

DOKTORI ÉRTEKEZÉS



**AZOMETIN-ILIDEK
1,3-DIPOLÁRIS CIKLOADDÍCIÓI ÉS
1,5-ELEKTROCIKLIZÁCIÓI**

TÓTH JUDIT

Témavezető:
Dr. Nyerges Miklós

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszék
2008.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani Dr. Nyerges Miklósnak, témavezetőmnek, a kutatási témám kidolgozásáért, a lendületes témavezetésért, munkám támogatásáért és nem utolsósorban a jó hangulatú munkahelyi légkör megteremtéséért.

Köszönet illeti Dr. Tőke László akadémikust, aki mindvégig támogatta doktori munkám.

Köszönöm Dr. Dancsó Andrásnak az NMR és IR spektrumok felvételét és az eredmények értékelésében nyújtott segítségét.

Köszönettel tartozom Nedves Andrea, Váradi Linda és Gáber Szandra hallgatóknak a kísérleti munkámban való részvételükért.

Köszönet illeti Dr. Nagy József egyetemi docenst a doktori disszertációm során felmerülő nevezéktani problémák megoldásában nyújtott segítségéért.

Végül köszönetet mondanék az EGIS Gyógyszergyár NyRt - nek a három éves kutatómunkám anyagi háttérének biztosításáért.

TARTALOMJEGYZÉK

1.	BEVEZETÉS	4
2.	PERICIKLUSOS REAKCIÓK	5
2.1	Az 1,3 - dipoláris cikloaddíciók	5
2.2	Konjugált kettős kötést tartalmazó azometin-ilidek 1,5 - elektrociklizációs reakciói	13
3.	LAMELLARIN ÉS MÁR ROKON PIRROLVÁZAS ALKALOIDOK	19
3.1	Irodalmi háttér	19
3.1.1	A lamellarin alkaloidok szintézise	25
3.1.2	A lukianol és ningalin alkaloidok szintézise	29
3.2	Saját szintetikus munka	33
3.2.1	Lamellarin alkaloid analogonok előállítása - előzmények	33
3.2.2	Lamellarin alkaloid analogonok előállítása kulcslépésként 1,5 - elektrociklizációs reakciót alkalmazva	35
3.2.3	Új szintézisút vizsgálata a lamellarin alkaloidok előállítása céljából	39
3.2.3.1	Pirrolo[2,1- <i>a</i>]izokinolinok előállítása 1,3 - dipoláris cikloaddícióval	41
3.2.3.2	A pirrolidin gyűrű oxidációja	44
3.2.3.3	Kísérletek a pirrolo[2,1- <i>a</i>]izokinolinok további átalakítására	47
3.3	Lukianol és ningalin alkaloidok formális totálszintézise	50
4.	OXAZOLIDIN SZÁRMAZÉKOK	57
4.1	Irodalmi háttér	57
4.2	Oxazolidin származékok előállítása - Saját szintetikus munka	60
4.2.1	Az 5-aril-3-benziloxazolidinek előállítása	60
4.2.2	Az 5-(2-klór-kinolin-3-il)-1,3-oxazolidin származékok előállítása	62
5.	KÍSÉRLETI RÉSZ	65
5.1	Lamellarin alkaloidok és más rokon pirrol vázas alkaloidok	65
5.1.1	Lamellarin alkaloid analogonok előállítása 1,5 - elektrociklizációs reakciót alkalmazva kulcslépésként	
	I. Lépés: <i>N</i> -(3,4-dimetoxifenil)- <i>Z</i> -2,3-diarilprop-2-énamidok előállítása	

II. Lépés: 6,7-Dimetoxi-1-[(Z)-1,2-diariletetil]-3,4-dihidroizokinolinok előállítása	
III. Lépés: [2-Helyettesített-1-(1,2-diariletetil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium]-bromidok előállítása	
IV.a Lépés: 1,2-Diaril-8,9-dimetoxi-2,3,5,6-tetrahidropirrolo[2,1- <i>a</i>]izokinolinok előállítása	
IV.b Lépés: 1,2-Diaril-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1- <i>a</i>]izokinolinok előállítása	
5.1.2 Új szintézisút vizsgálata a lamellarin alkaloidok előállítása céljából	69
I. Lépés: (6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium)-bromidok előállítása	
II. Lépés: 2-Aril-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1- <i>a</i>]izokinolinok előállítása	
III. Lépés: 2-Aril-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirrolo[2,1- <i>a</i>]izokinolinok előállítása	
IV. Lépés: 1-Amino-2-aril-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1- <i>a</i>]izokinolinok előállítása	
V. Lépés: 2-Aril-1-bróm-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1- <i>a</i>]izokinolinok előállítása	
5.1.3 Lukianol és ningalin alkaloidok szintézise	80
I. Lépés: (Z)-2,3-diarilprop-2-énsavak előállítása	
II. Lépés: (Z)-2,3-diarilprop-2-enalok előállítása	
III. Lépés: 3,4-Diarilpirrol-2-karboxilátok / 3,4-diarilpirrolok előállítása	
5.2 Oxazolidin származékok	84
5.2.1 2-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilamino)-1-ariletanolok előállítása	85
I. Lépés: 5-Aril-3-benziloxazolidinek előállítása	
II. Lépés: 2-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilamino)-1-ariletanolok előállítása	
5.2.2 5-(2-Klór-kinolin-3-il)-1,3-oxazolidin származékok előállítása	87
I. lépés: 2-Klór-kinolin-3-karbaldehidek előállítása	
II. lépés: 5-(2-Klór-kinolin-3-il)-1,3-oxazolidinek előállítása	
6. ÖSSZEFOGLALÁS	89
TÉZISEK	93
IRODALOMJEGYZÉK	95
FÜGGELÉK - A disszertációhoz kapcsolódó publikációk	100

Az értekezésben használt rövidítések jegyzéke

ADME	Abszorbció, Disztribúció, Metabolizáció, Exkrécio
Ar	Aril
Bn	Benzil
BOC	Benziloxi-karbonil
Bu	Butil
DABCO	1,4-Diazabiciklo[2.2.2] oktán
DCC	Diciklohexilkarbodiimid
DDQ	2,3-diciano-5,6-diklór- <i>p</i> -benzokinon
DMAD	Dimetil acetilén-dikarbonsav
DME	Dimetiléter
DMF	Dimetil-formamid
DMFA	Dimetil-formamid acetál
DMSO	Dimetil-szulfoxid
EWG	Elektronvonzó csoport
Et	Etil
FMO	Határmolekulapályák
h	óra
HOMO	Legmagasabban betöltött molekulapálya
LUMO	Legalacsonyabban betöltött molekulapálya
MCPBA	meta-klór-perbenzoesav
MCR	Sokkomponensű reakció
MDR	Több gyógyszerrel szembeni rezisztencia
Me	Metil
MOM	Metoximetil
MW	Mikrohullám
NBS	<i>N</i> -Bróm-szukcinimid
Ph	fenil
Pr	propil
PTSA	<i>p</i> -toluol-szulfonsav
R	alkil
r.t.	szobahőfok
SAR	Szerkezet-aktivitás összefüggés
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butilammónium fluorid
THF	Tetrahidro-furán
TMS	Trimetilszilil
Ts	<i>p</i> -Toluol-szulfonil

1. BEVEZETÉS

A természetes anyagok izolálásának és szintetikus úton történő előállításának napjainkban nagy jelentősége van. A növényekből származó alkaloidok mellett a tengerek élővilágából nyert alkaloidok közül is számos molekula rendelkezik ígéretes biológiai tulajdonságokkal.

Disszertációm első részében rákellenes hatású lamellarin, ningalin és lukianol alkaloidok szintézis intermediereinek előállításával foglalkozom. A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémiai Technológiai Tanszékén a nyolcvanas évek elején kezdtek foglalkozni az 1,3-dipoláris cikloaddíciók egyik érdekes csoportjának beható vizsgálatával; dihidroizokinolin származékokból azometin-ilideket képeztek, azokból dipolarofillel cikloadduktokat állítottak elő és szerkezetüket felderítették, majd később az elsők között számoltak be ezen dipólók elektrociklizációs reakcióiról. Kutatómunkám során az elsődleges célkitűzés az ezekhez hasonló ilidek természetes anyagok szintézise során történő alkalmazása volt.

Doktori munkám második részében oxazolidin gyűrűt tartalmazó molekulák új úton történő felépítésével foglalkoztam, gyógyszerkémiai szempontból esetleg értékes molekulák előállítása céljából.

A disszertáció anyagát képző alapkutatás elsődleges célja a dipoláris cikloaddíciók kémiájában talán legsokoldalúbban használható azometin-ilidek eddig ismeretlen reakcióinak felderítése, alkalmazási lehetőségeinek bővítése volt. Legfontosabb eredménynek az egyszerű reagensekkel, többnyire enyhe körülmények között végrehajtott reakciók változatosságát tartom, ami a szakterület elméleti ismeretanyagának gazdagításán túlmenően a preparatív szerves kémia eszköztárát is bővíti.

A bemutatott kémiai átalakítások, amelyek még messze nem merítették ki a témában rejlő lehetőségeket, elsősorban a biológiailag aktív molekulák szintézisével foglalkozó kémikusok számára jelenthetnek közvetlen segítséget, hiszen ezáltal bonyolult új szerkezetek - esetenként a kombinatorikus kémia eszközeivel is - könnyen szintetizálhatók lehetnek. Nem törekedtem arra, hogy eredményeimet valamely iparilag is jelentős termék új vagy előnyösebb előállításában hasznosítsam, de rámutattam néhány élettanilag fontos hatású és a jövőben talán gyógyszerként is megjelenő alkaloid vagy analogonjainak az eddigiéknél egyszerűbb előállítási lehetőségeire. Ugyancsak a gyakorlatban történő megvalósítást segíthetik elő egyes cikloaddíciók kivitelezésére alkalmazott metodikai újításaink is.

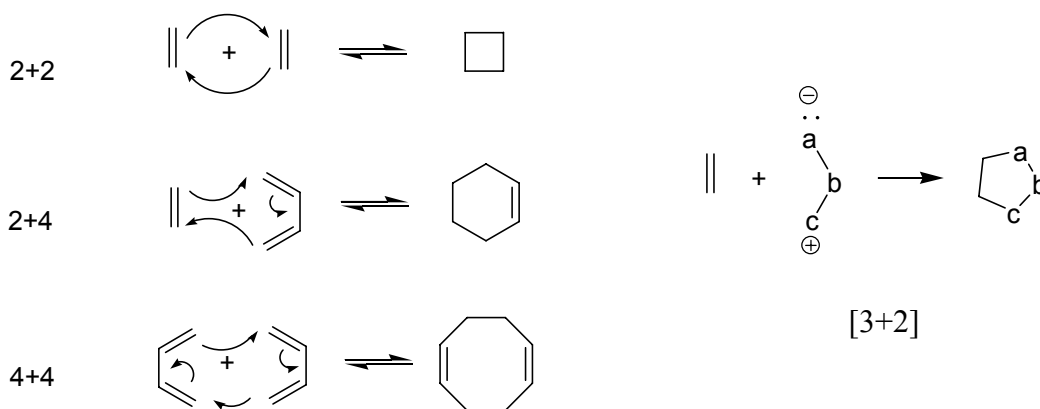
2. PERICIKLUSOS REAKCIÓK

A periciklusos reakció olyan koncertikus átalakulás, amely az elektronok ciklikus elmozdulásával játszódik le. A kiindulási anyag kötéseinek felszakadása egy időben történik a termék kötéseinek kialakulásával, közbeni intermedier képződése nélkül.

Woodward és Hoffmann öt kategóriába sorolta a periciklusos reakciókat: cikloaddíciók, elektrociklizációk, szigmatróp reakciók, kelotróp reakciók, valamint csoport transzfer reakciók. Kutatómunkám főként az első két csoportba tartozó reakciókhoz kötődik szorosan. A következőkben részletesen tárgyalom a konjugált kettős kötést tartalmazó azometin-ilidek 1,5-elektrociklizációs reakciót és az azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddícióit, mely utóbbin keresztül bemutatásra kerülnek az azometin-ilidek általam használt előállítási módszerei is.

2.1 Az 1,3 - dipoláris cikloaddíciók

A szerves kémiai reakciók egyik legfontosabb osztályába tartozó *cikloaddíciók* során gyűrű alakul ki két vagy több molekula kondenzációjával úgy, hogy elektronok kerülnek át π pályákról σ pályákra. E reakciók a résztvevő elektronok száma ill. a résztvevő pályák orientációja (antarafaciális, szuprafaciális) alapján termikus ill. fotokémiai aktiválásra játszódhatnak le. A reakcióban résztvevő π elektronok száma alapján például a következőképpen csoportosíthatjuk a cikloaddíciós reakciókat (1. ábra):

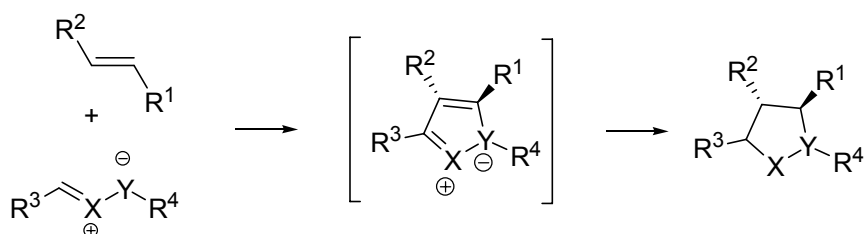


2. ábra: 1,3-Dipoláris cikloaddíció

1. ábra : Cikloaddíciós reakciók típusai

Ebbe a kategóriába illeszkedik a Huisgen és munkatársai által behatóan tanulmányozott *1,3-dipoláris cikloaddíció*¹ is (2. ábra), mely hatékony, széles körűen használt, regio- és sztereokontrolált módszer különböző heterociklusos vegyületek szintézisére. A cikloaddíció egy dipolarofil és egy 1,3-dipól reakcióján alapszik, mely eredményeképpen különféle öttagú, 1-3 heteroatomot tartalmazó gyűrűk képződnek. Ez a reakciótípus egyike a legproduktívabb területeknek a szerves kémiában.

Az 1,3-dipoláris cikloaddíció során a dipolarofil két π elektronja és a dipól négy π elektronja vesz részt koncertikus, periciklusos eltolódásban. Az addíció szuprafaciális, a reakció ezért $[2s+4s]$, termikusan engedélyezett cikloaddíció (3. ábra).

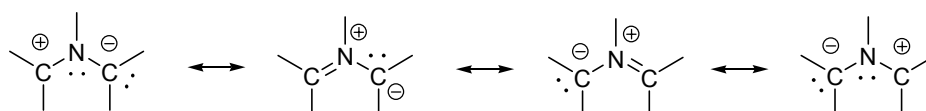


3. ábra: Általános koncertikus 1,3-dipoláris cikloaddíció

A dipól és a dipolarofil elektronikus tulajdonságainak függvényében nem mindig koncertikus reakció következik be, így a kettősgyök vagy ikerionos intermedieren keresztül lejátszódó lépcsős folyamatokat sem tudjuk kizárni.

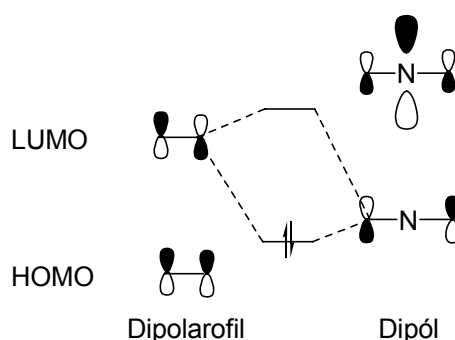
A legtöbb dipolarofil alkén, alkin ill. más, heteroatomot tartalmazó molekula pl. karbonil és nitril. Az 1,3-dipólok egy háromcentrumos, négy π elektronnal rendelkező allil típusú rendszerek, melyeket a második periódus elemeire korlátozva, Huisgen tizennyolc csoportba sorolt. Ezek közül hat propargil-allenil, míg tizenkettő allil típusú dipól.¹

Kutatómunkám során azometin-ilideket használtam dipólként, melyek négy π elektronnal rendelkező rendszerek. Ezek az elektronok három atomon, egy C-N-C egységen oszlanak meg. Négy rezonanciaszerkezettel jellemezhetjük őket, melyeket a 4. ábrán láthatunk. A leggyakoribb ábrázolásmód szerint a pozitív töltés a nitrogén atomon, a negatív töltés pedig a két szénatomon oszlik meg.²



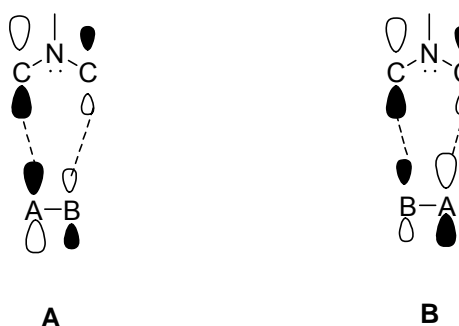
4. ábra: Azometin-ilidek rezonanciaszerkezetei

A határmolekulapályákra (FMO) vonatkozó energia számítások alapján az azometin-ilidek elektronban gazdag egységeknek tekinthetők, amelyeket relatíve nagy energiájú HOMO-k és LUMO-k jellemeznek. A $\text{HOMO}_{\text{dipól}} - \text{LUMO}_{\text{dipolarofil}}$ közti kis energiakülönbségnek köszönhetően leginkább elektron hiányos alkénnel reagálnak. Azonban más körülmények jelentős befolyással bírhatnak. Például az intramolekuláris cikloaddíciók esetén a cikloaddíció aktiválatlan alkénnel gyakran jó termeléssel játszódik le, ugyanakkor egyszerű sztérikus gátlás is képes megghiúsítani egy energetikailag egyébként kedvezőnek tűnő átalakulást. Az azometin-ilidek cikloaddíciói során tehát a domináns FMO kölcsönhatás a dipól HOMO-ja és az alkén LUMO-ja között valósul meg (5. ábra).^{3,4} Az ilyen HOMO kontrollált reakciókat a dipól elektronküldő, valamint a dipolarofil elektronszívó szubsztituensei gyorsítják.⁵



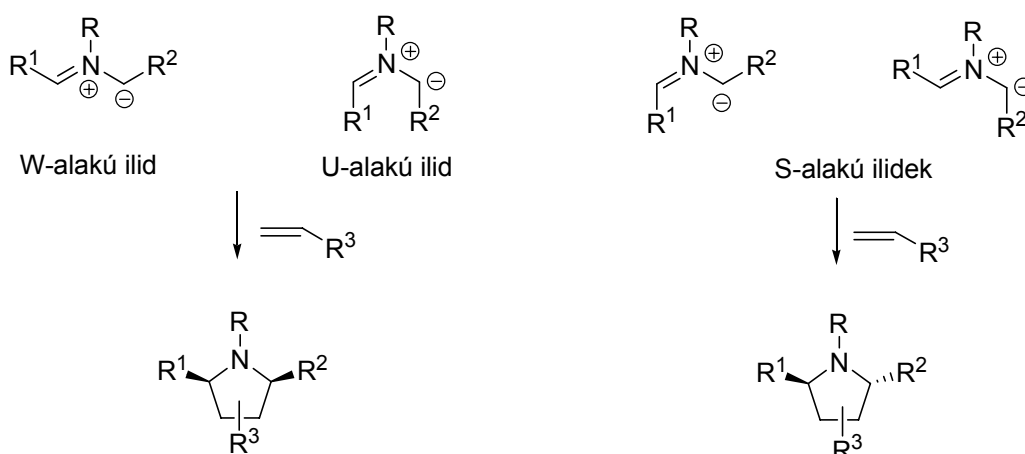
5. ábra: Azometin-ilid és dipolarofil reakciójának domináns FMO kölcsönhatása

Azometin-ilidek cikloaddícióinak regioszelektivitása előrejelezhető a dipólok HOMO és LUMO π pályáinak terminális koefficienseinek előjele, valamint azok mérete (amikor a FMO átlapolás az egymáshoz energiában közeli pályák között maximális^{6,7}) alapján. Ennek ismeretében a 6. ábrán látható regioizomer átmeneti állapotai közül az **A** állapot stabilabb lesz a **B**-nél.



6. ábra: Azometin-ilidek cikloaddícióinak regioszelektivitása

Az azometin-ilidek cikloaddíciójának sztereokémiája függ mind a dipól, mind a dipolarofil geometriájától. Például a képződő pirrolidin gyűrű 2-es és 5-ös helyzetének sztereokémiája az ilid geometriájából, míg a 3-as és 4-es szubsztituensek relatív térállása a dipolarofil geometriájából következik. A 2,5-*cisz*-diszubsztituált pirrolidin W- és U alakú ilid konformerekből képződik, amíg a 2,5-*transz*-diszubsztituált termék a két lehetséges S-alakú ilidből jön létre. Hasonlóképpen, a cikloaddíció koncertikus voltának köszönhetően a 3,4-*cisz*-diszubsztituált pirrolidin *cisz*-diszubsztituált alkénekből, amíg a 3,4-*transz*-diszubsztituált pirrolidin *transz*-diszubsztituált dipolarofilekből képződik (7. ábra).⁸



7. ábra: Azometin-ilidek cikloaddíciójának sztereokémiája

A kölcsönhatások során *exo* ill. *endo* átmeneti állapotok jöhetnek létre. Az *endo/exo* szelektivitás a másodlagos π pálya kölcsönhatásoktól, valamint a helyettesítőktől függ.

Fém tartalmú katalizátorok is jelentős hatással vannak a cikloaddícióra. Lewis sav részvétele az 1,3-dipoláris cikloaddícióban például megváltoztathatja a reagáló atomok pályakoefficienseit és a határmolekulapályák energiáit a reagensek vagy a Lewis sav elektronikus tulajdonságaitól függően.

A továbbiakban, a doktori munkám során használt azometin-ilid képzési módszerek kapcsán ismertetek néhány 1,3-dipoláris cikloaddícióra vonatkozó példát.

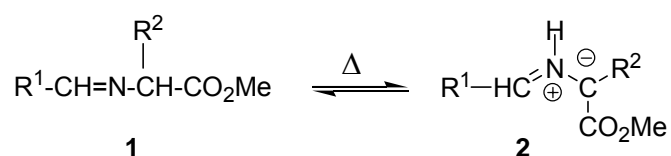
Bár az azometin-ilidek előállításairól azok sokfélesége miatt már egész könyvfejezeteket is olvashatunk, az alkalmazott módszereket alapvetően két csoportba sorolhatjuk. Az egyik lehetőség valamilyen pozitív töltésű csoport eliminációja egy iminium-só α -pozíciójából (az eliminálódó csoport, pl. trialkil-szilil kation, proton, és széndioxid.) A másik fontos lehetőség az azometin-ilid egy stabilis tautomer formájának az ilid forma irányába történő eltolása.

A számos módszer közül az alábbiakban csak azokat ismertetem, melyek segítségével

munkám során én is állítottam elő azometin-ilideket.

▪ *Tautomerizációs módszerek:*

Az α -aminosav-észterekből képzett **1** Schiff-bázisokban a nitrogén szomszédságában levő proton meglehetősen savas tulajdonságú, mivel a konjugált bázist mind az imin, mind az észter csoport stabilizálja. E tulajdonság jó lehetőséget nyújt **2** azometin-ilidek képezésére. Az első példát az ilyen aciklusos ilidekre - mint imin tautomerekre - *Grigg* írta le (8. ábra).⁹



8. ábra: *Grigg* tautomerizációs azometin-ilid képzési módszere

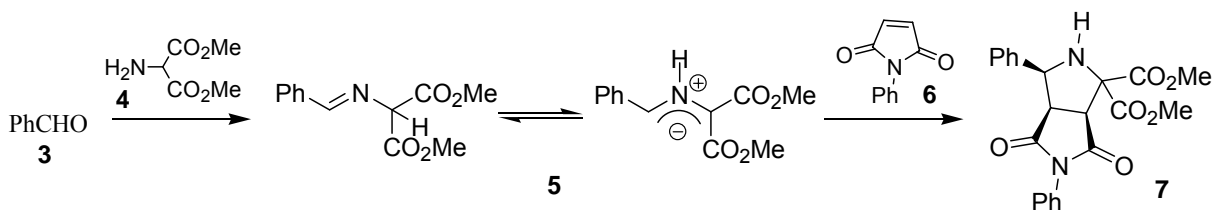
Érdekes, hogy ilyen azometin-ilidek képződése a felelős az optikailag aktív α -aminosavak katalitikus mennyiségű aldehid jelenlétében történő racemizációjáért is.

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

Az imin - azometin-ilid tautomériát mind proton-, mind Lewis savak katalizálják, azonban a Lewis savak kevésbé aktívak.¹⁰

A tautomerizációs módszerrel kapcsolatban aminosav és aldehid közvetlen alkalmazására¹⁰ ill. szilárd fázisú technika¹¹ felhasználásra is találunk példát.

Ennek a módszernek az alkalmazásával *Garner és munkatársai* egy hatékony, egyedényes, háromkomponensű reakciót dolgoztak ki többszörösen funkcionizált pirrolidinek előállítására (9. ábra).¹² A reakció imin képződés - azometin-ilid képződés - 1,3-dipoláris-cikloaddíció kaszkádfolyamaton keresztül játszódik le, mely különféle **3** aldehidek, dimetil-2-aminomalonát (**4**) és **6** elektronhiányos alkén reakcióján alapul. A reakció során használt enyhe reakció körülmény (THF, r.t.) lehetővé teszi az enolizálható aldehidekből képződő azometin-ilid képződést, mely sok esetben korlátozta a hasonló reakciók megvalósítását.

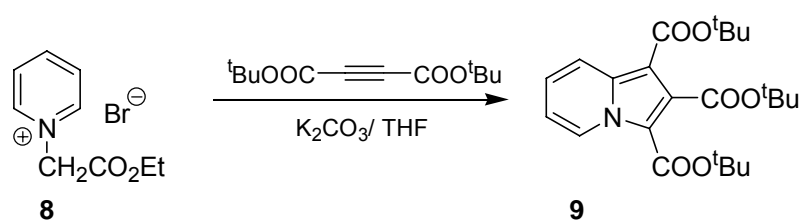


9. ábra: Többszörösen funkcionizált pirrolidinek előállítása

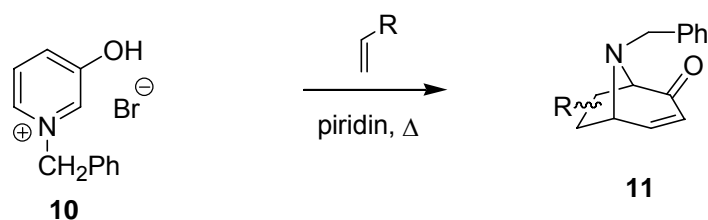
▪ *Deprotonálós módszer:*

A legelső ilyen eljárást *Deyrup*¹³ közölte. Kísérleteiben iminek metil-triflással történő alkilezését követő deprotonálással (nátrium-bisz[trimetilszilil]-amid) azometin-ilideket alakított ki. Amellett, hogy a módszer körülményes, még számos dimerizációs melléktermék is keletkezett a reakció során.

Ennél sokkal jobb eredményre jutunk, ha az imin α -hidrogénjét elektronvonzó csoport alkalmazásával még 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 is¹⁴. Legtöbb ilyen példát az izokinolin¹⁵- ill. karbolin-vázis¹⁶ vegyületek kvaterner sóira találunk, de sok közleményben találkozhatunk **8** piridin származékból induló indolizin szintézissel¹⁷ ill. **10** 3-hidroxi-piridinből induló **11** tropánvázis vegyületek¹⁸, pirrolo-kinoxalinok¹⁹ előállításával is (*10. és 11. ábra*).

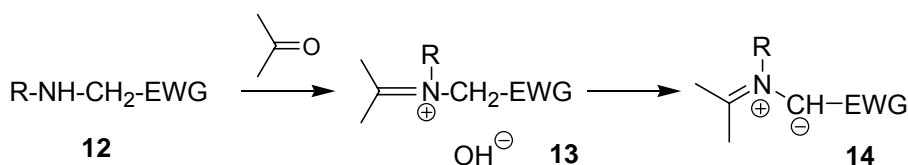


10. ábra: Indolizin származékok előállítása



11. ábra: Tropánvázis vegyületek előállítása

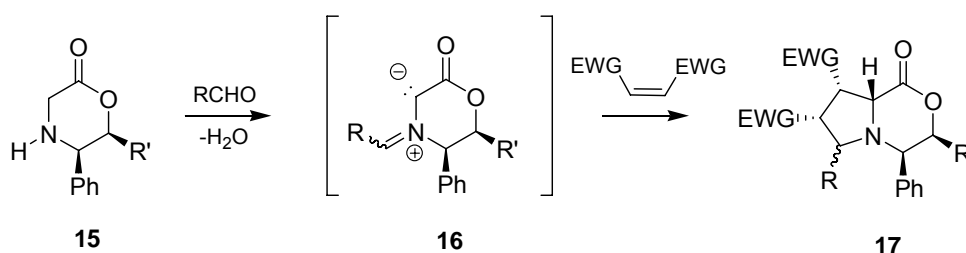
A deprotonálós módszerek egyik leggyakrabban alkalmazott eljárásváltozatában **12** *N*-szubsztituált α -aminosav-észtert, vagy más elektronvonzó szubsztituenssel helyettesített származékot kondenzáltatnak karbonil vegyülettel. A reakcióban képződő erősen bázikus hidroxid-ion azonnal deprotonálja az α -szénatomot, s a képződő **14** dipól reagál a reakcióelegyben található dipolarofillel (*12. ábra*).



12. ábra: A módosított deprotonálásos eljárás

Karbonil komponensként alifás, aromás, α,β -telítetlen aldehid és formaldehid jöhet számításba. A reakció **12** α -aminosav észter és az oxovegyület benzolban, vagy toluolban történő forralásával valósítható meg, a kondenzáció során képződő víz folyamatos eltávolítása mellett. A módszer mind inter²⁰- mind intramolekuláris²¹ cikloaddíciókban alkalmazható.

Harwood és munkatársai a módszer királis variációját is kidolgozták. A **15** aszimmetrikus oxazin-származékokat aldehidekkel kondenzáltatva királis centrumot is tartalmazó **16** azometin-ilidekhez jutottak. Ezekből további reakcióban az eredeti aszimmetriát hordozó laktongyűrűvel kondenzált **17** pirrolidin származékok kaphatók jellemzően jó enantiomertisztasággal.²²

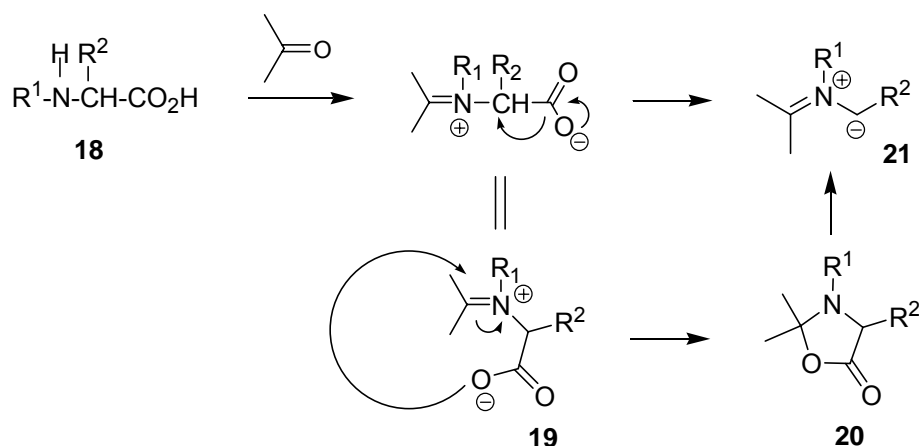


13. ábra: *Harwood* módszere királis pirrolidin származékok előállítására

A tautomerizációs módszerhez hasonlóan, *Tsuge* és munkatársai sikeresen megvalósították a szilárd fázison történő alkalmazást, amelyet többen is továbbfejlesztettek.²³

▪ *Dekarboxilezéses módszer:*

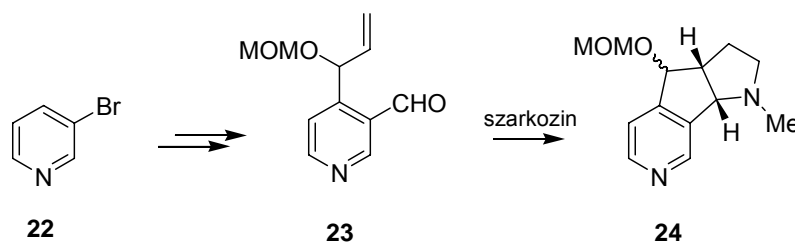
A **18** *N*-alkilezett α -aminosavak karbonil vegyületek jelenlétében kiváltott dekarboxilezését vizsgálva *Rizzi*²⁴ azt találta, hogy e folyamat azometin-ilid képződésen megy keresztül, s ez a felfedezés új utat nyitott ezen **21** ilidek előállítására. További vizsgálatok az 5-oxazolidinon származékok körében arra utalnak, hogy a dekarboxileződés ciklikus, termikusan instabilis **20** intermedieren keresztül mehet végbe (*14. ábra*).



14. ábra: 5-Oxazolidinon intermedieren keresztül zajló azometin-ilid képzés

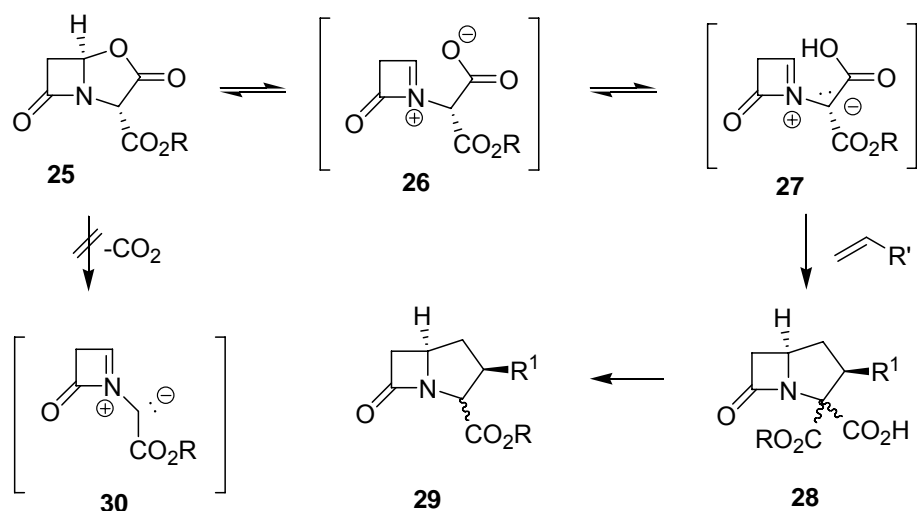
A tárgyalt reakció nagy jelentőséggel bír az *N*-szubsztituátlan aminosavak dekarboxilatív transzaminálásánál is, ugyanis a folyamat a 14. ábrán jelzett módon, iminium-karboxilát intermedieren keresztül is végbemehet.

Számos intramolekuláris eljárás is napvilágot látott, így például kínai kutatók 3-bróm-piridinből (22) kiindulva néhány lépésben 24 anellált nikotin analogonokat állítottak elő (15. ábra).²⁵



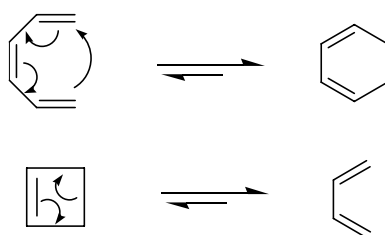
15. ábra: Nikotin analogon előállítása azometin-ilid intramolekuláris cikloaddíciójával

Figyelemre méltó, hogy a dekarboxilezéses módszerrel észterstabilizált azometin-ilidek is előállíthatóak. *Gallagher és munkatársai* 29 β -laktámok előállítása során érdekes megfigyeléseket tettek a szintézisükben felhasznált cikloaddíciós reakció mechanizmusát illetően. Kinetikai vizsgálatok alapján úgy találták, hogy a többlépcsős folyamat sebesség meghatározó lépése a cikloaddíció. A 25 oxazolidinon szén-dioxid vesztese nem következik be még magasabb hőmérsékleten sem, ha nincs megfelelő dipolarofil jelen a reakcióelegyen. A reakció során azonban az eredetileg optikailag aktív kiindulási anyag teljesen racemizálódik. Ezért azt feltételezik, hogy ebben az esetben a cikloaddíciós lépés megelőzi a dekarboxileződést (16. ábra).²⁶

16. ábra: β -Laktámok előállítása

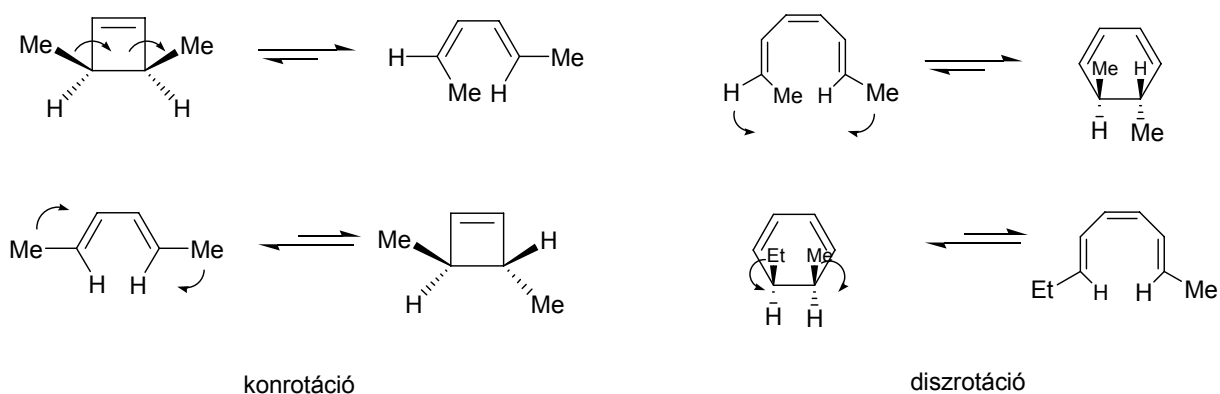
2.2 Konjugált kettős kötést tartalmazó azometin-ilidek 1,5-elektrociklizációs reakciói

Elektrociklizációs reakció során egy nyílt láncú π -elektron rendszer intramolekuláris reakciójáról van szó, melyben egy új gyűrű képződik, új σ kötés kialakulásával párhuzamosan. Az ezzel ellentétes folyamatot cikloreverciónak nevezzük (17. ábra).



17. ábra: Elektrociklizációs reakciók

Az elektrociklizációs reakció az olefin geometriájától függően kétféleképpen mehet végbe (18. ábra). Ha a polién láncvégi szénatomjain ill. a cikloalkén telített szénatomjain elhelyezkedő szubsztituensek ugyanabba az irányba fordulnak el, akkor konrotációról beszélünk. Diszrotáció következik be, amikor ezek a szubsztituensek egymáshoz képest ellentétes irányba fordulnak el. A reakciók a résztvevő π elektronok száma alapján termikus ill. fotokémiai aktiválásra játszódnak le.

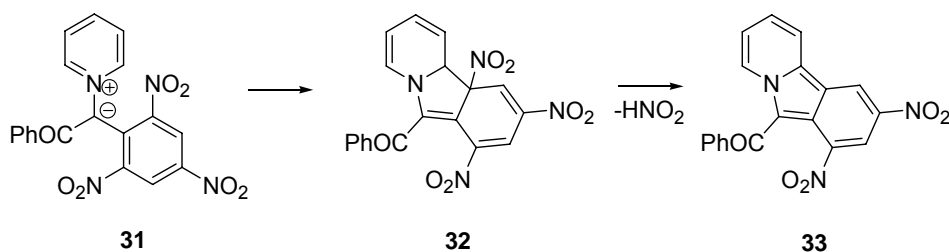


18. ábra: Konrotáció és diszrotáció

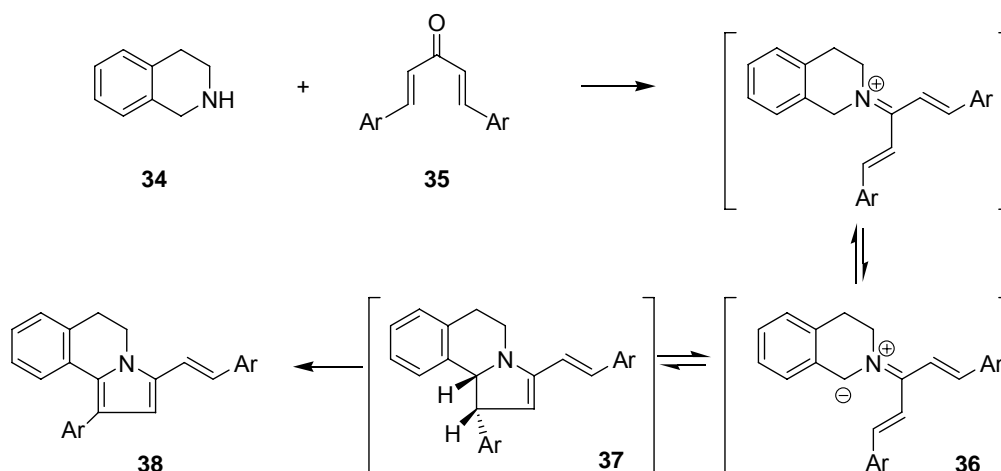
Az 1,5-elektrociklizációs reakciók során 6π elektron koncertikus elmozdulásáról beszélünk, mely a Woodward - Hoffmann szabály értelmében diszrotációval játszódik le, termikus aktiválásra.

Taylor és Turchi 1979-ben megjelent közleménye volt az első, mely az 1,3-dipólok 1,5-elektrociklizációs reakcióival foglalkozott.²⁷ Ezt követően Huisgen közleményében emelte ki az elektrociklizációs reakciók jelentőségét a heterociklusos kémia területén.²⁸

Az 1,5-elektrociklizációs reakciókra az egyik legkorábbi példa a **31** azometin-ilidek ilyen reakciója. Ennek során a **31** azometin-ilid intermedier izolálható, melyből piperidin jelenlétében történő HNO_2 elimináció után, magas termeléssel **33** benzo[*a*]indolizin képződik (19. ábra).²⁹

19. ábra: Benzo[*a*]indolizin származékok előállítása

Számos 1,5-elektrociklizációt írtak le az irodalomban, mely **36** vinil iminium intermedieren és egy aromatizálási lépésen keresztül játszódik le. Erre példa a 20. ábrán látható reakció, mely során a tetrahydroizokinolin (**34**) csak dibutil-óndiklorid jelenlétében reagál a **35** divinil ketonnal, **38** dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolint adva termékként.³⁰

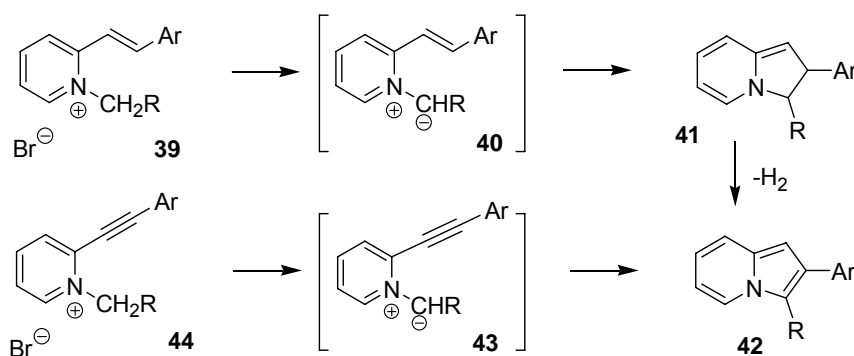


20. ábra: Dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítása

Pirroloizokinolin származékot *Grigg és munkatársai* is állítottak elő egyszerű úton, 1-viniltetrahydroizokinolin aldehidekkel történő reakciója során. A szintézis első lépésében képződő iminium só deprotonálásával előállították az 1,5-dipólt. A végső termékhez az 1,5-elektrociklizációs reakció során keletkezett enamin egy második molekula aldehiddel történő kondenzációját követő protonvándorlás és deprotonálás útján jutottak el.³¹

Grigg csoportja *N*-allil-tetrahydroizokinolin ezüst-karbonáttal katalizált oxidációja révén szintén állított elő pirrolo[2,1-*a*]izokinolinokat. A legtöbb esetben a megfelelő kinolin származék is keletkezett termékként. Ugyanez a reakció megfigyelhető volt az *N*-alliltetrahydro- β -karbolinoknál is.³²

Az 1,5-dipoláris cikloaddíció általános útjává válhat az indolizin gyűrűrendszerek felépítésének is.^{33, 34} *Hu és munkatársai*³⁵ **42** 2-arilindolizin származékokhoz jutottak **40** 2-(2'-ariletetil)piridinium ilidek 1,5-elektrociklizációs reakciójával. Oxidálószerként *tetrakis*(piridin)kobalt(II)dikromátot alkalmaztak (21. ábra).

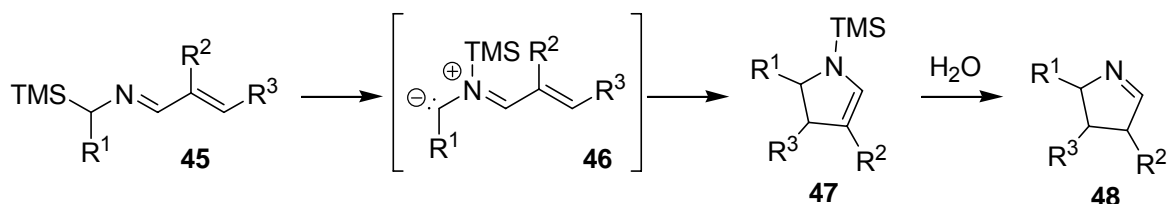


21. ábra: *Hu* módszere az indolizin gyűrűrendszer kiépítésére

Ez az új módszer, amely kiindulási anyagként alkinek³⁶ helyett alkéneket alkalmaz, egy sokkal általánosabban megvalósítható szintézist eredményez, mely elkerüli a nem mindig könnyen szintetizálható 2-etinilpiridin (**44**) előállítását.

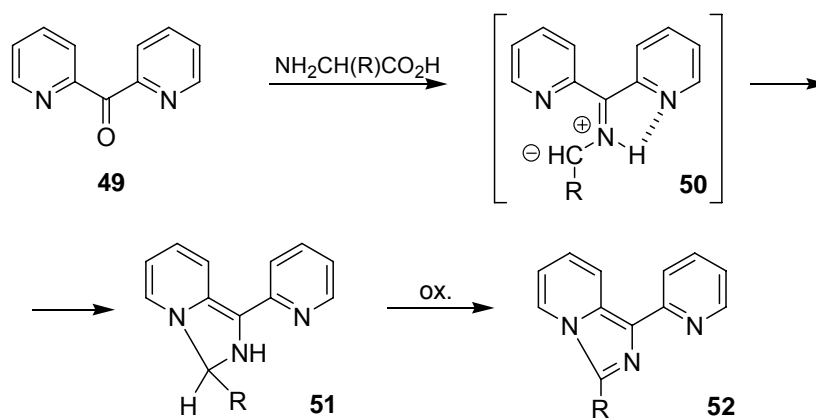
Szubsztituált pirrolok regiokontrollált szintézisét is megvalósították vinil azometin ilidek 1,5-elektrociklizációs reakciójával. Az azometin-ilidekhez vinil iminium sók α -aminosavakkal történő reakció során jutottak.³⁷

A **46** konjugált azometin-ilid képződik **45** 1-azadiének szilil csoportjának termikus 1,2-eltolódásával. Ezek a dipólok 1,5-elektrociklizációs reakcióban **47** *N*-szililezett-2-pirrolinokat eredményeznek, melyek a hidrolízist követően **48** 1-pirrolineket adnak (22. ábra).³⁸



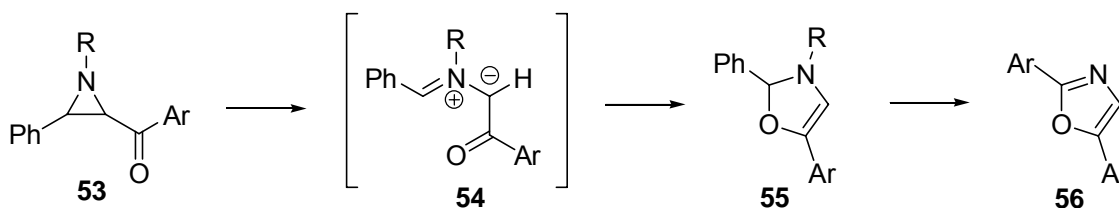
22. ábra: 1-Pirrolinok előállítása

A vinil csoport valamelyik pozíciójában heteroatomot tartalmazó (N, O vagy P) vinil azometin-ilidek 1,5-elektrociklizációs reakciójára szintén találunk néhány példát az irodalomban. *Grigg és munkatársai*³¹ 2,2'-bipiridil keton (**49**) és különböző α -aminosavak reakciója során, dekarboxilezéses úton történő azometin-ilid képzés tanulmányozása közben a megfelelő **52** 1-(2'-piridil)-2-azaindolin származékok keletkezését írták le (23. ábra).



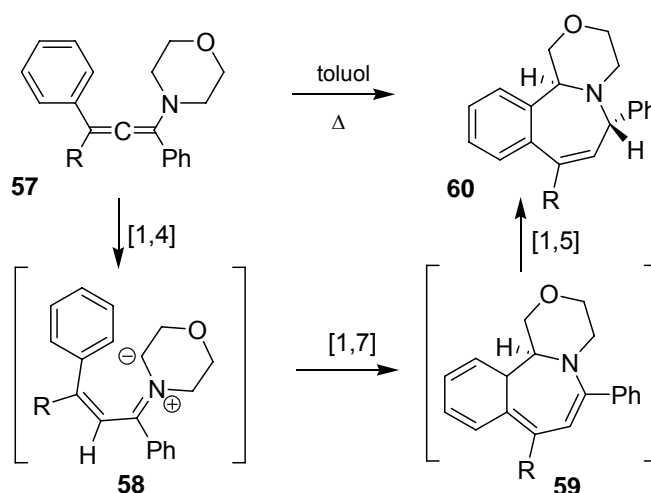
23. ábra: 1-(2'-Piridil)-2-azaindolin származékok

Néhány példát ismerünk olyan reakciókra is, amelyekben egy C=O kettős kötés vesz részt elektrociklizációs reakcióban. Ezekhez az átalakulásokhoz azonban kimondottan erélyes reakciókörülmények szükségesek. *Padwa és Eisenhardt* **56** 2,5-diariloxazol keletkezését észlelték **53** 1-alkil-2-aryl-3-arylaziridin 220°C-on történő pirolízisét követően. Az **54** aroil-azometin-ilid, mint intermedier 1,5-elektrociklizációs reakcióban vesz részt. A reakció során keletkező **55** 4-oxazolinból az *N*-alkil szubsztituens eliminációja után jutottak el az **56** oxazolhoz (24. ábra).³⁹



24. ábra: 2,5-Diariloxazolok előállítása

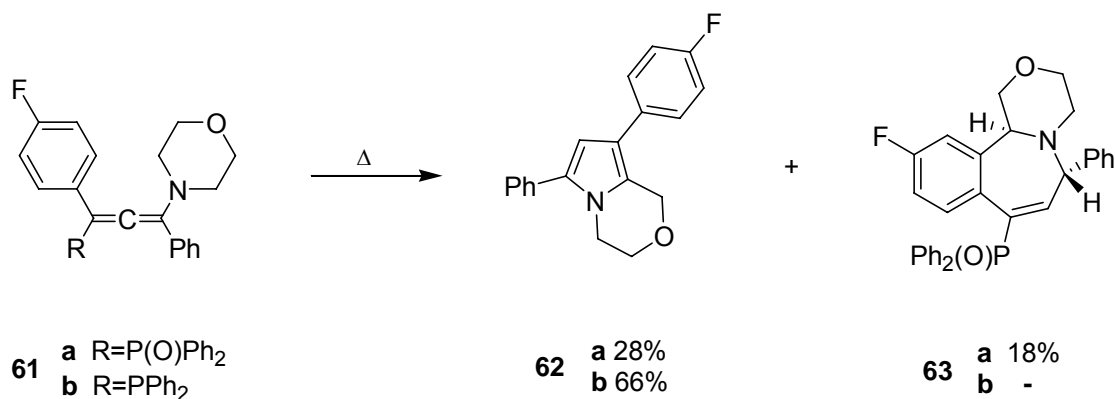
Konjugált azometin-ilidek elektrociklizációs reakcióinak (1,5, ill. 1,7-elektrociklizáció) periszelektivitása gyakran függ a molekulában jelenlévő helyettesítőktől. *Maas és munkatársai* **57** allénekből képződő konjugált azometin-ilidek reakcióit vizsgálta. Az átalakulás a központi szénatomra irányuló 1,4-hidrogénvándorlással indul, mely során **58** konjugált azometin-ilid képződik, amely 1,7-elektrociklizációs reakciót követő szigmatróp 1,5-hidrogénvándorlás során stabilizálódik, termékként **60** benzazepin származék képződik (25. ábra).⁴⁰



25. ábra: Allénekből képződő azometin-ilidek reakciói

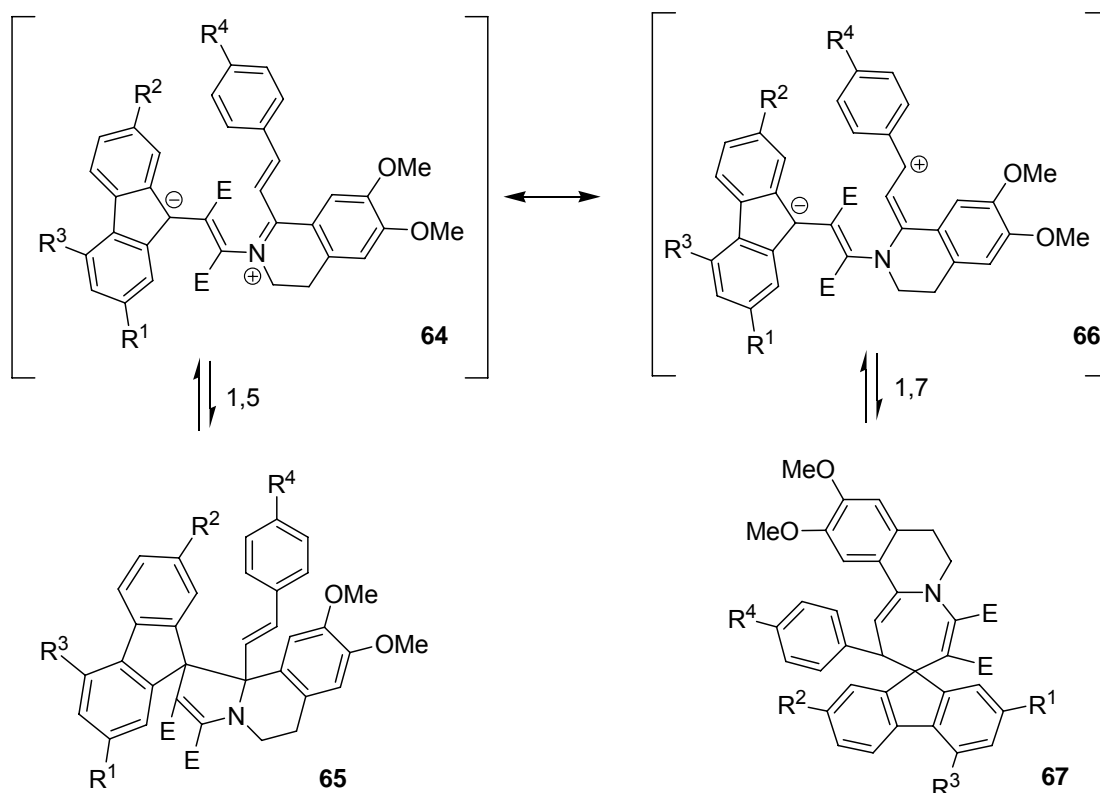
Azonban amikor az elektrociklizációs reakcióban résztvevő ilidet a hármas szénatomján foszfanil vagy foszforil csoporttal helyettesítették, eltérő periszelektivitást tapasztaltak. A **63a**

1,7-elektrociklizációs termékkel versenyezve megjelent a **62a** 1,5-elektrociklizációs termék is, valamint némely esetben az 1,5-elektrociklizáció vált a domináns reakcióiránnyá (26. ábra).⁴¹



26. ábra: Allénekből képződő azometin-ilidek elektroiklizációs reakcióinak periszelektivitása

Dürr és munkatársai⁴² periciklusos reakciókon alapuló reverzibilis fotokróm rendszerek után kutatva, számos érdekes kiterjedt konjugációt tartalmazó izokinolint állítottak elő. Az egyik ilyen átalakulás egy sztiril-3,4-dihidroizokinolin származék és egy spirociklopropén reakciójában keletkező azometin-ilid elektroiklizációs reakcióin alapul, amelyeknek periszelektivitása (1,5- ill. 1,7-elektrociklizáció) a fluorén-egységen található helyettesítők függvényében változott (27. ábra).



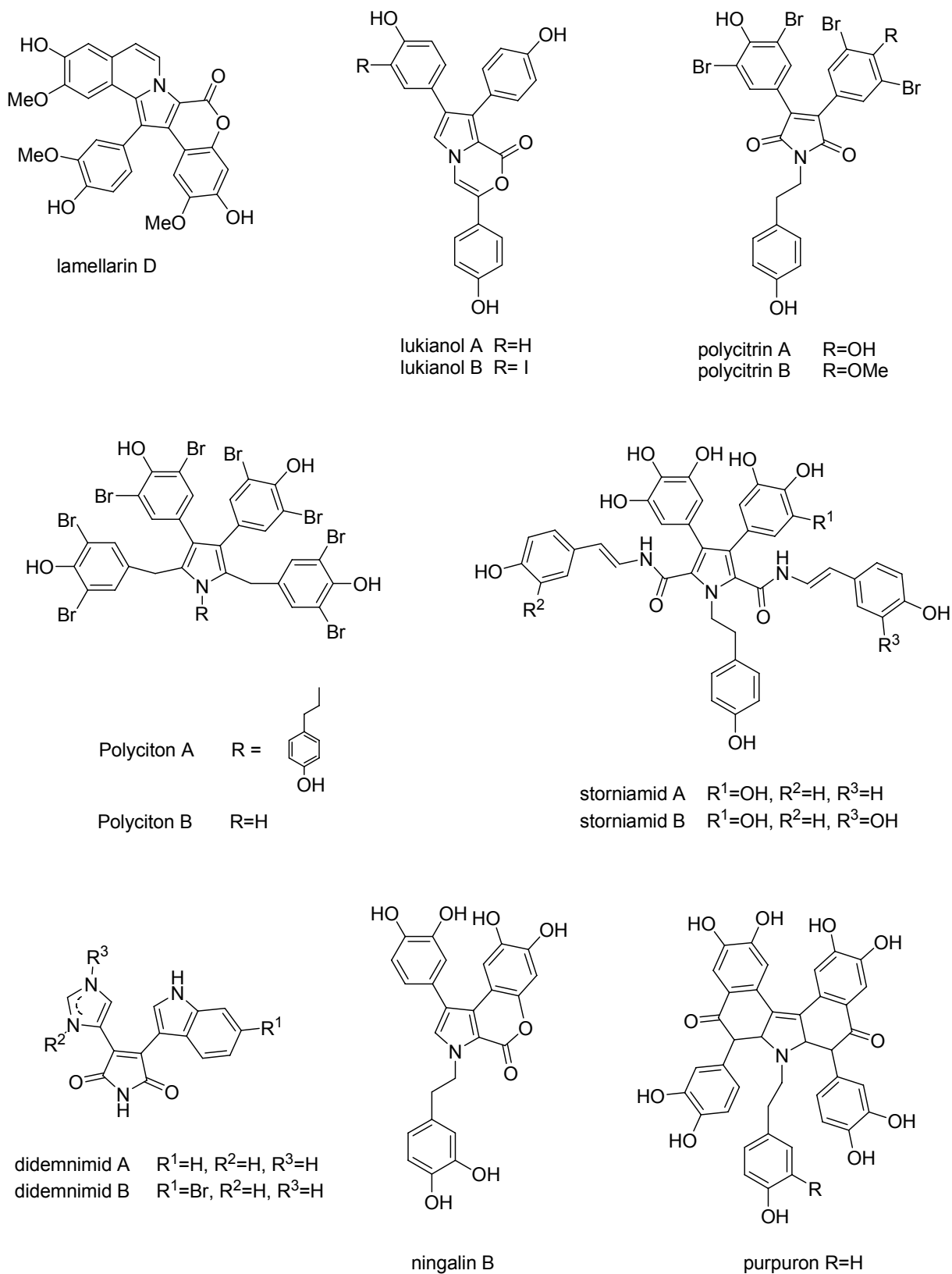
27. ábra: Kiterjedt konjugációt tartalmazó azometin-ilidek reakciói

3. LAMELLARIN ÉS MÁS ROKON PIRROLVÁZÁS ALKALOIDOK

3.1 Irodalmi háttér

A természetes anyagok izolálásának, vizsgálatának napjainkban nagy jelentősége van, mivel számos gyógyszermolekula növényekből és más élő organizmusokból származik. Az új terápiás alkalmazások kutatásának fontos eszközei a tengerek élővilágából származó alkaloidok is. Az óceánok óriási biológiai változatosságukkal nagy teret kínálnak különböző új vegyületek felfedezésére, melyek hatásosak lehetnek számos megbetegedés, különösképpen a rák kezelésében. Ilyen ígéretes biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek a lamellarinok és a velük rokon, jellemzően pirrol gyűrűt tartalmazó alkaloidok, mint például a lukianolok, polycitrinek, polycitonok, storniamidok, didemnimidek, ningalinok és a purpuronok is (28. ábra). E vegyületek feltehetően szoros biogenetikai kapcsolatban állnak egymással.^{43, 44} Közös szerkezeti elemük általában egy pirrol-2-karbonsav egység, melyhez különböző helyzetekben fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó fenil helyettesítő kapcsolódik. Ma már több mint 70 különböző lamellarin és vele rokon pirrol származék ismert.

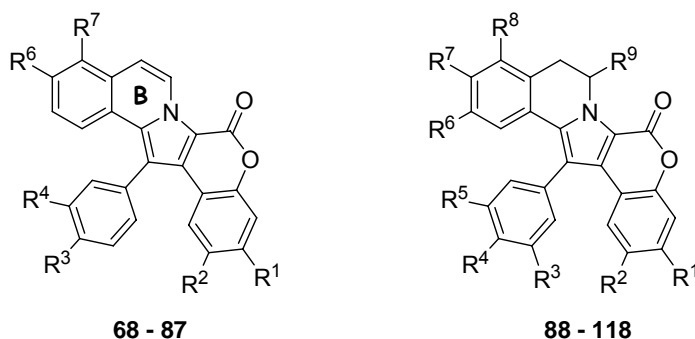
Doktori munkám során konjugált kettős kötést tartalmazó azometin-ilidek reakcióit vizsgálva *lamellarin* alkaloid analógok előállításával, valamint *ningalin* és *lukianol* alkaloidok szintézisével foglalkoztam. Az alábbiakban e vegyületek irodalmát foglalom össze röviden.



28. ábra: Pirrolvázás alkaloidok

A **lamellarin alkaloidok**at Faulkner és munkatársai fedezték fel 1985-ben. Az első izoláláshoz a Csendes Óceánon található Palau szigetének közelében gyűjtötték össze a *Lamellaria* nevű tengeri csigafajnak néhány példányát, majd a mintákból meghatározták a lamellarin A, B, C, D szerkezetét.⁴⁵

Ezt követően számos hasonló szerkezetű alkaloidot izoláltak. Napjainkra körülbelül 50 ilyen vegyület ismert természetes forrásokból. Az alkaloidok jellemző szerkezetét és képviselőit a 29. ábra ismerteti (1. és 2. táblázat). A vegyületek a *Lamellaria* fajon kívül a *Didemnum* fajtól^{46, 47}, és a *Dendrilla cactos* szivacsból^{48, 49} is izolálásra kerültek. Szerkezetüket összehasonlítva jól látható, hogy az így megismert pentaciklusok közti legfőbb különbség a hidroxil és a metoxi csoportok számában és helyzetében van, valamint a B gyűrű oxidációs fokában.



29. ábra: Lamellarin alkaloidok jellemző szerkezete

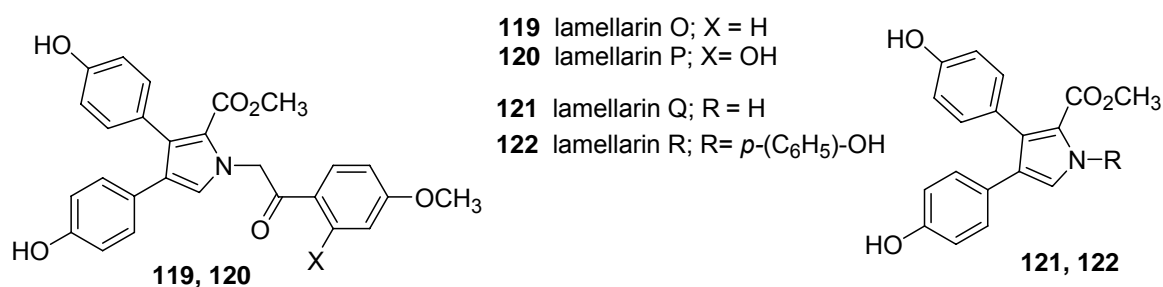
	lamellarin	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
68	B	OH	OMe	OH	OMe	OMe	OMe	OMe
69	B diacetát	OAc	OMe	OAc	OMe	OMe	OMe	OMe
70	B 20-szulfát	OSO ₃ ⁻	OMe	OH	OMe	OMe	OMe	OMe
71	D	OH	OMe	OH	OMe	OMe	OH	H
72	D triacetát	OAc	OMe	OAc	OMe	OMe	OAc	H
73	H	OH	OH	OH	OH	OH	OH	H
74	M	OH	OMe	OH	OMe	OMe	OMe	OH
75	M triacetát	OAc	OMe	OAc	OMe	OMe	OMe	OAc
76	N	OH	OMe	OMe	OH	OMe	OH	H
77	N triacetát	OAc	OMe	OMe	OAc	OMe	OAc	H
78	W	OH	OMe	OMe	OH	OMe	OMe	OMe
79	X	OH	OMe	OMe	OH	OMe	OMe	OH
80	X triacetát	OAc	OMe	OMe	OAc	OMe	OMe	OAc
81	α	OH	OMe	OMe	OH	OMe	OMe	H
82	α 20-szulfát	OSO ₃ Na	OMe	OMe	OH	OMe	OMe	H
83	α 13.20-diszulfát	OSO ₃ Na	OMe	OMe	OSO ₃ Na	OMe	OMe	H
84	ε	OH	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OH
85	ζ	OH	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe
86	η	OH	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	H
87	Φ	OAc	OMe	OAc	OMe	OAc	OMe	OMe

1. táblázat

	lamellarin	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
88	A	OH	OMe	H	OH	OMe	OMe	OMe	OMe	OH
89	A triacetát	OAc	OMe	H	OAc	OMe	OMe	OMe	OMe	OAc
90	C	OH	OMe	H	OH	OMe	OMe	OMe	OMe	H
91	C diacetát	OAc	OMe	H	OAc	OMe	OMe	OMe	OMe	H
92	C 20-szulfát	OSO ₃ ⁻	OMe	H	OH	OMe	OMe	OMe	OMe	H
93	E	OH	OMe	H	OMe	OH	OMe	OMe	OH	H
94	F	OH	OMe	H	OMe	OMe	OMe	OMe	OH	H
95	G	OMe	OH	H	OMe	OH	OMe	OH	H	H
96	G 8-szulfát	OMe	OH	H	OMe	OH	OMe	OSO ₃ ⁻	H	H
97	I	OH	OMe	H	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	H
98	J	OH	OMe	H	OMe	OMe	OMe	OH	H	H
99	K	OH	OMe	H	OH	OMe	OMe	OMe	OH	H
100	K diacetát	OAc	OMe	H	OAc	OMe	OMe	OMe	OH	H
101	K triacetát	OAc	OMe	H	OAc	OMe	OMe	OMe	OAc	H
102	L	OH	OMe	H	OMe	OH	OMe	OH	H	H
103	L triacetát	OAc	OMe	H	OMe	OAc	OMe	OAc	H	H
104	L 20-szulfát	OSO ₃ ⁻	OMe	H	OMe	OH	OMe	OH	H	H
105	S	OH	OH	H	OH	OH	OMe	OH	H	H
106	T	OH	OMe	H	OMe	OH	OMe	OMe	OMe	H
107	T diacetát	OAc	OMe	H	OMe	OAc	OMe	OMe	OMe	H
108	T 20-szulfát	OSO ₃ Na	OMe	H	OMe	OH	OMe	OMe	OMe	H
109	U	OH	OMe	H	OMe	OH	OMe	OMe	H	H
110	U 20-szulfát	OSO ₃ Na	OMe	H	OMe	OH	OMe	OMe	H	H
111	V	OH	OMe	H	OMe	OH	OMe	OMe	OMe	OH
112	V 20-szulfát	OSO ₃ Na	OMe	H	OMe	OH	OMe	OMe	OMe	OH
113	Y	OH	OMe	H	OMe	OH	OH	OMe	H	H
114	Y 20-szulfát	OSO ₃ Na	OMe	H	OMe	OH	OH	OMe	H	H
115	Z	OMe	OH	H	OH	OH	OMe	OH	H	H
116	β	OH	OH	H	OMe	OH	OH	OH	H	H
117	γ	OH	OMe	OMe	H	OMe	OMe	OMe	OH	H
118	χ	OAc	OMe	H	OAc	OMe	OMe	OAc	H	H

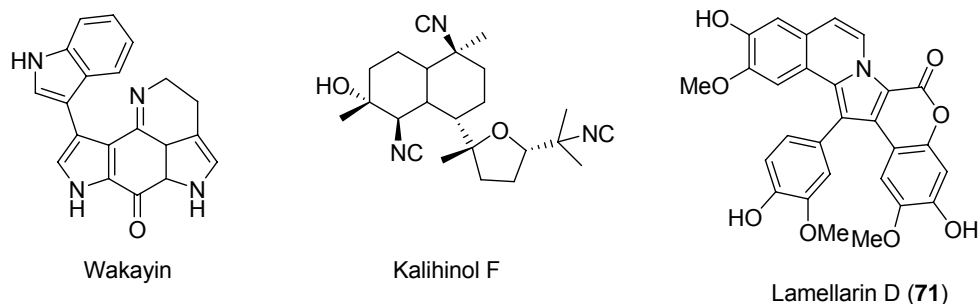
2. táblázat

A lamellarinok egy másik csoportját a lamellarin O jellemzi. Ezek a vegyületek szerkezetileg egyszerű pirrol-2-karboxilát származékok, melyek a pirrol gyűrű hármás és négyes helyzetében aril csoporttal vannak helyettesítve (30. ábra).



30. ábra: Lamellarin alkaloidok

A lamellarinok egyedülálló szerkezetük mellett jelentős biológiai tulajdonságokkal is rendelkeznek. Számos lamellarin mutat *citotoxikus aktivitást* rákos sejtek széles skálája ellen. A leghatékonyabb vegyület a lamellarin D (71), K (99), M (74), valamint a lamellarin C (90) és U (109).^{50, 51} A lamellarin D különösen a humán rákos prosztata sejtek és a leukémia sejtek ellen mutatkozott hatásosnak,⁵² emellett a *topoizomeráz I enzim gátlása* révén jelentősége van más rákos megbetegedések gyógyításában is.^{53, 54} Jelenleg a lamellarin D a vezető topoizomeráz I inhibitor. Az emberi sejtekben három különböző típusú topoizomeráz enzim található, melyek inhibíciója fontos rákos megbetegedések esetén. Közülük a topoizomeráz I a DNS replikációjában játszik szerepet. Számos más, tengerből származó alkaloid is mutat topoizomeráz I inhibíciót, példaképpen a wakayin⁵⁵, valamint a kalihinol F⁵⁶-et említhető meg (31. ábra).



31. ábra: Topoizomeráz I inhibíciót mutató alkaloidok

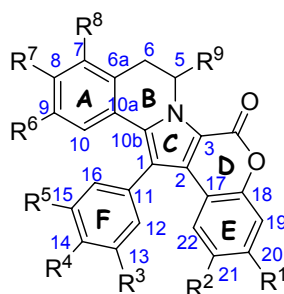
Néhány lamellarin, mint például a lamellarin I (97) és K (99)^{51, 57, 58, 59, 60} hatásos a más kezelésekre már rezisztenciát mutató rákos megbetegedésekkel szemben (*MDR*) is.

Néhány lamellarinról a biológiai vizsgálatok során kimutatták, hogy gátolják a HIV integráz enzim működését. A HIV-et három enzim kódolja: reverz transzkriptáz, proteáz és integráz. A HIV-vel fertőzött embereknél az első két típusú enzim blokkolása képezi a kezelés alapját. Az ezekkel szemben létrejövő egyre növekvő rezisztencia miatt új alternatívát jelentenek a *HIV-I integráz gátlók*, melynek szelektív inhibitora a lamellarin α 20-szulfát (82).^{61, 62}

Sejtosztódásgátló hatású [pl. a lamellarin D (71) és C (90)]⁶³ és *immunstimuláló hatású* vegyületek [pl. lamellarin K (74) és L (102)]⁴⁸ is ismertek a lamellarinok között, míg a lamellarin γ (117), K (99), U (109), I (97) és a C-diacetát (91) *antioxidáns hatásáról* ismert.⁶⁴

Bizonyos szerkezeti tulajdonságok nélkülözhetetlenek a biológiai hatás kifejtéséhez. Szerkezet-aktivitás (SAR) vizsgálatok kimutatták, hogy a topoizomeráz I inhibíció esetében ilyen elem a C5-C6 kettős kötés és a C-8, C-20 helyzetben lévő hidroxil csoportok.⁶⁵ A HIV I integráz gátló hatás szempontjából pedig a C-13 és C-20-as pozícióban lévő szulfát csoportok

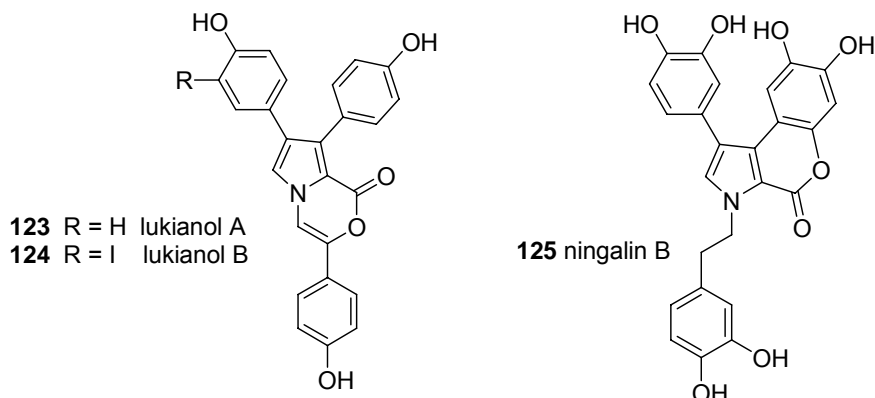
fontosak (32. ábra).⁶⁶ Jelenleg a Pharma Mar foglalkozik több lamellarin alkaloid biológiai tulajdonságainak felderítésével, több vegyület is a biológiai tesztelés fázisában van.



32. ábra: Lamellarinok szerkezete

A **lukianol alkaloidokat** 1992-ben izolálták *Scheuer és munkatársai* egy Csendes óceáni zsákállatból, a Palmyra korallzátony közelében.⁶⁷ A lukianolok alapvető szerkezeti jellemzője a természetes anyagok között elég ritka, pirano[3,4-*b*]pirrol heterociklusos váz. Biológiai jelentőségüket a humán epidermoid karcinóma elleni hatásuk adja.⁶⁸ A lukianol A (**123**) hatásos citotoxikus anyagnak bizonyult számos leukémia és limfóma esetén⁶⁷, míg a lukianol B-t (**124**) aldóz reduktáz gátló hatásúnak találták (33. ábra).⁶⁸

A **ningalin alkaloidokat** *Fenical és Kang* izolálta 1997-ben Ausztrália közelében elhelyezkedő Ningaloo korallzátony környékén, egy *Didemnum* nemzetségbe tartozó puhatestűből.⁶⁹ A Ningalin B (**125**) kondenzált aromás rendszerből épül fel, mely a DOPA aminosav egységén keresztül jött létre (33. ábra). Ezek a vegyületek rákellenes hatásnak bizonyultak sok olyan esetben is, amikor más hatóanyagokkal történő kezelésekre rezisztencia mutatkozott.^{58, 70} Ningalinok befolyásolhatják a szervezet immunválaszát is, így szerephez juthatnak fertőzések, sérülések, allergiás megbetegedések kezelésében is.⁷¹



33. ábra : Lukianol és ningalin alkaloidok

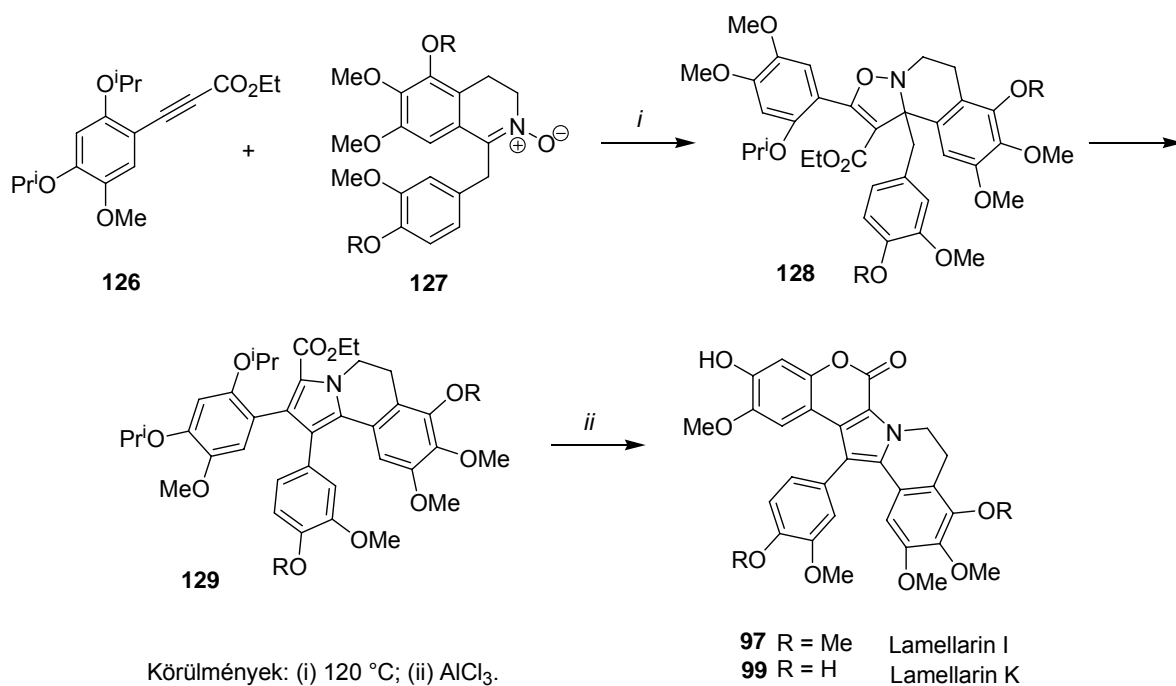
Ahogy az ebből a rövid áttekintésből is kitűnik, a tengerből származó alkaloidok fontos forrásai a különböző biológiai hatással bíró új molekulatípusoknak. Az előzetes sejtkultúrákon végzett vizsgálatok általában elegendőek a növényből ill. más organizmusból kinyert természetes anyagok, de a későbbi *in vitro*, ADME és toxikológiai vizsgálatokhoz már elengedhetetlen egy hatékony szintézisút kidolgozása. Ezért az elmúlt években számos kutatócsoport dolgozott pirrolvázás alkaloidok szintézisének megvalósításán, közülük nem egy csoport alkalmazott periciklusos reakciókat a szintézisek kulcs lépéseként.

3.1.1 A lamellarin alkaloidok szintézise

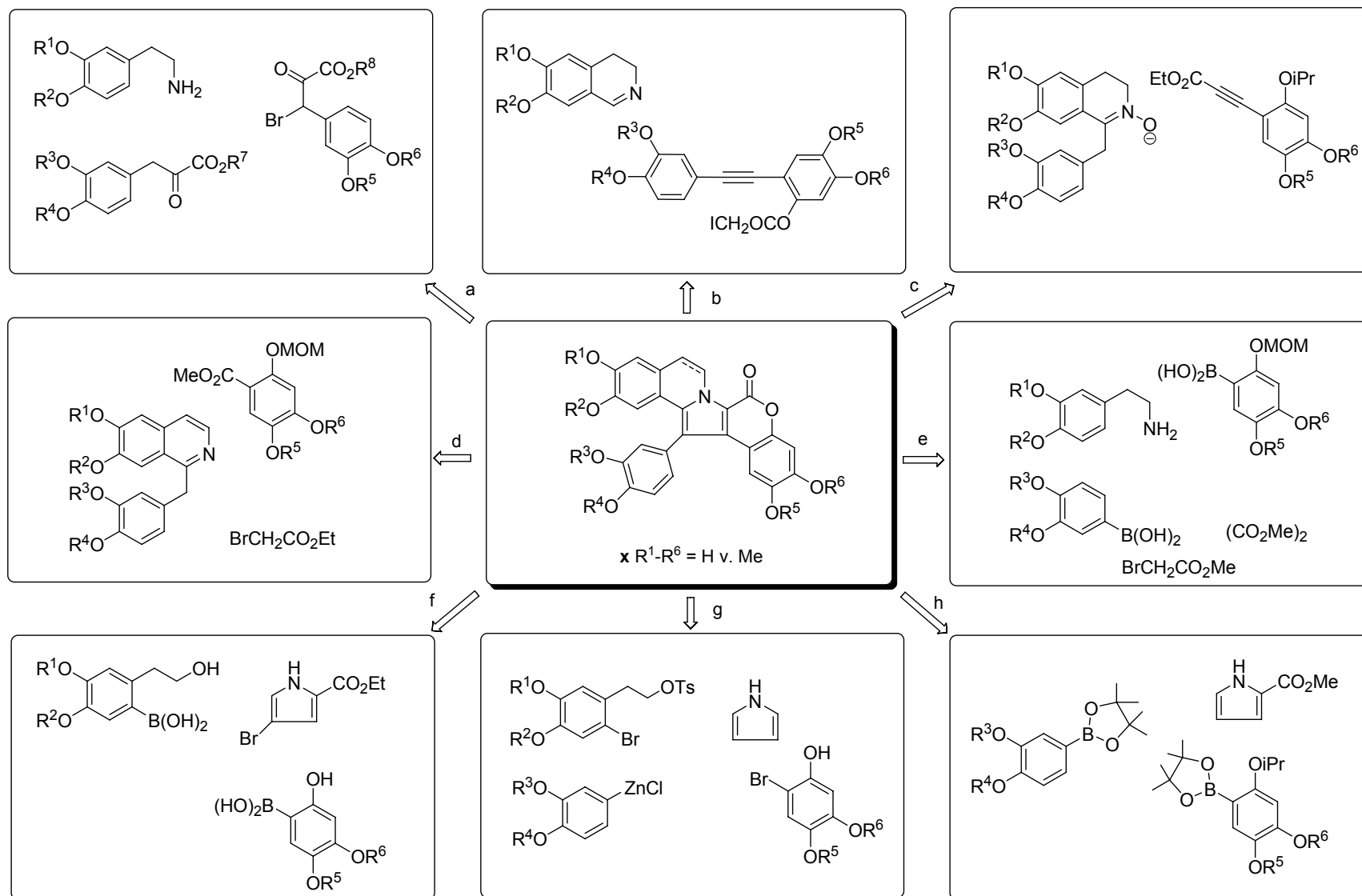
A lamellarinok előállításának néhány lehetőségét a 34. ábra mutatja be. A szintézisek alapvetően két csoportba sorolhatóak. Az első csoportba azok a megoldások tartoznak, amelyekben a pirrol gyűrű kialakítása szerepel kulcs lépésként. A második kategóriába pedig azokat a szintéziseket sorolhatjuk, melyekben valamilyen pirrol származék funkcionálisálásán keresztül építik fel a pentaciklusos lamellarin vázát.

Az alábbiakban a kétféle szintézis megközelítést két-két kiválasztott példán keresztül mutatom be.

Gutián és munkatársai **127** nitron **126** alkinre történő intermolekuláris cikloaddícióját alkalmazza kulcs lépésként (35. ábra).⁷⁵ A reakcióban **128** izoxazolin származék keletkezett, mely hevítés hatására a kívánt **129** pirrollá rendeződött át.



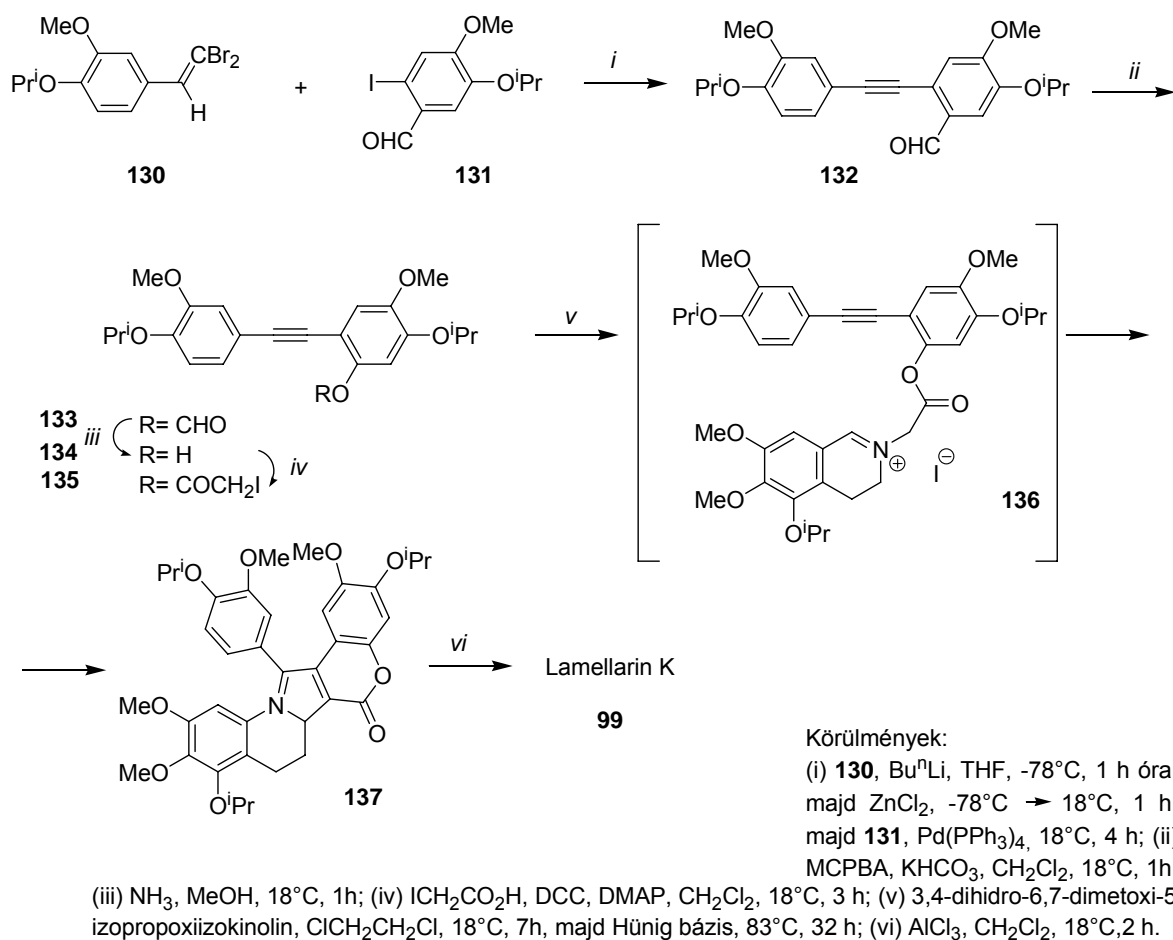
35. ábra: *Gutián* csoport lamellarin I és K szintézise



34. ábra: Lamellarin szintézisek - a: Steglich⁷²; b: Banwell⁷³; c: Guitán⁷⁴; d: Ploypradith⁷⁵; e: Ishibashi⁷⁶; f: Handy⁷⁷; h: Álvarez⁷⁸

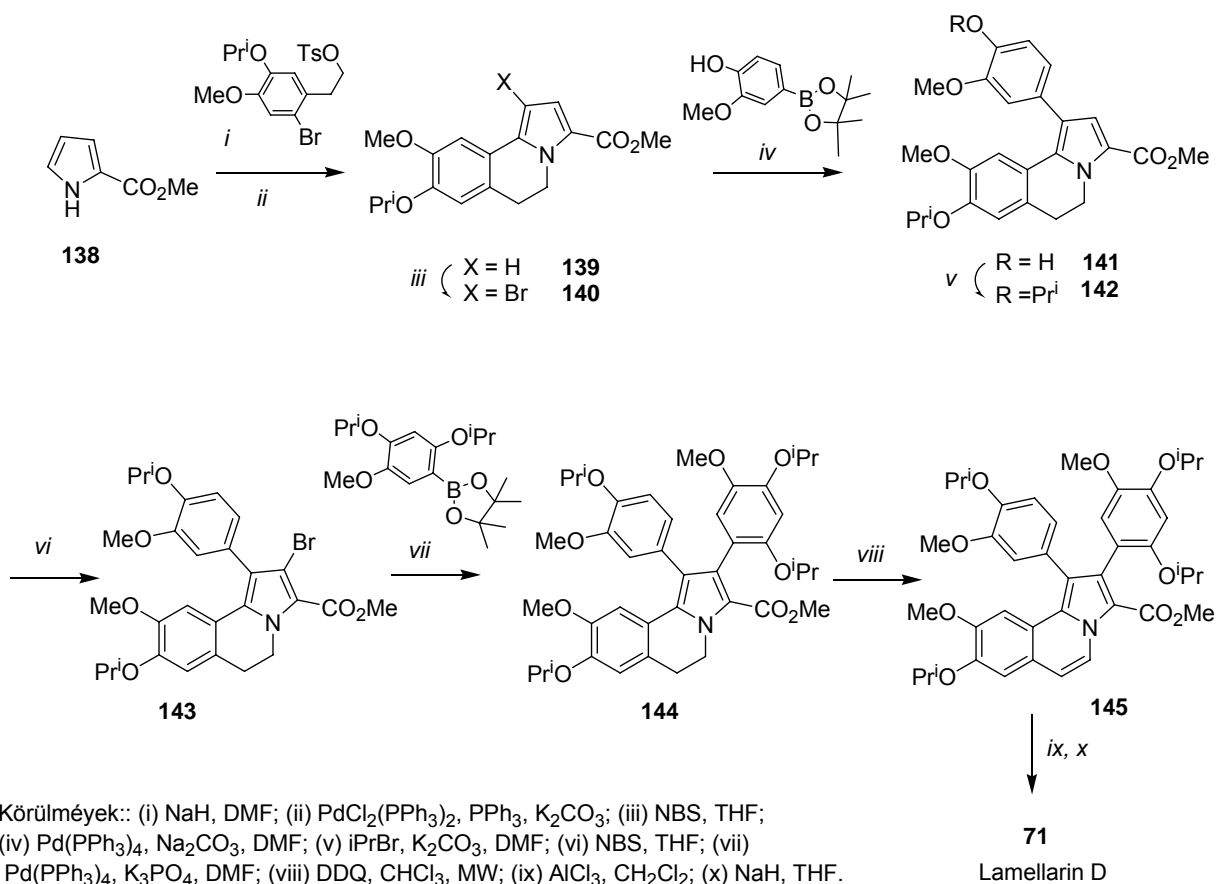
A lamellarin I-hez (**97**) és K-hoz (**99**) a védőcsoportok eltávolítását követően a lakton gyűrű spontán kialakulása után jutottak el.

Banwell és munkatársai lamellarin K (**99**) szintézise során⁷⁴ a központi pirrol gyűrűt egy izokinolin vázas azometin-ilid [3+2] intramolekuláris cikloaddíciójával alakították ki (36. ábra). Először **130** és **131** Sonogashira kapcsolásával **132** alkint állítottak elő, majd **132** aldehid csoportjának többlépéses átalakítását követően a kapott **135** jódecetsav-észter származékot egy megfelelően helyettesített dihidroizokinolinnal reagáltatták. A **136** kvaterner sóból bázis hatására keletkező ilid a molekulában lévő hármaskötésre történő intermolekuláris cikloaddíciója a **137** lamellarin váz kialakulásához vezetett. Végül az izopropil védőcsoportok eltávolítása után jutottak el a lamellarin K-hoz (**99**). Ugyanezeket a szintézislépéseket alkalmazták Álvarez és munkatársai a lamellarin U (**109**) és L (**102**) szilárd fázison megvalósított szintézisük során, bár szokatlan módon nem említették meg, hogy módszerük Banwell és munkatársai munkájának egyszerű szilárd fázisra történő adaptálása.⁷⁹



36. ábra: Banwell csoport lamellarin K szintézise

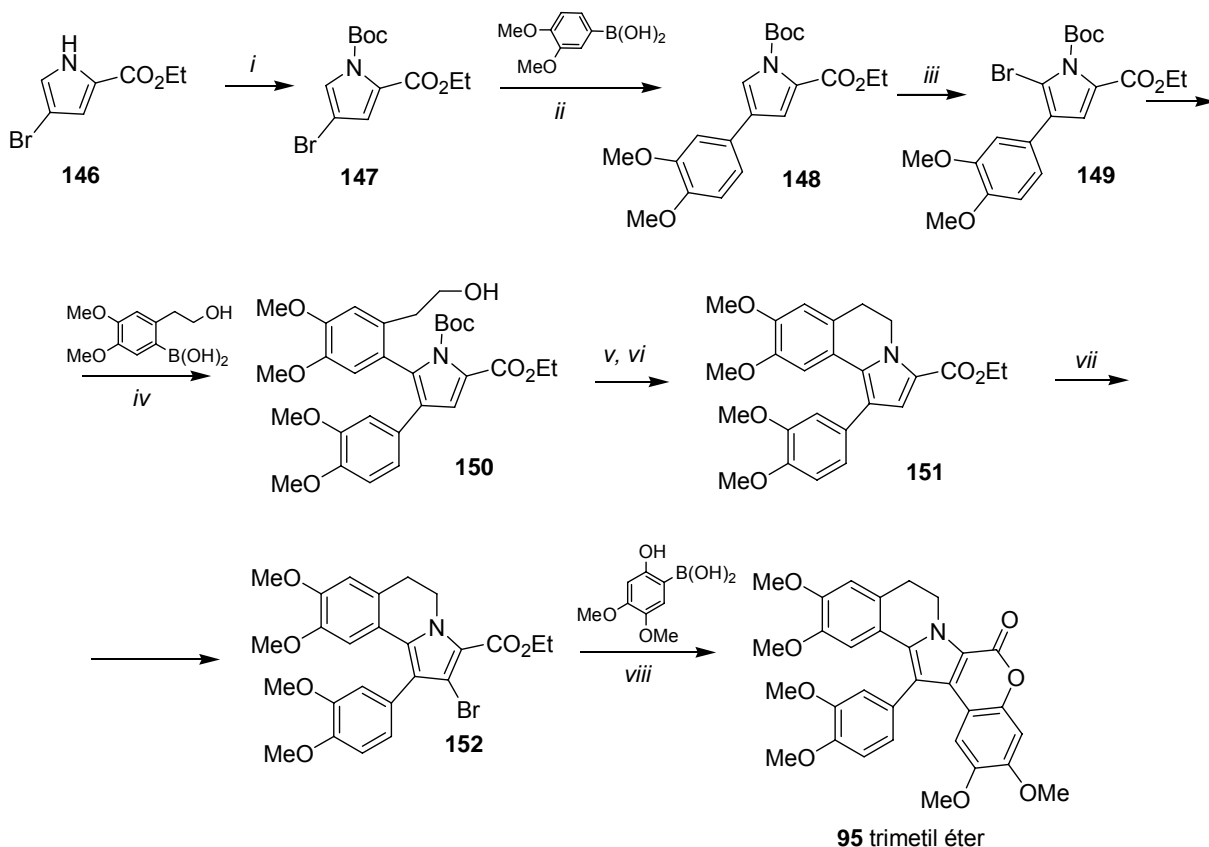
A lamellarin szintézisek másik csoportjába azok a megoldások tartoznak, melyek valamilyen pirrolvázás vegyületből indulnak ki. *Álvarez* kutatócsoportja szintézisük során elsőként egy Heck-reakcióban kialakította a **139** pirrolo[2,1-*a*]izokinolin vázat, majd egy brómozási lépést követő Suzuki-reakcióban a pirrol gyűrű 1-es helyzetéhez a megfelelő aromás gyűrűt vezették be. Az így kialakított **141** pirrolo[2,1-*a*]izokinolin származék fenolos hidroxil csoportjának megvédése és a pirrol szabad pozíciójának brómozása után egy második Suzuki kapcsolással építették ki a **144** lamellarin vázat. A lamellarin D-hez (**71**) ezt követően a B gyűrű oxidációja, az *iPr* védőcsoport eltávolítása és a lakton gyűrű kialakítása után jutottak el (37. ábra).⁷⁹



37. ábra: *Álvarez* csoport lamellarin D szintézise

Handy és munkatársai az alkaloid gyűrűrendszerét három egymást követő Suzuki kapcsolással építették fel (38. ábra). A megfelelő **147** pirrol-karboxilátból kiindulva először a négyes helyzetben csatlakoztatták az első aromás gyűrűt, majd a regioselektív halogénezést követően **149** ötös pozíciójába került helyére a megfelelő boronsav alkalmazásával az izokinolinhoz tartozó benzolgyűrű. Az izokinolin B gyűrűjének kialakítása után a **151** pirrol szabadon maradt helyén ismét brómozta, majd a megfelelő boronsavat alkalmazva Pd

katalizátor jelenlétében nyerték a lamellarin G trimetil éterét (**95**). A közlemény szerint ez az utolsó Suzuki kapcsolás nehezen volt kivitelezhető a halogén sztérikus okokból csökkent reaktivitása és az alkalmazott, egyébként több lépésben előállított boronsavszármazék bomlékonysága miatt.⁷⁸



Körülmények: (i) (BOC)₂O, DMAP; CH₃CN, 1h; (ii) Pd(Ph₃P)₄, DMF/vizes Na₂CO₃, 110°C, 15h; (iii) NBS, DMF, 0°C→RT; (iv) Pd(Ph₃P)₄, DMF/vizes Na₂CO₃, 110°C, 15h; (v) TsCl, piridin; (vi) NaH, DMSO; (vii) NBS, DMF; (viii) Pd(Ph₃P)₄, DMF/vizes Na₂CO₃, 110°C.

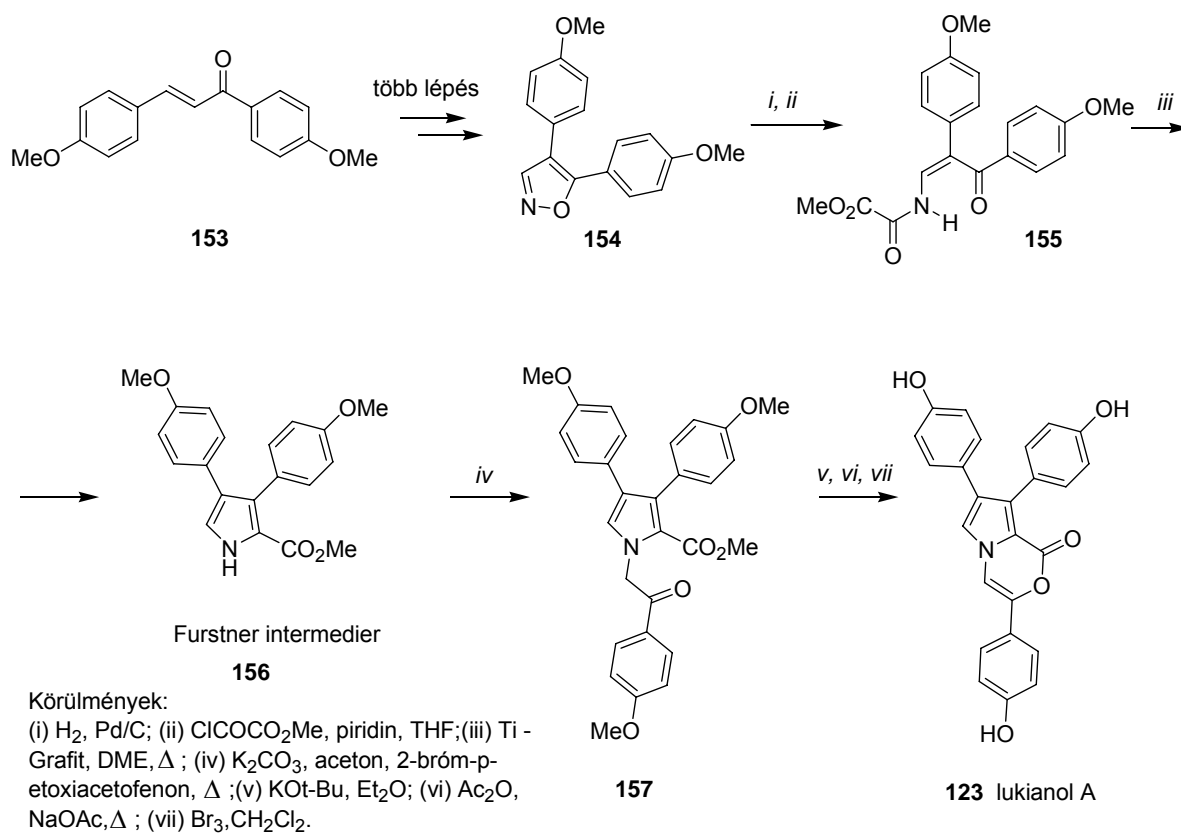
38. ábra: Handy csoport lamellarin G trimetil éter szintézise

3.1.2 A lukianol és ningalin alkaloidok szintézise

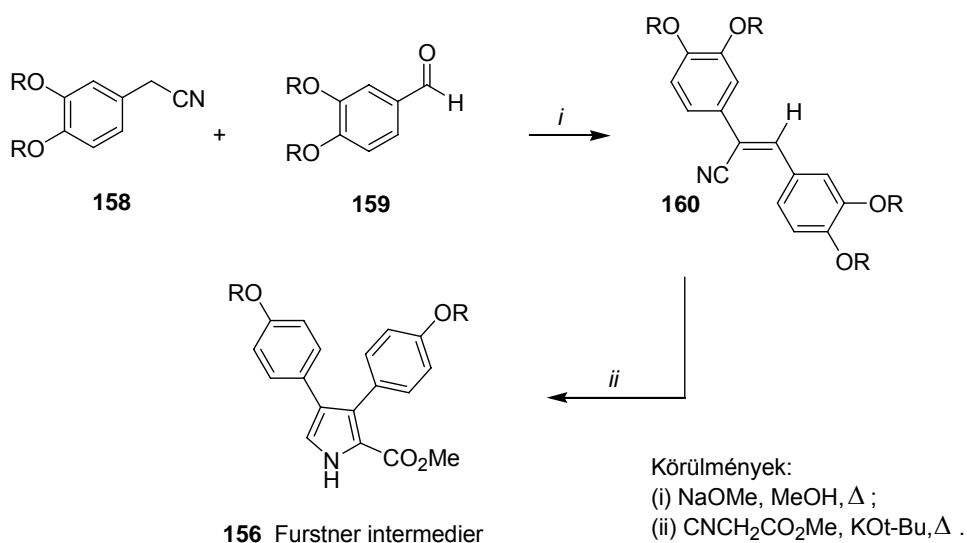
A lukianol és ningalin alkaloid szintézisek közül azokat emelem ki, melyek a lukianol A (**123**) és ningalin B (**125**) előállítását célozzák meg. Ezen belül is hangsúlyozandók azok a szintézisek, amelyek egy közös, ún. Furstner intermedieren (**156**) haladnak keresztül.

A lukianol A (**123**) első szintézisét 1995-ben valósította meg *Furstner* kutatócsoportja (39. ábra).⁸⁰ A szintézis első lépéseiben a kiindulási anyagként használt **153** diszubsztituált

α,β -telítetlen ketont több lépésen keresztül **154** oxazollá alakították. A szintézis kulcsintermedierjéhez, 2-karbometoxi-3,4-diarilpirrolhoz (**156**), az oxazol gyűrű



39. ábra : Furstner csoport lukianol A szintézise

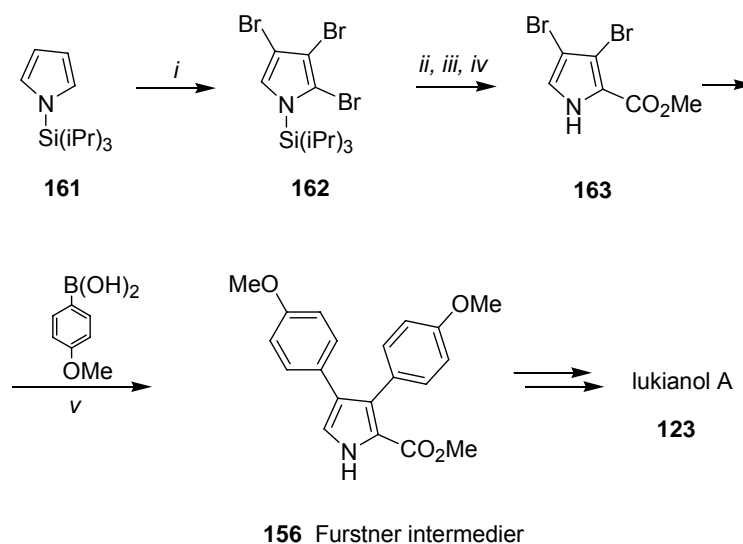


40. ábra: Bullington csoport Furstner intermedier szintézise

hidrogenolízis útján történő felhasítása és *N*-acilezést követően nyert **155** trikarbonil vegyület McMurry típusú gyűrűzárásával jutottak el. A Furstner intermedierből (**156**) ezt követően két lépésben állították elő a lukianol A-t (**123**).

A Furstner intermedier *Bullington* csoport által kidolgozott megoldásával (40. ábra) szintén előállítható mind a lukianol A (**123**), mind a ningalin B (**125**) alkaloid.⁸¹ A szintézis a benzil-cianid és aromás aldehid bázikus körülmények között végzett kondenzációján alapszik. A képződött **160** elektronhiányos alkén ezt követően készségesen reagál Michael típusú reakcióban a metil-izocianoacetáttal. A Michael addíciót követő gyűrűzárás és elimináció eredményeképpen pedig a kívánt Furstner intermedierhez (**156**) jutottak. A reakcióút folytatásaként *Bullington* hatékony módszert dolgozott ki a ningalin A (**123**) és B (**125**) felépítésére is.

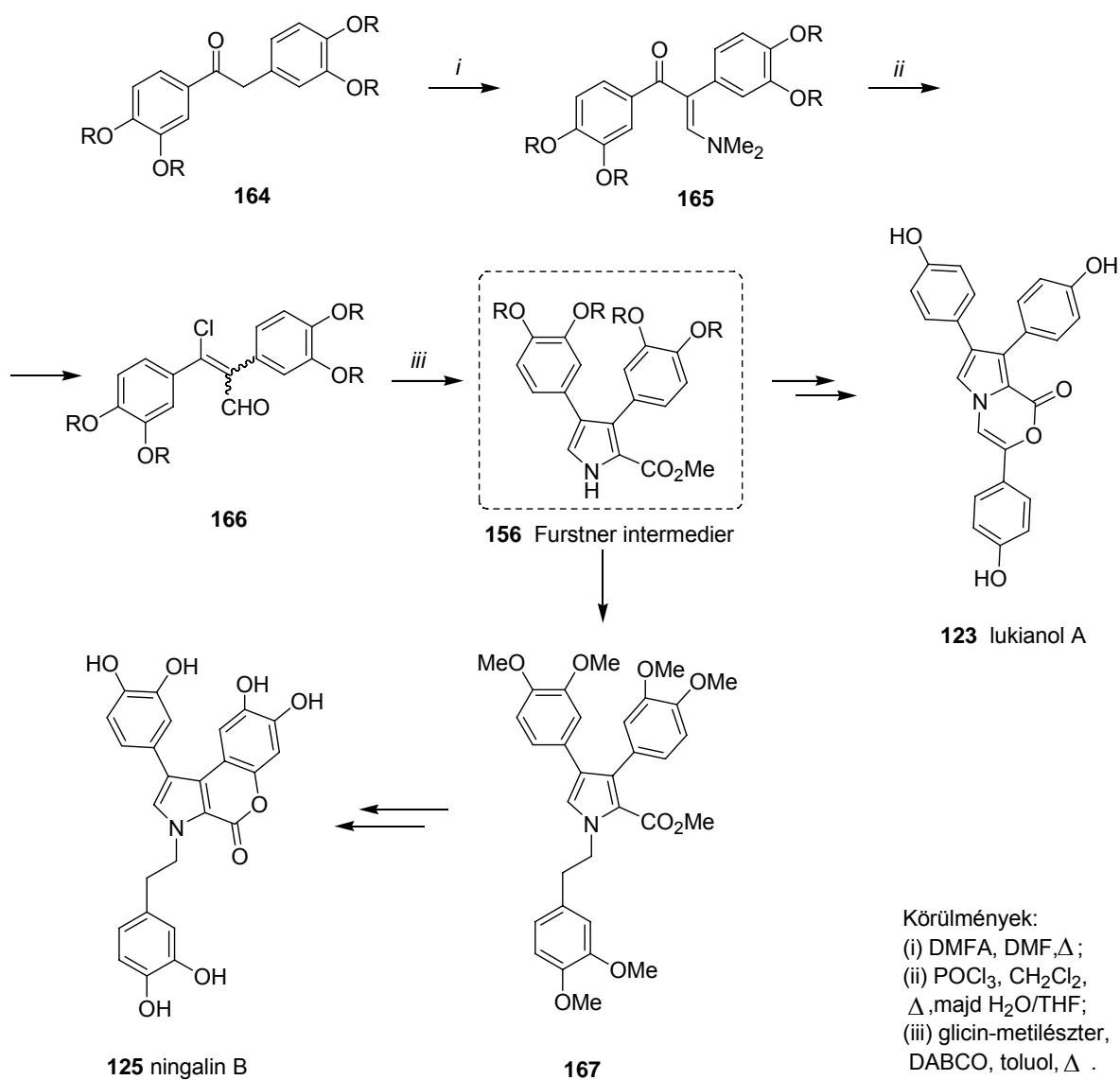
Banwell és munkatársai a lukianol A (**123**) szintézise kapcsán teljesen eltérő stratégiával valósították meg a Furstner intermedier (**156**) szintézisét. Az *N*-triizopropilszilil csoporttal védett **161** pirrolt az első lépésben NBS-del brómozták, majd a képződött, háromszorosan helyettesített **162** származék 2-es pozíciójának szelektív metallálása után egy észterfunkciót alakítottak ki. A nitrogén védőcsoportjának eltávolítása után a **163** pirrol és a megfelelő boronsav kétszeres Suzuki reakciójából nyerték a szintézis **156** kulcsintermedierjét, majd további egyszerű lépésekben a lukianol A-t (**123**) (41. ábra).⁸²



Körülmények: (i) NBS, THF; (ii) PhLi, THF; (iii) ClCO₂Me;
(iv) TBAF, THF; (v) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DMF, Δ .

41. ábra: *Banwell* csoport Furstner intermedier szintézise

A *Gupton* csoport **164** aromás ketonból indult ki lukianol A⁸³ (**123**) és ningalin B⁸⁴ (**125**) szintézise során. A **164** keton DMF acetállal történő reakciója során **165** enaminn keletkezett, amit β -klórenállá (**166**) alakítottak. A **166**-ot glicin-metilészterrel kondenzáltatva a Furstner intermedierhez (**156**) jutottak. Mind a két lehetséges β -klórenál izomer a kívánt **156** pirrollá alakult. E kulcsintermedier előllítása után az irodalomban már ismert úton előállították a lukianol A-t (**123**). A ningalin B alkaloid (**125**) előállításához a Furstner intermediert (**156**) először *N*-alkilezték. A pirrol észter csoportjának hidrolízise és az oxidatív laktonizációt követően a ningalin B hexametil éterhez (**167**) jutottak, mely a korábban már *Boger*⁵⁸ által kidolgozott demetilézéssel ningalin B-vé (**125**) alakítható (42. ábra).



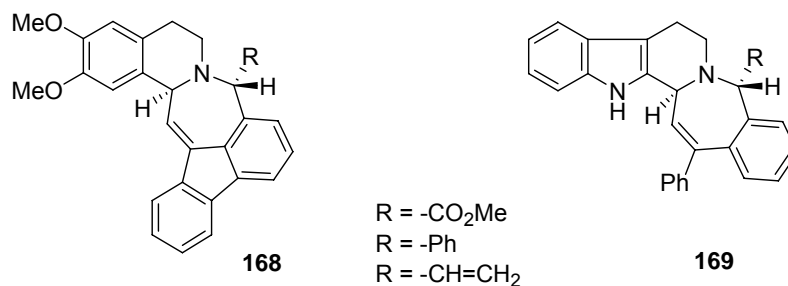
42. ábra: *Gupton* csoport Furstner intermedier szintézise

3.2 Saját szintetikus munka

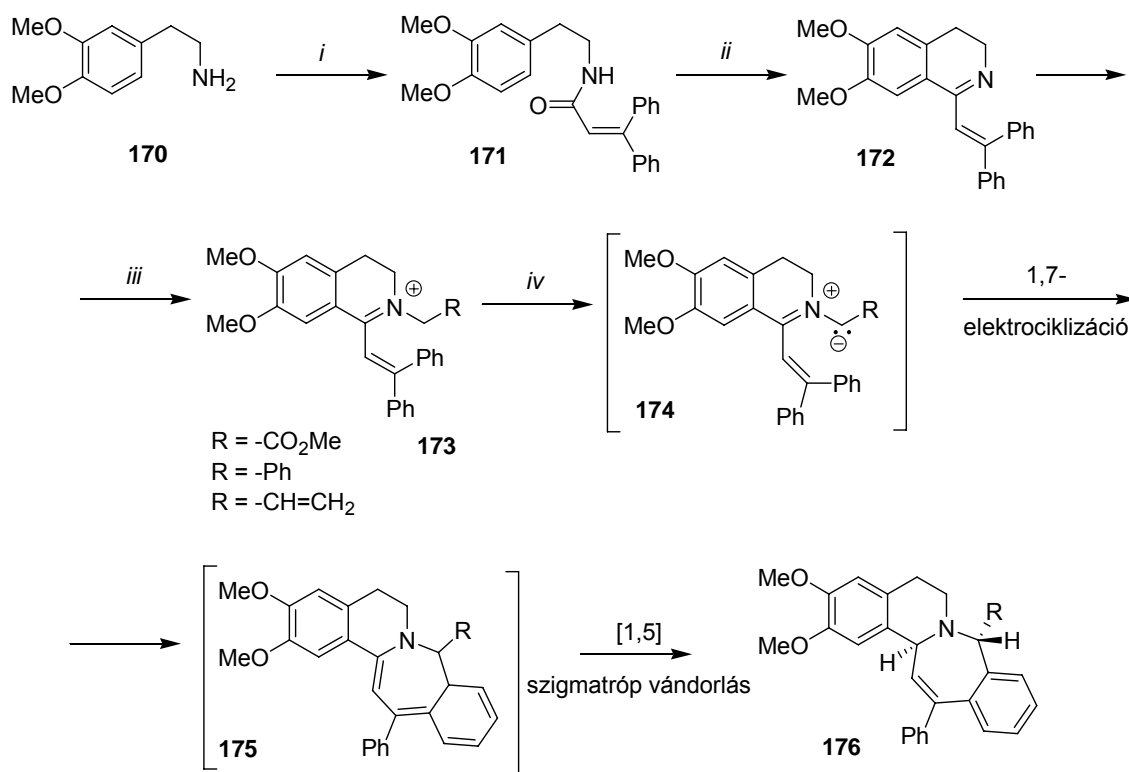
3.2.1 Lamellarin alkaloid analagonok előállítása - előzmények

Az MTA Szerves Kémia és Technológia tanszéki kutatócsoportjában hosszú évek óta behatóan foglalkoznak azometin-ilidek vizsgálatával különböző periciklusos reakciókban. Számos kutatási irány mellett a csoportban sor került konjugált kettős kötést tartalmazó, nem stabilizált ill. észterstabilizált azometin-ilidek reakcióinak tanulmányozására is.

Az egyik ilyen kísérletsorozat iminium só deprotonálásával képződő $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, észterstabilizált azometin-ilidek reaktivitásának tanulmányozására irányult. A tapasztalatok szerint a [2-helyettesített-1-(2,2-diariletetil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium]-bromidokból dehidrohalogénezéssel képződött (**174**) azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióban stabilizálódtak és egy tetrahidro[5,6]azepino[2,1-*a*]izokinolin gyűrűrendszer kialakulása volt megfigyelhető.⁸⁵ Diplomamunkám készítése során bekapcsolódva e kutatásokba, számos hasonló azepin származékot (**168**, **169**, **176**) állítottam elő (43. és 44. ábra).^{86, 87, 88}



43. ábra: Azepin származékok

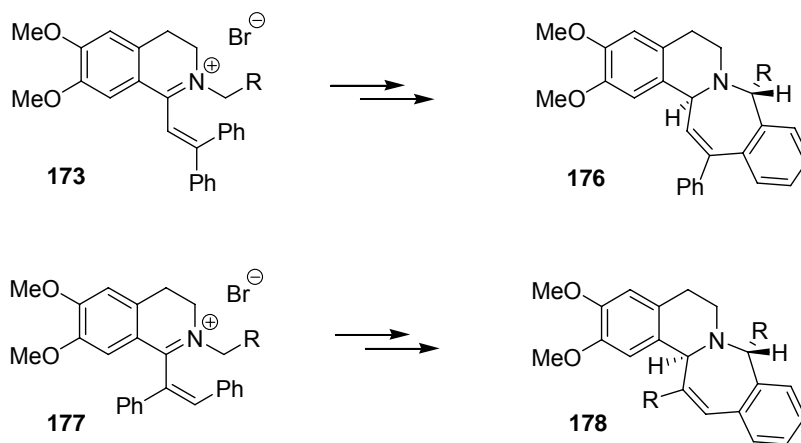


Körülmények:

(i) Ph₂C=CHCOCl, Et₃N, CH₂Cl₂, r.t.; (ii) POCl₃, toluol, Δ; (iii) RCH₂Br, Et₂O, r.t.; (iv) Et₃N, EtOH, r.t.

44. ábra: Benzazepin származékok előállítása

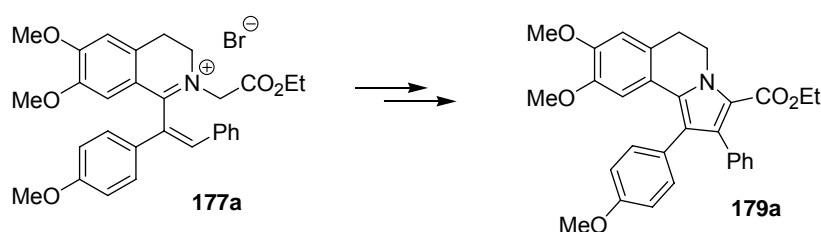
A kísérletek folytatásaképpen olyan **178** azepin származékokat is elő kívántam állítani, amelyek az egyik aromás helyettesítő helyzetében különböznek a **173** kvaterner sóból képződő **176** származékoktól. A cél újabb azepin származékok előállítása, valamint az aromás gyűrű szubsztituenseinek electrociklizációs reakcióra való hatásának tanulmányozása volt (45. ábra).



45. ábra: Szintézisterv

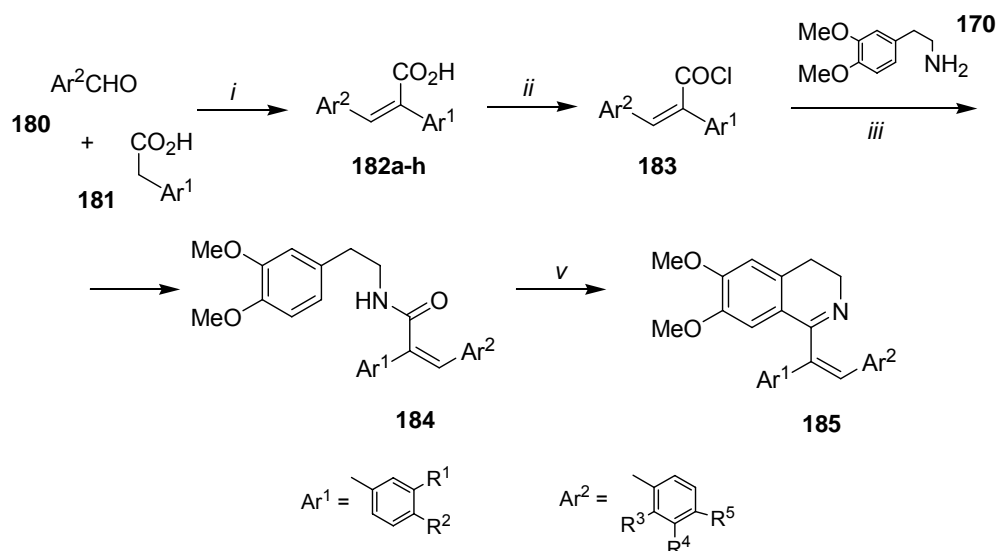
3.2.2 Lamellarin alkaloid analogonok előállítása kulcslépésként 1,5 – elektrociklizációs reakciót alkalmazva

Kísérleteim során a megfelelő **177a** kvaterner sóból azometin-ilidet képeztem. A modellkísérlet alapján azt tapasztaltam, hogy az azometin-ilid a várt 1,7-elektrociklizáció helyett 1,5-elektrociklizációs reakcióban stabilizálódott. A várt **178** benzazepin struktúra helyett a reakció végterméke egy olyan **179a** pirrolo[2,1-*a*]izokinolin-karboxilát származék, amely az egyes és a kettes pozícióban egy-egy aril csoporttal van helyettesítve, éppen megfelelő helyen a *lamellarin alkaloidok* előállítása szempontjából. A kutatócsoportban ezt követően néhány további pirrolo[2,1-*a*]izokinolin került előállításra.⁸⁹



46. ábra: Új 1,5-elektrociklizációs reakció

Az újonnan felfedezett 1,5-elektrociklizációt ezek után tudatosan lamellarin alkaloid analogok előállítására kívántuk felhasználni. Az elektrociklizációs reakcióhoz szükséges **182** dihidroizokinolin előállítását négy lépésben oldottam meg, egyszerű kiindulási anyagokat felhasználva. A **177** aromás aldehidekből és **178** arilecetsav származékokból trietilamin és ecetsavanhidrid segítségével **179** sztilbén-savat állítottam elő. A forráshőmérsékleten végzett reakcióban mindkét lehetséges geometriai izomer keletkezett, azonban a feldolgozást követő átkristályosítás során minden esetben sikerült tisztán kinyerni a főtermékként megjelenő *transz* izomert. A továbbiakban a **179** sztilbén-savat tionil-klorid segítségével **180** savkloriddá alakítottam, majd **180**-at savmegkötő jelenlétben dimetoxi-feniletillaminnal (**170**) reagáltatva **181** savamidot kaptam, amelyet foszforoxi-klorid jelenlétében Bischler - Napieralski típusú gyűrűzárási reakciónak vettem alá és így **182** dihidroizokinolin-származékokhoz jutottam (45. ábra, 3. táblázat).



Körülmények: (i) Et₃N, Ac₂O, Δ; (ii) SOCl₂, CH₂Cl₂, Δ; (iii) Et₃N, CH₂Cl₂, r.t.; (iv) POCl₃, toluol, Δ.

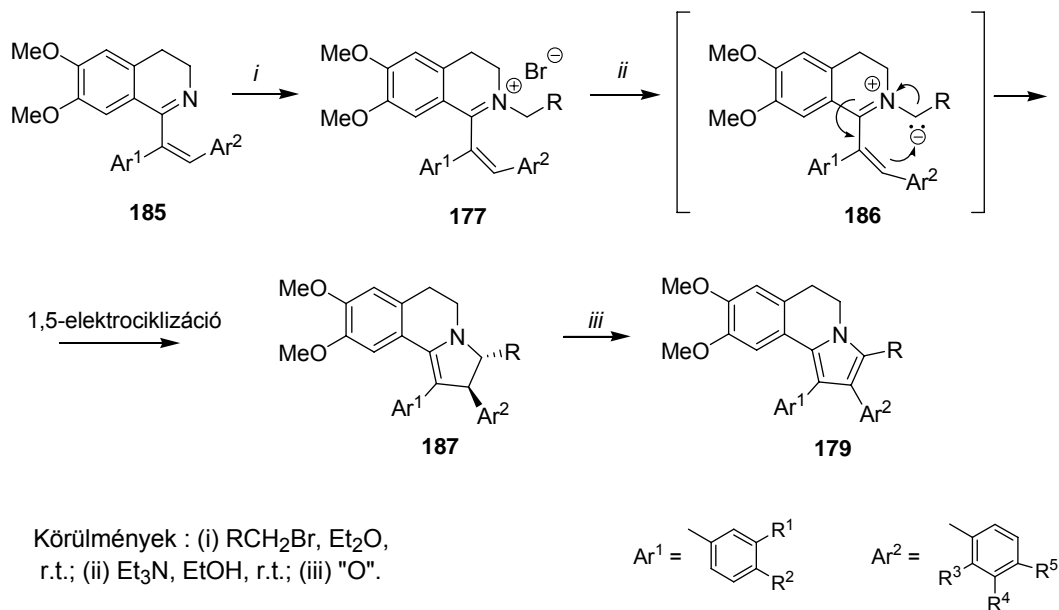
47. ábra: Dihidroizokinolin származékok előállítása

	185	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Termelés (%)
1	185a	H	H	OMe	H	H	96
2	185b	H	H	H	Br	H	98
3	185c	H	H	H	H	Cl	86
4	185d	H	H	Cl	H	H	90
5	185e	H	OMe	H	H	Cl	92
6	185f	H	OMe	Cl	H	H	81
7	185g	OMe	OMe	H	H	NO ₂	85
8	185h	OMe	OMe	H	H	Cl	80

3. táblázat

Az így előállított **185** dihidroizokinolin származékokból **177** kvaterner sót képeztem alkilezőszerként etil-brómacetátot, benzil-bromidot vagy allil-bromidot használva. A **177** kvaterner só dehidrohalogénezését követően keletkező **186** azometin-ilidek kivétel nélkül 1,5-elektrociklizációs reakcióban stabilizálódtak (48. ábra, 4. táblázat). A reakció végtermékeként az intermedierként képződő **187** pirrolin származék oxidálódásával keletkező **179** pirrolo[2,1-*a*]izokinolin-karboxilát származékokat izoláltam.

Azokban az esetekben, amikor az oldhatósági viszonyok miatt a **187** pirrolin származék kikristályosodik a reakcióelegyből, akkor a kivált frakció nem alakul tovább, hanem egyszerű

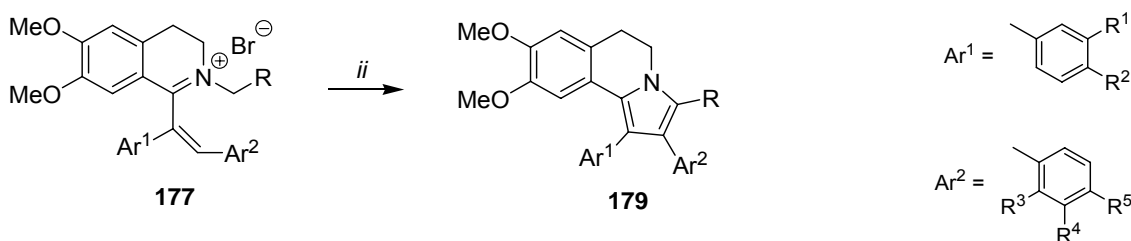


48. ábra: Pirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítása

szűréssel tisztán elkülöníthető. Ezekben a reakciókban az anyalúgból csekélyebb termeléssel, kromatográfiai tisztítást követően a megfelelő **179** pirrolszármazék volt izolálható. Ez a jelenség elsősorban az R^5 = fenil helyettesítő esetén volt jellemző.

Hogy a reakció irányát egyértelművé tegyem és annak reprodukálhatóságát növeljem az egyébként lassú oxidációs folyamatot gyorsítandó mangán-dioxidot tettem a reakcióelegybe. Így a dehidrohalogénezés – electrociklizáció – oxidáció hármas kaszkádfolyamatot követően jó termeléssel, sokkal rövidebb reakcióidő alatt is el lehetett jutni a megfelelő aromás gyűrűkkel helyettesített **179** pirrolo[2,1-a]izokinolin származékokhoz (49. ábra, 4. táblázat).⁹⁰

A pirrolo[2,1-a]izokinolinná történő átalakulását leginkább a kvaterner só N-CH₂ és H-2' proton jeleinek eltűnése bizonyítja legjobban.



Körülmények: (i) RCH_2Br , Et_2O , r.t.; (ii) MnO_2 , Et_3N , MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt.

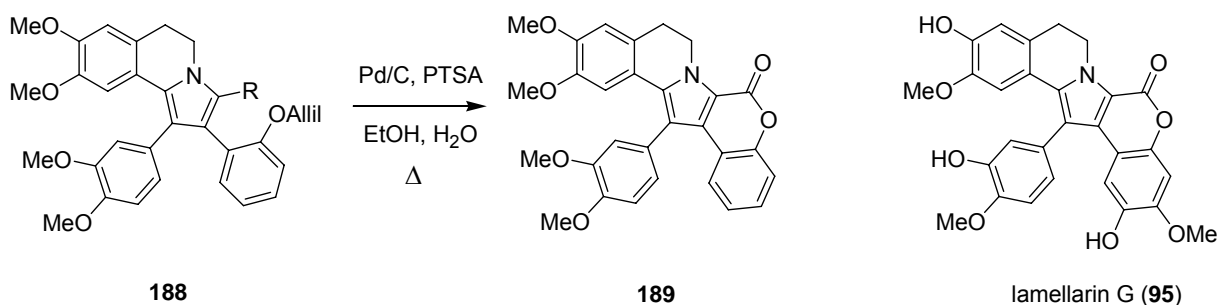
49. ábra: Kaszkádreakció

	Kiindulási vegyület: 185	R	177	Termelés (%)	Reakció körülmény	187	Termelés (%)	179	Termelés (%)
1	185a	CO ₂ Et	177a	98	A	187a	10	179a	27
2	185a	CO ₂ Et	-	-	B	-	-	179a	52
3	185a	Ph	177b	98	A	187b	30	-	-
4	185b	CO ₂ Et	177c	91	B	-	-	179b	62
5	185b	Ph	177d	88	A	187c	40	-	-
6	185b	Ph	-	-	B	-	-	179c	60
7	185c	CO ₂ Et	177e	95	B	-	-	179d	71
8	185c	Ph	177f	87	A	187d	51	-	-
9	185d	CO ₂ Et	177g	94	B	-	-	179e	66
10	185d	Ph	177h	97	A	187e	48	-	-
11	185e	CO ₂ Et	177i	92	A	187f	12	179f	20
12	185e	CO ₂ Et	-	-	B	-	-	179f	66
13	185e	Ph	177j	96	A	187g	50	-	-
14	185f	CO ₂ Et	177k	95	B	-	-	179g	70
15	185f	Ph	177l	93	A	187h	33	-	-
16	185g	CO ₂ Et	177m	94	B	-	-	179h	63
17	185g	Ph	177n	99	B	-	-	179i	66
18	185h	CO ₂ Et	177o	91	B	-	-	179j	57
19	185h	Ph	177p	91	A	187i	42	-	-

(Reakciókörülmények: A: Et₃N, EtOH, r.t.; B: Et₃N, MnO₂, CH₂Cl₂, r.t.)

4. táblázat

A szintézis során olyan szalicilaldehidből is kiindulhatunk melynek fenolos hidroxil csoportját alliléter formájában megvédjük. A kutatócsoportban előállított **188** pirrolo[2,1-*a*]izokinolinról ezt követően az allil csoport *Boss és Scheffold* módszerével, Pd/C katalizátor és *p*-toluolszulfonsav jelenlétében forró vizes etanolban eltávolítható.⁸⁸ A lamellarin váz a körülmények hatására spontán bekövetkező laktonizációval alakult ki (50. ábra).



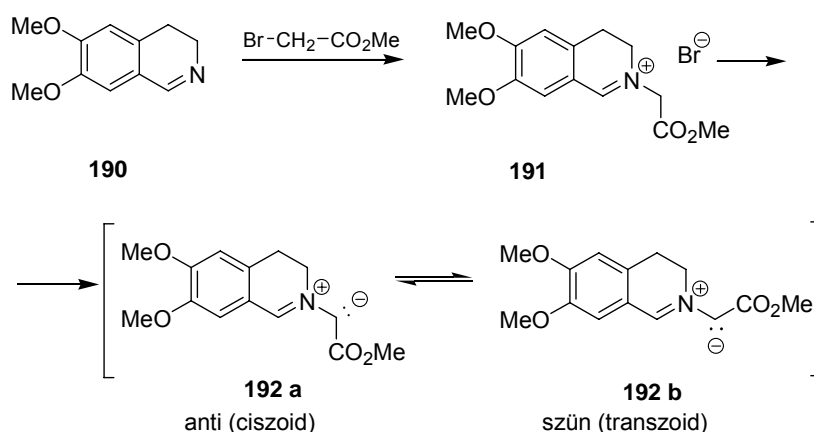
50. ábra: A lamellarin struktúra kialakítása

3.2.3 Új szintézisút vizsgálata a lamellarin alkaloidok előállítása céljából

A lamellarin váz kialakítására kiváló lehetőséget biztosíthat a 3,4-dihidroizokinolinium sókból képzett azometin-ilidek és nitrosztírol származékok 1,3-dipoláris cikloaddíciója. A cikloaddíció pirrolo[2,1-*a*]izokinolin vázas termékekhez vezet, mely az egyik leggyakrabban előforduló intermedier a lamellarinok szintézise során.^{76, 78, 79, 91, 92}

Huisgen müncheni kutatócsoportja már a 60-as évek elején 3,4-dihidroizokinolinium sók deprotonálásával azometin-ilideket állított elő.⁹³ A dipólok a reakcióelegyben lévő dipolarofilekkel cikloaddícióba léptek. A keletkezett termékeket izolálták, azonban sztereokémiai vizsgálatuk nem történt meg.

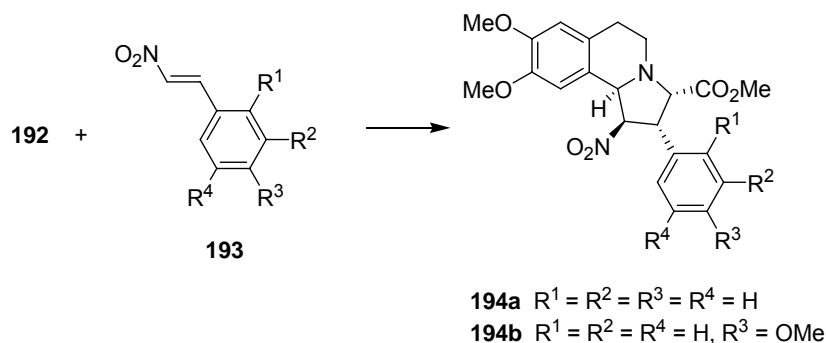
Csak *Bende és munkatársai* tárták fel az érintetlen területeket a 80-as években. Munkájuk során megállapítást nyert, hogy az **192a-b** ilidekkel végzett cikloaddíciók sztereo-és regiospecifikusak. A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (**190**) alkilezésénél tapasztaltak szerint a metil-brómacetáttal végzett kísérletek során kizárólag a **191** kvaterner sót lehetett izolálni, amely deprotonálódása után a **192a-b** azometin-ilidet adta (51. ábra).⁹⁴



51. ábra: 6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinból történő azometin-ilid képzés

(Ezzel szemben, reaktivitásbeli különbségek miatt klóracetonitrillel és metil-klóracetáttal elvégzett reakció során a várt kvaternerítés helyett csupán dimerizáció volt megfigyelhető.)

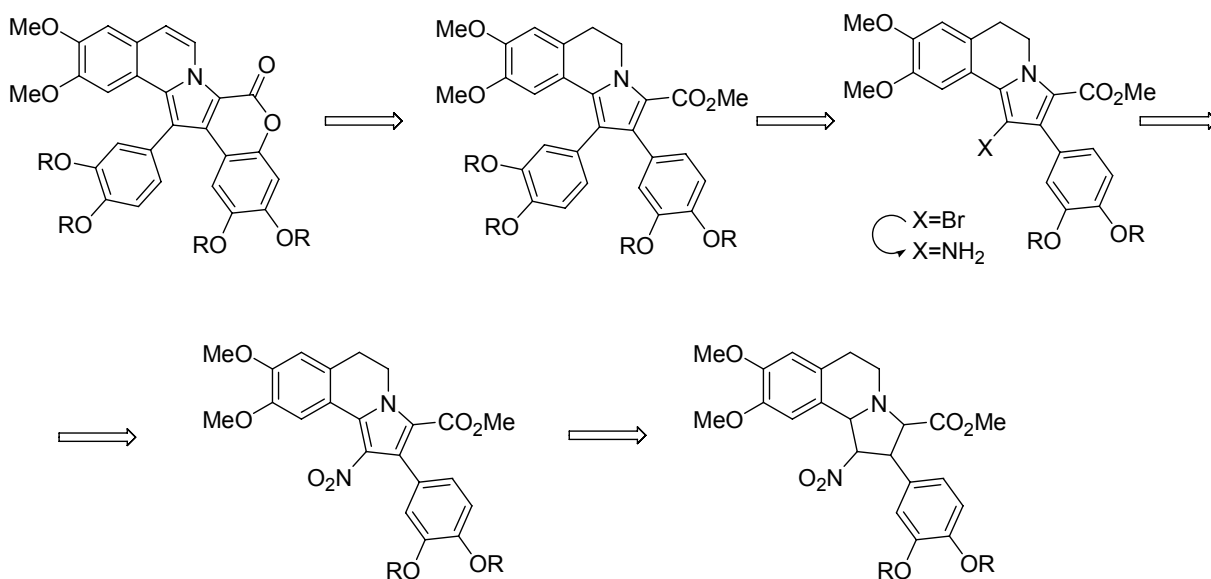
A **193** szubsztituált nitrosztirolokkal elvégzett cikloaddíciók eredményeképpen a **194** 1,2,3,5,6,10*b*-hexahidropirroló[2,1-*a*]izokinolin származékokat nyerték.⁹⁵ Minden esetben az ilid anti-formájából levezethető *endo*-adduktokat lehetett izolálni (52. ábra).



52. ábra: 1,2,3,5,6,10*b*-hexahidropirroló[2,1-*a*]izokinolinok előállítása

Az új lamellarin szintézisünknek *Bende* és munkatársai által folytatott kutatások képezték az alapját. Úgy véltük, hogy az 1,3-dipoláris cikloaddícióval előállított **194** 1,2,3,5,6,10*b*-hexahidropirroló[2,1-*a*]izokinolin származékok egyszerű és gyors megközelítést nyújthatnak a lamellarin váz felépítésére.

Az elképzelésünket arra alapoztuk, hogy ezekben a cikloadduktokban a lamellarin vázhoz képest mindössze egy aromás gyűrű és a könnyen kialakítható lakton gyűrű hiányzik. A cél érdekében a nitro csoportot át kell alakítanunk olyan funkcióvá, melyet a megfelelő aromás szubsztráttal tudunk kapcsolni (53. ábra).

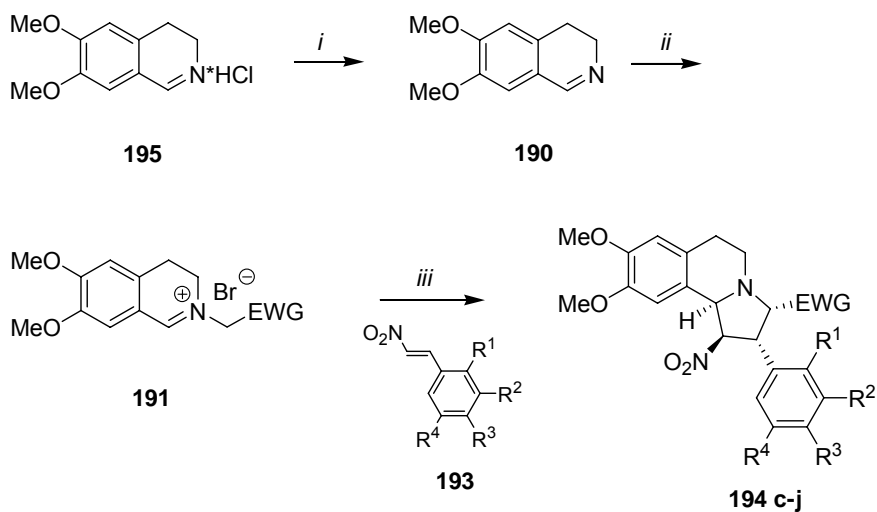


53. ábra: Szintézisterv

3.2.3.1 Pirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítása 1,3-dipoláris cikloaddícióval

E reakciók mindegyikében az azometin-ilid prekursoraként egy kvaterner só szerepel, amely a megfelelő dihidroizokinolinból kiindulva állítható elő. Az azometin-ilid prekursorának előállítása történhet két lépésben. Először a dihidroizokinolin bázist kell felszabadítani a sójából, majd ezt az alkilezőszer csekély feleslegével kell reagáltatni. A kapott termék általában jó termeléssel keletkezik, de gyakran higroszkópos, nehezen kezelhető anyag. Ezt követően a sójából felszabadított azometin-ilid cikloaddíciós reakcióba vihető a megfelelő dipolarofillel.

Kísérleteimhez a szükséges **191** dihidroizokinolinium sót a megfelelő **190** dihidroizokinolin éterben, szobahőmérsékleten történő alkilezésével állítottam elő. A továbbiakban a **194c-j** 1,2,3,5,6,10*b*-hexahidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinokat a **191** kvaterner só és **193** nitrosztírol 1,3-dipoláris cikloaddíciójával kívántam előállítani (54. ábra). A cikloaddíciós reakciók szobahőmérsékleten, etanolban játszódtak le. A keletkező **194c-j** cikloadduktokat szűréssel izoláltam a reakcióelegyből (5. táblázat).⁹⁶



Körülmények: (i) Et₃N, Et₂O; (ii) EWG-CH₂Br, Et₂O, r.t.; (iii) Et₃N, EtOH, r.t.

54. ábra: Cikloaddukt előállítása

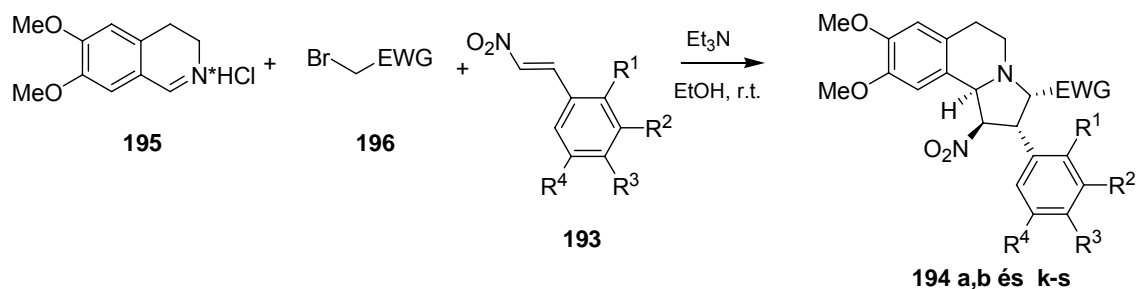
	194	EWG	R¹	R²	R³	R⁴	Termelés (%)
1	194c	PhCO	Cl	H	H	H	69
2	194d	(4-OMe-Ph)CO	H	H	H	H	70
3	194e	(4-OMe-Ph)CO	H	H	Cl	H	70
4	194f	(4-Br-Ph)CO	Cl	H	H	H	73
5	194g	CO ₂ Me	OBn	H	H	H	82
6	194h	CO ₂ Me	OBn	OMe	H	H	78
7	194i	CO ₂ Me	OBn	H	OBn	H	72
8	194j	(4-Br-Ph)CO	H	OCH ₂ O		H	84

5. táblázat

E cikloaddíciós reakciók használhatóságát növelve, az új heterociklus előállításához szükséges lépésszám csökkentése érdekében az ilyen típusú reakciók „egyedényes” („one pot”) módszerrel is végrehajthatóak, ugyanis ennek lehetősége meglehetősen kézenfekvő. A cikloaddukt előállításának három lépését – bázis felszabadítása, kvaternerezés, cikloaddíció – egy lombikban is végre lehet hajtani, amely számos előnyt kínál:

- 1) az első két lépés oldószere megtakarítható,
- 2) nincs veszteség a bázis felszabadítása során,
- 3) a kvaterner só izolálásával és tárolásával kapcsolatos problémák megszűnnek,
- 4) kevesebb munkával hamarabb juthatunk a kívánt végtermékhez.

Ennek megfelelően a 3,4-dimetoxi-6,7-dihidroizokinolin hidroklorid sójának (**195**) etanolban történő szuszpendálása után a megfelelő **196** alkilezőszert és a **193** dipolarofilt kell hozzáadni az elegyhez. A reakció a trietilamin bázis hatására indul. Egy ekvivalens bázis a dihidroizokinolin bázis sóból történő felszabadításához, míg egy második ekvivalens bázismennyiség a jelenlévő alkilezőszer hatására keletkező kvaterner só dehidrohalogénezéséhez szükséges (55. ábra). A **194 a,b és k-s** termékek egyszerű szűréssel szinte minden esetben megfelelő tisztaságban izolálhatóak (6. táblázat).⁸⁷ A három lépéses eljárásához képest minden esetben jobb termeléssel kaptam meg a cikloadduktokat.

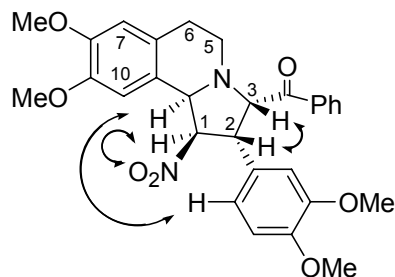


55. ábra: Cikloadduktok előállítása egy edényes eljárással

	194	EWG	R¹	R²	R³	R⁴	Termelés (%)
1	194a	CO ₂ Me	H	H	H	H	87
2	194b	CO ₂ Me	H	H	OMe	H	92
3	146k	CO ₂ Me	H	OMe	OMe	H	98
4	194l	CO ₂ Me	H	NO ₂	H	H	95
5	194m	PhCO	H	NO ₂	H	H	92
6	194n	CO ₂ Me	H	OMe	OMe	OMe	95
7	194o	CO ₂ Me	H	OMe	H	H	87
8	194p	CO ₂ Me	H	OCH ₂ O		H	97
9	194q	PhCO	H	H	H	H	93
10	194r	PhCO	H	OMe	OMe	H	98
11	194s	(4-Br-Ph)CO	H	OMe	H	H	82

6. táblázat

Tanszékünkön korábban már állítottak elő olyan cikloadduktokat, melyek metil-észtert tartalmaznak elektronszívó csoportként. Ezen cikloadduktok sztereokémiáját behatóan tanulmányozták, minden esetben az ilid *anti*-formájából levezethető *endo*-adduktokat lehetett izolálni. Mivel a fenacil-bromid még ilyen típusú reakciókban nem szerepelt és ilyen cikloadduktokat még nem ismerünk, egy kiragadott példa alapján (**194r**) bemutatom a cikloadduktok térszerkezetét, amit NMR spektroszkópiás módszerekkel derítettünk fel (7. táblázat).



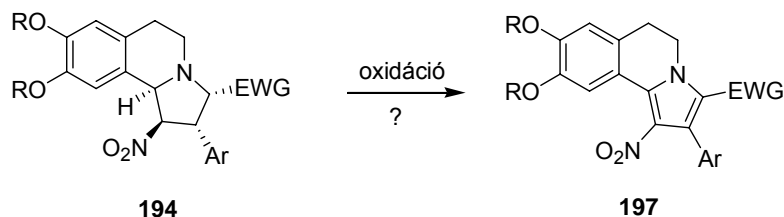
	δ H	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ N.O.E	δ X	HMQC korreláció
H-1	5,70 dd*	H-10b, H-9, Ar ⁴ -6'H	95,5	H-2, H-3
H-2	4,41 dd*	H-3, H-6 _α , Ph-2' és 6'H, Ar ⁴ -2' és 6'H	52,1	Ar ² -2'H, Ar ² -6'H, H-3
H-3	5,53 d	H-2, Ph-2' és 6'H	71,9	H-1, H-2, H-5 _α
H-5 _α	3,28 m		48,5	H-3, H-10b
H-5 _β	3,42 m			
H-6 _α	2,73 m		26,8	H-5 _α , H-7
H-6 _β	2,88			
H-7	6,62 s	8-OMe, H-6 _α , H-6 _β	111,3	H-6
H-10	6,56 s	9-OMe, H-10b, H-1	109,3	H-10b
H-10b	5,38 s	H-1, Ar ⁴ -2' és 6'H, H-9	63,9	H-1, H-3, H-10

* $J_{1,10b} = 7,3$ Hz $J_{1,2} = 3,9$ Hz; ** $J_{2,3} = 7,2$ Hz;

7. táblázat: A 194r vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai

3.2.3.2 A pirrolidin gyűrű oxidációja

A lamellarin váz kiépítésére sok módszer ismert, azonban az általunk tervezett megoldásra, a pirrol gyűrű pirrolidinek dehidrogénezésével történő előállítására idáig más témakörökben is csak kevés példát ismerünk. Ez főleg egy széleskörűen alkalmazható, általános módszer hiányának köszönhető. Következő célom tehát az volt, hogy a megfelelő oxidálószer megválasztásával sikeresen valósítsam meg a pirrolidin gyűrű oxidációját (56. ábra).

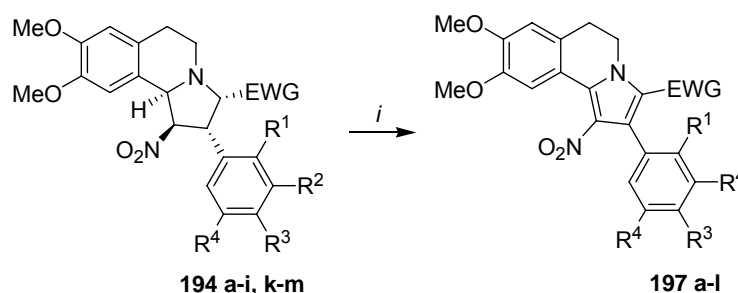


56. ábra: Dihidropirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítása dehidrogénezéssel

Kísérleteinkben több oxidálószerrel kipróbáltam, így a MnO_2 -ot, KMnO_4 -ot, Pd/C-et és DDQ-t is. A képződött komplex termékegyegek közül azonban nem sikerült semmilyen tiszta terméket izolálni. Ekkor határoztuk el, hogy az NBS-et is kipróbáljuk, melyet az irodalomban dihidroizokinolin-izokinolin átalakulásra sikerrel alkalmaztak.⁹⁷

Az NBS használata a szerves kémiában, mint oxidálószer nem túl gyakori. Elsősorban kénvegyületek oxidációja során⁹⁸ ill. alkoholok karbonil vegyületekké történő oxidálásakor⁹⁹ jön számításba. Heterociklusok oxidációjára csak elvétve lehet olyan példát találni, ahol az NBS oxidálószerként és nem brómozó ágensként szerepel (pl.: indolok izatinná, 2,3-dihidrobenzofuránok benzofuránná ill izoxazolin izoxazollá történő átalakítása¹⁰⁰).

A módszer alkalmazásaként, az 1,2,3,5,6,10*b*-hexahidropirrolo[2,1-*a*]izokinolin (194*a-i, k-m*) kloroformos oldatába szilárd NBS-et adagolva azt tapasztaltam, hogy az oxidáció rövid időn belül - percek alatt - lejátszódik, melyre a reakcióelegy gyors színváltozása is utalt. Nagyobb méretben dolgozva a felszabaduló hő miatt azonban külső jeges hűtést kellett alkalmazni a reakció kézben tartására (57. ábra).



Körülmények: (i) NBS, CHCl_3 , r.t.

57. ábra: Cikloaddukt oxidációja

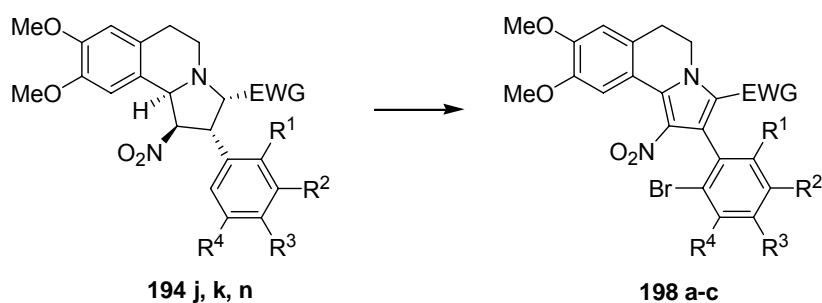
A spektroszkópai vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy a reakció terméke a megfelelő dihidroizokinolinnal anellált pirrol.⁹⁷ Az $^1\text{H-NMR}$ és $^{13}\text{C-NMR}$ spektroszkópai adatok alapján a pirrolidin - pirrol átalakulás bizonyítékeként eltűntek a termék spektrumából a pirrolidin jellemző jelei, amelyek a $^1\text{H-NMR}$ -ben 5,0 ppm (H-1), 4,9 ppm (H-2), 4,1 ppm (H-10-b) és 4,0 ppm (H-3), valamint a $^{13}\text{C-NMR}$ -ben pedig 94,0 ppm (C-1), 68,0 ppm (C-3), 51,0 ppm (C-10b) és 28,0 ppm (C-2) körül jelentek meg.

A pirrol származékok szinte minden kipróbált esetben kitűnő termeléssel, egyedüli termékként keletkeztek (8. táblázat). A dihidroizokinolin gyűrű aromatiszációja szobahőmérsékleten nem következett be.

	Kiindulási vegyület:194	197	EWG	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Reakció körülmény	Termelés (%)
1	194c	197a	PhCO	Cl	H	H	H	r.t.	58
2	194d	197b	(4-OMe-Ph)CO	H	H	H	H	r.t.	77
3	194e	197c	(4-OMe-Ph)CO	H	H	Cl	H	r.t.	68
4	194f	197d	(4-Br-Ph)CO	Cl	H	H	H	r.t.	59
5	194g	197e	CO ₂ Me	OBn	H	H	H	r.t.	77
6	194h	197f	CO ₂ Me	OBn	OMe	H	H	r.t.	75
7	194i	197g	CO ₂ Me	OBn	H	OBn	H	r.t.	69
8	194a	197h	CO ₂ Me	H	H	H	H	r.t.	72
9	194b	197i	CO ₂ Me	H	H	OMe	H	r.t.	70
10	194k	197j	CO ₂ Me	H	OMe	OMe	H	O°C	81
11	194l	197k	CO ₂ Me	H	NO ₂	H	H	r.t.	81
12	194m	197l	PhCO	H	NO ₂	H	H	r.t.	85

8. táblázat

Azon kiindulási anyagok esetében, amelyekben a kapcsolódó aromás gyűrűk valamelyike olyan mértékig hajlamos elektrofil szubsztitúcióra (két vagy több elektronküldő szubsztituenst tartalmaz: **194 k, n, j**), hogy az NBS-del szobahőmérsékleten is képes reagálni, az aromás gyűrűn halogénezett termék is jelentős mennyiségben képződhet (**198a-c**) (58. ábra, 9. táblázat). Alacsonyabb reakcióhőmérsékleten ez a nem kívánt reakció azonban elkerülhető.



58. ábra: Melléreakciók

	Kiindulási vegyület: 194	198	EWG	R¹	R²	R³	R⁴	Reakció körülmény	Termelés (%)
1	194j	198a	(4-Br-Ph)CO	H	OCH ₂ O		H	0°C → r.t. 3 ekv. NBS	53
2	194k	198b	CO ₂ Me	H	OMe	OMe	H	0°C → r.t. 3 ekv. NBS	77
3	194n	198c	CO ₂ Me	H	OMe	OMe	OMe	0°C → r.t. 3 ekv. NBS	60

9. táblázat

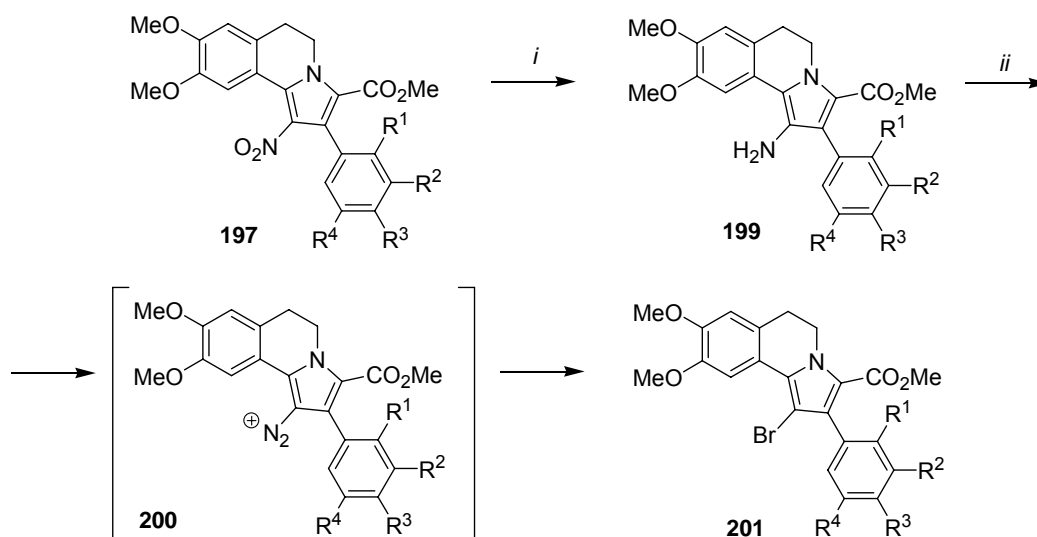
3.2.3.3 Kísérletek a pirrolo[2,1-*a*]izokinolinok további átalakítására

A szintézis folytatásaként a **194** cikloaddukt oxidációjával nyert **197** 5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinokból a lamellarin szintézis egyik lehetséges intermedierjét, metil-[2-aril-1-bróm-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolin-3-karboxilát]-ot (**201**) kívántam előállítani. Ebből az intermedierből további lépésekben, az irodalmi példákhoz hasonlóan^{78, 79, 93}, lamellarin analógok előállítására nyílt lehetőségek.

Az irodalomból ismert, 1,2-szubsztituátlan-pirrolo[2,1-*a*]izokinolin intermedierekből általában kétszeres brómozás, majd kétszeres Suzuki kapcsolás után jutnak el az 1-es, 2-es helyzetben aril csoportot tartalmazó struktúráig, és a lakton gyűrű kialakítását követően a lamellarin alkaloidokig. Jelen esetben az általam előállított intermediernél, a fentiekhez képest egyszerűbben, már a cikloaddíció során helyére kerül az egyik aromás helyettesítő. A második aromás csoport bevitelére pedig egyetlen Suzuki kapcsolással nyílt lehetőség, mely az irodalmi adatok alapján megvalósíthatónak tűnik.

Úgy véltük, hogy a **201** intermedier előállításához először redukálni kell a nitro csoportot, majd a keletkezett amino csoportot halogénre kell cserélni. A **197** 5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolin 1-es helyzetében lévő nitro csoportjának redukálását Fe porral történő sikertelen próbálkozást követően, sav jelenlétében Zn porral is megkíséréltem, mely a kívánt terméket adta, sajnos nem túl jó termeléssel. Leghatékonyabb módszernek a **197** nátrium-ditionittal történő reakciója¹⁰¹ bizonyult, amely forró alkoholos oldatban játszódott le. A képződött instabilis amin származékok (**199**) egyik esetben izoláltam, a nyersterméket minden további tisztítás nélkül használtam fel a következő szintézislépésben (59. ábra).

Az aminos – halogén cserére szintén több megoldás is kínálkozott. Elsőként, az aminos csoport diazotálásával keletkező diazónium-kloridot ekvivalens mennyiségű KI jelenlétében alakítottam volna át a megfelelő jód származékká. A VRK tanúsága szerint a reakció során azonban több termék is keletkezett, ezért ezt a lehetőséget nem vizsgáltuk tovább. A megoldást az aminos csoport brómra való cseréje jelentette. Ezt az átalakítást egy edényben, két lépésben oldottam meg.¹⁰² A diazotáláshoz reagensként *i*-pentil-nitritet használtam, a halogéncseréhez a bromoform bizonyult a legalkalmasabb reagensnek. A reakciósor eredményeképpen nyert **201** brómpirrol származékokat (59. ábra, 10. táblázat) oszlopkromatográfiás tisztítás után kaptam meg, közepes termeléssel. A **201** szerkezetéről az ¹H és ¹³C-NMR spektrumában megfigyelt, a kiindulási anyaghoz képest megváltozott kémiai eltolódású jelek mellett, egyértelmű és végső bizonyítékot a **201b** vegyületről készült tömegspektrum szolgáltatott. A molekulacsúcsként megjelenő 504 (100 %) 502 (90 %) jelek (M+1) pontos egyezésben vannak a várt szerkezettel.



Körülmények: (i) Na₂S₂O₄, EtOH, H₂O, Δ ; (ii) *i*-pentil-nitrit, CHBr₃, 120°C.

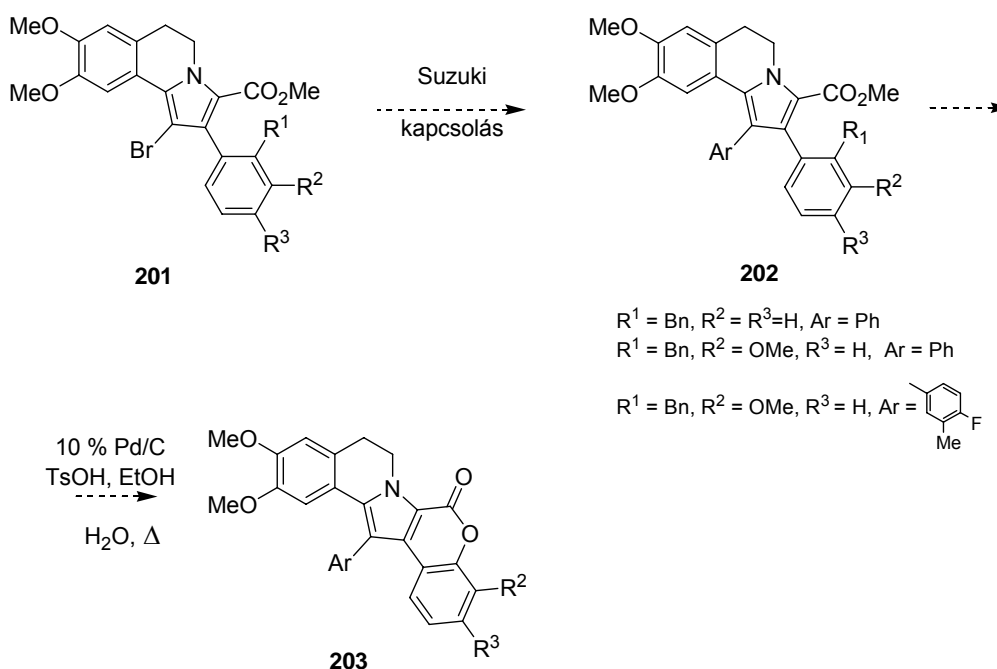
59. ábra: Brómpirrol származékok előállítása

	Kiindulási vegyület: 197	199	201	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Termelés (%)
1	197i	199a	201a	H	H	OMe	H	61
2	197j	199b	201b	H	OMe	OMe	H	65
3	197e	199c	201c	OBn	H	H	H	55
4	197f	199d	201d	OBn	OMe	H	H	52
5	197g	199e	201e	OBn	H	OBn	H	50

10. táblázat

A **201** brómpirrol származékokból, a fent említett irodalmi példákhoz hasonlóan, Suzuki kapcsolással a második aromás csoport bevitelére is lehetőség nyílik. Azoknál a származékoknál, ahol a **202** 5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolin 2-es helyzetében lévő aromás gyűrű *orto*-helyzetében OBn szubsztituens található ismert irodalmi analógia alapján^{78,79}, a lakton gyűrű bezárásával kialakítható a **203** lamellarin struktúra (60. ábra).

A szintézis befejező lépéseként kísérleteket végeztem a második aromás gyűrű bevitelének céljából is. Idő hiányában mindössze néhány metil-[1,2-diaril-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolin-3-karboxilát] származékot (**202**) sikerült előállítanom gyenge termeléssel.



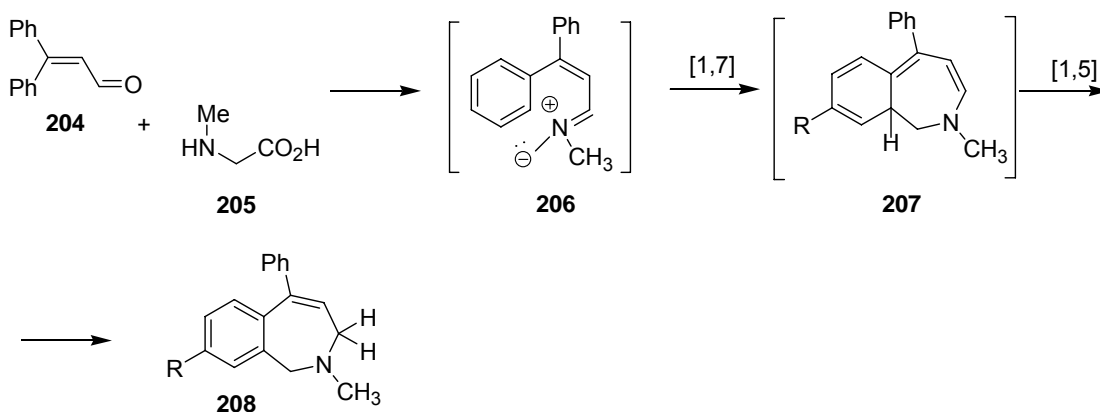
60. ábra: Lamellarin szerkezet lehetséges kialakítása **201** brómpirrol származékokból

Összességében nézve az általam megvalósított lamellarin szintézisekről elmondható, hogy öt lépésben, két különböző szintézisúton sikerült előállítanom lamellarin prekursorokat, melyekből egy további lépésben nyerhető a lamellarin struktúra.

Mindkét szintézisúton egyszerű kiindulási anyagokat felhasználva jutottam el a kulcsintermedierekig. További előny, hogy a szintézisek kényelmesebb, könnyebben variálható és nem utolsó sorban olcsóbb alternatívát kínálnak az irodalmi részben ismertett hasonló célkitűzéseket megvalósító szintézisekhez képest.

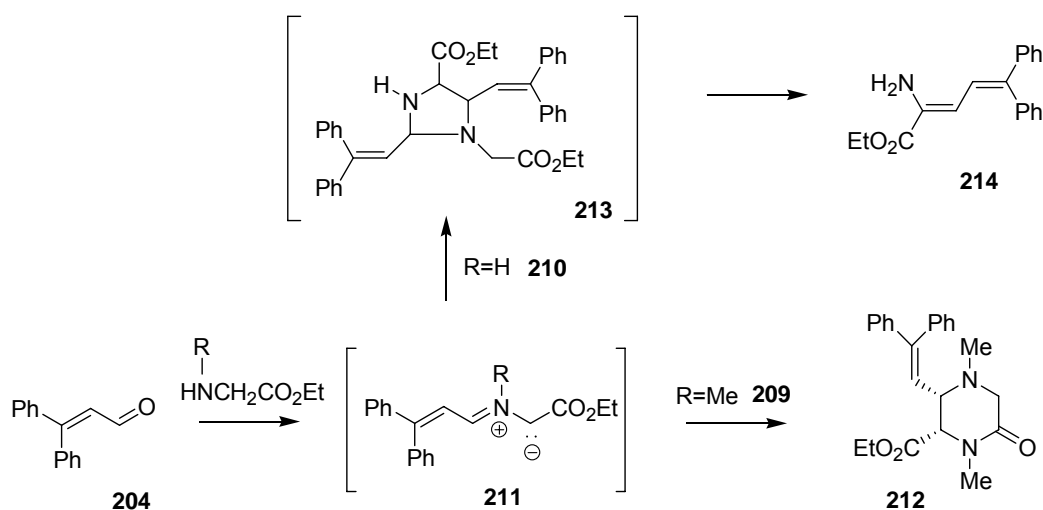
3.3 Lukianol és ningalin alkaloidok formális totálszintézise

Kutatócsoportunkban először 1998-ban kezdtek el foglalkozni β -fenil-fahéjaldehidekből származó $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -konjugációt tartalmazó azometin-ilidek elektrociklizációs reakcióival. A vizsgálatok során jelentős reaktivitásbeli különbségeket találtak az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlenséget tartalmazó nem stabilizált ill. észterstabilizált azometin-ilidek között. A tapasztalat szerint a β -fenil-fahéjaldehidből (**204**), szarkozin (**205**) jelenlétében történő melegítés hatására keletkező **206** azometin-ilid, 1,7-elektrociklizációs reakcióban stabilizálódik. Így nem stabilizált azometin-ilidek dekarboxileződéses úton történő előállításával **208** benzazepin származékokhoz jutottak (61. ábra).¹⁰³



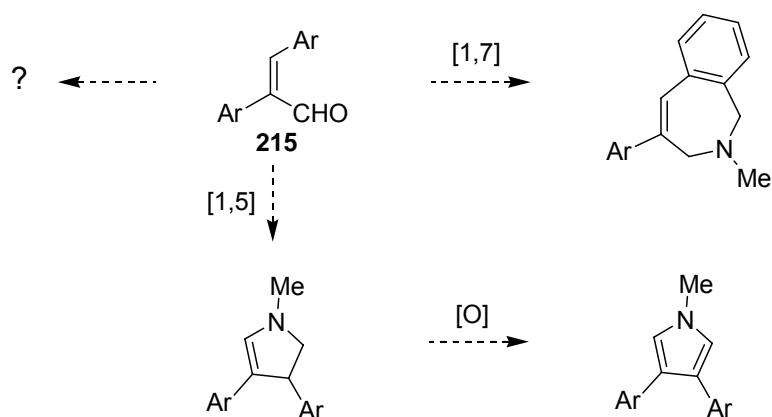
61. ábra: β -Fenil-fahéjaldehidből képződő nem stabilizált azometin-ilidek reakciói

Amikor azonban β -fenil-fahéjaldehidből (**204**) és **209** ill. **210** glicinészter származékából előállítható **211** azometin-ilidek reakciókészségét vizsgálták, az electrociklizációt kivéve többféle reakció lejátszódása tapasztalható volt. Ezek az észterstabilizált azometin-ilidek nem voltak elég reaktívak ahhoz, hogy a benzol gyűrű aromás rendszerét megbontva arra támadást intézzenek, így különféle többlépéses, elsősorban dimerizációval járó folyamatokon keresztül stabilizálódtak, **214** dehidroaminosavakat, ill. **212** piperazin származékokat adva termékként (62. ábra).¹⁰⁴



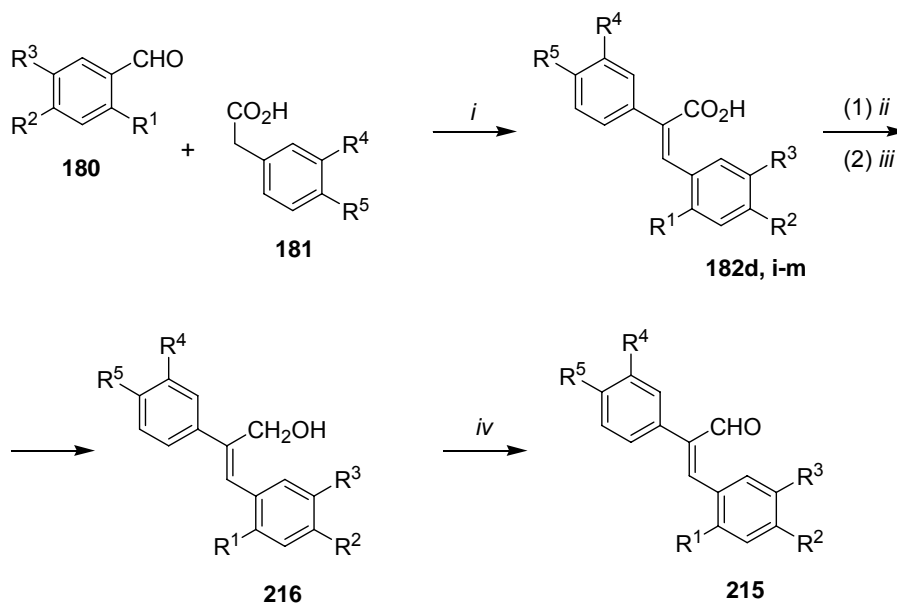
62. ábra: β -Fenil-fahéjaldehidből képződő észterstabilizált azometin-ilidek reakciói

Ezeknek az eredményeknek ill. a 3.2.2 fejezetben, a lamellarin szintézis kapcsán bemutatott szubsztituensfüggő electrociklizáció ismeretében (ld. 1,5 vagy 1,7-electrociklizációban stabilizálódott termékek) kezdtem el vizsgálni a **215** sztilbénaldehydekből származtatott, kiterjedt konjugációt tartalmazó nem stabilizált ilidek electrociklizációs reakcióit. Vizsgálni kívántam, hogy 1,7 vagy 1,5-electrociklizációs reakció útján stabilizálódik-e az aldehidből előállított nem stabilizált azometin-ilid, valamint, hogy van-e hatása az aromás gyűrű helyettesítőinek az electrociklizációs reakcióra (63. ábra).



63. ábra: Szintézisterv

A vizsgálatokhoz elsőként a megfelelő **215** sztilbénaldehydet kellett előállítanom, amit egy az irodalomban leírt módszer¹⁰⁵ módosításával¹⁰⁶ sikerült megvalósítani (64. ábra). Az első lépésben **180** aromás aldehyd és **181** fenilecetsav Perkin reakciójában **182** sztilbén-savat¹⁰⁷ állítottam elő (11. táblázat). A savból klórhangyasav-etilészterrel vegyes anhidridet képeztem, amit vizes nátrium-bórhidriddel **216** alkohollá alakítottam. Az így keletkezett **216** alkohol **215** aldehiddé való oxidálását először MnO₂-dal próbáltam megvalósítani. Ezt a megoldást később módosítottam, mivel a többszörösen alkoxi csoporttal szubsztituált vegyületek esetében nem működött megbízhatóan. A heterogén reakcióelegyben a szükséges hosszas forralás során a metoxycsoportok idővel nagy valószínűség szerint lehasadtak és a képződő fenolok miatt színes bomlástermékek keletkezése volt megfigyelhető, ami a termék izolálását nagyban nehezítette. Megpróbáltam Swern-oxidáció alkalmazásával is kialakítani a kívánt funkciós csoportot, de a reakció egyetlen kipróbált származéknál sem bizonyult hasznosíthatónak. Végül CrO₃-dal, piridin jelenlétében végeztem el eredményesen a kívánt átalakítást, ezúttal az oxidáció szobahőmérsékleten, egy-két óra alatt végbement, jó hozammal adva a kívánt **215** termékeket (11. táblázat).



Körülmények: (i) Ac_2O , Et_3N , Δ ; (ii) ClCCO_2Et , THF; (iii) $\text{NaBH}_4 / \text{H}_2\text{O}$; (iv) CrO_3 , piridin, CH_2Cl_2 , r.t.

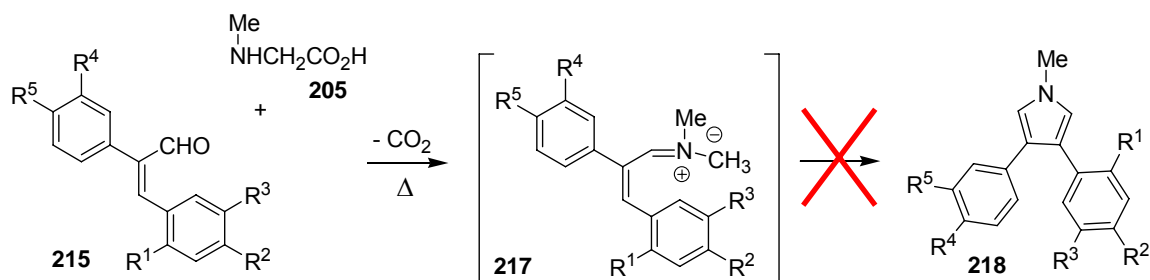
64. ábra: Sztilbénaldehyd előállítása

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	182	Termelés (%)	215	Termelés (%)
1	H	OMe	H	OMe	OMe	182i ¹⁰⁸	95	215a ¹⁰⁹	82
2	H	OMe	H	H	OMe	182jb ¹¹⁰	94	215 ¹¹⁰	84
3	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	182kc	89	215c	83
4	H	OMe	OMe	OMe	OMe	182ld ¹¹¹	92	215d ¹¹²	83
5	H	OMe	H	H	H	182m ¹¹³	98	215e	85
6	Cl	H	H	H	H	182d ¹¹⁴	95	215f	86
7	H	NO ₂	H	H	H	182n ¹¹⁵	94	215g	89

11. táblázat

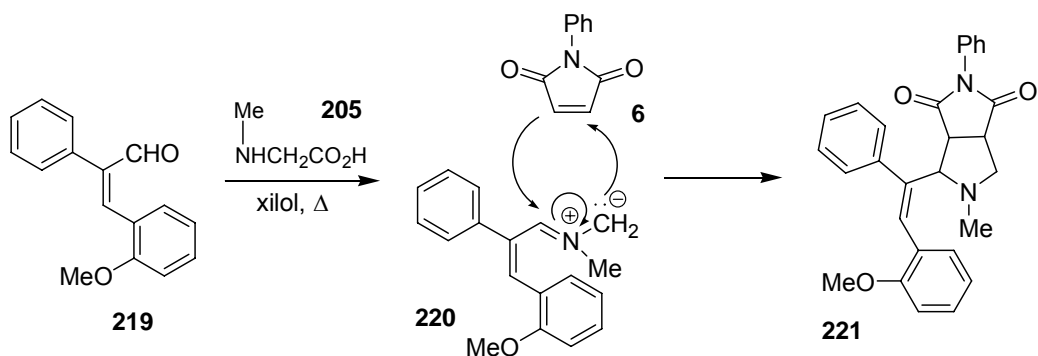
Ezt követően a **215** sztilbénaldehydet, szarkozin (**205**) jelenlétében, toluolban forraltam. A reakció során azonban nem keletkezett a várt **218** termék, gyakorlatilag semmilyen átalakulás nem volt tapasztalható. Néhány napos reagáltatás és extrém szarkozin (**205**) felesleg hozzáadását követően a **215** sztilbénaldehyd bomlástermékeinek keletkezését észleltem csupán, melyek deformileződés és a kettős kötés elhasadásából eredhettek, de pontos

szerkezetük nem lett felderítve. Ugyanerre az eredményre vezetett a reakció, amikor azt a xilol forráspontján végeztem (65. ábra).



65. ábra: Sztilbénaldehydből képződő nem stabilizált azometin-ilid

A kívánt 1,5-elektrociklizációs reakció ugyan nem következett be, viszont az azometin-ilid képződés tényét *N*-fenil-maleinimiddel (6) történő csapdázással sikerült bizonyítanom (66. ábra). Ebből arra a következtetésre jutottam, hogy a szarkozin (205) és a 219 aldehid reakciójában valószínűleg képződik a várt, 220 nem stabilizált azometin-ilid, de az elektrociklizáció valamilyen számunkra ismeretlen ok miatt nem tud lejátszódni. Valószínű, hogy a 16. ábrán bemutatott reverzibilis azimetin-ilid képződéshez hasonló egyensúly áll be és csak a CO_2H szubsztituált azometin-ilid lassú bomlását tudjuk megfigyelni.



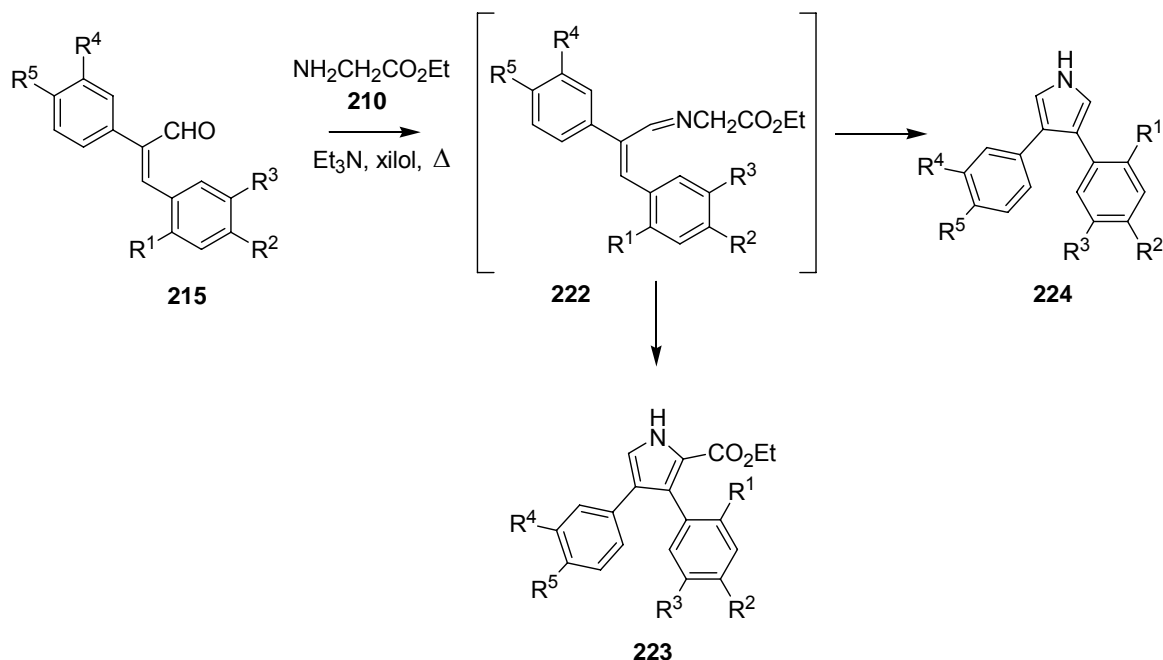
66. ábra: Sztilbénaldehydből képződő nem stabilizált azometin-ilid csapdázása

Miután a 215 sztilbénaldehyd és szarkozin (205) reakciója eredménytelen maradt és nem jutottunk el a várt 218 pirrolhoz, megkíséreltük a reakciót szarkozin (205) helyett 210 glicin-észterrel végrehajtani, annak ellenére, hogy a bevezetésben ismertetett β -fenil-fahéjaldehyd (204) és különböző 209 ill. 210 glicin származékokból előállított 211 azometin-ilidek reaktivitása alapján bizonytalan volt az általunk várt termék képződése (67. ábra). Meglepetésünkre 215 és a glicin-etilészter (210) 1,5-elektrociklizációs reakciója viszonylag

könnyen lejátszódott. A folyamat az egyébként külön is előállítható és izolálható **222** Schiff bázison és az abból termikus tautomerizációban képződő azometin-iliden keresztül zajlik, a xilol forráspontján. Az aromás gyűrűkön elhelyezkedő szubsztituensektől függően azonban kétféle terméket sikerült izolálnom.

Abban az esetben, amikor a sztilbénaldehyd elektronküldő csoporttal van szubsztituálva, termékként etil-[3,4-diaril-pirrol-2-karboxilátokhoz] (**223**) jutottam. Elektronszívó csoportok jelenléte esetén azonban ez a termék már nem volt izolálható, mert a reakció erélyes körülményei között a pirrol dekarboxileződött, így csak a 3,4-diaril-pirrolt (**224**) izolálhattam végtermékként. A fenti anyagokat minden esetben oszlopkromatográfiás tisztítás után kaptam meg, közepes, 30-40 % közötti termeléssel (12. táblázat).

Spektroszkópai szempontból az etil-[3,4-diaril-pirrol-2-karboxilátok] (**223**) az etilészter csoport 4,0 ppm körül megjelenő kvartett jelével és az 1,0 ppm körül megjelenő triplet jelével, valamint a pirrol váz 5-ös pozíciójában lévő hidrogén 7,2 ppm-nél jelentkező proton jelével jellemezhető, mely utóbbi természetesen az észter funkció nélkül **224** pirrol-származékokat is jellemzi.



67. ábra: Sztilbénaldehydből képződő észterstabilitált azometin-ilidek reakciói

	Pirrol	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Termelés (%)
1	223a	H	OMe	H	OMe	OMe	30
2	223b ¹¹⁶	H	OMe	H	H	OMe	34
3	223c	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	37
4	223d	H	OMe	OMe	OMe	OMe	40
5	223e	H	OMe	H	H	H	39
6	224a	Cl	H	H	H	H	42
7	224b	H	NO ₂	H	H	H	36

12. táblázat

A reakciókészség ilyenformán történt alakulása tulajdonképpen szerencsésnek értékelhető, hiszen az észterstabilizált azometin-ilidek nem várt elektrociklizációja lehetővé tette, hogy a pirrol gyűrű 2-es pozíciójába szükséges észtercsoport az eredeti elképzelésekben még szereplő további szintetikus lépés alkalmazása nélkül kerüljön a helyére. Előnynek tekinthető, hogy a reakció során bekövetkező spontán dekarboxileződés elsősorban nem a természetes anyagokban található helyettesítőket tartalmazó pirrolszármazékokon játszódik le.

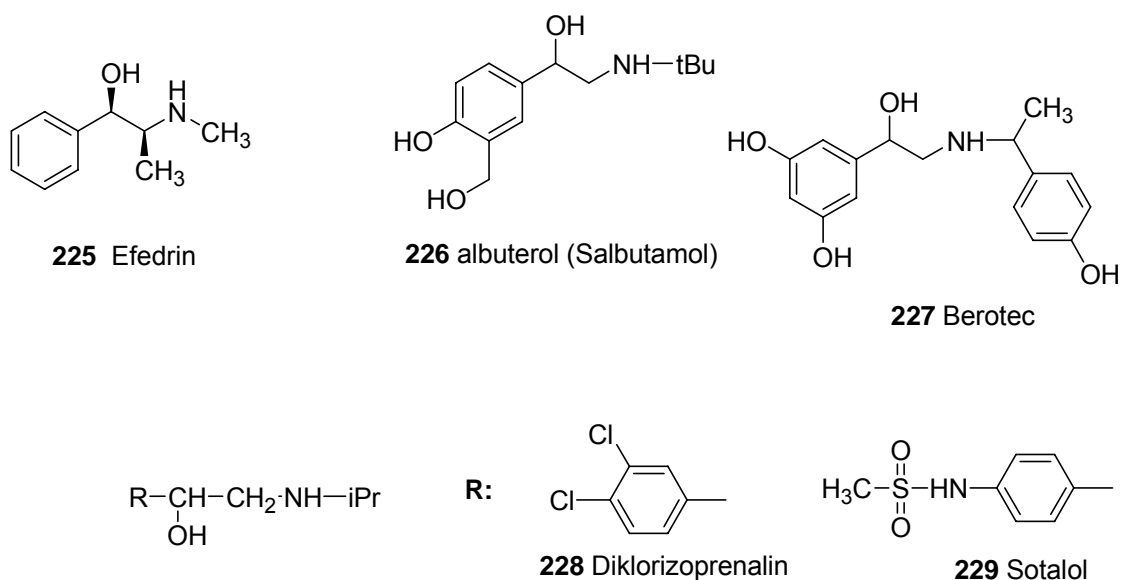
Összefoglalva megállapítható, hogy észterstabilizált azometin-ilidek nem várt, 1,5-elektrociklizációs reakcióját fedeztem fel. A reakció segítségével lukianol A (**123**) és B (**124**), valamint ningalin B (**125**) szintézisének kulcsintermedierjét állítottam elő, melyekből további egyszerű lépésekben, ismert úton jutunk el a természetes anyagok struktúrájához.

4. OXAZOLIDIN SZÁRMAZÉKOK

4.1 Irodalmi háttér

Az oxazolidin vázat tartalmazó molekulákból potenciális gyógyszermolekulák előállítására nyílik lehetőség. Az oxazolidin gyűrű felnyitásával β -amino alkoholok állíthatók elő, melyek számos hatásterületen alkalmazott gyógyszerek alapanyagai. Gyógyszerkémiai szempontból szintén ígéretesek lehetnek a kinolinnal anellált oxazolidinek is a különféle heterociklusos helyettesítőket tartalmazó kinolin származékok alkaloidokban, továbbá gyógyszerekben való széles körű előfordulása alapján.

A **β -hidroxi-amin** részt tartalmazó molekulák közül különösen fontosak a vérkeringési rendszer megbetegedéseinek gyógyszerei, különösen azok, amelyek a vegetatív idegrendszeren keresztül hatnak. A β -hidroxi aminok (pl. adrenalin, noradrenalin) a vegetatív adrenerg (szimpatikus) idegrendszer mediátor anyagai, melyek az effektorsejtek receptorain fejtik ki hatásukat. Az effektorsejtek két különböző típusú α - és β - receptorral rendelkeznek, és a mediátor anyag attól függően vált ki vegetatív stimuláló vagy gátló hatást, hogy melyik receptoron kötődik meg. Néhány α - és β - receptorra ható β -amino alkohol származékot a 68. ábra szemléltet.¹¹⁷



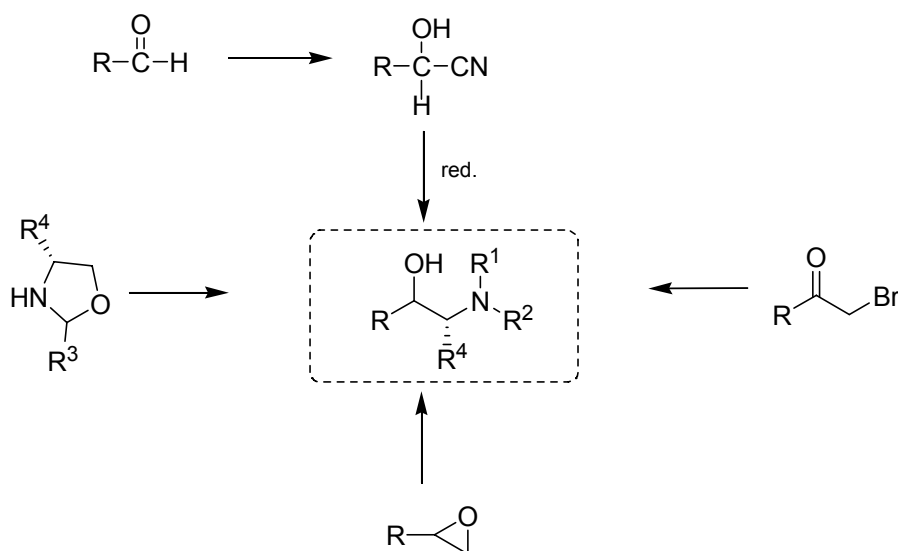
68. ábra:

225: Szimpatikus α -receptort stimuláló hidroxil-aminok, **226, 227:** β -receptor stimuláló szerei; broncholitikumok, **228, 229:** β -szimpatolitikumok

A β -amino alkoholok számos biológiailag aktív természetes és szintetikus anyag, valamint királis segédanyag kulcsintermedierjei is szerves szintézisekben.

Leggyakrabban epoxidok aminolízisével állítják elő az amino-alkoholokat nem katalitikus úton. Ennek az eljárásnak számos hátránya van. A reakció magas hőmérsékletet igényel kevésbé reaktív nukleofil aminok esetében, szterikusan zsúfolt aminoknál ill. epoxidoknál a reaktivitás alacsony, valamint az epoxidgyűrű felnyílásának is kicsi a regio szelektivitása. E hátrányok kiküszöbölésére számos katalitikus módszert fejlesztettek ki, melyek szintén rendelkeznek negatív tulajdonságokkal. Katalitikus reakciók közül $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2$ ill. titánszilikát molekulaszita¹¹⁸ használatával értek el a hátrányokat nagyszt elkerülő, jó eredményeket.

Az epoxid gyűrű felnyitása mellett β -hidroxil-amin állítható elő¹¹⁹ oxazolidin származékokból, valamint több lépésben aldehidekből és ketonokból is (69. ábra).

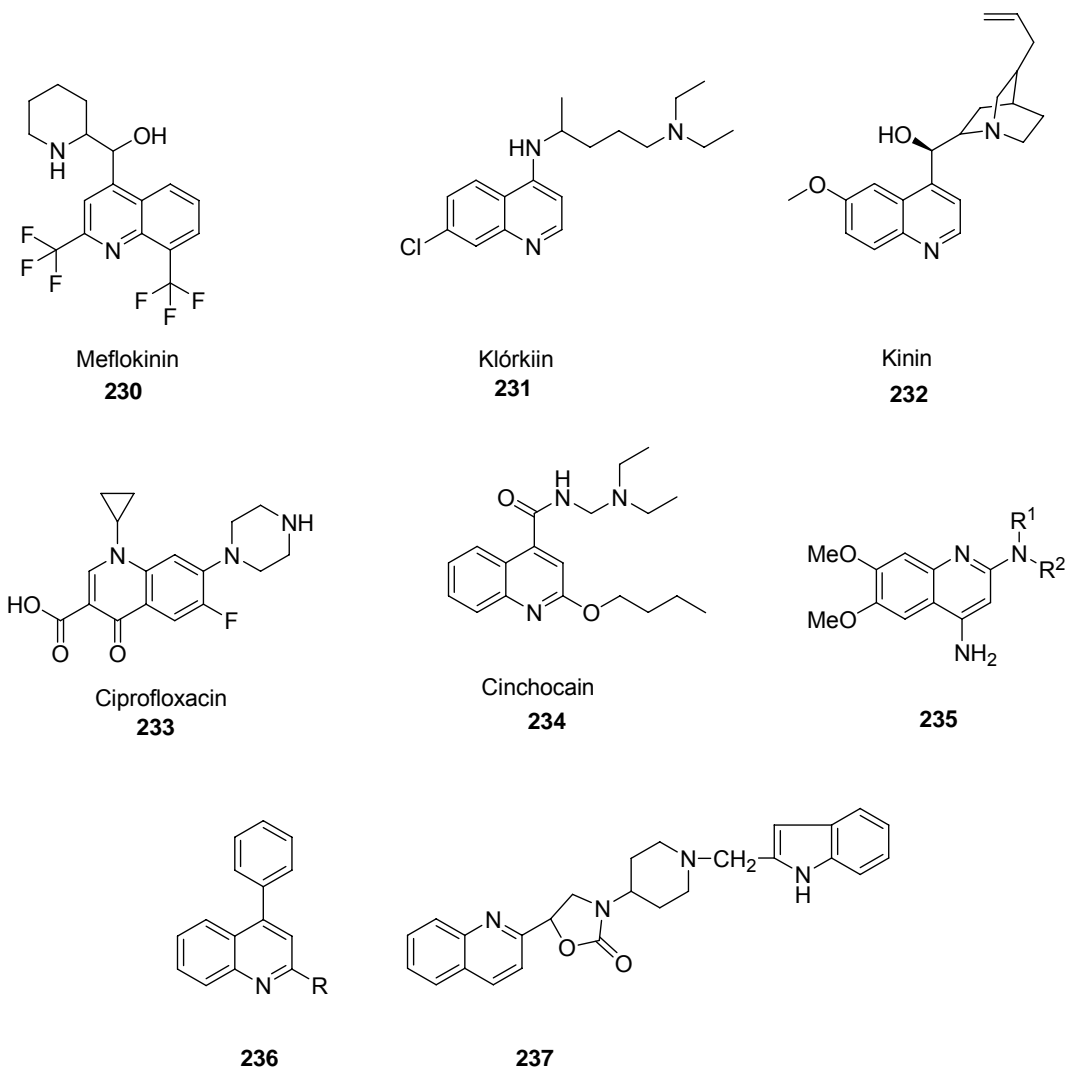


69. ábra: β -amino-alkoholok előállítási lehetőségei

A **kinolin gyűrűt tartalmazó gyógyszer molekulák** a legszélesebb körben használt malária ellenes szerek (230, 231), de vannak közöttük láz-, és fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő szerek (232), antibiotikumok (233) és lokális érzéstelenítők (234) is.

Szerkezet - aktivitás vizsgálatok alapján a 235 2,4-diamino-6,7-dimetoxi-izokinolin származékok a 2,4-diamino-6,7-dimetoxikinazolin származékokhoz (doxazosin, prazosin) hasonlóan α_1 -adrenoreceptor antagonisták, valamint antihipertenzív szerek.¹²⁰ Potenciális antidepresszív hatású szerek közül a kinolin 2-es pozíciójában helyettesített 236 4-fenilkinolinok említhetőek meg.¹²¹ A kinolinnal anellált oxazolidin származékok is ígéretesnek tűnnek gyógyszerkémiai szempontból. A 237-es vegyületnek, mely nitrogénen

helyettesített 5-ariloxazolidinon származék, az asztma és az allergia kezelésében van jelentősége (70. ábra).¹²²



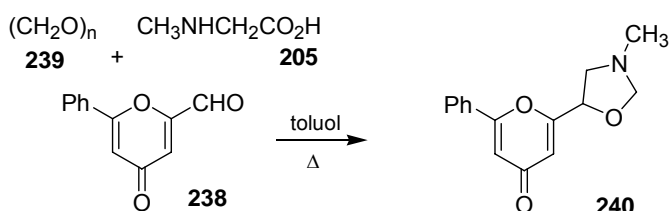
70. ábra: Kinolin gyűrűt tartalmazó gyógyszermolekulák

4.2 Oxazolidin származékok előállítása – Saját szintetikus munka

Kísérleteim során különböző oxazolidin származékokat állítottam elő domino, valamint sokkomponensű reakciók (MCR) felhasználásával. Az eljárások lényege, hogy két vagy több reaktáns reakciója során, egy lépésben, két vagy több kötés kialakulására van mód. A lépcsős szintézis módszerekkel ellentétben ezek a reakciók rendelkeznek azzal az előnnyel, hogy a reakciókörülmények változtatása, az intermedierek izolálása ill. újabb reagens és katalizátor hozzáadása nélkül mennek végbe. Az ilyen típusú reakciók egyaránt fontosak a gazdaságosság ill. a környezetünk szempontjából is.

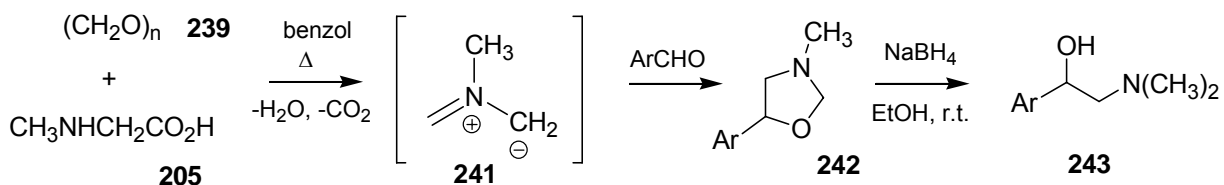
4.2.1 Az 5-aryl-3-benzil-oxazolidinek előállítása

A kutatócsoportunkban **238** 4*H*-pirán-4-on származékok $4\pi+2\pi$ cikloaddíciójának vizsgálata során, paraformaldehid (**239**) és szarkozin (**205**) jelenlétében egy háromkomponensű reakcióban, **240** *N*-metiloxazolin képződését figyelték meg (71. ábra).¹²³



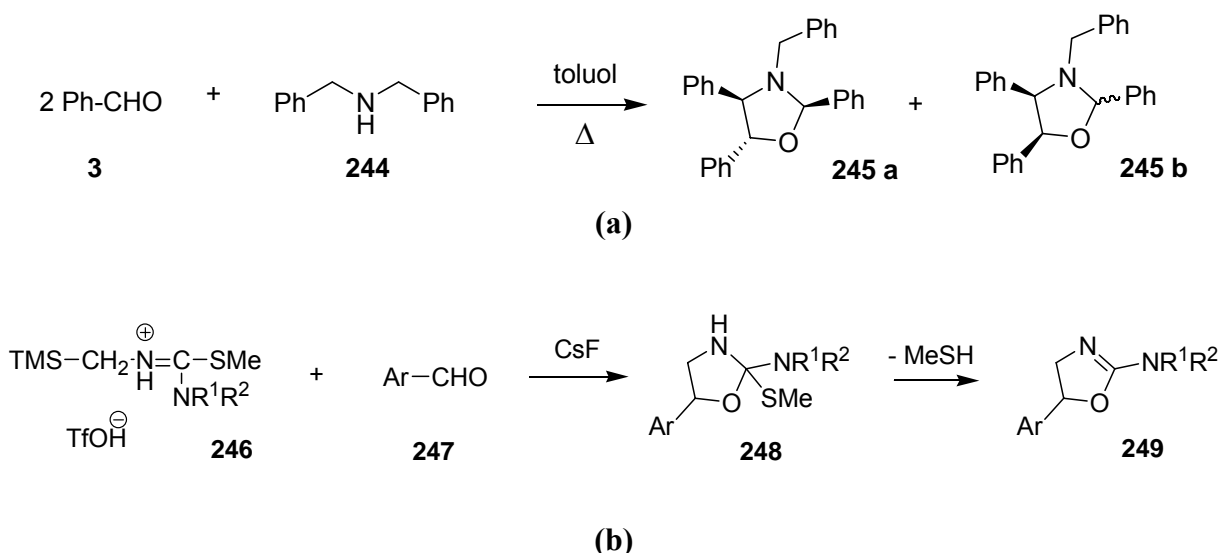
71. ábra: *N*-metiloxazolidinek előállítása

A vizsgálatok folytatásaként **242** 5-aryl-3-metiloxazolidineket is előállítottak¹²⁴, melyek értékes intermedierei a **243** 1-aryl-2-dimetilaminoetanoloknak. A reakció során minden esetben a formaldehid (**239**) szolgált a nem stabilizált azometin-ilid képződés egyik komponenséül (72. ábra).



72. ábra: 5-aryl-3-metiloxazolidinek előállítása

Ezt megelőzően az irodalomban csak néhány 1,3-dipoláris cikloaddíció volt ismert, melyekben az azometin-ilid az aldehid funkció kettős kötésére addíciónalódik, ám ez esetekben (73. a ábra) az *in situ* kialakuló azometin-ilid aldehid komponense azonos a dipolarofillel¹²⁵, ill. (73. b ábra) az azometin-ilid stabil prekursorát készítették el előbb, majd azt követte a cikloaddíciós lépés.¹²⁶

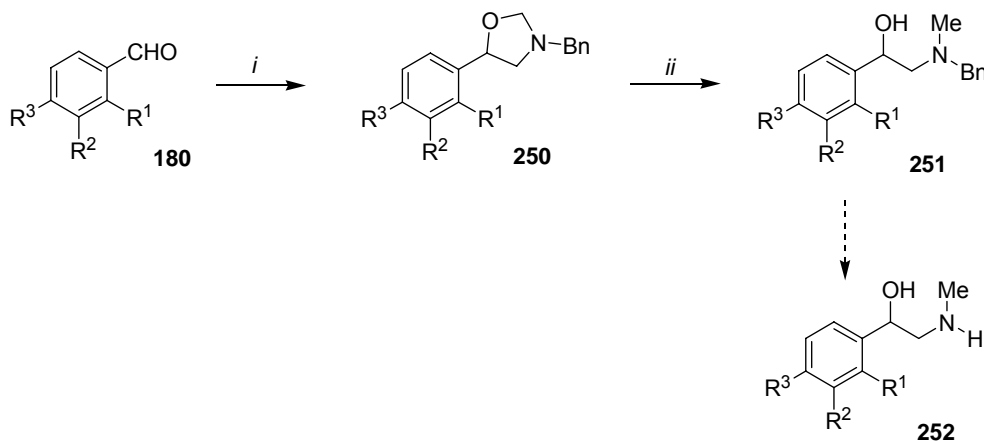


73. ábra: Azometin-ilidek aldehid funkció kettős kötésére történő addíciója

Doktori munkám során a kutatócsoportban korábban előállított **242** oxazolidin származékoktól¹²⁵ eltérően **250** 5-aryl-3-benzil-oxazolidineket kívántam előállítani. Célom az volt, hogy ezekből a vegyületekből gyűrűfelnyitással **251** 2-(benzil-metilamino)-1-feniletanolokat állítsak elő. Ezen **251** vegyületekről az irodalom alapján,¹²⁷ katalitikus hidrogénezéssel eltávolítható a benzil csoport, és az így nyerhető **252** β -amino alkoholok a korábban előállított **242** 1-aryl-2-dimetil-aminoetanoloknál is értékesebb szintetikus intermedierek.

Ennek érdekében **180** aromás aldehideket, *N*-benzilglicint és paraformaldehidet forraltam toluolban. Azt tapasztaltam, hogy a kiindulási aldehid elreagálása után, a megfelelő **250** 5-aryl-3-benziloxazolidin keletkezik kiváló termeléssel. Ahhoz, hogy e vegyületekből ariletanolokat kapjunk, a keletkezett **250** oxazolidineket nátrium-tetrahidro-boráttal, etanolban, szobahőmérsékleten redukív gyűrűfelnyitásnak vettem alá. E reakció jó termeléssel eredményezte a megfelelő **251** 2-(*N*-benzil-*N*-metilamino)-1-ariletanol származékokat (74. ábra). Az eredményeket az 13. táblázatban foglaltam össze.

A **251** termék keletkezését az oxazolidin gyűrű H-5, H-2 és H-4 proton jeleinek eltűnése mellett az ariletanol H-1 (dd, 5,0 ppm), H-2 (dd, 2,7 ppm), valamint N-CH₃ (s, 2,3 ppm) proton jeleinek megjelenése jellemzi a ¹H-NMR spektrumban.



Körülmények: (i) *N*-benzil-glicin, toluol, Et₃N, (CH₂O)_n, Δ ; (ii) NaBH₄, EtOH

74. ábra: 2-(*N*-benzil-*N*-metilamino)-1-arietanol származékok előállítása

	R ¹	R ²	R ³	250	Termelés (%)	251	Termelés (%)
1	NO ₂	H	H	250a	95	251a	87
2	Cl	H	Cl	250b	91	251b	93
3	H	NO ₂	Cl	250c	87	251c	95
4	Br	Br	H	250d	91	251d	88
5	H	H	NO ₂	250e	92	251e	98

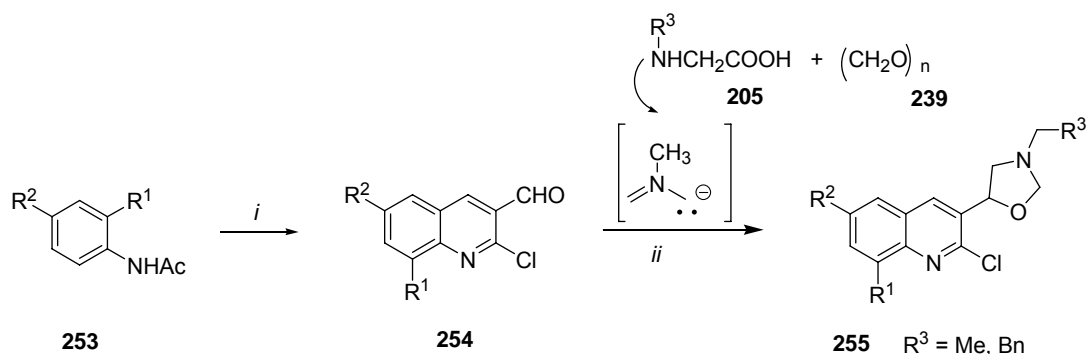
13. táblázat

4.2.2 Az 5-(2-klór-kinolin-3-il)-1,3-oxazolidin származékok előállítása

Az előző alfejezetben ismertetett háromkomponensű reakciót új kinolinnal kapcsolt oxazolidin heterociklusok előállítására is fel kívántam használni.

Az 1,3-dipoláris cikloaddícióhoz szükséges kiindulási **254** kinolinokat *O. Meth Cohn* által leírt módszerrel¹²⁸ állítottam elő a megfelelő **253** acetanilidből, melyeket Vilsmeier reagenssel kezeltem egy hatékony domino reakcióban. A szintézis második lépésében 1,3-dipoláris

cikloaddícióval különböző **255** 5-(2-klór-kinolin-3-il)-1,3-oxazolidin származékokat állítottam elő szarkozin vagy *N*-benzil-glicin, paraformaldehid és 3-formil-2-klórkinolin (**254**, mint dipolarofil) háromkomponensű reakciójával (75. ábra). Minden esetben csak a formaldehid komponens szolgált a nem stabilizált azometin-ilid kialakítására, a képződött azometin-ilid pedig az aldehid funkció C=O kettős kötésére addicionálódott. A reakció toluol forráspontján, Dean-Stark körülmények között játszódik le. Az oxazolidin származékokat minden esetben 65-95 % közötti termeléssel kaptam meg termékként (14. táblázat).¹²⁹ A termék szerkezetét a ¹H-NMR spektrumban megjelenő oxazolidin gyűrű H-5 protonjának 5,3 ppm-nél jelentkező triplet jele, a H-2 hidrogén 4,6 – 4,5 ppm között jelentkező dublett jelei, valamint a H-4 proton 3,6 ppm és 2,85 ppm-nél jelentkező dupla dublett jelei jellemzik.



Körülmények: (i) POCl₃, DMF, 90°C, (ii) toluol, 110°C.

75. ábra: 5-(2-klór-kinolin-3-il)-1,3-oxazolidin származékok előállítása

	R ¹	R ²	R ³	254	Termelés (%)	255	Termelés (%)
1	H	H	H	254a	98	255a	92
2	H	H	Ph	254b	92	255b	84
3	H	MeO	H	254c	95	255c	87
4	H	MeO	Ph	254d	88	255d	65
5	Cl	MeO	H	254e	93	255e	95
6	Cl	MeO	Ph	254f	89	255f	80
7	Me	H	H	254g	87	255g	91
8	Me	H	Ph	254h	94	255h	78

14. táblázat

Összefoglalásként elmondható, hogy 1,3-dipoláris cikloaddícióval domino és sokkomponensű (MCR) reakciókban, olyan **250** oxazolidin származékokat állítottam elő, melyekből az oxazolidin gyűrű redukív felnyitását követően további szintetikus módszerekkel átalakítható **251** β -amino alkoholokat kaptam termékként. Másfelől **255** kinolinnal kapcsolt oxazolidin származékok szintézisét is sikerült megvalósítanom.

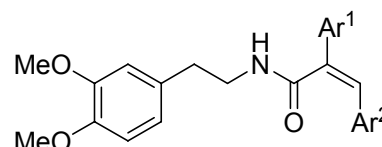
5. KÍSÉRLETI RÉSZ

5.1 Lamellarin alkaloidok és más rokon pirrol tartalmú alkaloidok

5.1.1 Lamellarin alkaloid analógok előállítása 1,5-elektrociklizációs reakciót alkalmazva kulcslépésként

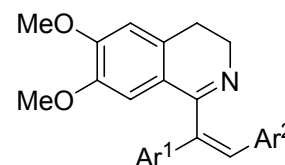
I. Lépés: *N*-(3,4-dimetoxifenil)-(Z)-2,3-diarilprop-2-énamidok előállítása (184)

- *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-(Z)-2-fenil-3-(2-metoxifenil)prop-2-énamid (**184a**)
Lsd. V. közlemény **2a** vegyület.
- *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-(Z)-3-(3-brómfenil)-2-fenilprop-2-énamid (**184b**)
Lsd. V. közlemény **2b** vegyület.
- *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-(Z)-2-fenil-3-(4-klórfenil)prop-2-énamid (**184c**)
Lsd. V. közlemény **2c** vegyület.
- *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-(Z)-2-fenil-3-(2-klórfenil)prop-2-énamid (**184d**)
Lsd. V. közlemény **2d** vegyület.
- *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-(Z)-3-(4-klórfenil)-2-(4-metoxifenil)prop-2-énamid (**184e**)
Lsd. V. közlemény **2e** vegyület.
- *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-(Z)-3-(2-klórfenil)-2-(4-metoxifenil)prop-2-énamid (**184f**)
Lsd. V. közlemény **2f** vegyület.
- *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-(Z)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-énamid (**184g**)
Lsd. V. közlemény **2g** vegyület.
- *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-(Z)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-klórfenil)prop-2-énamid (**184h**)
Lsd. V. közlemény **2h** vegyület.



II. Lépés: 6,7-Dimetoxi-1-[(Z)-(1,2-diaril)etenil]-3,4-dihidroizokinolinok előállítása (185)

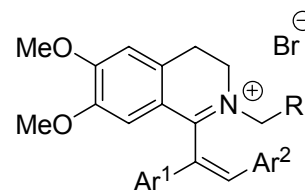
- 1-[(Z)-1-fenil-2-(2-metoxifenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (**185a**)
Lsd. V. közlemény **3a** vegyület.
- 1-[(Z)-2-(3-brómfenil)-1-fenileténil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (**185b**)
Lsd. V. közlemény **3b** vegyület.



- *1-[(Z)-1-fenil-2-(4-klórphenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (185c)*
Lsd. V. közlemény **3c** vegyület.
- *1-[(Z)-1-fenil-2-(2-klórphenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (185d)*
Lsd. V. közlemény **3d** vegyület.
- *1-[(Z)-2-(4-klórphenil)-1-(4-metoxifenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (185e)*
Lsd. V. közlemény **3e** vegyület.
- *1-[(Z)-2-(2-klórphenil)-1-(4-metoxifenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (185f)*
Lsd. V. közlemény **3f** vegyület.
- *1-[(Z)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-nitrofenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (185g)*
Lsd. V. közlemény **3g** vegyület.
- *1-[(Z)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-klórphenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (185h)*
Lsd. V. közlemény **3h** vegyület.

III. Lépés: [2-Helyettesített-1-(1,2-diarileténil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium]-bromid előállítás (177)

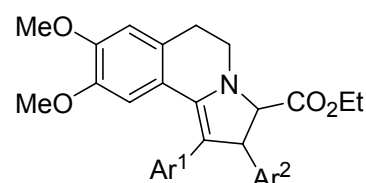
- *{2-(Etoxikarbonilmetil)-1-[(Z)-1-fenil-2-(2-metoxifenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (177a)*
Lsd. V. közlemény **4a** vegyület.
- *{2-Benzil-1-[(Z)-1-fenil-2-(2-metoxifenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (177b)*
Lsd. V. közlemény **4b** vegyület.
- *{1-[(Z)-2-(3-brómphenil)-1-fenileténil]-2-(etoxikarbonilmetil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (177c)*
Lsd. V. közlemény **4c** vegyület.
- *{2-Benzil-1-[(Z)-2-(3-brómphenil)-1-fenileténil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (177d)*
Lsd. V. közlemény **4d** vegyület.
- *{2-(Etoxikarbonilmetil)-1-[(Z)-2-(4-klórphenil)-1-fenileténil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (177e)*
Lsd. V. közlemény **4e** vegyület.
- *{2-Benzil-1-[(Z)-1-fenil-2-(4-klórphenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (177f)*
Lsd. V. közlemény **4f** vegyület.



- {2-(Etoxikarbonilmetil)-1-[(Z)-1-fenil-2-(2-klórphenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (**177g**)
Lsd. V. közlemény **4g** vegyület.
- {2-Benzil-1-[(Z)-1-fenil-2-(2-klórphenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (**177h**)
Lsd. V. közlemény **4h** vegyület.
- {2-(Etoxikarbonilmetil)-1-[(Z)-2-(4-klórphenil)-1-(4-metoxifenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (**177i**)
Lsd. V. közlemény **4i** vegyület.
- {2-Benzil-1-[(Z)-2-(4-klórphenil)-1-(4-metoxifenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (**177j**)
Lsd. V. közlemény **4j** vegyület.
- {2-(Etoxikarbonilmetil)-1-[(Z)-2-(2-klórphenil)-1-(4-metoxifenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (**177k**)
Lsd. V. közlemény **4k** vegyület.
- {2-Benzil-1-[(Z)-2-(2-klórphenil)-1-(4-metoxifenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (**177l**)
Lsd. V. közlemény **4l** vegyület.
- {2-(Etoxikarbonilmetil)-1-[(Z)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-nitrofenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (**177m**)
Lsd. V. közlemény **4m** vegyület.
- {2-Benzil-1-[(Z)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-nitrofenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (**177n**)
Lsd. V. közlemény **4n** vegyület.
- {2-(Etoxikarbonilmetil)-1-[(Z)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-klórphenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (**177o**)
Lsd. V. közlemény **4o** vegyület.
- {2-Benzil-1-[(Z)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-klórphenil)etenil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid (**177p**)
Lsd. V. közlemény **4p** vegyület.

IV.a Lépés: 1,2-Diaril-8,9-dimetoxi-2,3,5,6-tetrahidropirrolo[2,1-a]izokinolinok előállításá (187)

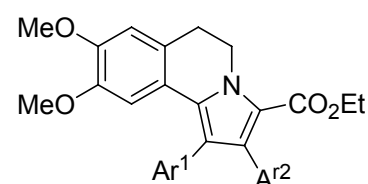
- Etil-[1-fenil-8,9-dimetoxi-2-(2-metoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (**187a**)
Lsd. V. közlemény **5a** vegyület.



- *1,3-Difenil-8,9-dimetoxi-2-(2-metoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (187b)*
Lsd. V. közlemény **5b** vegyület.
- *2-(3-Brómfenil)-1,3-difenil-8,9-dimetoxi-2,3,5,6-tetrahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (187c)*
Lsd. V. közlemény **5c** vegyület.
- *1,3-Difenil-2-(4-klórfenil)-8,9-dimetoxi-2,3,5,6-tetrahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (187d)*
Lsd. V. közlemény **5d** vegyület.
- *1,3-Difenil-2-(2-klórfenil)-8,9-dimetoxi-2,3,5,6-tetrahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (187e)*
Lsd. V. közlemény **5e** vegyület.
- *Etil-[2-(4-klórfenil)-8,9-dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (187f)*
Lsd. V. közlemény **5f** vegyület.
- *3-Fenil-2-(4-klórfenil)-8,9-dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (187g)*
Lsd. V. közlemény **5g** vegyület.
- *3-Fenil-2-(2-klórfenil)-8,9-dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (187h)*
Lsd. V. közlemény **5h** vegyület.
- *1-(3,4-Dimetoxifenil)-3-fenil-2-(4-klórfenil)-8,9-dimetoxi-2,3,5,6-tetrahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (187i)*
Lsd. V. közlemény **5i** vegyület.

IV.b Lépés: 1,2-Diaril-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítása (179)

- *Etil-[1-fenil-8,9-dimetoxi-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (179a)*
Lsd. V. közlemény **6a** vegyület.
- *Etil-[2-(3-brómfenil)-1-fenil-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (179b)*
Lsd. V. közlemény **6b** vegyület.
- *2-(3-Brómfenil)-1,3-difenil-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin (179c)*
Lsd. V. közlemény **6c** vegyület.
- *Etil-[1-fenil-2-(4-klórfenil)-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (179d)*
Lsd. V. közlemény **6d** vegyület.
- *Etil-[1-fenil-2-(2-klórfenil)-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (179e)*



Lsd. V. közlemény **6e** vegyület.

- *Etil-[2-(4-klórphenil)-8,9-dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (179f)*

Lsd. V. közlemény **6f** vegyület.

- *Etil-[2-(2-klórphenil)-8,9-dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (179g)*

Lsd. V. közlemény **6g** vegyület.

- *Etil-[1-(3,4-dimetoxifenil)-8,9-dimetoxi-2-(4-nitrophenil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (179h)*

Lsd. V. közlemény **6h** vegyület.

- *1-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-8,9-dimetoxi-2-(4-nitrophenil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin (179i)*

Lsd. V. közlemény **6i** vegyület.

- *Etil-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-klórphenil)-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (179j)*

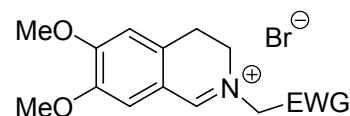
Lsd. V. közlemény **6j** vegyület.

5.1.2 Új szintézisút vizsgálata a lamellarin alkaloidok előállítása céljából

I. Lépés: (6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium)-bromidok előállítása (191)^{94, 95, 130}

Egynyakú lombikba bemért, előzőleg sójából felszabadított 6,7-dimetoxi-dihidroizokinolin (**190**) (10g, 0,05 mol) éteres (50 ml) oldatához hozzáadjuk a megfelelő alkilezőszert (0,075 mol). Az oldatot ezt követően 24 órán át kevertetjük. A reakcióidő leteltével a keletkezett izokinolinium sót szűréssel izoláljuk a reakcióelegyből. (VRK: Hex: EtOAc=2:1)

- *[6,7-Dimetoxi-2-(metoxikarbonilmetil)-3,4-dihidroizokinolinium]-bromid*
C₁₄H₁₈BrNO₄, M: 344,23, Megjelenés: sárga por.

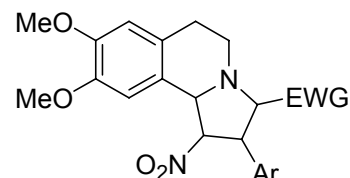


- *[6,7-Dimetoxi-2-(2-fenil-2-oxoetil)-3,4-dihidroizokinolinium]-bromid*
C₁₉H₂₀BrNO₃, M: 390,27, Megjelenés: sárga por.
- *{6,7-Dimetoxi-2-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid*
C₂₀H₂₂BrNO₄, M: 420,3, Megjelenés: sárga por.
- *{2-[2-(4-Brómphenil)-2-oxoetil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinium}-bromid*
C₁₉H₁₉Br₂NO₃, M: 469,17, Megjelenés: sárga por.

II. Lépés: 2-Aril-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolinok Előállítás (194)

Egy kétnyakú lombikba bemért kvaterner só (191) (0,01 mol) és nitrosztírol (193) (0,01 mol) szobahőmérsékleten kevertetett etanos oldatához trietil-amint (2 ml, 0,015 mol) adunk. A reakció kb. 24 óra alatt lejátszódik. A kivált terméket szűréssel izoláljuk. (VRK: Hex: EtOAc=2:1)

- *Metil-[2-fenil-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (194a)*
C₂₂H₂₄N₂O₆, M: 412,44, Megjelenés: sárga por.
Lsd. I. közlemény 4a vegyület.



- *Metil-[8,9-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-1-nitro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (194b)*
C₂₃H₂₆N₂O₇, M: 442,46, Megjelenés: sárga por.
Lsd. I. közlemény 4c vegyület.
- *3-Benzoil-2-(2-klórifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (194c)*
C₂₇H₂₅ClN₂O₅, M: 492,96, Megjelenés: sárga por.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,74 (2H, d, *J* 7,4 Hz, Ph-2' és 6'H), 7,65 (1H, d, *J* 8,0 Hz, Ar²-6'H), 7,47 (1H, t, *J* 7,4 Hz, Ph-4'H), 7,35 (2H, d, *J* 7,4 Hz, Ph-3' és 5'H), 7,22 (1H, t, *J* 8,0 Hz, Ar²-5'H), 7,18 (1H, d, *J* 8,0 Hz, Ar²-3'H), 7,09 (1H, t, *J* 8,0 Hz, Ar²-4'H), 6,62 (1H, s, H-7), 6,56 (1H, s, H-10), 5,88 (1H, dd, *J* 5,3 és 7,5 Hz, H-1), 5,66 (1H, d, *J* 7,3 Hz, H-3), 5,28 (1H, d, *J* 7,5 Hz, H-10b), 5,08 (1H, dd, *J* 5,3 és 7,3 Hz, H-2), 3,85 (3H, s, OMe), 3,83 (3H, s, OMe), 3,52 (1H, m, H-5), 3,28 (1H, m, H-5), 2,90 (1H, m, H-6), 2,80 (1H, m, H-6).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 197,0 (q), 148,2 (q), 147,4 (q), 136,4 (q), 133,8 (q), 133,2 (CH), 132,8 (q), 129,6 (CH), 129,4 (CH), 128,9 (CH), 128,5 (2 x CH), 128,1 (q), 127,9 (2 x CH), 127,3 (CH), 122,3 (q), 111,3 (CH), 109,3 (CH), 95,1 (CH), 71,1 (CH), 63,7 (CH), 55,9 (CH₃), 55,7 (CH₃), 48,6 (CH), 46,8 (CH₂), 27,5 (CH₂).

IR (KBr, cm⁻¹): 2955, 2926, 2872, 2837, 1677, 1579, 1550, 1519, 1478, 1463, 1447, 1386, 1370, 1349, 1326, 1290, 1270, 1137, 1118, 1090, 1037, 1010.

- *2-Fenil-8,9-dimetoxi-3-(4-metoxibenzoil)-1-nitro-1,2,3,4,5,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (194d)*
C₂₈H₂₈N₂O₆, M: 488,54, Megjelenés: sárga por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,87 (2H, d, *J* 8,7 Hz, Ar³-2' és 6'H), 7,28 (2H, d, *J* 7,7 Hz, Ph-2' és 6'H), 7,22 (2H, d, *J* 7,7 Hz, Ph-3' és 5'H), 7,13 (1H, t, *J* 7,7 Hz, Ph-4'H), 6,96 (2H, d, *J* 8,7 Hz, Ar³-3' és 5'H), 6,89 (1H, s, H-7), 6,72 (1H, s, H-10), 6,18 (1H, t, *J* 7,0 Hz, H-1), 5,77 (1H, d, *J* 7,0 Hz, H-3), 5,13 (1H, d, *J* 7,0 Hz, H-10b), 4,69 (1H, t, *J* 7,0 Hz, H-2), 3,81 (3H, s, OMe), 3,72 (3H, s, OMe), 3,68 (3H, s, OMe), 3,39 (1H, m, H-5), 3,21 (1H, m, H-5), 2,79 (1H, m, H-6), 2,70 (1H, m, H-6).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 194,8 (q), 163,4 (q), 147,8 (q), 146,8 (q), 137,0 (q), 130,8 (2 x CH), 129,3 (q), 128,5 (2 x CH), 127,8 (2 x CH), 127,6 (CH), 127,0 (q), 123,0 (q), 114,0 (2 x CH), 111,5 (CH), 110,6 (CH), 96,3 (CH), 71,2 (CH), 63,9 (CH), 55,7 (CH₃), 55,6 (CH₃), 55,5 (CH₃), 51,5 (CH), 46,3 (CH₂), 27,9 (CH₂).

IR (KBr, cm^{-1}): 3006, 2942, 2839, 1666, 1602, 1576, 1549, 1522, 1467, 1443, 1423, 1368, 1317, 1266, 1232, 1182, 1134, 1115, 1057, 1025.

- *2-(4-Klórifenil)-8,9-dimetoxi-3-(4-metoxibenzoil)-1-nitro-1,2,3,4,5,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (194e)*

$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6$, M: 522,98, Megjelenés: sárga por.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,80 (2H, d, J 7,0 Hz, $\text{Ar}^3\text{-2}'$ és 6'H), 7,18 (2H, d, J 8,6 Hz, $\text{Ar}^2\text{-2}'$ és 6'H), 7,11 (2H, d, J 8,6 Hz, $\text{Ar}^2\text{-3}'$ és 5'H), 6,87 (2H, d, J 7,0 Hz, $\text{Ar}^2\text{-3}'$ és 5'H), 6,61 (1H, s, H-7), 6,54 (1H, s, H-10), 5,80 (1H, dd, J 4,8 és 7,6 Hz, H-1), 5,50 (1H, d, J 7,1 Hz, H-3), 5,24 (1H, d, J 7,6 Hz, H-10b), 4,48 (1H, dd, J 4,8 és 7,1 Hz, H-2), 3,85 (3H, s, OMe), 3,84 (3H, s, OMe), 3,83 (3H, s, OMe), 3,45 (1H, m, H-5), 3,26 (1H, m, H-5), 2,86 (1H, m, H-6), 2,75 (1H, m, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 194,4 (q), 163,7 (q), 148,2 (q), 147,3 (q), 134,6 (q), 133,3 (q), 130,4 (2 x CH), 129,4 (q), 129,2 (2 x CH), 128,9 (2 x CH), 128,1 (q), 122,4 (q), 113,9 (2 x CH), 111,2 (CH), 109,3 (CH), 91,2 (CH), 71,4 (CH), 63,9 (CH), 55,9 (CH_3), 55,7 (CH_3), 55,5 (CH_3), 51,7 (CH), 46,6 (CH_2), 27,1 (CH_2).

IR (KBr, cm^{-1}): 3003, 2932, 2867, 2841, 1658, 1601, 1550, 1519, 1495, 1462, 1365, 1342, 1320, 1269, 1239, 1179, 1131, 1118, 1097, 1024, 1017.

- *3-(4-Brómbenzoil)-2-(2-klórifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,4,5,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (194f)*

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_5$, M: 571,85, Megjelenés: sárga por.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,62 (3H, m, $\text{Ar}^2\text{-6}'\text{H}$, $\text{Ar}^3\text{-2}'$ és 6'H), 7,49 (3H, m, $\text{Ar}^2\text{-5}'\text{H}$, $\text{Ar}^3\text{-3}'$ és 5'H), 7,21 (1H, d, J 7,7 Hz, $\text{Ar}^2\text{-3}'\text{H}$), 7,11 (1H, d, J 7,7 Hz, $\text{Ar}^2\text{-4}'\text{H}$), 6,62 (1H, s, H-10), 6,56 (1H, s, H-7), 5,85 (1H, dd, J 5,1 és 7,5 Hz, H-1), 5,60 (1H, d, J 7,3 Hz, H-3), 5,27 (1H, d, J 7,5 Hz, H-10b), 5,06 (1H, t, J 5,1 és 7,3 Hz, H-2), 3,85 (3H, s, OMe), 3,82 (3H, s, OMe), 3,50 (1H, m, H-5), 3,29 (1H, m, H-5), 2,91 (1H, m, H-6), 2,80 (1H, m, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 196,1 (q), 148,2 (q), 147,3 (q), 135,0 (q), 133,7 (q), 132,6 (CH), 131,8 (2 x CH), 129,3 (CH), 129,1 (q), 128,4 (q), 128,1 (q), 127,3 (CH), 122,1 (q), 111,2 (CH), 109,3 (CH), 94,9 (CH), 71,0 (CH), 63,6 (CH), 55,9 (CH_3), 55,7 (CH_3), 48,5 (CH), 46,8 (CH_2), 27,4 (CH_2).

IR (KBr, cm^{-1}): 2908, 2833, 1671, 1582, 1553, 1524, 1480, 1468, 1399, 1376, 1289, 1259, 1232, 1216, 1180, 1154, 1119, 1071, 1054, 1040, 1015, 1009.

- *Metil-[2-(2-benziloxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,4,5,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (194g)*

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$, M: 518,56, Megjelenés: sárga por.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7,32-7,42 (m, 6H, OCH_2Ph , Ar-H), 7,17 (t, 1H, Ar-H, $J = 7,8$ Hz), 6,87 (d, 2H, Ar-H, $J = 8,0$ Hz), 6,67 (s, 1H, Ar-H), 6,60 (s, 1H, Ar-H), 5,18 (dd, 1H, H-1, CH, $J_1 = 6,2$ Hz és $J_2 = 8,2$ Hz), 5,06 (s, 2H, OCH_2Ph), 4,97 (dd, 1H, H-2, CH, $J_1 = 6,1$ Hz és $J_2 = 8,29$ Hz), 4,21 (d, 1H, H-10b, CH, $J = 8,2$ Hz), 4,05 (d, 1H, H-3, CH, $J = 8,9$ Hz), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,50 (dd, 1H, H-5, CH_2 , $J_1 = 4,0$ Hz és $J_2 = 5,0$ Hz), 3,23 (s+dd, 4H, OMe és H-5, CH_2), 2,73 (dd, 1H, H-6, CH_2 , $J_2 = 16,4$), 2,64 (m, 1H, H-6, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 169,8 (q), 155,9 (q), 148,2(q), 147,4(q), 136,8 (q), 128,9 (q), 128,5 (q), 128,5 (2xCH), 127,9 (CH), 127,1 (2xCH), 127,1 (CH), 126,5 (CH), 126,5 (CH), 121,0 (q), 111,8 (CH), 111,6 (CH), 106,9 (CH), 94,0 (CH), 70,3 (CH_2), 68,4 (CH), 67,2 (CH_3), 55,8 (CH_3), 55,8 (CH_2), 51,2 (CH), 47,7 (CH_3), 44,6 (CH_2), 28,5 (CH).

IR (film, cm⁻¹): 1753, 1587, 1499, 1290, 1174, 1040, 875, 816.

- *Metil-[2-(2-benziloxi-3-metoxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,4,5,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (194h)*
C₃₀H₃₂N₂O₈, M: 548,59, Megjelenés: sárga por.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7,46 (d, 1H, Ar-H, J = 7,1 Hz), 7,40 (t, 1H, Ar-H, J = 7,1 Hz), 7,34 (d, 1H, Ar-H, J = 6,6 Hz), 6,96-6,97 (m, 5H, OCH₂Ph), 6,66 (s, 1H, Ar-H), 6,58 (s, 1H, Ar-H), 5,08 (dd, 1H, H-1, CH, J₁ = 5,7 Hz és J₂ = 13,9 Hz), 5,02 (d, 2H, OCH₂Ph), 4,86 (dd, 1H, H-2, CH, J₁ = 5,1 Hz és J₂ = 10,9 Hz), 4,15 (d, 1H, H-10b, CH, J = 8,1 Hz), 3,96 (d, 1H, H-3, CH, J = 8,9 Hz), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,85 (s, 3H, OMe), 3,78 (s, 3H, OMe), 3,52 (dd, 1H, H-5, CH₂, J₁ = 6,2 Hz és J₂ = 16,8 Hz), 3,28 (s, 3H, OMe), 3,11 (dd, 1H, H-5, CH₂, J₁ = 7,3 Hz és J₂ = 14,0 Hz), 2,74 (dd, 1H, H-6, CH₂, J₁ = 4,1 Hz és J₂ = 16,3 Hz), 2,60 (m 1H, H-6, CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 169,4(q), 152,2 (q), 148,1 (q), 147,3 (q), 145,9 (q), 137,4 (q), 131,9 (q), 128,3 (2xCH), 127,9 (2xCH), 127,8 (CH), 127,0 (CH), 126,3 (q), 124,3 (CH), 120,2 (CH), 111,8 (CH), 111,6 (q), 106,9 (CH), 94,7 (CH), 75,2 (CH₂), 68,5 (CH), 67,4 (CH), 55,8 (CH₃), 55,6 (CH₃), 51,3 (CH₃), 47,8 (CH₃), 45,9 (CH), 44,9 (CH₂), 28,5 (CH₂).

IR (film, cm⁻¹): 1721, 1549, 1498, 1281, 1180, 1014, 845, 780.

- *Metil-[2-(2,4-dibenziloxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,4,5,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (194i)*
C₃₆H₃₆N₂O₈, M: 624,69, Megjelenés: sárga por.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7,02 (m, 13H, 2xOCH₂Ph, d (Ar-H), d (Ar-H), s (Ar-H)), 6,76 (s, 1H, Ar-H), 6,49 (s, 1H, Ar-H), 5,66 (dd, 1H, H-1, CH, J₁ = 4,7 Hz és J₂ = 7,1 Hz), 5,26 (d, 1H, H-3, CH, J = 7,2 Hz), 5,02-5,09 (m, 4H, OCH₂Ph), 4,81 (dd, 1H, H-2, CH, J₁ = 4,8 Hz és J₂ = 8,1 Hz), 4,59 (d, 1H, H-10b, CH, J = 8,1 Hz), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 3H, OMe), 3,37 (s, 3H, OMe), 3,29 (m, 1H, H-6, CH₂), 3,09-3,11 (m, 1H, H-6, CH₂), 2,82 (m, 1H, H-5, CH₂), 2,74 (m, 1H, CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 171,6 (q), 159,5 (q), 156,9 (q), 148,0 (q), 147,3 (q), 136,6 (q), 128,6 (2xCH), 128,6 (2xCH), 128,5 (2xCH), 128,1 (CH), 127,5 (2xCH), 127,3 (2xCH), 122,9 (q), 117,0 (q), 111,3 (CH), 110,4 (q), 109,0 (CH), 105,7 (CH), 100,6 (CH), 94,3 (CH), 70,3 (CH₂), 69,8 (CH₂), 63,6 (CH), 56,1 (CH₃), 55,9 (CH₃), 55,7 (CH₂), 51,5 (CH), 46,3 (CH₃), 45,0 (CH₂), 27,4 (CH).

IR (film, cm⁻¹): 1727, 1504, 1258, 1133, 1066, 1012, 732.

- *3-(4-Brómbenzoil)-2-(3,4-metiléndioxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (194j)*
C₂₈H₂₅BrN₂O₇, M: 581,42, Megjelenés: sárga por.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,64 (2H, d, J 8,6 Hz, Ar³-2' és 6'H), 7,51 (2H, d, J 8,6 Hz, Ar³-3' és 5'H), 6,69 (1H, s, H-7), 6,61 (1H, d, J 8,1 Hz, Ar²-5'H), 6,57 (1H, d, J 8,1 Hz, Ar²-6'H), 6,53 (1H, s, Ar²-2'H), 6,06 (1H, s, H-10), 5,89 (2H, s, OCH₂O), 5,63 (1H, dd, J 3,9 és 7,3 Hz, H-1), 5,46 (1H, d, J 7,2 Hz, H-3), 5,28 (1H, d, J 7,3 Hz, H-10b), 4,36 (1H, dd, J 3,9 és 7,2 Hz, H-2), 3,85 (3H, s, OMe), 3,82 (3H, s, OMe), 3,40 (1H, m, H-5), 3,26 (1H, m, H-5), 2,88 (1H, m, H-6), 2,70 (1H, m, H-6).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 195,8 (q), 148,2 (q), 148,0 (q), 147,4 (q), 147,1 (q), 139,1 (q), 135,5 (q), 131,9 (2 x CH), 129,4 (2 x CH), 128,4 (q), 126,6 (q), 122,5 (q), 121,6 (CH), 111,3

(CH), 109,3 (CH), 108,42 (CH), 108,40 (CH), 101,2 (CH₂), 96,3 (CH), 71,8 (CH), 63,8 (CH), 55,9 (CH₃), 55,7 (CH₃), 52,1 (CH), 46,5 (CH₂), 26,7 (CH₂).

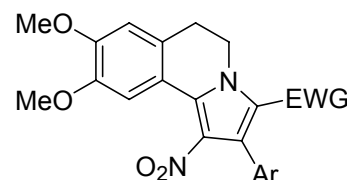
IR (KBr, cm⁻¹): 3002, 2937, 2835, 1733, 1653, 1611, 1546, 1514, 1465, 1365, 1232, 1179, 1136, 1119, 1013.

- *Metil-[2-(3,4-dimetoxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (194k)*
C₂₄H₂₈N₂O₈, M: 472,49, Megjelenés: sárga por.
Lsd. I. közlemény **4d** vegyület.
- *Metil-[8,9-dimetoxi-1-nitro-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (194l)*
C₂₂H₂₃N₃O₈, M: 457,44, Megjelenés: sárga por.
Lsd. I. közlemény **4g** vegyület.
- *3-Benzoil-8,9-dimetoxi-1-nitro-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (194m)*
C₂₇H₂₅N₃O₇, M: 503,51, Megjelenés: sárga por.
Lsd. I. közlemény **4l** vegyület.
- *Metil-[8,9-dimetoxi-1-nitro-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (194n)*
C₂₅H₃₀N₂O₉, M: 502,52, Megjelenés: sárga por.
Lsd. I. közlemény **4f** vegyület.
- *Metil-[8,9-dimetoxi-2-(3-metoxifenil)-1-nitro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (194o)*
C₂₃H₂₆N₂O₇, M: 442,46, Megjelenés: sárga por.
Lsd. I. közlemény **4b** vegyület.
- *Metil-[2-(3,4-metiléndioxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (194p)*
C₂₃H₂₄N₂O₈, M: 456,45, Megjelenés: sárga por.
Lsd. I. közlemény **4e** vegyület.
- *3-Benzoil-2-fenil-8,9-dimetoxi-1-nitro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (194q)*
C₂₇H₂₆N₂O₅, M: 458,51, Megjelenés: sárga por.
Lsd. I. közlemény **4k** vegyület.
- *3-Benzoil-8,9-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (194r)*
C₂₉H₃₀N₂O₇, M: 518,56, Megjelenés: sárga por.
Lsd. I. közlemény **4m** vegyület.
- *3-(4-Brómbenzoil)-8,9-dimetoxi-2-(3-metoxifenil)-1-nitro-1,2,3,4,5,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]izokinolin (194s)*
C₂₈H₂₇BrN₂O₆, M: 567,43, Megjelenés: sárga por.
Lsd. I. közlemény **4o** vegyület.

III. Lépés: 2-Aril-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítása (197 és 198)

A megfelelő cikloadduktot (194) (0,003 mol) kloroformban (20 ml) oldjuk, majd NBS-t (0,53g, 0,003 mol) adunk hozzá. Az oldat azonnal sárga színűvé válik. Keverés után (30 perc) vizet adunk az elegyhez, majd a szerves fázist vízzel (60 ml) és sóoldattal (60 ml) mossuk. MgSO₄-on történő szárítást követően az oldószert vákuum alatt eltávolítjuk. A csapadékot hideg etanollal digeráljuk. A kivált terméket szűrővel izoláljuk.

- 3-Benzoil-2-(2-klórifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin (197a)
C₂₇H₂₁ClN₂O₅, M: 488,92, Megjelenés: sárga por.



- ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** 7,57 (3H, m, Ph-H és H-10), 7,26 (1H, t, *J* 7,4 Hz, Ar²-5'H), 7,14 (3H, m, Ph-H), 6,98 (2H, m, Ar²-3' és 6'H), 6,92 (1H, t, *J* 7,4 Hz, Ar²-4'H), 6,81 (1H, s, H-7), 4,44 (1H, m, H-5), 4,33 (1H, m, H-5), 3,95 (3H, s, OMe), 3,90 (3H, s, OMe), 3,10 (2H, t, *J* = 6,7 Hz, H-6).
- ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):** 187,7 (q), 150,4 (q), 147,7 (q), 137,8 (q), 134,3 (q), 132,5 (CH), 132,2 (CH), 131,8 (q), 131,1 (q), 129,2 (2 x CH), 129,1 (CH), 128,9 (CH), 128,4 (q), 128,3 (q), 127,7 (2 x CH), 127,1 (q), 126,1 (CH), 124,9 (q), 117,1 (q), 110,6 (CH), 110,5 (CH), 56,2 (CH₃), 56,0 (CH₃), 43,3 (CH₂), 29,0 (CH₂).
- IR (KBr, cm⁻¹):** 2938, 2836, 1677, 1645, 1550, 1500, 1468, 1450, 1356, 1267, 1236, 1216, 1147, 1092, 1055, 1036, 1016.

- 2-Fenil-8,9-dimetoxi-3-(4-metoxibenzoil)-1-nitro-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin (197b); C₂₈H₂₄N₂O₆, M: 484,5, Megjelenés: sárga por.

- ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** 7,55 (2H, d, *J* 7,0 Hz, Ar³-2' és 6'H), 7,48 (1H, s, H-10), 7,10 (5H, m, Ph-H), 6,78 (1H, s, H-7), 6,60 (2H, d, *J* 7,0 Hz, Ar³-3' és 5'H), 4,26 (2H, t, *J* 6,8 Hz, H-5), 3,94 (3H, s, OMe), 3,90 (3H, s, OMe), 3,73 (3H, s, OMe), 3,06 (2H, t, *J* 6,8 Hz, H-6).
- ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):** 185,5 (q), 163,2 (q), 150,1 (q), 147,8 (q), 132,1 (2 x CH), 131,2 (q), 130,8 (q), 130,4 (q), 130,3 (2 x CH), 130,2 (q), 127,8 (CH), 127,7 (2 x CH), 127,5 (q), 127,0 (q), 126,3 (q), 117,4 (q), 113,1 (2 x CH), 110,6 /CH), 109,8 (CH), 56,1 (CH₃), 55,9 (CH₃), 55,3 (CH₃), 43,0 (CH₂), 29,0 (CH₂).
- IR (KBr, cm⁻¹):** 3004, 2935, 2839, 1630, 1597, 1505, 1471, 1443, 1429, 1409, 1394, 1353, 1321, 1281, 1258, 1214, 1167, 1142, 1084, 1035, 1016.

- 2-(4-Klórifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin (197c)
C₂₈H₂₃ClN₂O₆, M: 518,95, Megjelenés: sárga por.

- ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** 7,53 (2H, d, *J* 8,9 Hz, Ar³-2' és 6'H), 7,47 (1H, s, H-10), 7,07 (4H, s, Ar²-H) 6,79 (1H, s, H-7), 6,64 (2H, d, *J* 8,9 Hz, Ar³-3' és 5'H), 4,26 (2H, t, *J* 6,5 Hz, H-5), 3,95 (3H, s, OMe), 3,90 (3H, s, OMe), 3,78 (3H, s, OMe), 3,06 (2H, t, *J* 6,5 Hz, H-6).
- ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):** 186,3 (q), 163,6 (q), 150,3 (q), 147,9 (q), 133,6 (q), 132,1 (2 x CH), 131,6 (2 x CH), 130,8 (q), 130,7 (q), 130,0 (q), 129,9 (q), 127,9 (2 x CH), 127,8 (q), 127,2 (q), 125,0 (q), 117,2 (q), 113,4 (2 x CH), 110,6 (CH), 110,0 (CH), 56,2 (CH₃), 56,0 (CH₃), 55,5 (CH₃), 43,1 (CH₂), 29,0 (CH₂).
- IR (KBr, cm⁻¹):** 3022, 2964, 2840, 1628, 1601, 1574, 1504, 1473, 1423, 1351, 1256, 1214, 1170, 1143, 1113, 1091, 1080, 1027, 1011.

- *3-(4-Brómbenzoil)-2-(2-klórfeńil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirroló[2,1-a]izokinolin (197d)*

$C_{27}H_{20}BrN_2O_5$, M: 567,82 Megjelenés: sárga por.

Lsd. VI. közlemény **5k** vegyület.

- *Metil-[2-(2-benziloxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirroló[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (197e)*

$C_{29}H_{26}N_2O_7$, M: 514,53, Megjelenés: sárga por.

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 7,47 (s, 1H, Ar-H), 7,18-7,38 (m, 8H, OCH_2Ph , d (Ar-H), 2xt (Ar-H)), 6,81 (d, 1H, Ar-H, J = 8,8 Hz), 6,77 (s, 1H, Ar-H), 5,03 (s, 2H, OCH_2Ph), 4,56 (m, 2H, CH_2), 3,94 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 3,56 (s, 3H, OMe), 3,03 (dd, 2H, CH_2 , $J_1 = 6,8$ Hz és $J_2 = 13,4$ Hz).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 161,1 (q), 155,4 (q), 150,3 (q), 147,7 (q), 136,7 (q), 133,7 (q), 131,7 (q), 131,7 (q), 128,4 (2xCH), 128,3 (CH), 127,9 (CH), 127,7 (2xCH), 126,9 (2xCH), 124,6 (q), 123,8 (q), 118,7 (q), 117,3 (q), 113,9 (CH), 112,3 (CH), 110,5 (CH), 110,4 (CH), 70,7 (CH_2), 56,1 (CH_3), 55,9 (CH_3), 51,5 (CH_3), 43,0 (CH_2), 28,8 (CH_2).

IR (film, cm^{-1}): 1707, 1505, 1263, 1130, 757.

- *Metil-[2-(2-benziloxi-3-metoxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirroló[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (197f)*

$C_{30}H_{28}N_2O_8$, M: 544,56, Megjelenés: sárga por.

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 7,47 (s, 1H, Ar-H), 7,35 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,09-7,25 (m, 6H, OCH_2Ph , t (Ar-H)), 6,8 (d, 1H, Ar-H, J = 7,2 Hz), 6,77 (s, 1H, Ar-H), 4,93 (d, 1H, OCH_2Ph , J = 11,6 Hz), 4,83 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 4,53 (m, 2H, CH_2), 3,94 (s, 3H, OMe), 3,89 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 2,97 (m, 2H, CH_2).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 160,8 (q), 152,0 (q), 150,3 (q), 147,6 (q), 146,9 (q), 137,7 (q), 131,9 (q), 129,9 (q), 127,9 (q), 127,8 (2xCH), 127,8 (q), 127,4 (q), 127,3 (2xCH), 127,1 (CH), 124,3 (q), 118,8 (q), 117,3 (CH), 114,7 (CH), 112,9 (CH), 110,9 (CH), 110,3 (CH), 74,9 (CH_2), 56,2 (CH_3), 56,0 (CH_3), 55,9 (CH_3), 51,7 (CH_3), 42,9 (CH_2), 28,9 (CH_2).

IR (film, cm^{-1}): 1702, 1502, 1259, 1107, 1021, 734.

- *Metil-[2-(2,4-dibenziloxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirroló[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (197g)*

$C_{36}H_{32}N_2O_8$, M: 620,65, Megjelenés: sárga por.

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 7,21 (m, 13H, 2x OCH_2Ph , d (Ar-H), d (Ar-H), s (Ar-H)), 6,74 (s, 1H, Ar-H), 6,46 (s, 1H, Ar-H), 4,98-5,057 (m, 4H, 2x OCH_2Ph), 4,59 (t, 1H, CH_2 , J = 6,6 Hz), 3,89 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 3H, OMe), 3,56 (s, 3H, OMe), 3,03 (t, 2H, CH_2 , J = 6,8 Hz).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 162,3 (q), 158,9 (q), 156,8 (q), 148,5 (q), 148,1 (q), 137,1 (q), 136,9 (q), 134,5 (q), 131,3 (q), 129,6 (q), 128,7 (q), 128,5 (q), 128,5 (2xCH), 128,5 (2xCH), 128,2 (2xCH), 128,2 (CH), 127,5 (2xCH), 126,7 (2xCH), 124,5 (q), 120,9 (CH), 119,7 (q), 110,8 (CH), 106,4 (CH), 101,2 (CH), 70,4 (CH_2), 70,1 (CH_2), 55,9 (CH_3), 55,8 (CH_3), 51,0 (CH_3), 43,0 (CH_2), 28,8 (CH_2).

IR (film, cm^{-1}): 1692, 1261, 1130, 736.

- *Metil-[2-feńil-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirroló[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (197h)*

$C_{22}H_{20}N_2O_6$, M: 408,41, Megjelenés: sárga por.

Lsd, VI, közlemény **5a** vegyület.

- *Metil-[8,9-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-1-nitro-5,6-dihidropirroló[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (197i)*

C₂₃H₂₂N₂O₇, M: 438,43, Megjelenés: sárga por.

¹H-NMR (DMSO, 500 MHz): 7,19 (s, 1H, Ar-H), 6,99 (d, 2H, Ar-H, J = 7,5 Hz), 6,85 (d, 2H, Ar-H, J = 7,8 Hz), 6,79 (s, 1H, Ar-H), 4,41 (t, 2H, CH₂, J = 6,7 Hz), 3,95 (s, 3H, OMe), 3,89 (s, 3H, OMe), 3,84 (s, 3H, OMe), 3,52 (s, 3H, OMe), 3,09 (t, 2H, CH₂, J = 6,7 Hz).

¹³C-NMR (DMSO, 125 MHz): 162,2 (q), 159,5(q), 147,7 (q), 146,1 (q), 136,4 (q), 132,0 (q), 130,3 (q), 129,2 (q), 128,8 (q), 128,3 (q), 128,5 (2xCH), 124,3 (q), 115,6 (CH), 114,8 (2xCH), 112,9 (CH), 59,4 (CH₃), 59,2 (CH₃), 56,7 (CH₃), 53,2 (CH₃), 44,2 (CH₂), 32,0 (CH₂).

IR (KBr, cm⁻¹): 1680, 1499, 1310, 1097, 1011, 698.

- *Metil-[2-(3,4-dimetoxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirroló[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (197j)*

C₂₄H₂₄N₂O₈, M: 468,46, Megjelenés: sárga por.

¹H-NMR (DMSO, 500 MHz): 7,22 (s, 1H, Ar-H), 6,91 (d, 1H, Ar-H, J = 8,5 Hz), 6,85 (s, 1H, Ar-H), 6,74 (d, 1H, Ar-H, J = 8,3 Hz), 6,72 (s, 1H, Ar-H), 4,45 (m, 2H, CH₂), 3,96 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,56 (s, 3H, OMe), 3,02 (t, 2H, CH₂, J = 6,7 Hz).

¹³C-NMR (DMSO, 125 MHz): 161,8 (q), 149,0 (q), 148,5 (q), 146,7 (q), 137,3 (q), 133,1 (q), 131,6 (q), 129,5 (q), 129,1 (q), 128,5 (q), 124,9 (q), 120,1 (CH), 115,4 (CH), 114,9 (CH), 114,2 (CH), 112,9 (CH), 112,4 (CH), 59,2 (CH₃), 58,9 (CH₃), 56,6 (CH₃), 56,3 (CH₃), 44,2 (CH₂), 32,1 (CH₂).

IR (KBr, cm⁻¹): 2932, 1697, 1560, 1531, 1502, 1463, 1422, 1373, 1320, 1232, 1175, 1122.

- *Metil-[8,9-dimetoxi-1-nitro-2-(3-nitrofenil)-5,6-dihidropirroló[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (197k)*

C₂₂H₁₉N₃O₈, M: 453,4, Megjelenés: sárga por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO_{d6}): 8,26 (1H, d, J 7,7 Hz, Ar²-6'H), 8,17 (1H, s, Ar²-2'H), 7,77 (1H, d, J 7,7 Hz, Ar²-4'H), 7,71 (1H, t, J 7,7 Hz, Ar²-5'H), 7,39 (1H, s, H-10), 7,08 (1H, s, H-7), 4,37 (2H, t, J 6,5 Hz, H-5), 3,86 (3H, s, OMe), 3,72 (3H, s, OMe), 3,50 (3H, s, OMe), 3,32 (3H, s, OMe), 3,07 (2H, t, J 6,5 Hz, H-6).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO_{d6}): 160,1 (q), 150,6 (q), 147,4 (q), 147,2 (q), 136,6 (CH), 134,7 (q), 131,7 (CH), 130,8 (q), 129,3 (CH), 129,2 (CH), 125,3 (q), 124,6 (CH), 122,6 (q), 119,2 (q), 116,3 (q), 111,3 (CH), 110,8 (CH), 55,8 (2 x CH₃), 51,9 (CH₃), 43,2 (CH₂), 28,0 (CH₂).

IR (KBr, cm⁻¹): 2956, 1708, 1581, 1521, 1502, 1472, 1456, 1442, 1395, 1350, 1262, 1216, 1197, 1143.

- *3-Benzoil-8,9-dimetoxi-1-nitro-2-(3-nitrofenil)-5,6-dihidropirroló[2,1-a]izokinolin (197l)*

C₂₇H₂₁N₃O₇, M: 499,48 Megjelenés: sárga por.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO_{d6}): 8,16 (1H, s, Ar²-2'H), 7,92 (1H, t, J 7,3 Hz, Ar²-5'H), 7,79 (1H, d, J 7,3 Hz, Ar²-4'H), 7,59 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar³-2' és 6'H), 7,52 (2H, d, J 8,5 Hz, Ar³-3' és 5'H), 7,45 (1H, s, H-10), 7,41 (1H, d, J 7,3 Hz, Ar²-6'H), 7,10 (1H, s, H-7), 4,27 (2H, t, J 6,1 Hz, H-5), 3,87 (3H, s, OMe), 3,65 (3H, s, OMe), 3,10 (2H, t, J 6,1 Hz, H-6).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO_{d6}): 187,2 (q), 150,6 (q), 147,2 (q), 146,9 (q), 137,6 (CH), 137,1 (q), 133,6 (q), 132,9 (CH), 129,6 (2 x CH), 129,4 (CH), 129,3 (q), 128,8 (q), 128,7 (q), 128,1 (2 x CH), 127,7 (q), 125,3 (CH), 124,4 (q), 122,4 (CH), 116,4 (q), 111,5 (CH), 110,8 (CH), 55,9 (CH₃), 55,8 (CH₃), 43,3 (CH₂), 28,2 (CH₂).

IR (KBr, cm⁻¹): 2937, 1705, 1630, 1569, 1520, 1499, 1349, 1264, 1216, 1178, 1147, 1133, 1093, 1004.

- *3-(4-Brómbenzoil)-2-(6-bróm-3,4-metiléndioxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin (198a)*

C₂₈H₂₀Br₂N₂O₇, M: 656,28 Megjelenés: sárga por.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,39 (1H, s, H-10), 7,36 (2H, d, *J* 8,5 Hz, Ar³-2' és 6'H), 7,29 (2H, d, *J* 8,5 Hz, Ar³-3' és 5'H), 6,80 (1H, s, H-7), 6,52 (2H, s, Ar²-2' és 5'H), 5,87 (2H, s, OCH₂O), 4,37 (2H, t, *J* 6,6 Hz, H-5), 3,95 (3H, s, OMe), 3,89 (3H, s, OMe), 3,08 (2H, t, *J* 6,6 Hz, H-6),

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 186,9 (q), 150,4 (q), 147,9 (q), 147,4 (q), 147,0 (q), 136,7 (q), 131,2 (q), 130,9 (2 x CH), 130,8 (2 x CH), 128,0 (q), 127,7 (q), 127,2 (q), 126,4 (q), 124,5 (q), 124,3 (q), 117,0 (q), 111,0 (CH), 110,6 (CH), 109,8 (CH), 107,8 (CH), 101,1 (CH₂), 56,1 (CH₃), 56,0 (CH₃), 43,0 (CH₂), 28,9 (CH₂),

IR (KBr, cm⁻¹): 2877, 1633, 1584, 1502, 1431, 1354, 1259, 1171, 1139, 1066, 1041, 1010.

- *Metil-[2-(2-bróm-3,4,5-trimetoxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (198b)*

C₂₅H₂₅BrN₂O₉, M: 577,38, Megjelenés: sárga por.

Lsd. VI. közlemény 5e vegyület.

- *Metil-[2-(2-bróm-4,5-dimetoxifenil)-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (198c)*

C₂₄H₂₃BrN₂O₈, M: 547,35, Megjelenés: sárga por.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,20 (s, 1H, Ar-H), 6,86 (s, 1H, Ar-H), 6,72 (s, 1H, Ar-H), 6,69 (s, 1H, Ar-H), 4,40 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,7 Hz), 3,89 (s, 3H, OMe), 3,85 (s, 3H, OMe), 3,83 (s, 3H, OMe), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,54 (s, 3H, OMe), 3,03 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,7 Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 126,1 (q), 150,3 (q), 148,1 (q), 146,3 (q), 136,2 (q), 134,8 (q), 133,7 (q), 131,5 (q), 130,1 (q), 129,1 (q), 127,9 (q), 123,6 (q), 117,9 (CH), 116,4 (CH), 115,7 (CH), 115,1 (q), 114,5 (CH), 59,1 (CH₃), 59,3 (CH₃), 56,7 (CH₃), 56,5 (CH₃), 56,1 (CH₃), 43,4 (CH₂), 28,1 (CH₂).

IR (KBr, cm⁻¹): 2956, 1685, 1610, 1532, 1462, 1372, 1275, 1210, 1170, 1132, 1011.

IV. Lépés: 1-Amino-2-aril-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítása (199)

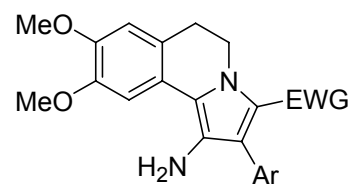
Egy kétnyakú lombikba bemérjük a 2-aril-8,9-dimetoxi-1-nitro-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolint (**197**) (0,0025 mol) és 20 ml etanolt. A reakcióelegyhez, forráspontig történő melegítése után, nátrium-ditionitot (0,025 mol) és vizet (3 ml) adunk az oldathoz. A reakció lejátszódását VRK-val (Hex:EtOAc=1:1) ellenőrizzük. A nyerstermékről ezt követően vákuum alatt eltávolítjuk az oldószert és a vizet, majd kipreparálás nélkül továbbreagáltatjuk.

- *Metil-[1-amino-8,9-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (199a)*

$C_{23}H_{24}N_2O_5$, M: 408,45.

- *Metil-[1-amino-8,9-dimetoxi-2-(3,4-metoxifenil)-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (199b)*

$C_{24}H_{26}N_2O_6$, M: 438,48.



- *Metil-[1-amino-2-(2-benziloxifenil)-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (199c)*

$C_{29}H_{28}N_2O_5$, M: 484,55.

- *Metil-[1-amino-2-(2-benziloxi-3-metoxifenil)-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (199d)*

$C_{30}H_{30}N_2O_6$, M: 514,54.

- *Metil-[1-amino-2-(2,4-dibenziloxifenil)-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (199e)*

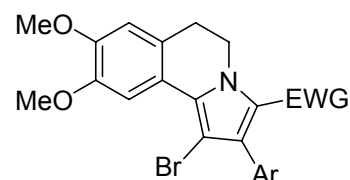
$C_{36}H_{34}N_2O_6$, M: 590,67.

V. Lépés: 2-Aril-1-bróm-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítás (201)

A kétnyakú lombikba bemért 1-amino-8,9-dimetoxi-2-aril-5,6-dihidro-pirrolo[2,1-a]izokinolin (0,0025 mol) (199) bromoformos (10 ml, 0,12 mol) oldatához 2,7 ml (0,022 mol) izopentil-nitritet adunk. Az elegyet három órán keresztül 120°C-on refluxáltatjuk. A reakció lejátszódása után a bromoformot vákuumdesztillációval távolítjuk el, majd a nyersteget ozlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk (eluens: toluol:EtOAc=4:1).

- *Metil-[1-bróm-8,9-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (201a)*

$C_{23}H_{22}BrNO_5$, M: 472,33, Megjelenés: barna olaj.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 8,07 (s, 1H, H-10), 7,23 (m, 2H, Ar-H), 6,94 (m, 2H, Ar-H), 6,77 (s, 1H, H-7), 4,60 (m, 2H, H-5, CH_2), 3,94 (s, 3H, OMe), 3,92 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,57 (s, 3H, OMe), 3,01 (m, 2H, H-6, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 161,6 (q), 158,7 (q), 148,6 (q), 147,6 (q), 133,2 (q), 131,5 (2xCH, q), 130,7 (q), 126,9 (q), 126,3 (q), 120,1 (CH), 118,5 (q), 112,9 (2xCH), 110,8 (CH), 108,5 (q), 56,1 (CH_3), 55,9 (CH_3), 55,1 (CH_3), 50,9 (CH_3), 43,2 (CH_2), 29,2 (CH_2).

IR (film, cm^{-1}): 1698, 1441, 1257, 1131.

- *Metil-[1-bróm-8,9-dimetoxi-2-(3,4-metoxifenil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (201b)*

$C_{24}H_{24}BrNO_6$, M: 502,36 Megjelenés: barna olaj.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 8,08 (s, 1H, H-10), 6,93 (d, 1H, Ar-H, $J = 8,2$ Hz), 6,88 (dd, 1H, Ar-H, $J_1 = 1,8$ Hz és $J_2 = 8,1$ Hz), 6,25 (d, 1H, H-7, $J = 1,8$ Hz), 4,61 (m, 2H, H-5, CH_2),

3,94 (s, 3H, OMe), 3,94 (s, 3H, OMe), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,89 (s, 3H, OMe), 3,59 (s, 3H, OMe), 3,02 (m, 2H, H-6, CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 161,6 (q), 148,7 (q), 148,2 (q), 147,9 (q), 147,6 (q), 133,2 (q), 132,0 (q), 131,9 (q), 128,4 (q), 127,2 (q), 126,3 (q), 122,8 (q), 120,0 (CH), 113,9 (CH), 110,8 (CH), 108,5 (q), 56,0 (CH₃), 55,9 (CH₃), 55,8 (CH₃), 55,7 (CH₃), 51,0 (CH₃), 43,2 (CH₂), 29,2 (CH₂).

IR (film, cm⁻¹): 1682, 1438, 1260, 1128.

- *Metil-[2-(2-benziloxi)-1-bróm-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (201c)*

C₂₉H₂₆BrNO₅, M: 548,48 Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8,40 (s, 1H, H-10), 7,38 (d, 1H, Ar-H, J = 8,8 Hz), 7,25 (t, 1H, Ar-H, J = 8,8 Hz), 7,13 (m, 5H, OCH₂Ph), 7,05 (t, 1H, Ar-H, J = 8,8 Hz), 6,86 (d, 1H, Ar-H, J = 8,8 Hz), 6,78 (s, 1H, H-7), 4,84 (s, 2H, OCH₂Ph), 4,62 (t, 2H, H-5, J = 6,4 Hz), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 3,52 (s, 3H, OMe), 3,00 (m, 2H, H-6, CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 160,9 (q), 152,3 (q), 148,6 (q), 147,6 (q), 137,7 (q), 131,8 (q), 128,9 (q), 128,1 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (2xCH), 127,5 (q), 127,4 (2xCH), 127,4 (CH), 127,2 (q), 125,9 (q), 125,2 (q), 120,1 (CH), 115,6 (CH), 112,8 (CH), 110,8 (CH), 108,4 (q), 74,8 (CH₂), 56,0 (CH₃), 55,9 (CH₃), 51,5 (CH₃), 43,0 (CH₂), 29,1 (CH₂).

IR (film, cm⁻¹): 1699, 1437, 1255, 1130.

- *Metil-[2-(2-benziloxi-3-metoxifenil)-1-bróm-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (201d)*

C₃₀H₂₈BrNO₆, M: 578,46, Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8,06 (s, 1H, H-10), 7,34 (d, 1H, Ar-H, J = 7,4 Hz), 7,28-7,23 (m, 7H, OCH₂Ph, t (Ar-H)), 6,84 (d, 1H, Ar-H, J = 8,7 Hz), 6,77 (s, 1H, H-7), 5,05 (s, 2H, OCH₂Ph), 4,63 (t, 2H, H-5, CH₂, J = 6,3 Hz), 3,94 (s, 6H, 2xOMe), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,54 (s, 3H, OMe), 3,02 (t, 2H, CH₂, H-6, J = 6,3 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 161,3 (q), 155,6 (q), 148,6 (q), 147,6 (q), 136,9 (q), 134,5 (q), 131,4 (q), 129,0 (q), 128,4 (2xCH), 128,3 (q), 128,2 (q), 127,6 (CH), 127,1 (q), 126,7 (2xCH), 126,1 (CH), 125,3 (q), 120,1 (CH), 114,6 (CH), 112,5 (CH), 110,8 (CH), 108,4 (q), 70,7 (CH₂), 56,1 (2xCH₃), 55,9 (CH₃), 51,0 (CH₃), 43,1 (CH₂), 29,1 (CH₂).

IR (film, cm⁻¹): 1693, 1439, 1257, 1130.

- *Metil-[1-bróm-2-(2,4-dibenziloxifenil)-8,9-dimetoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]izokinolin-3-karboxilát] (201e)*

C₃₆H₃₂BrNO₆, M: 654,55 Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8,17 (s, 1H, H-10), 7,45-7,10 (m, 9H, Ar-H), d (2H, Ar-H), d (2H, Ar-H), 6,77 (s, 1H, H-7), 4,98 (m, 4H, 2xOCH₂Ph), 4,61 (m, 2H, H-5, CH₂), 4,01 (s, 3H, OMe), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 3H, OMe), 3,02 (m, 2H, H-6, CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 161,6 (q), 156,2 (q), 155,5 (q), 151,4 (q), 149,7 (q), 147,7 (q), 136,6 (q), 136,3 (q), 134,6 (q), 128,6 (2xCH), 128,6 (2xCH), 128,5 (2xCH), 128,3 (q), 127,9 (CH), 127,8 (q), 127,1 (2xCH), 126,9 (2xCH), 122,5 (q), 116,4 (q), 115,1 (CH), 110,4 (CH), 106,9 (q), 106,6 (CH), 100,4 (CH), 71,1 (CH₂), 71,0 (CH₂), 56,2 (CH₃), 56,0 (CH₃), 51,5 (CH₃), 42,9 (CH₂), 28,8 (CH₂).

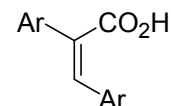
IR (film, cm⁻¹): 1700, 1503, 1267, 1040.

5.1.3 Lukianol és ningalin alkaloidok szintézise

I. Lépés: (Z)-2,3-diarilprop-2-énsavak előállítása (182)

Egy kétnyakú lombikba bemért fenilecetsav (181) (0,06 mol) és aromás aldehid (180) (0,06 mol) ecetsavanhidrides (15 ml) oldatához argon atmoszféra alatt trietil-amint (15 ml, 0,11 mol) adunk. Az elegyet három órán keresztül refluxáltatjuk. A reakció lejátszódása után a lehűtött oldatot 100 ml jég-víz keverékére öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, majd etanolos átkristályosítással tisztítjuk. (VRK: acetone)

- (Z)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-énsav (182i)
C₁₈H₁₈O₅, M: 314,34, Megjelenés: fehér por.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,87 (s, 1H, CO₂H), 7,26 (s, 1H, C=CH), 7,06 (d, 2H, Ar-H, J = 9,0 Hz), 6,88 (d, 1H, Ar-H, J = 7,5 Hz), 6,83 (d, 1H, Ar-H, J = 1,8 Hz), 6,76 (s, 1H, Ar-H), 6,70 (d, 2H, Ar-H, J = 7,8 Hz), 3,92 (s, 3H, OMe), 3,81 (s, 3H, Ome), 3,76 (s, 3H, OMe).

- (Z)-2,3-bisz((4-metoxifenil)prop-2-énsav (182j)
C₁₇H₁₆O₄, M: 284,31, Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,67 (s, 1H, C=CH), 7,05 (dd, 4H, Ar-H, J₁ = 8,7 Hz és J₂ = 13,2 Hz), 6,94 (d, 2H, Ar-H, J = 8,4 Hz), 6,77 (d, 2H, Ar-H, J = 8,7 Hz), 3,78 (s, 3H, OMe), 3,73 (s, 3H, OMe).

- (Z)-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)prop-2-énsav (182k)
C₂₀H₂₂O₇, M: 374,39, Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 10,2 (s, 1H, CO₂H), 7,98 (s, 1H, C=CH), 6,93 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H), 6,75 (s, 1H, Ar-H), 6,66 (s, 1H, Ar-H), 6,62 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H), 6,41 (s, 1H, Ar-H), 3,72 (s, 3H, OMe), 3,64 (s, 3H, OMe), 3,60 (s, 3H, OMe), 3,51 (s, 3H, OMe), 3,12 (s, 3H, OMe).

- (Z)-2,3-bisz(3,4-dimetoxifenil)prop-2-énsav (182l)
C₁₉H₂₀O₆, M: 344,36, Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,82 (s, 1H, CO₂H), 7,23 (s, 1H, C=CH), 6,95 (d, 1H, Ar-H, J = 8,7 Hz), 6,86-6,84 (m, 3H, Ar-H), 6,75 (d, 1H, Ar-H, J = 9,6 Hz), 3,97 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 3,79 (s, 3H, OMe).

- (Z) 2-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-énsav (182m)
C₁₆H₁₄O₃, M: 254,28 Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 11,50 (s, 1H, CO₂H), 7,52 (d, 2H, Ar-H, J = 8,2 Hz), 7,35 (d, 2H, Ar-H, J = 7,5 Hz), 7,31 (s, 1H, C=CH), 7,28 (m, 3H, Ar-H), 6,85 (d, 2H, Ar-H, J = 7,5 Hz), 3,65 (s, 3H, OMe.)

- (Z)-2-fenil-3-(2-klórfenil)-prop-2-énsav (182d)
C₁₅H₁₁ClO₂, M: 258,7, Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 12,90 (s, 1H, CO₂H), 7,89 (s, 1H, C=CH), 7,46 (d, 1H, Ar-H, J = 8,0 Hz), 7,31-7,26 (m, 3H, Ph), 7,23 (t, 1H, Ar-H, J = 7,6 Hz), 7,13-7,09 (m, 2H, Ph), 6,99 (t, 1H, Ar-H, J = 8,0 Hz), 6,74 (d, 1H, Ar-H, 6,8 Hz).

- *(Z)*-2-fenil-3-(4-nitrofenil)prop-2-énsav (**182n**)
C₁₅H₁₁O₄, M: 269,25, Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 12,5 (s, 1H, CO₂H), 8,25 (d, 2H, Ar-H, J = 8,5 Hz), 7,83 (d, 2H, Ar-H, J = 8,5 Hz), 7,56 (d, 2H, Ar-H, J = 7,8 Hz), 7,32 (s, 1H, C=CH), 7,26 (M, 3H, Ar-H).

II. Lépés: (Z)-2,3-diarilprop-2-enal előállítása (215)

II/1

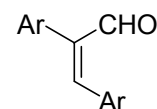
Sztilbénsav (**182**) (0,0035 mol) THF-s (20 ml) oldatához 0°C-on etil-kloroformiátot (0,33 ml, 0,0038 mol) adunk. Az így keletkezett oldathoz trietil-amin (0,22 ml, 0,0038 mol) THF-es (1ml) oldatát csepegtetjük, majd a reakcióelegyet 30 percen át kevertetjük. A keletkezett trietilammónium klorid csapadékot az elegyből kiszűrjük, THF-al mossuk, majd a szűrleteket egyesítjük. A vegyesanhidrid keletkezését VRK-val ellenőrizzük (eluens: hexán:etil-acetát=1:1).

A vegyesanhidrid THF-es oldatát ezt követően néhány részletben, a hőmérsékletet 20°C-on tartva, vizes (10 ml) NaBH₄ (0,25g, 0,007 mol) oldathoz adjuk. A reakció lejátszódását VRK-val ellenőrizzük (eluens: hexán:etil-acetát=1:1). Feldolgozás során a reakcióelegyhez étert (30 ml) és 5%-os sósav oldatot (30 ml) adunk. A szerves fázist elválasztjuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, majd vákuum alatt bepároljuk.

II/2

Keverés közben CrO₃-ot (4,2g, 0,042 mol) adunk diklórmetán (120 ml) piridines (7 ml) oldatához. (Fordított reakció gyulladáshoz vezet!) Az elegyet addig kevertetjük, amíg téglavörös oldat nem keletkezik (15-20 perc). Ezek után a száraz diklórmetánban (20 ml) feloldott alkoholt (**216**) (0,0035 mol) hozzáadjuk a Cr-komplexhez. Az elegyet szobahőmérsékleten 15 percig kevertetjük, majd erőteljesen kevert etil-acetáthoz öntjük. Az oldatot szilikagélen átszűrjük (eluens: etil-acetát), vákuum alatt bepároljuk. (VRK: Hexán:Etil-acetát=1:1)

- *(Z)*-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enal (**215a**)
C₁₈H₁₈O₄, M: 298,34, Megjelenés: fehér por.



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 9,53 (s, 1H, CHO), 8,51 (s, 1H, C=CH), 7,24 (d, 2H, Ar-H, J = 7,5 Hz), 6,87 (d, 2H, Ar-H, J = 7,5 Hz), 6,67 (m, 3H, Ar-H), 3,81 (s, 1H, OMe), 3,78 (s, 1H, OMe), 3,48 (s, 1H, OMe).

- *(Z)*-2,3-bisz(4-metoxifenil)prop-2-enal (**215b**)
C₁₇H₁₆O₃, M: 268,31, Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 9,66 (s, 1H, CHO), 7,42 (s, 1H, C=CH), 7,18 (d, 2H, Ar-H, J = 8,0 Hz), 7,01 (d, 2H, Ar-H, J = 8,5 Hz), 6,94 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 8,81 (d, 2H, Ar-H, J = 8,5 Hz), 3,78 (s, 3H, OMe), 3,66 (s, 3H, OMe).

- *(Z)*-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)prop-2-enal (**215c**)
C₂₀H₂₂O₆, M: 358,39, Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 9,65 (s, 1H, CHO), 7,74 (s, 1H, C=CH), 7,00 (1H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 6,71 (s, 2H, Ar-H), 6,63 (d, 1H, J = 8.4 Hz, Ar-H), 6,41 (s, 1H, Ar-H), 3,98 (s, 3H, OMe), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,66 (s, 3H, OMe), 3,14 (s, 3H, OMe). **¹³C-NMR (DMSO, 125 MHz):** 194.4 (CH), 154.5 (q), 152.8 (q), 149.6 (q), 143.8 (CH), 142.2 (q), 138.9 (q), 127.2 (q), 122.3 (CH), 113.9 (q), 113.6 (CH), 112.9 (CH), 97.7 (CH), 56.9 (CH₃), 56.2 (CH₃), 56.1 (CH₃), 55.3 (CH₃).

- *(Z)*-2,3-bisz(3,4-dimetoxifenil)prop-2-enal (**215d**)
C₁₉H₂₀O₅, M: 328,36, Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 9,62 (s, 1H, CHO), 8,48 (s, 1H, C=CH), 7,06 (s, 1H, Ar-H), 6,95 (m, 2H, Ar-H), 6,81 (m, 2H, Ar-H), 6,63 (s, 1H, Ar-H), 3,78 (s, 3H, OMe), 3,75 (s, 3H, OMe), 3,72 (s, 3H, OMe), 3,41 (s, 3H, OMe).

- *(Z)*-2-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-enal (**215e**)
C₁₆H₁₄O₂, M: 238,28, Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 9,68 (s, 1H, CHO), 7,60 (s, 1H, C=CH), 7,45-7,39 (m, 3H, Ph), 7,17 (d, 2H, Ar-H, J = 6,8 Hz), 7,12 (d, 2H, Ph, J = 6,4 Hz), 6,84 (d, 2H, Ar-H, J = 7,2 Hz), 3,73 (s, 3H, OMe).

- *(Z)*-2-fenil-3-(2-klórfenil)prop-2-enal (**215f**)
C₁₅H₁₁ClO, M: 242,7, Megjelenés: fehér por.

¹H-NMR (DMSO, 500 MHz): 9,94 (s, 1H, CHO), 8,53 (s, 1H, C=CH), 7,81 (t, 1H, J = 7.8 Hz, Ar-H), 7,55 (d, 1H, J = 7.8 Hz, Ar-H), 7,35 (m, 6H, Ph és Ar-H), 6,88 (d, 1H, J = 7.8 Hz, Ar-H).

- *(Z)*-2-fenil-3-(4-nitrofenil)prop-2-enal (**215g**)
C₁₅H₁₁O₃, M: 253,26, Megjelenés: fehér por.

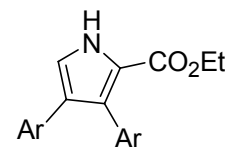
¹H-NMR (DMSO, 500 MHz): 9,90 (s, 1H, CHO), 8,13 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7,12 (s, 1H, C=CH), 7,44 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7,04 (d, 2H, J = 7.8 Hz, Ar-H), 6,94 (m, 3H, Ar-H).

III. Lépés: 3,4-Diaril-irrol-2-karboxilátok / 3,4-diarilpirrolok előállítása (223 és 224)

Egy kétnyakú lombikba bemért sztilbénaldehyd (**215**) (0,00075 mol) és a glicin-etilészter sósavas sóját (0,22g, 0,0015 mol) xilolban (20 ml) szuszpendáljuk. Trietil-amin (0,22 ml, 0,0015 mol) hozzáadása után az elegyet három órán át refluxáltatjuk. A reakció lejátszódását VRK-val ellenőrizzük (eluens: Hexán:Etil-acetát=2:1). Feldolgozás során az oldószert

ledesztilláljuk. A trietil-amin eltávolítása végett dietil-étert adunk a nyers termékhez, a kivált sőt szűrjük. Az étert vákuum alatt lepároljuk, majd a nyers terméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk.

- *Etil-[4-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-karboxilát]* (**223a**) C₂₂H₂₃NO₅, M: 381,43, Megjelenés: barna olaj.



¹H-NMR (DMSO, 500 MHz): 7,22 (s, 1H, CH), 7,09 (d, 2H, Ar-H, J = 9,0 Hz), 6,86 (d, 2H, Ar-H, J = 8,5 Hz), 6,76 (d, 1H, Ar-H, J = 8,5 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 2,0 és 8,5 Hz, Ar-H), 6,57 (d, 1H, J = 2,0 Hz, Ar-H), 4,07 (q, 2H, J = 7,6 Hz, -CH₂-CH₃), 3,75 (s, 3H, OMe), 3,67 (s, 3H, OMe), 3,46 (s, 3H, OMe), 1,08 (t, 3H, J = 7,6 Hz, -CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, 125 MHz): 164,9 (q), 160,6 (q), 158,1 (q), 155,1 (q), 149,5 (q), 148,3 (q), 147,0 (q), 131,8 (2xCH), 128,2 (q), 127,5 (CH), 124,9 (CH), 121,2 (CH), 119,7 (CH), 119,3 (q), 114,9 (CH), 113,1 (2xCH), 111,8 (CH), 59,3 (CH₂), 55,5 (CH₃), 55,2 (CH₃), 54,9 (CH₃), 14,2 (CH₃).

- *Etil-[3,4-bisz-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-karboxilát]* (**223b**) C₂₁H₂₁NO₄, M: 351,4, Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (DMSO, 500 MHz): 7,14 (s, 1H, CH), 7,069 (d, 2H, Ar-H, J = 9,0 Hz), 6,98 (d, 2H, Ar-H, J = 9,0 Hz), 6,84 (d, 2H, Ar-H, J = 8,5 Hz), 6,74 (d, 2H, Ar-H, J = 9,0 Hz), 5,2 (s, 1H, NH), 4,07 (q, 2H, OCH₂CH₃), 3,87 (s, 3H, OMe), 3,68 (s, 3H, OMe), 1,09 (t, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, 125 MHz): 193,7 (q), 164,9 (q), 160,6 (q), 158,1 (q), 157,5 (q), 132,2 (2xCH), 131,9 (q), 131,8 (CH), 128,9 (CH), 125,6 (CH), 121,2 (q), 119,3 (q), 115,0 (2xCH), 113,7 (CH), 113,0 (CH), 59,3 (CH₂), 56,0 (CH₃), 55,1 (CH₃), 14,1 (CH₃).

- *Etil-[4-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrol-2-karboxilát]* (**223c**) C₂₄H₂₇NO₇, M: 441,48, Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 7,22 (s, 1H, CH), 6,75 (s, 1H, Ar-H), 6,71 (d, 1H, J = 7,8 Hz, Ar-H), 6,66 (s, 1H, Ar-H), 6,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz, Ar-H), 6,61 (s, 1H, Ar-H), 4,02 (q, 2H, J = 7,6 Hz, -CH₂-CH₃), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,66 (s, 3H, OMe), 3,57 (s, 3H, OMe), 3,47 (s, 3H, OMe), 3,46 (s, 3H, OMe), 1,04 (t, 3H, J = 7,6 Hz, -CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz): 160,9 (q), 152,1 (q), 149,3 (q), 148,5 (q), 147,2 (q), 142,7 (q), 129,2 (CH), 128,9 (q), 125,4 (q), 124,7 (q), 120,9 (CH), 120,5 (q), 119,2 (CH), 117,1 (CH), 116,7 (q), 112,2 (CH), 111,3 (CH), 59,4 (CH₂), 56,9 (CH₃), 56,4 (CH₃), 56,3 (CH₃), 55,9 (CH₃), 55,3 (CH₃), 14,5 (CH₃).

- *Etil-[3,4-bisz(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirrol-2-karboxilát]* (**223d**) C₂₃H₂₅NO₆, M: 411,45, Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 7,22 (s, 1H, CH), 6,86 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Ar-H), 6,75 (s, 1H, Ar-H), 6,67 (d, 2H, Ar-H, J = 8,4 Hz), 6,65 (s, 1H, Ar-H), (q, 2H, J = 7,6 Hz, -CH₂-CH₃), 3,78 (s, 3H, OMe), 3,75 (s, 3H, OMe), 3,72 (s, 3H, OMe), 3,44 (s, 3H, OMe), 1,09 (t, 2H, J = 7,6 Hz, -CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz): 160,9 (q), 148,6 (q), 148,3 (q), 148,1 (q), 147,3 (q), 130,1 (q), 128,6 (q), 128,0 (q), 126,6 (CH), 125,3 (q), 123,4 (CH), 120,1 (CH), 119,7 (q), 115,4 (CH), 112,3 (CH), 111,8 (CH), 109,9 (CH), 59,6 (CH₂), 56,3 (CH₃), 56,1 (CH₃), 56,0 (CH₃), 55,9 (CH₃), 14,5 (CH₃).

- *Etil-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-karboxilát] (223e)*

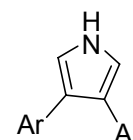
C₂₀H₁₉NO₃, M: 321,37, Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 7,22 (s, 1H, CH), 7,15 (d, 2H, Ar-H, J = 7,8 Hz), 7,07 (m, 5H, Ar-H), 6,83 (d, 2H, Ar-H, J = 7,8 Hz), 4,07 (q, 2H, J = 7.2 Hz, -CH₂-CH₃), 3,73 (s, 3H, OMe), 1,08 (t, 3H, J = 7.2 Hz, -CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz): 160,6 (q), 158,1 (q), 135,1 (q), 131,8 (2xCH), 130,0 (q), 128,2 (2xCH), 127,8 (2xCH), 127,1 (q), 125,7 (CH), 125,1 (q), 121,7 (CH), 119,5 (q), 113,0 (2xCH), 59,4 (CH₂), 55,1 (CH₃), 14,2 (CH₃).

- *4-fenil-3-(2-klórfenil)-1H-pirrol (224a)*

C₁₆H₁₂ClN, M: 253,73, Megjelenés: barna olaj.



¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 8,05 (d, 1H, Ar-H, J = 8,4 Hz), 7,87 (d, 2H, Ar-H, J = 7,2 Hz), 7,76 (t, 1H, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,64 (t, 1H, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,55 (t, 2H, J = 7,2 Hz, Ar-H), 7,46 (d, 1H, Ar-H, J = 8.4 Hz), 7,24 (s, 1H, CH), 7,11 (m, 1H, Ar-H), 6,82 (s, 1H, CH).

¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz): 138,4 (q), 137,2 (q), 133,0 (q), 129,7 (CH), 129,4 (2xCH), 128,8 (CH), 128,6 (2xCH), 128,3 (CH), 127,8 (CH), 127,3 (2xCH), 127,2 (CH), 126,9 (q), 126,5 (q).

- *4-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirrol (224b)*

C₁₆H₁₂N₂O₂, M: 264,28, Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 8,25 (d, 2H, Ar-H, J = 8,2 Hz), 7,89 (d, 2H, Ar-H, J = 7,2 Hz), 7,75 (d, 2H, Ar-H, J = 8,0 Hz), 7,69 (t, 1H, Ar-H), 7,62 (t, 1H, Ar-H), 7,32 (m, 1H, Ar-H), 7,22 (s, 1H, CH), 6,89 (s, 1H, CH), 5,3 (s, 1H, NH).

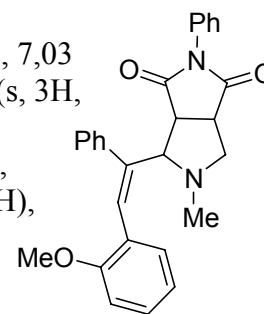
¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz): 148,1 (q), n140,0 (q), 133,4 (q), 129,3 (2xCH), 128,9 (CH), 128,6 (2xCH), 128,3 (2xCH), 127,2 (2xCH), 126,9 (2xCH), 126,5 (q), 126,2 (q).

2-fenil-4-(1-fenilvinil-2-metoxifenil)-5-metil-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3-dion (221)

C₂₈H₂₆N₂O₃, M: 438,52.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 7,49 (m, 4H), 7,35 (m, 6H), 7,25 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,77 (s, 3H, OMe), 2,47 (s, 3H, OMe), 3,48 (d, 1H, H-3, J = 9,4 Hz), 3,45 (m, 2H), 3,21 (1H, H-5).

¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz): 178,9 (q), 177,4 (q), 157,5 (q), 139,0 (q), 138,6 (q), 135,8 (q), 129,9 (2xCH), 129,2 (2xCH), 128,7 (CH), 128,4 (CH), 127,6 (2xCH), 127,3 (CH), 125,6 (CH), 125,5 (2xCH), 123,9 (q), 120,0 (CH), 119,9 (CH), 111,9 (CH), 55,8 (OMe), 57,1 (CH₂), 50,0 (CH), 44,5 (CH), 43,9 (CH), 39,1 (CH₃).

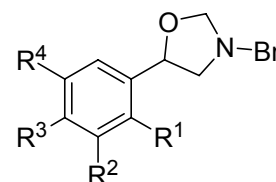


5.2 Oxazolidin származékok

5.2.1 2-(*N*-benzil-*N*-metilamino)-1-ariletanolok előállítása

I. lépés: 5-Aril-3-benziloxazolidinek előállítása (250)

A megfelelő **180** aldehidet (1 mmol), paraformaldehidet (5 mmol), valamint *N*-benzilglicin hidrokloridot (2 mmol) és trietil-amint (2 mmol) toluolban (20 ml) szuszpendáljunk, majd a reakcióelegyet a toluol forráspontján 3-4 órán keresztül refluxáltatjuk. Miután a reakció lejátszódásáról VRK-val meggyőződünk (eluens: hexán:etil-acetát= 2:1), a reakcióelegyet lehűlés után Kiesel gélen átszűrjük, majd vákuumban oldószer mentesítjük.



- **3-Benzil-5-(2-nitrofenil)oxazolidin (250a)**

C₁₆H₁₆N₂O₃; M: 284,31; Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS): 8,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz, Ar-6'H), 7,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz, Ar-3'H), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz, Ar-5'H), 7,40 (t, 1H, J = 7,8 Hz, Ar-4'H), 7,31-7,33 (m, 5H, Bn), 5,56 (t, 1H, J = 7,1 Hz, H-5), 4,64 (d, 1H, J = 5,7 Hz, H-2), 4,58 (d, 1H, J = 5,7, H-2), 3,80 (d, 2H, J = 6,6 Hz, Bn), 3,76 (dd, 1H, J = 7,1 Hz és 12,0 Hz, H-4), 2,82 (dd, 1H, J = 7,1 Hz és 12,0, H-4).

¹³C-NMR (5 MHz, CDCl₃): 146,9 (q), 139,5 (q), 138,4 (q), 133,9 (CH), 128,7 (2xCH), 128,4 (2xCH), 127,8 (CH), 127,3 (CH), 127,1 (CH), 124,7 (CH), 87,5 (CH), 73,4 (CH₂), 60,2 (CH₂), 58,4 (CH₂).

IR (KBR): 2927, 1610, 1525, 1349, 998, 853, 744, 700.

- **3-Benzil-5-(2,4-diklórfenil)oxazolidin (250b)**

C₁₆H₁₅Cl₂NO; M: 308,2; Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,51 (d, 1H, J = 8,4, Hz, Ar-5'H), 7,18-7,32 (m, 8H, Bn, Ar-6'H, Ar-3'H), 5,20 (t, 1H, J = 6,9 Hz, 5H), 4,52 (dd, 2H, J = 5,6 Hz és 12,8 Hz, H-2), 3,74 (s, 2H, Bn), 3,57 (dd, 1H, J = 6,9 Hz és 11,7 Hz, H-4), 2,68 (dd, 1H, J = 6,9 Hz és 11,7 Hz, H-4).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 138,9 (q), 138,2 (q), 132,9 (q), 131,6 (q), 128,7 (CH), 128,4 (2xCH), 128,2 (2xCH), 128,1 (CH), 127,1 (CH), 127,0 (CH), 126,9 (CH), 73,2 (CH₂), 58,9 (CH₂), 58,1 (CH₂).

IR (film, cm⁻¹): 2876, 1678, 1590, 1469, 1150, 1059, 904, 828, 733, 699

- **3-Benzil-5-(4-klór-3-nitrofenil)oxazolidin (250c)**

C₁₆H₁₅ClN₂O₃; M: 318,75; Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,85 (d, 1H, J = 1,9 Hz, Ar-5'H), 7,47 (s, 1H, Ar-2'H), 7,46 (d, 1H, 1,9 Hz, Ar-6'H), 7,31-7,33 (m, 5H, Bn), 5,00 (t, 1H, J = 7,0 Hz, H-5), 4,58 (d, 1H, J = 5,1 Hz, H-2), 4,55 (d, 1H, J = 5,1 Hz, H-2), 3,77 (s, 2H, Bn), 3,42 (dd, 1H, J = 7,0 Hz és 11,7 Hz, H-4), 2,77 (dd, 1H, J = 7,0 Hz és 11,7 Hz, H-4).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 147,8 (q), 143,2 (q), 138,0 (q), 131,8 (CH), 130,0 (CH), 128,5 (2xCH), 128,4 (2xCH), 127,4 (CH), 122,5 (CH), 87,6 (CH), 69,0 (CH₂), 59,9 (CH₂), 57,9 (CH₂).

IR (film, cm⁻¹): 3385, 3030, 2879, 1713, 1537, 1352, 1151, 1075, 834, 752, 700.

- **3-Benzil-5-(2-brómfenil)oxazolidin (250d)**
C₁₆H₁₆BrNO; M: 318,21; Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,59 (t, 1H, J = 7,7 Hz, Ar-4'H), 7,49 (d, 1H, J = 7,9 Hz, Ar-3'H), 7,38 (d, 1H, J = 7,4 Hz, Ar-6'H), 7,00-7,33 (m, 6H, Bn, Ar-5'H), 5,26 (t, 1H, 7,0 Hz, H-5), 4,61 (dd, 2H, J = 5,9 Hz és 11,8 Hz, H-2), 3,80 (s, 2H, Bn), 3,69 (dd, 1H, J = 7,0 Hz és 11,7 Hz, H-4), 2,75 (dd, 1H, J = 7,0 Hz és 11,7 Hz, H-4).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 141,9 (q), 138,6 (q), 132,5 (CH), 128,7 (2xCH), 128,6 (CH), 128,4 (2xCH), 128,2 (CH), 127,6 (CH), 127,3 (CH), 121,5 (q), 87,4 (CH), 75,7 (CH₂), 59,3 (CH₂), 58,5 (CH₂).

IR (film, cm⁻¹): 3378, 2876, 1453, 1200, 1025, 753, 699, 606, 528.

- **3-Benzil-5-(4-nitrofenil)oxazolidin (250e)**
C₁₅H₁₆N₂O₃; M: 284,31; Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,18 (d, 2H, J = 8,7 Hz, Ar-2'H és Ar-4'H), 7,49 (d, 2H, J = 8,7 Hz, Ar-3'H és Ar-4'H), 7,25-7,34 (m, 5H, Bn), 5,12 (t, 1H, J = 7,0 Hz, H-5), 4,61 (s, 1H, H-2), 3,80 (s, 1H, Bn), 3,47 (dd, 1H, dd, J = 7,0 Hz és 11,5 Hz, H-4), 2,70 (dd, 1H, J = 7,0 Hz és 11,5 Hz, H-4).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 150,0 (q), 147,5 (q), 138,2 (q), 128,6 (2xCH), 128,4 (2xCH), 127,4 (CH), 126,1 (2xCH), 123,7 (2xCH), 87,7 (CH), 75,5 (CH₂), 60,2 (CH₂), 58,1 (CH₂).

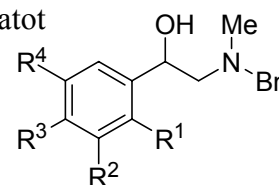
IR (film, cm⁻¹): 2879, 1605, 1515, 1347, 1044, 851, 747, 699.

II. Lépés: 2-(N-benzil-N-metilamino)-1-ariletanolok előállítása (251)

A **250** oxazolidin származék (1 mmol) etanos (20 ml), szobahőmérsékleten kevertetett oldatához NaBH₄-et (4 mmol) adagolunk. A reakcióelegyet 1 órán át kevertetjük, majd a reakció lejátszódását VRK-val ellenőrizzük (eluens: hexán: etil-acetát = 2:1).

Ezt követően az elegyet vákuumban mentesítjük az etanoltól. Az így kapott anyagot diklórmetánban feloldjuk, majd az el nem reagált NaBH₄ eltávolítása céljából vizes extrakciót alkalmazunk. MgSO₄-on történő szárítást követően az oldatot vákuumban oldószermentesítjük.

- **2-(N-benzil-N-metilamino)-1-(2-nitrofenil)etanol (251a)**
C₁₆H₁₈N₂O₃; M: 286,33; Megjelenés: barna olaj.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,58 (t, 1H, J = 7,7 Hz, Ar-5'H), 7,36 (t, 1H, J = 8,3 Hz, Ar-4'H), 7,29 (m, 5H, Bn), 5,39 (dd, 1H, J = 3,0 Hz és 10,0 Hz, H-1), 3,83 (d, 1H, J = 13,1 Hz, Bn), 3,55 (d, 1H, J = 13,1 Hz, Bn), 2,87 (dd, 1H, J = 3,0 Hz és 12,3 Hz, H-2), 2,55 (dd, 1H, J = 10,01 Hz és 12,3 Hz, H-2), 2,38 (s, 3H, N-Me).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 147,7 (q), 137,9 (q), 137,1 (q), 133,5 (CH), 129,1 (CH), 128,3 (CH), 128,3 (2xCH), 128,3 (2xCH), 127,9 (CH), 127,4 (CH), 124,1 (2xCH), 65,2 (CH), 63,5 (CH₂), 61,8 (CH₂), 41,5 (CH₃).

IR (film, cm⁻¹): 3356, 2950, 2847, 1526, 1454, 1349, 1064, 741, 701.

- **2-(N-benzil-N-metilamino)-1-(2,4-diklórfenil)etanol (251b)**
C₁₆H₁₇Cl₂NO; M: 310,22; Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,54 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Ar-4H), 7,20-7,33 (m, 8H, Bn, Ar-3H), 5,09 (dd, 1H, J = 2,7 Hz és 10,3 Hz, H-1), 3,73 (d, 1H, J = 13,2 Hz, Bn), 3,49 (d, 1H, J = 13,2 Hz, Bn), 2,69 (dd, 2H, J = 3,0 and 10,1 Hz, H-2), 2,31 (s, 1H, N-Me).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 138,3 (q), 137,9 (q), 133,2 (CH), 132,1 (q), 128,9 (CH), 128,7 (2xCH), 128,2 (CH), 127,3 (2xCH), 127,1 (q), 66,1 (CH), 62,1 (CH₂), 41,8 (CH₃).

IR (film, cm⁻¹): 3419, 2948, 2796, 1590, 1469, 1383, 1080, 1044, 824, 737, 699.

- *2-(N-benzil-N-metilamino)-1-(4-klór-3-nitrofenil)etanol (251c)*

C₁₆H₁₇ClN₂O₃; M: 320,77; Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 7,86 (s, 1H, OH), 7,45 (s, 1H, Ar-1H), 7,33(d, 1H, J = 7,0 Hz, Ar-5H), 7,27-7,29 (m, 6H), 4,76 (dd, 1H, J = 3,7 Hz és 10,1 Hz, H-1), 3,75 (d, 1H, J = 13,0 Hz, Bn), 3,56 (d, 1H, J = 13,0 Hz, Bn), 2,75 (dd, 2H, H-2), 2,34 (s, 3H, N-Me).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 147,8 (q), 143,0 (q), 137,3 (q), 131,6 (2xCH), 130,4 (CH), 129,03 (CH), 128,5 (2xCH), 127,6 (CH), 125,5 (q), 122,8 (CH), 67,9 (CH), 64,5 (CH₂), 62,2 (CH₂), 41,7 (CH₃).

IR (film, cm⁻¹): 3386, 3064, 2800, 1570, 1538, 1455, 1352, 1048, 832, 747, 700.

- *2-(N-benzil-N-metilamino)-1-(2-brómfenil)etanol (251d)*

C₁₆H₁₈BrNO; M: 320,22; Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,58 (t, J = 7,8 Hz, Ar-4'H), 7,41 (d, 1H, J = 6,8 Hz, Ar-6'H), 7,18-7,28 (m, 6H, Bn, Ar-3'H), 7,00 (t, 1H, J = 7,8 Hz, Ar-5'H), 5,11 (dd, 1H, J = 2,9 Hz és 10,3 Hz, H-1), 3,70 (d, 1H, J = 13,1 Hz, Bn), 3,44 (d, 1H, J = 13,1 Hz, Bn), 2,69 (dd, 1H, J = 10,3 Hz és 12,5 Hz, H-2), 2,36 (dd, 1H, J = 10,3 Hz és 12,5 Hz, H-2), 2,28 (s, 3H, N-Me).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 140,9 (q), 137,8 (q), 132,1 (CH), 128,8 (2xCH), 128,5 (CH), 128,3 (CH), 128,1 (2xCH), 127,4 (CH), 127,0 (t), 121,4 (q), 68,5 (CH), 63,0 (CH₂), 61,9 (CH₂), 41,6 (Me).

IR (film, cm⁻¹): 3385, 3062, 2843, 1454, 1077, 1023, 754, 700.

- *2-(N-benzil-N-metilamino)-1-(4-nitrofenil)etanol (251e)*

C₁₆H₁₈N₂O₃; M: 286,33; Megjelenés: barna olaj.

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 8,17 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar-2H-6H), 7,51 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar-3H-5H), 7,26-7,36 (m, 5H, Bn), 4,82 (dd, 1H, J = 3,8 Hz és 10,3 Hz, H-1), 3,76 (d, 1H, J = 13,1 Hz, Bn), 3,55 (d, 1H, J = 13,1 Hz, Bn), 2,55 (dd, 2H), 2,34 (s, 3H, N-Me).

¹³C-NMR (5 MHz, CDCl₃): 149,8 (q), 147,2 (q), 137,6 (q), 128,9 (2xCH), 128,4 (2x CH), 127,4 (CH), 126,5 (2x CH), 123,5 (2xCH), 68,6 (CH), 64,7 (CH₂), 62,2 (CH₂), 41,8 (CH₃).

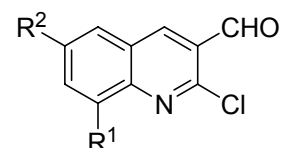
IR (film, cm⁻¹): 3475, 2959, 2804, 1605, 1518, 1346, 1077, 851, 743, 700.

5.2.2 5-(2-Klór-kinolin-3-il)-1,3-oxazolin származékok előállítása

I. lépés: 2-Klór-3-kinolin-3-karbaldehidek előállítása (254)

- *2-Klórkinolin-3-karbaldehyd (254a)*

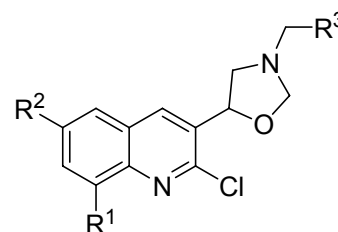
Lsd. IV. közlemény **2a** vegyület.



- *2-Klór-6-metoxi-kinolin-3-karbaldehid (254b)*
Lsd. IV. közlemény **2b** vegyület.
- *2,6-Diklór-8-metil-kinolin-3-karbaldehid (254c)*
Lsd. IV. közlemény **2c** vegyület.
- *2-Klór-8-metil-kinolin-3-karbaldehid (254d)*
Lsd. IV. közlemény **2d** vegyület.

II. lépés: 5-(2-Klór-kinolin-3-il)-1,3-oxazolidinek előállítása (255)

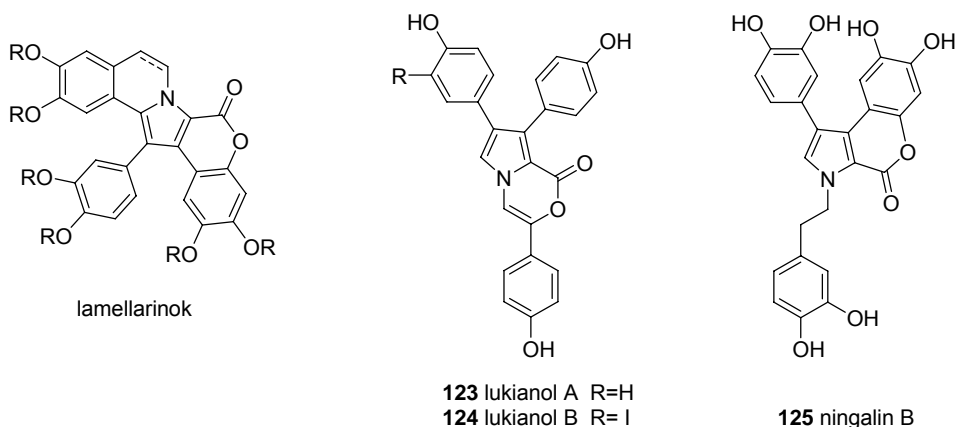
- *5-(2-Klór-kinolin-3-il)-3-metil-1,3-oxazolidin (255a)*
Lsd. IV. közlemény **3a** vegyület.
- *3-Benzil-5-(2-klór-kinolin-3-il)-3-1,3-oxazolidin (255b)*
Lsd. IV. közlemény **3b** vegyület.
- *5-(2-Klór-6-metoxi-kinolin-3-il)-3-metil-1,3-oxazolidin (255c)*
Lsd. IV. közlemény **3c** vegyület.
- *3-Benzil-5-(2-Klór-6-metoxi-kinolin-3-il) -1,3-oxazolidin (255d)*
Lsd. IV. közlemény **3d** vegyület.
- *5-(2,8-Diklór-6-metil-kinolin-3-il)-3-metil-1,3-oxazolidin (255e)*
Lsd. IV. közlemény **3e** vegyület.
- *3-Benzil-5-(2,8-diklór-6-metil- kinolin-3-il)-1,3-oxazolidin (255f)*
Lsd. IV. közlemény **3f** vegyület.
- *5-(2-Klór-8-metil- kinolin-3-il)-3-metil-1,3-oxazolidin (255g)*
Lsd. IV. közlemény **3g** vegyület.
- *3-Benzil-5-(8-metil-2-klór-kinolin-3-il)-1,3-oxazolidin (255h)*
Lsd. IV. közlemény **3h** vegyület.



6. ÖSSZEFOGLALÁS

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

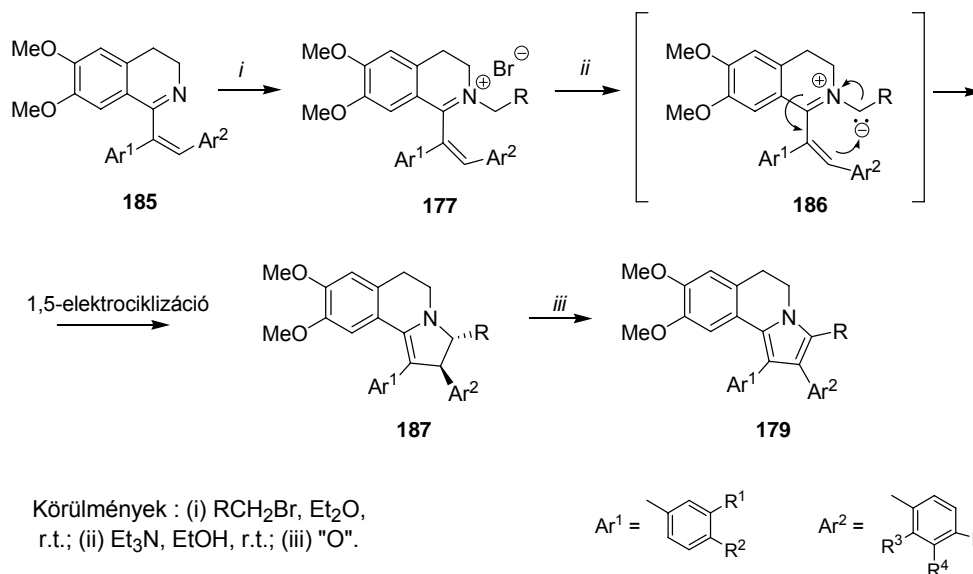
1. Rákellenes hatású lamellarin és más pirrolvázás alkaloidok szintézis kulcsintermedierjeinek előállítása



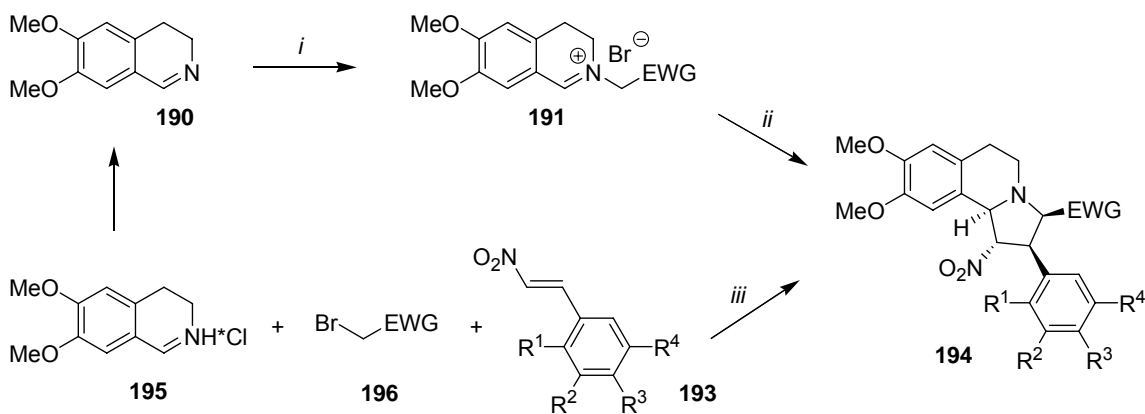
2. Oxazolidin származékok előállítása azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójának felhasználásával

1.1. Munkám során iminium só deprotonálódásával képződő $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen észterstabilizált azometin-ilidek újfajta 1,5-elektrociklizációs reakcióinak felfedezésével lamellarin alkaloid analogonokat állítottam elő. Az elektrociklizációs reakció során a **185** dihidroizokinolin alkiliezésével képzett **177** kvaterner sók dehidrohalogénezését követően keletkező **186** azometin-ilidek kivétel nélkül 1,5-elektrociklizációs reakcióban stabilizálódtak. A reakció végtermékeként az intermedierként képződő **187** pirrolin származék oxidálódásával a kívánt **179** pirrolo[2,1-*a*]izokinolin-karboxilát származékokat izoláltam termékként.

A reakció reprodukálhatóságának és sebességének növelése érdekében mangán-dioxid hozzáadásával segítettam az egyébként lassú oxidációs folyamatot. Így a dehidrohalogénezés – elektrociklizáció – oxidáció hármas kaszkádfolyamatot követően jó termeléssel, sokkal rövidebb reakcióidőt alatt jutottam el a megfelelő aromás gyűrűkkel helyettesített **179** származékokhoz.

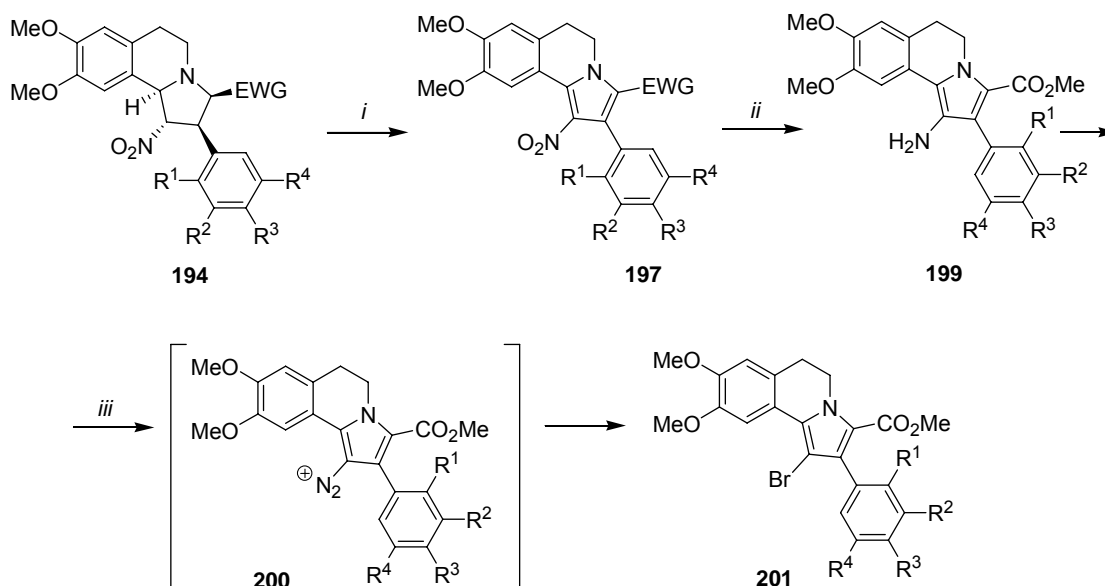


1.2. A fenti szintézis alternatívájaként a **194** dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolin vázat kulcslépként [3+2] cikloaddíció felhasználásával is sikerült kialakítanom. Ezt a hagyományosan három lépésben történő előállítást – bázis felszabadítása, kvaternerezés, cikloaddíció - egy lépésben, a reagensek megfelelő sorrendben történő adagolásával is sikerült végrehajtani.



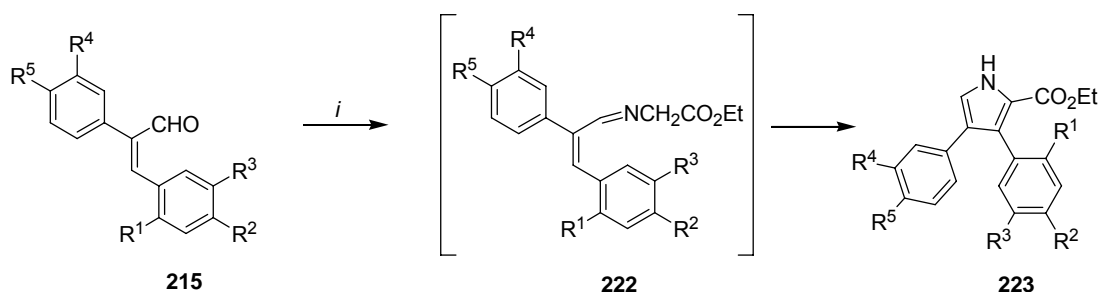
Sikerült egy teljesen új eljárást találnom az így kialakított **194** cikloadduktok pirrolgyűrűjének aromatiszálására is. A reakció NBS-del hajtható végre szobahőmérsékleten. Kivételt képeztek azok a kiindulási anyagok, amelyekben a kapcsolódó aromás gyűrű elektrofil szubsztitúcióra fokozottan hajlamos és az NBS-del már ezen a hőmérsékleten is reagált, az érintett aromás gyűrűn halogénezett terméket adva termékként. A célul kitűzött lamellarin intermedierhez, a

2-aril-1-brom-8,9-dimetoxi-5,6-dihidro[2,1-*a*]izokinolinhoz (**201**) **197** nitro csoportjának redukciója után, diazotálást követő halogénezéssel jutottam el.



Körülmények: (i) NBS, CHCl₃, r.t.; (ii) Na₂S₂O₄, EtOH, H₂O, Δ; (iii) *i*-pentil-nitrit, CHBr₃, 120°C.

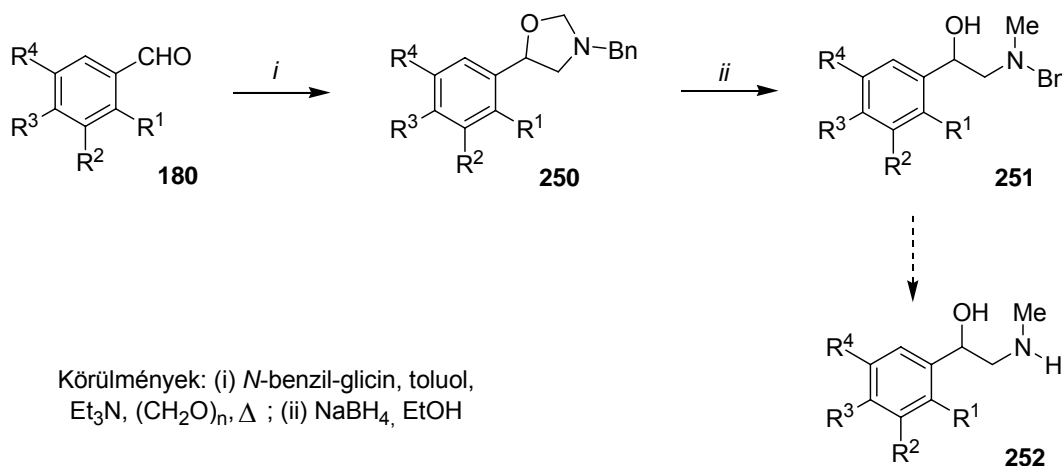
1.3. Munkám során **215** sztilbénaldekből származó, kiterjedt konjugációt tartalmazó azometin ilidek elektrociklizációs reakcióinak vizsgálatára is sor került. Meglepetésünkre a **215** aldehidből képződő nemstabilizált ilidekkel az 1,5-elektrociklizációs reakció nem következett be, míg **222** észterstabilizált ilidekkel egy nem várt elektrociklizációs reakcióban - az aromás gyűrűn jelenlévő elektronküldő szubsztituensek esetén - **223** 3,4-diarilpirrol-2-karboxilát származékokat kaptam termékként. A sikeres reakcióval ennek következtében megvalósult a lukianol és ningalin alkaloidok néhány képviselőjének formális totálszintézise.



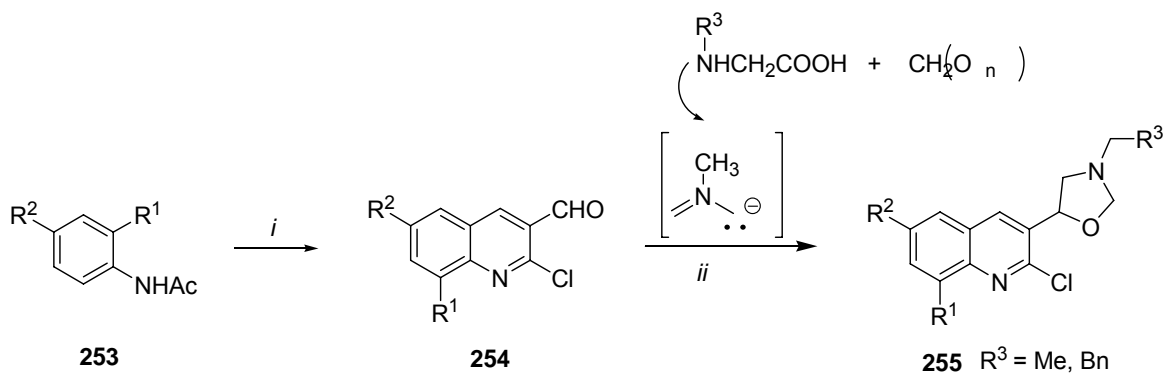
Körülmények: (i) NH₂CH₂CO₂Et, Et₃N, xilol, Δ

2. Paraformaldehyd, *N*-benzil-glicin és **180** aromás aldehid háromkomponensű domino reakciója során 5-aril-3-benziloxazolidinét (**250**) állítottam elő. Az oxazolidin gyűrű

minden esetben az *N*-benzil-glicinből és paraformaldehidből képzett ilid különböző arilaldehidekre történő 1,3-dipoláris cikloaddíciója során alakult ki, melyből redukív gyűrűfelynitással 2-(*N*-benzil-*N*-metilamino)-1-ariletanolokhoz (**251**) jutottam. Az **251** vegyületekről a benzil csoport katalitikus hidrogénezéssel eltávolítható és így értékes **252** β -amino alkoholok állíthatók elő.



A fent ismertetett háromkomponensű reakciót új, kinolinnal kapcsolt heterociklusok előállítására is felhasználtam. A reakció eredményeképpen kinolin-3-il-1,3-oxazolidin (**255**) származékokat nyertem termékként.



TÉZISEK

Doktori munkám keretében különböző azometin-ilidek kémiai tulajdonságait (előállítását, 1,3-dipoláris cikloaddíciós és 1,5-elektrociklizációs reakcióit, felhasználását természetes anyagok szintéziséhez) tanulmányoztam. Munkám során a következő eredményeket értem el:

1. Sikeresen valósítottam meg dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítását deprotonálódásos úton képzett azometin-ilidek 1,5-elektrociklizációs reakciójával. Ezen újonnan felfedezett átalakítással lamellarin alkaloid analógok előállítására nyílt lehetőség.
2. Megvalósítottam a lamellarin alkaloid analógok vázrendszerének kialakítását [3+2] cikloaddícióval is. Az 1,2,3,5,6,10*b*-hexahidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítására dihidroizokinolinium-hidroklorid sóból kiindulva egy új egyedényes, többkomponensű eljárás került kidolgozásra.
3. Új oxidációs módszert dolgoztam ki pirrolidinek pirrollá történő átalakítására *N*-brómszukcinimid felhasználásával, melynek segítségével 5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinok egyszerű előállítására nyílt lehetőség.
4. Lamellarin alkaloidok intermedierjeinek újfajta előállítására került sor két lépésben 2-*aril*-8,9-dimetoxi-1-nitro-dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinokból kiindulva.
5. (*Z*)-2,3-diarilprop-2-enalokból származó észtersatbilizált azometin-ilidek reakciója kapcsán $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -telítetlen észterstabilizált azometin-ilidek nemvárt 1,5-elektrociklizációs reakcióját fedeztem fel. A reakció eredményeképpen a szubsztituensek jellegétől függően 3,4-diarilpirrol-2-karboxilátokat és 3,4-diarilpirrolokat állítottunk elő.
6. (*Z*)-2,3-Diarilprop-2-enalokból származó észtersatbilizált azometin-ilidek 1,5-elektrociklizációs reakciója lukianol A és B, valamint ningalin B alkaloidok új szintézisúton történő formális totálszintézisét tette lehetővé.
7. Doktori munkám során különböző 5-*aril*-3-benziloxazolidin és kinolin-3-il-1,3-oxazolidin származékokat állítottam elő. Az oxazolidin gyűrű minden esetben a szarkozinból

(vagy *N*-benzil-glicinből) és paraformaldehidből képzett ilid különböző aldehidekre történő cikloaddíciója során alakult ki. Az 5-aril-3-benziloxazolidin gyűrűjének felnyitásával értékes β -amino alkohol szintézis intermediereket nyertem.

IRODALOMJEGYZÉK

- ¹ Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.
- ² Huisgen, R.; In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**; *1*, 1.
- ³ Sustmann, R.; *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717.
- ⁴ Houk, K.N.; Sims, J.; Duke, R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287.
- ⁵ Houk, K. N.; *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361.
- ⁶ Fukui, K.; *Fortschr. Chem. Forsch* **1970**, *15*, 1.
- ⁷ Fukui, K.; *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57.
- ⁸ Pandey, G.; Banerjee, P., Gadre, S. R.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484.
- ⁹ Grigg, R.; Kemp, J.; *J. C. S. Chem. Commun.* **1977**, 125.
Grigg, R.; Kemp, J.; *J. C. S. Chem. Commun.* **1978**, 109.
- ¹⁰ Aly, M. F.; Younes, M. I.; Metwally, S. A. M.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3159.
- ¹¹ Hamper, B. C.; Dukeshere, D. R.; South, M. S.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3671.
- ¹² Garner, P.; Kaniskan, Ü.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10868.
- ¹³ Deyrup, J. A.; Szabo, W. A.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2048.
- ¹⁴ Bende, Z.; Simon, K.; Tóth, G.; Tőke, L.; Weber, L.; *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 924.
- ¹⁵ Szöllősy, Á.; Tischer, T.; Kádas, I.; Tőke, L.; Tóth, G.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7279.
- ¹⁶ Yoshino, H.; Koike, K.; Nikaido, T.; *Heterocycles* **1999**, *51*, 281.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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 1.* **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.
- ¹⁹ Zhou, J.; Hu, Y.; Hu, H.; *J. Chem. Res.* **1999**, 552.
- ²⁰ Enders, D.; Meyer, I.; Runsink, J.; Raabe, G.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10733.
- ²¹ Noguchi, M.; Akao, R.; Kawamoto, H.; *J. Chem. Res.* **1999**, 470.
- ²² Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Philips, H.; Watkin, D. J.; *Tetrahedron Asymm.* **1991**, *2*, 169.
Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Philips, H.; Watkin, D. J.; *Tetrahedron Asymm.* **1991**, *2*, 997.
Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Philips, H.; Watkin, D. J.; Wong, L. F.; *Tetrahedron Asymm.* **1991**, *2*, 1343.
Harwood, L. M.; Macro, J.; Watkin, D. J.; Williams, C. E.; Wong, L. F.; *Tetrahedron Asymm.* **1992**, *3*, 1127.
Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Park, G.; Price, D. W.; Tyler, S. N. G.; Park, C. R.; Cho, S. G.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5641.
Aldous, D. J.; Hamelin E. M.-N.; Harwood, L. M.; Thurairatnam, S.; *Synlett* **2001**, 1841.
- ²³ Bicknell, A. J.; Hird, N. W.; Readshaw, S. A.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5869.
- ²⁴ Rizzi, G.P.; *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2069.
- ²⁵ Zhai, H.; Liu, P.; Luo, S.; Fang, F.; Zhao, M.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4385.

- Luo, S.; Fang, F.; Zhao, M.; Zhai, H.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5353.
- 26 Martel, S. A.; Wisedale, R.; Gallagher, T.; Hall, L. D.; Mahon, M. F.; Bradbury, R. H.; Hales, N. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2309.
- Martel, S. A.; Planchenault, D.; Wisedale, R.; Hales, N. J.; Gallagher, T.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 1897.
- Brown, D.; Brown, G. A.; Martel, S. A.; Planchenault, D.; Turmes, E.; Walsh, K. E.; Wisedale, R.; Hales, N. J.; Fishwick, C. W. G.; Gallagher, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1270.
- Brown, G. A.; Martel, S. A.; Wisedale, R.; Charmant, J. P. H.; Hales, N. J.; Fishwick, C. W. G.; Gallagher, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1281.
- Brown, D.; Brown, G. A.; Andrews, M.; Large, J. M.; Urban, D.; Butts, C. P.; Hales N. J.; Gallagher T.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2014.
- 27 Taylor, E. C.; Turchi, I. J.; *J. Chem. Rev.* **1979**, *79*, 181.
- 28 Huisgen, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 947.
- 29 Augstein, W. and Kröhnke, F.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *697*, 158.
- 30 Grigg, R.; Kennewell, P.; Savic, V.; Sridharan, V.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10423.
- 31 Grigg, R.; Nimal Gunaratne, H. Q.; Henderson, D.; Sridharan, V.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1599.
- 32 Grigg, R.; Myers, P.; Somasunderan, A. and Sridharan, V.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9735.
- 33 Swinbourne, F.T.; Hunt, J. and Klinkert, K.; *Adv. Heterocyclic Chem.* **1978**, *23*, 103.
- 34 Uchida, T. and Matsumoto, K.; *Synthesis* **1976**, 209.
- 35 Zhou, J.; Hu, Y. and Hu, H.; *Synlett* **1999**, 166.
- 36 Sashida, H.; Kato, M. and Tsuchiya, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3826.
- 37 Gupton, J. T.; Krolikowski, D. A.; Yu, R. H. and Riesinger, S. W.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4735.
- Gupton, J. T.; Petrich, S. A.; Smith, L. L.; Bruce, M. A.; Vu, P.; Du, K. X.; Dueno, E. E.; Jones, C. R. and Sikorski, J. A.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6879.
- Gupton, J. T.; Krolikowski, D.A. ; Yu, R. H.; Vu, P.; Sikorski, J. A.; Dahl, M. L. and Jones, C. R.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5480.
- 38 Ohno, M.; Miyata, H.; Komatsu, M. and Ohshiro, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5093.
- 39 Padwa, A. and Eisenhardt W.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 380.
- 40 Mayer, T.; Mass, G.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 205.
- 41 Reisser, M., Mass, G.; *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4913.
- 42 Tan, Y., Hartmann, T., Huch, V., Dürr, H., Valat, P., Wintgens, V., Kossanyi, J.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1130.
- 43 Rudi, A.; Goldberg, I.; Stein, Z.; Frolow, F.; Benayahu, Y.; Schleyer, M.; Kashman, Y.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 999.
- 44 Kang, H.; Fenical, W.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3254.
- 45 Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; Cen-heng, H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492.
- 46 Lindquist, N.; Fenical, W.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4570.
- 47 Caroll, A. R.; Bowden, B. F.; Coll, J. C.; *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 489.
- 48 Urban, S.; Butler, M. S.; Capon, R. J.; *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1919.
- 49 Urban, S.; Hobbs, L.; Hopper, J. N. A.; Capon, R. J. ; *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1491.
- 50 Quesada, A. R.; Grávalos, M. D. G.; Puentes, J. L. F. Br. ; *J. Cancer* **1996**, *74*, 677.
- 51 Cantrell, C. L.; Groweiss, A.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R.; *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *14*, 39.
- 52 Vanhuyse, M.; Kluza, J.; Tardy, C.; Otero, G.; Cuevas, C.; Bailly, C.; Lansiaux, A. ; *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9* (Suppl), 6109S.
- 53 Facompré, M.; Tardy, C.; Bal-Mahieu, C., Colson, P.; Perez, C.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C.; *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7392.
- 54 Vanhuyse, M.; Kluza, J.; Tardy, C.; Otero, G.; Cuevas, C.; Bailly, C.; Lansiaux, A.; *Cancer Lett.* **2005**, *221*, 165.
- 55 Kokoshka, J. M.; Capson, T. L.; Holden, J. A.; Ireland, C. M.; Barrows, L. R.; *Anti-Cancer Drugs* **1996**, *7*, 758.
- 56 Ohta, E.; Ohta, S.; Hongo, Z-, Hamaguchi, Y., Andoh, T., Shioda, M.; Ikegami, S.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 2365.

- 57 Boger, D. L.; Soenen, D. R.; Boyce, C. W.; Hedrick, M. P.; Jin, Q.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2479.
58 Puentes, J. L. F.; Gravalos, D. G.; Quesada, A. R.; *U.S. Patent*, **1995** 5,852,033.
59 Banwell, M. G.; Flynn, B. L.; *WO 9850365*, 1998, *PCT Int. Appl.* **1998**, 75.
60 Puentes, J. L. F.; Gravalos, D. G.; Quesada, A.; *PCT Int. Appl. WO 9701336*, 1996; *Chem. Abstr.* **1996**, 126, 166474.
61 Reddy, M. V. R.; Rao, M. R.; Rhodes, D.; Hansen, M. S. T.; Rubins, K.; Bushman, F. D.; Venkateswarlu, Y.; Faulkner, D. J.; *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1901.
62 Ridely, C. P.; Reddy, M. V. R.; Rocha, G.; Bushman, F. D.; Faulkner, D. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3285.
63 Wang, J. C.; *Annu Biochem* **1996**, 65, 635.
64 Krishnaiah, P.; Reddy, V. L. N.; Venkataramana, G.; Ravinder, K.; Srinivasulu, M.; Raju, T. V.; Ravikumar, K.; Chandrasekar, D.; Ramakrishna, S.; Venkateswarlu, Y.; *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1168.
65 Pla, D.; Marchal, A.; Olsen, C. A.; Francesch, A.; Cuevas, C.; Albericio, F.; Álvarez, M.; *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3257.
66 Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.; *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264.
67 Yoshida, W. Y.; Lee, K. K.; Carroll, A. R.; Scheuer, P. J.; *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1721.
68 Bowden, B. F.; *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2000**, 23, 233.
69 Kang, H.; Fenical, W.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3254.
70 Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A.; Jin, Q. J.; *Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 54.
71 Chou, T.-C. *WO 2006026496*, 2006; *PCT Int. Appl.* **2006**, 52.
72 Heim, A.; Terpin, A.; Steglich, W.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 155.
73 Banwell, M.; Flynn, B.; Hockless, D.; *Chem. Commun.* **1997**, 23, 2259.
74 Diaz, M.; Guitián, P.; Castedo, L.; *Synlett*, **2001**, 7, 1164.
75 Polypradith, P.; Jinaglueng, W.; Pavaro, C.; Ruchirawat, S.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1363.
76 Fujikawa, N.; Ohta, T.; Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 594.
77 Handy, S. T.; Zhang, Y.; Bregman, H.; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2362.
78 Pla, D.; Marchal, A.; Olsen, C. A.; Albericio, F.; Álvarez, M.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8231.
79 Cirioni, P.; Manzanares, I.; Albericio, F.; Álvarez, M.; *Org. Lett.* **2003**, 5, 2959.
80 Furstner, A.; Weintritt, H.; Hupperts, A.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6637.
81 Bullington, J.; Wolf, R.; Jackson, P.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9439.
82 Banwell, M.; Flynn, B.; Hamel, E.; Hockless, D.; *Chem. Commun.* **1997**, 2, 207.
83 Gupton, J.; Krumpe, K.; Burnham, B.; Webb, T.; Shuford, J.; Sikorski, J.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 14515.
84 Gupton, J.; Clough, S.; Miller, R.; Lukens, J.; Henry, C.; Kanters, R.; Sikorski, J.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 207.
85 Nyerges, M.; Virányi, A.; Pintér, Á.; Tőke, L.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 793.
86 Nyerges, M.; Somfai, B.; Tóth, J.; Tőke, L.; Dancsó, A.; Blaskó, G.; *Synthesis* **2005**, 12, 2039.
87 Nyerges, M.; Virányi, A.; Tóth, J.; Blaskó, G.; Tőke, L.; *Synthesis* **2006**, 8, 1273.
88 Tóth, J.; Dancsó, A.; Blaskó, G.; Tőke, L.; Groundwater, P. W.; Nyerges, M.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 5725.
89 Nyerges, M.; Tőke, L.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7531.
90 Tóth, J.; Nedves, A.; Dancsó, A.; Blaskó, G.; Tőke, L.; Nyerges, M.; *Synthesis*, **2007**, 7, 1003.
91 Ruchirawat, S.; Mutarapat, T.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1205.
92 Olsen, A.; Parera, N.; Albericio, F.; Álvarez, M.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2041.
93 Huisgen, R.; Grashey, R.; Steingruber, R.; *Tetrahedron Lett.* **1963**, 22, 1441.
94 Bende, Z.; Simon, K.; Tóth, G.; Tőke, L.; Weber, L.; *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 924.
95 Bende, Z.; Tőke, L.; Weber, L.; Tóth, G.; Janke, F.; Csonka, G.; *Tetrahedron*, **1984**, 40, 69.
96 Tóth, J.; Váradi, L.; Blaskó, G.; Dancsó, A.; Tőke, L.; Nyerges, M.; *Synlett*, **2007**, 8, 1259.
97 Stanforth, S. P.; *Heterocyclic Chem* **1987**, 24, 531.
98 Ali, M. H.; Hartman, M.; Lamp, K.; Schmitz, C.; Wencewicz, T.; *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1769.

- Harville, R.; Rees, S. F. Jr.; *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 3976.
More, K. M.; Wemple, J.; *Synthesis*, **1977**, 11, 791.
Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Kumar, V. P.; Sridhar, R.; Rao, K. R.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 4581.
- ⁹⁹ Jain, S. L.; Sain, B.; *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 1459.
Lee, J. C.; Lee, J. Y.; Lee, J. M.; *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 1911.
Sharma, V. B.; Jain, S. L.; Sain, B.; *J. Mol. Cat.(A)*, **2005**, 227, 47.
Khurana, J. M.; Kandpal, B. M.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 4909.
- ¹⁰⁰ Tatsugi, J.; Zhiwei, T.; Izawa, Y.; *Arkivoc*, **2001**, 67.
Suzuki, H.; Tsutsui, H.; Kano, A.; Katoh, S.; Morita, T.; Matsuda, K.; Iibuchi, N.; Ogawa, M.; *Heterocycles*, **1997**, 45, 1657.
Kovganko, V. N.; Kovganko, N. N.; *Russ. J. Org. Chem.*, **2006**, 42, 243.
- ¹⁰¹ Prelog, V.; Wiesner, K.; *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 870.
- ¹⁰² Prekuzec, S.; Svedruzic, D.; Gazivoda, T.; Mrvos-Sermek, D.; Nagl, A.; Grdisa, M.; Pavelic, K.; Balzarini, J.; De Clerq, E.; Folkers, G.; Sapoza, L.; Mintas, M.; Raic-Malic, S.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5769.
- ¹⁰³ Arany, A.; Groundwater, P. W.; Nyerges, M.; *Tetrahedron Lett.*; **1998**, 39, 3267.
- ¹⁰⁴ Groundwater, P. W.; Garnett, I.; Morton, A. J.; Shariff, T.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Nyerges, M.; Anderson, R. J.; Bendell, D.; McKillop, A.; Zhang, W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2781.
Groundwater, P. W., Shariff, T., Arany, A.; Hibbs, D. E., Hursthouse, M. B.; Garnett, I., Nyerges, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2837.
Groundwater, P. W., Shariff, T., Arany, A.; Hibbs, D. E., Hursthouse, M. B.; Nyerges, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1433.
- ¹⁰⁵ Bernna, E.; Fuganti, C.; Serra, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 904.
- ¹⁰⁶ Sarel, S.; Newman, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5416.
- ¹⁰⁷ Bremmer, M. L.; Khatri, N. A.; Weinreb, S. M.; *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3661.
- ¹⁰⁸ Jin, Z.; Wang, Q.; Huang, R.; *Synthetic Commun.* **2004**, 34, 119.
- ¹⁰⁹ Oh, K.; Kim, S.; Lee, J.; Cho, W.; Lee, T.; Kim, S.; *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2418.
- ¹¹⁰ Ketcham, R.; Jambotkar, D.; *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1034.
- ¹¹¹ Stomberg, R.; Li, S.; Lundquist, K.; *Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Commun.* **1995**, C51(12), 2698.
- ¹¹² Gierer, J.; Yang, E.; Reitberger, T.; *Holzforchung* 1996, 50, 353.
- ¹¹³ Bartok, M.; Wittmann, Gy.; Bartok, G.B.; Gondos, Gy.; *J. Organomet. Chem.* **1990**, 384, 385.
- ¹¹⁴ Bird, C. W.; Briggs, E. M.; *Spectrochim. Acta, Part A* **1969**, 25, 899.
- ¹¹⁵ Sadiq-ur-Rehman, Ali.; Saqib, S., Saira, P.M.; *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2006**, E62(8), 3313.
- ¹¹⁶ Gupton, J. T.; Krumpke, K. E.; Burnham, B. S.; Webb, T. M.; Shuford, J. S.; Sikorski, J. A.; *Tetrahedron* 1999, 55, 14515.
- ¹¹⁷ Tőke L.; Szeghy L.: *Gyógyszerkémia I.*, Tankönyvkiadó, Budapest, 1992.
- ¹¹⁸ Reddy, B. M.; Patil, M. K.; Reddy, B. T.; *Cat. Commun.* **2008**, 9, 950.
Wang, H.; Chen, L.; Bai, G.; Luan, D.; Li, Y.; Yan, X.; Zhang, Y.; Xing, J.; *Cat. Commun.* **2007**, 8, 145.
- ¹¹⁹ Raposo, C.; Wilcox, C. S.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1285.
Blanchet, J.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6423.
Iwata, A.; Tang, A.; Kunai, A.; Ohshita, J.; Yamamoto, Y.; Matui, C.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5170.
Rizzi, G. P.; *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2069.
- ¹²⁰ Campbell, S. F.; Hardstone, J. D.; Palmer, M. J.; *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1035.
- ¹²¹ Alhaider, A. A.; Abdelkader, M. A.; Lien, A. J.; *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1394.
- ¹²² Jin, J.; Wang, Y.; Wang, F.; Kerns, J. F.; Vinader, V. M.; Hancock, A. P.; Lindon, M. J.; Stevenson, G. I.; Morrow, D. M.; Rao, P.; Nguyen, C.; Barrett, V. J.; Browning, C.; Hartmann, G.;

- Andrew, D. P.; Sarau, H. M.; Foley, J. J.; Jurewicz, A. J.; Fornwald, J. A.; Harker, A. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1722.
- ¹²³ Rudas, M.; Fejes, I.; Nyerges, M.; Szőlősy, A.; Tőke, L.; Groundwater, P. W.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1999**, 1167.
- ¹²⁴ Nyerges, M.; Fejes, I.; Virányi, A.; Groundwater, P. W.; Tőke, L.; *Synthesis*, **2001**, *10*, 1479.
- ¹²⁵ 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.
- ¹²⁶ 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.
- ¹²⁷ Takeda, H.; Tachinami, T.; Aburatani, M.; Takahashi, H.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 367.
- ¹²⁸ Meth-Chn, O., *Heterocycles* **1993**, *35*, 539.
- Meth-Cohn O.; Taljaard, H. C.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4607.
- ¹²⁹ Tóth, J., Blaskó, G.; Dancsó, A.; Tőke, L.; Nyerges, M.; *Synthetic Commun.*, **2006**, *36*, 3581.
- ¹³⁰ Bende, Z.; Bitter, I.; Tőke, L.; Weber, L.; Tóth, G.; Janke, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 2146.
- Tóth, G.; Tischner, T.; Bende, Z.; Szejtli, G.; Tőke, L. *Monatsh. Chem.* **1990**, *121*, 529.
- Tischer, T.; Tőke, L.; Tóth, G., *Acta Chim. Hung.* **1990**, *127*, 171.
- Janke, F.; Himmelreich, U.; Tóth, G.; Tischer, T.; Bende, Z.; Tőke, L., *J. Het. Chem.* **1991**, *28*, 867.