a hemoglobin alkotórészeiként szolgálnak [3], emellett gyógyszerek [4], valamint növényvédőszer [5] hatóanyagaiként is ismertek.

A nitrogén heterociklusok egyik fontos tagja a biciklusos izoindolin vagy 2*H*-izoindol (1), melynek alapváza formálisan egy benzol- és egy tetrahidropirrol gyűrűből épül fel (1. ábra). Az izoindolin egység számos vérnyomás- [6] vagy gyulladáscsökkentőben [7], vírus-, baktérium- [8] vagy rákellenes szerben [6], valamint immunerősítő [9] és nyugtató hatású [6] vegyületekben is megtalálható. Emellett néhány származék festékek színezőanyagaként is ismert [6]. Az izoindolinok fontos származékai a 3-as pozícióban oxocsoportot tartalmazó 3-oxoizoindolinok vagy izoindolinonok (2) (1. ábra).



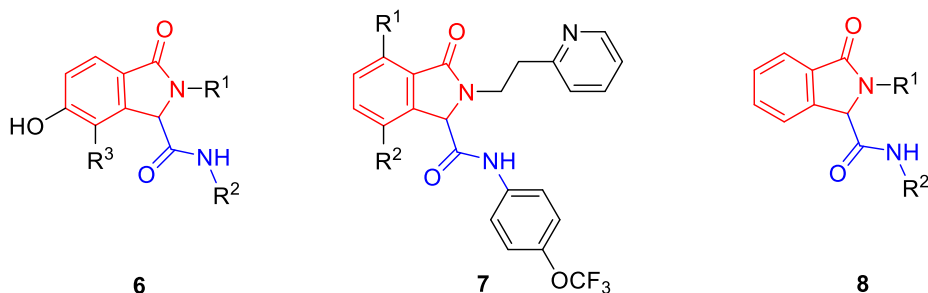
1. ábra: Az izoindolin alapváz (1) és az izoindolinonok (2) általános képlete

Az izoindolinonok (2) a természetben is előfordulnak [10,11], azonban kiemelkedő jelentősége a szintetikus úton előállított biológiailag aktív származékoknak van, melyek között gyulladásgátló (3), antipszichotikus hatású (4), valamint skizofrénia kezelésére alkalmas (5) vegyületeket is találunk (2. ábra) [12].



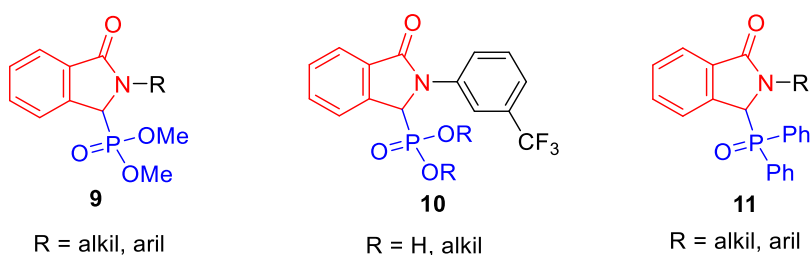
2. ábra: Biológiailag aktív izoindolinonok

Az irodalomban a karbonsav-származék (a legtöbb esetben savamid)-funkciót tartalmazó izoindolinonok biológiai aktivitásáról is beszámoltak (3. ábra). Gordon és kutatócsoportja a tüdő-, mell-, bőr-, vastagbél-, petefészek- és prosztaták ellen hatásos oxoizoindolin-karboxamidokat (**6**) állított elő [10]. Macsari és munkatársai fájdalomcsillapító hatású származékokat (**7**) [13], míg svéd kutatók a szívritmuszavarok kezelésében fontos vegyületeket (**8**) szintetizáltak [14].



3. ábra: Biológiaiailag aktív oxoizoindolin-karboxamidok

A biológiaiailag aktív szerves vegyületek esetében a karbonsav (vagy karbonsav-származék)-funkció foszfor-analógjai a legtöbb esetben ugyancsak aktivitással rendelkezhetnek. Példaként említhetők az α -aminosavak P-analógjainak tekinthető α -aminofoszfónátok, melyeket a következő fejezetben részletesebben is bemutatok [15]. A foszfónát-oldalláncot tartalmazó izoindolinonok biológiai aktivitásáról az irodalomban csupán néhány esetben tettek említést (4. ábra). Ordóñez és kutatócsoportja bioaktív izoindolinonok intermedierjeiként említ ilyen molekulákat (**9**) [16]. Emellett néhány származékuk (**10**) növényvédőszerként bizonyult aktívnak [17]. A Couture és munkatársai által előállított izoindolinon-foszfin-oxidok (**11**) pedig citotoxikus vegyületek intermedierjei lehetnek [18].

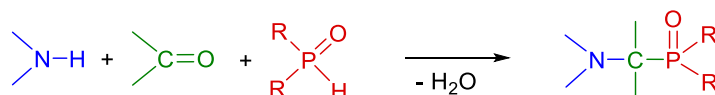


4. ábra: Biológialag aktív izoindolinon-foszfónát-származékok

2.2. Izoindolinon-foszfónátok előállítása

2.2.1. Előállítás Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárással

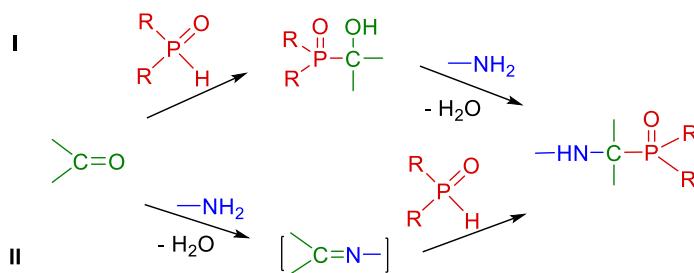
A Kabachnik–Fields-, vagy más néven foszfa-Mannich-reakciót *Martin I. Kabachnik* és *Ellis K. Fields* kutatócsoportjai egymástól függetlenül fedezték fel 1952-ben (5. ábra) [19,20]. A háromkomponensű reakció során egy primer vagy szekunder amin, egy oxovegyület és egy $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ reagens kondenzációjával egylépésben alakítható ki az α -aminofoszfónát alapváz.



5. ábra: A Kabachnik–Fields-kondenzáció általános sémája

A reakcióban képződő α -aminofoszfónátok a természetes α -aminosavak foszfor-analógaiként sokrétű biológiai aktivitással rendelkezhetnek [15]. Enziminhibitor hatásuknak köszönhetően antibiotikumként [21,22] vagy csontritkulás- [23], vírus- [24], illetve rákellenes szerként [25] is felhasználhatók. Gyógyszeripari alkalmazásuk mellett kiemelten fontos szerepet játszanak a mezőgazdaság területén rovar-, illetve gombaölő szerként, valamint gyomirtóként [22,26,27]. Ezen kívül a műanyagiparban, mint égésgátló anyagok tölthetnek be fontos szerepet [28].

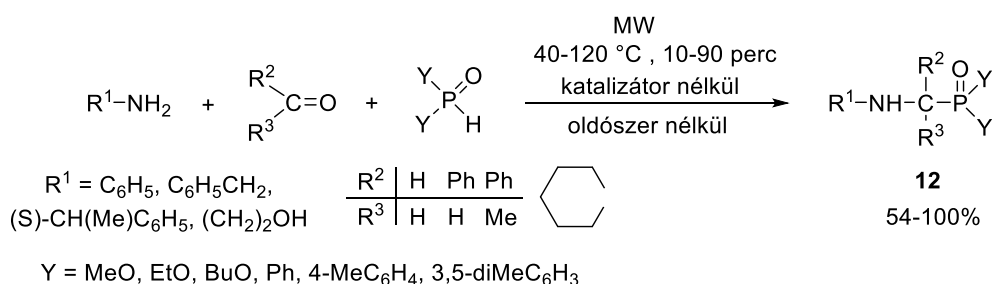
A Kabachnik–Fields-kondenzáció két reakcióúton játszódhat le (6. ábra) [29]. *Kabachnik* és kutatótársai szerint először az oxo-vegyület és a $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ -reagens reakciójával egy α -hidroxifoszfónát keletkezik, ami az aminnal reagálva eredményezi a terméket (I) [27]. *Fields* és kutatócsoportja szerint először az oxo-vegyület és az amin reagál egymással (II) [20]. Ezt követően a $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ vegyület a képződött iminre addicionálódik.



6. ábra: A Kabachnik–Fields-reakció lejátszódásának lehetőségei

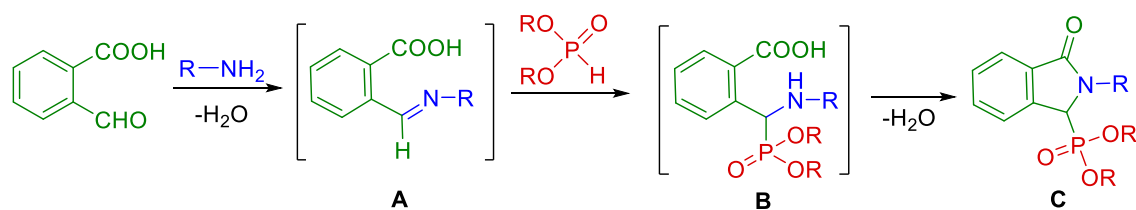
A Kabachnik–Fields-reakciót legtöbbször valamilyen oldószer és/vagy katalizátor jelenlétében valósították meg [30]. Sok esetben drága, környezetet terhelő katalizátorokat [31-34], illetve főként halogénezett szerves oldószereket alkalmaztak nagy mennyiségben [35, 36]. Néhány eljárás során ionos oldószer [37], vagy fázistranszfer katalizátor jelenlétében hajtották végre a kondenzációkat [38].

Kutatócsoportunkban is tanulmányozták a háromkomponensű reakciót, mely során egy hatékony, katalizátor és – a legtöbb esetben – oldószermentes szintézist dolgoztak ki mikrohullámú (MW) besugárzás hatására (7. ábra) [39-42]. A kondenzációt különböző aminokból, oxovegyületekből és foszfor reagensekből kiindulva 40-120 °C-on, 10-90 perc alatt, jó kihozattal valósították meg.



7. ábra: Kabachnik–Fields-reakció MW körülmények között

Amennyiben a Kabachnik–Fields-reakciót 2-formil-benzoesavból kiindulva hajtjuk végre, egy intramolekuláris gyűrűzárásra is lehetőség nyílik, mely során izoindolinon-foszfónátok állíthatók elő. A reakció mechanizmusa mindeddig nem tisztázott, az irodalomban két javaslat található a feltételezett lejátszódásra. *Milen* és munkatársai a propilfoszfonsavanhidrid-trimer ($\text{T}_3\text{P}^\text{®}$) által aktivált lejátszódási lehetőségeket tárgyalták [9], míg *Ordóñez* az oldószer és katalizátor nélkül megvalósított reakció egy lehetséges útját írta le [43]. A dolgozatban – a saját munkámhoz közelebb álló – adalékmentes utat mutatom be (8. ábra) [43]. Az első lépésben a 2-formil-benzoesav és a primer amin egy imint (**A**) képeznek. Ezt követően a foszfor-reagens addicionálódik az imin kettős kötésére (**B**), majd a gyűrű egy mól víz kilépésével záródik be (**C**). Megjegyzendő, hogy egyik kutatócsoport sem tudott intermediereket izolálni, amely feltehetőleg az egyes részlépések szokatlanul gyors, egymás utáni lejátszódásával magyarázható.



8. ábra: A 2-formil-benzoésav Kabachnik–Fields-reakciójának egy lejátszódási lehetősége

Az irodalomban csupán néhány példa található izoindolinon-foszfónátok Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárással történő előállítására, melyeket az 1. táblázatban mutatok be.

Ordóñez és munkatársai a 2-formil-benzoésav, aromás aminok és dimetil-foszfít háromkomponensű kondenzációját tanulmányozták [16]. A reakciókat katalizátor és oldószer nélkül, 70 °C-on, 10 perc alatt valósították meg MW körülmények között. Az amint és a dimetil-foszfítot a legtöbb esetben 1,1 ekvivalens feleslegben alkalmazták. Az izoindolinon-foszfónát-származékokat (**13**) jó termeléssel (73-82%) izolálták.

A kutatócsoport a reakciót 4-metoxi-benzil-aminnal, valamint aminoacetaldehid-dimetil-acetáttal is elvégezte [44], és a kívánt termékekhez (**13**) MW körülmények között, oldószer nélkül 55 °C-on 10 perc után csupán kis termeléssel (19-30%), míg metanolban közepes termeléssel (50-78%) jutottak. A kísérleteket oldószer nélkül, hagyományos melegítés mellett is megvalósították 50 °C-on 5 óra alatt. Ekkor 87-91%-os termeléssel kapták a megfelelő izoindolinon-foszfónátokat (**13**). A MW reaktorban elért kisebb termelések oka feltehetőleg a túl rövid reakcióidő alkalmazása volt.

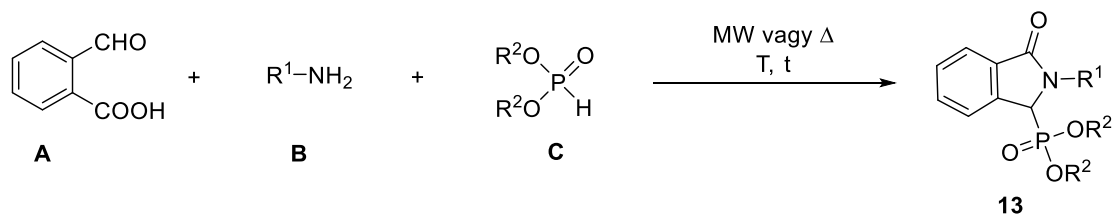
Ordóñez és csoportja a 2-formil-benzoésavat és dimetil-foszfítot optikailag aktív aminokkal is reagáltatták [43]. A reakciók oldószer és katalizátor nélkül, 80 °C-on csupán hosszú reakcióidő (1-3 óra) után játszódtak le teljesen. A termékeket (**13**) oszlopkromatográfiás tisztítás után közepes vagy jó termeléssel (40-80%) és változó diasztereomerfelesleggel (*de*) (6-96%) izolálták.

A 2-formil-benzoésav és feleslegben vett dimetil-foszfít reakcióját amino-alkoholokkal is elvégezték MW körülmények között [45]. A kísérleteket metanolban, 55 °C-on 10 perces reakcióidővel valósították meg, és a kívánt származékokhoz (**13**) 73-93%-os hozammal jutottak.

Egy olasz kutatócsoport oldószer és katalizátor jelenlétében állított elő izoindolinon-foszfónátot (**13**) [46]. A feleslegben vett 2-formil-benzoésavat és ciklohexil-amint 3 órán át kevertették dimetil-foszfittal szobahőmérsékleten, nátrium-hidrid metanol jelenlétében. A katalizátor mennyiségét nem tüntették fel. A terméket (**13**) tisztítás után csupán 18%-os termeléssel kapták.

Milen és munkatársai a 2-formil-benzoész, 3-klóranilin és dietil-foszfít kondenzációját tanulmányozták [9]. A reakciót 1,5 ekvivalens $T_3P^{\text{®}}$ jelenlétében, 77 °C-on hosszú ideig (3 órán át) végezték etil-acetát oldószerben. A várt izoindolinon-foszfónátot (**13**) 82%-os termeléssel izolálták.

1. Táblázat: A 2-formil-benzoész, primer aminok és dialkil-foszfítok Kabachnik–Fields-reakciójának megvalósítása



R ¹	R ²	A:B:C	Katalizátor	Oldószer	Hőközlés módja	T, t	Termelés [%]	Ref.
C ₆ H ₅ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 3,4-diMeOC ₆ H ₃ , 3-F ₃ CC ₆ H ₄	Me	1:1,1:1,1	–	–	MW	70 °C, 10 perc	73-82	[16]
4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ , (MeO) ₂ CHCH ₂	Me	1:1,2:1,2	–	–	MW	55 °C, 10 perc	19-30	[44]
				MeOH	MW	55 °C, 10 perc	50-78	
				–	Δ	50 °C, 5 óra	87-91	
(S)/(R)- CH(Me)C ₆ H ₅ , 4-MeO-(S)- CH(Me)C ₆ H ₅ , (R)- CH(CH ₂ OH)C ₆ H ₅ , (S)-CH(CH ₃)C ₁₀ H ₇ , (S)-CH((CH ₃) ₃ C)CH ₃	Me	1:1,1:1,2	–	–	Δ	80 °C, 1-3 óra	40-80	[43]
(CH ₂) _n CH ₂ OH ^a	Me	1:1:1,2	–	MeOH	Δ	55 °C, 10 perc	73-93	[45]
^c Hex	Me	1,7:1,7:1	NaH ^b	MeOH	–	25 °C, 3 óra	18	[46]
3-ClC ₆ H ₅	Et	1:1:1	1,5 ekv. $T_3P^{\text{®}}$	EtOAc	Δ	77 °C, 3 óra	82	[9]

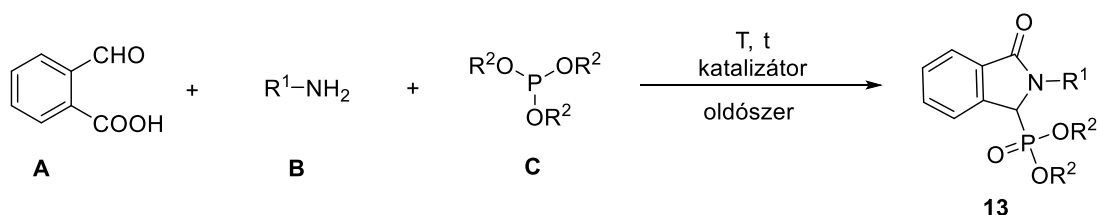
^an = 1, 2, 3, 4; ^bNaH katalizátor mennyiségét nem tüntették fel.

A 2-formil-benzoésav Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárását néhány esetben trialkil-foszfítokkal is elvégezték (2. táblázat).

Milen és társai dimetil-, dietil- és diizopropil-foszfítokkal is megvalósították a reakciót 1,5 ekvivalens T_3P° jelenlétében, etil-acetátban [9]. A megfelelő izoindolinon-foszfónát-származékokhoz (13) 3 órás forralás után jutottak. Megfigyelték, hogy az elektronküldő szubsztituenst tartalmazó, valamint a szterikusan kevésbé gátolt aminokkal érhető el a legnagyobb termelés.

Egy további példában Bunce és munkatársai a 2-formil-benzoésav, primer aminok és trietil-foszfít Kabachnik–Fields-reakcióját egy speciális mezopórusos szilikagél, az OSU-6-típusú katalizátor jelenlétében, etanolban forralva hajtották végre [12]. A várt származékokat (13) 82-96%-os termeléssel izolálták.

2. Táblázat: A 2-formil-benzoésav, primer aminok és trialkil-foszfítok Kabachnik–Fields-reakciójának megvalósítása

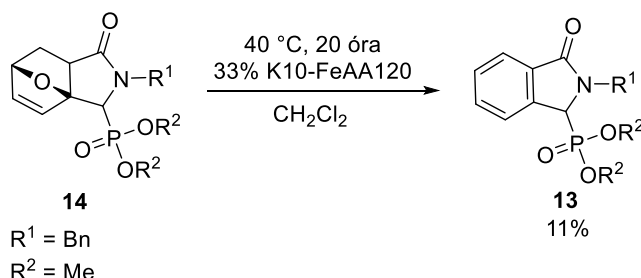


R ¹	R ²	A:B:C	Katalizátor	Oldószer	Hőközlés módja	T, t	Termelés [%]	Ref.
C ₆ H ₅ , 2-ClC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 2- ⁱ PrC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , ^t Bu, CH ₂ C ₆ H ₄ , 1-naftil	Me, Et, ⁱ Pr	1:1:1	T_3P° (150%)	EtOAc	Δ	77 °C, 3 óra	40-92	[9]
C ₆ H ₅ , 3-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , CH ₂ C ₆ H ₅ , 4-MeC ₆ H ₄ CH ₂ , 4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ , 3-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ , allil, ⁿ Hex	Et	1:1:1	OSU-6 (5%)	EtOH	Δ	78 °C, 2-4,5 óra	82-96	[12]

A bemutatott példákat áttekintve elmondható, hogy az izoindolinon-foszfónátokat általában jó termeléssel állították elő a 2-formil-benzoésav Kabachnik–Fields-reakcióját követő gyűrűzárásával. Ugyanakkor sok esetben magas hőmérsékletet és hosszú reakcióidőt alkalmaztak, illetve felesleges oldószer és/vagy katalizátor hozzáadásával jutottak a termékekhez.

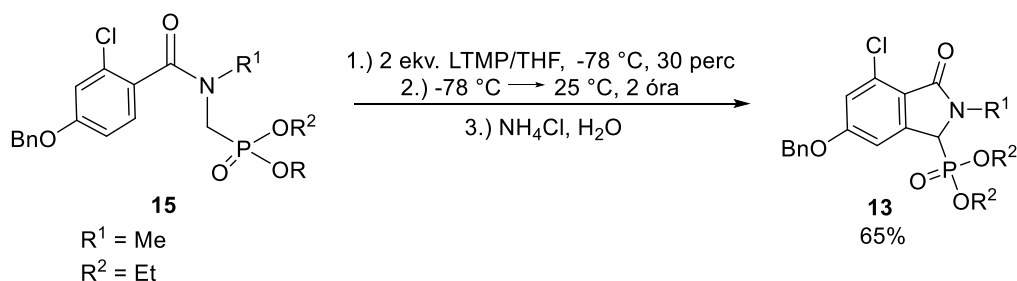
2.2.2. Az izoindolinon-foszfónátok egyéb előállítási lehetőségei

Belga kutatók az izoindolinon-foszfónátok egy speciális előállításaként, egy oxanorbornén-származék (**14**) dehidratív aromatiszálását valósították meg savas jellegű zeolit (K10-FeAA120) katalizátor jelenlétében (9. ábra) [52].



9. ábra: Izoindolinon-foszfónát előállítása oxanorbornén-származékból kiindulva

Couture és munkatársai egy nyílt láncú foszforilezett benzamid típusú vegyület (**15**) gyűrűzárásával állítottak elő izoindolinon-foszfónátot (**13**) (10. ábra) [51]. Munkájuk során az amid típusú reagenst 2 ekvivalens feleslegben vett lítium-tetrametil-piperidid (LTMP) tetrahydrofurános oldatához adták hozzá. A reakcióelegyet -78 °C-on kevertették 30 percig, majd 2 óra alatt szobahőmérsékletre melegítették és ammónium-klorid vizes oldatával kezelték.



10. ábra: Nyílt láncú aminofoszfónát (**15**) gyűrűzárása

Egy ukrán kutatócsoportban 1-hidroxi-izoindolinon-származékot (**16**) argon atmoszféra alatt először 1,3 ekvivalens feleslegben vett trifluorecetsav-anhidriddel (TFAA) kevertettek, majd 2 ekvivalens trietil-foszfittal reagáltattak szobahőmérsékleten kloroformban (11. ábra) [47]. A várt izoindolinon-foszfónáthoz (**13**) 92%-os termeléssel jutottak.

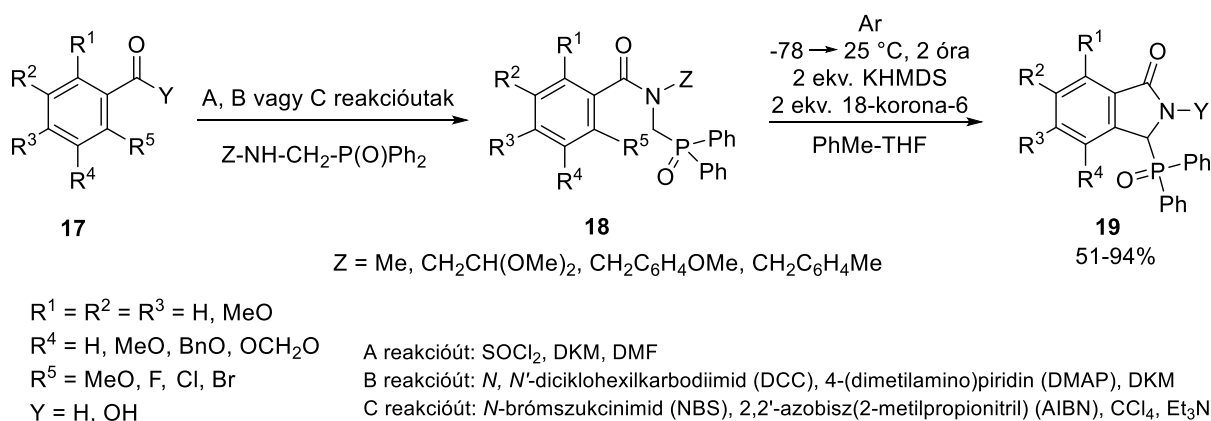


11. ábra: Izoindolinon-foszfónát előállítása 1-hidroxi-izoindolinonból kiindulva

Az izoindolinon-foszfónátok előállítására a Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzáráson kívül más reakcióutak is ismertek, melyek azonban speciális reagenseket és/vagy körülményeket (inert atmoszféra vagy alacsony hőmérséklet) igényelnek.

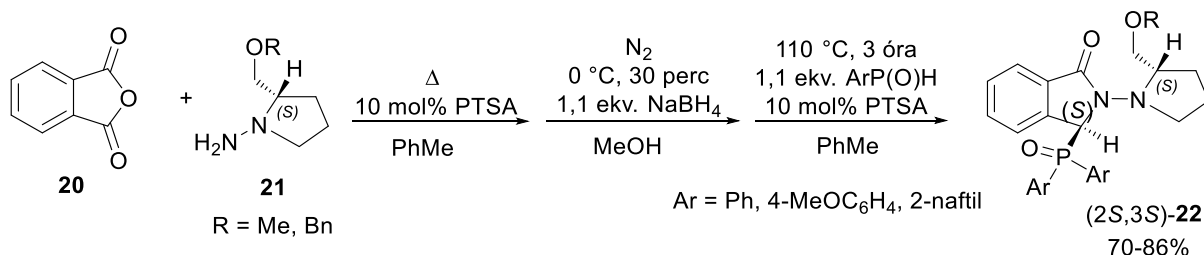
2.2.3. Az izoindolinon-foszfin-oxidok előállítási lehetőségei

Az izoindolinon-foszfin-oxidok előállítására az irodalomban csupán néhány példa található, és ezek a módszerek is komplex, több lépésből állnak. *Couture* és munkatársai több közleményükben is izoindolinon-foszfin-oxidok (**19**) előállításáról számoltak be [48-51]. Munkájuk során különböző α -amidofoszfin-oxid-származékokat (**18**) szintetizáltak, melyekhez három bonyolult lépésen (**A**, **B** vagy **C**) keresztül jutottak benzaldehid, valamint benzoészav származékokból (**17**) kiindulva. Ezt követően a **18** vegyület tetrahidrofurános oldatához argon atmoszféra alatt, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on adagolták a kálium-bisz(trimetilszilil)amid (KHMDs) toluolos oldatát, majd a reakcióelegyet 18-korona-6 jelenlétében, további 2 órán át kevertették szobahőmérsékleten. Az izoindolinon-foszfin-oxidokat (**19**) 51-94%-os termeléssel izolálták.



12. ábra: Izoindolinon-foszfin-oxidok előállítása KHMDs jelenlétében

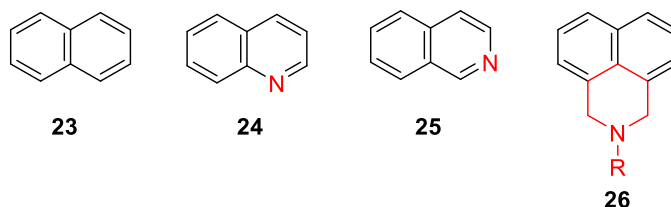
Deniau kutatócsoportja ftálsavanhidridből (**20**) és (*S*)-1-amino-2-alkiloxi-metilpirrolidinből (**21**) kiindulva, egy összetett, háromlépéses aszimmetrikus szintézissal állított elő izoindolinon-foszfin-oxidokat (**22**) [13. ábra] [53]. Először a ftálsavanhidridet (**20**) egy ciklikus savhidrazid-származékkal (**21**) reagáltatták 10 mol% *p*-toluolszulfonsav (PTSA) jelenlétében toluolban. Az így keletkező ftálimid intermediert nitrogén atmoszféra alatt 1,1 ekvivalens nátrium-borohidriddel redukálták $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on metanolban. Majd a **22** terméket aromás szekunder foszfin-oxidok és 10 mol% PTSA hozzáadásra kapták meg.



13. ábra: Izoindolinon-foszfin-oxidok összetett aszimmetrikus szintézise

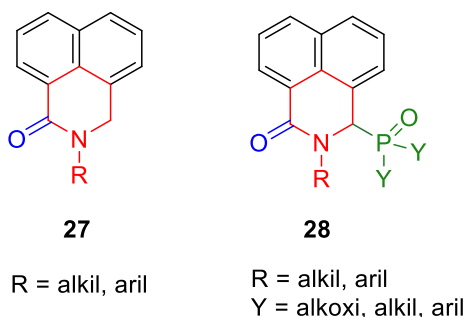
2.3. Benz[de]izokinolinon vázas vegyületek jelentősége

A kondenzált policiklusos aromás szénhidrogének legegyszerűbb és egyik legrégebben ismert képviselője a naftalin (**23**), melyet a kőszénkátrány frakcionált desztillációjával nyernek ki (14. ábra) [54]. A naftalin gyűrűrendszerének 1-es, illetve 2-es helyzetű szénatomjait nitrogén atomra cserélve vagy az alapvázat további nitrogén-heterociklusokkal (pl. piperidinnel) kiegészítve, rendre kinolin- (**24**), izokinolin- (**25**) vagy benz[de]izokinolin- (**26**) származékokhoz juthatunk (14. ábra). A kinolinok (**24**), illetve izokinolinok (**25**) például a természetben alkaloidok alkotójaként, az iparban és a gyógyászatban, mint rákellenes, vérnyomás- és gyulladáscsökkentő, görcsoldó, valamint fertőtlenítő, illetve gombaellenes és rovarölő szerek ismertek [55–58]. Ezzel szemben a benz[de]izokinolinok (**26**) jelentőségéről sokkal kevesebb adat található az irodalomban.



14. ábra: A naftalin, kinolin, izokinolin és benz[de]izokinolin gyűrűrendszer

A benz[de]izokinolin egység (**26**) enziminhibitorokban [59] és vérnyomáscsökkentőkben [60] fordul elő, míg az oxocsoportot tartalmazó benz[de]izokinolinon-származékok (**27**) további enziminhibitorok [61], valamint fehérjemodulátorok [62] és polimer kompozitok alkotói [63] (14. és 15. ábra). A foszfónát- vagy foszfin-oxid-oldalláncot tartalmazó benz[de]izokinolinonok (**28**) az irodalomban eddig nem ismert származékok, azonban a gyűrűs α-aminofoszfónátok és α-aminofoszfin-oxidok csoportjába tartozva, potenciális biológiai aktivitással rendelkezhetnek (15. ábra).

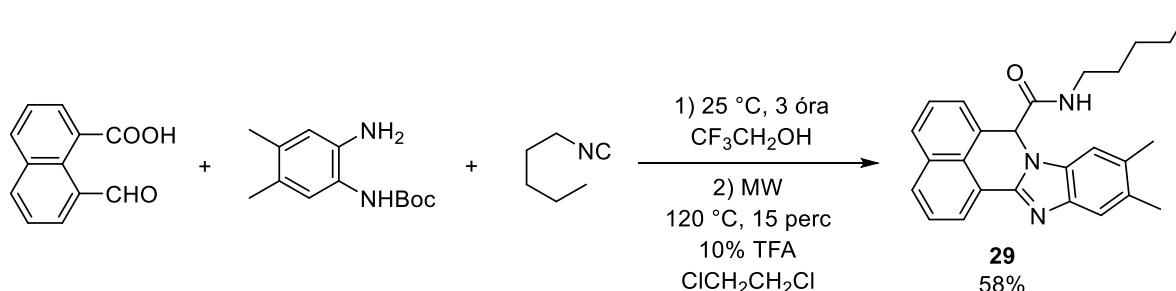


15. ábra: Benz[de]izokinolinonok és azok foszfor oldalláncot tartalmazó származékai

2.4. Benz[de]izokinolin-származékok előállítása multikomponensű reakciókkal

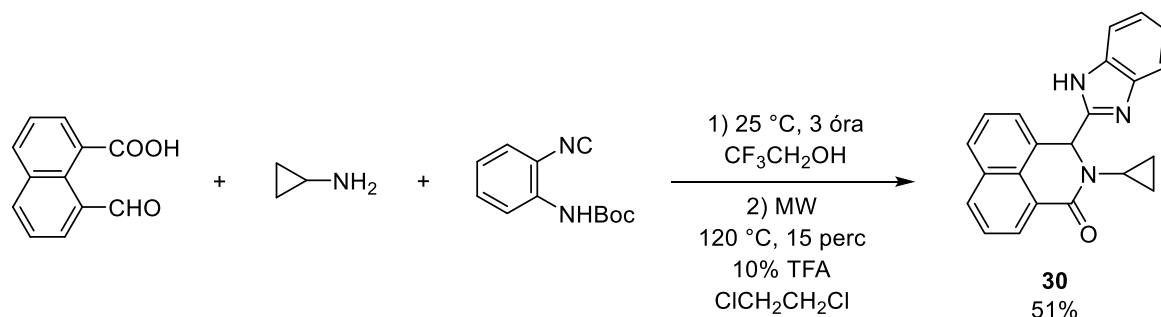
A benz[de]izokinolinon-foszfónátok, illetve -foszfin-oxidok szintézise az irodalomban nem ismert, ezért a következőkben olyan példákat mutatok be, ahol benz[de]izokinolin alapvázát tartalmazó vegyületeket multikomponensű reakciókon keresztül szintetizáltak.

Amerikai kutatók a 8-formil-1-naftalén-karbonsav, a terc-butil-oxi-karbonil (Boc) védőcsoporttal védett 4,5-dimetil-1,2-fenilén-diamin, valamint a pentil-izocianid háromkomponensű szintézisét tanulmányozták (16. ábra) [64]. A reakciót szobahőmérsékleten, 3 órás reakcióidővel, trifluoretanol oldószerben hajtották végre. Majd a termékelegyhez nitrogén atmoszféra alatt 10%-os trifluorecetsav (TFA) diklóretános oldatát adták, és 120 °C-on 15 percig kevertették MW körülmények között. A várt származékot (29) oszlopkromatográfiás tisztítás után 58%-os termeléssel izolálták.



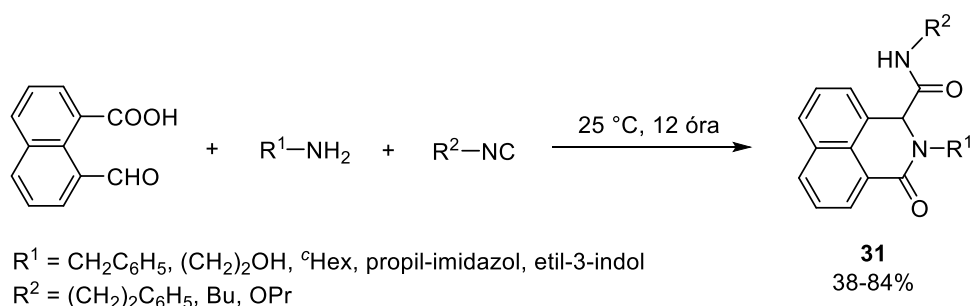
16. ábra: A 8-formil-1-naftalén-karbonsav, a védett 4,5-dimetil-1,2-fenilén-diamin és a pentil-izocianid háromkomponensű reakciója

A kutatócsoportban a 8-formil-1-naftalén-karbonsavból kiinduló reakciót ciklopropil-aminnal és Boc védőcsoporttal védett 2-izociano-anilinnel is megvalósították (17. ábra) [64]. A terméket (30) az előbbi példában ismertetett körülmények között állították elő 51%-os termeléssel.



17. ábra: Benz[de]izokinolinon alapváz kialakítása 8-formil-1-naftalén-karbonsavból, ciklopropil-aminból és védett 2-izociano-anilinból

Zhang és munkatársai a 8-formil-1-naftalén-karbonsav háromkomponensű reakcióját változatos primer aminokkal és izocianidokkal valósították meg (18. ábra) [65]. A kísérleteket szobahőmérsékleten hosszú reakcióidővel (12 óra) végezték, és a kívánt benz[de]izokinolinon-származékokhoz (**31**) 38-84%-os termeléssel jutottak.



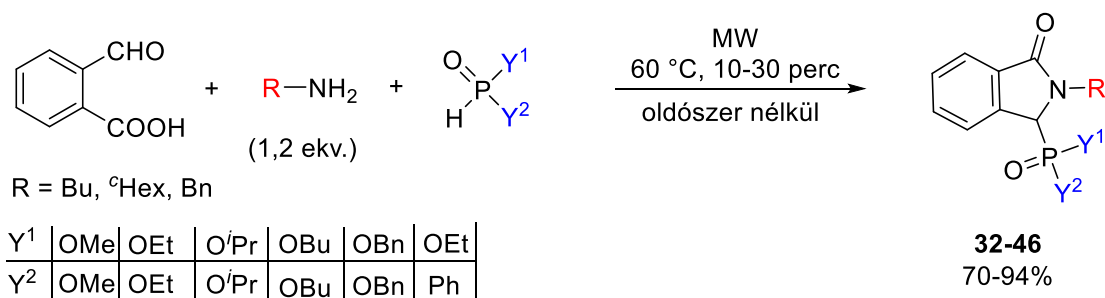
18. ábra: A 8-formil-1-naftalén-karbonsav háromkomponensű reakciója változatos primer aminokkal és izocianidokkal

3. Kísérleti rész

3.1. Izoindolinon-foszfónátok előállítása

3.1.1. Kísérleti előzmények

Kutatómunkám előzményeként egy hatékony, MW besugárzással elősegített, katalizátor- és oldószermentes eljárást dolgoztunk ki izoindolinon-foszfónátok előállítására, a 2-formil-benzoésav, primer aminok és különféle dialkil-foszfitek Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárásával (19. ábra) [66]. A kondenzációt különböző primer aminokra (butil-, ciklohexil- és benzil-aminra) és változatos dialkil-foszfitekra (dimetil-, dietil-, diizopropil-, dibutil-, dibenzil-foszfitra) valamint etil-fenil-*H*-foszfinátra terjesztettük ki. A kísérletek során 1,2 ekvivalens amin felesleget alkalmaztunk és 60 °C-on 10-30 perc alatt értünk el teljes átalakulást. Összesen 15 vegyületet (32-46) szintetizáltunk 70-94%-os termeléssel, melyek közül 13 új származék. A reakcióelegyeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, majd a termékek szerkezetét ^{31}P , ^1H , ^{13}C NMR spektroszkópiával, valamint nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) adatokkal jellemeztük.

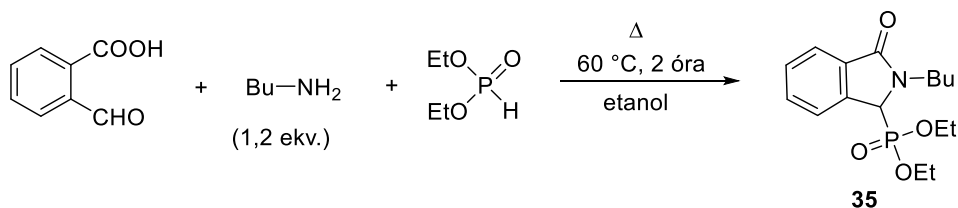


19. ábra: Izoindolinon-foszfónátok és -foszfinát előállítása Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárással

3.1.2. Új eredmények

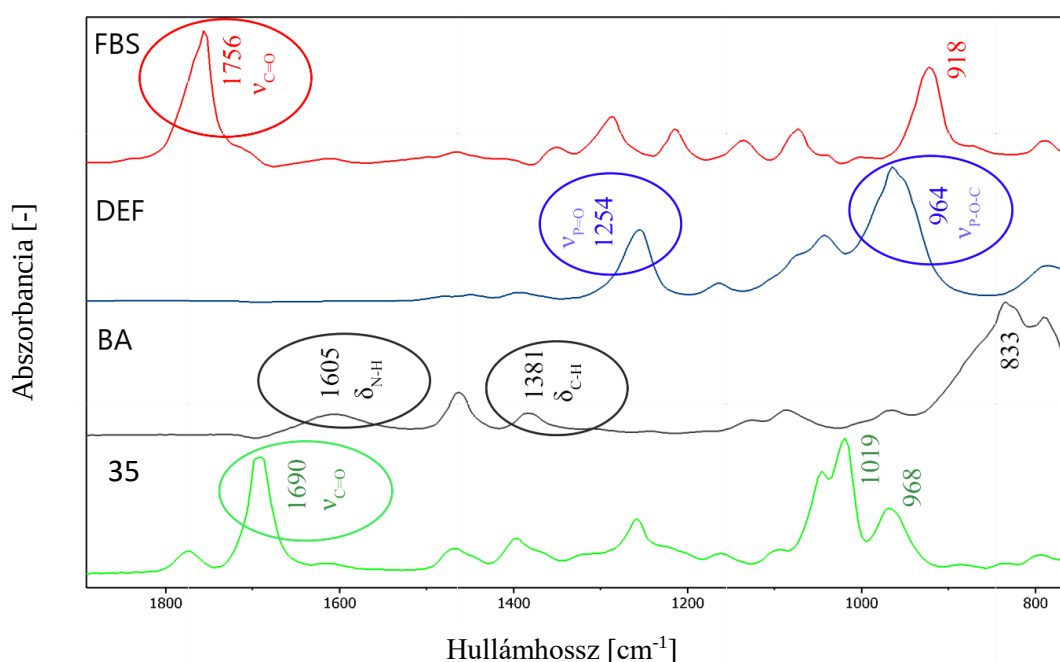
3.1.2.1. A reakció mechanizmusának tanulmányozása *in situ* FT-IR spektroszkópiával

Az izoindolinon-foszfónátok előállításának alaposabb megértéséhez a 2-formil-benzoésav (FBS), butil-amin (BA) és dietil-foszfite (DEF) modellreakciójának mechanizmusát is tanulmányoztuk (20. ábra). A kondenzáció lejátszódását *in situ* Fourier-transzformációs infravörös (FT-IR) spektroszkópiával követtük. A reakciót 1,2 ekvivalens butil-ammal végeztük 60 °C-on etanolban, hagyományos melegítés hatására.



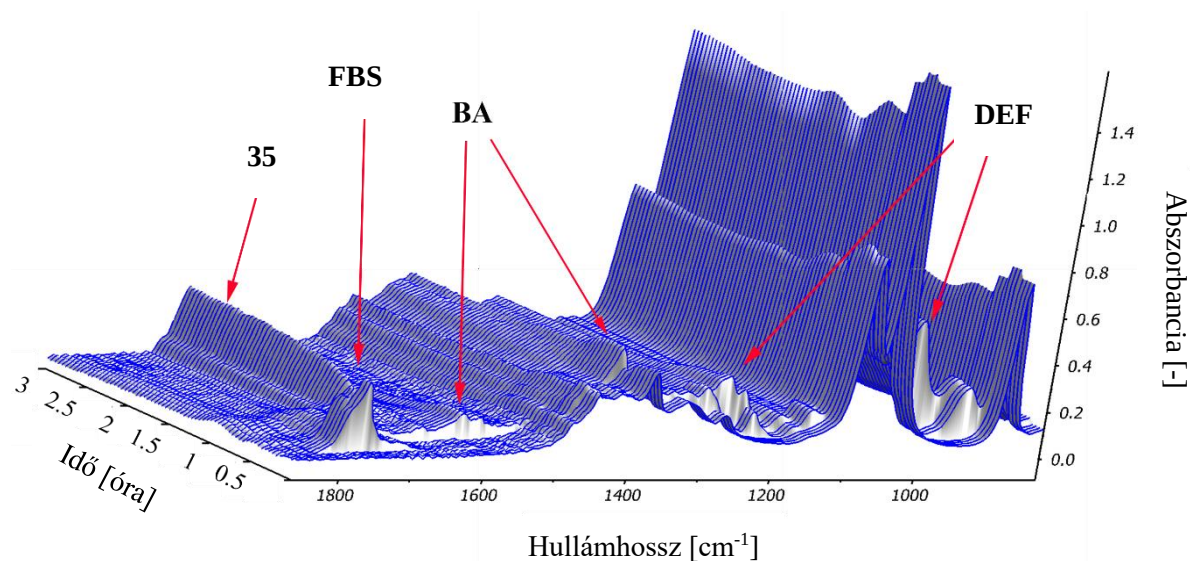
20. ábra: A 2-formil-benzoesav, butil-amin és dietil-foszfít reakciója etanolban

Első lépésben felvettük a kiindulási anyagok, 2-formil-benzoesav (**FBS**), dietil-foszfít (**DEF**) és butil-amin (**BA**), valamint a preparált termék (**35**) etanolos oldatának IR spektrumait, mely a 21. ábrán látható.



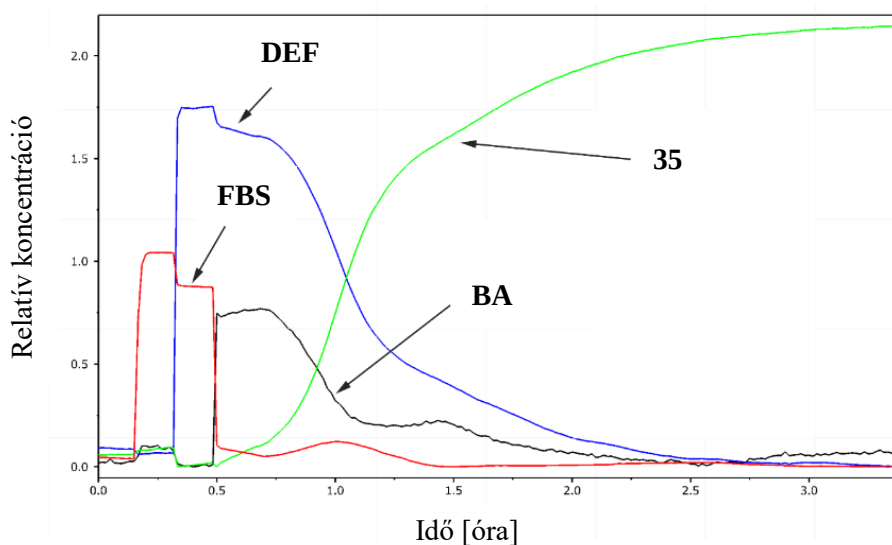
21. ábra: A 2-formil-benzoesav (**FBS**), butil-amin (**BA**), dietil-foszfít (**DEF**) és a termék (**35**) IR spektrumai etanolban

Ezt követően azonos időközönként adagoltuk a reagenseket, majd 60 °C-ra melegítettük a reakcióelegyet. A reakció lejátszódását követően megkaptuk az időfüggő IR spektrumot, melyen a kiindulási anyagok a saját abszorbancia értékeikhez rendelhetők (22. ábra).



22. ábra: A 2-formil-benzoesav (FBS), butil-amin (BA), dietil-foszfít (DEF) és a termék (35) időfüggő IR spektruma etanolban

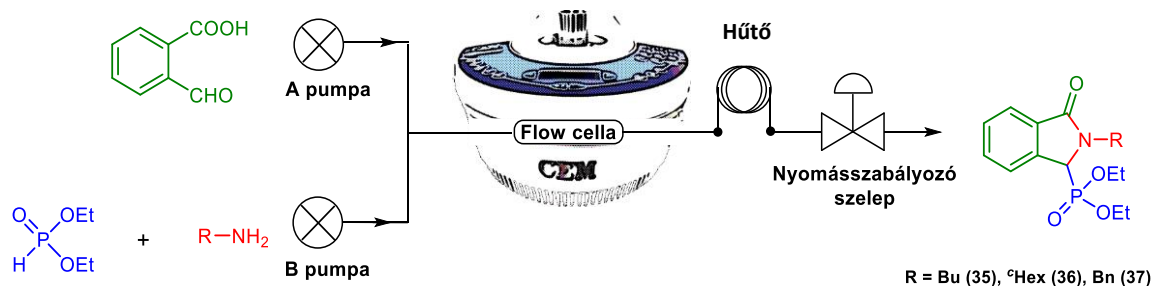
Az idő függvényében csökkenő és növekedő abszorpciók alapján felvehető a kiindulási anyagok (FBS, BA, DEF) és a termék (35) koncentráció-idő diagramja is (23. ábra). Látható, hogy a 2-formil-benzoesav (FBS) mennyisége a butil-amin (BA) hozzáadását követően csökkenni kezdett, azonban további új abszorbanca érték, vagyis intermedier (pl. imin) megjelenése nélkül. Ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy a FBS IR tulajdonságai a BA hozzáadására jelentősen megváltoznak. A reakció során a reagensek relatív koncentrációja folyamatosan csökkent, míg a terméké nőtt. A kondenzáció közel 2 óra után vált teljessé.



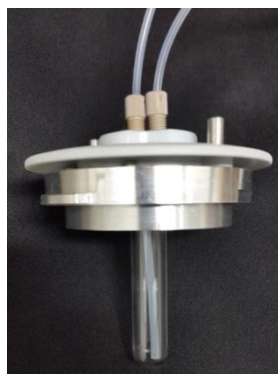
23. ábra: A reakció komponenseinek koncentráció-idő diagramja

3.1.2.2. A reakció méretnövelése folyamatos MW reaktorban

A 2-formil-benzoésav, primer aminok és dietil-foszfít kondenzációját folyamatos MW reaktorban is vizsgáltuk (24. ábra). Ehhez a szakaszos MW kísérletekhez használt CEM® MW reaktort egészítettünk ki egy kereskedelmi forgalomban kapható áramlási cellával (25. ábra).



24. ábra: A 2-formil-benzoésav, primer aminok és dietil-foszfít kondenzációja folyamatos MW reaktorban



25. ábra: Folyamatos áramlási cella

A 2-formil-benzoésav és az egyes primer aminok (butil-, ciklohexil-, benzil-amin), valamint a dietil-foszfít etanolos elegyét HPLC pumpa segítségével vezettük be a MW térbe, 0,15-0,70 ml/perc áramlási sebességgel. A hőmérséklet mérése IR szenzorral történt. A reaktorból távozó reakcióelegy hőmérsékletét vizes hűtéssel csökkentettük, majd az állandósult állapotban mért konverziót gázkromatográfiás méréssel határoztuk meg.

A kísérleti adatokat és az elért eredményeket az 3. táblázatban foglaltam össze. Először a szakaszos kísérletek során optimálisnak talált paramétereket alkalmazva, etanolban végeztünk kísérletet, vagyis 1,2 ekvivalens butil-ammal, 60 °C-on 10 perces tartózkodási idővel (0,7 ml/perc áramlási sebesség esetén). Ekkor 43%-os konverziót értünk el (3. táblázat/1. kísérlet). A tartózkodási időt 20 percre növelve (0,35 ml/perc áramlási sebesség mellett),

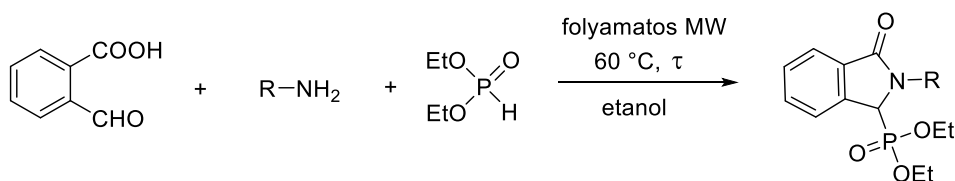
a konverzió 52%-ra nőtt (3. táblázat/2. kísérlet). Amennyiben 30 perces tartózkodási időt alkalmaztunk (0,25 ml/perc áramlási sebesség esetén), jelentős javulást nem értünk el (3. táblázat/3. kísérlet).

A következő lépésben 60 °C-on, 20 perces tartózkodási idő mellett, a kiindulási anyagok mennyiségét változtatva vizsgáltuk az átalakulás mértékét. A butil-amint 1,5 ekvivalens feleslegben alkalmazva, 70%-ra nőtt a konverzió értéke (3. táblázat/4. kísérlet), míg 2 ekvivalens aminnal, a termék (35) aránya nem változott számottevően (3. táblázat/5. kísérlet). A kondenzációt 1,5-szeres amin felesleggel, 1,2, illetve 1,5 ekvivalens dietil-foszfittal is megvalósítottuk, ekkor 81%-ban, illetve 95%-ban keletkezett a várt termék (35). A legjobb eredményt 1,5 ekvivalens butil-aminnal és dietil-foszfittal, 30 perces tartózkodási idő mellett értük el, mely során 95%-os termeléssel jutottunk a kívánt dietil-(2-butyl-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfónáthoz (35) (3. táblázat/8. kísérlet).

A kondenzációt ciklohexil-aminból kiindulva is tanulmányoztuk 60 °C-on, azonban a teljes átalakulás eléréséhez valamelyest hosszabb tartózkodási időre (45 percre, 0,15 ml/perc áramlási sebességre) volt szükség (3. táblázat/9. kísérlet). A terméket (36) oszlopkromatográfiás tisztítás után 86%-os termeléssel izoláltuk.

Benzil-aminnal végezve a reakciót, 60 °C-on, 0,18 ml/perc áramlási sebesség (40 perc tartózkodási idő) bizonyult optimálisnak (3. táblázat/10. kísérlet). A dietil-(2-benzil-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfónátot (37) 91%-os termeléssel kaptuk meg.

3. Táblázat: A 2-formil-benzoésav, primer aminok és dietil-foszfít kondenzációjának optimalizálása folyamatos MW reaktorban



R = Bu (**35**), ^cHex (**36**), Bn (**37**)

Kísérlet	R	Amin [ekv.]	Foszfít [ekv.]	Áramlási sebesség [ml/perc]	τ [perc]	Konverzió ^a [%]	Termelés ^b [%]
1	Bu	1,2	1	0,70	10	43	–
2	Bu	1,2	1	0,35	20	52	–
3	Bu	1,2	1	0,25	30	56	–
4	Bu	1,5	1	0,35	20	70	–
5	Bu	2,0	1	0,35	20	73	–
6	Bu	1,5	1,2	0,35	20	81	–
7	Bu	1,5	1,5	0,35	20	95	–
8	Bu	1,5	1,5	0,25	30	100	95% (35)
9	^c Hex	1,5	1,5	0,15	45	100	86% (36)
10	Bn	1,5	1,5	0,18	40	100	91% (37)

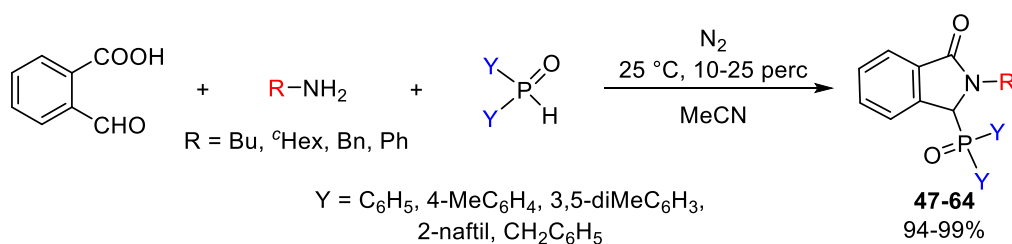
^aGC alapján; ^bOszlopkromatográfiás tisztítás után.

A folyamatos MW reaktorban végzett kísérletek során a termelékenységet is meghatároztuk mindhárom termékre vonatkoztatva. Ennek alapján a **35**-ös termék esetén 2,3 g/óra, a **36**-os vegyületnél 1,4 g/óra, míg a **37**-es származék esetében 1,8 g/óra értékeket kaptunk. Mindhárom esetben 1,5-2-szeres termelékenység növekedést értünk el a szakaszos MW reaktorban végzett kísérletekhez képest (1,8 g/óra, 0,6 g/óra és 1,0 g/óra). Fontos azonban megjegyezni, hogy a szakaszos kísérleteknél a termelékenységet több, egymást követő reakció nettó reakcióideje alapján számítottuk ki.

3.2. Izoindolinon-foszfin-oxidok előállítása

3.2.1. Kísérleti előzmények

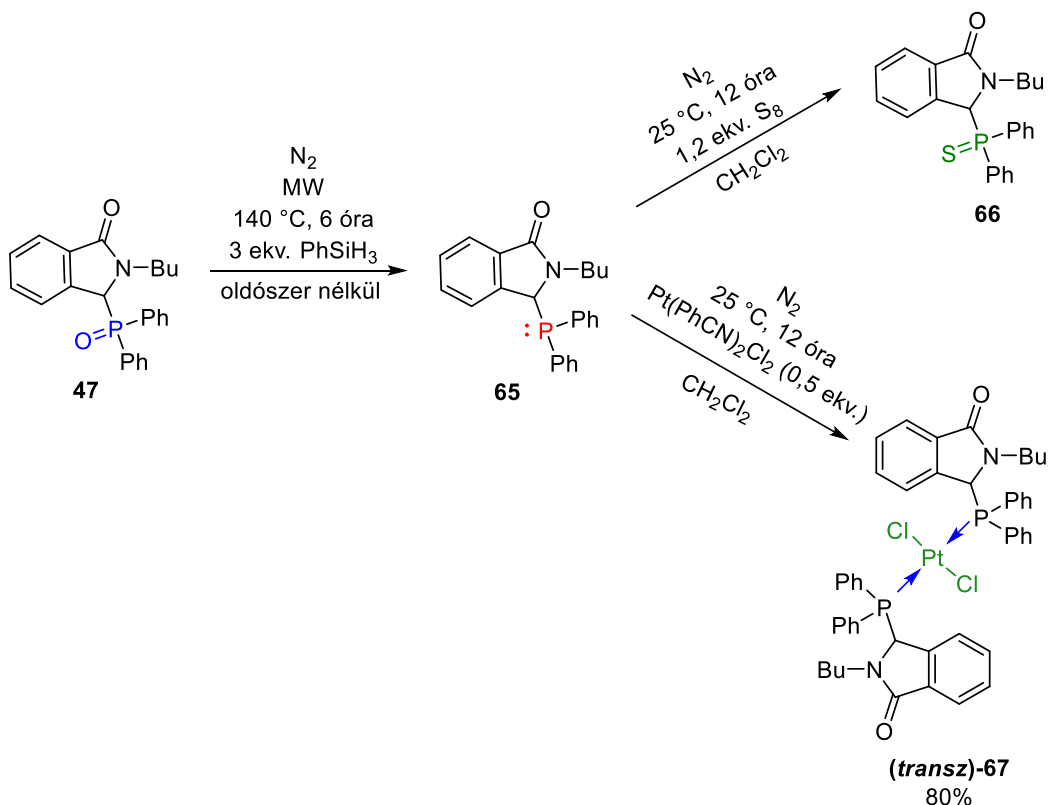
Kutatómunkám további előzményeként izoindolinon-foszfin-oxidokat állítottunk elő a 2-formil-benzoésav, primer aminok (butil-, ciklohexil-, benzil-amin, valamint anilin) és szekunder foszfin-oxidok (difenil-, bisz(*p*-tolil)-, bisz(3,5-dimetilfenil)-, bisz(2-naftil)-, illetve dibenzilfoszfin-oxid) Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárásával, amely az irodalomban a vegyületek előállítására egy új eljárásnak tekinthető (26. ábra). A reakcióelegyek homogenitásának biztosítása érdekében a kondenzációkat kis mennyiségű acetonitrilben valósítottuk meg. A kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy a szekunder foszfin-oxidok lényegesen reaktívabbak a dialkil-foszfitokhoz képest, ugyanis már ekvivalens mennyiségű kiindulási anyagokat bemérve, szobahőmérsékleten is teljes átalakulást értünk el. Az egyes aminoktól függően, 10-25 perces reakcióidővel 18 új izoindolinon-foszfin-oxidot (47-64) szintetizáltunk kiváló termeléssel (94-99%). A reakcióelegyeket egy vékony szilikagél rétegen történő szűréssel tisztítottuk, majd a termékek szerkezetét ^{31}P , ^1H , ^{13}C NMR spektroszkópiával, valamint nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) adatokkal jellemeztük.



26. ábra: Izoindolinon-foszfin-oxidok előállítása Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárással

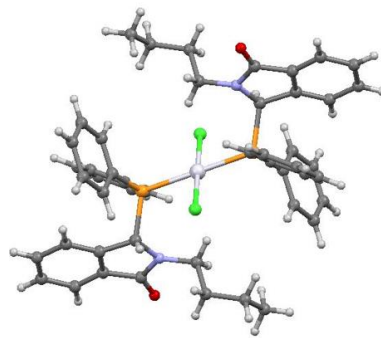
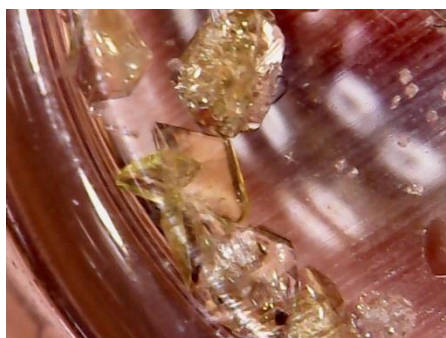
A következőkben a (difenil)(2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-2*H*-izoindol-1-il)foszfin-oxid (47) deoxigénezésével egy izoindolinon-foszfit (65) állítottunk elő, melyet egy platina-komplex szintézisében foszfor-ligandumként hasznosítottunk (27. ábra). A deoxigénezést inert atmoszféra alatt, 3 ekvivalens fenilszilán (PhSiH₃) redukálószerrel végeztük el, oldószer és katalizátor nélkül, MW reaktorban. Teljes átalakulást 140 °C-on, 6 óra alatt értünk el. A redukció során képződött foszfinhoz (65) kénport adagolva izoindolinon-foszfin-szulfidot (66) képeztünk, majd a kiindulási anyag (47) és a szulfid (66) arányából következtettünk a deoxigénezés lejátszódására ^{31}P NMR spektroszkópia segítségével. A szulfid-származékot 81%-os termeléssel izoláltuk, és ^{31}P , ^{13}C , valamint ^1H NMR spektroszkópia és HRMS adatok segítségével jellemeztük.

A platina(II)-komplex szintézise során a foszfinhoz (**65**) nitrogén atmoszféra alatt 0,5 ekvivalens diklór-dibenzonitril-platina(II) prekuzortadtunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertettük diklórmetánban. A platina(II)-komplex (**67**) szerkezetét először ^{31}P NMR spektroszkópia segítségével vizsgáltuk. A komplex (**67**) relatív térállására a spektrumban megjelenő sztereospecifikus platina-foszfor csatolásból ($^1J_{\text{Pt-P}}$) következtettünk. A $^1J_{\text{Pt-P}}$ csatolási állandó 2519 Hz volt, amely irodalmi adatok alapján a *transz* térállású platina-komplex ((*transz*)-**67**) képződésére utalt [67].



27. ábra: A deoxigénezés, szulfidképzés és a platina-komplex képzés

Az platina(II)-komplexből (**67**) egykristályt növesztettünk, és röntgendiffrakciós méréssel is igazoltuk, hogy a *transz* térállású termék képződött (28. ábra).

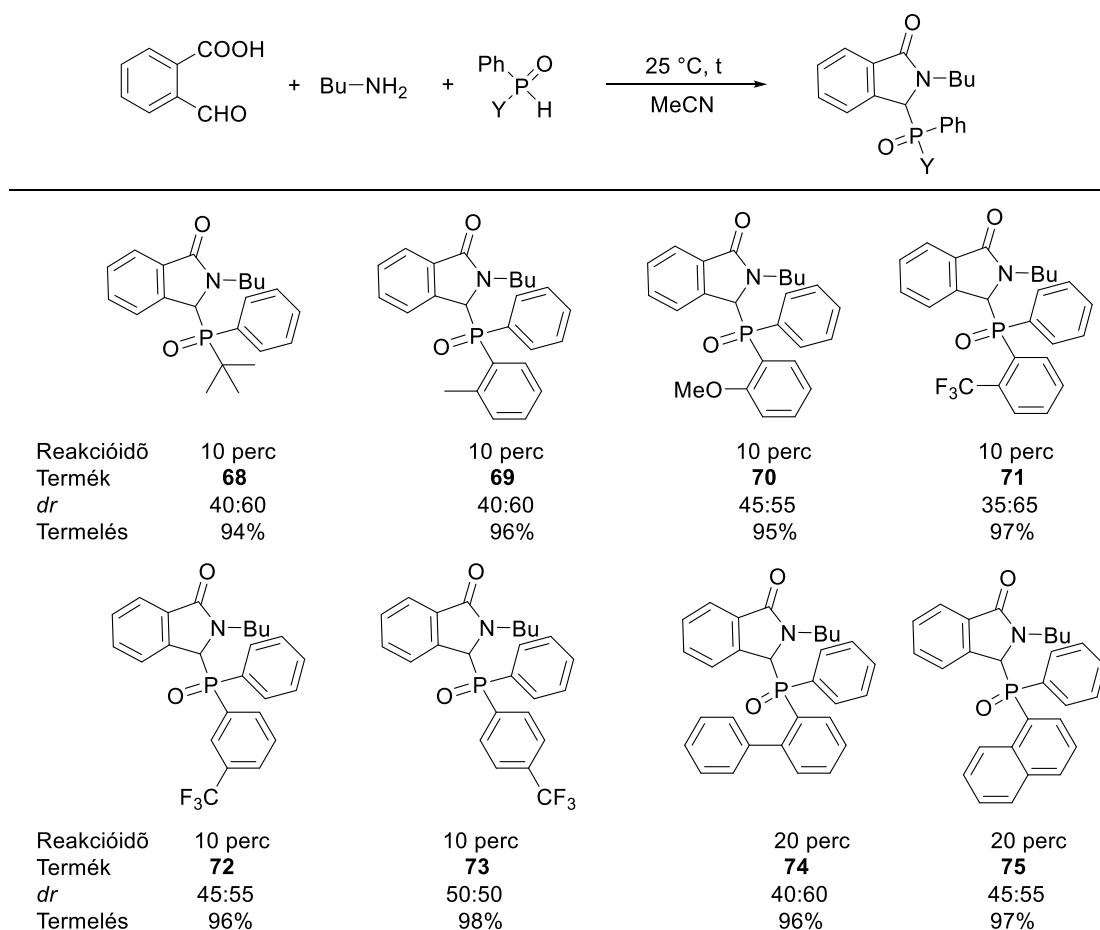


28. ábra: A komplexből egykristály növesztése és röntgendiffrakciós szerkezete

3.2.2. Új eredmények

3.2.2.1. A kondenzáció kiterjesztése *P*-királis szekunder foszfin-oxidokra

Kutatómunkám következő lépéseként a kondenzációt különböző *P*-királis szekunder foszfin-oxidokra is kiterjesztettük (29. ábra). Vizsgáltuk a 2-formil-benzoészav, butil-amin és (*terc*-butil)-fenilfoszfin-oxid, (2-metil-fenil)-fenilfoszfin-oxid, (2-metoxi-fenil)-fenilfoszfin-oxid, (2-, 3-, illetve 4-trifluormetil-fenil)-fenilfoszfin-oxid, (bifenil)-fenilfoszfin-oxid, valamint az (1-naftil)-fenilfoszfin-oxid háromkomponensű reakcióját. Kísérleteink során az előző fejezetben bemutatott, a foszfor atomon azonos szubsztituenseket tartalmazó izoindolinon-foszfin-oxidok előállítása során optimálisnak talált reakciókörülményeket alkalmaztuk. A reakciókat tehát szobahőmérsékleten, 10-20 perces reakcióidővel valósítottuk meg katalizátor nélkül, kis mennyiségű acetonitrilben. Összesen 8 új, a foszfor atomon különböző helyettesítőket tartalmazó izoindolinon-foszfin-oxidot (**68-75**) szintetizáltunk 94-98%-os termeléssel. A *P*-egységen található sztereogén centrum miatt a termékek (**68-75**) diasztereomerek elegyeként keletkeztek, melynek következtében a ^{31}P , ^{13}C és ^1H spektrumokban a jelek megduplázódását tapasztaltuk. A diasztereomerek aránya (*dr*) 50:50 (**73**), 45:55 (**70, 72, 75**), 40:60 (**68, 69, 74**) és 35:65 (**71**) értékeknek adódott.



29. ábra: A kondenzáció kiterjesztése *P*-királis szekunder foszfin-oxidokra

3.2.2.2. Az izoindolinon-foszfin-oxidok biológiai aktivitásának vizsgálata

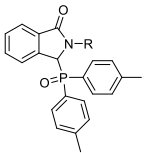
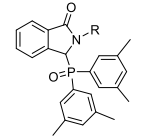
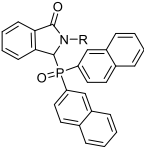
Az előállított izoindolinon-foszfin-oxidok biológiai aktivitását a szegedi Avidin Kft.-vel együttműködésben tanulmányoztuk. Elsőként a vegyületek toxicitását határozták meg, mely során egyik származékot sem találták toxikusnak. A következőkben *in vitro* citotoxicitásukat valamint antibakteriális hatásukat vizsgálták. A citotoxicitást humán tüdő adenokarcinóma (A549), egészséges egér fibroblaszt (NIH/3T3) és humán mieloid leukémia (HL-60) sejtvonalakon vizsgálták. A referencia az A549 és az NIH/3T3 sejtvonalak esetén a doxorubicin volt, míg a HL60 sejtvonal esetén a bortezomib. A vegyületek antibakteriális hatását *Bacillus subtilis* (Gram-pozitív) és *Escherichia coli* (Gram-negatív) baktériumsejteken, zöld fluoreszcens fehérjén (GFP) vizsgálták, és referenciaként a doxiciklin és a gentamicin szolgált. A kapott IC₅₀ értékeket (50%-os gátló koncentráció) a 4. táblázat tartalmazza.

Az eredmények alapján elmondható, hogy azok az izoindolinon-foszfin-oxidok mutattak számottevő aktivitást, amelyek a foszforatomon nagyobb térkitöltésű csoportokat (*p*-tolil, 3,5-dimetilfenil, illetve naftil) tartalmaznak. A bisz(*p*-tolil)(3-oxo-2,3-dihidro-2*H*-izoindol-1-il)-foszfin-oxidok (51-54) közül csak az *N*-butil-származék (51) mutatott enyhe aktivitást a HL-60 sejtvonalon (IC₅₀ = 25,03±2,07 μM). A bisz(3,5-dimetilfenil)(3-oxo-2,3-dihidro-2*H*-izoindol-1-il)-foszfin-oxidok (55-58) esetén a nitrogénatomon butil- (55) vagy benzil-csoportot (57) tartalmazó vegyületek ígéretes aktivitás mutattak leukémiás sejtekkel szemben. Az 55-ös és 57-es izoindolinon-foszfin-oxidok antibakteriális hatást is mutattak a *Bacillus subtilis* baktériumokkal szemben. A kapott IC₅₀ értékek (4,60±1,13 μM és 3,61±1,25 μM) megközelítette a doxiciklin és a gentamicin IC₅₀ értékeit. A foszforatomon 2-naftilcsoportot tartalmazó származékok (59-61) közül a 60-as és 61-es vegyületek voltak aktívak HL-60 sejtvonalon. Továbbá a bisz(2-naftil)(2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-2*H*-izoindol-1-il)-foszfin-oxid (59) mindhárom sejtvonalon mutatott citotoxicitást, azonban a leukémiás sejtekkel szemben bizonyult leghatékonybbnak (12,26±1,02).

A vizsgálatok alapján elmondható, hogy a legaktívabb vegyületeknek a bisz(3,5-dimetilfenil)(2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-2*H*-izoindol-1-il)-foszfin-oxid (55) és a bisz(3,5-dimetilfenil)(2-benzil-3-oxo-2,3-dihidro-2*H*-izoindol-1-il)-foszfin-oxid (57) bizonyultak, melyek a Gram-pozitív baktériumokkal szemben 3-4 μM tartományban mutattak aktivitást.

A foszforatomon (68-75) különböző helyettesítőket tartalmazó izoindolinon-foszfin-oxidok biológiai aktivitásának vizsgálata folyamatban van.

4. táblázat: Az izoindolinon-foszfin-oxidok *in vitro* citotoxicitása és antibakteriális hatása^a

Vegyület	R	In vitro citotoxicitás [IC ₅₀ , μM]			Antibakteriális hatás [IC ₅₀ , μM]	
		A549	NIH/3T3	HL-60	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>
	Bu	>30	>30	25,03±2,07	>10	>10
	^c Hex	>30	>30	>30	>10	>10
	Bn	>30	>30	>30	>10	>10
	Bu	>30	>30	17,55±1,70	4,60±1,13	>10
	^c Hex	>30	>30	>30	>10	>10
	Bn	>30	>30	18,31±1,33	3,61±1,25	>10
	Bu	28,2±1,05	25,94±1,06	12,26±1,02	>10	>10
	^c Hex	>30	>30	28,81±1,17	>10	>10
	Bn	>30	>30	25,61±1,12	>10	>10
Doxorubicin Bortezomib Doxiciklin Gentamicin		0,31±0,24	5,65±0,81	–	–	–
		–	–	7,42×10 ⁻³ ± 2,60×10 ⁻³	–	–
		–	–	–	0,126±0,029	0,10±0,02
		–	–	–	0,115±0,001	4,23±0,99

^aAz adatokat átlag ± szórás alakban fejeztük ki.

3.3. Benz[de]izokinolinon-foszfónátok előállítása

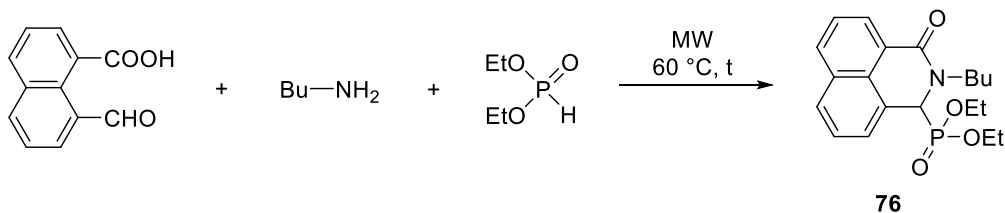
Kísérleti munkám folytatásaként új benz[de]izokinolinon-foszfónátok előállítását vizsgáltuk a 8-formil-1-naftalén-karbonsav, primer aminok és különféle dialkil-foszfitek vagy szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakciót követő intramolekuláris gyűrűzárásával, mely az irodalmi adatok alapján egy új eljárásnak tekinthető.

3.3.1. A 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és dietil-foszfitek reakciója

Első lépésben a 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és dietil-foszfitek modellreakcióját tanulmányoztuk és optimalizáltuk. A kapott eredményeket az 5. táblázatban foglaltam össze.

Először az ekvimoláris mennyiségben bemért 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és dietil-foszfitek reakcióját tanulmányoztuk MW besugárzás hatására, 60 °C-on 1 órási reakcióidővel (5. táblázat/1. kísérlet). Katalizátor nélkül, csupán 3%-ban keletkezett a várt termék (76), ezért a továbbiakban különböző savas és bázikus jellegű katalizátorok hatását vizsgáltuk. Kísérleteket végeztünk trietil-amin (TEA), pentametil-dietilén-triamin (PMDTA), *p*-toluolszulfonsav (PTSA), illetve cink-triflát (Zn(OTf)₂), valamint T₃P[®] (propánfoszfonsav-anhidrid) jelenlétében (5. táblázat/2-6. kísérletek). A reakciót 10 mol% TEA vagy 10 mol% PMDTA hozzáadásával, 60 °C-on egy óráig végezve, a termék (76) csupán 16%-ban, illetve 14%-ban keletkezett (5. táblázat/2-3. kísérletek). A 10 mol% PTSA még kevésbé segítette a kondenzációt (5. táblázat/4. kísérlet), viszont 10 mol% Zn(OTf)₂ jelenlétében 25%-os konverziót értünk el (5. táblázat/5. kísérlet). A katalizátorok közül a leghatékonyabbnak a T₃P[®] bizonyult, ugyanis 0,5 ekvivalens mennyiségben alkalmazva, a konverzió 71%-ra nőtt (5. táblázat/6. kísérlet). Az átalakulás mértéke a T₃P[®] mennyiségének további növelésével nem változott (5. táblázat/7. kísérlet), így a következőkben a butil-amin molarányának változtatását vizsgáltuk. Amennyiben 1,5 ekvivalens butil-ammal, 0,5 ekvivalens T₃P[®] jelenlétében végeztük el a reakciót, már 60 °C-on 1 óra után 90% benz[de]izokinolinon-foszfónát (76) keletkezett (5. táblázat/8. kísérlet). Teljes átalakulást végül 2 ekvivalens butil-ammal és 0,5 ekvivalens T₃P[®]-vel, 60 °C-on, fél óra alatt értünk el (5. táblázat/9. kísérlet). Elmondható tehát, hogy az új eljárásban a legnagyobb szerepe az alkalmazott T₃P[®]-nek, illetve az amin feleslegnek van. Oszlopkromatográfiás tisztítás után 83%-os termeléssel izoláltuk a terméket (76), amely új vegyület.

5. Táblázat: A 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és dietil-foszfít reakciójának optimalizálása



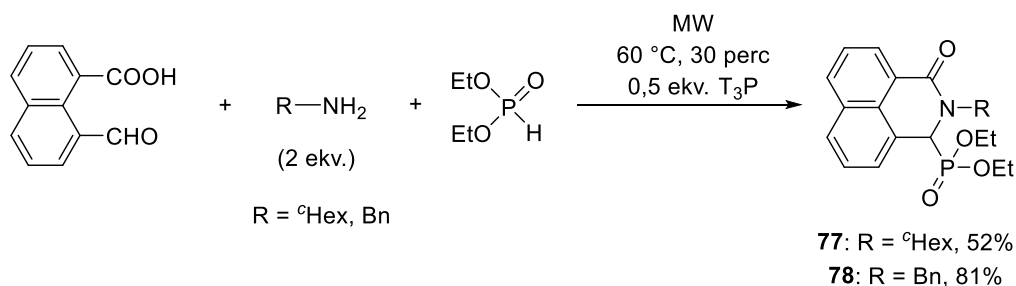
Kísérlet	t [perc]	Amin [ekv.]	Katalizátor	Konverzió ^a [%]	Termelés ^b [%]
1	60	1	–	3	–
2	60	1	10 mol% TEA	16	–
3	60	1	10 mol% PMDTA	14	–
4	60	1	10 mol% PTSA	5	–
5	60	1	10 mol% Zn(OTf) ₂	25	–
6	60	1	0,5 ekv. T ₃ P [®]	71	–
7	60	1	1 ekv. T ₃ P [®]	70	–
8	60	1,5	0,5 ekv. T ₃ P [®]	90	–
9	30	2	0,5 ekv. T ₃ P [®]	100	83 (76)

^a ³¹P NMR alapján; ^b Oszlopkromatográfiás tisztítás után.

3.3.2. A modellreakció kiterjesztése további primer aminokra és dialkil-foszfítokra

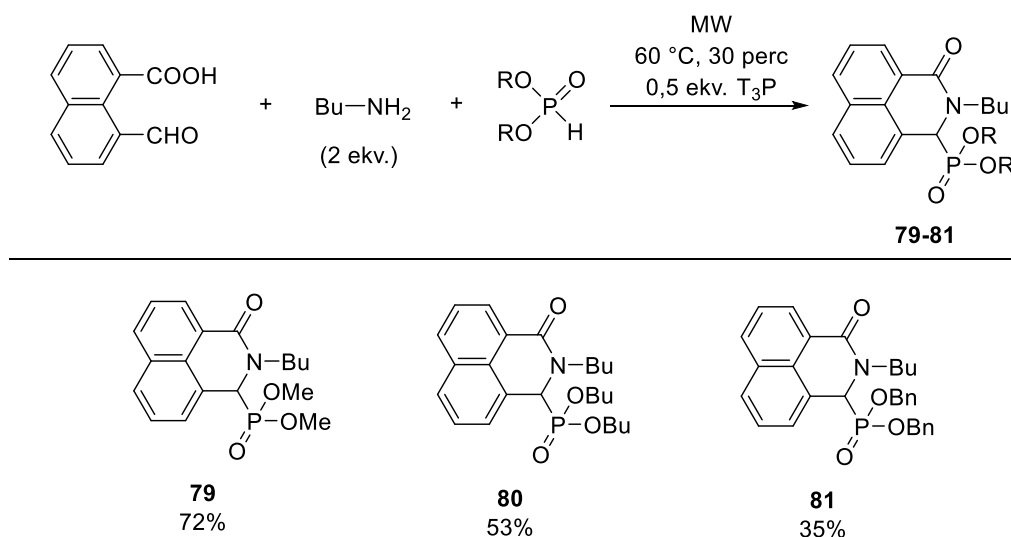
A következő lépésben, az optimálisnak talált körülmények között, a gyűrűzárási reakciót további primer aminokra (ciklohexil- és benzil-amin), valamint különböző dialkil-foszfítokra (dimetil-, dibutil- és dibenzil-foszfít) terjesztettük ki.

Először a 8-formil-1-naftalén-karbonsav, 2 ekvivalens ciklohexil- vagy benzil-amin és dietil-foszfít reakcióját hajtottuk végre 0,5 ekvivalens T₃P[®] jelenlétében, 60 °C-on 30 perces reakcióidővel (30. ábra). A reakcióelegyek oszlopkromatográfiás tisztítása után, két új benz[de]izokinolinon-származékot (**77** és **78**) izoláltunk 52%, illetve 81%-os termeléssel.



30. ábra: A 8-formil-1-naftalén-karbonsav, ciklohexil- vagy benzil-amin és dietil-foszfít reakciója

Ezt követően a 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és dimetil-, dibutil-, illetve dibenzil-foszfitt Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzárását is megvalósítottuk (31. ábra). A kísérleteket a korábbiakhoz hasonlóan, MW reaktorban, 2 ekvivalens butil-ammal és 0,5 ekvivalens $T_3P^{\text{®}}$ -vel, 60 °C-on 30 perces reakcióidővel valósítottuk meg. Tisztítás után, a három új benz[de]izokinolinon-foszfónátot (**79-81**) rendre 72%, 53%, valamint 35%-os termeléssel kaptuk meg.



31. ábra: A gyűrűzárási reakció megvalósítása dimetil-, dibutil- és dibenzil-foszfittal

A kísérletek során kapott kisebb konverzió és termelési értékek feltehetően a nagyobb térkitöltésű csoportok szterikus gátlásával magyarázható.

Összesen hat benz[de]izokinolinon-foszfónát állítottunk elő közepes és jó termeléssel, melyek az irodalomban új vegyületcsaládnak tekinthetők.

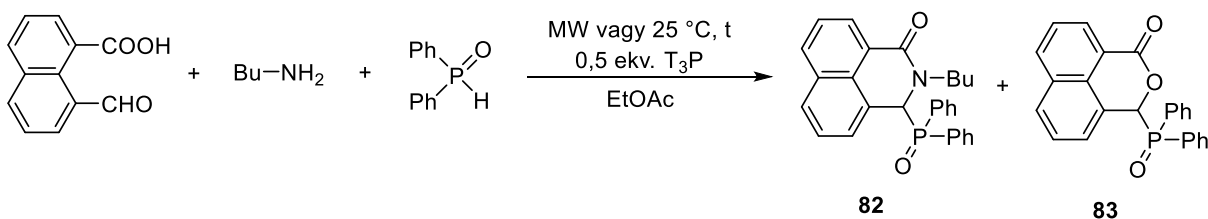
3.4. Benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidok előállítása

3.4.1. A 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és difenilfoszfin-oxid reakciója

Munkám folytatásaként új benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidokat állítottunk elő a 8-formil-1-naftalén-karbonsav, primer aminok (butil-, ciklohexil- vagy benzil-amin) és szekunder foszfin-oxidok (difenil-, bisz(*p*-tolil)-, bisz(3,5-dimetilfenil)- vagy bisz(2-naftil)foszfin-oxid) Kabachnik–Fields reakciót követő gyűrűzárásával. Korábbi eredményeinket alapul véve, kísérleteinket $T_3P^{\text{®}}$ jelenlétében végeztük el. A reakcióelegyek homogenitásának biztosítása érdekében, a kondenzációkat kis mennyiségű etil-acetát hozzáadásával valósítottuk meg.

Először a 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és difenilfoszfin-oxid modellreakcióját tanulmányoztuk (6. táblázat). A reagensek ekvimoláris mennyiségét bemérve, 0,5 ekvivalens $T_3P^{\text{®}}$ jelenlétében, MW besugárzás hatására, 60 °C-on 30 perc után teljes átalakulást értünk el, mely során 73%-ban a várt benz[de]izokinolinon-foszfin-oxid (**82**) és 27%-ban egy (difenilfoszforil)-benz[de]izokromen-1-on-származék (**83**) ($[M+H]^+=385,1$) is keletkezett (6.táblázat/1. kísérlet). A következő lépésben 2 ekvivalens butil-ammal végeztük el a kondenzációt, ekkor a benz[de]izokinolinon-foszfin-oxid (**82**) aránya 91%-ra nőtt (6.táblázat/2. kísérlet). Az izoindolinon-foszfin-oxidok kísérleti eredményei alapján, a kondenzáció lejátszódását szobahőmérsékleten 30 perccel is megvalósítottuk, ekkor a várt termék (**82**) 87%-ban keletkezett (6.táblázat/3. kísérlet). Végül a reakcióidő 45 percre növelésével, már csak a **82**-es benz[de]izokinolinon-foszfin-oxid keletkezését tapasztaltuk, melyet oszlopkromatográfiás tisztítás után 80%-os termeléssel izoláltuk (6.táblázat/4. kísérlet).

6. Táblázat: A 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és difenilfoszfin-oxid reakciójának optimalizálása

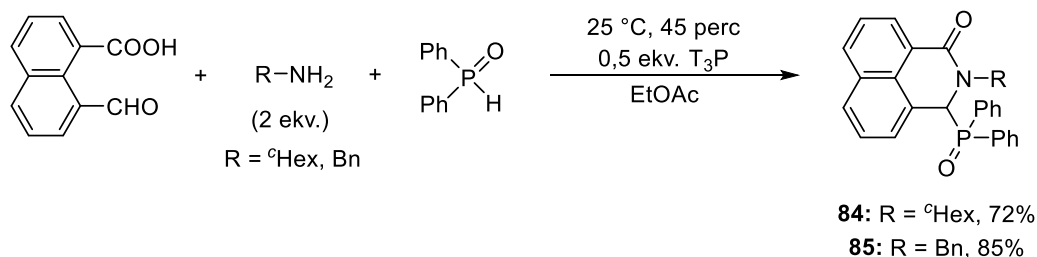


Kísérlet	T [°C]	t [perc]	Amin [ekv.]	Termékösszetétel ^a [%]		Termelés ^b [%]
				82	83	
1	60	30	1	73	27	–
2	60	30	2	91	9	–
3	25	30	2	87	13	–
4	25	45	2	100	0	80 (82)

^a ^{31}P NMR alapján; ^b Oszlopkromatográfiás tisztítás után.

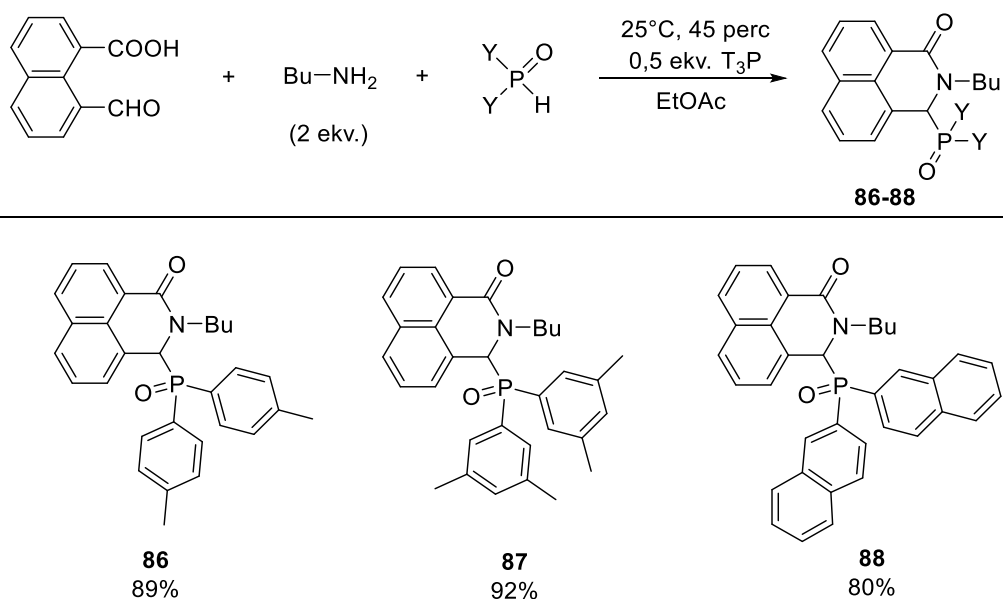
3.4.2. A modellreakció kiterjesztése további primer aminokra és szekunder foszfin-oxidokra

A 8-formil-1-naftalén-karbonsav és difenilfoszfin-oxid reakcióját ciklohexil-, illetve benzil-ammal is elvégeztük az optimalizált reakciókörülmények között, azaz 2 ekvivalens ammál, 0,5 ekvivalens $T_3P^{\text{®}}$ jelenlétében, 25 °C-on 45 perces reakcióidővel (32. ábra). A kívánt termékeket (**84**, illetve **85**) 72%-os, illetve 85%-os termeléssel állítottuk elő.



32. ábra: A 8-formil-1-naftalén-karbonsav, ciklohexil- vagy benzil-amin és difenilfoszfin-oxid kondenzációja

A következőkben a 8-formil-1-naftalén-karbonsav és butil-amin reakcióját további aromás szekunder foszfin-oxidokkal (bisz(*p*-tolil)-, bisz(3,5-dimetilfenil)- és bisz(2-naftil)foszfin-oxiddal) is tanulmányoztuk, melyek az optimális körülmények között ugyancsak reaktívnak bizonyultak (33. ábra). A három új benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidot (**86**, **87** és **88**) oszlopkromatográfiás tisztítás után 89%-os, 92%-os, illetve 80%-os termeléssel izoláltuk.



33. ábra: A 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és aromás szekunder foszfin-oxidok reakciója

Összesen hat benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidot szintetizáltunk jó, illetve kiváló termeléssel, melyek az irodalomban új vegyületcsaládnak tekinthetők.

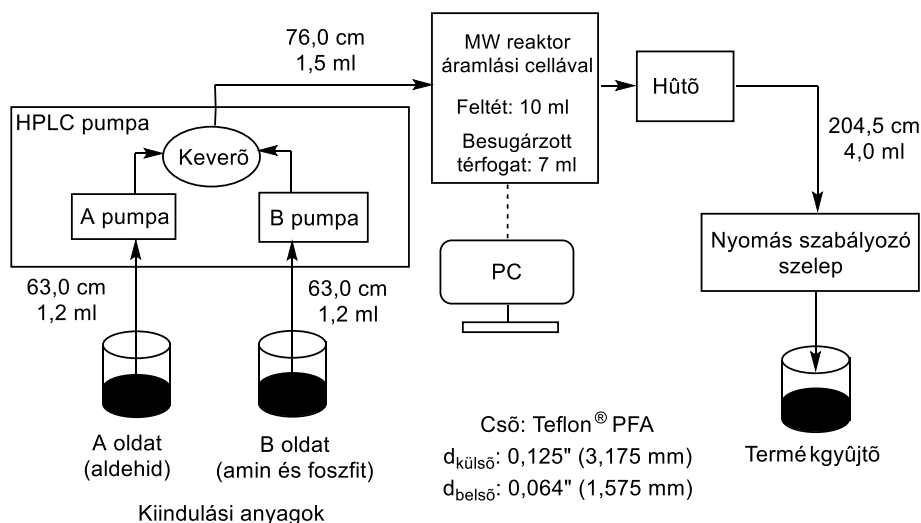
Az előállított benz[de]izokinolinon-foszfónátokból és benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidokból álló molekulakönyvtár biológiai aktivitásának vizsgálata folyamatban van.

4. Kísérletek részletes leírása

4.1. Alkalmazott készülékek leírása

A MW reakciókat nyomástartó feltétell ellátott 300 W-os CEM® Discover típusú mikrohullámú reaktorban hajtottuk végre 5-20 W teljesítményen, és a reakcióelegyet oszlop-kromatográfiás módszerrel választottuk el szilikagél adszorbensen.

Az alkalmazott folyamatos MW reaktor rendszer részben saját fejlesztésű, ami egy 300 W-os CEM® Discover típusú MW reaktorból, egy 10 ml-es CEM® Flow Cell Accessory típusú folyamatos feltétből (a besugárzott térfogat 7 ml), egy Gilson 332 dual HPLC pumpából, valamint egy 250 Psi (17,2 bar) nyomású HPLC nyomás szabályozó szelepből és egy hűtőből áll. Az utóbbi egységben is használt Teflon® PFA csövek külső átmérője 0,125'' (3,175 mm), míg a belső átmérő 0,064'' (1,575 mm). A 34. ábrán található a csövek pontos hosszúsága és térfogata. Minden a rendszerhez felhasznált cső, csavar és csatlakozó kompatibilis az általános HPLC rendszerrel.



34. ábra: A folyamatos MW rendszer elvi felépítése

Az *in situ* FT-IR spektroszkópiai méréseket ReactIR 1000 berendezéssel végeztük (Mettler-Toledo Inc., Columbus, OH). Egy gyengített teljes reflexiós (ATR) gyémánt szondát helyeztünk egy 100 ml-es négynyakú lombikba, amely csepegtetőtölcsérrel, hűtővel, hőmérővel és mágneses keverővel volt felszerelve. A hőmérsékletet megfelelően beállított olajfürdővel tartottuk fenn.

A gázkromatográfiás méréseket Agilent® 6890, FID detektorral rendelkező készülék segítségével végeztük el. A gázkromatográf egy 15 m × 0,18 mm-es Restek®, Rtx-5 típusú 0,20 µm filmvastagságú kolonnát tartalmaz. A kolonna hőmérséklete 1 percre 40 °C, majd percenként 25 °C-ot emelkedik a hőmérsékletprogram, míg el nem éri a 300 °C-ot, amit

10 percen keresztül tart. Az injektor hőmérséklete 290 °C, a FID detektoré pedig 300 °C. A vivőgáz N₂.

Az HPLC-MS vizsgálatokat egy Agilent® 1200 folyadékkromatográfiás készüléken végeztük, melyhez egy 6130 kvadrupól tömegspektrométert csatoltak ESI ionforrással (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). A vizsgálatokat 40 °C-on végeztük Gemini C18 típusú oszlopon (150 mm x 4,6 mm, 3 µm; Phenomenex®, Torrance, CA, USA), ahol a mozgófázis áramlási sebessége 0,60 ml/min volt. A használt eluenskeverék két összetevője: A: 0,1% ammónium-formiát tartalmú víz, B: 0,1% ammónium-formiát és 8% víz tartalmú acetonitril. A mérések a következő program szerint történtek: 0→3 perc 5% B, 3→13 perc gradiens elúció, 13→20 perc 100% B. Az injektált térfogat 2 µl. A kromatográfiás profil 222 nm-en lett rögzítve. A MSD működési paraméterei a következők: pozitív ionizációs mód, szkennelési spektrum m/z= 120-1200-ig, szárítógáz hőmérséklete 300 °C, nitrogénáramlási sebesség 10 l/min, porlasztónyomás 60 psi, kapilláris feszültség 2500 V.

Az előállított vegyületek szerkezetét ³¹P, ¹³C és ¹H NMR spektroszkópiával igazoltuk. A ³¹P NMR felvételeket Bruker® AV-300 típusú készüléken 121,5 MHz-en készítették, a kémiai eltolódásokat 85%-os foszforsavhoz viszonyították. A ¹³C és ¹H NMR spektrumok Bruker® AV-300 vagy DRX-500 típusú spektrométerrel 75,5 és 300, vagy 125,7, illetve 500 MHz-en készültek, referenciaanyagként TMS szolgált. A ¹³C és ¹H NMR spektrumokban non-ekvivalencia jelenséget figyeltünk meg. A kémiaileg ekvivalens, de mágnesesen non-ekvivalens atomok eltolódásait (I) és (II) jelöléssel láttuk el.

A nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) mérések TripleTOF® 5600+ típusú készülékekkel készültek, ESI pozitív ionizációs módban.

4.2. Általános előírat izoindolinon-foszfónátok (35-37) folyamatos MW reaktorban való előállításához

A kísérletek előtt két oldatot (A és B) készítettünk. Az A oldat esetében 41,8 mmol 2- formil-benzoésavat oldottunk etanolban egy 50 cm³-es mérőlombikban, így 0,84 M koncentrációjú elegyet kaptunk. A B oldat esetében 50,2 mmol (5,0 ml) vagy 62,7 mmol (6,2 ml) butil- amin és 41,8 mmol (5,4 ml) vagy 62,7 mmol (8,1 ml) dietil-foszfítot oldottunk etanolban egy 50 cm³-es mérőlombikban. Így 1,01 M vagy 1,26 M koncentrációjú amin oldatot és 0,84 M vagy 1,26 M koncentrációjú dialkil-foszfít oldatot kaptunk. Az A és B oldatok pumpálása külön történt. Első lépésben 15 ml A és 15 ml B reakcióeleggyel öblítettük át a rendszert, az áramlási sebességet 10,0 ml/perc-re beállítva (A:B 1:1), 25 °C-on és 17 bar

nyomáson. Ezután, ugyanezen a nyomáson, az áramlási sebességet a kívánt értékre állítva, (lásd a 3. táblázatban) és 20-100 W teljesítménnyel 2-3 perc alatt felfűtöttük az áramlási cellát a szükséges hőmérsékletre, majd a teljesítményt a MW-reaktorhoz tartozó szoftver automatikusan szabályozta. A reakcióelegyek összetételét GC mérések alapján határoztuk meg az egyensúlyi állapotban. A nyerstelemeket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, diklórmetán-metanol (97:3) eluenssel és a következő származékokat állítottuk elő:

Dietil-(2-butyl-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfónát (35)

Termelékenység: 2,3 g/óra, színtelen olaj; ^{31}P (CDCl_3) δ 18,3; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,8 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 16,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,6$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^{\text{I}}$), 16,4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,6$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^{\text{II}}$), 20,0 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 30,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 41,5 (CH_2N), 57,2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 155,0$, C_1), 63,2 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,3$, $\text{CH}_2\text{O}^{\text{I}}$), 63,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,1$, $\text{CH}_2\text{O}^{\text{II}}$), 123,8 (d, $J_{\text{CP}} = 1,6$, C_4), 124,5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 2,6$, C_7), 128,9 (d, $J_{\text{CP}} = 2,2$, C_5), 131,5 (d, $J_{\text{CP}} = 2,5$, C_6), 132,5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,3$, C_{3a}), 138,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5,8$, C_{7a}), 168,8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3,5$, C_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,94 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 1,12 (t, $J_{\text{HH}} = 7,1$, 3H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})^{\text{I}}$), 1,27 (t, $J_{\text{HH}} = 7,1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^{\text{II}}$), 1,29–1,38 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1,56–1,65 (m, 1H, CH_A , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,65–1,75 (m, 1H, CH_B , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,53–3,60 (m, 1H, CH_A , CH_2N), 3,76–3,85 (m, 1H, CH_A , $\text{CH}_2\text{O}^{\text{I}}$), 3,91–4,00 (m, 1H, CH_B , $\text{CH}_2\text{O}^{\text{I}}$), 4,08–4,18 (m, 3H, CH_B , CH_2N , $\text{CH}_2\text{O}^{\text{II}}$), 4,89 (d, 1H, $J_{\text{HP}} = 13,6$, C_1H), 7,51 (t, 1H, $J_{\text{HH}} = 7,5$, C_5H), 7,58 (t, 1H, $J_{\text{HH}} = 8,0$, C_6H), 7,78 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 7,6$, C_7H), 7,87 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 7,5$, C_4H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 326,1509$, $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{P}$ -re számított 326,1521.

Dietil-(2-ciklohexil-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfónát (36)

Termelékenység: 1,4 g/óra, színtelen olaj; ^{31}P (CDCl_3) δ 18,7; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,6$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^{\text{I}}$), 16,3 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,5$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^{\text{II}}$), 25,3 (C_4'), 26,1 ($\text{C}_3'^{\text{I}}$), 26,3 ($\text{C}_3'^{\text{II}}$), 29,3 ($\text{C}_2'^{\text{I}}$), 29,7 ($\text{C}_2'^{\text{II}}$), 56,7 (C_1'), 58,6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 155,4$, C_1), 63,2 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,5$, $\text{CH}_2\text{O}^{\text{I}}$), 63,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,0$, $\text{CH}_2\text{O}^{\text{II}}$), 123,4 (d, $J_{\text{CP}} = 1,3$, C_4), 124,4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 2,7$, C_7), 128,7 (d, $J_{\text{CP}} = 2,3$, C_5), 131,2 (d, $J_{\text{CP}} = 2,6$, C_6), 133,6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,0$, C_{3a}), 138,8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5,7$, C_{7a}), 169,0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3,4$, C_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,14 (t, $J_{\text{HP}} = 7,1$, 3H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})^{\text{I}}$), 1,28–1,45 [1,25 (t, $J_{\text{HH}} = 7,1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^{\text{II}}$) átlapol a $^{\text{c}}\text{HexH}$ multiplettjével, teljes int. 6H], 1,57–2,03 (m, 5H, $^{\text{c}}\text{HexH}$), 2,13–2,31 (m, 1H, $^{\text{c}}\text{HexH}$), 2,36–2,55 (m, 1H, $^{\text{c}}\text{HexH}$), 3,69–3,88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{O}^{\text{I}}$), 3,88–4,02 (m, 1H, $\text{C}_1'\text{H}$), 4,02–4,19

(m, 2H, CH₂O^{II}), 4,85 (d, 1H, J_{HP} = 13,2, C₁H), 7,49 (t, 1H, J_{HH} = 7,6, C₅H), 7,55 (t, 1H, J_{HH} = 7,2, C₆H), 7,74 (d, 1H, J_{HH} = 7,6, C₇H), 7,82 (d, 1H, J_{HH} = 7,3, C₄H); [M+H]⁺_{mért} = 352,1672, C₁₈H₂₇NO₄P-re számított 352,1672.

Dietil-(2-benzil-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfónát (37)

Termelékenységi: 1,8 g/óra, színtelen olaj; ³¹P (CDCl₃) δ 18,3; δ[9] 17,7; [M+H]⁺_{mért} = 360,1360, C₁₉H₂₃NO₄P-re számított 360,1359.

4.3. Általános előírat az *in situ* FT-IR spektroszkópiai mérések elvégzéséhez

A kiindulási anyagokat szobahőmérsékleten (25 °C) 10 perces időközönként a következő sorrendben kevertük össze 30 ml etanolban: 30 mmol (4,5 g) 2-formil-benzoészav, 30 mmol (3,9 ml) dietil-foszfít és 36 mmol (3,6 ml) butil-amin. Az adagolás után a reakcióelegyet 25 °C-ról 60 °C-ra melegítettük, olajfürdő segítségével. A kívánt hőmérsékletet további 2,5 órán keresztül tartottuk.

4.4. Általános előírat izoindolinon-foszfin-oxidok előállításához (68-75)

1,0 mmol (0,15 g) 2-Formil-benzoészav, 1,0 mmol (0,10 ml) butil-amin és 1,0 mmol szekunder foszfin-oxid (0,18 g (terc-butil)-fenilfoszfin-oxid, 0,22 g (2-metil-fenil)-fenilfoszfin-oxid, 0,22 g (2-metoxi-fenil)-fenilfoszfin-oxid, 0,27 g (2-trifluormetil-fenil)-fenilfoszfin-oxid, 0,27 g (3-trifluormetil-fenil)-fenilfoszfin-oxid, 0,27 g (4-trifluormetil-fenil)-fenilfoszfin-oxid, 0,28 g (bifenil)-fenilfoszfin-oxid vagy 0,25 g (1-naftil)-fenilfoszfin-oxid) elegyét kevertettük szobahőmérsékleten 1 ml acetonitril oldószerben nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyek összetételét ³¹P NMR spektroszkópiával határoztuk meg. A nyerstermékeket oszlopkromatográfia segítségével diklórmétán-metanol (97:3) eluenssel tisztítottuk. A következő vegyületeket állítottuk elő:

terc-Butil(fenil) (2-butyl-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfin-oxid (68)

Termelés: 94% (0,44 g), színtelen olaj; **A izomer:** ³¹P (CDCl₃) δ 45,8; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13,7 (CH₃(CH₂)₃N), 19,9 (CH₂(CH₂)₂N), 26,0 (C(CH₃)₃), 29,6 (CH₂CH₂N), 35,3 (d, ¹J_{P-C} = 62,0, C(CH₃)₃), 42,4 (CH₂N), 61,8 (d, ¹J_{CP} = 60,0, C₁), 124,1 (d, J_{CP} = 1,1, C₄), 125,3 (d, ³J_{CP} = 1,8, C₇), 128,4 (d, ³J_{CP} = 10,7, C₃'), 129,0 (d, J_{CP} = 1,5, C₅), 131,1 (d, J_{CP} = 2,0, C₆), 131,9 (d, ²J_{CP} = 8,1, C₂'), 132,35 (d, J_{CP} = 2,0, C₄'), 132,39 (d, J_{CP} = 2,7, C_{3a}), 132,9

(d, $^1J_{CP} = 39,1$, C_1'), 140,0 (d, $^2J_{CP} = 2,1$, C_{7a}), 169,5 (d, $^3J_{CP} = 1,3$, C_3); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,78 (t, $J_{HH} = 7,3$, 3H, $CH_3(CH_2)_3N$), 1,00–1,27 [1,22 (d, $^3J_{HP} = 14,9$, $C(CH_3)_3$) átlapol a $CH_2(CH_2)_2N$ multiplettjével, teljes int. 11H], 1,27–1,43 (m, 2H, CH_2CH_2N), 3,27–3,38 (m, 1H, CH_A , CH_2N), 3,87–4,01 (m, 1H, CH_B , CH_2N), 5,27 (d, 1H, $^2J_{HP} = 11,0$, C_1H), 6,97 (d, 1H, $J_{HH} = 7,4$, ArH), 7,31–7,43 (m, 2H, ArH), 7,44–7,63 (m, 2H, ArH), 7,77–7,88 (m, 2H, ArH); **B izomer:** ^{31}P ($CDCl_3$) δ 44,4; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13,8 ($CH_3(CH_2)_3N$), 20,1 ($CH_2(CH_2)_2N$), 25,9 ($C(CH_3)_3$), 30,0 (CH_2CH_2N), 35,9 (d, $^1J_{P-C} = 60,8$, $C(CH_3)_3$), 43,2 (CH_2N), 62,4 (d, $^1J_{CP} = 62,0$, C_1), 123,9 (d, $J_{CP} = 1,3$, C_4), 124,3 (d, $^3J_{CP} = 2,2$, C_7), 128,5 (d, $^3J_{CP} = 10,5$, C_3'), 128,7 (d, $J_{CP} = 1,6$, C_5), 129,8 (d, $^1J_{CP} = 45,1$, C_1'), 131,0 (d, $J_{CP} = 1,9$, C_6), 132,3 (d, $^2J_{CP} = 7,8$, C_2'), 132,40 (d, $J_{CP} = 1,9$, C_4'), 132,41 (d, $J_{CP} = 2,9$, C_{3a}), 139,9 (d, $^2J_{CP} = 1,7$, C_{7a}), 169,3 (d, $^3J_{CP} = 1,9$, C_3); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, $J_{HH} = 7,2$, 3H, $CH_3(CH_2)_3N$), 1,14 (d, 9H, $^3J_{HP} = 15,0$, $C(CH_3)_3$), 1,27–1,43 (m, 2H, $CH_2(CH_2)_2N$), 1,60–1,77 (m, 2H, CH_2CH_2N), 3,87–4,01 (m, 1H, CH_A , CH_2N), 4,23–4,36 (m, 1H, CH_B , CH_2N), 5,15 (d, 1H, $^2J_{HP} = 11,9$, C_1H), 7,31–7,43 (m, 2H, ArH), 7,44–7,63 (m, 2H, ArH), 7,77–7,88 (m, 2H, ArH), 8,02 (d, 1H, $J_{HH} = 7,5$, ArH); $[M+H]^+$ _{mért} = 370,1946, $C_{22}H_{29}NO_2P$ -re számított 370,1930.

2-Metilfenil(fenil) (2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfin-oxid (69)

Termelés: 96% (0,39 g), halványsárga kristály; Op: 118–120 °C; **A izomer:** ^{31}P ($CDCl_3$) δ 31,1; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13,6 ($CH_3(CH_2)_3N$), 19,9 ($CH_2(CH_2)_2N$), 21,8 (d, $^3J_{CP} = 8,0$, $C_2'CH_3$), 30,2 (CH_2CH_2N), 41,6 (CH_2N), 60,5 (d, $^1J_{CP} = 71,5$, C_1), 123,4 (d, $J_{CP} = 1,5$, C_4), 123,6 (d, $^3J_{CP} = 2,1$, C_7), 125,1 (d, $^1J_{CP} = 94,6$, C_1'')*, 125,4 (d, $^3J_{CP} = 12,5$, C_5'), 128,3 (d, $^3J_{CP} = 11,6$, C_3'')*, 128,5 (d, $J_{CP} = 1,6$, C_5), 130,9 (d, $^1J_{CP} = 95,6$, C_1')*, 131,1 (d, $J_{CP} = 1,7$, C_6), 131,8 (d, $^2J_{CP} = 10,0$, C_2'')*, 132,3 (d, $^3J_{CP} = 11,9$, C_3')*, 132,4 (d, $J_{CP} = 3,2$, C_4')*, 132,7 (d, $^2J_{CP} = 9,5$, C_6')*, 132,8 (d, $J_{CP} = 2,3$, C_4'')*, 133,3 (d, $J_{CP} = 1,3$, C_{3a}), 138,5 (d, $^2J_{CP} = 1,7$, C_{7a}), 142,3 (d, $^2J_{CP} = 8,0$, C_2'), 168,3 (d, $^3J_{CP} = 1,9$, C_3), *felcserélhető; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,80 (t, $J_{HH} = 7,3$, 3H, $CH_3(CH_2)_3N$), 0,85–0,96 (m, 1H, CH_A , $CH_2(CH_2)_2N$), 1,04–1,17 (m, 1H, CH_B , $CH_2(CH_2)_2N$), 1,37–1,55 (m, 2H, CH_2CH_2N), 2,64–2,77 (m, 1H, CH_A , CH_2N), 2,89 (s, 3H, $C_2'CH_3$), 3,86–4,02 (m, 1H, CH_B , CH_2N), 5,55 (d, 1H, $^2J_{HP} = 10,1$, C_1H), 6,63 (d, 1H, $J_{HH} = 7,7$, ArH), 7,08–7,22 (m, 2H, ArH), 7,23–7,39 (m, 4H, ArH), 7,39–7,60 (m, 5H, ArH), 7,63 (d, 1H, $J_{HH} = 6,9$, ArH); **B izomer:** ^{31}P ($CDCl_3$) δ 34,7; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13,8 ($CH_3(CH_2)_3N$), 20,0 ($CH_2(CH_2)_2N$), 21,8 (d, $^3J_{CP} = 8,2$, $C_2'CH_3$), 30,0 (CH_2CH_2N), 42,0 (CH_2N), 61,5 (d, $^1J_{CP} = 70,8$, C_1), 123,9 (d, $J_{CP} = 1,0$, C_4), 124,5 (d, $^3J_{CP} = 2,3$, C_7), 125,8 (d, $^3J_{CP} = 12,5$, C_5'), 126,8 (d, $^1J_{CP} = 99,9$, C_1'')*, 128,3 (d, $^3J_{CP} = 11,9$, C_3'')*, 128,8 (d, $J_{CP} = 2,2$, C_5), 130,9

(d, $^1J_{CP} = 96,3$, C_1')*, 131,2 (d, $J_{CP} = 2,1$, C_6), 131,9 (d, $^2J_{CP} = 9,8$, C_2'')*, 132,58 (d, $^3J_{CP} = 11,3$, C_3')*, 132,60 (d, $J_{CP} = 1,8$, C_4')*, 132,7 (d, $^2J_{CP} = 9,9$, C_6')*, 133,3 (d, $J_{CP} = 3,3$, C_4'')*, 133,6 (d, $J_{CP} = 1,6$, C_{3a}), 139,7 (d, $^2J_{CP} = 0,9$, C_{7a}), 143,7 (d, $^2J_{CP} = 7,8$, C_2'), 169,3 (d, $^3J_{CP} = 1,3$, C_3), *felcserélhető; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,90 (t, $J_{HH} = 7,2$, 3H, $CH_3(CH_2)_3N$), 1,19–1,37 (m, 2H, $CH_2(CH_2)_2N$), 1,56–1,78 (m, 2H, CH_2CH_2N), 2,91 (s, 3H, $C_2'CH_3$), 3,56–3,68 (m, 1H, CH_A , CH_2N), 3,86–4,02 (m, 1H, CH_B , CH_2N), 5,64 (d, 1H, $J_{HP} = 11,6$, C_1H), 7,08–7,22 (m, 3H, ArH), 7,23–7,39 (m, 4H, ArH), 7,39–7,60 (m, 5H, ArH), 7,75 (d, 1H, $J_{HH} = 7,5$, ArH); $[M+H]^+_{mért} = 404,1790$, $C_{25}H_{27}NO_2P$ -re számított 404,1773.

2-Metoxifenil(fenil) (2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfin-oxid (70)

Termelés: 95% (0,40 g), fehér kristály; Op: 133–135 °C; **A izomer:** ^{31}P ($CDCl_3$) δ 29,3; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13,7 ($CH_3(CH_2)_3N$), 20,0 ($CH_2(CH_2)_2N$), 30,2 (CH_2CH_2N), 41,4 (CH_2N), 55,7 (CH_3O), 60,1 (d, $^1J_{CP} = 74,0$, C_1), 111,2 (d, $^2J_{CP} = 6,6$, C_6'), 119,5 (d, $^1J_{CP} = 94,6$, C_1'')*, 121,3 (d, $^3J_{CP} = 11,5$, C_5'), 123,2 (d, $J_{CP} = 1,1$, C_4), 123,4 (d, $^3J_{CP} = 2,2$, C_7), 126,6 (d, $^1J_{CP} = 99,8$, C_1')*, 128,0 (d, $^3J_{CP} = 11,7$, C_3''), 128,2 (d, $J_{CP} = 0,8$, C_5), 131,0 (d, $J_{CP} = 2,0$, C_6), 131,7 (d, $^2J_{CP} = 8,3$, C_2''), 132,2 (d, $J_{CP} = 3,0$, C_4'')*, 133,5 (d, $J_{CP} = 3,3$, C_4')*, 134,3 (d, $^3J_{CP} = 6,9$, C_3'), 135,0 (d, $J_{CP} = 2,2$, C_{3a}), 139,7 (d, $^2J_{CP} = 3,3$, C_{7a}), 161,5 (d, $^2J_{CP} = 4,1$, C_2'), 168,2 (d, $^3J_{CP} = 1,3$, C_3), *felcserélhető; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,79 (t, $J_{HH} = 7,2$, 3H, $CH_3(CH_2)_3N$), 0,99–1,15 (m, 2H, $CH_2(CH_2)_2N$), 1,36–1,44 (m, 1H, CH_A , CH_2CH_2N), 1,46–1,53 (m, 1H, CH_B , CH_2CH_2N), 2,66–2,74 (m, 1H, CH_A , CH_2N), 3,86–3,94 (m, 1H, CH_B , CH_2N), 3,96 (s, 3H, CH_3O), 5,86 (d, 1H, $^2J_{HP} = 10,4$, C_1H), 6,99 (t, 1H, $J_{HH} = 6,9$, ArH), 7,03–7,12 (m, 1H, ArH), 7,15–7,22 (m, 1H, ArH), 7,22–7,31 (m, 4H, ArH), 7,32–7,42 (m, 2H, ArH), 7,45 (t, 1H, $J_{HH} = 7,6$, ArH), 7,52–7,59 (m, 2H, ArH), 7,68 (d, 1H, $J_{HH} = 7,6$, ArH); **B izomer:** ^{31}P ($CDCl_3$) δ 33,7; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13,8 ($CH_3(CH_2)_3N$), 20,0 ($CH_2(CH_2)_2N$), 30,0 (CH_2CH_2N), 41,9 (CH_2N), 56,0 (CH_3O), 61,5 (d, $^1J_{CP} = 72,9$, C_1), 111,3 (d, $^2J_{CP} = 6,8$, C_6'), 119,5 (d, $^1J_{CP} = 94,7$, C_1'')*, 121,2 (d, $^3J_{CP} = 11,6$, C_5'), 123,7 (d, $J_{CP} = 1,1$, C_4), 124,4 (d, $^3J_{CP} = 2,1$, C_7), 126,7 (d, $^1J_{CP} = 99,9$, C_1')*, 128,0 (d, $^3J_{CP} = 11,7$, C_3''), 128,5 (d, $J_{CP} = 1,2$, C_5), 130,9 (d, $J_{CP} = 2,2$, C_6), 132,0 (d, $^2J_{CP} = 8,6$, C_2''), 132,5 (d, $J_{CP} = 2,9$, C_4'')*, 133,5 (d, $J_{CP} = 3,0$, C_4')*, 134,3 (d, $^3J_{CP} = 7,4$, C_3'), 134,8 (d, $J_{CP} = 1,9$, C_{3a}), 138,5 (d, $^2J_{CP} = 2,4$, C_{7a}), 161,2 (d, $^2J_{CP} = 3,5$, C_2'), 169,3 (d, $^3J_{CP} = 1,8$, C_3), *felcserélhető; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,87 (t, $J_{HH} = 7,3$, 3H, $CH_3(CH_2)_3N$), 1,18–1,28 (m, 2H, $CH_2(CH_2)_2N$), 1,54–1,62 (m, 1H, CH_A , CH_2CH_2N), 1,63–1,72 (m, 1H, CH_B , CH_2CH_2N), 3,48–3,56 (m, 1H, CH_A , CH_2N), 3,86–3,94 (m, 1H, CH_B , CH_2N), 4,05 (s, 3H,

CH₃O), 5,92 (d, 1H, ²J_{HP} = 11,9, C₁H), 6,84 (d, 1H, J_{HH} = 7,6, ArH), 6,92 (t, 1H, J_{HH} = 7,2, ArH), 7,03–7,12 (m, 1H, ArH), 7,15–7,22 (m, 1H, ArH), 7,22–7,31 (m, 4H, ArH), 7,32–7,42 (m, 2H, ArH), 7,52–7,59 (m, 3H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 420,1739, C₂₅H₂₇NO₃P-re számított 420,1723.

2-Trifluormetilfenil(fenil) (2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfin-oxid (71)

Termelés: 97% (0,44 g), színtelen olaj; **A izomer:** ³¹P (CDCl₃) δ 28,4; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13,5 (CH₃(CH₂)₃N), 19,9 (CH₂(CH₂)₂N), 29,7 (CH₂CH₂N), 41,9 (CH₂N), 61,7 (dd, ¹J_{CP} = 74,9, J_{CF} = 2,5, C₁), 123,6 (d, ³J_{CP} = 0,9, C₇), 124,5 (d, J_{CP} = 2,3, C₄), 126,6 (d, ¹J_{CP} = 103,6, C₁'), 127,2 (¹J_{CP} = 100,7, C₁'), 128,5 (d, ³J_{CP} = 11,6, C₃'), 128,7 (m, C₃'), 129,1 (d, J_{CP} = 1,8, C₅), 130,3 (dd, ³J_{CP} = 2,1, ¹J_{CF} = 235,0, CF₃), 131,6 (dd, ²J_{CP} = 11,3, ²J_{CF} = 36,4, C₂'), 131,5 (d, J_{CP} = 2,1, C₆), 131,9 (d, ²J_{CP} = 8,2, C₂'), 132,7 (d, J_{CP} = 4,0, C₄'), 132,9 (d, J_{CP} = 3,1, C₄'), 133,0 (d, ²J_{CP} = 6,6, C₆'), 133,6 (d, J_{CP} = 3,2, C_{3a}), 134,2 (d, ³J_{CP} = 10,5, C₅'), 139,7 (d, ²J_{CP} = 2,4, C_{7a}), 169,6 (d, ³J_{CP} = 2,1, C₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,77 (t, J_{HH} = 7,4, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 0,97–1,17 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,19–1,39 (m, 1H, CH_A, CH₂CH₂N), 1,38–1,52 (m, 1H, CH_B, CH₂CH₂N), 2,54–2,64 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 3,84–3,95 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 5,63 (d, 1H, ²J_{HP} = 10,7, C₁H), 6,57 (d, 1H, J_{HH} = 7,6, ArH), 7,13 (d, 1H, J_{HH} = 6,6, ArH), 7,29–7,41 (m, 3H, ArH), 7,42–7,60 (m, 4H, ArH), 7,67 (d, 1H, J_{HH} = 7,2, ArH), 7,74 (d, 1H, J_{HH} = 6,9, ArH), 7,98–8,02 (m, 4H, ArH); **B izomer:** ³¹P (CDCl₃) δ 32,7; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13,7 (CH₃(CH₂)₃N), 19,9 (CH₂(CH₂)₂N), 29,9 (CH₂CH₂N), 42,1 (CH₂N), 61,9 (dd, ¹J_{CP} = 72,6, J_{CF} = 3,0, C₁), 123,5 (d, J_{CP} = 2,1, C₄), 124,2 (d, ³J_{CP} = 0,9, C₇), 126,6 (d, ¹J_{CP} = 103,8, C₁'), 127,2 (¹J_{CP} = 100,9, C₁'), 128,5 (d, ³J_{CP} = 11,6, C₃'), 128,7 (m, C₃'), 129,1 (d, J_{CP} = 1,4, C₅), 130,3 (dd, ³J_{CP} = 2,1, ¹J_{CF} = 239,8, CF₃), 131,2 (d, J_{CP} = 1,8, C₆), 131,6 (dd, ²J_{CP} = 11,3, ²J_{CF} = 37,2, C₂'), 132,2 (d, ²J_{CP} = 7,8, C₂'), 132,7 (d, J_{CP} = 3,3, C₄'), 133,00 (d, ²J_{CP} = 6,6, C₆'), 133,03 (d, J_{CP} = 3,1, C₄'), 133,6 (d, J_{CP} = 1,8, C_{3a}), 134,5 (d, ³J_{CP} = 10,5, C₅'), 138,2 (d, ²J_{CP} = 1,8, C_{7a}), 168,3 (d, ³J_{CP} = 2,1, C₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,89 (t, J_{HH} = 7,2, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 1,19–1,31 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,54–1,66 (m, 1H, CH_A, CH₂CH₂N), 1,66–1,76 (m, 1H, CH_B, CH₂CH₂N), 3,47–3,56 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 3,84–3,95 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 5,72 (d, 1H, ²J_{HP} = 12,6, C₁H), 7,11 (d, 1H, J_{HH} = 7,6, ArH), 7,28 (d, 1H, J_{HH} = 5,1, ArH), 7,29–7,41 (m, 3H, ArH), 7,42–7,60 (m, 4H, ArH), 7,80 (d, 1H, J_{HH} = 7,3, ArH), 7,74 (d, 1H, J_{HH} = 6,9, ArH), 8,02–8,07 (m, 4H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 458,1504, C₂₅H₂₄NO₂F₃P-re számított 458,1491.

3-Trifluormetilfenil(fenil) (2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfin-oxid (72)

Termelés: 96% (0,44 g), színtelen olaj; **A izomer:** ^{31}P (CDCl_3) δ 29,2; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,6 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 19,8 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 29,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 41,7 (CH_2N), 60,7 (d, $^1J_{\text{CP}} = 73,8$, C_1), 123,2 (dd, $J_{\text{CP}} = 1,6$, $^1J_{\text{CF}} = 274,3$, CF_3), 123,76 (d, $^3J_{\text{CP}} = 2,5$, C_7), 123,83 (d, $J_{\text{CP}} = 0,9$, C_4), 127,7 (d, $^1J_{\text{CP}} = 98,6$, C_1')*, 128,4 (d, $^1J_{\text{CP}} = 97,3$, C_1'')*, 128,6 (m, C_2'), 128,7 (dd, $^3J_{\text{CP}} = 9,4$, $^2J_{\text{CF}} = 30,6$, C_3'), 129,00 (d, $^3J_{\text{CP}} = 11,8$, C_3''), 129,04 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,3$, C_5'), 129,3 (d, $J_{\text{CP}} = 2,8$, C_5), 129,4 (d, $J_{\text{CP}} = 4,0$, C_4''), 131,3 (d, $J_{\text{CP}} = 1,9$, C_6), 131,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9,1$, C_2''), 132,6 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$, C_4'), 133,3 (d, $J_{\text{CP}} = 2,8$, C_{3a}), 134,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 8,6$, C_6'), 137,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 2,0$, C_{7a}), 168,3 (d, $^3J_{\text{CP}} = 1,6$, C_3), **felcserélhető; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,77 (t, $J_{\text{HH}} = 7,5$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 1,01–1,23 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1,37–1,64 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,94–3,02 (m, 1H, CH_A , CH_2N), 3,83–3,97 (m, 1H, CH_B , CH_2N), 5,43 (d, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 10,5$, C_1H), 6,70 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 7,6$, ArH), 7,24–7,65 (m, 10H, ArH), 7,67–7,78 (m, 2H, ArH); **B izomer:** ^{31}P (CDCl_3) δ 30,5; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,6 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 19,9 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 30,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 42,0 (CH_2N), 61,0 (d, $^1J_{\text{CP}} = 73,8$, C_1), 123,3 (dd, $J_{\text{CP}} = 1,4$, $^1J_{\text{CF}} = 273,1$, CF_3), 123,99 (d, $^3J_{\text{CP}} = 2,5$, C_7), 124,00 (d, $J_{\text{CP}} = 1,4$, C_4), 128,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 98,4$, C_1')*, 128,77 (dd, $^3J_{\text{CP}} = 9,4$, $^2J_{\text{CF}} = 31,3$, C_3'), 128,80 (m, C_2'), 129,00 (d, $^3J_{\text{CP}} = 11,8$, C_3''), 129,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 11,6$, C_5'), 129,51 (d, $J_{\text{CP}} = 3,2$, C_4''), 129,53 (d, $J_{\text{CP}} = 2,9$, C_5), 129,6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 96,3$, C_1'')*, 131,3 (d, $J_{\text{CP}} = 2,2$, C_6), 131,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9,4$, C_2''), 132,9 (d, $J_{\text{CP}} = 3,2$, C_4'), 133,3 (d, $J_{\text{CP}} = 2,8$, C_{3a}), 135,3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 8,4$, C_6'), 138,3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,2$, C_{7a}), 168,6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 1,6$, C_3), *felcserélhető; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,81 (t, $J_{\text{HH}} = 7,3$, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 1,01–1,23 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1,37–1,64 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,29–3,97 (m, 1H, CH_A , CH_2N), 3,83–3,97 (m, 1H, CH_B , CH_2N), 5,47 (d, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 10,9$, C_1H), 6,98 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 7,2$, ArH), 7,24–7,65 (m, 10H, ArH), 7,67–7,78 (m, 1H, ArH), 7,88 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 11,3$, ArH); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 458,1505$, $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{F}_3\text{P}$ -re számított 458,1491.

4-Trifluormetilfenil(fenil) (2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfin-oxid (73)

Termelés: 98% (0,45 g), színtelen olaj; **A izomer:** ^{31}P (CDCl_3) δ 29,1; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,6 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$), 19,8 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 29,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 41,7 (CH_2N), 60,7 (d, $^1J_{\text{CP}} = 74,2$, C_1), 123,87 (d, $J_{\text{CP}} = 1,2$, C_4), 123,90 (d, $^3J_{\text{CP}} = 2,4$, C_7), 125,4 (d, $^1J_{\text{CF}} = 261,1$, CF_3), 125,4 (m, C_3'), 129,02 (d, $^3J_{\text{CP}} = 11,5$, C_3''), 129,03 (d, $J_{\text{CP}} = 1,4$, C_5), 131,3 (dd, $J_{\text{CP}} = 1,8$, $^2J_{\text{CF}} = 16,0$, C_4'), 131,47 (d, $J_{\text{CP}} = 2,2$, C_6), 131,49 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9,3$, C_2')*, 132,22 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9,0$, C_2'')*, 132,26 (d, $J_{\text{CP}} = 1,8$, C_{3a}), 132,27 (d, $^1J_{\text{CP}} = 92,8$, C_1')*, 132,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 104,3$, C_1'')*, 133,4 (d, $J_{\text{CP}} = 1,4$, C_4''), 138,0 (d, $^2J_{\text{CP}} = 2,4$, C_{7a}), 168,4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 0,9$, C_3), *felcserélhető; ^1H NMR

(CDCl₃) δ 0,82 (t, $J_{HH} = 7,2$, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 1,06–1,33 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,41–1,69 (m, 2H, CH₂CH₂N), 2,95–3,04 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 3,89–4,02 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 5,48 (d, 1H, $^2J_{HP} = 11,1$, C₁H), 6,75 (d, 1H, $J_{HH} = 7,1$, ArH), 7,29–7,35 (m, 1H, ArH), 7,40–7,56 (m, 5H, ArH), 7,57–7,73 (m, 5H, ArH) 7,73–7,80 (m, 1H, ArH); **B izomer:** ^{31}P (CDCl₃) δ 30,1; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 13,7 (CH₃(CH₂)₃N), 19,9 (CH₂(CH₂)₂N), 30,0 (CH₂CH₂N), 42,0 (CH₂N), 61,1 (d, $^1J_{CP} = 73,7$, C₁), 124,04 (d, $J_{CP} = 1,4$, C₄), 124,06 (d, $^3J_{CP} = 1,7$, C₇), 125,4 (d, $^1J_{CF} = 261,1$, CF₃), 125,4 (m, C₃'), 129,0 (d, $^3J_{CP} = 11,0$, C₃''), 129,1 (d, $J_{CP} = 1,4$, C₅), 131,4 (dd, $J_{CP} = 1,6$, $^2J_{CF} = 15,4$, C₄'), 131,5 (d, $^2J_{CP} = 9,3$, C₂')*, 131,6 (d, $J_{CP} = 1,6$, C₆), 132,3 (d, $^1J_{CP} = 94,0$, C₁')*, 132,41 (d, $^2J_{CP} = 9,0$, C₂'')*, 132,44 (d, $J_{CP} = 2,3$, C_{3a}), 134,5 (d, $^1J_{CP} = 103,9$, C₁'')*, 133,4 (d, $J_{CP} = 1,4$, C₄''), 138,4 (d, $^2J_{CP} = 2,7$, C_{7a}), 168,8 (d, $^3J_{CP} = 0,9$, C₃), *felcserélhető; ^1H NMR (CDCl₃) δ 0,86 (t, $J_{HH} = 7,1$, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 1,06–1,33 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,41–1,69 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3,31–3,40 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 3,89–4,02 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 5,51 (d, 1H, $^2J_{HP} = 11,2$, C₁H), 7,14 (d, 1H, $J_{HH} = 6,4$, ArH), 7,35–7,40 (m, 1H, ArH), 7,40–7,56 (m, 5H, ArH), 7,57–7,73 (m, 5H, ArH) 7,73–7,80 (m, 1H, ArH); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 458,1506$, C₂₅H₂₄NO₂F₃P-re számított 458,1491.

Bifenil(fenil) (2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfin-oxid (74)

Termelés: 96% (0,45 g), sárga olaj; **A izomer:** ^{31}P (CDCl₃) δ 33,4; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 13,9 (CH₃(CH₂)₃N), 20,0 (CH₂(CH₂)₂N), 29,6 (CH₂CH₂N), 41,9 (CH₂N), 58,6 (d, $^1J_{CP} = 70,0$, C₁), 123,0 (d, $J_{CP} = 1,3$, C₄), 123,1 (d, $^3J_{CP} = 2,4$, C₇), 125,3 (d, $J_{CP} = 1,8$, ArC), 127,3 (d, $J_{CP} = 12,1$, ArC), 127,7 (d, $J_{CP} = 11,6$, ArC), 128,0 (d, $J_{CP} = 100,2$, ArC), 128,35 (d, $J_{CP} = 2,0$, C₅), 128,38 (ArC), 128,8 (ArC), 129,7 (d, $J_{CP} = 1,8$, C₆), 129,8 (ArC), 131,0 (d, $J_{CP} = 10,1$, ArC), 131,7 (d, $J_{CP} = 102,7$, ArC), 132,2 (d, $J_{CP} = 2,6$, C_{3a}), 132,6 (d, $J_{CP} = 8,7$, ArC), 132,7 (d, $J_{CP} = 4,7$, ArC), 132,9 (d, $J_{CP} = 5,0$, ArC), 133,5 (d, $J_{CP} = 11,9$, ArC), 138,4 (d, $^2J_{CP} = 1,7$, C_{7a}), 140,2 (d, $J_{CP} = 3,1$, ArC), 147,4 (d, $J_{CP} = 8,8$, ArC), 167,9 (d, $^3J_{CP} = 1,8$, C₃); ^1H NMR (CDCl₃) δ 0,83 (t, $J_{HH} = 7,5$, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 0,98–1,09 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,19–1,36 (m, 2H, CH₂CH₂N), 2,47–2,55 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 3,65–3,76 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 4,47 (d, 1H, $^2J_{HP} = 12,3$, C₁H), 6,56 (d, 1H, $J_{HH} = 7,7$, ArH), 7,07–7,19 (m, 2H, ArH), 7,21–7,28 (m, 2H, ArH), 7,28–7,43 (m, 5H, ArH), 7,43–7,49 (m, 2H, ArH), 7,50–7,55 (m, 1H, ArH), 7,55–7,61 (m, 1H, ArH), 7,61–7,66 (m, 1H, ArH), 7,66–7,74 (m, 1H, ArH), 7,78 (d, 1H, $J_{HH} = 7,8$, ArH), 7,86–8,02 (m, 1H, ArH); **B izomer:** ^{31}P (CDCl₃) δ 36,2; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 14,0 (CH₃(CH₂)₃N), 20,3 (CH₂(CH₂)₂N), 30,5 (CH₂CH₂N), 42,1 (CH₂N), 59,2 (d, $^1J_{CP} = 71,0$, C₁), 124,2 (d, $J_{CP} = 0,9$, C₄), 124,5 (d, $^3J_{CP} = 1,0$, C₇), 125,6 (d, $J_{CP} = 2,3$, ArC), 127,4 (d, $J_{CP} = 11,9$,

ArC), 127,9 (d, $J_{CP} = 11,4$, ArC), 128,1 (d, $J_{CP} = 95,5$, ArC), 128,6 (ArC), 128,7 (d, $J_{CP} = 2,3$, C₅), 128,9 (ArC), 129,8 (ArC), 130,6 (d, $J_{CP} = 1,4$, C₆), 131,0 (d, $J_{CP} = 10,0$, ArC), 131,7 (d, $J_{CP} = 95,0$, ArC), 132,86 (d, $J_{CP} = 9,0$, ArC), 132,87 (d, $J_{CP} = 5,0$, ArC), 133,0 (d, $J_{CP} = 3,8$, ArC), 133,5 (d, $J_{CP} = 11,6$, ArC), 133,9 (d, $J_{CP} = 3,2$, C_{3a}), 139,5 (d, $^2J_{CP} = 4,1$, C_{7a}), 140,7 (d, $J_{CP} = 3,4$, ArC), 147,5 (d, $J_{CP} = 9,0$, ArC), 169,3 (d, $^3J_{CP} = 1,3$, C₃); 1H NMR (CDCl₃) δ 0,86 (t, $J_{HH} = 7,5$, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 1,09–1,18 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,19–1,36 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3,65–3,76 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 3,82–3,91 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 4,61 (d, 1H, $^2J_{HP} = 8,7$, C₁H), 6,85 (d, 1H, $J_{HH} = 11,4$, ArH), 7,07–7,19 (m, 3H, ArH), 7,21–7,28 (m, 2H, ArH), 7,28–7,43 (m, 5H, ArH), 7,43–7,49 (m, 2H, ArH), 7,50–7,55 (m, 1H, ArH), 7,55–7,61 (m, 1H, ArH), 7,61–7,66 (m, 1H, ArH), 7,66–7,74 (m, 1H, ArH), 7,86–8,02 (m, 1H, ArH); $[M+H]^+_{mért} = 466,1942$, C₃₀H₂₉NO₂P-re számított 466,1930.

1-Naftil(fenil) (2-butyl-3-oxo-2,3-dihidro-2H-izoindol-1-il)foszfin-oxid (75)

Termelés: 97% (0,43 g), **A izomer:** fehér kristály; Op: 178–180 °C; ^{31}P (CDCl₃) δ 30,4; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 13,2 (CH₃(CH₂)₃N), 19,5 (CH₂(CH₂)₂N), 29,8 (CH₂CH₂N), 41,1 (CH₂N), 60,3 (d, $^1J_{CP} = 72,1$, C₁), 123,4 (d, $J_{CP} = 1,7$, C₄), 124,59 (d, $^3J_{CP} = 14,4$, C₃'), 123,64 (d, $^3J_{CP} = 2,1$, C₇), 125,7 (d, $^1J_{CP} = 100,1$, C₁'), 126,4 (d, $^2J_{CP} = 4,4$, C₂'), 127,1 (C₆'), 127,2 (d, $^1J_{CP} = 93,7$, C₁''), 128,1 (C₅'), 128,3 (d, $^3J_{CP} = 11,4$, C₃''), 128,5 (d, $J_{CP} = 1,7$, C₅), 129,5 (d, $^4J_{CP} = 1,7$, C₄'), 131,4 (d, $J_{CP} = 1,7$, C₆), 131,9 (d, $J_{CP} = 3,1$, C₄''), 131,0 (d, $^2J_{CP} = 7,8$, C₂''), 132,5 (d, $J_{CP} = 2,5$, C_{3a}), 132,5 (d, $^3J_{CP} = 11,5$, C₈'), 134,0 (d, $^2J_{CP} = 5,2$, C₉'), 134,1 (d, $^3J_{CP} = 5,3$, C₁₀'), 134,1 (d, $J_{CP} = 2,9$, C₇'), 140,0 (d, $^2J_{CP} = 3,6$, C_{7a}), 169,4 (d, $^3J_{CP} = 2,3$, C₃); 1H NMR (CDCl₃) δ 0,43 (t, $J_{HH} = 6,5$, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 0,40–0,51 (m, 1H, CH_A, CH₂(CH₂)₂N), 0,64–0,76 (m, 1H, CH_B, CH₂(CH₂)₂N), 0,78–0,90 (m, 1H, CH_A, CH₂CH₂N), 0,90–1,00 (m, 1H, CH_B, CH₂CH₂N), 1,90–1,98 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 3,67–3,76 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 5,81 (d, 1H, $^2J_{HP} = 10,5$, C₁H), 7,28–7,37 (m, 3H, ArH), 7,38–7,52 (m, 4H, ArH), 7,57–7,70 (m, 4H, ArH), 7,76 (d, 1H, $J_{HH} = 7,8$, ArH), 7,92 (d, 1H, $J_{HH} = 7,8$, ArH), 8,00 (d, 1H, $J_{HH} = 8,3$, ArH), 8,10 (d, 1H, $J_{HH} = 8,2$, ArH), 9,26 (d, 1H, $J_{HH} = 8,7$, ArH); $[M+H]^+_{mért} = 440,1794$, C₂₈H₂₇NO₂P-re számított 440,1773.

B izomer: színtelen olaj; ^{31}P (CDCl₃) δ 34,8; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 13,9 (CH₃(CH₂)₃N), 20,1 (CH₂(CH₂)₂N), 30,2 (CH₂CH₂N), 42,1 (CH₂N), 61,9 (d, $^1J_{CP} = 71,2$, C₁), 123,5 (d, $J_{CP} = 2,0$, C₄), 123,8 (d, $^3J_{CP} = 0,9$, C₇), 124,2 (d, $^3J_{CP} = 13,9$, C₃'), 126,3 (d, $^1J_{CP} = 99,5$, C₁'), 126,5 (d, $^1J_{CP} = 94,7$, C₁''), 126,6 (d, $^2J_{CP} = 4,1$, C₂'), 127,1 (C₆'), 128,3 (C₅'), 128,3 (d, $^3J_{CP} = 11,4$,

C₃''), 128,8 (d, $J_{CP} = 1,6$, C₅'), 129,4 (d, $J_{CP} = 0,8$, C₄'), 131,0 (d, $J_{CP} = 1,5$, C₆'), 132,3 (d, $^2J_{CP} = 8,3$, C₂''), 132,5 (d, $^3J_{CP} = 11,0$, C₈'), 132,9 (d, $J_{CP} = 2,9$, C_{3a}'), 133,3 (d, $J_{CP} = 3,3$, C₄''), 134,00 (d, $J_{CP} = 3,4$, C₇'), 134,02 (d, $^2J_{CP} = 4,9$, C₉'), 134,1 (d, $^3J_{CP} = 4,3$, C₁₀'), 138,5 (d, $^2J_{CP} = 2,1$, C_{7a}'), 168,3 (d, $^3J_{CP} = 1,8$, C₃); 1H NMR (CDCl₃) δ 0,95 (t, $J_{HH} = 7,3$, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 1,27–1,37 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,64–1,87 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3,72–3,80 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 3,94–4,04 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 5,83 (d, 1H, $^2J_{HP} = 11,8$, C₁H), 5,94 (d, 1H, $J_{HH} = 7,7$, ArH), 7,09–7,21 (m, 3H, ArH), 7,29–7,42 (m, 5H, ArH), 7,52 (t, 1H, $J_{HH} = 7,4$, ArH), 7,67 (t, 1H, $J_{HH} = 7,5$, ArH), 7,71–7,80 (m, 2H, ArH), 8,02 (d, 1H, $J_{HH} = 8,2$, ArH), 8,12 (d, 1H, $J_{HH} = 6,4$, ArH), 9,22 (d, 1H, $J_{HH} = 8,5$, ArH); $[M+H]^+_{mért} = 440,1788$, C₂₈H₂₇NO₂P-re számított 440,1773.

4.5. Általános előírat benz[de]izokinolinon-foszfónátok előállításához (76-81)

1,0 mmol (0,20 g) 8-Formil-1-naftalén-karbonsav, 1,0 mmol (0,10 ml), 1,5 mmol (0,15 ml) vagy 2,0 mmol (0,20 ml) butil-amin, 2,0 mmol (0,23 ml) ciklohexil-amin vagy 2,0 mmol (0,22 ml) benzil-amin és 1,0 mmol (0,13 ml) dietil-foszfít, 1,0 mmol (0,09 ml) dimetil-foszfít, 1,0 mmol (0,20 ml) dibutil-foszfít vagy 1,0 mmol (0,22 ml) dibenzil-foszfít elegyét kevertettük 0,1 mmol (0,01 ml) trietil-amin, 0,1 mmol (0,02 ml) pentametil-dietilén-triamin, 0,1 mmol (0,02 g) *p*-toluolszulfonsav, 0,1 mmol (0,04 g) cink-triflát, 0,5 mmol (0,15 ml), 1 mmol (0,30 ml) propánfoszfonsav-anhidrid jelenlétében egy nyomástartó feltétellel ellátott, 300 W-os CEM[®] Discover MW reaktorban 60 °C-on 30-60 percen keresztül. A reakcióelegyek összetételét ^{31}P NMR spektroszkópiával határoztuk meg. A nyerstermékeket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, etil-acetát:hexán (2:1) eluenssel. A következő vegyületeket állítottuk elő:

Dietil-(2-butyl-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfónát (76)

Termelés: 83% (0,31 g), sárga olaj; ^{31}P (CDCl₃) δ 18,7; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 13,9, 16,0 (d, $J_{CP} = 5,6$), 16,4 (d, $J_{CP} = 5,7$), 20,2, 29,7, 47,4, 58,9, 60,9, 63,3 (d, $J_{CP} = 7,9$), 63,4 (d, $J_{CP} = 7,5$), 125,1 (d, $J_{CP} = 5,7$), 125,5 (d, $J_{CP} = 8,0$), 125,8 (d, $J_{CP} = 5,1$), 125,8 (d, $J_{CP} = 1,9$), 126,6 (d, $J_{CP} = 2,4$), 126,6 (d, $J_{CP} = 3,0$), 127,3 (d, $J_{CP} = 5,3$), 129, (d, $J_{CP} = 4,0$), 131,3 (d, $J_{CP} = 2,3$), 132,2 (d, $J_{CP} = 3,7$), 163,3 (d, $J_{CP} = 0,6$); 1H NMR (CDCl₃) δ 0,83 (t, $J_{HH} = 7,0$, 3H, CH₃CH₂O^I), 0,92 (t, $J_{HH} = 7,3$, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 1,19 (t, $J_{HH} = 7,1$, 3H, CH₃CH₂O^{II}), 1,29–1,51 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,60–1,74 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3,14–3,43 (m, 2H, CH₂N), 3,51–3,66 (m, 1H, CH_A, CH₂O^I), 3,94–4,07 (m, 2H, CH_B, CH₂O^I, CH_A, CH₂O^{II}), 4,51–4,63 (m, 1H, CH_B, CH₂O^{II}),

5,24 (d, $^2J_{HP} = 15,8$, 1H, CHP), 7,46–7,69 (m, 3H, ArH), 7,77–7,91 (m, 1H, ArH), 7,98 (d, $J_{HH} = 8,2$, 1H, ArH), 8,33–8,43 (m, 1H, ArH); $[M+H]^+_{\text{mért}} = 376,3725$, $C_{20}H_{27}NO_4P$ -re számított 376,3714.

Dietil-(2-ciklohexil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfónát (77)

Termelés: 52% (0,21 g), sárga olaj; ^{31}P ($CDCl_3$) δ 18,8; $[M+H]^+_{\text{mért}} = 402,1926$, $C_{22}H_{29}NO_4P$ -re számított 402,1915. A ^{13}C és 1H NMR spektrumok kiértékelése folyamatban van.

Dietil-(2-benzil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfónát (78)

Termelés: 81% (0,33 g), sárga olaj; ^{31}P ($CDCl_3$) δ 18,5; $[M+H]^+_{\text{mért}} = 410,1539$, $C_{23}H_{25}NO_4P$ -re számított 410,1526. A ^{13}C és 1H NMR spektrumok kiértékelése folyamatban van.

Dimetil-(2-butyl-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfónát (79)

Termelés: 72% (0,25 g), sárga olaj; ^{31}P ($CDCl_3$) δ 21,0; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13,9, 20,2, 29,7, 47,4, 53,6 (d, $^2J_{CP} = 7,3$), 53,7 (d, $^2J_{CP} = 7,1$), 58,9, 60,9, 125,1 (d, $J_{CP} = 5,7$), 125,5 (d, $J_{CP} = 8,0$), 125,8 (d, $J_{CP} = 5,1$), 125,8 (d, $J_{CP} = 1,9$), 126,6 (d, $J_{CP} = 2,4$), 126,6 (d, $J_{CP} = 3,0$), 127,3 (d, $J_{CP} = 5,3$), 129, (d, $J_{CP} = 4,0$), 131,3 (d, $J_{CP} = 2,3$), 132,2 (d, $J_{CP} = 3,7$), 163,3 (d, $J_{CP} = 0,6$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,92 (t, $J_{HH} = 7,3$, 3H, $CH_3(CH_2)_3N$), 1,29–1,51 (m, 2H, $CH_2(CH_2)_2N$), 1,60–1,74 (m, 2H, CH_2CH_2N), 3,14–3,43 (m, 2H, CH_2N), 3,43 (d, $J_{HH} = 10,9$, CH_3O^I), 3,75 (d, $J_{HH} = 10,9$, 3H, CH_3O^{II}), 5,24 (d, $^2J_{HP} = 15,8$, 1H, CHP), 7,46–7,69 (m, 3H, ArH), 7,77–7,91 (m, 1H, ArH), 7,98 (d, $J_{HH} = 8,2$, 1H, ArH), 8,33–8,43 (m, 1H, ArH); $[M+H]^+_{\text{mért}} = 348,3434$, $C_{18}H_{22}NO_4P$ -re számított 348,3421.

Dibutyl-(2-butyl-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfónát (80)

Termelés: 53% (0,23 g), sárga olaj; ^{31}P ($CDCl_3$) δ 18,8; ^{31}P ($CDCl_3$) δ 21,0; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13,41, 13,43, 13,9, 18,5, 18,6, 20,2, 29,7, 32,3 (d, $^3J_{CP} = 5,6$), 32,4 (d, $^3J_{CP} = 5,9$), 47,4, 58,9, 60,9, 66,7 (d, $^2J_{CP} = 7,5$), 67,1 (d, $^2J_{CP} = 7,2$), 125,1 (d, $J_{CP} = 5,7$), 125,5 (d, $J_{CP} = 8,0$), 125,8 (d, $J_{CP} = 5,1$), 125,8 (d, $J_{CP} = 1,9$), 126,6 (d, $J_{CP} = 2,4$), 126,6 (d, $J_{CP} = 3,0$), 127,3 (d, $J_{CP} = 5,3$), 129, (d, $J_{CP} = 4,0$), 131,3 (d, $J_{CP} = 2,3$), 132,2 (d, $J_{CP} = 3,7$), 163,3 (d, $J_{CP} = 0,6$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,82 (t, $J_{HH} = 7,3$, 3H, $(CH_3(CH_2)_3O)^I$), 0,89 (t, $J_{HH} = 7,2$, 3H, $CH_3(CH_2)_3O^{II}$), 0,92 (t, $J_{HH} = 7,3$, 3H, $CH_3(CH_2)_3N$), 1,13–1,49 (m, 6H, $CH_2(CH_2)_2O$, $CH_2CH_2O^I$), 1,49–1,79 (m, 2H, $CH_2CH_2O^{II}$), 1,29–1,51 (m, 2H, $CH_2(CH_2)_2N$), 1,60–1,74 (m, 2H, CH_2CH_2N), 3,14–3,43 (m, 2H, CH_2N), 3,63–3,78 (m, 1H, CH_A , CH_2O^I), 3,81–3,95 (m, 1H, CH_B , CH_2O^I), 3,96–4,24

(m, 2H, CH₂O^{II}), 5,24 (d, ²J_{HP} = 15,8, 1H, CHP), 7,46–7,69 (m, 3H, ArH), 7,77–7,91 (m, 1H, ArH), 7,98 (d, J_{HH} = 8,2, 1H, ArH), 8,33–8,43 (m, 1H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 431,3396, C₂₄H₃₅NO₄P-re számított 431,3387.

Dibenzil-(2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfonát (81)

Termelés: 35% (0,18 g), sárga olaj; ³¹P (CDCl₃) δ 18,7; [M+H]⁺_{mért} = 500,2034, C₃₀H₃₁NO₄P-re számított 500,2018. A ¹³C és ¹H NMR spektrumok kiértékelése folyamatban van.

4.6. Általános előírat benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidok előállításához (82-88)

1,0 mmol (0,20 g) 8-Formil-1-naftalén-karbonsav, 1,0 mmol (0,10 ml) vagy 2,0 mmol (0,20 ml) butil-amin, 2,0 mmol (0,23 ml) ciklohexil-amin vagy 2,0 mmol (0,22 ml) benzil-amin és 1,0 mmol szekunder foszfin-oxid (0,20 g difenilfoszfin-oxid, 0,23 g bisz(*p*-tolil)foszfin-oxid, 0,26 g bisz(3,5-dimetilfenil)foszfin-oxid, 0,30 bisz(2-naftil)foszfin-oxid) elegyét kevertettük, 0,5 mmol (0,15 ml) propánfoszfonsav-anhidrid jelenlétében 0,85 ml etil-acetát oldószerben szobahőmérsékleten 30-45 percig nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyek összetételét HPLC-MS, valamint ³¹P NMR spektroszkópiás vizsgálatokkal határoztuk meg. A nyertermékeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, etil-acetát:hexán (2:1) eluenssel. A következő vegyületeket állítottuk elő:

(Difenil)(2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfin-oxid (82)

Termelés: 80% (0,35 g), sárga olaj; ³¹P (CDCl₃) δ 30,7; ¹³C (CDCl₃) NMR (CDCl₃) δ 13,9, 20,1, 29,6, 48,5, 65,2 (d, J_{CP} = 69,6), 125,1 (d, J_{CP} = 6,5), 125,3 (d, J_{CP} = 4,3), 125,6 (d, J_{CP} = 3,2), 126,3 (d, J_{CP} = 28,1), 127,0 (d, J_{CP} = 92,1), 127,1 (d, J_{CP} = 4,7), 128,2 (d, J_{CP} = 11,0), 128,3 (d, J_{CP} = 11,1), 129,0 (d, J_{CP} = 1,9), 129,4 (d, J_{CP} = 3,1), 131,9 (d, J_{CP} = 4,7), 132,0 (d, J_{CP} = 9,0), 132,3 (d, J_{CP} = 2,9), 132,4 (d, J_{CP} = 3,0), 132,6 (d, J_{CP} = 8,5), 163,1; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,86 (t, J_{HH} = 7,4, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 1,21–1,34 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,57–1,64 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3,05–3,20 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 4,36–4,50 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 5,71 (d, ²J_{HP} = 11,8, 1H, CHP), 7,07–7,12 (m, 1H, ArH), 7,18–7,23 (m, 2H, ArH), 7,25–7,37 (m, 5H, ArH), 7,37–7,44 (m, 3H, ArH), 7,51–7,60 (m, 2H, ArH), 7,70–7,76 (m, 1H, ArH), 7,77–7,84 (m, 1H, ArH), 7,91–7,98 (m, 1H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 440,3475, C₂₈H₂₇NO₂P-re számított 440,3463.

(Difenil)(2-ciklohexil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfin-oxid (84)

Termelés: 72% (0,34 g), sárga kristály; Op: 188–190 °C; ^{31}P (CDCl_3) δ 31,9; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 25,5, 26,5, 26,6, 29,6, 30,9, 65,0, 65,8 (d, $J_{\text{CP}} = 69,9$), 125,1 (d, $J_{\text{CP}} = 6,9$), 125,2 (d, $J_{\text{CP}} = 3,8$), 125,5 (d, $J_{\text{CP}} = 19,9$), 126,0 (d, $J_{\text{CP}} = 1,4$), 126,5 (d, $J_{\text{CP}} = 12,1$), 126,9 (d, $J_{\text{CP}} = 4,7$), 127,1 (d, $J_{\text{CP}} = 83,4$), 128,1 (d, $J_{\text{CP}} = 11,1$), 128,3 (d, $J_{\text{CP}} = 11,5$), 129,3 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$), 131,7 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$), 132,2 (d, $J_{\text{CP}} = 8,5$), 132,3 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$), 132,4 (d, $J_{\text{CP}} = 2,3$), 132,6 (d, $J_{\text{CP}} = 8,7$), 163,8 (d, $J_{\text{CP}} = 20,6$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,99–1,16 (m, 2H, $^{\text{c}}\text{HexH}$), 1,20–1,27 (m, 3H, $^{\text{c}}\text{HexH}$), 1,47–1,55 (m, 3H, $^{\text{c}}\text{HexH}$), 1,88–1,95 (m, 2H, $^{\text{c}}\text{HexH}$), 2,22–2,37 (m, 1H, $^{\text{c}}\text{HexH}$), 5,69 ((d, $^2J_{\text{HP}} = 12,2$, 1H, CHP), ,6,81–6,85 (m, 1H, ArH), 6,86–6,96 (m, 1H, ArH), 7,02–7,09 (m, 2H, ArH), 7,09–7,20 (m, 3H, ArH), 7,22–7,33 (m, 4H, ArH), 7,35–7,39 (m, 1H, ArH), 7,69–7,72 (m, 1H, ArH), 7,78–7,82 (m, 1H, ArH), 7,84–7,89 (m, 1H, ArH), 8,03–8,07 (m, 1H, ArH); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 466,3288$, $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 466,3276.

(Difenil)(2-benzil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfin-oxid (85)

Termelés: 85% (0,40 g), sárga olaj; ^{31}P (CDCl_3) δ 32,1; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 50,0, 63,0 (d, $J_{\text{CP}} = 69,3$), 125,1 (d, $J_{\text{CP}} = 6,4$), 125,2 (d, $J_{\text{CP}} = 4,5$), 126,48 (d, $J_{\text{CP}} = 92,9$), 126,53 (d, $J_{\text{CP}} = 28,2$), 126,6 (d, $J_{\text{CP}} = 1,9$), 127,1 (d, $J_{\text{CP}} = 4,7$), 127,5, 128,08 (d, $J_{\text{CP}} = 11,2$), 128,10, 128,5 (d, $J_{\text{CP}} = 11,3$), 128,8, 129,3 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$), 129,5 (d, $J_{\text{CP}} = 3,2$), 131,95 (d, $J_{\text{CP}} = 4,7$), 131,96, 131,98 (d, $J_{\text{CP}} = 8,8$), 132,4 (d, $J_{\text{CP}} = 2,9$), 132,5 (d, $J_{\text{CP}} = 3,0$), 132,7 (d, $J_{\text{CP}} = 8,5$), 136,8, 163,4; ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,52 (d, $J_{\text{HH}} = 15,5$, 1H, CH_A , CH_2N), 5,68 (d, $^2J_{\text{HP}} = 10,8$, 1H, CHP), 5,95 (d, $J_{\text{HH}} = 15,5$, 1H, CH_B , CH_2N), 6,77–6,80 (m, 2H, ArH), 7,15–7,10 (m, 5H, ArH), 7,16 (t, $J_{\text{HH}} = 2,0$, 2H, ArH), 7,22–7,17 (m, 3H, ArH), 7,30–7,22 (m, 10H, ArH), 7,39–7,33 (m, 6H, ArH), 7,45–7,40 (m, 2H, ArH), 7,48–7,52 (m, 2H, ArH), 7,57–7,63 (m, 4H, ArH), 7,71 (d, $J_{\text{HH}} = 2,8$, 1H, ArH), 7,73 (d, $J_{\text{HH}} = 2,8$, 1H, ArH), 7,83 (d, $J_{\text{HH}} = 8,2$, 2H, ArH), 8,02–7,97 (m, 2H, ArH); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 473,3533$, $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{P}$ -re számított 473,3521.

[Bisz(p-tolil)](2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfin-oxid (86)

Termelés: 89% (0,42 g), sárga kristály; Op: 186–188 °C; ^{31}P (CDCl_3) δ 31,8; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,9, 20,1, 21,49, 21,50, 29,7, 48,4, 65,1 (d, $J_{\text{CP}} = 69,1$), 125,1 (d, $J_{\text{CP}} = 6,5$), 125,2 (d, $J_{\text{CP}} = 4,4$), 125,3 (d, $J_{\text{CP}} = 1,3$), 125,72 (d, $J_{\text{CP}} = 2,$), 125,7 (d, $J_{\text{CP}} = 3,8$), 125,9 (d, $J_{\text{CP}} = 2,3$), 126,0 (d, $J_{\text{CP}} = 1,7$), 126,9 (d, $J_{\text{CP}} = 5,2$), 128,9 (d, $J_{\text{CP}} = 11,6$), 129,0 (d, $J_{\text{CP}} = 11,8$), 129,5 (d, $J_{\text{CP}} = 3,3$), 129,7 (d, $J_{\text{CP}} = 3,9$), 131,8 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$), 131,9 (d, $J_{\text{CP}} = 9,0$), 132,3 (d, $J_{\text{CP}} = 2,5$), 132,4 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$), 132,6 (d, $J_{\text{CP}} = 9,0$), 142,8 (d, $J_{\text{CP}} = 2,9$), 143,0 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$), 163,1; ^1H NMR

(CDCl₃) δ 0,86 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 1,35–1,22 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,55–1,65 (m, 2H, CH₂CH₂N), 2,28 (s, 3H, C₄'CH₃^I), 2,31 (s, 3H, C₄'CH₃^{II}), 3,14–3,22 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 4,40–4,47 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 5,67 (d, $^2J_{\text{HP}} = 11,8$, 1H, CHP), 6,95–7,00 (m, 2H, ArH), 7,05–7,10 (m, 3H, ArH), 7,22–7,13 (m, 2H, ArH), 7,35–7,25 (m, 1H, ArH), 7,46–7,35 (m, 3H, ArH), 7,82–7,68 (m, 3H, ArH), 7,89–7,92 (m, 1H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 468,3055, C₃₀H₃₀NO₂P-re számított 468,3048.

[Bisz(3,5-dimetilfenil)](2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfin-oxid (87)

Termelés: 92% (0,46 g), sárga kristály; Op: 187–189 °C; ³¹P (CDCl₃) δ 32,1; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13,9, 20,1, 21,05, 21,12, 29,6, 48,2, 65,1 (d, $J_{\text{CP}} = 67,9$), 125,2 (d, $J_{\text{CP}} = 2,8$), 125,66 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$), 125,73 (d, $J_{\text{CP}} = 2,4$), 126,2 (d, $J_{\text{CP}} = 28,2$), 126,87 (d, $J_{\text{CP}} = 4,7$), 126,93 (d, $J_{\text{CP}} = 91,6$), 128,2 (d, $J_{\text{CP}} = 92,1$), 129,7 (d, $J_{\text{CP}} = 8,7$), 130,2 (d, $J_{\text{CP}} = 8,7$), 130,6 (d, $J_{\text{CP}} = 2,3$), 131,8 (d, $J_{\text{CP}} = 2,9$), 133,9 (d, $J_{\text{CP}} = 3,0$), 134,0 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$), 137,8 (d, $J_{\text{CP}} = 7,6$), 137,9 (d, $J_{\text{CP}} = 7,8$), 163,0; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,87 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 1,23–1,34 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,57–1,65 (m, 2H, CH₂CH₂N), 2,12 (s, 6H, PhCH₃^I), 2,21 (s, 6H, PhCH₃^{II}), 3,18–3,24 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 4,47–4,39 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 5,68 (d, $^2J_{\text{HP}} = 12,2$, 1H, CHP), 6,85–6,89 (m, 2H, ArH), 7,00 (d, $J_{\text{HH}} = 13,6$, 2H, ArH), 7,05–7,12 (m, 3H, ArH), 7,23–7,35 (m, 1H, ArH), 7,39–7,42 (m, 1H, ArH), 7,70–7,75 (m, 1H, ArH), 7,82 (d, $J_{\text{HH}} = 8,2$, 1H, ArH), 7,95–7,98 (m, 1H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 496,4278, C₃₂H₃₅NO₂P-re számított 496,4263.

[Bisz(2-naftil)](2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benz[de]izokinolin-1-il)foszfin-oxid (88)

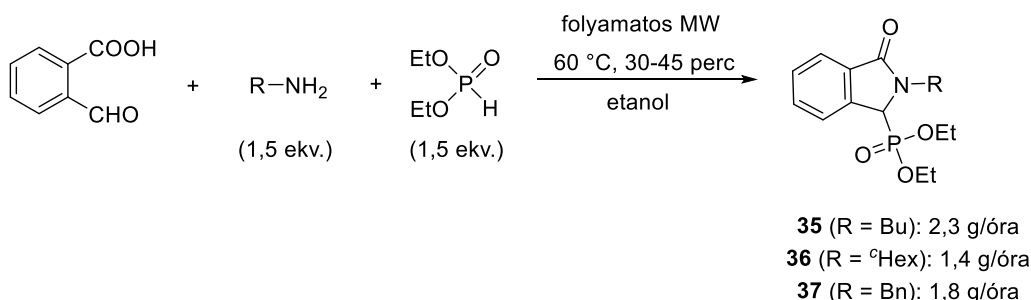
Termelés: 80% (0,43 g), sárga olaj; ³¹P (CDCl₃) δ 31,9; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13,9, 20,1, 29,7, 48,6, 65,3 (d, $J_{\text{CP}} = 69,1$), 125,2 (d, $J_{\text{CP}} = 6,9$), 125,4 (d, $J_{\text{CP}} = 4,0$), 125,5 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$), 126,1 (d, $J_{\text{CP}} = 17,6$), 126,4 (d, $J_{\text{CP}} = 8,2$), 126,6 (d, $J_{\text{CP}} = 10,6$), 126,9 (d, $J_{\text{CP}} = 11,6$), 127,1 (d, $J_{\text{CP}} = 4,9$), 127,7 (d, $J_{\text{CP}} = 9,1$), 127,8 (d, $J_{\text{CP}} = 10,7$), 128,0 (d, $J_{\text{CP}} = 11,1$), 128,5 (d, $J_{\text{CP}} = 9,3$), 129,0 (d, $J_{\text{CP}} = 13,4$), 131,9 (d, $J_{\text{CP}} = 3,2$), 132,1 (d, $J_{\text{CP}} = 3,3$), 132,2 (d, $J_{\text{CP}} = 2,7$), 134,4 (d, $J_{\text{CP}} = 8,4$), 134,7 (d, $J_{\text{CP}} = 8,7$), 135,5 (d, $J_{\text{CP}} = 8,1$), 163,1; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,83 (t, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 3H, CH₃(CH₂)₃N), 1,22–1,32 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂N), 1,57–1,65 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3,18–3,25 (m, 1H, CH_A, CH₂N), 4,44–4,51 (m, 1H, CH_B, CH₂N), 5,88 (d, $^2J_{\text{HP}} = 11,6$, 1H, CHP), 7,12–7,17 (m, 2H, ArH), 7,19–7,27 (m, 3H, ArH), 7,46–7,53 (m, 2H, ArH), 7,54–7,63 (m, 4H, ArH), 7,64–7,71 (m, 3H, ArH), 7,71–7,81 (m, 4H, ArH), 8,10–8,11 (m, 2H, ArH); [M+H]⁺_{mért} = 540,3464, C₃₆H₃₁NO₂P-re számított 540,3452.

5. Összefoglalás

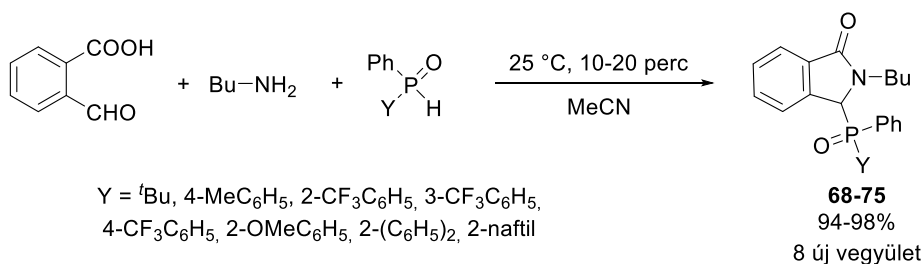
Kutatómunkám során célul tűztük ki a 2-formil-benzoésav, illetve a 8-formil-1-naftalén-karbonsav, primer aminok és különféle $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ reagensek (dialkil-foszfitek, valamint szekunder foszfin-oxidok) Kabachnik–Fields-reakciót követő intramolekuláris gyűrűzárásának tanulmányozását. A szintetizálni kívánt foszfónát-, vagy foszfin-oxid-oldalláncot tartalmazó izoindolinon- és benz[de]izokinolinon-származékok potenciális biológiai aktivitással rendelkeznek.

Először a 2-formil-benzoésav, butil-amin és dietil-foszfite reakciójának mechanizmusát *in situ* FT-IR spektroszkópiával tanulmányoztuk. Az eredmények alapján meghatároztuk a reakciókomponensek időfüggő koncentráció profilját. A vizsgálat során a mechanizmusra utaló köztitermék nem volt kimutatható a reakcióelegyben.

A következő lépésben 2-formil-benzoésav, primer aminok (butil-, ciklohexil- és benzil-amin) és dietil-foszfite kondenzációját folyamatos MW rendszerben is megvalósítottuk. Az általunk kidolgozott folytonos eljárással három izoindolinon-foszfónátot (**35-37**) állítottunk elő, a szakaszos módszerhez képest 1,5-2-szer nagyobb termelékenységgel.

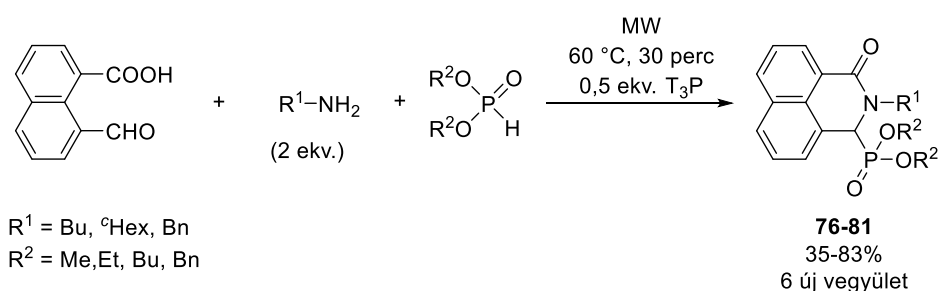


A 2-formil-benzoésav és butil-amin reakcióját különböző *P*-királis szekunder foszfin-oxidokkal ((*tert*-butil)-fenilfoszfin-oxid, (2-metil-fenil)-fenilfoszfin-oxid, (2-metoxi-fenil)-fenilfoszfin-oxid, (2-, 3-, illetve 4-trifluormetil-fenil)-fenilfoszfin-oxid, (bifenil)-fenilfoszfin-oxid, (1-naftil)-fenilfoszfin-oxid) is elvégeztük. A kívánt izoindolinon-foszfin-oxidokhoz katalizátor nélkül szobahőmérsékleten, rövid idő (10-20 perc) alatt jutottunk. Összesen nyolc új, a foszfor atomon különböző helyettesítőket tartalmazó izoindolinon-foszfin-oxidot (**68-75**) szintetizáltunk kiváló (94-98%) termeléssel.



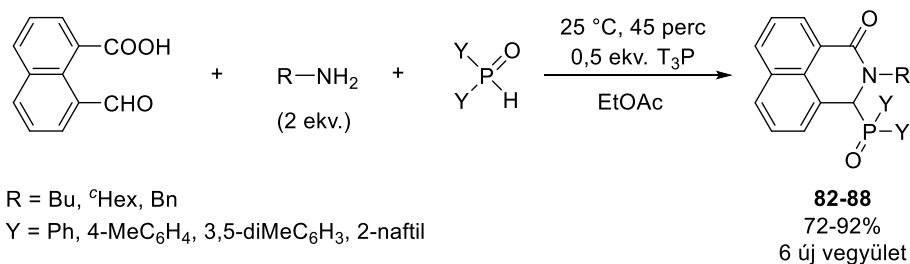
Az izoindolinon-foszfónátok és izoindolinon-foszfin-oxidok (**47-64**) biológiai aktivitását a szegedi Avidin Kft.-vel együttműködésben tanulmányoztuk, mely során a vegyületek toxicitását, *in vitro* citotoxicitását és antibakteriális hatását teszteltük. Több izoindolinon-foszfin-oxid (**51, 55, 57, 59-61**) ígéretes rákellenes hatást mutatott HL-60 sejtvonalon. Továbbá két a foszfor atomon 3,5-dimetil-fenil-csoportot tartalmazó származék (**55 és 57**) Gram-pozitív baktériumokkal szemben is aktívnak bizonyult.

A 8-formil-1-naftalén-karbonsav primer aminok és >P(O)H reagensek háromkomponensű reakciójának vizsgálata során egy új, az irodalomban nem ismert, hatékony eljárást dolgoztunk ki benz[de]izokinolinon-foszfónátok és -foszfin-oxidok előállítására. Első lépésben a 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és dietil-foszfít modellreakcióját tanulmányoztuk. A reakció paramétereinek (reagensek molaránya, reakcióidő, katalizátor) változtatásával kerestük az optimális körülményeket. A kondenzációt ezután további aminokra (ciklohexil- és benzil-amin) és dialkil-foszfítokra (dimetil-, dibutil-, dibenzil-foszfít) is kiterjesztettük. A benz[de]izokinolinon-foszfónátokat (**76-81**) MW körülmények között, 2 ekvivalens primer aminból kiindulva, 0,5 ekvivalens T₃P[®] jelenlétében, 60 °C-on 30 perc alatt állítottuk elő. Összesen 6 új származékot (**76-81**) szintetizáltunk 35-83%-os termeléssel.



Továbbá hatékonyan valósítottuk meg a 8-formil-1-naftalén-karbonsav, primer aminok (butil-, ciklohexil- és benzil-amin) és szekunder foszfin oxidok (difetil-, bisz(*p*-tolil)-, bisz(3,5-dimetilfenil)-, valamint bisz(2-naftil)foszfin-oxid) reakcióját. A kondenzációkat 2 ekvivalens primer aminnal és 0,5 ekvivalens T₃P[®]-vel végeztük el, szobahőmérsékleten 45 perces

reakcióidővel, kis mennyiségű etil-acetátban. Összesen 6 új benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidot (**82-88**) szintetizáltunk 72-92%-os termeléssel.



Az előállított benz[de]izokinolinon-foszfónátokból és benz[de]izokinolinon-foszfin-oxidokból álló molekulakönyvtár biológiai aktivitásának vizsgálata folyamatban van.

Eredményeimből két közlemény született:

Tajti, Á.; Tóth, N.; Rávai, B.; Csontos, I.; Szabó, P. T.; Bálint, E. Study on the microwave-assisted batch and continuous flow synthesis of N-alkyl-isoindolin-1-one-3-phosphonates by a special Kabachnik–Fields condensation. *Molecules* **2020**, 25, 3307. [IF(2020/2021): 4,411],

Független idéző: 2

Popovics-Tóth, N.; Rávai, B.; Tajti, Á.; Varga, B.; Bagi, P.; Perdih, F.; Szabó, P. T.; Hackler, L.; Puskás, L. G.; Bálint, E. Three-component synthesis, utilization and biological activity of phosphinoyl-functionalized isoindolinones. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 8754. [IF(2020/2021): 3,876]

6. Irodalomjegyzék

- [1] Pozharskii A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky A. R. (Eds.), *Heterocycles in Life and Society*, Wiley, Chichester **2011**.
- [2] Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V. (Eds.), *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Oxford, **2010**.
- [3] Asif, M., *Bioorg. Chem.*, **2017**, 2, 146.
- [4] Njardarson, J. T.; Vitaku, E.; Smith, D. T., *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 10257.
- [5] Mahmoodi, N. M.; Arami, M.; Limaee, N. Y.; Gharanjig, K., *J. Hazard. Mater.*, **2007**, 145, 65.
- [6] Speck, K.; Magauer, T., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 2048.
- [7] Yao, T.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1432.
- [8] Adib, M.; Sheikhi, E.; Yazzaf, R.; Bijanzadeh, H. R.; Mirzaei, P., *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 841.
- [9] Milen, M.; Dancsó, A.; Földesi, T.; Slégel, P.; Volk, B., *Tetrahedron*, **2016**, 72, 5091.
- [10] Gordon, C. P.; Byrne, N.; McCluskey, A., *Green Chem.*, **2010**, 12, 1000.
- [11] Couture, A.; Moreau, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P., *Synthesis*, **2004**, 10, 1664.
- [12] Bunce, R. A.; Muddala, N. P.; Nammalwar, B., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 28389.
- [13] Macsari, I.; Besidski, Y.; Csjernyik, G.; Nilsson, L. I.; Sandberg, L.; Yngve, U.; Ahlin, K.; Bueters, T.; Eriksson, A. B.; Lund, P.-E.; Venyike, E.; Oerther, S.; Hygge B. K.; Luo, L.; Arvidsson, P. I., *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 6866.
- [14] Bjore, A.; Bostrom, J.; Davidsson, O.; Emtenas, H.; Gran, U.; Iliefski, T.; Kajanus, J.; Olsson, R.; Strandlund, G.; Sundell, J.; Yuan, Z.-Q.; Sandberg, L., *New Compounds I/418*, U.S. Patent 0015237A1, **2008**.
- [15] Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. (Eds.), *Aminophosphonic and Aminophosphinic acids: Chemistry and Biological Activity*, Wiley, Chichester **2000**.
- [16] Ordóñez, M.; Tibhe, G. D.; Zamudio-Medina, A.; Viveros-Ceballos, J. V., *Synthesis*, **2012**, 44, 569.
- [17] Phillips, W. G., *Phosphinylphthalimides and their use as plant growth regulants*, U.S. Patent 4164406, **1979**.
- [18] Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; Rybalko-Rosen, H.; Leonce, S.; Pfeiffer, B.; Renard, P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 3557.
- [19] Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y., *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1952**, 83, 689.
- [20] Fields, E. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1528.

- [21] Kafarski, P.; Lejczak, B., *Curr. Med. Chem.*, **2001**, 1, 301.
- [22] Atherton, F. R.; Hassal, C. H.; Lambert, R. W., *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1603.
- [23] Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, L., *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 5955.
- [24] Song, B. A.; Hu, D. Y.; Wan, Q. Q.; Yang, S., *J. Agric. Food Chem.*, **2008**, 56, 998.
- [25] El-Hiti, G. A.; Abdel-Megeed, M. F.; Badr, B. E.; Azaam, M. M., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 2252.
- [26] Liu, W.; Royers, C. J.; Fisher, A. J.; Toney, M., *Biochemistry*, **2002**, 41, 12320.
- [27] Fields, S. C., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12237.
- [28] Ju, Z.; Zou, R.; Ye, Y.; Zhao, Y., *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **2010**, 185, 898.
- [29] Keglevich, Gy.; Fehérvári, A.; Csontos, I., *Heteroatom Chem.*, **2011**, 22, 599.
- [30] Bálint, E.; Tajti, Á.; Tripolszky, A.: *Synthesis of α -aminophosphonates by the Kabachnik–Fields reaction and by the Pudovik reaction*. Organophosphorus Chemistry – Novel Developments (Ed. G. Keglevich), de Gruyter (Berlin), **2018**, p. 118.
- [31] Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V., *Synthesis*, **1979**, 81.
- [32] Pham, T. S.; Balázs, L.; Petneházy, I.; Jászay, Z., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 346.
- [33] Sarvari, M. H., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 64, 5459.
- [34] Sobhani, S.; Safaei, E.; Asadi, M.; Jalili, F., *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 3313.
- [35] Sun, P.; Hu, Z.; Huang, Z., *Synth. Commun.*, **2004**, 34, 4293.
- [36] Matveeva, E. D.; Podrugina, T. A.; Tishkovskaya, E. V.; Tomilova, L. G.; Zefirov, N. S. E., *Synlett.*, **2003**, 2321.
- [37] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sreedhar, P., *Green Chem.*, **2002**, 4, 436.
- [38] Sundar, C. S.; Srinivasulu, D.; Nayak, S. K.; Reddy, C. S., *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **2012**, 187, 523.
- [39] Keglevich, Gy.; Szekrényi, A., *Lett. Org. Chem.*, **2008**, 5, 616.
- [40] Keglevich, Gy.; Bálint, E., *Molecules*, **2012**, 17, 12821.
- [41] Keglevich, Gy.; Bálint, E.; Tajti, Á.; Kalocsai, D.; Mátravölgyi, B.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M., *Tetrahedron*, **2017**, 73, 5659.
- [42] Bálint, E.; Tajti, Á.; Szatmári, E.; Perdih, F.; Keglevich, Gy., *Molecules*, **2019**, 24, 1640.
- [43] Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 1479.

- [44] Ordóñez, M.; Reyes-Gonzalez, M. A.; Zamudio-Medina, A., *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 5756.
- [45] Reyes-Gonzalez, M. A.; Zamudio-Medina, A.; Ramirez-Marroquin, O. A.; Ordóñez, M., *Monatsch. Chem.*, **2014**, 145, 1001.
- [46] Failla, S.; Finocchiaro, P., *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **1995**, 105, 195.
- [47] Kachkovskiy, G. O.; Kolodiazhnyi, O. I., *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **2010**, 185, 2441.
- [48] Couture, A.; Moreau, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 4527.
- [49] Synese, J.; Rosa Maria, R. S.; William, T. A.; Rene, W., *2,3-Dihydro-isoindol-1-ones with Mao-B inhibiting activity*, W.O. Patent 4014856A1, **2004**.
- [50] Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.; Rybalko-Rosen, H.; Leonce, S.; Pfeiffer, B.; Renard, P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 3557.
- [51] Couture, A.; Deniau, E.; Woisel, P.; Grandclaude, P., *Synthesis*, **1997**, 12, 1439.
- [52] Stevens, C. V.; Speybroeck, V. V.; Claeys, D. D.; Roman, B. I.; Van De Caveye, P.; Waroquier, M., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 3644.
- [53] Deniau, E.; Enders, D.; Couture, A.; Grandclaude, P., *Tetrahedron: Assymetry*, **2005**, 16, 875.
- [54] G. Harvey, R: *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*, Wiley-VCH, **1997**.
- [55] Akranth, M.; Om Prakash, T.; Rikta, S.; Mohammad Rahmat, A.; Sandeep, S.; Mymoona, A.; Mohammad, S.; Mohammad Mumtaz, A., *Saudi Pharm. J.*, **2013**, 21, 1.
- [56] M. Shamma: *The isoquinoline alkaloids: chemistry and pharmacology*, New York, **1972**.
- [57] Liu, M.-C.; Lin, T.-S.; Penketh, P.; Sartorelli, A. C., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 4234.
- [58] Galán, A.; Moreno, L.; Párraga, j.; Serrano, Á.; Sanz, M. J.; Cortes, D.; Cabedo, N., *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 3221.
- [59] Tochilkin, A. I.; Feigina, S. M.; Gorkin, V. Z.; Polyakova, G. V., *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, **1968**, 3, 30.
- [60] Gray, A. P.; Schlieper, D. C.; Spinner, E. E.; Cavallito, C. J., **1995**, 77, 3533.
- [61] Armstrong, S.; Li, J.-H.; Zhang, J.; Merrill, R., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2002**, 17, 235.
- [62] Babinski, K.; Vohra, R.; Cui, X.; Auld, D. S., *Methods of modulating neurotrophine-mediated activity*, W.O. Patent 030940A2, **2007**.

- [63] Deshpande, G. N., *Monolayer carbon dioxide barrier pet bottles*, W.O. Patent 040020A1, **2013**.
- [64] Xu, Z.; Ayaz, M.; Cappelli, A. A.; Hulme, C., *ACS Comb. Sci.*, **2012**, 14, 460.
- [65] Zhang, J.; Jacobson, A.; Rusche, J. R.; Herlihy, W, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1074.
- [66] Tajti, Á.; Tóth, N.; Rávai, B.; Csontos, I.; Szabó, P.; Bálint, E. *Molecules*, **2020**, 25, 3307.
- [67] Csók, Z.; Keglevich, Gy.; Petöcz, G.; Kollár, L., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 586, 79.