

OXINDOL-1-KARBOXAMID-SZÁRMAZÉKOK  
ÚJ SZINTÉZISE

Készítette: Porcs-Makkay Márta  
okleveles vegyész

Témavezető: Dr. Simig Gyula  
c. egyetemi tanár

Készült  
az EGIS Gyógyszergyár Rt.  
Kémiai Kutatási Főosztályán

2001

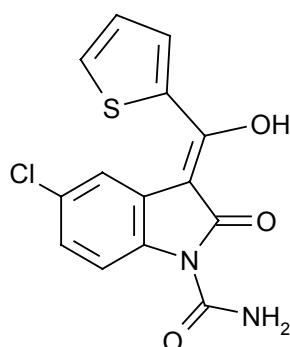
## TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	1
2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK, SZINTÉZISTERV	3
2.1. Tenidap szintézisek az irodalomban	3
2.2. Retroszintetikus elemzés	5
2.3. Az oxindolok acilezési reakciói az irodalomban	6
2.3.1. Oxindolok alkil(aril)karbonilezése és karbamoilezése az irodalomban	7
2.3.2. Oxindolok alkiloxi(ariloxi)karbonilezése az irodalomban	10
3. A TENIDAP ÚJ SZINTÉZISE	14
3.1. Alkil(aril)-(oxindol-1-karboxilát)-ok (7) előállítása	14
3.2. Alkil(aril)-(3-tenoioxindol-1-karboxilát)-ok (6) előállítása	16
3.3. Az alkil(aril)-(3-tenoioxindol-1-karboxilát)-ok (6) amidálása, a tenidap előállítása	22
3.4. One-pot eljárások	25
4. TENIDAP ANALOGONOK ÚJ SZINTÉZISE	28
4.1. 3-Acioxindol-1-karboxamidok új szintézise	28
4.2. A karbomoilcsoport nitrogénjén szubsztituált tenidap analogonok előállítása	29
5. DI[ALKIL(ARIL)]-(OXINDOL-1,3-DIKARBOXILÁT)-OK SZINTÉZISE	32
5.1. Azonos alkoxi(ariloxi)karbonil-csoportokat tartalmazó di[alkil(aril)]-(oxindol-1,3-dikarboxilát)-ok szintézise	32
5.2. Különböző alkoxi(ariloxi)karbonil-csoportokat tartalmazó di[alkil(aril)]-(oxindol-1,3-dikarboxilát)-ok szintézise	35
6. A DI[ALKIL(ARIL)]-(OXINDOL-1,3-DIKARBOXILÁT)-OK AMIDÁLÁSI REAKCIÓINAK VIZSGÁLATA, MONO- ÉS DIKARBOXAMIDOK ELŐÁLLÍTÁSA	37
7. A KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA	45
7.1. Alkalmazott műszerek	45
7.2. A 3.1. fejezethez tartozó kísérletek	45
7.3. A 3.2. fejezethez tartozó kísérletek	47
7.4. A 3.3. és 3.4. fejezetekhez tartozó kísérletek	50
7.5. A 4.1. fejezethez tartozó kísérletek	52
7.6. A 4.2. fejezethez tartozó kísérletek	54

7.7. Az 5.1. fejezethez tartozó kísérletek	60
7.8. Az 5.2. fejezethez tartozó kísérletek	66
7.9. A 6. fejezethez tartozó kísérletek	77
8. ÖSSZEFOGLALÁS	94
IRODALOM	95

## 1. BEVEZETÉS

Az oxindol-1-karboxamidok az antireumatikus és gyulladásgátló szerek új, fontos csoportját képezik, amelyek ciklooxygenáz inhibitor és citokin modulátor hatást kifejtve, alkalmasak a reumatoid arthritis és osteoarthritis kezelésére [1,2,3]. Azt is megállapították az ilyen típusú vegyületekről, hogy autoimmun rendellenességek kezelésére [4], valamint, az interleukin-1 bioszintézisét gátló hatásuk alapján, az interleukin-1 által közvetített csont- és kötőszöveti metabolizmus rendellenességek gyógyítására [5] is használhatóak lehetnek. A későbbiekben, a részletes farmakológiai vizsgálatok során az említetteken kívül más hatásaikat is felismerték. Megelőzhető, illetve kezelhető velük az ischaemia okozta, valamint a citokin közvetítette szívizom-károsodás [6]. Gátolják a vírusreplikációt, ezért vírussal fertőzött emlősök kezelésére, vagy a fertőzés megelőzésére is alkalmasak [7].



**1, tenidap**

1. ábra

Az antireumatikus és gyulladásgátló hatású oxindolszármazékok közül kiemelkedett a Pfizer cég által fejlesztett (*Z*)-3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxamid (**1**, tenidap, 1. ábra), amelyet nátriumsója [8] formájában 1996-ban terveztek a piacra bevezetni [9,10]. A fent említett fő terápiás hatása mellett, második indikációként szabadalmaztatták a tenidap kollagenáz-gátló hatását, amely csontreszorpciós rendellenességek, szaruhártya-fekélyesedés, periodontális betegségek, égési sebek, bőrsérülések gyógyítására teszi alkalmassá [11], valamint elasztáz-gátló hatását, amely pedig az ütőérgyulladás, proteinuria és tüdőtágulás kezelésében [12] játszik szerepet.

A nemszteroid gyulladáscsökkentők, különösen az antireumatikumok területén nagy az igény új, jobb hatású, kevesebb mellékhatással rendelkező gyógyszerekre. Ezért igen nagy várakozással tekintettek a tenidapra is, amelynek 2000. évi forgalmát egy 1993-ban megjelent elemzésben 1-2 milliárd USD-ra prognosztizálták [13].

A tenidap hatóanyagot Magyarországon termékszabadalom nem védte. A Pfizer szabadalmi [2,3] 2006-ig védenek néhány szintézisutat a tenidap előállítására (ld. 2. fejezet). Ennek a szabadalmi helyzetnek, továbbá a tenidap piaci potenciáljának figyelembevételével az EGIS vezetése 1995-ben célszerűnek látta, hogy megkíséreljük egy új gyártó eljárás kidolgozását a tenidap előállítására, amely az originátor szabadalmának lejártá előtt biztosíthatja forgalomba hozatalát azokban az országokban, köztük Magyarországon, ahol termékszabadalom nem védi. A tenidap új szintézisével dolgozatom 3. fejezetében foglalkozom.

A tenidap szintézisére kidolgozott eljárásunk lehetővé tette olyan új oxindolszármazékok előállítását, amelyek eddig nem voltak hozzáférhetőek. Ez indokolta az oxindolszármazékok területén végzett kutatások folytatását, amely során az oxindolszármazékok több új csoportját sikerült előállítani. Erről a munkáról a dolgozat 4., 5. és 6. fejezetében számolok be. A 7. fejezetben ismertetem a kísérletek részletes leírását.

A dolgozatban szereplő vegyületek nagy többsége a 2,3-dihidroindol-2-on, triviális nevén az oxindol származéka. Az egyszerűség kedvéért az oxindol nevet alapnévként használjuk.

## 2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK, SZINTÉZIS TERV

### 2.1. Tenidap szintézisek az irodalomban

A tenidap hatóanyagra és előállítására a Pfizer cég két kutatócsoportja ugyanazon a napon (1985. március 15.) két szabadalmat jelentett be [2,3]. Mindkét esetben 5-klór-oxindolból (**2a**) kiindulva jutottak el a végtermékhez, a két eljárás csak a szubsztituensek bevitelének sorrendjében tér el egymástól (2. ábra).

Az egyik szabadalomban [2] (**a** eljárás) az 5-klóroxindolt (**2a**) 3-as helyzetében 2-tiofénkarbonil-kloriddal acilezik [1], majd az így előállított **3** származékot acetonitrilben klórszulfonil-izocianáttal reagáltatva és az *N*-klórszulfonil-1-karboxamid intermediert, preparálás nélkül hidrolizálva alakítják ki az 1-karbamoilcsoportot.

A másik szabadalom [3] (**b** eljárás) első lépésében a **4** 1-karbamoilszármazékot állítják elő úgy, hogy a **2a** kiindulási anyagot toluolban klórszulfonil-izocianáttal forralják, majd az *N*-klórszulfonil-1-karboxamid intermediert - ismét anélkül, hogy kinyernék - hidrolizálják. Ezt követően, az 1-karbamoilszármazékot 3-as helyzetben tenoilezve nyerik a tenidapot [3].

A második szabadalom egy további (**c**) eljárást is ismertet. Eszerint az **5** (5-klór-2-ureidofenil)ecetsav gyűrűzárásával közvetlenül a **4** oxindol-1-karboxamid képződik, amelyet azután a 3-as helyzetben tenoileznek [3].

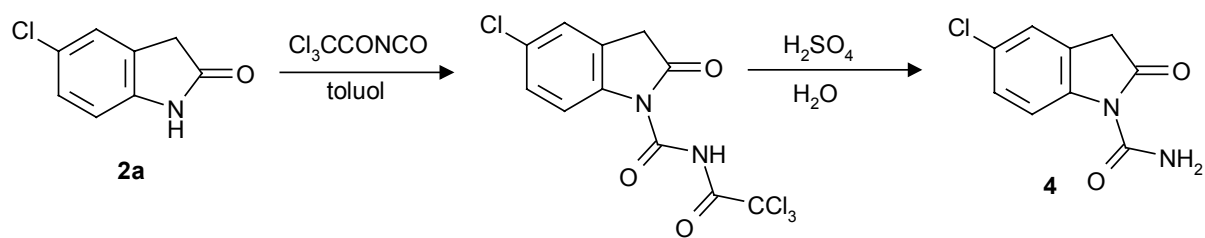
Tekintettel a 2. ábrán feltüntetett termelésekre, gyakorlati jelentősége a **b** eljárásnak van, amely során 39,8 %-os össztermeléssel, két lépésben lehet a végtermékhez jutni.

A **b** eljárás egyik módosított változatának tekinthető tulajdonképpen az a módszer, amelyben az 1-karbamoilfunkció kialakítására klórszulfonil-izocianát helyett triklóracetil-izocianátot használnak, az így képződő intermedier stabilis, kiperarálható [14]. A következő lépésben az *N*-triklóracetil-származékot kénsavval hidrolizálják (3. ábra). Ennek a módszernek egy változata szerint az *N*-triklóracetil-csoportot alkoholizissal, etanolban illetve metanolban gyenge Lewis sav [pl. Mg(OEt)<sub>2</sub>] jelenlétében való forralással távolítják el, így 95-99 %-os termeléssel kapják az 1-karbamoilszármazékot [15].









3. ábra

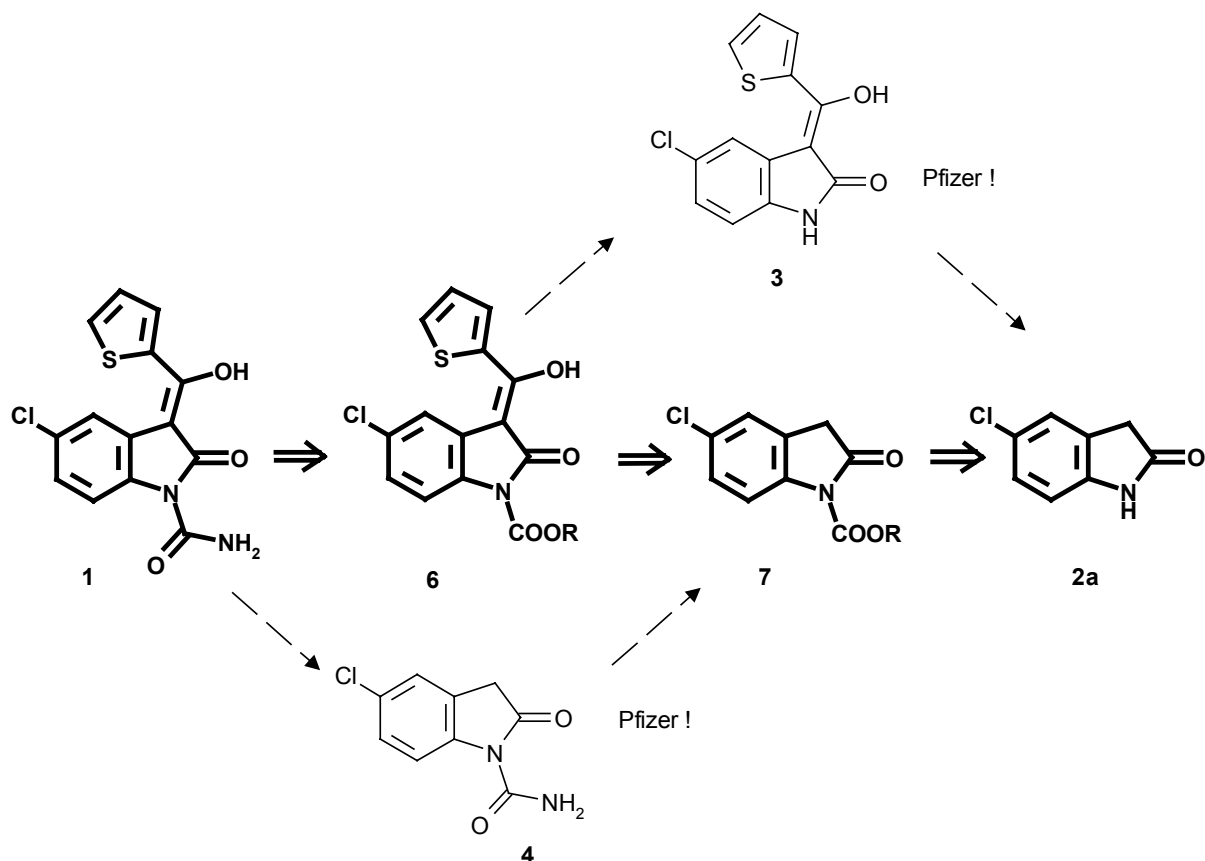
A molekula fejlesztése során különböző pozíciókban, különféle izotópokkal jelzett tenidapot is előállítottak, ezek a módszerek azonban kémiai újdonságot a korábbiakhoz képest nem tartalmaztak [16,17].

Szükségesnek tartom kihangsúlyozni azt a későbbiek szempontjából fontos tény, hogy az irodalom áttanulmányozása során azt találtuk, hogy nemcsak a tenidap szintézise során, hanem egy speciális esetet kivéve (ld. 11. ábra 10. old.) minden más oxindol-1-karboxamid-származék előállításakor is, a karbamoilcsoportot kizárólag izocianátokkal vitték be a molekulába.

## 2.2. Retroszintetikus elemzés

A tenidap új szintézisére irányuló kísérletek elkezdése előtt retroszintetikus elemzést végeztünk (4. ábra). Az egyik legegyszerűbb új eljárásnak a tenidap előállítására az látszott, ha az 1-karbamoilcsoportot a molekulába előzőleg bevitt észterfunkció ammonolízisével vezetjük be.

A tenidap (1) karbamoilcsoportját csakis a szintézis utolsó lépésében alakíthatjuk ki a megfelelő, 3-as helyzetben tenoilcsoporttal szubsztituált 6 észterből. A 7→4→1 út ugyanis nem járható, mert a 4 vegyület tenoilezését a Pfizer szabadalma [3] védi. A 6 kulcsintermediert vagy a 3-ból, vagy a 7-ből állíthatjuk elő, minthogy azonban a 3 egy Pfizer szabadalom [2] intermediere, szintézisünknek a 7 vegyületen keresztül kell haladnia. A tenidap (1) új szintézisét tehát a 2a 5-klóroxindolból kiindulva, a 7 és a 6 intermediereken keresztül terveztük megoldani. Ez a szintézisút látszólag kézenfekvő. A következőkben ismertetendő munkánk azonban rávilágít azokra a nem várt „részletekre”, amelyek miatt ez a megfelelő R csoport esetén - tényleg igen egyszerűen járható út mégsem kézenfekvő.



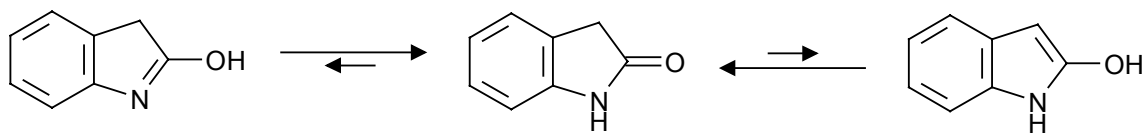
4. ábra

### 2.3. Az oxindolok acilezési reakciói az irodalomban

A tervezett tenidap szintézisünk során tehát először az 5-klóroxindolnak (**2a**) az 1-, majd pedig a 3-acilezését kellett megoldanunk, ezért az oxindolok acilezésének irodalmát munkánk ismertetése előtt összefoglaljuk. Az egyéb, szorosan az egyes fejezetekhez tartozó irodalmat az illető rész tárgyalásánál adjuk meg.

A dolgozatban „acilezés” kifejezést tág értelemben használjuk: alkil(aril)karbonil-, alkoxi(ariloxi)karbonil- és karbamoilcsoport bevezetését is értjük rajta. Az „acilcsoport” viszont kizárólag alkil(aril)karbonil-csoportot jelent.

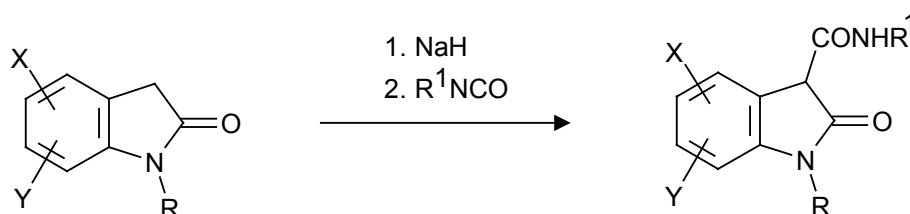
Általában elmondható, hogy az oxindolok acilezésének irodalmában több a szórványos adat, mint a szisztematikus vizsgálat. Az is nyilvánvaló, hogy az acilezési reakciók eredménye [*N*-, *O*- és/vagy *C*(3)-acilezés] nagymértékben függ a heterogyűrű szubsztituenseitől, mert az oxindolok tautomerizációs képessége (5. ábra) fontos szerepet játszik az acilezési reakciók lefutásában.



5. ábra

### 2.3.1. Oxindolok alkil(aril)karbonilezése és karbamoilezése az irodalomban

Az 1970-es évek elején a Pfizer és a Warner-Lambert cég kutatói gyulladásgátló hatású 1-alkil(aril)oxindol-3-karboxamidokat állítottak elő [18,19,20]. Eljárásuk során (6. ábra) az *N*-alkil(aril)oxindolból nátrium-hidriddel képzett aniont szerves izocianáttal, előnyösen DMF-ban szobahőmérsékleten reagáltatták [18,21] (egyes esetekben az izocianátot a megfelelő karbamidból generálták).



R: alkil, aril; R<sup>1</sup>: alkil, aril, hetaril

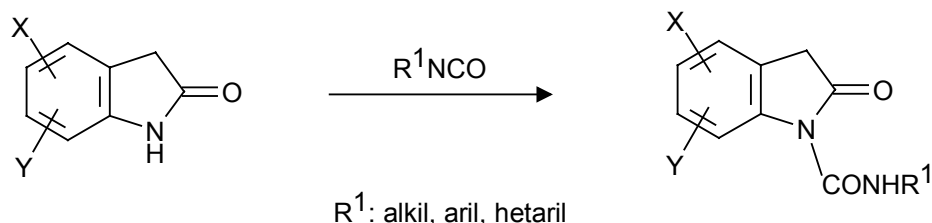
6. ábra

1-Etil-(5-nitro)oxindol és alkil-, illetve arilizocianátok DMF-ban végzett 3-karboxamidoilezési reakciójában trietil-amint használtak bázisként [22].

A gyulladásgátlók kutatásában az 1-alkiloxindol-3-karboxamidokat a 80-as évek második felében olyan oxindolszármazékok követték, amelyek mind az 1-es, mind pedig a 3-as helyzetükben karbamoil-, illetve acilsoportot tartalmaztak. Köztük volt a minket különösen érdeklő tenidap is. Ezek a molekulák kétféle módon építhetők fel, attól függően, hogy az 1-es, vagy a 3-as szubsztituenst viszik-e be először a heterogyűrűjében szubsztituálatlan oxindol molekulába.

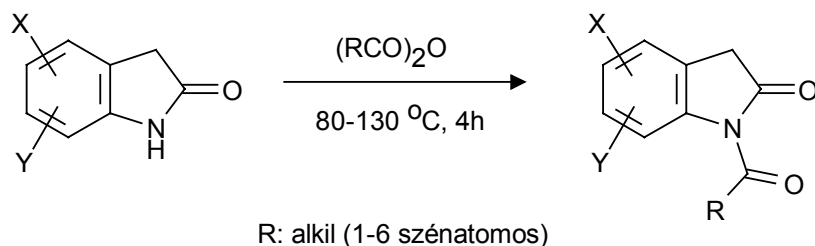
Azokban az esetekben, amikor az 1-es szubsztituenst viszik be először a heterogyűrűjében szubsztituálatlan oxindol molekulába (7. ábra), a kiindulási anyagot valamilyen apoláris oldószerben (rendszerint toluolban) forralják rövid ideig a megfelelő izocianáttal. A tenidap előállítását védő egyik szabadalomban [3] (ld. 2. ábra, **b** út, 4. old) az első lépésben a **4** 1-karbamoilszármazékot úgy állítják elő, hogy a **2a** kiindulási anyagot toluolban 10 percig forralják klórszulfonil-izocianáttal, majd az *N*-klórszulfonil intermediert

víz-ecetsav elegyben való 10 perces forralással elhidrolizálják. Fontosnak tartjuk újra megismételni, hogy ez az egyetlen eddig ismert módszer a karbamoilcsoport bevezetésére az oxindolszármazék 1-es helyzetébe. Olyan eljárás, amelyik az 1-alkoxi(ariloxi)karbonil-csoport ammonolízisével, illetve aminolízisével jutna el az 1-karbamoilfunkcióhoz, mindezidáig ismeretlen volt.



7. ábra

1-Acioxindolokat oxindolok és savanhidridek oldószer nélküli, magas hőmérsékleten végrehajtott reakciójával állítottak elő [23] (8. ábra).



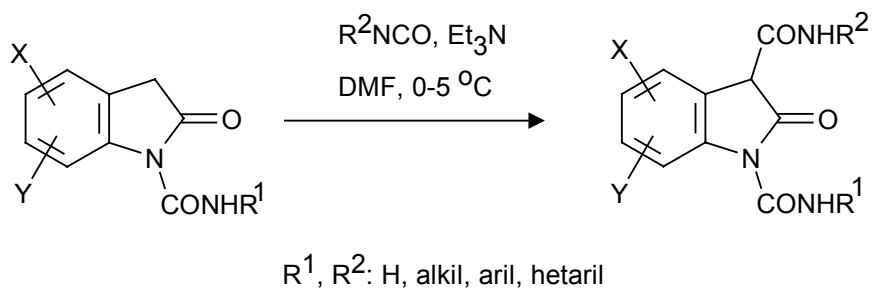
8. ábra

Acilcsoport bevezetésére a heterogyűrűjében szubsztituátlan oxindol 3-as helyzetébe a tenidap szintézisével foglalkozó szabadalmakban találunk példát (ld. 2. ábra, **a** út, 4. old.). 5-Klóroxindolt etanolban etil-2-tenoiláttal, vagy 2-tiofénkarbonil-kloriddal nátrium-etilát jelenlétében reagáltattak [1]. Alacsony, 36 ill. 17 %-os termeléssel kapták a megfelelő 3-acil-származékot.

Ugyancsak a tenidap szintézisére vonatkozó szabadalmak írják le az acilcsoport bevezetését oxindol-1-karboxamidok 3-as helyzetébe. 5-Klóroxindol-1-karboxamidot (**4**, ld. 2. ábra, **b** út, 4. old.) 2,2 mólnyi 4-dimetilaminopiridin (DMAP) jelenlétében, 2-tiofénkarbonil-kloriddal acilezve jó termeléssel (85 %) kapták a tenidapot (**1**) [2,3]. A **4** vegyület acilezését más savkloridokkal is elvégezték. Az idézett szabadalmak szerint az acilezési reakcióban 4-dimetilaminopiridin helyett más amin is alkalmazható: trialkil-aminok, *N*-metilmorfolin, *N*-metilpiperidin, bár ilyenekkel példákat nem adnak meg. Ezt azért

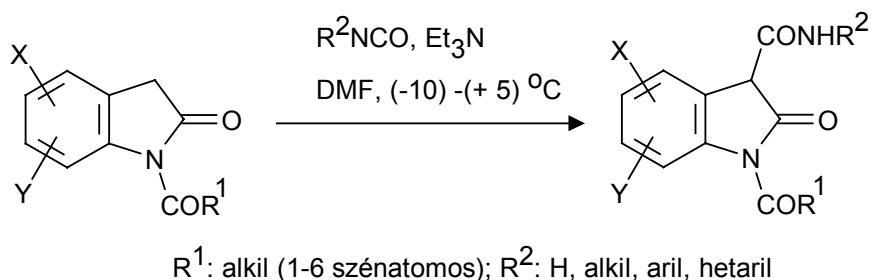
hangsúlyozzuk, mert munkánk egyik lényeges eredménye az, hogy tisztáztuk a 4-dimetilaminopiridin szerepét a 3-as helyzetű acilezési reakciókban.

A Pfizer kutatói oxindol-1,3-dikarboxamidok előállítását ismertetik két szabadalomban [24,25]. Eljárásuk során (9. ábra) a megfelelő oxindol-1-karboxamid-származékot igen enyhe körülmények között szerves izocianáttal acilezik.



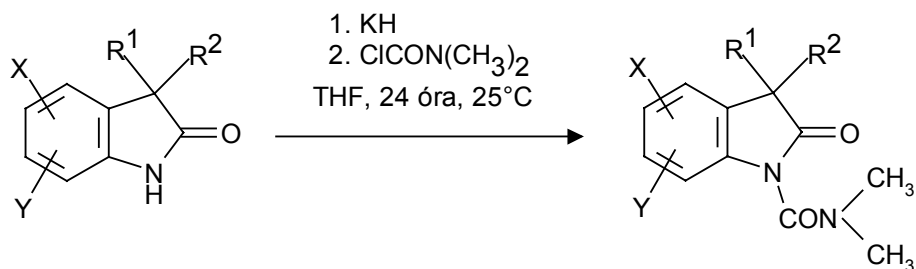
9. ábra

Egy másik szabadalom az 1-aciloxindolok szerves izocianátokkal történő 3-karbamoilezését írja le, az előbbiekhöz hasonló körülmények között [23] (10. ábra).



10. ábra

Egyetlen példát találtunk az irodalomban [26], amikor a karbamoilcsoport egy lépésben történő bevezetése az oxindol molekula 1-es vagy 3-as helyzetébe nem szerves izocianáttal történt. Ekkor a paraheraquamide - egy oxindol alkaloid - szintézise során *N,N*-dimetilkarbamoil-csoportot vezettek be egy 3,3-diszubsztituált oxindolszármazék 1-es helyzetébe *N,N*-dimetilkarbamoil-kloriddal (11. ábra). Az *N,N*-dimetilkarbamoil-klorid reagensként hasonlít az alkil-karbonokloridátokra, amelyek oxindolokkal végbemenő reakcióinak irodalmával a következő fejezetben foglalkozom.

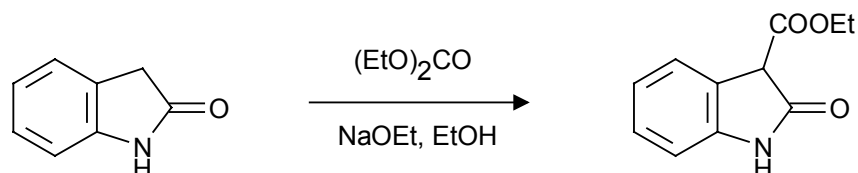


11. ábra

### 2.3.2. Oxindolok alkiloxi(ariloxi)karbonilezése az irodalomban

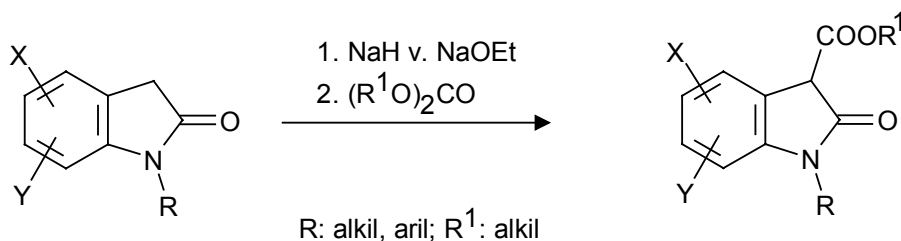
A számunkra különösen fontos alkiloxi(ariloxi)karbonilezések irodalmát, amely lényegesen bonyolultabb képet mutat, mint a fentiek, ebben a fejezetben foglaljuk össze.

Orosz kutatók 1967-ben oxindolt etanolban nátrium-etilát jelenlétében dietil-karbonáttal a 3-as helyzetben etoxikarbonileztek, 69 %-os termeléssel [27] (12. ábra).



12. ábra

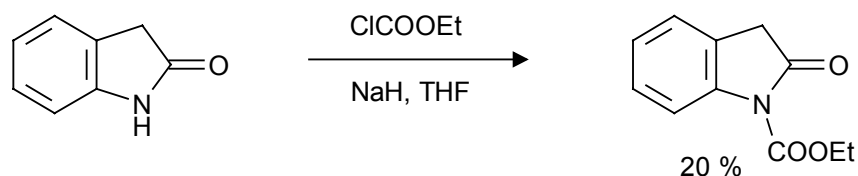
Az előző fejezetben már említett gyulladásgátló hatású 1-alkil(aril)oxindol-3-karboxamidokat [18,19,20] a megfelelő alkil-(oxindol-3-karboxilát)-ok amidálásával is előállították. Az ehhez szükséges kiindulási anyagot 1-alkil(aril)oxindolok 3-alkoxikarbonilezésével kapták. A kiindulási oxindolt nátrium-hidriddel [19,28,29], vagy nátrium-alkohollal [18,20] kezelték, majd dialkil-karbonáttal [18,19,20,28,29], vagy alkil-karbonokloridáttal [28] acilezték (13. ábra).



13. ábra

A tenidap szintézisére irányuló munkánk megkezdésekor nem volt irodalmi példa oxindolok regio szelektív, jó termelésű *N*-alkoxi(ariloxi)karbonilezésére, pedig ez a reakció

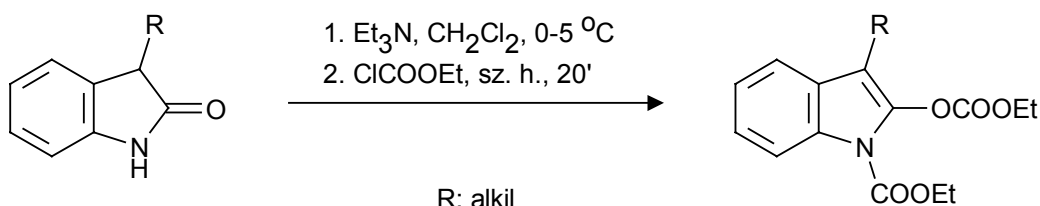
szintézistervünkben fontos szerepet játszott. A teljesség kedvéért megemlítendő, hogy egy közlemény szerint oxindolt nátrium-hidrides kezelés után etil-karbonokloridáttal acilezve, oszlopkromatográfiás tisztítás után 20 %-os termeléssel az etil-(oxindol-1-karboxilát)-ot kapták [30] (14. ábra). Amikor a munkánkat elkezdtük, ez volt tehát az egyetlen irodalmi hivatkozás, amelyben alkil-(oxindol-1-karboxilát) szerepelt, de az itt leírtak egy gyártó eljárásban nyilvánvalóan használhatatlanok voltak.



14. ábra

Problémánk megoldásához a legtöbbet Beccalli és munkatársai közleményeiből meríthettünk, akik az utóbbi évtizedben sokat foglalkoztak oxindolok alkoxikarbonilezési reakcióival [31-38]. A különböző oxindolszármazékokon, többnyire tercier amin jelenlétében, alkil-karbonokloridáttal végzett acilezési reakcióikban gyakran bonyolult termékelegyeket kaptak, amelyekben a kívánt regioizomer csak kis mennyiségben keletkezett. Beccalli és munkatársai szisztematikus vizsgálatokat nem folytattak, de a publikációikban található sok adat és néhány „tiszta” reakció nagyon fontos útmutatást adott munkánkhöz.

Az egyik, számunkra fontos eredményük, hogy 3-alkiloxindolokat diklórmetánban, trietil-amin jelenlétében etil-karbonokloridáttal acilezve jó termeléssel keletkeztek a megfelelő *N,O*-diacilezett származékok [34] (15. ábra).

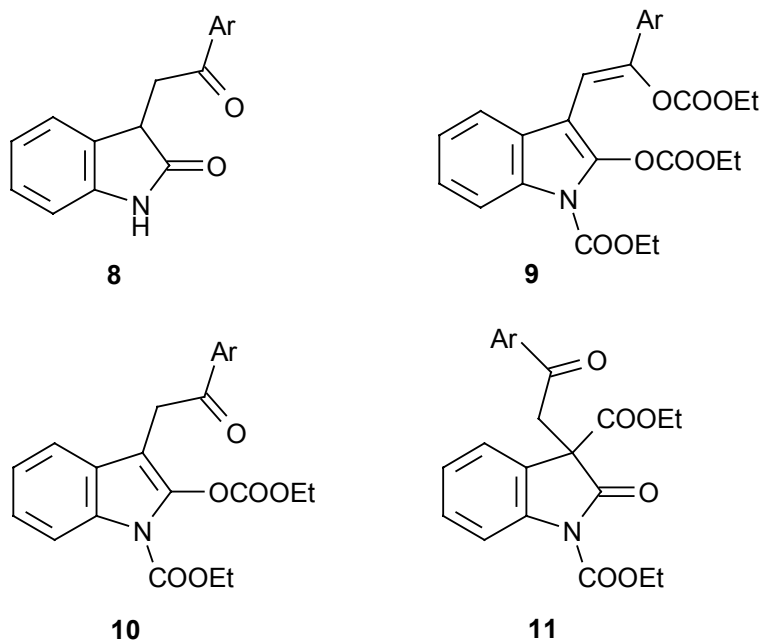


15. ábra

Beccalli és munkatársai először a 3-aroilmetiloxindolok acilezésekor észleltek *N*-, *O*- és *C*(3)-acilezéseket (amelyeket még az oldalláncban történő *O*-acilezés is kísért) [32] (16. ábra). A **8** 3-aroilmetiloxindolt feleslegben lévő etil-karbonokloridáttal, trietil-amin jelenlétében reagáltatva a háromszorosan acilezett **9** termék mellett, egyes esetekben a **10**

*N,O*- és a **11** *N,C(3)*-diacilezett vegyületek is keletkeztek. Ha a **10** diacilszármazékot azonos körülmények között ismételt acilezési reakcióba vitték, egyes esetekben a várt **9** triacilezett molekula mellett a **11** *N,C(3)*-diacilezett termék is keletkezett.

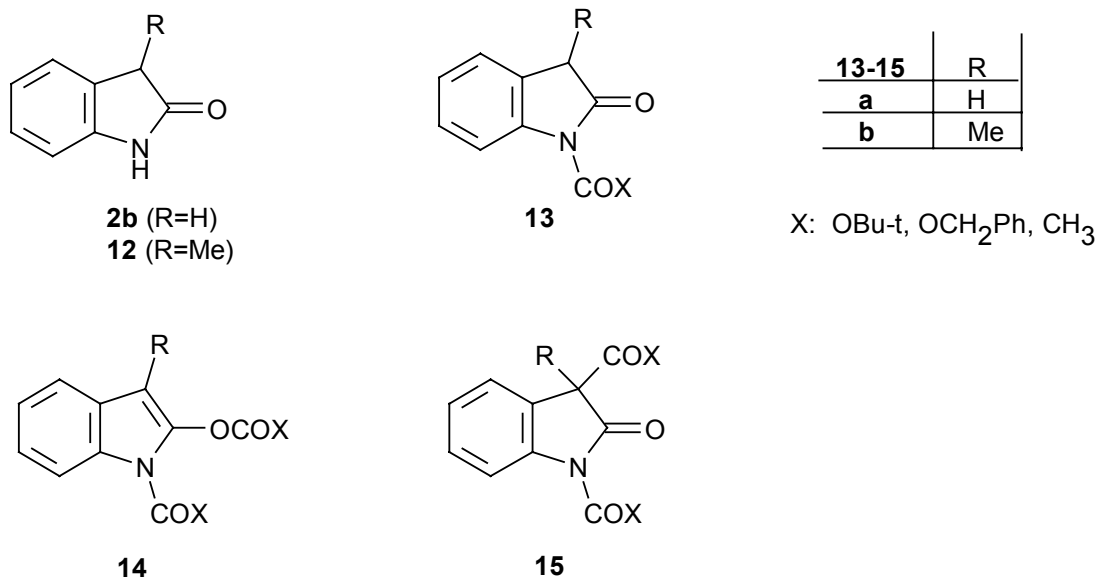
A kilenc különböző arilesoportot tartalmazó **8** típusú vegyülettel végzett etil-karbonokloridátos acilezési reakció meglehetősen változatos eredményeiből azt a számunkra rendkívül tanulságos következtetést vonták le, hogy először az *N*-, majd az *O*-acilezés játszódik le, az *N,C(3)*-diacilezett származék pedig *O*→*C(3)* acilvándorlással keletkezik. A **10** típusú *N,O*-diacil-származékot két esetben [Ar: 2-tienil, vagy (1-karboxi)indolil] sikerült kvantitatíven a **11** *N,C(3)*-diacil-származékká alakítani: diklórmetánban, *katalitikus* mennyiségű 4-dimetilaminopiridin (DMAP) jelenlétében.



16. ábra

Fő feladatunkat, a tenidap új gyártó szintézisének kidolgozását már megoldottuk, amikor 1998-ban megjelent Rajeswaran és Cohen cikke [39], amelyben az oxindolnak (**2b**) és a 3-metiloxindolnak (**12**) különböző szénsavszármazékokkal, bázis jelenlétében végrehajtott reakcióiról számolnak be (17. ábra). Céljuk az volt, hogy az oxindolok nitrogénjén védőcsoportot alakítsanak ki, más szóval az oxindolok *N*-acilezésére törekedtek. A közleményükben közölt meglepő eredmények, különösen az oxindolnak (**2b**) és 3-metil-származékának (**12**) reakciókészsége között észlelt, meg nem magyarázott eltérések, nagymértékben motiváltak minket arra, hogy folytassuk az oxindolok acilezése terén, a tenidap szintézise során megkezdett munkát.





17. ábra

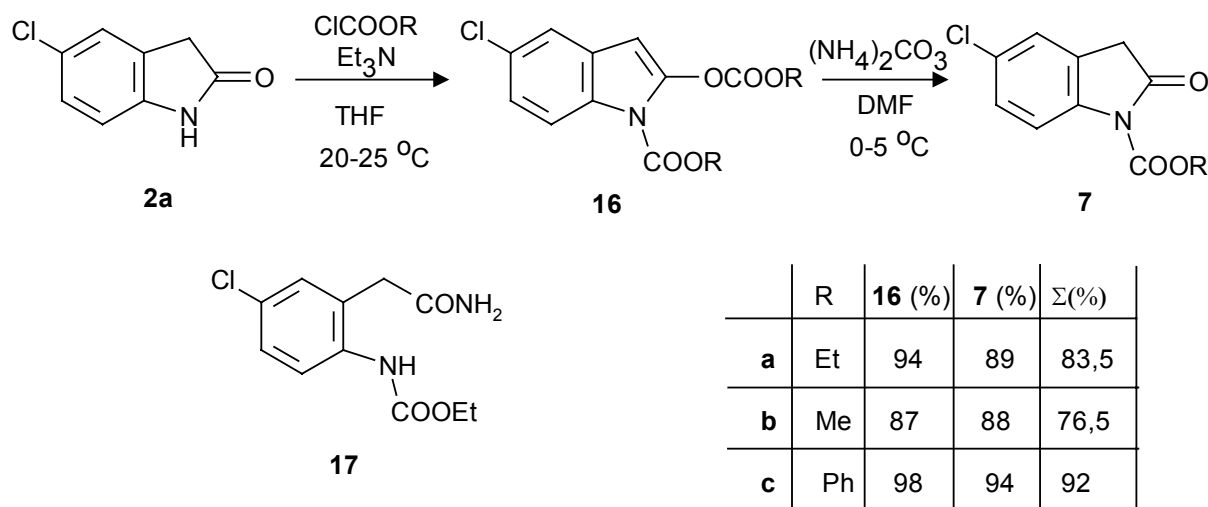
Rajeswaran és Cohen számunkra érdekes eredményei a következők. A **2b** és a **12** oxindolt azonos körülmények között, DMAP jelenlétében, acetonitrilben di-t-butil-dikarbonáttal reagáltatva az előbbiből 67 %-ban *N*-acilezett termék (**13a**, X=OBU-t) keletkezett, míg az utóbbiban a 30 %-os termeléssel kinyert **13b** (X=OBU-t) mellett nem jellemzett diacilezett vegyületek is képződtek. Még nagyobb volt az eltérés **2b** és **12** reaktivitása között benzil-karbonokloridáttal, trietil-amin jelenlétében, THF-ban reagáltatva. Ekkor a **2b**-ből 65 %-os termeléssel a **14a** (X=OCH<sub>2</sub>Ph) *N,O*-diacilszármazék keletkezett, míg a **12**-ből a **14b** (X=OCH<sub>2</sub>Ph) csak nyomokban képződött. Ez meglepő tapasztalat, ami ellentmond a Beccalli és munkatársai által közzétett eredménynek [34] (ld. 15. ábra). Ha azonban ez utóbbi reakcióban a trietil-amin helyett 4-dimetilaminopiridint használtak, 45 %-ban **15b** (X=OCH<sub>2</sub>Ph) *N,C(3)*-diacilezett vegyületet kaptak. Ha di-t-butil-dikarbonáttal vagy ecetsav-anhidriddel THF-ban, nátrium-karbonát jelenlétében acileztek, mindkét oxindolból jó termeléssel kaptak a megfelelő **13** *N*-acilezett származékot. Ugyanilyen körülmények között dibenzil-dikarbonáttal acilezve, mindkét esetben, a **13** (X=OCH<sub>2</sub>Ph) főtermékek mellett mintegy 15 % **14** (X=OCH<sub>2</sub>Ph) *N,O*-diacilezett terméket is kaptak. Általában elmondható, hogy az acilezés eredményét a reakciókörülmények kis változása is igen érzékenyen befolyásolta. Változott például a termékeloszlás, ha a nátrium-karbonátot kálium-karbonátra cserélték.

Összefoglalva elmondható, hogy tervezett szintézisutunk első lépésére, az 5-klóroxindol *N*-alkoxikarbonilezésére az irodalomból nem kaptunk kész receptet, de a tanulságok hozzásegítettek a jó megoldás megtalálásához.

### 3. A TENIDAP ÚJ SZINTÉZISE [40,41]

#### 3.1. Alkil(aril)-(oxindol-1-karboxilát)-ok (7) előállítása

Az előző fejezetben összefoglalt irodalmi adatokból az volt várható, hogy a párhuzamosan végbemenő *N*- és *O*-acilezési reakció miatt, az alkil(aril)-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ok közvetlenül az 5-klóroxindol (**2a**) acilezésével nem állíthatóak elő. Ezt támasztotta alá az a tapasztalatunk is, hogy 5-klóroxindolt (**2a**) THF-ban, trietil-amin jelenlétében, ekvivalens mennyiségű etil-karbonokloridáttal reagáltatva és vékonyréteg-kromatográfiásan követve a reakciót, a **7a** és a **16a** vegyület egyidejűleg képződött, ami megmagyarázhatja az irodalmi példában (ld. 14. ábra, 11. old., [30]) megadott nagyon alacsony termelést. Ezzel szemben, ha 2,2 mólnyi etil-karbonokloridátot használtunk, közel kvantitatív termeléssel sikerült a **16a** *N,O*-diacilezett oxindolszármazékot előállítanunk. Ezért a **7** vegyületeket két lépésben, a megfelelő **16** *N,O*-diacilezett oxindolszármazékokon keresztül állítottuk elő (18. ábra).



18. ábra

A tenidap szintézisének kidolgozása során etil-, majd metil- és fenil-karbonokloridáttal végeztük a kísérleteket. Az *N,O*-diacilezési reakciókat 20-25 °C-on végeztük, így 5-30 perc alatt végbementek a reakciók. Az oldószer eltávolítása és a maradék hideg vízzel történő kevertetése után kikristályosodtak a termékek, amelyek minősége minden tisztítás nélkül megfelelt a további reakciókhoz. Ha magasabb hőmérsékleten végeztük az *N,O*-diacilezési

reakciót, a reakcióelegy színesedett, a vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatok melléktermékek keletkezésére utaltak.

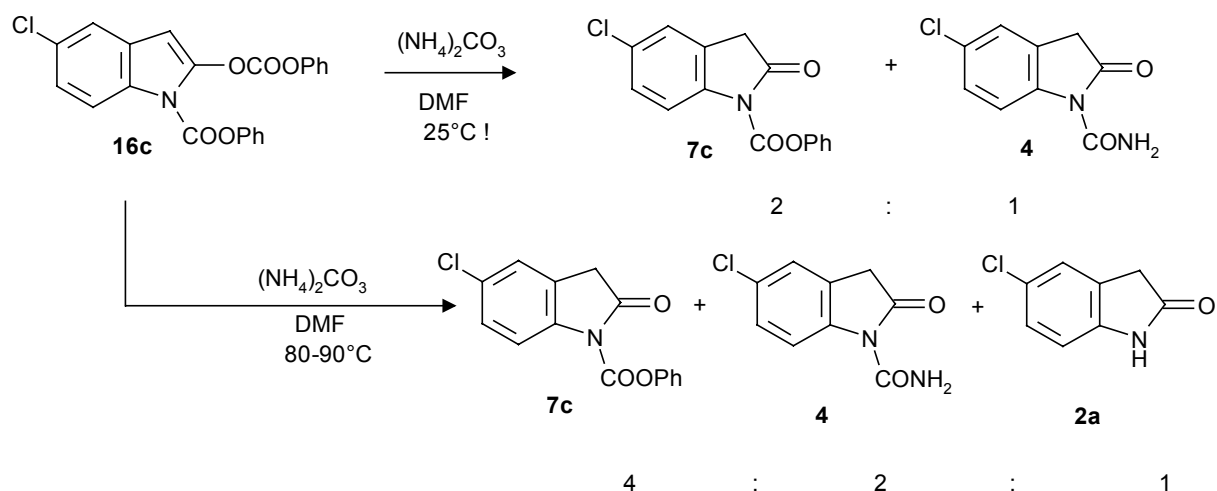
A következő lépésben a **16** *N,O*-diacilezett származékokat a **7** *N*-acilezett vegyületekké kellett alakítanunk. Az irodalomban egyetlen példát sem találtunk *N,O*-diacilezett oxindolok *O*-dezacilezésére.

Számos kísérlet után végül is a **16** vegyületeket DMF-ban, mólnyi mennyiségű porított ammónium-karbonáttal 0-5 °C-on reagáltatva, 5-6 órás reakcióban sikerült a várt **7** alkil(aril)-(oxindol-1-karboxilát)-okká alakítanunk. (Az alkalmazott ammónium-karbonát mennyiségére vonatkozó megjegyzést ld. a 7. fejezetben, 45. old.) A reakcióelegyet vízzel hígítva gyakorlatilag kvantitatív mennyiségben kikristályosodtak a termékek, amelyeket a szűrés után ismét olyan minőségben kaptunk, hogy a további reakciókhoz tisztítás nélkül felhasználhattuk őket.

Erélyesebb reakciókörülményeket alkalmazva az R-csoport jellegétől függően különböző melléktermékek képződtek. Így a **16a** etilszármazékból hosszabb reakcióidő (24 óra) után már 1 mólnyi ammónium-karbonáttal is, a **7a** főtermék mellett a heterogyűrű felnyílásával mintegy 10 %-ban a **17** melléktermék képződött (18. ábra). 2 mólnyi ammónium-karbonáttal, 5 óra alatt, 80-90 °C-on a **17** vegyület már a reakció főterméke lett (79 %).

A **16a** vegyületet ammónium-karbonát helyett mólnyi mennyiségű ammónium-acetáttal 0-5 °C-on kevertetve, a kiindulási anyagot, a várt **7a** terméket és a **17** nyitott vegyületet 1: 1 : 2 arányban tartalmazó keverék képződött. A 2 mólnyi ammónium-acetáttal azonos körülmények között végrehajtott reakció közel kvantitatíve (92 %) a **17**, számunkra haszontalan terméket eredményezte.

A **16c** fenil-észtert szobahőmérsékleten hosszabb ideig 2 mólnyi ammónium-karbonáttal reagáltatva, melléktermékként a **7c** mellett a **4** amid is képződött, míg magasabb hőmérsékleten a várt **7c**, a **4** amid és az 5-klóroxindol (**2a**) elegye keletkezett (19. ábra).



19. ábra

A **16a** etilszármazéktól eltérően a **16c** fenil-észter esetén, 0-5 °C-on végezve a reakciót, az ammónium-karbonátot sikeresen helyettesítettük ammónium-acetáttal, illetve -formáttal is.

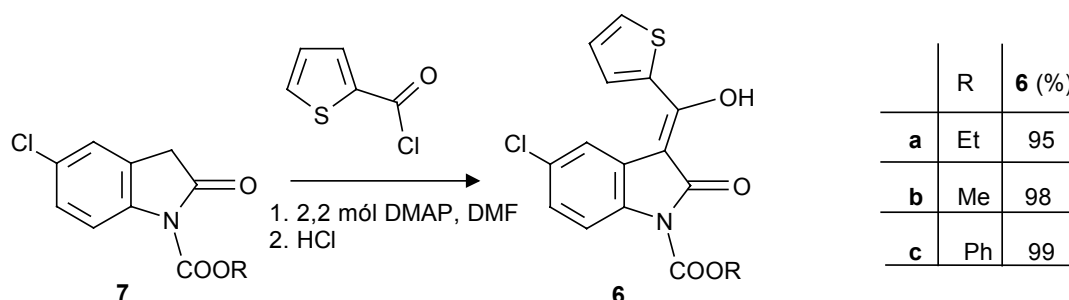
A szelektív *O*-dezalkiloxi(ariloxi)karbonilezést néhány aminnal is elvégeztük (izo-propil-amin, piperidin, morfolin): a **16c** *N,O*-diacilezett oxindol DMF-os oldatát mólnyi mennyiségű aminnal, 0-5 °C-on reagáltatva **7c** terméket kaptunk. A reakcióidő lényegesen rövidebb volt, mint az ammónium-karbonát reagens esetén, a reakció termelése viszont alacsonyabb, a képződő melléktermékek miatt.

Összefoglalva a fentieket, a kívánt 7 alkil(aril)-(oxindol-1-karboxilát)-ok előállítását 5-klóroxindolból (**2a**) kiindulva, a **16** alkil(aril)-{2-[alkoxi(ariloxi)karboniloxi]indol-1-karboxilát}-okon keresztül, két egyszerűen kivitelezhető, jó termelésű reakciólépésben sikerült megoldanunk.

### 3.2. Alkil(aril)-(3-tenoioxindol-1-karboxilát)-ok (6) előállítása

Az alkil(aril)-(3-tenoioxindol-1-karboxilát)-okat (6) a megfelelő 7 vegyületek 3-as helyzetű tenoilezésével állítottuk elő. A 7 intermedierek tenoilezését a Pfizer kutatóinak a tenidapra vonatkozó szabadalmaiban, az oxindol-1-karboxamid (4) 3-as helyzetű acilezésére alkalmazott módszerével (ld. 2.1. fejezet) végeztük el, 2-tiofénkarbonil-kloriddal, DMF-ban, 2,2 mólnyi DMAP jelenlétében (20. ábra). A reakcióelegy megsavanyítása után kitűnő termeléssel kaptuk a várt 6 1,3-diacilezett terméket. A 6 vegyület szerkezetének igazolására a későbbiekben még visszatérünk.

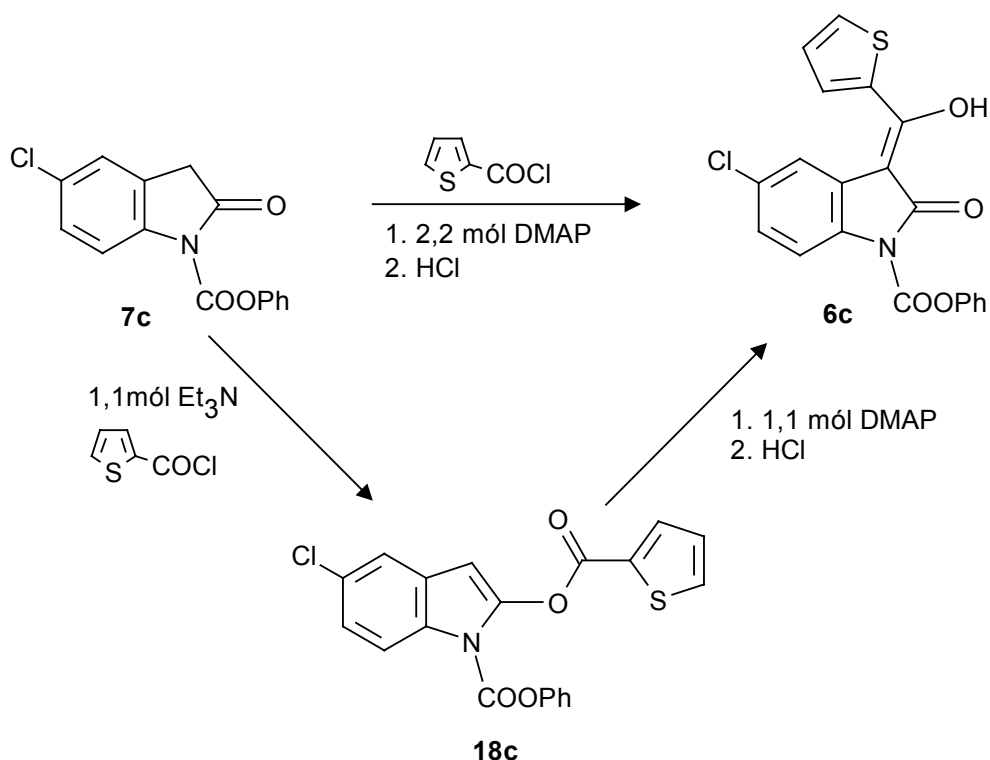
Az egyszerűség kedvéért a dolgozat leíró részében a 3-as helyzetbe bevezetett acilcsoportokat akkor is acilcsoportként nevezzük el (pl. 3-tenoilcsoport), ha spektroszkópai méréseink szerint részben vagy egészen enol formában vannak jelen és ezért a képletben enolként ábrázoljuk. A kísérleti részben a képleteknek megfelelő nevet adjuk meg, az exociklusos kettőskötés sztereokémiájának megjelölése nélkül. Ez utóbbit ugyanis csak egyes, a későbbiekben részletezett esetekben vizsgáltuk.



20. ábra

Az irodalmi utalások szerint a DMAP más aminnal is helyettesíthető [1,2,3]. Ezért a reakciókat 2,2 mólnyi trietil-amin jelenlétében is elvégeztük, de nem sikerült a várt termékeket kinyernünk, hanem többkomponensű elegyekhez jutottunk. Ha azonban a 7c vegyületet csak 1,1 mólnyi trietil-amin jelenlétében reagáltattuk 2-tiofénkarbonil-kloriddal, jó termeléssel nyertük a 18c O-tenoilszármazékot. A 18c N,O-diacilezett származékot DMF-ban, 0 °C-on, 1,1 mólnyi DMAP-nel jó termeléssel a 6c 1,3-diacilszármazékká tudtuk átrendezni (21. ábra). Érdekes megjegyezni, hogy ha a tenoilezést csak 1,1 mólnyi DMAP jelenlétében végeztük, a kiindulási anyag és a 3-acilszármazék elegyét kaptuk. Ez a megfigyelés arra utal,

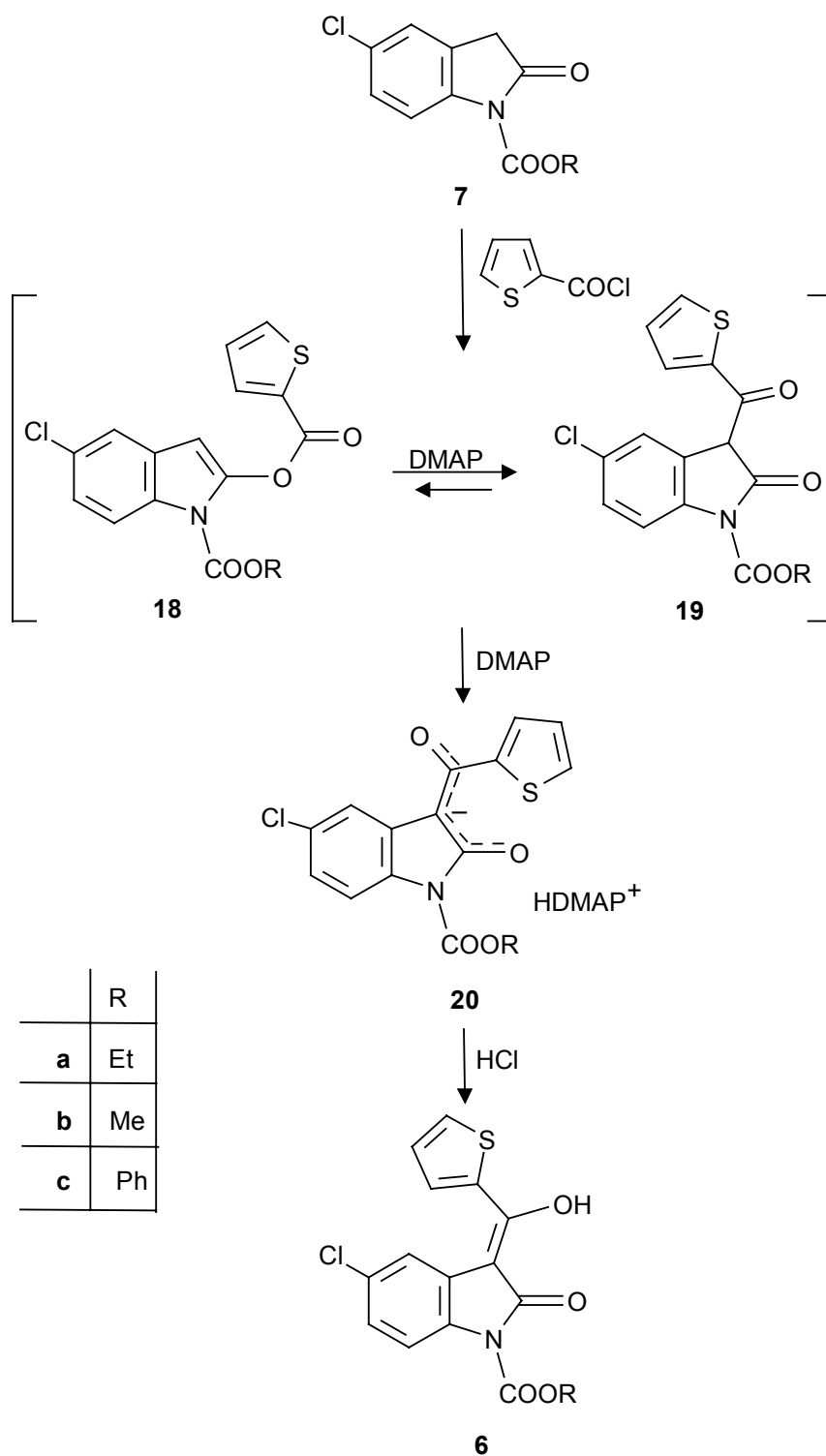
hogy az 1,1 mólnyi trietil-amin jelenlétében végzett reakcióval szemben, ahol csak *O*-acilezés történik, esetünkben a DMAP jelenlétében az *O*-acilezés mellett egy gyors *O*→*C*(3) acilvándorlás is lejátszódik. Ez a folyamat mindaddig tart, amíg szabad DMAP van jelen a reakcióelegyben, azaz amíg részben savmegkötőként, részben pedig a **6c** termékkel só képezve el nem fogy. Mindebből nyilvánvalóvá válik, hogy katalitikus mennyiségű DMAP nem elegendő az *O*→*C*(3) átrendezés végrehajtásához, mint a Beccalli által vizsgált 3-szubsztituált oxindolok esetében (ld. 12. old.).



21. ábra

Ezek a tapasztalatok arra utaltak, hogy a **7** vegyületek *C*(3)-acilezése több lépésben játszódik le (22. ábra). Az első lépésben *O*-acilezéssel **18** származék keletkezik, amely a feleslegben levő DMAP jelenlétében *O*→*C*(3) acilvándorlással a **19** 3-acilszármazékká alakul. A **19** vegyület a kinyert **6** enolszerkezetű termék oxo tautomere. A **19** intermedier  $\beta$ -keto-amid szerkezete miatt feltételezhető, hogy a *C*(3)-acilezett termék jó termeléssel történő képződése annak köszönhető, hogy a **19** vegyületnek az ekvivalens mennyiségben jelenlévő DMAP-nel képzett sója (**20**) kiválik a reakció elegyből. Feltételezésünket a **20a** és a **20c** só izolálásával igazoltuk. A **20** sókat sósavas kezeléssel a **6** enolokká alakítottuk.

Az irodalomban egyetlen példát találtunk az oxindolszármazékok körében **20** típusú só képződésére: 3-etoxikarbonil-2-hidroxi-1-metilindol *N*-etilpiperidinnel képzett sóját írták le [29].

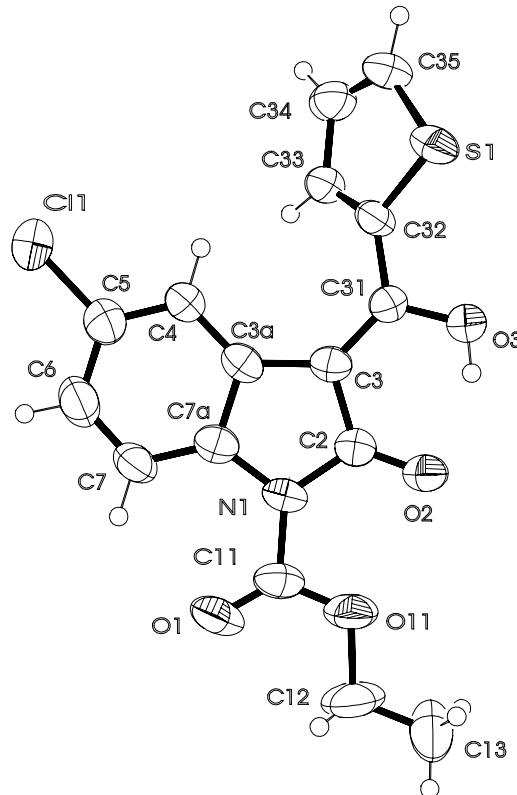


22. ábra

Munkánk eredményeként érthetővé vált, miért van jelentős különbség az 1-acilezett 3-alkiloxindolok, valamint az 1-acilezett, de 3-as helyzetükben nem helyettesített oxindolok 3-acilezési reakciói között (ld. 2.3.2. fejezet). Mindkét esetben *O*-acilezéssel kezdődik a reakció. Az előbbi esetben az *O*→*C*(3) acilvándorlás után nem történhet további deprotonálódás a 3-as helyzetben (nincs lehetőség **20** típusú enolát képződésére), az acilvándorlás irreverzibilis. A 3-as helyzetükben helyettesítetlen oxindolok esetében az *O*→*C*(3) acilvándorlás után további deprotonálódás történhet és a keletkezett só kiválik az oldatból. Ez a magyarázata annak, hogy az előbbi esetben katalitikus mennyiségű, míg az utóbbiban ekvivalens mennyiségű DMAP-re van szükség.

Kísérleteink azt mutatják, hogy esetünkben csakis a DMAP alkalmas az *O*→*C*(3) átrendeződés kiváltására.

Az irodalomban [10,17,42,45] a tenidapot és a hasonló szerkezetű 3-acil-1-karboxamidokat a *Z*- és *E*-izomerek keverékének írták le, de következetesen a *Z*-szerkezetet használták a képletek felírásakor. A 3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxamid (tenidap) nátriumsójának a szerkezetét szintén *Z*-izomernek ábrázolták [9]. Szerkezetigazolási adatokat a feltételezett szerkezetekre nem találtunk.

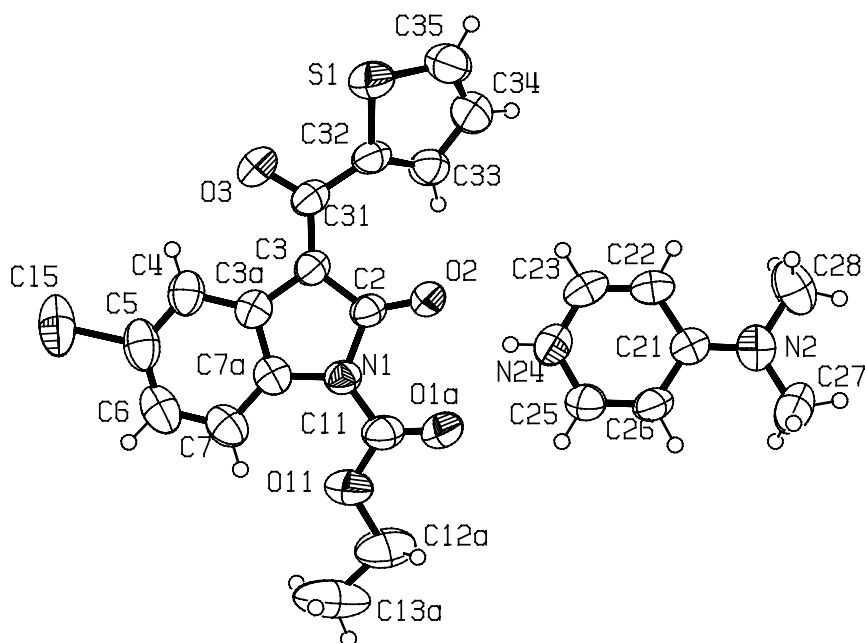


23. ábra



Munkánk során részletesen foglalkoztunk a **6** 1,3-diacilezett származékok és a **20** enolátsóik szerkezetének igazolásával. Az  $^1\text{H-NMR}$  mérések oldatban a **6** vegyületek *Z*-enol szerkezetére utalnak, az oxindol gyűrű *C(4)* és a tiofén gyűrű *C(3)* szénatomjaihoz kötődő protonok között ugyanis szignifikáns NOE-effektus észlelhető. A **6a** etilszármazék egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata igazolta, hogy a molekula kristály formában is *Z*-enol szerkezetű (23. ábra).

Más a helyzet a **20** típusú sók esetén. Az NMR méréseken kívül egykristály röntgendiffrakciós módszerrel is vizsgáltuk a **20a** (4-dimetilaminopiridinium)-sót. Ez utóbbi mérések azt mutatták, hogy a só kristályos formában *E* konfigurációjú. A protonált DMAP hidrogénhíddal kapcsolódik az oxindolgyűrű és az 1-etoxikarbonil-csoport oxigénjeihez (24. ábra). A negatív töltés delokalizációját bizonyítják a kötéshosszak is.



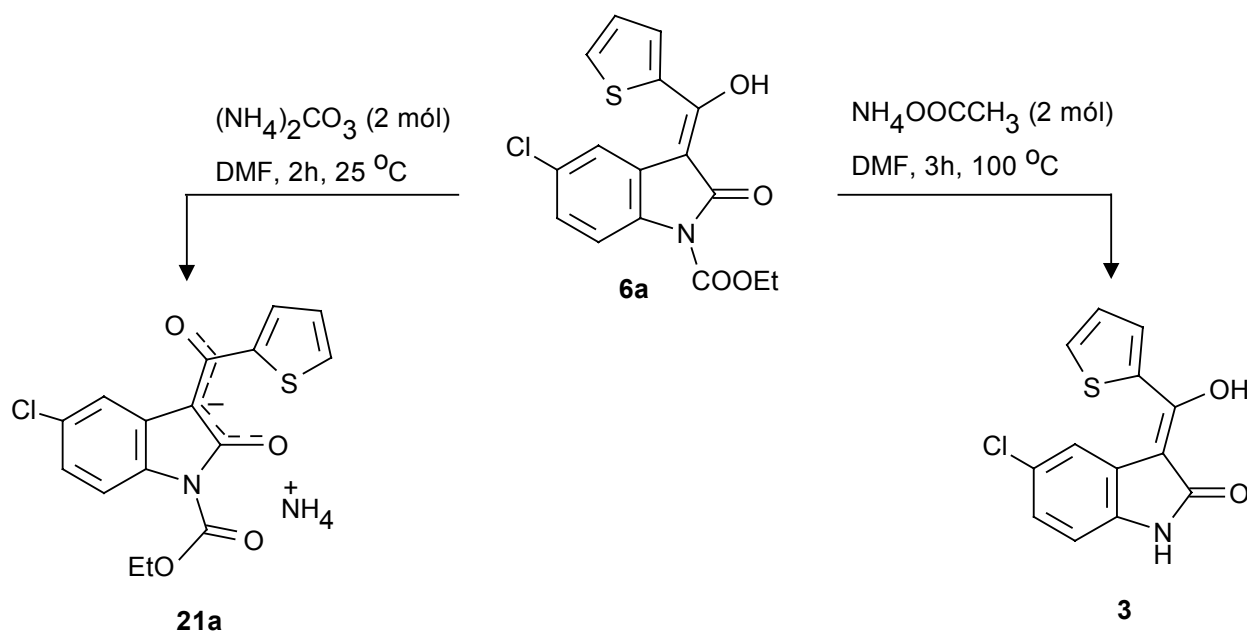
24. ábra

Mindazonáltal a kristályos állapotban stabilis *E*-izomer oldatban részben *Z*-izomerré alakul át, amire az  $^1\text{H-NMR}$  spektrum enged következtetni. A **20a** vegyület  $^1\text{H-NMR}$  mérései során az oxindol *C(4)* és a tiofén *C(3)* szénatomjaihoz kapcsolódó protonok között fellépő gyenge NOE effektus arra utal, hogy oldatban a *Z*-izomer is jelen van. Ez a megfigyelés összhangban van azzal, hogy az említett a protonok kémiai eltolódása függ a hőmérséklettől, ami szabad forgást tételez fel a *C(3)* és a *C(31)* atomok közötti kötés körül (ld. 24. ábra).

### 3.3. Az alkil(aril)-(3-tenoioxindol-1-karboxilát)-ok (6) amidálása, a tenidap előállítása

Elérkeztünk tervezett tenidap szintézisünk utolsó lépéséhez, amelyben 6 típusú alkil(aril)-(oxindol-1-karboxilát)-ot kívánunk az észtercsoport amidálásával a megfelelő 1-karbamoilszármazékká, tenidappá alakítani (ld. 4. ábra, 6.old).

Ahogy arra már az előzőekben hivatkoztunk, az irodalomban oxindolok 1-es helyzetébe karbamoilcsoportot csakis a megfelelő oxindol és klórszulfonil-izocianát reakciójával és az így elsődlegesen keletkező *N*-klórszulfonil-1-karboxamid intermedier hidrolízisével vezettek be (ld. pl. a tenidap szintézisét, 2.1. fejezet). Nem találtunk olyan példát, amelyben oxindolszármazék 1-karbamoilcsoportját a megfelelő 1-alkoxi(ariloxi)karbonil-csoport ammonolízisével állították volna elő, ahogy azt mi terveztük.

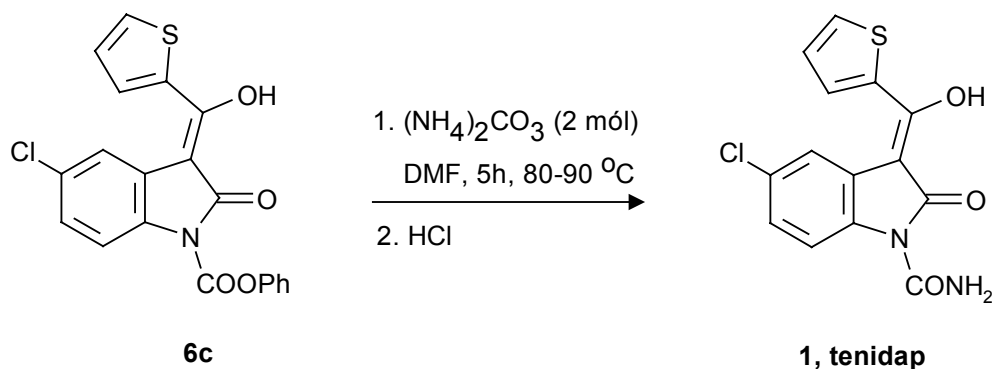


25. ábra

Az első amidálási kísérleteinket az etil-(3-tenoioxindol-1-karboxilát)-tal (**6a**) végeztük. Ha a **6a** észtert 2 mólnyi porított ammónium-karbonáttal, DMF-ban szobahőmérsékleten 2 órát kevertettük, a kiindulási anyag **21a** ammóniumsóját kaptuk. Ha egy ugyanilyen reakcióelegyet 80 °C-on kevertettünk 6 órát, a reakcióelegy megsavanyítása után gyakorlatilag kvantitatíve a **6a** kiindulási anyagot kaptuk vissza, míg ha a reakcióelegyet megsavanyítás nélkül dolgoztuk fel, ismét a **21a** ammóniumsót szűrtük ki. Más ammóniaforrás és erélyesebb reakciókörülmények alkalmazása (ld 25. ábra) a **3** dezetoxikarbonilezett származék jelentékeny mennyiségben történő képződéséhez vezetett. A

**6a** észtert tehát nem sikerült a kívánt 1-karbamoilszármazékká, tenidappá alakítanunk. A **6b** metil-észterrel hasonló eredményre jutottunk.

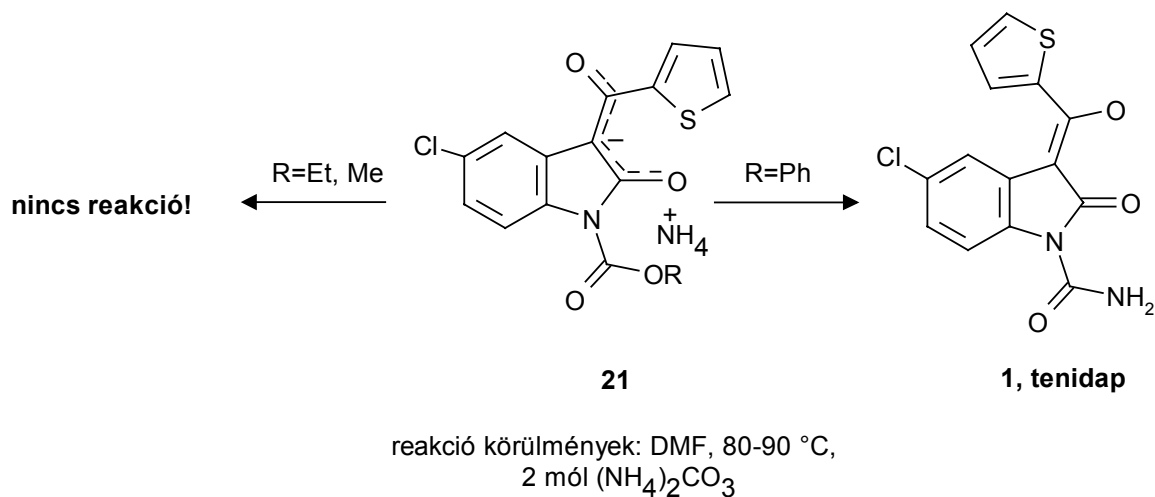
A megoldást a **6c** fenil-észter amidálása jelentette. A **6c** 1-fenoxikarbonil intermediert 2 mólnyi ammónium-karbonáttal DMF-ban, 80-90 °C-on, 5 órán át melegítve, majd a reakcióelegyet megsavanyítva közel 100 %-os termeléssel kaptuk a tenidapot (**1**) (26. ábra). Ahhoz, hogy az **1** végtermék minősége megfeleljen a gyógyszer hatóanyagoknál szokásos követelményeknek, a kiindulási **6c** észtert célszerű volt átkristályosítani az ammonolízis előtt. Ezt a tisztítási lépést is figyelembe véve, **6c** intermediernek a **7c**-re számított termelése még mindig igen jó, 83% volt. Ugyanakkor a végtermék tisztítását is figyelembe véve, az **1** oxindol-1-karboxamid-származéknak a **6c** intermedierre számított termelése 81% volt. A tenidap termelése így eljárásunkkal 5-klóroxindolra számítva átlagosan 62%, amely lényegesen meghaladja a szabadalmakban leírt legjobb termelést (39,8 %) is.



26. ábra

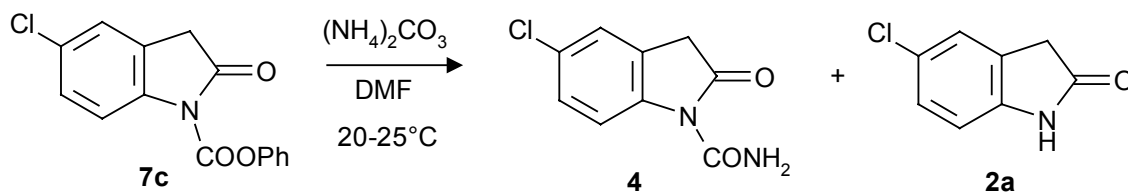
Az amidálást el tudtuk végezni enyhébb körülmények között is: 25 °C-on, 24 órás reakcióidővel.

Az **6a** és a **6b** etil- és metil-észternek, illetve a **6c** fenil-észternek az amidálási reakcióban észlelt eltérő viselkedését a következőképpen értelmeztük: a **21** ammóniumsóban a delokalizált anion csökkenti a diacilamid exociklusos karbonilcsoportjának pozitív polározottságát, nukleofil reagensekkel szembeni érzékenységét. Ezt fokozza az alkilcsoportok (Et és Me) szintén elektronküldő tulajdonsága, ezért az alkilészterek a fenil-észter amidálását kiváltó reakciókörülmények között nem reagálnak (27. ábra).



27. ábra

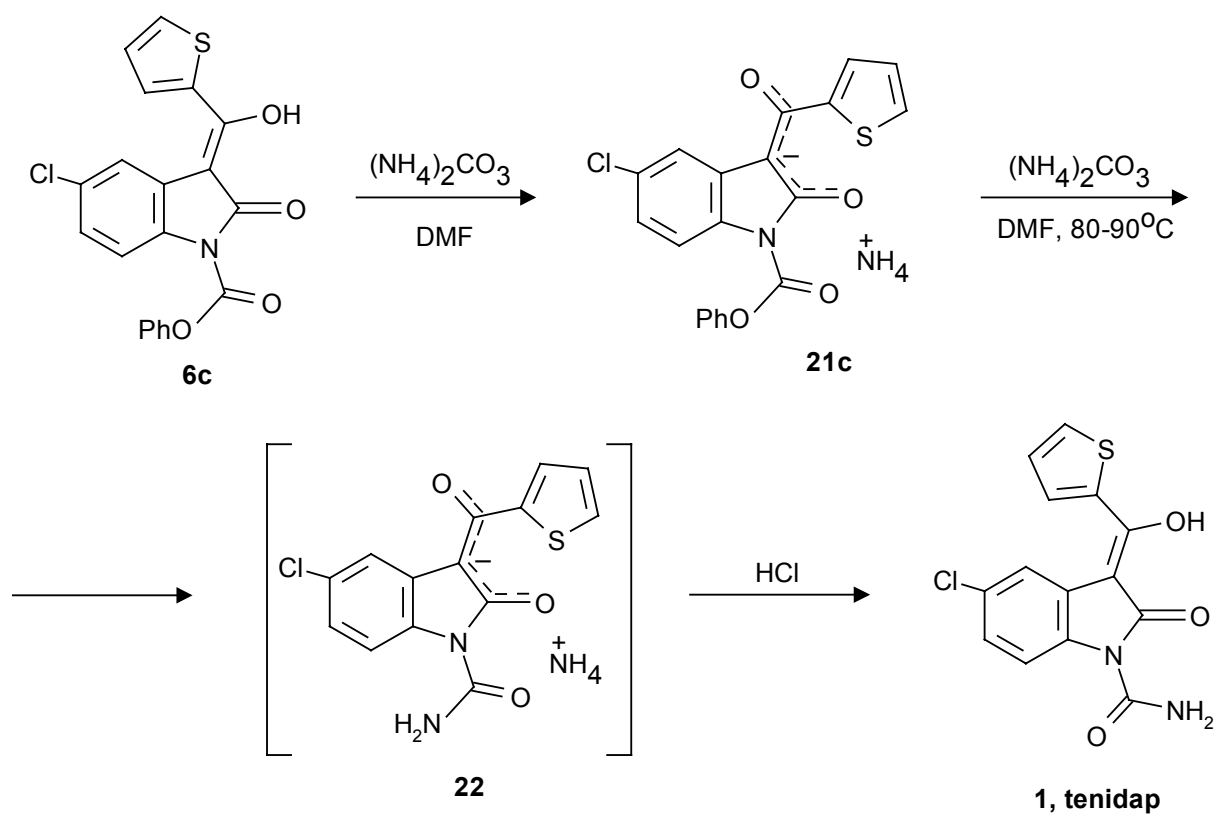
Érdekes megemlíteni, hogy már a 3-as helyzetében szubsztituátlan **7c** fenil-(oxindol-1-karboxilát) sem ad olyan „szép” reakciót ammónium-karbonáttal, mint a **6c** 3-tenoilszármazék. Ekkor a **4** 1-karbamoilszármazék csak 23 %-os termeléssel izolálható a főtermékként keletkező 5-klóroxindol (**2a**) mellett.



28. ábra

A **6c** vegyület amidálását diklórmétánban és acetonitrilben is megkíséreltük. Mindkét esetben kristályos anyag vált ki az oldatból, amely a **21c** ammóniumsónak bizonyult (29. ábra). Ezekben az oldószerekben a reakció ezen a szinten leállt, amidálás, nyilván az ammóniumsó kiválása miatt, nem történt. Ahhoz tehát, hogy a **6c** vegyület ammonolízise végbemenjen, alapvető követelmény, hogy az első lépésben keletkező **21c** ammóniumsó oldódjon a használt oldószerben. Ennek a követelménynek a DMF tesz eleget.

A **6c** vegyület amidálásának a tapasztalataink alapján igazolt elemi lépéseit a 29. ábrán foglaltuk össze. Az ammónium-karbonáttal végzett reakcióban először tehát a **21c** ammóniumsó keletkezik, amely amidálással a tenidap ammóniumsójává (**22**) alakul, amelyből sósavas kezeléssel jutunk a tenidaphoz (**1**).



29. ábra

Az amidálási reakció elvégezhető más ammóniaforrások felhasználásával is; így például ammónium-acétáttal, illetve ammónium-formáttal hasonló eredményekhez jutottunk.

Az irodalomban a tenidap szerkezetére a feltüntetett *Z*-enol formát adják meg. Saját deuterokloroformos oldatban végzett  $^1\text{H-NMR}$  vizsgálataink szerint is az oxindol gyűrű *C*(4) és a tiofén gyűrű *C*(3) szénatomjaihoz kötődő protonok között szignifikáns NOE hatás észlelhető.

### 3.4. One-pot eljárások

A tenidap előállítása a fent leírtak szerint tehát 5-klóroxindolból (**2a**) kiindulva, 4 lépésben, 62 %-os bruttó termeléssel történik (30. ábra). Figyelembe véve, hogy az első lépés kivételével, amelyet THF-ban végeztünk el, az összes többi reakció közös oldószere a DMF, joggal merült fel a kérdés, hogy ezek a lépések összevonhatóak-e? A közös oldószer használatán túl az is az egyes lépések összevonása mellett szólt, hogy a 2. és a 4. lépésben használt egyetlen reagens az ammónium-karbonát volt. Korábban már megállapítottuk, hogy a **7c** tenoilezése során a **20c** (4-dimetilaminopiridinium)-só keletkezik először, amelyből sósavval szabadítjuk fel a **6c**-t (ld. 22. ábra, 19.old.). Azt is tudjuk, hogy **6c** amidálásának első lépése a **21c** ammóniumsó képzése (ld. 29. ábra, 25.old.). Feltételezhetjük tehát, hogy amennyiben **6c**-t nem nyerjük ki a reakcióelegyből, az amidálási reakció a 3. lépésben keletkező **20c** sóból is végbemehet. Ezt tulajdonképpen igazoltuk azáltal, hogy az egyik kísérlet során kipreparált **20c** sóból is előállítottuk a tenidapot (**1**). (Eleve nem zárhatjuk ki azt sem, hogy a 4. lépésben a **20c** só először **21c** sóvá alakul a feleslegben lévő ammónium-karbonát hatására, majd ezután amidálódik. Minthogy a „one-pot” eljárás kiválóan végbement, ilyen részletek vizsgálatának nem volt értelme.)

Ha csak a szintézisút 3. és 4. lépését vontuk össze, a **7c** vegyületből 78 %-os termeléssel kaptuk a tenidapot, ami, figyelembe véve az első két szintézislépés 98, illetve 94 %-os termelését, 5-klóroxindolra számítva már a korábbi 62 %-os helyett 72,5 %-os bruttó termelést jelent (30. ábra). Ekkor úgy jártunk el, hogy a **7c** DMF-os oldatához 2,2 mólnyi DMAP-t és 4-8 °C-on 2-tiofénkarbonil-klorid DMF-os oldatát adtuk. 30 percnyi kevertetés után, szobahőmérsékleten, 2 mólnyi finomra porított ammónium-karbonátot adagoltunk és az elegyet 5 órát kevertettük 75-80 °C-on, majd sósavas jeges vízre öntöttük és a kristályos tenidapot kiszűrtük.

Még előnyösebbé vált az eljárás, ha a 2., a 3. és a 4. lépést is összevontuk, azaz a **16c** *N,O*-diszubsztituált oxindolszármazékból, a **7c** és a **6c** intermedierek kipreparálása nélkül állítottuk elő az **1** tenidapot. A három összevont szintézislépés termelése ebben az esetben valamivel magasabb (74 %) volt, a végtermék megfelelt a minőségi követelményeknek.

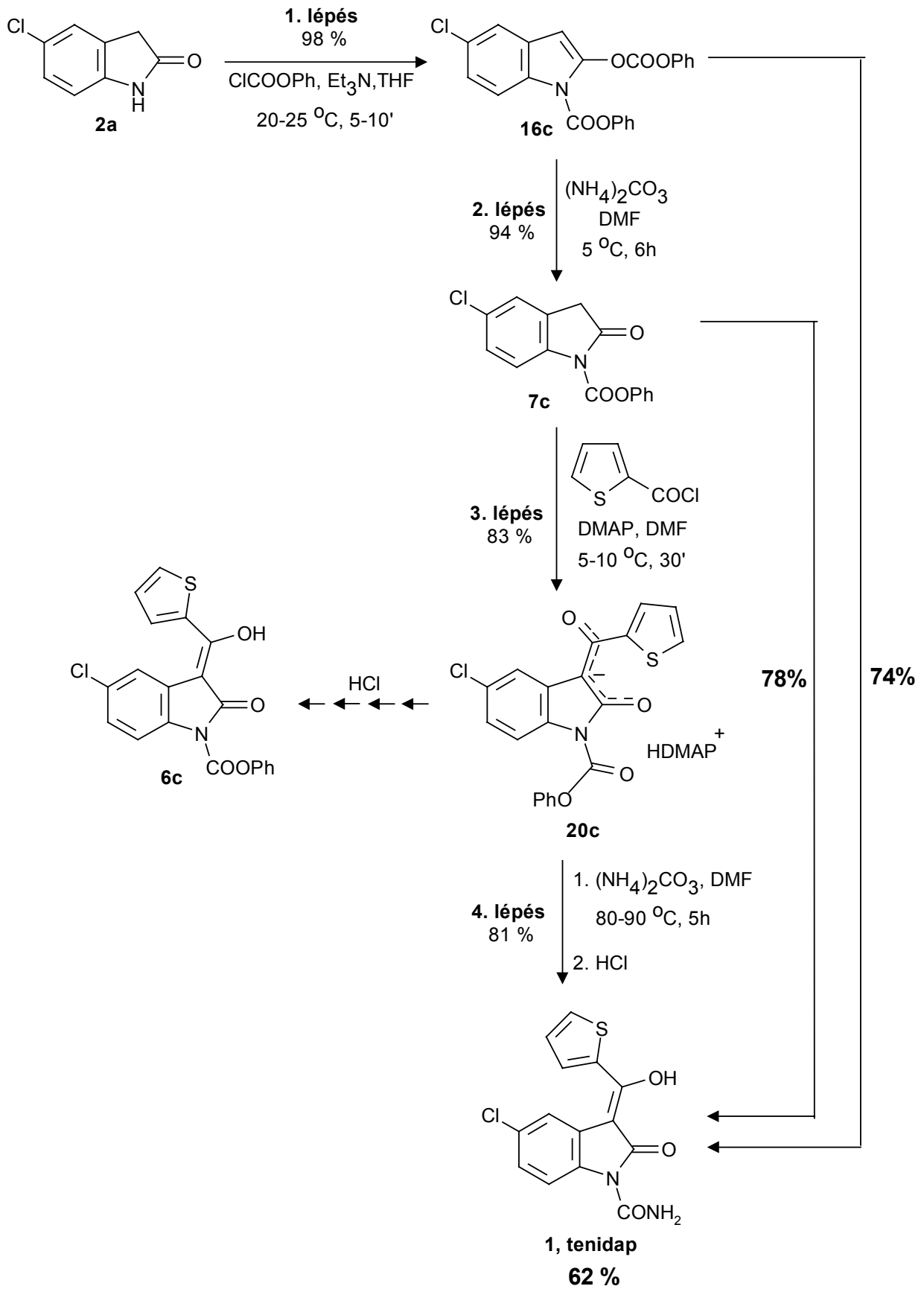
Eljárásunk során a **16c** DMF-os oldatához 0-5 °C-on adtunk 1 mólnyi ammónium-karbonátot, a reakcióelegyet 6 órát kevertettük szobahőmérsékleten, majd lehűtöttük, és a továbbiakban az előző bekezdésben leírt eljárást követtük. Az 5-klóroxindolra számított bruttó termelés ekkor is 72,5 %-os volt.

Végeredményben tehát rendkívül egyszerű, kiváló termelésű módszert dolgoztunk ki a tenidap előállítására, amelyet a reakciólépések lehetséges összevonása tovább javít.

Sajnos, a tenidapból a nagy várakozások ellenére sem lett gyógyszer. Már több országban is regisztrálták, amikor az USA egészségügyi hatóságai a csont foszfortartalmát csökkentő mellékhatása miatt visszautasították a törzskönyvezését, ami azután világszerte a készítmény visszavonásához vezetett.







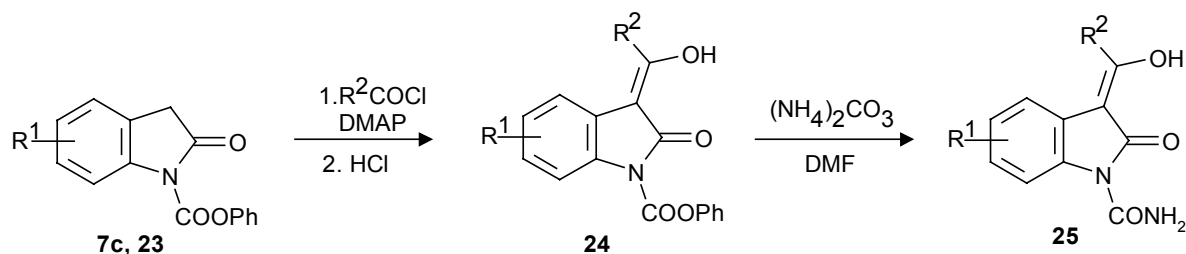
30. ábra

## 4. TENIDAP ANALOGONOK ÚJ SZINTÉZISE

A tenidap szintézise során kidolgozott új módszereinkkel számos tenidap analogont is szintetizáltunk, igazolva ezeknek a reakcióknak más modellekre történő kiterjeszhetőségét.

### 4.1. 3-Aciloindol-1-karboxamidok új szintézise

Elsőként az irodalomból [2,3] ismert **25** 3-aciloindol-1-karboxamidokat állítottuk elő az általunk kidolgozott új módszerrel a megfelelő fenil-(oxindol-1-karboxilát)-ból (**7c**, **23**) kiindulva. (A **25** vegyületeket korábban oxindol-1-karboxamidok 3-acilezésével állították elő, ld. 2.3.1. fejezet, 8. old.).



	R <sup>1</sup>
<b>7c</b>	5-Cl
<b>23a</b>	H
<b>23b</b>	6-Cl

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>24</b> (%)	<b>25</b> (%)
<b>a</b>	5-Cl	benzil	51	60
<b>b</b>	5-Cl	furán-2-il	56	44
<b>c</b>	H	2-tienil	62	36
<b>d</b>	6-Cl	2-tienil	56	68

31. ábra

A **7c** és a **23** vegyületeket 2,2 mólnyi DMAP jelenlétében acilezve 50-60 %-os termeléssel a **24** 3-acilezett származékokat kaptuk, amelyeket a tenidap szintézise során kidolgozott módszerrel a **25** 1-karbamoilszármazékokká amidáltunk (31. ábra).

A **24** és **25** vegyületeket *Z*-enol szerkezetűnek tüntettük fel. Oldatban az enol formát az <sup>1</sup>H-NMR spektrumban a 3-as helyzetű proton jelének a hiánya, a <sup>13</sup>C-NMR spektrumban a 3-as helyzetben az sp<sup>3</sup> hibridállapotú szénatom helyett a 100 ppm körül megjelenő sp<sup>2</sup> hibridállapotra jellemző jel igazolta, míg a *Z*-szerkezetet a **7c** 1-fenoxikarbonil-származékkal, illetve a tenidappal való analógia alapján tulajdonítottuk a **24**, illetve **25** vegyületeknek.

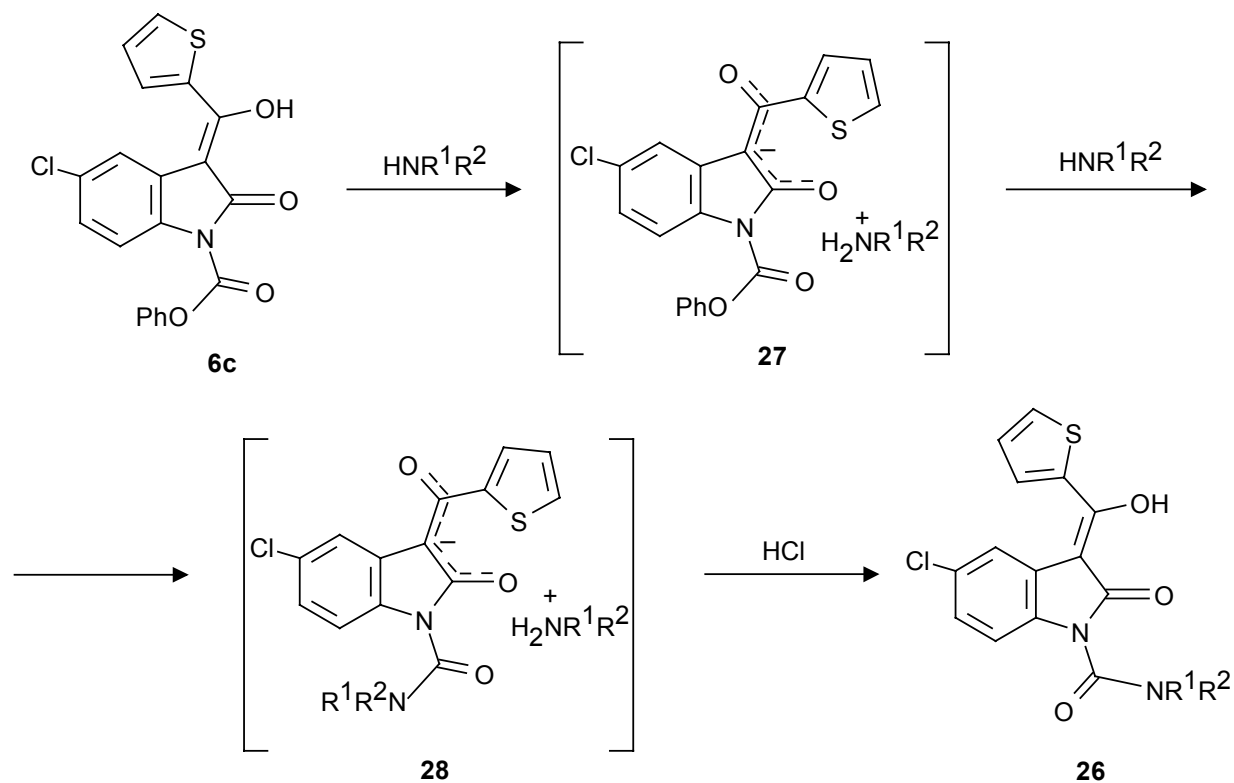
#### 4.2. A karbamoilcsoport nitrogénjén szubsztituált tenidap analogonok előállítás [43]

Az irodalmi adatok áttekintése során megbizonyosodhattunk arról, hogy egy speciális esetet kivéve [26], oxindolok nitrogénjére *N*-szubsztituált karbamoilcsoportot kizárólag izocianátokkal történő reakcióval vezettek be [44-48]. Ebből értelemszerűen következik, hogy ez az út csak *N*-monoszubsztituált oxindol-1-karboxamidok előállítására alkalmas (természetesen csak akkor, ha a megfelelő izocianát rendelkezésre áll!), *N,N*-diszubsztituált oxindol-1-karboxamidok nem érhetőek el ezzel a módszerrel, illetve ilyen típusú oxindolszármazékok nem ismeretesek az irodalomban, kivéve az egyetlen említett esetet [26] (ld. 11. ábra, 10. old.).

A tenidap általunk szintetizált **6c** intermedierje alkalmasnak ígérkezett arra, hogy különböző primer és szekunder aminokkal reagáltatva a tenidap olyan analogonjait állítsuk elő, amelyek az 1-es helyzetű karbamoilcsoport nitrogénjén egyszeresen vagy kétszeresen helyettesítettek. Valóban, a **6c** 1-fenoxikarbonil-származékot primer és szekunder aminokkal és néhány aminosavval reagáltatva általában jó termeléssel kaptuk a megfelelő **26** *N*-helyettesített oxindol-1-karboxamidokat (1. táblázat). Ez utóbbi oxindolszármazékok újak.

A **6c** észter ammonolízise 80-90 °C-on több órás reakcióban ment végbe. A primer alkil-aminokkal (metil-amin, propil-amin, aminosavak) végzett aminolízishez hasonló reakciókörülmények szükségesek. Anilinnel, 3-aminopiridinnel a **6c** vegyület 110 °C-on 1 óra alatt nem reagált, a kiindulási vegyületet kvantitatíven visszanyertük. Szekunder aminokkal a reakció sokkal enyhébb körülmények között játszódik le, már szobahőmérsékleten, 2 óra alatt végbemegy.

A tenidap szintézisének leírásakor bemutattam, hogy az ammonolízis több lépésben játszódik le (ld. 29. ábra, 25. old.). Első lépésben a kiindulási 1-fenoxikarbonil-származék ammóniumsója képződik (**21c**), ez alakul át a termék sójává (**22**), amelyből a reakcióelegy savas feldolgozása után nyerhető ki a tenidap (**1**). Ezért az amidálási reakcióhoz két mólnyi ammóniára volt szükség. Feltételeztük, hogy aminokkal a reakció hasonló módon megy végbe. Tehát az aminolízist megelőzően a **6c** észter a **27** sót képezi, amely az aminolízis során a **28** sóvá alakul. A savas feldolgozás után kapjuk a **26** terméket (32. ábra).



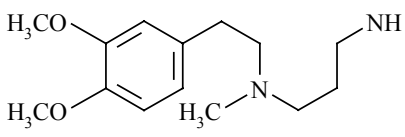



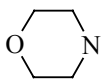
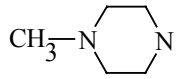
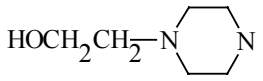
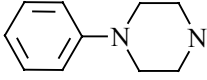
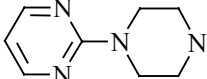
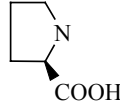
32. ábra

Az aminolíziseket tehát legalább két mólnyi amin jelenlétében végeztük. Egyes esetekben a **27** enolátsót nátrium-hidriddel vagy trietil-aminnal képeztük, majd ezután mólnyi mennyiségű aminnal végeztük az amidálást (ld.1. táblázat).

A kapott **26** vegyületekre a *Z*-enol szerkezetet a **26e** vegyület NMR spektrumai alapján aszignáltuk, amelyet érvényesnek tekintettünk a többi származék esetén is. A *C*(3)-H jel hiánya a protonspektrumban, a szénspektrumban a 99,9 ppm-nél jelentkező *C*(3) kémiai eltolódással együtt az enol struktúrára utal. Az oxindol *C*(4) szénatomja és a tiofén gyűrű *C*(3) szénatomja között mért szignifikáns NOE - legalábbis oldatban - a *Z*-enol konfigurációt támasztja alá.

A tenidap szintézisének kidolgozásánál említett, a **6c** és **7c** vegyületek ammóniával szembeni reakciókészségében megfigyelt különbség fennáll aminok esetén is. Így a **7c** intermedier nem alkalmas arra, hogy aminolízissel 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidokat állítsunk elő. Ilyen típusú vegyületeket csak közvetett úton sikerült előállítanunk (6. fejezet).

1. táblázat

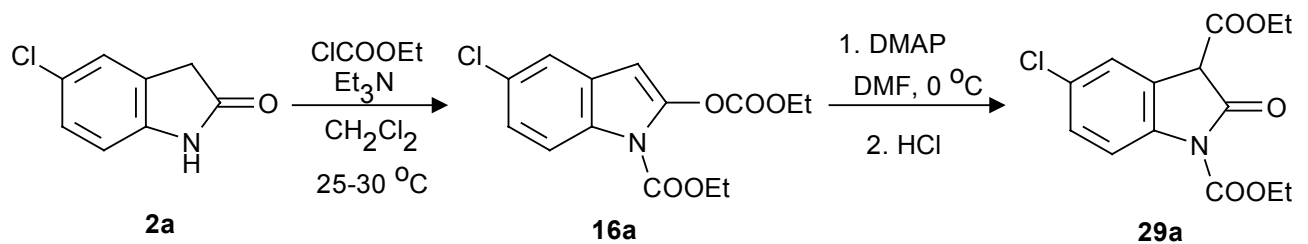
26	$R^1R^2N$	reakciókörülmények	%
a	$CH_3NH$	2 mól amin	86
b	$C_3H_7NH$	"	50
c	$(CH_3)_2NCH_2CH_2NH$	"	87
d		NaH	96
e	$(CH_3)_2N$	2 mól amin	96
f	$C_6H_5CH_2NCH_3$	$Et_3N$	97
g		2 mól amin	98
h		"	97
i		"	97
j		"	~100
k		"	~100
l		"	89
m		"	~100
n		"	97
o	$HOOCCH_2NH$	NaH	97
p	$CH_3OOCCH_2NH$	$Et_3N$	92
q		NaH	56

## 5. DI[ALKIL(ARIL)]-(OXINDOL-1,3-DIKARBOXILÁT)-OK SZINTÉZISE [49]

Úgy gondoltuk, hogy az alkil(aril)-(3-aciloxindol-1-karboxilát)-ok szintézise során szerzett tapasztalatainkat felhasználva általános módszert dolgozhatunk ki di[alkil(aril)]-(oxindol-1,3-dikarboxilát)-ok szintézisére is. A 2.3.2. fejezetben részletesen bemutattuk az oxindolok alkoxi(ariloxi)karbonilezésének az irodalomban fellelhető eseteit, a több alkoxicsoport bevezetésénél fellépő problémákat. Az is nyilvánvaló az előzményekből, hogy di[alkil(aril)]-(oxindol-1,3-dikarboxilát)-ok szintézisére általános módszer nem volt ismert.

Elképzelésünk szerint *N,O*-bisz[alkoxi(ariloxi)karbonil]-ezett oxindol-származékokat DMAP jelenlétében, a 21. ábrán (18. old.) bemutatott **18c**→**6c** átalakítás analógiájára, a megfelelő *N,C(3)*-bisz[alkoxi(ariloxi)karbonil]-ezett oxindolokká rendezhetünk át.

Elgondolásunk helyességét a korábban előállított **16a** vegyületen vizsgáltuk (33. ábra). A **16a** etil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot mólnyi mennyiségű DMAP-vel, 0 °C-on, DMF-ban kezelve, majd a reakcióelegyet kisavanyítva, jó termeléssel kaptuk a várt **29a** dietil-(2-hidroxi-5-klóroxindol-1,3-dikarboxilát)-ot.



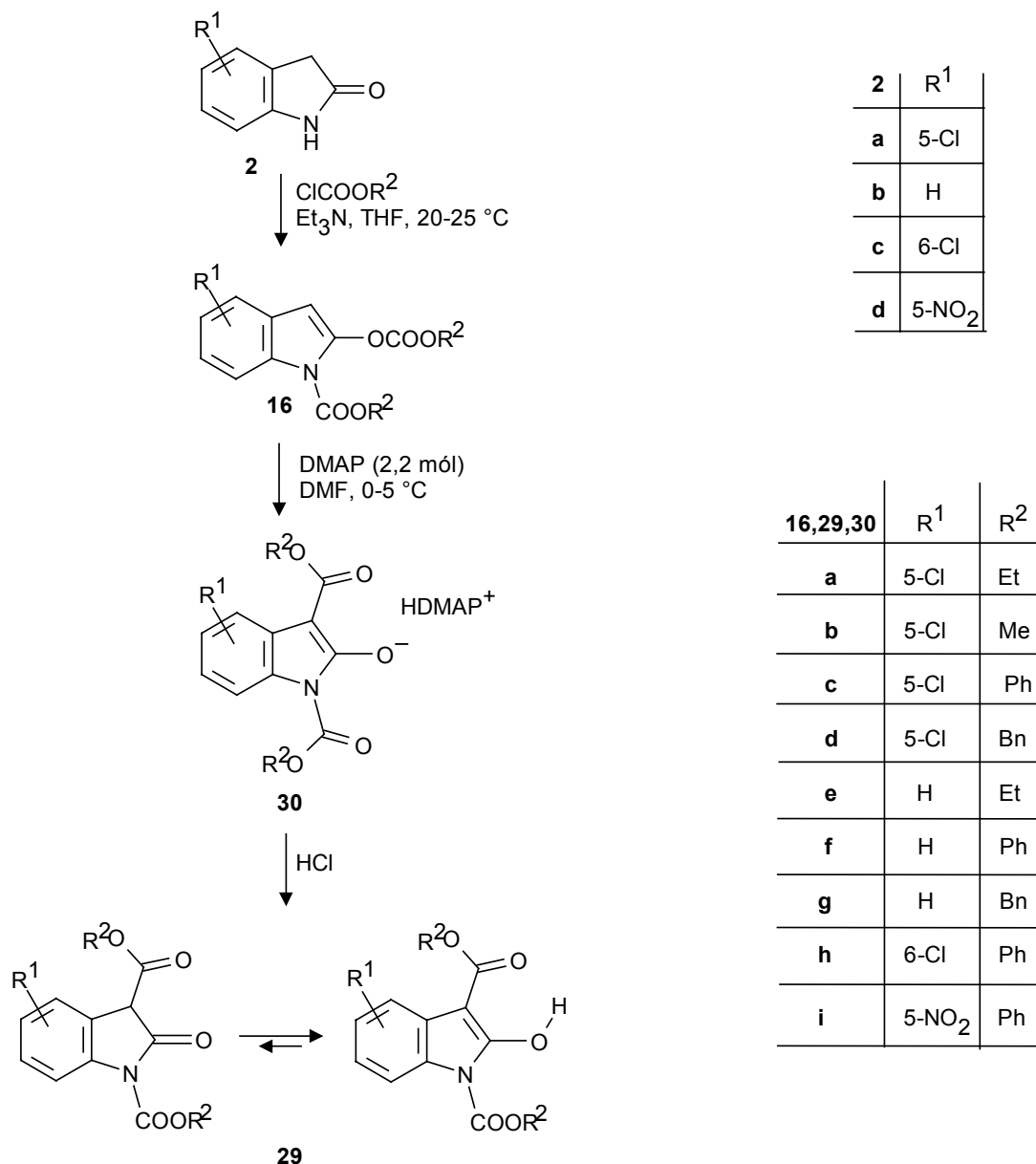
33. ábra

### 5.1. Azonos alkoxi(ariloxi)karbonil-csoportokat tartalmazó di[alkil(aril)]-(oxindol-1,3-dikarboxilát)-ok szintézise [49]

A tenidap új szintézise során a **2a** oxindolból a **16a-c** *N,O*-bisz[alkoxi(ariloxi)karbonil]-ezett származékok szintézisére kidolgozott módszert más oxindolokra és benziloxi-származékokra is kiterjesztettük (ld. 34. ábra). Az új esetekben is kiváló termeléssel jutottunk



a megfelelő **16** származékokhoz. Tapasztalataink szerint az 5-klóroxindol *N,O*-bisz[alkoxi(ariloxi)karbonil]-ezése ment a legkönnyebben, elegendő volt 2,2 mól alkil- illetve aril-karbonokloridát, míg a szubsztituátlan, illetve az (5-nitro)oxindol esetében több (3 mólnyi) karbonokloridát volt szükséges ahhoz, hogy a reakció jól végbemenjen. Az előállított származékok közül az irodalomban egyedül a **16g** vegyület van leírva [39].



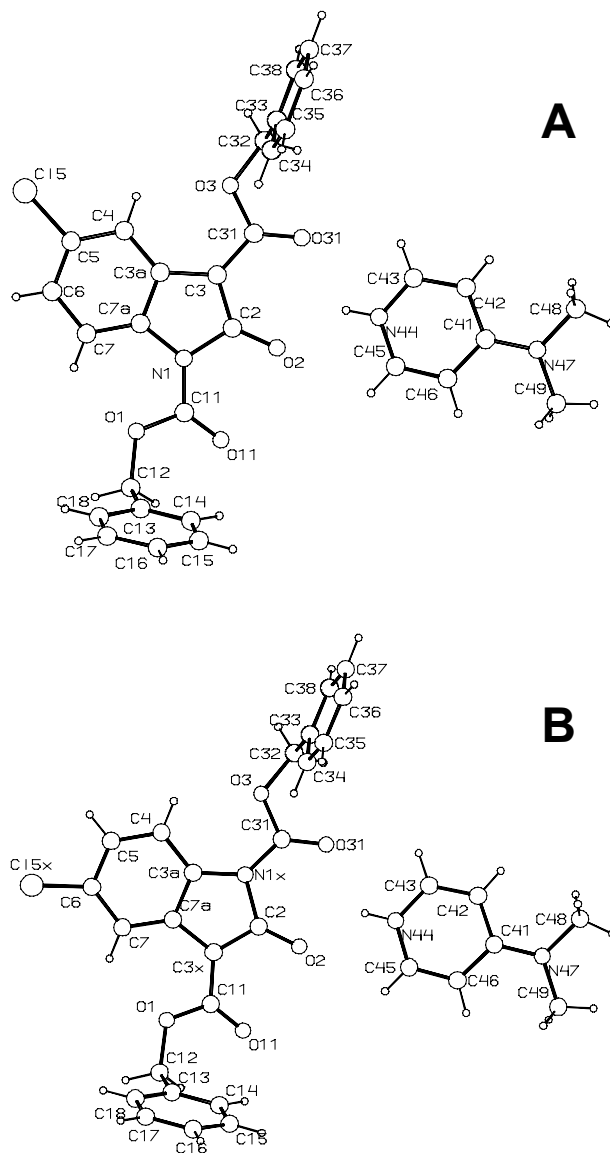
34. ábra

A **16** vegyületek átrendezését mólnyi mennyiségű DMAP jelenlétében, DMF-ban 0 °C-on végrehajtva, majd a reakcióelegyet savasan kezelve azt tapasztaltuk, hogy csak a 3-alkiloxikarbonil-csoportot tartalmazó **29** vegyületeket kaptuk meg jó termeléssel. A 3-as helyzetű fenoxikarbonil- és benziloxikarbonil-csoport a feldolgozás körülményei között részben elhidrolizált és dekarboxileződött. Ha azonban a savas feldolgozás helyett a DMF-os

oldathoz vizet adtunk, minden esetben jó termeléssel kaptuk a **30** *N,C(3)*-bisz[alkoxi(ariloxi)karbonil]-ezett oxindolok (4-dimetilaminopiridinium)-sóit.

A **29** vegyületek deuterokloroformban felvett <sup>1</sup>H-NMR spektruma oxo-enol tautomer elegy jelenlétére utal: **29a** esetében a mért oxo-enol arány 1:4, míg **29e**-nél 1:1.

A **30d** és a **29a** szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós méréssel is vizsgáltuk. A méréseket Dr. Kálmán Alajos és Argay Gyula végezte.



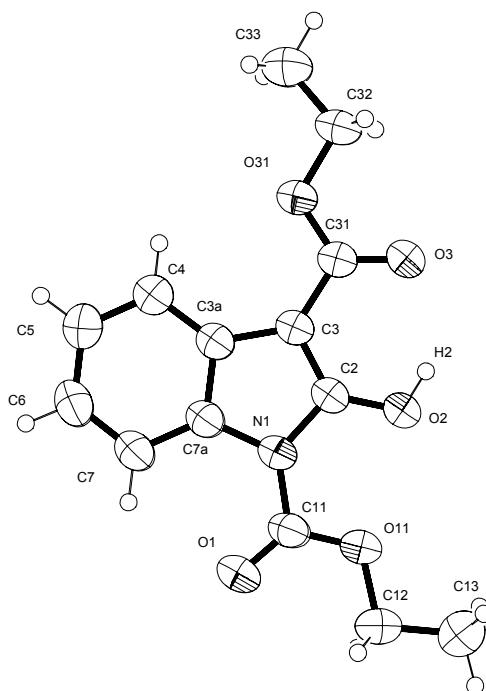
D-H	A	H...A (Å)	D...A (Å)	DHA (°)
N44-H44	O2	2.00	2.710(2)	139.4
N44-H44	O31	2.16	2.816(2)	132.4

35. ábra

A **30d** só kristályrácsában az egymáshoz rendkívül hasonló térszerkezetű (pseudoszimmetrikus) A és B konformer 82:18 arányban helyezkedik el (35. ábra). A

4-dimetilaminopiridinium kation gyűrűs nitrogénjéhez kötött proton két, jóformán szimmetrikus NH<sup>+</sup>⋯O hidrogénhidat hoz létre a delokalizált anion központi (oxindol) oxigénje és valamelyik szomszédos karbonil-csoport oxigénje között.

A röntgendiffrakciós mérések szerint kristályaiban a **29a** molekula az enol formában van jelen (36. ábra). Ez esetben az *N(1)* és *C(3)* nagyfokú térbeli hasonlóságából származó pszeudoszimmetriát nagymértékben csökkenti az a tény, hogy az enolos hidroxilcsoport hidrogénje a 3-as helyzetű etoxikarbonil-csoport karbonil oxigénjével képez hidrogénhidat.



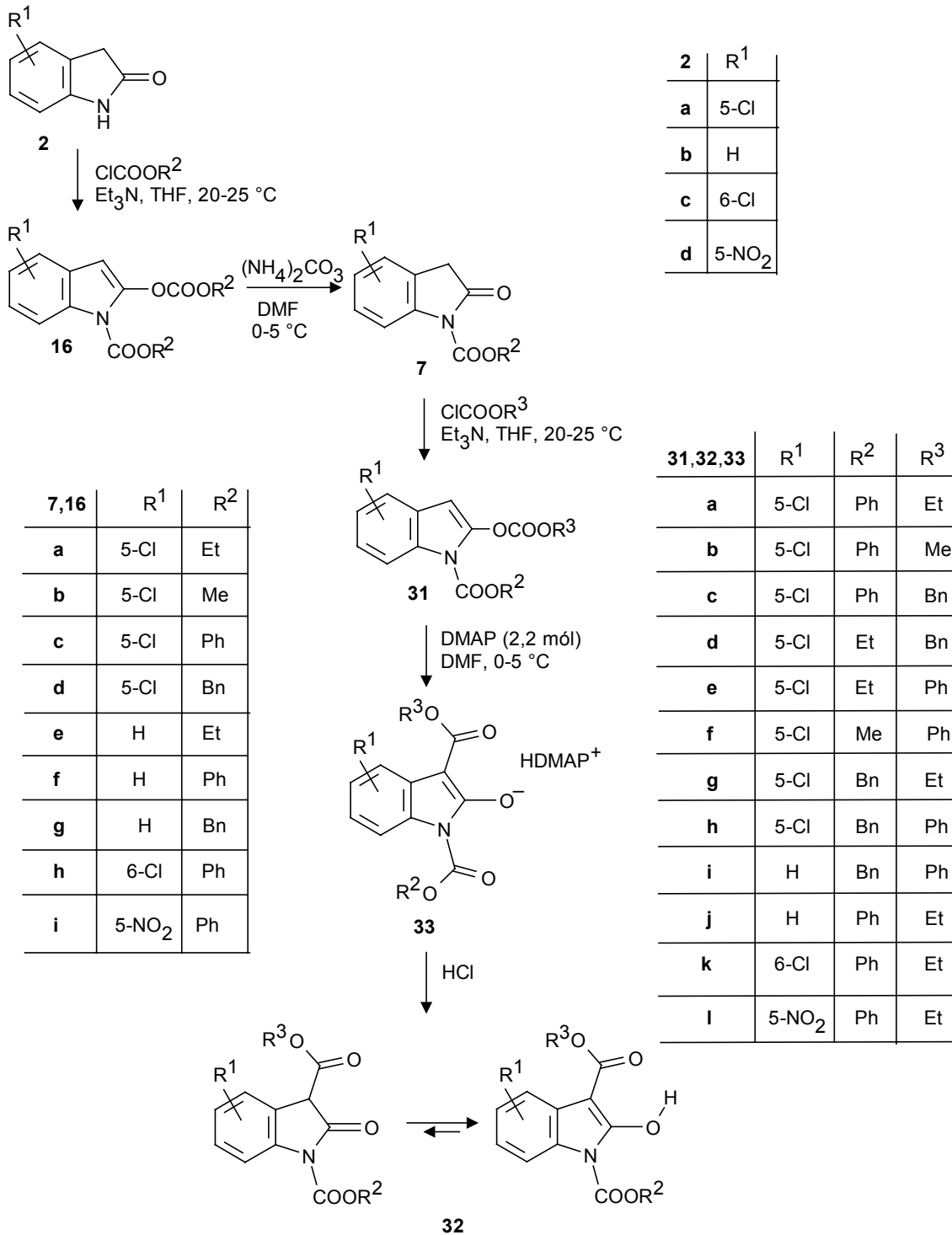
36. ábra

## 5.2. Különböző alkoxi(ariloxi)karbonil-csoportokat tartalmazó di[alkil(aril)]-(oxindol-1,3-dikarboxilát)-ok szintézise [49]

Olyan „vegyes” di[alkil(aril)]-(oxindol-1,3-dikarboxilát)-ok, amelyek a két helyzetben különböző alkoxi(ariloxi)karbonil-csoportot tartalmaznak, az irodalomból nem ismertek. Az előző fejezetekben ismertetett tapasztalatok lehetővé tették számunkra, hogy ilyeneket is szintetizáljunk. Távolabbi célunk ezzel az volt, hogy az 1-es és a 3-as helyzetű alkoxi(ariloxi)karbonil-csoportok különbözőségét a későbbiekben új oxindolszármazékok szintézisére használjuk fel (ld. 6. fejezet).

Célvegyületeink kiindulási anyagai, a „vegyes” alkil(aril)-{[2-alkoxi(ariloxi)karboniloxi]indol-1-karboxilát}-ok (**31**) sem fordulnak elő az irodalomban. Előállításukat a 37. ábrán mutatjuk be. A 7 *N*-alkoxi(ariloxi)karbonil-származékokat a korábbiakban általunk kidolgozott módszerrel állítottuk elő (csak **7g** volt ismert az irodalomból), majd ezeket a megfelelő, mólnyi mennyiségű alkil(aril)-karbonokloridáttal, trietil-amin jelenlétében *O*-acileztük.

Az így kapott **31** „vegyes” *N,O*-diacilezett vegyületek *O*→*C*(3) acilvándorlási reakciója az azonos acilcsoportokat tartalmazó **16** *N,O*-diacil-származékokkal azonos módon



## 37. ábra

ment végbe, DMF-ban, mólnyi mennyiségű DMAP jelenlétében. Víz hozzáadásával minden esetben jó termeléssel izoláltuk a **33** sókat. Savas feldolgozással **32a** és **32b** vegyület 90 % feletti termeléssel volt kinyerhető. **32a** deuterokloroformos oldatában, az  $^1\text{H-NMR}$  mérés szerint az oxo-enol arány 1:3,5, míg **32b**-nél ugyanez 1:3. A 3-fenoxikarbonil- és a 3-benziloxikarbonil-csoportok a savas feldolgozás során elhidrolizáltak és dekarboxileződtek.

## 6. A DI[ALKIL(ARIL)]-(OXINDOL-1,3-DIKARBOXILÁT)-OK AMIDÁLÁSI REAKCIÓINAK VIZSGÁLATA, MONO- ÉS DIKARBOXAMIDOK ELŐÁLLÍTÁSA

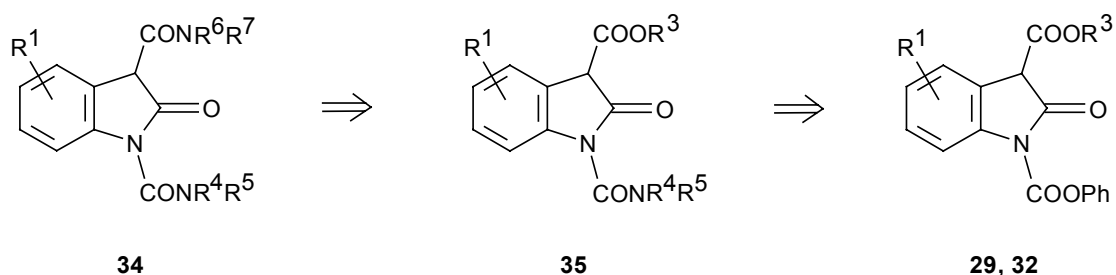
A továbbiakban az előző fejezetben ismertetett új di[alkil(aril)]-(oxindol-1,3-dikarboxilát)-ok amidálási reakcióinak vizsgálatáról számolok be. Elsődleges célunk az volt, hogy olyan „vegyes” oxindol-1,3-dikarboxamidokat állítsunk elő, amelyek az eddig ismert módszerekkel nem, vagy csak nehezen voltak előállíthatók. Az amidálási reakciók tanulmányozását még nem fejeztük be: a továbbiakban tehát egy folyamatban lévő munka eddigi eredményeit ismertetem.

A karbamoilcsoportnak az oxindol 1-es és/vagy 3-as helyzetbe történő közvetlen bevezetésére az irodalomban ismertetett módszereket a 2.3.1. fejezetben összefoglaltam. Az ott említetteken túl a 3-karbamoilcsoportot közvetett módon is, 3-alkoxikarbonil vegyületek amidálásával is kialakították [18,19,20].

A **34** típusú, „vegyes” oxindolok-1,3-dikarboxamidok szintézisének tervezésekor (38. ábra) eddigi ismereteinket összegezve, az alábbiakat kell figyelembe venni:

- a tenidap és analogonjai szintézisekor azt tapasztaltuk, hogy az 1-karbamoilcsoportot csakis 1-fenoxikarbonil-származékból, enyhe körülmények között sikerült kialakítanunk,
- az irodalmi adatok szerint a 3-alkoxikarbonil-csoport amidálása erélyes reakciókörülmények között megy végbe [18,19,20].

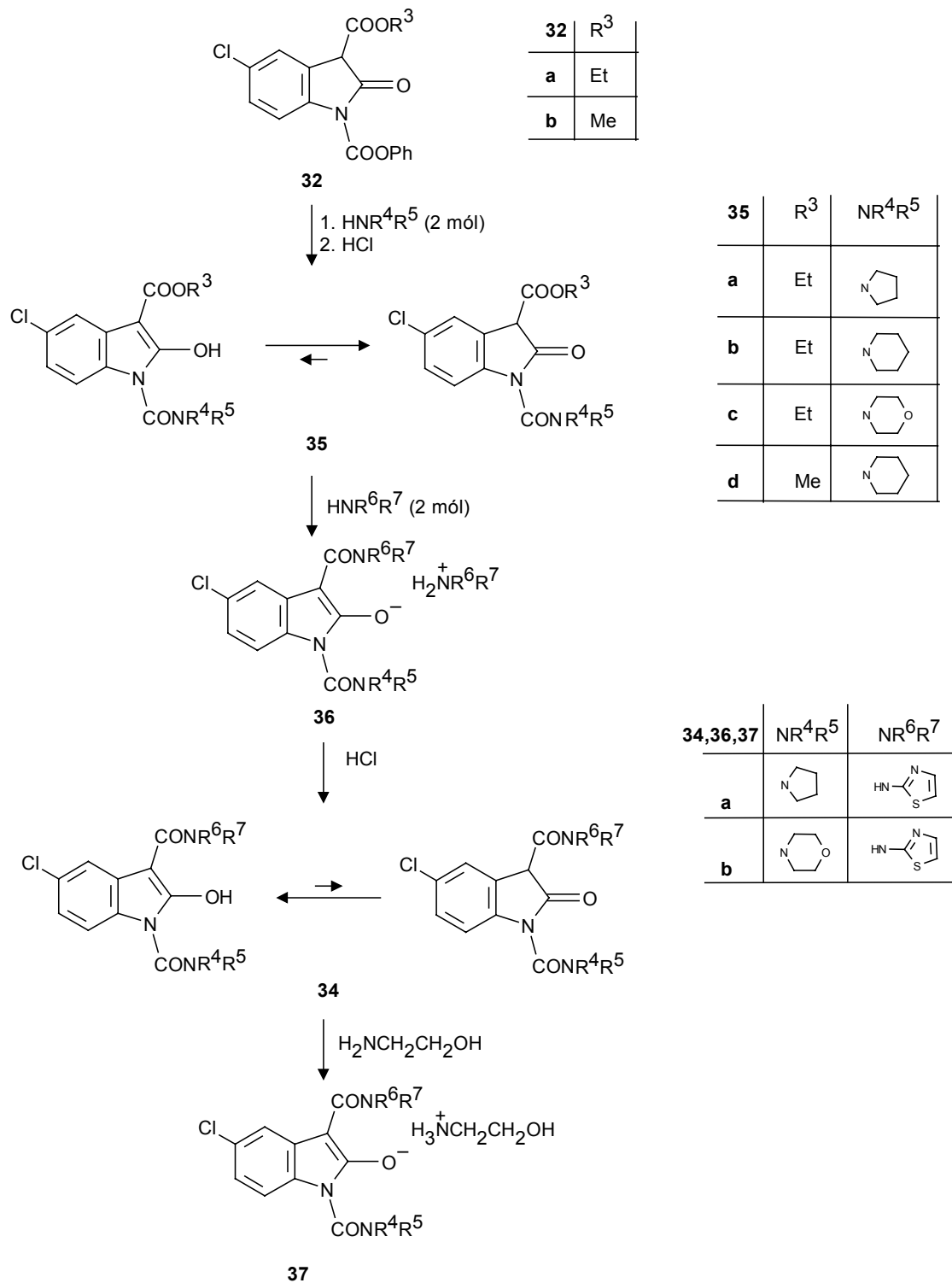
A tervezett **34** vegyületeket tehát célszerűen fenil-[(3-alkoxikarbonil)oxindol-1-karboxilát]-okból állíthatjuk elő úgy, hogy először az 1-es helyzetben amidálunk (38. ábra).



38. ábra

Első amidálási kísérleteinket **32a** és **32b** fenil-[[3-alkoxi(ariloxi)karbonil]oxindol-1-karboxilát}-okkal végeztük (39. ábra). Ahhoz, hogy a fenoxikarbonil-csoport amidálása végbemenjen, 2 mólnyi aminra volt szükség. A reakcióelegy savas feldolgozása után kapott

35 vegyületek deuterokloroformos oldatában, az  $^1\text{H-NMR}$  spektrumok szerint, a már ismert



39. ábra

oxo -enol tautomer elegy van jelen. Eltérően a **29** és a **32** vegyületektől, amelyek esetén az egyensúly deuterio-kloroformos oldatban az enol irányába tolódott el, a **35** vegyületeknél ebben az oldatban többnyire az oxo forma volt túlsúlyban.

A 3-as helyzetű karbamoilcsoport kialakításához a **35** vegyületeket ismét 2 mólnyi aminnal kellett reagáltatnunk (1 mól aminnal csak a **35** sója képződött), toluolban forralva. A reakcióelegyből kikristályosodott **36** sónak savval történő kezelése után a **34** dikarboxamidokat nyertük ki. A **34** vegyületek nagyon kis oldékonysága következtében a proton-spektrumot csak DMSO-*d*<sub>6</sub>-ban tudtuk felvenni, ebben az oldószerben kizárólag az enolforma jelenlétét tudtuk detektálni, ugyanis a 3-as helyzetű szénatomhoz kapcsolódó proton jele hiányzott a spektrumból. Ugyancsak az enolforma kizárólagos jelenlétét támasztotta alá a DEPT technikával felvett <sup>13</sup>C-NMR spektrum, amelyből hiányzott a C(3)-hoz hozzárendelhető sp<sup>3</sup> hibridállapotú CH jel. Eltérően az 1,3-bisz[alkoxi(ariloxi)karbonil]származékok (**29**, **32**) nagy többségétől, amelyek enolformában instabilisak, a **34** szabad dikarboxamid-származékok stabilis vegyületek. Mivel a **34** vegyületnek vízben és szerves oldószerekben is nagyon kicsi az oldékonysága, minden esetben a vízben is jól oldódó **37** 2-hidroxietyl-ammóniumsójukat küldtük farmakológiai vizsgálatra.

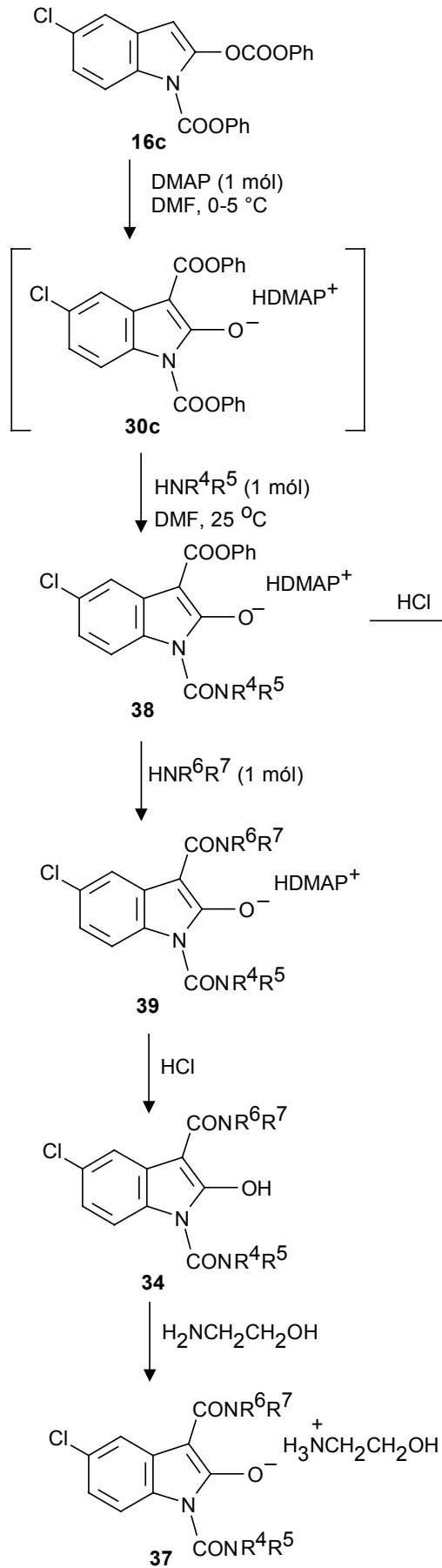
A fenti kísérletekből nyilvánvalóan következett, hogy a továbbiakban célszerűbb a **33** típusú (4-dimetilaminopiridinium)-sót (ld. 36. old.) használni kiindulási anyagként, hogy ne legyen szükség két mólnyi aminra az amidálási reakcióban. Ugyanakkor az is valószínűnek látszott, hogy az 1-es és a 3-as helyzetű alkoxi(ariloxi)karbonil-csoportok jelentős reaktivitásbeli különbsége miatt a „vegyes” származékoknál lényegesen könnyebben hozzáférhető **30c** bisz(fenoxikarbonil) vegyületből is előállíthatunk **34** típusú oxindol-1,3-dikarboxamidokat.

Várakozásunknak megfelelően a **30c** vegyületet DMF-ban, szobahőmérsékleten primer és szekunder alifás aminokkal reagáltatva jó termeléssel kaptuk **38** (4-dimetilaminopiridinium)-sókat (40. ábra). A **38** só közvetlenül előállítható ugyanakkor **16c**-ből a **30c** só kiperarálása nélkül úgy, hogy a **16c** DMF-os oldatához 0-5 °C-on hozzáadunk 1 mólnyi DMAP-t, pár perces kevertetés után kikristályosodik a **30c** só, majd ehhez a reakcióelegyhez csepegtetjük az amint. Az így kapott homogén elegyet 2 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, miközben kikristályosodik a **38** só. Ilyen körülmények között aromás primer aminok (anilin, 3-aminopiridin) nem reagáltak.

A 3-as helyzetű fenoxikarbonil-csoport amidálását csak erélyes körülmények között (toluolban forralva, vagy DMF-ban 110°C-on) sikerült végrehajtanunk, primer és szekunder







<b>38, 40</b>	NR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>
<b>a</b>	
<b>b</b>	
<b>c</b>	
<b>d</b>	
<b>e</b>	
<b>f</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH
<b>g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub>

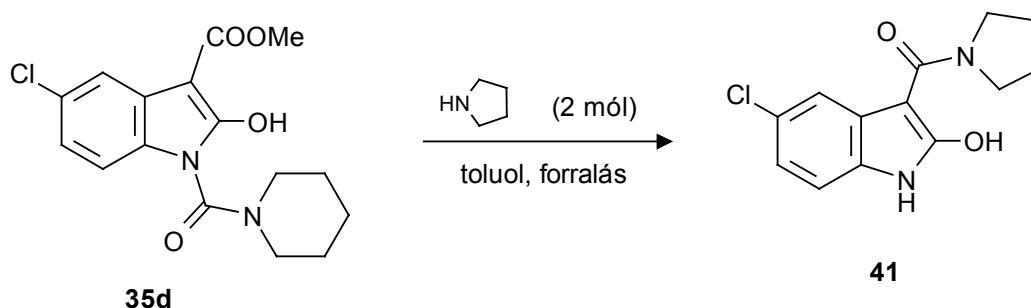
<b>39,34,37</b>	NR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	NR <sup>6</sup> R <sup>7</sup>
<b>a</b>		
<b>c</b>		
<b>d</b>		
<b>e</b>		
<b>f</b>		
<b>g</b>		
<b>h</b>		
<b>i</b>		
<b>j</b>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH
<b>k</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N	
<b>l</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub>

40.

alifás és primer aromás aminokat használva. A reakcióelegyet lehűtve rendszerint már szobahőmérsékleten kikristályosodott a **34** dikarboxamid **39** (4-dimetilaminopiridinium)-sója, amelyből a **34**-et a **39** só savas kezelése után kaptuk meg. Ha 2- vagy 3-aminopiridinnel amidáltunk, a megfelelő **39** (4-dimetilaminopiridinium)-só nem kristályosodott ki, ehelyett a reakcióelegy savas feldolgozása után közvetlenül magát a **34** vegyületet izoláltuk kristályos formában. A **34** vegyületek rossz oldékonysága miatt ismét elkészítettük a **37** 2-hidroxietyl-ammóniumsókat farmakológiai vizsgálatokra.

Megjegyzem, hogy a 2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-[*N*-(tiazol-2-il)]karboxamidot (**34a**) előállítottuk mind az etil-[2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-karboxilát]-ból (**35a**) 63,5 %-os, mind pedig a fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-sójából (**38a**) 65,6 %-os termeléssel. A két különböző úton azonos spektrális jellemzőkkel rendelkező anyagokat kaptunk.

Meglepő módon gyűrűs szekunder aminokkal (pirrolidin, piperidin, morfolin) nem sikerült a **38b,c** vegyületeket a 3-as helyzetben amidálnunk. A sikertelenség lehetséges okára mutat rá az az eredmény, amelyet akkor észleltünk, amikor metil-[2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát]-ot (**35d**, 41. ábra) 6 órán át pirrolidinnel toluolban forraltunk: 87 %-os termeléssel a **41** vegyület kaptuk. A 3-as helyzetű amidálás mellett tehát az 1-es helyzetből kilépett a karbamoilcsoport, nyilván a pirrolidin nukleofil támadásának következtében.



41. ábra

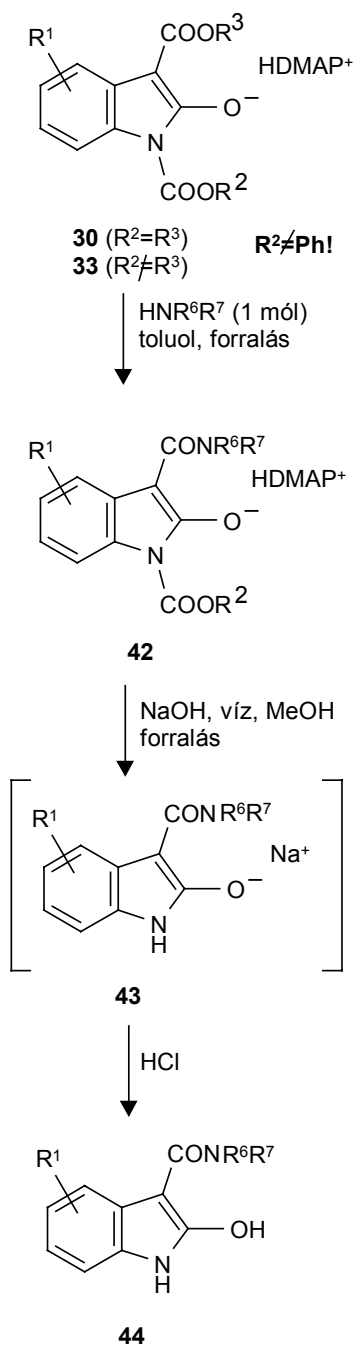
Az 5. fejezetben láttuk, hogy a **30c** 1,3-bisz(fenoxikarbonil)származék (4-dimetilaminopiridinium)-sójából nem lehet **29c**-t felszabadítani, mert savas pH-n a 3-fenoxikarbonil-csoport azonnal elhidrolizál és dekarboxileződik (ld. 33. old.). Ugyanakkor tudtuk, hogy **7c**-ből közvetlenül az 1-fenoxikarbonil-csoport aminolízisével sem lehet oxindol-1-karboxamidot előállítani, mert ha az oxindol 3-as helyzete nincs szubsztituálva, a várt amid és az oxindol elegye képződik. Ezzel szemben a 3-acilcsoport jelenlétében az

1-fenoxikarbonil nagyon jó termeléssel alakítható át karboxamiddá (ld. 3. fejezet 25. old és 4. fejezet 30. old.). Ez adta az ötletet, hogy a **38** vegyületek defenoxikarbonilezésével állítsunk elő **40** típusú oxindol-1-karboxamidokat (40. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy a **38** észtert vizes sósav oldattal kevertetve könnyen végbemegy a hidrolízis és a dekarboxileződés, és a **40** oxindol-1-karboxamid-származékok keletkeznek.

Módszerünkkel lehetővé válik olyan **40** típusú vegyületek szintézise, amelyek az oxindolok izocianátos karbamoilezésével nem állíthatók elő.

A továbbiakban megvizsgáltuk, hogy mi történik akkor, ha az 1-es helyzetben nem fenoxikarbonil-csoporttal szubsztituált **30** vagy **33** vegyületet reagáltatunk aminokkal az amidálási reakció körülményei között.

A **30a** azonos és a **33i** „vegyes” di[alkil(aril)]-(oxindol-1,3-dikarboxilát)-származékok esetében a következőket tapasztaltuk: az 1-es helyzetű etoxi- illetve benziloxikarbonil-csoport szobahőmérsékleten DMF-ban nem reagált aminokkal, változatlanul visszanyertük a kiindulási anyagokat. Ezzel szemben ha toluolban 2-aminotiazollal forraltuk a „vegyes” észtereket, a 3-as helyzetű észtercsoport reagált az aminnal és így **42a** és **42b** vegyületeket kaptunk meg 87, illetve 94 %-os termeléssel. Az ilyen **42** típusú vegyületeket lúgos (3 mól NaOH-t tartalmazó) vizes metanolban elhidrolizálva a reakcióelegy savas feldolgozása után az 1-es helyzetben szubsztituálatlan **44** 3-karboxamidot kaptuk. Ez a módszer tehát lehetőséget ad olyan 3-karboxamidok előállítására, amelyek az izocianátos eljárással nem állíthatóak elő, mert az illető izocianát nem hozzáférhető. Az 1-alkoxikarbonil-csoport ez esetben védőcsoportként funkcionál, amely a szintézis végén lúgos hidrolízissel könnyen eltávolítható a molekulából.

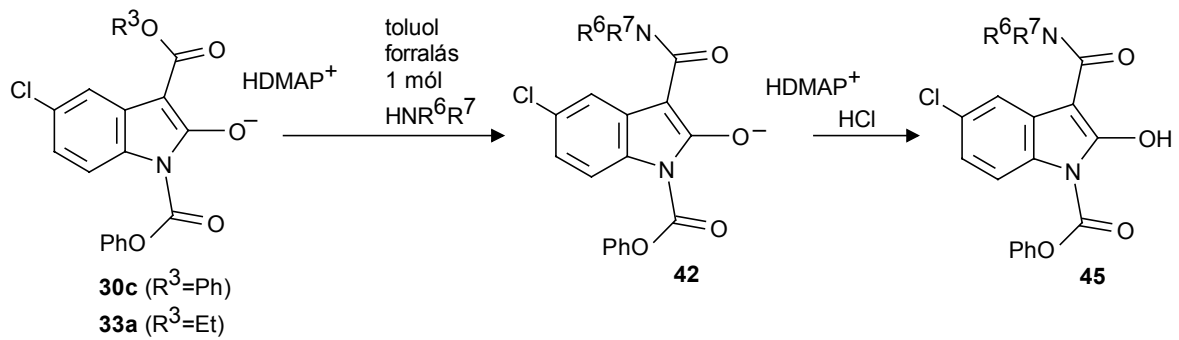


	<b>42,44</b>	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{NR}^6\text{R}^7$
<b>30a</b>	<b>a</b>	5-Cl	Et	Et	
<b>33i</b>	<b>b</b>	H	Bn	Ph	

42. ábra

Végül egy olyan reakcióról számolok be, amely megmutatja, hogy milyen távol vagyunk még attól, hogy értenénk az alkil(aril)-{[3-alkoxi(ariloxi)karbonil]oxindol-1-karboxilát}-ok amidálási reakcióit. Az előbbieken láttuk, hogy az 1-fenoxikarbonil-csoport aromás aminokkal szobahőmérsékleten DMF-ban nem reagált. Ha azonban a **30c** bisz(fenoxikarbonil) vegyületet toluolban 4-5 órát anilinnel vagy 3-aminopiridinnel forraltuk, a 3-fenoxikarbonil-csoport amidálódott, és a **42c** és **42d** fenil-(3-karbamoiloxindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-sója képződött. Az indol-{3-[*N*-(piridin-3-il)]karbox-

amid}-származék (4-dimetilaminopiridinium)-sóját ebben az esetben sem sikerült kiperarálnunk, hanem a reakcióelegy savas feldolgozása után a **45** vegyületet kaptuk. A lúgos hidrolízissel ellentétben savasan az 1-észtercsoport nem hidrolizált el, így volt lehetséges a **45**-t a **42**-ből kiperarálni. Aromás aminokkal szemben tehát megfordult az 1-es és 3-as fenoxikarbonil-csoport reakciókészsége. Még meglepőbb, hogy **33a** fenil-[(3-etoxikarbonil)oxidol-1-karboxilát]-ot reagáltatva ismét csak a 3-as helyzetű észtercsoport amidálódott (43. ábra).



42,45	$\text{NR}^6\text{R}^7$
c	
d	

43. ábra

## 7. A KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA

### 7.1. Alkalmazott műszerek

Az infravörös spektrumok *Aspect 2000* számítógép által irányított *Bruker IFS-113v* készüléken, kálium-bromid pasztillában készültek. Az  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumokat *Bruker WM-250FT*, *Varian Gemini-200* illetve *Varian Unity Inova 400* készülékeken vették fel 200 és 400, illetve 50,3 és 101 MHz-en tetrametil-szilán belső standard alkalmazásával. Az olvadáspontokat Mettler PC 4400 olvadáspontmérő készüléken mértük. A röntgenkristallográfiai méréseket *Euraf Nonius CAD4* diffraktométeren végezték.

A kísérleteinkhez kiinduló anyagként használt 5-klóroxindolt [1-3,24,25,44,50-53], oxindolt [1-3,44,55-58], 6-klóroxindolt [24,25,44,54] és (5-nitro)oxindolt [59,60] az irodalmi példák, receptek illetve analógiák alapján állítottuk elő, az ezekhez a szintézisekhez szükséges vegyületeket és a többi felhasznált reagenst a Fluka cégtől szereztük be.

Az ammónium-karbonát változó összetétele miatt minden sarzsnak meghatározattuk az ammónia-tartalmát és a szövegben azt az egyszerűsítést alkalmaztuk, hogy 1 mól ammónium-karbonátnak tekintettük azt az anyagmennyiséget, amelynek az ammónia-tartalma 1 mól ammóniának felelt meg.

### 7.2. A 3.1. fejezethez tartozó kísérletek

#### Etil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (16a)

5-Klóroxindol (**2a**; 16,8 g; 0,10 mól) és trietil-amin (30,7 ml; 22,3 g; 0,22 mól) THF-os (360 ml) oldatához intenzív kevertetés közben csepegtetjük az etil-karbonokloridátot (21,0 ml; 23,9 g; 0,22 mól) 30 °C alatt tartva a hőmérsékletet. Szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percet a reakcióelegyet, majd szárazra pároljuk. A maradékot hideg vízzel (100 ml) 2 órát 0-5 °C-on kevertetjük. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (29,2 g; 94 %) hexánból átkristályosítjuk, így **16a** (24,3 g; 78 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 76-77 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2987; 1780; 1738.

**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,00 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,47 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,25 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,1$  Hz); 6,26 (1H, s); 4,86 (2H, q,  $J=6,9$  Hz); 4,37 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,43 (6H, m);

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 152,2; 149,8; 142,3; 130,9; 129,0; 127,6; 124,6; 120,3; 116,6; 96,6; 65,9; 63,7.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5$  (311,73)

Számított: C 53,94; H 4,53; Cl 11,37; N 4,49 %.

Mért: : C 53,72; H 4,54; Cl 11,12; N 4,38 %.

#### Metil-[5-klór-2-(metoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát] (16b)

A **16b** vegyületet a **16a**-hoz hasonlóan állítjuk elő,, metil-karbonokloridátot (18,2 ml; 20,8 g; 0,22 mól) használva etil-karbonokloridát helyett. A nyers terméket (24,7 g; 87 %) etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk át, így **16b** (20,0 g; 71 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 97-98 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1788; 1751.

**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,97 (1H, d,  $J=8,9$  Hz); 7,48 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,26 (1H, dd,  $J=8,9$  Hz,  $J=2,1$  Hz); 6,28 (1H, s); 4,03 (3H, s); 3,98 (3H, s);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 152,9; 150,4; 142,3; 130,7; 129,2; 127,7; 124,7; 120,4; 116,6; 96,8; 56,4; 54,2.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_5$  (283,68)

Számított: C 50,80; H 3,55; Cl 12,50; N 4,94 %.

Mért: : C 50,47; H 3,52; Cl 12,31; N 4,89 %.

**Fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (16c)**

A **16c** vegyületet a **16a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-karbonokloridátot (27,6 ml; 34,4 g; 0,22 mól) használva etil-karbonokloridát helyett. A nyers terméket (40,0 g; 98 %) etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk át, így **16c** (34,3 g; 84 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 130-132 °C .

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1788; 1753.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,10 (1H, d,  $J=8,9$  Hz); 7,55 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,38-7,25 (9H, m); 7,10 (2H, m); 6,46 (1H, s);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 150,7; 149,7; 141,9; 131,1; 129,8; 129,6; 127,8; 126,9; 126,7; 125,2; 121,5; 120,7; 116,8; 97,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5$  (407,82)

Számított: C 64,79; H 3,46; Cl 8,68; N 3,43 %.

Mért: : C 65,08; H 3,47; Cl 8,53; N 3,49 %.

**Etil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (7a)**

Etil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (**16a**; 31,2 g; 0,1 mól) DMF-os (200 ml) oldatához 0-5 °C-on finomra porított ammónium-karbonátot (7,80 g;  $\text{NH}_3$  tart 22 %; 0,1 mól) adunk. A reakció elegyet 6 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd jég/víz (400 g) elegyére öntjük. A kristályokat kiszűrjük, etanollal mossuk és a nyers terméket (21,3 g; 89 %) etil-acetátból átkristályosítjuk, így **7a** (17,3 g; 72 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 101-102 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3111; 2947; 1786; 1730.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,81 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,31 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 7,26 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 4,48 (2H, q,  $J=7,4$  Hz); 3,67 (2H, s); 1,49 (3H, t,  $J=7,4$  Hz);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 171,7; 150,5; 139,1; 129,7; 128,0; 124,9; 124,3; 116,2; 63,4; 36,1; 14,1.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$  (239,67)

Számított: C 55,13; H 4,21; Cl 14,79; N 5,84 %.

Mért: : C 55,52; H 4,20; Cl 14,68; N 5,82 %.

**Metil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (7b)**

A **7b** vegyületet a **7a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, metil-[5-klór-2-(metoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**16b**; 28,4 g; 0,1 mól) használva. A nyers terméket (19,7 g; 88 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **7b** (15,8 g; 70 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 129-130 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1782; 1767.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,81 (1H, d,  $J=8,7$  Hz); 7,27 (1H, dd,  $J=8,7$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 7,24 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 4,01 (3H, s); 3,67 (2H, s);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 171,6; 151,1; 138,9; 129,8; 128,0; 124,8; 124,2; 116,1; 53,9; 36,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_3$  (225,64)

Számított: C 53,23; H 3,57; Cl 15,72; N 6,21 %.

Mért: : C 53,01; H 3,59; Cl 15,64; N 6,24 %.



**Fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (7c)**

A **7c** vegyületet a **7a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16c**; 40,8 g; 0,10 mól) használva. A nyers terméket (27,1 g; 94 %) etanolból kristályosítjuk át, így **7c** (25,2 g; 85 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 175-176 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3455; 1785; 1740.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,90 (1H, d,  $J=8,6$  Hz); 7,45 (2H, m); 7,30 (5H, m); 3,75 (2H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 171,5; 149,9; 149,3; 138,8; 130,4; 129,6; 128,4; 126,5; 124,9; 124,6; 121,4; 116,6; 36,2.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$  (287,71)

Számított: C 62,62; H 3,50; Cl 12,32; N 4,87 %.

Mért: C 62,79; H 3,57; Cl 12,35; N 4,79 %.

**Etil-[N-(2-karboxamidometil-4-klórphenil)karbamidát] (17)**

*A eljárás:* Etil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (**16a**; 3,11 g; 0,01 mól) DMF-os (20 ml) oldatához 0-5 °C-on finomra porított ammónium-acetátot (1,54 g; 0,02 mól) adunk. A reakcióelegyet 5 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd jég/víz (40 g) elegyére öntjük. A kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk és a nyers terméket (2,37 g; 92 %) etanolból átkristályosítjuk, így **17** (0,8 g; 32 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 182-184 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3392; 3186; 1713; 1680.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,43 (1H, s); 7,78 (1H, m); 7,26 (1H, m); 7,15 (1H, d,  $J=2,6$  Hz); 5,78 (1H, s); 5,4 (1H, s); 4,22 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 3,51 (2H, s); 1,18 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$  (256,69)

Számított: C 51,47; H 5,10; Cl 13,81; N 10,92 %.

Mért: C 51,83; H 5,22; Cl 13,78; N 10,89 %.

*B eljárás:* Etil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (**16a**; 3,11 g; 0,01 mól) DMF-os (20 ml) oldatához 0-5 °C-on finomra porított ammónium-karbonátot (1,56 g;  $\text{NH}_3$  tart. 22 %; 0,02 mól) adunk. A reakcióelegyet 6 órát kevertetjük 80-90 °C-on, majd jég/víz (40 g) elegyére öntjük. A kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk és a nyers terméket (2,04 g; 79 %) etil-acetátból átkristályosítjuk, így **17** (1,53 g; 59,6 %) szintelen kristályos anyagot (Op. : 184-186 °C) kapjuk, amely IR és  $^1\text{H-NMR}$  spektrum alapján azonos az *A eljárás* során kapott termékkel.

**7.3. A 3.2. fejezethez tartozó kísérletek****Etil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (6a)**

Etil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (**7a**; 24,0 g; 0,1 mól) és DMAP (26,9 g; 0,22 mól) DMF-os (200 ml) szuszpenziójához intenzív kevertetés közben 4-8 °C-on csepegtetjük 30 perc alatt a 2-tiofénkarbonil-klorid (11,7 ml; 16,1 g; 0,11 mól) DMF-os (50 ml) oldatát. A reakcióelegyet 30 percet kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd víz (400 ml) és cc. sósav (17 ml) elegyét adjuk hozzá és további 2 órát kevertetjük 0-5 °C-on. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (33,1 g; 95 %) 95 %-os etanolból átkristályosítjuk, így **6a** (31,4 g; 90 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 118-120 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433; 3092; 1743; 1669.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 7,95 (1H, d,  $J=8,6$  Hz); 7,88 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,2$  Hz); 7,75 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=1,2$  Hz); 7,62 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,27 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=3,8$  Hz); 7,22 (1H, dd,  $J=8,6$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 4,54 (2H, q,  $J=7,4$  Hz); 1,49 (3H, t,  $J=7,4$  Hz);  
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 171,1; 167,0; 150,2; 135,1; 132,9; 132,3; 131,6; 129,5; 127,8; 126,1; 123,2; 118,8; 116,0; 99,6; 63,8; 14,2.

**Elemanalízis:** C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>4</sub>S (349,80)

Számított: C 54,94; H 3,46; Cl 10,14; N 4,00; S 9,17 %.

Mért: C 55,13; H 3,33; Cl 10,02; N 3,90; S 9,07 %.

### Metil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (6b)

A **6b** vegyületet a **6a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, metil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ot (**7b**; 22,5 g; 0,10 mól) használva. A nyers terméket (32,9 g; 98 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **6b** (24,0 g; 72 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 156-158 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3429; 1767; 1612.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 7,95 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,88 (1H, dd,  $J=3,7$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,75 (1H, dd,  $J=4,8$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,61 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,27 (1H, dd,  $J=4,8$  Hz,  $J=3,7$  Hz); 7,21 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 4,08 (3H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 171,2; 167,3; 150,9; 135,1; 133,0; 132,4; 131,7; 129,8; 127,9; 126,3; 123,4; 119,0; 116,2; 99,8; 54,3.

**Elemanalízis:** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>S (335,78)

Számított: C 53,66; H 3,00; Cl 10,56; N 4,17; S 9,55 %.

Mért: C 53,80; H 2,97; Cl 10,45; N 4,10; S 9,64 %.

### Fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (6c)

*A eljárás:* A **6c** vegyületet a **6a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ot (**7c**; 28,8 g; 0,1 mól) használva. A nyers terméket (39,7 g; 99,8 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **6c** (33,0 g; 83 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 140-142 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3097; 1750; 1691; 1634.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 7,95 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,87 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,0$  Hz); 7,78 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=1,0$  Hz); 7,63 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,45 (2H, m); 7,33 (3H, m); 7,28 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=3,8$  Hz); 7,18 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,1$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 171,1; 167,4; 150,0; 149,0; 135,0; 132,9; 132,5; 131,8; 130,1; 129,7; 127,9; 126,6; 126,5; 123,7; 121,4; 119,1; 116,4; 99,8.

**Elemanalízis:** C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>4</sub>S (397,84)

Számított: C 60,38; H 3,04; Cl 8,91; N 3,52; S 8,06 %.

Mért: C 60,59; H 3,10; Cl 8,81; N 3,50; S 7,85 %.

*B eljárás:* Fenil-[5-klór-2-(tenoiloxi)indol-1-karboxilát] (**18c**; 1,0 g; 2,5 mmól) és DMAP (0,33 g; 2,75 mmól) keverékét intenzív kevertetés közben oldjuk 0 °C-on DMF-ben (5 ml). 1-2 perc kevertetés után sárga csapadék képződik. Víz (12,5 ml) és cc. sósav (0,7 ml) elegyét adjuk hozzá és további 30 percet kevertetjük 0-5 °C-on. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (1,0 g; 100 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **6c** (0,62 g; 62 %) sárga kristályos anyagot kapjuk, ami IR és <sup>1</sup>H-NMR spektrum alapján azonos az *A eljárás* során kapott termékkel.

### Fenil-[5-klór-2-(tenoiloxi)indol-1-karboxilát] (18c)

Fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (**7c**; 1,44 g; 5,0 mmól) és trietil-amin (0,76 ml; 0,55 g; 5,5 mmól) DMF-os (10 ml) szuszpenziójához intenzív kevertetés közben 4-8 °C-on csepegtetjük 30 perc alatt a 2-tiofénkarbonil-klorid (0,6 ml; 0,81 g; 5,5 mmól) DMF-os (2,8 ml) oldatát. A reakcióelegyet 30 percet kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd víz

(20 ml) és cc. sósav (0,85 ml) elegyét adjuk hozzá és további 2 órát kevertetjük 0-5 °C-on. A kristályokat kiszűrjük és a nyers terméket (1,87 g; 94 %) etanolból átkristályosítjuk, így **18c** (1,06 g; 53 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 108-110 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3102; 1754; 1610.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,10 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 8,00 (1H, dd,  $J=3,7$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,65 (1H, dd,  $J=5,1$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,54 (1H, d,  $J=1,8$  Hz); 7,40-7,15 (7H, m); 7,12 (1H, dd,  $J=5,1$  Hz,  $J=3,7$  Hz); 6,46 (1H, s);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4\text{S}$  (397,85)

Számított: C 60,38; H 3,04; Cl 8,91; N 3,52; S 8,06 %.

Mért: C 59,97; H 3,08; Cl 8,79; N 3,43; S 7,77 %.

**Etil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (4-dimetilaminopiridinium)-só (20a)**

Etil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (**7a**; 2,40 g; 0,01 mól) és DMAP (2,69 g; 0,022 mól) DMF-os (20 ml) szuszpenziójához intenzív kevertetés közben 4-8 °C-on csepegtetjük 30 perc alatt a 2-tiofénkarbonil-klorid (1,17 ml; 1,61 g; 0,011 mól) DMF-os (5 ml) oldatát. A reakcióelegyet 30 percet kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd vizet (40 ml) adunk hozzá és további 2 órát kevertetjük 0-5 °C-on. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (4,37 g; 93 %) acetonnitrilből átkristályosítjuk, így **20a** (2,86 g; 60 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 183-184 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929; 1735; 1635.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,12 (1H, dd,  $J=3,3$  Hz,  $J=1,3$  Hz); 8,00 (2H, d,  $J=7,4$  Hz); 7,93 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,72 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,51 (1H, dd,  $J=4,8$  Hz,  $J=1,3$  Hz); 7,11 (1H, dd,  $J=5,1$  Hz,  $J=3,7$  Hz); 6,99 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 6,5 (2H, d,  $J=7,3$  Hz); 4,45 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 3,01 (6H, s); 1,45 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$  (471,98)

Számított: C 58,53; H 4,70; Cl 7,51; N 8,90; S 6,79 %.

Mért: C 58,30; H 4,58; Cl 7,37; N 8,76; S 6,69 %.

**Fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (4-dimetilaminopiridinium)-só (20c)**

A **20c** vegyületet a **20a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ot (**7c**; 2,88 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (5,10 g; 98 %) acetonnitrilből kristályosítjuk át, így **20c** (3,06 g; 58,8 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 195-195,5 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3219; 3062; 2930; 1754; 1715; 1688; 1645.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,06 (3H, m); 7,86 (1H, d,  $J=8,6$  Hz); 7,82 (1H, s); 7,58 (1H, d,  $J=4,8$  Hz); 7,42 (2H, m); 7,30 (3H, m); 7,18 (1H, m); 7,06 (1H, d,  $J=8,6$  Hz); 6,60 (2H, d,  $J=7,3$  Hz); 3,16 (6H, s);

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,62 (1H, dd,  $J=3,6$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 8,22 (1H, d,  $J=2,5$  Hz); 8,20 (2H, d,  $J=7,7$  Hz); 7,65 (1H, d,  $J=8,6$  Hz); 7,58 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,48 (2H, m); 7,32 (3H, m); 7,07 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=3,6$  Hz); 6,97 (2H, d,  $J=7,7$  Hz); 6,84 (1H, dd,  $J=8,6$  Hz,  $J=2,4$  Hz); 3,17 (6H, s);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$  (520,02)

Számított: C 62,36; H 4,26; Cl 6,82; N 8,08; S 6,17 %.

Mért: C 62,01; H 4,23; Cl 6,67; N 8,17; S 5,92 %.

#### 7.4. A 3.3. és 3.4. fejezetekhez tartozó kísérletek

##### Etil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} ammóniumsó (21a)

Etil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (**6a**; 0,7 g; 2,0 mmól) DMF-os (4 ml) oldatához 0-5 °C-on finomra porított ammónium-karbonátot (0,16 g; NH<sub>3</sub> tart. 22 %; 2,0 mmól) adunk. A reakcióelegyet 2 órát kevertetjük 25 °C-on, majd vizet (10 ml) adunk hozzá. A kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk, így **21a** (0,61 g; 83 %) sárga kristályos anyagot kapjuk.

**Op.** : 193-197 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2982; 1737; 1621.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 8,61 (1H, d, *J*=3,5 Hz); 8,18 (1H, d, *J*=2,1 Hz); 7,58 (1H, d, *J*=8,5 Hz); 7,55 (1H, m); 7,1 (5H, m); 6,78 (1H, dd, *J*=8,4 Hz, *J*=2,2 Hz); 4,35 (2H, q, *J*=7,1 Hz); 1,32 (3H, t, *J*=7,1 Hz);

**Elemanalízis:** C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (366,84)

Számított: C 52,39; H 4,12; Cl 9,67; N 7,64; S 8,74 %.

Mért: C 52,63; H 4,18; Cl 9,65; N 7,49; S 8,34 %.

##### Metil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} ammóniumsó (21b)

A **21b** vegyületet a **21a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, metil-[5-klór-2-(metoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**7b**; 1,67 g; 5,0 mmól), ammónium-karbonátot (0,78 g; NH<sub>3</sub> tart. 22 %; 10,0 mmól) és DMF-t (12,5 ml) használva. A kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk, így **21b** (1,20 g; 68 %) sárga kristályos anyagot kapjuk.

**Op.** : 190-190,5 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2958; 1721.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 8,60 (1H, d, *J*=3,9 Hz); 8,17 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 7,60 (1H, d, *J*=8,4 Hz); 7,55 (1H, d, *J*=4,4 Hz); 7,08 (4H, s); 7,04 (1H, dd, *J*=4,5 Hz, *J*=3,9 Hz); 6,79 (1H, dd, *J*=8,4 Hz, *J*=2,2 Hz); 3,84 (3H, s);

**Elemanalízis:** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (352,81)

Számított: C 51,07; H 3,71; Cl 10,05; N 7,94; S 9,09 %.

Mért: C 50,60; H 3,65; Cl 9,88; N 8,12; S 9,01 %.

##### Fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} ammóniumsó (21c)

Fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (**6c**; 1,00 g; 2,5 mmól) diklórmetános (7 ml) oldatához finomra porított ammónium-karbonátot (0,39 g; NH<sub>3</sub> tart. 22 %; 5,0 mmól) adunk. Azonnal sárga csapadék képződik. A reakcióelegyet 2 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, a kristályokat kiszűrjük, így **21c** (0,94 g; 91 %) sárga kristályos anyagot kapjuk.

**Op.** : 188-190 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3005; 1747.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 8,61 (1H, dd, *J*=3,8 Hz, *J*=0,9 Hz); 8,2 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 7,66 (1H, d, *J*=8,2 Hz); 7,58 (1H, dd, *J*=5,1 Hz, *J*=0,9 Hz); 7,48 (2H, m); 7,3 (3H, m); 7,14 (4H, s); 7,06 (1H, dd, *J*=5,1 Hz, *J*=3,8 Hz); 6,84 (1H, dd, *J*=8,2 Hz, *J*=2,2 Hz);

**Elemanalízis:** C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (414,90)

Számított: C 57,90; H 3,64; Cl 8,55; N 6,75; S 7,73 %.

Mért: C 57,73; H 3,52; Cl 8,61; N 6,69; S 7,97 %.

### 3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxamid (tenidap 1)

*A eljárás:* Fenil- $\{3$ -[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (**6c**; 39,8 g; 0,10 mól) DMF-os (250 ml) oldatához finomra porított ammónium-karbonátot (15,60 g; NH<sub>3</sub> tart. 22 %; 0,20 mól) adunk. A reakcióelegyet 5 órát kevertetjük 75-80 °C-on, majd jég/víz (500 g) és cc. sósav (25 ml) elegyére öntjük és további 2 órát kevertetjük 0-5 °C-on. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (32,3 g, ~100 %) a következőképpen tisztítjuk: forralva oldjuk metanol (635 ml) és etanolamin (6,3 ml; 6,4 g; 0,11 mól) elegyében, aktív szénnel derítjük. A szűrlethez 40-45 °C-on cc. sósavat (18,8 ml) csepegtetünk. Az így kapott kristályokat 20-30 °C-on kevertetjük 2 órát, majd kiszűrjük, így **1** (25,9 g; 81 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 229-230 °C. (lit[1,2]: 232-234 °C lit[2]: 229-231,5 °C)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3395; 3233; 1744; 1661; 1620; 1589.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 8,48 (1H, s); 8,32 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,92 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,78 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,64 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,28 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=3,8$  Hz); 7,23 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 5,35 (1H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 169,0; 165,5; 152,4; 135,4; 134,1; 132,1; 131,6; 127,9; 127,4; 125,0; 120,3; 116,1; 101,1.

**Elemanalízis:** C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (320,77)

Számított: C 52,42; H 2,83; Cl 11,05; N 8,73; S 10,00 %.

Mért: C 52,80; H 2,90; Cl 10,99; N 8,59; S, 9,90 %.

*B eljárás:* Fenil- $\{3$ -[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} ammónium-sónak (**21c**; 1,04 g; 2,5 mmól) DMF-os (6,25 ml) oldatához finomra porított ammónium-karbonátot (0,20 g; NH<sub>3</sub> tart. 22 %; 2,5 mmól) adunk. A reakcióelegyet 5 órát kevertetjük 75-80 °C-on, majd jég/víz (12,5 g) és cc. sósav (0,62 ml) elegyére öntjük és további 2 órát kevertetjük 0-5 °C-on, majd a kristályokat kiszűrjük, így az **1** (0,80 g, ~100 %) sárga kristályokat kapjuk (Op. : 221-224 °C). A nyers tenidapot az *A eljárás* szerint tisztítjuk; **1** (0,64 g; 80 %) sárga kristályokat kapjuk (Op. : 229-230 °C).

*C eljárás:* Fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (**16c**; 40,7 g; 0,1 mól) DMF-os (200 ml) oldatához 0-5 °C-on finomra porított ammónium-karbonátot (7,80 g; NH<sub>3</sub> tart. 22 %; 0,1 mól) adunk. A reakcióelegyet 6 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd DMAP-t (26,9 g; 0,22 mól) adunk a reakcióelegyhez. Intenzív kevertetés közben 4-8 °C-on 2-tiofénkarbonil-klorid (11,7 ml; 16,1 g; 0,11 mól) DMF-os (50 ml) oldatát csepegtetjük hozzá 30 perc alatt. A reakcióelegyet 30 percet kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd finomra porított ammónium-karbonátot (15,60 g; NH<sub>3</sub> tart. 22 %; 0,20 mól) adunk hozzá. A reakcióelegyet 5 órát kevertetjük 75-80 °C-on, majd jég/víz (500 g) és cc. sósav (25 ml) elegyére öntjük és további 2 órát kevertetjük 0-5 °C-on, a kristályokat kiszűrjük, így az **1** (25,4 g; 79 %) sárga kristályokat kapjuk (Op. : 212-221 °C). A nyers tenidapot az *A eljárás* szerint tisztítjuk; **1** (23,7 g; 74 %) sárga kristályokat kapjuk (Op.: 229-230 °C).

*D eljárás:* Fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (**7c**; 28,7 g; 0,1 mól) és DMAP (26,9 g; 0,22 mól) DMF-os (200 ml) szuszpenziójához intenzív kevertetés közben 4-8 °C-on csepegtetjük 30 perc alatt a 2-tiofénkarbonil-klorid (11,7 ml; 16,1 g; 0,11 mól) DMF-os (50 ml) oldatát. A reakcióelegyet 30 percet kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd finomra porított ammónium-karbonátot (15,60 g; NH<sub>3</sub> tart. 22 %; 0,20 mól) adunk hozzá. A reakcióelegyet 5 órát kevertetjük 75-80 °C-on, majd jég/víz (500 g) és cc. sósav (25 ml) elegyére öntjük és további 2 órát kevertetjük 0-5 °C-on, a kristályokat kiszűrjük, így az **1** (31,0 g; 97 %) sárga kristályokat kapjuk (Op.:215-220 °C). A nyers tenidapot az *A eljárás* szerint tisztítjuk; **1** (24,9 g; 78 %) sárga kristályokat kapjuk (Op.:229-230 °C).

### 7.5. A 4.1. fejezethez tartozó kísérletek

#### Fenil-[3-(1-hidroxi-1-benzilmetilén)-5-klóroxindol-1-karboxilát] (24a)

A **24a** vegyületet a **6a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ot (**7c**; 28,8 g; 0,1 mól) és fenil-acetil-kloridot (14,6 ml; 17,0 g; 0,11 mól) használva. A nyers terméket (40,6 g, ~100 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **24a** (20,7 g; 51 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 190-191 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440; 1743; 1682; 1613.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 7,88 (1H, d,  $J=2,4$  Hz); 7,80 (1H, d,  $J=8,7$  Hz); 7,48 (2H, m); 7,35 (7H, m); 7,25 (2H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,1$  Hz); 4,42 (2H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 177,8; 170,6; 150,1; 149,1; 133,6; 133,1; 130,6; 129,7; 129,1; 128,8; 127,7; 126,7; 126,2; 123,9; 121,4; 119,7; 116,5; 101,1; 40,0.

**Elemanalízis:** C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub> (405,85)

Számított: C 68,07; H 3,97; Cl 8,74; N 3,45 %.

Mért: C 67,45; H 4,04; Cl 8,67; N 3,50 %.

#### Fenil-{3-[1-hidroxi-1-(furán-2-il)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (24b)

A **24b** vegyületet a **6a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ot (**7c**; 28,8 g; 0,1 mól) és 2-furánkarbonil-kloridot (10,85 ml; 14,36 g; 0,11 mól) használva. A nyers terméket (35,1 g; 92 %) 1,4-dioxánból kristályosítjuk át, így **24b** (24,43 g; 56 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 200-201 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3432; 1751; 1661; 1620; 1536.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 8,14 (1H, dd,  $J=1,6$  Hz,  $J=0,9$  Hz); 8,07 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,89 (1H, dd,  $J=3,7$  Hz,  $J=0,9$  Hz); 7,84 (1H, d,  $J=8,6$  Hz); 7,48 (2H, m); 7,35 (4H, m); 6,84 (1H, dd,  $J=3,7$  Hz,  $J=1,6$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 159,5; 150,2; 149,3; 147,0; 133,0; 129,8; 128,5; 126,6; 126,4; 125,2; 121,9; 121,4; 119,5; 115,4; 113,0; 99,3.

**Elemanalízis:** C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>5</sub> (381,78)

Számított: C 62,92; H 3,17; Cl 9,29; N 3,67 %.

Mért: C 62,09; H 3,27; Cl 8,69; N 3,56 %.

#### Fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]oxindol-1-karboxilát} (24c)

A **24c** vegyületet a **6a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(oxindol-1-karboxilát)-ot (**23a**; 25,3 g; 0,1 mól) használva. A nyers terméket (35,25 g; 97 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **24c** (22,53 g; 62 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 133-135 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1744; 1666; 1610.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 8,07 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,90 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,0$  Hz); 7,70 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=1,0$  Hz); 7,66 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,45 (2H, m); 7,33 (5H, m); 7,12 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,1$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 171,6; 166,3; 150,2; 149,1; 135,5; 134,7; 131,9; 131,5; 129,7; 127,7; 126,8; 126,6; 124,4; 122,1; 121,5; 119,3; 115,3; 100,7.

**Elemanalízis:** C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S (363,40)

Számított: C 66,10; H 3,61; N 3,85; S 8,82 %.

Mért: C 66,06; H 3,66; N 3,89; S 8,77 %.

**Fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-6-klóroxindol-1-karboxilát} (24d)**

A **24d** vegyületet a **6a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(6-klóroxindol-1-karboxilát)-ot (**23b**; 28,8 g; 0,1 mól) használva. A nyers terméket (39,8 g, ~100 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **24d** (22,3 g; 56 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 178-180 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3106; 1754; 1683; 1609.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,08 (1H, s); 7,97 (1H, s); 7,92 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,55 (3H, m); 7,40 (4H, m); 7,31 (1H, t,  $J=4,4$  Hz); 7,27 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,1$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 165,4; 164,8; 150,2; 149,6; 136,7; 135,1; 132,2; 131,5; 129,9; 129,3; 127,6; 126,5; 124,0; 122,6; 121,9; 114,0; 100,3.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4\text{S}$  (397,84)

Számított: C 60,38; H 3,04; Cl 8,91; N 3,52; S 8,06 %.

Mért: C 60,18; H 2,99; Cl 9,00; N 3,43; S 7,90 %.

**3-(1-Hidroxi-1-benzilmetilén)-5-klóroxindol-1-karboxamid (25a)**

A **25a** vegyületet a tenidap (**1**) előállításának *A eljárása* szerint állítjuk elő, fenil-[3-(1-hidroxi-1-benzilmetilén)-5-klóroxindol-1-karboxilát]-ot (**24a**; 2,03 g; 5,0 mmól) használva. A nyers terméket (1,56 g; 97,9 %) tenidap (**1**) előállításának *A eljárása* szerint tisztítjuk; így **25a** (0,98 g; 59,6 %) színtelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 239-241 °C (lit[3] Op.: 244,5 °C).

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390; 3245; 1727; 1693; 1663,1629,1580.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,45 (1H, s); 8,12 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,82 (1H, d,  $J=2,4$  Hz); 7,66 (1H, s); 7,30 (5H, m); 7,20 (2H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,4$  Hz); 4,43 (2H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 177,1; 169,2; 153,0; 136,6; 133,9; 128,8; 128,7; 127,7; 126,9; 125,8; 124,8; 121,1; 116,0; 100,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$  (328,77)

Számított: C 62,11; H 3,99; Cl 10,78; N 8,52 %.

Mért: C 61,97; H 4,00; Cl 10,60; N 8,45 %.

**3-[1-Hidroxi-1-(furán-2-il)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxamid (25b)**

A **25b** vegyületet a tenidap (**1**) előállításának *A eljárása* szerint állítjuk elő, fenil-[3-[1-hidroxi-1-(furán-2-il)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát]-ot (**24b**; 1,92 g; 5,0 mmól) használva. A nyers terméket (1,19 g; 78 %) tenidap (**1**) előállításának *A eljárása* szerint tisztítjuk; **25b** (0,67 g; 44 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 222-222,5 °C (lit[2] Op.: 231,5 °C).

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3389; 1742; 1627; 1535.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,45 (1H, s); 8,29 (1H, dd,  $J=5,5$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 7,87 (1H, s); 7,37 (1H, d,  $J=3,6$  Hz); 7,18 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=1,9$  Hz); 6,91 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 6,72 (1H, dd,  $J=3,5$  Hz,  $J=1,8$  Hz); 5,37 (1H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 160,2; 146,3; 138,6; 124,2; 127,9; 125,6; 123,4; 122,6; 121,6; 117,9; 112,8; 110,6; 98,9; 97,5.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4$  (304,70)

Számított: C 55,19; H 2,98; Cl 11,64; N 9,19 %.

Mért: C 55,47; H 3,05; Cl 11,94; N 8,92 %.

### 3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]oxindol-1-karboxamid (25c)

A **25c** vegyületet a tenidap (**1**) előállításának *A eljárása* szerint állítjuk elő, fenil- $\{3\text{-}[1\text{-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]oxindol-1-karboxilát}\}$ -ot (**24c**; 1,81 g; 5,0 mmól) használva. A nyers terméket (1,17 g; 82 %) tenidap (**1**) előállításának *A eljárása* szerint tisztítjuk; így **25c** (0,51 g; 35,8 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 208-209 °C (lit[3] Op.: 210 °C).

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3386; 3221; 1722; 1658; 1577.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,55 (1H, s); 8,37 (1H, d,  $J=8,1$  Hz); 7,93 (1H, dd,  $J=3,7$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,73 (1H, dd,  $J=5,1$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,68 (1H, d,  $J=7,7$  Hz); 7,25 (2H, m); 7,10 (1H, td,  $J=7,7$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 5,35 (1H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 169,5; 164,3; 152,8; 135,8; 132,4; 131,9; 127,8; 126,1; 123,7; 123,6; 121,1; 115,1; 102,1.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (286,32)

Számított: C 58,73; H 3,52; N 9,78; S 11,20 %.

Mért: C 58,71; H 3,43; N 9,39; S 11,08 %.

### 3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-6-klóroxindol-1-karboxamid (25d)

A **25d** vegyületet a tenidap (**1**) előállításának *A eljárása* szerint állítjuk elő, fenil- $\{3\text{-}[1\text{-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-6-klóroxindol-1-karboxilát}\}$ -ot (**24d**; 1,99 g; 5,0 mmól) használva. A nyers terméket (1,54 g; 96 %) tenidap (**1**) előállításának *A eljárása* szerint tisztítjuk; így **25d** (1,09 g; 68 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 205-205,5 °C (lit[2] Op.: 201-202 °C).

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3364; 1751; 1621; 1589.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,45 (1H, s); 8,43 (1H, d,  $J=1,8$  Hz); 7,89 (1H, dd,  $J=3,6$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,75 (1H, dd,  $J=5,1$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,58 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 7,27 (1H, m); 7,06 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=1,8$  Hz); 5,38 (1H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 168,6; 165,5; 152,8; 136,4; 132,5; 131,9; 129,6; 127,8; 123,4; 123,2; 122,3; 114,0; 101,1.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  (320,77)

Számított: C 52,42; H 2,83; Cl 11,05; N 8,73; S 10,00 %.

Mért: C 52,68; H 2,38; Cl 10,36; N 8,98; S 10,66 %.

## 7.6. A 4.2. fejezethez tartozó kísérletek

### 3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-(*N*-metil)karboxamid (26a)

Fenil- $\{3\text{-}[1\text{-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}\}$  (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) DMF-os (37,5 ml) oldatát 0° C-on metil-aminnal telítjük. Zárt rendszerben 70-80 °C-on kevertetjük 12 órát, majd víz (37,5 ml) és cc. sósav (3,75 ml) elegyére öntjük. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (4,32 g; 86 %) etil-acetátból átkristályosítjuk, így **26a** (2,65 g; 53 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 215-216 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3346; 3080; 1714; 1644; 1606; 1532.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,49 (1H, s); 8,34 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,92 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,78 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,62 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,29 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=3,8$  Hz); 7,24 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 3,02 (3H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 172,8; 167,1; 152,2; 134,9; 134,2; 132,5; 131,9; 129,3; 127,9; 126,5; 122,6; 118,81; 117,2; 100,1; 26,4.



**Elemanalízis:** C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (334,79)

Számított: C 53,82; H 3,31; Cl 10,59; N 8,37; S 9,58 %.

Mért: C 53,54; H 3,28; Cl 10,49; N 8,30; S 9,49 %.

### 3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-(*N*-propil)karboxamid (26b)

Fenil- $\{3$ -[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) DMF-os (37,5 ml) oldatához szobahőmérsékleten propil-amint (2,7 ml; 1,98 g; 0,033 mól) csepegtetünk. A reakcióelegyet 3 órát kevertetjük, majd víz (37,5 ml) és cc. sósav (2 ml) elegyére öntjük. A kristályokat kiszűrjük, így **26b** (1,37 g; 50 %) sárga kristályokat kapjuk.

Op.: 142-143 °C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3317; 2967; 1715; 1650; 1612; 1538.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 8,60 (1H, s) 8,32 (1H, d,  $J=9,0$  Hz); 7,92 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,78 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,62 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,31 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 7,24 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=3,8$  Hz); 3,42 (2H, m); 1,70 (2H, sext,  $J=7,3$  Hz), (3H, t,  $J=7,3$  Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 172,8; 167,0; 151,6; 135,0; 134,3; 132,5; 131,9; 129,2; 126,5; 122,6; 118,8; 117,3; 100,2; 41,8; 22,7; 11,4.

**Elemanalízis:** C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (362,85)

Számított: C 56,27; H 4,17; Cl 9,77; N 7,72; S 8,84 %.

Mért: C 56,45; H 4,05; Cl 9,70; N 7,84; S 8,86 %.

### 3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-[*N*-(2-dimetilamino)etil]karboxamid klórhidrát (26c)

A **26c** vegyületet a **26b**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil- $\{3$ -[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és (2-dimetilamino)etil-amint (3,6 ml; 2,90 g; 0,033 mól) használva. A nyers terméket (5,60 g; 87 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **26c** (4,70 g; 73 %) sárga kristályokat kapjuk.

Op. : 192-193 °C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3438; 2676; 1714; 1612; 1531.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 9,67 (2H, s); 8,62 (1H, dd,  $J=3,7$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 8,35 (1H, d,  $J=2,4$  Hz); 8,03 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 7,61 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=1,0$  Hz); 7,06 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=3,8$  Hz); 6,82 (1H, dd,  $J=8,6$  Hz,  $J=2,4$  Hz); 3,65 (2H, q,  $J=5,8$  Hz); 3,19 (2H, t,  $J=5,8$  Hz); 2,93 (6H, s);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 177,3; 166,0; 155,2; 149,2; 132,4; 130,2; 129,9; 129,5; 127,1; 126,6; 118,7; 117,7; 114,1; 94,4; 56,9; 42,9; 34,4.

**Elemanalízis:** C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (428,35)

Számított: C 50,47; H 4,47; Cl 16,55; N 9,81; S 7,49 %.

Mért: C 50,71; H 4,56; Cl 16,12; N 9,84; S 7,70 %.

### 3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-(*N*- $\{[(3,4$ -dimetoxifenil)etil]-*N*-metil-amino}propil)karboxamid klórhidrát (26d)

50 %-os NaH (0,72 g; 0,015 mól) DMF-os (7,5 ml) szuszpenziójához szobahőmérsékleten 15 perc alatt csepegtetjük a fenil- $\{3$ -[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) DMF-os (30 ml) oldatát. A gázfejlődés megszűnése után hozzáadjuk az (*N*- $\{[(3,4$ -dimetoxifenil)etil]-*N*-metil-amino}propil)amint (4,63 g; 0,0165 mól). 6 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd víz (75 ml) és cc. sósav (7,5 ml) elegyére öntjük. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (8,54 g; 96 %) metanolból átkristályosítjuk, így **26d** (7,55 g; 85 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op. :** 187-188 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3323; 2936; 2639; 1713; 1611; 1519.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 10.20 (1H, s), 9.59 (1H, s), 8.22 (1H, dd,  $J=3.7$ ,  $J=1.1$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=1.1$  Hz), 8.01 (1H, s), 7.76 (1H, dd,  $J=5.0$ ,  $J=1.1$  Hz), 7.15 (1H, t,  $J=4.7$  Hz), 7.04 (1H, m), 6.87 (2H, m), 6.78 (1H, dd,  $J=8.4$ ,  $J=1.8$  Hz), 3.74 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.40-3.10 (6H, m), 2.95 (2H, m), 2.80 (3H, d,  $J=4.7$  Hz), 1.98 (2H, m);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 154,4; 149,8; 149,1; 148,0; 138,4; 137,5; 135,8; 132,1; 131,0; 130,6; 130,1; 129,9; 129,7; 129,4; 129,3; 128,9; 127,7; 127,0; 120,9; 112,8; 112,4; 56,1; 55,8; 53,1; 52,8; 29,2; 24,3; 23,5.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{SO}_5$  (582,56)

Számított: C 56,76; H 5,27; Cl 11,97; N 7,09; S 5,41 %.

Mért: C 56,43; H 5,30; Cl 11,75; N 7,14; S 5,55 %.

### 3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-(*N,N*-dimetil)karboxamid (26e)

A **26e** vegyületet a **26a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és dimetil-amint használva. A nyers terméket (3,35 g; 96 %) absz. etanolból átkristályosítjuk, így **26e** (2,75 g; 76 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op. :** 162-163 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3452; 1708; 1652; 1621.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 7,88 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,73 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,64 (1H, s); 7,30 (1H, m); 7,19 (2H, s); 3,12 (6H, m);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 170,6; 166,6; 151,0; 135,5; 134,5; 132,2; 131,6; 128,8; 128,0; 126,3; 123,5; 119,6; 113,7; 99,9; 38,5; 36,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  (348,82)

Számított: C 55,10; H 3,76; Cl 10,16; N 8,03; S 9,19 %.

Mért: C 55,38; H 3,77; Cl 9,96; N 7,84; S 9,24 %.

### 3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-(*N*-benzil-*N*-metil)karboxamid (26f)

a) A **26f** vegyületet a **26b**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és *N*-benzil-*N*-metil-amint (4,2 ml; 4,00 g; 0,033 mól) használva. A nyers terméket (6,18 g; 97 %) etil-acetátból átkristályosítjuk, így **26f** (3,38 g; 53 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op. :** 125-126 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2935; 1704; 1644; 1620.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 7,89 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,0$  Hz); 7,73 (1H, dd,  $J=5,1$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,64 (1H, s); 7,60-7,10 (8H, m); 4,78 (2H, s); 3,03 (3H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 170,5; 166,5; 151,3; 135,7; 135,3; 134,3; 132,0; 131,4; 128,8; 128,6; 127,8; 126,1; 123,3; 119,5; 113,3; 99,7; 52,7; 35,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  (424,917)

Számított: C 62,19; H 4,03; Cl 8,34; N 6,59; S 7,55 %.

Mért: C 62,50; H 4,04; Cl 8,25; N 6,47; S 8,25 %.

b) Fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) DMF-os (37,5 ml) oldatához szobahőmérsékleten csepegtetjük a trietil-amint (2,1 ml; 1,52 g; 0,015 mól), majd az *N*-benzil-*N*-metilamint (2,1 ml; 2,00 g; 0,0165 mól). A reakcióelegyet 3 órát kevertetjük, majd víz (50 ml) és cc. sósav (2,5 ml) elegyére öntjük. A kristályokat kiszűrjük, így az IR alapján az a) pontban kapott anyaggal azonos (2,55 g; 60 %) sárga kristályokat kapunk.

**3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)oxindol (26g)**

A **26g** vegyületet a **26b**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és pirrolidint (2,7 ml; 2,35 g; 0,033 mól) használva. A nyers terméket (5,50 g; 98 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **26g** (4,55 g; 81 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 153-154 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3101; 2966; 1699; 1640; 1623.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,88 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,2$  Hz); 7,73 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=1,2$  Hz); 7,65 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,28 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=3,8$  Hz); 7,27 (1H, d,  $J=8,5$  Hz); 7,18 (1H, dd,  $J=8,5$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 3,80-3,65 (4H, m); 3,65-3,50 (4H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 170,2; 166,3; 148,8; 135,4; 134,0; 132,0; 131,4; 128,5; 127,9; 126,0; 119,3; 113,6; 99,8; 47,9; 47,3; 25,8; 24,6.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  (374,86)

Számított: C 57,68; H 4,03; Cl 9,46; N 7,47; S 8,55 %.

Mért: C 57,40; H 4,15; Cl 9,19; N 7,16; S 8,52 %.

**3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klór-1-(piperidinokarbonil)oxindol (26h)**

A **26h** vegyületet a **26b**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és piperidint (3,26 ml; 2,81 g; 0,033 mól) használva. A nyers terméket (5,60 g; 97 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **26h** (3,80 g; 65 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 159-159,5 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3101; 2936; 1696; 1644; 1623.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,85 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,69 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=0,9$  Hz); 7,60 (1H, s); 7,25 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=3,8$  Hz); 7,15 (2H, s); 3,80-3,20 (4H, s); 1,90-1,50 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 170,5; 166,4; 149,3; 135,5; 134,6; 131,9; 131,4; 128,5; 127,9; 126,1; 124,9; 119,5; 113,3; 99,8; 48,4; 45,4; 26,4; 25,6; 24,2.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  (388,88)

Számított: C 58,69; H 4,41; Cl 9,12; N 7,20; S 8,25 %.

Mért: C 59,25; H 4,36; Cl 9,09; N 7,14; S 8,19 %.

**1-(Hexametiléniminokarbonil)-3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol (26i)**

A **26i** vegyületet a **26b**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és hexametilén-imint ( 3,7 ml; 3,27 g; 0,033 mól) használva. A nyers terméket (5,86 g; 97 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **26i** (4,60 g; 76 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 137-138 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3435; 2930; 1711; 1640; 1621.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,89 (1H, dd,  $J=3,7$  Hz,  $J=1,2$  Hz); 7,75 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=1,2$  Hz); 7,65 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,28 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=3,7$  Hz); 7,19 (1H, dd,  $J=8,5$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 7,11 (1H, d,  $J=8,5$  Hz); 4,10-3,85 (1H, s); 3,65-3,30 (3H, s); 2,00-1,85 (2H, s); 1,85-1,65 (5H, s); 1,65-1,40 (1H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 170,2; 166,3; 150,5; 135,4; 134,5; 132,0; 131,4; 128,4; 127,9; 126,1; 123,2; 119,5; 112,6; 99,7; 49,1; 47,6; 28,6; 27,9; 27,3; 26,3.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  (402,91)

Számított: C 59,62; H 4,75; Cl 8,80; N 6,95; S 7,96 %.

Mért: C 59,70; H 4,60; Cl 8,54; N 7,10; S 7,77 %.

**3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klór-1-(morfolinokarbonil)oxindol (26j)**

A **26j** vegyületet a **26b**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és morfolint (2,9 ml; 2,9 g; 0,033 mól) használva. A nyers terméket (6,0 g, ~100 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **26j** (4,34 g; 74 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 183-185 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3084; 2986; 2858; 1692; 1660; 1593.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 7,89 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,75 (1H, dd,  $J=4,9$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,65 (1H, d,  $J=1,9$  Hz); 7,28 (1H, dd,  $J=5,0$  Hz,  $J=3,8$  Hz); 7,26 (1H, d,  $J=8,6$  Hz); 7,19 (1H, dd,  $J=8,6$  Hz,  $J=1,9$  Hz); 4,00-3,20 (8H, m);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 170,7; 166,8; 149,7; 135,4; 134,5; 132,4; 131,7; 128,5; 128,0; 126,3; 123,5; 119,6; 113,9; 99,8; 66,8; 47,9; 44,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$  (390,86)

Számított: C 55,32; H 3,87; Cl 9,07; N 7,17; S 8,20 %.

Mért: C 55,00; H 3,88; Cl 8,95; N 7,12; S 8,20 %.

**3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klór-1-[(4-metilpiperazino)karbonil]oxindol klórhidrát (26k)**

A **26k** vegyületet a **26b**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és 1-metilpiperazint (3,7 ml; 3,30 g; 0,033 mól) használva. A nyers terméket (6,68 g, ~100 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **26k** (2,23 g; 49 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 224-225 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433; 2347; 1711; 1644; 1605.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 7,90 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,78 (1H, dd,  $J=4,9$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,65 (1H, d,  $J=1,9$  Hz); 7,32 (1H, m); 7,18 (2H, m); 4,20-3,80 (4H, s); 3,80-3,30 (4H, s); 2,91 (3H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 171,1; 167,3; 149,6; 135,0; 133,9; 132,9; 132,1; 129,6; 128,3; 126,7; 123,5; 119,7; 114,6; 99,6; 53,5; 43,6.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  (440,37)

Számított: C 51,82; H 4,35; Cl 16,10; N 9,54; S 7,28 %.

Mért: C 51,47; H 4,38; Cl 15,56; N 9,15; S 7,16 %.

**1-[4-(2-Hidroxietyl)piperazino]karbonil-3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol klórhidrát (26l)**

A **26l** vegyületet a **26b**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és 1-(2-hidroxietyl)piperazint (4,0 ml; 4,30 g; 0,033 mól) használva. A nyers terméket (6,30 g; 89 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **26l** (3,90 g; 55 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 190-195 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3238; 2579; 1699; 1648; 1601.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 11,00 (1H, s); 8,06 (1H, s); 7,94 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,40-7,10 (3H, m); 5,49 (3H, s); 4,00-3,00 (10H, m);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 167,0; 149,4; 133,9; 132,6; 131,9; 129,3; 128,0; 126,5; 123,4; 119,3; 114,3; 99,6; 61,8; 61,1; 56,5; 53,2.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (470,32)

Számított: C 51,07; H 4,50; Cl 15,07; N 8,93; S 6,82 %.

Mért: C 51,23; H 4,61; Cl 14,52; N 8,79; S 6,90 %.

**1-(4-Fenilpiperazino)karbonil-3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol (26m)**

A **26m** vegyületet a **26b**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és 1-fenilpiperazint (5,0 ml; 5,23 g; 0,033 mól) használva. A nyers terméket (7,00 g, ~100 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **26m** (4,55 g; 65 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 174-175 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3423; 2830; 1696; 1642; 1602.

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 7,89 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,2$  Hz); 7,74 (1H, dd,  $J=5,1$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,65 (1H, d,  $J=1,8$  Hz); 7,34-7,12 (5H, m); 6,99-6,86 (3H, m); 4,10-3,50 (4H, m); 3,50-3,10 (4H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 170,5; 166,6; 150,7; 149,4; 135,2; 134,3; 132,1; 131,4; 129,2; 128,7; 127,8; 126,1; 123,3; 120,6; 119,4; 116,7; 113,6; 99,6; 49,3.

**Elemanalízis**:  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$  (465,97)

Számított: C 61,87; H 4,33; Cl 7,61; N 9,02; S 6,88 %.

Mért: C 61,56; H 4,35; Cl 7,50; N 9,13; S 6,83 %.

**3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klór-1-{4-(pirimidin-2-il)piperazino}karbonil}oxindol (26n)**

A **26n** vegyületet a **26b**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és 1-(pirimidin-2-il)piperazint (5,42 g; 0,033 mól) használva. A nyers terméket (6,80 g; 97 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **26n** (5,37 g; 76,5 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 181-184 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2919; 1699; 1648; 1608; 1589; 1553; 1502.

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,34 (2H, d,  $J=4,7$  Hz); 7,90 (1H, dd,  $J=3,7$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,74 (1H, dd,  $J=4,8$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,66 (1H, d,  $J=1,5$  Hz); 7,34-7,24 (2H, m); 7,19 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=1,8$  Hz); 6,55 (1H, t,  $J=4,8$  Hz); 4,10-3,40 (8H, m);

**<sup>13</sup>C-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 170,5; 166,6; 161,5; 157,8; 149,6; 135,2; 134,3; 132,1; 131,5; 129,4; 128,7; 127,8; 126,1; 123,3; 119,4; 113,7; 110,5; 99,6; 47,1; 43,5.

**Elemanalízis**:  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$  (467,95)

Számított: C 56,47; H 6,88; Cl 7,58; N 14,97; S 6,85 %.

Mért: C 56,54; H 3,98; Cl 7,56; N 14,61; S 7,01 %.

**N-{3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karbonil}-glicin (26o)**

A **26o** vegyületet a **26d**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és glicint (1,24 g; 0,0165 mól) használva. A reakcióelegyet 6 órát kevertetjük 70-80 °C-on. A nyers terméket (5,55 g; 97 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **26o** (2,20 g; 39 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 205,5-207,5 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3295; 2917; 169; 1651; 1599; 1525.

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 9,49 (1H, s); 8,13 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 8,07 (1H, d,  $J=8,5$  Hz); 7,97 (1H, s); 7,85 (1H, dd,  $J=5,1$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,20 (1H, m); 7,10 (1H, m); 4,00 (2H, d,  $J=6,5$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 171,1; 169,1; 167,2; 152,9; 139,6; 132,6; 131,6; 130,9; 127,8; 127,3; 122,9; 119,8; 115,2; 99,0; 56,9; 41,4.

**Elemanalízis**:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$  (378,80)

Számított: C 50,73; H 2,93; Cl 9,36; N 7,40; S 8,46 %.

Mért: C 50,87; H 2,96; Cl 9,34; N 7,18; S 8,43 %.

**Metil-(*N*-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karbonil}-glicinát) (26p)**

Fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} (**6c**; 5,98 g; 0,015 mól) DMF-os (37,5 ml) oldatához szobahőmérsékleten csepegtetjük a trietil-amint (4,6 ml; 3,33 g; 0,033 mól). 5 perces kevertetés után a reakcióelegyhez adjuk a glicin metilészter hidrokloridot (2,07 g; 0,0165 mól), ezután 5 órát kevertetjük 60-70 °C-on, majd víz (50 ml) és cc. sósav (2,5 ml) elegyére öntjük. A nyers terméket (5,45 g; 92 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **26p** (3,30 g; 56 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 152,5-153,5.0 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3326; 3108; 1757; 1728; 1648; 1602; 1544.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 13,8 (1H, s); 9,08 (1H, t,  $J=6,5$  Hz); 8,29 (1H, d,  $J=8,5$  Hz); 7,89 (1H, dd,  $J=3,8$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,77 (1H, dd,  $J=5,1$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,62 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,28 (1H, dd,  $J=5,1$  Hz,  $J=3,8$  Hz); 7,20 (1H, dd,  $J=8,5$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 4,10 (2H, d,  $J=6,5$  Hz); 3,80 (3H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 197,4; 172,8; 169,8; 167,3; 151,6; 134,9; 133,9; 132,7; 132,0; 129,5; 127,9; 126,6; 122,7; 118,9; 117,2; 100,0; 52,5; 41,8.

**Elemanalízis:** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (392,82)

Számított: C 51,98; H 3,34; Cl 9,03; N 7,13; S 8,16 %.

Mért: C 51,41; H 3,27; Cl 8,91; N 7,02; S 8,08 %.

***N*-{3-[1-Hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karbonil}-L-prolin (26q)**

A **26q** vegyületet a **26d**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát}-ot (**6c**; 5,97 g; 0,015 mól) és L-prolint (1,90 g; 0,0165 mól) használva. A reakcióelegyet 12 órát kevertetjük 70-80 °C-on, majd víz (75 ml) és cc. sósav (7,5 ml) elegyére öntjük. Etiléterrel (3x50 ml) extraháljuk, bepároljuk, metanollal (25 ml) kevertetjük. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (3,50 g; 56 %) az **1**-hez hasonlóan tisztítjuk, így **26q** (2,35 g; 38 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 173-174 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3096; 1754; 1692; 1629; 1608.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 10,2 (1H, s); 7,89 (1H, dd,  $J=3,7$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,74 (1H, dd,  $J=5,1$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 7,62 (1H, d,  $J=1,8$  Hz); 7,28 (2H, m); 7,18 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=1,8$  Hz); 4,73 (1H, s); 3,80 (2H, s); 2,45 (1H, m); 2,14 (3H, m);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 175,9; 170,2; 166,6; 149,8; 135,3; 133,9; 132,1; 131,6; 128,9; 127,9; 126,3; 123,3; 119,5; 113,9; 99,8; 59,9; 48,3.

**Elemanalízis:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (418,87)

Számított: C 54,48; H 3,61; Cl 8,46; N 6,69; S 7,66.

Mért: C 54,73; H 3,59; Cl 8,67; N 6,55; S 7,42.

**7.7. Az 5.1. fejezethez tartozó kísérletek****Benzil-(2-benziloxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (16d)**

A **16d** vegyületet a **16a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, 5-klóroxindolt (**2a**; 16,8 g; 0,1 mól) és benzil-karbonokloridátot (36,7 ml; 44,36 g; 0,26 mól) használva. A nyers terméket (39,23 g; 90 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **16d** (36,18 g; 83 %) színtelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 108-109 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3036; 1776; 1736; 1615; 1500.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 8,00 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 7,46 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,44-7,35 (10H, m); 7,24 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,1$  Hz); 6,25 (1H, s); 5,30 (2H, s); 5,06 (2H, s);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 152,1; 149,7; 142,2; 134,4; 134,1; 131,0; 129,2; 128,9; 128,8; 127,7; 124,7; 120,3; 116,6; 96,8; 71,1; 69,2.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$  (435,87)

Számított: C 66,14; H 4,16; Cl 8,13; N 3,21 %.

Mért: C 66,18; H 4,18; Cl 8,01; N 3,26 %.

### Etil-[2-(etoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát] (16e)

Oxindol (**2b**; 13,31 g; 0,1 mól) és trietil-amin (45,7 ml; 33,4 g; 0,33 mól) THF-os (360 ml) oldatához intenzív kevertetés közben csepegtetjük az etil-karbonokloridátot (31,4 ml; 35,8 g; 0,33 mól) 30 °C alatt tartva a hőmérsékletet. Szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percet a reakcióelegyet, majd szárazra pároljuk. A maradékot hideg vízzel (100 ml) kevertetjük, etil-acetáttal extraháljuk (2x100 ml), majd szárazra pároljuk. A maradékot hexánnal (50 ml) kevertetjük kristályosodásig. A nyers terméket (26,34 g; 95 %) hexánból kristályosítjuk át, így **16e** (21,63 g; 78 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 57-58 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3111; 2987; 1776; 1739; 1611; 1579.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,08 (1H, dd,  $J=7,4$  Hz,  $J=1,0$  Hz); 7,50 (1H, ddd,  $J=7,5$  Hz,  $J=1,3$  Hz,  $J=0,9$  Hz); 7,33 (1H, dd,  $J=7,4$  Hz,  $J=1,3$  Hz); 7,25 (1H, ddd,  $J=7,5$  Hz,  $J=7,3$  Hz,  $J=1,3$  Hz); 6,3 (1H, s); 4,47 (2H, q,  $J=7,8$  Hz), 4,37 (2H, q,  $J=7,8$  Hz); 1,43 (6H, m);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 152,5; 150,2; 141,5; 132,6; 126,5; 124,4; 123,4; 120,7; 115,4; 97,2; 65,8; 63,5; 14,2.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  (277,28)

Számított: C 60,64; H 5,45; N 5,05 %.

Mért: C 60,49; H 5,47; N 5,04 %.

### Fenil-[2-(fenoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát] (16f)

A **16f** vegyületet a **16a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, oxindolt (**2b**; 13,31 g; 0,1 mól) és fenil-karbonokloridátot (27,6 ml; 34,4 g; 0,22 mól) használva. A nyers terméket (35,20 g; 94 %) etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk át, így **16f** (34,3 g; 84 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 117-118 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436; 1787; 1749; 1622.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,17 (1H, d,  $J=8,2$  Hz); 7,55 (1H, d,  $J=7,5$  Hz); 7,45 (2H, m); 7,38-7,28 (8H, m); 7,11 (2H, d,  $J=7,9$  Hz); 6,50 (1H, s);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 151,1; 150,8; 149,9; 148,5; 141,1; 132,8; 129,7; 129,5; 126,7; 126,6; 125,0; 124,0; 121,5; 121,0; 120,7; 115,6; 98,4.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  (373,37)

Számított: C 70,77; H 4,05; N 3,75 %.

Mért: C 70,83; H 4,14; N 3,73 %.

### Benzil-[2-(benziloxikarboniloxi)indol-1-karboxilát] (16g)

Oxindol (**2b**; 13,31 g; 0,1 mól) és trietil-amin (45,7 ml; 33,4 g; 0,33 mól) THF-os (360 ml) oldatához intenzív kevertetés közben csepegtetjük a benzil-karbonokloridátot (46,5 ml; 56,3 g; 0,33 mól) 30 °C alatt tartva a hőmérsékletet. Szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percet a reakcióelegyet, majd szárazra pároljuk. A maradékot hideg víz (100 ml) és etanol (50 ml) elegyével kristályosodásig kevertetjük. A nyers terméket (24,1 g; 60 %) hexánból kristályosítjuk át, így **16g** (19,7 g; 49 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 86-88 °C (lit[39] Op.: 86-88 °C).

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3036; 1770; 1734; 1612; 1580.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,05 (1H, m); 7,50-7,10 (13H, m); 6,29 (1H, s); 5,29 (2H, s); 5,05 (2H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 152,3; 150,0; 141,3; 134,6; 134,2; 132,7; 128,8; 128,7; 128,6; 128,5; 126,4; 123,5; 120,7; 115,4; 97,4; 70,9; 68,8.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  (401,42)

Számított: C 71,81; H 4,77; N 3,49 %.

Mért: C 71,36; H 4,76; N 3,54 %.

### Fenil-(2-fenoxikarboniloxi-6-klórindol-1-karboxilát) (16h)

A **16h** vegyületet a **16a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, 6-klóroxindolt (**2c**; 16,76 g; 0,10 mól) és fenil-karbonokloridátot (27,6 ml; 34,4 g; 0,22 mól) használva etil-karbonokloridát helyett. A nyers terméket (37,52 g; 92 %) etil-acetát/hexán elegyéből kristályosítjuk át, így **16h** (31,07 g; 76 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 126-127 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1789; 1748; 1614.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,2 (1H, d,  $J=1,8$  Hz); 7,51-7,45 (3H, m); 7,39-7,25 (7H, m); 7,10 (2H, m); 6,47 (1H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 129,9; 129,7; 127,0; 126,7; 124,7; 121,9; 121,5; 120,8; 116,1.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5$  (407,82)

Számított: C 64,79; H 3,46; Cl 8,69; N 3,43 %.

Mért: C 64,51; H 3,56; Cl 8,71; N 3,48 %.

### Fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-nitroindol-1-karboxilát) (16i)

A **16i** vegyületet a **16a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, (5-nitro)oxindolt (**2d**; 17,82 g; 0,1 mól) és fenil-karbonokloridátot (27,6 ml; 34,4 g; 0,22 mól) használva. A nyers terméket (38,90 g; 93 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **16i** (31,80 g; 76 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 144-145 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3087; 1795; 1756; 1625; 1587; 1520.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,49 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 8,32 (1H, d,  $J=9,3$  Hz); 8,26 (1H, dd,  $J=9,3$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 7,48 (2H, m); 7,37-7,25 (6H, m); 7,10 (2H, m); 6,66 (1H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 150,7; 149,6; 148,0; 144,6; 143,1; 136,0; 130,0; 129,7; 127,2; 126,8; 126,6; 121,3; 120,6; 120,2; 117,1; 116,1; 98,7.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7$  (418,37)

Számított: C 63,16; H 3,37; N 6,70 %.

Mért: C 62,75; H 3,30; N 6,53 %.

### Dietil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (29a)

Etil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (**16a**; 3,12 g; 0,01 mól) DMF-os (10 ml) oldatához 0 °C-on adjuk a DMAP (1,22 g; 0,01 mól) DMF-os (10 ml) oldatát intenzív kevertetés közben. Néhány perces kevertetés után kikristályosodik a (4-dimetilaminopiridinium)-só. A reakcióelegyhez ~30 perces kevertetés után víz (25 ml) és cc. sósav (1,5 ml) elegyét adjuk, és további 30 percet kevertetjük. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (2,80 g; 90 %) absz. etanolból átkristályosítjuk, így **29a** (1,28 g; 41 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 121-122 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3190; 2985; 1743; 1680; 1585.



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) (enol : oxo 4 : 1)  $\delta$ : enol: 7,92 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,71 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,15 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 4,55 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 4,45 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,50 (6H, t,  $J=7,1$  Hz); oxo: 7,85 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,35 (2H, m); 4,54 (1H, s); 4,45 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 4,25 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,50 (3H, t,  $J=7,1$  Hz); 1,30 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 168,5; 165,5; 160,9; 150,3; 130,5; 130,2; 129,6; 128,5; 128,3; 125,6; 124,6; 123,1; 119,2; 116,7; 115,9; 87,9; 64,4; 61,0; 14,3; 14,1.

**Elemanalízis:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>5</sub> (311,73)

Számított: C 53,94; H 4,53; Cl 11,37; N 4,50 %.

Mért: C 53,71; H 4,57; Cl 11,36; N 4,52 %.

### Dietil-(2-hidroxiindol-1,3-dikarboxilát) (29e)

A **29e** vegyületet a **29a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, etil-[2-(etoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**16e**; 2,77 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (1,90 g; 68 %) hexánból kristályosítjuk át, így **29e** (1,22 g; 44 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 84-85 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3180; 2984; 1744; 1665; 1610; 1571.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) (enol : oxo 1 : 1)  $\delta$ : enol: 8,05 (1H, d,  $J=7,8$  Hz); 7,77 (1H, dd,  $J=7,7$  Hz,  $J=0,7$  Hz); 7,38 (1H, d,  $J=8,2$  Hz); 7,25 (1H, m); 4,57 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 4,48 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,53 (3H, t,  $J=7,1$  Hz); 1,47 (3H, t,  $J=7,1$  Hz); oxo: 7,92 (1H, d,  $J=8,2$  Hz); 7,38 (1H, d,  $J=8,0$  Hz); 7,25 (2H, m); 4,56 (1H, s); 4,46 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 4,25 (2H, m); 1,48 (3H, t,  $J=7,1$  Hz); 1,28 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 168,4; 166,1; 160,4; 150,6; 130,2; 129,5; 124,9; 124,5; 124,3; 123,1; 122,3; 119,4; 115,5; 114,8; 88,3; 64,2; 63,6; 62,5; 60,8; 53,1; 14,2.

**Elemanalízis:** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (277,28)

Számított: C 60,64; H 5,45; N 5,05 %.

Mért: C 60,46; H 5,50; N 5,01 %.

### Dietil-(2-hidroxi-5-klórintol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (30a)

Etil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórintol-1-karboxilát) (**16a**; 3,12 g; 0,01 mól) DMF-os (10 ml) oldatához 0 °C-on adjuk a DMAP (1,22 g; 0,01 mól) DMF-os (10 ml) oldatát intenzív kevertetés közben. Néhány perces kevertetés után kikristályosodik a (4-dimetilaminopiridinium)-só. A kristályosodást hideg víz (25 ml) hozzáadásával tesszük teljessé. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (2,20 g; 66 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **30a** (1,36 g; 41 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 173,5-175,5 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2981; 1730; 1648; 1600; 1564.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 13,29 (1H, s); 8,21 (2H, d,  $J=7,7$  Hz); 7,52 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 7,49 (1H, d,  $J=2,4$  Hz); 6,96 (2H, d,  $J=7,7$  Hz); 6,63 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=2,4$  Hz); 4,28 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 4,08 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 3,16 (6H, s); 1,30 (3H, t,  $J=7,1$  Hz); 1,22 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 165,5; 163,0; 157,1; 152,3; 139,4; 133,3; 128,5; 126,8; 116,4; 115,4; 113,1; 107,1; 80,4; 61,3; 56,9; 15,2; 14,5.

**Elemanalízis:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (433,90)

Számított: C 58,13; H 5,58; Cl 8,17; N 9,69 %.

Mért: C 57,75; H 5,68; Cl 8,03; N 9,46 %.

**Dimetil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (30b)**

A **30b** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, metil-[5-klór-2-(metoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**16b**; 2,84 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (2,52 g; 62 %) acetonnitrilből kristályosítjuk át, így **30b** (1,58 g; 39 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 170-171 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2951; 1774; 1749; 706; 1648; 1594; 1563.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,29 (1H, s); 8,22 (2H, d,  $J=7,3$  Hz); 7,53 (1H, d,  $J=8,3$  Hz); 7,49 (1H, d,  $J=2,3$  Hz); 6,96 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 6,63 (1H, dd,  $J=8,3$  Hz,  $J=2,3$  Hz); 3,79 (3H, s); 3,56 (3H, s); 3,16 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 167,1; 164,1; 158,4; 154,3; 140,9; 134,9; 129,9; 128,1; 117,7; 16,5; 114,4; 108,4; 81,4; 53,9; 50,3.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_5$  (405,85)

Számított: C 56,23; H 4,97; Cl 8,74; N 10,35 %.

Mért: C 56,00; H 4,98; Cl 8,67; N 10,18 %.

**Difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (30c)**

A **30c** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16c**; 40,78 g; 0,10 mól) használva. A nyers terméket (49,29 g; 93 %) acetonnitrilrel digeráljuk, így **30c** (47,70 g; 90 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 198-200 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3064; 2809; 1719; 1677; 1622; 1593; 1572.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,2 (1H, s); 8,20 (2H, d,  $J=7,3$  Hz); 7,61 (1H, d,  $J=8,3$  Hz); 7,58 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,52-7,05 (10H, m); 6,96 (2H, d,  $J=7,3$  Hz); 6,76 (1H, dd,  $J=8,3$  Hz,  $J=1,9$  Hz); 3,17 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 163,2; 1507,1; 152,2; 150,7; 139,4; 133,5; 129,6; 129,1; 128,8; 127,3; 125,8; 124,0; 122,5; 122,0; 117,3; 115,7; 115,7; 113,6; 107,1; 79,7; 29,8.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$  (529,99)

Számított: C 65,72; H 4,56; Cl 6,69; N 7,93 %.

Mért: C 65,37; H 4,53; Cl 6,81; N 7,92 %.

**Dibenzil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (30d)**

A **30d** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, benzil-(2-benziloxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16d**; 4,36 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (5,30 g; 95 %) acetonnitrilből kristályosítjuk át, így **30d** (4,69 g; 84 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 157-158 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2953; 1758; 1685; 1650; 1560.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,20 (2H, d,  $J=7,3$  Hz); 7,56 (4H, m); 7,36 (8H, m); 6,96 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 6,66 (1H, dd,  $J=8,3$  Hz,  $J=2,5$  Hz); 5,34 (2H, s); 5,16 (2H, s); 3,17 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 157,0; 140,1; 128,6; 128,4; 128,2; 127,6; 119,5; 117,8; 114,6; 106,2; 9,4; 39,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5$  (558,04)

Számított: C 66,72; H 5,06; Cl 6,35; N 7,53 %.

Mért: C 66,68; H 5,02; Cl 6,25; N 7,73 %.

**Dietil-(2-hidroxiindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (30e)**

A **30e** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, etil-[2-(etoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**16e**; 2,77 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (3,00 g; 75 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **30e** (1,40 g; 35 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 144-145 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2982; 1734; 1691; 1649; 1622; 1597; 1563.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,5 (1H, s); 8,21 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 7,54 (2H, t,  $J=7,6$  Hz); 6,96 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 6,84 (1H, t,  $J=7,6$  Hz); 6,65 (1H, t,  $J=8,2$  Hz); 4,26 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 4,05 (2H, q,  $J=7,0$  Hz); 3,16 (6H, s); 1,28 (3H, t,  $J=7,1$  Hz); 1,22 (3H, t,  $J=7,0$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 165,7; 157,0; 152,5; 139,9; 131,3; 129,9; 122,1; 120,1; 117,3; 116,4; 112,1; 108,6; 107,1; 80,2; 61,1; 56,6; 15,2; 14,5.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  (399,45)

Számított: C 63,14; H 6,31; N 10,52 %.

Mért: C 62,98; H 6,30; N 10,31 %.

**Difenil-(2-hidroxiindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (30f)**

A **30f** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-[2-(fenoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**16f**; 3,73 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (4,76 g; 96 %) acetónitrilből kristályosítjuk át, így **30f** (3,42 g; 69 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 197-198 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2788; 1722; 1674; 1591; 1562.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,50 (1H, s); 8,20 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 7,65 (1H, d,  $J=7,3$  Hz); 7,59 (1H, d,  $J=0,9$  Hz); 7,48 (2H, m); 7,30 (4H, m); 7,10 (4H, m); 6,96 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 6,90 (1H, d,  $J=1,1$  Hz); 6,74 (1H, td,  $J=7,7$  Hz,  $J=1,5$  Hz); 3,16 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 152,5; 150,9; 140,2; 131,5; 130,2; 129,6; 129,0; 125,7; 123,7; 122,8; 122,5; 122,1; 118,2; 116,7; 112,5; 107,1; 79,5.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  (495,54)

Számított: C 70,29; H 5,09; N 8,48 %.

Mért: C 69,88; H 5,19; N 8,54 %.

**Dibenzil-(2-hidroxiindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (30g)**

A **30g** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, benzil-[2-(benziloxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**16g**; 4,01 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (4,03 g; 77 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **30g** (2,20 g; 42 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 133-134 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3034; 1699; 1649; 1624; 1562.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,47 (1H, s); 8,20 (2H, d,  $J=7,5$  Hz); 7,56 (4H, m); 7,36 (7H, m); 6,96 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 6,85 (1H, ddd,  $J=7,6$  Hz,  $J=7,4$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 6,66 (1H, ddd,  $J=7,6$  Hz,  $J=7,5$  Hz,  $J=1,1$  Hz); 5,38 (2H, s); 5,16 (2H, m); 3,17 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 165,3; 163,3; 157,0; 152,4; 139,6; 139,1; 136,8; 131,3; 130,0; 128,5; 128,3; 127,9; 127,7; 127,4; 127,2; 122,3; 117,6; 112,2; 107,1; 80,0; 66,4; 62,3.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$  (523,59)

Számított: C 71,11; H 5,58; N 8,03 %.

Mért: C 70,92; H 5,64; N 7,96 %.

**Difenil-(2-hidroxi-6-klóroxindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (30h)**

A **30h** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-6-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16h**; 4,08 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (5,14 g; 97 %) acetonnitrilrel digeráljuk, így **30h** (4,77 g; 90 %) színtelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 208-210 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3063; 2802; 1730; 1673; 1624; 1591; 1557.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,20 (1H, s); 8,20 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 7,66 (1H, d,  $J=1,9$  Hz); 7,58 (1H, d,  $J=8,3$  Hz); 7,46 (2H, m); 7,36 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 7,28 (3H, m); 7,12 (3H, m); 6,96 (3H, m); 3,16 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 163,2; 162,5; 157,1; 152,3; 150,8; 139,4; 130,9; 130,4; 129,7; 129,1; 125,9; 124,0; 122,6; 122,5; 122,2; 122,1; 117,4; 112,6; 107,1; 79,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$  (529,99)

Számított: C 65,72; H 4,56; Cl 6,69; N 7,93 %.

Mért: C 66,05; H 4,80; Cl 6,87; N 7,93 %.

**Difenil-[2-hidroxi-(5-nitro)oxindol-1,3-dikarboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (30i)**

A **30i** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-nitroindol-1-karboxilát)-ot (**16i**; 4,18 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (5,08 g; 94 %) acetonnitrilrel digeráljuk, így **30i** (4,86 g; 90 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 160-162 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3061; 1720; 1649; 1560; 1511.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,20 (1H, s); 8,40 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 8,20 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 7,81 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,67 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,5$  Hz); 7,60-7,25 (6H, m); 7,15 (4H, m); 6,97 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 3,17 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 163,3; 157,0; 152,0; 150,7; 143,6; 139,5; 135,1; 129,7; 129,5; 129,2; 126,1; 124,3; 124,2; 122,6; 122,0; 118,9; 115,4; 114,4; 112,1; 110,6; 107,0; 79,8.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$  (540,54)

Számított: C 64,44; H 4,48; N 10,36 %.

Mért: C 64,04; H 4,49; N 10,28 %.

**7.8. Az 5.2. fejezethez tartozó kísérletek****Benzil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (7d)**

A **7d** vegyületet a **7a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, benzil-(2-benziloxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16d**; 43,59 g; 0,10 mól) használva. A nyers terméket (28,7 g; 95 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **7d** (21,12 g; 70 %) színtelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 130-131 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2941; 1794; 1731; 1589.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,81 (1H, d,  $J=8,7$  Hz); 7,45 (2H, m); 7,35 (3H, m); 7,25 (2H, m); 5,44 (2H, s); 3,67 (2H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 171,6; 150,4; 138,9; 134,6; 129,9; 128,5; 128,4; 128,1; 128,0; 124,8; 124,3; 116,3; 68,6; 36,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$  (301,74)

Számított: C 63,69; H 4,01; Cl 11,75; N 4,64 %.

Mért: C 63,81; H 4,05; Cl 11,57; N 4,61 %.

**Etil-(oxindol-1-karboxilát) (7e)**

A **7e** vegyületet a **7a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, etil-[2-(etoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**16e**; 5,60 g; 0,02 mól) használva. A nyers terméket (2,18 g; 53 %) hexánból kristályosítjuk át, így **7e** (1,44 g; 35 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 79-80 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3443; 2991; 1767; 1736; 1610.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,87 (1H, d,  $J=8,1$  Hz); 7,32 (1H, t,  $J=8,5$  Hz); 7,25 (1H, d,  $J=7,2$  Hz); 7,15 (1H, m); 4,48 (2H, q,  $J=7,2$  Hz); 3,68 (2H, s); 1,45 (3H, t,  $J=7,2$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 172,9; 163,7; 150,9; 140,8; 129,5; 128,2; 124,5; 124,2; 123,3; 115,2; 63,3; 36,4; 14,1.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (205,22)

Számított: C 64,38; H 5,40; N 6,83 %.

Mért: C 64,26; H 5,44; N 6,91 %.

**Fenil-(oxindol-1-karboxilát) (7f)**

A **7f** vegyületet a **7a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-[2-(fenoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**16f**; 37,34 g; 0,10 mól) használva. A nyers terméket (18,74 g; 74 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **7f** (15,96 g; 63 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 95-96 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1815; 1722; 1590.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,94 (1H, d,  $J=8,2$  Hz); 7,46 (2H, m); 7,33-7,26 (5H, m); 7,20 (1H, m); 3,76 (2H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 172,5; 150,2; 129,6; 128,4; 126,5; 124,9; 124,4; 123,7; 121,6; 115,5; 36,4.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (253,26)

Számított: C 71,14; H 4,38; N 5,53 %.

Mért: C 70,88; H 4,33; N 5,52 %.

**Benzil-(oxindol-1-karboxilát) (7g)**

A **7g** vegyületet a **7a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, benzil-[2-(benziloxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**16g**; 4,01 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (2,40 g; 90 %) etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk át, így **7g** (1,25 g; 47 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 108-109 °C (lit[39] Op.: 109-110 °C).

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3426; 3034; 1778; 1732,1610.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,87 (1H, d,  $J=8,1$  Hz); 7,52 (2H, dd,  $J=7,6$  Hz,  $J=1,9$  Hz); 7,42-7,22 (5H, m); 7,17 (1H, m); 5,46 (2H, s); 3,69 (2H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 172,6; 150,8; 140,6; 134,9; 128,6; 128,5; 128,4; 128,2; 128,1; 124,5; 124,2; 123,2; 115,2; 68,5; 36,4.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (267,29)

Számított: C 71,90; H 4,90; N 5,24 %.

Mért: C 71,57; H 4,92; N 5,18 %.

**Fenil-(6-klóroxindol-1-karboxilát) (7h)**

A **7h** vegyületet a **7a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-6-klórxindol-1-karboxilát)-ot (**16h**; 40,8 g; 0,10 mól) használva. A nyers terméket (27,9 g; 97 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **7h** (17,84 g; 62 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 138-139 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3429; 1805; 1612.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,00 (1H, d,  $J=1,4$  Hz); 7,45 (2H, m); 7,34-7,25 (3H, m); 7,20-7,18 (2H, m); 3,74 (2H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 171,8; 150,0; 149,3; 141,2; 134,2; 129,6; 126,6; 125,2; 125,0; 121,6; 121,4; 116,2; 36,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$  (287,71)

Számított: C 62,62; H 3,50; Cl 12,32; N 4,87 %.

Mért: C 62,45; H 3,57; Cl 12,19; N 4,91 %.

### Fenil-[(5-nitro)oxindol-1-karboxilát] (7i)

A **7i** vegyületet a **7a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-nitroindol-1-karboxilát)-ot (**16i**; 4,18 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (2,60 g; 87 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **7i** (1,44 g; 47 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op. :** 182-183 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3107; 1804; 1621; 1513.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,29 (1H, dd,  $J=9,0$  Hz,  $J=1,8$  Hz); 8,22 (1H, s); 8,13 (1H, d,  $J=9,0$  Hz); 7,46 (2H, m); 7,35-7,26 (3H, m); 3,88 (2H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 170,9; 150,0; 149,3; 145,6; 145,0; 129,8; 126,9; 124,9; 124,5; 121,3; 120,0; 115,6; 35,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$  (298,26)

Számított: C 60,40; H 3,38; N 9,39 %.

Mért: C 59,99; H 3,40; N 9,32 %.

### Fenil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (31a)

Fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (**7c**; 28,77 g; 0,10 mól) és trietil-amin (15,25 ml; 11,1 g; 0,11 mól) THF-os (360 ml) oldatához intenzív kevertetés közben csepegtetjük az etil-karbonokloridátot (10,5 ml; 11,9 g; 0,11 mól); 30 °C alatt tartva a hőmérsékletet. Szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percet a reakcióelegyet, majd szárazra pároljuk. A maradékot hideg vízzel (100 ml) 2 órát 0-5 °C-on kevertetjük. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (35,26 g; 98 %) absz. etanolból átkristályosítjuk, így **31a** (27,34 g; 76 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 87-88 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3123; 2985; 1783; 1755; 1613.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,08 (1H, d,  $J=9,0$  Hz); 7,52 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,46 (2H, m); 7,30 (4H, m); 6,36 (1H, s); 4,30 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,27 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 171,9; 151,0; 150,9; 139,4; 128,5; 128,4; 127,5; 126,9; 124,5; 116,0; 115,8; 54,4; 53,8; 48,7; 36,1; 29,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5$  (359,78)

Számított: C 60,09; H 3,92; Cl 9,86; N 3,89 %.

Mért: C 60,10; H 3,96; Cl 9,66; N 3,83 %.

### Fenil-[5-klór-2-(metoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát] (31b)

A **31b** vegyületet a **31a**-hoz hasonlóan állítjuk elő fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ból (**7c**; 28,77 g; 0,10 mól), metil-karbonokloridátot (8,5 ml; 10,4 g; 0,11 mól) használva. A nyers

terméket (34,2 g; 99 %) absz. etanolból kristályosítjuk át, így **31b** (29,73 g; 86 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 110-111 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964; 1786; 1753; 1621.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,08 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,52 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,46 (2H, m); 7,33 (4H, m); 6,36 (1H, s); 3,88 (3H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 152,9; 150,0; 148,2; 142,2; 131,0; 129,7; 129,5; 127,8; 126,7; 125,0; 121,2; 120,5; 116,7; 97,4; 56,2.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5$  (345,75)

Számított: C 59,06; H 3,50; Cl 10,26; N 4,05 %.

Mért: C 59,17; H 3,49; Cl 10,04; N 4,07 %.

### Fenil-(2-benziloxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (31c)

A **31c** vegyületet a **31a**-hoz hasonlóan állítjuk elő fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ból (**7c**; 28,77 g ; 0,10 mól), benzil-karbonokloridátot (17,1 ml; 20,47 g; 0,12 mól) használva. A nyers terméket (35,0 g; 83 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **31c** (29,11 g; 69 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 139-140 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3132; 3065; 1763; 1618.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,08 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,50 (1H, d,  $J=1,8$  Hz); 7,46 -7,17 (11H, m); 6,35 (1H, s); 5,22 (2H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 152,4; 149,7; 148,2; 142,2; 133,9; 131,1; 129,7; 129,5; 128,9; 128,6; 127,8; 126,6; 125,0; 121,3; 120,5; 116,7; 97,5; 71,5.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5$  (421,85)

Számított: C 65,49; H 3,82; Cl 8,41; N 3,32 %.

Mért: C 65,92; H 3,95; Cl 8,18; N 3,42 %.

### Etil-(2-benziloxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (31d)

A **31d** vegyületet a **31a**-hoz hasonlóan állítjuk elő etil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ból (**7a**; 23,97 g ; 0,10 mól), benzil-karbonokloridátot (17,1 ml; 20,47 g; 0,12 mól) használva. A nyers terméket (35,14 g; 94 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **31d** (26,54 g; 71 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 98-99 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2986, 1768; 1745; 1610.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,02 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,47 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,43 -7,37 (5H, m); 7,28 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 6,27 (1H, s); 5,32 (2H, s); 4,34 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,33 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 152,3; 149,8; 142,2; 134,1; 131,0; 129,0; 128,7; 127,6; 124,6; 120,3; 116,6; 99,6; 71,3; 63,7; 14,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5$  (373,80)

Számított: C 61,05; H 4,31; Cl 9,49; N 3,75 %.

Mért: C 60,86; H 4,29; Cl 9,55; N 3,66 %.

### Etil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (31e)

A **31e** vegyületet a **31a**-hoz hasonlóan állítjuk elő etil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ból (**7a**; 23,97 g; 0,10 mól), fenil-karbonokloridátot (15,1 ml; 18,79 g; 0,12 mól) használva. A nyers

terméket (35,26 g; 98 %) absz. etanolból kristályosítjuk át, így **31e** (26,11 g; 72,5 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 69-71 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2985; 1785; 1739; 1611.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,00 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,51 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,43 (2H, m); 7,30 (4H, m); 6,37 (1H, s); 4,54 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,48 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 150,9; 150,6; 149,8; 142,1; 130,8; 129,6; 128,2; 127,5; 126,6; 124,7; 124,4; 120,8; 116,6; 96,9; 63,9; 14,2.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5$  (359,78)

Számított: C 60,09; H 3,92; Cl 9,86; N 3,89 %.

Mért: C 59,76; H 4,05; Cl 9,77; N 3,86 %.

### Metil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (31f)

A **31f** vegyületet a **31a**-hoz hasonlóan állítjuk elő metil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ból (**7b**; 22,56 g; 0,10 mól), fenil-karbonokloridátot (15,1 ml; 18,79 g; 0,12 mól) használva. A nyers terméket (28,00 g; 81 %) absz. etanolból kristályosítjuk át, így **31f** (19,71 g; 57 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 80-81 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2963; 1791; 1754,1614.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,98 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,51 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,43 (2H, m); 7,31 (4H, m); 6,39 (1H, s); 4,09 (3H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 50,9; 150,7; 150,2; 142,0; 130,7; 126,6; 129,2; 127,5; 126,6; 124,7; 120,6; 120,4; 116,5; 97,0; 54,1.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5$  (345,75)

Számított: C 59,06; H 3,50; Cl 10,26; N 4,05 %.

Mért: C 58,66; H 3,53; Cl 9,99; N 3,99 %.

### Benzil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (31g)

A **31g** vegyületet a **31a**-hoz hasonlóan állítjuk elő benzil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ból (**7d**; 30,17 g ; 0,10 mól), etil-karbonokloridátot (10,5 ml; 11,94 g; 0,11 mól) használva. A nyers terméket (36,26 g; 97 %) absz. etanolból kristályosítjuk át, így **31g** (29,90 g; 80 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 108-109 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2996; 1778; 1734; 1614.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,00 (1H, d,  $J=9,2$  Hz); 7,47 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,43 (5H, m); 7,26 (1H, dd,  $J=9,2$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 6,26 (1H, s); 5,42 (2H, s); 4,10 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,30 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 152,1; 149,7; 142,3; 134,3; 131,0; 129,1; 128,9; 128,7; 128,6; 127,7; 124,7; 120,3; 116,6; 96,8; 69,3; 65,8; 13,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5$  (373,80)

Számított: C 61,05; H 4,31; Cl 9,49; N 3,75 %.

Mért: C 61,10; H 4,33; Cl 9,36; N 3,71 %.

### Benzil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (31h)

A **31h** vegyületet a **31a**-hoz hasonlóan állítjuk elő benzil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ból (**7d**; 30,17 g; 0,10 mól), fenil-karbonokloridátot (13,8 ml; 17,22 g; 0,11mól) használva. A



nyers terméket (40,92 g; 97 %) absz. etanolból kristályosítjuk át, így **31h** (33,75 g; 80 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 138-140 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1795; 1735; 1611.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 7,97 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,52 -7,30 (10H, m); 7,25 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 7,12 (1H, m); 6,37 (1H, s); 5,49 (2H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 152,1; 149,7; 142,3; 134,3; 131,0; 129,9; 129,1; 128,9; 128,7; 128,6; 127,7; 127,2; 126,8; 124,6; 121,3; 120,6; 120,2; 117,0; 116,6; 116,0; 96,8; 69,3; 65,8.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5$  (421,85)

Számított: C 65,49; H 3,82; Cl 8,41; N 3,32 %.

Mért: C 65,10; H 3,81; Cl 8,31; N 3,24 %.

### Benzil-[2-(fenoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát] (**31i**)

A **31i** vegyületet a **31a**-hoz hasonlóan állítjuk elő benzil-(oxindol-1-karboxilát)-ból (**7g**; 1,34 g; 5,0 mmól), fenil-karbonokloridátot (0,70 ml; 0,86 g; 5,5 mmól) használva. A terméket kiszűrjük, vízzel és etanollal mossuk, így **31i** (1,50 g; 77 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 88-89 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3065; 1785; 1734; 1609; 1579.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,02 (1H, d,  $J=8,7$  Hz); 7,54-7,47 (2H, m); 7,42-7,33 (5H, m); 7,32-7,24 (4H, m); 7,12 (2H, dd,  $J=8,1$  Hz,  $J=2,6$  Hz); 6,41 (1H, s); 5,49 (2H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 151,0; 150,2; 141,3; 134,6; 132,7; 129,5; 128,8; 128,6; 126,5; 124,7; 123,6; 120,9; 120,7; 115,6; 97,6; 69,2.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  (387,40)

Számított: C 71,31; H 4,42; N 3,62 %.

Mért: C 70,98; H 4,47; N 3,65 %.

### Fenil-[2-(etoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát] (**31j**)

A **31j** vegyületet a **31a**-hoz hasonlóan állítjuk elő fenil-(oxindol-1-karboxilát)-ból (**7f**; 25,3g; 0,1 mól), etil-karbonokloridátot (10,5 ml; 11,94 g; 0,11 mól) használva. A nyers terméket (30,58 g; 94 %) absz. etanolból kristályosítjuk át, így **31j** (21,15 g; 65 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 88-89 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2976; 1781; 1754; 1621; 1595.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,15 (1H, d,  $J=9,1$  Hz); 7,57-7,26 (8H, m); 6,41 (1H, s); 4,30 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,28 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 152,5; 149,9; 148,5; 141,5; 132,8; 129,6; 126,7; 126,6; 124,8; 123,9; 121,4; 120,9; 115,6; 98,1; 65,9; 14,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  (325,33)

Számított: C 66,46; H 4,65; N 4,30 %.

Mért: C 66,30; H 4,68; N 4,27 %.

### Fenil-(2-etoxikarboniloxi-6-klórindol-1-karboxilát) (**31k**)

A **31k** vegyületet a **31a**-hoz hasonlóan állítjuk elő fenil-(6-klóroxindol-1-karboxilát)-ból (**7h**; 28,77 g; 0,1 mól), etil-karbonokloridátot (10,5 ml; 11,94 g; 0,11 mól) használva. A nyers terméket (29,86 g; 83 %) absz. etanolból kristályosítjuk át, így **31k** (21,59 g; 60 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 74-75 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3121; 1778; 1746; 1617.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,19 (1H, d,  $J=1,5$  Hz); 7,46 (3H, m); 7,30 (4H, m); 6,38 (1H, s); 4,30 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,32 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 152,3; 149,8; 148,2; 141,8; 133,0; 130,6; 129,7; 126,8; 125,1; 124,5; 121,7; 121,3; 115,9; 97,8; 66,0; 14,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5$  (359,78)

Számított: C 60,09; H 3,92; Cl 9,86; N 3,89 %.

Mért: C 59,99; H 3,89; Cl 9,77; N 3,87 %.

### Fenil-(2-etoxikarboniloxi-5-nitroindol-1-karboxilát) (31I)

A **31I** vegyületet a **31a**-hoz hasonlóan állítjuk elő fenil-[(5-nitro)oxindol-1-karboxilát]-ból (**7i**; 29,83 g; 0,1 mól), etil-karbonokloridátot (10,5 ml; 11,94 g; 0,11 mól) használva. A nyers terméket (33,84 g, ~100 %) absz. etanolból kristályosítjuk át, így **31I** (25,00 g; 74 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 113-115 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3125; 1774; 1754; 1624; 1590; 1517.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 8,47 (1H, d,  $J=1,8$  Hz); 8,33 (1H, s); 8,26 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,49 (2H, m); 7,39 (1H, m); 7,29 (2H, dd,  $J=9,5$  Hz,  $J=1,4$  Hz); 6,56 (1H, s); 4,32 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,29 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 152,1; 149,7; 148,0; 144,5; 143,5; 136,0; 129,8; 127,0; 126,8; 121,1; 120,0; 116,9; 116,0; 98,3; 66,3; 14,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$  (338,33)

Számított: C 63,90; H 4,17; N 8,28 %.

Mért: C 63,55; H 4,19; N 8,09 %.

### Fenil-(3-etoxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát) (32a)

A **32a** vegyületet a **29a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**31a**; 3,60 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (3,60 g, ~100 %) absz. etanolból kristályosítjuk át, így **32a** (1,85 g; 51 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 144-145 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3437; 1753; 1670; 1616; 1594.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) (enol : oxo 3,5 : 1)  $\delta$ : enol: 8,04 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,75 (1H,  $J=2,0$  Hz); 7,40 (5H, m); 7,22 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 4,50 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,50 (3H, t,  $J=7,1$  Hz); oxo: 7,95 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 7,40 (7H, m); 4,64 (1H, s); 4,32 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 1,34 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 168,8; 161,0; 150,0; 148,5; 130,6; 129,8; 129,7; 128,7; 126,9; 125,7; 124,8; 123,5; 121,4; 121,3; 119,3; 116,9; 88,3; 61,3; 14,3.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5$  (359,78)

Számított: C 60,09; H 3,92; Cl 9,86; N 3,89 %.

Mért: C 60,33; H 3,93; Cl 9,64; N 3,94 %.

### Fenil-[2-hidroxi-5-klór-(3-metoxikarbonil)indol-1-karboxilát] (32b)

A **32b** vegyületet a **29a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-[5-klór-2-(metoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**31b**; 3,46 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (3,14 g; 91 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **32b** (1,44 g; 42 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 140-141 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3175; 1753; 1677; 1618; 1594.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) (enol : oxo 3 : 1)  $\delta$ : enol: 8,03 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,75 (1H,  $J=2,2$  Hz); 7,40 (5H, m); 7,22 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 4,04 (3H, s); oxo: 7,94 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 7,40 (7H, m); 4,65 (1H, s); 3,85 (3H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 130,7; 129,8; 129,6; 126,9; 124,8; 123,5; 121,4; 121,2; 119,4; 116,9; 52,6; 52,1; 36,3.

**Elemanalízis:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>5</sub> (345,75)

Számított: C 59,06; H 3,50; Cl 10,26; N 4,05 %.

Mért: C 58,82; H 3,45; Cl 10,24; N 4,07 %.

### Fenil-(3-etoxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (33a)

A **33a** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**31a**; 3,60 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (4,14 g; 86 %) acetonnitrilrel digeráljuk, így **33a** (3,85 g; 80 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 184-185 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3044; 2972; 1757; 1721; 1697; 1646; 1626; 1582; 1558.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,22 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 7,56 (2H, m); 7,46 (2H, m); 7,26 (3H, m); 6,96 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 6,66 (1H, dd,  $J=8,3$  Hz,  $J=2,4$  Hz); 4,15 (2H, q,  $J=7,0$  Hz); 3,17 (6H, s); 1,23 (3H, t,  $J=7,0$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 165,4; 162,5; 157,0; 139,3; 133,9; 129,6; 128,3; 127,2; 125,7; 122,0; 116,5; 113,4; 107,0; 80,2; 56,9; 15,1.

**Elemanalízis:** C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (481,95)

Számított: C 62,30; H 5,02; Cl 7,32; N 8,72 %.

Mért: C 62,02; H 5,03; Cl 7,29; N 8,56 %.

### Fenil-[2-hidroxi-5-klór-(3-metoxikarbonil)indol-1-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (33b)

A **33b** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-[5-klór-2-(metoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**31b**; 3,46 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (4,30 g; 92 %) acetonnitrilből kristályosítjuk át, így **33b** (2,29 g; 49 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 186-192 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3045; 1766; 1702; 1649; 1599; 1557.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,22 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 7,56 (4H, m); 7,26 (3H, m); 6,96 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 6,64 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 3,58 (3H, m); 3,17 (6H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 165,8; 162,4; 157,0; 150,8; 139,5; 134,0; 129,7; 128,4; 127,2; 125,8; 122,1; 116,6; 115,4; 113,4; 107,1; 80,0; 49,0.

**Elemanalízis:** C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (467,92)

Számított: C 61,60; H 4,74; Cl 7,58; N 8,98 %.

Mért: C 61,35; H 4,81; Cl 7,42; N 8,96 %.

### Fenil-(3-benziloxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát) 4-dimetilaminopiridinium-só (33c)

A **33c** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-benziloxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**31c**; 4,22 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (5,44 g, ~100 %) acetonnitrilből kristályosítjuk át, így **33c** (5,06 g; 93 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 197-198 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3068; 2941; 1700; 1648; 1595; 1562.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,20 (2H, d, *J*=8,1 Hz); 7,56 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 7,55 (1H, d, *J*=8,4 Hz); 7,52-7,20 (10H, m); 6,96 (2H, d, *J*=8,1 Hz); 6,66 (1H, dd, *J*=8,4 Hz, *J*=2,2 Hz); 5,16 (2H, s); 3,17 (6H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 165,1; 162,5; 157,0; 150,8; 139,5; 138,8; 133,9; 129,6; 128,5; 128,3; 127,3; 127,2; 125,8; 122,1; 116,7; 115,4; 113,4; 107,1; 97,3; 79,9; 62,6.

**Elemanalízis:** C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (544,02)

Számított: C 66,23; H 4,82; Cl 6,52; N 7,72 %.

Mért: C 65,90; H 5,01; Cl 6,45; N 7,80 %.

### Etil-(3-benziloxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (33d)

A **33d** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, etil-(2-benziloxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**31d**; 3,74 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (4,27 g; 86 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **33d** (3,32 g; 67 %) színtelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 163-165 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2924; 1744; 1649; 1595,1556.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,20 (2H, d, *J*=7,7 Hz); 7,54 (1H, d, *J*=8,6 Hz); 7,52 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 7,46-7,20 (5H, m); 6,96 (2H, d, *J*=7,7 Hz); 6,65 (1H, dd, *J*=8,4 Hz, *J*=2,3 Hz); 5,15 (2H, s); 4,26 (2H, q, *J*=7,1 Hz); 3,17 (6H, s); 1,30 (3H, t, *J*=7,1 Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 164,0; 163,0; 157,1; 152,3; 139,3; 138,9; 133,2; 128,7; 128,3; 127,3; 127,2; 126,7; 116,5; 115,3; 113,2; 107,1; 80,2; 62,5; 61,3; 14,5.

**Elemanalízis:** C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (495,98)

Számított: C 62,96; H 5,28; Cl 7,15; N 8,47 %.

Mért: C 62,78; H 5,50; Cl 7,11; N 8,41 %.

### Etil-(3-fenoxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (33e)

A **33e** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, etil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**31e**; 3,60 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (4,58 g; 95 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **33e** (3,18 g; 66 %) színtelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 158-160 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3059; 1712; 1648; 1595; 1561.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,19 (2H, d, *J*=7,8 Hz); 7,58 (1H, d, *J*=8,2 Hz); 7,50 (1H, d, *J*=2,4 Hz); 7,36 (2H, m); 7,10 (3H, m); 6,94 (2H, d, *J*=7,8 Hz); 6,72 (1H, dd, *J*=8,2 Hz, *J*=2,3 Hz); 4,31 (2H, q, *J*=7,0 Hz); 3,17 (6H, s); 1,30 (3H, t, *J*=7,1 Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 163,4; 157,1; 152,2; 139,3; 132,6; 129,2; 129,0; 127,1; 124,2; 122,7; 117,5; 116,0; 113,6; 113,6; 107,1; 80,4; 61,7; 14,5.

**Elemanalízis:** C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (481,95)

Számított: C 62,30; H 5,02; Cl 7,32; N 8,72 %.

Mért: C 61,96; H 5,05; Cl 7,55; N 8,59 %.

### Metil-(3-fenoxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (33f)

A **33f** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, metil-[5-klór-2-(fenoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**31f**; 3,45 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (4,12 g; 88 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **33f** (3,09 g; 66 %) színtelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 137-138 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3065; 2939; 1710; 1648; 1562.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,19 (2H, d,  $J=7,7$  Hz); 7,59 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 7,50 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,36 (2H, m); 7,10 (3H, m); 6,95 (2H, d,  $J=7,7$  Hz); 6,72 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=2,3$  Hz); 3,82 (3H, s); 3,17 (6H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 163,2; 157,0; 152,8; 152,2; 139,5; 132,9; 129,1; 128,9; 126,9; 124,0; 122,6; 117,2; 115,6; 113,4; 107,1; 79,8; 52,7.

**Elemanalízis:** C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (467,92)

Számított: C 61,60; H 4,74; Cl 7,58; N 8,98 %.

Mért: C 61,22; H 4,82; Cl 7,83; N 9,13 %.

### **Benzil-(3-etoxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (33g)**

A **33g** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, benzil-(2-etoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**31g**; 3,74g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (4,51 g; 91 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **33g** (3,02 g; 61 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 173-174 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2980; 1702; 1634; 1588; 1554.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,19 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 7,56 (1H, d,  $J=8,5$  Hz); 7,53 (2H, m); 7,51 (1H, d,  $J=2,3$  Hz); 7,42-7,30 (3H, m); 6,95 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 6,65 (1H, dd,  $J=8,5$  Hz,  $J=2,3$  Hz); 5,34 (2H, s); 4,08 (2H, q,  $J=7,0$  Hz); 3,17 (6H, s); 1,22 (3H, t,  $J=7,0$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 165,4; 163,0; 157,1; 152,3; 139,4; 136,6; 133,5; 128,5; 127,9; 127,6; 126,8; 116,4; 115,4; 113,1; 107,1; 80,3; 66,5; 56,8; 15,1.

**Elemanalízis:** C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (495,98)

Számított: C 62,96; H 5,28; Cl 7,15; N 8,47 %.

Mért: C 62,59; H 5,33; Cl 7,36; N 8,37 %.

### **Benzil-(3-fenoxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát) 4-dimetilaminopiridinium-só (33h)**

A **33h** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, benzil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**31h**; 4,21 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (5,11 g; 94 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **33h** (2,50 g; 46 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 153-155 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3042; 1706; 1647; 1595; 1556.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,17 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 7,62 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,56 (2H, m); 7,52 (1H, d,  $J=2,4$  Hz); 7,36 (5H, m); 7,10 (3H, m); 6,94 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 6,72 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,4$  Hz); 5,37 (2H, s); 3,15 (6H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 165,0; 163,2; 157,0; 152,2; 139,3; 136,6; 136,5; 135,0; 129,1; 129,0; 128,6; 128,5; 127,9; 127,7; 127,6; 127,0; 124,1; 122,6; 117,3; 116,2; 113,2; 107,1; 66,6; 61,9.

**Elemanalízis:** C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (544,02)

Számított: C 66,23; H 4,82; Cl 6,52; N 7,72 %.

Mért: C 65,83; H 4,96; Cl 6,76; N 7,72 %.

### **Benzil-[3-fenoxikarbonil-(2-hidroxi)indol-1-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (33i)**

A **33i** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, benzil-[2-(fenoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**31i**; 1,16 g; 3,0 mmól) használva, így **33i** (1,34 g; 86 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 161-162 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2622; 1705; 1645; 1600; 1591; 1551.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,18 (2H, d,  $J=7,9$  Hz); 7,64 (1H, d,  $J=7,3$  Hz); 7,60 (3H, d,  $J=8,0$  Hz); 7,38 (5H, m); 7,08 (3H, m); 6,95 (2H, d,  $J=7,9$  Hz); 6,88 (1H, dd,  $J=6,1$  Hz,  $J=1,2$  Hz); 6,73 (1H, td,  $J=8,0$  Hz,  $J=1,2$  Hz); 5,36 (2H, s) 3,17 (6H, s);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$  (509,57)

Számított: C 70,71; H 5,34; N 8,25 %.

Mért: C 70,86; H 5,18; N 8,01 %.

### Fenil-[3-etoxikarbonil-(2-hidroxi)indol-1-karboxilát](4-dimetilaminopiridinium)-só (33j)

A **33j** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-[2-(etoxikarboniloxi)indol-1-karboxilát]-ot (**31j**; 3,25 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (3,98 g; 89 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **33j** (2,06 g; 46 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 148-150 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926; 1723; 1688; 1647; 1598; 1560.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,21 (2H, d,  $J=7,3$  Hz); 7,59 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 7,46 (2H, m); 7,26 (3H, m); 6,94 (3H, m); 6,71 (1H, m); 4,10 (2H, q,  $J=7,0$  Hz); 3,17 (6H, s); 1,23 (3H, t,  $J=7,0$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 165,9; 163,2; 156,8; 150,9; 140,2; 131,5; 129,7; 129,6; 125,7; 122,7; 122,1; 117,7; 116,8; 115,4; 112,5; 107,1; 80,4; 56,8; 15,2.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  (447,50)

Számított: C 67,10; H 5,63; N 9,39 %.

Mért: C 66,83; H 5,71; N 9,25 %.

### Fenil-(3-etoxikarbonil-2-hidroxi-6-klórindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (33k)

A **33k** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-etoxikarboniloxi-6-klórindol-1-karboxilát)-ot (**31k**; 3,60 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (3,90 g; 81 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **33k** (2,17 g; 45 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op. :** 175-176 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3039; 2979; 1773; 1702; 1647; 1625; 1561.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,20 (2H, d,  $J=7,5$  Hz); 7,59 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,54 (1H, d,  $J=8,3$  Hz); 7,46 (2H, m); 7,28 (3H, m); 6,96 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 6,92 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 4,07 (2H, q,  $J=7,0$  Hz); 3,16 (6H, s); 1,24 (3H, t,  $J=7,0$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 165,6; 162,8; 157,0; 150,8; 139,5; 130,6; 130,4; 129,7; 125,9; 122,3; 122,1; 121,6; 117,3; 112,4; 107,1; 80,1; 57,0; 15,1.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$  (481,95)

Számított: C 62,30; H 5,02; Cl 7,36; N 8,72 %.

Mért: C 61,97; H 5,01; Cl 7,43; N 8,86 %.

### Fenil-(3-etoxikarbonil-2-hidroxi-5-nitroindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (33l)

A **33l** vegyületet a **30a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-etoxikarboniloxi-5-nitroindol-1-karboxilát)-ot (**31l**; 3,38 g; 0,01 mól) használva. A nyers terméket (4,38 g; 89 %) acetonitrilből kristályosítjuk át, így **33l** (2,27 g; 46 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op. :** 189-190 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3048; 1701; 1648; 1555; 1514.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 13,30 (1H, s); 8,41 (1H, d,  $J=2,6$  Hz); 8,20 (2H, d,  $J=7,8$  Hz); 7,73 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 7,64 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,6$  Hz); 7,47 (2H, m); 7,30 (3H, m); 6,94 (2H, d,  $J=7,5$  Hz); 4,13 (2H, q,  $J=7,0$  Hz); 3,17 (6H, s); 1,23 (3H, t,  $J=7,0$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 165,3; 162,2; 157,1; 150,6; 143,4; 139,4; 134,6; 132,9; 129,7; 126,0; 122,0; 113,5; 111,7; 110,2; 107,1; 80,0; 57,1; 15,0.

**Elemanalízis:** C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (492,50)

Számított: C 60,97; H 4,91; N 11,37 %.

Mért: C 60,69; H 5,02; N 11,07 %.

## 7.9. A 6. fejezethez tartozó kísérletek

### Etil-[2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (35a)

Fenil-(3-etoxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát) (**32a**; 7,20 g; 0,02 mól) DMF-os (50 ml) oldatához szobahőmérsékleten csepegtetjük a pirrolidint (2,3 ml; 2,84 g; 0,04 mól) intenzív kevertetés közben. A képződött oldatot 2 órát kevertetjük, majd víz (100 ml) és cc. sósav (5,0 ml) elegyét adjuk hozzá. Etanol hozzáadása után a képződött olaj kikristályosodik. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (5,32 g; 79 %) etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk, így **35a** (3,30 g; 49 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 98-100 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2985; 1762; 1726; 1684.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) (enol:oxo 1:2)  $\delta$ : enol: 7,67 (1H, d,  $J=1,8$  Hz); 7,32 (1H,  $J=8,8$  Hz); 7,15 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 4,44 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 3,60 (4H, m); 1,99 (4H, m); 1,46 (3H, t,  $J=7,1$  Hz); oxo: 7,35 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,34 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 7,30 (1H,  $J=8,6$  Hz); 4,48 (1H, s); 4,26 (2H, q,  $J=7,1$  Hz, ); 3,60 (4H, m); 1,99 (4H, m); 1,30 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 168,8; 165,9; 148,8; 139,8; 129,4; 129,3; 124,7; 124,5; 122,4; 119,2; 114,0; 113,0; 85,7; 62,6; 60,9; 52,8; 47,7; 47,3; 25,8; 25,2; 24,5; 14,0.

**Elemanalízis:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (336,78)

Számított: C 57,06; H 5,09; Cl 10,53; N 8,32 %.

Mért: C 56,61; H 5,13; Cl 10,38; N 8,14 %.

### Etil-[2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (35b)

A **35b** vegyületet a **35a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(3-etoxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**32a**; 7,20 g; 0,02 mól) és piperidint (4,0 ml; 3,40 g; 0,04 mól) használva. A nyers terméket (6,04 g; 86 %) absz. etanoltól kristályosítjuk át, így **35b** (3,59 g; 51 %) szintelen port kapjuk.

**Op.** : 96-97 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2945; 2857; 1701; 1656.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz) (enol:oxo 1:1,1)  $\delta$ : enol: 7,68 (1H, d,  $J=1,8$  Hz); 7,32 (1H,  $J=8,8$  Hz); 7,15 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 4,44 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 3,51 (4H, m); 1,46 (6H, s); 1,46 (3H, t,  $J=7,1$  Hz); oxo: 7,35 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,30 (1H,  $J=8,8$  Hz); 7,15 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 4,48 (1H, s); 4,26 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 3,82-3,35 (4H, m); 1,46 (6H, s); 1,30 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 50,3 MHz)  $\delta$ : 168,6; 167,9; 159,1; 149,0; 148,4; 140,1; 129,1; 128,9; 128,6; 124,7; 124,5; 122,1; 119,0; 113,6; 113,6; 112,6; 85,5; 62,4; 60,6; 52,5; 56,9; 25,6; 23,9; 13,8.

**Elemanalízis:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (350,81)

Számított: C 58,20; H 5,46; Cl 10,11; N 7,99 %.

Mért: C 58,26; H 5,52; Cl 10,01; N 8,01 %.

**Etil-[2-hidroxi-5-klór-1-(morfolinokarbonil)indol-3-karboxilát] (35c)**

A **35c** vegyületet a **35a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(3-etoxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**32a**; 7,20 g; 0,02 mól) és morfolint (3,50 ml; 3,50 g; 0,04 mól) használva és 60-65 °C-on kevertetve a reakcióelegyet 4 órát. A nyers terméket (5,08 g; 72 %) absz. etanolból kristályosítjuk át, így **35c** (4,30 g; 61 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 96-99 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2973; 1763; 1730; 1682.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) (enol:oxo 1:2)  $\delta$ : enol: 7,67 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,32 (1H,  $J=8,8$  Hz); 7,15 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 4,44 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 3,90-3,30 (8H, m); 1,46 (3H, t,  $J=7,1$  Hz); oxo: 7,35 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,34 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 7,30 (1H,  $J=8,8$  Hz); 4,48 (1H, s); 4,26 (2H, q,  $J=7,1$  Hz); 3,90-3,30 (8H, m); 1,30 (3H, t,  $J=7,1$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 168,3; 159,2; 149,5; 139,9; 129,6; 129,5; 129,3; 124,7; 124,5; 123,1; 122,6; 119,3; 115,9; 114,3; 113,1; 86,0; 66,6; 62,8; 61,0; 52,8; 37,0; 14,5; 14,0.

**Elemanalízis**:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5$  (352,79)

Számított: C 54,47; H 4,86; Cl 10,05; N 7,94 %.

Mért: C 54,16; H 4,81; Cl 10,42; N 8,08 %.

**Metil-[2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (35d)**

A **35d** vegyületet a **35a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-[2-hidroxi-5-klór-(3-metoxikarbonil)indol-1-karboxilát]-ot (**32b**; 6,74 g; 0,2 mól) és piperidint (4,0 ml; 3,40 g; 0,04 mól) használva. A nyers terméket (5,66 g; 84 %) etil-acetátból kristályosítjuk át, így **35d** (2,96 g; 44 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 141-142 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2946; 2865; 1697; 1650; 1555.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) (enol:oxo 1:1,1)  $\delta$ : enol: 7,69 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,32 (1H,  $J=8,8$  Hz); 7,15 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 3,99 (3H, s), 3,80-3,35 (4H, m); 1,69 (6H, s); oxo: 7,35 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,30 (1H,  $J=8,8$  Hz); 7,15 (1H, dd,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 4,51 (1H, s); 3,81 (3H, s); 3,80-3,35 (4H, m); 1,69 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 169,1; 167,9; 159,2; 149,1; 148,5; 140,2; 129,4; 129,2; 128,9; 128,8; 124,7; 124,6; 124,4; 122,3; 119,1; 113,8; 112,7; 85,5; 53,3; 52,3; 51,6; 48,1; 46,9; 45,1; 26,1; 25,6; 25,3; 23,9.

**Elemanalízis**:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$  (336,79)

Számított: C 57,06; H 5,09; Cl 10,53; N 8,32 %.

Mért: C 56,47; H 5,16; Cl 10,26; N 8,44 %.

**2-Hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-[N-(tiazol-2-il)]karboxamid 2-hidroxi-etilammónium-só (37a)**

*1. lépés*: Etil-[2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (**35a**; 5,05 g; 0,015 mól) és 2-aminotiazol (3,0 g; 0,03 mól) elegyét toluolban (80 ml) 30 percet forraljuk. Lehűtjük, a képződött *2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-[N-(tiazol-2-il)]karboxamid 2-aminotiazoliumsót* (**36a**; 6,41; 87 %) kiszűrjük.

**Op.** : 258-260 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2976; 1670; 1599; 1524.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 12,10 (1H, s); 8,65 (2H, s); 7,62 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,38 (1H, d,  $J=3,6$  Hz); 7,21 (1H, d,  $J=4,4$  Hz); 7,02 (1H, d,  $J=3,6$  Hz); 6,94 (1H, d,  $J=8,3$  Hz); 6,86 (1H, d,  $J=4,4$  Hz); 6,74 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 3,51 (4H, s); 1,86 (4H, s);

**Elemanalízis**:  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}_2$  (491,01)



Számított: C 48,92; H 3,90; Cl 7,22; N 17,12; S 13,06 %.  
Mért: C 48,82; H 3,87; Cl 7,09; N 16,82; S 12,90 %.

2. lépés: A **36a** sót víz (50 ml) és cc. sósav (1 ml) elegyével kevertetjük 3 órát, majd a *2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-[N-(tiazol-2-il)]karboxamid* (**34a**; 4,25 g; 73 %) kiszűrjük.

IR; NMR alapján azonos a fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-sóból (**38a**) előállított vegyülettel.

3. lépés: A **34a**-t (4,25 g; 0,011 mól) metanolban (50 ml) etanolaminnal (0,66 ml; 0,67 g; 0,011 mól) kevertetjük, amíg homogén oldatot kapunk, szárazra pároljuk, etil-acetáttal kevertetjük kristályosodásig, majd kiszűrjük. A nyers terméket (3,80 g; 56 %) acetonitrillel digeráljuk, így **37a** (2,78 g; 41 %) szintelen kristályokat kapjuk.

Op. : 190-192 °C.

IR; NMR alapján azonos a fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-sóból (**38a**) előállított vegyülettel.

### **2-Hidroxi-5-klór-1-(morfolinokarbonil)indol-3-[N-(tiazol-2-il)]karboxamid 2-hidroxi-etilammónium-só(37b)**

1. lépés: A **36b** vegyületet a **36a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, etil-[2-hidroxi-5-klór-1-(morfolinokarbonil)indol-3-karboxilát]-ot (**35c**; 5,29 g; 0,015 mól) és 2-aminotiazolt (3,0 g; 0,03 mól) használva. A képződött *2-hidroxi-5-klór-1-(morfolinokarbonil)indol-3-[N-(tiazol-2-il)]karboxamid 2-aminotiazoliumsót* (**36b**; 6,70 g; 88 %) kiszűrjük.

Op. : 254-255 °C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3088; 1667; 1596; 1522.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz) δ: 12,10 (1H, s); 8,65 (2H, s); 7,63 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 7,37 (1H, d, *J*=3,7 Hz); 7,21 (1H, d, *J*=4,2 Hz); 7,02 (1H, d, *J*=3,7 Hz); 6,94 (1H, d, *J*=8,2 Hz); 6,84 (1H, d, *J*=4,2 Hz); 6,75 (1H, dd, *J*=8,4 Hz, *J*=2,2 Hz); 3,66 (8H, s);

Elemanalízis: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (507,01)

Számított: C 47,38; H 3,78; Cl 6,99; N 16,58; S 12,65 %.

Mért: C 47,50; H 3,81; Cl 7,02; N 16,15; S 12,66 %.

2. lépés: A **36b** sót víz (50 ml) és cc. sósav (1 ml) elegyével kevertetjük 3 órát, majd a *2-hidroxi-5-klór-1-(morfolinokarbonil)indol-3-[N-(tiazol-2-il)]karboxamid hemihidrátot* (**34b**; 4,50 g; 73 %) kiszűrjük.

Op. : >260 °C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3101, 2858, 1665, 1594.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz) δ: 7,64 (1H, d, *J*=4,2 Hz); 7,61 (1H, d, *J*=2,0 Hz); 7,26 (1H, d, *J*=4,2 Hz); 6,99 (1H, d, *J*=8,4 Hz); 6,84 (1H, dd, *J*=8,4 Hz, *J*=2,2 Hz); 3,66 (8H, s);

Elemanalízis: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 1/2H<sub>2</sub>O(491,01)

Számított: C 49,10; H 3,88; Cl 8,53; N 13,47; S 7,71 %.

Mért: C 49,02; H 3,92; Cl 8,66; N 13,35; S 7,56 %.

3. lépés: A **34b**-ből (4,50 g; 0,011 mól) metanolban (50 ml) etanolaminnal (0,66 ml; 0,67 g, 0,011 mól) a **37a**-hoz hasonlóan képezzük a 2-hidroxi-etilammónium-sót. A nyers terméket (4,80 g; 68 %) metanol/hexán elegyből kristályosítjuk át, így **37b** (3,30 g; 47 %) szintelen kristályokat kapjuk.

Op. : 203-204 °C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2853; 1679; 1642; 1580.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 11,87 (1H, s); 7,65 (2H, s); 7,64 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,32 (1H, d,  $J=3,5$  Hz); 6,96 (1H, d,  $J=3,5$  Hz); 6,94 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 6,73 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 5,10 (1H, s); 3,67 (4H, s); 3,56 (2H, t,  $J=5,4$  Hz); 3,33 (4H, s); 2,86 (2H, t,  $J=7,1$  Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 1645,0; 162,1; 159,0; 152,0; 137,3; 130,9; 129,8; 125,5; 117,1; 115,4; 111,4; 110,8; 82,3; 66,4; 57,6; 41,3.

**Elemanalízis:** C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (467,94)

Számította: C 48,77; H 4,74; Cl 7,58; N 14,97; S 6,85 %.

Mért: C 48,26; H 4,70; Cl 7,48; N 14,72; S 6,90 %.

### Fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (38a)

Fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (**16c**; 16,31 g; 0,04 mól) és DMAP (4,88 g; 0,04 mól) elegyéhez 0 °C-on adjuk a DMF-t (100 ml) intenzív kevertetés közben. 30 perc kevertetés után hozzáadjuk a pirrolidint (6,70 ml; 5,77 g; 0,08 mól). 2 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd jégre (200 g) öntjük. Etanol hozzáadása után a képződött olaj kikristályosodik. A kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk, így **38a** (12,80 g; 63 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 182-186 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2876; 1702; 1646; 1562.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 8,18 (2H, d,  $J=7,5$  Hz); 7,41 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,38 (2H, m); 7,14 (3H, m); 6,95 (2H, d,  $J=7,5$  Hz); 6,85 (1H,  $J=8,2$  Hz); 6,68 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 3,46 (4H, m); 3,15 (6H, s); 1,83 (4H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 163,8; 157,1; 152,3; 152,05; 139,9; 139,7; 129,9; 129,4; 129,2; 125,2; 124,3; 122,8; 117,2; 116,4; 116,1; 110,1; 107,2; 107,1; 80,3; 47,4; 46,7; 25,4; 24,5.

**Elemanalízis:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (507,00)

Számított: C 63,96; H 5,37; Cl 7,00; N 11,05 %.

Mért: C 63,70; H 5,25; Cl 7,32; N 10,57 %.

### Fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (38b)

A **38b** vegyületet a **38a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16c**; 16,31 g; 0,04 mól) és piperidint (8,0 ml; 6,80 g; 0,08 mól) használva, így **38b** (17,30 g; 83 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 165-167 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2944; 1695; 1647; 1596; 1561.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 8,10 (2H, d,  $J=6,8$  Hz); 7,69 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,35 (2H, m); 7,22 (3H, m); 6,95 (1H,  $J=8,3$  Hz); 6,83 (1H, dd,  $J=8,5$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 6,49 (2H, d,  $J=6,8$  Hz); 3,82-3,35 (4H, m); 3,00 (6H, s); 1,63 (6H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 164,4; 163,1; 152,2; 131,5; 130,3; 129,4; 128,9; 124,8; 123,8; 122,5; 118,8; 116,7; 115,9; 115,3; 109,4; 107,0; 79,7; 43,9; 25,8; 24,0; 22,2; 21,8.

**Elemanalízis:** C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (521,03)

Számított: C 64,55; H 5,61; Cl 6,81; N 10,75 %.

Mért: C 64,60; H 5,73; Cl 6,73; N 10,40 %.

**Fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(morfolinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (38c)**

A **38c** vegyületet a **38a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16c**; 16,31 g; 0,04 mól) és morfolint (~7,0 ml; 6,97 g; 0,08 mól) használva, így **38c** (16,20 g; 77 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 158-160 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3243; 2857; 1698; 1648; 1594. 1554.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 8,20 (2H, d,  $J=7,3$  Hz); 7,43 (1H, d,  $J=2,0$  Hz); 7,35 (1H, m); 7,18 (3H, m); 6,96 (2H, d,  $J=7,3$  Hz); 6,84 (1H,  $J=8,2$  Hz); 6,74 (1H, m); 6,66 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 3,67 (4H, s); 3,33 (4H,s); 3,17 (6H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 157,6; 152,8; 152,5; 139,8; 130,4; 129,6; 129,1; 125,1; 123,9; 122,8; 119,0; 116,8; 115,8; 115,4; 110,2; 107,2; 79,5; 56,2; 18,6.

**Elemanalízis:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (523,00)

Számított: C 62,01; H 5,20; Cl 6,78; N 10,71 %.

Mért: C 62,57; H 5,14; Cl 6,46; N 10,22 %.

**Fenil-(2-hidroxi-5-klór-1-{4-(pirimidin-2-il)piperazino}karbonil}indol-3-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (38d)**

A **38d** vegyületet a **38a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16c**; 16,31 g; 0,04 mól) és 1-(pirimidin-2-il)piperazint (13,12 g; 0,08 mól) használva, így **38d** (22,60 g; 94 %) színtelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 145-150 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3058; 1690; 1647; 1588; 1551.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 8,39 (2H, t,  $J=4,7$  Hz); 8,18 (2H, d,  $J=7,5$  Hz); 7,46 (1H, d,  $J=2,2$ Hz); 7,36 (2H, m); 7,14 (3H, m); 6,92 (2H,  $J=7,5$  Hz); 6,89 (1H, d,  $J=8,2$  Hz); 6,70 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 6,66 (1H, d,  $J=4,7$  Hz); 3,83 (4H, s); 3,66 (4H, s), 3,15 (6H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 165,3; 162,3; 159,3; 151,9; 137,4; 130,8; 130,0; 125,3; 117,2; 115,5; 115,4; 111,3; 110,3; 82,4; 57,6; 24,0.

**Elemanalízis:** C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (600,09)

Számított: C 62,05; H 5,04; Cl 5,91; N 16,34 %.

Mért: C 62,04; H 5,08; Cl 5,80; N 15,84 %.

**Fenil-{1-[N-(2-dimetilamino)etil]karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát} (4-dimetilaminopiridinium)-só (38f)**

A **38f** vegyületet a **38a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16c**; 16,31 g; 0,04 mól) és (2-dimetilamino)etilamint (8,7 ml; 7,05 g; 0,08 mól) használva, így **38f** (19,70 g; 94 %) sárga kristályokat kapjuk.

**Op.** : 184-185 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3056; 2939; 1710; 1644; 1618; 1596. 1511.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 10,19 (1H, s); 8,14 (2H, dd,  $J=5,7$  Hz,  $J=1,5$  Hz); 8,01 (1H,  $J=8,4$  Hz); 7,52 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,38 (2H, m); 7,14 (3H, m); 6,77 (2H, dd,  $J=5,7$  Hz,  $J=1,5$  Hz); 6,75 (1H, dd,  $J=8,5$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 3,50 (2H, q,  $J=5,8$  Hz); 3,05 (6H, s); 2,81 (2H, q,  $J=5,8$  Hz), 2,49 (6H, s);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 167,0; 163,3; 155,6; 154,7; 152,2; 145,0; 144,9; 131,5; 129,6; 129,2; 126,3; 124,3; 122,7; 117,6; 115,9; 114,4; 107,0; 81,0; 57,9; 44,4; 44,3; 35,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_4$  (524,02)

Számított: C 61,89; H 5,77; Cl 6,77; N 13,36 %.

Mért: C 61,50; H 5,83; Cl 6,67; N 13,13 %.

**Fenil-[1-(*N*-benzil-*N*-metil)karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (38g)**

Difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (**30c**; 5,30 g; 0,01 mól) DMF-os (50 ml) oldatához szobahőmérsékleten csepegtetjük az *N*-benzil-*N*-metil-amint (2,57 ml; 2,42 g; 0,02 mól) intenzív kevertetés közben. Az így képződött oldatot 4 órát kevertetjük, majd hideg vízre (100 ml) öntjük. A reakcióterméket kiszűrjük, így **38g** (2,80 g, 50 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 156-159 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3062; 2684; 1691; 1618; 1564.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 13,10 (1H, s); 8,20 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 7,40 (6H, m); 7,15 (5H, m); 6,95 (2H,  $J=7,6$  Hz); 6,82 (1H, d,  $J=8,2$  Hz); 6,70 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 4,68 (2H, s); 3,17 (6H, s); 2,91 (3H, s);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 167,0; 163,3; 155,6; 154,7; 152,2; 145,0; 144,9; 131,5; 129,6; 129,2; 126,3; 124,3; 122,7; 117,6; 115,9; 114,4; 107,0; 81,0; 57,9; 44,4; 44,3; 35,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_4$  (557,06)

Számított: C 66,84; H 5,25; Cl 6,36; N 10,06 %.

Mért: C 66,24; H 5,22; Cl 6,28; N 9,99 %.

**2-Hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-[*N*-(tiazol-2-il)]karboxamid 2-hidroxi-etilammónium-só (37a)**

*1. lépés:* Fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (**38a**; 7,60 g; 0,015 mól) és 2-aminotiazol (1,70 g; 0,017 mól) elegyét toluolban (80 ml) 1 órát forraljuk. A képződött *2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-[N-(tiazol-2-il)]karboxamid (4-dimetilaminopiridinium)-sót* (**39a**; 6,21 g; 81 %) kiszűrjük.

**Op.** : 204-205 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2965; 1641; 1564; 1521.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 11,93 (1H, s); 8,19 (2H, d,  $J=7,7$  Hz); 7,62 (1H, d,  $J=2,3$  Hz); 7,32 (1H, d,  $J=3,5$  Hz); 6,95 (1H, d,  $J=3,5$  Hz); 6,94 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 6,92 (1H,  $J=8,2$  Hz); 6,70 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,3$  Hz); 3,50 (4H, m); 3,17 (6H, s); 1,89 (4H, s);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$  (513,04)

Számított: C 56,19; H 4,91; Cl 6,91; N 16,38; S 6,25 %.

Mért: C 55,97; H 4,86; Cl 7,16; N 15,91; S 6,12 %.

*2. lépés:* A **39a** sót víz (50 ml) és cc. sósav (1 ml) elegyével kevertetjük 3 órát, majd a *2-hidroxi-5-klór-1-(pirrolidinokarbonil)indol-3-[N-(tiazol-2-il)]karboxamid hemihidrátot* (**34a**; 4,25 g; 81 %) kiszűrjük.

**Op.** : >260 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3094; 2881; 1681; 1594.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 12,93 (1H, s); 7,64 (1H, d,  $J=4,0$  Hz); 7,59 (1H, d,  $J=1,5$  Hz); 7,26 (1H, d,  $J=4,0$  Hz); 6,98 (1H, d,  $J=8,2$  Hz); 6,82 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=1,5$  Hz); 3,51 (4H, s); 1,87 (4H, s);

**Elemanalízis:** C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S·1/2H<sub>2</sub>O (399,87)

Számított: C 51,06; H 4,03; Cl 8,86; N 14,01; S 8,03 %.

Mért: C 50,92; H 3,91; Cl 8,84; N 13,87; S 8,06 %.

3. lépés: A **34a**-t (4,25 g; 0,011 mól) metanolban (50 ml) etanolaminnal (0,66 ml; 0,67 g, 0,011 mól) kevertetjük, amíg homogén oldatot kapunk, szárazra pároljuk, etil-acetáttal kevertetjük kristályosodásig, majd kiszűrjük. A nyers terméket (3,80 g; 56 %) acetonitrillel digeráljuk, így **37a** (2,78 g; 41 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 190-192 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2886; 1678; 1641; 1581. 1518.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz) δ: 11,96 (1H, s), 7,68 (2H, s); 7,63 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 7,34 (1H, d, *J*=3,3 Hz); 6,98 (1H, d, *J*=3,3 Hz); 6,94 (1H, *J*=8,2 Hz); 6,72 (1H, dd, *J*=8,2 Hz, *J*=2,2 Hz); 5,10 (1H, s); 3,57 (6H, m); 2,85 (2H, s); 1,84 (4H, m);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz) δ: 172,6; 161,2; 157,9; 150,5; 140,7; 129,4; 128,4; 125,9; 124,9; 114,2; 110,7; 47,0; 43,8; 36,1.

**Elemanalízis:** C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (451,95)

Számított: C 50,50; H 4,91; Cl 7,84; N 15,50; S 7,09 %.

Mért: C 49,98; H 4,93; Cl 7,71; N 15,45; S 7,10 %.

## 2-Hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-[*N*-(tiazol-2-il)]karboxamid 2-hidroxi-etilammónium-só (**37c**)

1. lépés: A **39c** vegyületet a **39a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**38b**; 7,81 g; 0,015 mól) és 2-aminotiazolt (1,70 g; 0,017 mól) használva. A képződött 2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-[*N*-(tiazol-2-il)]karboxamid (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**39c**; 5,00 g; 63 %) kiszűrjük.

**Op.** : 210-212 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2932; 1642; 1608; 1564; 1519.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz) δ: 11,95 (1H, s); 7,97 (2H, d, *J*=7,3 Hz); 7,95 (1H, s); 7,38 (1H, d, *J*=3,7 Hz); 6,88 (1H, *J*=8,3 Hz); 6,85 (1H, d, *J*=2,0 Hz); 6,83 (1H, dd, *J*=8,3 Hz, *J*=2,0 Hz); 6,55 (2H, d, *J*=7,3 Hz); 3,82-3,35 (4H, m); 3,11 (6H, s); 1,63 (6H, s);

**Elemanalízis:** C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (527,06)

Számított: C 56,97; H 5,16; Cl 6,73; N 15,95; S 6,08 %.

Mért: C 56,43; H 5,13; Cl 6,53; N 15,63; S 6,10 %.

2. lépés: A **39c** sót víz (30 ml) és cc. sósav (0,6 ml) elegyével kevertetjük 3 órát, majd a 2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-[*N*-(tiazol-2-il)]karboxamidot (**34c**; 3,67 g; 60,5 %) kiszűrjük.

**Op.** : >260 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2938; 1658; 1599; 1511.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz) δ: 12,90 (1H, s); 7,63 (1H, d, *J*=4,3 Hz); 7,59 (1H, d, *J*=2,0 Hz); 7,27 (1H, d, *J*=4,3 Hz); 6,96 (1H, *J*=8,2 Hz); 6,83 (1H, dd, *J*=8,2 Hz, *J*=2,0 Hz); 3,44 (4H, s); 1,63 (6H, s);

**Elemanalízis:** C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (404,89)

Számított: C 53,40; H 4,23; Cl 8,76; N 13,84; S 7,92 %.

Mért: C 52,90; H 4,16; Cl 8,52; N 13,65; S 7,77 %.

3. lépés: A **34c**-ből (3,67 g; 9,0 mmól) metanolban (40 ml) etanolaminnal (0,55 ml; 0,55 g, 9,0 mmól) a **37a**-hoz hasonlóan képezzük a 2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-[*N*-(tiazol-2-il)]karboxamid-etilammónium-sót. A nyers terméket

(4,20 g; 60 %) metanolból kristályosítjuk át, így **37c** (2,87 g; 41 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 197-198 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2936; 1679; 1647; 1588.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 11,92 (1H, s); 7,65 (2H, s); 7,62 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,33 (1H, d,  $J=3,5$  Hz); 6,97 (1H, d,  $J=3,6$  Hz); 6,87 (1H,  $J=8,2$  Hz); 6,72 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 3,57 (2H, t,  $J=5,3$  Hz); 3,37 (4H, s); 2,85 (2H, t,  $J=5,3$  Hz); 1,60 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 161,4; 158,3; 157,0; 152,8; 152,4; 140,2; 130,5; 129,2; 125,3; 124,2; 122,7; 117,0; 110,7; 110,6; 107,1; 79,9; 43,2.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$  (465,98)

Számított: C 51,55; H 5,19; Cl 7,61; N 15,03; S 6,88 %.

Mért: C 50,96; H 5,18; Cl 7,54; N 14,63; S 6,78 %.

## 2-Hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-[*N*-(piridin-3-il)]karboxamid 2-hidroxiethylammónium-só (**37d**)

*1-2. lépés:* Fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (**38b**; 7,81 g; 0,015 mól) és 3-aminopiridin (1,60 g; 0,017 mól) elegyét toluolban (80 ml) 1 órát forraljuk. A képződött olvadékot lehűtjük, hideg víz (75 ml) és cc. sósav (1,5 ml) elegyére öntjük. A *2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-[N-(piridin-3-il)]karboxamid monohidrátot* (**34d**; 5,25 g; 84 %) kiszűrjük.

**Op.** : 257-258 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2935; 2855; 1685; 1543.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 11,38 (1H, s); 9,48 (1H, s); 8,44 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 8,37 (1H, d,  $J=5,3$  Hz); 7,86 (1H, dd,  $J=8,7$  Hz,  $J=5,5$  Hz); 7,65 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 6,85 (1H,  $J=8,2$  Hz); 6,72 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 3,82-3,35 (4H, s); 1,60 (6H, s);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4$  (416,88)

Számított: C 57,62; H 5,08; Cl 8,51; N 13,44 %.

Mért: C 57,25; H 4,76; Cl 8,78; N 13,38 %.

*3. lépés:* A **34d**-ből (3,67 g; 9,0 mmól) metanolban (40 ml) etanolaminnal (0,55 ml; 0,55 g; 9,0 mmól) a **37a**-hoz hasonlóan képezzük a 2-hidroxiethylammónium-sót. A nyers terméket (4,20 g; 60 %) acetonitrillel digeráljuk, így **37d** (2,87 g; 41 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 186-187 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2942; 1653; 1561.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 10,83 (1H, s); 8,69 (1H, d,  $J=2,4$  Hz); 8,10 (2H, m); 7,66 (1H, d,  $J=2,3$  Hz); 7,65 (2H, s); 7,24 (1H, dd,  $J=4,6$  Hz,  $J=8,3$  Hz); 6,81 (1H,  $J=8,2$  Hz); 6,65 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,3$  Hz); 5,1 (1H, s); 3,57 (2H, s); 3,31 (4H, s); 2,85 (2H, t,  $J=2,0$  Hz); 1,60 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 164,9; 164,7; 152,0; 141,7; 139,7; 137,9; 131,3; 129,5; 124,9; 124,5; 123,7; 116,3; 115,3; 109,8; 83,5; 57,6; 41,4; 24,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4$  (459,94)

Számított: C 57,45; H 5,70; Cl 7,71; N 15,23 %.

Mért: C 57,23; H 5,72; Cl 7,58; N 15,28 %.

## 2-Hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-[*N*-(imidazol-2-il)]karboxamid 2-hidroxiethylammónium-só (**37e**)

*1. lépés:* A **39e** vegyületet a **39a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**38b**; 7,81 g;

0,015 mól) és 2-aminoimidazolt (1,62 g; 0,017 mól) használva. A *2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)-indol-3-[N-(imidazol-2-il)]karboxamid (4-dimetilaminopiridinium)-sót (39e)*; 5,15 g; 67 %) kiszűrjük.

**Op.** : 221-225 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2935; 1648; 1571; 1511.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 11,36 (1H, s); 8,52 (2H, d,  $J=4,7$  Hz); 8,18 (2H, dd,  $J=6,2$  Hz,  $J=1,2$  Hz); 7,68 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 6,94 (1H, t,  $J=4,7$  Hz); 6,91 (2H, dd,  $J=6,2$  Hz,  $J=1,2$  Hz); 6,83 (1H, d,  $J=8,3$  Hz); 6,66 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 3,35 (4H, s); 3,14 (6H, s); 1,59 (6H, s);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (510,01)

Számított: C 58,88; H 5,53; Cl 6,95; N 19,23 %.

Mért: C 58,55; H 5,37; Cl 6,69; N 18,80 %.

**2. lépés:** A **39e** sót víz (50 ml) és cc. sósav (1 ml) elegyével kevertetjük 3 órát, majd a *2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-[N-(imidazol-2-il)]karboxamidot (34e)*; 3,90 g; 67 %) kiszűrjük.

**Op.** : 234-236 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2941; 2857; 1669; 1578.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 12,53 (1H, s); 8,86 (2H, d,  $J=5,2$  Hz); 7,63 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,40 (1H, t,  $J=5,2$  Hz); 6,91 (2H, m); 3,35 (4H, s); 1,59 (6H, s);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (387,84)

Számított: C 55,74; H 4,68; Cl 9,14; N 18,06 %.

Mért: C 55,42; H 4,57; Cl 9,06; N 17,85 %.

**3. lépés:** A **34e**-t (3,90 g; 0,01 mól) metanolban (50 ml) etanolaminnal (0,76 ml; 0,76 g, 0,0125 mól) kevertetjük, a kristályokat kiszűrjük. A nyers terméket (3,50 g; 52 %) metanolból kristályosítjuk át, így **37e** (3,23 g; 48 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 183-184 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3275; 2947; 1657; 1575.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 11,42 (1H, s); 8,53 (2H, d,  $J=4,7$  Hz); 7,78 (2H, s); 7,69 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 6,96 (1H, t,  $J=4,9$  Hz); 6,84 (1H, d,  $J=8,2$  Hz); 6,68 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 3,60 (2H, t,  $J=5,3$  Hz); 3,35 (4H, s); 2,89 (2H, t,  $J=5,3$  Hz); 1,59 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 165,0; 162,6; 158,8; 158,3; 151,9; 131,3; 129,8; 125,1; 116,9; 115,7; 114,7; 110,0; 84,0; 57,7; 41,5; 24,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4$  (448,93)

Számított: C 53,51; H 5,61; Cl 7,90; N 18,72 %.

Mért: C 53,64; H 5,65; Cl 7,69; N 18,50 %.

## **2-Hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-[N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)]karboxamid 2-hidroxiethylammónium-só(37f)**

**1-2. lépés:** A **34f** vegyületet a **34d**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**38b**; 7,81 g; 0,015 mól) és 2-amino-1,3,4-tiadiazolt (1,72 g; 0,017 mól) használva. A *2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-[N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)]karboxamidot (34f)*; 4,10 g; 67 %) kiszűrjük.

**Op.** : 235-243 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2939; 1746; 1658; 15925; 1531.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 12,70 (1H, s); 9,08 (1H, s); 7,60 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,00 (1H, s); 6,91 (1H,  $J=8,2$  Hz); 6,81 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,0$  Hz); 3,45 (4H, s); 1,59 (6H, s);

**Elemanalízis:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (405,88)

Számított: C 50,30; H 3,97; Cl 8,74; N 17,25; S 7,90 %.

Mért: C 50,50; H 3,59; Cl 8,52; N 16,88; S 7,96 %.

3. lépés: A **34f**-ből (4,10 g; 0,01 mól) metanolban (50 ml) etanolaminnal (0,61 ml; 0,61g, 0,01 mól) a **37a**-hoz hasonlóan képezzük a 2-hidroxiethylammónium-sót. A nyers terméket (4,20 g; 60 %) 2-propanolból kristályosítjuk át, így **37f** (3,42 g; 49 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 205-206 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2938; 1632; 1596; 1511.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 12,23 (1H, s), 8,96 (1H, s); 7,70 (2H, s); 7,61 (1H, d, *J*=2,1 Hz); 6,90 (1H, *J*=8,2 Hz); 6,76 (1H, dd, *J*=8,2 Hz, *J*=2,1 Hz); 5,10 (1H, s); 3,57 (2H, t, *J*=5,2 Hz); 3,35 (4H, s); 2,86 (2H, t, *J*=5,2 Hz); 1,60 (6H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 165,7; 161,5; 159,0; 151,7; 147,1; 130,4; 130,2; 125,5; 117,6; 115,6; 110,5; 82,4; 57,6; 24,0.

**Elemanalízis:** C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (466,95)

Számított: C 48,87; H 4,96; Cl 7,59; N 18,00; S 6,87 %.

Mért: C 48,69; H 4,97; Cl 7,41; N 17,57; S 6,92 %.

## 2-Hidroxi-5-klór-1-(morfolinokarbonil)indol-3-[*N*-(piridin-3-il)]karboxamid 2-hidroxiethylammónium-só (**37g**)

1-2. lépés: A **34g** vegyületet a **34d**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(morfolinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**38c**; 7,85 g; 0,015 mól) és 3-aminopiridint (1,60g; 0,017 mól) használva. A 2-hidroxi-5-klór-1-(morfolinokarbonil)indol-3-[*N*-(piridin-3-il)]karboxamid dihidrátot (**34g**; 5,00 g; 76 %) kiszűrjük.

**Op.** : 194-196 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3451; 2935; 1671; 1600; 1554; 1526.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 11,30 (1H, s); 9,46 (1H, s); 8,44 (1H, d, *J*=7,5 Hz); 8,37 (1H, d, *J*=5,5 Hz); 7,87 (1H, d, *J*=5,5 Hz); 7,66 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 6,94 (1H, *J*=8,4 Hz); 6,74 (1H, dd, *J*=8,4 Hz, *J*=2,0 Hz); 3,65 (4H, s); 3,38 (4H, s);

**Elemanalízis:** C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 2 H<sub>2</sub>O (436,87)

Számított: C 52,23; H 4,84; Cl 8,11; N 12,82 %.

Mért: C 52,17; H 4,44; Cl 8,15; N 12,80 %.

3. lépés: A **34g**-ből (5,00 g; 0,011 mól) metanolban (50 ml) etanolaminnal (0,66 ml; 0,67g, 0,01 mól) a **37a**-hoz hasonlóan képezzük a 2-hidroxiethylammónium-sót. A nyers terméket (4,16 g; 60 %) i-propanolból kristályosítjuk át, így **37g** (3,55 g; 52 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 182-183 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2965; 1640; 1563; 1466.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 10,78 (1H, s); 8,70 (1H, s); 8,10 (2H, m); 7,68 (4H, m); 7,24 (1H, dd, *J*=Hz); 6,94 (1H, *J*=8,4 Hz); 6,74 (1H, dd, *J*=8,4 Hz, *J*=2,0 Hz); 5,10 (1H, s); 3,65 (4H, s); 3,57 (2H, m); 3,31 (4H, s); 2,85 (2H, m);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 164,8; 164,7; 152,3; 141,7; 139,8; 137,8; 131,6; 129,5; 125,3; 124,7; 123,7; 116,5; 115,5; 110,4; 83,6; 66,4; 57,6; 41,4; 25,6.

**Elemanalízis:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (461,92)

Számított: C 54,61; H 5,24; Cl 7,68; N 15,16 %.

Mért: C 54,36; H 5,36; Cl 7,89; N 14,71 %.



**2-Hidroxi-5-klór-1-{{4-(pirimidin-2-il)piperazino}karbonil}indol-3-[N-(tiazol-2-il)]karboxamid 2-hidroxiethylammónium-só(37h)**

1. lépés: A **39h** vegyületet a **39a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-hidroxi-5-klór-1-{{4-(pirimidin-2-il)piperazino}karbonil}indol-3-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**38d**; 9,00 g; 0,015 mól) és 2-aminotiazolt (1,70 g; 0,017 mól) használva. A (2-hidroxi-5-klór-1-{{4-(pirimidin-2-il)piperazino}karbonil}indol-3-[N-(tiazol-2-il)]karboxamid (4-dimetilaminopiridinium)-só monohidrátot (**39h**; 4,50 g; 48 %) kiszűrjük.

**Op.** : 231-233 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2911; 1676; 1647; 1587.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 11,87 (1H, s); 8,39 (2H, d, *J*=4,7 Hz); 8,20 (2H, d, *J*=7,8 Hz); 7,65 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 7,31 (1H, d, *J*=3,5 Hz); 6,95 (4H, d, *J*=8,4 Hz); 6,70 (2H, m); 3,83 (4H, s); 3,66 (4H, s), 3,15 (6H, s);

**Elemanalízis:** C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S (624,14)

Számított: C 53,88; H 4,85; Cl 5,68; N 20,20; S 5,13 %.

Mért: C 54,07; H 4,59; Cl 5,63; N 19,89; S 5,10 %.

2. lépés: A **39h** sót víz (40 ml) és cc. sósav (0,6 ml) elegyével kevertetjük 3 órát, majd a 2-hidroxi-5-klór-1-{{4-(pirimidin-2-il)piperazino}karbonil}indol-3-[N-(tiazol-2-il)]karboxamid monohidrátot (**34h**; 3,46 g; 46 %) kiszűrjük.

**Op.** : 200-202 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3455; 1648; 1589; 1550; 1502.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 12,89 (1H, s); 8,39 (2H, d, *J*=4,5 Hz); 7,66 (1H, d, *J*=4,3 Hz); 7,62 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 7,28 (1H, d, *J*=4,3 Hz); 7,01 (1H, d, *J*=8,5 Hz); 6,87 (1H, dd, *J*=8,3 Hz, *J*=2,2 Hz); 6,68 (1H, d, *J*=4,6 Hz); 3,87 (4H, s); 3,63 (4H, s);

**Elemanalízis:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S (501,97)

Számított: C 50,25; H 4,02; Cl 7,06; N 19,53; S 6,39 %.

Mért: C 50,38; H 3,98; Cl 6,82; N 18,87; S 6,15 %.

3. lépés: A **34h**-ből (3,46 g; 6,9 mmól) metanolban (30 ml) etanolaminnal (0,53 ml; 0,53 g; 8,6 mmól) a **37a**-hoz hasonlóan képezzük a 2-hidroxiethylammónium-sót. A nyers terméket (3,31 g; 40,5 %) etanol/hexán elegyből kristályosítjuk át, így **37h** (2,78 g; 34 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 197-198 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2882; 1678; 1648; 1590; 1526.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 11,88 (1H, s); 8,39 (2H, d, *J*=4,7 Hz); 7,65 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 7,64 (2H, s); 7,31 (1H, d, *J*=3,6 Hz); 6,97 (1H, d, *J*=4,2 Hz); 6,95 (1H, d, *J*=8,6 Hz); 6,72 (1H, dd, *J*=8,2 Hz, *J*=2,2 Hz); 6,66 (1H, d, *J*=4,7 Hz); 3,86 (4H, s); 3,56 (2H, t, *J*=5,3 Hz); 3,31 (4H, s), 2,85 (4H, t, *J*=5,3 Hz);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz)  $\delta$ : 165,1; 162,1; 161,3; 159,1; 158,1; 152,1; 137,3; 130,9; 129,9; 125,5; 117,1; 115,4; 111,4; 110,9; 82,4; 57,6; 41,4.

**Elemanalízis:** C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S (545,04)

Számított: C 50,69; H 4,62; Cl 6,50; N 20,56; S 5,88 %.

Mért: C 50,18; H 4,57; Cl 6,38; N 20,42; S 5,76 %.

**2-Hidroxi-5-klór-1-{{4-(pirimidin-2-il)piperazino}karbonil}indol-3-[N-(piridin-3-il)]karboxamid 2-hidroxiethylammónium-só(37i)**

1-2. lépés: A **34i** vegyületet a **34d**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-hidroxi-5-klór-1-{{4-(pirimidin-2-il)piperazino}karbonil}indol-3-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-sót

(**38d**; 9,00 g; 0,015 mól) és 3-aminopiridint (1,60 g; 0,017 mól) használva. A 2-hidroxi-5-klór-1- $\{[4-(\text{pirimidin-2-il})\text{piperazino}]\text{karbonil}\}$ indol-3- $[N-(\text{piridin-3-il})]\text{karboxamidot}$  (**34i**; 4,30 g; 60 %) kiszűrjük.

**Op.** : 235-243 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2854; 1680; 1586; 1549.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 11,36 (1H, s); 9,50 (1H, s); 8,46 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=1,8$  Hz); 8,39 (2H, d,  $J=4,8$  Hz); 7,88 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=5,2$  Hz); 7,69 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,19 (1H, m); 6,91 (1H, d,  $J=8,2$  Hz); 6,76 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=2,1$  Hz); 6,68 (1H, t,  $J=4,8$  Hz); 3,83 (4H, s); 3,66 (4H, s);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_3$  (477,93)

Számított: C 57,80; H 4,22; Cl 7,42; N 20,52 %.

Mért: C 57,77; H 4,24; Cl 7,29; N 19,96 %.

3. lépés: A **34i**-ből (4,30 g; 9,0 mmól) metanolban (50 ml) etanolamminnal (0,55 ml; 0,55 g, 9,0 mmól) a **37a**-hoz hasonlóan képezzük a 2-hidroxietylammónium-sót. A nyers terméket (3,31 g; 40,5 %) i-propanolból kristályosítjuk át, így **37i** (3,31 g; 41 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 167-168 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365; 1650; 1589; 1500.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 10,81 (1H, s); 8,73 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 8,39 (2H, d,  $J=4,6$  Hz); 8,10 (2H, m); 7,69 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,24 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=4,7$  Hz); 6,91 (1H, d,  $J=8,2$  Hz); 6,70 (1H, t,  $J=2,4$  Hz); 6,66 (1H, m); 5,13 (1H, s); 3,87 (4H, s); 3,66 (4H, s); 3,56 (2H, t,  $J=5,3$  Hz); 2,85 (2H, t,  $J=5,3$  Hz);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 164,8; 164,7; 161,3; 158,2; 152,4; 141,8; 129,8; 137,8; 131,6; 129,5; 125,3; 124,6; 123,8; 116,5; 115,4; 110,6; 110,5; 83,6; 57,7; 43,4; 25,7.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_8\text{O}_4$  (539,01)

Számított: C 55,71; H 5,05; Cl 6,58; N 20,79 %.

Mért: C 55,10; H 5,14; Cl 6,41; N 20,52 %.

## 2-Hidroxi-5-klór-1- $\{[4-(\text{pirimidin-2-il})\text{piperazino}]\text{karbonil}\}$ indol-3- $(N\text{-benzil})\text{karboxamid}$ (**34j**)

1-2. lépés: A **34j** vegyületet a **34d**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-hidroxi-5-klór-1- $\{[4-(\text{pirimidin-2-il})\text{piperazino}]\text{karbonil}\}$ indol-3-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**38d**; 1,50 g; 2,5 mmól) és benzilamint (0,27 ml; 0,27 g; 2,5 mmól) használva. A nyers terméket (0,78 g; 63,5 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **34j** (0,33 g; 25 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 205-206 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3307; 1745; 1691; 1663; 1588; 1552.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 9,12 (1H, s); 8,40 (2H, d,  $J=4,7$  Hz); 7,33 (7H, m); 7,14 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 6,69 (1H, t,  $J=4,7$  Hz); 4,80 (1H, s); 4,39 (2H, s); 3,69 (8H, m);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_3$  (490,96)

Számított: C 61,16; H 4,72; Cl 7,22; N 17,12 %.

Mért: C 61,32; H 4,69; Cl 7,17; N 17,00 %.

## 2-Hidroxi-5-klór-3- $\{[N-(\text{piridin-2-il})]\text{karbamoil}\}$ indol-1- $[N-(2\text{-dimetilamino})\text{etil}]\text{karboxamid}$ 2-hidroxietylammónium-só (**37k**)

1-2. lépés: A **34k** vegyületet a **34d**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil- $\{1-[N-(2\text{-dimetilamino})\text{etil}]\text{karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát}\}$  (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**38f**;

7,86 g; 0,015 mól) és 2-aminopiridint (1,60 g; 0,017 mól) használva. A *2-hidroxi-5-klór-3-[N-(piridin-2-il)]karboxamido}indol-1-[N-(2-dimetilamino)etil]karboxamidot* (**34k**; 5,85 g; 97 %) kiszűrjük.

**Op.** : 188-190 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3026; 1687; 1594; 1543.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 11,03 (1H, s); 10,04 (1H, t,  $J=5,5$  Hz); 8,30 (1H,  $J=8,6$  Hz); 8,19 (1H, m); 8,02 (1H, d,  $J=8,5$  Hz); 7,84 (1H, d,  $J=2,4$  Hz); 7,68 (1H, td,  $J=8,6$  Hz,  $J=1,8$  Hz); 6,92 (1H, m); 6,78 (1H, dd,  $J=8,5$  Hz,  $J=2,4$  Hz); 3,65 (2H, q,  $J=5,5$  Hz); 3,12 (2H, t,  $J=5,5$  Hz); 2,72 (6H, s);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (401,87)

Számított: C 56,79; H 5,02; Cl 8,82; N 17,43 %.

Mért: C 56,48; H 4,88; Cl 8,50; N 17,49 %.

3. lépés: A **34k**-ből (5,85 g; 0,0146 mól) metanolban (50 ml) etanolaminnal (1,83 ml; 1,83 g, 0,03mól) a **37a**-hoz hasonlóan képezzük a 2-hidroxiethylammónium-sót. A képződött sót kiszűrjük, így **37k** (5,20 g; 75 %) színtelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 149-150 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3327; 2951; 1695; 1629; 1595; 1572; 1527.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)  $\delta$ : 11,01 (1H, s); 9,87 (1H, t,  $J=5,2$  Hz), 8,31 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 8,20 (1H, dd,  $J=5,7$  Hz,  $J=0,7$  Hz); 8,01 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 7,82 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,66 (1H, m); 6,90 (1H, m); 6,75 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 3,56 (2H, t,  $J=5,4$  Hz); 3,42 (2H, q,  $J=5,4$  Hz); 2,84 (2H, t,  $J=5,4$  Hz); 2,49 (2H, q,  $J=5,4$  Hz); 2,46 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 165,5; 164,1; 154,0; 153,7; 148,0; 137,6; 131,6; 129,0; 126,2; 117,3; 117,2; 115,6; 114,3; 112,6; 84,8; 58,5; 57,8; 45,2; 41,5; 36,9.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_4$  (462,952)

Számított: C 54,48; H 5,88; Cl 7,66; N 18,15 %.

Mért: C 54,43; H 5,76; Cl 7,51; N 17,79 %.

## 2-Hidroxi-5-klór-3-[(*N*-benzil-*N*-metil)karbamoil]indol-1-[(*N*-(2-dimetilamino)etil)karboxamid (**34l**)

1-2- lépés: A **34l** vegyületet a **34d**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil- $\{1-[N-(2-dimetilamino)etil]karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát\}$  (4-dimetilamino-piridinium)-sót (**38f**; 7,86 g; 0,015 mól) és *N*-benzil-*N*-metil-amint (2,2 ml; 2,06 g; 0,017 mól) használva. A **34l** színtelen kristályokat (3,72 g; 71 %) kiszűrjük.

**Op.** : 191-192 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3012; 1688; 1619; 1589; 1567; 1526.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 10,58 (1H, t,  $J=5,5$  Hz); 7,93 (1H, d,  $J=8,4$  Hz); 7,35 (1H, d,  $J=2,2$  Hz); 7,28 (5H, m); 6,59 (1H, dd,  $J=8,4$  Hz,  $J=2,2$  Hz); 4,67 (2H, s); 3,65 (2H, q,  $J=6,0$  Hz); 3,25 (2H, q,  $J=6,0$  Hz); 2,89 (3H, s); 2,81 (6H, s);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3$  (428,93)

Számított: C 61,60; H 5,87; Cl 8,27; N 13,06 %.

Mért: C 61,40; H 5,86; Cl 8,17; N 12,74 %.

## 5-Klór-1-(pirrolidinokarbonil)oxindol (**40a**)

a) Fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (**16c**; 4,08 g; 0,01 mól) és DMAP (1,22 g; 0,01 mól) elegyéhez 0 °C-on adjuk a DMF-ot (25 ml) intenzív kevertetés közben. 30 perces kevertetés után hozzáadjuk a pirrolidint (1,7 ml; 1,44 g; 0,02 mól). 2 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd jég (50 g) és cc. sósav (1,6 ml) elegyére öntjük. A nyers terméket

(1,88 g; 71 %) etil-acetát/hexán elegyéből átkristályosítjuk, így **40a** (1,10 g; 41,5 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 159-162 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3085; 2942; 2877; 1736; 1688; 1609; 1588.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 7,27 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,18 (2H, m); 3,65 (2H, t,  $J=6,4$  Hz); 3,61 (2H, s); 3,53 (2H, t,  $J=6,4$  Hz); 1,97 (4H, m);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 172,0; 149,5; 140,3; 128,9; 128,0; 125,6; 124,6; 113,7; 47,7; 47,2; 36,0; 25,8; 24,5.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$  (264,72)

Számított: C 58,98; H 4,93; Cl 13,39; N 10,58 %.

Mért: C 58,65; H 4,93; Cl 13,30; N 10,54 %.

b) Fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (**7c**; 2,87 g; 0,01 mól) DMF-os (25 ml) szuszpenziójához szobahőmérsékleten csepegtetjük a piperidint (0,85 ml; 0,72 g; 0,01 mól). A reakcióelegyet 30 percet kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd hideg víz (25 ml) és cc. sósav (1,25 ml) elegyét adjuk hozzá. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (1,86 g; 70 %) etil-acetát/hexán elegyéből átkristályosítjuk, így az a) eljárás szerint előállított anyaggal azonos (0,85 g; 32 %) szintelen kristályokat kapunk.

### 5-Klór-1-(piperidinokarbonil)oxindol (40b)

A **40b** vegyületet a **40a** előállításának a) eljárásához hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16c**; 4,08 g; 0,01 mól) és piperidint (2,0 ml; 1,70 g; 0,02 mól) használva. A nyers terméket (2,40 g; 86 %) etil-acetátból átkristályosítjuk, így **40b** (1,67 g; 60 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 112-114 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2949; 1744; 1684; 1608.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 7,25 (2H, m); 7,05 (1H, d,  $J=8,1$  Hz); 3,67 (2H, s); 3,61 (2H, s); 3,38 (2H, s); 1,69 (6H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 172,1; 150,0; 140,6; 128,5; 127,8; 125,6; 124,5; 113,2; 48,2; 45,0; 35,8; 26,2; 25,3; 24,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$  (278,75)

Számított: C 60,32; H 5,42; Cl 12,72; N 10,05 %.

Mért: C 59,82; H 5,39; Cl 12,65; N, 9,93 %.

### 5-Klór-1-(morfolinokarbonil)oxindol (40c)

A **40c** vegyületet a **40a** előállításának a) eljárásához hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16c**; 4,08 g; 0,01 mól) és morfolint (1,7 ml; 1,74 g; 0,02 mól) használva. A nyers terméket (1,43 g; 51 %) etil-acetátból átkristályosítjuk, így **40c** (0,90 g; 32 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 149-150 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930; 1733; 1681; 1613.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 7,29 (1H, d,  $J=2,1$  Hz); 7,26 (1H, m); 7,14 (1H, d,  $J=8,2$  Hz); 3,78 (4H, s); 3,63 (2H, s); 3,50 (4H, s);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 101 MHz)  $\delta$ : 172,3; 150,1; 140,4; 129,2; 128,2; 125,6; 124,7; 113,9; 66,6; 36,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$  (280,72)

Számított: C 55,62; H 4,67; Cl 12,63; N 9,98 %.

Mért: C 55,11; H 4,70; Cl 12,41; N 9,71 %.

**5-Klór-1-{4-(pirimidin-2-il)piperazino}karbonil}oxindol (40d)**

A **40d** vegyületet a **40a** előállításának a) eljárásához hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16c**; 4,08 g; 0,01 mól) és 1-(pirimidin-2-il)piperazint (3,28 g; 0,02 mól) használva. 2 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd víz (50 ml) és cc. sósav (1,6 ml) elegyével 2 órát kevertetjük 70-80 °C-on. A nyers terméket (2,43 g; 68 %) etil-acetátból átkristályosítjuk, így **40d** (1,79 g; 32 %) színtelen kristályokat kapjuk.

**Op.** : 180-181 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3457; 2917; 1745; 1691; 1589; 1545; 1511.

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,33 (2H, d,  $J=4,8$  Hz); 7,28 (1H, d,  $J=1,8$  Hz); 7,26 (1H, m); 7,13 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 6,55 (1H, t,  $J=4,8$  Hz); 3,96 (4H, s); 3,80 (2H, s); 3,65 (2H, s); 3,55 (2H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 190,4; 172,3; 161,4; 157,7; 150,2; 140,4; 129,0; 128,1; 125,7; 124,6; 113,9; 110,5; 43,5; 36,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_2$  (357,80)

Számított: C 57,07; H 4,51; Cl 9,91; N 19,57 %.

Mért: C 58,17; H 4,53; Cl 9,67; N 19,21 %.

**1-(4-Fenilpiperazino)karbonil-5-klóroxindol (40e)**

A **40e** vegyületet a **40d**-hez hasonlóan állítjuk elő, fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**16c**; 4,08 g; 0,01 mól) és 1-fenilpiperazint (3,0 ml; 3,24 g; 0,02 mól) használva. A nyers terméket (1,64 g; 46 %) etil-acetátból átkristályosítjuk, így **40e** (1,39 g; 39 %) színtelen port kapjuk.

**Op.** : 189-190 °C

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922; 2825; 1736; 1677; 1598.

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 7,26 (4H, m); 7,10 (1H, d,  $J=8,3$  Hz); 6,92 (3H, m); 3,89 (4H, s); 3,65 (2H, s); 3,28 (4H, s);

**<sup>13</sup>C-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 50,3 MHz)  $\delta$ : 172,5; 150,1; 140,5; 129,4; 129,2; 128,3; 125,7; 124,8; 117,0; 114,0; 36,0.

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$  (355,81)

Számított: C 64,13; H 5,10; Cl 9,96; N 11,81 %.

Mért: C 64,45; H 5,25; Cl 9,59; N, 11,60 %.

**2-Hidroxi-5-klór-3-(pirrolidinokarbonil)indol hemihidrát (41)**

Metil-[2-hidroxi-5-klór-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (**35d**; 3,36 g; 0,01 mól) és pirrolidin (2,0 ml; 1,72 g; 0,02 mól) elegyét toluolban (80 ml) 6 órát forraljuk. Lehűtjük, a képződött színtelen kristályokat (6,41; 87 %) kiszűrjük.

**Op.** : 240-246 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3107, 1717, 1620.

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$ : 8,01 (1H, s); 7,22 (2H, m); 6,75 (1H, d,  $J=8,8$  Hz); 4,62 (1H, s); 3,90 (1H, m); 3,56 (3H, m); 1,97 (4H, m);

**Elemanalízis:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (273,73)

Számított: C 57,04; H 5,16; Cl 12,95; N 10,23 %.

Mért: C 57,84; H 5,42; Cl 12,90; N 10,40 %.

**Etil-{2-hidroxi-5-klór-3-[N-(tiazol-2-il)karbamoil]indol-1-karboxilát} (4-dimetilaminopiridinium)-só (42a)**

Dietil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**30a**; 2,17 g; 5,0 mmól) és 2-aminotiazol (0,5 g; 5,0 mmól) elegyét toluolban (26 ml) 1 órát forraljuk. Lehűtjük, kiszűrjük. A nyers terméket (2,12 g; 87 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **42a** szintelen kristályokat (1,24 g; 51 %) kapjuk.

**Op.** : 201-203 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3061, 2930; 1733, 1645, 1559.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 13,10 (1H, s); 11,95 (1H, s); 8,20 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 7,76 (1H, d, *J*=8,0 Hz); 7,68 (1H, d, *J*=7,7 Hz); 7,57 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 7,46 (2H, m); 7,33 (1H, d, *J*=3,6 Hz); 7,16 (2H, m); 6,95 (1H, d, *J*=3,6 Hz); 6,94 (2H, m); 6,77 (1H, d, *J*=8,4 Hz); 5,40 (2H, s); 3,17 (6H, s);

**Elemanalízis:** C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (487,98)

Számított: C 54,15; H 4,54; Cl 7,27; N 14,35; S 6,57 %.

Mért: C 53,95; H 4,56; Cl 7,22; N 14,29; S 6,47 %.

**Benzil-{2-hidroxi-3-[N-(tiazol-2-il)karbamoil]indol-1-karboxilát} (4-dimetilaminopiridinium)-só (42b)**

A **42b** vegyületet a **42a**-hoz hasonlóan állítjuk elő, benzil-[2-hidroxi-(3-fenoxikarbonil)indol-1-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**33i**; 1,02 g; 2,0 mmól) és 2-aminotiazolt (0,22 g; 2,2 mmól) használva. A **42b** szintelen kristályokat (0,97 g; 94 %) kiszűrjük.

**Op.** : 159-161 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3048, 2928; 1732, 1647, 1638 1561.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 13,10 (1H, s); 12,11 (1H, s); 8,20 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 7,71 (1H, d, *J*=2,4 Hz); 7,65 (1H, d, *J*=8,5 Hz); 7,34 (1H, d, *J*=3,6 Hz); 6,99 (1H, d, *J*=3,6 Hz); 6,96 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 6,77 (1H, dd, *J*=8,5 Hz, *J*=2,4 Hz); 4,34 (2H, t, *J*=3,6 Hz); 3,17 (6H, s); 1,34 (3H, t, *J*=3,6 Hz);

**Elemanalízis:** C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (515,60)

Számított: C 62,90; H 4,88; N 13,58; S 6,22 %.

Mért: C 63,12; H 5,02; N 13,17; S 5,86 %.

**2-Hidroxi-5-klórindol-3-[N-(2-tiazolil)]karboxamid hidrát (44a)**

Etil-{2-hidroxi-5-klór-3-[N-(tiazol-2-il)karbamoil]indol-1-karboxilát} (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**42a**; 1,22 g; 2,5 mmól) metanol (15 ml) és 1N NaOH oldat (7,5 ml) elegyében kevertetjük 2 órát 60 °C-on. Lehűtjük, 1N vizes sósavat (12 ml) csepegtetünk a homogén oldathoz. A kristályos terméket kiszűrjük, így **44a** (0,74 g; 92 %) szintelen kristályokat kapjuk.

**Op.** 246-247 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3256, 1646.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 13,10 (1H, s); 10,45 (1H, s); 7,57 (2H, d, *J*=4,0 Hz); 7,21 (1H, d, *J*=4,0 Hz); 6,85 (2H, s);

**Elemanalízis:** C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 3/2H<sub>2</sub>O(320,77)

Számított: C 44,93; H 3,46; Cl 11,05; N 13,10; S 10,00 %.

Mért: C 45,22; H 3,43; Cl 11,01; N 12,96; S 9,96 %.

**Fenil-[2-hidroxi-5-klór-3-(*N*-fenilkarbamoil)indol-1-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (42c)**

a) Fenil-(3-etoxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (**33a**; 1,20 g, 2,5 mmól) és anilin (0,26 g; 2,8 mmól) elegyét toluolban (13 ml) 5 órát forraljuk. A szuszpenziót lehűtjük, kiszűrjük. A nyers terméket (1,12 g, 85 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így **42d** szintelen kristályokat (0,56 g; 42,5 %) kapjuk.

**Op.** : 196-197 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3051; 2996; 1758; 1648, 1592, 1561.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz)  $\delta$ : 13,15 (1H, s); 10,78 (1H, s); 8,20 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 7,83 (1H, d,  $J=2,4$  Hz); 7,63 (3H, d,  $J=8,2$  Hz); 7,48 (2H, t,  $J=7,6$  Hz); 7,26 (5H, m); 6,96 (2H, d,  $J=7,6$  Hz); 6,90 (1H, t,  $J=7,6$  Hz); 6,74 (1H, dd,  $J=8,2$  Hz,  $J=2,4$  Hz); 3,17 (6H, s);

**Elemanalízis:** C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (529,01)

Számított: C 65,84; H 4,76; Cl 6,70; N 10,59 %.

Mért: C 65,25; H 4,70; Cl 6,66; N 10,54 %.

b) Az a) pontban leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a **33a** helyett difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**30c**; 1,32 g; 2,5 mmól) használunk. Így az a) pontban előállított **42d**-vel azonos spektrummal jellemzett anyagot (1,03 g; 78 %) kapunk.

**Fenil-{2-hidroxi-5-klór-3-[*N*-(piridin-3-il)karbamoil] indol-1-karboxilát} (45d)**

a) Fenil-(3-etoxikarbonil-2-hidroxi-5-klórindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (**33a**; 1,20 g, 2,5 mmól) és 3-aminopiridin (0,27 g; 2,8 mmól) elegyét toluolban (13 ml) 5 órát forraljuk. A képződött olvadékot lehűtjük, hideg víz (10 ml) és cc. sósav (0,5 ml) elegyére öntjük. A **45d** szintelen kristályokat (0,71 g; 70 %) kiszűrjük.

**Op.** : >260 °C.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3214; 2775; 1767; 1651, 1594, 1561.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz)  $\delta$ : 11,20 (1H, s); 9,19 (1H, s); 8,38 (1H, d,  $J=7,9$  Hz); 8,28 (1H, d,  $J=4,9$  Hz); 7,86 (1H, d,  $J=2,3$  Hz); 7,66 (1H, d,  $J=8,5$  Hz); 7,49 (3H, t,  $J=7,9$  Hz); 7,32 (3H, m); 6,80 (1H, dd,  $J=8,5$  Hz,  $J=2,3$  Hz);

**Elemanalízis:** C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (407,82)

Számított: C 61,85; H 3,46; Cl 8,69; N 10,30 %.

Mért: C 57,25; H 4,76; Cl 8,78; N 13,38 %.

b) Az a) pontban leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a **33a** helyett difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**30c**; 1,32 g; 2,5 mmól) használunk. Így az a) pontban előállított **45d**-vel azonos spektrummal jellemzett anyagot (0,81 g; 79 %) kapunk.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

1. Új gyártó eljárást dolgoztunk ki a (Z)-3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxamid (tenidap) antireumatikus és gyulladásgátló hatóanyag szintézisére. A módszer lényege, hogy az 1-karbamoilcsoportot új módon, a megfelelő észtercsoport amidálásával alakítjuk ki. Eljárásunk kidolgozása során új módszereket dolgoztunk ki oxindolok 1-es és 3-as helyzetű acilezésére.
2. Új módszert dolgoztunk ki alkil(aril)-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ok szintézisére.
3. Részletesen vizsgáltuk alkil(aril)-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ok 3-acilezési reakciójának mechanizmusát. Megállapítottuk, hogy az első lépésben *O*-acilezés történik, amelyet 4-dimetilaminopiridin (DMAP) jelenlétében azonnal *O*→*C*(3) átrendeződés követ. (Trietil-aminnal a reakció az *O*-acilezésnél leáll.)  
Értelmeztük azt a különbséget, hogy 3-alkil-oxindolok 3-acilezéséhez katalitikus, míg a 3-helyettesítetlen oxindolok hasonló reakciójához mólnyi mennyiségű DMAP szükséges.
4. Megállapítottuk, hogy az etil-, metil- és fenil-(3-tenoioxindol-1-karboxilát)-ok közül kizárólag a fenil-észter alakítható ammonolízissel a megfelelő karboxamiddá.
5. Igazoltuk, hogy a fenil-(3-aciloxindol-1-karboxilát) amidálási reakciójának első lépésében az aminnal enolátsó képződik, majd azt követi az észtercsoport amidálása.
6. A tenidap szintézisére kidolgozott eljárásunkat alkalmaztuk más 3-aciloxindol-1-karboxamidok előállítására.
7. A tenidap előállításakor alkalmazott ammonolízist kiterjesztettük *N*-szubsztituált és *N,N*-diszubsztituált 3-acil-oxindol-1-karboxamid-származékoknak az 1-fenoxikarbonil-származék aminolízisével történő előállítására.
8. A tenidap szintézise során szerzett tapasztalatainkat felhasználva eljárást dolgoztunk ki az 1-es és a 3-as helyzetben azonos, illetve különböző észtercsoportokat tartalmazó oxindolok előállítására DMAP jelenlétében történő *O*→*C*(3) átrendezéssel.
9. Vizsgáltuk oxindol-1,3-diészterek amidálási reakcióit. Kidolgoztuk azokat a reakció-körülményeket, amelyek között új típusú oxindol-1,3-dikarboxamidok állíthatók elő és számos ilyen vegyületet szintetizáltunk.
10. Új módszert dolgoztunk ki oxindol-1- és oxindol-3-karboxamidok előállítására a megfelelő oxindol-1,3-diészterekből. Ilyenkor az egyik észtercsoportot szelektíven amidáljuk, a másikat pedig (miután védőcsoport, illetve amidálást segítő funkcióját betöltötte) hidrolízissel és dekarboxilezéssel eltávolítjuk.



## IRODALOM

- [1] Kadin, S. B., *EPA* 153 818 (1985); *Chem.Abstr.* **1986**, *104*, 88427u.
- [2] Crawford, Th. Ch., *EPA* 155 828 (1985); *Chem.Abstr.* **1986**, *104*, 109466y.
- [3] Kadin, S. B., *EPA* 156 603 (1985), *Chem.Abstr.* **1986**, *104*, 109468a.
- [4] Showell; H. J., *US* 4,853,409 (1988), *Chem.Abstr.* **1989**, *111*, 225312p.
- [5] Otterness, I. G., (1989), *Chem.Abstr.* **1990**, *112*, 70013m.
- [6] Kitsis, E. A., *Can* 2,143,544 (1994), *Chem.Abstr* **1996**, *124*, 220522r.
- [7] Silbermann, S., *Can* 2,156,120 (1994), *Chem.Abstr* **1996**, *124*, 333055j.
- [8] Allen, D. J. M.; O'Neill, B. Th., *EPA* 277 738 (1988), *Chem.Abstr.* **1989**, *110*, 121436v.
- [9] (a) Robinson, C., *Drugs Future* **1990**, *15*, 898. (b) *Drugs Future* **1993**, *18(9)*, 875.
- [10] Robinson R. P.; Reiter, L. A.; Barth, W. E.; Campeta, A. M.; Cooper, K.; Cronin, B. J.; Destito, R.; Donahue, K. M.; Falkner, F. C.; Fiese, E. F.; Johnson, D. L.; Kuperman, A. V.; Liston, T. E.; Malloy, D.; Martin, J. J.; Mitchell, D. Y.; Rusek, F. W.; Shamblin, S. L.; Wright, C. F., *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 10.
- [11] Blackburn, W. D., Loose, L. D., *US* 5,008,283 (1990), *Chem.Abstr* **1991**, *115*, 85425h.
- [12] Loose, L. D., *US* 5,006,547 (1990), *Chem.Abstr* **1991**, *115*, 85440j.
- [13] Scrip No 1815 April 27 1993 p 29.
- [14] Kelly, S. E., *US* 4,952,703 (1989), *Chem.Abstr.* **1991**, *114*, 42571q.
- [15] Gruber, J. M., *WO* 95 20,574 (1994), *Chem.Abstr.* **1995**, *123*, 339735g.
- [16] Rusek, W. F., Falkner, F. C., Johnson, D. L., Robinson, R. P., Melvin, L. S., *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1996**, *38*, 207.
- [17] Schulte, G. R., Ehrgott, F. J., *EPA* 421 749 (to Pfizer Inc., filed on 6 October 1989), *Chem.Abstr.* **1991**, *115*, 71392h.
- [18] McManus, J. M.; Kadin, S. B., *Ger. Offen.* 2 046 595 (1969), *Chem.Abstr.* **1971**, *75*, 48901v.
- [19] Zinnes, H.; Schwartz, M. L.; Shavel, J. Jr., *US* 3,749,731 (1971), *Chem.Abstr.* **1971**, *79*, 7878z.
- [20] Wiseman, E. H.; Chiaini, J.; McManus, J. M., *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 131.
- [21] Gref, C.; Sabourault, B.; Bourdais, J., *Tetrahedron Lett.* **1972**, *19*, 1957.
- [22] Gallaschun, R. J.; Schnur, R. C., *J. Het. Chem.* **1992**, *29*, 369.
- [23] Kadin, S. B., *US* 4,730,004 (1987), *Chem.Abstr.* **1989**, *110*, 23729y.
- [24] Kadin, S. B., *EPA* 208 510 (1986), *Chem.Abstr.* **1987**, *106*, 138254z.
- [25] Kadin, S. B., *US* 4,725,616 (1987), *Chem.Abstr.* **1989**, *110*, 23728x.

- [26] Blizzard, A. T.; Margiatto, G.; Mrozik, H.; Schaeffer, J. M.; Fisher, M. H., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2441
- [27] Glushkov, R. G.; Volokova, V. A.; Magidson, O. Yu., *Khim.-Farm. Zh.* **1967**, *1*, 25.
- [28] Mylari, B. L.; Carty, Th. J.; Moore, P. F.; Zembrowski, W. J., *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2019.
- [29] Deberly, A.; Abenhaim, D.; Bourdais, J., *J. Het. Chem.* **1975**, *12*, 1087.
- [30] Caramella, P.; Coda Corsico, A.; Corsaro, A.; Del Monte, D.; Marinone Albini, F., *Tetrahedron* **1982**, *38*, 173.
- [31] Beccalli, E. M.; Marchesini, A., *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, *27*, 113.
- [32] Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; Pilati, T., *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4741.
- [33] Beccalli, E. M.; Marchesini, A., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2353.
- [34] Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; *Synthesis* **1992**, 265.
- [35] Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; Pilati T.; *Synthesis* **1992**, 891.
- [36] Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; *Synthetic Comm.*, **1993**, *23*, 2945.
- [37] Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; Pilati T., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12697.
- [38] Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; Pilati T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.I* **1994**, 579.
- [39] Rajeswaran, W. G.; Cohen, L. A., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11375.
- [40] (a) Porcs-Makkay, M.; Mezei, T.; Simig, Gy., Blaskó, G.; Lukács, Gy.; Reiter, J.; Flórián, E.; *HU* 855/96. (b) Blaskó, G.; Lukács, Gy.; Reiter, J.; Flórián, E.; Porcs-Makkay, M.; Mezei, T.; Simig, Gy., *WO* 97 36,895 (1997), *Chem.Abstr.* **1997**, *127*, 318879z.
- [41] Porcs-Makkay, M.; Simig, Gy., *Org. Process Res. & Dev.* **2000**, *4*, 10.
- [42] Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2588.
- [43] Porcs-Makkay, M.; Simig, Gy., *J.Het.Chem.* **2001**, *38*, 451.
- [44] Kadin, S. B., *EPA* 164 860 (1985), *Chem.Abstr.* **1986** *104*, 224834d.
- [45] Ehrgott, F. J.; Schulte, G. R.; Goddard, C. J., *EPA* 393 936 (1990), *Chem.Abstr.* **1991** *115*, 71386j.
- [46] Goddard, C. J.; Schulte, G. R., *US* 5,064,851 (1990), *Chem.Abstr.* **1992**, *116*, 83669n.
- [47] Robinson, R. P., *WO* 94/18194 (1993), *Chem.Abstr.* **1994**, *121*, 255642v.
- [48] Robinson, R. P.; Donahue, K. M., *J. Het. Chem.* **1994**, *31*, 1541.
- [49] Porcs-Makkay, M.; Kálmán, A.; Argay, Gy.; Simig, Gy., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5893.
- [50] Junge, H., *Ger Offen.* 21 58955 (1973); *Chem.Abstr.* **1973**, *79*, 66169z.
- [51] Gassman, P. G.; van Bergen, T. J., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5508.

- [52] Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G.; van Bergen, T. J., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5512.
- [53] Wright, S. W.; McClure, L. D.; Hageman, D. L., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4631.
- [54] Robinson, R. P.; Donahue, K. M.; Son, P.S.; Wagye, S. D., *J. Het. Chem.* **1996**, *33*, 287.
- [55] Beckett, A. H.; Daisley, R. W.; Walker, J., *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6093.
- [56] Crestini, C.; Saladino, R.; *Synthetic Comm.*, **1994**, *24*, 2835.
- [57] Kuo, L.; Hsu, J.; Chen, C., *US 5,973,165* (1999), *Chem.Abstr.* **1999**, *131*, 286404e.
- [58] Igarashi, R.; Nakamura, A., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 07,196,610* (1993); *Chem.Abstr.* **1995**, *123*, 285775z.
- [59] Sumpster, W. C.; Miller, M.; Magan, M. E., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 499.
- [60] Tang, P. C.; Sun, L.; McMahon, C.; Shawver, L. K.; Hirth, K. P., *WO 98/50356* (1997), *Chem.Abstr.* **1999**, *130*, 3771r.