

TARTALOMJEGYZÉK

1	<u>BEVEZETÉS</u>	4
2	<u>AZ AZOMETIN-ILIDEK ÉS CIKLOADDÍCIÓK ÁTTEKINTÉSE</u>	6
2.1	AZ 1,3-DIPÓLOK ÉS CIKLOADDÍCIÓK	6
2.2	AZOMETIN ILIDEK	7
2.2.1	ELŐÁLLÍTÁSI MÓDSZEREK	8
2.2.1.1	Aziridinből történő dipólképzés	8
2.2.1.2	Deszililezéses módszerek	9
2.2.1.3	Tautomerizációs módszerek	12
2.2.1.4	Deprotonálásos módszer	12
2.2.1.5	Dekarboxilezéses módszer	14
2.2.1.6	N-oxidokból történő azometin-ilid képzés	15
2.2.1.7	Nitrogén metallálási módszerek	15
2.2.1.8	Oxazolin intermedieren keresztül történő azometin-ilid képzés	16
2.2.1.9	Egyéb módszerek	17
2.2.2	REAKTIVITÁS, REGIOSZELEKTIVITÁS	18
3	<u>SAJÁT KUTATÁSI MUNKA</u>	21
3.1	CÉLKITŰZÉSEK	21
3.2	SPIRO-OXINDOL ALKALOID ANALOGONOK ELŐÁLLÍTÁSA [6]	21
3.2.1	AZ OXINDOL-ALKALOIDOK	21
3.2.2	EREDMÉNYEK	23
3.2.2.1	A 2-oxindol-3-ilidén dipolarofilek szintézise	23
3.2.2.2	Reakciók nem stabilizált azometin-ilidekkel	25
	Cikloaddíciók deszililezéses módszerrel	25
	Cikloaddíciók dekarboxilezéses módszerrel	25
	Cikloaddíciók N-metallálásos módszerrel	29
	Cikloaddíciók egyéb észter-stabilizált azometin-ilidekkel	31
3.3	A MARTINELLIN GYŰRŰRENDSZER SZINTÉZISE [4]	33
3.3.1	A MARTINELLINEK	33
3.3.2	SAJÁT SZINTÉZISŰT	35
3.4	DIARIL-PIRROL SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA [5]	37
3.5	AZOMETIN-ILIDEK ÉS NITROETILÉN SZIMULTÁN ELŐÁLLÍTÁSA [2]	42
3.6	CIKLOADDÍCIÓK 4H-PIRÁN-4-ON SZÁRMAZÉKOK KÖRÉBEN [1]	46
3.6.1	IRODALMI ÁTTEKINTÉS, CIKLOADDÍCIÓS PREKURZOROK SZINTÉZISE	46
3.6.2	REAKCIÓK AZOMETIN-ILIDEKSEL	48
3.7	OXAZOLIDINEK ÉS 1-ARIL-2-DIMETILAMINO-ETANOLOK SZINTÉZISE [7]	52
4	<u>ELEKTROCIKLIZÁCIÓS KÍSÉRLETEK</u>	55
4.1	AZ 1,3-DIPÓLOK 1,7-ELEKTROCIKLIZÁCIÓIRÓL	55
4.2	IRODALMI PÉLDÁK	55
4.3	SAJÁT KÍSÉRLETI MUNKA	58

4.3.1	ELEKTROCIKLIZÁCIÓS KÍSÉRLETEK ÉSZTER-STABILIZÁLT ILIDÉKKEL [9]	58
4.3.2	ELEKTROCIKLIZÁCIÓS KÍSÉRLETEK NITRONOKKAL [3]	61
4.3.3	ELEKTROCIKLIZÁCIÓK NITRO CSOPORT RÉSZVÉTELÉVEL [8]	62
5	<u>A KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA</u>	<u>67</u>
5.1	SPIRO-OXINDOL ALKALOID ANALOGONOK ELŐÁLLÍTÁSA	67
5.2	A [3,2-C] PIRROLO-KINOLIN GYŰRŰRENDSZER ELŐÁLLÍTÁSA.....	79
5.2.1	CIKLOADDUKTOK	80
5.2.2	KINOLIOK	82
5.2.3	REDUKTÍV CIKLIZÁCIÓ.....	83
5.3	DIARIL-PIRROL SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA.....	84
5.4	AZOMETIN-ILIDÉK ÉS NITROETILÉN SZIMULTÁN ELŐÁLLÍTÁSA.....	86
5.5	CIKLOADDÍCIÓK 4H-PIRÁN-4-ON SZÁRMAZÉKOK KÖRÉBEN	87
5.6	OXAZOLIDINEK ÉS 1-ARIL-2-DIMETILAMINO-ETANOLOK SZINTÉZISE	88
5.7	ELEKTROCIKLIZÁCIÓS KÍSÉRLETI RÉSZ	88
5.7.1	IZOKINOLINIUM KVATERNER SÓK ELŐÁLLÍTÁSA:.....	90
5.7.2	INDAZOLOK.....	91
6	<u>ÖSSZEFOGLALÁS</u>	<u>95</u>
7	<u>IRODALOMJEGYZÉK</u>	<u>103</u>

Az értekezésben használt rövidítések

Ac.....	Acetil
Ar.....	Aril
Bn.....	Benzil
Boc.....	Benziloxi-karbonil
Bu.....	Butil
Bz.....	Benzoil
CNS.....	Központi idegrendszer
DABCO.....	1,4-Diazabiciklo[2.2.2] oktán
DBU.....	1,8-Diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
DIBAL-H.....	Diizobutil-alumínium-hidrid
DMAD.....	Dimetil acetilén-dikarbonsav
DMSO.....	Dimetil-szulfoxid
Et.....	Etil
EWG.....	Elektronvonzó csoport
Het.....	Heteroaril
HMPA.....	Hexametil-foszforsav-triamid
LDA.....	Lítium-diizopropil-amid
LiHMDS.....	Lítium-hexametil-diszilazán
Me.....	Metil
NBS.....	N-Bróm-szukcinimid
NOE.....	Overhauser effektus
PCC.....	Piridinium-klorokromát
Ph.....	Fenil
Pr.....	Propil
Py.....	Piridin
Redal.....	Nátrium-dihidrido-bisz(2-metoxietoxi)-aluminát
r.t.....	Szobahőmérséklet
TFA.....	Trifluor-ecetsav
TFAA.....	Trifluorecetsav-anhidrid
Tf.....	Trifluormetil-szulfonil
THF.....	Tetrahidro-furán
TMS.....	Trimetilszilil
Ts.....	p-Toluol-szulfonil

Az egyes fejezetek címe után szögletes zárójelben a kapcsolódó publikáció számát tüntettem fel.

1 BEVEZETÉS

A cikloaddíciós reakciók kémiájával foglalkozó közlemények nagy száma jelzi, hogy ez a reakciótípus a szerves kémia oktatását vagy kutatását tekintve hasonló nagy jelentőséggel bír, mint a sokkal régebben ismert szubsztitúciós, eliminációs, vagy éppen addíciós reakciók. Egy szerves kémikus mindig olyan reakcióról álmodik, amely mindenféle katalizátor nélkül, enyhe körülmények között, kvantitatív termeléssel játszódik le. Ezeknek a követelményeknek az 1928-ban felfedezett Diels-Alder reakció gyakran megfelel.

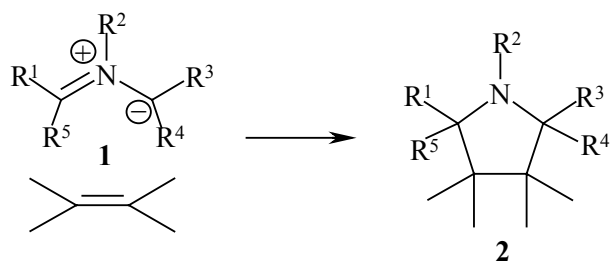
Ezekben az időkben, a kor tudásának megfelelően egyszerű ciklusos elektroneltolódásként jellemezték ezt, és a hasonló akkor ismert reakciókat, melyekben két új σ -kötés jön létre két π -kötés megszűnésével egyidőben. A pályaszimmetria szerepének felismerése ezen reakciók menetében mérföldkő volt a szerves kémia történetében. A Woodward-Hoffmann szabályok nemcsak egy általánosan alkalmazható definíciót jelentettek a periciklusos reakciókra, hanem magyarázatot és egyben előrejelzést adtak a cikloaddíciók várható regio- és sztereokémiai lefutásáról.

Ezzel egyidőben vált ismertté egy új, általános elv az öttagú heterociklusos gyűrűk szintézisére, amely hamar széleskörű alkalmazást nyert. Ez a felfedezés – mint oly sok hasonló felismerés – elsősorban az elődök munkájának rendszerezésén és az általános elv felismerésén alapult: az első 1,3-dipoláris cikloaddíciót ugyanis már Eduard Buchner leírta 1888-ban publikált tanulmányában, amelyben tanítója, Theodor Curtius által felfedezett etil-diazo-acetát telítetlen karbonsavészterekkel lezajló reakcióját tanulmányozta.^{1a}

Mintegy hetven évvel később – ugyancsak Münchenben – Huisgen rendszerezte az addig már ismertté vált reakciókat és fogalmazta meg a Diels-Alder reakciókkal sok szempontból rokonságot mutató 1,3-dipoláris cikloaddíciók általános elveit. Az új cikloaddíció felhasználási lehetőségeit és természetét kutatva tengernyi reakciót megvizsgáltak, és néhány év leforgása alatt több, mint 1000 új cikloaddukt előállításáról számoltak be.

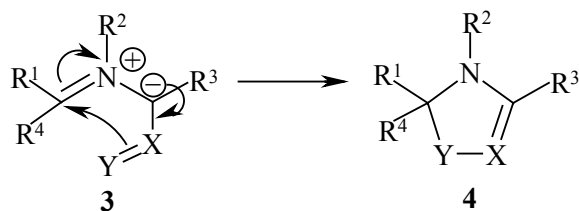
A reakciót, melyben az 1,2,3-trifenil-aziridin acetilénnel és olefinekkel öttagú, nitrogéntartalmú heterociklusokat képez *Heine* és *Peavey*¹ írták le először, de ezzel egyidőben hasonló felfedezésekről számolt be *Padwa* és *Hamilton*¹ ill. *Huisgen*¹ is. Az évek során az azometin-ilidek a cikloaddíciók egyik leggyakrabban alkalmazott dipól komponensévé váltak. Ezt az azometin-ilidek előállítására kidolgozott jól használható és hatékony módszerek tették lehetővé.

Az azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddícióinak (és általában a cikloaddícióknak) az a tulajdonsága, hogy a reakció során egyszerre alakul ki két σ -kötés, méghozzá akár minden érintett centrumon határozott sztereokémiával, alkalmassá teszi őket többszörösen szubsztituált pirrolidin származékok közvetlen előállítására (*1. ábra*). A módszer ennek megfelelően széleskörűen alkalmazható különböző, pirrolidin gyűrűt is magában foglaló heterociklusok, mint például sok természetes szerves anyag, különböző farmakológiai és biológiai fontosságú molekulák (antitumor ágensek, CNS szerek, enzim inhibitorok), agrokémiai szerek szintézisére.



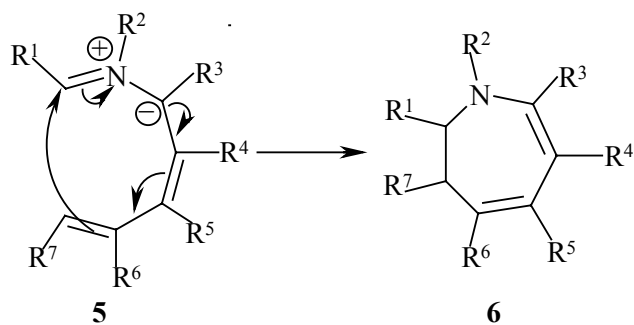
1. ábra

Egyéb szintetikus lehetőségek is rejlenek egyébként e különleges vegyületcsoportban. Megfelelő konjugációs és szterikus feltételek megléte esetén az azometin-ilidek 1,5-dipoláris ciklizációra² illetve 1,7-elektrociklizációra is képesek lehetnek, s így az előzőeknél még változatosabb öt- ill. héttagú heterociklusokhoz jutunk. E két utóbbi reakciót a cikloaddícióknál jóval kevésbé vizsgálták, pedig az ismert példák világosan mutatják azt a szintetikus potenciált, amely még messze nincs kihasználva (2. és 3. ábra).



2. ábra

Tekintettel e rövid bevezetésben említettkre indokoltnak látszott, hogy doktori munkám során e reakciók ill. vegyülettípusok vizsgálatával foglalkozzam, új reakciók és pirrolidin gyűrűt tartalmazó heterociklusok hatékony előállítását keresve.



3. ábra

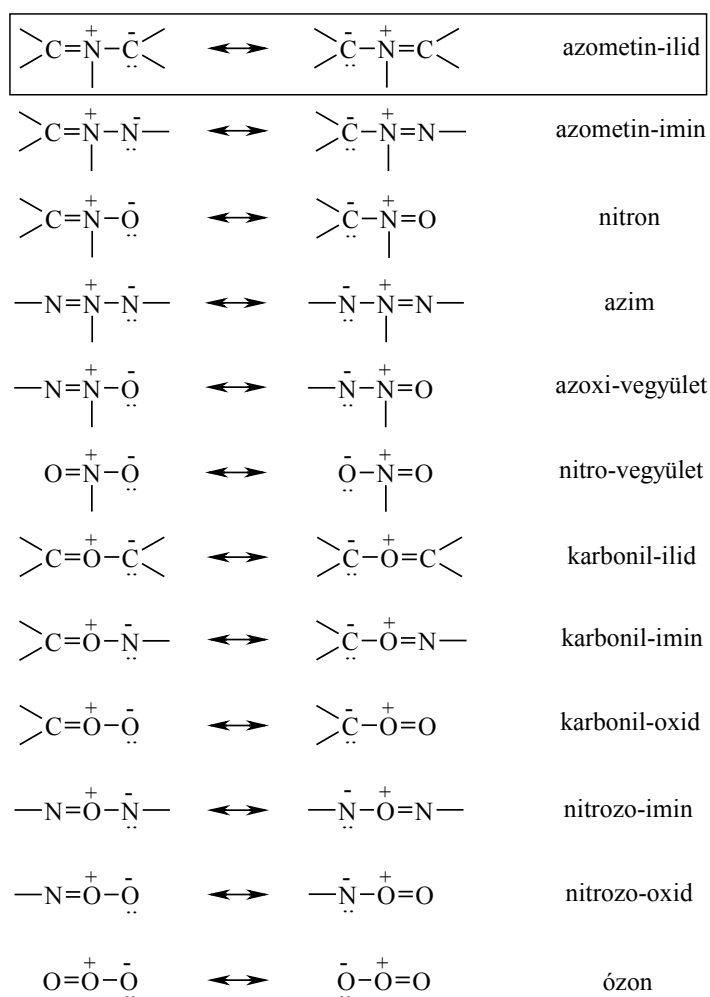
2 AZ AZOMETIN-ILIDEK ÉS CIKLOADDÍCIÓIK ÁTTEKINTÉSE

2.1 Az 1,3-dipólok és cikloaddícióik

Az 1,3-dipól – Huisgen definíciója szerint – ikerionos szerkezettel jellemezhető molekula amely 1,3-cikloaddíciós reakcióba lép többszörös kötésű rendszerrel, ún. dipolarofillel,³ s a reakció öttagú heterociklushoz vezet. A dipól 4 π elektront tartalmaz, ezek három, szomszédos, párhuzamos p-pályán helyezkednek el, s közülük legalább egy heteroatomhoz tartozik. Ezen ismervek alapján a dipól szerkezete az allil-anionéval analóg. A szén illetve a heteroatomok kombinációiból nagyszámú elméletileg lehetséges 1,3-dipól állítható elő, melyekből sokat elkészítettek és reakcióikat különböző dipolarofilekkel tanulmányozták is.

A variációkat a második periódus elemeire korlátozva, Huisgen tizennyolc csoportba sorolta az 1,3-dipólokat, ezek közül hat propargil-allenil, míg tizenkettő allil típusú⁴ (4. és 5. ábra).

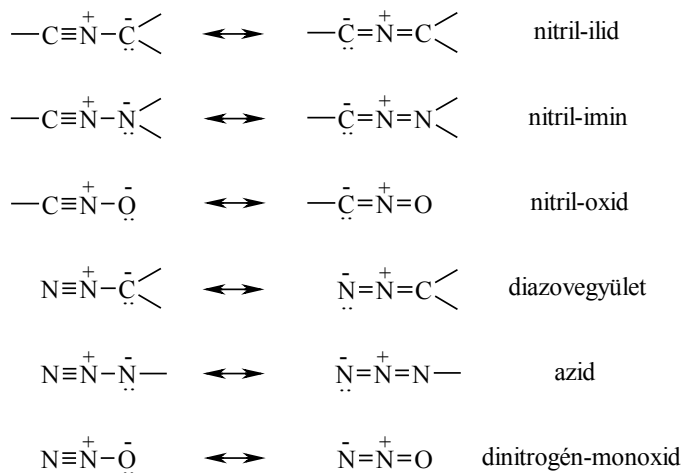
Allil-típusú dipólok



4. ábra

A propargil-allenil típusú dipólok egyik határszerkezetében hármas kötés van, vagyis mégegy π -pálya, amely merőleges az allil típus molekulapályájára. Emiatt a propargil-allenil típusú 1,3-dipólok lineárisak, míg az allil típusúak hajlott szerkezetűek.

Propargil-allenil típusú dipólok



5. ábra

Mivel doktori munkám az azometin-ilidekhez kapcsolódik, ezért a továbbiakban e dipólok tulajdonságaival (előállítás, reaktivitás, geometria, sztereoselektivitás) foglalkozom bővebben.

2.2 Azometin ilidek

Az azometin-ilidek planáris molekulák, melyeket egy nitrogén és két terminális, sp^2 hibridállapotú szénatom alkot. Ezen átmeneti molekuláknak négy geometriai izomerje létezik. Az azometin-ilideket nagyobb molekulaegységen belüli szerkezetük alapján különböző csoportokra oszthatjuk. Az aciklusos ilidek nyílt láncú struktúrák, azonban szintén aciklusosnak nevezik azt a formációt, amelyben az ilid egy része, vagy a teljes ilid egy nemkonjugált gyűrűrendszer elemét képezi. Az azometin-ilidek cikloaddíciói kettős kötésű ill. acetilén rendszerre két új σ -kötés létrejöttével járnak a π -kötések rovására. Tekintettel az azometin-ilidek más dipólokhoz képest bonyolultabb szerkezetére, a cikloaddícióban elvileg számos sztereoizomer képződhet. A cikloaddíció egy dipolarofilre pirrolidin származékokat eredményez, mely számos alkaloid gyűrűrendszerének központi része.

A következő fontosabb szempontokat emelhetjük ki az azometin-ilidek kémiájának tanulmányozásakor:

- ☞ az ilidek nagy választékának előállítása hatékonyan, jól hozzáférhető alapanyagokból
- ☞ az ilidek reaktivitásának megértése, befolyásolása
- ☞ az ilidek azon geometriájának vizsgálata, mellyel a cikloaddíciós folyamatban részt vesznek
- ☞ a szelektivitást befolyásoló tényezők felderítése

A továbbiakban e szempontok alapján fogom összefoglalóan áttekinteni – figyelemmel a terjedelmi korlátokra – az azometin-ilidek legfontosabb kémiai tulajdonságait.

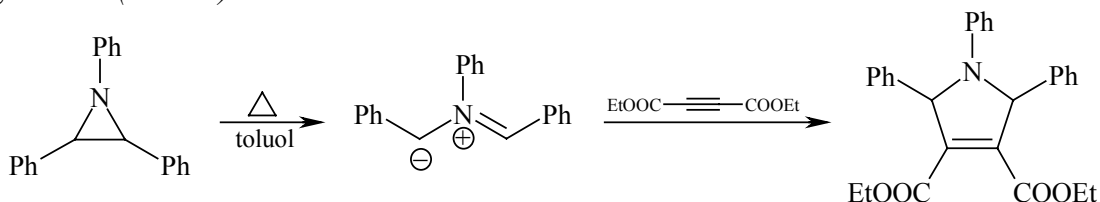
2.2.1 Előállítási módszerek

Azometin-ilideket alapvetően kétféle módon állíthatunk elő:

- ☞ Pozitív töltésű csoport eliminációjával iminium-só α -pozíciójából. Az eliminálódó csoport, pl. trialkil-szilil kation, proton, proton és széndioxid.
- ☞ Azometin-ilid stabil tautomer formájának az ilid forma irányába történő eltolása.

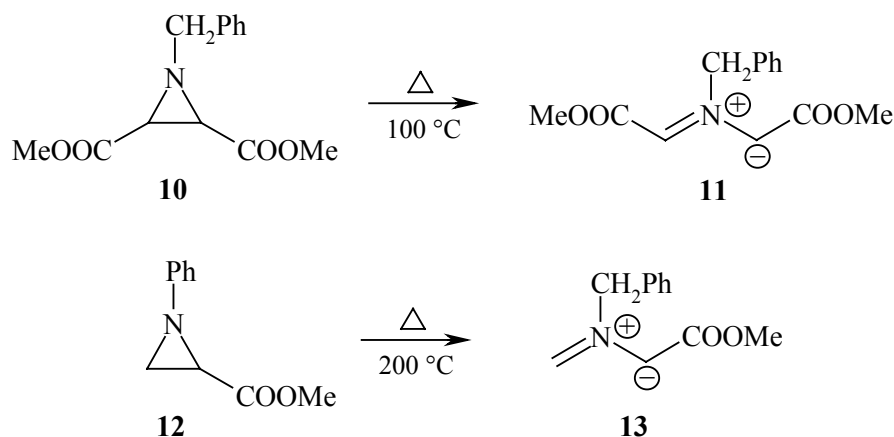
2.2.1.1 Aziridinből történő dipólképzés

Történetileg ez az első módszer azometin-ilidek előállítására. Az aziridin gyűrű a Woodward-Hoffmann szabályoknak megfelelően termikus hatásra konrotációs úton, fotoreakcióban diszrotációval nyílik fel. Elsőként 1965-ben *Heine* és *Peavy* közölt egy példát, melyben 1,2,3-trifenil-aziridint toluolban forralva acetilén-dikarbonsav dietilészterrel reagáltattak¹ (6. ábra).



6. ábra

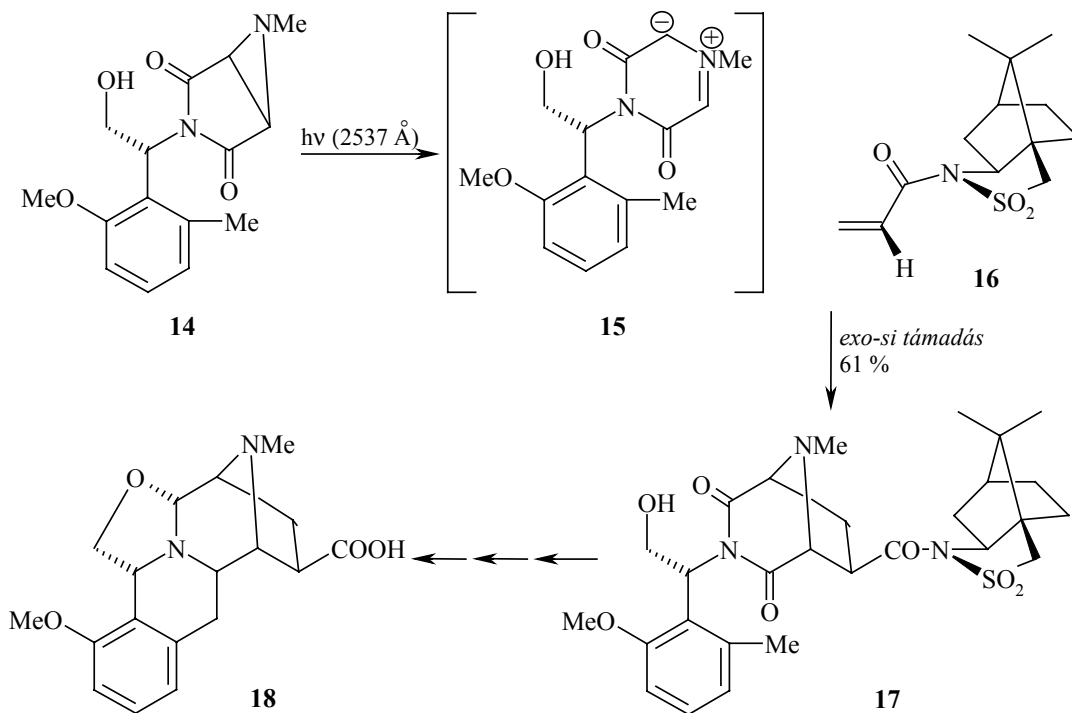
Az aziridin gyűrű készségesen felnyílik, ha a szénatomokon elektronvonzó szubsztituensek találhatók, mert ezek a keletkező ilidet stabilizálják. Ennek megfelelően, pl. a két etoxikarbonil csoporttal helyettesített **10** aziridin már 100 °C-on felnyílik, míg a monoszubsztituált **12** molekula csak 200 °C-on (7. ábra).



7. ábra

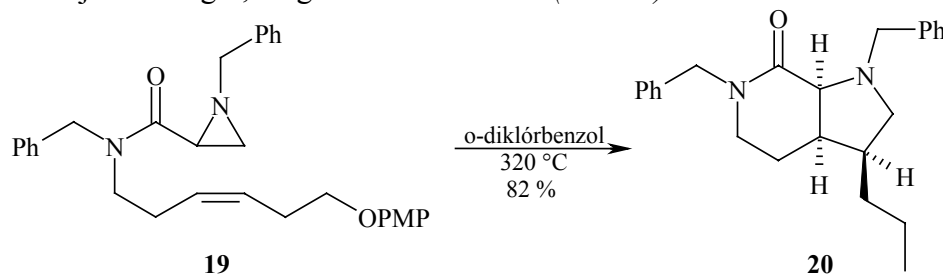
Ha az aziridin egység egy másik gyűrűhöz anellálódik, a gyűrűfelnyílás szterikus okok miatt csak diszrotációs úton mehet végbe. Ilyen módszert alkalmazott, pl. *Garner*⁵ a *kinokarcin* (**18**) szintézise során, mely egy rákellenes hatású alkaloid. Oppolzer királis

dipolarofiljét (**16**) használva a cikloaddícióban a kedvező **17** *exo-si* addukt keletkezett fő termékként (8. ábra).



8. ábra

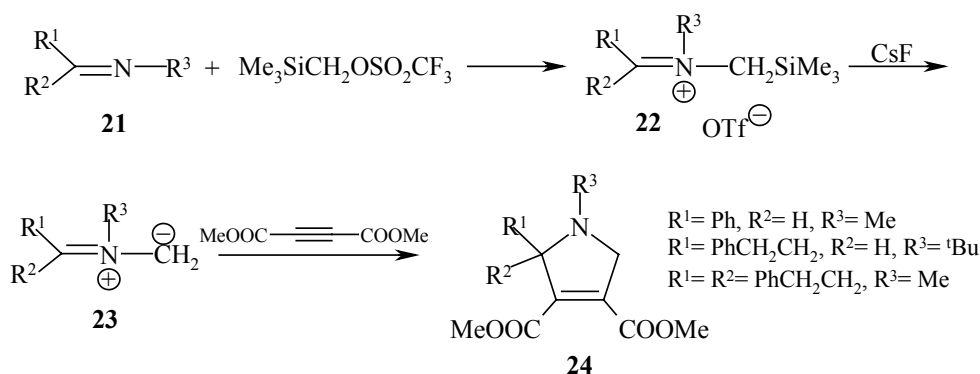
Weinreb és munkatársai a *sarain A* nevű tengeri alkaloid szintézisintermedierjének (**20**) előállításához használták a **19** aziridinből képezett ilidet, amellyel intramolekuláris cikloaddíciót hajtottak végre, magas hőmérsékleten⁶ (9. ábra).



9. ábra

2.2.1.2 Deszililezéses módszerek

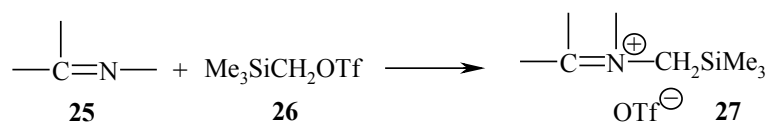
1979-ben *Vedejs* és *Martinez* számolt be először a nitrogén-, kén- és foszfor-ilidek ez új előállítási módjáról. Módszerük a megfelelő amin, imin, szulfid, foszfin heteroatomjának trimetilszililmetil-triflátos alkilezésén, majd az ezt követő fluorid ionnal végzett deszililezésén alapul⁷. (10. ábra).



10. ábra

A trimetilszililmetil-triflát használata lehetővé teszi **22** iminium-sók hatékony előállítását, mivel a triflát anion nem nukleofil tulajdonságú sem a szén, sem a szilícium atommal szemben, míg a deszililezéshez használt fluorid a szilíciumra nézve szelektív nukleofil. Az N-szililmetil-iminium só képzésére számos lehetőség kínálkozik:

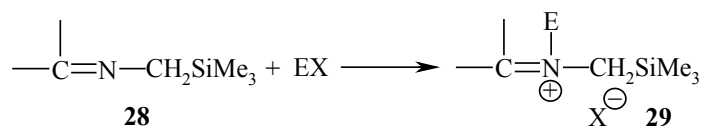
☞ A már említett imin alkilezés trimetilszililmetil-trifláttal:



11. ábra

Ezt a módszert alkalmazta *Fishwick* γ -laktámok szintézisére,⁸ különböző spiro-pirrolidin származékok előállítására,⁹ valamint *Poissonnet* indolizino-indol struktúra kialakítására.¹⁰

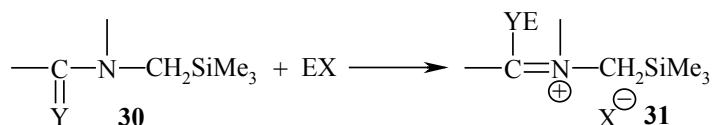
☞ Szililmetil-imin kvaternerezése:



12. ábra

A kvaternerezés történhet pl. acil-,¹¹ vagy alkil-halogenidekkel.¹² A képződő só szilil egysége sokkal könnyebben lehasad, mint a kiindulási iminé, így a két lépés általában együtt zajlik le. Ide soroljuk az N-protonálást is, melyet vízzel,¹³ trifluor-ecetsavval,¹⁴ esetleg fenil-trifluoro-szilánnal¹⁵ végezzük.

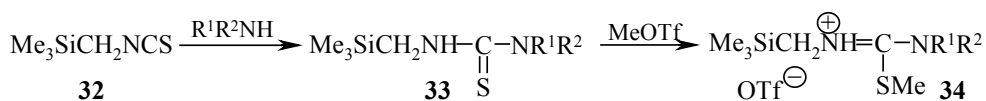
☞ N-szililmetil-amid kvaternerezése, olyan esetben mikor az elektrofil a heteroatomot részesíti előnyben az amid-nitrogén helyett:



13. ábra

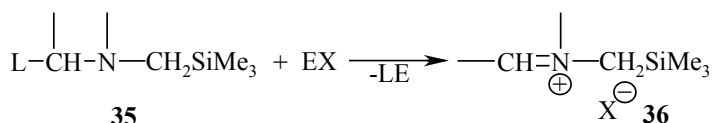
Ide tartozik az N-szililmetil-amidok O-alkilezése metil-trifláttal,¹⁶ ill. az N-szililmetil-énamin-on acilezése is.¹⁷ Általában a tioamidok S-alkilezése¹⁸ jóval készségebben végbemegy, mint az O-analagon reakciója, így ezt a módszert is elterjedten alkalmazzák.

Mivel ebben az esetben az ilid metilio távozó csoportot tartalmaz, és a nitrogénen nincs szubsztituens, ezért nemstabilizált nitril-ilidek szintézisekvivalensének is tekinthető (14. ábra).



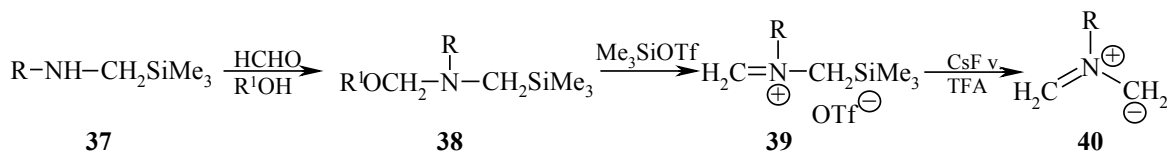
14. ábra

☞ N-szililmetil-hemiacetál kvaternerezése a szomszédos szénatomon lévő kilépő csoport távozásával:



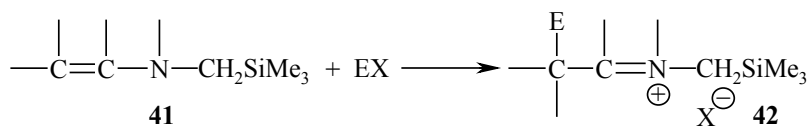
15. ábra

Az első ilyen módszert *Padwa* és *Chen* írta le az ezüst-fluorid indukálta cianid eliminációról.¹⁹ A legismerteb és leggyakrabban használt módszer azonban az N-alkoximetil-trimetilszilil-aminok deszililezése, mivel ezek könnyen előállíthatóak szililmetil-aminokból formaldehiddel, alkoholban, s így C-szubsztituátatlan azometin-ilideket nyerünk (16. ábra).²⁰



16. ábra

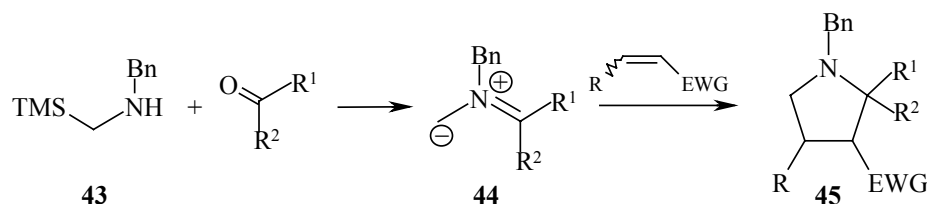
☞ Kvaternerezéssel, mely egy elektrofilnek a β-szénatomra történő addíciójával valósul meg:



17. ábra

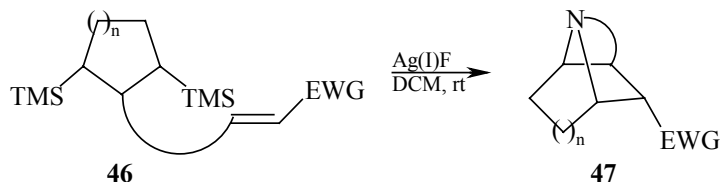
Erre a módszerre 1-(trimetilszilil-metil)-indol és ezüst-fluorid reakciója ismert példa.²¹

☞ Szekunder N-szililmetil-amin és karbonil vegyület kondenzációjával, melyről *Torii*²² számol be (18. ábra).



18. ábra

- ☞ Pandey²³ speciális kettős deszililezéses módszert dolgozott ki melyet ezüst-fluorid egyelektronos oxidációja segít elő. Az eljárás kiválóan alkalmas pl. biciklusos, ill. intramolekuláris cikloaddíció esetén triciklusos azavegyületek előállítására (19. ábra).

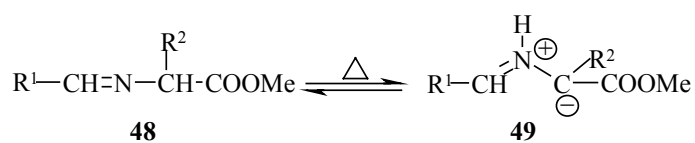


19. ábra

- ☞ Az előzőeken kívül az irodalomból ismert még fotoindukált,²⁴ ill. elektrokémiai úton²⁵ megvalósított deszililezéses eljárás is.

2.2.1.3 Tautomerizációs módszerek

Az α -amino-észterek imin nitrogénjének szomszédságában levő proton meglehetősen savas tulajdonságú, mivel a konjugált bázist mind az imin részegység, mind az észter csoport stabilizálja. E tulajdonság lehetőséget nyújt azometin-ilidek képezésére. Az első példát az ilyen aciklusos ilidekre – mint imin tautomerekre – Grigg írta le (20. ábra).²⁶



20. ábra

Érdekesség, hogy hasonló azometin-ilidek lépnek fel az optikailag aktív α -aminosavak katalitikus mennyiségű aldehid jelenlétében történő racemizációjakor is.

Az α -hidrogén aktiválását nemcsak észterfunkció segítheti elő, de nitril, tioészter, amid, sőt 2-piridil, 2-tiazolil, 2,2'-bifenilén, 2,2'-sztilbenilén csoportokról is beszámolnak.

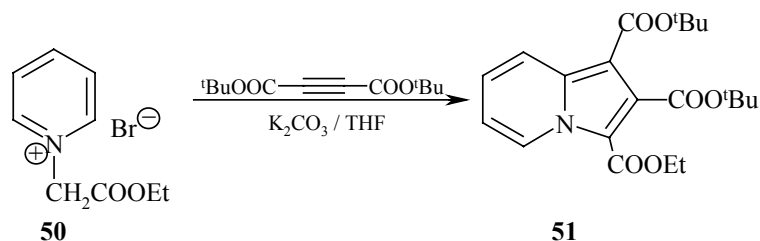
Az imin – azometin-ilid tautomerizációt mind proton-, mind Lewis savak katalizálják, azonban a Lewis savak kevésbé aktívak ebben az esetben.²⁶

A tautomerizációs módszerrel kapcsolatban újabban aminosav és aldehid alkalmazására²⁷ ill. szilárd fázisú technika²⁸ felhasználásra is találunk példát.

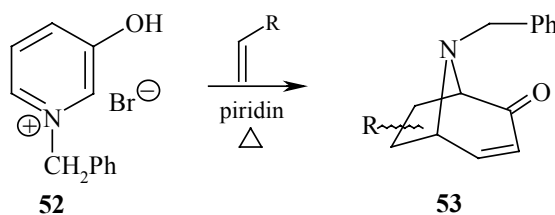
2.2.1.4 Deprotonálós módszer

A legelső és egyben legnehezebben alkalmazható módszert Deyrup²⁹ közölte ebben a témában. Iminek metil-triflúoridtal történő alkilezését követő deprotonálással (nátrium-bisz[trimetilszilil]-amid) alakított ki azometin-ilideket. A módszer sajnos nehézkes és számos dimerizációs termék is keletkezik a reakcióban.

Ennél sokkal jobb eredményre jutunk, ha az imin α -hidrogénjét elektronvonzó csoport alkalmazásával savasabbá tesszük, s így gyengébb bázis (pl. trietil-amin) használatával elkerülhetők a mellékreakciók. Amennyiben túl erős EWG-csoportot alkalmaznak a keletkező iminium-só könnyen protont veszít és így azonnal bekövetkezhet a cikloaddíció a kiindulási iminre is.³⁰ E módszer gyakori példái az izokinolin-³¹ ill. karbolin-vázis³² vegyületek kvaterner-sói, de az utóbbi időben sok közleményben találkozhatunk ilyen piridin származékból induló indolizin szintézissel³³ ill. 3-hidroxi-piridinből induló tropánvázis vegyületek,³⁴ pirrolo-kinoxalinok³⁵ előállításával (21. és 22. ábra).

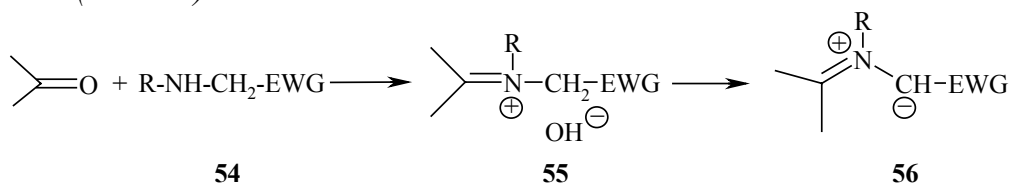


21. ábra



22. ábra

A deprotonálásos módszerek egyik leggyakrabban alkalmazott eljárásváltozatában N-szubsztituált α -amino-észtert, vagy más elektronvonzó szubsztituenssel ellátott származékot kondenzáltatnak karbonil vegyülettel. A reakcióban képződő erősen bázikus hidroxid-ion azonnal deprotonálja az α -szénatomot, s a képződő dipól reagál a reakcióelegyben található dipolarofillel (23. ábra).

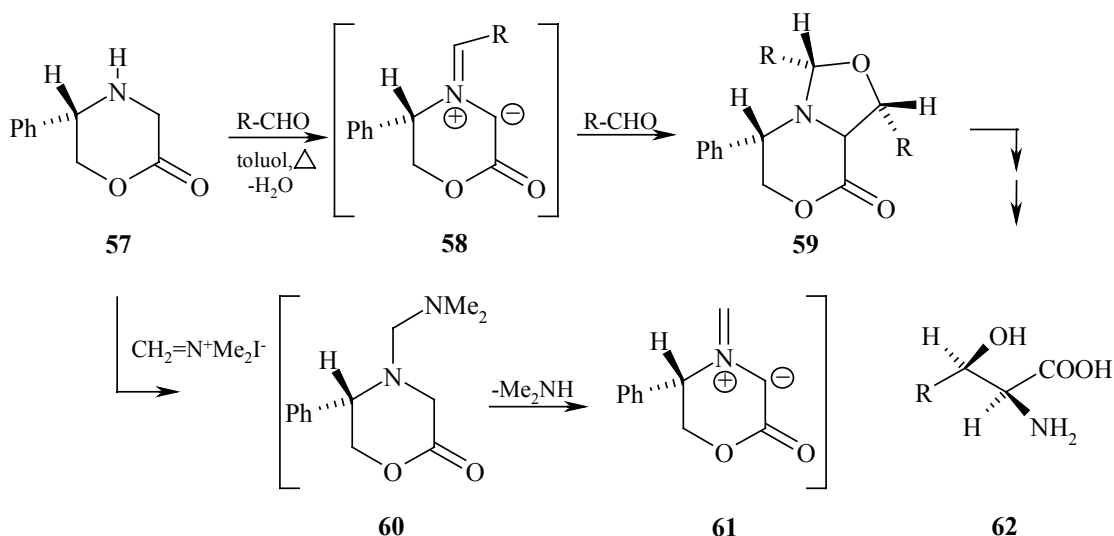


23. ábra

Karbonil komponensként alifás, aromás, α,β -telítetlen aldehid és formaldehid jöhet számításba. A reakció α -aminosav észter és az oxovegyület benzolban, vagy toluolban történő forralásával valósítható meg, folyamatos vízeltávolítás mellett. A módszer mind inter-,³⁶ mind intramolekuláris³⁷ cikloaddíciókban alkalmazható.

A karbonil komponens helyett, mellyel *Harwood* β -hidroxi- α -aminosavakat állított elő, *Eschenmoser*-sóval is azometin-ilidekhez jutott (24. ábra).³⁸

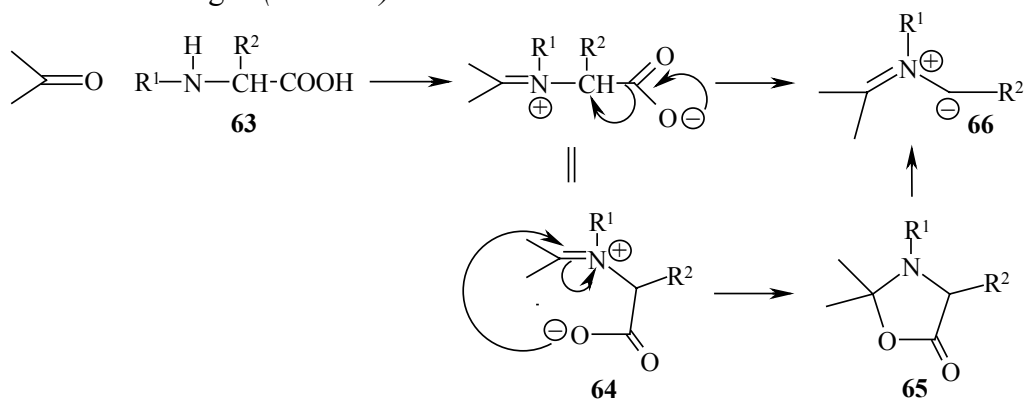
Hasonlóan a tautomerizációs módszerhez, *Tsuge* és munkatársai sikeresen megvalósították a szilárd fázison történő alkalmazást, melyet többen is továbbfejlesztettek.³⁹



24. ábra

2.2.1.5 Dekarboxilezéses módszer

Az N-alkilezett α -aminosavak karbonil vegyülettel elősegített dekarboxilezését vizsgálva *Rizzi*⁴⁰ azt találta, hogy e folyamat azometin-ilid képződésen megy keresztül, s ez a felfedezés új utat nyitott előállításukra. További vizsgálatok az 5-oxazolidinon származékok körében arra utalnak, hogy a dekarboxileződés ciklikus, termikusan instabil intermedieren (65) keresztül mehet végbe (25. ábra).



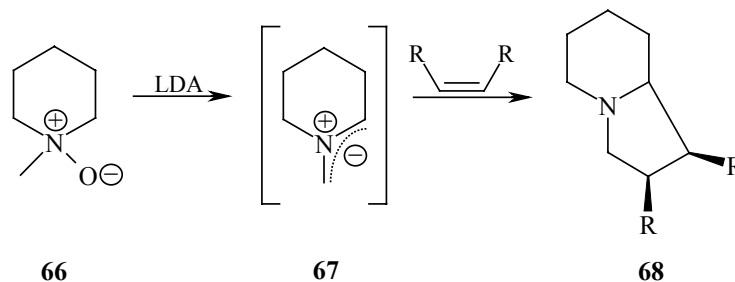
25. ábra

A tárgyalt reakció nagy jelentőséggel bír az N-szubsztituálatlan aminosavak dekarboxilatív transzaminálásánál is, ugyanis a folyamat a 25. ábrán jelzett módon, iminium-karboxilát intermedieren keresztül is végbemehet.

Az említett módon történő ilidképzést, számos régebbi⁴¹ és új szintetikus eljárásban felhasználták. *Nair*⁴² szarkozint, valamint karbonilkomponensként különböző dionokat (izatin, acenafténkinon, ciklobutén-dion) használt fel. *Fokas*⁴³ kombinatorikus molekulakönyvtár létrehozására használta a módszert, valamint spiro-oxindol, izoindol ill. pirrolizidin⁴⁴ származékok szintézisére is találunk példákat. *Diederich*⁴⁵ szelektív trombin inhibitorok előállításához készített *lead* molekulákat szubsztituálatlan aminosavak dekarboxilezésével. Érdekes, hogy a dekarboxilezéses módszert elterjedten használják különböző speciális nagymolekulák, mint például a fullerén⁴⁶ vagy porfirin származékok⁴⁷ funkcionálására is.

2.2.1.6 N-oxidokból történő azometin-ilid képzés

Takayama és Nomoto⁴¹ vizsgálta először alifás terciér-amin-N-oxid és erős bázis (butil-lítium) reakcióját. Az azometin-ilid jelenlétét ugyan feltételezték, de igazolni nem tudták. Roussi⁴⁸ és munkatársai tudtak először ilyen úton ilideket előállítani, melyek cikloaddíciós reakcióba léptek nem aktivált olefin dipolarofilekkel is (az aktiváltak általában nem is alkalmazhatóak az erősen bázikus körülmények között). A dipól képzését a terciér-amin-N-oxid O-lítiálásával és kétszeres α -deprotonálásával végzik lítium-diizopropil-amiddal. Habár a módszer szerkezeti módosításai eléggé korlátozottak, számos példa található alkalmazásáról az irodalomban.⁴⁹ Ezek közül egy a 26. ábrán vázolt oktahidro-indolizin előállítás.⁵⁰



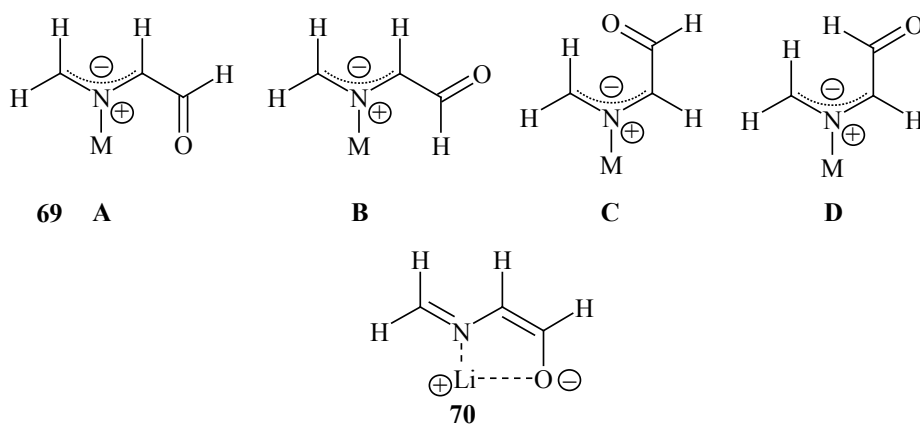
26. ábra

2.2.1.7 Nitrogén metallálási módszerek

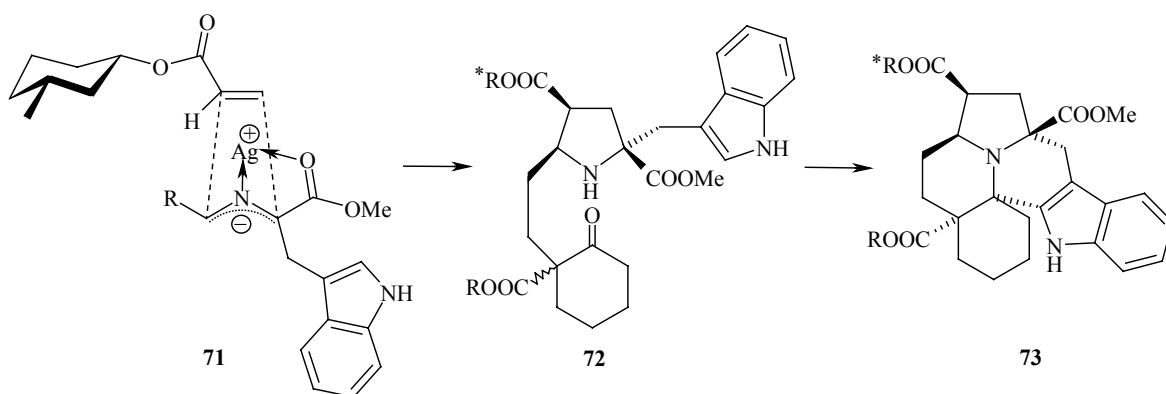
Már régen felismerték, hogy az α -aminosavak (ill. származékaik) iminjei fémionokat komplexálnak.⁵¹ A komplexben az α -hidrogén savassága megnő, ezáltal a deprotonálás már gyenge bázisokkal is megvalósítható, s így az azometin-ilid N-komplexált formájához jutunk. Igen sokféle fémkomplexet⁵² próbáltak ki (Cu (II), Pd (II), Zn (II), Pb (II), Cd (II), Mn (II)), azonban a tapasztalat azt mutatta, hogy cikloaddíciós reakciók esetében a legjobb eredményt ezüst (I)- ill. lítium (I)-sókkal érhetjük el, s így ma már főleg ezeket használják. A komplex ilideknek azért van jelentőségük, mivel ezekkel igen nagy a cikloaddíciók regio- és sztereoselektivitása. A sztereoselektivitás ebben az esetben az alkalmazott fémsó, oldószer, bázis, hőmérséklet ill. reakcióidő függvénye. Leggyakrabban α -aminosavak észtereinek valamely aromás aldehiddel képezett iminjét használják.⁵³ Az N-metallált azometin-ilidek cikloaddícióinak mechanizmusát többen tanulmányozták⁵⁴ (konformációs energia, molekulapálya számítások), az eredmények a következőképp foglalhatók össze:

Az ilidek négy konformerje (27. ábra) közül a 69 A a legstabilabb, melyben a Li-ion mind a nitrogén, mind az oxigénatommal kölcsönhatásban van. Különböző számítások azt is sugallják, hogy míg a tárgyalt azometin-ilid 1,3-dipoláris cikloaddíciója etilénre koncertikus, bár meglehetősen aszinkron folyamatnak tekinthető, addig polarizáltabb dipolarofil esetében (pl. nitroetilén) többlépéses folyamat a valószínűbb.

Függetlenül a mechanizmustól, a módszert számos esetben alkalmazták sikeresen (példaként Grigg⁵⁵ egyik módszerét emeltem ki a 28. ábrán, melyben mentil-akrilát ill. a 71 imin reagáltatását ezüst-acetát/DBU jelenlétében acetonitrilben végzik). További kihívást jelent a jövőben a módszer enantioszelektivitásának a megfelelő irányban történő befolyásolása is.



27. ábra

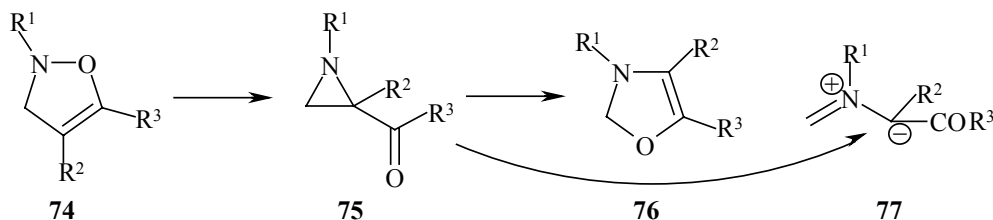


28. ábra

2.2.1.8 Oxazolin intermediereken keresztül történő azometin-ilid képzés

Azometin-ilidek előállítása oxazolin heterociklusokból többféle módon is lehetséges: a.) 4-izoxazolinok vegyértékizomerizációjával, b.) 4-oxazolinok vegyértékizomerizációjával, c.) 5-oxazolidinonok ill. oxazolidinek cikloreverzójával (ezt a reakciút a dekarboxilezéses azometin-ilid képzésnél már tárgyaltam).

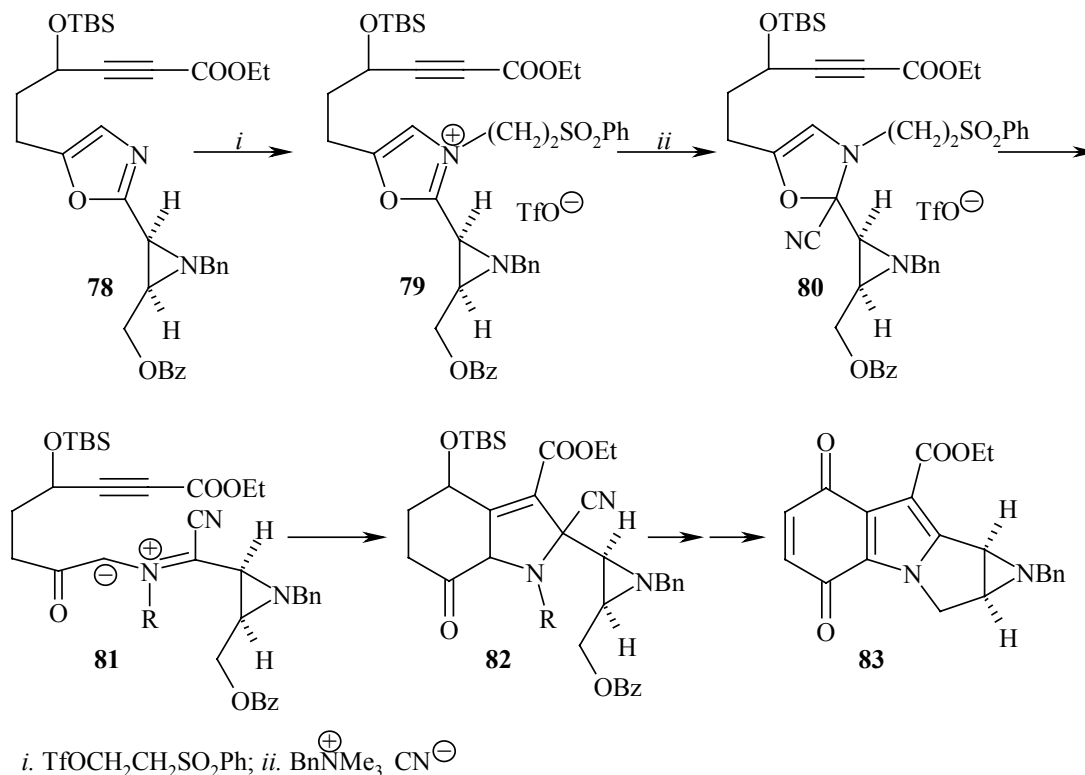
Az első reakciút aziridin köztiterméken keresztül játszódik le (29. ábra). A módszer szintetikus értékét az adja, hogy a kiindulási izoxazolinok (74) könnyen nyerhetők nitronok és acetilének cikloaddíciójával.⁵⁶



29. ábra

A 4-oxazolinok szintézisére (ilid képzés céljából) *Vedejs* dolgozott ki jól használható eljárást. Oxazolium sókat szelektíven redukálva oxazolinokhoz jutunk, melyek a

reakciókörülmények között – ha a 4-es helyzetben hidrogénatom található – szobahőmérsékleten felnyílnak azometin-iliddé (a 4-oxazolinok stabilitása nagyban függ a 4-es pozícióban található szubsztituenstől). A 30. ábrán az eljárás egyik felhasználását látjuk egy aziridinomitozén származék (**83**) szintézise során.⁵⁷

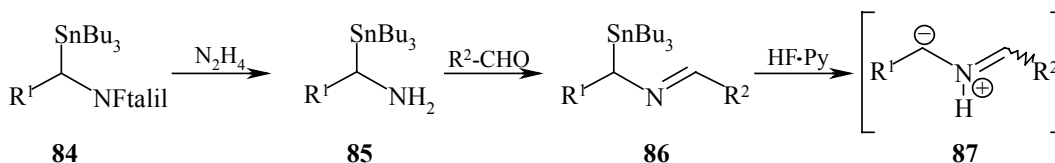


30. ábra

A fenti módszereken kívül beszámolnak még oxazolidinből *flash* vákuum pirolízissel⁵⁸ előállítható ilidekről is, azonban a módszer gyakorlati alkalmazása az erélyes reakciókörülmények miatt korlátozott.

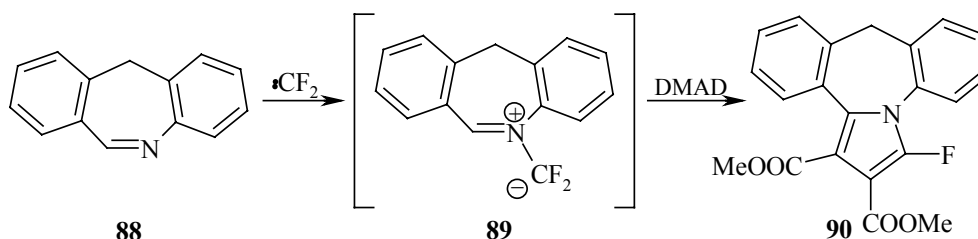
2.2.1.9 Egyéb módszerek

Az ismertetteken kívül számos további ígéretes módszert is kifejlesztettek az utóbbi időben azometin-ilidek előállítására. Pearson⁵⁹ N-szubsztituátlan, nemstabilizált ilideket (**87**), melyek számos természetes vegyület szintéziséhez jelenthetnek új utat azaallisztannátok desztannilezésével állít elő (31. ábra).



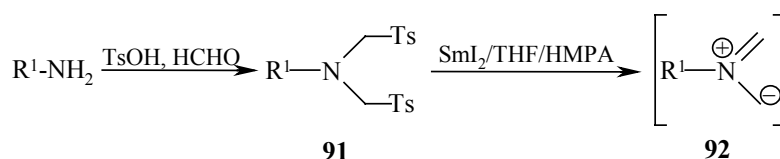
31. ábra

Novikov⁶⁰ difluor-karbénnel iminekből állít elő azometin-ilideket, melyek alkalmazásával számos fluoro-pirrol származék elérhető (32. ábra).



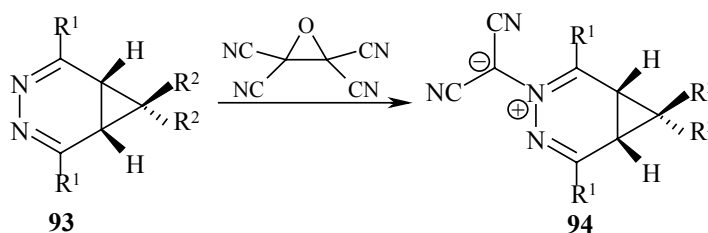
32. ábra

Katritzky⁶¹ és csoportja aminokból egyszerűen előállítható ditozilátokból jutott C-szubsztituálatlan azometin-ilidekhez szamárium(II)-jodid segítségével. Ilidjeik aktivált és aktiválatlan olefinekkel is sikeres cikloaddíciókat adtak (33. ábra).



33. ábra

Végül, de nem utolsó sorban a Sauer⁶² által tanulmányozott, igen reaktív, diazazociklohexán és analóg vegyületekből tetraciano-oxiránal előállított, stabil, kiperarálható 1,3-dipólokról tesztek említést, melyek olefinek széles választékával mutatnak reakciókat (34. ábra).



34. ábra

2.2.2 Reaktivitás, regioszelektivitás

Széles körben elfogadott, hogy az 1,3-dipoláris cikloaddíciók koncertikus mechanizmussal valósulnak meg, melyet a molekulapályák szimmetria- és energiaviszonyai határoznak meg.⁶³

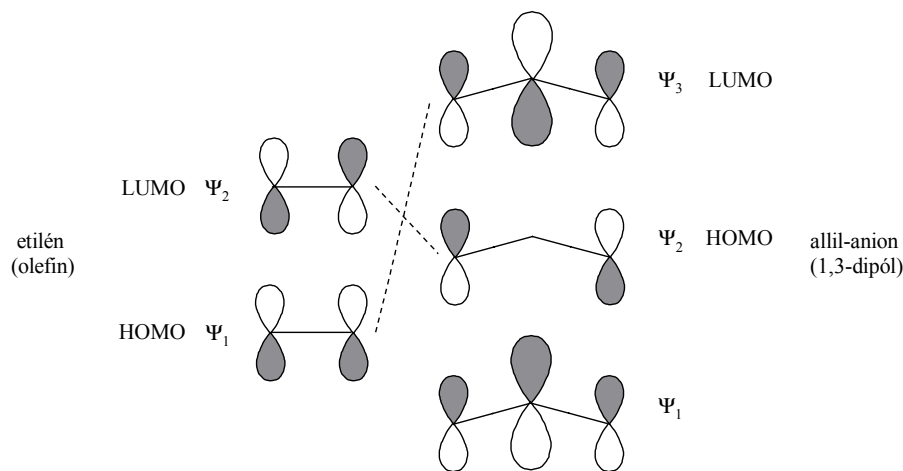
Az 1,3-dipólok π -elektronszerkezete, mint már említettem, az allil-anionéval analóg, s mint ilyen a Woodward-Hoffmann szabályok szerint mind a HOMO, mind a LUMO pályája kölcsönhatásba léphet a dipolarofil megfelelő molekulapályájával (35. ábra).

A kémiai reaktivitás becslésére, a perturbációs elméletet felhasználva Klopman és Salem dolgozott ki egy összefüggést, mely a molekulaorbitálok átlapolásakor fellépő energianyereség mértékéről tájékoztat.

$$\Delta E = - \sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} + \sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} + \sum_r^{\text{occ.}} \sum_s^{\text{unocc.}} - \sum_s^{\text{occ.}} \sum_r^{\text{unocc.}} \frac{2(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}$$

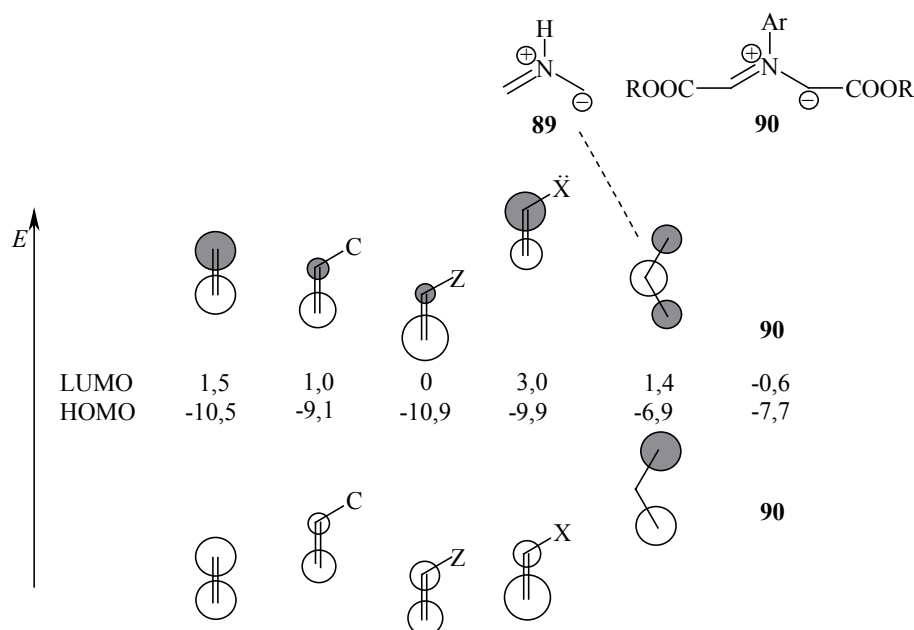
1. egyenlet

q – az a ill. b atompálya elektronsűrűsége
 β és S – kötési és átfedési integrálok
 Q – a k ill. l atom töltése
 ε – helyi dielektromos állandó
 R_{kl} – a k és l atom távolsága
 c_{ra} – az a és b atompálya koefficiense az r ill. s molekulaorbitálon
 E – az r ill. s molekulaorbitalja



35. ábra

Az 1. egyenlet jobb oldali összegének első tagja a betöltött pályák közötti kölcsönhatásra jellemző, a második tag a Coulomb erőt veszi számításba, míg a harmadik –és számunkra leglényegesebb– tag az összes betöltött pálya kölcsönhatását foglalja magába az összes megfelelő szimmetriájú betöltetlen pályával. Beláthatjuk, hogy az $E_r - E_s$ érték akkor a legkisebb (vagyis a harmadik tag hozzájárulása az összeghez akkor a legnagyobb), ha HOMO–LUMO kölcsönhatásról van szó. Bár ezek az energiaértékek ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ különbségek) számszerűen igen kicsik – például a töltéssel rendelkező egységek Coulomb-tagjához viszonyítva – mégis elsősorban ezek határozzák meg a cikloaddíciós reakciók partnereinek reaktivitását. Néhány ilid és a dipolarofilek alaptípusainak számított pályaeenergiaértékeit (eV, CNDO/2 módszerrel) a 36. ábrán látjuk.



36. ábra

Általánosságban elmondhatjuk tehát, hogy a reaktivásért elsősorban a dipól-dipolarofil pár HOMO-LUMO pályáinak energiakülönbsége a felelős. A szubsztituensek a pályae energiát jelentősen befolyásolják, így például elektronszívó szubsztituensek csökkentik, elektronszolgáltatók pedig növelik a pályae energiáit.

A cikloaddíciók regio szelektivitását is hasonló módon magyarázhatjuk a fenti elmélet értelmében: a reaktánsok HOMO és LUMO pályái ugyanis a reakció folyamán megfelelő fázisban kell hogy kölcsönhatásba kerüljenek egymással. Azonban, ha a dipól, vagy a dipolarofil nem szimmetrikus szerkezetű (ami a cikloaddíciók legnagyobb részében fennáll), akkor regio izomerek keletkezhetnek. A tapasztalat mégis azt mutatja, hogy a cikloaddíciók regio szelektivitása jelentős. Erre a magyarázatot a reaktánsok pályakoefficiensei alapján adhatjuk meg, ugyanis belátható, hogy az az átlapolás nyújt nagyobb energianyereséget a HOMO-LUMO pályák között, melyben a nagyobb koefficiensű pálya a nagyobbal, a kisebb koefficiensű pedig a kisebbel kerül kölcsönhatásba, s ez az esemény az egyik regio izomer – teljes, vagy nagyobb mértékű – képződéséhez vezet. Itt is elmondhatjuk, hogy a szubsztituenseknek nagy jelentőségük van, azaz általánosságban a szubsztituensek csökkentik a kapcsolódó atomon a koefficienseket, kivéve az elektronszolgáltatókat, melyek a LUMO pálya esetében növekedést idéznek elő. Az említett hatások vázlatos ábrázolása a 36. ábrán látható.

3 SAJÁT KUTATÁSI MUNKA

3.1 Célkitűzések

Amint az irodalmi áttekintésből is kitűnik, az azometin-ilidek kémiai sajátosságait felfedezésük óta sokan és széleskörűen vizsgálták. E reaktív intermediereket felhasználták különböző kémiai és biológiailag fontos vegyületek szintézisében, s így jelentőségük a szerves kémiai alapkutatásokban mára elvitathatatlan. Mindezen tények kétségtelenül indokoltá teszik a tárgyalt vegyületcsalád alkalmazására, reakcióik vizsgálatára irányuló további kutatásokat.

Az igen vonzó és érdekes kémiai kutatási terület, valamint az adott reakciótípussal kapcsolatban a BME Szerves Kémiai Technológia Tanszékén már meglévő tapasztalat tette lehetővé, hogy kutatási munkámat az azometin-ilidek vizsgálatának körében végezzem.

Tevékenységem során speciálisan szubsztituált azometin-ilideket állítottam elő, melyeket valamely biológiailag jelentős vegyületcsoport –rendszerint alkaloidok– szintéziséhez kívántam felhasználni. Fontos megjegyezni, hogy munkám során nem az egyes természetes vegyületek totálszintézisére törekedtem, hanem célom az azometin-ilidek előnyös alkalmazásának bemutatása volt, amely így az egyes esetekben egy kulcsintermedier előállítását jelentette. Munkám során igyekeztem ezért az egyensúlyt megtalálni az egyes ilidek reaktivitásának illetve a képződő termékek sztereokémiájának vizsgálata illetve a konkrét természetes anyagok szintézise között.

Ennek megfelelően dolgozatom a következő résztémákból épül fel:

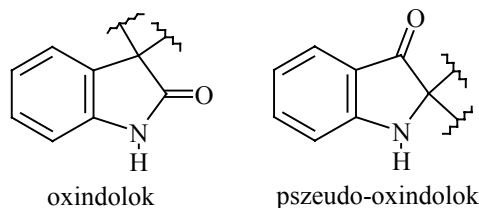
- ☞ Spiro-oxindol alkaloid analogonok szintézise
- ☞ A martinellin alkaloidok gyűrűrendszerének szintézise
- ☞ Szubsztituált nitro-pirrol származékok előállítása
- ☞ Pirán-4-on származékok cikloaddícióinak vizsgálata
- ☞ Oxazolidin ill. aril-aminoetanol származékok szintézise
- ☞ Elektrociklizációs kísérletek

Mivel munkám egyes területei nem a célvegyületek, hanem az előállítási módszer (elsősorban 1,3-dipoláris cikloaddíció) szempontjából kapcsolódnak össze, ezért az egyes témáknál külön-külön röviden ismertetem a megfelelő vegyületcsaláddal kapcsolatos fontosabb tudnivalókat.

3.2 Spiro-oxindol alkaloid analogonok előállítása [6]

3.2.1 Az oxindol-alkaloidok

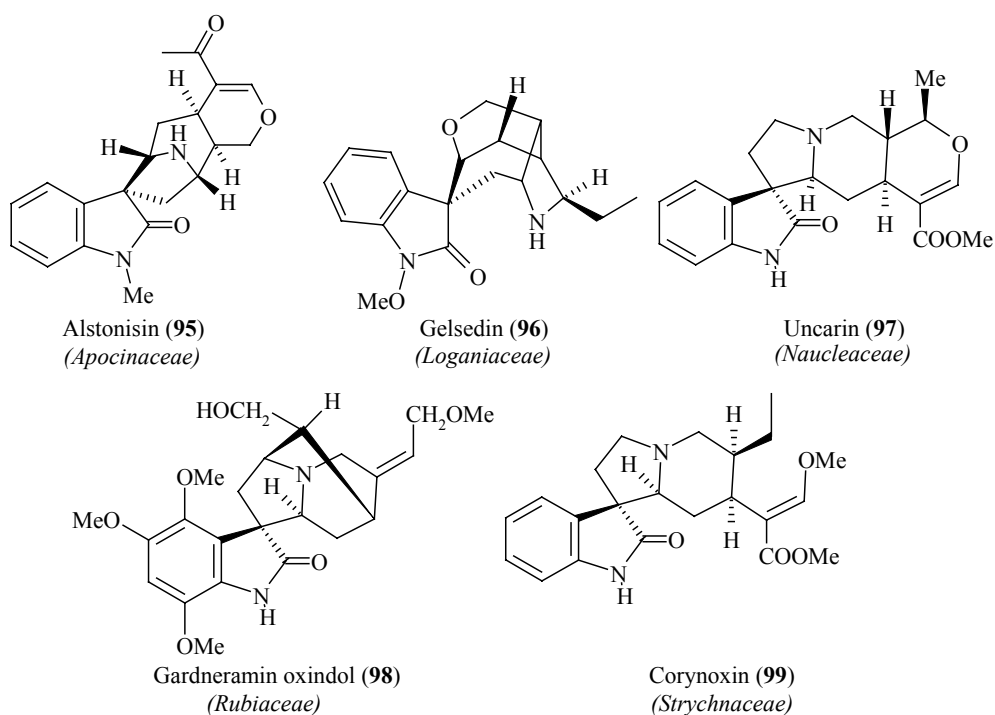
Mint közismert, az alkaloidok egyik legnagyobb csoportját az indol-alkaloidok teszik ki, melyek jelentős hányada viszont spiro-oxindol gyűrűrendszert tartalmaz. Attól függően, hogy az indol váz 3-as vagy 2-es szénatomján található a spiro kapcsolódás, megkülönböztetünk oxindol illetve pszeudo-oxindol alkaloidokat (37. ábra).



37. ábra

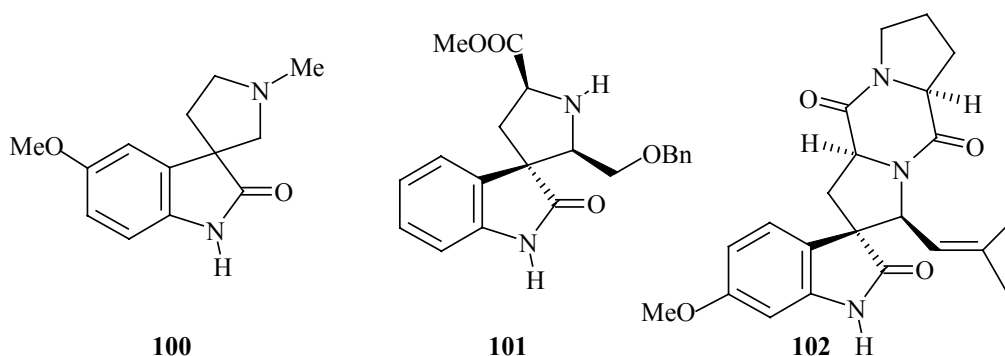
A spiro-oxindol alkaloidokat Délkelet-Ázsiában található öt nagy növény család igen számos fajából izolálták, azonban oxindol származékok *Penicillium* félékhez kötődve is előfordulnak természetes metabolitokként.⁶⁴ A növényfajok túlnyomó része az *Apocynaceae* családban fordul elő, s számuk évről évre emelkedik az újonnan felfedezett tagokkal.⁶⁵

Az egyes családokon belül egy-egy fő alkaloidot a 38. ábrán tüntettem fel.



38. ábra

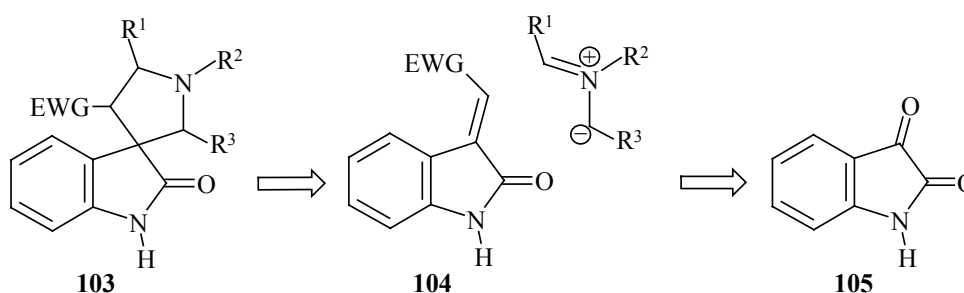
A szintetikus módszer melyet használtam leginkább olyan alkaloidok és analogonjaik előállítására alkalmas, melyekben az indol 3-as szénatomhoz a további molekularészletek spiro-pirrolidin gyűrűn keresztül kapcsolódnak, mivel ez kialakítható azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójával. Figyelmünk ezen szűkebb csoporton belül a (\pm)-*horsfillin* (100) ill. a *spirotriprosztatin* (102) alkaloidok felé terelődött, melyek az irodalom tanúsága szerint jelenleg is fokozott érdeklődésre tartanak számot, mivel a spiro[indolo-pirrolidin] váz számos farmakológiailag fontos vegyület (pl. vinkrisztin, vinblasztin) része. E molekulák sejtciklus specifikus citosztatikus ágensek, a mitózis fázisát gátolják.



39. ábra

Mivel a legegyszerűbb ilyen alkaloid, a *horsfillin* (**100**) előállítását időközben számos módszer, köztük dipoláris cikloaddíció alkalmazásával már elvégezték,⁶⁶ figyelmünk a spirotripszatin irányába terelődött, annál is inkább, mivel ahogy *Danishefsky* és mások⁶⁷ munkájából kiderül, nemcsak maga az alkaloid, hanem szintézisintermedierjei, mint pl. **101** még jóval inkább hatásosak ráksejtek növekedésének gátlására, így indokoltnak látszott, hogy ehhez közelálló struktúra kialakítását tűzzük ki célul.

A spiro-oxindol szerkezet kialakítását a következő szintézisterv megvalósításával kívántam elérni:

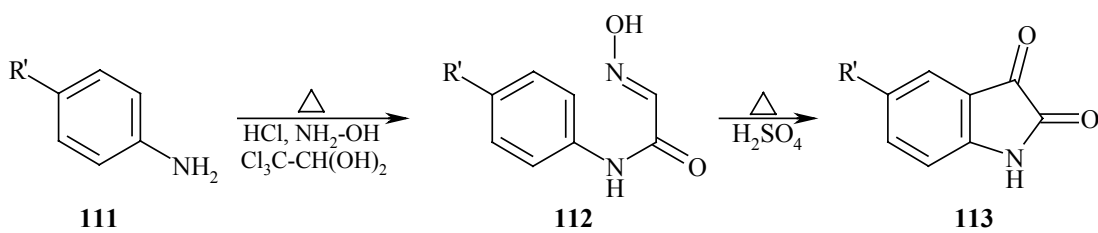


40. ábra

3.2.2 Eredmények

3.2.2.1 A 2-oxindol-3-ilidén dipolarofilek szintézise

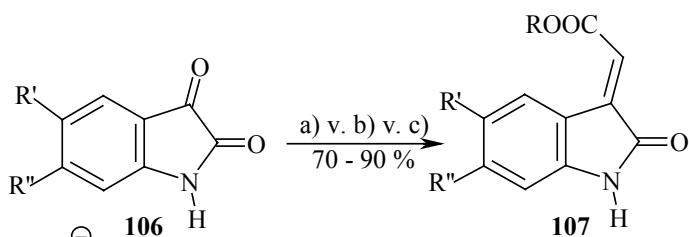
Amint a szintézistervben is feltüntettem a reakciók dipolarofiljeként a **104** elektronszívó csoporttal aktivált izatilidén-származékra volt szükség, melynek kialakítását – részben korábbi tapasztalataink alapján – a kereskedelmileg hozzáférhető izatinból végeztem, a szubsztituált izatinokat pedig *Sandmayer*⁶⁸ szintézisével készítettem el, amellyel a megfelelő helyettesített anilin származékból, klorál-hidrátból ill. hidroxil-aminból kiindulva, két lépésben kaptam a kívánt vegyületeket, R' szubsztituenstől függően 50-80 % hozammal (*41. ábra*).



41. ábra

A kettős kötést aktiváló csoportként többek között észter-, és nitro csoport is alkalmas. Észter funkció bevitelére a Wittig ill. a Wittig-Horner reakciót alkalmaztam. A megfelelő izatin származékot:

- metoxikarbonil-metilén-trifenil-foszfónium-bromid, nátrium-etilát bázis jelenlétében, vagy
- foszforánnal szobahőmérsékleten, illetve
- triethyl-karboximetil-foszfonáttal, szintén nátrium-etilát jelenlétében reagáltattam.

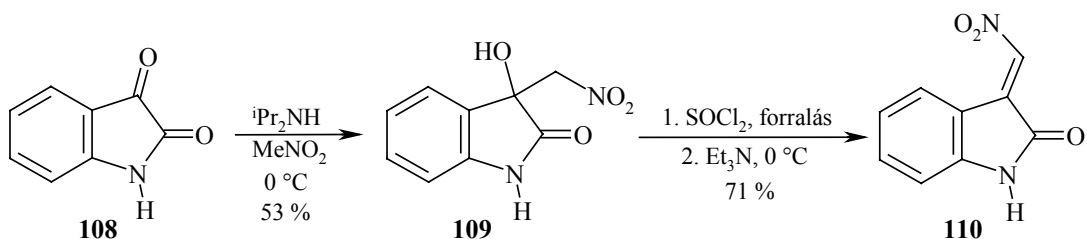


- $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-COOMe} \text{ Br}^-$; NaOEt ; 0°C \rightarrow r.t.; EtOH ; $\text{R} = \text{Me}$;
- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH-COOMe}$; r.t.; dioxán; 30 perc; $\text{R} = \text{Me}$;
- $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{COOEt}$; NaOEt ; EtOH ; 0°C \rightarrow r.t. \rightarrow forralás; 1 óra; $\text{R} = \text{Et}$;

42. ábra

Az észter helyett nitrocsoportot tartalmazó vegyület (110) kialakításakor a következőképp jártam el: az izatint diizopropil-amin bázis jelenlétében nitrometánnal reagáltattam, majd a kapott nitrometil származék hidroxil \rightarrow klór cseréje után a halogénatomot bázissal kihalasítottam (43. ábra). A bázis alkalmazása igen nagy körültekintést igényel, mivel a keletkező nitroetilén származék ilyen körülmények között bomlásra, polimerizációra rendkívüli mértékben hajlamos.

Az említetteken kívül további, az aromás gyűrűn szubsztituált izatin származékokat is sikerült előállítanom. Erre egyrészt azért volt szükség, mivel az egyes természetes eredetű molekulák között is találhatóak szubsztituált változatok, másrészt így a szubsztituenseknek a cikloaddíciók kimenetelére gyakorolt hatását is vizsgálni tudjuk.



43. ábra

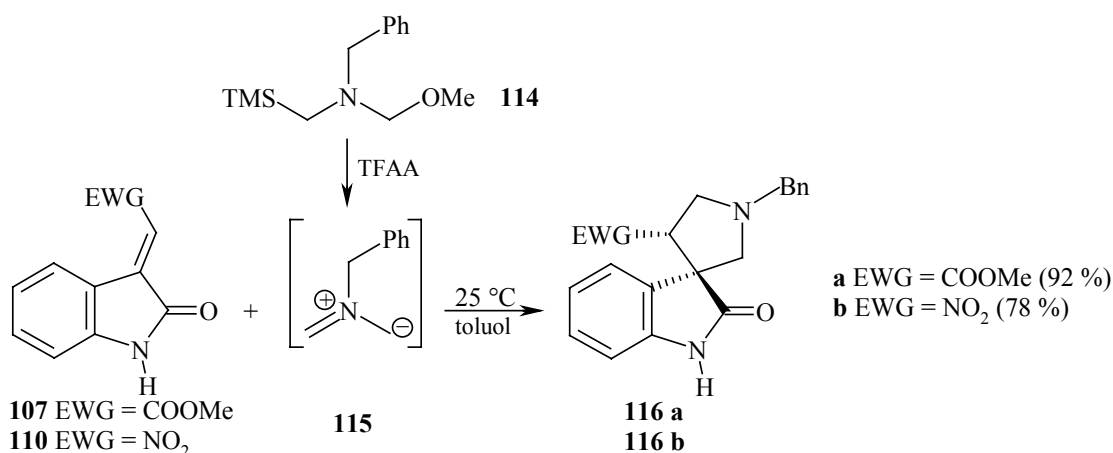
A kész izatinokból brómozott származékokat is készítettem N-bróm-szukcinimiddel. Megemlítendő, hogy az 5-metil-izatin brómozása NBS-del érdekes módon nem a metil csoporton, hanem 6-os helyzetben az aromás magon történt meg.

3.2.2.2 Reakciók nem stabilizált azometin-ilidekkel

Amint dolgozatomban 2.2 fejezetében felsoroltam, nem stabilizált ilidek képzésére a gyakran alkalmazott deszililezéses módszer ill. a dekarboxilezéses eljárás tűnik használható módszernek. Mivel a deszililezéses eljárást már igen széles körben tanulmányozták, ezért alkalmazását csupán a dipolarofil reaktivitásának első próbájaként tekintettem, s munkám nagyobb részét a kevésbé vizsgált másik eljárásnak szenteltem.

Cikloaddíciók deszililezéses módszerrel

A kísérlethez az 1,3-dipólt a **114** prekursorból TFAA segítségével állítottam elő. A reakcióelegyben 24 óra elteltével kizárólag a **116 a, b** cikloadduktok jelenléte volt kimutatható, s így bebizonyosodott a **107, 110** vegyületek dipolarofilként való alkalmazhatósága. A teljesség kedvéért megemlítem, hogy a **110** nitrovegyület felhasználására ez az eddigi egyetlen példa, melynek során a cikloaddíció dominál a polimerizációs mellékreakciókkal szemben.



44. ábra

Sajnos **110** dipolarofilt egyéb módszerrel nem sikerült értékelhető 1,3-dipoláris cikloaddícióba vinni, mivel mind bázis, mind magasabb hőmérséklet alkalmazása esetén kedvezőtlen bomlási és polimerizációs mellékreakciók kerültek előtérbe. (A 3.4 fejezetben alkalmas eljárást fogok ismertetni a nitro-olefin ezen hátrányos tulajdonságának elkerülésére.)

Cikloaddíciók dekarboxilezéses módszerrel

A dekarboxilezéses eljárást jóval ritkábban alkalmazzák a cikloaddíciós reakciókban, mint az előző deszililezéses módszert, holott az így képezett azometin-ilidek könnyebben és nagyobb variálhatósággal (tekintettel a felhasználható aldehid komponensek nagy számára, valamint az aminosav komponens lehetséges szubsztituenseire) állíthatók elő, s ezen kívül kevésbé költséges reagenseket is igényelnek. Ennek megfelelően először a spirotripsztatint (**102**) szerkezetben megtalálható 2-metil-propenil rész jóval stabilabb difenil analogonját szolgáltatató 3,3-difenil-akroleint alkalmaztam karbonil komponensként. A reakció egyszerűen a szarkozin, az aldehid, valamint a dipolarofil elegyének toluolban történő forralásával,

vízeltávolítás mellett végezhető el, s miután ez sikerre vezetett számos aldehiddel és más aminosavakkal is végrehajtottam a reakciót (45. ábra).

Az alkalmazott aldehyd komponenseket a következőképp csoportosíthatjuk: a) konjugált, alifás láncú aldehidek; b) aromás aldehidek; c) heteroaromás aldehidek. Az aminosavak közül szarkozinon kívül N-benzil-glicint, valamint gyűrűs aminosavakat használtam fel.

A dipolarofil készségesen reagált valamennyi esetben és termékként a cikloadduktok lehetséges sztereoizomerjeinek különböző arányú keverékét adta.

A konjugált alifás láncú aldehidek közül csak a 2-metil-akroleinnel jártam sikerrel. A reakcióban sztereoizomerek keveréke képződött, melyből a **117 a**-t sikerült izolálni mérsékelt termeléssel. Akroleinnel, citrállal komplex termékelegy képződött, melyben polimerizációs mellékreakciók is szerepet játszhattak.

A 3,3-difenil-akrolein alkalmazásakor mind szarkozinnal, mind N-benzil-glicinnel kedvezőbb reaktivitást tapasztaltam. Mindkét izolált termék (**117 b, c**) az akroleinnél tapasztalt sztereokémiát mutatta (3. táblázat), melyet a továbbiakban *endonak* tekintek, amennyiben az oxindol egység aromás részének és a pirrolidin gyűrű aldehidből származó szubsztituensének egymáshoz viszonyított helyzetét vizsgáljuk. Ebben az esetben is meg kell említenem, hogy ha egyszerű fahéjaldehiddel próbálkozunk ismét komplex termékelegy az eredmény.

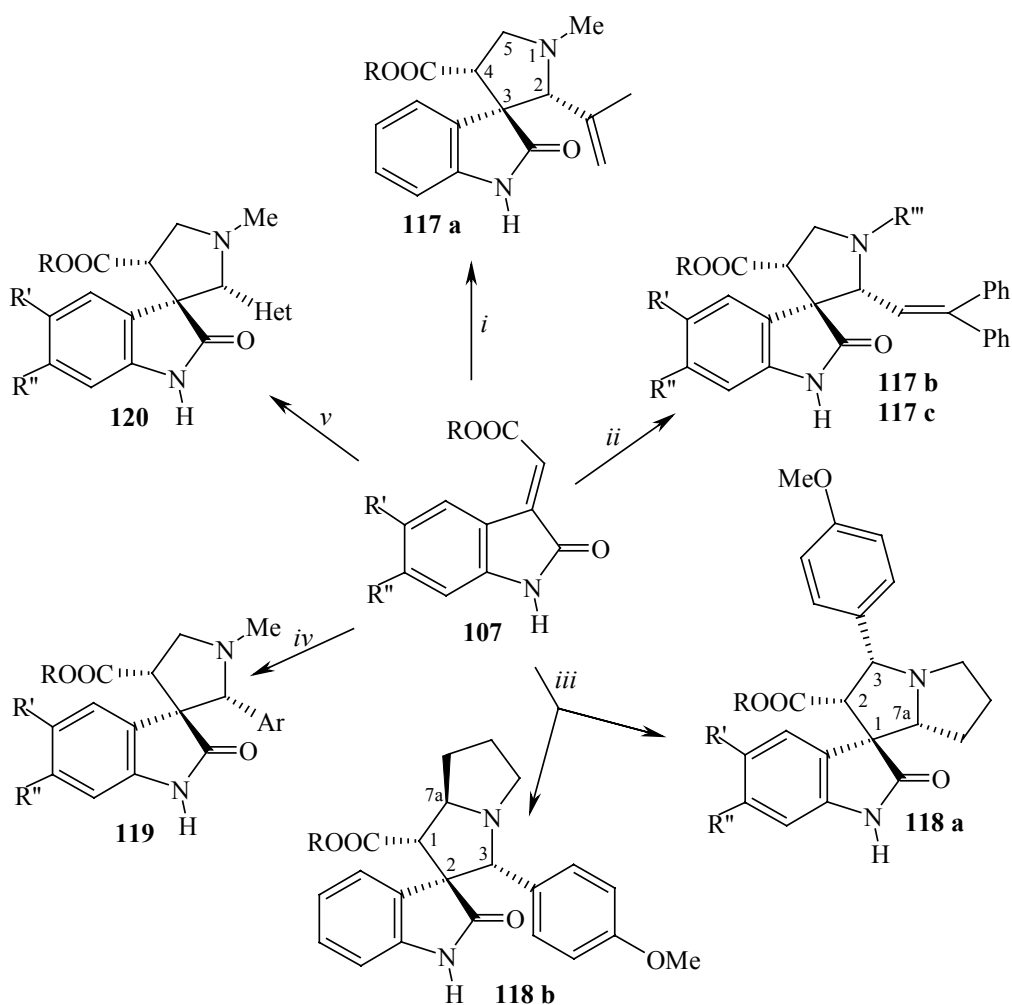
Pipekolinsavval regio- és sztereoizomerek elválaszthatatlan elegye képződött. Prolint alkalmazva szintén izomerek képződtek, azonban itt gondos kromatográfiás elválasztással sikerült a két fő (**118 a** és **118 b**) regioizomert (~1 : 1 arányban, 37 ill. 33 %) izolálni. A izomerek sztereokémiájára jellemző 2D-NOESY adatokat az 1. és 2. táblázatokban soroltam fel.

118 a	δH	$^1H\{^1H\}$ NOE adatok	δC
Ind-4'	7,34, d	H-7a, Ind-5'H,	125,4
Ar-2 és 6	7,42, d	H-5 $_{\alpha}$, H-2, H-3, CO ₂ CH ₃	128,5
2	3,61 d	Ar-2',6'H, H-3,	62,9
3	5,16 d	H-5 $_{\beta}$, H-2, Ar-2',6'H,	70,2
7a	4,66 t	Ind-4'H, H ₂ -7,	73,3

1. táblázat

118 b	δH	$^1H\{^1H\}$ NOE adatok	δC
Ind-4'	7,53 d	Ar-2'6'H, Ind-5'H, H-7	126,4
Ar-2 and 6	7,12 d	Ind-4'H, H-5 $_{\alpha}$, H-3	128,7
1	3,56 d	H-6 $_{\beta}$, H-7	157,5
3 + 7a	4,44 m (dd + s)	Ar-2'6'H, Ind-4'H, H-1, H-5 $_{\alpha}$, H-7 $_{\alpha}$, H ₂ -6,	76,2 és 64,4

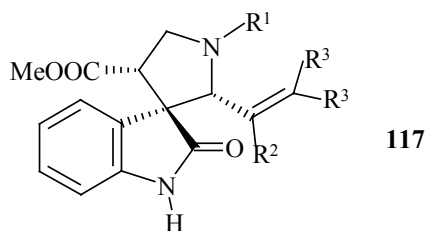
2. táblázat



45. ábra

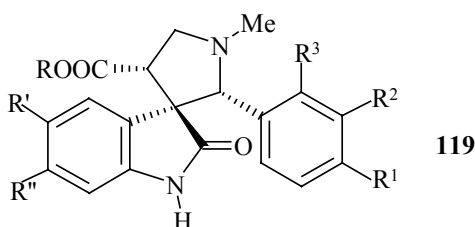
- i.* $\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CHO}$, szarkozin, toluol, forralás;
- ii.* $\text{Ph}_2\text{C}=\text{CHCHO}$, szarkozin ill. N-benzil-glicin, toluol, forralás;
- iii.* prolin, $\text{MeO-C}_6\text{H}_4\text{-CHO}$, toluol, forralás;
- iv.* Ar-CHO , szarkozin, toluol, forralás;
- v.* Het-CHO , szarkozin, toluol, forralás;

A kísérletek derékhadát az aromás, ill. heteroaromás aldehidek és szarkozin kondenzációjával/dekarboxilezésével képezett azometin-ilidek cikloaddíciói tették ki, melyek eredményeit a 4-5. táblázatokban foglaltam össze.



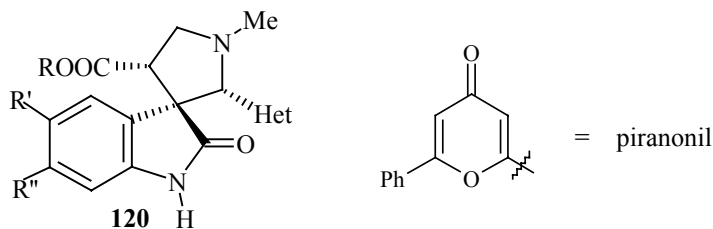
	R^1	R^2	R^3	<i>Izomerarány</i>	<i>Termelés (%)</i>
117 a	Me	Me	H	2 : 1	44
117 b	Me	H	Ph	4 : 1	39
117 c	Bn	H	Ph	4 : 1	59

3. táblázat



	R'	R''	R^1	R^2	R^3	R	<i>Izomer- arány</i>	<i>Termelés (%)</i>
119 a	H	H	H	H	H	Me	2 : 1	57
119 b	H	H	Cl	H	Cl	Me	4 : 1	75
119 c	H	H	OBn	H	H	Me	4 : 1	55
119 d	H	H	MeO	H	H	Me	3 : 1	52
119 e	H	H	MeO	MeO	H	Me	2 : 1	56
119 f	H	H	NO ₂	H	H	Me	1 : 0	80
119 g	H	H		1-naftil		Me	3 : 1	53
119 h	Br	H	Cl	H	Cl	Me	3 : 1	57
119 i	Br	H	MeO	H	H	Me	3 : 1	62
119 j	Br	H	NO ₂	H	H	Me	5 : 1	77
119 k	Br	H	H	NO ₂	H	Me	5 : 1	66
119 l	F	H	H	NO ₂	H	Et	1 : 0	63
119 m	F	H	NO ₂	H	H	Et	1 : 0	63
119 n	Me	H	NO ₂	H	H	Me	1 : 0	73
119 o	Me	H	H	NO ₂	H	Me	1 : 0	68
119 p	Me	H	Cl	H	Cl	Me	1 : 0	53
119 q	Me	H	OBn	H	H	Me	4 : 1	49
119 r	Me	H	OMe	H	H	Me	3 : 1	51
119 s	Me	H		1-naftil		Me	1 : 0	54
119 t	Me	H	Me	H	H	Et	2 : 1	40
119 u	Me	H	COOMe	H	H	Et	3 : 1	79
119 v	Me	Br	NO ₂	H	H	Et	1 : 0	71
119 w	Me	Br	Cl	H	Cl	Et	3 : 1	61

4. táblázat



	<i>R'</i>	<i>R''</i>	<i>Het</i>	<i>R</i>		<i>Izomerarány</i>	<i>Termelés (%)</i>
120 a	H	H	2-piridil	Me	a	3 : 1	48
120 b	H	H	3-piridil	Me	b	3 : 1	51
120 c	H	H	2-furil	Me	c	2 : 1	39
120 d	H	H	2-tienil	Et	d	5 : 1	44
120 e	H	H	piranonil	Me	e	1 : 0	76
120 f	Me	H	2-tienil	Me	f	2 : 1	44
120 g	Me	H	3-piridil	Me	g	1 : 0	68
120 h	Me	H	2-furil	Et	h	1 : 1	57
120 i	Me	H	piranonil	Et	i	5 : 1	61
120 j	Me	H	2-piridil	Et	j	1 : 0	63
120 k	F	H	2-tienil	Et	k	3 : 1	46
120 l	F	H	2-piridil	Et	l	1 : 0	63
120 m	F	H	piranonil	Et	m	3 : 1	49
120 n	Br	H	3-piridil	Me	n	4 : 1	54
120 o	Br	H	piranonil	Me	o	5 : 1	42
120 p	Me	Br	3-piridil	Et	p	5 : 1	47

5. táblázat

Az eredmények értékelése:

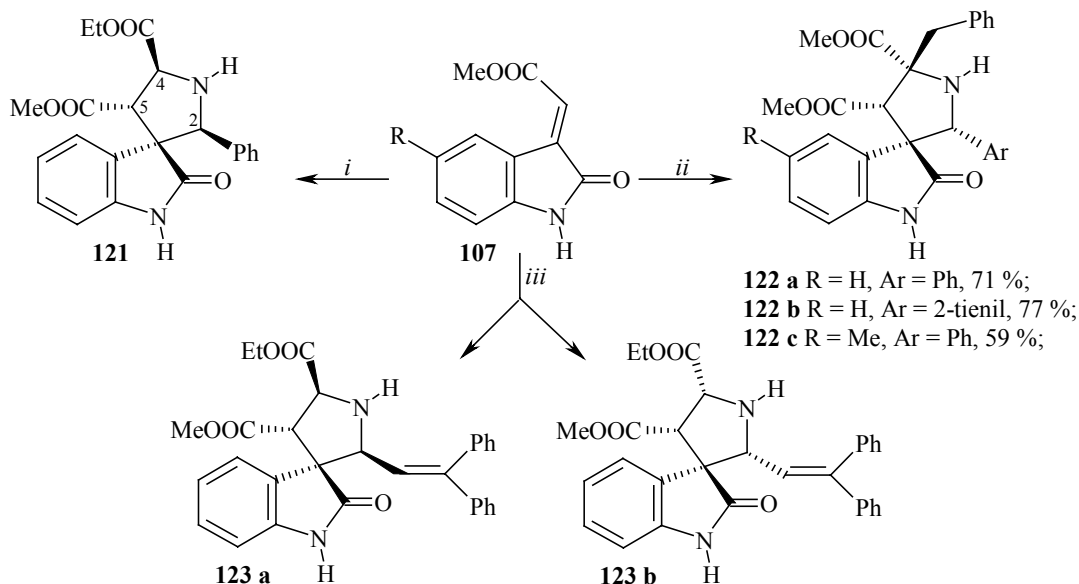
- Aromás aldehidekkel a cikloaddíció minden esetben készségebben és szelektívebben zajlott le, mint alifásokkal.
- Amennyiben a reakciókban sztereoizomerek képződtek, közülük a legtöbb esetben a nagyobb részt keletkező *endo* izomer (sztereokémiája NOE differencia spektroszkópiával vizsgálva) kristályosítással izolálható volt.
- Nitro-benzaldehidekkel (kivéve a 2-nitro-benzaldehydet, mellyel kátrányosodást tapasztaltam) a cikloaddíció sztereoselektivitása nő. Ez tulajdonképpen összefüggésbe hozható az ilideket stabilizáló elektronvonzó szubsztituenshatással, azonban pl. 4-karboximetil helyettesítő esetén nem kapunk ilyen jó eredményt.
- Hasonlóan jó eredményt érünk el 2,4-diklór-fenil, fenil-piranonil, piridil (főleg 3-piridil) származékokkal is.
- A dipolarofil aromás részen levő szubsztituenseinek nincs számottevő hatása a cikloaddíció kimenetelére. A szubsztituensek valószínűleg túl távol vannak a cikloaddíció reakciócentrumától ahhoz, hogy elektronikus, szterikus vagy másodlagos molekulapálya kölcsönhatások tudjanak érvényesülni.

Cikloaddíciók N-metallálásos módszerrel

Glicin-észter iminjeiből termikusan, tautomerizáció útján előállított dipólok *endo* szelektivitással reagálva képeznek cikloadduktokat erősen aktivált dipolarofilekkel, mint pl. a maleinimidek. Kevésbé aktivált olefinekkel azonban nem tapasztalható ez a

sztereoselektivitás, mivel így az azt befolyásoló tényezők nem tudnak olyan határozottan érvényre jutni⁴¹. A fémsó és tercier-amin együttes alkalmazása épp ezen a problémán segít, ugyanis így kevésbé reaktív dipolarofilekkel is igen jó regio- és sztereoselektivitás érhető el.

Munkám során az előállított speciális dipolarofil viselkedését a fenti módszer alkalmazásával is vizsgáltam néhány esetben. A reakciók eredményeit a 46. ábrán tüntettem fel.



46. ábra

- i. Ph-CH=N-CH₂-COOEt; LiBr, MeCN, Et₃N, 25 °C;
 ii. Ph-CH₂-CH(COOMe)N=CH-Ar; AgOAc, toluol, Et₃N, 25 °C;
 iii. Ph₂C=CH-CH=N-CH₂-COOEt; AgOAc, toluol, Et₃N, 25 °C;

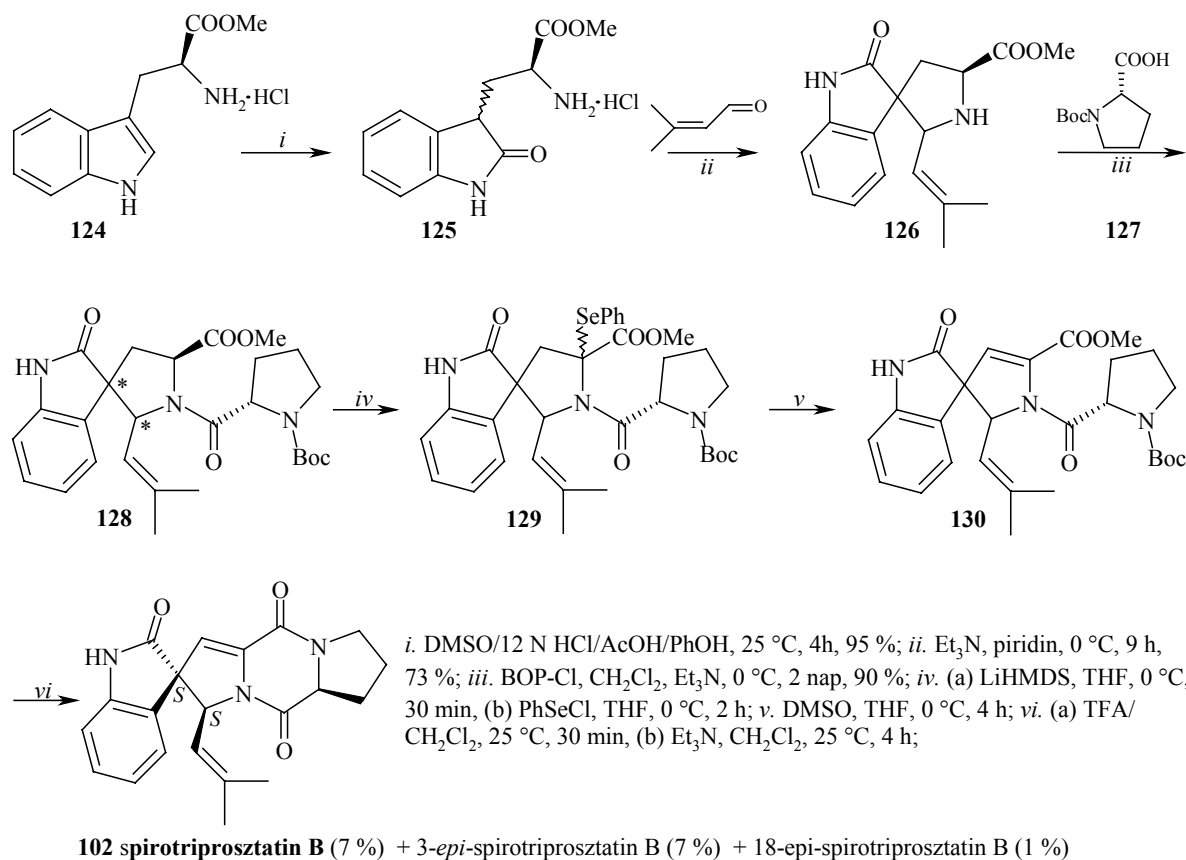
Az első esetben LiBr alkalmazásával 68 % termeléssel jutottam a **121** cikloaddukt egyedüli sztereoizomerjéhez, valamint a második reakció is hasonló eredményre vezetett. Amikor konjugált iminből képeztem azometin-ilidet a reakció a cikloaddukt *endo* és *exo* izomerjeinek keverékét adta 3 : 2 arányban, 30 és 21 % termeléssel. (A **121** cikloaddukt NOE differencia spektroszkópia adatait a 6. táblázatban gyűjtöttem össze.)

121	δH	$^1H\{^1H\}$ NOE adatok	δC	HMBC korreláció
2	4,58 s	H-4, Ph-2',6'	73,1	H-5, Ph-2',6'
4	4,72d	H-5	63,5	H-5
5	3,67d	H-4, Ph-2',6'	56,9	H-4
Ind-4	7,27d	H-2	123,8	Ind-6
Ph-2",6"	6,89d	H-4, Ph-3',5'	126,1	H-2, Ph-3',5', Ph-4'

6. táblázat

A **123 a, b** cikloadduktok azért bírnak kiemelt jelentőséggel, mivel modellvegyületként szolgálnak az analóg, 3,3-dimetil-akroleinnel képezhető cikloaddukthoz, melyet felhasználva terveink szerint jelentősen lerövidíthető lett volna *Danishefsky*⁶⁷ egyik spirotripszatin szintézise. A további ezen irányú kísérletekre azért nem került sor, mivel időközben az említett kutatók az általunk is alkalmazni kívánt stratégiával sikeresen valósították meg ezt a célt. *Danishefsky* triptofánból kiindulva 3,3-dimetil-akroleinnel alakította ki az általunk is megcélzott **126** spiro-vegyületet, majd ezt védett prolinnal (**127**) acilezték, kettős kötést

alakították ki, végül újabb intramolekuláris acilezési lépésben alakították ki a negyedik gyűrűt (47. ábra).



47. ábra

Cikloaddíciók egyéb észter-stabilizált azometin-ilidekkel

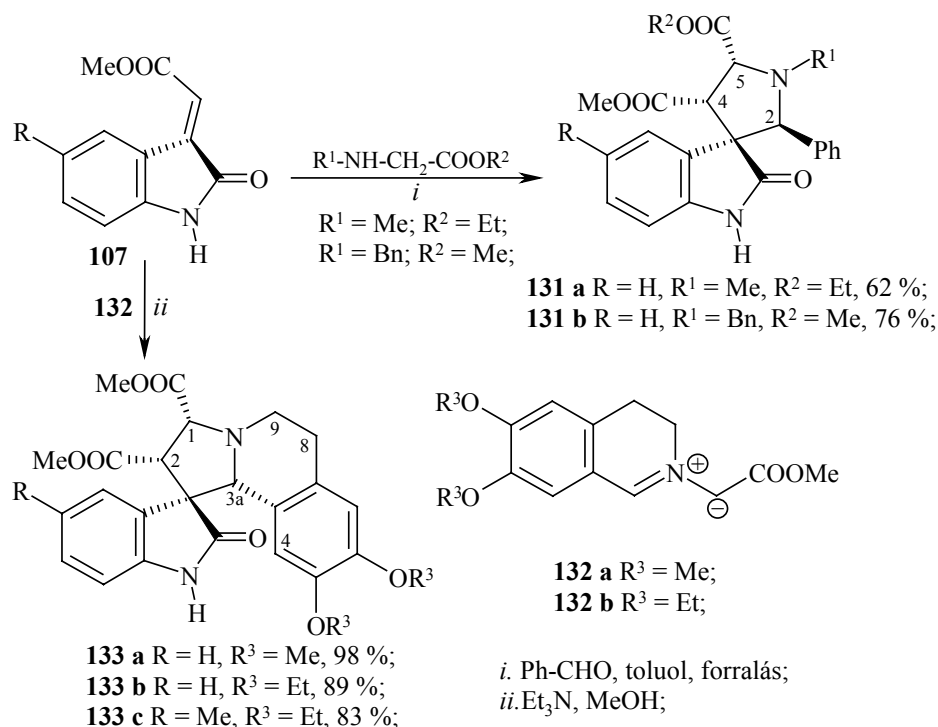
Az elmondottakon kívül N-szubsztituált aminosav észterekből termikus úton, illetve izokinolinium sókból bázis segítségével képezett azometin-ilideket alkalmaztam dipólként.

A **107** izatilidén-acetát dipolarofil N-metil- ill. N-benzil-glicinészter és benzaldehid iminjével reagálva jó termeléssel, szelektíven adta az anti konfigurációjú dipólból levezethető cikloadduktokat (2D-NOESY és HMBC adatok a 7. táblázatban).

131 b	δH	$^1H\{^1H\}$ NOE kapcsolatok	δC	HMBC korreláció
2	5,09 s	H-4, Ph-2'',6'', BzCH ₂ (x) BzCH ₂ (y)	76,8	H-5, BzCH ₂ (y)
4	4,20 d	H-5	53,1	H-5
5	4,27 d	H-4, BzPh-2''',6'''	62,9	H-4, BzCH ₂ (y), BzCH ₂ (x)
BzCH ₂ (x)	3,29 d	BzCH ₂ (y), BzPh-2''',6''', H-2	51,4	H-2, BzPh-2''',6'''
BzCH ₂ (y)	3,84 d	BzCH ₂ (y), BzPh-2''',6''', H-2		
Ind-4	7,85 d	H-5, H-2'	125,6	H-6

7. táblázat

Kvantitatív termeléssel jutottam a **132** izokinolinium-acetátból trietil-aminnal felszabadított azometin-iliddel végrehajtott reakcióban sztereoselektíven képződő **133** cikloadduktokhoz is, amelyek szün-endo szerkezetűek (48. ábra, 8. táblázat).



48. ábra

133a	δH	$^1H\{^1H\}$ NOE kapcsolatok	δC	HMBC korreláció
Ind-4	7,57 d	Ind-5, H-3a	124,3	H-6
1	4,55 d	H-2, H _{ax} -9, H _{ek} -9	68,2	H-2
2	3,97 d	H-1, H _{ax} -9	54,3	H-1
3a	5,25 s	H-4	70,3	H-4, H-1
4	5,59 s	H-3a	107,1	H-3a
ax-8	2,71 m	H _{ek} -8, H _{ek} -9, H-7	27,8	H-7
ek-8	2,84 m	H _{ax} -8, H _{ek} -9, H-7		
ax-9	3,51 m	H _{ek} -9, H _{ek} -8, H-1	46,9	H-1, H-3a
ek-9	3,05 m	H _{ax} -9, H _{ek} -8, H _{ax} -8, H-1		

8. táblázat

Munkám e részében tehát különböző oxindol dipolarofilok reaktivitását tanulmányoztam azometin-ilidek különféle változataival szemben. Az eredményekből leszűrhető, hogy a cikloaddíciók a legtöbb esetben jelentős regio- és sztereoselektivitást mutatnak. A bemutatott módszerek ezért hatékony szintetikus megoldások a spiro-[indolo-pirrol] gyűrűrendszer előállítására, mely számos természetes előfordulású vegyület szerkezeti egysége.

3.3 A martinellin gyűrűrendszer szintézise [4]

3.3.1 A martinellinek

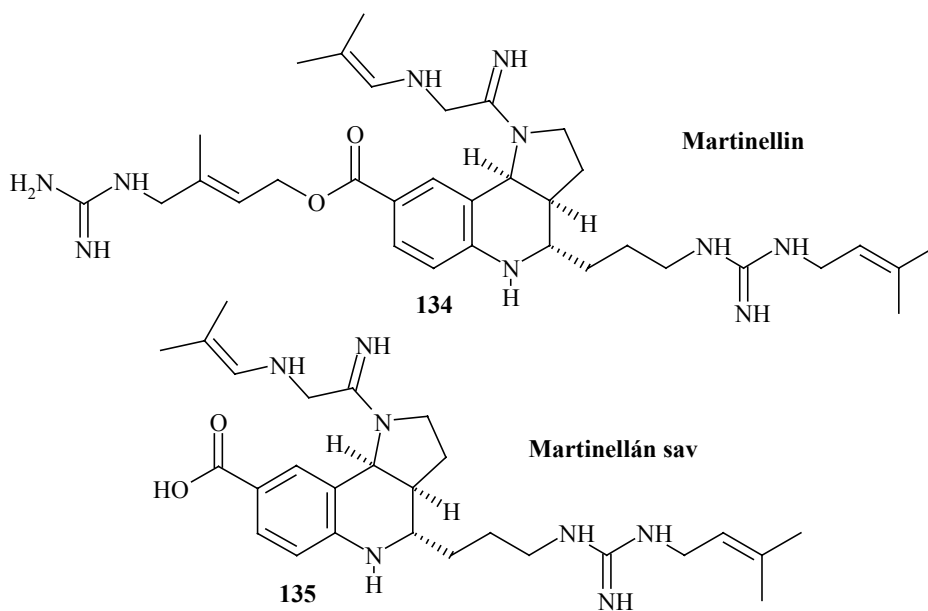


48. ábra

Dél-Amerikában honos a *Martinella iquitosensis* (48. ábra) nevezetű növény, mely a *Martinella obovata*-val alkotja a *Martinella* nemzetséget. E növényt az indián törzsek több országban alkalmazzák a népi gyógyászatban. Gyökerét péppé dörzsölik, melynek levét azután a szem gyulladásainak kezelésére használják.

A növény alkaloidjait, a martinellint (134) és a martinellán savat (135, 49. ábra) Witherup⁶⁹ és munkatársai izolálták az említett növényből 1995-ben. Ők kutatásaik során bradikinin receptor antagonistákat kerestek, és a *Martinella iquitosensis* metanolos extraktuma tesztjeikben hatékonyak bizonyult. Később a fenti két hatóanyagot izolálták, a martinellint major, a martinellán savat minor komponensként.

Szerkezetükre a speciális pirrolo[3,2-c]-kinolin gyűrűrendszer jellemző, mely 2-es, 5-ös és 7-es helyzetben különböző alkenil-guanidino egységeket tartalmazó szubsztituensekkel rendelkezik. Ezen alkaloidok jelentősége, hogy ők az első nempeptid bradikinin receptor antagonisták ill. az elsőként talált természetes eredetű vegyületek, melyek a fenti pirrolokinolin gyűrűrendszert tartalmazzák.

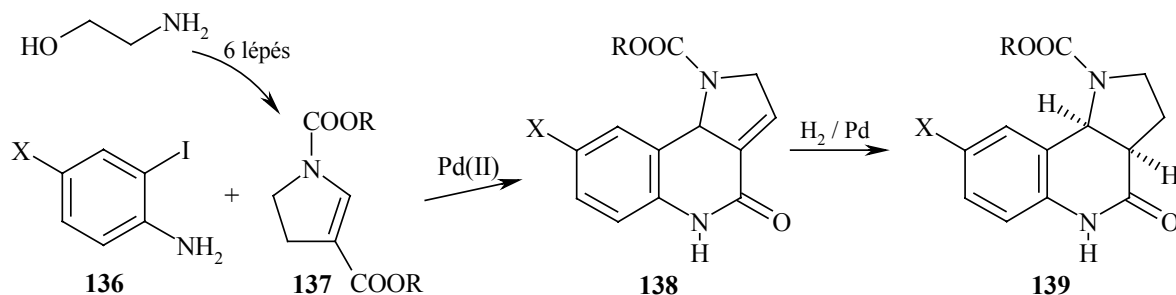


49. ábra

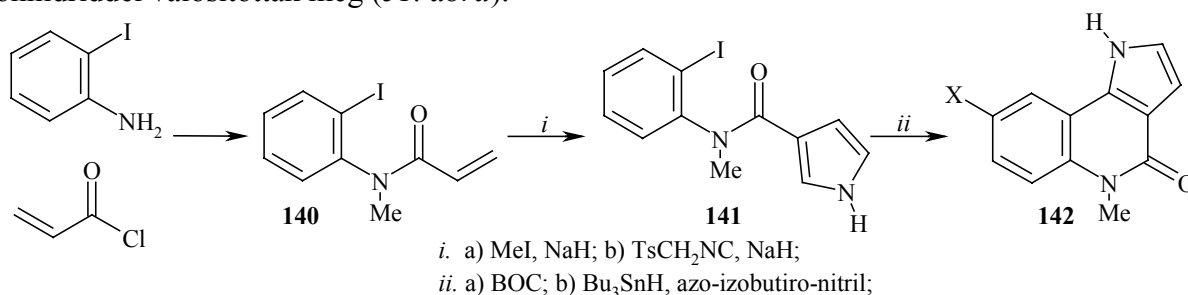
Célul tűztük ki a vázolt alkaloidok gyűrűrendszerének szintézisét, mivel ez 1,3-dipoláris cikloaddícióval egyszerűen és hatékonyan elérhetőnek látszott.

Mielőtt azonban saját munkám ismertetésére rátérnék, vázlatosan áttekintem a martinellinek szintézisére vonatkozó néhány eddigi irodalmi eredményt, ugyanis az erre irányuló munka jelenleg is az alkaloidkémikusok érdeklődésének homlokterében áll.⁷⁰

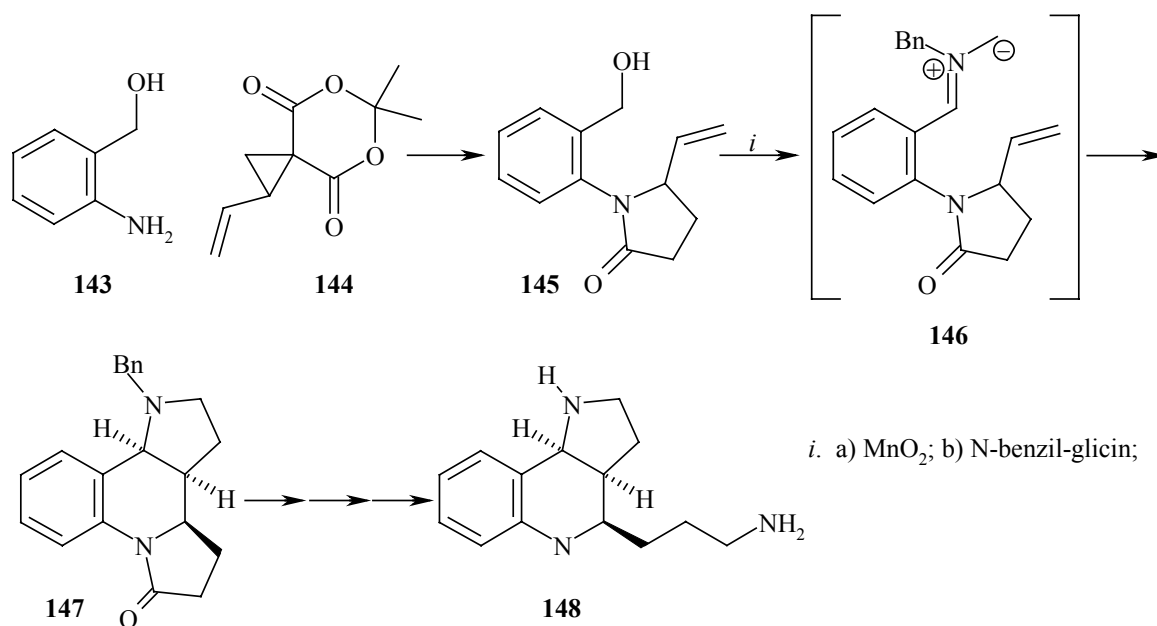
Elsőként indiai kutatók egy szintézisét mutatom be, melyet a Heck reakcióra alapoztak. A kulcsintermedierként szereplő **137** dikarboxi-pirrolint amino-etanolból állították elő 6 lépésben aziridinképzési-, acilezési-, redukciós- és eliminációs lépéseken keresztül. Ezt palládium katalizált arilezési reakcióban jód-anilin származékkal vitték reakcióba. Az arilezés után még egy katalitikus redukcióra volt szükség, hogy a **139** pirrolo[3,2-c]kinolin rendszer kialakuljon (50. ábra).



Következőként brit kutatók egy módszerét említem meg.⁷¹ Szintézisükben a fő lépés egy gyökös ciklizáció, melyet tributil-ónhidriddel váltanak ki. Eljárásukban o-jód-anilint acileznek akroil-kloriddal, majd a kapott **140** savamid nitrogénjét metilezik. A pirrol gyűrű kialakítását tozimetil-izocianiddal sikerült elvégezniük. Ezután egy védőcsoport bevitelére, majd a fő, gyűrűzárási reakcióra került sor, melyet – mint már említettem – tributil-ónhidriddel valósították meg (51. ábra).



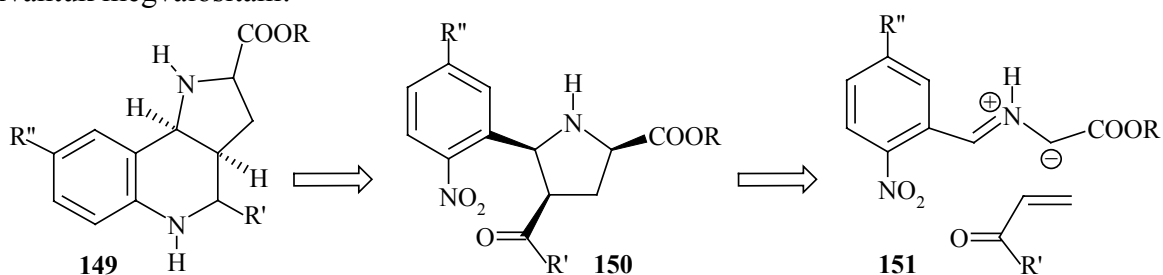
Végül, de nem utolsó sorban *Snider*⁷² módszerét említem meg, aki – hozzánk hasonlóan – 1,3-dipoláris cikloaddíciót alkalmazott az egyik lépésben. A szintézist a Danishefsky által kifejlesztett, elektrofil vinil-ciklopropánra (**144**) építették, melyre szubsztituált anilint addicionáltattak. A termék OH \rightleftharpoons CHO átalakítása után N-benzil-glicinnel a **146** azometin-ilid dipólt alakították ki, mely intramolekuláris cikloaddíciós reakcióba lépett a molekulán belül jelenlévő kettős kötéssel. A laktám gyűrű felnyitása után több lépésben (acilezés, OH \rightleftharpoons azid csere, redukció) jutottak el a **148** termékhez (51. ábra).



52. ábra

3.3.2 Saját szintézisút

A pirriolo[3,2-*c*]kinolin gyűrűrendszer kialakítását a következő szintézisterv alapján kívántuk megvalósítani:

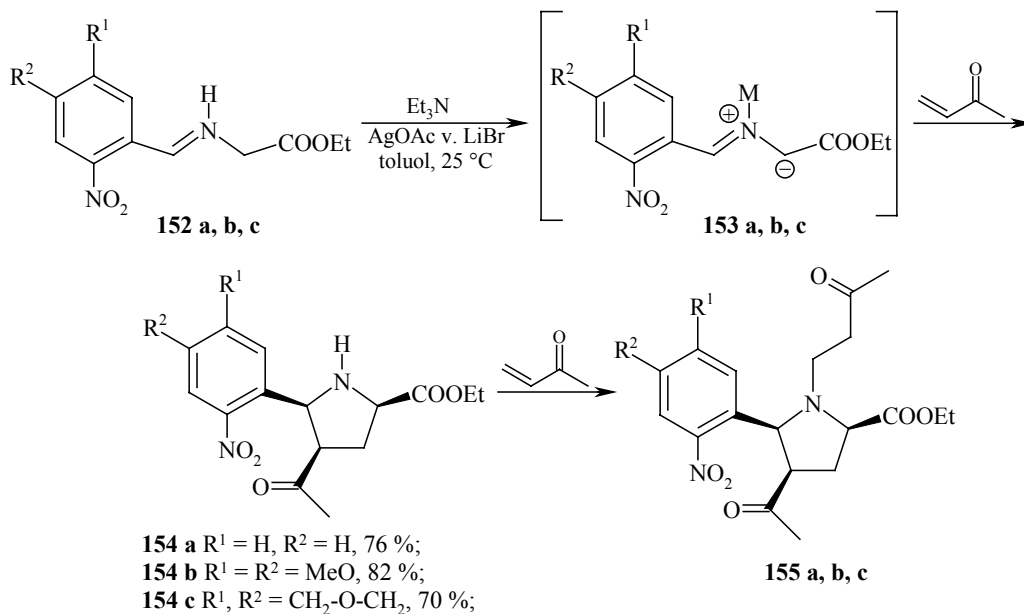


53. ábra

A triciklusos gyűrűrendszert (**149**) redukív körülmények közötti gyűrűzárással kívántuk létrehozni a (**150**) általános képletű cikloadduktból, melyet a bevezetőben és a **3.2.2.2** fejezetben látott módon, az N-metallálás útján képezett **151** azometin-ilid megfelelő dipolarofilre történő cikloaddíciójával nyerhetünk.

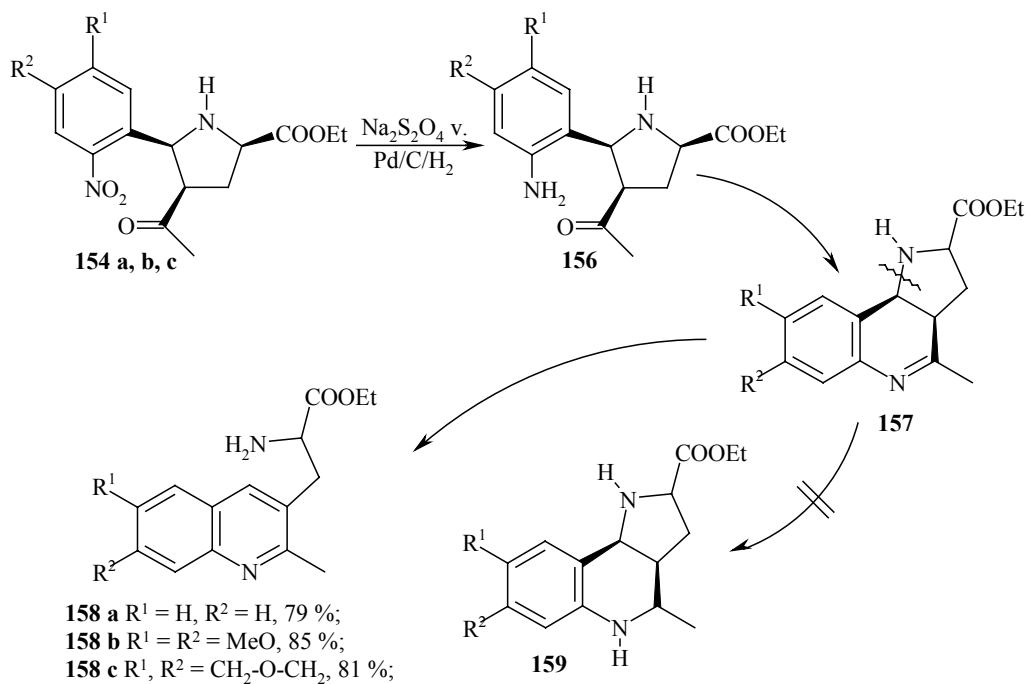
A reakciókban különböző, szubsztituált o-nitro-benzaldehydekből indultunk ki, melyekből azután hidrokloridjából felszabadított glicin-észterrel a **152** Schiff-bázisokat állítottuk elő. Az iminekből megfelelő bázis, itt trietil-amin segítségével azometin-ilideket képeztünk, melyek azután a dipolarofilre –először metil-vinil-ketonnal próbálkoztunk– sikeresen addicionálódtak. A reakcióban a **154** szubsztituált pirrolidinek képződtek 70-80 %-os hozammal. A cikloaddíció – száraz toluolban – AgOAc ill. LiBr jelenlétében egyaránt szelektíven a *szün-endo* sztereokémiájú termékhez vezetett, melyet NOE differencia vizsgálatok igazoltak. A folyamat során egy mellékreakció is konkurál a számunkra kívánatos iránnyal, ugyanis a cikloaddíció megtörténte után a még jelenlévő metil-vinil-ke-ton a képződött pirrolidin NH-ra addicionálódik. A **155** Michael-addukt elválasztása a hasznos

cikloadduktól igen nehézkes, szerencsés módon azonban ez elkerülhető, ha az imint a reakció során kis feleslegben alkalmazzuk (54. ábra).



54. ábra

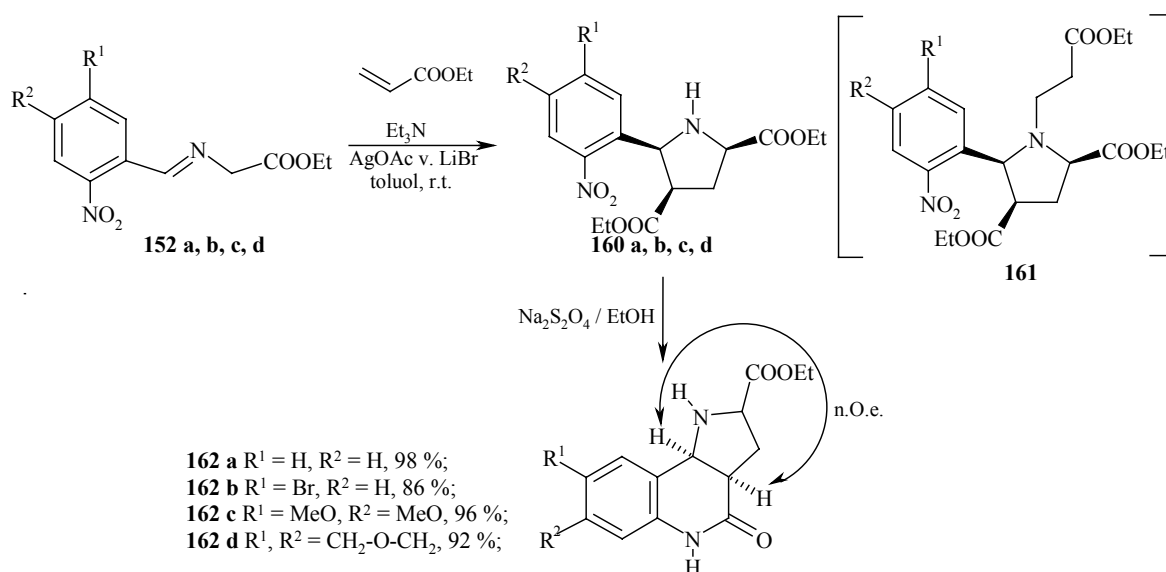
A cikloaddíció sikeres kivitelezése után a gyűrűzárást nátrium-ditionit, ill. Pd/C/H₂ segítségével is megpróbáltam. Meglepetésünkre minden esetben azt tapasztaltuk, hogy a reakcióban egy termék képződött, azonban nem a várt triciklus, hanem a **158** kinolin-aminosav észter. Azt, hogy mi is történhetett, az 55. ábrán vázoltam.



55. ábra

Kiindulási anyagunk nitro csoportja aminná redukálódott (**156**), majd kondenzációs reakcióba lépett a szomszédos karbonillal, létrehozva a kívánt szerkezetet (**157**), azonban itt nem állt meg a folyamat, hanem a kinolin C-3 és a pirrolidin nitrogén közötti kötés hasadt, mivel a hidrogenolízis könnyen végbement az amin speciális benzil helyzete miatt. Az aromatiszálódás további hajtóerőt szolgáltatott a vegyület **158** kinolinként történő stabilizálódásához.

A cikloaddíciós lépést metil-vinil-ke-ton dipolarofil helyett etil-akriláttal is elvégeztük, s hasonlóan jó termeléssel (71-80 %) a **160 szün-endo** cikloadduktokat kaptuk (dipolarofil felesleg esetében itt is végbemehet a Michael-addíció) amelyek a nátrium-ditionitos redukció során intramolekuláris acilezéssel gyűrűt zárnak.



56. ábra

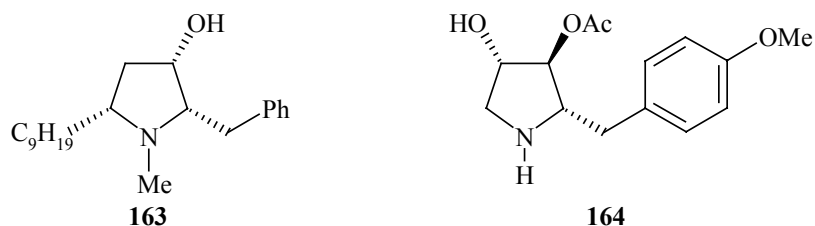
Többféle szubsztituens esetén is minden esetben kiváló össztermeléssel kaptuk a **162 a-d** molekulákat. Módszerünk nemcsak a termelés szempontjából előnyös, hanem amint látható, a célmolekula oly módon építhető ki, hogy a megfelelő helyeken már tartalmazzon szubsztituenseket, ill. a helyettesítők bevitelére lehetőség kínálkozzék. Ezzel tulajdonképpen a kitűzött célunkat megvalósítottuk, azonban az előállított gyűrűrendszer továbbalakítása a megfelelő alkaloidok irányába csoportunk tervei között szerepel.

Meg kell említenem, hogy a martinellán sav totálszintézisét elsőként értekezésem írásának évében *Ma*⁷⁰ és munkatársainak sikerült megoldani egy, a fővonalra nézve 25 lépéses reakcióssal.

3.4 Diaril-pirrol származékok előállítása [5]

Az olyan pirrol tartalmú természetes vegyületek, mint a hemoglobin, klorofill vagy a B₁₂ vitamin intenzív kutatásokra ösztönözte a kutatókat a pirrol származékok szintézisének ill. reaktivitásuk vizsgálatának céljából. Számos módszer létezik e fontos heterociklusok előállítására,⁷³ beleértve az azometin-ilidek alkinekre történő cikloaddícióját, majd az azt követő aromatiszálást is.⁷⁴ Ennek ellenére a pirrolok pirrolidinekből, dehidrogénezéssel történő előállítását ritkán alkalmazzák, tekintettel az általános eljárás hiányára ill. a rendszerint alkalmazott erélyes körülményekre.⁷⁵

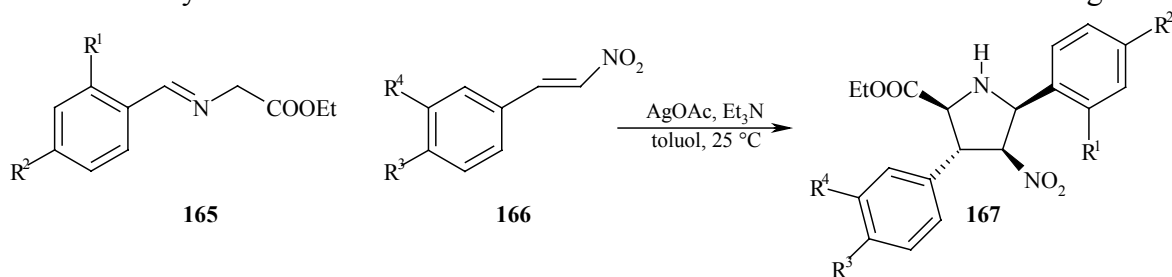
A következőekben egy általunk kidolgozott új pirrolszintézist fogok ismertetni, mely N-metallálással képezett azometin-ilid cikloaddícióján, ill. az azt követő speciális oxidációs folyamaton alapul. Módszerünkhöz eredetileg a szubsztituált pirrolidin-származékok nitrosoportjának *Nef*-reakcióval karbonillá történő átalakítását tanulmányozva jutottunk, mellyel olyan antifungális hatású pirrolidin alkaloidok felé kívántunk eljutni, mint a *preussin* (**163**) vagy az *anisomicin* (**164**).⁷⁶ Mivel a *Nef*-reakció különböző változatait nem tudtuk sikerrel alkalmazni, figyelmünk a megfelelő nitronát anion hidrogén-peroxidos oxidációja felé fordult, melyet *Oláh* és munkatársai írtak le először.⁷⁷



57. ábra

A szintézis során glicin-észterből és benzaldehid származékokból képezett iminekből (**165**) előállított azometin-ilideket addicionáltattunk nitro-sztirolokra. A nitro-sztirolokat a régóta ismert *Henry*-reakcióval⁷⁸ állítottuk elő a megfelelő aromás aldehidből és nitrometánból. Az egyes imineket az aldehid ill. az α -aminosav-észter benzolban történő forralásával, vizleválasztással, vagy érzékenyebb esetben diklór-metánban, magnézium-szulfát jelenlétében történő kevertetéssel állítottam elő.

A cikloaddíció kivitelezését –korábbi tapasztalatok alapján– ezüst-acetát jelenlétében, toluolban végeztem, így megelégedésünkre kizárólag a *szűn-endo* cikloaddukt (**167**) keletkezett melynek szerkezetét NOE differencia és ¹H¹H-COSY mérések erősítik meg.



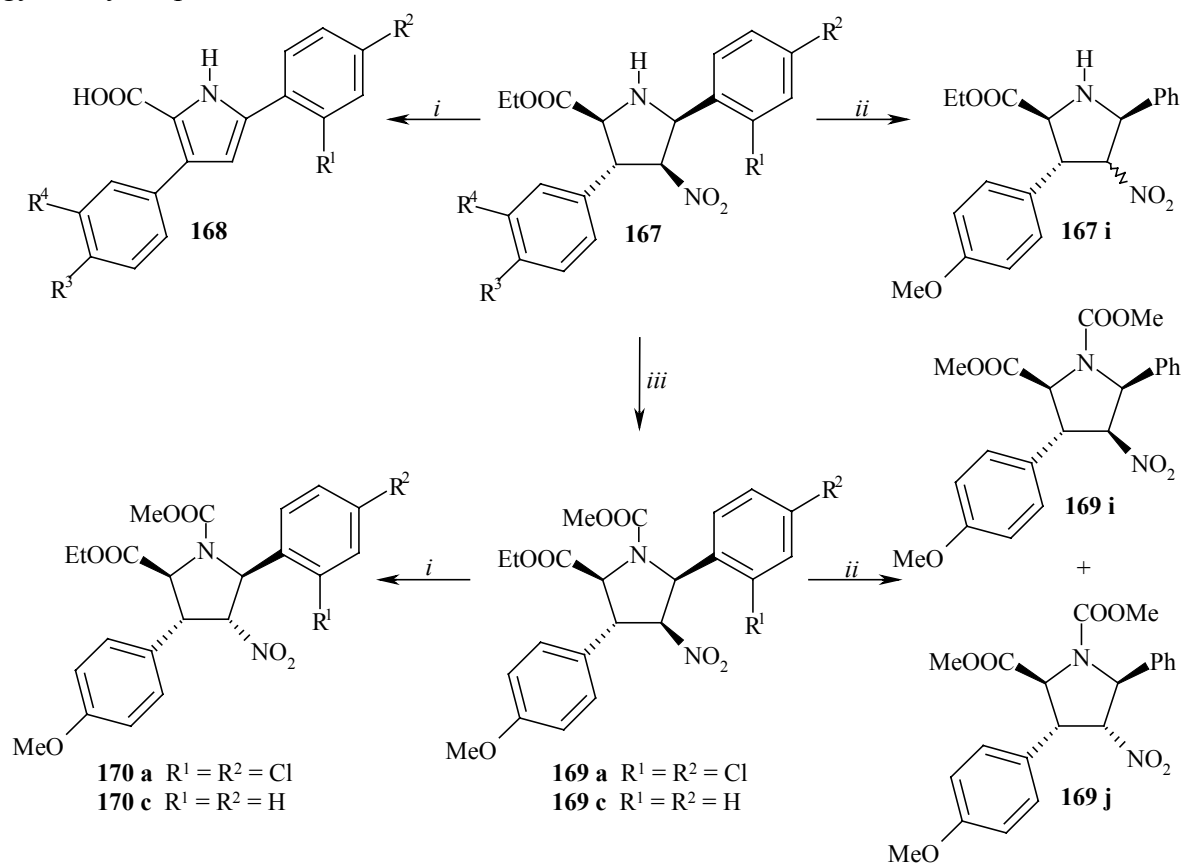
58. ábra

Amikor a **167** cikloadduktokat *Oláh* által javasolt NaOMe/hidrogén-peroxidos módszerrel kezeltük, nagy meglepetésre azt tapasztaltuk, hogy világosbarna csapadék kezdett kiválni, melyet később megvizsgálva a megfelelő **168** pirrol-karbonsavval azonosítottunk. A reakció két ekvivalens bázissal 1 nap alatt minden esetben kiváló termeléssel végbement (59. ábra).

	Kiinduló anyag	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Bázis	Termék	Termelés (%)
1	167 a	Cl	Cl	OMe	H	2 ekv. NaOMe	168 a	94
2	167 b	H	H	H	H	2 ekv. NaOMe	168 b	96
3	167 c	H	H	OMe	H	4 ekv. K ₂ CO ₃	168 c	87
4	167 c	H	H	OMe	H	–	–	0
5	167 c	H	H	OMe	H	1 ekv. NaOMe	168 c	32
6	167 c	H	H	OMe	H	2 ekv. NaOMe	168 c	95
7	167 d	H	Me	H	H	2 ekv. NaOMe	168 d	96
8	167 e	H	CF ₃	OMe	H	2 ekv. NaOMe	168 e	92
9	167 e	H	CF ₃	OMe	H	4 ekv. K ₂ CO ₃	168 e	84
10	167 f	H	Cl	H	H	2 ekv. NaOMe	168 f	95
11	167 g	H	H	OCH ₂ O		2 ekv. NaOMe	168 g	92

9. táblázat

Néhány esetben bázisként kálium-karbonátot is kipróbáltunk, ám alkalmazása esetén a termelés kis mértékben csökkent (9. táblázat). Bázis nélkül nem történik semmilyen reakció, míg hidrogén-peroxid nélkül csak a **167 i** cikloaddukt izomerjeinek 1 : 1 arányú keveréke keletkezik, ami érthető hiszen a nitrocsoport melletti hidrogén meglehetősen savas jellegű, s így könnyen epimerizálódik.

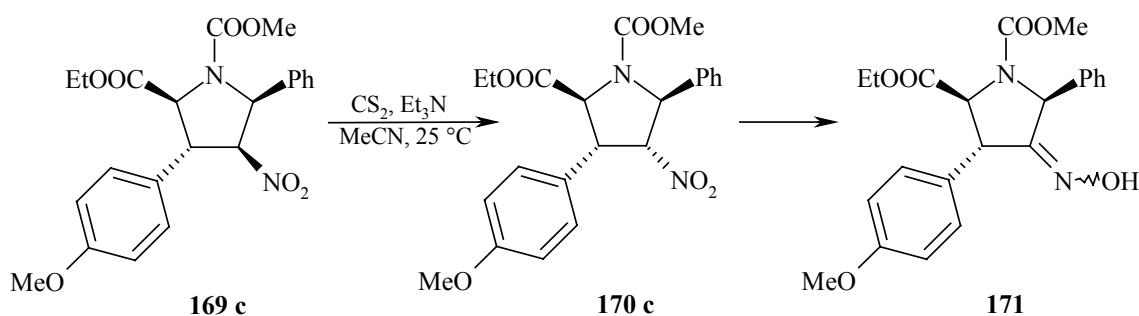


i. NaOMe, MeOH, H₂O₂; *ii.* a) NaOMe, MeOH, b) H⁺; *iii.* ClCOOMe, piridin, CH₂Cl₂, 25 °C

59. ábra

A reakció mechanizmusának jobb megismerése érdekében a pirrolidin származék nitrogénen metil-karboxilát csoporttal helyettesített változatát (**169**) is elkészítettük (metil-

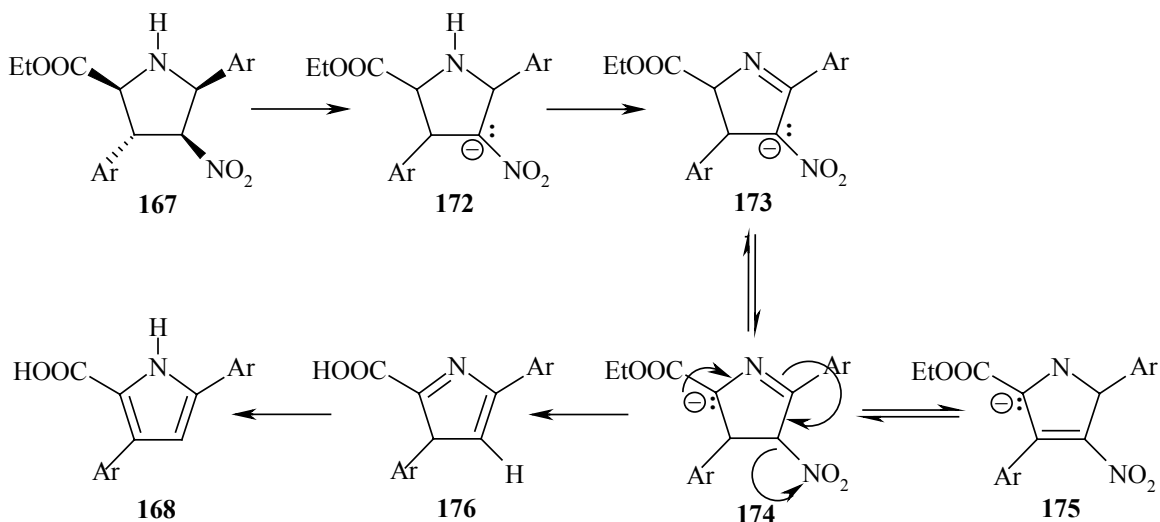
klórformiáttal acilezve). Az N-védett származékok esetében NaOMe/H₂O₂ alkalmazásával nem történt aromatizáció. Amennyiben a **169 c** vegyületet a bázissal, majd savval kezeltük az átészterezett **169 i, j** izomerek 1 : 1 arányú keverékét kaptuk (ezesetben az izomerek oszlopkromatográfiásan szétválaszthatóak voltak). A legérdekesebb fejlemény, hogy a NaOMe/H₂O₂-os kezelés és feldolgozás után a **170** pirrolidin egyedüli izomerjét (**169** epimerje) kaptuk eredményül (59. ábra). Hasonló epimerizáció történhet a már említett *Nef*-reakció esetében is, melyet az egyik pirrolidin cikloadduktunk esetében kívántunk alkalmazni a nitrocsoport karbonillá történő átalakítására. A reakciót, mely CS₂/Et₃N használatával végezhető,⁷⁹ 4 óra reakcióidő után feldolgozva szintén kizárólag a **170 c** epimerhez jutunk, míg 72 óra leforgása után a **171** oximot kapjuk termékként (60. ábra).



60. ábra

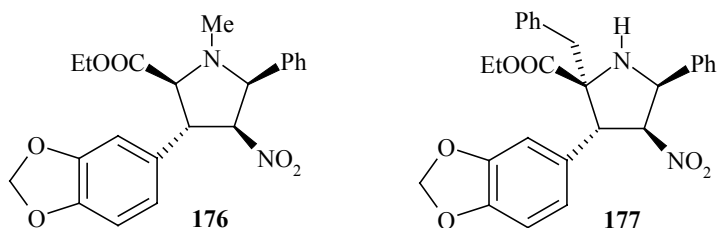
A nitrocsoport nitroalkánok esetében nem viselkedik kilépő csoportként ionos, báziskatalizált eliminációs reakciókban, mivel a primer és szekunder nitroalkánokból bázissal nitronát anion képződik. Ha viszont a nitro csoporthoz képest β-helyzetben elektronvonzó csoport van, a báziskatalizált elimináció végbemegy, s alkének keletkeznek.⁸⁰

Eredményeink azt valószínűsítik, hogy az aromatizáció első lépése dehidrogéneződés, mely a **174** pirrolin származékhoz vezet. Ebből nitronát ion képes eliminálódni vinilóg E₁CB mechanizmussal, majd kialakul a **168** pirrol-karbonsav az észter hidrolízise ill. [1,5]-hidrogénvándorlás után (61. ábra).



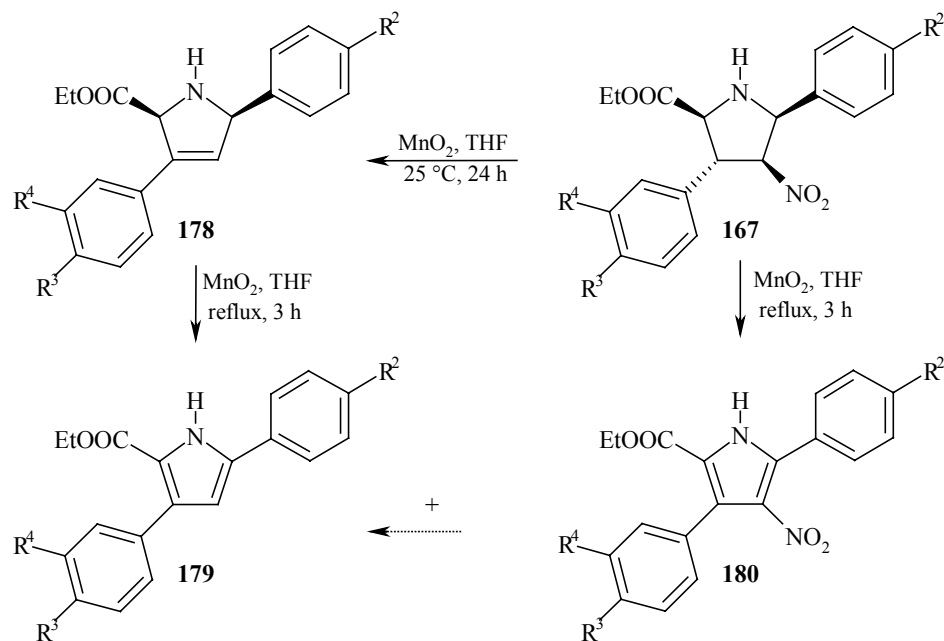
61. ábra

A vázolt reakcióút további igazolására elkészítettük a **176** N-metil ill. a **177** 2-benzil szubsztituált cikloadduktokat a **167** g származékból metil-jodiddal ill. fenilalanin-észter és benzaldehid iminjéből a 58. ábrán látható módszerrel, cikloaddícióval.



Az így elkészített "blokkolt" pirrolidinekkel szintén kipróbáltam az aromatizációt, azonban várákosainknak megfelelően ebben az esetben nem ment végbe a reakció, ami alátámaszthatja elképzeléseinket.

Alternatív módszerként néhány cikloaddukt esetében mangán-dioxidos oxidációt is kipróbáltunk tetrahidrofuranban szobahőmérsékleten, ill. forralva.



62. ábra

Tapasztalataink szerint enyhe körülmények között, 24 óra alatt a pirrolidin származékok 3-pirrolinná alakultak át a nitro csoport távozásával együtt. Amennyiben a reakcióelegyet forraljuk, 3 óra reakcióidő után a **178**, **179**, **180** pirrol ill. pirrolin származékok alakulnak ki változó arányban. Érdekes módon a **178** átalakulása **179**-é jóval lassabban megy végbe, mint direkt oxidációval. A **180** nitro-pirrol meglehetősen stabil az alkalmazott reakciókörülmények között, viszon kloroformos oldatban állva könnyen továbbalakul **179** pirrollá. Az eredményeket a 10. táblázatban gyűjtöttem össze.

	Kiinduló anyag	R ²	R ³	R ⁴	Reakció körülmények	Arányok		
						178	179	180
1	167 b	H	H	H	THF, 25 °C	1	0	0
2	167 c	H	MeO	H	THF, 25 °C	1	0	0
3	167 g	H	OCH ₂ O		THF, 25 °C	1	0	0
4	167 h	H	Cl	H	THF, 25 °C	1	0	0
5	167 b	H	H	H	THF, reflux	0	3,5	1
6	167 c	H	MeO	H	THF, reflux	3,5	1	0
7	167 f	Cl	H	H	THF, reflux	0	1	0
8	167 g	H	OCH ₂ O		THF, reflux	0	1	1,5
9	167 h	H	Cl	H	THF, reflux	0	1	0

10. táblázat

3.5 Azometin-ilidek és nitroetilén szimultán előállítása [2]

Az előzőekben bemutattam, hogy aril-nitroolefinek (nitro-sztirolok) készségesen reagálnak a bázikus körülmények között előállított azometin-ilidekkel. Azonban más a helyzet az alkil-nitroolefinekkel, s főleg a legegyszerűbb képviselővel, a nitroetilénnel. A nitroetilén – melyről *Wieland* és *Sakkelairos*⁸¹ számolt be először a múlt század elején – igen kívánatos reagens lenne cikloaddíciós reakciókban, hiszen megfelelő helyen szubsztituátlan gyűrűs vegyületek előállításához lenne használható. Sajnos azonban a nitroetilén már víznyomok jelenlétében is polimerizálódik, bázisokkal hevesen reagál ezen kívül hőérzékeny is. E tulajdonságai meggátolják alkalmazását a reakciók többségében.

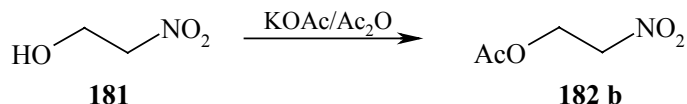
Amennyiben ezen tulajdonságaitól eltekintünk, a nitroetilén erősen elektronhiányos és reaktív dienofil Diels-Alder reakciókban, elektronban gazdag⁸² és aktiválatlan⁸³ diénekkal szemben is. Ezen kívül sok nukleofil nitroetilénre történő konjugált addícióiban is felhasználják.⁸⁴ Alkalmazásának azonban alapvető feltétele minden esetben, hogy elkerüljük báziskatalizált polimerizációját^{85,86}.

A nitroetilén szintén jó dipolarofil 1,3-dipoláris cikloaddíciókban, azonban felhasználásáról csak kevés eredmény közöltek. Reakciója 9-diaza-fluorénnel⁸⁷ nitro-ciklopropán származékokhoz vezet, míg 1-azido-adamanténnal 1*H*-1,2,3-triazolhoz jutunk⁸⁸ (mindkét esetben további mellékreakciók is végbe mennek). Érdekes megfigyelés, hogy nitroetilénnel gyakran fordított a regioszelektivitás, nitronokkal⁸⁹ és nitril-oxidokkal⁹⁰ végbemenő reakcióiban, mint egyéb elektronhiányos alkének esetében.⁹¹ Azometin-ilidekkel ill. azometin-iminekkel történő dipoláris cikloaddícióiról pedig egyáltalán nem találunk példákat, feltehetően a dipólok bázikus körülményeket igénylő előállítása miatt. A 3.2.2.2 fejezetben magam is beszámoltam oxindol típusú nitroetilén származékunk részben sikertelen alkalmazásáról.

A nitroetilén *in situ* előállításáról csak néhány, termikus úton lejátszódó módszert ismerünk az irodalomból. Ilyenek a 2-nitroetil-fenil-szulfoxidot,⁹² 2-benziloxi-⁹³ ill. 2-acetoxi-nitroetánt, valamint 2-nitroetanolt (dehidratálószer jelenlétében) alkalmazó eljárások.⁹⁴

Ezek nyomán úgy döntöttünk, hogy a 2-acetoxi-nitroetán viselkedését fogjuk vizsgálni bázikus körülmények között, mely az azometin-ilid képződését is kiváltja. Bázikus körülmények között ugyanis várható, hogy nitroetilén alakul ki az acetát β-eliminációjának eredményeképp, s szerencsés esetben a reakcióelegyben ennek koncentrációja elég kicsi ahhoz, hogy elkerüljük a nemkívánt mellékreakciókat.

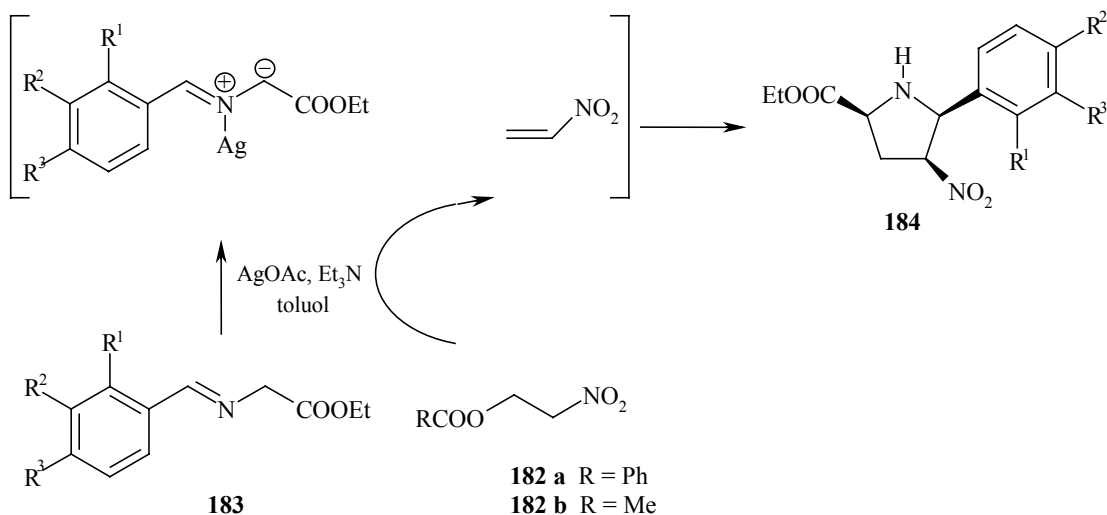
Először tehát a **182 b** nitroetilén prekuzort állítottuk elő. Ez az acilezési reakció egyszerűen ecetsav-anhidriddel elvégezhető, azonban a reakcióelegyet 30 °C alatt kell tartani a bomlási folyamatok elkerülése végett.⁹⁵ Emellett a **182 a** benzoiloxi-származékot is elkészítettük, mely erősebb körülményeket igényel (benzolos forralás).⁹⁶



63. ábra

A cikloaddíciós reakciókat a már többször bemutatott módon, iminekből trietil-aminnal előállított azometin-ilidekkel végeztük toluolban, ezüst-acetát jelenlétében, az izomerek ill. a Michael-addíciós melléktermékek elkerülése végett (64. ábra).

A cikloaddíció, megelégedésünkre a várt módon játszódott le kielégítő termeléssel. Eredményként a megfelelő pirrolidin *szün-endo* izomer formája (**184**) keletkezett minden esetben (szerkezetüket HH-COSY és NOE vizsgálatokkal igazoltuk, 13. táblázat), tehát a *szün*-ilid a kedvezményezett *endo* átmeneti állapoton keresztül reagál a nitroetilénnel.



64. ábra

Amint a 11. táblázat adatai mutatják, alacsony hőmérsékleten a termelés drasztikusan csökken, míg a dipolarofil feleslegének növelése a polimerizációs melléktermékek mennyiségének csökkenését eredményezi. Ezen szennyezések a nemreagált iminnel együtt oszlopkromatográfiásan könnyen elválaszthatók a terméktől. Különböző nitroetilén prekuzor (11. táblázat, 5. és 6. sor), valamint egyéb bázisok (DABCO, DBU) alkalmazása nem javította az eredményeket. Ugyanez mondható el az aromás gyűrű szubsztituenseiről, melyek nem befolyásolták számottevően a reakció eredményét (12. táblázat).

	<i>Bázis (ekv.)</i>	<i>Hőmérséklet</i>	<i>Nitroetilén prekurzor (ekv.)</i>	<i>Termék</i>	<i>Termelés (%)</i>
1	Et ₃ N (2)	0 °C	182 b (1)	184 a	42
2	Et ₃ N (2)	-78 °C	182 b (1)	184 a	22
3	Et ₃ N (2)	0 °C→25 °C	182 b (1,2)	184 a	55
4	Et ₃ N (1)	0 °C→25 °C	182 b (1,2)	184 a	8
5	Et ₃ N (2)	25 °C	182 a (1)	184 a	15
6	Et ₃ N (2)	0 °C	182 a (1,5)	184 a	12
7	Et ₃ N (2)	0 °C	182 b (2,5)	184 a	44

R¹ = R² = R³ = H

11. táblázat

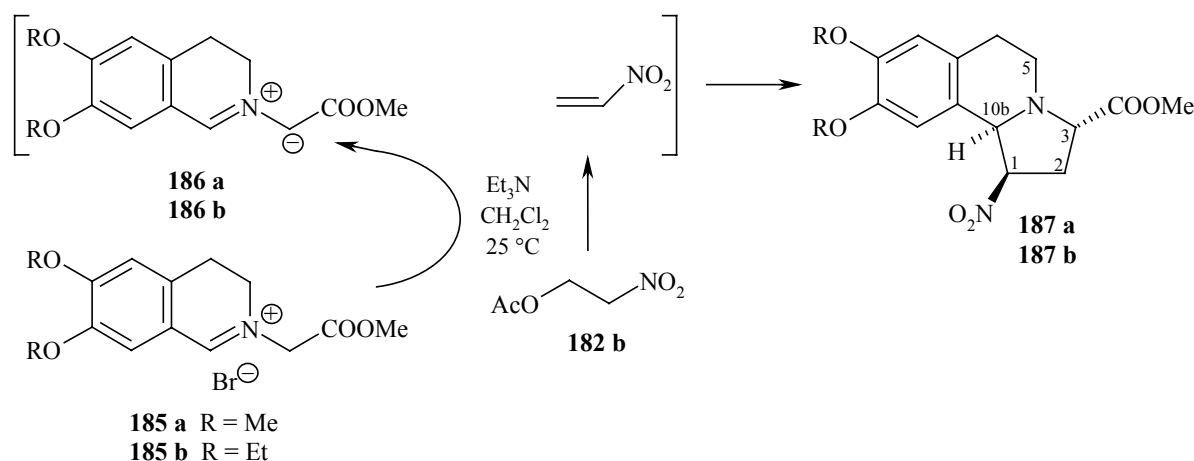
	<i>Termék</i>	<i>R¹</i>	<i>R²</i>	<i>R³</i>	<i>Termelés (%)</i>
1	184 b	H	OMe	H	56
2	184 c	Cl	Cl	H	64
3	184 d	H	Me	H	54
4	184 e	H	Cl	H	55
5	184 f	H	CF ₃	H	62
6	184 g	Me	H	H	58
7	184 h	OMe	H	OMe	54
8	184 i	NO ₂	H	H	35

12. táblázat

184	δH	$J_{H,H}$ (Hz)	¹ H{ ¹ H} NOE kapcsolatok	δC	
H-4	5,44 dd	$J_{3,4} = 2,4$	H-5, H-3	C-4	86,2
H-5	4,85 dd	$J_{4,5} = 6,4$	Ar-6'H, H-4, H-2	C-5	64,5
H-2	4,04 dd	$J_{2,3} = 6,3$ és $9,4$	H-3, H-5	C-2	58,4

13. táblázat

Sikeres módszerünk kiterjesztése érdekében vizsgáltuk más dipól, jelen esetben a **185 a, b** izokinolinium sókból bázissal nyerhető **186** ilid ill. az acetoxi-nitroetán reakcióját is.



65. ábra

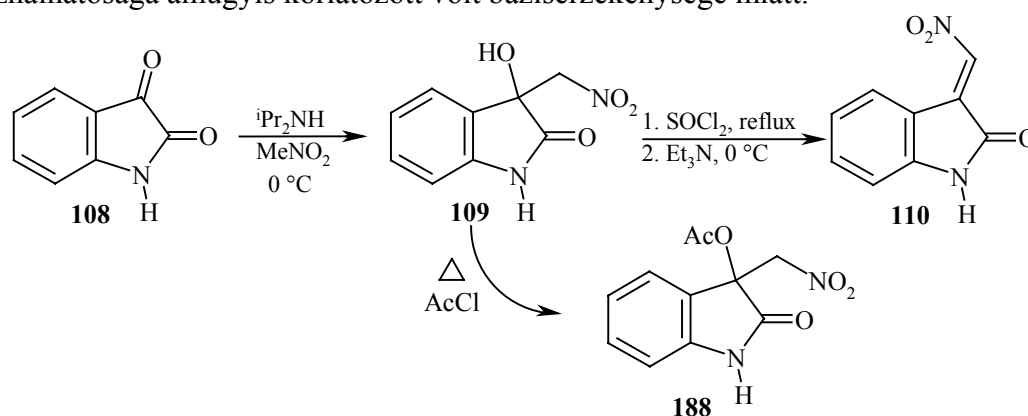
A reakciót diklórmetánban, trietil-aminnal szobahőmérsékleten végezve a kiinduló anyagok hamarosan elreagáltak egymással, és készségesen adták a **187 a, b** cikloadduktokat

63 % és 66 % hozammal. A termékek sztereokémiáját NOE eredmények igazolják (14. táblázat).

187 a	δH	$J_{H,H}$ (Hz)	$\{^1H_i^jH\}$ NOEkapcsolatok
H-1	5,48 dt	$J_{1,2} = 2$ Hz	H-10, H-10b, H-5
H-10b	4,84 d	$J_{10b,1} = 6,5$ Hz	H-10, H-1
H-3	4,28 t	$J_{3,2} = 7,1$ Hz	H-2, H-5

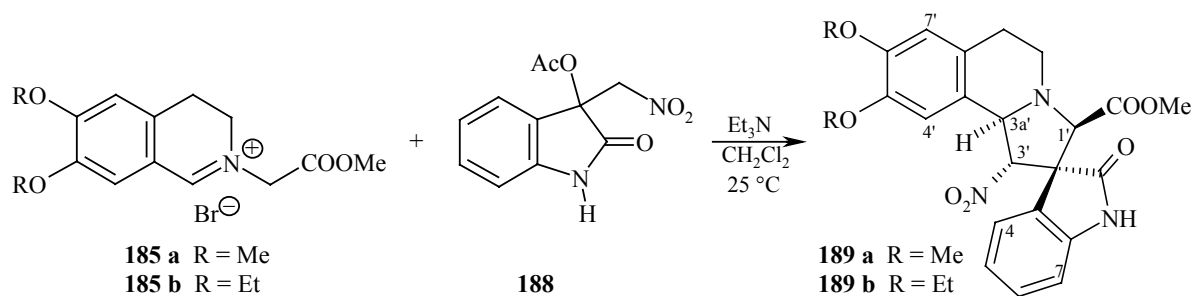
14. táblázat

A módszert a dipolarofil oldaláról is kiterjesztettük. Amint a spiro-oxindol származékokkal foglalkozó 3.2.2.2 fejezetben (45. ábra) bemutatam, a **110** dipolarofilhez dehidrohalogénezéssel jutottunk a megelőző 3-klór-3-nitrometil-oxindol származékból. Az előállítás során sarkalatos paramétereket kellett betartani, azonban a **110** vegyület felhasználhatósága amúgyis korlátozott volt bázisérzékenysége miatt.



66. ábra

Indokolt volt tehát az új eljárást alkalmazni ebben az esetben, s ezért elkészítettem a **188** acetoxi származékot a **109** hidroxil vegyületből. Az acilezési reakciót ecetsav-anhidriddel nem sikerült megvalósítani, azonban a **109** vegyület acetyl-kloridban forralva kvantitatív eredményt hozott. Az így nyert indolo-nitroetilén prekuzort ezután a **185 a, b** sókból felszabadított ilidekkel vittem reakcióba, s azt tapasztaltam, hogy 2 ekvivalens trietil-aminnal, szobahőmérsékleten, sztereoselektíven képződtek a megfelelő ötgyűrűs heterociklusok (67. ábra). Ebben az esetben – a **187** származéktól eltérően – a **189** cikloadduktok *szün-endo* formája képződött szelektíven (NMR adatok a 15. táblázatban).



67. ábra

189a	δH	J	$^1H\{^1H\}NOE$ kapcsolatok
H-3'	5.66 d	7.0 Hz	H-4, H-4'
H-3a'	5.19 d	7.0 Hz	H-4', H-1'
H-1'	4.34 s	-	H-3a'

15. táblázat

Eredményeink alapján elmondhatom tehát, hogy enyhe körülmények között végbemenő, általános módszert találtunk azometin-ilidek és nitrotilén származékok szimultán előállítására, mellyel nitro-pirrolidinekhez juthatunk.

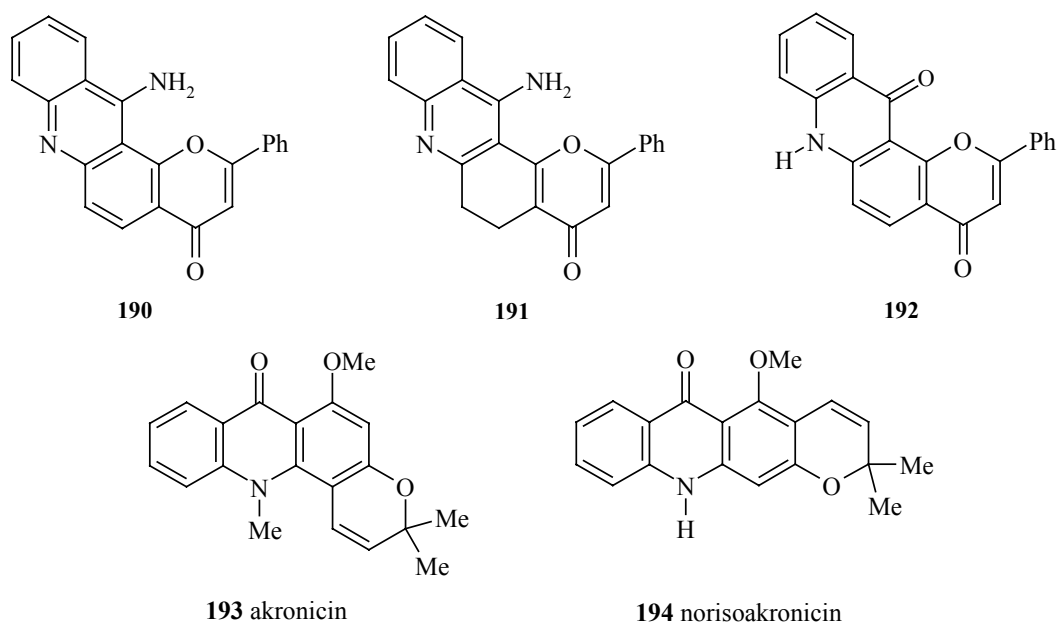
3.6 Cikloaddíciók 4H-pirán-4-on származékok körében [1]

3.6.1 Irodalmi áttekintés, cikloaddíciós prekursorok szintézise

Kutatócsoportunkban már évek óta folynak kísérletek nem citotoxikus rákellenes hatású ágensek előállítására, melyek a protein-tirozin-kináz (PTK) enzim inhíbeálásán keresztül fejtik ki hatásukat. A PTK inhibitorok keresése részben természetes eredetű anyagok tesztelésén, részben pedig az ismert hatású természetes anyagok szerkezetének módosításával, új hatékony molekulák szintetizálásán alapszik.

Az eddig talált PTK inhibitor hatású vegyületek nagyobb része a flavonoidok (flavonok, izoflavonok, piranoakridonok, benzofenatrolinok) köréből került ki,⁹⁷ s ezek képezik a PTK inhibitorok leginkább tanulmányozott családját is. Azonban számos más típusú molekula is ismert, mint például az antibiotikumok körébe tartozó *herbimycin A*,⁹⁸ vagy a tengeri eredetű *halenaquinon*⁹⁹ és *aerophysinin*.¹⁰⁰

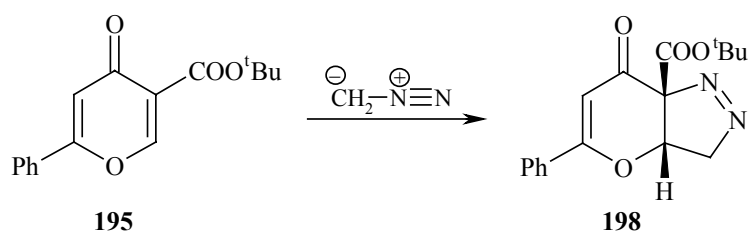
Csoportunk munkája ezek közül a piranoakridonokhoz kapcsolódik, melyek egyaránt tartalmazzák a PTK-ok flavon- és ATP-kötőhelyére specifikusnak talált molekularészleteket is. E munka során *Groundwater* és munkatársai számos piranoakridon származékot állítottak elő (**190**, **191**, **192**), melyeket tesztjeik során hatékonynak találtak természetes eredetű, hasonló vázrendszert tartalmazó molekulákkal (**193**, **194**) összehasonlítva.¹⁰¹



68. ábra

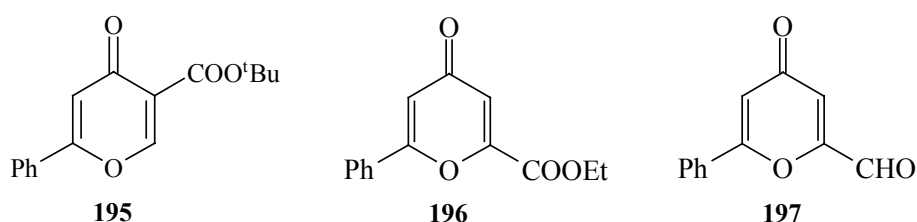
Csoportunkban sikerült továbbá e vegyületek lineárisan anellált változatát is előállítani, melyek biológiai tesztelése jelenleg is folyik.

Munkám során behatóbban foglalkoztam a vázolt vegyületek lehetséges intermedierjeként szóba jöhető, 4*H*-pirán-4-onok cikloaddíciós reakcióinak vizsgálatával, mely vegyületeket – szemben a jól dokumentált 4*H*-benzopirán-4-onokkal – csak igen kevésbé tanulmányozták. E téren előzőleg csak *McCombie* és munkatársai¹⁰² számoltak be vizsgálatokról melyekben a **195** piranon-3-észter reakcióiról, köztük diazo-metánnal történő cikloaddíciójáról találunk adatokat.



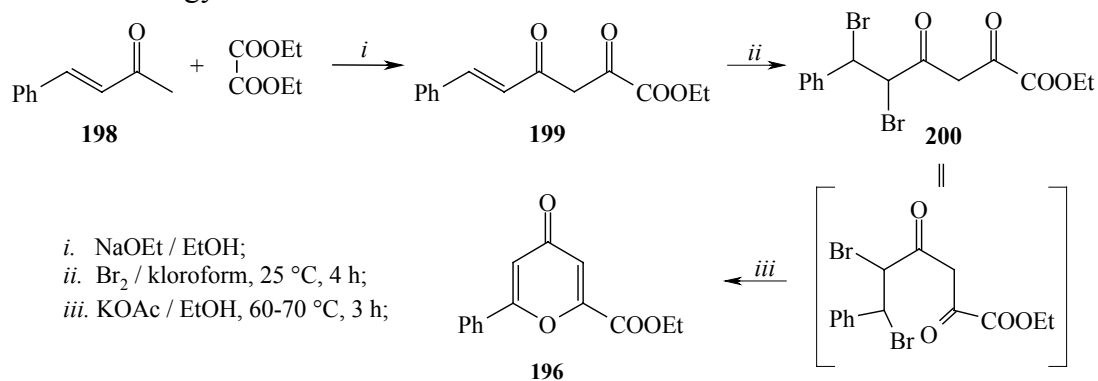
69. ábra

Vizsgálataim során a **195**, **196**, **197** származékokat alkalmaztam, melyek közül **195** és **196** észtereket irodalmi módszerek^{102,103,104} alapján állítottam elő, a **197** aldehid kialakítását pedig –mivel szintézisét eddig csak bázikus körülmények között, gyenge termeléssel valósították meg¹⁰⁵– a **196** piranon-észterből kiindulva végeztem el.



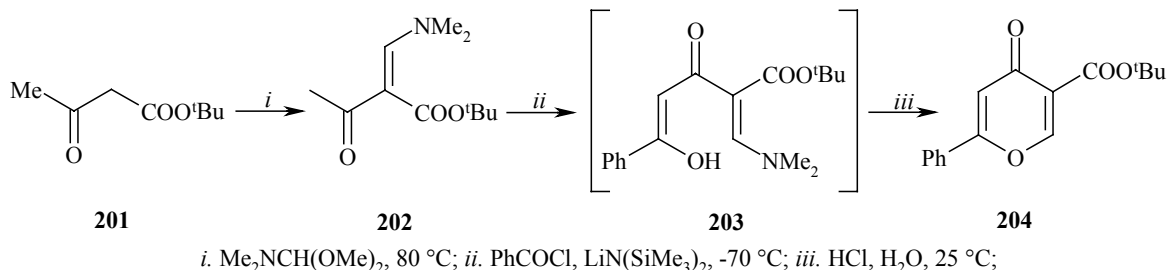
70. ábra

Az etil 4-oxo-6-fenil-4*H*-pirán-2-karboxilát (**196**) előállítása *Borsche*¹⁰³ módszerével történt, mellyel benzál-acetonból kiindulva három lépésben – acilezés, brómozás, gyűrűzárás – nyerhető a célvegyület.



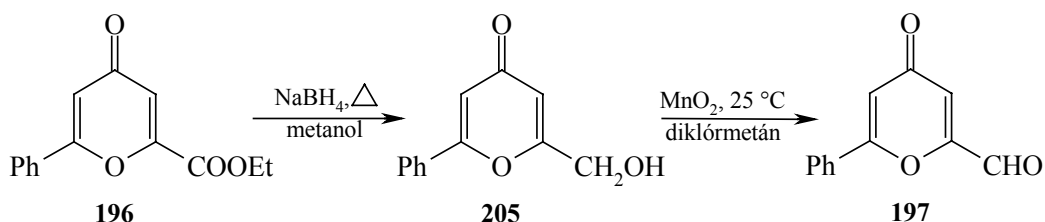
71. ábra

A **195** tercier-butoxikarbonil-piranon származékot a megfelelő acetecetészterből kiindulva állítottam elő, melyet N,N-dimetilformamid-dimetilacetállal hevítve jutunk a **202** vegyülethez¹⁰⁶. Ezt lítium-hexametil-diszilazánnal deprotonálva a képződő enolát benzoil-kloriddal reagál, majd ennek hidrolízise után a kívánt termék képződik (72. ábra).



72. ábra

A **197** piranon-2-karbaldehydet a **196** észterből állítottam elő új – bár egyszerű – módon, az észter funkció szelektív redukciójával alkohollá, majd annak mangán-dioxidos oxidációjával kielégítő termeléssel (73. ábra). (Az észter→aldehid közvetlen átalakítás RedAl ill. DIBAL-H reagensek segítségével alacsony hőmérsékleten sem volt sikeres, valamint az OH→CHO konverzió sem működött CrO_3 vagy PCC segítségével).

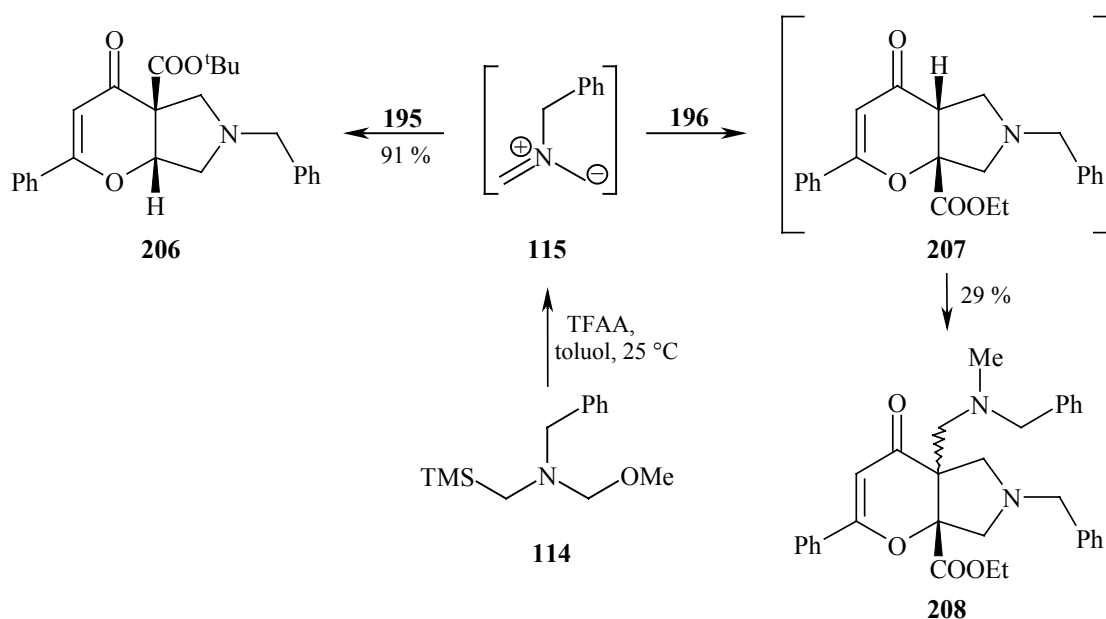


73. ábra

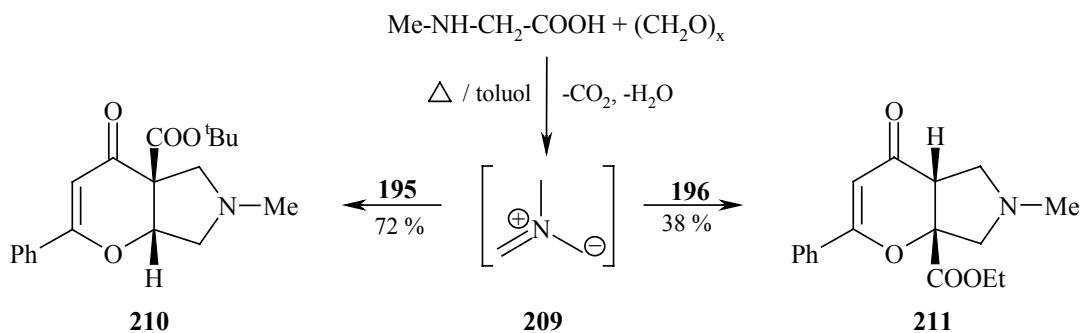
3.6.2 Reakciók azometin-ilidekkel

Csoportunkban már előzőleg tanulmányozták a **195** és **196** piranon-észterek reaktivitását Danishefsky-diénnel szemben,^{104,107} s a vártnak megfelelően a piranon gyűrű 2-es és 3-as szénatomja közötti kettős kötés jó dienofilnek bizonyult. Dipoláris cikloaddíciók esetében a következő eredményre jutottam:

Deszililezéses módszerrel képezett, nem stabilizált azometin-iliddel (**115**) szemben mindkét észter-funkcionalizált piranon dipolarofilként viselkedett. Azonban, míg a 3-as helyzetben szubsztituált származék készségesen és jó termeléssel reagált, addig másik vegyületünk lassan, gyengébb termeléssel és a képződő cikloadduktnak a reagens feleslegével történő továbbalakulásával tette ezt (74. ábra).

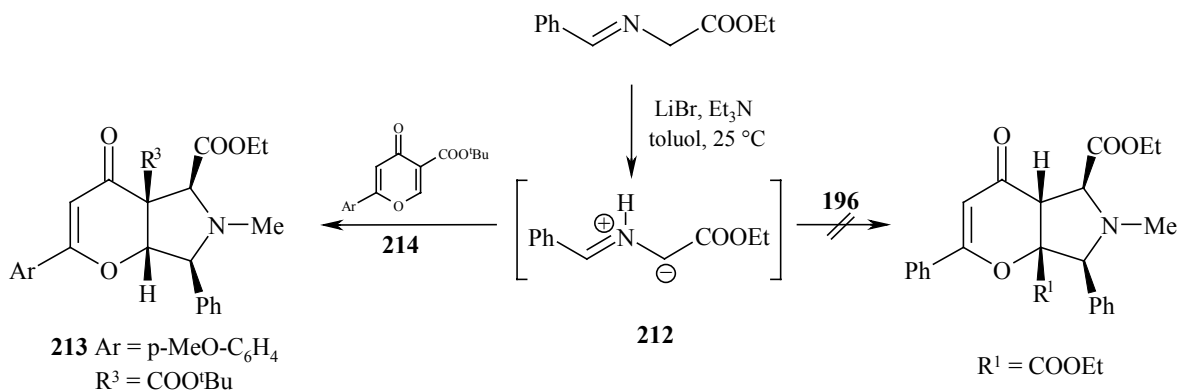


Mindkét piranon-észtert reakcióba vittem a szarkozinból és paraformaldehiddől dekarboxilezéses úton képzett **209** nem stabilizált illiddel. A piranon származékok ez esetben is dipolarofilként viselkedtek. A **195** észter itt is aktívabb volt, s jobb termeléssel adta a **210** cikloadduktot, mint a 2-szubsztituált vegyület (75. ábra).



A fentiekén kívül stabilizált azometin-ilidekkel is folytattam kísérleteket. Ezen ilideket kevésbé reaktívnak tartják normál elektronigényű cikloaddíciókban, mint a relatíve elektronban gazdagabb szubsztituálatlan ilideket. Kutatócsoportunkban már beszámoltak piranonok e komponensekkel végbemenő reakcióiról, melyeket a 76. ábrán foglaltam össze.

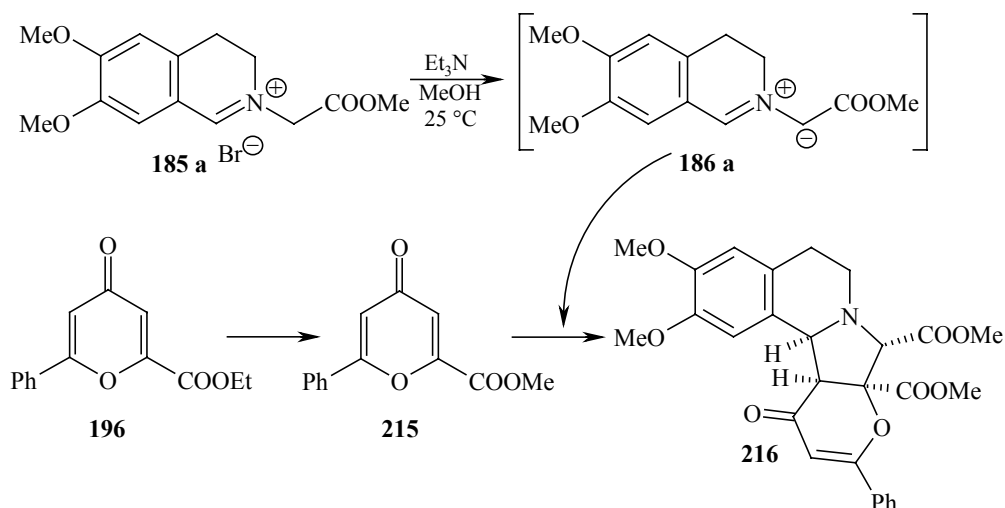
Glicin-észterből és benzaldehiddől trietil-aminnal képezett **212** azometin-ilid a vizsgált piranonok közül csak az eddig reaktívabbnak talált 3-szubsztituált változattal (**195**) reagált az előzőeknél szerényebb termeléssel, míg a 2-helyettesített analogon inaktív maradt a reakcióban.



76. ábra

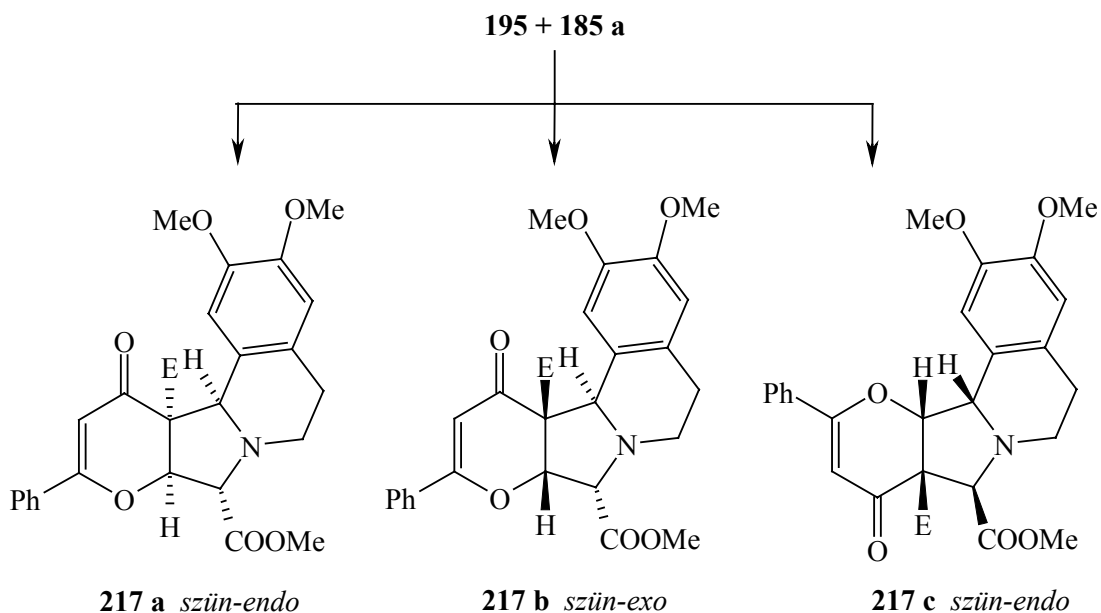
Saját kísérleteimet az izokinolinium-sóból felszabadított **186 a** azometin-iliddel végeztem. Ezen ilid jóval reaktívabbnak bizonyult, mint a **212** ugyancsak stabilizált rokona.

A **186 a** ilid reakciója a **196** γ -piranonnal sztereoselektíven a **216** *anti-endo* cikloadduktot eredményezte, azonban csak kis termeléssel. Az alkalmazott reakciókörülmények között az első lépés a piranon származék átésztereződése volt. Ezen átésztereződött termék (**215**) nagy része a reakcióelegyből visszanyerhető volt (77. ábra).



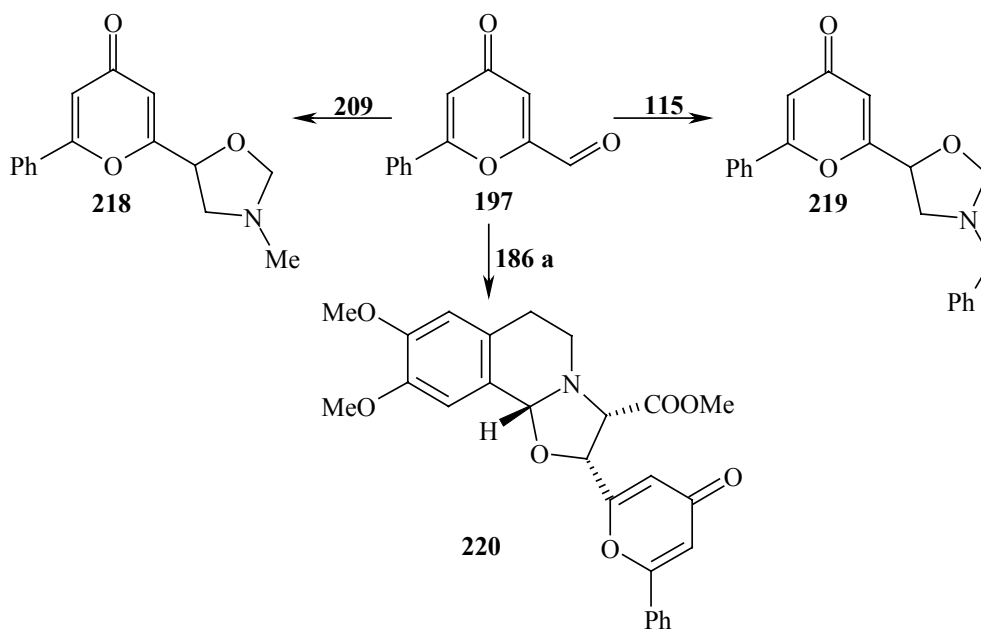
77. ábra

A reakció a **195** γ -piranonnal készségeesen végbement ugyan, ám nem volt szelektív: regio- és sztereoizomerek elegye képződött (összességében jó termeléssel), melyeket nem tudtam elválasztani egymástól. A termékek sztereokémiájának becslése más hasonló cikloadduktok spektruma alapján történ a megfelelő NMR-jelek összehasonlításával (78. ábra).



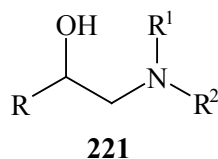
78. ábra

Végül a 6-fenil-4-oxo-4*H*-pirán-2-karbaldehiddel végzett reakciókat foglaltam össze a 79. ábrán. Meglepetésünkre **197** molekulánk aldehid C=O kettős kötése minden esetben reaktívabbnak bizonyult a cikloaddíciókban, mint a C=C kettős kötés. (Az irodalomban csak az analóg benzopiranon-3-karbaldehid reaktivitását vizsgálták Diels-Alder reakcióban, azonban ott a C=C kötés viselkedett dienofilként.¹⁰⁸) Így három oxazolidin-származékot tudtunk izolálni termékként. E termékek különös jelentőséggel bírnak, mivel 1,3-dipólok körében ilyen eredményeket csak bizonyos speciális esetekben közöltek. (A témával bővebben következő fejezetben foglalkozom.)



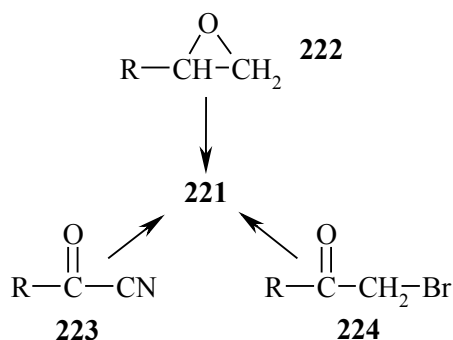
79. ábra

3.7 Oxazolidinek és 1-aryl-2-dimetilamino-etanolok szintézise [7]



A β -hidoxi-amin részt tartalmazó molekulák közismerten nagy jelentőségűek, hiszen számos hatásterületen alkalmazott gyógyszerek alapanyagai. Használják őket β -blokkolókként, idegrendszerre ható anyagokként, különböző szívgyógyszerekben, valamint étvágycsökkentőként is.¹⁰⁹ A vicinális amino-alkohol rész ezen kívül még számos természetes eredetű és szintetikus molekula alkotórésze.¹¹⁰

A tárgyalt vegyületek szintézise rendszerint több lépésben történik,¹¹¹ egyebek mellett olyan intermediereken keresztül, mint a dimetil-amino-ketonok,¹¹² vicinális hidroxihalogenidek,^{113,114} oxiránok¹¹⁴ vagy α -keto-acetamidok.¹¹⁵

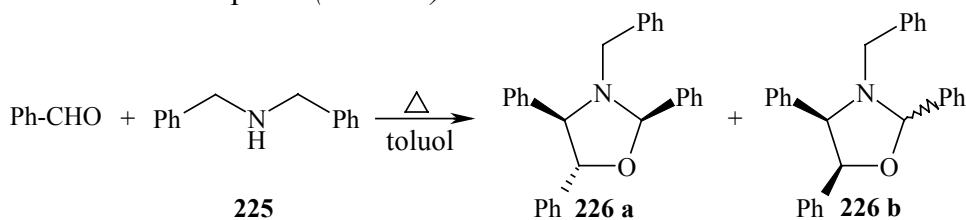


80. ábra

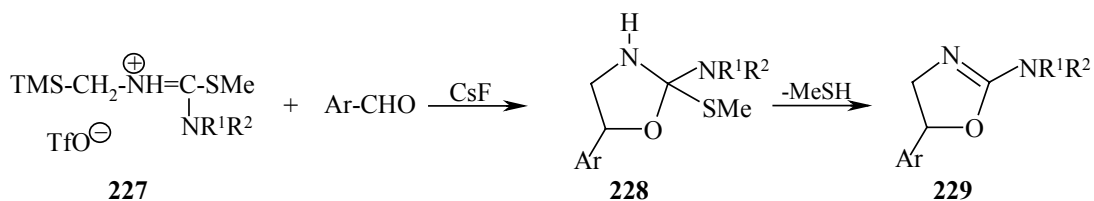
A piranon származékok körében végzett kísérteim során talákoztunk először azzal a reakcióval, melynek során szarkozinból és paraformaldehidből képezett azometin-ilid a szén-szén kettős kötés helyett az aldehid funkció C=O kettős kötésére addicionálódik (79. ábra). E jelenség később is előfordult a martinellin gyűrűrendszer (lásd. 4.3.3 fejezet, 99. ábra) szintézise során felfedezett reakcióban.

Az irodalomból ismertek ugyan 1,3-dipoláris cikloaddíciók melyekben az azometin-ilid aldehid C=O kettős kötésére addicionálódik, ám ez esetekben:

- Az *in situ* kialakuló azometin-ilid aldehid komponense azonos a dipolarofillel¹¹⁶ (81. ábra)
- Az azometin-ilid stabil prekursorát készítették el előbb, majd ezt követte a cikloaddíciós lépés¹¹⁷ (82. ábra)



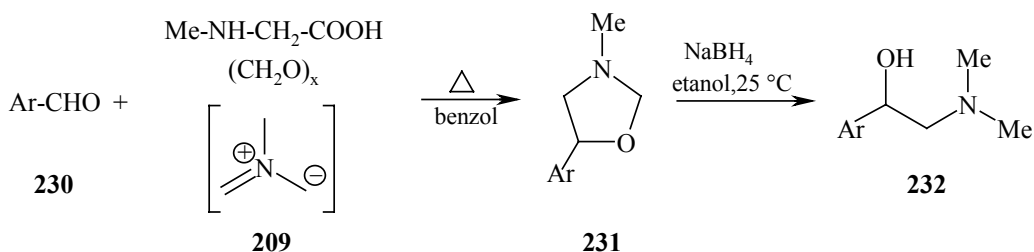
81. ábra



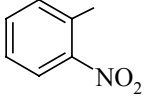
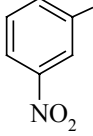
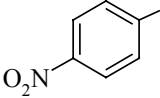
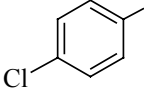
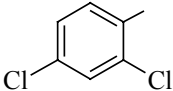
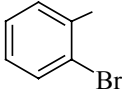
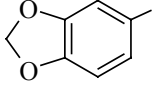
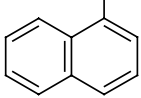


82. ábra

A munkánk során tapasztalt cikloaddíciót (79. ábra) ezután megpróbáltuk tudatosan aril-oxazolidinek előállítására felhasználni. E célból különböző aromás aldehideket, szarkozint, paraformaldehidet forraltunk benzolban. Azt tapasztaltuk, hogy a kiindulási aldehyd 1-3 óra után elreagál, s egyetlen termék, a megfelelő 5-aril-3-metil-oxazolidin keletkezik kiváló termeléssel. A módszer egyaránt jó eredménnyel működött mind aril-, mind heteroaril-aldehydek esetén (83. ábra).

Ahhoz, hogy e vegyületekből ariletanolokat kapjunk, a keletkezett oxazolidineket nátrium-tetrahidrido-boráttal, etanolban, szobahőmérsékleten redukív gyűrűfelynitésnek vetettük alá. E reakció jó termeléssel eredményezte a megfelelő 1-aril-2-dimetilamino-etanolokat. Kivétel a 2-piridil származék, ugyanis ebben az esetben komplex termékelegy képződött, mely valószínűleg az aromás gyűrűben is lezajló redukációs folyamatok miatt történt. Az eredményeket a 84. ábrán foglaltam össze.



83. ábra

	Ar	231		232	
		Reakcióidő (h)	Termelés	Reakcióidő (h)	Termelés
a		1	95 %	1	87 %
b		1	98 %	1	93 %
c		1	92 %	1.5	94 %
d		2	87 %	0.5	91 %
e		3	91 %	1	93 %
f		3	86 %	1	95 %
g		15	58 %	1	88 %
h		5	72 %	2	90 %
i		3	77 %		
j		2	87 %	2	90 %

84. ábra

4 ELEKTROCIKLIZÁCIÓS KÍSÉRLETEK

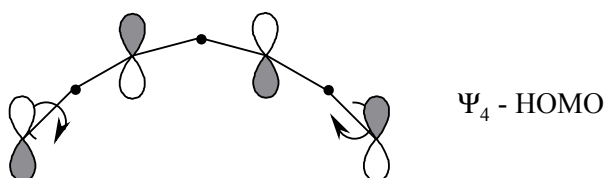
4.1 Az 1,3-dipólok 1,7-elektrociklizációjáról

Az elektrociklizációk a periciklusos reakciók azon fajtái, melyben gyűrű záródik vagy nyílik fel. Már régóta ismertek a ciklobutén–butadién, hexatrién–ciklohexadién, ciklopropán–allil kation, vagy a bevezetőben már említett aziridin–azometin-ilid átalakulások, melyek mind elektrociklizációs úton mennek végbe. A folyamat a résztvevő elektronok számától ill. az alkalmazott körülményektől (termikus-, vagy fotoindukált) függően konrotációval vagy diszrotációval megy végbe, a Woodward-Hoffmann szabályoknak megfelelően.

Szintén nem újkeletű felismerés, hogy az α,β -telítetlen 1,3-dipólok 1,5-elektrociklizációs reakciói változatos öttagú heterociklusokhoz vezetnek (2. ábra).¹¹⁸

Kevésbé közismert azonban, hogy a megfelelő konjugációra képes, $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen ilidek 1,7-elektrociklizációs folyamatok résztvevői lehetnek, melynek eredményeként héttagú gyűrűs vegyületek keletkeznek.¹¹⁹ Ezen heterociklusok vagy stabil, létképes vegyületekként izolálhatóak, vagy valamely más reakciótermékként stabilizálódnak.

Az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen ilidek izoelektronos szerkezetűek a heptatrienil anionnal, s a 8 π -elektronos rendszer átalakulhat a megfelelő gyűrűs formává. Ez az átalakulás a heptatrienil anion HOMO-pályáját megvizsgálva belátható módon konrotációs folyamat, s emiatt az 1,7-elektrociklizáció kiinduló vegyületeinek bizonyos meghatározott térbeli követelményeknek is meg kell felelniük, egyszerűen azért, hogy a 8 π -elektronos rendszer terminális kötése körüli együttforgás megvalósulhasson (85. ábra).

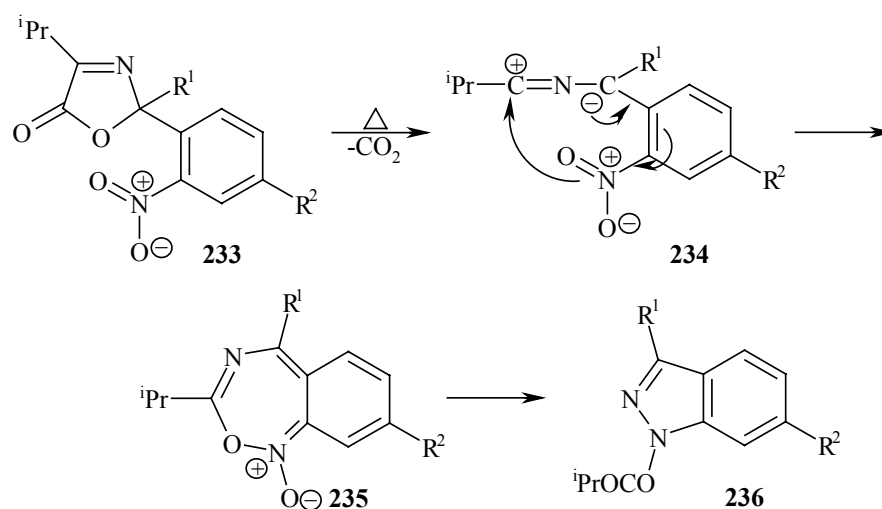


85. ábra

4.2 Irodalmi példák

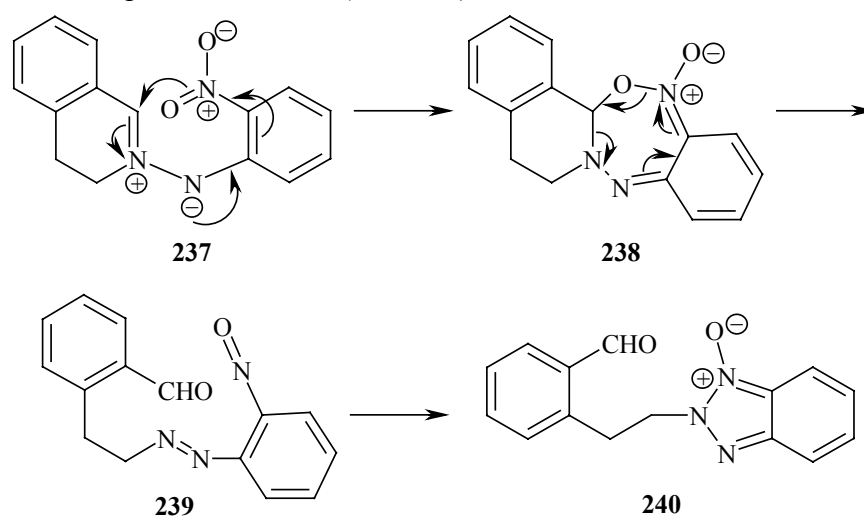
A bevezetés 4. és 5. ábráján felsorolt allil- ill. propargil-allenil típusú dipólok közül csak néhány esetben számoltak be eddig 1,7-elektrociklizációról.¹²⁰ Az utóbbi típusból a nitril-ilid, nitril-imin ill. a diazo-vegyületek, míg az allil dipólok közül az azometin-ilidek, azometin-iminek, nitronok, valamint a karbonil-ilidek körében találunk példákat. A következőkben ez eseteket – terjedelmi okok miatt – csak igen tömören, olyan kiragadott példákkal ismertetem, melyek saját munkámmal is kapcsolatban vannak.

Az 1,7-elektrociklizációkban alkalmazott nitril-ilideket többek között azirin-származékok¹²¹ ill. biciklusos izoxazolin fotolízisével,¹²² iminoil-kloridok dehidrohalogénezésével,¹²³ tiapiránok ill. 3-oxazolin-5-on termolízisével állítják elő.¹²⁴ Az utóbbi esetben – melyről *Steglich* számol be – az elektrociklizációval képződő **235** oxadiazepin nem stabil, s továbbalakul a megfelelő indazol származékká (86. ábra).



86. ábra

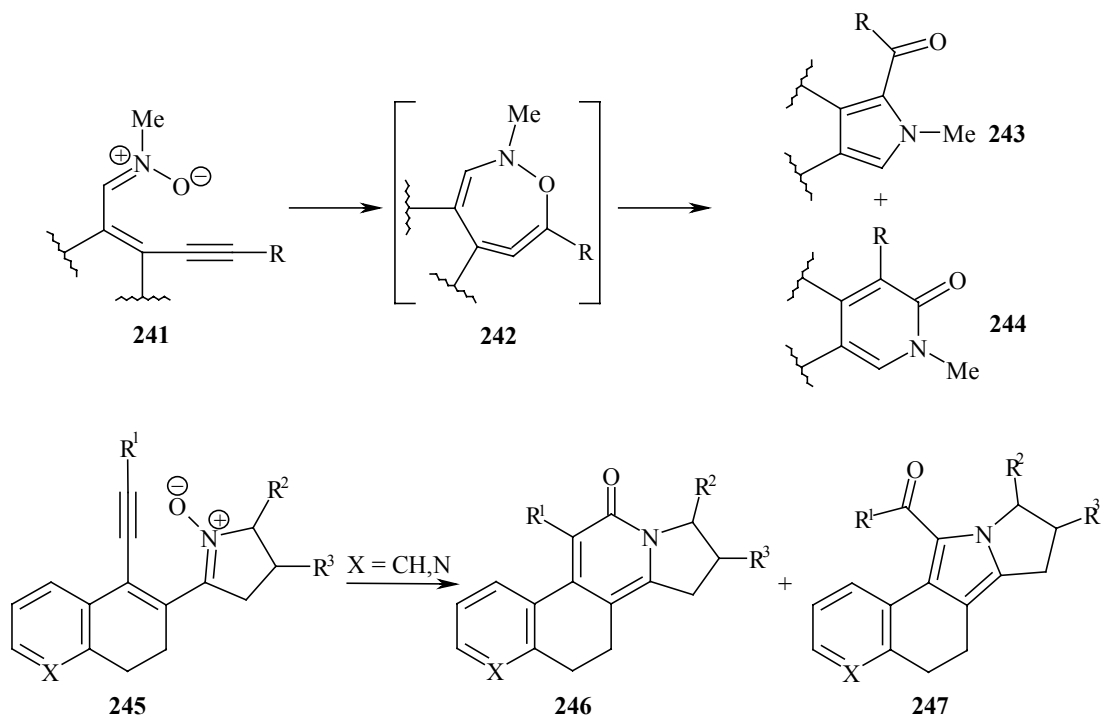
Az 1,7-elektrociklizációt α,β -aromás kötéssel, valamint egy nitro csoport N=O kettős kötésével γ,δ -helyzetben az azometin-iminek és a diaziridinek benzotriazollá történő átalakulásának kulcslépéseként említik (87. ábra).¹²⁵



87. ábra

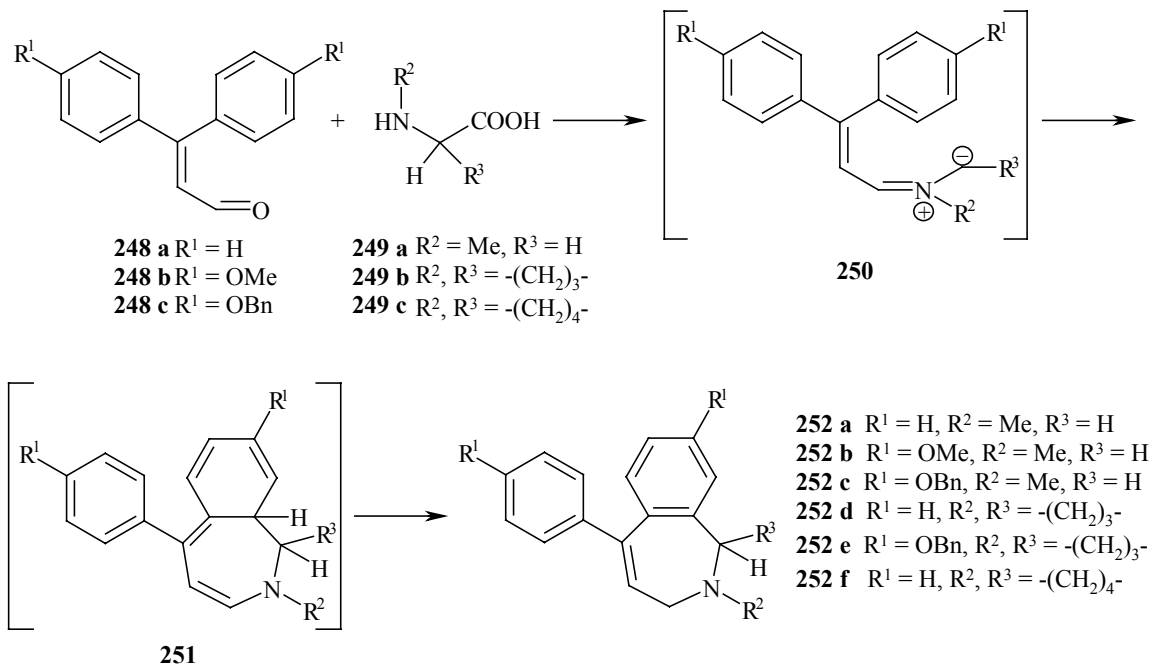
Aromás és heteroaromás gyűrűk aktívan résztvehetnek a nitronok 8π -elektrociklizációs folyamataiban. A keletkező **242** oxaza-cikloallén nem stabil, csak intermedierként fordul elő: azonnal átalakul pirrol- ill. piridin származékokká (88. ábra).¹²⁶

Néhány példa ismert azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációjára. Ilyen átalakulásra hajlandó ilideket előállítottak allénekből (morfolino-allénből,¹²⁷ indolil-allénből¹²⁸), Meldrum-sav származékokból¹²⁹ (metilén-ketén intermedierrel *flash* vákuum pirolízissel). *Noguchi* kifejlesztett egy új típusú ciklizációs módszert kondenzált gyűrűs azepinek előállítására, mely formálisan egy intramolekuláris imin ill. karbonil "én" reakciónak felel meg.¹³⁰ *Eberbach* piridinium-sókból képzett konjugált piridinium-ilidek reakcióit tanulmányozta.¹³¹ E vegyületekből a 8π -elektrociklizációs folyamat eredményeképp instabil cikloallének keletkeznek, melyek vizes hidrogén-peroxid jelenlétében szubsztituált pirido-[1,2-*a*]-azepinonokká alakulnak át.



88. ábra

Kutatócsoportunk korábban már leírta,¹³² hogy dekarboxilezéses eljárással (konjugált aldehidből és N-szubsztituált aminosavból) készített azometin-ilidből dihidro-benzazepin képződik 1,7-elektrociklizáció ill. [1,5]-hidrogénvándorlás után (89. ábra).



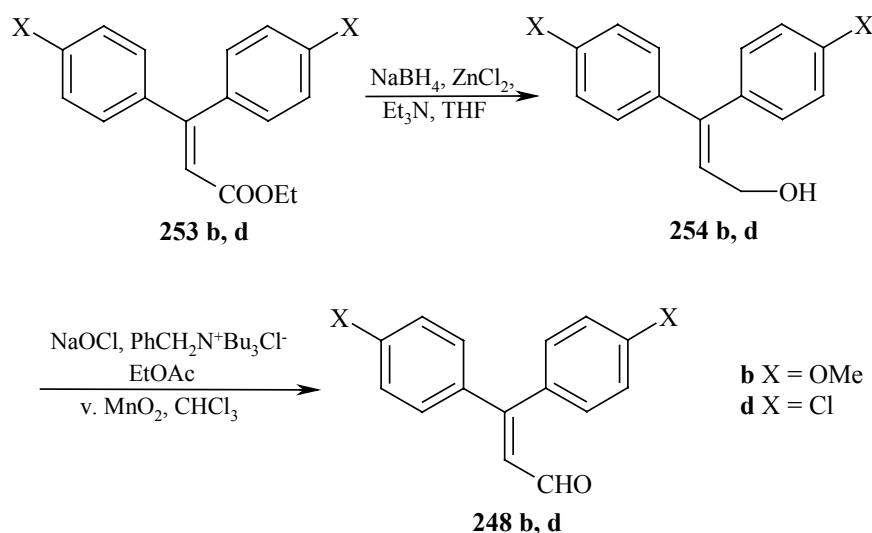
89. ábra

4.3 Saját kísérleti munka

4.3.1 Elektrociklizációs kísérletek észter-stabilizált ilidekkel [9]

Amint azt korábban említettem $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, nem stabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációjának tanulmányozásában csoportunk már tapasztalatokkal rendelkezik. E kísérletek folytatásaképpen szarkozin-észterek, ill. β -fenil-fahéjaldehidek reakcióit tanulmányoztam.

A szükséges aldehyd komponensek (**248**) ugyan nem bonyolult szerkezetűek, azonban a kereskedelemben csak a szubsztituátlan származék vásárolható meg, ezért a különböző helyettesített változatokat elő kellett állítani. Ez *Collomb*, *Chantegrel*, és *Deshayas*¹³³ módszerével kialakított diaril-prop-2-énoátokból történt. A megfelelő észtereket $\text{NaBH}_4/\text{ZnCl}_2/\text{Et}_3\text{N}$ felhasználásával redukáltam, majd a keletkezett alkoholokat nátriumhipoklorittal aldehiddé oxidáltam. A metoxi-származék esetében mangán-dioxidot alkalmaztam, mivel az előző módszer sikertelennek bizonyult (90. ábra). A diaril-aldehidek előállítására a megfelelő benzofenonokból ill. bróm-acetaldehyd származékából Wittig-reakcióval is történhet, azonban a prekursor elkészítése maga több lépés, valamint a Wittig-reakció is gyenge eredménnyel megy végbe.

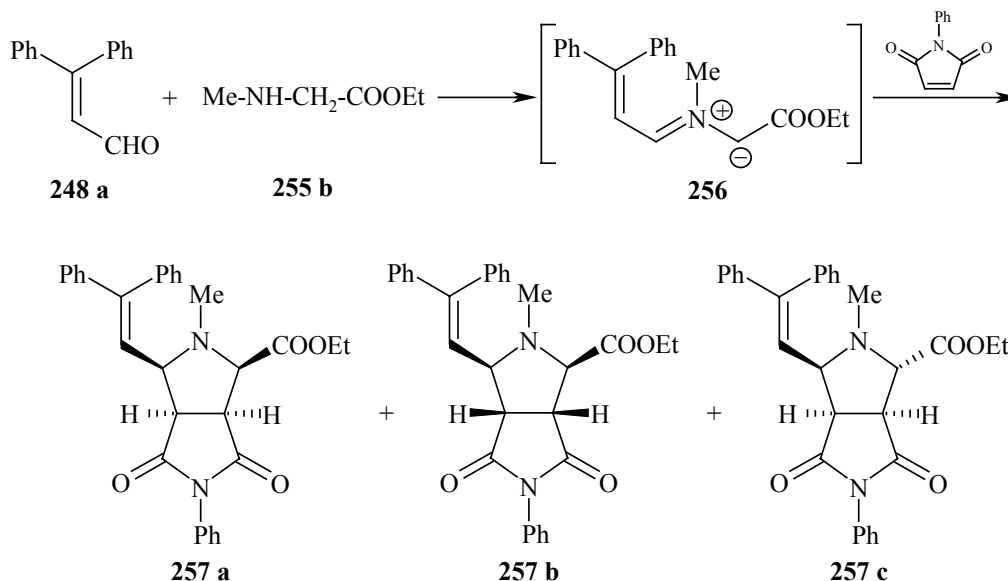


90. ábra

Első próbaként a **248 a** aldehidet illetve a szarkozin észtert kellően reaktív dipolarofil (N-fenil-maleinimid) jelenlétében toluolban forralva az 1,3-dipól keletkezéséről győződünk meg, melynek létezését a képződött cikloadduktok igazolták (91. ábra). A cikloaddíció nem ment szelektíven végbe, ugyanis termékként három izomer vegyületet (**257**) sikerült 4:1:1 arányban izolálni. A cikloadduktok sztereokémiáját HH-COSY és NOESY vizsgálatok erősítik meg. Érdekes, hogy a konjugált azometin-ilid domináns formája a *szün*, hiszen *szün-endo* és *szün-exo* izomerek keletkeztek túlnyomórészt, míg más szubsztituált, észterstabilizált azometin-ilidek esetében az *anti* formáról számolnak be fő konformerként.¹³⁴

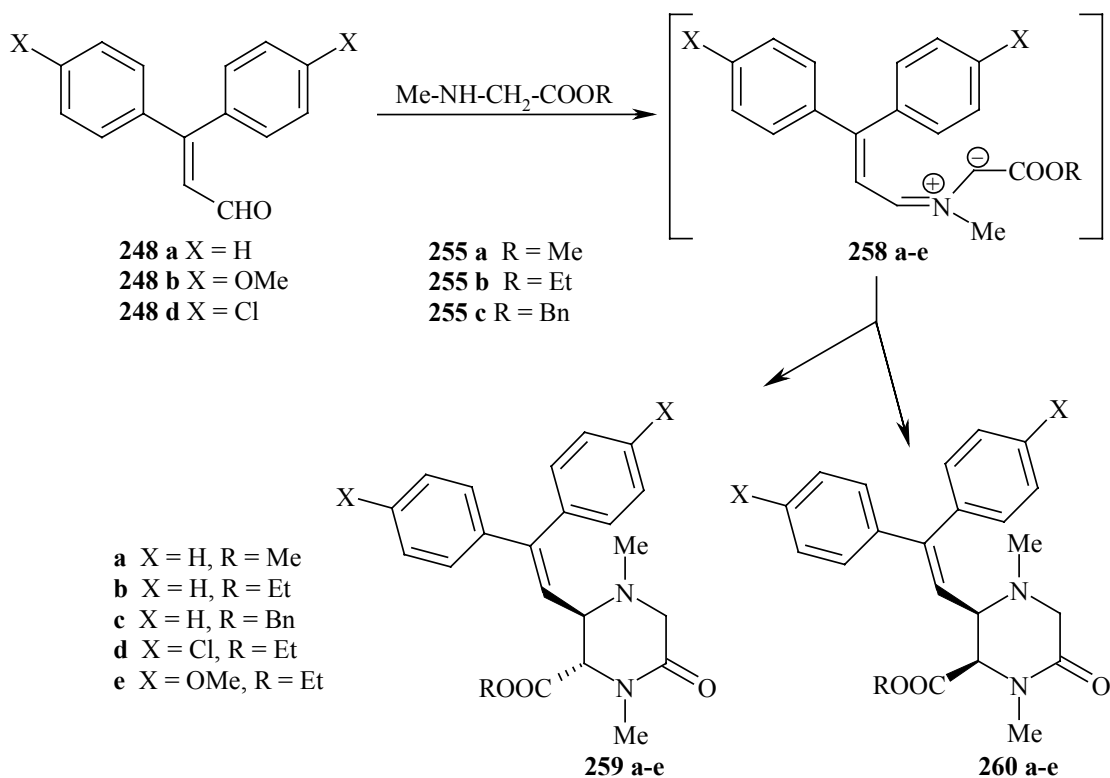
Következő kísérletként az aldehid és aminosav komponenseket már dipolarofil nélkül forraltam toluolban, abban a reményben, hogy elektro ciklizációs reakciót válthatok ki. Ez azonban nem következett be, hanem meglepetésre két termék, egy piperazinon származék két izomerje (**259**, **260**) képződött (92. ábra). Ezek igen gondos kromatográfiai elválasztással

külön-külön izolálhatóak voltak. A reakció minden β -fenil-fahéjaldehid származékkal így játszódott le, némi különbség csak az izomerarányokban volt észlelhető (16. táblázat).



91. ábra

Az β -fenil-fahéjaldehid különleges szerepére jellemző, hogy más aldehidek (alifás, aromás, fahéjaldehid) jelenlétében semmi hasonló reakció nem történt, több nap múlva is csak a reaktánsok lassú bomlása volt észlelhető.



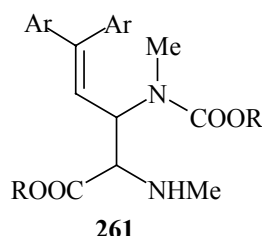
92. ábra

A piperazinon származékok valószínűleg a **261** szekunder aminből alakulnak ki, melyek viszont a szarkozin-észter aktív metilénjének az ilidre történő nukleofil támadásával képződhetnek.

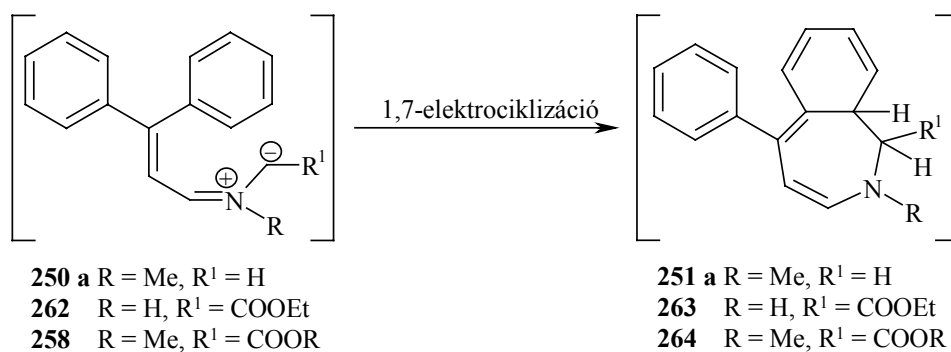
259, 260	R	X	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	Transz:cisz arány
a	Me	H	10	62	2 : 1
b	Et	H	13	68	2 : 1
c	Bn	H	14	62	6 : 1
d	Et	Cl	1	72	1 : 1
e	Et	OMe	1	77	3 : 1

16. táblázat

Összességében azt tapasztaltuk tehát, hogy míg a nem stabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs folyamatban vesznek részt, addig az észter stabilizált származékok hasonló körülmények között csak prekursoraikkal reagálnak.



A jelenség kielégítőbb magyarázata érdekében energiaszámításokat végeztünk a **250 a**, **262**, **258** dipólokra ill. az elektro ciklizációs folyamataik eredményeképp képződő azepin származékokra nézve (93. ábra). Ezek közül **262** nem szerepel jelen értekezésben, ám korábbi munkákból tudjuk, hogy szintén nem hajlandó elektro ciklizációra.¹³⁵ Szemiempirikus (MOPAC PM3) módszert használtunk, s az Insight II (Release 2000) / MOPAC szoftverrel (MSI/Biosymm, CA, U.S.A) Silicon Graphics Octane munkaállomáson végeztük a kalkulációkat.



93. ábra

A számítások eredményeképp kapott képződéshőket a 17. táblázatban foglaltam össze. Amint várható volt a **250 a** ilid a legkevésbé stabil, az észter csoport hiánya miatt. Feltehetően a **262** és **258** dipólok nagyobb stabilitása nagyobb felezési idővel jár együtt, minek következtében több lehetőségük van saját prekursoraikkal reagálni. A nem stabilizált dipól

ciklizációjával kialakuló **251** közti termék szintén kevésbé stabil, mint analogonjai, valamint a hozzá vezető ciklizáció is exotermebb azoknál. Tehát a folyamat exotermebb jellege, valamint a stabilitási tulajdonságok közösen indokolhatják a kapott kísérleti eredményeket.

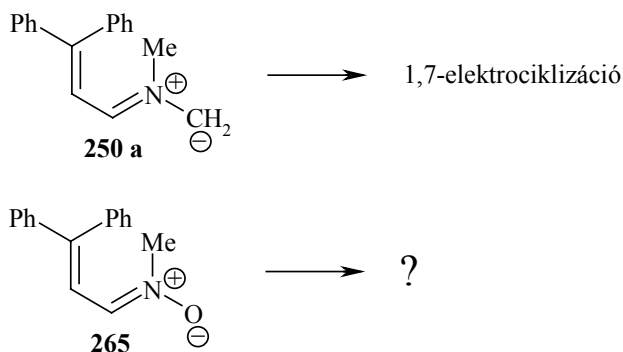
<i>Intermedier</i>	ΔH_f (KJmol ⁻¹)
250 a	413.8
262	17.4
258	34.9
251 a	248.9
263	-80.9
264	-77.9

17. táblázat

4.3.2 Elektrociklizációs kísérletek nitronokkal [3]

A nitron típusú 1,3-dipólok ugyan nem tartoznak szorosan a disszertációm témájához, azonban a nem stabilizált azometin-ilidekkel mutatott strukturális hasonlóságuk indokoltta tette, hogy néhány 1,7-elektrociklizáció kiváltását szolgáló kísérlet kedvéért kitérőt tegyek feléjük. A 88. ábrán vázolt módon *Eberbach* csoportjának már sikerült eredményeket elérniük,¹³⁶ de az általam vizsgált konjugált dipól-rendszerhez hasonló nitronok sajátosságait még senki nem vizsgálta (94. ábra).

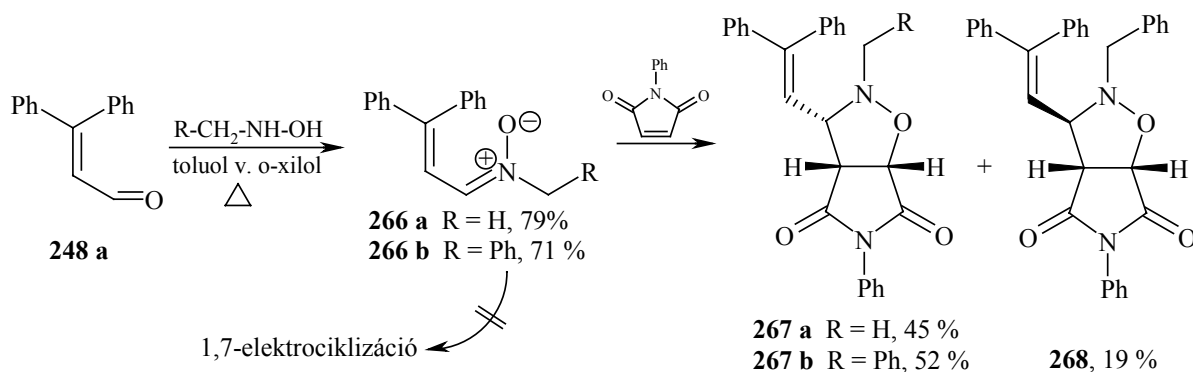
Amint már említettem szarkozinból és β-fenil-fahéjaldehidből képezett dipól sikerrel ciklizál. Mi történik azonban a nitron analogonnal ?



94. ábra

A kérdés tisztázására néhány egyszerű kísérletet végeztem a rendelkezésemre álló prekursorokkal. E célból β-fenil-fahéjaldehidet, 2-fenil- ill. 2,6-difenil-benzaldehydet reagáltattam különböző N-szubsztituált hidroxilaminokkal.

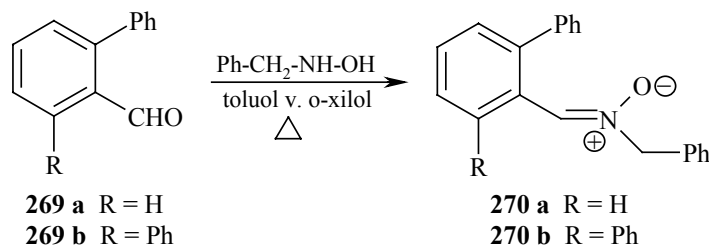
A **248 a** aldehidet N-metil- ill. N-benzil-hidroxil-aminnal akár toluolban, akár o-xilolban refluxáltatva több napos reakcióidőt alkalmazva sem tapasztaltam elektro ciklizációs reakciót. Ehelyett minden esetben, stabil, kipreparálható formában előállt a **266** nitron-dipól – tömegspektrumok tanúsága szerint – monomer formája.



95. ábra

Amennyiben a reakciót dipolarofil (esetünkben N-fenil-maleinimid) jelenlétében hajtjuk végre, vagy akár a kipreparált nitront forraljuk toluolban a dipolarofillel, készségesen képződnek az **267** ill. **268** cikloadduktok. A reakcióban a metil szubsztituenst hordozó **266 a** dipólból *endo* izomer, míg az **266 b**-ből *endo-exo* izomerpár képződik.

Következő kísérleteket fenil- ill. difenil-benzaldehiddel végeztük hasonló körülmények között. Hasonló eredményt is sikerült elérni, hiszen a vizsgált esetekben ismét csak a megfelelő, stabil **270 a, b** nitronokat izoláltuk.

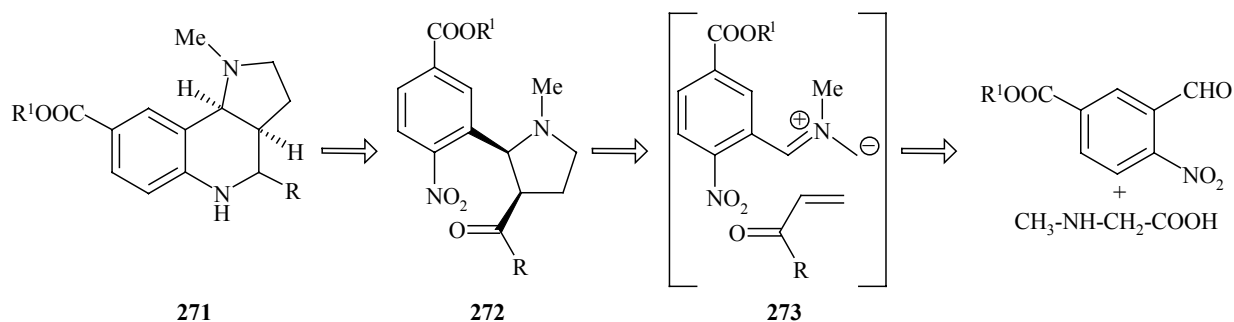


96. ábra

Összességében tehát levonható az a következtetés, hogy a használt konjugált aldehidekből képezett nitronoknak meglehetősen nagy a stabilitása, 1,7-elektrociklizációs reakcióra az adott körülmények között nem hajlandók, 1,3-dipoláris cikloaddícióban viszont készséggel résztvesznek.

4.3.3 Elektro ciklizációk nitro csoport részvételével [8]

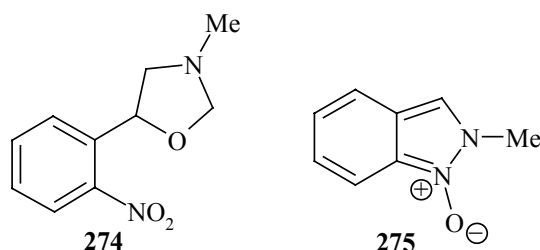
A 3.3 fejezetben számoltam be a pirrolo[3,2-*c*]kinolin gyűrűrendszer előállításáról, mely a martinellin alkaloidok vázát képezi. A 97. ábrán feltüntetett szintézisterv szerint nem stabilizált azometin-ilidekből (**273**) kiindulva még közelebb juthatunk az előállítani kívánt molekulához:



97. ábra

A korábbihoz képest a változtatás csak annyi, hogy a megfelelő aromás, nitro csoportot tartalmazó aldehidből és glicin-észterből készült imin tautomerizációja (lásd 53. ábra) helyett szarkozint és az aldehidet reagáltatva dekarboxilezéses eljárással jutunk az ilidhez.

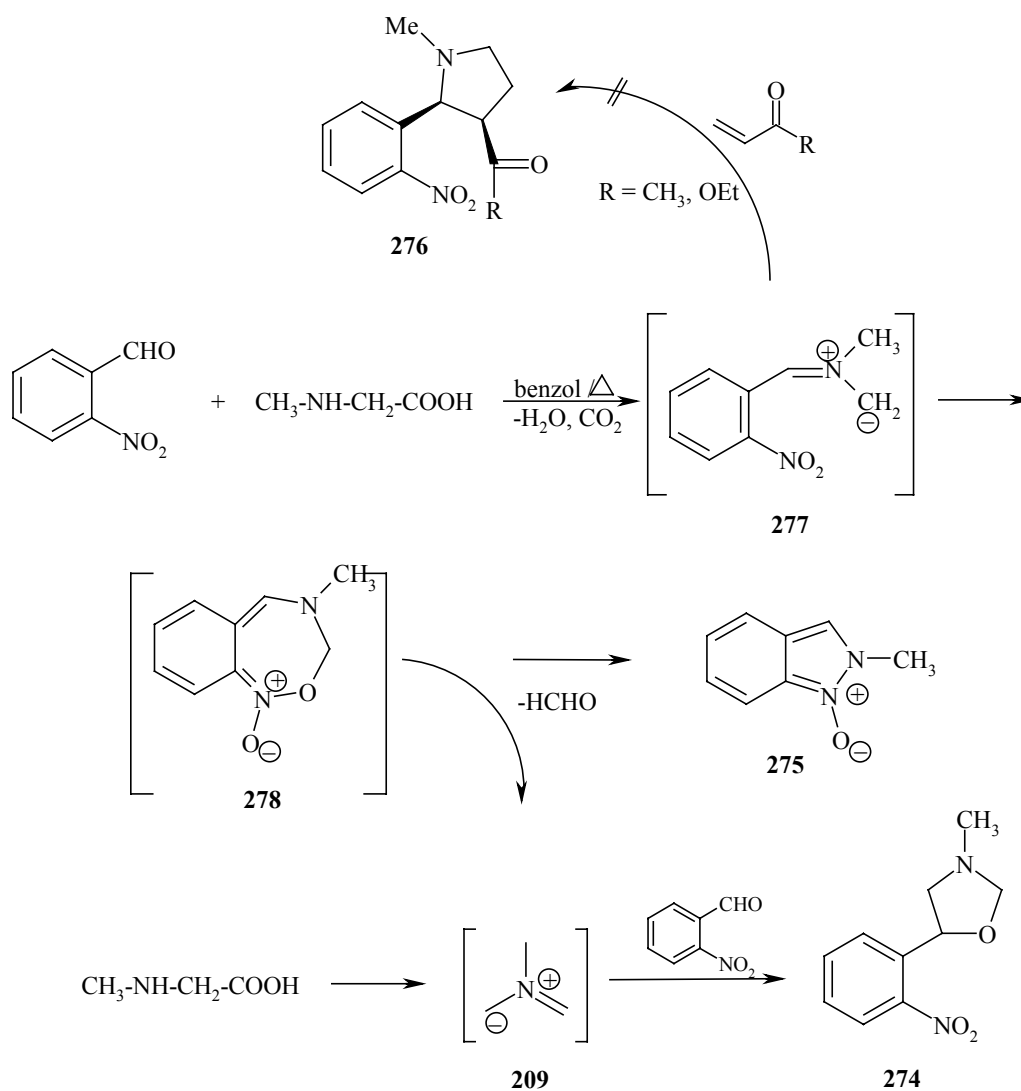
A reakciót ezek alapján a gyakorlatban is megpróbáltam kivitelezni. Próbaképpen szarkozint, o-nitro-benzaldehidet, valamint megfelelő dipolarofilt (metil-vinil-ketont ill. etil-akrilátot) forraltam benzolban ill. toluolban. Két terméket kaptam eredményül, amelyekről az első NMR-mérések után azonnal világossá vált, hogy egyik sem a várt pirrolidin cikloaddukt. A termékek kromatográfiásan elválaszthatóak voltak, s a **274** aril-oxazilidinnel, valamint a **275** indazol származékkal azonosítottam őket a spektroszkópiás mérések alapján.



98. ábra

Mivel a termékekben a dipolarofilből származó rész nem található, ezért a reakciót megismételtem pusztán az aldehid és az aminosav alkalmazásával. Ebben az esetben is ugyanarra az eredményre jutottam, igazolván, hogy a dipolarofilnek nincs jelentősége a reakcióban.

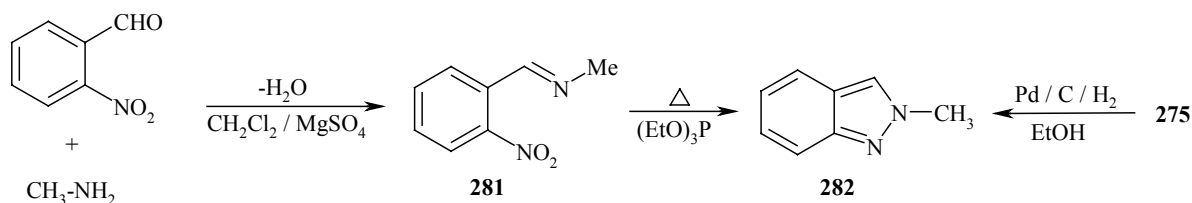
A termékek keletkezését a 99. ábrán feltüntetett reakciósorral magyarázhatjuk:



99. ábra

Az aldehiddől és a szarkozinból az irodalmi példának és a korábbi tapasztalatoknak megfelelően képződik a **277** 1,3-dipól, azonban az orto helyzetben levő nitro csoport teljesen felborítja a szokásos reakcióutat. Ebben az esetben végbemehet egy 1,7-elektrociklizációs folyamat és a vázolt **278** oxadiazepin bomlásával már könnyen magyarázható a termékeink képződése: formaldehid vesztéssel jelenik meg a **275** indazol-N-oxid származék ill. a kilépő formaldehid a jelen lévő szarkozinnal, képezi **209** igen reaktív azometin-ilidet, mely azután addicionálódik a szintén jelen lévő aldehid C=O kettős kötésére.

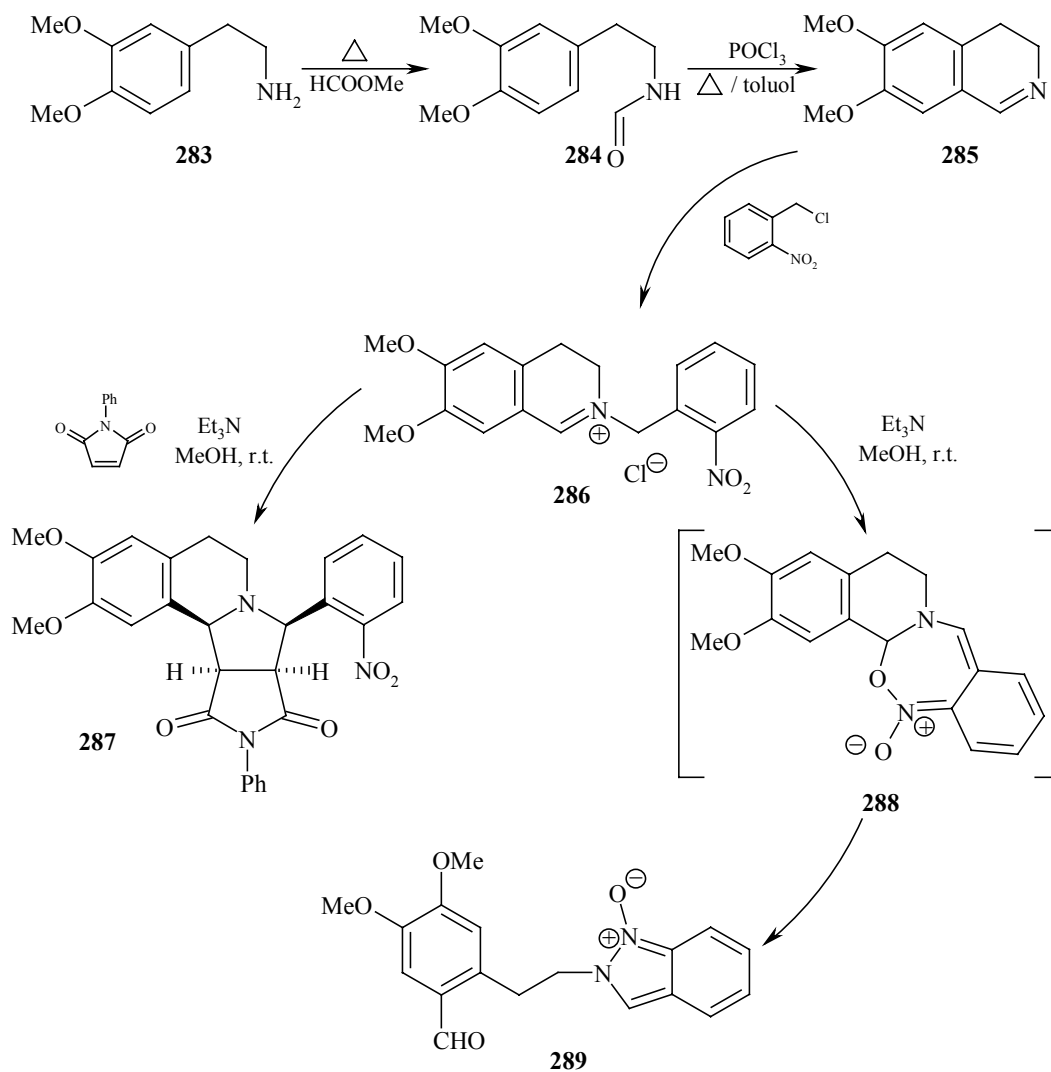
Annak megerősítésére, hogy a reakció sorban valóban a **275** indazol-N-oxid származék képződött, további kísérleteket végeztem. Egyrészt független úton előállítottam az **282** N-metil-indazolt o-nitro-benzaldehid és metil-amin iminjének trietil-foszfitos redukciójával,¹³⁷ másrészt a **275** vegyületet redukáltam. Megelégedésemre a két reakciótermék azonos volt, s így **275** szerkezetét illetően nem maradt kétség.



100. ábra

A felfedezés, miszerint a folyamat kulcslépése egy 1,7-elektrociklizáció, fontos, mert eddig azometin-ilidek hasonló reakciója nitro csoporttal példa nélkül állt, csupán nitril-ilid ill. azometin-imin esetében tapasztaltak hasonló reakciót (86 és 87 ábra).

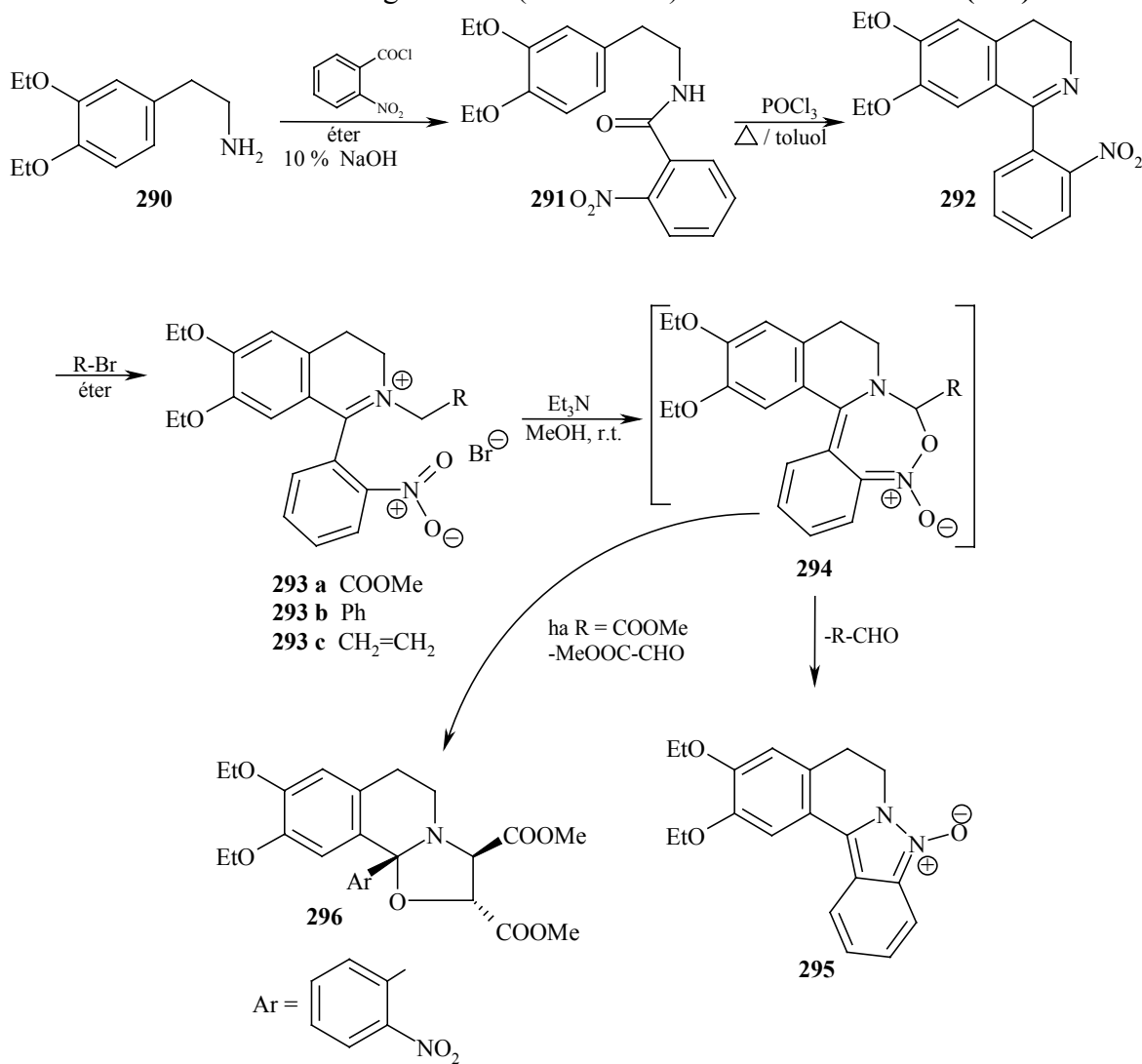
Annak érdekében, hogy bizonyítékot szerezzünk arra nézve, hogy nem egyedi reakcióval van dolgunk, további nitro csoportot és azometin-ilidet tartalmazó, 8π-elktronos rendszereket kellett létrehozni. E célból izokinolin származékokat készítettünk el a szokásos Bischler-Napieralski reakcióval.



101. ábra

Az elektrociklizációs kísérletet először a **286** izokinolinium sóból kiindulva végeztük el. A vegyületből trietil-aminnal azometin-ilid állítható elő, mely reaktív dipolarofil jelenlétében a **287** cikloadduktot adja, míg a dipolarofil nélkül – meglegedésünkre – a **289** indazol származékká alakul. Ebben az esetben aldehid kihasadására nincs lehetőség, mivel a **278** oxadiazepin intermedierrel szemben itt ehhez szén-szén kötés hasadására lenne szükség.

További kísérleteket is végeztünk 1-(2-nitrofenil)-izokinolinium sókból (**293**) kiindulva.



102. ábra

Ezesetben, néhány órás reakcióidő elteltével hasonló átalakulások történtek, ugyanis mindhárom (**293 a, b, c**) szubsztituált változat esetében sikerült az 1,7-elektrociklizációs intermedierből keletkező **295** indazol-N-oxid származékot izolálni jó termeléssel. Itt az egyes aldehidek kilépésének a **278** oxazepinnel analóg **294** intermedierből nincs akadálya. Érdekes módon, R = COOMe esetén a kilépő aldehid kellően reaktív dipolarofil ahhoz, hogy a jelenlévő 1,3-dipóllal cikloaddíciós reakcióba lépjen, mely az elektrociklizációs folyamattal párhuzamosan meg is történik. Így itt a **295** és **296** termékeket ~ 1 : 1 arányban sikerült izolálni.

Tekintettel az ily módon előállítható azometin-ilidet is magában foglaló 8π-elektronos rendszerek nagy változatosságára a fejezetben bemutatott vizsgáldásokat a kutatócsoportunk a jövőben is folytatni kívánja.

5 A KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA

A következőekben –terjedelmi okok miatt– csak a publikációkban nem szereplő vegyületek előállítását ill. jellemzését sorolom fel.

Az analitikai vékonyrétegkromatográfiás (VRK) vizsgálatra Kieselgel 60 F₂₅₄ előregyártott réteggel borított MERCK alumíniumfólia lapokat használtunk. A lapokat UV-fénnyel, jóddal, vagy ecetsav-ánizsaldehid-kénsav eleggyel hívtuk elő (50 cm³ AcOH, 1 cm³ cc, kénsav, 0,5 cm³ ánizsaldehid, majd légszárítás után hevítés kb. 150°C-on). Az olvadáspontot értékére korrekciót nem alkalmaztunk. Az IR spektrumok PERKIN ELMER 1600 Series FTIR, az NMR felvételek BRUKER AC 250 ill. VARIAN 500 készülékeken kerültek felvételre. Az ¹H és ¹³C-NMR kémiai eltolódási jeleket δ-skálán belső TMS-standardhoz viszonyítva adjuk meg.

5.1 Spiro-oxindol alkaloid analogonok előállítása

- ◆ *1-Benzil-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (116 a)*

lásd VI. közlemény 6 a vegyület

- ◆ *1-Benzil-4-nitro-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (116 b)*

lásd VI. közlemény 6 b vegyület

- ◆ *Általános eljárás a 2-szubsztituált-1-metil-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on típus előállítására*

A megfelelő aldehid (1 ekv.), szarkozin (2 ekv.) és izatilidén-acetát (1 ekv.) elegyét forraljuk toluolos oldatban (10 ml / 1 mmol dipolarofil) 1-3 órán keresztül vízleválasztó feltétet alkalmazva. A reakció végét az izatilidén-acetát intenzív narancs színének eltűnésével ill, VRK-s követéssel (etil-acetát : hexán = 1 : 1 ill. 2 : 1) állapítjuk meg. A reakcióelegyből a maradék szarkozint kiszűrjük, majd az oldószert vákuumbepárlással eltávolítjuk. A maradék halvány olajat éter - hexán elegyből kristályosítjuk.

- ◆ *1-Metil-2-(1-metil-etenil)-4-metoxikarbonil-spiro[3H-indolo-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (117 a)*

lásd VI. közlemény 9. vegyület

- ◆ *2-(2,2-Difenil-etenil)-1-metil-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (117 b)*

Fehér por; Termelés: 39 %; Összegképlet: C₂₈H₂₆N₂O₃, M = 438,52;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 9,59 (1 H, s, NH), 7,49 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, H-4), 7,36-6,95 (8 H, m, Ar-H), 6,90 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, H-7), 6,66 (4 H, d, *J* 6,8 Hz), 5,35 (1 H, d, *J* 9,6 Hz, C=CH), 3,88 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz, 10 Hz, H-4), 3,64 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz, 10 Hz, H-5), 3,48 (1 H, d, *J* 9,6 Hz, H-2), 3,15 (3 H, s, OCH₃), 2,63 (1 H, t, *J* 10 Hz, H-5), 2,36 (3 H, s, CH₃N); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 179,5 (C=O észter), 171,1 (C-2'), 147,0 (q), 141,5 (q), 141,3 (q), 138,9 (q), 129,8 (C-Ph × 2), 128,6 (q), 128,3 (CH), 128,1 (C-Ph × 2), 127,9 (C-Ph × 2), 127,4 (CH), 127,1 (C-Ph × 2), 125,7 (CH), 125,5 (CH), 122,2 (C-5'), 109,8 (C-7'), 72,4 (C-2), 61,7 (C-3), 55,2 (C-5), 51,5 (CH₃), 49,4 (C-4), 40,0 (CH₃N);

- ◆ *1-Benzil-2-(2,2-difenil-etenil)-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (117 c)*

lásd VI. közlemény 10. vegyület

- ◆ *3'-(4-Metoxifenil)-2'-metoxikarbonil -1',2',3',5',6',7'-hexahidro-spiro-[3H-indol-3,1'-pirrolizin]-2(1H)-on (118 a)*

lásd VI. közlemény 11. vegyület

- ◆ *3'-(4-Metoxifenil)-1'-metoxikarbonil -1',2',3',5',6',7'-hexahidro-spiro-[3H-indol-3,2'-pirrolizin]-2(1H)-on (118 b)*

lásd VI. közlemény 12. vegyület

- ◆ *2-Fenil-1-metil-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 a)*

Fehér por; Termelés: 57 %; Összegképlet: C₂₀H₂₀N₂O₃, M = 336,39;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,77 (1 H, s, NH), 7,46 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, H-4'), 7,13-6,87 (7 H, m, H-5',6' és Ph-H), 6,57 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, H-7'), 4,08 (1 H, dd, *J* 5 Hz és 10 Hz, H-4), 3,97 (1 H, s, H-2), 3,91 (1 H, dd, *J* 5 Hz és 10 Hz, H-5), 3,12 (3 H, s, CH₃O), 2,93 (1 H, t, *J* 10 Hz, H-5), 2,31 (3 H, s, CH₃N); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 179,0 (C=O észter), 171,0 (C-2'), 140,35 (C-7a'), 135,15 (C-3a'), 128,05 (C-6'), 127,9 (C-Ph 3 és 5), 127,8 (C-Ph 1), 127,5 (C-Ph 4), 127,4 (C-Ph 2 és 6), 126,5 (C-4'), 121,7 (C-5'), 109,05 (C-7'), 78,35 (C-2), 62,7 (C-3), 54,8 (C-5), 51,5 (CH₃O), 49,2 (C-4), 40,15 (CH₃N);

- ◆ *2-(2,4-Diklórfenil)-1-metil-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 b)*

Fehér por; Termelés: 75 %; Összegképlet: C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₂, M = 405,28;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,77 (1 H, s, NH), 7,33-7,22 (2 H, m, H-4' és Ar-H), 7,14 (1 H, d, *J* 2,2 Hz, Ar-3H), 7,05 (1 H, td, *J* 7,5 Hz és 1,3 Hz, Ar-6H), 6,93-6,82 (2 H, m, Ar-5H és 6H), 4,49 (1 H, s, H-2), 4,04 (1 H, dd, *J* 5 Hz és 10 Hz, H-4), 3,92 (1 H, dd, *J* 5 Hz és 10 Hz, H-5), 3,16 (3 H, s, CH₃O), 2,99 (1 H, t, *J* 10 Hz, H-5), 2,23 (3 H, s, CH₃N); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 178,6 (C=O észter), 171,0 (C-2'), 140,8 (C-7a'), 134,8 (C-3a'), 133,5 és 132,0 (C-Ar 2 és 4), 132,1 (CH), 128,8 (CH), 128,5 (CH), 127,5 (C-Ar 1), 126,3 (C-4'), 126,0 (CH), 121,5 (C-5'), 109,4 (C-7'), 72,8 (C-2), 61,4 (C-3), 54,95 (C-5), 51,55 (CH₃O), 49,8 (C-4), 40,0 (CH₃N);

- ◆ *2-(4-Benziloxifenil)-1-metil-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 c)*

Fehér por; Termelés: 55 %; Összegképlet: C₂₇H₂₆N₂O₄, M = 442,51;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,50 (1 H, s, NH), 7,46 (1 H, d, *J* 7,2 Hz, H-4'), 7,31 (5 H, s, Ar-H), 7,09 - 6,87 (4 H, m, Ar-H), 6,69 (3 H, m, Ar-H), 4,84 (2 H, s, OCH₂), 4,06 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz és 10 Hz H-4), 3,91 (1 H, s, H-2), 3,87 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz és 10 Hz, H-5), 3,12 (3 H, s, CH₃O), 2,90 (1 H, t, *J* 10 Hz, H-5), 2,27 (3 H, s, NCH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 178,9 (q, észter), 171,0 (q, C-2'), 158,1 (Ph-4'C), 140,4 (q, C-7a'), 136,9 (q, C-3a'), 129,1 (2 × CH, Ph-2, 6C), 128,5 (2 × CH, Ph-2, 6C), 128,0 (CH), 127,95 (q), 127,9 (CH), 127,5 (2 × CH, Ph-3, 5C), 127,4 (q), 126,4 (CH, C-4'), 121,7 (C-5'), 113,7 (2 × CH, Ph-3, 5C), 109,1 (CH, C-7'), 78,0 (C-2), 69,7 (CH₂), 62,6 (q, C-3), 54,7 (C-5), 51,5 (CH₃OOC), 49,1 (C-4), 40,1 (CH₃N);

- ◆ *2-(4-Metoxifenil)-4-metoxikarbonil-N-metil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on*
lásd VI. közlemény 8 a vegyület (119 d)

- ◆ *2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-metoxikarbonil-1-metil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 e)*

lásd VI. közlemény 8 c vegyület

- ◆ *1-Metil-4-metoxikarbonil-2-(4-nitrofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on*
lásd VI. közlemény 8 e vegyület (119 f)

- ◆ *1-Metil-4-metoxikarbonil-2-(1-naftil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on*
lásd VI. közlemény 8 d vegyület (119 g)

- ◆ *5'-Bróm-2-(2,4-diklórfenil)-1-metil-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 h)*

Fehér por; Termelés: 57 %; Összegképlet: C₂₀H₁₇BrCl₂N₂O₃, M = 484,17;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,63 (1 H, s, NH), 7,42 (1 H, s, H-4'), 7,26 - 7,16 (3 H, m, Ar-H), 6,98 (1 H, d, J 8,5 Hz, Ar-H), 6,53 (1 H, d, J 8,2 Hz, Ar-H), 4,46 (1 H, s, H-2), 4,01 (1 H, dd, J 5 Hz és 10 Hz, H-4), 3,92 (1 H, dd, J 5 Hz és 10 Hz, H-5), 3,30 (3 H, s, CH₃O), 2,98 (1 H, t, J 10 Hz, H-5), 2,22 (3 H, s, CH₃N);

- ◆ *5'-Bróm-1-metil-2-(4-metoxifenil)-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 i)*

lásd VI. közlemény 8 b vegyület

- ◆ *5'-Bróm-1-metil-4-metoxikarbonil-2-(4-nitrofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 j)*

Fehér por; Termelés: 77 %; Összegképlet: C₂₀H₁₈BrN₃O₅, M = 460,28;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 10,28 (1 H, s, NH), 7,92 (2 H, d, J 7,9 Hz, Ar-H 3,5), 7,49 (1 H, s, H-4'), 7,27 (2 H, d, J 7,9 Hz, Ar-H 2,6), 7,12 (1 H, d, J 8,2 Hz, H-6'), 6,47 (1 H, d, J 8,2 Hz, H-7'), 4,10-4,00 (2 H, m, H-2,5), 3,87 (1 H, dd, J 10,4 és 6,0 Hz, H-4), 3,24 (3 H, s, CH₃O), 2,98 (1 H, t, J 10,4 Hz, H-5), 2,34 (3 H, s, CH₃N);

- ◆ *5'-Bróm-1-metil-4-metoxikarbonil-2-(3-nitrofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 k)*

Fehér por; Termelés: 66 %; Összegképlet: C₂₀H₁₈BrN₃O₅, M = 460,28;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,25 (1 H, s, NH), 7,99-7,90 (2 H, m, Ar-H 2,4), 7,62 (1 H, d, J 1,8 Hz, H-4'), 7,42 (1 H, d, J 7,7 Hz, Ar-H6), 7,27 (1 H, t, J 8,3 Hz, Ar-H5), 7,17 (1 H, dd, J 8,3 és 1,8 Hz, H-6'), 6,47 (1 H, d, J 8,3 Hz, H-7'), 4,10 (1 H, dd, J 10,5 és 5,5 Hz, H-5), 4,08 (1 H, s, H-2), 3,92 (1 H, dd, J 10,7 és 6,1 Hz, H-4), 3,29 (3 H, s, CH₃O), 3,02 (1 H, t, J 10,4 Hz, H-5), 2,34 (3 H, s, CH₃N);

- ◆ *4-Etoxikarbonil-5'-fluor-1-metil-2-(3-nitrofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 l)*

Fehér por; Termelés: 63 %; Összegképlet: C₂₁H₂₀FN₃O₅, M = 413,40;

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 10,52 (1 H, s, NH), 8,00-7,85 (1 H, m, Ar-H), 7,78 (1 H, s, Ar-H), 7,42 (2 H, d, *J* 4,2 Hz, Ar-H), 7,09 (1 H, dd, *J* 8,5 és 2,4 Hz, H-4'), 6,83 (1 H, t, *J* 9,0 Hz, H-6'), 6,49 (1 H, dd, *J* 8,4 és 4,4 Hz, H-7'), 4,00 (1 H, s, H-2), 4,00-3,78 (2 H, m, H-5,4), 3,77-3,52 (2 H, m, CH₂CH₃), 2,96 (1 H, t, *J* 9,9 Hz, H-5), 2,25 (3 H, s, NCH₃), 0,56 (3 H, t, *J* 7,0 Hz, CH₃CH₂); **¹³C-NMR** (62,5 MHz, DMSO-d₆): 177,2 (C=O észter), 170,2 (C-2'), 157,8 (d, *J* 237 Hz, C-5'), 147,7 (Ar-C3), 138,8 (q), 138,3 (q), 134,8 (CH), 130,0 (CH), 129,3 (q), 123,3 (CH), 122,5 (CH), 115,2 (d, *J* 23 Hz) és 113,9 (d, *J* 25 Hz) C-4' és C-6', 110,3 (d, *J* 8 Hz, C-7'), 77,1 (C-2), 63,0 (C-3), 60,7 (CH₂CH₃), 54,7 (C-5), 48,8 (C-4), 40,2 (CH₃N), 13,7 (CH₂CH₃);

◆ *4-Etoxikarbonil-5'-fluor-1-metil-2-(4-nitrofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 m)*

Fehér por; Termelés: 63 %; Összegképlet: C₂₁H₂₀FN₃O₅, M = 413,40;

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 10,53 (1 H, s, NH), 7,98 (2 H, d, *J* 8,5 Hz, Ar-H 3,5), 7,25 (2 H, d, *J* 8,5 Hz, Ar-H 2,6), 7,07 (1 H, dd, *J* 8,4 és 2,5 Hz, H-4'), 6,84 (1 H, dt, *J* 9,0 és 2,5 Hz, H-6'), 6,51 (1 H, dd, *J* 8,4 és 4,4 Hz, H-7'), 3,99 (1 H, s, H-2), 3,95-3,78 (2 H, m, H-5,4), 3,75-3,50 (2 H, m, CH₂CH₃), 2,95 (1 H, t, *J* 9,7 Hz, H-5), 2,24 (3 H, s, NCH₃), 0,57 (3 H, t, *J* 7,1 Hz, CH₃CH₂); **¹³C-NMR** (62,5 MHz, DMSO-d₆): 176,6 (C=O észter), 169,5 (C-2'), 157,2 (d, *J* 237 Hz, C-5'), 146,9 (Ar-C4), 143,2 (q), 138,2 (q), 128,7 (Ar-C3,5), 128,5 (q), 122,8 (Ar-C2,6), 114,7 (d, *J* 23 Hz és 113,3 d, *J* 25 Hz, C-4' és C-6'), 109,7 (d, *J* 8 Hz, C-7'), 76,6 (C-2), 62,4 (C-3), 60,1 (CH₂CH₃), 54,2 (C-5), 48,6 (C-4), 39,7 (CH₃N), 13,1 (CH₂CH₃);

◆ *1,5'-Dimetil-4-metoxikarbonil-2-(4-nitrofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 n)*

Fehér por; Termelés: 73 %; Összegképlet: C₂₁H₂₁N₃O₅, M = 395,41;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,84 (1 H, s, NH), 7,89 (2 H, d, *J* 8,7 Hz, Ar-H3 és H5), 7,32-7,20 (3 H, m, Ar-H2 és H6' ill, H-4'), 6,82 (1 H, d, *J* 7,8 Hz, H-6'), 6,49 (1 H, d, *J* 7,8 Hz, H-7'), 4,20-4,02 (2 H, m, H-2 és H-5), 3,93 (1 H, dd, *J* 10,7 és 6,1 Hz, H-4), 3,19 (3 H, s, CH₃O), 3,01 (1 H, t, *J* 10,3 Hz, H-5), 2,33 és 2,30 (2 × 3H, 2 × s, Ar-CH₃ és NCH₃);

¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 178,2 (C=O észter), 170,5 (C-2'), 147,3 (Ar-C4), 143,4 (C-7a), 137,8 (C-5'), 131,5 (C-3a'), 128,9 (C-6'), 128,6 (Ar-C3 és Ar-C5), 126,9 (Ar-C1), 126,8 (C-4'), 122,7 (Ar-C2 és Ar-C6), 109,1 (C-7'), 77,4 (C-2), 62,7 (C-3), 54,8 (CH₂), 51,7 (CH₃O), 49,3 (C-4), 40,3 (NCH₃), 21,1 (Ar-CH₃);

◆ *1,5'-Dimetil-4-metoxikarbonil-2-(3-nitrofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 o)*

Fehér por; Termelés: 68 %; Összegképlet: C₂₁H₂₁N₃O₅, M = 395,41;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,87 (1 H, s, NH), 7,99 (1 H, s, Ar-H2), 7,90 (1 H, d, *J* 7,90 Hz, Ar-H4), 7,41 (1 H, d, *J* 7,90 Hz, Ar-H6), 7,30 (1 H, s, H-4'), 7,22 (1 H, t, *J* 7,90 Hz, Ar-H5), 6,80 (1 H, d, *J* 7,90 Hz, H-6'), 6,47 (1 H, d, *J* 7,90 Hz, H-7'), 4,13 (1 H, dd, *J* 9,9 és 6,0 Hz, H-5), 4,08 (1 H, s, H-2), 3,93 (1 H, dd, *J* 10,7 és 5,9 Hz, H-4), 3,20 (3 H, s, CH₃O), 3,01 (1 H, t, *J* 10,3 Hz, H-5), 2,34 és 2,30 (2 × 3H, 2 × s, NCH₃ és Ar-CH₃); **¹³C-NMR** (62,5 MHz, CDCl₃): 178,3 (C=O észter), 170,6 (C-2'), 147,5 (Ar-C3), 138,0 (C-7a'), 137,7 (C-5'), 133,9 (Ar-C6), 131,7 (C-3a'), 128,8 és 128,4 (Ar-C5 és Ar-C6), 126,9 (Ar-C1), 126,8 (C-4'), 123,0 és 122,6 (Ar-C2 és Ar-C4), 109,1 (C-7'), 77,2 (C-2), 62,7 (C-3), 54,7 (C-5), 51,7 (OCH₃), 49,1 (C-4), 40,2 (NCH₃), 21,0 (Ar-CH₃);

◆ *2-(2,4-Diklórfenil)-1,5'-dimetil-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 p)*

Fehér por; Termelés: 53 %; Összegképlet: $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_3$, M = 419,30;

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 9,11 (1 H, s, NH), 7,27 (1 H, d, J 8,6 Hz, Ar-H6), 7,12 (1 H, d, J 2,1 Hz, Ar-H3), 7,09 (1 H, s, H-4'), 6,91 (1 H, dd, J 8,6 és 2,1 Hz, Ar-H5), 6,84 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-6'), 6,55 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-7'), 4,47 (1 H, s, H-2), 4,03 (1 H, dd, J 9,8 és 4,9 Hz, H-5), 3,92 (1 H, dd, J 10,2 és 4,9 Hz, H-4), 3,17 (3 H, s, CH_3O), 2,98 (1 H, t, J 9,8 Hz, H-5), 2,26 és 2,23 (2×3H, 2xs, NCH_3 és Ar- CH_3); ^{13}C -NMR (62,5 MHz, $CDCl_3$): 179,2 (C=O észter), 171,1 (C-2'), 138,5 (q), 134,8 (q), 133,4 és 132,2 (Ar-C2 és Ar-C4), 132,1 (CH), 130,8 (q), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 127,5 (Ar-C1), 126,9 (C-4'), 125,8 (CH), 109,1 (C-7'), 72,8 (C-2), 61,4 (C-3), 55,0 (C-5), 51,5 (CH_3O), 49,8 (C-4), 40,1 (CH_3N), 21,1 (CH_3 -Ar);

◆ *2-(4-Benziloxifenil)-1,5'-dimetil-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 q)*

Fehér por; Termelés: 49 %; Összegképlet: $C_{28}H_{28}N_2O_4$, M = 456,54;

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,35 (1 H, s, NH), 7,37-7,20 (6 H, m, H-4 és Ph-H), 6,97 (2 H, d, J 8,6 Hz, Ar-H2 és Ar-H6), 6,81 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-6'), 6,62 (2 H, d, J 8,6 Hz, Ar-H3 és Ar-H5), 6,46 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-7'), 4,85 (2 H, s, Ph- CH_2), 4,05 (1H, dd, J 9,8 és 5,8 Hz, H-5), 3,90 (1 H, s, H-2), 3,85 (1 H, dd, J 10,8 és 5,7 Hz, H-4), 3,13 (3 H, s, CH_3O), 2,90 (1 H, t, J 10,3 Hz, H-5), 2,29 és 2,28 (2×3H, 2xs, Ar- CH_3 és NCH_3); ^{13}C -NMR (62,5 MHz, $CDCl_3$): 178,8 (C=O észter), 171,1 (C-2'), 158,1 (Ar-C4), 137,9 és 136,9 (C-5' és C-7a'), 131,0 (C-3a'), 129,1 (Ar-C2 és Ar-C6), 128,5 (Ph-C3 és Ph-C5), 128,3 (C-6'), 128,0 és 127,6 (Ar-C1 és Ph-C1), 127,9 (Ph-C4), 127,5 (Ph-C2 és Ph-C6), 127,1 (C-4'), 113,7 (Ar-C3 és Ar-C5), 108,7 (C-7'), 78,0 (C-2), 69,7 (Ph- CH_2), 62,6 (C-3), 54,7 (C-5), 51,5 (OCH_3), 49,1 (C-4), 40,2 (N- CH_3), 21,2 (Ar- CH_3);

◆ *1,5'-Dimetil-2-(4-metoxifenil)-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 r)*

Fehér por; Termelés: 51 %; Összegképlet: $C_{22}H_{24}N_2O_4$, M = 380,44;

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,53 (1 H, s, NH), 7,27 (1 H, d, J 0,9 Hz, H-4'), 6,96 (2 H, d, J 8,7 Hz, Ar-H2 és Ar-H6), 6,80 (1 H, dd, J 7,8 és 0,9 Hz, H-6'), 6,53 (2 H, d, J 8,7 Hz, Ar-H3 és Ar-H5), 6,46 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-7'), 4,05 (1 H, dd, J 9,8 és 5,7 Hz, H-5), 3,89 (1 H, s, H-2), 3,85 (1 H, dd, J 10,8 és 5,7 Hz, H-4), 3,63 (3 H, s, CH_3O -Ar), 3,12 (3 H, s, CH_3OO), 2,89 (1 H, t, J 10,3 Hz, H-5), 2,30 és 2,27 (2×3 H, 2xs, NCH_3 és Ar- CH_3); ^{13}C -NMR (62,5 MHz, $CDCl_3$): 178,9 (C=O észter), 171,1 (C-2'), 158,8 (Ar-C4), 138,0 és 131,0 (C-5' és C-7a'), 129,1 (Ar-C2 és Ar-C6), 128,3 (C-6'), 128,0 és 127,3 (C-3a' és Ar-C1), 127,0 (C-4'), 112,8 (Ar-C3 és Ar-C5), 108,7 (C-7'), 78,0 (C-2), 62,6 (C-3), 54,9 (CH_3O -Ar), 54,7 (C-5), 51,5 (CH_3OO), 49,1 (C-4), 40,2 (CH_3N), 21,2 (CH_3 -Ar);

◆ *1,5'-Dimetil-4-metoxikarbonil-2-(1-naftil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 s)*

Fehér por; Termelés: 54 %; Összegképlet: $C_{25}H_{24}N_2O_3$, M = 400,47;

1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,24 (1 H, d, J 8,4 Hz, Ar-H), 7,85 (1 H, s, NH), 7,67 (1 H, d, J 7,3 Hz, Ar-H), 7,53 (1 H, d, J 8,1 Hz, Ar-H), 7,48 (1 H, d, J 7,3 Hz, Ar-H), 7,41-7,25 (3 H, m, Ar-H és H-4'), 7,14 (1 H, t, J 7,7 Hz, Ar-H), 6,72 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-6'), 6,25 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-7'), 4,83 (1 H, s, H-2), 4,13 (1 H, dd, J 9,7 és 5,1 Hz, H-5), 3,97 (1 H, dd, J

10,6 és 5,1 Hz, H-4), 3,73 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3,60 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3,00 (1 H, t, J 10,2 Hz, H-5), 2,29 és 2,25 ($2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{s}$, NCH_3 és Ar-CH_3), 0,58 (3 H, t, J 7,1 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, CDCl_3): 179,2 (C=O észter), 170,7 (C-2'), 138,2 (q), 133,2 (q), 132,1 (q), 130,8 ($2 \times \text{q}$), 128,5 (CH), 128,3 (q), 128,1 (CH), 127,7 (CH), 127,5 (CH), 127,4 (CH), 125,7 (CH), 124,9 (CH), 124,4 (CH), 123,0 (CH), 108,6 (C-7'), 72,5 (C-2), 62,1 (C-3), 60,4 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 55,0 (C-5), 49,6 (C-4), 40,2 (CH_3N), 21,1 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 13,2 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$);

◆ *1,5'-Dimetil-4-etoxikarbonil-2-(4-metilfenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 t)*

Fehér por; Termelés: 40 %; Összegképlet: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 378,47$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 8,68 (1 H, s, NH), 7,29 (1 H, s, H-4'), 6,94 (2 H, d, J 8,0 Hz, Ar-H), 6,86-6,72 (3 H, m, H-6' és Ar-H), 6,46 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-7'), 4,06 (1 H, dd, J 9,8 és 5,7 Hz, H-5), 3,91 (1 H, s, H-2), 3,84 (1 H, dd, J 10,8 és 5,7 Hz, H-4), 3,73 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3,64 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 2,89 (1 H, t, J 10,3 Hz, H-5), 2,29 és 2,28 és 2,15 ($3 \times 3\text{H}$, $3 \times \text{s}$, NCH_3 és $2 \times \text{Ar-CH}_3$), 0,62 (3 H, t, J 7,1 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, CDCl_3): 179,1 (C=O észter), 170,6 (C-2'), 138,2 (q), 137,0 (q), 132,2 (q), 131,0 (q), 128,2 (CH), 128,1 ($2 \times \text{CH}$), 128,0 (q), 127,9 ($2 \times \text{CH}$), 127,2 (CH), 108,7 (C-7'), 78,3 (C-2), 62,6 (C-3), 60,5 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 54,7 (C-5), 49,0 (C-4), 40,2 (CH_3N), 21,2 és 21,0 ($2 \times \text{CH}_3\text{-Ar}$), 13,3 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$);

◆ *1,5'-Dimetil-4-metoxikarbonil-2-(4-metoxikarbonil-fenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 u)*

Fehér por; Termelés: 79 %; Összegképlet: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 408,45$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 8,63 (1 H, s, NH), 7,71 (2 H, d, J 8,3 Hz, Ar-H3 és Ar-H5), 7,27 (1 H, s, H-4'), 7,16 (2 H, d, J 8,3 Hz, Ar-H2 és Ar-H6), 6,79 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-6'), 6,45 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-7'), 5,05 (1 H, dd, J 9,9 és 5,9 Hz, H-5'), 4,98 (1 H, s, H-2), 4,83 (1 H, dd, J 10,8 és 5,9 Hz, H-4), 3,82 (3 H, s, CH_3O), 3,74 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3,64 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 2,95 (1 H, t, J 10,3 Hz, H-5), 2,31 és 2,28 ($2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{s}$, NCH_3 és Ar-CH_3), 0,63 (3 H, t, J 7,1 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, CDCl_3): 178,6 (C=O Et észter), 170,3 (C-2'), 167,0 (C=O Me észter), 140,9 (q), 138,1 (q), 131,2 (q), 129,2 (q), 128,7 ($2 \times \text{CH}$, Ar-C), 128,6 (CH), 127,9 ($2 \times \text{CH}$, Ar-C), 127,4 (q), 127,0 (CH), 108,8 (C-7'), 78,0 (C-2), 62,7 (C-3), 60,6 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 54,8 (C-5), 52,0 (CH_3O), 49,1 (C-4), 40,3 (CH_3N), 21,1 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 13,3 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$);

◆ *6'-Bróm-1,5'-dimetil-4-etoxikarbonil-2-(4-nitrofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 v)*

Fehér por; Termelés: 71 %; Összegképlet: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_5$, $M = 488,33$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 8,19 (1 H, s, NH), 7,94 (2 H, d, J 8,7 Hz, Ar-H 3,5), 7,30 (2 H, d, J 8,7 Hz, Ar-H 2,6), 7,22 (1 H, s, H-4'), 7,01 (1 H, s, H-7'), 4,13 (1 H, s, H-2), 4,09 (1 H, dd, J 10,0 és 6,3 Hz, H-5), 3,90 (1 H, dd, J 10,8 és 6,3 Hz, H-4), 3,79 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3,65 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3,00 (1 H, t, J 10,4 Hz, H-5'), 2,33 és 2,30 ($2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{s}$, NCH_3 és Ar-CH_3), 0,67 (3 H, t, J 7,1 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, CDCl_3): 176,8 (C=O észter), 169,6 (C-2'), 147,4 (Ar-C4), 142,9 (C-7a'), 137,4 (C-5'), 133,3 (C-3a'), 131,4 (CH), 128,6 (Ar-C2,6), 128,3 (Ar-C1), 125,9 (CH), 122,9 (Ar-C3,5), 101,9 (C-6'), 77,2 (C-2), 63,8 (C-3), 60,8 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 54,5 (C-5), 49,5 (C-4), 40,2 (CH_3N), 20,9 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 13,3 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$);

◆ *6'-Bróm-2-(2,4-diklórfenil)-1,5'-dimetil-4-etoxikarbonil- spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (119 w)*

Fehér por; Termelés: 61 %; Összegképlet: C₂₂H₂₁BrCl₂N₂O₃, M = 488,33;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,15 (1 H, s, NH), 7,25 (1 H, d, *J* 10,3 Hz, Ar-H6), 7,19 (1 H, d, *J* 2,0 Hz, Ar-H3), 7,08 és 7,02 (2 × 1 H, 2 × s, H-4' és H-7'), 6,93 (1 H, dd, *J* 8,5 és 1,8 Hz, Ar-H5), 4,51 (1 H, s, H-2), 4,08-3,97 (1 H, m, H-5), 3,91 (1 H, dd, *J* 10,2 és 5,0 Hz, H-4), 3,77 (1 H, dq, CH₂CH₃), 3,65 (1 H, dq, CH₂CH₃), 2,98 (1 H, t, *J* 10,0 Hz, H-5), 2,26 és 2,22 (2 × 3 H, 2 × s, NCH₃ és Ar-CH₃), 0,65 (3 H, t, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 177,3 (C=O észter), 170,2 (C-2'), 138,1 (q), 135,0 (q), 133,7 (q), 132,6 (q), 131,9 (CH), 131,8 (q), 131,2 (CH), 129,0 (CH), 128,8 (q), 126,1 (CH), 125,9 (CH), 101,8 (C-6), 72,7 (C-2), 62,6 (C-3), 60,6 (CH₂CH₃), 54,6 (C-5), 50,0 (C-4), 40,0 (CH₃N), 20,8 (CH₃-Ar), 13,3 (CH₂CH₃);

◆ *1-Metil-4-metoxikarbonil-2-(2-piridil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 a)*

Fehér por; Termelés: 48 % Összegképlet: C₁₉H₁₉N₃O₃, M = 337,38;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,75 (1 H, s, NH), 8,24 (1 H, d, *J* 4,3 Hz, Py-H), 7,37 - 7,30 (2 H, m, Ar-H), 7,14 (1 H, d, *J* 8 Hz, Ar-H), 6,99 - 6,80 (3 H, m, Ar-H), 6,59 (1 H, d, *J* 8 Hz, Ar-H), 4,22 (1 H, s, H-2), 4,11 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz, 10 Hz, H-4), 3,95 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz, 10 Hz, H-5), 3,15 (3 H, s, OCH₃), 2,99 (1 H, t, *J* 10 Hz, H-5), 2,46 (3 H, s, NCH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 178,7 (q, C=O észter), 170,9 (q, C-2'), 156,4 (q, Py-2C), 148,6 (CH), 140,8 (q), 135,3 (CH), 128,1 (CH), 127,5 (q), 126,0 (CH), 122,2 (CH), 121,4 (CH), 109,2 (CH), 79,2 (C-2), 62,1 (C-3), 55,3 (C-5), 51,5 (CH₃O), 49,4 (C-4), 40,7 (CH₃N);

◆ *1-Metil-4-metoxikarbonil-2-(3-piridil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 b)*

Fehér por; Termelés: 51 %; Összegképlet: C₁₉H₁₉N₃O₃, M = 337,38;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 9,37 (1 H, s, NH), 8,41-8,20 (2 H, m, H-4' és Ph-H), 7,42 (2 H, t, *J* 7,2 Hz, H-5' és 6'), 7,10-6,82 (3 H, m, Ar-H), 6,55 (1 H, d, *J* 7,2 Hz, H-7'), 4,11 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz, 10 Hz, H-4), 4,08 (1 H, s, H-2), 3,93 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz, 10 Hz, H-5), 3,17 (3 H, s, OCH₃), 2,98 (1 H, t, *J* 10 Hz, H-5), 2,32 (3 H, s, NCH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 178,1 (C=O észter), 170,8 (C-2'), 149,0 és 148,7 (Ar-2 és 6), 140,6 (C-7'), 135,8 (C-Ar 4), 131,3 (C-3a'), 128,4 (C-6'), 127,2 (Ar-3C), 126,15 (C-4'), 122,6 (Ar-5C), 121,8 (C-5'), 109,2 (C-7'), 76,0 (C-2), 62,6 (C-3), 54,9 (C-5), 51,6 (CH₃O), 48,95 (C-4), 40,05 (CH₃N);

◆ *2-(2-Furanil)-1-metil-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 c)*

Fehér por; Termelés: 39 %; Összegképlet: C₁₈H₁₈N₂O₄, M = 326,35;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,49 (1 H, s, NH), 7,44 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, H-4'), 7,11 (1 H, t, *J* 7,5 Hz, H-6'), 7,04 (1 H, d, *J* 1,5 Hz, Fur-4H), 6,96 (1 H, t, *J* 7,5 Hz, H-5'), 6,73 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, H-7'), 6,03 (1 H, dd, *J* 1,5 Hz és 3 Hz, Fur-3H), 5,81 (1 H, d, *J* 3 Hz, Fur-5H), 4,07 (1 H, s, H-2), 4,00 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz, 10 Hz, H-4), 3,83 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz, 10 Hz, H-5), 3,16 (3 H, s, OCH₃), 2,87 (1 H, t, *J* 10 Hz, H-5), 2,37 (3 H, s, NCH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 178,7 (q), 170,7 (q), 150,1 (q), 141,9 (CH), 140,6 (q), 128,3 (CH), 126,3 (CH), 122,0 (CH), 109,9 (CH), 109,9 (CH), 108,2 (CH), 72,4 (CH), 60,9 (q), 54,7 (CH₂), 51,6 (CH), 49,4 (CH), 40,5 (CH);

◆ *4-Etoxikarbonil-1-metil-2-(tiofén-2-il)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 d)*

Fehér por; Termelés: 44 %; Összegképlet: C₁₉H₂₀N₂O₃S, M = 356,43;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,98 (1 H, br s, NH), 7,52 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, H-4'), 7,13 (1 H, t, *J* 7,5 Hz, Ar-H), 7,04-6,95 (2 H, m, Ar-H és Th-H), 6,80 (1 H, d, *J* 3,2 Hz, Th-H), 6,74-6,67 (2 H, m, H-7' és Th-H), 4,26 (1 H, s, H-2), 4,05 (1 H, dd, *J* 9,9 és 6,2 Hz, H-5), 3,90-3,55 (3 H, m, H-4 és CH₂CH₃), 2,90 (1 H, t, *J* 10,4 Hz, H-5), 2,33 (3 H, s, NCH₃), 0,64 (3 H, t, *J* 7,0 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 178,7 (C=O észter), 170,2 (C-2'), 141,1 (C-7a'), 138,8 (C-3a'), 128,5 (C-6'), 128,0 (Th-C2), 126,9 (CH, Th-C), 126,5 (C-4'), 125,9 (CH, Th-C), 125,4 (CH, Th-C), 122,1 (C-5'), 109,3 (C-7'), 74,7 (C-2), 62,2 (C-3), 60,6 (CH₂CH₃), 54,4 (C-5), 48,8 (C-4), 40,3 (NCH₃), 13,3 (CH₂CH₃);

◆ *2-(6-Fenil-pirán-4-on-2-il)-4-metoxikarbonil-1-metil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 e)*

lásd VI. közlemény 7 a vegyület

◆ *1,5'-Dimetil-4-metoxikarbonil-2-(tiofén-2-il)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 f)*

Fehér por; Termelés: 44 %; Összegképlet: C₁₉H₂₀N₂O₃S, M = 356,43;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,93 (1 H, s, NH), 7,32 (1 H, s, H-4'), 6,99 (1 H, d, *J* 5,0 Hz, Th-H3), 6,90 (1 H, d, *J* 7,8 Hz, H-6'), 6,79 (1 H, d, *J* 3,3 Hz, Th-H5), 6,69 (1 H, t, *J* 4,2 Hz, Th-H4), 6,57 (1 H, d, *J* 7,8 Hz, H-7'), 4,25 (1 H, s, H-2), 4,03 (1 H, dd, *J* 10,3 és 6,2 Hz, H-5), 3,85 (1 H, dd, *J* 10,3 és 6,2 Hz, H-4), 3,16 (3 H, s, CH₃O), 2,90 (1 H, t, *J* 10,3 Hz, H-5), 2,33 (6 H, s, NCH₃ és Ar-CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 178,6 (C=O észter), 170,7 (C-2'), 139,0 (C-7a'), 138,4 (C-5'), 131,4 (C-3a'), 128,8 (C-6'), 127,8 (Th-C2), 127,4 (CH, Th-C), 126,5 (C-4'), 125,9 (CH, Th-C), 125,3 (CH, Th-C), 109,0 (C-7'), 74,6 (C-2), 62,2 (C-3), 54,5 (C-5), 51,6 (CH₃O), 49,0 (C-4), 40,5 (NCH₃), 21,2 (Ar-CH₃);

◆ *1,5'-Dimetil-4-metoxikarbonil-2-(3-piridil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 g)*

Fehér por; Termelés: 68 %; Összegképlet: C₂₀H₂₁N₃O₃, M = 351,40;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 9,60 (1 H, s, NH), 8,33 (1 H, s, Ar-H2), 8,27 (1 H, d, *J* 4,7 Hz, Ar-H4), 7,39 (1 H, d, *J* 7,8 Hz, Ar-H6), 7,25 (1 H, s, H-4'), 6,97 (1 H, dd, *J* 7,8 és 4,7 Hz, Ar-H5), 6,80 (1 H, d, *J* 7,8 Hz, H-6'), 6,43 (1 H, d, *J* 7,8 Hz, H-7'), 4,10 (1 H, dd, *J* 9,8 és 5,8 Hz, H-5), 4,00 (1 H, s, H-2), 3,92 (1 H, dd, *J* 10,7 és 5,8 Hz, H-4), 3,18 (3 H, s, CH₃O), 2,97 (1 H, t, *J* 10,3 Hz, H-5), 2,31 és 2,28 (2×3 H, 2×s, NCH₃ és Ar-CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 178,2 (C=O észter), 170,8 (C-2'), 149,1 és 148,7 (Ar-C2 és Ar-C4'), 138,3 (C-7a'), 135,7 (CH, Ar-C), 131,3 és 131,1 (C-3a' és C-5'), 128,7 (C-6'), 127,3 (Ar-C1), 126,7 (C-4), 122,6 (CH, Ar-C), 109,0 (C-7'), 76,1 (C-2), 62,6 (C-3), 54,8 (C-5), 51,6 (CH₃O), 49,0 (C-4), 40,1 (CH₃N), 21,1 (CH₃-Ar);

◆ *1,5'-Dimetil-4-etoxikarbonil-2-(2-furanil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 h)*

Fehér por; Termelés: 57 %; Összegképlet: C₂₀H₂₂N₂O₄, M = 354,40;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 9,11 (1 H, s, NH), 7,27 (1 H, s, H-4'), 7,05-7,00 (1 H, m, Fur-H), 6,91 (1 H, d, *J* 7,8 Hz, H-6'), 6,64 (1 H, d, *J* 7,8 Hz, H-7'), 6,03 (1 H, dd, *J* 2,8 és Hz,

Fur-H), 5,77 (1 H, d, J 3,2 Hz, Fur-H), 4,07 (1 H, s, H-2), 4,01 (1 H, dd, J 9,8 és 5,9 Hz, H-5), 3,81 (1 H, dd, J 10,7 és 5,9 Hz, H-4), 3,73 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3,62 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 2,86 (1 H, t, J 10,3 Hz, H-5), 2,37 és 2,29 (2×3 H, $2 \times$ s, NCH₃ és Ar-CH₃), 0,65 (3 H, t, J 7,1 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, CDCl₃): 178,9 (C=O észter), 170,2 (C-2'), 150,3 (q), 141,8 (CH), 138,6 (q), 131,3 (q), 128,6 (CH), 128,4 (q), 126,9 (CH), 109,9 (CH), 108,9 (CH), 108,1 (CH), 72,5 (C-2), 61,0 (C-3), 60,5 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 54,6 (C-5), 49,2 (C-4), 40,6 (CH₃N), 21,1 (CH₃-Ar), 13,3 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$);

◆ *1,5'-Dimetil-4-etoxikarbonil-2-(6-fenil-pirán-4-on-2-il)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 i)*

Fehér por; Termelés: 61 %; Összegképlet: C₂₇H₂₆N₂O₅, M = 458,51;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 250 MHz): 10,59 (1 H, s, NH), 7,79-7,72 (2 H, m, Ph-H), 7,56-7,47 (3 H, m, Ph-H), 7,01 (1 H, s, H-4'), 6,83 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-6'), 6,70 (1 H, s, Pirán-H6), 6,53 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-7), 5,98 (1 H, s, Pirán-H4), 3,93-3,75 (2 H, m, H-5 és H-4), 3,90 (1 H, s, H-2), 3,72-3,49 (2 H, m, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 2,97 (1 H, t, J 9,6 Hz, H-5), 2,43 és 2,07 (2×3 H, $2 \times$ s, NCH₃ és Ar-CH₃), 0,57 (3 H, t, J 7,1 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, DMSO-d₆): 179,0 (C=O észter), 177,5 (C=O Piranon), 170,2 (C-2'), 164,8 (q), 163,0 (q), 140,7 (q), 132,4 (CH), 131,4 (q), 130,7 (q), 130,1 (2 \times CH, Ph-C), 129,9 (CH), 127,5 (q), 127,2 (CH), 126,6 (2 \times CH, Ph-C), 114,5 (CH), 111,3 (CH), 109,9 (CH), 75,3 (C-2), 61,5 (C-3), 61,0 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 55,7 (C-5), 50,0 (C-4), 41,7 (CH₃N), 21,6 (CH₃-Ar), 14,1 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$);

◆ *1,5'-Dimetil-4-etoxikarbonil-2-(2-piridil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 j)*

Fehér por; Termelés: 59 %; Összegképlet: C₂₁H₂₃N₃O₃, M = 365,43;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 250 MHz): 9,26 (1 H, s, NH), 8,22 (1 H, d, J 4,7 Hz, Py-H3), 7,34 (1 H, dt, J 7,6 és 1,5 Hz, Py-H), 7,21-7,11 (2 H, m, H-4' és Py-H6), 6,88 (1 H, t, J 6,1 Hz, Py-H), 6,74 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-6'), 6,51 (1 H, d, J 7,8 Hz, H-7'), 4,23 (1 H, s, H-2), 4,12 (1 H, dd, J 9,8 és 6,0 Hz, H-5), 3,93 (1 H, dd, J 10,7 és 6,0 Hz, H-4), 3,74 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3,62 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3,01 (1 H, t, J 10,3 Hz, H-5), 2,41 (3 H, s, Ar-CH₃), 2,23 (3 H, s, N-CH₃), 0,63 (3 H, t, J 7,1 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, CDCl₃): 178,9 (C=O észter), 170,4 (C-2'), 156,6 (q), 148,6 (Py-C3), 138,7 (q), 135,2 (CH), 130,6 (q), 128,3 (CH), 127,6 (q), 126,6 (CH), 122,1 (CH), 122,0 (CH), 108,9 (C-7'), 79,4 (C-2), 62,1 (C-3), 60,5 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 55,2 (C-5), 49,2 (C-4), 40,8 (N-CH₃), 21,1 (Ar-CH₃), 13,3 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$);

◆ *4-Etoxikarbonil-5'-fluor-1-metil-2-(tiofén-2-il)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 k)*

Fehér por; Termelés: 76 %; Összegképlet: C₁₉H₁₉FN₂O₃S, M = 374,42;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 250 MHz): 8,75 (1 H, s, NH), 7,31 (1 H, dd, J 8,3 és 2,6 Hz), 7,03 (1 H, d, J 5,0 Hz, Th-H3), 6,85 (1 H, dt, J 8,8 és 2,6 Hz), 6,81 (1 H, d, J 2,6 Hz), 6,73 (1 H, dd, J 4,9 és 3,6 Hz, Th-H4), 6,62 (1 H, dd, J 8,4 és 4,3 Hz, H-7'), 4,25 (1 H, s, H-2), 4,01 (1 H, dd, J 10,0 és 6,1 Hz, H-5), 3,90-3,77 (2 H, m, H-4 és $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3,68 (1 H, dq, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 2,90 (1 H, t, J 10,4 Hz, H-5), 2,33 (3 H, s, NCH₃), 0,72 (3 H, t, J 7,1 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, CDCl₃): 178,4 (C=O észter), 169,9 (C-2'), 138,4 (q), 137,0 (q), 126,6 (CH), 126,0 (CH), 125,5 (CH), 115,1 (q), 114,8 (d, J 24 Hz), 109,6 (d, J 8 Hz, C-7'), 74,6 (C-2), 62,6 (C-3'), 60,7 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 54,3 (C-5), 48,7 (C-4), 40,2 (CH₃N), 13,4 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$);

◆ *4-Etoxikarbonil-5'-fluor-1-metil-2-(3-piridil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 l)*

Fehér por; Termelés: 63 %; Összegképlet: C₂₀H₂₀FN₃O₃, M = 369,39;

¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 10,50 (1 H, s, NH), 8,27 (1 H, dd, *J* 4,7 és 1,4 Hz, Py-H4), 8,14 (1 H, d, *J* 1,4 Hz, Py-H2), 7,32 (1 H, d, *J* 7,9 Hz, Py-H6), 7,18-7,02 (2 H, m, H-4' és Py-H5), 6,86 (1 H, dt, *J* 9,1 és 2,6 Hz, H-6'), 6,51 (1 H, dd, *J* 8,5 és 4,4 Hz, H-7'), 3,96-3,75 (3 H, m, H-2, H-5, H-4), 3,64 (2 H, 2×dq, CH₂CH₃), 2,91 (1 H, t, *J* 9,9 Hz, H-5), 2,22 (3 H, s, NCH₃), 0,56 (3 H, t, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): 177,7 (C=O észter), 170,7 (C-2'), 158,1 (d, *J* 239 Hz, C-5'), 150,0 és 149,6 (Py-C2 és Py-C4), 139,3 (C-7a), 136,1 (Py-C6), 131,6 (q), 129,9 (q), 123,8 (Py-C5), 115,8 (d, *J* 23 Hz) és 114,3 (d, *J* 25 Hz) (C-4' és C-6'), 110,6 (d, *J* 8 Hz, C-7'), 76,4 (C-2), 63,3 (C-3), 61,0 (CH₂CH₃), 55,2 (C-5), 49,3 (C-4), 40,6 (CH₃N), 14,1 (CH₂CH₃);

◆ *4-Etoxikarbonil-2-(6-fenil-pirán-4-on-2-il)-5'-fluor-1-metil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 m)*

Fehér por; Termelés: 29 %; Összegképlet: C₂₆H₂₃FN₂O₅, M = 462,44;

¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 10,75 (1 H, s, NH), 7,80-7,73 (2 H, m, Ph-H), 7,58-7,46 (3 H, m, Ph-H), 7,03-6,86 (2 H, m, Ar-H), 6,74 (1 H, s, Pirán-H6), 6,65 (1 H, dd, *J* 8,3 és 4,3 Hz), 6,02 (1 H, s, Pirán-H4), 3,95 (1 H, s, H-2), 3,94-3,78 (2 H, m, H-5 és H-4), 3,77-3,54 (2 H, m, CH₂CH₃), 3,01 (1 H, t, *J* 12,9 Hz, H-5), 2,44 (3 H, s, NCH₃), 0,62 (3 H, t, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): 178,9 (C=O észter), 177,3 (C=O Piranon), 170,1 (C-2'), 164,6 (q), 163,0 (q), 139,5 (q), 132,5 (CH), 131,2 (q), 130,1 (2×CH, Ph-C), 129,2 (q), 129,1 (q), 126,5 (2×CH, Ph-C), 116,2 (d, *J* 23 Hz), 114,2 (d, *J* 25 Hz), 111,3 (CH), 111,1 (d, *J* 9 Hz, C-7'), 74,9 (C-2), 61,8 (C-3), 61,2 (CH₂CH₃), 55,5 (C-5), 49,8 (C-4), 41,5 (CH₃N), 14,2 (CH₂CH₃);

◆ *5'-Bróm-1-metil-4-metoxikarbonil-2-(3-piridil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 n)*

Fehér por; Termelés: 31 %; Összegképlet: C₁₉H₁₈BrN₃O₃, M = 416,27;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆): 8,32-8,29 (2 H, m, Ar-H), 7,53 (1 H, s, Ar-H), 7,37 (1 H, d, *J* 7,8 Hz, Ar-H), 7,12 (1 H, d, *J* 8,5 Hz, Ar-H), 7,01 (1 H, m, Ar-H), 4,04 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz, 10 Hz, H-4), 3,94 (1 H, s, H-2), 3,87 (1 H, dd, *J* 5,5 Hz, 10 Hz, H-5), 3,24 (3 H, s, OCH₃), 2,95 (1 H, t, *J* 10 Hz, H-5), 2,32 (3 H, s, NCH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 177,0 (C=O, észter), 170,4 (C-2'), 149,1 (Ar-C), 140,6 (Ar-C), 140,6 (Ar-C), 135,4 (Ar-C), 131,1 (Ar-C), 130,8 (Ar-C), 129,5 (Ar-C), 128,7 (Ar-C), 124,2 (Ar-C), 122,6 (Ar-C), 113,6 (Ar-C), 110,8 (Ar-C), 75,8 (C-2), 62,5 (C-3), 54,6 (C-5), 51,6 (CH₃O), 48,9 (C-4), 40,0 (CH₃N);

◆ *5'-Bróm-2-(6-fenil-pirán-4-on-2-il)-1-metil-4-metoxikarbonil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 o)*

lásd VI. közlemény 7 b vegyület

◆ *6'-Bróm-1,5'-dimetil-4-etoxikarbonil-2-(3-piridil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (120 p)*

Fehér por; Termelés: 47 %; Összegképlet: C₂₁H₂₂BrN₃O₃, M = 444,32;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 9,23 (1 H, s, NH), 8,45 (1 H, d, *J* 1,8 Hz, Py-H2), 8,36 (1 H, dd, *J* 4,8 és 1,8 Hz, Py-H4), 7,39 (1 H, td, *J* 7,9 és 1,8 Hz, Py-H5), 7,22 (1 H, d, *J* 0,68 Hz), 7,03-6,94 (2 H, m), 4,07 (1 H, dd, *J* 11,5 és 6,0 Hz, H-5), 4,05 (1 H, s, H-2), 3,90 (1 H, dd, *J* 10,9 és 6,0 Hz, H-4), 3,79 (1 H, dq, CH₂CH₃), 3,64 (1 H, dq, CH₂CH₃), 2,96 (1 H, t, *J* 10,4 Hz, H-5), 2,31 és 2,28 (2 × 3 H, 2 × s, NCH₃ és Ar-CH₃), 0,65 (3 H, t, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃); **¹³C-NMR** (62,5 MHz, CDCl₃): 177,0 (C=O észter), 170,0 (C-2'), 149,1 és 149,0 (Py-C2,4), 138,1 (q), 135,6 (CH), 132,9 (q), 131,2 (CH), 130,9 (q), 128,8 (q), 125,9 (CH), 122,6 (CH), 101,7 (C-6'), 76,0 (C-2), 63,7 (C-3), 60,6 (CH₂CH₃), 54,6 (C-5), 49,1 (C-4), 40,0 (CH₃N), 20,9 (CH₃-Ar), 13,3 (CH₂CH₃);

◆ *5-Etoxikarbonil-2-fenil-4-metoxikarbonil-spiro[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (121)*

lásd VI. közlemény 13. vegyület

◆ *Általános eljárás a 2-aril-5-arilmetil-4,5-bisz(metoxikarbonil)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on típus előállítására AgOAc katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíció segítségével*

A megfelelő izatilidén-acetátot (10 mmol) és Schiff-bázist (11 mmol), valamint ezüst-acetátot (15 mmol, 2,5 g) kevertetünk száraz toluolban (50 ml) és szobahőmérsékleten trietilamint (11 mmol, 1,6 ml) csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egészen addig továbbkevertetjük, amíg a dipolarofil teljesen el nem reagál (VRK követés, etil-acetát : hexán = 1 : 1). Ezt követően telített ammónium-klorid oldatot (30 ml) adunk a reakcióelegyhez és éterrel (30 ml) hígítjuk az egészet. A vizes fázist elválasztjuk, a szerves fázist további 40 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. A flash kromatográfiás tisztítást követő kristályosítás adja a kívánt termékeket.

◆ *2-Fenil-4,5-bisz(metoxikarbonil)-5-fenilmetil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (122 a)*

Fehér por; Termelés: 71 %; Összegképlet: C₂₆H₂₄N₂O₃, M = 412,48;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,39 (1 H, s, indol NH), 7,54 (1H, d, *J* 7,4 Hz, Ar-H), 7,25 - 6,90 (12 H, m, Ar-H), 6,65 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, Ar-H), 5,17 (1 H, s, H-5), 4,03 (1 H, s, H-3), 3,61 (3 H, s, OMe), 3,58 (3 H, s, OMe), 3,50 (1 H, d, *J* 13 Hz, CH₂), 3,18 (1 H, d, *J* 13 Hz, CH₂); **¹³C-NMR** (62,5 MHz, CDCl₃): 178,9 (q), 173,6 (q), 170,1 (q), 141,5 (q), 136,8 (q), 135,3 (q), 130,1 (CH), 128,8 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 126,8 (CH), 126,5 (CH), 125,3 (CH), 122,5 (CH); 109,8 (CH), 73,2 (q), 71,5 (q), 62,4 (q), 59,6 (CH), 52,2 (Me), 51,7 (Me), 42,4 (CH₂);

◆ *4-Etoxikarbonil-5-fenilmetil-5-metoxikarbonil-2-(tiofén-2-il)-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (122 b)*

Fehér por; Termelés: 77 %; Összegképlet: C₂₈H₂₆N₂O₅S, M = 502,58;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,50 (1 H, s, indol NH), 7,50 (1 H, d, *J* 7,6 Hz, H-4'), 7,30-7,16 (6 H, m, Ph-H, H-5' v. H-6'), 7,06 (1 H, t, *J* 7,6 Hz, H-5' v. H-6'), 6,96 (1 H, t, *J* 3,2 Hz, Th-H), 6,79-6,68 (3 H, m, H-7, Th-H), 5,40 (1 H, d, *J* 10,7 Hz, H-5 v, pirrolidin NH), 4,10 (2 H, q, CH₂), 4,03 (1 H, s, H-3), 3,64 (1 H, d, *J* 10,7 Hz, H-5 v, pirrolidin NH), 3,58 (3 H, s, OCH₃), 3,49 (1 H, d, *J* 13,1 Hz, CH₂-Ph), 3,14 (1 H, d, *J* 13,1 Hz, CH₂-Ph), 1,09 (3 H, t, CH₃CH₂); **¹³C-NMR** (62,5 MHz, CDCl₃): 178,9 (C=O Et észter), 173,2 (C=O Me észter), 169,5 (C-2'), 141,8, 138,1, 136,7, 130,1 (2×CH), 128,9, 127,8 (2×CH), 126,7, 126,4, 126,0,

125,5, 124,3 (2×CH), 122,5, 109,8 (C-7'), 73,2 (C-2), 67,0, 62,0 (C-3), 60,8, 59,0 (C-3'), 52,1 (CH₃O), 42,4 (CH₂), 14,0 (CH₃CH₂);

- ◆ *2-Fenil-4,5-bisz(metoxikarbonil)-5-fenilmetil-5'-metil-spiro-[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (122 c)*

Fehér por; Termelés: 59 %; Összegképlet: C₂₆H₂₄N₂O₃, M = 412,48;

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,52 (1 H, s, indol NH), 7,34 (1 H, s, H-4'), 7,28-7,17 (5 H, m, Ph-H), 7,10-6,90 (6 H, m, Ph-H és H-6'), 6,53 (1 H, d, *J* 7,9 Hz, H-7'), 5,14 (1 H, d, *J* 10,4 Hz, H-5'), 4,01 (1 H, s, H-3), 3,60 (3 H, s, OCH₃), 3,57 (3 H, s, OCH₃), 3,51 (1 H, d, *J* 13,1 Hz, CH₂-Ph), 3,19 (1 H, d, *J* 13,1 Hz, CH₂-Ph), 2,37 (3H, s, Ar-CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 179,1 (C=O Et észter), 173,6 (C=O Me észter), 170,1 (C-2'), 139,1 (q), 136,9 (q), 135,4 (q), 131,8 (q), 130,1 (2×CH), 129,1 (CH), 127,9 (4×CH), 126,8 (CH), 126,6 (q), 126,5 (2×CH), 125,8 (CH), 109,5 (C-7'), 73,2 (C-2), 71,4 (C-5), 62,5 (C-3), 59,6 (C-3'), 52,1 (CH₃O), 51,7 (CH₃O), 42,3 (CH₂), 21,4 (CH₃-Ar);

- ◆ *2-(2,2-Difenil-etenil)-4-etoxikarbonil-5-metoxikarbonil-spiro[3H-indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (123 a és b)*

lásd VI. közlemény 15 a és 15 b vegyület

- ◆ *5-Etoxikarbonil-2-fenil-4-metoxikarbonil-1-metil-spiro[3H-indolo-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (131 a)*

lásd VI. közlemény 17 a vegyület

- ◆ *1-Benzil-4,5-bisz(metoxikarbonil)-2-fenil-spiro[3H-indolo-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-on (131 b)*

lásd VI. közlemény 17 b vegyület

- ◆ *Általános eljárás a bisz(etoxikarbonil)-5',6'-dietoxi-(2',3',8',9',10',11'-hexahidro)-spiro[3H-indol-2,9'-pirrolo[1',2'-j']izokinolin]-2(1H)-on típus elállítása*

A megfelelő izatilidén-acetátot (0,8 mmol) és 6,7-dietoxi-(2-metoxikarbonilmetil)-3,4-dihidroizokinolinium bromidot (0,85 mmol, 0,36 g) oldunk száraz metanolban (7 ml), majd trietilamint (1 mmol, 0,14 ml, 0,10 g) adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ekkor az oldószert vákumban eltávolítjuk, és a maradékot éterben szuszpendáljuk (20 ml). Az éteres oldatot vízzel mossuk (10 ml) magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. A flash kromatográfiás tisztítást követő éteres kristályosítás adja a kívánt termékeket.

- ◆ *10',11'-Bisz(metoxikarbonil)-5',6'-dimetoxi-(2',3',8',9',10',11'-hexahidro)-spiro[3H-indol-2,9'-pirrolo[1',2'-j']izokinolin]-2(1H)-on (133 c)*

lásd VI. közlemény 19. vegyület

- ◆ *10',11'-Bisz(metoxikarbonil)-5',6'-dietoxi-(2',3',8',9',10',11'-hexahidro)-spiro[3H-indol-2,9'-pirrolo[1',2'-j']izokinolin]-2(1H)-on (133 b)*

Fehér por; Termelés: 89 %; Összegképlet: C₂₇H₃₀N₂O₇, M = 494,54;

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 2,65 (1 H, m, H-8'_{ax}), 2,85 (1 H, m, H-8'_{ek}), 3,22 (3 H, s, CO₂CH₃), 3,71 (3 H, s, CO₂CH₃), 3,90 (4 H, q, OCH₂), 3,95 (1 H, d, *J* 7,9 Hz, 2'-H),

4,41 (1 H, d, J 7,9 Hz, 1'-H), 4,94 (1 H, s, 3a'-H), 5,53 (1 H, s, 4'-H), 6,62 (1 H, s, 7'-H), 6,82 (1 H, d, 7-H), 7,05 (1 H, t, 5-H), 7,26 (1 H, t, 6-H), 7,47 (1 H, d, 4-H), 10,40 (1 H, br d, indol-NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, DMSO- d_6): 14,7 (CH₃), 14,9 (CH₃), 28,0 (C-8'), 46,1 (C-9'), 51,5 (CO₂CH₃), 51,7 (CO₂CH₃), 54,5 (C-2'), 62,4 (C-3), 63,0 (CH₂), 63,5 (CH₂), 68,4 (C-1'), 70,3 (C-3a'), 108,9 (C-4'), 109,3 (C-7), 112,7 (C-7'), 122,0 (C-5), 124,3 (C-3b'), 124,3 (C-4), 127,1 (C-7a'), 128,5 (C-6), 130,1 (C-3a'), 142,5 (C-7a'), 145,7 (C-5'), 147,0 (C-6'), 169,7 (C=O), 172,2 (C=O), 178,7 (C-2);

- ◆ *10',11'-Bisz(metoxikarbonil)-5',6'-dietoxi-(2',3',8',9',10',11'-hexahidro)-5-metil-spiro[3H-indol-2,9'-pirrolo[1',2'-j']izokinolin]-2(1H)-on (133 c)*

Fehér por; Termelés: 83 %; Összegképlet: C₂₈H₃₂N₂O₇, M = 508,57;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 250 MHz): 8,00 (1 H, s, NH), 7,42 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J 7,7 Hz, H-6), 6,63 (1 H, d, J 7,7 Hz, H-7), 6,53 (1 H, s), 5,67 (1 H, s), 5,22 (1 H, s), 4,48 (1 H, d, J 7,7 Hz), 4,00-3,83 (5 H, m), 3,82 (3 H, s, CH₃O), 3,60-3,40 (3 H, m), 3,04-2,93 (1 H, m), 2,90-2,66 (2 H, m), 2,35 (3 H, s, Ar-CH₃), 1,36 (3 H, t, J 6,9 Hz, CH₂CH₃), 1,13 (3 H, t, J 7,0 Hz, CH₂CH₃), 0,82 (3 H, t, J 7,1 Hz, CH₂CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, CDCl₃): 179,5 (C=O Et észter), 172,4 (C=O Me észter), 169,6 (C-2), 147,3 (q), 146,1 (q), 138,8 (q), 132,4 (q), 130,0 (q), 128,8 (CH), 127,5 (q), 126,0 (CH), 124,5 (q), 112,8 (CH), 109,4 (CH), 109,1 (CH), 70,2 (CH), 68,5 (CH), 64,1 (OCH₂), 63,8 (OCH₂), 62,4 (q), 60,7 (CH₂CO), 54,6 (CH), 52,0 (CH₃O), 46,7 (CH₂), 28,1 (CH₂), 21,4 (CH₃-Ar), 14,8 (CH₃CH₂), 14,6 (CH₃CH₂), 13,6 (CH₃CH₂);

5.2 A [3,2-c] pirrolo-kinolin gyűrűrendszer előállítása

- ◆ *Általános módszer az etil (arilidén-amino)-acetátok előállítására:*

Etil-glicinát-hidrokloridot (10 mmol, 1,40 g) diklórmétánba (70 ml) adagolunk, majd kevertetés közben trietilamint (10 mmol, 1,4 ml, 1,0 g) adunk az elegyhez. Tíz perc múlva az oldathoz adjuk a megfelelő aldehidet (10 mmol), valamint magnézium-szulfátot (kb. 2 g). Három óra elteltével az elegyet leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, majd dietil-étert (70 ml) adunk a maradékhoz és a kivált trietil-amin-hidrokloridot kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk és további tisztítás nélkül használjuk fel a cikloaddíciókhoz.

- ◆ *Általános módszer az etil N-(arilmetilén)-glicinátokból képzett 1,3-dipólok és metilvinil-kezon ill. etil-akrilát cikloaddíciójára:*

A megfelelő etil N-(arilmetilén)-glicinátot (27 mmol, 1 ekv.) száraz toluolban (60 ml) oldunk, majd lítium-bromidot (41 mmol, 3,58 g, 1,5 ekv.) és metilvinil-kezon (24 mmol, 2,0 ml, 1,73 g, 0,9 ekv.) vagy etil-akrilátot (24 mmol, 2,55 ml, 2,40 g, 0,9 ekv.) adunk az oldathoz. A keveréket 0 °C-ra hűtjük, majd lassan trietilamint (30 mmol, 4,21 ml, 3,06 g, 1,1 ekv.) csepegtetünk hozzá (eközben az elegy színe mélyül). Az elegyet 8-12 órán át kevertetjük, majd a reakció végbemenetele után (VRK követés, hexán : etil-acetát = 2 : 1) telített ammónium-klorid oldatot (20 ml) adunk hozzá és celiten átszűrjük. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist éterrel (3 × 20 ml) extraháljuk, az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk.

Amennyiben a dipolarofilt 2 ekv. mennyiségben alkalmazzuk a reakció során, a megfelelő Michael-adduktokat oszlopkromatográfiás elválasztás után (hexán : etil-acetát = 2 : 1) az N-szubsztituátlan cikloadduktra nézve ~60 %-os mennyiségben sikerült izolálni.

5.2.1 Cikloadduktok

◆ Etil 4-acetil-5-(2-nitro-fenil)-pirrolidin-2-karboxilát (154 a)

Halványsárga olaj; Termelés: 76 %; Összegképlet: C₁₅H₁₈N₂O₅, M = 306,31;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,91 (1 H, d, *J* 7,7 Hz, Ar-H3), 7,87 (1 H, d, *J* 7,7 Hz, Ar-H6), 7,62 (1 H, t, *J* 7,7 Hz, Ar-H5), 7,43 (1 H, t, *J* 7,7 Hz, Ar-H4), 4,92 (1 H, d, *J* 8,0 Hz, H-5), 4,26 (2 H, q, *J* 7,0 Hz, CH₂CH₃), 3,92 (1 H, t, *J* 8,0 Hz H-2), 3,82 (1 H, td, *J* 5,0 és 8,0 Hz, H-4), 2,40 (2 H, m, H-3), 1,67 (3 H, s, COCH₃), 1,31 (3 H, t, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 208,1 (CH₃C=O), 173,0 (COO), 148,1 (Ar-C2), 134,9 (Ar-C1), 132,1 (CH), 129,1 (CH), 128,0 (CH), 124,1 (CH), 60,7 (CH₂CH₃), 60,3 (CH), 58,9 (CH), 54,1 (CH), 32,2 (C-3), 31,1 (CH₃CO), 14,0 (CH₂CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 3411, 2981, 1735, 1712, 1525, 1351, 1191, 1162, 1029, 854, 709;

◆ Etil 4-acetil-5-(4,5-dimetoxi-2-nitro-fenil)-pirrolidin-2-karboxilát (154 b)

Halványsárga olaj; Termelés: 82 %; Összegképlet: C₁₇H₂₂N₂O₇, M = 366,37;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,61 (1 H, s, Ar-H), 7,55 (1 H, s, Ar-H), 5,16 (1 H, d, *J* 8,2 Hz, H-5), 4,25 (3 H, m, CH₂CH₃ + H-2), 4,02 (3 H, s, OCH₃), 3,94 (3 H, s, OCH₃), 3,85 (1 H, td, *J* 8,2 Hz és 5,2 Hz, H-4), 2,50-2,27 (2 H, m, H-3), 1,76 (3 H, s, COCH₃), 1,32 (3 H, t, *J* 7,0 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 208,2 (CH₃C=O), 173,4 (COO), 153,1 (q), 147,5 (q), 140,3 (q), 131,6 (q), 111,3 (CH), 107,1 (CH), 60,8 (CH₂CH₃), 60,2 (CH), 59,0 (CH), 56,4 (CH₃O), 56,0 (CH₃O), 54,2 (CH), 32,2 (C-3), 31,0 (CH₃CO), 14,0 (CH₂CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 3411, 2977, 2938, 2850, 1737, 1710, 1577, 1517, 1461, 1332, 1274, 1214, 1062, 1033, 794;

◆ Etil 4-acetil-5-(3,4-metiléndioxi-2-nitro-fenil)-pirrolidin-2-karboxilát (154 c)

Halványsárga olaj; Termelés: 70 %; Összegképlet: C₁₆H₁₈N₂O₇, M = 350,32;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,50 (1 H, s, Ar-H), 7,42 (1 H, s, Ar-H), 6,13 (1 H, s, OCH₂O), 6,11 (1 H, s, OCH₂O), 4,98 (1 H, d, *J* 8,3 Hz, H-5), 4,25 (2 H, q, *J* 7,0 Hz, CH₂CH₃), 3,93 (1 H, t, *J* 8,1 Hz, H-2), 3,83 (1 H, td, *J* 7,6 és 5,6 Hz, H-4), 2,35 (2 H, m, H-3), 1,81 (3 H, s, COCH₃), 1,32 (3 H, t, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 208,1 (CH₃C=O), 172,9 (COO), 151,9 (q), 146,8 (q), 142,0 (Ar-C4), 133,7 (q), 108,7 (CH), 104,6 (CH), 102,9 (OCH₂O), 60,7 (CH₂CH₃), 60,2 (CH), 58,8 (CH), 54,0 (CH), 32,0 (C-3), 30,9 (CH₃CO), 14,0 (CH₂CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 3353, 2971, 2908, 2865, 1733, 1710, 1614, 1506, 1477, 1392, 1326, 1297, 1259, 1205, 1135, 1033, 927; MS (rel. int. %): 301 (15), 317 (43), 329 (15), 335 (38), 351 (M, 51);

◆ Etil 4-acetil-5-(2-nitro-fenil)-1-(3-oxo-butil)-pirrolidin-2-karboxilát (155 a)

Halványsárga olaj; Összegképlet: C₁₉H₂₄N₂O₆, M = 376,41;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,11 (1 H, d, *J* 7,9 Hz, Ar-H3), 7,81 (1 H, d, *J* 7,9 Hz, Ar-H6), 7,54 (1 H, t, *J* 7,9 Hz, Ar-H5), 7,40 (1 H, t, *J* 7,9 Hz, Ar-H4), 4,58 (1 H, d, *J* 8,3 Hz, H-5), 4,27 (2 H, q, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃), 3,95-3,76 (1 H, m, H-4), 3,52 (1 H, t, *J* 7,8 Hz, H-2), 2,90-2,65 (2 H, m, CH₂CH₂), 2,55-2,45 (2 H, m, CH₂CH₂), 2,40-2,25 (2 H, m, H-3), 2,05 (3 H, s, CH₃COCH₂), 1,84 (3 H, s, CH₃COCH), 1,33 (3 H, t, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 207,3 (CH₃C=O), 207,0 (CH₃C=O), 173,5 (COO), 148,0 (Ar-C2), 136,6 (Ar-C1), 133,4 (CH), 131,4 (CH), 128,3 (CH), 124,0 (CH), 66,3 (CH), 65,2 (CH), 60,8 (CH₂CH₃), 54,3 (CH), 47,7 (CH₂), 41,5 (CH₂), 32,4 (C-3), 30,8 (CH₃CO), 29,9 (CH₃CO), 14,1 (CH₂CH₃);

◆ *Etil 4-acetil-5-(4,5-dimetoxi-2-nitro-fenil)-1-(3-oxo-butyl)-pirrolidin-2-karboxilát (155 b)*

Halványsárga olaj; Összegképlet: C₂₁H₂₈N₂O₈, M = 436,46;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,91 (1 H, s, Ar-H3), 7,58 (1 H, s, Ar-H6), 4,81 (1 H, d, J 8,5 Hz, H-5), 4,27 (2 H, q, J 7,2 Hz, CH₂CH₃), 4,03 (3 H, s, CH₃O), 3,95 (3 H, s, CH₃O), 3,92-3,75 (1 H, m, H-4), 3,60 (1 H, t, J 7,7 Hz, H-2), 3,00-2,75 (2 H, m, CH₂CH₂), 2,50-2,40 (2 H, m, CH₂CH₂), 2,40-2,27 (2 H, m, H-3), 2,00 (3 H, s, CH₃COCH₂), 1,83 (3 H, s, CH₃COCH), 1,33 (3 H, t, J 7,2 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 207,2 (CH₃CO), 206,6 (CH₃CO), 173,8 (COO), 153,5 (q), 147,7 (q), 140,2 (q), 133,0 (q), 112,9 (Ar-CH), 107,2 (Ar-CH), 66,8 (CH), 65,3 (CH), 60,8 (CH₂CH₃), 56,5 (CH₃O), 56,1 (CH₃O), 54,1 (CH), 48,1 (CH₂), 41,6 (CH₂), 32,8 (CH₂), 31,1 (CH₃CO), 30,0 (CH₃CO), 14,0 (CH₂CH₃);

◆ *Etil 4-acetil-5-(3,4-metiléndioxi-2-nitro-fenil)-1-(3-oxo-butyl)-pirrolidin-2-karboxilát (155 c)*

Halványsárga olaj; Összegképlet: C₂₀H₂₄N₂O₈, M = 420,41;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,75 (1 H, s, Ar-H3), 7,47 (1 H, s, Ar-H6), 6,15 (1 H, s, OCH₂O), 6,12 (1 H, s, OCH₂O), 4,65 (1 H, d, J 8,8 Hz, H-5), 4,27 (2 H, q, J 7,1 Hz, CH₂CH₃), 3,90-3,73 (1 H, m, H-4), 3,56 (1 H, t, J 7,8 Hz, H-2), 2,95-2,70 (2 H, m, CH₂CH₂), 2,55-2,40 (2 H, m, CH₂CH₂), 2,40-2,25 (2 H, m, H-3), 2,03 (3 H, s, CH₃COCH₂), 1,87 (3 H, s, CH₃COCH), 1,35 (3 H, t, J 7,1 Hz); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 207,2 (CH₃CO), 206,9 (CH₃CO), 173,5 (COO), 152,3 (q), 147,1 (q), 142,2 (q), 135,4 (q), 110,2 (Ar-CH), 104,8 (Ar-CH), 102,8 (OCH₂O), 66,9 (CH), 65,2 (CH), 60,9 (CH₂CH₃), 54,1 (CH), 47,8 (CH₂), 41,4 (CH₂), 32,8 (C-3), 31,2 (CH₃CO), 30,0 (CH₃CO), 14,1 (CH₂CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 2981, 2910, 1720, 1710, 1616, 1519, 1479, 1332, 1257, 1193, 1164, 1033, 929; MS (rel. int. %): 282 (8), 303 (100), 317 (10), 351 (15), 371 (22), 387 (13), 393 (15), 421 (M, 25);

◆ *Dietil 5-(2-nitro-fenil)-pirrolidin-2,4-dikarboxilát (160 a)*

Halványsárga olaj; Termelés: 72 %; Összegképlet: C₁₆H₂₀N₂O₆, M = 336,34;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,98 (1 H, d, J 7,5 Hz, Ar-H3), 7,94 (1 H, d, J 7,5 Hz, Ar-H6), 7,59 (1 H, t, J 7,5 Hz, Ar-H5), 7,40 (1 H, t, J 7,5 Hz, Ar-H4), 5,13 (1 H, d, J 8,0 Hz, H-5), 4,25 (2 H, q, J 7,1 Hz, CH₂CH₃), 3,94 (1 H, t, J 8,0 Hz, H-4), 3,66 (1 H, m, CH₂CH₃), 3,52 (1 H, t, J 8,0 Hz, H-2), 3,47 (1 H, m, CH₂CH₃), 2,45 (2 H, t, J 8,0 Hz, H-3), 1,31 (3 H, t, J 7,1 Hz, CH₂CH₃), 0,74 (3 H, t, J 7,1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 172,8 (COO), 172,3 (COO), 148,3 (Ar-C2), 135,0 (Ar-C1), 133,0 (CH), 128,7 (CH), 128,0 (CH), 124,3 (CH), 60,8 (CH₂CH₃), 60,4 (CH), 60,1 (CH₂CH₃), 58,9 (CH), 47,2 (CH), 32,4 (C-3), 14,0 (CH₂CH₃), 13,3 (CH₂CH₃);

◆ *Dietil 5-(4,5-dimetoxi-2-nitro-fenil)-pirrolidin-2,4-dikarboxilát (160 c)*

Halványsárga olaj; Termelés: 80 %; Összegképlet: C₁₈H₂₄N₂O₈, M = 396,40;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,73 (1 H, s, Ar-H), 7,62 (1 H, s, Ar-H), 5,34 (1 H, d, J 8,2, H-5), 4,26 (2 H, q, J 7,1 Hz, CH₂CH₃), 4,00 (4 H, s és t, J 8,2 Hz, H-4 és OCH₃), 3,94 (3 H, s, OCH₃), 3,76 - 3,55 (3 H, m, H-2 és CH₂CH₃), 2,47 (2 H, m, H-3), 1,32 (3 H, t, J 7,1 Hz, CH₂CH₃), 0,85 (3 H, t, J 7,1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 173,2 (COO), 172,2 (COO), 152,9 (q), 147,3 (q), 141,8 (q), 131,6 (q), 110,8 (CH), 107,4 (CH), 60,7 (CH₂CH₃), 60,2 (CH), 60,1 (CH₂CH₃), 58,9 (CH), 56,3 (OCH₃), 56,0 (OCH₃), 47,2 (CH), 32,2 (C-3), 14,0 (CH₂CH₃), 13,5 (CH₂CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 3414, 2979, 2938, 1733, 1577, 1517, 1461, 1332, 1274, 1214, 1064, 1035, 877, 794; MS (rel. int. %): 207 (10), 216 (17), 232 (16), 246 (12), 259 (10), 298 (5), 379 (10), 397 (M, 100);

◆ *Dietil 5-(4,5-metiléndioxi-2-nitro-fenil)-pirrolidin-2,4-dikarboxilát (160 d)*

Halványsárga olaj; Termelés: 71 %; Összegképlet: C₁₇H₂₀N₂O₈, M = 380,35;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,62 (1 H, s, Ar-H), 7,50 (1 H, s, Ar-H), 6,12 (1 H, s, OCH₂O), 6,10 (1 H, s, OCH₂O), 5,20 (1 H, d, *J* 8,2, H-5), 4,25 (2 H, q, *J* 7,0 Hz, CH₂CH₃), 3,97 (1 H, t, *J* 8,2 Hz, H-4), 3,79 - 3,52 (3 H, m, H-2 és CH₂CH₃), 2,44 (2 H, t, *J* 8,2 Hz, H-3), 1,32 (3 H, t, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃), 0,90 (3 H, t, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 172,8 (COO), 172,1 (COO), 151,7 (q), 146,6 (q), 141,9 (q), 133,8 (q), 108,3 (CH), 104,9 (CH), 102,8 (OCH₂O), 60,7 (CH₂CH₃), 60,2 (CH), 60,1 (CH₂CH₃), 58,8 (CH), 47,0 (CH), 32,1 (C-3), 13,9 (CH₂CH₃), 13,5 (CH₂CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 3409, 2983, 2906, 1733, 1521, 1481, 1332, 1259, 1180, 1033, 927; MS (rel. int. %): 203 (11), 207 (19), 212 (46), 231 (12), 236 (16), 244 (8), 285 (10), 299 (15), 381 (M, 6);

◆ *Dietil 5-(5-bróm-2-nitro-fenil)-pirrolidin-2,4-dikarboxilát (160 b)*

Halványsárga olaj; Termelés: 77 %; Összegképlet: C₁₆H₁₉BrN₂O₆, M = 415,24;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,29 (1 H, d, *J* 1,8 Hz, Ar-H6), 7,89 (1 H, d, *J* 8,6 Hz, Ar-H3), 7,55 (1 H, dd, *J* 1,8 és 8,6 Hz, Ar-H4), 5,19 (1 H, d, *J* 8,1 Hz, H-5), 4,28 (2 H, q, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃), 3,99 (1 H, t, *J* 8,1 Hz, H-4), 3,75 - 3,52 (3 H, m, H-2 és CH₂CH₃), 2,62-2,29 (2 H, m, H-3), 1,34 (3 H, t, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃), 0,85 (3 H, t, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 172,8 (COO), 171,9 (COO), 147,0 (Ar-C2), 138,1 (Ar-C1), 132,6 (CH), 131,2 (CH), 128,5 (Ar-C5), 125,9 (CH), 61,1 (CH₂CH₃), 60,5 (CH₂CH₃), 60,0 (CH), 59,0 (CH), 47,4 (CH), 32,2 (C-3), 14,1 (CH₂CH₃), 13,5 (CH₂CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 3433, 3409, 2971, 1734, 1718, 1503, 1355, 1196, 1033, 879;

5.2.2 Kinoliok

◆ *Általános módszer a 154 a, b, c cikloadduktok 158 a, b, c kinolin származékokká történő alakítására:*

A megfelelő etil, 4-acetil-5-(nitro-aril)-pirrolidin-2-karboxilát cikloadduktot (4 mmol) feloldjuk etanolban (20 ml) és a reakcióelegyet 60 °C-ra melegítjük, majd nátrium-ditionit vizes oldatát (12 mmol, 2,04 g 10 ml vízben) adjuk hozzá és forraljuk. A reakció kb. 1 óra alatt végbemegy (VRK-s követéssel vizsgáljuk, hexán : etil-acetát = 1 : 1), s ezután az etanolt lepároljuk. A visszamaradt vizes fázist kloroformmal (3 × 40 ml) extraháljuk, az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk.

◆ *Etil 2-amino-3-(2-metil-3-kinolil)-propanoát (158 a)*

Halványsárga olaj; Termelés: 79 %; Összegképlet: C₁₅H₁₈N₂O₂, M = 258,32;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,99 (1 H, d, *J* 8,2 Hz, Ar-H8), 7,90 (1 H, s, Ar-H4), 7,71 (1 H, d, *J* 8,2 Hz, Ar-H5), 7,63 (1 H, t, *J* 8,2 Hz, Ar-H7), 7,44 (1 H, t, *J* 8,2 Hz, Ar-H6), 4,15 (2 H, q, *J* 6,9 Hz, CH₂CH₃), 3,79 (1 H, dd, *J* 6,1 Hz és 8,0 Hz, H-2), 3,26 (1 H, dd, *J* 14,1 Hz és 6,1 Hz, H-3), 2,95 (1 H, dd, *J* 14,1 Hz és 8,0 Hz, H-3), 2,77 (3 H, s, CCH₃), 2,05 (2 H, br s, NH₂), 1,16 (3 H, t, *J* 6,9 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 175,2 (COO), 158,1 (q), 146,3 (q), 136,2 (CH), 129,5 (q), 128,8 (CH), 128,1 (CH), 126,9 (CH), 125,7 (CH), 60,9 (CH₂CH₃), 54,4 (C-2), 38,2 (C-3), 23,2 (CH₃), 13,9 (CH₂CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 3411, 2979, 2933, 2869, 1731, 1619, 1492, 1423, 1191, 1027;

◆ *Etil 2-amino-3-(6,7-dimetoxi-2-metil-3-kinolil)-propanoát (158 b)*

Halványsárga olaj; Termelés: 85 %; Összegképlet: C₁₇H₂₂N₂O₄, M = 318,37;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,75 (1 H, s, Ar-H4), 7,33 (1 H, s, Ar-H5), 6,97 (1 H, s, Ar-H8), 4,14 (2 H, q, *J* 7,0 Hz, CH₂CH₃), 4,00 (3 H, s, OCH₃), 3,97 (3 H, s, OCH₃), 3,76 (1 H, dd, *J* 5,6 Hz and 8,5 Hz, H-2), 3,22 (1 H, dd, *J* 14,1 Hz és 5,6, H-3), 2,90 (1 H, dd, *J* 14,1 Hz and 8,5 Hz, H-3), 2,71 (3 H, s, CCH₃), 1,94 (2 H, br s, NH₂), 1,17 (3 H, t, CH₂CH₃); **¹³C-NMR** (62,5 MHz, CDCl₃): 174,6 (COO), 155,2 (q), 151,7 (q), 148,8 (q), 143,2 (q), 134,7 (CH), 127,3 (q), 121,9 (q), 106,7 (CH), 104,2 (CH), 60,6 (CH₂CH₃), 55,6 (CH₃O), 55,5 (CH₃O), 54,3 (C-2), 38,0 (C-3), 22,5 (CH₃), 13,7 (CH₂CH₃); **IR** (KBr, cm⁻¹): 3413, 3370, 2937, 2827, 1725, 1621, 1502, 1455, 1394, 1355, 1247, 1186, 1153, 1018; **MS** (rel. int. %): 204 (8), 218 (14), 230 (29), 247 (13), 319 (M, 100);

◆ *Etil 2-amino-3-(6,7-metiléndioxi-2-metil-3-kinolil)-propanoát (158 c)*

Halványsárga olaj; Termelés: 81 %; Összegképlet: C₁₆H₁₈N₂O₄, M = 302,33;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,76 (1 H, s, Ar-H4), 7,32 (1 H, s, Ar-H5), 6,97 (1 H, s, Ar-H8), 6,07 (2 H, s, OCH₂O), 4,17 (2 H, q, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃), 3,77 (1 H, dd, *J* 5,9 Hz és 8,4 Hz, H-2), 3,23 (1 H, dd, *J* 14,1 Hz és 5,9, H-3), 2,97 (1 H, dd, *J* 14,1 Hz és 8,4 Hz, H-3), 2,89 (3 H, s, CCH₃), 2,01 (2 H, br s, NH₂), 1,26 (3 H, t, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃); **¹³C-NMR** (62,5 MHz, CDCl₃): 174,6 (COO), 155,5 (q), 150,4 (q), 147,4 (q), 144,4 (q), 136,0 (CH), 127,6 (q), 123,6 (q), 104,7 (CH), 102,2 (CH), 101,6 (OCH₂O), 61,1 (CH₂CH₃), 54,5 (C-2), 38,0 (C-3), 22,7 (CH₃), 14,1 (CH₂CH₃); **IR** (KBr, cm⁻¹): 3450, 2906, 2854, 1737, 1616, 1471, 1498, 1471, 1303, 1270, 1236, 1118, 1029;

5.2.3 Reduktív ciklizáció

◆ *Általános módszer az 160 a, b, c, d cikloadduktok 162 a, c, d, b [3,2-c] pirrolo-kinolin származékokká történő alakítására:*

A megfelelő dietil-, 5-(nitroaril)-pirrolidin-2,4-dikarboxilát cikloadduktot (4 mmol) feloldjuk etanolban (20 ml) és a reakcióelegyet 60 °C-ra melegítjük, majd nátrium-ditionit vizes oldatát (12 mmol, 2,04 g 10 ml vízben) adjuk hozzá és forraljuk. A reakció kb. 1 óra alatt végbemegy (VRK-s követéssel vizsgáljuk, hexán : etil-acetát = 1 : 1), s ezután az etanolt lepároljuk. A visszamaradt vizes fázist kloroformmal (3 × 40 ml) extraháljuk, az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk.

◆ *2-Etoxikarbonil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]kinolin-4-on (162 a)*

Halvány sárga olaj; Termelés: 98 %; Összegképlet: C₁₄H₁₆N₂O₃, M = 260,29;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 9,28 (1 H, s, NH-5), 7,39 (1 H, d, *J* 7,4 Hz, H-9), 7,28 (1 H, t, *J* 7,4 Hz, H-7), 7,06 (1 H, t, *J* 7,4 Hz, H-8), 6,89 (1 H, d, *J* 7,4 Hz, H-6), 4,33 (1 H, d, *J* 6,5 Hz, H-9b), 4,16 (2 H, dq, *J* 2,2 és 7,2 Hz, CH₂CH₃), 3,90 (1 H, dd, *J* 9,0 és 4,8 Hz, H-2), 3,06 (1 H, dt, *J* 2,5 és 9,0 Hz, H-3a), 2,83 (1 H, ddd, *J* 13,5, 4,8 és 2,5 Hz, H-3), 2,65 (1 H, ddd, *J* 13,5, 9,7 és 8,4 Hz, H-3), 1,27 (3 H, t, *J* 7,2 Hz, CH₃); **¹³C-NMR** (62,5 MHz, CDCl₃): 173,9 (COO), 170,8 (C-4), 136,3 (q), 129,6 (CH), 129,2 (CH), 123,2 (CH), 121,0 (q), 115,8 (CH), 61,4 (CH₂CH₃), 59,5 (CH), 58,1 (CH), 43,3 (CH), 33,9 (C-3), 13,9 (CH₃); **IR** (KBr, cm⁻¹): 2912, 1734, 1654, 1243, 1200, 1066, 1039, 911;

◆ *7,8-Dimetoxi-2-etoxikarbonil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]kinolin-4-on (162 c)*

Halvány sárga olaj; Termelés: 96 %; Összegképlet: C₁₆H₂₀N₂O₅, M = 320,35;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 9,39 (1 H, s, NH-5), 7,31 (1 H, s, Ar-H), 6,90 (1 H, s, Ar-H), 4,25 (1 H, d, *J* 6,6 Hz, H-9b), 4,13 (2 H, q, *J* 6,7 Hz, CH₂CH₃), 3,10 - 2,88 (1 H, m, H3a),

2,85 - 2,68 (1 H, m, H-3), 2,68 - 2,52 (1 H, m, H-3), 1,23 (3 H, t, J 6,7 Hz, CH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, CDCl_3): 173,7 (COO), 170,6 (C-4), 149,6 és 144,8 (C-7 és C-8), 129,9 (q), 112,4 (CH), 112,2 (q), 100,1 (CH), 61,3 (CH_2CH_3), 59,5 (CH), 58,3 (CH), 56,1 (CH_3O), 56,0 (CH_3O), 43,3 (CH), 34,0 (C-3), 14,0 (CH_2CH_3);

◆ *2-Etoxikarbonil-7,8-metiléndioxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]kinolin-4-on (162 d)*

Halvány sárga olaj; Termelés: 92 %; Összegképlet: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 304,30$;

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 9,48 (1 H, s, NH-5), 6,81 (1 H, s, Ar-H), 6,43 (1 H, s, Ar-H), 5,91 (2 H, s, OCH_2O), 4,40 - 4,00 (3 H, m, CH_2CH_3 és H-9b), 3,85 (1 H, dd, J 9,5 és 4,8 Hz, H-2), 3,07 - 2,90 (1 H, m, H-3a), 2,88 - 2,70 (1 H, m, H-3), 2,70 - 2,50 (1 H, m, H-3), 1,25 (3 H, t, J 6,9 Hz, CH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, CDCl_3): 173,9 (COO), 170,8 (C-4), 148,1 és 143,3 (C-7 és C-8), 130,9 (q), 113,4 (q), 109,1 (CH), 101,2 (OCH_2O), 97,7 (CH), 61,4 (CH_2CH_3), 59,6 (CH), 58,2 (CH), 43,1 (CH), 33,9 (C-3), 14,0 (CH_2CH_3); **IR** (KBr, cm^{-1}): 2902, 1731, 1666, 1484, 1249, 1213, 1093, 1035, 933; **MS** (rel. int. %): 215 (13), 231 (83), 235 (14), 275 (92), 288 (100), 297 (8), 303 (M, 6);

◆ *8-Bróm-2-etoxikarbonil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]kinolin-4-on (162 b)*

Halvány sárga olaj; Termelés: 86 %; Összegképlet: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$, $M = 339,19$;

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 10,08 (1 H, s, NH-5), 7,46 (1 H, d, J 1,9 Hz, H-9), 7,31 (1 H, dd, J 8,4 és 1,9 Hz, H-7), 6,77 (1 H, d, J 8,4 Hz, H-6), 4,27 (1 H, d, J 6,6 Hz, H-9b), 4,12 (2 H, dq, J 7,1 és 1,9 Hz, CH_2CH_3), 3,89 (1 H, dd, J 9,5 és 5,2 Hz, H-2), 3,07 - 2,92 (1 H, m, H-3a), 2,87 - 2,70 (1 H, m, H-3), 2,70 - 2,50 (1 H, m, H-3), 1,23 (3 H, t, J 7,1 Hz, CH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz, CDCl_3): 173,7 (COO), 171,2 (C-4), 135,4 (q), 132,1 (CH), 131,9 (CH), 123,2 (q), 117,4 (CH), 115,1 (q), 61,3 (CH_2CH_3), 58,8 (CH), 58,0 (CH), 43,0 (CH), 33,5 (C-3), 13,9 (CH_3);

5.3 Diaril-pirrol származékok előállítása

◆ *5-(2,4-Diklórfenil)-2-etoxikarbonil-3-(4-metoxifenil)-4-nitro-pirrolidin (167 a)*

lásd V. közlemény 3 a vegyület

◆ *2-Etoxikarbonil-5-fenil-3-(4-metoxifenil)-4-nitro-pirrolidin (167 c)*

lásd V. közlemény 3 c vegyület

◆ *2-Etoxikarbonil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-4-nitro-pirrolidin (167 d)*

lásd V. közlemény 3 d vegyület

◆ *2-Etoxikarbonil-3-fenil-4-nitro-5-(4-trifluormetilfenil)-pirrolidin (167 e)*

lásd V. közlemény 3 e vegyület

◆ *2-Etoxikarbonil-3-fenil-5-(4-klórfenil)-4-nitro-pirrolidin (167 f)*

lásd V. közlemény 3 f vegyület

- ◆ *2-Etoxikarbonil-5-fenil-3-(4-klórfenil)-4-nitro-pirrolidin (167 h)*
lásd V. közlemény 3 h vegyület
- ◆ *5-(2,4-Diklórfenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-karbonsav (168 a)*
lásd V. közlemény 4 a vegyület
- ◆ *3,5-Difenil-1H-pirrol-2-karbonsav (168 b)*
lásd V. közlemény 4 b vegyület
- ◆ *5-Fenil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-karbonsav (168 c)*
lásd V. közlemény 4 c vegyület
- ◆ *3-Fenil-5-(4-metilfenil)-1H-pirrol-2-karbonsav (168 d)*
lásd V. közlemény 4 d vegyület
- ◆ *3-(4-Metoxifenil)-5-(4-trifluormetilfenil)-1H-pirrol-2-karbonsav (168 e)*
lásd V. közlemény 4 e vegyület
- ◆ *3-Fenil-5-(4-klórfenil)-1H-pirrol-2-karbonsav (168 f)*
lásd V. közlemény 4 f vegyület
- ◆ *5-Fenil-3-(3,4-metiléndioxifenil)-1H-pirrol-2-karbonsav (168 g)*
lásd V. közlemény 4 g vegyület
- ◆ *5-(2,4-Diklórfenil)-2-etoxikarbonil-3-(4-metoxifenil)-1-(metoxikarbonil)-4-nitro-pirrolidin (169 a)*
lásd V. közlemény 5 a vegyület
- ◆ *2-Etoxikarbonil-5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1-(metoxikarbonil)-4-nitro-pirrolidin (169 c)*
lásd V. közlemény 5 c vegyület
- ◆ *1,2-Bisz(metoxikarbonil)-5-fenil-3-(4-metoxifenil)-4-nitro-pirrolidin (169 i, j)*
lásd V. közlemény 5 i, j vegyület
- ◆ *5-(2,4-Diklórfenil)-2-etoxikarbonil-3-(4-metoxifenil)-1-(metoxikarbonil)-4-nitro-pirrolidin (170 a)*
lásd V. közlemény 6 a vegyület
- ◆ *2-Etoxikarbonil-5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1-(metoxikarbonil)-4-nitro-pirrolidin (170 c)*
lásd V. közlemény 6 c vegyület
- ◆ *2-Benzil-2-etoxikarbonil-5-fenil-3-(3,4-metiléndioxifenil)-4-nitro-pirrolidin (177)*
lásd V. közlemény 14 vegyület

- ◆ *Etil 3,5-difenil-pirrolin-2-karboxilát (178 b)*
lásd V. közlemény 15 b vegyület
- ◆ *Etil 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-pirrolin-2-karboxilát (178 c)*
lásd V. közlemény 15 c vegyület
- ◆ *Etil 5-fenil-3-(3,4-metiléndioxifenil)-pirrolin-2-karboxilát (178 g)*
lásd V. közlemény 15 g vegyület
- ◆ *Etil 5-fenil-3-(4-klórifenil)-pirrolin-2-karboxilát (178 h)*
lásd V. közlemény 15 h vegyület
- ◆ *Etil 3,5-difenil-1H-pirrol-2-karboxilát (179 b)*
lásd V. közlemény 16 b vegyület
- ◆ *Etil 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-karboxilát (179 c)*
lásd V. közlemény 16 c vegyület
- ◆ *Etil 3-fenil-5-(4-klórifenil)-1H-pirrol-2-karboxilát (179 f)*
lásd V. közlemény 16 f vegyület
- ◆ *Etil 5-fenil-3-(3,4-metiléndioxifenil)-1H-pirrol-2-karboxilát (179 g)*
lásd V. közlemény 16 g vegyület
- ◆ *Etil 5-fenil-3-(4-klórifenil)-1H-pirrol-2-karboxilát (179 h)*
lásd V. közlemény 16 h vegyület
- ◆ *Etil 3,5-difenil-4-nitro-1H-pirrol-2-karboxilát (180 b)*
lásd V. közlemény 17 b vegyület
- ◆ *Etil 5-fenil-3-(3,4-metiléndioxifenil)-4-nitro-1H-pirrol-2-karboxilát (180 g)*
lásd V. közlemény 16 g vegyület

5.4 Azometin-ilidek és nitroetilén szimultán előállítása

- ◆ *Etil 5-fenil-4-nitro-pirrolidin-2-karboxilát (184 a)*
lásd II. közlemény 3 a vegyület
- ◆ *Etil 5-(4-metoxifenil)-4-nitro-pirrolidin-2-karboxilát (184 b)*
lásd II. közlemény 3 b vegyület
- ◆ *Etil 5-(2,4-diklórifenil)-4-nitro-pirrolidin-2-karboxilát (184 c)*
lásd II. közlemény 3 c vegyület

- ◆ *Etil 5-(4-metilfenil)-4-nitro-pirrolidin-2-karboxilát (184 d)*
lásd II. közlemény 3 d vegyület
- ◆ *Etil 4-nitro-pirrolidin-5-(4-trifluormetil-fenil)-2-karboxilát (184 f)*
lásd II. közlemény 3 f vegyület
- ◆ *Etil 5-(2-metilfenil)-4-nitro-pirrolidin-2-karboxilát (184 g)*
lásd II. közlemény 3 g vegyület
- ◆ *Etil 5-(2,3-dimetoxifenil)-4-nitro-pirrolidin-2-karboxilát (184 h)*
lásd II. közlemény 3 h vegyület
- ◆ *Etil 4-nitro-5-(2-nitrofenil)-pirrolidin-2-karboxilát (184 i)*
lásd II. közlemény 3 i vegyület
- ◆ *Metil 8,9-dimetoxi-1,2,3,5,6,10b,-hexahidro-1-nitro-pirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát (187 a)*
lásd II. közlemény 5 a vegyület
- ◆ *Metil 8,9-dietoxi-1,2,3,5,6,10b-hexahidro-1-nitro-pirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát (187 b)*
lásd II. közlemény 5 b vegyület
- ◆ *3-Acetoxi-3-nitrometil-1,3-dihidro-indol-2-on (188)*
lásd II. közlemény 7. vegyület
- ◆ *Metil 5',6'-dimetoxi-3'-nitro-2-oxo-1,1',2,2',3',3a',8',9'-oktahidro-spiro-[indolo-(3,2')-pirrolo[2,1a]izokinolin]-1-karboxilát (189 a)*
lásd II. közlemény 10 a vegyület
- ◆ *Metil, 5',6'-dietoxi-3'-nitro-2-oxo-1,1',2,2',3',3a',8',9'-oktahidro-spiro-[indolo-(3,2')-pirrolo[2,1a]izokinolin]-1-karboxilát (189 b)*
lásd II. közlemény 10 b vegyület

5.5 Cikloaddíciók 4H-pirán-4-on származékok körében

- ◆ *6-Fenil-4H-pirán-4-on-2-karbaldehid (197)*
lásd I. közlemény 6. vegyület
- ◆ *6-Fenil-2-hidroximetil-4H-pirán-4-on (205)*
lásd I. közlemény 7. vegyület

- ◆ *terc-Butil 2-benzil-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-7-oxo-5-fenil-pirano[3,2-c]pirrol-7a-karboxilát (206)*
lásd I. közlemény 13. vegyület
- ◆ *Etil 2-benzil-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-7a-[(N-metil-N-benzilamino)metil]-7-oxo-5-fenilpirano[2,3-c]pirrol-3a-karboxilát (208)*
lásd I. közlemény 15. vegyület
- ◆ *terc-Butil 2-metil-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-7-oxo-5-fenilpirano[2,3-c]pirrol-7a-karboxilát (210)*
lásd I. közlemény 17. vegyület
- ◆ *Etil 1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-2-metil-7-oxo-5-fenilpirano[2,3-c]pirrole-3a-karboxilát (211)*
lásd I. közlemény 18. vegyület
- ◆ *(216) lásd I. közlemény 29. vegyület*
- ◆ *(217 a, b, c) lásd I. közlemény 26 a, b, és 27. vegyület*
- ◆ *6-Fenil-2-(3-metil-oxazolidin-5-il)-4H-pirán-4-on (218)*
lásd I. közlemény 19. vegyület
- ◆ *6-Fenil-2-(3-benzil-1,3-oxazolidin-5-il)-4H-pirán-4-on (219)*
lásd I. közlemény 20. vegyület
- ◆ *8,9-Dimetoxi-3-metoxikarbonil-2-(4-oxo-6-fenil-4H-pirán-2-il)-2,3,6,10b-tetrahidro-5H-[1.3]oxazolo[2,3-a]izokinolin (220)*
lásd I. közlemény 30. vegyület

5.6 Oxazolidinek és 1-aryl-2-dimetilamino-etanolok szintézise

- ◆ *5-Aryl-3-metil-oxazolidinek (231 a-j)*
lásd VII. közlemény 3 a-j vegyületek
- ◆ *1-Aryl-2-dimetilamino-etanolok (232 a-j)*
lásd VII. közlemény 4 a-j vegyületek

5.7 Elektrociklizációs kísérleti rész

- ◆ *3,3-Bisz(4'-metoxifenil)prop-2-énol (254 b)*
lásd IX. közlemény 13 b vegyületek

- ◆ *3,3-Bisz(4'-klórphenil)prop-2-énol (254 d)*
lásd IX. közlemény 13 a vegyületek
- ◆ *3,3-Bisz(4'-metoxifenil)prop-2-énal (248 b)*
lásd IX. közlemény 6 c vegyületek
- ◆ *3,3-Bisz(4'-klórphenil)prop-2-énal (248 d)*
lásd IX. közlemény 6 b vegyületek
- ◆ *Etil 1,4-diaza-4-metil-2,6-dioxo-1-fenil-5-(2',2'-difenileténil)biciklo[3.3.0] oktán-3-karboxilát (257 a, b, c)*
lásd IX. közlemény 9 a, b, c vegyületek
- ◆ *Metil transz-1,4-dimetil-2-oxo-5-(2',2'-difenileténil)piperazin-6-karboxilát (259 a)*
lásd IX. közlemény 10 a vegyületek
- ◆ *Etil transz-1,4-dimetil-2-oxo-5-(2',2'-difenileténil)piperazin-6-karboxilát (259 b)*
lásd IX. közlemény 10 b vegyületek
- ◆ *Benzil transz-1,4-dimetil-2-oxo-5-(2',2'-difenileténil)piperazin-6-karboxilát (259 c)*
lásd IX. közlemény 10 c vegyületek
- ◆ *Etil transz-5-[2',2'-bisz(4''-klórphenil)eténil]-1,4-dimetil-2-oxopiperazin-6-karboxilát (259 d)*
lásd IX. közlemény 10 d vegyületek
- ◆ *Etil transz-5-[2',2'-bisz(4''-metoxifenil)eténil]-1,4-dimetil-2-oxopiperazin-6-karboxilát (259 e)*
lásd IX. közlemény 10 e vegyületek
- ◆ *Metil cisz-1,4-dimetil-2-oxo-5-(2',2'-difenileténil)piperazin-6-karboxilát (260 a)*
lásd IX. közlemény 11 a vegyületek
- ◆ *Etil cisz-1,4-dimetil-2-oxo-5-(2',2'-difenileténil)piperazin-6-karboxilát (260 b)*
lásd IX. közlemény 11 b vegyületek
- ◆ *Benzil cisz-1,4-dimetil-2-oxo-5-(2',2'-difenileténil)piperazin-6-karboxilát (260 c)*
lásd IX. közlemény 11 c vegyületek
- ◆ *Etil cisz-5-[2',2'-bisz(4''-klórphenil)eténil]-1,4-dimetil-2-oxopiperazin-6-karboxilát (260 d)*
lásd IX. közlemény 11 d vegyületek

- ◆ *Etil cisz-5-[2',2'-bisz(4''-metoxifenil)eténil]-1,4-dimetil-2-oxopiperazin-6-karboxilát (260 e)*

lásd IX. közlemény 11 e vegyületek

- ◆ *N-(3,3-Difenil-propénil)-N-metil niton (266 a)*

lásd III. közlemény 14 a vegyületek

- ◆ *N-Benzil-N-(3,3-difenilpropénil) niton (266 b)*

lásd III. közlemény 14 b vegyületek

- ◆ *2,5-Diaza-3-(2',2'-difenil-eténil)-4,6-dioxo-5-fenil-2-metil-1-oxabiciklo-[3,3,0] oktán (267 a)*

lásd III. közlemény 15 a vegyületek

- ◆ *2-Benzil-2,5-diaza-3-(2',2'-difenil-eténil)-4,6-dioxo-5-fenil-1-oxabiciklo-[3,3,0] oktán (267 b, 268)*

lásd III. közlemény 15 b, 16 vegyületek

- ◆ *N-Benzil-N-(2-fenilbenzilidén) niton (270 a)*

lásd III. közlemény 17 a vegyületek

- ◆ *N-Benzil-N-(2,6-difenilbenzilidén) niton (270 b)*

lásd III. közlemény 17 b vegyületek

5.7.1 Izokinolinium kvaterner sók előállítása:

- ◆ *3,4-Dimetoxi-6,7-dihidro-N-(2-nitro-benzil)-izokinolinium-klorid (286)*

Dietil-éterben (20 ml) oldunk 3,4-dimetoxi-6,7-dihidro-izokinolint (2,5 mmol, 0,48 g), melyet ismert irodalmi eljárással készített hidroklorid sójából szabadítunk fel ammónium-hidroxiddal. Az oldathoz 2-nitro-benzil-kloridot (2,5 mmol, 0,44 g) adunk és 3 napig kevertetjük szobahőmérsékleten, argon atmoszférában. A kivált csapadékot leszűrjük, dietil-éterrel mossuk, szárítjuk. A termék sárga por; op. 190-2 °C; Termelés 95 %; Összegképlet: C₁₈H₁₉ClN₂O₄, M = 362,81;

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 9,25 (1 H, s, H-1), 8,25 (1 H, d, J 8,1 Hz, Ar-3H), 7,87 (2 H, m, Ar-4H és Ar-5H), 7,76 (1 H, d, J 8,1 Hz, Ar-6H), 7,56 (1 H, s, H-2), 7,21 (1 H, s, H-5), 5,55 (2 H, s, NCH₂Ar), 3,99 (2 H, t, J 6,6 Hz, H-7), 3,97 (3 H, s, OCH₃), 3,78 (3 H, s, OCH₃), 3,20 (2 H, t, J 6,6 Hz, H-6); ¹³C-NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): 165,8 (q), 157,7 (q), 148,5 (q), 148,1 (q), 134,9 (CH), 133,1 (CH), 132,4 (CH), 130,9 (CH), 127,0 (CH), 125,8 (q), 117,2 (q), 115,9 (CH), 111,5 (CH), 59,2 (ArCH₂N), 56,7 (CH₃), 56,0 (CH₃), 48,3 (CH₂), 25,0 (CH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 3376, 3002, 2975, 1641, 1602, 1562, 1527, 1344, 1303, 1274, 1139, 1006;

- ◆ *3,4-Dietoxi-6,7-dihidro-1-N-(metoxikarbonil-metil)-(2-nitro-fenil)-izokinolinium-bromid (293 a)*

Dietil-éterben (20 ml) oldunk 3,4-dietoxi-6,7-dihidro-1-(2-nitrofenil)-izokinolint (2,9 mmol, 1,0 g, ismert irodalmi eljárással készítve), majd ehhez brómcetsav-metilésztert (3

mmol, 0,28 ml, 0,46 g) adunk és 3 napig kevertetjük szobahőmérsékleten, argon atmoszférában. A kivált csapadékot leszűrjük, dietil-éterrel (10 ml) mossuk, szárítjuk. A termék sárga por; op. 100-2 °C; Termelés 88 %; Összegképlet: C₂₂H₂₅BrN₂O₆, M = 493,35;

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 8,55 (1 H, d, *J* 8,0 Hz, Ar-3H), 8,14 (1 H, t, *J* 8,0 Hz, Ar-5H), 8,06 (1 H, t, *J* 8,0 Hz, Ar-4H), 7,76 (1 H, d, *J* 8,0 Hz, Ar-6H), 7,33 (1 H, s, H-2), 6,18 (1 H, s, H-5), 4,18 (2 H, s, CH₂COO), 4,28 (4 H, m, 2 × CH₂CH₃), 3,76 (3 H, s, COOCH₃), 3,37 (4 H, m, H-6 and H-7), 1,36 (3 H, t, *J* 6,7 Hz, CH₂CH₃), 1,11 (3 H, t, *J* 6,7 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): 173,0 (COO), 166,1 (q), 157,0 (q), 147,1 (q), 145,7 (q), 135,9 (CH), 135,2 (q), 133,9 (CH), 129,3 (CH), 126,6 (CH), 124,2 (q), 118,1 (CH), 115,0 (CH), 112,3 (q), 65,3 (CH₂CH₃), 64,3 (CH₂CH₃), 58,1 (CH₂), 53,2 (OCH₃), 51,5 (CH₂), 25,0 (CH₂), 14,4 (CH₂CH₃), 14,2 (CH₂CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 2988, 2955, 2913, 1625, 1523, 1375, 1234, 1222, 1137, 1039, 875;

◆ *N*-Allil-3,4-dietoxi-6,7-dihidro-1-(2-nitrofenil)-izokinolinium-bromid (293 c)

Allil-bromidban (4 ml) oldunk 3,4-dietoxi-6,7-dihidro-1-(2-nitrofenil)-izokinolint (2,9 mmol, 1,0 g). Az oldatot 24 órán át forraljuk, majd a kivált csapadékról lepároljuk a megmaradt allil-bromidot. A kapott sárga port dietil-éterben (5 ml) eldörzsöljük, majd leszűrjük, szárítjuk. A termék sárga por; op. 245-7 °C; Termelés 92 %; Összegképlet: C₂₂H₂₅BrN₂O₄, M = 461,35;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,43 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, Ar-3H), 8,38 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, Ar-6H), 8,24 (1 H, t, *J* 7,5 Hz, Ar-4H), 7,93 (1 H, t, *J* 7,5 Hz, Ar-5H), 6,98 (1 H, s, H-1), 6,09 (1 H, s, H-5), 5,83 - 5,63 (1 H, m, allil-H), 5,48 - 5,23 (2 H, m, allil-H), 4,85 - 4,60 (2 H, m, allil-H), 4,39 - 4,18 (4 H, m, 2 × CH₂CH₃), 3,82 - 3,53 (2 H, m, CH₂CH₂), 3,29 (2 H, m, CH₂CH₂), 1,47 (3 H, t, *J* 6,9 Hz, CH₃), 1,26 (3 H, t, *J* 6,9 Hz, CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 170,9 (q), 157,3 (q), 147,7 (q), 145,6 (q), 137,0 (q), 134,5 (q), 133,1 (CH), 131,8 (CH), 131,7 (q), 128,3 (CH), 125,2 (CH), 123,5 (CH₂), 118,9 (q), 115,3 (CH), 112,1 (CH), 65,5 (CH₂), 65,2 (CH₂), 61,1 (CH₂), 50,1 (CH₂), 25,9 (CH₂), 14,4 (CH₃), 14,3 (CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 2984, 2888, 1712, 1635, 1553, 1381, 1277, 1202, 1124, 1103, 1039;

◆ *N*-Benzil-3,4-dietoxi-6,7-dihidro-1-(2-nitrofenil)-izokinolinium-bromid (293 b)

Száraz toluolban (10 ml) 3,4-dietoxi-6,7-dihidro-1-(2-nitrofenil)-izokinolint (2,9 mmol, 1,0 g) oldunk, majd az oldathoz benzil-bromidot (3 mmol, 0,36 ml, 0,50 g) adunk és 2 napon át forraljuk. A kivált csapadékot leszűrjük, dietil-éterrel (5 ml) mossuk, szárítjuk. A termék sárga por; op. 190-2 °C; Termelés 95 %; Összegképlet: C₂₆H₂₇BrN₂O₄, M = 511,41;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,92 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, Ar-H3), 8,47 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, Ar-H6), 8,18 (1 H, t, *J* 7,5 Hz, Ar-H4), 8,08 (1 H, t, *J* 7,5 Hz, Ar-H5), 7,35 (5 H, s, Ph-H), 7,02 (1 H, s, H-2), 6,09 (1 H, s, H-5), 5,50 (1 H, d, *J* 14,9 Hz, NCH₂Ph), 5,07 (1 H, d, *J* 14,9 Hz, NCH₂Ph), 4,90 - 4,60 (1 H, m, CH₂CH₂), 4,40 - 4,00 (4 H, m, 2 × CH₂CH₃), 3,88 - 3,52 (2 H, m, CH₂CH₂), 3,50 - 3,15 (1 H, m, CH₂CH₂), 1,48 (3 H, t, *J* 6,5 Hz, CH₃), 1,27 (3 H, t, *J* 6,6 Hz, CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 171,2 (q), 157,4 (q), 147,9 (q), 146,1 (q), 136,2 (CH), 134,3 (q), 133,8 (CH), 132,2 (CH), 131,7 (q), 129,5 (2 × Ph-C), 129,4 (CH), 128,9 (2 × Ph-C), 125,6 (CH), 125,4 (q), 118,6 (q), 114,9 (CH), 112,1 (CH), 65,5 (CH₂CH₃), 65,1 (CH₂CH₃), 61,8 (CH₂), 49,8 (CH₂), 26,0 (CH₂), 14,4 (CH₃), 14,3 (CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 2979, 1602, 1552, 1525, 1386, 1342, 1272, 1213, 1186, 1029, 754;

5.7.2 INDAZOLOK

Benzolban (50 ml) oldunk 2-nitrofenil-benzaldehidet (1 mmol, 0,15 g), majd szarkozint (2 mmol, 0,18 g) és paraformaldehidet (5 mmol, 0,15 g) adunk hozzá és az elegyet 2 órán át

forraljuk vízleválasztó feltétellel ellátott lombikban. Az elegyet leszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A maradékban található két terméket oszlopkromatográfiásan elválasztjuk (eluens: hexán : etil-acetát = 1 : 1, majd etil-acetát). A polárisabb termék 2-metil-2*H*-indazol-*N*-oxid, a kevésbé poláros pedig 3-metil-5-nitrofenil-oxazolidin.

◆ *3-Metil-5-nitrofenil-oxazolidin (274)*

A termék: halvány olaj; Termelés: 49 %, (0,10 g); Összegképlet: C₁₀H₁₂N₂O₃, M = 208,22;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,03 (1 H, d, *J* 8,2 Hz, Ar-H3), 7,87 (1 H, d, *J* 8,2 Hz, Ar-H6), 7,65 (1 H, t, *J* 8,2 Hz, Ar-H5), 7,41 (1 H, t, *J* 8,2 Hz, Ar-H4), 5,53 (1 H, t, *J* 6,7 Hz, H-5), 4,64 (1 H, d, *J* 5,1 Hz), 4,47 (1 H, d, *J* 5,1 Hz), 3,62 (1 H, dd, *J* 11,6 és 6,7 Hz), 2,80 (1 H, dd, *J* 11,6 és 6,7 Hz), 2,49 (3 H, s); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 147,8 (q), 139,3 (q), 133,8 (CH), 127,6 (CH), 127,0 (CH), 124,5 (CH), 89,3 (CH₂), 73,3 (CH), 61,1 (CH₂), 41,5 (CH₃); IR (film, cm⁻¹): 2851, 2867, 2799, 1524, 1452, 1346, 1058.

◆ *2-Metil-2H-indazol-N-oxid (275)*

Halványsárga por; op. 90 °C; Termelés 45 % (0,07 g); Összegképlet: C₈H₈N₂O, M = 148,16;

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 7,95 (1 H, s, H-3), 7,60 (1 H, d, *J* 8,1 Hz, H-7), 7,50 (1 H, d, *J* 8,1 Hz, H-4), 7,20 (1 H, t, *J* 8,1 Hz, H-5), 7,06 (1 H, t, *J* 8,1 Hz, H-6), 3,95 (3 H, s, CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): 127,6 (q), 125,6 (CH), 123,0 (CH), 120,9 (CH), 115,1 (q), 112,2 (CH), 110,5 (CH), 33,0 (CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 3224, 3098, 1670, 1622, 1510, 1458, 1374, 1240, 1178, 1112, 757; MS (rel. int.): 42 (88), 51 (35), 65 (34), 77 (58), 92 (41), 105 (33), 119 (38), 132 (13), 148 (M, 100);

◆ *2-Metil-2H-indazol (282)*

Etanolban (5 ml) oldunk 2-metil-2*H*-indazol-*N*-oxidot (0,67 mmol, 0,10 g), majd csontszénese palládium katalizátort (10 % Pd tartalom, 0,01 g) adunk hozzá és hidrogén atmoszférában, szobahőfokon kevertetjük az elegyet 4 órán át. Ezután az elegyet celiten átszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A termék: halvány olaj; Termelés 95 % (0,085 g); Összegképlet: C₈H₈N₂, M = 132,17;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,81 (1 H, s, H-3), 7,69 (1 H, d, *J* 8,7 Hz, H-7), 7,61 (1 H, d, *J* 8,7 Hz, H-4), 7,26 (1 H, t, *J* 8,7 Hz, H-5), 7,05 (1 H, t, *J* 8,7 Hz, H-6), 4,14 (3 H, s, CH₃); ¹³C-NMR (250 MHz, CDCl₃): 127,3 (q), 125,8 (CH), 123,5 (CH), 121,6 (q), 121,5 (CH), 119,9 (CH), 116,9 (CH), 40,2 (CH₃); IR (nujol, cm⁻¹): 3416, 2932, 1730, 1628, 1517, 1386, 1300, 1159, 1009, 757; MS (rel. int.): 42 (100), 51 (52), 63 (57), 77 (18), 104 (6), 133 (M, 43);

◆ *2,3-Dietoxi-5,6-dihidro-indazolo[3,2-*a*]izokinolin-8-oxid (295)*

Metanolban (10 ml) oldunk 3,4-dietoxi-6,7-dihidro-1-(2-nitrofenil)-*N*-benzil (A eset, 2,9 mmol, 1,48 g) vagy *N*-allil (B eset, 2,9 mmol, 1,33 g) vagy *N*-(metoxikarbonil-metil) (C eset, 2,9 mmol, 1,43 g) izokinolinium-bromidot, majd trietil-amint (3 mmol, 0,42 ml, 0,30 g) csepegtetünk hozzá és az oldatot 24 órán át szobahőfokon kevertetjük. Ezután a metanolt vákuumban eltávolítjuk, a maradékot diklórmetánban (50 ml) oldjuk, vízzel (3 × 30 ml) kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradék olajat oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Az "A" és "B" esetekben kizárólag a fenti *N*-oxid keletkezik 90 (0,85 g) ill. 85 %-os (0,80 g) termeléssel, míg a "C" esetben (38 %) a dimetil,

8,9-dietoxi-10b-(2-nitrofenil)-2,3,6,10b-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[2,3a]izokinolin-2,3-dikarboxilát (**296**) a másik termék.

A termék: barna kristályos anyag; op. 90 °C; Összegképlet: C₁₉H₂₀N₂O₃, M = 324,38;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,87 (1 H, d, *J* 8,6 Hz, Ar-H), 7,71 (1 H, d, *J* 8,6 Hz, Ar-H), 7,38 (1 H, s, H-1), 7,31 (1 H, t, *J* 8,6 Hz, Ar-H), 7,16 (1 H, t, *J* 8,6 Hz, Ar-H), 6,81 (1 H, s, H-4), 4,57 (2 H, t, *J* 7,0 Hz, H-6), 4,15 (2 H, q, *J* 7,3 Hz, CH₂CH₃), 4,12 (2 H, q, *J* 7,3 Hz, CH₂CH₃), 3,15 (2 H, t, *J* 7,0 Hz, H-5), 1,50 (3 H, t, *J* 7,3 Hz, CH₃), 1,47 (3 H, t, *J* 7,3 Hz, CH₃); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 149,5 és 148,1 (C-2 és C-3), 131,3 (q), 127,0 (CH), 124,2 (q), 124,0 (CH), 120,1 (CH), 119,5 (q), 118,9 (q), 113,4 (CH), 112,9 (CH), 112,0 (q), 109,7 (CH), 65,1 (CH₂CH₃), 64,7 (CH₂CH₃), 39,9 (CH₂CH₂), 27,6 (CH₂CH₂), 14,8 (CH₃), 14,7 (CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 2983, 2938, 1604, 1558, 1525, 1388, 1344, 1274, 1031;

◆ *4,5-Dimetoxi-2-[2-(2H-2-indazolil-1-N-oxid)etil] benzaldehid (289) előállítása:*

Metanolban (5 ml) oldunk 3,4-dimetoxi-6,7-dihidro-*N*-(2-nitrobenzil)-izokinolinium-kloridot (1 mmol, 0,36 g), majd trietil-amint (1 mmol, 0,14 ml, 0,10 g) csepegtetünk az oldathoz. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőfokon kevertetjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot diklórmetánban (30 ml) oldjuk vízzel (3 × 20 ml) kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel kristályosítjuk. A termék: barna kristályos anyag; op. 114-6 °C; Termelés 85 % (0,28 g); Összegképlet: C₁₈H₁₉N₂O₄, M = 327,36;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 10,06 (1 H, s, CHO), 7,70 (1 H, d, *J* 8,8 Hz, Ind-H), 7,44 (1 H, d, *J* 8,8 Hz, Ind-H), 7,28 (1 H, s, Ind-H), 7,25 (1H, t, *J* 8,8 Hz, Ind-H), 7,21 (1 H, s, H-3), 7,07 (1H, t, *J* 8,8 Hz, Ind-H), 6,51 (1H, s, H-6), 4,69 (2 H, t, *J* 6,9 Hz, CH₂), 3,92 (3 H, s, OCH₃), 3,65 (3H, s, OCH₃), 3,64 (2H, t, *J* 6,9 Hz, CH₂); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 191,3 (CHO), 153,3 (q), 150,2 (q), 148,0 (q), 133,7 (q), 129,4 (q), 126,8 (q), 126,5 (CH), 123,7 (CH), 120,3 (CH), 115,7 (CH), 114,3 (CH), 112,6 (CH), 109,7 (CH), 56,1 (OCH₃), 56,0 (OCH₃), 47,6 (CH₂), 31,7 (CH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 2902, 1562, 1490, 1444, 1251, 1105, 1037, 931;

◆ *2,3-Dimetoxi-10-fenil-8-(2-nitrofenil)-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-oktahidro-6H-pirrolo[3',4':3,4]pirrolo[2,1-a]izokinolin-9,11-dion (287)*

Metanolban oldunk 3,4-dimetoxi-6,7-dihidro-*N*-(2-nitrobenzil)-izokinolinium-kloridot (1,4 mmol, 0,50 g) és *N*-fenil-maleinimidet (1,4 mmol, 0,23 g). Az elegyet 24 órán át szobahőfokon kevertetjük, majd tel. ammónium-klorid oldatot adunk hozzá. Ezután a metanolt lepároljuk, majd diklórmetánnal (3 × 10 ml) extraháljuk a maradékot. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (etil-acetát : hexán = 1 : 1).

A termék: fehér por; op. 236-8 °C; Termelés: 58 %; Összegképlet: C₂₈H₂₅N₃O₆, M = 499,52;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,07 (1 H, d, *J* 7,7 Hz, Ar-H), 7,94 (1 H, d, *J* 7,7 Hz, Ar-H), 7,66 (1 H, t, *J* 7,7 Hz, Ar-H), 7,46 (1 H, t, *J* 7,7 Hz, Ar-H), 7,43-7,30 (3 H, m, Ph-H), 7,15 (2 H, d, *J* 7,07 Hz, Ph-H), 6,81 (1 H, s, H-1), 6,55 (1 H, s, H-4), 5,13 (1 H, s, H-11b), 4,95 (1 H, d, *J* 8,6 Hz, H-8), 4,01 (1 H, t, *J* 8,6 Hz, H-8a), 3,93 (3 H, s, CH₃), 3,88 (3 H, s, CH₃), 3,73 (1 H, d, *J* 8,6 Hz, H-11a), 3,17 (1 H, dt, *J* 4,5 és 13,3 Hz, CH₂), 3,00-2,70 (2 H, m, CH₂), 2,30 (1 H, dd, *J* 3,9 és 16,7 Hz, CH₂); ¹³C-NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 177,6 (CO), 174,7 (CO), 149,7 (q), 148,3 (q), 148,2 (q), 133,6 (CH), 133,3 (q), 131,8 (q), 129,1 (Ph-C3 és C5), 129,0 (CH), 128,9 (CH), 128,5 (CH), 126,2 (Ph-C2 és Ph-C6), 126,1 (q), 125,8 (q), 125,2 (CH), 111,9 (C-4), 108,7 (C-1), 64,0 (C-11b), 59,1 (C-8), 56,1 (CH₃O), 55,9 (CH₃O), 51,0 (C-11a),

49,0 (C-8a), 41,9 (C-6), 20,5 (C-5); **IR** (KBr, cm^{-1}): 3099, 2992, 2931, 2834, 1714, 1515, 1450, 1376, 1357, 1253, 1182, 1099, 1020, 850;

◆ *Dimetil, 8,9-dietoxi-10b-(2-nitrofenil)-2,3,6,10b-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[2,3a]izokinolin-2,3-dikarboxilát (296)*

Fehér por; op. 168-170 °C; Termelés: 35 %; Összegképlet: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_9$, $M = 501,51$;

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 8,01 (1 H, d, J 7,8 Hz, Ar-H), 7,57 (1 H, dt, J 1,8 és 7,8 Hz, Ar-H), 7,49-7,38 (2 H, m, Ar-H), 6,71 (1 H, s, H-10), 6,67 (1 H, s, H-7), 4,87 (1 H, d, J 4,6 Hz, H-2), 4,08 (2 H, q, J 7,0 Hz, CH_2CH_3), 4,00 - 3,77 (3 H, m, H-3 és CH_2CH_3), 3,75 (OCH_3), 3,53 (OCH_3), 3,27 - 3,05 (3 H, m, CH_2CH_2), 2,75 - 2,62 (1 H, m, CH_2CH_2), 1,43 (3 H, t, J 7,0 Hz, CH_2CH_3), 1,31 (3 H, t, J 7,0 CH_2CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (62,5 MHz, CDCl_3): 170,8 (COO), 169,9 (COO), 149,5 és 148,7 (C-8 és C-9), 146,8 (Ar-C2), 135,5 (q), 131,2 (CH), 129,7 (CH), 129,4 (CH), 127,7 (q), 126,0 (q), 124,4 (CH), 113,4 (CH), 112,0 (CH), 99,6 (q), 74,0 (CH), 71,5 (CH), 64,6 (CH_2CH_3), 64,2 (CH_2CH_3), 52,6 (CH_3O), 52,4 (CH_3O), 50,1 (CH_2CH_2), 28,3 (CH_2CH_2), 14,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$); **IR** (KBr, cm^{-1}): 2981, 2950, 1735, 1535, 1432, 1367, 1263, 1203, 1155, 1039, 919, 856;

6 ÖSSZEFOGLALÁS

A disszertációban leírt szerves preparatív kutatási munkám a következő fő részekre tagolható:

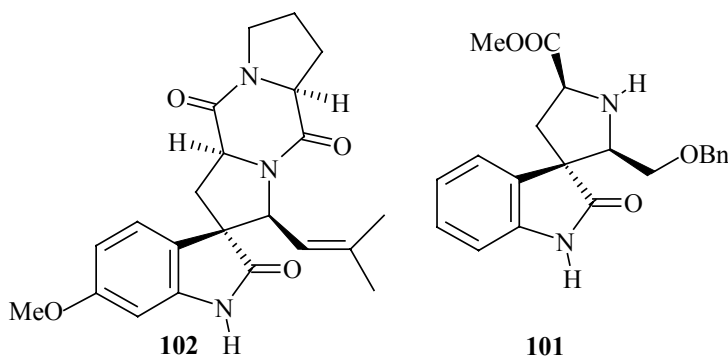
Cikloaddíciókkal kapcsolatos kísérletek:

1. Spiro-oxindol alkaloid analogonok előállítása
2. A martinellin alkaloidok gyűrűrendszerének szintézise
3. Többszörösen szubsztituált pirrol származékok előállítása
4. Cikloaddíciók azometin-ilid és nitroetilén szimultán előállításával
5. Cikloaddíciók 4H-pirán-4-on származékok körében
6. Oxazolidinek és 1-aryl-2-dimetilamino-etanolok szintézise

Elektrociklizációkkal kapcsolatos kísérletek:

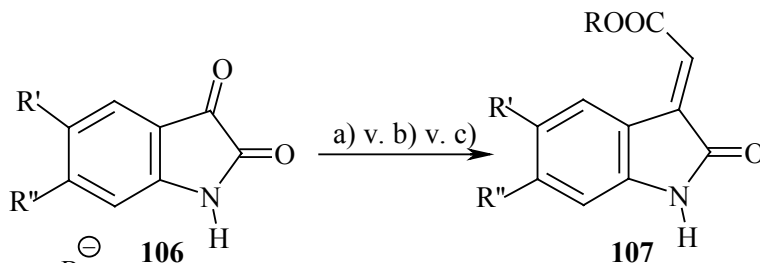
7. Elektrociklizációs kísérletek észter-stabilizált ilidekkel, illetve nitro csoport részvételével

11. A spiro-oxindol alkaloidokat Délkelet-Ázsiában található öt nagy növény család igen számos fajából izolálták. A spiro-[indolo-pirrolidin] váz számos farmakológiailag fontos vegyület, mint például a Spirotriposztatin (**102**) része. E molekula és még inkább néhány szintézisintermedierje, mint pl. **101** ráksejtek növekedésének gátlására használható, így idokoltnak tűnt ezekhez hasonló struktúrák kialakítása.



103. ábra

A cikloaddíciók dipolarofil komponensét a megfelelő szubsztituált izatinokból (**106**) Wittig reakcióval állítottam elő:



- a) $\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}\text{-CH}_2\text{-COOMe}^{\ominus}$; NaOEt; 0 °C \rightarrow 25 °C; EtOH; R = Me;
- b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH-COOMe}$; 25 °C; dioxán; 30 perc; R = Me;
- c) $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{COOEt}$; NaOEt; EtOH; 0 °C \rightarrow 25 °C \rightarrow forralás; 1 óra; R = Et;

104. ábra

A dipolarofileket különböző módon készített azometin-ilidekkel vittem reakcióba:

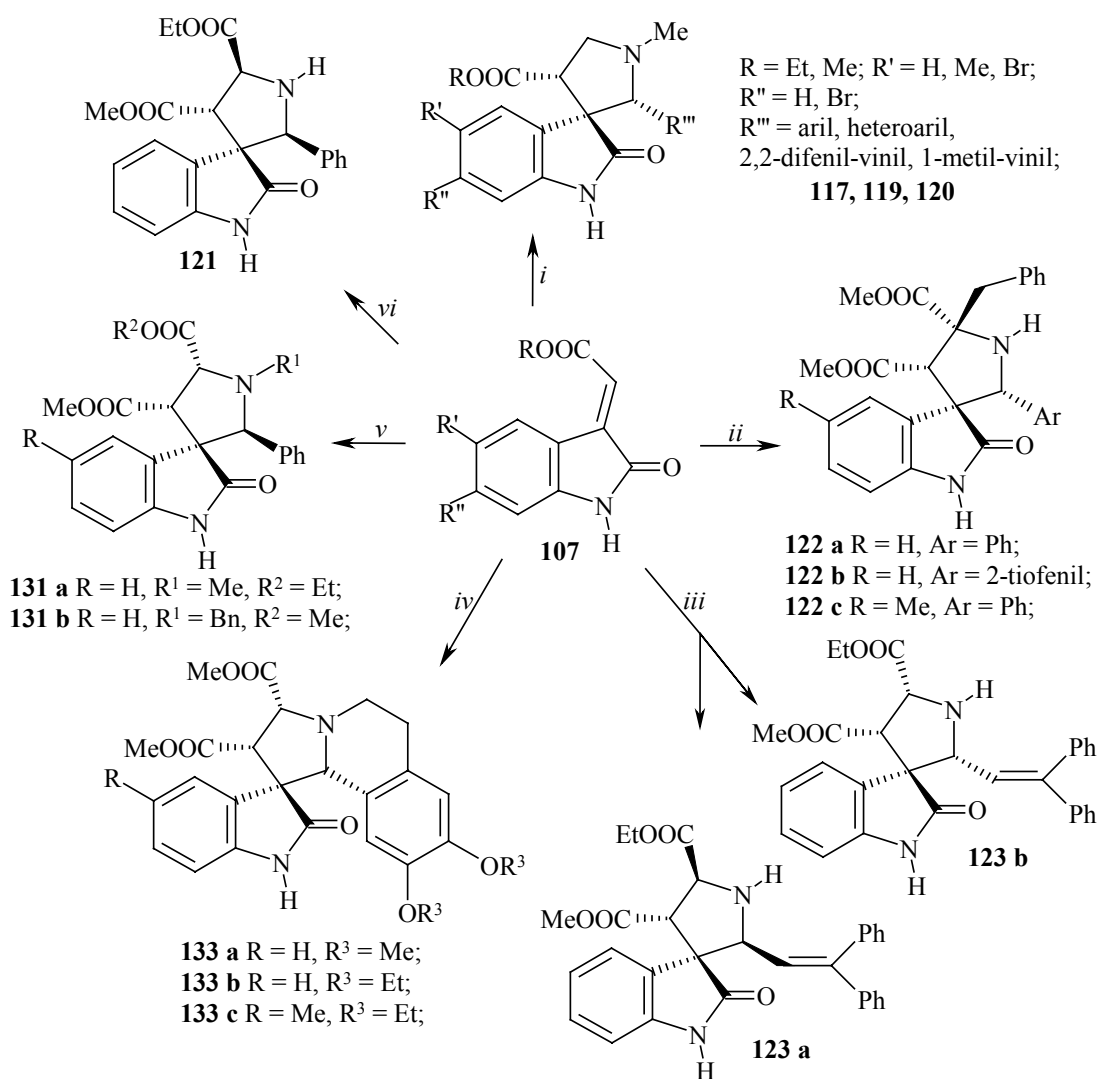
12. Reakciók dekarboxilezéses módon kialakított dipólokkal:

Szarkozinból és karbonil komponensekből nem stabilizált 1,3-dipól képezhető, mely készségesen reagál az izatilidén-acetáttal. Karbonil komponensként leginkább aromás és heteroaromás aldehidek váltak be, melyekkel főként (gyakran kizárólagosan) *endo* izomer keletkezik. Emellett sikerrel alkalmaztam akrolein-származékokat aldehid komponensként, valamint a szarkozin helyett N-benzil-glicint ill. prolint is (**117**, **119**, **120**, 105. ábra).

13. Reakciók N-metallálásos úton kialakított dipólokkal:

Lítium-bromid ill. ezüst-acetát jelenlétében trietil-amminal a megfelelő Schiff-bázisokból azometin-ilidek képezhetőek, melyek a vizsgált dipolarofilre sikerrel addicionálnak. A reakciók során **121** és **122** egyedüli termékeként képződnek, míg **123** *endo-exo* izomerkeverék formájában keletkezik.

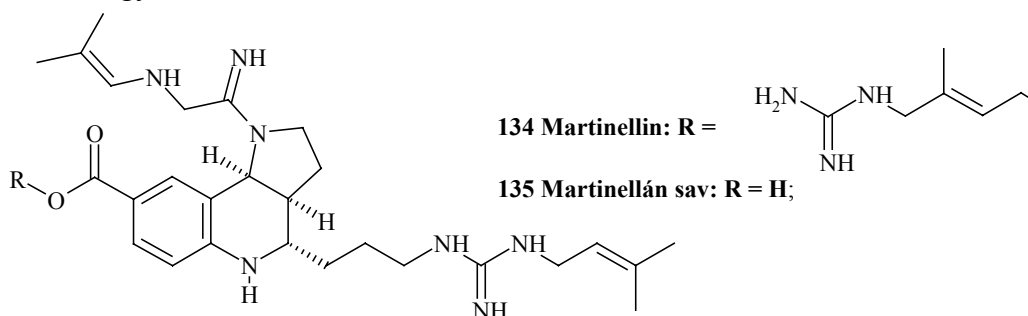
A fentiekén kívül az izatilidén-acetát igen gyorsan és jó termeléssel lép reakcióba izokolinórium-sókkal ill. N-szubsztituált aminosav észterekből képezett azometin-ilidekkel is (**131**, **133**).



105. ábra

- i. R^{'''}-CHO, szarkozin, toluol, forralás;
- ii. Ph-CH₂-CH(COOMe)N=CH-Ar; AgOAc, toluol, Et₃N, 25 °C;
- iii. Ph₂C=CH-CH=N-CH₂-COOEt; AgOAc, toluol, Et₃N, 25 °C;
- iv. 3,4-di(m)etoxi-6,7-dihidro-*N*-(metoxikarbonil-metil)-izokinolinium-bromid; Et₃N, MeOH;
- v. R¹-NH-CH₂-COOR², Ph-CHO, toluol, forralás;
- vi. Ph-CH=N-CH₂-COOEt; LiBr, MeCN, Et₃N, 25 °C;

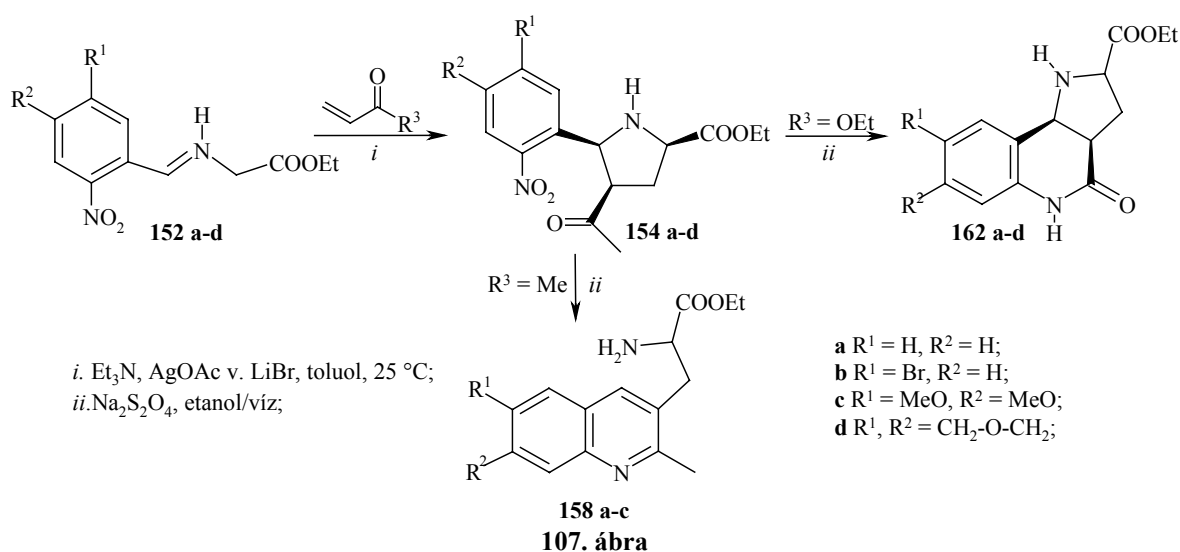
2 A *Martinella iquitosensis* nevezetű növény alkaloidjai, a martinellin (**134**) és a martinellán sav (**135**). Ezen alkaloidok jelentősége, hogy ők az első nempeptid bradikinin receptor antagonisták ill. az elsőként talált természetes eredetű vegyületek, melyek az ábrázolt pirrolo-kinolin gyűrűrendszert tartalmazzák.



106. ábra

Célom a pirrolo-[3,2-*c*]-kinolin gyűrűrendszer előállítása volt. Ezt sikerült elérni a **152** szubsztituált iminekből kiindulva, melyekkel ezüst vagy lítium só jelenlétében 1,3-dipoláris cikloaddíció kivitelezhető a megfelelő olefinekre diasztereoselektíven. Ezt követően redukzív gyűrűzárással alakítható ki a kívánt **162** termék jó termeléssel, valamint a célalkaloidokra nézve a továbbalakítás lehetőségével (*107. ábra*).

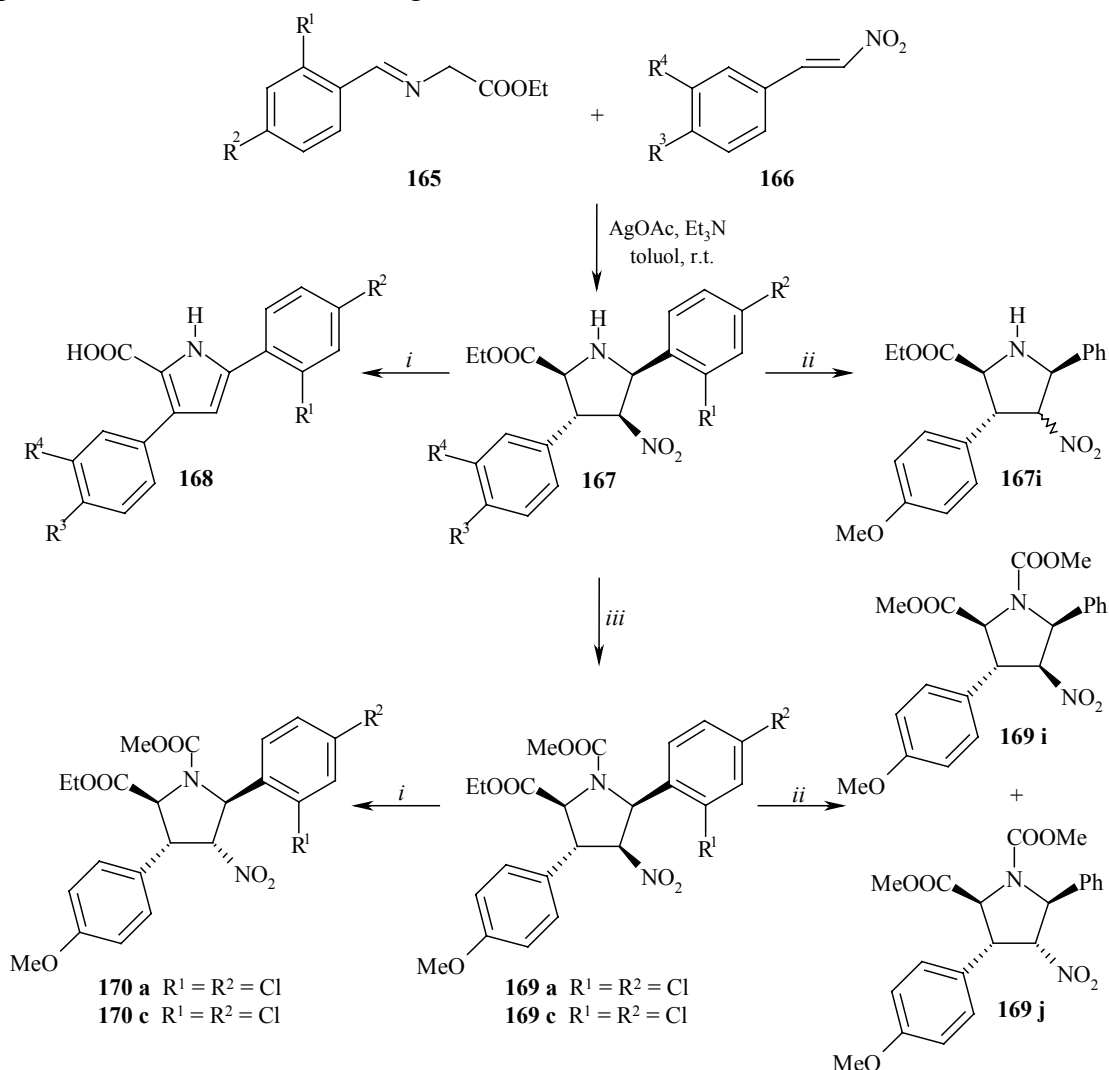
Nem várt reakció tapasztalható abban az esetben, ha a cikloaddíciós lépést metil-vinilketonnal végezzük, ugyanis ebben az esetben a képződött pirrolidin a gyűrűzárás körülményei között kizárólag a **158** kinolin származékká alakul.



3. A különböző pirrol tartalmú természetes vegyületek intenzív kutatásokra ösztönözték a kutatókat a pirrol származékok szintézisének ill. reaktivitásuk vizsgálatának céljából. A pirrolok pirrolidinekből, dehidrogénezéssel történő előállítását azonban ritkán használják, tekintettel az általános eljárás hiányára ill. a rendszerint alkalmazott erélyes körülményekre.

A következőekben egy általunk kidolgozott új pirrolszintézist fogok ismertetni, mely N-metallálással képezett azometin-ilid nitro-sztirolokra történő cikloaddícióján ill. az azt követő speciális oxidációs folyamaton alapul (108. ábra).

Amikor a **167** pirrolidinek NaOMe/hirogén-peroxidos oxidációját próbáltuk ki, azt tapasztaltuk, hogy a **168** pirrol-karbonsav képződött. A reakció, két ekvivalens bázist használva 1 nap alatt minden esetben végbement kiváló termeléssel. A kísérleteket a **169** N-helyettesített származékokkal is elvégeztük, azonban így sem az aromatiszálódás, sem a nitro csoport eltávovása nem történik meg.



i. NaOMe, MeOH, H₂O₂; *ii.* a) NaOMe, MeOH, b) H⁺; *iii.* ClCOOMe, piridin, CH₂Cl₂, 25 °C;

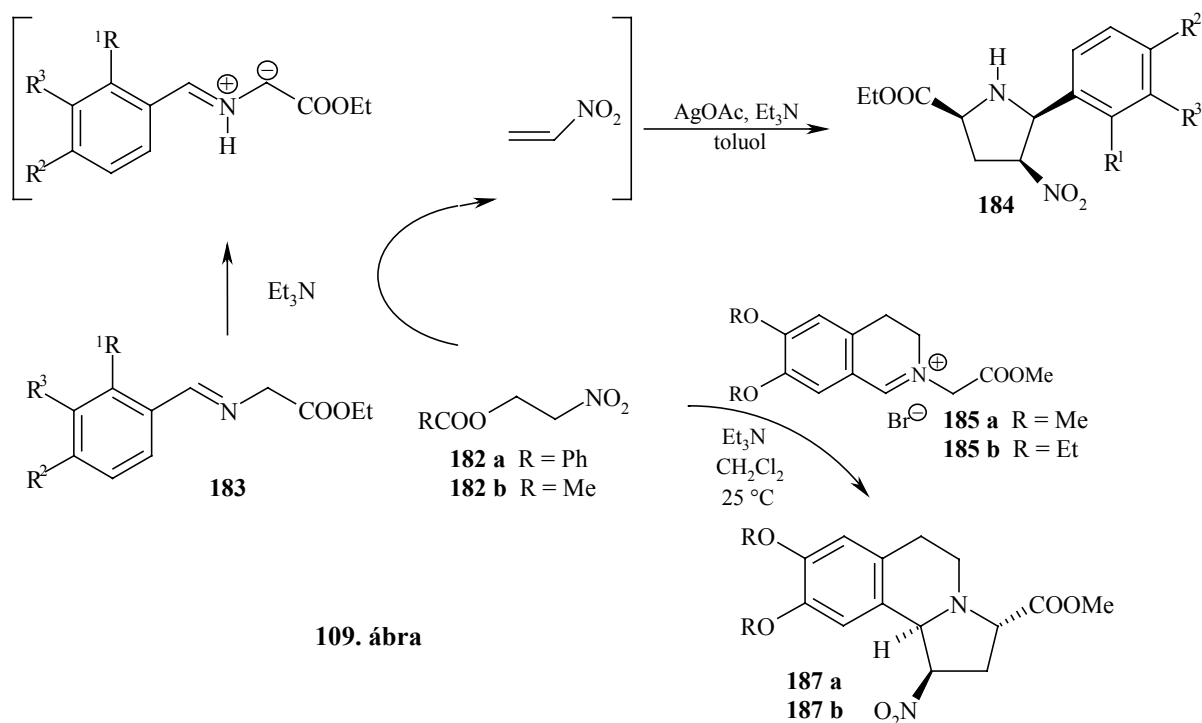
108. ábra

4. A nitroetilén – melyről *Wieland* és *Sakkelairos* számolt be először a múlt század elején – igen kívánatos reagens lenne a cikloaddíciós reakciókban, hiszen megfelelő helyen szubsztituálatlan gyűrűs vegyületek előállításához lenne használható. Sajnos azonban a nitroetilén már víznyomok jelenlétében is polimerizál, bázisokkal hevesen reagál ezen kívül hőérzékeny is. E tulajdonságai meggátolják az alkalmazását a reakciók többségében.

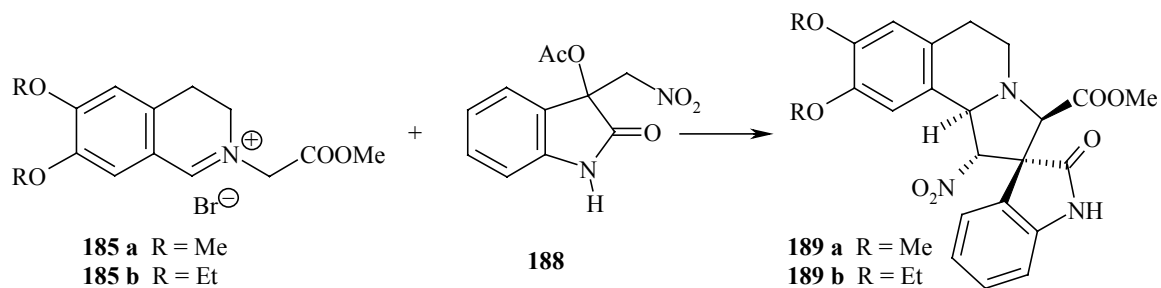
A nitroetilén *in situ* előállításáról csak néhány, termikus úton lejátszódó módszert ismerünk az irodalomból, ezért úgy döntöttünk, hogy a 2-acetoxi-nitroetán viselkedését fogjuk vizsgálni bázikus körülmények között, mely az azometin-ilid képződését is kiváltja.

E célból a **182** nitroetilén prekuzort acilezéssel állítottam elő, majd különböző, trietil-aminnal (mely a nitroetilén kialakítását is elvégzi) képezett 1,3-dipólokkal vittem sikeres reakcióba, melyek során jó termeléssel képződtek a **187** pirrolidin származékok (*109. ábra*).

Az új előállítási módszer egy másik alkalmazására példa a **188** prekuzor szintézise, mely szemben a hidrogén-halogenid eliminációs hagyományos eljárással jól alkalmazható cikloaddícióban (*110. ábra*).

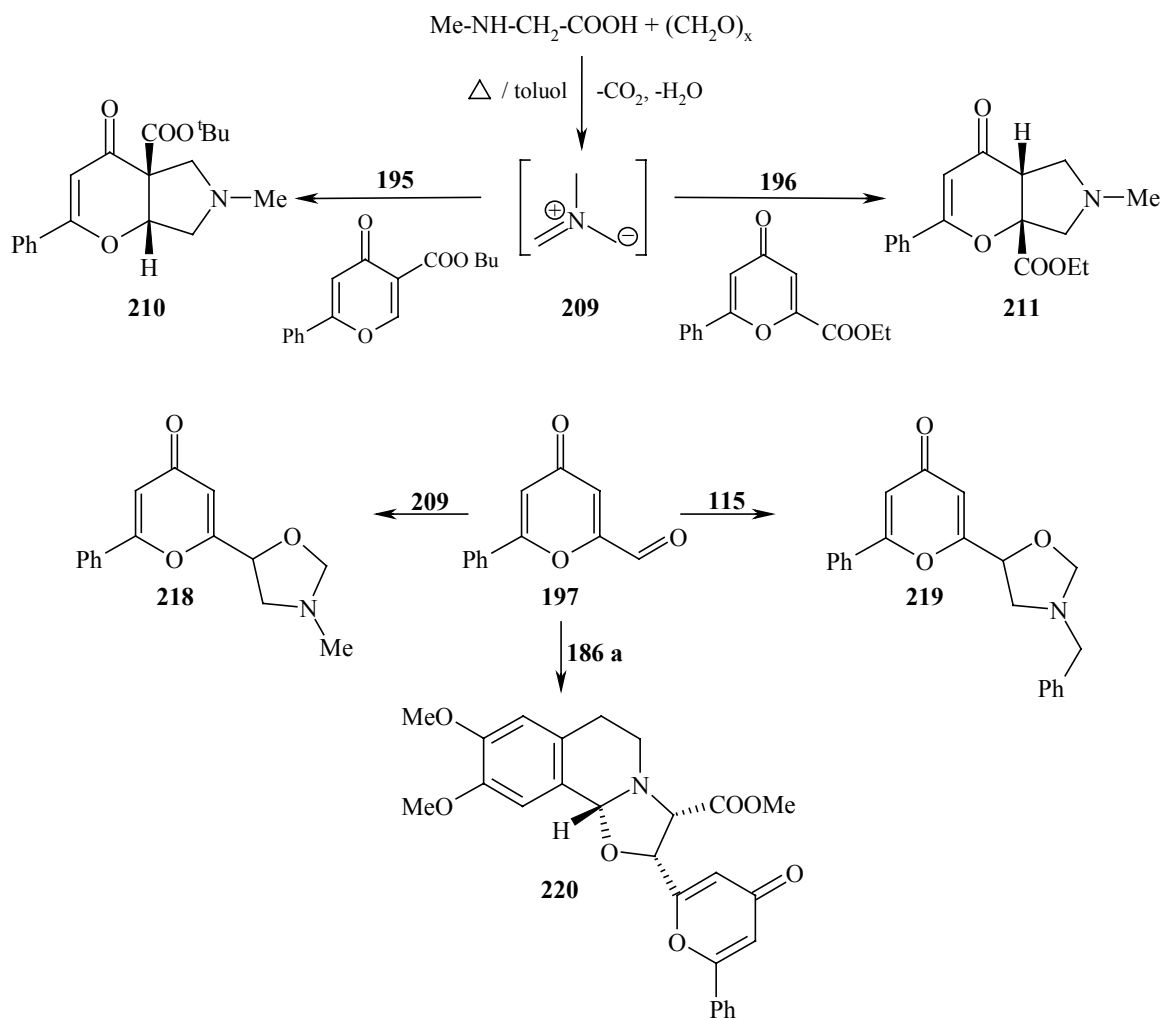


109. ábra



110. ábra

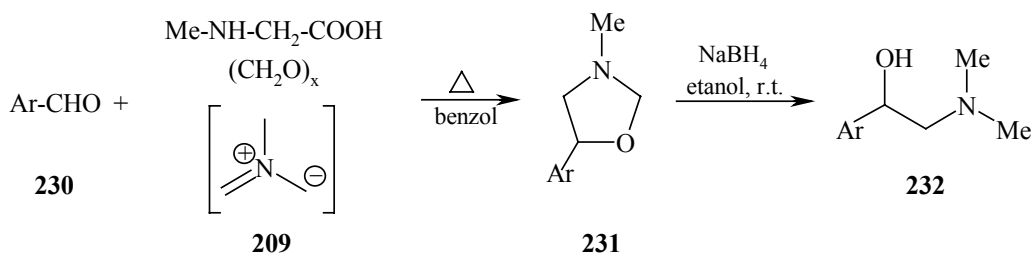
5.6. Kutatócsoportunkban már évek óta folynak kísérletek nem citotoxikus rákellenes hatású ágensek előállítására, melyek a protein-tirozin-kináz (PTK) enzim inhibeálásán keresztül fejtik ki hatásukat. Ilyen hatással rendelkező vegyületek a piranoakridonok is, melyek előállításának potenciális intermedierjeit képezik a 4*H*-pirán-4-on származékok. E vegyületeket cikloaddíciós szempontból nem tanulmányozták szemben a jól dokumentált analóg benzopirán származékokkal. Az eredmények azt mutatják, hogy a **195** és **196** észter származékok esetében a 2-es és 3-as szénatomok közötti kettős kötés aktív cikloaddíciókban, míg a **197** aldehid meglepetésre minden esetben az aldehid C=O kettős kötésén reagál. Az eredményekből válogatott példákat a 111. ábrán tüntettem fel:



111. ábra

Az utóbbi ábrán látható jelenséget – vagyis az aldehid heterodipolarofilként való felhasználását – 1-aryl-2-dimetilamino-etanolok előállításánál kamatoztattuk. A β -hidoxi-amin részt tartalmazó molekulák közismerten nagy jelentőségűek, hiszen számos hatásterületen alkalmazott gyógyszerek alapanyagai.

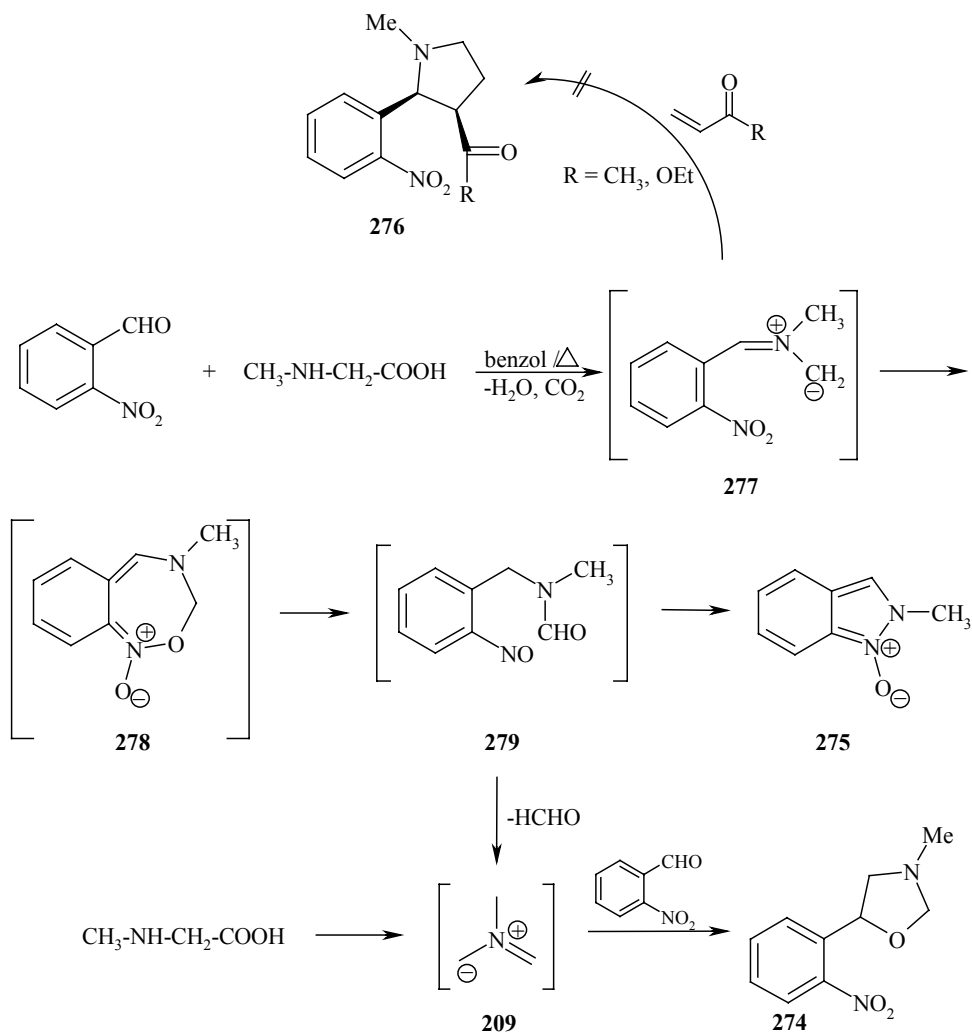
A célt szarkozinból és paraformaldehidből képezett **209** ilid különböző aril-aldehidekre történő cikloaddíciójával kapott **231** oxazolidin gyűrű reduktív felnyitásával értük el mely szinte minden esetben kiváló hozammal végrehajtható (112. ábra).



112. ábra

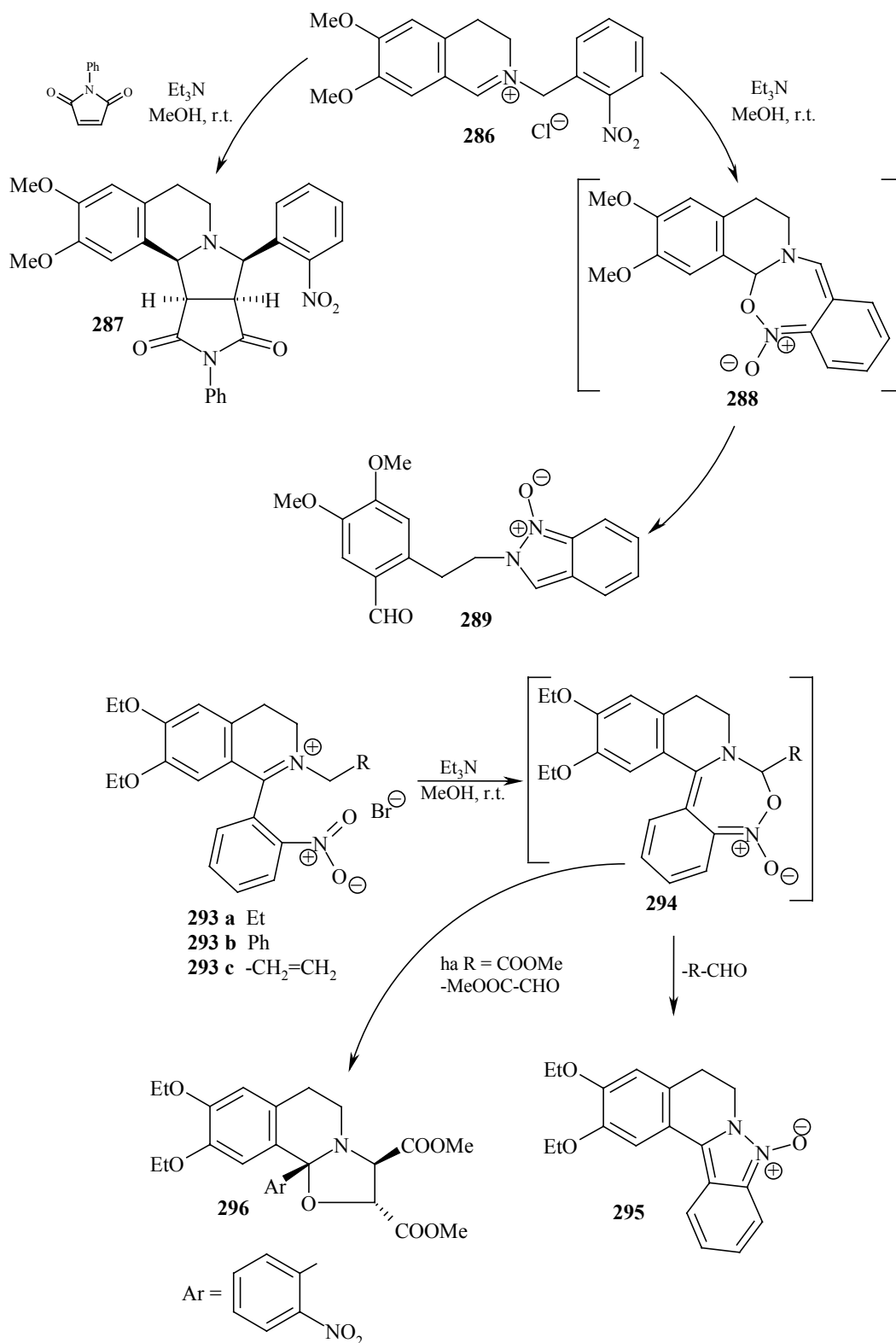
7. Az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, nem stabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációjának tanulmányozásában csoportunk már korábbi tapasztalatokkal rendelkezik. Munkám során főleg szarkozin-észterekből és β -fenil-fahéjaldehidekből képezett ilidekkel ill. 2-nitro-fenil csoporttal konjugált 1,3-dipólokkal foglalkoztam, melyek közül az utóbbival értünk el jelentős sikereket.

Az elektrociklizáció felismerését az a kísérlet szolgáltatta, melyben a 2-nitro-benzaldehidből és szarkozinból készült **277** dipólt különböző olefinekkel kívántunk reagáltatni, azonban **276** cikloaddukt helyett **274** oxazolidin ill. **275** indazol származék képződött (113. ábra).



113. ábra

A termékek keletkezése a nitro csoport elektrociklizációjában való részvételével magyarázható. Elméletünk bizonyítására további konjugált ilid rendszereket hoztunk létre melyekkel sikeresen megkaptuk az 1,7-elektrociklizációs lépés jelenlétével magyarázható **289**, **295** termékeket (114. ábra).



114. ábra

Tézisek

Doktori munkám keretében különböző azometin-ilidek kémiai tulajdonságait (előállítását, reakcióit 1,3-dipoláris cikloaddíciókban és 1,7-elektrociklizációban, felhasználását természetes anyagok szintéziséhez) tanulmányoztam. Munkám során a következő eredményeket értem el:

1. Sikerrel valósítottam meg oxindol alkaloid analagonok előállítását deszililezéses-, dekarboxilezéses- és N-metallálásos úton képezett azometin-ilidek, valamint 3-(alkoxikarbonil-metilén)-indol-2-on származékok 1,3-dipoláris cikloaddícióival. Megállapítottam, hogy az ilidek szubsztituensei jelentősen befolyásolják a cikloaddíciók endo-exo szelektivitását.
2. Megvalósítottuk a martinellin alkaloidok pirrolo[3,2-c]kinolin gyűrűrendszerének előállítását rövid, diasztereoselektív cikloaddíciót magában foglaló reakcióssal. A módszerrel a megfelelő helyeken szubsztituált, így a célalkaloidok felé a továbbalakítás lehetőségét hordozó származékok nyerhetőek.
3. Új reakciót találtunk a 3,5-diaril-pirrol-2-karbonsavak előállítására. E vegyületekhez a megfelelő 2-etoxikarbonil-4-nitro-pirrolidin analagonok $\text{NaOCH}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ -os kezelésével jutottunk. Megállapítottuk, hogy a folyamat csak akkor megy végbe, ha a kiinduló pirrolidin 1-es és 2-es helyzetben nem tartalmaz további szubsztituenseket.
4. Új eljárást dolgoztunk ki nitroetilén *in situ* előállítására, mely acetoxi-nitroetán báziskatalizált eliminációján keresztül megy végbe. E dipolarofil prekursor használatával elkerülhetőek a nitroetilénre különösen jellemző polimerizációs mellékreakciók.
5. Vizsgáltuk a 4*H*-pirán-4-on származékok reaktivitását 1,3-dipoláris cikloaddícióban. Megállapítottuk, hogy a 2-es helyzetben észtercsoportot tartalmazó vegyület kevésbé aktív, mint a 3-helyettesített analagon. Amennyiben 2-es helyzetben aldehid funkció található, a cikloaddíció során a piranon gyűrű 2-es és 3-as szénatomjai közötti kettős kötés helyett az aldehid szén-oxigén kettős kötése viselkedik dipolarofilként.
6. Új, rövid eljárást dolgoztunk ki 1-aril-2-dimetilamino-etanolok mely aromás aldehidek szén-oxigén kettős kötésére történő 1,3-dipoláris cikloaddíción, valamint az így keletkező oxazolidin gyűrű redukív felnyitásán alapszik.
7. Egyedülálló, azometin-ilid és nitrocsoport részvételével végbemenő 1,7-elektrociklizációs folyamatot sikerült megvalósítanunk. Példákkal igazoltuk, hogy a tapasztalt folyamat nem egyedi, hanem a megfelelő konjugált rendszer megléte esetén végbemegy.

7 IRODALOMJEGYZÉK

- ^{1a} E. Buchner *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2637.
- ¹ Heine, H. W.; Peavy, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3123.
Padwa, A.; Hamilton, L. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4363.
Huisgen, R.; Scheer, W.; Szeimies, G.; Huber, H. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 397.
- ² Taylor, E. C.; Turchi, I. J. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 181.
- ³ Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403.
- ⁴ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.
- ⁵ Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742.
- ⁶ Sisko, J.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4945.
- ⁷ Vedejs, E.; Martinez, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6452.
- ⁸ Fishwick, C. W. G.; Foster, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9409.
- ⁹ Fishwick, C. W. G.; Foster, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5163.
- ¹⁰ Poissonnet, G.; Brttiol, M.-H. T.-B.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *611*, 2273.
- ¹¹ Smith, R.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1554.
Achiwa, K.; Motoyama, T.; Sekiya, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3939.
- ¹² Imai, N.; Terao, Y.; Achiwa, K. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1107.
Smith, R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3559.
- ¹³ Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yamada, T.; Matsuda, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2523.
- ¹⁴ Imai, N.; Tokiwa, H.; Akahori, Y.; Achiwa, K. *Chem. Lett.* **1986**, 1113.
- ¹⁵ Washizuka, K.-I.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12969.
- ¹⁶ Vedejs, E.; Larsen, S.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2170.
- ¹⁷ Chen, S.; Ullrich, J. W.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6160.
- ¹⁸ Tsuge, O.; Hatta, T.; Tashiro, H.; Kakura, Y.; Maeda, H.; Kakehi, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7723.
- ¹⁹ Padwa, A.; Chen, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3447.
- ²⁰ Karlsson, S.; Han, F.; Högberg, H.-E.; Caldirola, P. *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 2605.
Mutti, S.; Daubié, C.; Decalogne, F.; Fournier, R.; Rossi, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3125.
Mutti, S.; Daubié, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7743.
Pandey, G.; Lakshmaiah, G. *Synlett* **1994**, 277.
Williams, R. M.; Fegley, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6755.
Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Lequeux, T.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3279.
Gerlach, K.; Hoffmann, H. M. R. Wartchow, R. *J. C. S. Perkin I* **1998**, 3867.
- ²¹ Padwa, A.; Gasdaska, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1104.
- ²² Torii, S.; Okumoto, H.; Genba, A. *Chem. Lett.* **1996**, 747.
- ²³ Pandey, G.; Sahoo, A. K.; Bagul, T. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2299.
Pandey, G.; Laha, J. K.; Mohanakrishnan, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6065.
Pandey, G.; Sahoo, A. K.; Bagul, T. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 760.
Pandey, G.; Sahoo, A. K.; Gadre, S. R.; Bagul, T. D.; Phalgune, U. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4990.
- ²⁴ Yoon, U. C.; Kim, D. U.; Kim, J. C.; Lee, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5859.
- ²⁵ Torii, S.; Okumoto, H.; Genba, A. *Synlett* **1994**, 217.
- ²⁶ Grigg, R.; Kemp, J. *J. C. S. Chem. Commun.* **1977**, 125.
Grigg, R.; Kemp, J. *J. C. S. Chem. Commun.* **1978**, 109.
- ²⁷ Aly, M. F.; Younes, M. I.; Metwally, S. A. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3159.

- 28 Hamper, B. C.; Dukesherer, D. R.; South, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3671.
- 29 Deyrup, J. A.; Szabo, W. A. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2048.
- 30 Bende, Z.; Simon, K.; Tóth, G.; Tőke, L.; Weber, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 924.
- 31 Szöllősy, Á.; Tischer, T.; Kádas, I.; Tőke, L.; Tóth, G. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7279.
- 32 Yoshino, H.; Koike, K.; Nikaido, T. *Heterocycles* **1999**, 51, 281.
- 33 Miki, Y.; Nakamura, N.; Yamakawa, R.; Hachiken, H. *Heterocycles* **2000**, 53, 2143.
- Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; He, H.-Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7618.
- Druta, I.; Andrei, M. A.; Ganj, C. I.; Aburel, P. S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13063.
- Zhou, J.; Hu, Y.; Hu, H. *J. Chem. Res.* **1999**, 136.
- Zhou, J.; Hu, Y.; Hu, H. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3397.
- Matsumoto, K.; Ogasawara, A.; Kimura, S.; Hayashi, N.; Machiguchi, T. *Heterocycles* **1998**, 48, 861.
- Zhou, J.; Hu, Y.; Hu, H. *Synthesis* **1999**, 166.
- Mínguez, J. M.; Castellone, M. I.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4655.
- 34 Estour, F.; Rézel, S.; Chavignon, O. *Heterocycles* **1999**, 50, 929.
- Estour, F.; Rézel, S.; Chavignon, O. *Heterocycles* **1999**, 51, 989.
- Smith, M. P.; Johnson, K. M.; Kozikowsky, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9072.
- Jackson, Y. A.; Rogers, L. M.; Rogers, R. D.; Cava, M. P. *J. C. S. Perkin I* **1998**, 1865.
- Smith, M. P.; George, C.; Kozikowsky, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 197.
- Kozikowsky, A. P.; Araldi, G. L.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 503.
- 35 Zhou, J.; Hu, Y.; Hu, H. *J. Chem. Res.* **1999**, 552.
- 36 Enders, D.; Meyer, I.; Runsink, J.; Raabe, G.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 10733.
- 37 Noguchi, M.; Akao, R.; Kawamoto, H. *J. Chem. Res.* **1999**, 470.
- 38 Alker, D.; Hamblett, G.; Harwood, L. M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6089.
- Alker, D.; Harwood, L. M.; Williams, C. E. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12671.
- 39 Bicknell, A. J.; Hird, N. W.; Readshaw, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5869.
- 40 Rizzi, G.P. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2069.
- 41 Tsuge, O.; Kanemasa, S.; *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1989**, 45, 231.
- 42 Nair, V.; Sheela, K., C.; Rath, N. P.; Eigendorf, G. K.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6217.
- 43 Fokas, D.; Ryan, W. J.; Casebier, D. S.; Coffen, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2235.
- 44 Bureau, R.; Mortier, J.; Joucla, M.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 8947.
- 45 Obst, U.; Betschmann, P.; Lerner, C.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 855.
- 46 Illescas, B.M.; Martin, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5986.
- 47 Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M.G.P.M.S.; Silva, A.M.S.; Caveliro, J.A.S. *J. C. S. Chem. Commun.* **1999**, 1767.
- 48 Beugelmans, R.; Negron, G.; Roussi, G. *J. C. S. Chem. Commun.* **1983**, 31.
- 49 Chastanet, J.; Fathallah, H.; Negron, G.; Roussi, G. *Heterocycles* **1992**, 34, 1565.
- Negron, G.; Roussi, G. Zhang, J. *Heterocycles* **1992**, 34, 293.
- 50 Chastanet, J.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2910.
- 51 Nakao, Y.; Sakurai, K.; Nakahara, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 1536.
- 52 - Allway, P.; Grigg, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.
- 53 Grigg, R.; Thornton-Pett, M.; Xu, J.; Xu, L.-H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13841.
- Grigg, R.; Thornton-Pett, M.; Yoganathan, G. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1763.
- Grigg, R. *Tetrahedron Asymm.* **1995**, 10, 2475.
- 54 Vivanco, S.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Prieto, P.; Cossío, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6078.
- Ayerbe, M.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1795.
- Tatsukawa, A.; Kawatake, K.; Kanemasa, S. *J. C. S. Perkin 2* **1994**, 2525.

- 55 Grigg, R.; Thornton-Pett, M.; Yoganathan, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8129.
- 56 Vedejs, E.; Grissom, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3238.
- 57 Vedejs, E.; Piotrowski, D. W.; Tucci, F. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5498.
- 58 Bureau, R.; Mortier, J.; Joucla, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8947.
- 59 Pearson, W. H.; Clark, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4467.
- Clark, R. B.; Pearson, W. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 349.
- 60 Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Sidorina, E. S.; Kostikov, R. R. *J. C. S. Perkin I* **2000**, 231.
- 61 Katritzky, A. R.; Feng, D.; Fang, Y. *Synlett* **1999**, *5*, 590.
- 62 Elender, K.; Riebel, P.; Weber, A.; Sauer, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4261.
- Elender, K.; Nöth, H.; Riebel, P.; Weber, A.; Sauer, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5443.
- 63 Ian Fleming: *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd. 1976.
- 64 Stocking, E. M.; Sanz-Cervera, J.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1675.
- 65 Kam, T.-S.; Choo, Y.-M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6143.
- 66 Fischer, C.; Meyers, C.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1175.
- Lakshmaiah, G.; Kawabata, T.; Shang, M.; Fuji, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1699.
- Palmisano, G.; Annunziata, R.; Papeo, G.; Sisti, M. *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 1.
- 67 Overman, L. E.; Rosen, M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4596.
- Edmondson, S.; Danishefsky, S. J.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147.
- Edmondson, S.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1138.
- 68 Sandmeyer *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 237.
- Org. Synth.* **1951**, 327.
- 69 Witherup, K. M.; Ransom, R. W.; Graham, A. C.; Bernard, A. M.; Salvatore, M. J.; Lumma, W. C.; Anderson, P. S.; Pitzenberger, S. M.; Varga, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6682.
- 70 Ma, D.; Xia, C.; Jiang, J.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2189.
- Snider, B. B.; O'Hare, S. M.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2455.
- 71 Escolano, C.; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8951.
- Ho, T.C.T.; Jones, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8287.
- 72 Snider, B.B.; Ahn, Y.; Foxman, B.M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3339.
- 73 Uno, H.; Tanaka, M.; Inoue, T.; Ono, N. *Synthesis* **1999**, 471.
- Selic, L.; Stanovnik, B. *Synthesis* **1999**, 479.
- 74 La Porta, P.; Capuzzi, L.; Bettarini, F. *Synthesis* **1994**, 287.
- Padwa, A.; Norman, B.H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4801.
- 75 Gupta, P.; Bhaduri, A.P. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3151.
- Bonnaud, B.; Bigg, D.C.H. *Synthesis* **1994**, 465.
- 76 Schwartz, R.E.; Liesch, J.; Hensens, O.; Zitano, O.; Honeycutt, S.; Garrity, G.; Fromtling, R.A.; Onishi, J.; Monaghan, R. *J. Antibiot.* **1988**, 1774.
- Johnson, J.A.; Phillipson, D.W.; Kahle, A.D. *J. Antibiot.* **1989**, 1184.
- 77 Olah, G.A.; Arvanaghi, M.; Vankar, Y.D.; Prakash, G.K.S. *Synthesis* **1980**, 662.
- 78 *Org. Synth. Vol. I* **1941**, 413.
- 79 Barton, D.H.R.; Fernandez, I.; Richard, T.S.; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 551.
- 80 Ono, N. *Nitro Compounds, Recent Advances in Synthesis and Chemistry*; Feuer, H.; Nielsen, A.T., Eds.; VCH: New York, 1990.
- 81 Wieland, H.; Sakkelarios, E. *Chem. Ber.* **1919**, *52*, 898.
- 82 Posner, G.H.; Nelson, T.D.; Kinter, C.M.; Johnson, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4083.
- 83 Ono, N.; Miyake, H.; Kamimura, A.; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1929.

- 84 Flintoft, R.J.; Buzby, J.C.; Tucker, J.A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4485.
- 85 Posner, G.H.; Crouch, R.D.; *Tetrahedron* **1990**, 46, 7509.
- 86 Ranganathan, D.; Ranganathan, S.; Bamezai, S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2789.
- 87 Ranganathan, D.; Rao, B.C.; Ranganathan, S.; Mehrotra, A.K.; Iyengar, R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 982.
- 88 Sasaki, T.; Eguchi, S.; Yamaguchi, M.; Esaki, T. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1800.
- 89 Padwa, A.; Fisera, L.; Koehler, K.F.; Rodriguez, A.; Wong, G.S.K. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 276.
- 90 Diamantini, G.; Duranti, E.; Tontini, A. *Synthesis* **1993**, 1104.
- 91 Houk, K.N.; Chang, Y.M.; Strozier, R.W.; Caramella, P. *Heterocycles* **1977**, 7, 793.
- 92 Ranganathan, D.; Ranganathan, S.; Singh, S.K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 29, 2893.
- 93 Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G.P.; Romagnoli, R.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7599.
- 94 Kaplan, R.B.; Schechter, H. *J. Org. Chem.* **1960**, 26, 982.
- 95 Flaugh, M.E.; Crowell, T.A.; Clemens, J.A.; Sawyer, B.D. *J. Med. Chem.* **1978**, 22, 63.
- 96 Barco, A.; Benetti, S.; Spalluto, G.; Casolari, A.; Pollini, G.P.; Zanirato, V. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6279.
- 97 Groundwater, P.W.; Solomons, K.R.H.; Drewe, J.A.; Munawar, M.A. *Prog. Med. Chem.*, ed. G.P. Ellis and D.K. Luscombe, Elsevier Science, Amsterdam, **1996**, 33, 233.
- 98 Uehara, Y.; Fukazawa, H. *Meth. Enzymol.* **1991**, 201, 370.
Homma, Y.; Kasukabe, T.; Hozumi, M.; Shibata, K.; Omura, S. *Anticancer Res.* **1992**, 12, 189.
Okabe, M. *Blood* **1992**, 80, 1330.
- 99 Lee, R.H.; Slate, D.L.; Moretti, R.; Alvi, K.A.; Crews, P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, 184, 765.
- 100 Kreuter, M.-H. *Comp. Biochem. Physiol.* **1990**, 97B, 151.
- 101 Groundwater, P.W.; Solomons, K.R.H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 173;
Drewe, J.A.; Groundwater, P.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 601.
- 102 McCombie, S.W.; Metz, W.A.; Nazareno, D.; Shankar, B.B.; Tagat, J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4963;
- 103 Borsche, W.; Peter, W. *Ann.* **1927**, 453, 148.
- 104 Groundwater, P.W.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M.B.; Nyerges, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 163.
- 105 Renz, P. *Angew. Chem.*, **1965**, 77, 547.
- 106 Amornraksa, K.; Grigg, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2197.
- 107 Groundwater, P.W.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M.B.; Nyerges, M. *Heterocycles* **1996**, 43, 745.
- 108 Saengchantava, S.T.; Wallace, T.W.; Cremins, P.J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3075.
- 109 Lednicer, D.; Mitcher, L.A. *'The Organic Chemistry of Drug Synthesis'* - Wiley, New York **1980**, Vol. 2.
- 110 Bergmeier S.C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561.
- 111 Tőke L.; Szeghy L.: *Gyógyszerkémia I.*, Tankönyvkiadó, Budapest, 1992.
- 112 Chapman, N.B.; Triggle, D.J. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1385.
Soai, K.; Niwa, S.; Kobayashi, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 801.
Miyano, S.; Lu, L. D.-L.; Viti, S.M.; Sharpless, K. B.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4350.
Raposo, C.; Wilcox, C. S.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1285.
Patel, P. J.; Messer, W.S.; Hudson, R. A. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1893.
Chapman, N.B., Allen J. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1482.
- 113 Philippo, C.; Fett, E.; Bovy, P.; Barras, M.; Angel, I. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*;

- 1997, 881.
- ¹¹⁴ Leonard, N. J.; Klainer, J.A. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 215.
Hopff; K. *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 2457.
Brown, H.C; Pai, G. G. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1784.
- ¹¹⁵ Ishibashi, H.; Miki, Y.; Ikeda, Y.; Kiriya, A.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 3396.
Wright, G. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 265.
- ¹¹⁶ Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4079;
Ardill, H.; Grigg, R.; Sridharan, V., Surendrakumar, S; Thianpatanagul, S.; Kanajun, S.;
J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1986**, 602.
Orsini, F.; Pellizzoni, F.; Forte, M.; Destro, R.; Gariboldi, P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 519.
Rizzi, G.R. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2069.
Wittland, C.; Arend, M.; Risch, N. *Synthesis* **1996**, 367.
- ¹¹⁷ Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4079.
Tsuge, O.; Hatta, T.; Tashiro, H.; Kakura, Y.; Maeda, H.; Kakehi, H.; *Tetrahedron* **2000**,
56, 7723.
- ¹¹⁸ Taylor, E.C.; Turchi, I.J. *Chem. Rev.* **1979**, 79, 181.
- ¹¹⁹ Zecchi, G. *Synthesis* **1991**, 181.
- ¹²⁰ Groundwater, P.W.; Nyerges, M. 1,7-Electrocyclisations of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated 1,3
Dipoles; ADVANCES IN HETEROCYCLIC CHEMISTRY, VOL. 73; **1999** Academic
Press.
- ¹²¹ Padwa, A.; Smolanoff, J.; Tremper, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4682.
- ¹²² Mukai, T.; Sukawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1835.
Tezuka, T.; Seshimoto, O.; Mukai, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 373.
- ¹²³ Groundwater, P.W.; Sharp, J.T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2069.
Groundwater, P.W.; Sharp, J.T. *Tetrahedron* **1992**, 48, 7951.
- ¹²⁴ Steglich, W.; Kubel, B.; Gruber, P. *Chem. Ber.* **1973**, 106, 2870.
- ¹²⁵ Grashey, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 158.
Heyne, H.W.; Williard, P.G.; Hoye, T.R. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2980.
- ¹²⁶ Eberbach, W.; Roser, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2689.
- ¹²⁷ Mayer, T.; Maas, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 205.
- ¹²⁸ Reinhard, L.; Glaser, M.; Neumann, R.; Maas, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7744.
- ¹²⁹ McNab, H.; Monahan, L.C.; Gray, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 140.
- ¹³⁰ Noguchi, M.; Mizukoshi, T.; Uchida, T.; Kuroki, Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13097.
- ¹³¹ Maier, W.; Eberbach, W.; Fritz, H. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1095.
- ¹³² Arany, A.; Groundwater, P.W.; Nyerges, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3267.
- ¹³³ Collomb, D.; Chantegrel, B.; Deshayas, C. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10455.
- ¹³⁴ Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Yorozu, K.; Takenaka, S.; Ueno, K.; *Chem. Lett.* **1986**,
1271.
Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Yorozu, K.; Takenaka, S.; Ueno, K.; *Bull. Chem. Soc.
Jpn.* **1987**, 60, 4067.
- ¹³⁵ Groundwater, P.W.; Sharif, T.; Arany, A.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M.B.; Nyerges, M.;
Tetrahedron Lett. **1998**, 38, 1433.
Groundwater, P.W.; Sharif, T.; Arany, A.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M.B.; Garnett, I.;
Nyerges, M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2837.
- ¹³⁶ Eberbach, W.; Roser, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2689.
- ¹³⁷ Armour, M-, A; Cadogan, J.I.G.; Grace, D.S.B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1975**,
1185.