BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNŐKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

OXINDOL- ÉS 1,3-DIAZAOXINDOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS REAKCIÓINAK VIZSGÁLATA

(Ph. D. értekezés)

Kókai Eszter
okl. gyógyszervegyész-mérnök

Témavezető: Dr. Volk Balázs

Konzulensek: Dr. Simig Gyula
Dr. Nagy József

Készült az Egis Gyógyszergyár Zrt. Hatóanyagfejlesztési Igazgatóságán

Budapest, 2017

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönöm témavezetőmnek, **Dr. Volk Balázsnak**, hogy mindig tudott időt szakítani a kutatásaim során felmerült kérdések megbeszélésére, szakmai iránymutatása biztosította doktori munkám előremenetelét és ennek a disszertációnak a megszületését. Emellett külön hálás vagyok emberséges hozzáállásáért és témavezetői elhivatottságáért, ami példaértékű és rendkívül értékes volt számomra.

Köszönöm **Dr. Porcs-Makkay Mártának**, hogy még hallgató koromban felkeltette bennem a kutatás iránti szeretetet és témavezetésével a szakdolgozatom, majd a diplomamunkám is megszületett. Továbbá köszönettel tartozom neki, hogy lehetővé tette, hogy a Preparatív Kutató 3 Laboratóriumban folytathattam a kísérleti munkát a doktori munkám alatt is.

Köszönettel tartozom **Dr. Simig Gyulának**, akinek a szerves kémia tudományban való jártassága és a kutatás iránti mérhetetlen szeretete nagy hatással volt rám, és problémamegoldó képessége sokszor segítette a felmerülő akadályok áthidalását.

Hálás vagyok **Dr. Nagy Józsefnek**, aki mindig mellettem állt és az én érdekeimet nézte, hogy ez a dolgozat megszülethessen. Köszönöm tanácsait, melyek segítették kutatási munkámat.

Köszönettel tartozom **Pandur Angélának** és **Molnár Enikőnek**, hogy készséggel segítettek a laboratóriumi munkában, továbbá barátságukért, mellyel megtiszteltek.

Köszönöm az Egis Nagyműszeres Spektroszkópiai Laboratórium minden munkatársának, hogy az előállított anyagok szerkezet analízisét elvégezték. Külön szeretném megköszönni **Dr. Halász Juditnak**, hogy elfoglaltsága mellett mindig szakított időt a kérdéses spektrumok átbeszélésére.

Köszönettel tartozom továbbá a BME Bioorganikus Kutatócsoport minden egyes dolgozójának segítségükért és a jó hangulatért. Külön köszönöm Bell Evelinnek, Farkas Emesének, Gyűjtő Imrének, Nagy Flórának, Szokol Biankának és Dr. Weiser Diánának a barátságukat.

Végül köszönöm *családomnak* a támogatást és biztatást, amely végigkísérte doktori munkámat.

Tartalomjegyzék

Rövidítések 4
1. Bevezetés 5
2. Célkitűzés 7
3. A 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok előállítása 8
3.1. Oxindol-1-karboxamidok irodalmi előállításai 8
3.1.1. Oxindol-1-karboxamidok előállítása izocianáttal 8
3.1.2. Az Egis kutatási eredményei oxindol-1-karboxamidok előállítására 9
3.2. Saját munka: a 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok előállítása 12
4. *N*-Szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok regioszelektív *C*(3)-alkilezése és új szubsztitúciós mintázatok kialakítása az aromás gyűrűn 20
4.1. Irodalmi háttér 20
4.1.1. 3-Alkiloxindolok előállítása az irodalomban 20
4.1.2. 3,3-Dialkiloxindolok előállítása az irodalomban 21
4.2. Saját munka: *N*-szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok szelektív *C*(3)-alkilezése és szubsztituensek bevezetése az aromás gyűrűre 26
5. *N*(7)-Szubsztituálatlan *C*(2)-szubsztituált-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-6-onok (2-szubsztituált-1,3-diazaoxindolok) szintézise 33
5.1. 1,3-Diazaoxindolok előállítása az irodalomban 33
5.2. Saját munka: Új eljárás a 2-es helyzetben szubsztituált 1,3-diazaoxindolok előállítására 41
6. *N*(7)-Szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióinak vizsgálata 48
6.1. *N*(7)-Szubsztituálatlan *C*(5)-mono-, vagy –dialkilezett diazaoxindolok előállítása az irodalomban 48
6.2. Saját munka: *N*(7)-szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióinak vizsgálata 51
7. Összefoglalás 62
8. Az értekezés tézisei 64
8.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények 65
9. Kísérleti rész 66
9.1. A disszertáció alapját képező publikációk kísérleti részében ismertetett vegyületek 66
9.2. A disszertáció alapját képező publikációk kísérleti részében nem ismertetett vegyületek 68
10. Irodalomjegyzék 71

Rövidítések

BnBr: benzil-bromid

BnCl: benzil-klorid

t-Bu: *terc*-butil

BuLi: butil-lítium

t-BuOK : kálium-*terc*-butoxid

DIPEA: *N*,*N*-diizopropiletilamin

DMAP: 4-(*N*,*N*-dimetilamino)piridin

DMB: 2,4-dimetoxibenzil

DMF: *N*,*N*-dimetilformamid

EtI: etil-jodid

EtOAc: etil-acetát

EtOH: etanol

IPA: izopropanol, izopropil-alkohol

LiHMDS: lítium bisz(trimetilszilil)amid

MeI: metil-jodid

MeOH: metanol

NaOEt: nátrium-etoxid

PBPB: piridinium tribromid, piridinium-bromid-perbromid

Ra-Ni: Raney-nikkel

TEA: trietil-amin

THF: tetrahidrofurán

TMEDA: *N,N,N′,N′*-tetrametiletán-1,2-diamin

1. Bevezetés

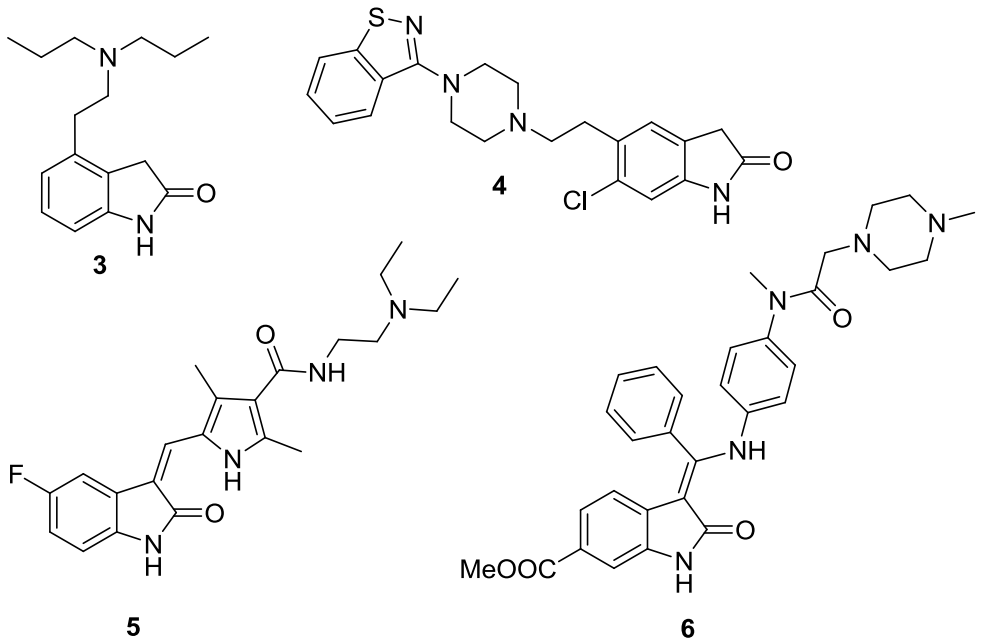
Az 1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on (oxindol, **1**, 1. ábra) származékok gyakori szereplői szerves- és gyógyszerkémiai publikációknak, változatos biológiai hatásuknak köszönhetően. Az oxindol (**1**) vegyületcsaládra vonatkozó irodalom több tíz éves múltra tekint vissza. Az oxindolokhoz szerkezetileg közel álló 5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-on (1,3-diazaoxindol, **2**, 1. ábra) származékok előállításával és a humán gyógyászatban való lehetséges alkalmazásával kapcsolatos publikációk, szabadalmi bejelentések az elmúlt pár évben megszaporodtak, ami azt mutatja, hogy az 1,3-diazaoxindol (**2**) vegyületcsalád tagjainak felhasználása a humán betegségek gyógyításában felértékelődhet.

1, oxindol **2**, 1,3-diazaoxindol

1. ábra. Oxindol (**1**) és 1,3-diazaoxindol (**2**) alapvázak

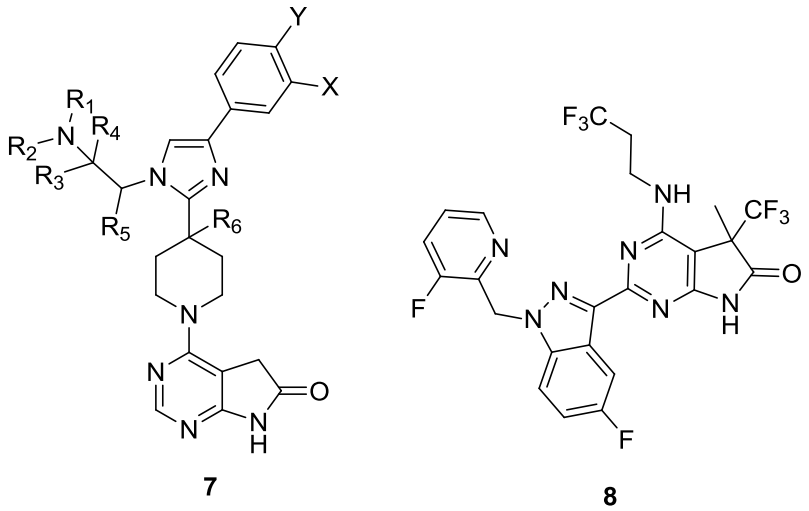
Az oxindol (**1**) szerkezeti részlet számos piaci forgalomban lévő gyógyszermolekulában megtalálható, melyeket a 2. ábra mutat be. A D_2 agonista hatású ropinirole[1] (**3**, 2. ábra) a Parkinson-kór, a nyugtalan láb szindróma (restless leg syndrome, RLS) vagy a fibromyalgia kezelésében; az atípusos antipszichotikumok csoportjába tartozó ziprasidone[2] (**4**) bipoláris zavar esetén; míg a sunitinib[3] (**5**) és nintedanib[4] (**6**) rákos megbetegedések (pl. mellrák, tüdőrák, melanóma, myeloma multiplex, májrák, stb.) terápiájában használatosak.

Számos további oxindolszármazék jutott el humán klinikai vizsgálatokig (pl. tenidap, famitinib, linopirdine, flindokalner, satavaptan, stb.). Az oxindol váz biológiai jelentőségét mutatja továbbá, hogy alkotóeleme különböző alkaloidoknak is, pl. horsfiline,[5] paraherquamide,[6] rhyncophylline,[7] gelsemium[8] és egyéb alkaloidok.[9]



2. ábra. Piaci forgalomban lévő oxindol vázat tartalmazó gyógyszermolekulák

Az oxindolok (**1**) mellett az 1,3-diazaoxindol-származékok (**2**) is jelentősek a humán gyógyszerjelöltek kutatásában, azonban jelenleg még nincsen piaci forgalomban lévő olyan gyógyszermolekula, mely diazaoxindol vázat tartalmaz. Sok szabadalmi bejelentés számol be 1,3-diazaoxindol-származékok protein kináz inhibíciós hatásáról (**7**, 3. ábra),[10,11] valamint kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésében vagy megelőzésében való alkalmazhatóságáról (**8**).[12]

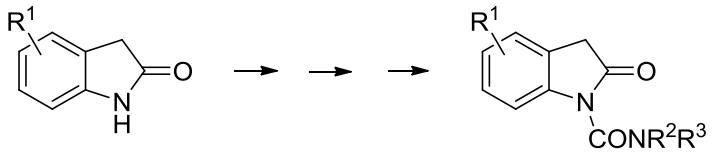


3. ábra. 1,3-Diazaoxindol vázat tartalmazó gyógyszerjelölt molekulák

2. Célkitűzés

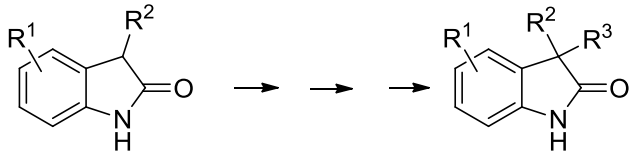
Az Egis Gyógyszergyár Zrt.-ben az oxindolok szintézisével és funkcionalizásával foglalkozó széleskörű kutatásokhoz kapcsolódva doktori munkám célkitűzései a következők voltak:

1. 3-szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok (**10**) szintézisének kidolgozása a megfelelő aromás gyűrűn szubsztituált oxindolokból (**9**),



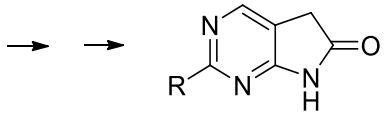
9 **10**

2. *N*-szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok (**11**) szelektív 3-alkilezési reakcióinak kidolgozása és *N*-szubsztituálatlan 3,3-dialkiloxindolok (**12**) előállítása,



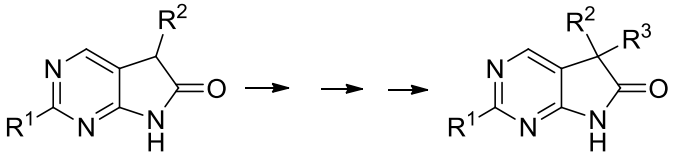
11 **12**

3. 2-szubsztituált diazaoxindolok (**13**) új szintézisének kidolgozása,



13

4. *N*-szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióinak vizsgálata, különös tekintettel 5,5-dialkil-1,3-diazaoxindoloknak (**15**) 5-alkil-1,3-diazaoxindolok (**14**) regioszelektív 5-alkilezésével történő szintézisére.



14 **15**

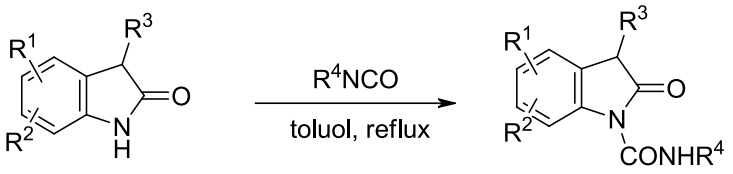
A saját eredményeket tartalmazó fejezetek könnyebb követhetősége érdekében az egyes fejezetekhez tartozó irodalmi adatok az adott fejezet elején kerülnek bemutatásra.

3. A 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok előállítása

3.1. Oxindol-1-karboxamidok irodalmi előállításai

3.1.1. Oxindol-1-karboxamidok előállítása izocianáttal

Az oxindol-1-karboxamidok előállítására az irodalomban hosszú ideig csak az „izocianátos” eljárás volt ismert. Kadin a **16** képletű 3-as helyzetben szubsztituálatlan vagy acilcsoportot tartalmazó oxindolt toluolban forralta rövid ideig a megfelelő izocianáttal, **17** képletű oxindol-1-karboxamidokat állítva így elő (4. ábra).[13,14]

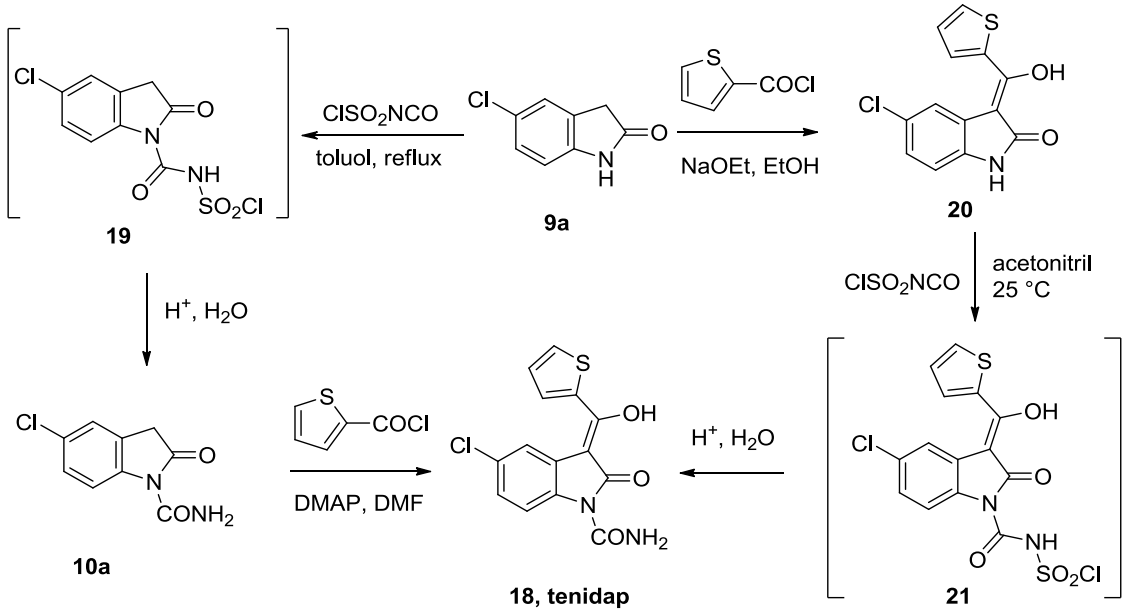


16 **17**

R^1, R^2 = H, halogén, alkil
R^3 = H, acil
R^4 = alkil, aril, hetaril

4. ábra. Oxindol-1-karboxamidok (**17**) előállítása „izocianátos” módszerrel

Jellemzően ezt az utat követték a Pfizer kutatói is az antireumatikus és gyulladásgátló hatású (*Z*)-3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilidén]-5-klóroxindol-1-karboxamid (**18**, tenidap, 5. ábra) szintézisének kidolgozása során.[15] A tenidap (**18**) előállítását 5-klóroxindolból (**9a**) kiindulva két úton valósították meg. Az egyik lehetőség szerint egy-edényes eljárásban az 5-klóroxindolt (**9a**) klórszulfonil-izocianáttal toluolban forralva reagáltatták, így a **19** képletű intermedieren keresztül, a savas vizes feldolgozás után kinyerték az 5-klóroxindol-1-karboxamidot (**10a**). Ezt követően DMAP jelenlétében, DMF oldószerben tiofén-2-karbonil-kloriddal 3-as helyzetben acileztek, így állítva elő a tenidapot (**18**). A másik eljárás szerint először a tiofén-2-karbonil-csoportot építették be a 3-as helyzetbe, így **20** képletű származékhoz jutva[16], ezt követően klórszulfonil-izocianáttal előállították a **21** intermediert, melyből savas hidrolízissel kialakítható a tenidap (**18**).



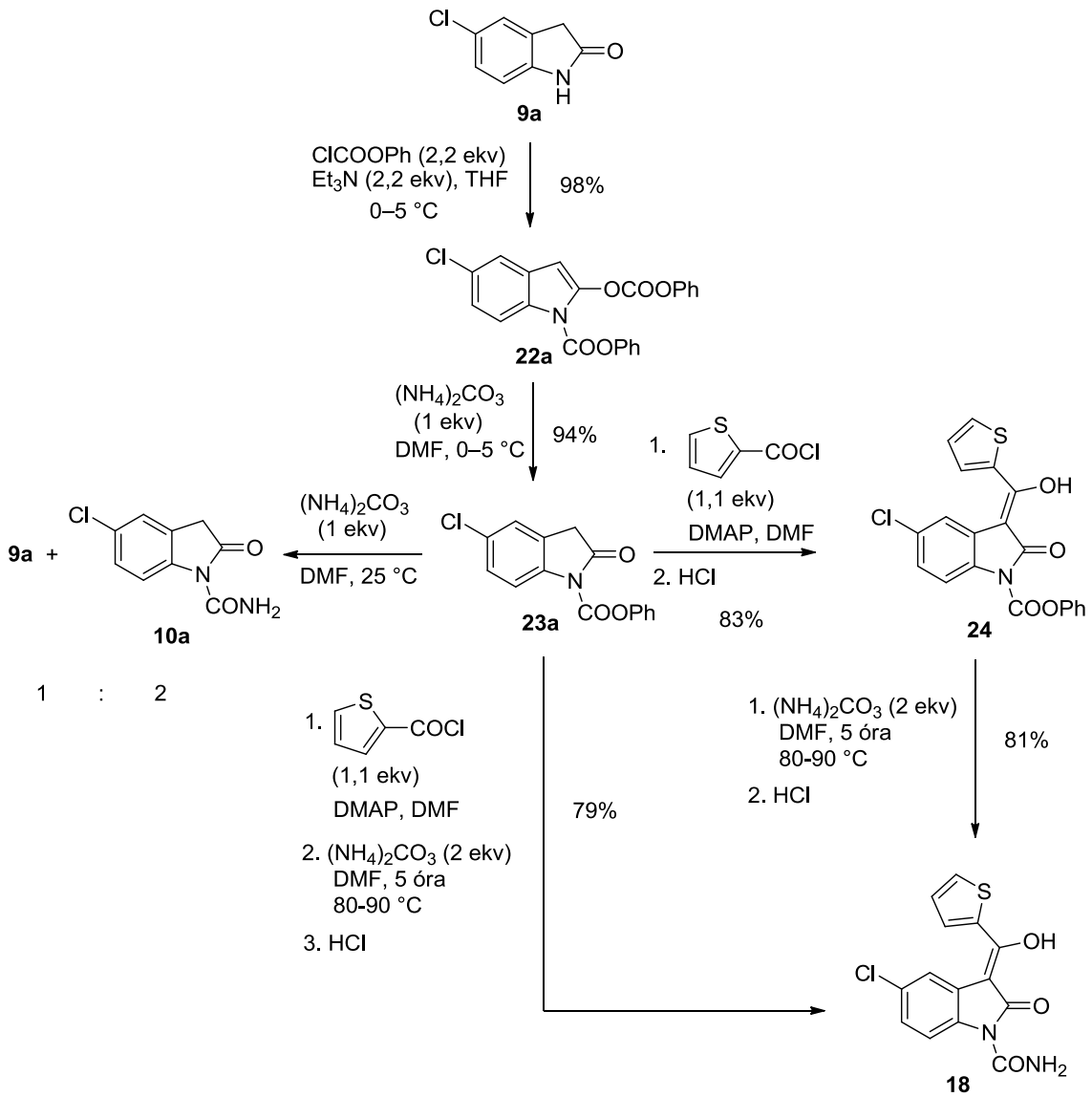
5. ábra. Tenidap (**18**) szintézise „izocianátos” eljárással

Az izocianátos módszer alkalmazási lehetősége meglehetősen szűk, mivel a kereskedelmi forgalomban kapható izocianátok száma csekély, továbbá ezzel a módszerrel nem állíthatók elő egy lépésben *N,N*-diszubsztituált-karbamoil származékok.

3.1.2. Az Egis kutatási eredményei oxindol-1-karboxamidok előállítására

Az Egis kutatói a tenidap (**18**) új, szabadalmilag független gyártóeljárásának kidolgozása során foglalkoztak először oxindolszármazékok szintézisével. A szintézis újdonságát azzal tervezték biztosítani, hogy az 1-karbamoil-csoportot a megfelelő 1-alkoxi- vagy ariloxikarbonil-csoport amidálásával, lehetőleg a szintézis utolsó lépésében alakítják ki. A megfelelő 1-alkoxi- vagy ariloxikarboniloxindol előállítási kísérletei során azt tapasztalták, hogy az 5-klóroxindol (**9a**) kívánt *N*-acilezési reakciója mellett mindig történik *O*-acilezés is. Az acilezőszer mennyiségét 2,2 ekvivalensre emelve kiváló hozammal előállították az *N,O*-diacilezett terméket (**22a**, 6. ábra), melynek ammónium-karbonátos reakciójában az *O*-acilcsoport enyhe körülmények között eltávolítható volt, **23a** *N*(1)-acilezett terméket eredményezve (6. ábra, a képleteken a legsikeresebben alkalmazott fenoxikarbonil-csoportot tüntettük fel).[16] Ezt követően vizsgálták a **23a** 1-fenoxikarbonil-származék amidálását. A reakciót 1 ekvivalens ammónium-karbonát jelenlétében végezték el DMF oldószerben szobahőmérsékleten. A reakcióban az 5-klóroxindol-1-karboxamid (**10a**) és az 5-klóroxindol (**9a**) 2:1 arányú keverékét

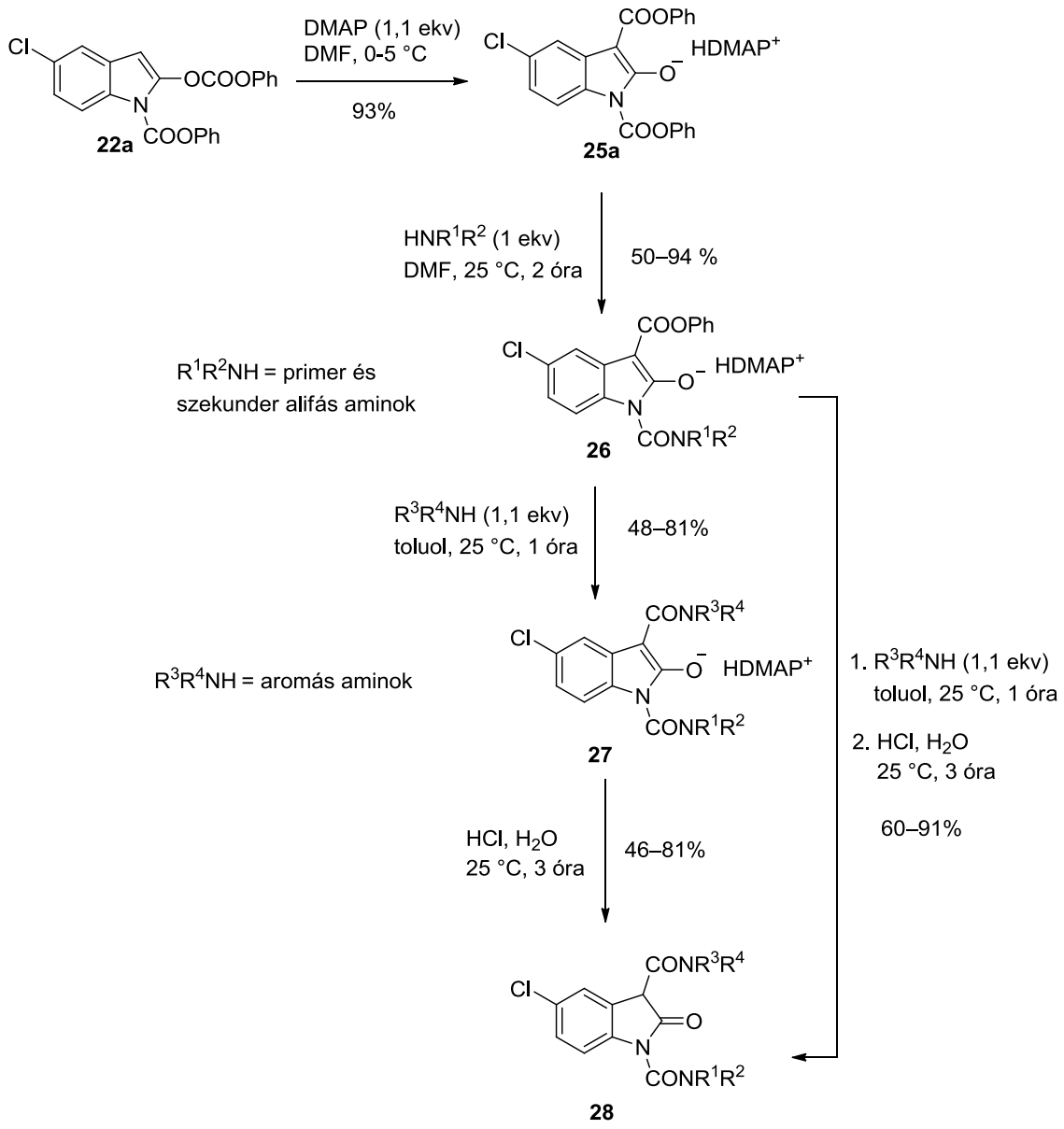
kapták.[16] Megjegyzendő, hogy a megfelelő 1-metoxi-, ill. 1-etoxikarbonil származékból a várt amid egyáltalán nem keletkezett, az 5-klóroxindol (**9a**) volt visszanyerhető. Mindezek után meglepő módon azt találták, hogy a 3-as helyzetben tiofén-2-karbonil csoporttal acilezett **24** fenilkarbamát viszont jó termeléssel amidálható volt, a célvegyület tenidapot (**18**) eredményezve.[16] Később ezt a reakciót még számos más aminnal is elvégezték.[17] A **24** vegyületet a **23a** *N*(1)-acilezett 5-klóroxindolból kiindulva nyerték tiofén-2-karbonil-kloriddal történő acilezést követően. A tenidapot (**18**) **23a**-ból kiindulva egy-edényes eljárásban 79%-os termeléssel is előállították.



6. ábra. Az Egis előzetes kutatási eredményei a tenidap (**18**) előállítására

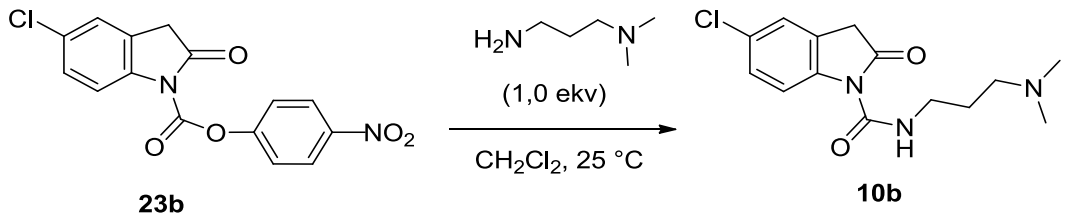
Ennek az eredménynek a birtokában elvégezték **25a** 1,3-di(fenoxikarbonil)-5-klóroxindol DMAP-só 1-es helyzetben történő szelektív amidálását is változatos szerkezetű

aminokkal, 3-(fenoxikarbonil)oxindol-1-karboxamid-származékok DMAP-sóit (**26**, 7. ábra) előállítva.[18] A **25a** kiindulási vegyületet a megfelelő **22a** *N,O*-diacil-származék DMAP jelenlétében végrehajtott átrendeződésével nyerték.[19] Végül a 3-(fenoxikarbonil)oxindol-1-karboxamid-származékok DMAP-sóiból (**26**), egy újabb amidálási reakcióban az 1,3-dikarboxamidok DMAP-sóit (**27**) nyerték, melyek savas kezelését követően számos új **28** képletű oxindol-1,3-dikarboxamidot is előállítottak.



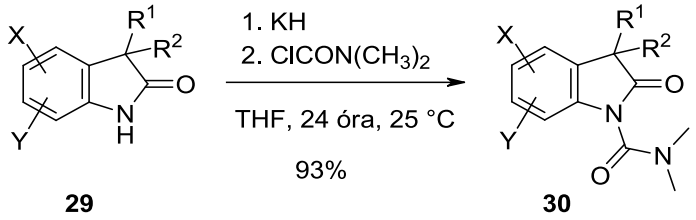
7. ábra. Az Egis előzetes kutatási eredményei oxindol-1,3-dikarboxamidok (**28**) előállítására

Egy szabadalmi bejelentésben[20] és a hozzá tartozó cikkben[21] találhatunk 3-as helyzetben szubsztituálatlan 1-karboxamid (**10b**) előállítására példát **23b** *p*-nitrofenil-karbamátból kiindulva (8. ábra).



8. ábra. A **23b** 1-(*p*-nitrofenoxikarbonil)-oxindol-származék amidálása

Az Egis-ben az oxindol-*N*-karboxamidok előállítására kidolgozott, fent leírt módszer (7. ábra) – szemben az izocianátos eljárással – alkalmas *N*,*N*-diszubsztituált oxindol-1-karboxamidok előállítására is. Egyetlen példát találtunk az irodalomban,[22] amikor egy oxindol alkaloidból (**29**, paraherquamide) közvetlenül állítottak elő 1-(*N*,*N*-diszubsztituált)karbamoil származékot (**30**) *N*,*N*-dimetilkarbamoil-klorid segítségével, mely reagensként hasonlít az alkil-klórformiátokra (9. ábra). Megfelelő analóg reagensek hiányában azonban ez a módszer sem kiterjeszthető.

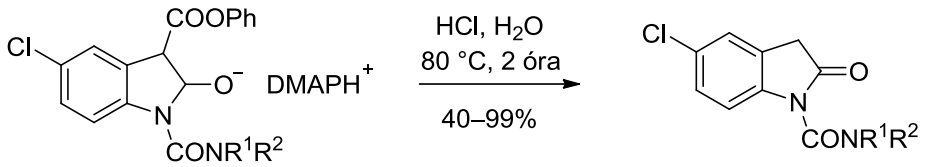


9. ábra. Egy oxindol alkaloid (**29**) közvetlen átalakítása **30** 1-(*N*,*N*-diszubsztituált)karbamoil származékká

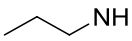
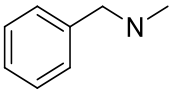
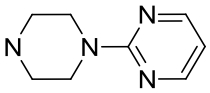
3.2. Saját munka: a 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok előállítása[23]

A fentiekben bemutatott módon előállított 3-(fenoxikarbonil)-5-klóroxindol-1-karboxamidok DMAP-sói (**26**, 7. ábra) alkalmas intermediernek ígérkeztek új 5-klóroxindol-1-karboxamidok (**10**) előállítására. Feladatunk először ennek a szintézisútnak a kidolgozása volt, majd a módszer kiterjesztése az aromás gyűrűn más szubsztituenst hordozó származékokra és újabb amidokra.

A **26a** 3-(fenoxikarbonil)-5-klóroxindol-1-karboxamid-DMAP-sót savas vízzel kevertettük. Azt tapasztaltuk, hogy a 3-as helyzetű észtercsoport már enyhén savas körülmények között hidrolizál és dekarboxileződik, így kiváló termeléssel kaptuk a **10c** 5-klóroxindol-1-karboxamidot (10. ábra).[23] Az eljárást a korábban szintén előállított[19] **26b–d** fél-amid/fél-észter DMAP-sókkal is elvégeztük, így közepes és jó termeléssel kaptuk a **10d–f** célvegyületeket.



26a–d **10c–f**

26	**a**	**b**	**c**	**d**
10	**c**	**d**	**e**	**f**
NR^1R^2				
%	99	40	65	67

10. ábra. A **26a–d** 3-(fenoxikarbonil)-5-klór-oxindol-1-karboxamid DMAP-sók savas hidrolízise

Ezt követően arra voltunk kíváncsiak, hogy ez a módszer kiterjeszthető-e az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindolokra és újabb aminokra is.

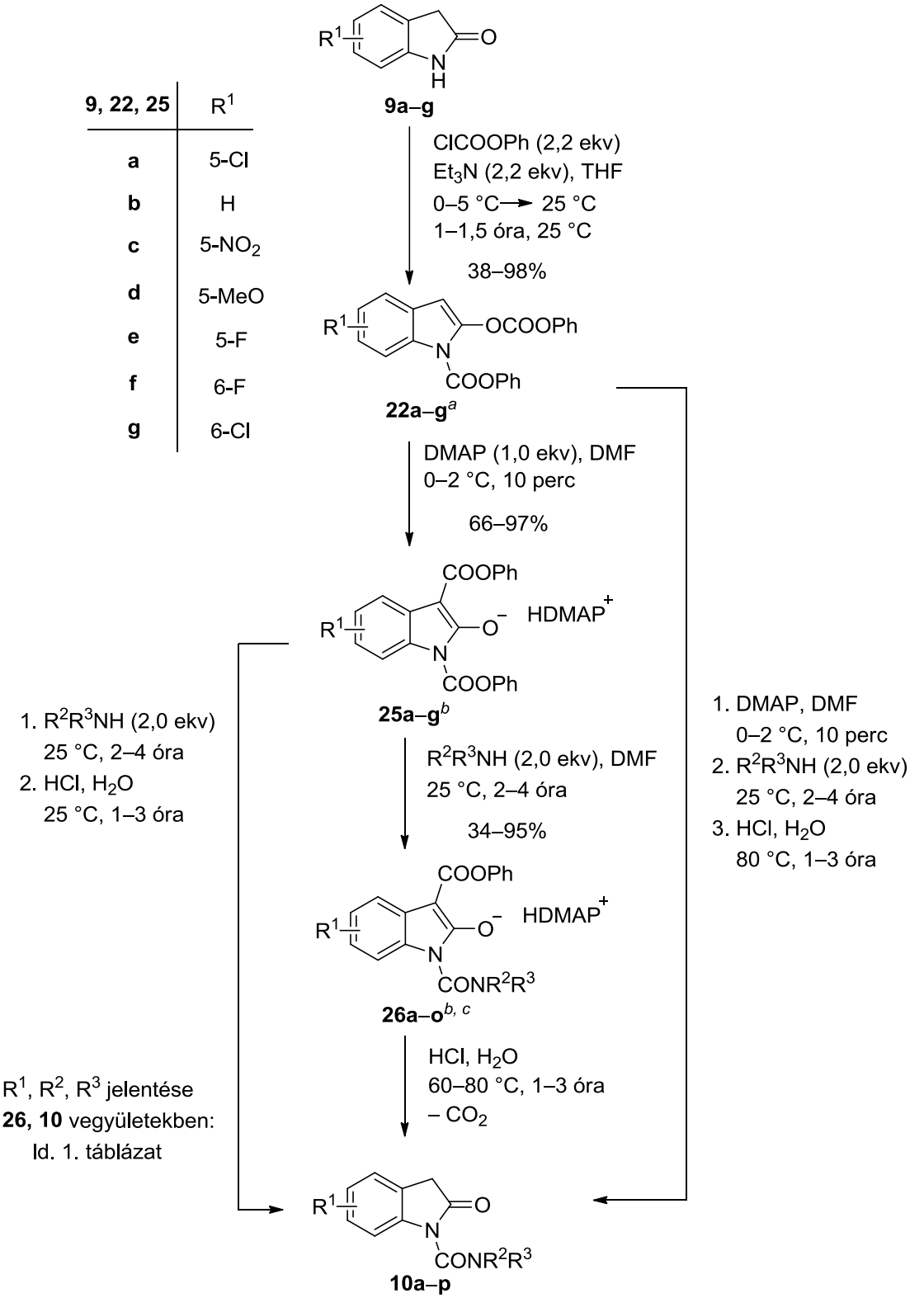
Elsőként elvégeztük az aromás gyűrűn különbözőképpen (H, 5-NO_2, 5-MeO, 5-F, 6-F, 6-Cl) szubsztituált **25b–g** oxidol-1,3-difenoxikarbonil származékok DMAP-sóinak előállítását a korábban kidolgozott eljárás szerint. Kiindulási vegyületként a **9b–g** oxindolokat használtuk. (A dolgozat könnyebb olvashatósága érdekében azt a megoldást választottuk, hogy a korábban **1** számmal szerepeltetett oxindolt a továbbiakban **9b** vegyületszámmal jelöljük.) A korábbi tapasztalatok szerint az oxindolok acilezésekor *N,O*-diacilezés történik, ezért a reakcióban 2,2 ekvivalens fenil-klórformiátot 2,2 ekvivalensnyi TEA savmegkötő jelenlétében alkalmaztunk THF oldószerben, így a **22b–g** termékeket a megfelelő oldószerből történő átkristályosítás után 38–98%-os hozammal sikerült kinyernünk. A **22b, c, g** vegyületeket az Egis-ben korábban előállították, így

ezeket a származékokat alapanyaggyártás céljából, a további reakciókhoz szükséges mennyiségben újra előállítottuk. A **22d–f** vegyületek új, az irodalomban még nem leírt oxindol-*N,O*-difenoxikarbonil-származékok voltak, melyeket 38–87%-ban sikerült EtOAc oldószerből történő átkristályosítás után kinyernünk.[23] A **22b–c** és **22g** származékokat a további reakciókhoz szükséges mennyiségben újra előállítottuk (11. ábra).[19]

A **22b–g** *N,O*-di(fenoxikarbonil)oxindol-származékokat, az Egis-ben korábban kidolgozott módon, 1 ekvivalens DMAP-nel DMF oldószerben végzett *O*→*C*(3) acilcsoport átrendeződéssel, 66–97%-os termeléssel alakítottuk át **25b–g** 1,3-di(fenoxikarbonil)oxindol-DMAP-sókká (11. ábra).

A **25b–g** vegyületeket egy modellvegyületként választott aminnal, a piperidinnel vittük amidálási reakcióba, 2 ekvivalensnyi amint alkalmaztunk DMF oldószerben, így 34–95%-ban sikerült kinyernünk a megfelelő **26e–j** fél-amid/fél-észter DMAP-sókat (11. ábra, 1. táblázat).

A **25a** 1,3-di(fenoxikarbonil)-5-klóroxindol DMAP-sót eddig még nem alkalmazott aminokkal történő amidálási reakcióba vittük, így vizsgáltuk további aminok alkalmazhatóságát a szintézisben (11. ábra, 1. táblázat). A reakcióban 10% ammónia tartalmú ammónium-karbonátot, pirrolidint, piperidint, benzil-amint és 1-fenilpiperazint alkalmaztunk 2 ekvivalensnyi mennyiségben DMF oldószerben, így 43–93%-os termeléssel sikerült a megfelelő **26k–o** fél-amid/fél-észter DMAP-sókat kialakítani (11. ábra, 1. és 2. táblázat). A **26k,n,o** intermediereket savas vizes közegben alakítottuk tovább 60–80 °C-on, így a **10a,o,p** oxindol-1-karboxamidokat kaptuk 67–99% hozammal.

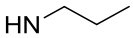
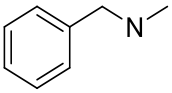
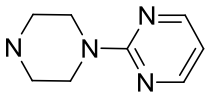


[a] **9→22**: új származékok 5-MeO, 5-F, 6-F.
[b] **22→25, 25→26**: új származékok H, 5-MeO, 5-F, 6-F.
[c] **25→26**: eddig nem vizsgált aminok: ammónium-karbonát, pirrolidin, piperidin, benzil-amin, 1-fenilpiperazin.

11. ábra. Új **10a–p** oxindol-1-karboxamidok előállítása

1. táblázat. A **26a–o** és **10a–p** vegyületek (10. ábra)

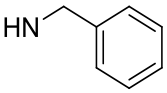
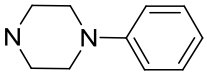
1. táblázat/1

26	**a**	**b**	**c**	**d**	**e**
10	**c**	**d**	**e**	**f**	**g**
R^1	5-Cl	5-Cl	5-Cl	5-Cl	H
NR^2R^3					

1. táblázat/2

26	**f**	**g**	**h**	**i**	**j**
10	**h**	**i**	**j**	**k**	**l**
R^1	5-NO_2	5-MeO	5-F	6-F	6-Cl
NR^2R^3					

1. táblázat/3

26	**k**	**l**	**m**	**n**	**o**
10	**a**	**m**	**n**	**o**	**p**
R^1	5-Cl	5-Cl	5-Cl	5-Cl	5-Cl
NR^2R^3	NH_2				

Ezek alapján elmondható, hogy az 5-klóroxindol-1-karboxamidok (**10c–f**) előállítására kidolgozott eljárás az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindolokra, valamint az amidálási lépésben különböző primer és szekunder alifás, illetve aralkil-aminokra, valamint ammónium-karbonátra is alkalmazható.

A **22a–g** *N,O*-difenoxikarbonil vegyületekből kiindulva egy-edényes eljárásban is előállítottuk az oxindol-1-karboxamidokat (11. ábra, ill. 2. táblázat, **22→10**), a köztitermékek kinyerése nélkül. Ennek az eljárásnak a termelési értékeit tartalmazza a 2. táblázat utolsó oszlopa. Összesen 9 esetben tudjuk összehasonlítani a három lépésben

megvalósított eljárás össztermelését az egy-edényes eljárásával. Az egy-edényes eljárás hat vegyületnél nagyobb hozamokkal járt, mint a háromlépéses szintézis össztermelése (2. táblázat).

Két esetben a **25b,g** 1,3-difenoxikarbonil vegyületből kiindulva is elvégeztünk egy-edényes eljárást (11. ábra, ill. 2. táblázat, **22→25→10**), ahol az *N,O*-difenoxikarbonil-vegyületből kiinduló három lépést összefogó egy-edényes eljárás hozamaihoz hasonló termeléseket kaptunk, **22e** és **22j** vegyületekre vonatkoztatva a termelést.

2. táblázat. A **10** oxindol-1-karboxamidok különbözőképpen kivitelezett előállításainak termelési értékei

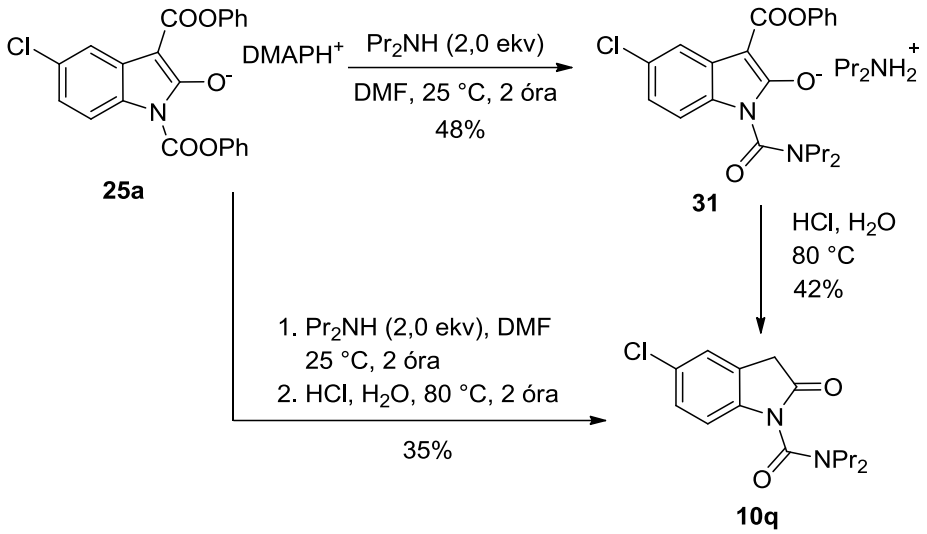
22	**25**	**22** ↓ **25**[a] (%)	**26**	**25** ↓ **26**[b] (%)	**10**	**26** ↓ **10**[c] (%)	**22** ↓ **25** ↓ **26** ↓ **10**[d] (%)	**22** ↓ **25** ↓ **10**[e] (%)	**22** ↓ **10**[f] (%)
a	**a**	93	**a**	80	**c**	99	74		97
a	**a**	93	**b**	50	**d**	40	19		34
a	**a**	93	**c**	83	**e**	65	47		51
a	**a**	93	**d**	94	**f**	67	59		68
b	**b**	96	**e**	95	**g**	74	67	41	46
c	**c**	94	**f**	48	**h**	99	46		86
d	**d**	96	**g**	34	**i**				88
e	**e**	92	**h**	72	**j**				73
f	**f**	66	**i**	57	**k**				75
g	**g**	97	**j**	90	**l**			88	86
a	**a**	93	**k**	93	**a**	95	82		49
a	**a**	93	**l**	63	**m**				71
a	**a**	93	**m**	83	**n**				86
a	**a**	93	**n**	43	**o**	67	27		93
a	**a**	93	**o**	86	**p**	99	79		46

[a] Átrendeződéses reakció
[b] Amidálás
[c] Hidrolízis
[d] A minden feltüntetett köztitermék izolálásával végzett eljárás össztermelése
[e] Az átrendeződés és a következő két lépést (amidálás és hidrolízis) egy-edényes eljárásban összevonó szintézisút össztermelése a **22** vegyületekre vonatkoztatva
[f] Három lépést (átrendeződés, amidálás, hidrolízis) összevonó egy-edényes eljárás össztermelése a **22** vegyületekre vonatkoztatva

A 2. táblázatban aláhúzással a 80% feletti termeléssel előállított oxindol-1-karboxamidokat jelöltük.

A más-más szintézisutakon előállított **10** oxindol-1-karboxamidok különböző sarzs méretekben lettek előállítva. A három lépést összevonó egy-edényes eljárást (**22→10**) 3,0–20,0 mmol mennyiségű **22** képletű vegyületekből kiindulva valósítottuk meg. A két lépést összevonó egy-edényes eljárást (**25b→10g, 25g→10l)** 1,5–2,0 mmol-nyi **25** képletű kiindulási vegyületet használtunk. Az új származékok esetén a **22** → **25** átrendeződéses reakciót 10 mmol-os, a **25→26** amidálást 4,0 mmol-os és a **26→10** savas hidrolízist 1,5–6,0 mmol közötti méretben kiviteleztük.

A **25→26** amidálási reakciót dipropilaminnal is el akartuk végezni, azonban nem a várt fél-amid/fél-észter DMAP-sót kaptuk. A reakcióban a 2 ekvivalesnyi dipropilamin nem csak az *N*-fenoxikarbonil-csoporttal reagált el, hanem a DMAP-sót is kiszorította, így dipropilammónium-sóként sikerült izolálnunk a **31** terméket (12. ábra). Megpróbáltuk a reakciót 1,1 ekvivalens dipropilaminnal is kivitelezni, hogy DMAP-sóként nyerjük ki a megfelelő köztitermékет, azonban a reakció eredményeként a **25a** kiindulási anyag és a **31** fél-amid/fél-észter dipropilammónium-sót izoláltuk 1:1 arányban. Ebből az eredményből arra a következtetésre jutottunk, hogy mivel a dipropilamin (pK_a=11,00) erősebb bázis, mint a DMAP (pK_a=9,70), a reakcióról elmondható, hogy előbb az amin kiszorítja DMAP-sójából a kiindulási anyagot, majd elreagál az 1-es helyzetű fenoxikarbonil-csoporttal. Ezt a jelenséget az alkalmazott aminok közül csak a dipropilaminnal végzett reakcióknál tapasztaltuk. A **31** fél-amid/fél-észter dipropilammónium-só savas hidrolízisével a megfelelő **10q** oxindol-1-karboxamidot sikerült szintetizálnunk.



12. ábra. A dipropilaminnal végzett amidálási reakciók váratlan menete, a **10q** oxindol-1-karboxamid előállítása

A dipropilamint felhasználva szintén elvégeztük egy-edényes eljárásban a **10q** oxindol-1-karboxamid előállítását, de így is csupán 35%-ban sikerült kinyernünk a **10q** terméket (12. ábra, **25a→10q**).

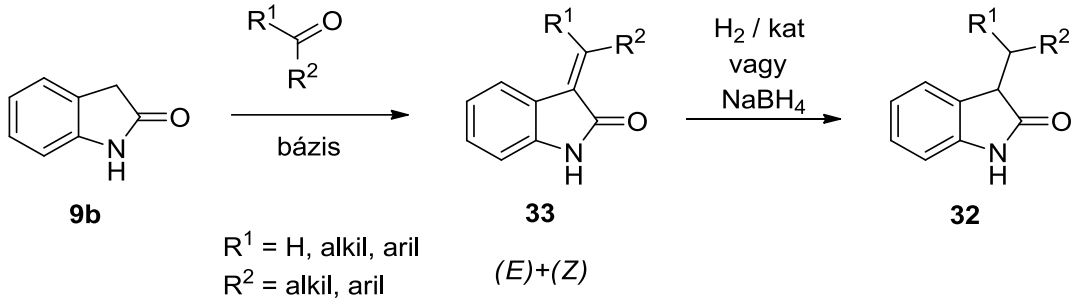
4. *N*-Szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok regioszelektív *C*(3)-alkilezése és új szubsztitúciós mintázatok kialakítása az aromás gyűrűn

4.1. Irodalmi háttér

4.1.1. 3-Alkiloxindolok előállítása az irodalomban

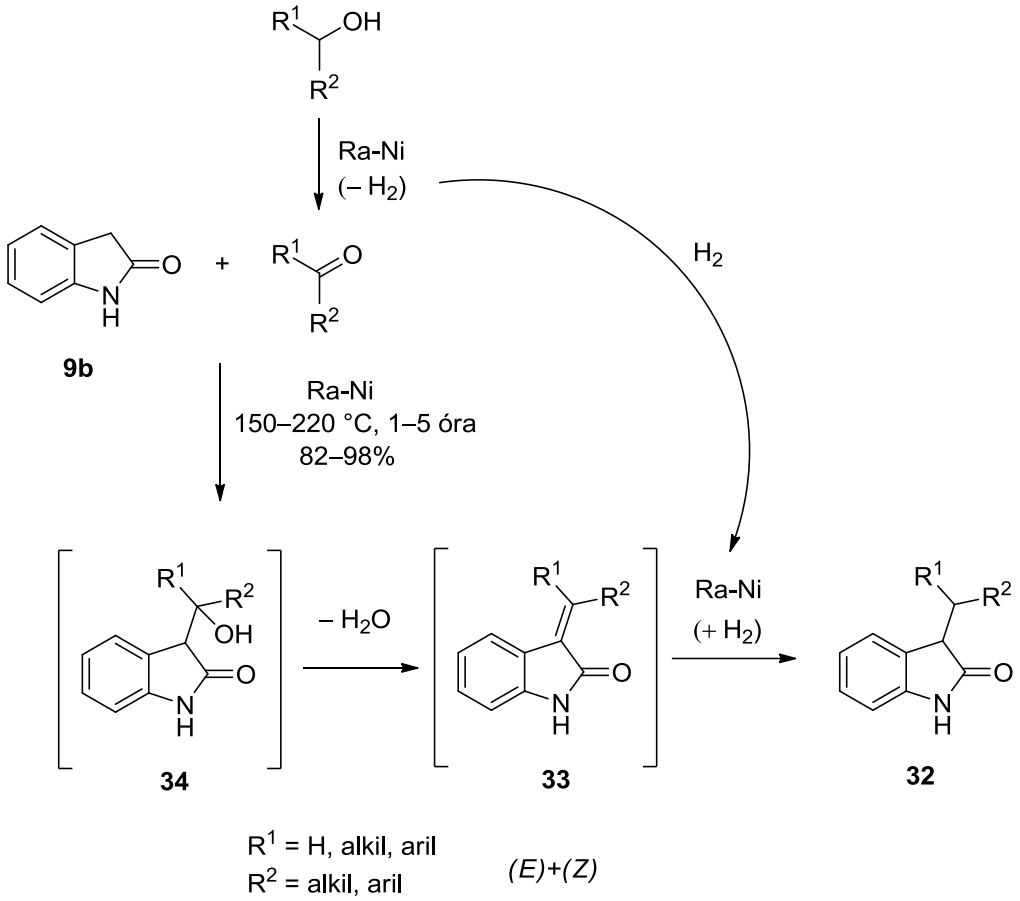
A kutatási munka során kiindulási vegyületként szolgáló 3-alkiloxindolok oxindolból történő előállítására több lehetőség is található az irodalomban.

N-Szubsztituálatlan **32** képletű 3-alkil- vagy 3-aralkiloxindolok előállíthatók oxindol (**9b**) oxovegyületekkel történő kondenzációs reakciójával, majd a kialakult **33** alkilidén köztitermék redukciójával (13. ábra).[24] A kétlépéses szintézis hátránya, hogy alifás aldehidek használatakor − aldol-típusú mellékreakció lejátszódása miatt − csupán alacsony hozamok érhetők el.



13. ábra. 3-Alkil- és 3-aralkiloxindolok (**32**) többlépéses irodalmi előállítása oxindolból (**9b**) kiindulva

A másik lehetőség olyan egy-edényes alkilezés, melyben Ra-Ni katalizátor jelenlétében primer és szekunder alkoholokkal jó termeléssel előállíthatók a kívánt **32** képletű 3-alkiloxindolok (14. ábra).[25] A reakcióban a Ra-Ni katalizátor az alkoholt a megfelelő oxovegyületté oxidálja, mely az oxindol (**9b**) 3-as helyzetű aktív metiléncsoportjával aldol-típusú kondenzációs reakcióba lép, **34** vegyületet eredményezve. A vízvesztést követően kialakuló **33** 3-alkilidén intermedier Ra-Ni jelenlétében az első lépésben keletkező hidrogénnel reagálva (tehát hidrogéngáz bevezetése nélkül) a megfelelő **32** 3-alkil származék keletkezéséhez vezet.



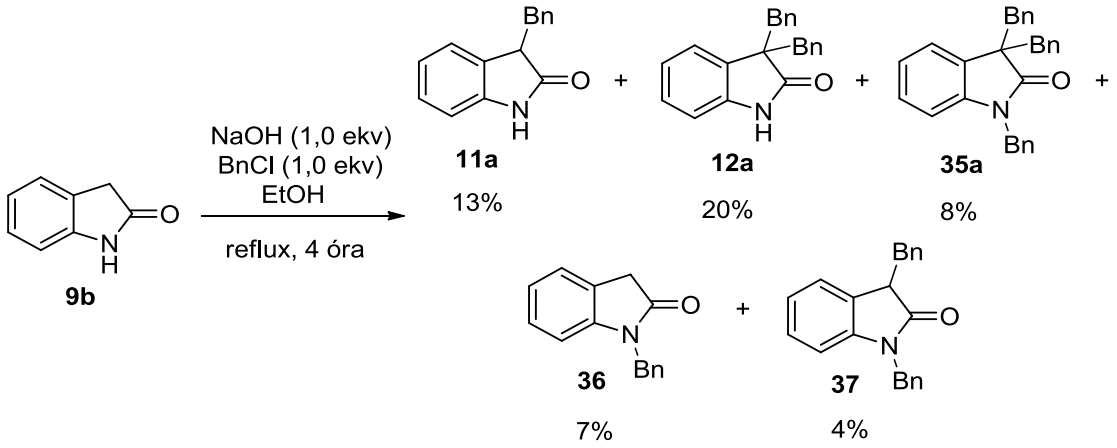
14. ábra. Oxindol (**9b**) 3-alkilezése alkoholokkal Ra-Ni jelenlétében

4.1.2. 3,3-Dialkiloxindolok előállítása az irodalomban

Számos publikációt, szabadalmi bejelentést találunk *N*-szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok 3-as helyzetű alkilezésére, azonban az irodalomkutatás során feltűnt, hogy egy olyan módszer sincs, mely általánosan használható lenne a második alkilcsoport regioszelektív bevitelére a *C*(3) pozícióba. Ahhoz, hogy teljes képet kapjunk a már ismert oxindol alkilezési kísérletekkel kapcsolatban, figyelembe vettük a 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindolokból kiinduló eljárásokat is.

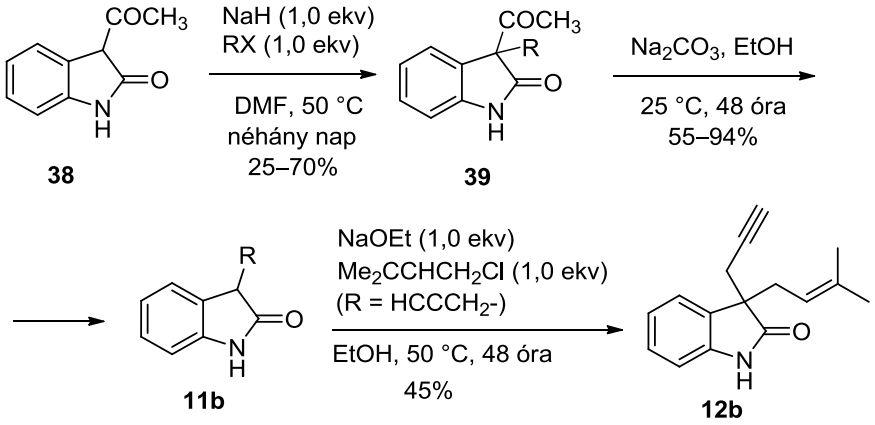
Gruda és munkatársai szisztematikus vizsgálatot végeztek oxindol (**9b**) alkilezésére, nátrium-bázisokat (NaOH, NaOEt) használva.[26] Ennek keretében oxindolt (**9b**) benzil-kloriddal (1 ekv) NaOH (1 ekv) jelenlétében alkileztek (15. ábra). A reakcióban keletkező termékelegy oszlopkromatográfiás elválasztását követően azt tapasztalták, hogy főtermékként a 3,3-dibenzil-származék (**12a**, 20%) keletkezett és mellette megjelent a

3-benzil- (**11a**, 13%), 1,3,3-tribenzil- (**35a**, 8%), 1-benzil- (**36**, 7%) és 1,3-dibenzil-származék (**37**, 4%) is.



15. ábra. Oxindol (**9b**) alkilezése nátrium-hidroxid jelenlétében benzil-kloriddal

Más szerzők a 3-as helyzetben védőcsoportként acetilcsoportot alakítottak ki (**38**, 16. ábra),[27] így megnövekedett a *C*(3) proton savassága, és jó regioszelektivitást értek el az alkilcsoport bevezetésekor.[28] Az acetilcsoport bázikus eltávolítását követően egyetlen esetben építettek be második alkilcsoportot. A **11b** 3-propargiloxindolt (R: $HC{\equiv}CCH_2$-) NaOEt bázis jelenlétében reagáltatták 3,3-dimetilallilkloriddal és eredményként csupán 45%-os hozammal sikerült kinyerniük a **12b** 3,3-diszubsztituált oxindolszármazékot. A publikáció nem számol be arról, hogy a várt termék alacsony termelését milyen más vegyületek [*N*-alkil-, *N*,*C*(3)-dialkil-származék] keletkezése okozza.



R = $HCCCH_2$-, Me_2CCHCH_2-, EtO_2C-CH_2-, C_3H_7- stb.
X = Hlg

16. ábra. A **11b** képletű 3-as helyzetben szubsztituált oxindol előállítása **38** 3-acetiloxindolból kiindulva

Nátrium-hidrid bázissal végzett alkilezési kísérletekkel szabadalmi bejelentésekben is találkozhatunk, melyek alacsony hozamú reakciói szintén arra utalnak, hogy a nátrium-bázisok nem megfelelőek a szelektív *C*(3)-alkilezési reakció lejátszódásához.[29]

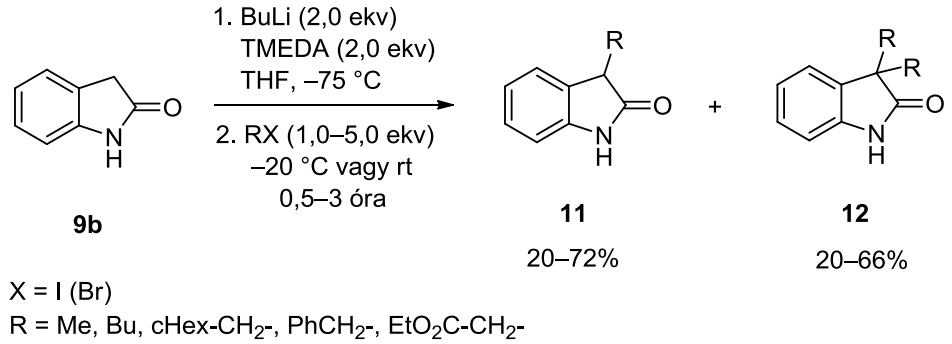
Összefoglalva elmondható, hogy az irodalmi tapasztalatok szerint a nátrium bázisokkal *N*- és *C*(3)-helyzetben kétszeresen deprotonált oxindolokat nem sikerült regioszelektíven monoalkilezni.

Több megoldást találunk 3-as helyzetben különbözőképpen szubsztituált és *N*-szubsztituálatlan oxindolok *C*(3)-alkilezési reakcióira kálium-bázisok és cézium-karbonát jelenlétében, melyek 3-as helyzetben diszubsztituált oxindolszármazékokat eredményeznek. A következőkben erre mutatunk be példákat.

3-(Szubsztituált-fenil)oxindolokat *t*-BuOK bázis jelenlétében DMF oldószerben 3-jód-1-klórpropánnal reagáltattak, így a 3-as helyzetben 3-klórpropil láncot alakítottak ki, azonban a termékek termelési értékét nem közölték.[30] Szintén *t*-BuOK bázist alkalmaztak 3-feniloxindol 1,2-dibrómetánnal THF-ban történő alkilezésekor, így 53%-os hozammal kapták a 3-(2-brómetil)-3-feniloxindol-származékot.[31] 3-Metil-4-metoxioxindolt kálium-bisz(trimetilszilil)amid bázis jelenlétében THF-ban metil-jodiddal alkilezve 58%-os hozammal kapták a 3,3-dimetil-4-metoxioxindolt.[32] 5-Klór-3-(4-metoxifenil)oxindol és BnBr KI jelenlétében, aceton oldószerben végzett reakciójában K_2CO_3-ot használtak bázisként.[33] Oszlopkromatográfiás tisztítás után alacsony és közepes hozamokat tudtak elérni a 3,3-diszubsztituált termékekre. Az 5-ös helyzetben szubsztituált 3-feniloxindolt K_2CO_3 és KI jelenlétében aceton oldószerben etil-brómacetáttal, illetve 3-brómpropán-1-ollal reagáltatva oszlopkromatográfiás tisztítást követően a 3-alkilezett termékeket 61, illetve 41%-os termeléssel sikerült kinyerni.[34] A 3-as helyzetben szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó oxindolszármazékból vagy az aromás gyűrűn szubsztituált 3-metiloxindolból,[35] illetve 3-ariloxindolból[36] kiindulva K_2CO_3 bázissal dimetilacetamidban különbözőképpen szubsztituált BnBr-dal történő alkilezés nyers termékét oszlopkromatográfiával tisztították, de termelési értékeket a 3-alkilezett termékekre nem adtak meg. A 6-bróm-3-metiloxindolt metil-brómacetáttal, illetve allil-bromiddal cézium-karbonát jelenlétében, DMF oldószerben alkilezték. A nyers termékek oszlopkromatográfiás tisztítását követően 71, illetve 51%-os hozammal sikerült a megfelelő 3,3-dialkilezett termékeket preparálni.[37]

Összességében elmondható, hogy a kálium- és cézium-bázisokat használó irodalmak szerint a legtöbb esetben csupán alacsony vagy közepes termeléssel állították elő a 3,3-diszubsztituált oxindolszármazékokat, általában oszlopkromatográfiás tisztítást követően, ami arra utalhat, hogy nem sikerült a *C*(3)-regioszelektív alkilezés megvalósítása.

Oxindolok alkilezési reakcióiban lítium-bázist elsőként Kende és munkatársai alkalmaztak.[38] Kísérleteik során az oxindolt (**9b**) BuLi-mal (2,0 ekv) TMEDA (2,0 ekv) jelenlétében, THF-ban deprotonálták, majd különböző alkil-jodidokal és -bromidokkal reagáltatták, –20 °C és szobahőmérséklet között. Így 3-szubsztituált (**11**, 20–72%) és 3,3-diszubsztituált (**12**, 20–66%) oxindolszármazékokat kaptak (17. ábra). A termékek aránya az alkalmazott reagens mennyiségétől és a reakció körülményeitől függött.



17. ábra. Oxindol (**9b**) alkilezése BuLi-mal TMEDA jelenlétében

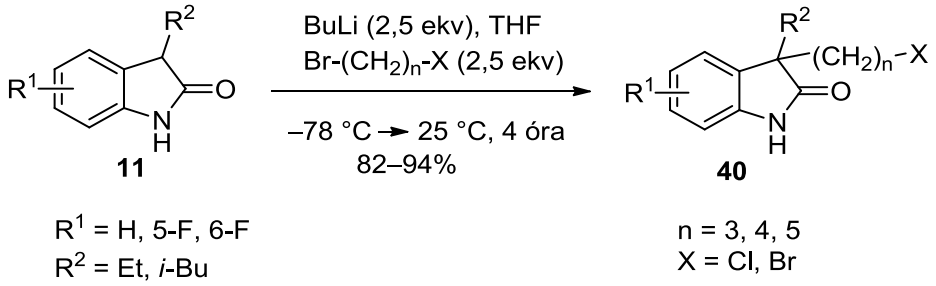
Eredményeikből az látszik, hogy lítium-bázist alkalmazva elkerülhető az *N*-alkileződés, a reakció körülményeitől függően 3-monoalkilezett, illetve 3,3-dialkilezett oxindolszármazékok keletkeztek. Publikációjukban két példát közöltek 3-szubsztituált oxindolból kiindulva a második alkilcsoport bevitelére. Egyik reakciójukban 3-butiloxindolt jódmetilciklohexánnal alkileztek, a korábban említett körülmények között, így 74%-os hozamot értek el. Másik reakciójukban 3-benziloxindolt benzil-bromiddal reagáltattak 87%-os hozammal. Amennyiben a reakcióban nem használtak TMEDA-t, úgy csak alacsony hozamokat tudtak elérni.

Más irodalmak feldolgozása során feltűnt, hogy 1,0 ekvivalens lítium-bázis alkalmazása esetén gyenge termelési értékek érhetők el (3-metiloxindol etilezése: 1,0 ekv BuLi, 3 ekv LiCl, 5,0 ekv EtI, THF, 25%;[39] 3-etiloxindol propargilezése: 1,2 ekv BuLi, 1,0 ekv propargil-bromid, THF, 55%[40] oszlopkromatográfiás tisztítást követően), míg 2,0 ekv

lítium-bázis jelenlétében már közepes hozamot kaptak (3-metiloxindol 3-metilezése: 2,0 ekv BuLi, 9,4 ekv MeI, 55%[41] oszlopkromatográfiás tisztítást követően).

Az irodalomban található további, lítium-bázist alkalmazó oxindol alkilezésekkel kapcsolatban elmondható, hogy a kutatócsoportok általában a Kende-féle, BuLi–TMEDA bázist alkalmazó módszert használták[38] a regioszelektív *C*(3)-alkilezésre, kis módosításokkal: 2,0–2,5 ekvivalens BuLi, 2,0–3,0 ekvivalens TMEDA, 1,0–2,2 ekvivalens alkil-jodid, oldószerként THF, az alkalmazott hőmérséklet pedig −25 °C-ról vagy −78 °C-ról szobahőmérsékletre történő felengedés.[42] Az említett irodalmakban a termékek tisztítását oszlopkromatográfiával végezték, így általában közepes hozamokat értek el.

Az Egis-ben végzett gyógyszerkémiai célzatú kutatások során néhány, az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált **11** képletű 3-etil- és 3-izobutiloxindolt 2,5 ekvivalens BuLi-mal deprotonálva, majd 2,5 ekvivalens α,ω-dihalogénalkánnal reagáltatva jó termeléssel tudták a megfelelő **40** 3,3-dialkilezett oxindolszármazékokat előállítani (18. ábra).[43] A kiindulási anyag deprotonálását és az alkilezőszer adagolását –78 °C-on végezték, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyták felmelegedni. Ezt követően 4 órás szobahőmérsékletű kevertetés után teljes konverzióval lejátszódott az alkilezés. A reakcióban nem volt szükség oszlopkromatográfiás tisztításra, egyszeri átkristályosítást alkalmaztak a nyers termékek tisztítására.



18. ábra. 3-Alkiloxindolok (**11**) reakciója BuLi-mal és α,ω-dihalogénalkánokkal

A teljesség kedvéért megemlítendő, hogy az oxindolok deprotonálásával keletkező anionok delokalizált szerkezete miatt, elvileg nem csak *N*- és *C*(3)-, hanem *O*-alkileződés is bekövetkezhet. Mindazonáltal az irodalomban nem találunk utalást sem *N,O*-, sem pedig *O,C*(3)-dialkilezésre. Csekély számú publikáció szól szelektív *O*-alkilezésről, melyekben speciális reagens szükséges a reakció kivitelezéséhez. A leggyakrabban alkalmazott reagens a trimetil- vagy trietiloxónium-tetrafluoroborát.[44]

4.2. Saját munka: *N*-szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok szelektív *C*(3)-alkilezése és szubsztituensek bevezetése az aromás gyűrűre[45]

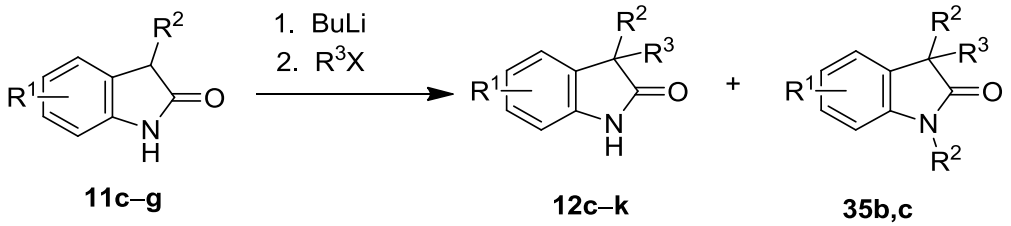
A 3-alkiloxindolok alkilezésére irányuló irodalomkutatás során arra az eredményre jutottunk, hogy nem ismert általános módszer a második alkilcsoport regioszelektív bevitelére *N*-szubsztitálatlan-3-alkiloxindolok *C*(3)-helyzetébe. Munkánk során célul tűztük ki, hogy erre a problémára egy jól kidolgozott eljárást fejlesszünk ki, felhasználva az irodalomban leírt számos próbálkozás tapasztalatait.

Amint az irodalmi összefoglalásban említettük, az Egis-ben korábban kidolgozott eljárásban[43] néhány **11** képletű 3-etil és 3-izobutiloxindol szelektív *C*(3)-alkilezését végezték el 2,5 ekvivalens BuLi és 2,5 ekvivalens α,ω-dihalogénalkánok felhasználásával szobahőmérsékleten (18. ábra, 24. oldal). A reakcióban keletkezett **40** 3,3-dialkilezett származékok mellett egyéb melléktermékek keletkezését nem tapasztalták és kiváló termeléssel (82−94%) sikerült a szelektív 3-alkilezést kivitelezniük.

Először azt kívántuk megvizsgálni, hogy ez az eljárás kiterjeszthető-e további alkilezőszerek használatára a szintézisben, illetve néhány aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált *N*-szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok regioszelektív alkilezésére a 3-as helyzetbe.

Modellvegyületként a 3-etiloxindolt (**11c**) választottuk, melyet 2,5 ekvivalens BuLi-mal, majd 2,5 ekvivalens MeI-dal reagáltattunk –78 °C-on. 2 óra szobahőmérsékletű kevertetést követően teljes volt a konverzió, azonban LC-MS reakciókövetés során meglepetésünkre nem csak dialkil-, hanem trialkil-származék jelenlétét is észleltük, annak ellenére, hogy Kende nem tett említést *C*(3),*N*-dialkilezett származékok keletkezéséről.[39] A reakció feldolgozását követően a nyers termékelegyet oszlopkromatográfiás elválasztással tisztítottuk, így 28%-ban 3-etil-3-metiloxindolt (**12c**) és 55%-ban 3-etil-1,3-dimetiloxindolt (**35b**) kaptunk (19. ábra; 3. táblázat, 1. sor). A **35b** dimetilezett melléktermék képződését az alkilezőszer mennyiségének csökkentésével kívántuk visszaszorítani. A reakciót 2,2 ekvivalens BuLi-mal és 1,2 ekvivalens MeI-dal végeztük el, a korábban bemutatott hőmérsékleteket tartva. Így sikerült a kívánt 3-etil-3-metiloxindolt (**12c**) regioszelektíven, 71%-os termeléssel előállítanunk (2. sor). A reakcióban LC-MS reakciókövetés során nem tapasztaltuk a **35b** dialkilezett származék jelenlétét. A MeI-dal végzett reakciók eredményének ismeretében kíváncsiak voltunk, EtI-dal milyen eredményre jutunk. A reakció 2,5 ekvivalens BuLi-mal és 2,5 ekvivalens

EtI-dal elvégezve regioszelektíven játszódott le, így 73%-ban sikerült 3,3-dietiloxindolt (**12d**) előállítanunk (3. sor). A metil-jodid és etil-jodid eltérő viselkedése arra vezethető vissza, hogy a metilcsoport elektrofilként jóval aktívabb, mint az etilcsoport. A reakciót a korábban említett csökkentett mennyiségű bázis és alkilezőszer jelenlétében is elvégeztük etil-bromiddal, így 90%-ban sikerült a 3,3-dietiloxindolt (**12d**) kinyernünk (4. sor). Az alkilezési reakcióban használt 2,2 ekvivalens BuLi és 1,2 ekvivalens alkilezőszer megfelelőnek bizonyult a regioszelektív 3-as helyzetű alkilezéshez, így további oxindolszármazékokra és alkilezőszerekre is kiterjesztettük ezt a módszert. Az eredményeket a 3. táblázat (ld. 28. oldal) tartalmazza.



R^1 = H, 5-Me, 6-F, 7-Me
R^2= Et, *i*-Pr
R^3 = Me, Et, Bn
X = I, Br

R^1, R^2, R^3 jelentése **11, 12** és **35** vegyületekben: ld. 3. táblázat

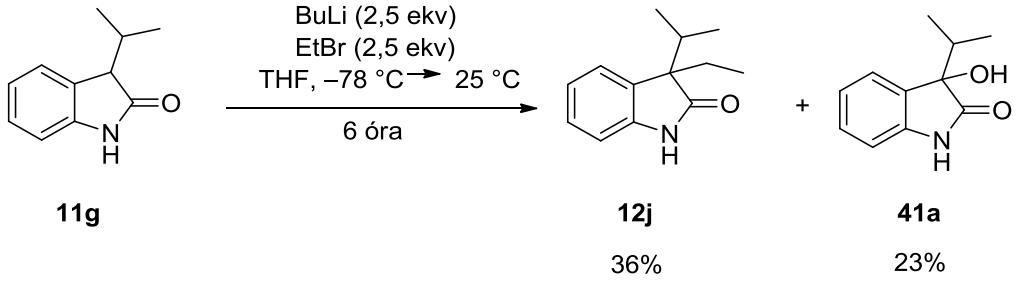
19. ábra. A **11c–g** 3-alkiloxindolok alkilezési reakciói

3-Etiloxindolt (**11c**) benzil-bromiddal 80%-os hozammal (5. sor), majd az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált (5-Me, 6-F, 7-Me) 3-etiloxindolokat **11d–f** etil-bromiddal alkileztük regioszelektíven a *C*(3)-helyzetben 66−77%-os termeléssel (3. táblázat, 6−8. sor). 3-Izopropiloxindolból (**11g**) kiindulva megkíséreltük a 2,5 ekvivalens bázis és MeI használatát, ez esetben újra keveréket kaptunk. Oszlopkromatográfiás tisztítás után 40%-ban 3-izopropil-3-metiloxindolt (**12i**) és 35%-ban 3-izopropil-1,3-dimetiloxindolt (**35c**) sikerült kinyernünk a keverékből (9. sor). Amennyiben 3-izopropiloxindolhoz (**11g**) 2,5 ekvivalens BuLi bázist és 1,2 ekvivalens MeI alkilezőszert adtunk, regioszelektíven 56%-os hozammal sikerült kinyernünk a 3-izopropil-3-metiloxindolt (**12i**, 10. sor). A **11g** kiindulási anyag 2,2 ekvivalens bázis és 1,2 ekvivalens etil- vagy benzil-bromid reakciójában 63–65%-kal állítottuk elő a megfelelő **12j,k** 3,3-dialkilezett származékokat (11–12. sor).

3. táblázat. A **11c–g** 3-alkiloxindolok *C*(3)-alkilezésénél keletkezett termékek hozamai

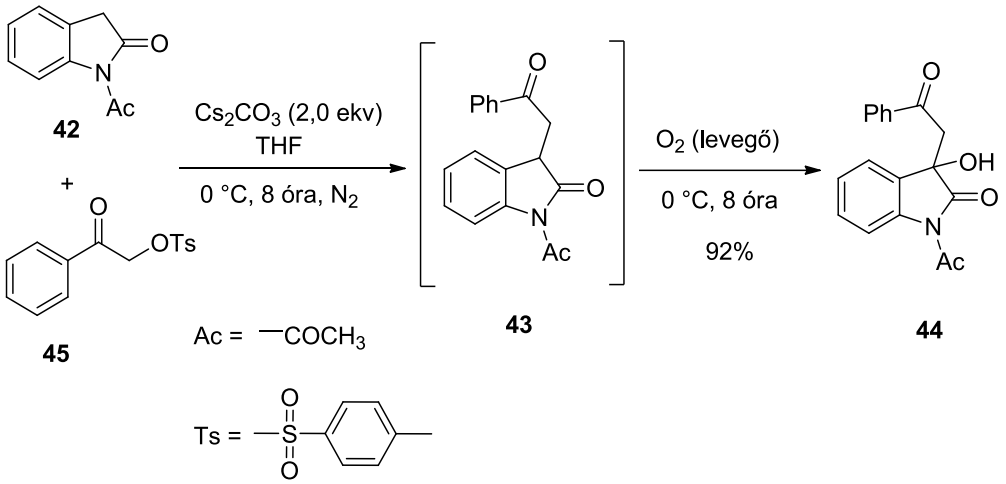
Sor	**11**	R^1	R^2	BuLi (ekv)	R^3X (ekv)	**12**	**12** termelés (%)	**35** termelés (%)
1	**c**	H	Et	2,5	MeI (2,5)	**c**	28	55 (**35b**)
2	**c**	H	Et	2,2	MeI (1,2)	**c**	71	0
3	**c**	H	Et	2,5	EtI (2,5)	**d**	73	0
4	**c**	H	Et	2,2	EtBr (1,2)	**d**	90	0
5	**c**	H	Et	2,2	BnBr (1,2)	**e**	80	0
6	**d**	5-Me	Et	2,2	EtBr (1,2)	**f**	76	0
7	**e**	6-F	Et	2,2	EtBr (1,2)	**g**	77	0
8	**f**	7-Me	Et	2,2	EtBr (1,2)	**h**	66	0
9	**g**	H	*i*-Pr	2,5	MeI (2,5)	**i**	40	35 (**35c**)
10	**g**	H	*i*-Pr	2,5	MeI (1,2)	**i**	56	0
11	**g**	H	*i*-Pr	2,2	EtBr (1,2)	**j**	65	0
12	**g**	H	*i*-Pr	2,2	BnBr (1,2)	**k**	63	0

Fontos megemlíteni, hogy az alkilezési reakciók kivitelezésekor szükséges a reakcióedény megfelelő oxigénmentesítése három ciklusban végezendő vákuum–argon öblítéssel, illetve a reakcióban oldószerként használt abszolutizált THF argonnal történő átbuborékoltatásával. Alkilezési kísérleteink során ugyanis azt tapasztaltuk, hogy nem megfelelő inertizálás esetén a reakcióban 3-hidroxilezett melléktermék képződik. A 20. ábrán bemutatott reakcióban, nem megfelelően inert körülmények között 3-izopropiloxindol (**11g**) etil-bromiddal (2,5 ekv) történő alkilezésekor viszonylag nagy mennyiségben, 23%-ban nyertük ki a **41a** 3-hidroxi melléktermékét.



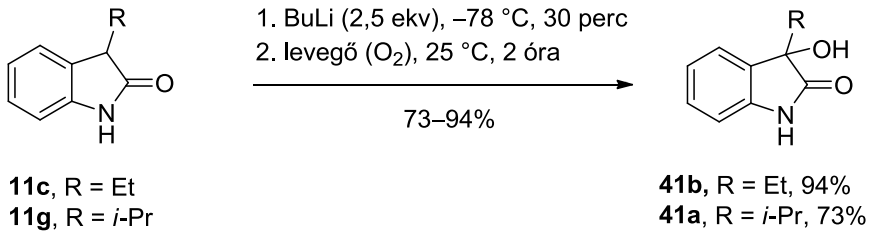
20. ábra. 3-Izopropiloxindolból (**11g**) induló, nem megfelelően inert körülmények között végzett alkilezés eredménye

Az irodalomból is ismeretes, hogy a 3-monoszubsztituált oxindolszármazékok bázikus közegben érzékenyek a levegő oxigénjére, könnyen képződnek 3-hidroxiszármazékok.[46] Bai és munkatársai az 1-acetiloxindolból (**42**) cézium-karbonát (2,0 ekv) jelenlétében, inert atmoszférában, 0 °C-on, frissen desztillált THF-ban előállított **43** 3-alkilezett köztiterméket preparálás nélkül levegő jelenlétében 0 °C-on kevertetve **44** 3-hidroxiszármazékká oxidálták (21. ábra).[46]



21. ábra. A **44** képletű 3-hidroxi-3-fenaciloxindol származékok előállítása

A **41** hidroxiszármazékokat „vak” reakcióban (alkilezőszer nélkül) is előállítottuk, ennek során számított mennyiségű BuLi THF-os oldatához –78 °C-on csepegtettük be a megfelelő **11** 3-alkiloxindol THF-os oldatát argon alatt, majd 30 percet kevertettük ezen a hőmérsékleten (22. ábra). Ezt követően a reakciót felengedtük szobahőmérsékletre, majd megbontottuk a készüléket, így 2 óra alatt teljes konverzióval lejátszódott a hidroxilálódás, 73–94%-os hozamokkal.



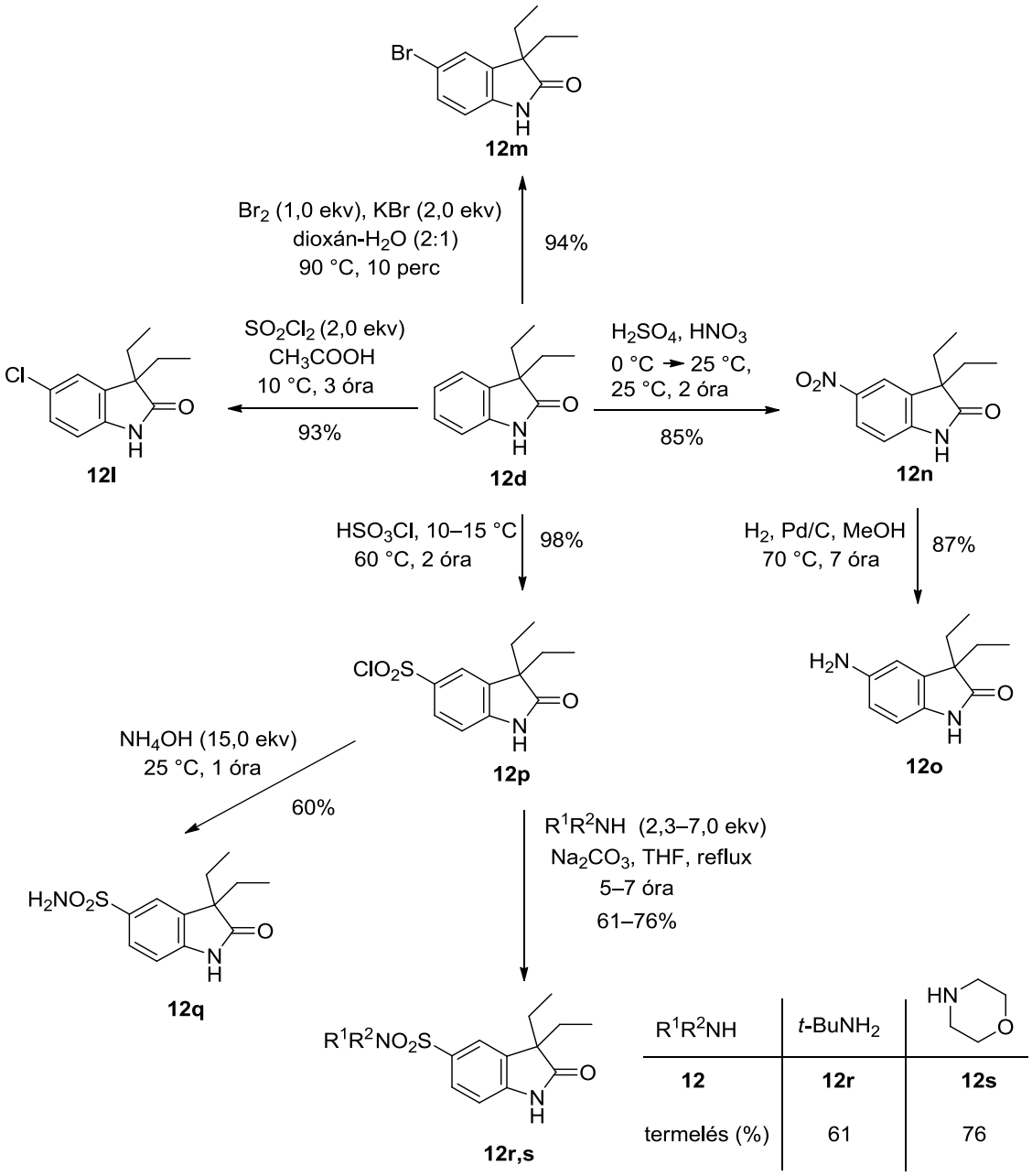
22. ábra. A **11c,g** 3-alkiloxindolok oxidációja

A hidroxilcsoporton történő további funkciónalizálással a 3-alkil-3-hidroxioxindolok fontos építőkövei lehetnek újabb biológiailag aktív oxindolvázas vegyületeknek.[47]

Az *N*-szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok (**11**) *C*(3)-pozícióba történő alkilezési kísérleteinek eredményeként sikerült tehát olyan módszert találnunk, mely alkalmas az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált **11** képletű vegyületek szelektív *C*(3) alkilezésére BuLi bázis (2,2 ekv) és alkil-bromid vagy -jodid (1,2 ekv) alkilezőszerek alkalmazásával.

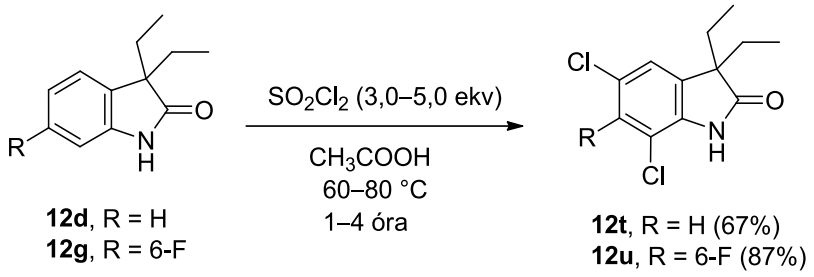
A fentiekben ismertetett módszerünkkel azonban olyan *N*-szubsztituálatlan 3,3-dialkiloxindolok nem állíthatók elő a megfelelő 3-alkil származékokból, amelyek az aromás gyűrűben BuLi alkalmazásával inkompatibilis szubsztituenst tartalmaznak. Célunk volt, hogy az aromás gyűrűn és a nitrogénen szubsztituálatlan 3,3-dialkiloxindolokból kiindulva, az aromás gyűrűbe olyan szubsztituenseket vezessünk be, amelyek jelenlétében a BuLi-mal végzett 3-alkilezéseket nem lehetett volna végrehajtani.

Kiindulási vegyületként a 3,3-dietiloxindolt (**12d**) választottuk, melyet ecetsavban, 2 ekvivalens szulfuril-kloriddal 10 °C-on 3 óra alatt alakítottunk át 5-klór-3,3-dietiloxindollá (**12l**) 73%-os termeléssel (23. ábra). 5-Bróm-3,3-dietiloxindolt (**12m**) szintén 3,3-dietiloxindolból (**12d**), dioxán–víz (2:1) keverékben elemi bróm (1 ekv) és KBr (2 ekv) segítségével állítottunk elő 90 °C-on 10–15 perc alatt 94%-os termeléssel. A 3,3-dietiloxindol (**12d**) kevert savas nitrálása során a **12n** 5-nitro származékot nyertünk 85%-os hozammal. Az 5-nitro-3,3-dietiloxindol (**12n**) katalitikus hidrogénezését 10% palládiumot tartalmazó csontszenes katalizátorral oldottuk meg metanolban 70 °C-on, 20 bar nyomáson. 7 órás reakcióidő után 87%-ban kaptuk meg az 5-amino-3,3-dietiloxindol (**12o**) redukált terméket. 3,3-Dietiloxindolt (**12d**) 60 °C-on 1 óráig klórszulfonsavval kevertetve kiváló termeléssel kaptuk a megfelelő **12p** 5-szulfonsavkloridot, melyet 25%-os vizes ammóniával, *terc*-butilaminnal és morfolinnal, 60−76%-os termeléssel a megfelelő **12q–s** szulfonamidokká alakítottunk.



23. ábra. 3,3-Dietiloxindol (**12d**) funkcionalizálása az aromás gyűrűn

Amennyiben a klórozást erélyesebb körülmények között végezzük **12d,g** vegyületekből kiindulva, akkor **12t,u** 5,7-diklórozott származékokat kapunk (24. ábra). 3,3-Dietiloxindolból (**12d**) kiindulva 3,0 ekvivalens szulfuril-kloriddal ecetsavban 60 °C-on 4 óra alatt 67%-os hozammal állítottuk elő az 5,7-diklór-3,3-dietiloxindolt (**12t**). A 3,3-dietil-6-fluoroxindolt (**12g**) 5,0 ekvivalens szulfuril-kloriddal reagáltattuk 70−80 °C között 1 óra alatt és megkaptuk a várt **12u** terméket 87%-os hozammal.

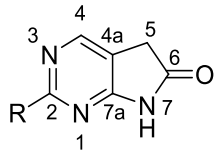


24. ábra. Klórozás eredményei **12d,g** vegyületekből szulfuril-kloriddal

Összefoglalva: a 3,3-dietiloxindol aromás gyűrűjébe sikeresen vezettünk be különböző olyan szubsztituenseket, amelyek jelenlétében a BuLi bázissal végzett 3-as helyzetű alkilezést nem lehetett volna végrehajtani. A módszerek várhatóan kiterjeszthetőek a 3-as helyzetben más alkil szubsztituenseket tartalmazó 3,3-diszubsztituált oxindolokra is.

5. *N*(7)-Szubsztituálatlan *C*(2)-szubsztituált-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-6-onok (2-szubsztituált-1,3-diazaoxindolok) szintézise

Kutatásunk következő célja az volt, hogy az *N*-szubsztituálatlan 3-alkiloxindolok regioszelektív *C*(3)-alkilezésénél tapasztaltakat felhasználva eljárást dolgozzunk ki *N*(7)-szubsztituálatlan 5-alkil-1,3-diazaoxindolok regioszelektív *C*(5)-alkilezésére. Kísérleteinkhez a **13** szerkezetű kiindulási anyagokat (25. ábra) kívántuk felhasználni. [Megjegyezzük, hogy a **13a** vegyület azonos a korábban **2**-vel jelölt 1,3-diazaoxindol alapvázzal (ld. 5. old.). A dolgozat könnyebb olvashatósága érdekében ezentúl a **13a** jelölést használjuk.]



13a–c

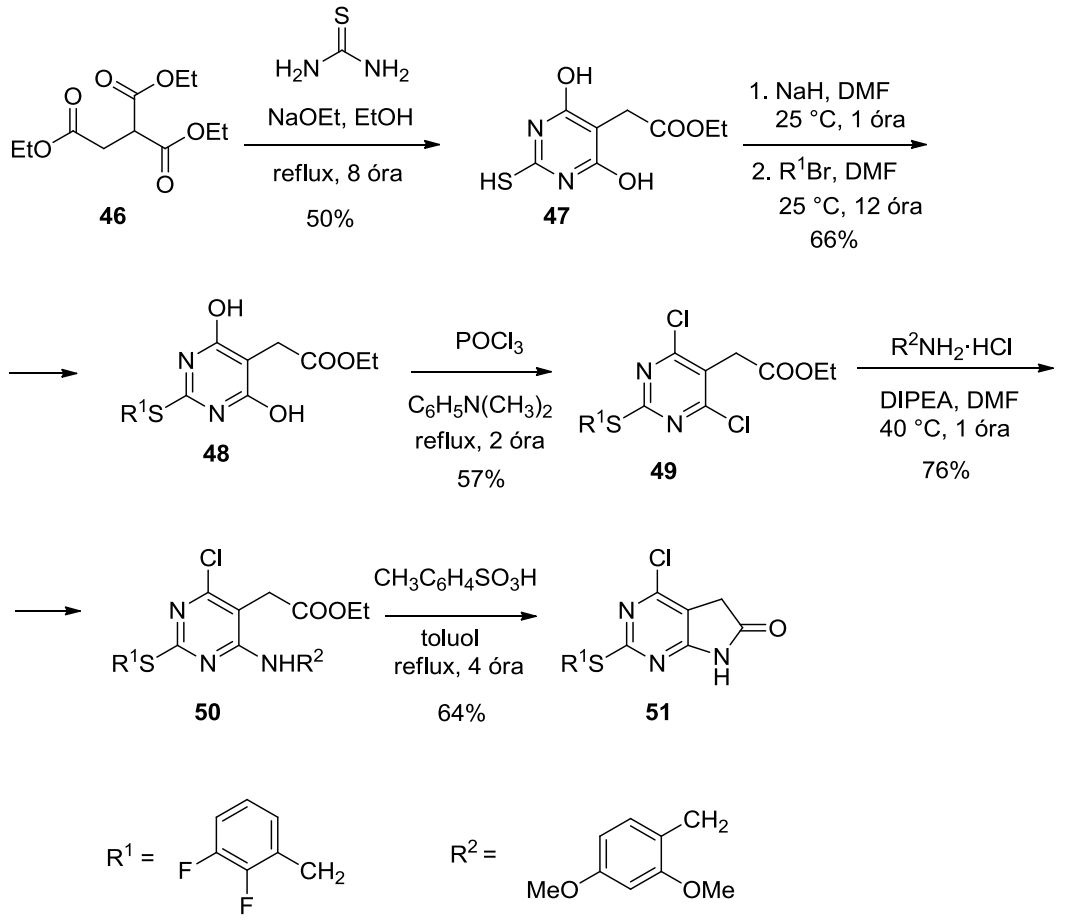
13	a	b	c
R	H	Me	Ph

25. ábra. A **13a–c** 2-es helyzetben szubsztituált 1,3-diazaoxindolok

A **13** vegyületek általunk kidolgozott szintézisének előzményeként összegyűjtöttük az 1,3-diazaoxindolok előállításának irodalmát, melyet a következőkben mutatunk be.

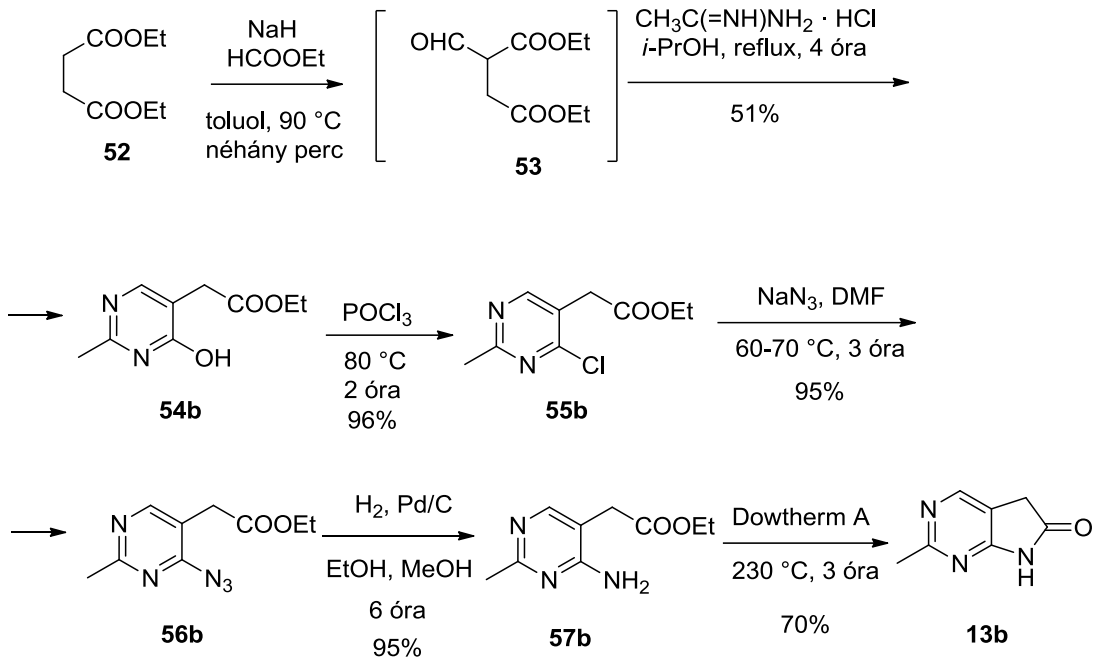
5.1. 1,3-Diazaoxindolok előállítása az irodalomban

Az 1,3-diazaoxindol váz pirimidin gyűrűje egy *N*-*C*-*N* szerkezeti egységet tartalmazó amidinből, valamint egy 1,3-dikarbonil vegyületből építhető fel.[48] A 26. ábrán bemutatott szintézisben **46** triésztert tiokarbamiddal bázikus körülmények között pirimidin gyűrűbe zárták, majd a gyűrűn lévő szubsztituenseket módosították, így alakítva ki a **49** klór-észter intermediert.[49] Bonnert és munkatársai a klórt 2,4-dimetoxibenzil-aminnal helyettesítették, majd a kapott **50** amino-észtert *para*-toluolszulfonsav jelenlétében toluolban forralva egy lépésben végezték el a gyűrűzárást és a DMB-védőcsoport lehasítását. Így 9%-os össztermeléssel **51** 2,4-diszubsztituált 1,3-diazaoxindolhoz jutottak.



26. ábra. A **51** 2,4-diszubsztituált 1,3-diazaoxindol-származék előállítása **46** triészterből

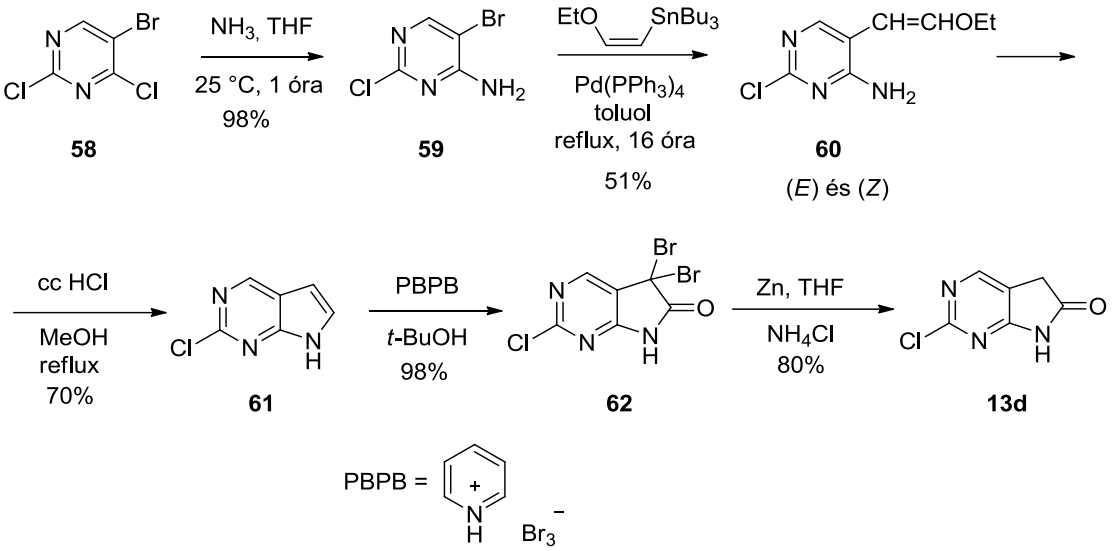
Egy másik egy-edényes eljárásban[50] a dietil-szukcinátot (**52**) etil-formiáttal toluolban formilezték, így kialakították az **53** intermediert, melyhez hozzáadták az acetamidin-hidrokloridot és 4 órás forralást követően 51%-ban nyerték ki az etil-(4-hidroxi-2-metilpirimidin-5-il)acetátot (**54b**, 27. ábra). Ezt követően foszforil-kloriddal 80 °C-on a hidroxilcsoportot klórra cserélték (**55b** vegyület), majd nátrium-aziddal DMF-ban 60−70 °C-on elvégzték a klór-azid cserét. Az **56b** azid-származékot alkoholban csontszenes palládium jelenlétében hidrogénezve kiváló termeléssel etil-(4-amino-2-metilpirimidin-5-il)acetáttá (**57b**) redukálták. A következő lépésben megvalósították a második gyűrűzárást Dowtherm A-ban (bifenil és difenil-éter keveréke) 230 °C-on 3 óra alatt. Az ötlépéses szintézisben 31%-os össztermeléssel alakították ki a **13b** 2-es helyzetben metilcsoportot tartalmazó 1,3-diazaoxindol-származékot.[51]



27. ábra. A **13b** 2-metil-1,3-diazaoxindol előállítása dietil-szukcinátból (**52**) kiindulva („azidos út”)

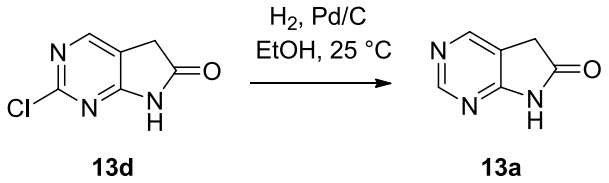
A 27. ábrán szereplő **57b** amino-észter gyűrűzárását egy másik szabadalmi bejelentésben *t*-BuOK bázissal THF oldószerben egy óra alatt szobahőmérsékleten valósították meg, így a **13b** terméket 91%-os hozammal kapták.[52] A **13b** 1,3-diazaoxindol gyűrűzárt végterméket minden esetben oszlopkromatográfiával tisztították.

Cheung és munkatársai a korábban bemutatott szintézis stratégiáktól eltérően a kereskedelmi forgalomban kapható 5-bróm-2,4-diklórpirimidinből (**58**) kiindulva ammóniával kiváló termeléssel 4-amino-5-bróm-2-klórpirimidint (**59**) állítottak elő,[53] majd katalitikus mennyiségű tetrakisz(trifenilfoszfin)-palládium(0) jelenlétében tributil–[(*Z*)2-etoxietenil]sztannán segítségével toluolban 16 órás forralással Stille-reakcióban a **60** származékot kapták (28. ábra). Ezután Yamanaka által alkalmazott körülmények között[54] elvégezték a gyűrűzárási lépést, így 70%-ban nyerték ki a 2-klór-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidint (**61**). A kapott terméket a Marfat által kidolgozott módszerrel[55] piridínium tribromiddal (más néven piridínium bromid perbromiddal, PBPB) *t*-butil alkohol oldószerben alakították tovább, majd a **62** 5,5-dibromidot ecetsavban cinkkel redukálták, így jó termeléssel kapták a 2-klór-1,3-diazaoxindolt (**13d**).



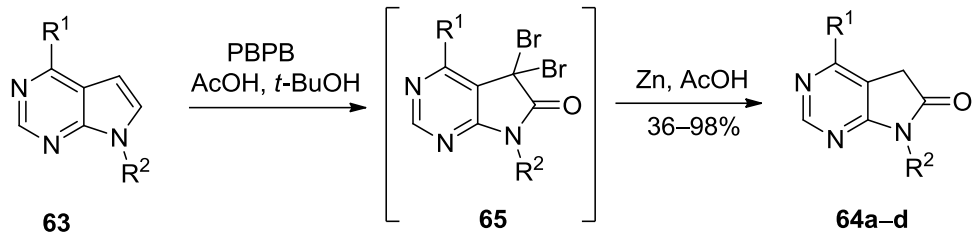
28. ábra. 2-Klór-1,3-diazaoxindol (**13d**) előállítása 5-bróm-2,4-diklórpirimidinből (**58**) kiindulva

Az említett publikációban[53] a 2-klór-1,3-diazaoxindolt (**13d**) katalitikus hidrogénezéssel csontszenes palládium jelenlétében etanol oldószerben szobahőmérsékleten dehalogénezték, így a **13a** 2-es helyzetben szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolt nyerték (29. ábra). Termelési értéket és a vegyület szerkezetét igazoló analitikai eredményeket azonban nem közöltek.



29. ábra. A **13a** 2-es helyzetben szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindol előállítása **13d** 2-klór-1,3-diazaoxindolból dehalogénezéssel

A Cheung és munkatársai által alkalmazott piridínium-tribromidos oxidációs módszert, majd az ezt követő cink-ecetsavas redukciót 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinek („1,3-diazaindolok”) 1,3-diazaoxindolokká alakítására[53] Sun és munkatársai is alkalmazták. Különféleképpen szubsztituált 1,3-diazaindolokból (**63**) kiindulva **64** származékokat állítottak elő (30. ábra).[56] A **64a** 4-klór-1,3-diazaoxindol ilyen típusú előállítását további két szabadalmi bejelentés is közli.[57]

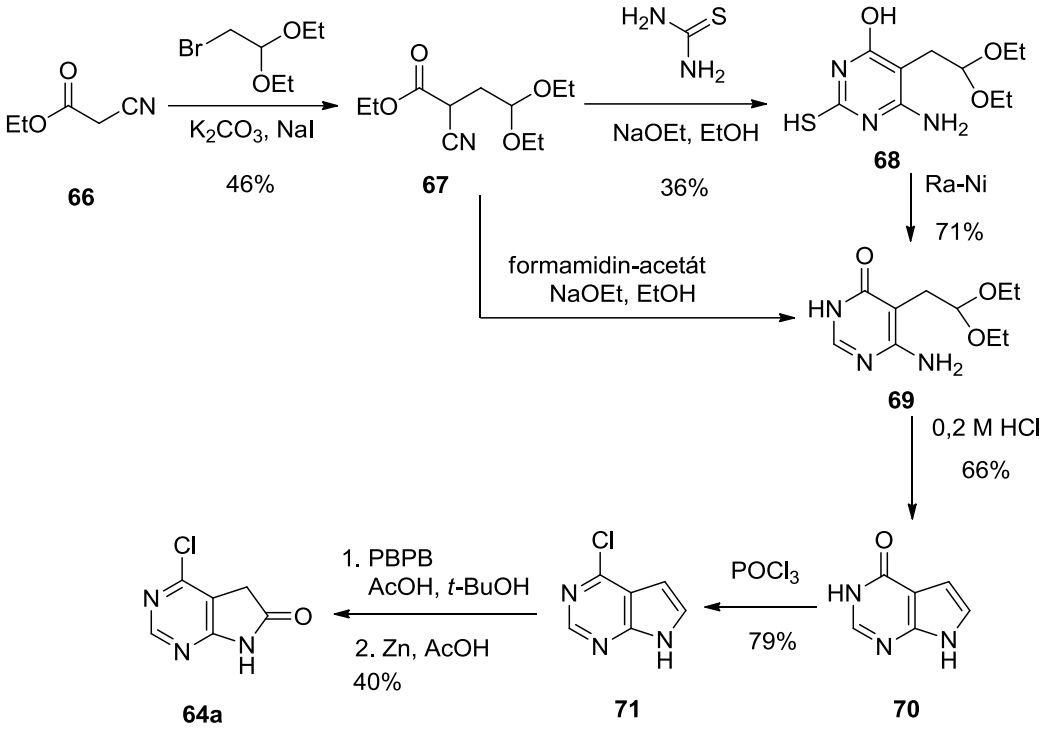


64	a	b	c	d
R^1	Cl	Cl	Ar	Ar
R^2	H	Me	H	Me

Ar = szubsztituált anilin

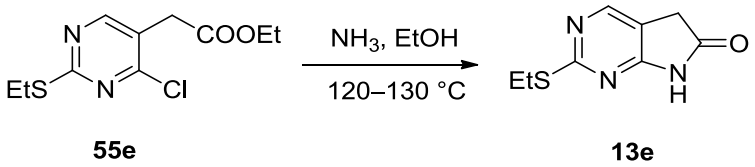
30. ábra. A **64** 1,3-diazaoxindolok szintézise **63** 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinekből

Vaid és munkatársai **64a** 4-klór-1,3-diazaoxindol előállítására dolgoztak ki méretnövelhető eljárást (33. ábra, 39. oldal),[58] mely a 31. ábrán bemutatott szintézishez képest rövidebb és környezetvédelmi szempontból kedvezőbb módszer.[59] A **66** 2-cianoecetsav-etil-észter 2-es helyzetű alkilezését K_2CO_3 bázissal KI jelenlétében 2-bróm-1,1-dietoxietánnal végezték el, így 46%-os hozammal nyerték a **67** köztitermékет, majd ezt követően tiokarbamiddal bázikus körülmények között kialakították a **68** képletű pirimidin származékot (31. ábra). A **68** vegyületet Ra-Ni katalizátor segítségével redukálták, így állították elő a **69** pirimidin-4-on származékot 71%-os hozammal. Az előbb említett két lépés helyettesíthető a **67** etil-butanoát köztitermékből formamidin-acetáttal egy lépésben történő gyűrűzárási reakcióval. A **69** pirimidin származékot sósavval kezelték, így **70** 1,3-diazaindol származékká alakították, majd a 4-es helyzetű oxocsoportot foszfor-oxikloriddal klórra cserélték. Ezután két lépésben a PBPB reagenssel végzett oxidáció, majd az azt követő cink–ecetsav reduktív dehalogénezés segítségével állították elő a **64a** 4-klór-1,3-diazaoxindolt.



31. ábra. 4-Klór-1,3-diazaoxindol előállítása 2-cianoecetsav etilészteréből kiindulva

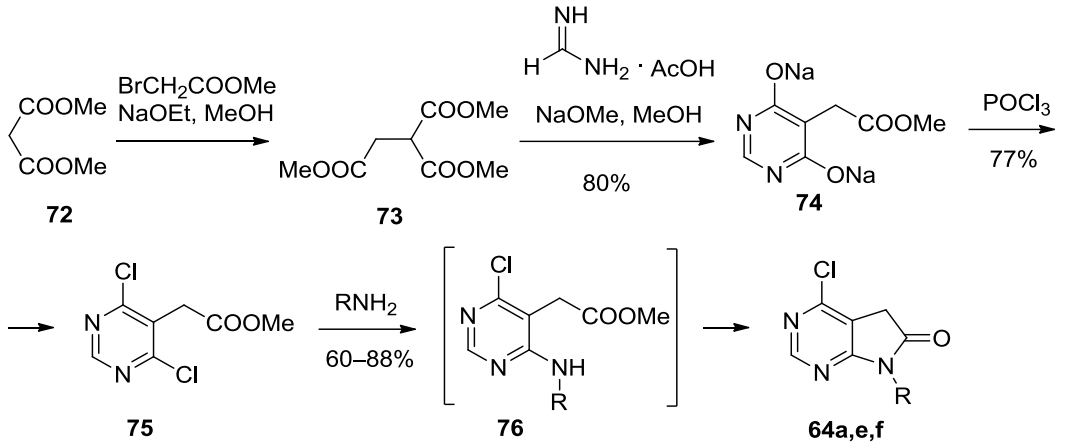
Már egy 1911-es publikációban ismertettek egy egyszerűbb eljárást, melynek során **55e** klór-észter ammóniás etanolos gyűrűzárásával **13e** 1,3-diazaoxindolt állították elő. Termelési értéket nem közölnek (32. ábra).[60] Az **55e** klór-észter a megfelelő hidroxi-észter foszforoxi-kloridos átalakításával állítható elő 70%-os hozammal.[61]



32. ábra. A **13e** 2-etilszulfanil-1,3-diazaoxindol előállítása az **55e** klór-észter származékból ammóniával

Vaid és munkatársai a 32. ábrán bemutatott szintézist részletesebben vizsgálták a **64a** 4-klór-1,3-diazaoxindol előállítására. A szintézis során dimetil-malonátból (**72**) indultak ki, melyet NaOEt bázis jelenlétében alkileztek brómecetsav-metil-észterrel (**73**, 33. ábra).[62] A következő lépésben formamidin acetáttal gyűrűt zártak, így kapták meg **74** intermediert, majd foszforoxi-kloriddal halogéneztek. Ezt követően a **74** képletű klór-észtert ammóniával (vagy aminnal) reagáltatták, így egy lépésben kapták meg a

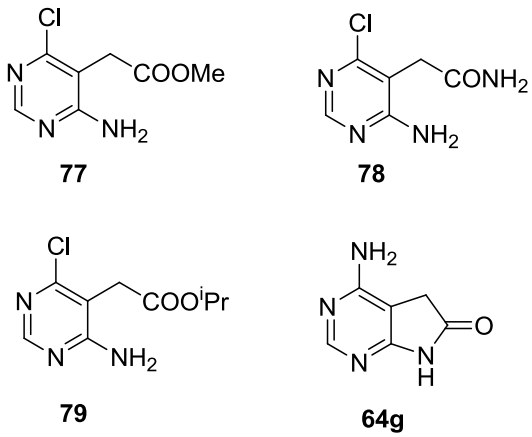
gyűrűzárt **64a** 4-klór-*N*(7)-szubsztituálatlan-1,3-diazaoxindolt vagy a megfelelő **64e,f** 4-klór-*N*(7)-szubsztituált származékokat.



64	a	e	f
R	H	DMB	PhCH(Me)

33. ábra. A **64a,e,f** 4-klór-1,3-diazaoxindolok előállítása ammóniával vagy aminnal történő gyűrűzáródási reakcióban

A publikáció vizsgálja az ammóniával végzett helyettesítési reakciót és az azt követő gyűrűzárást különböző körülmények között. Oldószerként a következőket próbálták: víz, acetonitril, metanol, etanol, *i*-PrOH, *n*-BuOH, ezek közül *i*-PrOH-ban kapták a legnagyobb konverzióval a **64a** terméket. Az ammónia koncentrációját *i*-PrOH-os oldatban 1,0–2,0 M (3,5–5,3 ekv) között, a hőmérsékletet 90–105 °C között változtatták. A szerzők azt találták, hogy legnagyobb konverzióval 3,7 ekvivalens 1,0 M izopropil-alkoholos ammónia jelenlétében 90 °C-on 16 óra alatt alakul ki a gyűrűzárt **64a** végtermék (33. ábra).[58] Ilyen erélyes körülmények között különböző melléktermékek keletkezését tapasztalták (**64g**, **77**−**79**, 34. ábra), melyek klór-amin cserével, átésztereződéssel, amidálással, valamint gyűrűzárással keletkezhettek.



34. ábra. A képződött melléktermékek a 33. ábrán bemutatott **75→64a** átalakítás során

A feldolgozást követően a melléktermékek eltávolíthatóak voltak a végtermék mellől, így az utolsó lépésben 60%-os hozammal sikerült tisztán a **64a** 4-klór-1,3-diazaoxindolt előállítaniuk.[58] A 2,4-dimetoxibenzilaminnal, illetve az α-metilbenzilaminnal történő klór-amin cserét *N*,*N*-diizopropiletánamin jelenlétében végezték (**64e,f**; 33. ábra). Az *N*(7)-szubsztituenst többféle módszerrel próbálták eltávolítani (Pd/C, metánszulfonsav, *p*-toluolszulfonsav, trifluorecetsav), azonban nem jártak sikerrel.

Vaid eredményei rámutatnak az ammóniával történő direkt gyűrűzárási lépés nehézségeire.[58] Publikációjában bemutatja, hogy ammóniát használva a körülményektől függően különböző melléktermékek képződhetnek (34. ábra). Ez elkerülhető, ha az 1,3-diazaoxindolokat az „azidos úton" állítjuk elő (27. ábra, 35. oldal),[51,52] azonban a szintézisút így hosszabb.

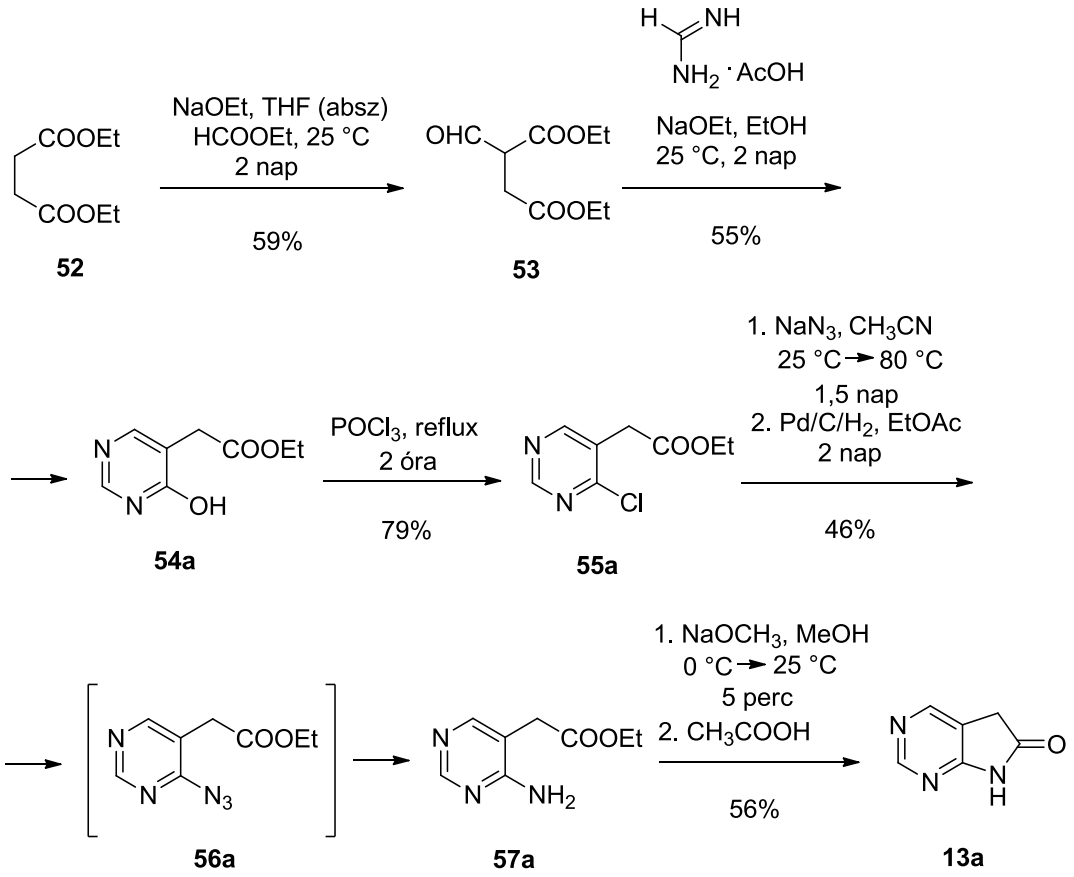
A *C*(5)-alkilezési reakciók vizsgálatához szükséges kiindulási anyagként a 2-es helyzetben szubsztituálatlan, illetve a 2-metil- és 2-fenil-1,3-diazaoxindolokat terveztük használni (**13a–c**, 25. ábra, 33. old.). Cheung és munkatársai a 2-es helyzetben szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindol előállítására egy bonyolult szintézisutat ismertetnek, de a **13a** vegyület analitikai eredményeit nem közlik (28. és 29. ábra, 36. old.).[53] A **13b** 2-metil-1,3-diazaoxindol előállítása több szabadalmi bejelentésben is megtalálható,[50–52] azonban mindegyik esetben a hosszabb „azidos úton" keresztül szintetizálják (27. ábra, 35. old.).

Az irodalomban található eredmények összegzése után célul tűztük ki egy új, lehetőleg rövid és várhatóan általánosítható eljárás kidolgozását **13** típusú 1,3-diazaoxindolokra.

5.2. Saját munka: Új eljárás a 2-es helyzetben szubsztituált 1,3-diazaoxindolok előállítására[63]

Az irodalom szerint a **13b** 2-metil-1,3-diazaoxindol szintézise dietil-szukcinátból kiindulva az „azidos” úton 31–40%-os össztermeléssel megvalósítható.[50–52] Mindenekelőtt azt akartuk megvizsgálni, hogy ezen az úton előállítható-e jó termeléssel a **13a** 2-es helyzetben szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindol is.

Dietil-szukcinátot (**52**) etil-formiáttal (1,20 ekv) NaOEt bázis (1,14 ekv) jelenlétében absz. THF oldószerben 25 °C-on formileztünk (35. ábra).[64] Az 59%-os termeléssel kapott dietil-2-formilszukcinátot (**53**) formamidin-acetáttal (1,65 ekv) etanolban NaOEt (1,77 ekv) jelenlétében reagáltatva 69%-os termeléssel **54a** pirimidinhez jutottunk. Az irodalomból ismert módon a hidroxil-csoportot foszfoxi-kloriddal klóratomra cseréltük (**55a**), majd nátrium-aziddal szubsztitúciós reakciót végeztünk acetonitrilben 80 °C-on. A keletkezett **56a** terméket tisztítás nélkül továbbvittük, és katalitikus hidrogénezéssel EtOAc-ban alakítottuk ki a gyűrűzárásra alkalmas **57a** amin-észter származékot. A két lépés összetermelése 46% volt. Az irodalmi példák alapján kipróbáltuk a bázikus körülmények között történő gyűrűzárási lépést és 56%-ban sikerült a **13a** célvegyületet kinyerni. A kiindulási dietil-szukcinátra (**52**) számítva a reakció összetermelése csupán 7% lett. A szintézis során a nyers termékek tisztítását átkristályosítással oldottuk meg, kivéve az **53** formilezett terméket, melyet desztillációval tisztítottunk, és az **56a** azid-származékot, melyet tisztítás nélkül tovább alakítottunk.

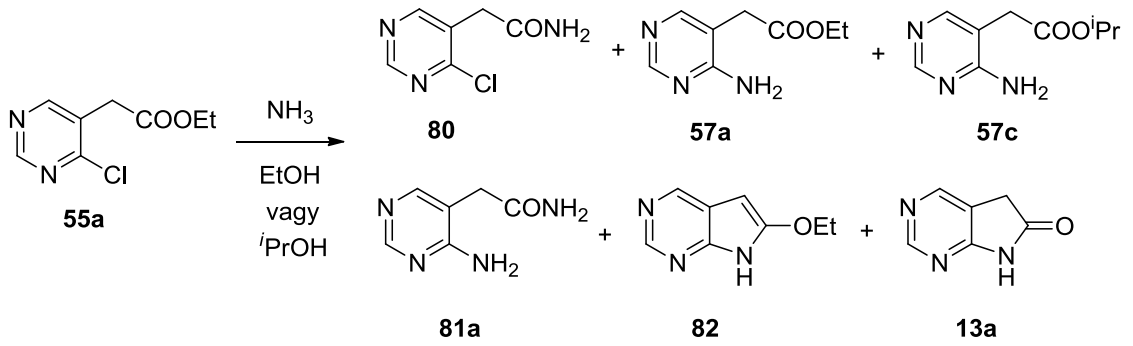


35. ábra. 1,3-Diazaoxindol (**13a**) előállítása **57a** amin-észter köztitermékén keresztül

Annak ellenére, hogy a különbözőképpen szubsztituált etil-2-(4-klórpirimidin-5-il)acetátok és ammónia reakciójával előállított 1,3-diazaoxindolok irodalma világosan utal a módszer nehézségeire, úgy döntöttünk, hogy az **55a** klór-észter származékból megkíséreljük **13a** 1,3-diazaoxindol előállítását a Vaid és munkatársai által alkalmazott körülményekhez hasonlóan (33. ábra).[58] A reakció oldószerének az etanolt választottuk, így kívántuk elkerülni az etil-észter átésztereződését izopropil-észterré. A **55a** etanolos oldatát autoklávba helyeztük, majd az összeszerelt készülékbe nagy feleslegű ammónia gázt vezettünk és szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. Elsőként 1,5 bar ammónia nyomáson végeztük a reakciót és 6 nap után vékonyréteg kromatográfiás reakciókövetés alapján a reakció teljes konverzióval lejátszódott, így a reakcióelegyet bepároltuk, majd a bepárlási maradékot vízben szuszpendáltuk és szűrtük. A kapott keveréket oszlopkromatográfiával tisztítottuk és 19%-ban a **80** klór-amid, 28%-ban **81a** amino-amid, valamint 3%-ban **82** vinil-éter származékot kaptuk (36. ábra, 4. táblázat, 1. sor). A reakció eredménye alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a reakcióban alkalmazott körülmények között a kiindulási **55a** vegyület észter-csoportja gyorsabban

amidálódik, minthogy megtörténne a klór-amin csere. Továbbá nem észleltük a várt **13a** termék képződését még nyomokban sem. A reakció további hátránya, hogy a kiindulási anyag teljes konverziójához hosszú reakcióidőre van szükség, valamint a reakció hozama a három terméket tekintve is csupán 52% volt.

A reakciókörülményeket ezért az irodalomban ismert módon[58] változtattuk, izopropil-alkoholos ammóniát használva reagensként. Az autokláv szabad térfogatát nitrogénnel töltöttük fel, ezzel segítve az ammónia alkoholban maradását. A reakciót 90 °C-on végeztük 68 órán keresztül, és eredményként szintén keveréket kaptunk, melyet oszlopkromatográfiásan szétválasztottunk. A reakcióban keletkezett 23% **57a** amino-etilészter, 6%-ban az **57c** amino-*izo*propilészter, 28%-ban a **81a** amino-amid, 3%-ban **82** vinil-éter származék és csupán 12%-ban a **13a** célmolekula (36. ábra, ill. 4. táblázat, 2. sor). Ebből a kísérletből is a legnagyobb hozamban a **81a** amino-amid származékot sikerült kinyernünk.



36. ábra. Az **55a** klór-észter és ammónia izopropil-alkoholban végzett reakciójának termékei

4. táblázat. Az **55a** aminálási kísérletei

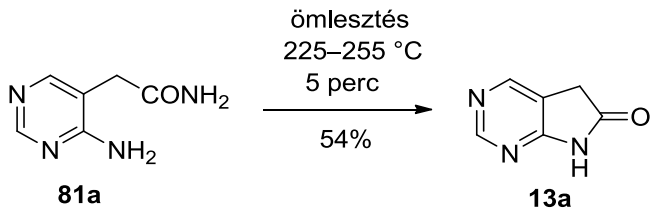
Sor	Reagens, *oldószer*	NH_3 ekv	Inert gáz	p (bar)	T (°C)	Idő (h)	**55a** (%)	**80** (%)	**57a** (%)	**57c** (%)	**81a** (%)	**82** (%)	**13a** (%)
1	NH_3 *EtOH*	-	-	1,5	25	144	-	19	-	-	28	3	-
2	NH_3 (2,9 M) *IPA*	3,5	N_2	8	90	68	-	-	23	6	28	3	12
3	NH_3 *EtOH*	*	-	atm	25	14	22	36	-	-	-	-	-

* Az ammóniát a lombikban lévő reakcióelegyen keresztül buborékoltattuk át.

Megkíséreltük a reakciót autokláv nélkül kivitelezni. A lombikos reakcióban (4. táblázat, 3. sor) az ammóniát a reakcióelegyen folyamatosan átbuborékoltattuk és vékonyréteg kromatográfiával követtük. A reakciót 14 óra után feldolgoztuk, annak ellenére, hogy az **55a** kiindulási anyag nem alakult át teljesen. A reakcióban 36%-ban **80** klór-amid származékot nyertük ki és 22%-ban megmaradt a kiindulási **55a** vegyület. Ez a kísérlet is azt mutatta, hogy az észtercsoport amidálódása gyorsabb a klór ammóniával történő szubsztitúciójánál.

Az irodalom alapján **57a** és az **57c** amino-észter gyűrűzárásával lenne esély a kívánt 1,3-diazaoxindol előállítására, ezek elfogadható termeléssel történő előállítása viszont nem sikerült.

A **81a** amino-amid molekula ömlesztéses gyűrűzárásának ötlete a molekula kapillárisban történő olvadáspont meghatározása során megfigyelt gázfejlődés alapján vetődött fel. Feltételezésünk szerint a kapillárisban észlelhető gázfejlődés a **81a** amino-amid gyűrűzárása során keletkező ammóniával magyarázható. Ennek a feltételezésnek az alapján **81a** amino-amidot egy szeptummal lezárt és buborékoltatóval ellátott kémcsőben 225–255 °C-ig hevítettük. A gázfejlődés csupán 10 percig tartott, ezután a lehűtött szilárd terméket vízből átkristályosítottuk, így 54%-ban sikerült az **13a** gyűrűzárt vegyületet kinyerni (37. ábra).

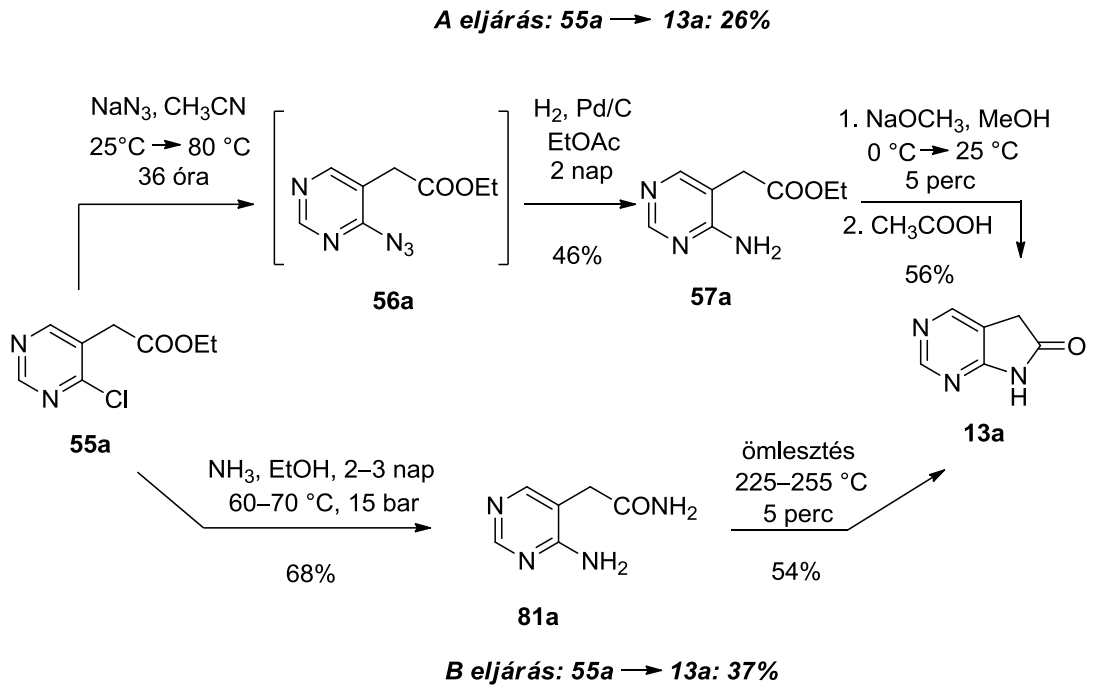


37. ábra. A **13a** 1,3-diazaoxindol előállítása ömlesztéssel

Megjegyzendő, hogy az oxindol vegyületcsalád irodalmában egyetlen példát találunk a megfelelő amino-amid gyűrűzárásával történő előállításra. A reakcióban enyhén savas körülmények (vizes sósav, EtOH, 30 °C, 3 h) között állítottak elő 7-benzoiloxindolt 92% hozammal. Tehát a reakció lejátszódásához nem volt szükség erélyes körülmények alkalmazására.[65]

A két autoklávos aminálás során (4. táblázat, 1. és 2. sor) mindkét esetben a **81a** amino-amid származék keletkezett a legnagyobb hozammal és az előbb bemutatott gyűrűzárási kísérletekben is **81a**-ból induló átalakítás során kaptuk a legnagyobb

termeléssel a **13a** célvegyületet. Ezért olyan körülményeket szerettünk volna kialakítani az aminálási reakcióban, hogy az **55a**-ből kiindulva csak a **81a** amino-amid keletkezzék elfogadható hozamban és ne legyen szükség kromatográfiás tisztításra. A legjobb eredményt etanolban nagy feleslegű ammóniával sikerült elérnünk két nap alatt 70 °C-on, így 68%-ban kaptuk a kívánt **81a** vegyületet (38. ábra).



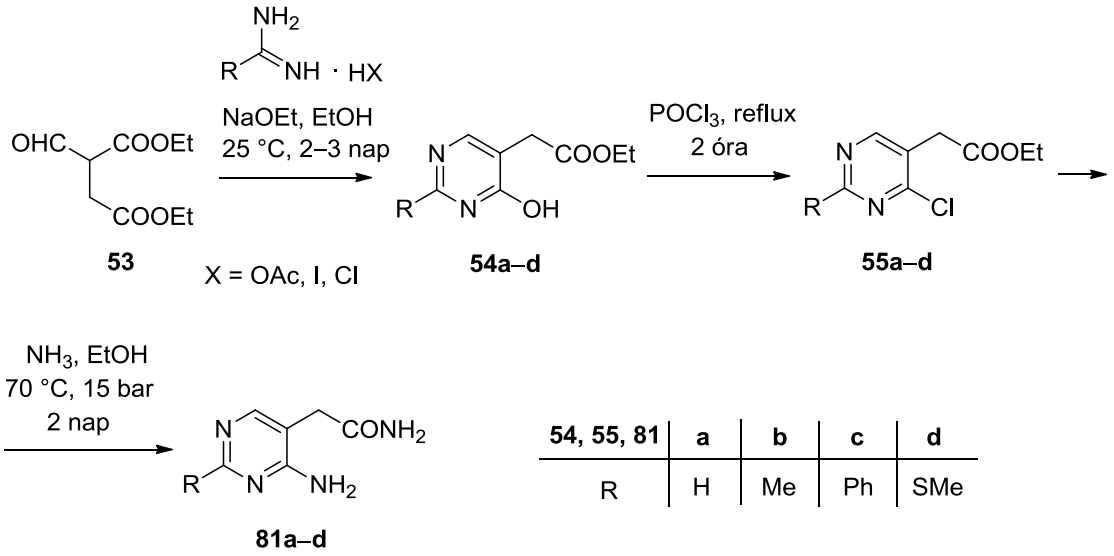
38. ábra. Az **55a** vegyületből induló két lehetséges szintézisút **13a** előállítására

Összehasonlítva az **55a** vegyületből induló két lehetséges szintézisutat (38. ábra), látható, hogy az **56a** azidon keresztül haladó háromlépéses út (*A eljárás*) össztermelése (26%) jelentősen alacsonyabb, mint a **81a** amino-amid előállítását, majd ömlesztéses gyűrűzárást alkalmazó kétlépéses úté (*B eljárás,* 37%).

A **13a** 1,3-diazaoxindol előállítását sikerült úgy megvalósítanunk, hogy az **53** köztitermékeket desztillációval, az **54a** és **57a** vegyületeket átkristályosítással tisztítsuk (ld. 35. ábra, 40. oldal), így ez lehetőséget ad a szintézis méretnövelésére. Az **55a** klórészter tisztítás nélkül megfelelő minőségű volt a következő reakciólépéshez.

A kidolgozott eljárást a megfelelő **81** amino-amidokon keresztül ki akartuk terjeszteni a további 2-es helyzetben különböző szubsztituenseket tartalmazó **13** 1,3-diazaoxindolok előállítására is. A dietil-2-formilszukcinátot (**53**) acetamidin-hidrokloriddal, benzamidin-hidrokloriddal, és amino(metilszulfanil)metániminium jodiddal bázikus körülmények

között reagáltatva 52–92%-os termeléssel kaptuk **54b–d** gyűrűzárt terméket (39. ábra, 5. táblázat).



39. ábra. A **81a–d** amino-amid köztitermékek előállítása

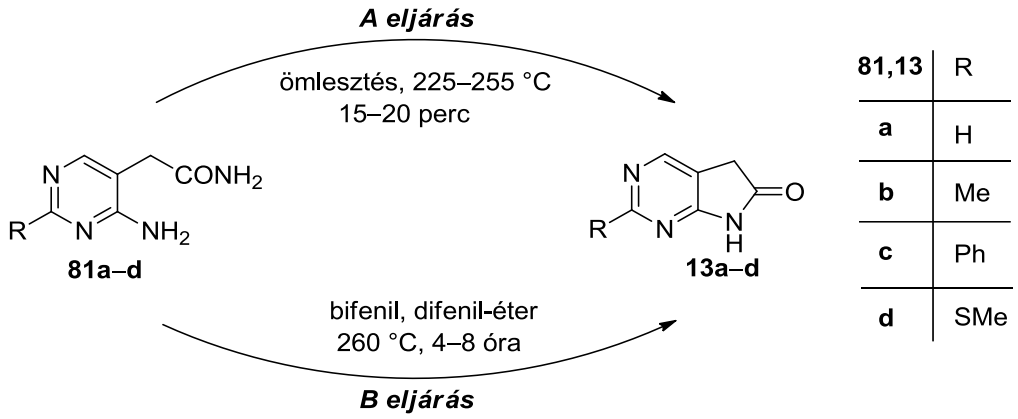
5. táblázat. A **81a–d** amino-amidok előállításának termelési értékei **53** vegyületből kiindulva

R	**54, 55, 81**	**54** (%)	**55** (%)	**81** (%)
H	**a**	55	79	68
Me	**b**	69	75	70
Ph	**c**	92	83	94
SMe	**d**	52	93	82

Az **54b–d** hidroxi-észtereket – **54a**-hoz hasonlóan – foszforil-kloriddal klórozva 75−93%-os termeléssel kaptuk az **55b–d** klór-észtereket. Ez utóbbiakat etanolos ammóniával, autoklávban, 70 °C-on két napig reagáltatva jó és kiváló kitermeléssel (70−94%) kaptuk **81b–d** amino-amidokat (39. ábra).

A **81a–d** amino-amidok gyűrűzárását először 225−255 °C-on végzett ömlesztésessel valósítottuk meg, így 46−56% között tudtuk a **13a–d** célvegyületeket előállítani (40. ábra, *A eljárás*). A viszonylag alacsony termelést a reakció közben megfigyelhető kátrányosodás okozta, a nyers termék átkristályosítás nélkül nem volt megfelelő minőségű. A reakció körülményeket úgy kellett tehát változtatnunk, hogy a kátrányosodás miatt fellépő anyagveszteség ne okozzon problémát. Arra gondoltunk,

hogy megfelelő oldószer alkalmazásával a kátrányosodást elkerülhetjük. Minthogy a gyűrűzáráshoz magas hőmérsékletre egyértelműen szükség volt, választásunk a szerves szintézisekben gyakran használt difilre esett, amely a difenil-éter és a bifenil megfelelő arányú keveréke. A reakcióhoz difenil-éter és bifenil 3:1 arányú keverékét használtuk, melyet 260 °C-ig melegítettünk. A 40. ábrán látható „*B eljárás*" során a gyűrűzárás 4-8 óra alatt teljes konverzióval lejátszódott. A reakcióelegy lehűlése után a kivált kristályokat szűrtük, többször hexánnal mostuk, majd vízzel szuszpendáltuk. Mind a négy esetben átkristályosítás nélkül is megfelelően tiszta volt a **13a–d** gyűrűzárt termék.



40. ábra. A **13a–d** 2-es helyzetben szubsztituált 1,3-diazaoxindolok előállítása **81a–d** amino-amidokból

6. táblázat. A **13a–d** 1,3-diazaoxindolok előállításának termelési értékei **81a–d** amino-amidokból kiindulva kétféle módszerrel

13	**a**	**b**	**c**	**d**
R	H	Me	Ph	SMe
A eljárás	54%	46%	56%	50%
B eljárás	91%	82%	77%	74%

Sikerült tehát új, jó termelésű, könnyen kivitelezhető eljárást kidolgoznunk **13a–d** képletű 1,3-diazaoxindolok szintézisére.

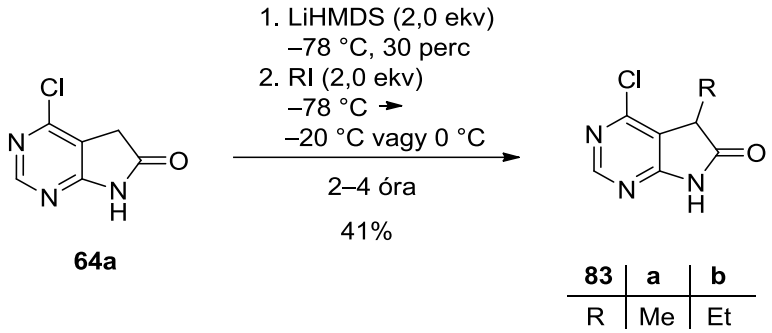
6. *N*(7)-Szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióinak vizsgálata

Az *N*-szubsztituálatlan oxindolok 3-as helyzetben történő regioszelektív mono- és dialkilezésére végzett kutatásaink folytatásaként célul tűztük ki annak vizsgálatát, miként vezethető be két különböző alkilcsoport a szerkezetileg rokon *N*-szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok *C*(5)-helyzetébe.

6.1. *N*(7)-Szubsztituálatlan *C*(5)-mono-, vagy –dialkilezett diazaoxindolok előállítása az irodalomban

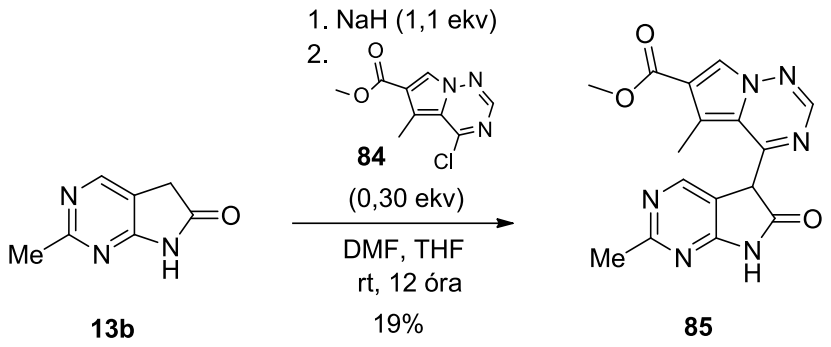
Az irodalom áttekintése azt mutatja, hogy 1,3-diazaoxindolok *C*(5)-mono- és/vagy -dialkilezését szisztematikusan nem tanulmányozták. Magának az alapváznak (**13a**, 25. ábra, 32. old.) az alkilezését nem írták le. Szabadalmi bejelentésekben ismertettek néhány speciális példát pirimidin gyűrűn szubsztituált származékokból kiindulva

Shepherd és munkatársai **64a** 4-klór-1,3-diazaoxindolból kiindulva 2 ekvivalens LiHMDS bázissal THF oldószerben metil- vagy etil-jodid alkilezőszereket (2,0 ekv) használva 41%-os hozammal állították elő a **83a** 5-metil- és a **83b** 5-etil-1,3-diazaoxindolt (41. ábra).[10]



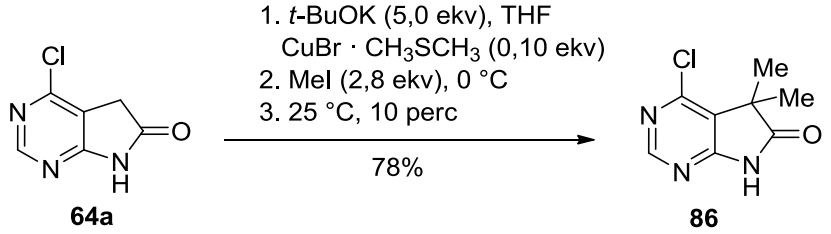
41. ábra. A **64a** 4-klór-1,3-diazaoxindol alkilezése LiHMDS bázissal és alkiljodid alkilezőszerrel

Leftheris és munkatársai a **13b** 2-metil-1,3-diazaoxindolból kiindulva – 5-ös helyzetű alkilezési reakcióhoz hasonlóan – *C*(5) szelektív arilezést úgy értek el, hogy NaH jelenlétében **84** képletű klórral szubsztituált pirrolotriazinból 0,30 ekvivalenst alkalmaztak, így **84**-re vonatkoztatva a termelést 63%-ot értek el, ez viszont **13b** 1,3-diazaoxindolra számítva mindössze 19%-os termelést jelent (42. ábra).[52]



42. ábra. 2-Metil-1,3-diazaoxindol arilezése *C*(5)-ös pozícióban

A bázis és az alkilezőszer mennyiségét megnövelve a **64a** *C*(5)-szubsztituálatlan 4-klór-1,3-diazaoxindolból kiindulva 5,5-dialkilezett származék előállítása is lehetséges. Szintén Shepherd és munkatársai munkájában találunk 5-ös helyzetű dialkilezésre példát. A **64a** 4-klór-1,3-diazaoxindolból 5,0 ekvivalens *t*-BuOK bázist és 2,8 ekvivalens MeI-ot használva dimetil-szulfid-réz(I)-bromid-komplex katalizátor jelenlétében 0 °C és szobahőmérséklet között vezetve a reakciót 78%-os termeléssel állították elő a **86** 5,5-dimetilezett származékot (43. ábra).[10]

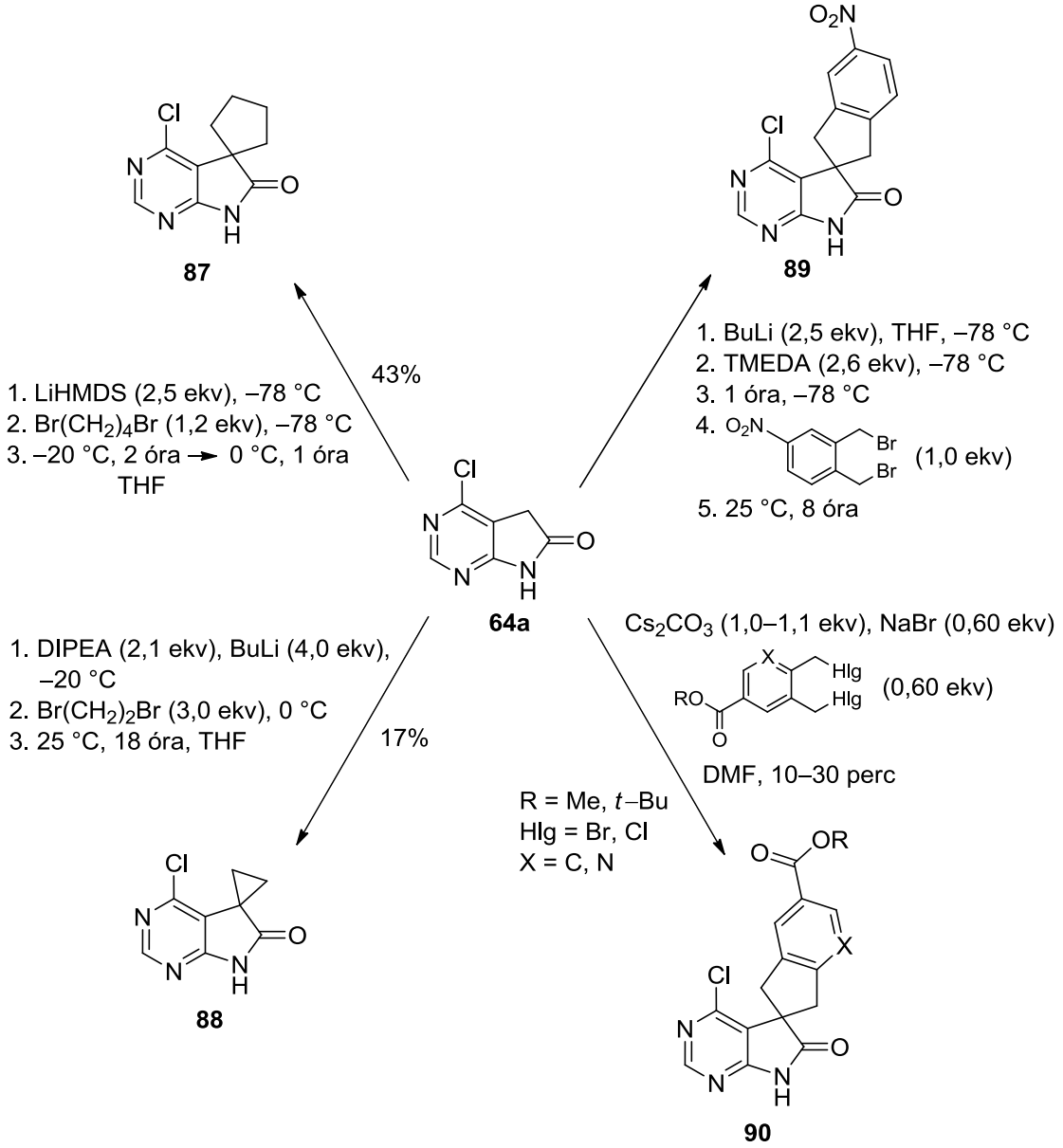


43. ábra. A **64a** 4-klór-1,3-diazaoxindol 5-ös helyzetű dialkilezése

A **64a** 4-klór-1,3-diazaoxindolból kiindulva olyan alkilezési reakciókkal is találkozhatunk az irodalomban, melyekben bisz(haloalkil) vegyületeket adtak a deprotonált kiindulási anyaghoz és termékként spirovegyületeket kaptak. Ezekben a reakciókban a termelési értékek általában alacsonyak, vagy a hozamokat nem közölik. Ilyen típusú reakciókat mutat be a 44. ábra.

Az egyik esetben THF odószerben –78 °C-on LiHMDS-nal (2,5 ekv) végezték a deprotonálást, majd –20 °C-on 1,4-dibrómbutánnal alkileztek, így 43%-os termeléssel jutottak a **87** spirociklopentán származékhoz (44. ábra).[10] A másik esetben kisebb tagszámú gyűrűt alakítottak ki az 5-ös pozícióban BuLi (4,0 ekv) és DIPEA (2,1 ekv) bázis jelenlétében 1,2-dibrómetánnal alkilezve. Így 17%-os termeléssel állították elő a **88** spirociklopropán vegyületet.[66] További spiroszármazékokat is előállítottak pl. **89**

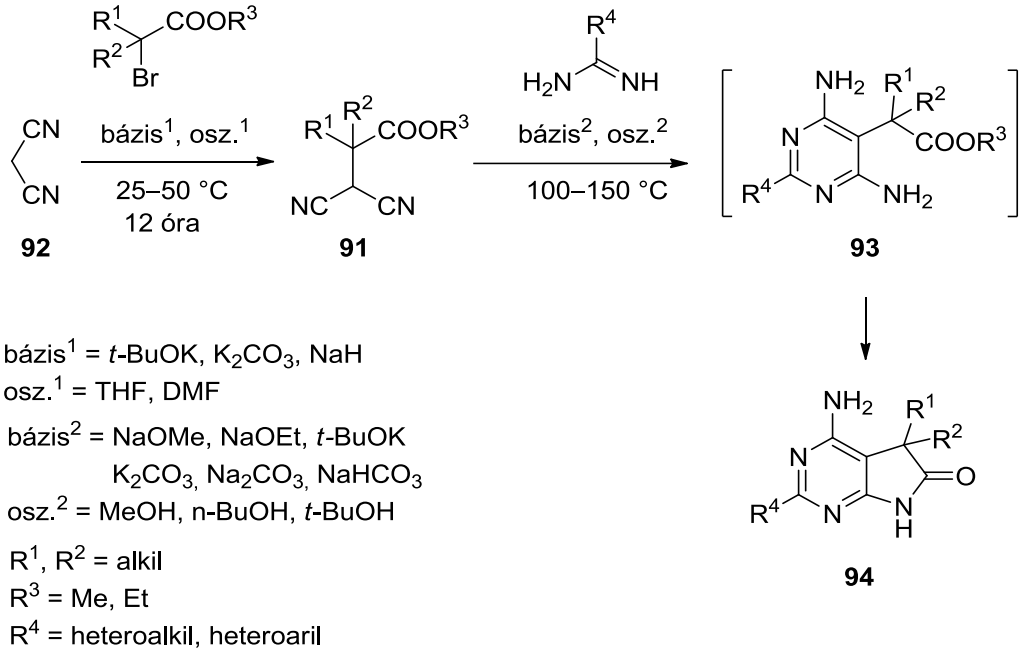
vegyületet 1,2-bisz(brómmetil)-4-nitrobenzollal (1,0 ekv)[67] BuLi (2,5 ekv) és TMEDA (2,6 ekv) jelenlétében és **90** képletű származékokat különböző aromás vagy heteroaromás gyűrűt tartalmazó dihalogenidekkel Cs_2CO_3 (1,0−1,1 ekv) bázissal, NaBr jelenlétében.[68]



44. ábra. A **64a** 4-klór-1,3-diazaoxindol *C*(5)-alkilezése dihalogenidekkel

A bemutatott *N*(7)-szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok *C*(5)-mono- vagy dialkilezését alacsony, közepes vagy a szabadalmi bejelentések által nem közölt termelési értékekkel írták le. Az alacsony, illetve közepes termelések arra utalhatnak, hogy az alkilezési reakciók nem szelektíven játszódnak le, de a közlemények *N*(7)-alkilezett termékek keletkezését nem említik.

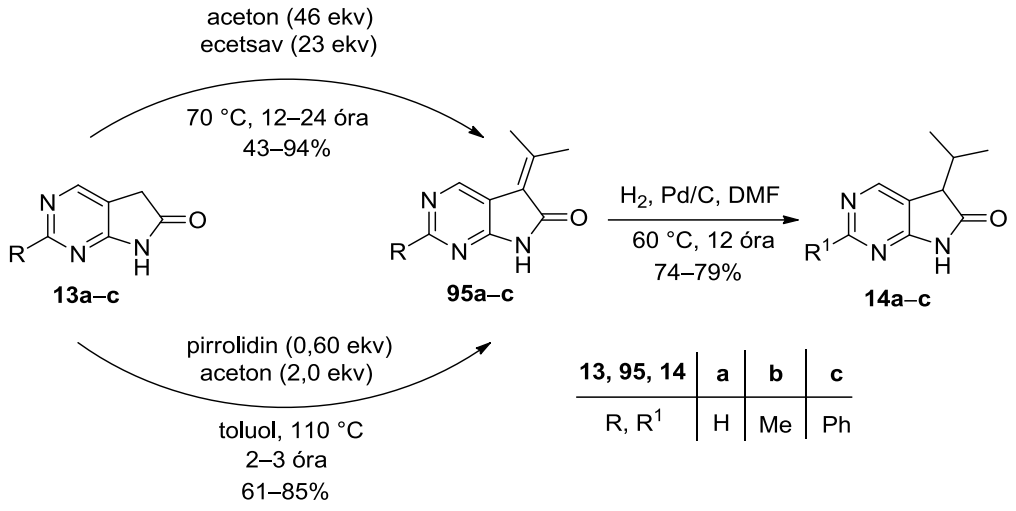
N(7)-Szubsztituálatlan-*C*(5)-dialkilezett 1,3-diazaoxindol előállítása megvalósítható a 45. ábrán bemutatott szintézis szerint is.[69] Ebben az esetben a pirimidingyűrű kialakításakor az amidinnel történő kondenzációt már eleve egy olyan **91** képletű diszubsztituált malononitril származékkal végzik – a **91** vegyületet malononitrilből (**92**) kiindulva alkilezéssel állítják elő – mely a kívánt alkilcsoportokat tartalmazza. A **91** diszubsztituált malononitril származék bázikus körülmények között különböző amidinekkel végzett reakciójában **93** képletű amino-észter intermedieren keresztül, magas hőmérsékleten alakítható át a **94** gyűrűzárt vegyületekké.



45. ábra. A **94** 4-amino-5-diszubsztituált-1,3-diazaoxindol előállítása malononitrilből (**92**) kiindulva

6.2. Saját munka: *N*(7)-szubsztituálatlan 1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióinak vizsgálata[70]

Munkánk során a **14** képletű 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióit vizsgáltuk (46. ábra). A **14** képletű vegyületek *N*(7)-szubsztituálatlan *C*(5)-monalkilezett származékok, melyek alkalmasak arra, hogy az alkilezések regioszelektivitásáról információt kapjunk. Az 5-izopropil-csoportra azért esett a választásunk, hogy a második alkilcsoport belépését a *C*(5)-helyzetbe sztérikusan kicsit nehezítsük.



46. ábra. A **14a–c** 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok előállítása

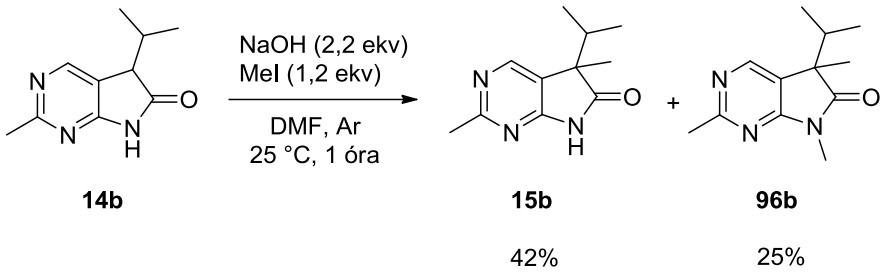
A **14** képletű 5-izopropil-1,3-diazaoxindolokat **13** 1,3-diazaoxindolokból az oxindolok esetében gyakran alkalmazott reduktív alkilezéssel[24] (13. ábra, 20. oldal) állítottuk elő. Az első lépésben **13a–c** diazaoxindolokat nagy feleslegű acetonnal, szintén nagy mennyiségben alkalmazott ecetsav jelenlétében a megfelelő **95a–c** 3-izopropilidén-származékokká alakítottuk (46. ábra). A kondenzációs reakciókat bázikus körülmények között is kiviteleztük. Ebben az esetben toluolban, pirrolidin jelenlétében végeztük a szintézist és reagensként csupán 2 ekvivalensnyi acetont használtunk. A két módszerrel kapott eredményeket a 7. táblázatban foglaltuk össze.

7. táblázat. Kondenzációs és redukciós reakciók termelési értékei

R, R^1	**13**, **95**	Savas kondenzáció termelés (%)	Bázikus kondenzáció termelés (%)	**14**	**14** termelés (%)
H	**a**	86	61	**a**	77
Me	**b**	42	85	**b**	74
Ph	**c**	62	73	**c**	79

A **95a–c** származékokat katalitikus hidrogénezéssel alakítottuk tovább, DMF oldószerben atmoszférikus nyomáson 60 °C-on, így 74−79% hozammal sikerült a megfelelő **14a–c** 5-izopropil-1,3-diazaoxindolokat előállítani (46. ábra, 7. táblázat).

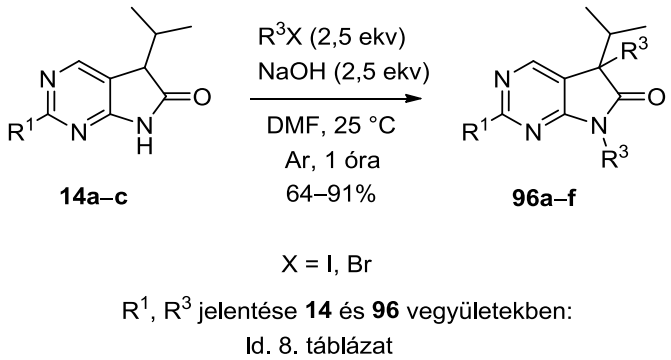
Az **14a–c** 5-izopropil-1,3-diazaoxindol-származékok alkilezési reakcióit először NaOH bázis jelenlétében végeztük el. Modellvegyületként az 5-izopropil-2-metil származékot (**14b**) választottuk. A reakcióban 2,5 ekvivalens nátrium-hidroxidot és 1,2 ekvivalens metil-jodidot használtunk (47. ábra). A reakció eredményeként két anyag keverékét kaptuk, melyeket oszlopkromatográfiával választottunk el. A termékek az 5-izopropil-1,3-diazoxindol 2,5-dimetil- és 2,5,7-trimetil-származékának bizonyultak [**15b** (42%) és **96b** (25%)], tehát a *C*(5)-metilezés mellett *N*(7)-metilezés is történt.



47. ábra. A **14b** 5-izopropil-2-metil-1,3-diazaoxindol metilezése NaOH jelenlétében

Ez az eredmény összhangban van azzal, ami már 3-alkiloxindolok alkilezési reakciói esetében ismert volt: nátrium-bázisok jelenlétében nem lehetséges a regioszelektív alkilezési reakció kivitelezése a karbonilcsoport melletti szénatomra.[29]

Amennyiben megemeljük a nátrium bázis és az alkilezőszer mólarányát, várható, hogy egységesen előállíthatók a **96** 5,7-dialkilezett 5-izopropil-1,3-diazaoxindol-származékok (**96a–f**, 48. ábra). A **14a–c** 1,3-diazaoxindolokat 2,5 ekvivalens metil-jodiddal és benzil-bromiddal, 2,5 ekvivalens nátrium-hidroxid jelenlétében reagáltatva jó termeléssel kaptuk a megfelelő **96** 5,7-dialkilezett 5-izopropil-1,3-diazaoxindol-származékokat (8. táblázat).



48. ábra. A **96a–f** 5,7-dialkilezett 1,3-diazaoxindolok előállítása NaOH jelenlétében

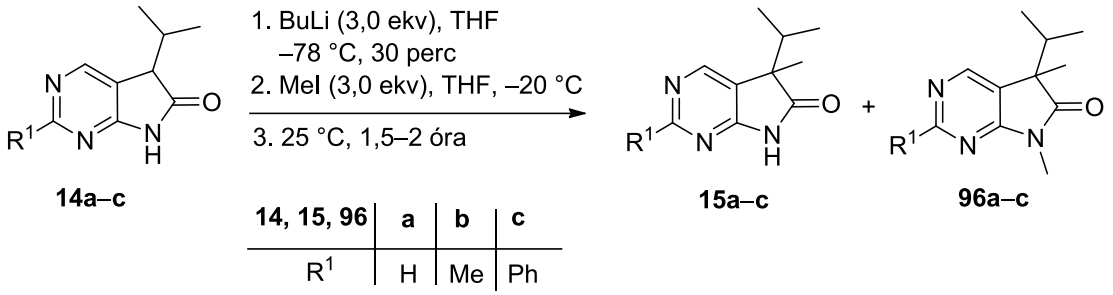
8. táblázat. A **96a–f** 5,7-dialkilezett 5-izopropil-1,3-diazaoxindol-származékok előállításának termelési értékei

14	R^1	R^3	X	**96**	**96** termelés (%)
a	H	Me	I	**a**	64
b	Me	Me	I	**b**	80
c	Ph	Me	I	**c**	91
a	H	Bn	Br	**d**	70
b	Me	Bn	Br	**e**	82
c	Ph	Bn	Br	**f**	82

Az irodalmi előzmények és saját eddigi tapasztalataink alapján nem folytattunk további alkilezési kísérleteket más típusú nátrium-, vagy kálium-, cézium-, illetve magnézium-bázisokkal. Az *N*-szubsztituálatlan *C*(3)-monoalkiloxindolok (**11**) regioszelektív alkilezése során szerzett tapasztalataink alapján butil-lítium bázis alkalmazásával próbáltuk meg **14a–c** 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióit szelektívebbé tenni.

3-Alkiloxindolok (**11**) regioszelektív *C*(3)-alkilezését sikeresen valósítottuk meg 2,2 ekvivalens BuLi és 1,2 ekv alkilezőszer jelenlétében.[45] A reakcióban a 3-alkiloxindol deprotonálását –78 °C-on végeztük és fél óra kevertetés után szintén –78 °C-on hozzácsepegtettük az alkilezőszer THF-os oldatát, majd a reakciót hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Az alkilezés 4–6 óra alatt játszódott le teljes konverzióval (19. ábra, 27. oldal).

Feltételezhető volt, hogy az 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok pirimidin gyűrűjében lévő két nitrogén atom is alkilezhető, tehát ez esetben a regiodiverzitás várhatóan még nagyobb, mint az oxindolok esetében. Hogy lássuk, milyen termékeket várhatunk, az alkilezést először 3,0 ekvivalens BuLi és 3,0 ekvivalens MeI alkalmazásával kiviteleztük. A Li-só kialakítását –78 °C-on, az alkilezőszer hozzáadását pedig –20 °C-on végeztük (49. ábra).



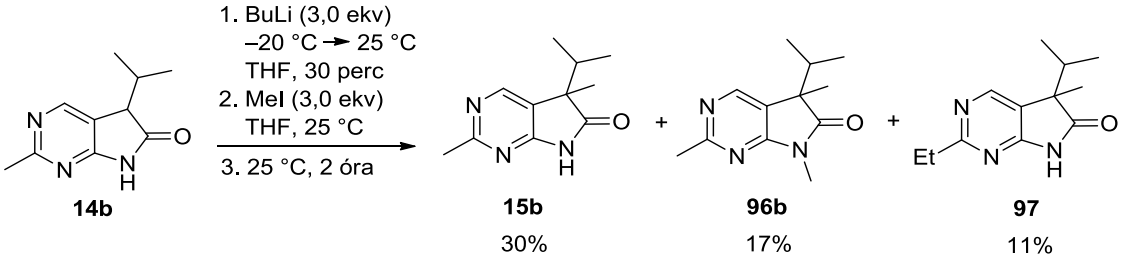
49. ábra. A **14a–c** 2-szubsztituált-5-izopropil-1,3-diazaoxindolok reakciója nagy feleslegű BuLi-mal és MeI-dal

A reakció eredményeit a 9. táblázat mutatja. Az itt látható termelési értékek a reakcióelegy feldolgozását követő, oszlopkromatográfiás tisztítással kapott izolált termékek hozamai. Jól látszik, hogy ilyen nagy feleslegű BuLi bázis és alkilezőszer jelenlétében a *C*(5)-alkilezés nem végezhető el szelektíven.

9. táblázat. A **14a–c** 3,0 ekv BuLi-mal és 3,0 ekv MeI-dal végzett kísérletek eredményei

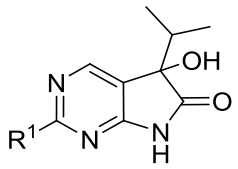
14	R^1	**15**	**15** termelés (%)	**96**	**96** termelés (%)
a	H	**a**	75	**a**	2
b	Me	**b**	42	**b**	22
c	Ph	**c**	56	**c**	31

Ha a **14b** 2-metil-5-izopropil-1,3-diazaoxindolt 3 ekvivalens BuLi-mal −78 °C helyett −20 °C-on deprotonáltuk, majd a 3,0 ekvivalens MeI-ot −20 °C helyett szobahőmérsékleten adagoltuk, a fent említett két termék (**15b**, 30% és **96b**, 17%) mellett oszlopkromatográfiával, 11%-os termeléssel **97** 2-etil-származékot is kinyertük (50. ábra). Ez esetben tehát a *C*(5)-alkilezés mellett a 2-es helyzetű metilcsoport is alkileződött. 2-Metilpirimidinek hasonló reakcióját más kutatócsoportok is megfigyelték.[71]



50. ábra. A **14b** 2-metil-5-izopropil-1,3-diazaoxindol metilezése más hőmérsékleteken

A 3-alkiloxindolokkal végzett alkilezési reakciók során már rámutattunk a deprotonált kiindulási anyag oxigénre való érzékenységére (22. ábra, 29. oldal). Ezen tapasztalataink alapján az 1,3-diazaoxindoloknál az alkilezést ugyanúgy kiviteleztük, mint a 3-alkiloxindoloknál. A reakcióedényt egymás után háromszor vákuum-argon cseréjével inertizáltuk és a reakciókban használt abszolutizált THF oldószert fél órát argonnal buborékoltattuk át. Amennyiben az előzetes inertizálás nem sikerült tökéletesen 10−15%-os termeléssel a **98a−c** 5-hidroxi-származékokat is izoláltuk (51. ábra).



98a–c

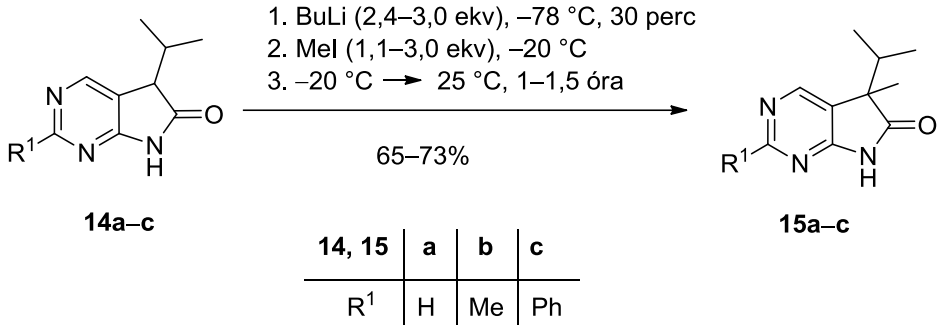
98	a	b	c
R^1	H	Me	Ph

51. ábra. A **98a–c** 5-hidroxilezett minor komponensek

A nagy feleslegű BuLi-mal és MeI-dal végzett eddigi kísérleteink eredményeként **15** *C*(5)-monometilezett és **96** *C*(5),*N*(7)-dimetilezett származékok különböző arányú keverékét kaptuk (49. ábra). A továbbiakban olyan reakciókörülményeket szerettünk volna kialakítani, hogy a kiindulási anyag teljes elfogyása mellett a lehető legnagyobb hozammal állítsuk elő a **15** *C*(5)-metilezett terméket, miközben a **96** *C*(5),*N*(7)-dimetilezett termék a lehető legkisebb mennyiségben képződik. A kísérletek eredményeként azt kaptuk, hogy a különböző **14** 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok nem metilezhetők szelektíven *C*(5) helyzetbe azonos körülmények között,az optimális reakciókörülményeket ugyanis nagyban befolyásolta a 2-es helyzetű szubsztituens (52. ábra). A reakciókban alkalmazott bázis és a reagens mennyiségét a 10. táblázat tartalmazza. A deprotonálást minden esetben –78 °C-on, a MeI adagolását –20 °C-on végeztük. A **14a** 2-es helyzetben szubsztituálatlan 5-izopropil-1,3-diazaoxindolból kiindulva a 49. ábrán bemutatott körülmények között **15a** monometilezett termék 75%-ban és **96a** 5,7-dimetilezett termék 2%-ban keletkezett. Ezek alapján a reakcióidőt lecsökkentve 30 perccel ugyanilyen körülményeket és hőmérsékletprotokollt alkalmazva sikerült szelektíven, oszlopkromatográfiás tisztítás nélkül, 73%-ban előállítani a **15a** monometilezett származékot. A **14b** 2-metil-5-izopropil-1,3-diazaoxindol esetében a BuLi bázis és az alkilezőszer mennyiségének csökkentésével szerettük volna a monoalkileződés irányába tolni a reakció lejátszódását. Végül 2,4 ekvivalens BuLi-ot és

1,4 ekvivalens MeI-ot használva, oszlopkromatográfiás tisztítás nélkül 65%-os hozammal állítottuk elő a **15b** *C*(5)-metilezett származékot. A **14c** 2-fenil-1,3-diazaoxindol alkilezésekor 2,4 ekv BuLi-ot és 1,4 ekv MeI-ot alkalmazva 65%-os hozammal a **15c** *C*(5)-monoalkilezett terméket, 19%-ban a **96c** 5,7-dimetilezett terméket kaptuk. Ezért 2-fenil-1,3-diazaoxindol esetében 1,1 ekvivalensre csökkentettük a MeI mennyiségét, így oszlopkromatográfiás tisztítást követően 71%-os termeléssel kaptuk a **15c** *C*(5)-alkilezett terméket.

Megjegyezzük, hogy a nyerstermékek LC-MS vizsgálatakor mindig észleltük minimális dimetilezett termék jelenlétét. Ez azonban **15a** és **15b** „hagyományos" feldolgozását követően nem volt kimutatható. Csak **15c** esetében volt szükség oszlopkromatográfiás tisztításra, de a termelés ebben az esetben is magas volt.

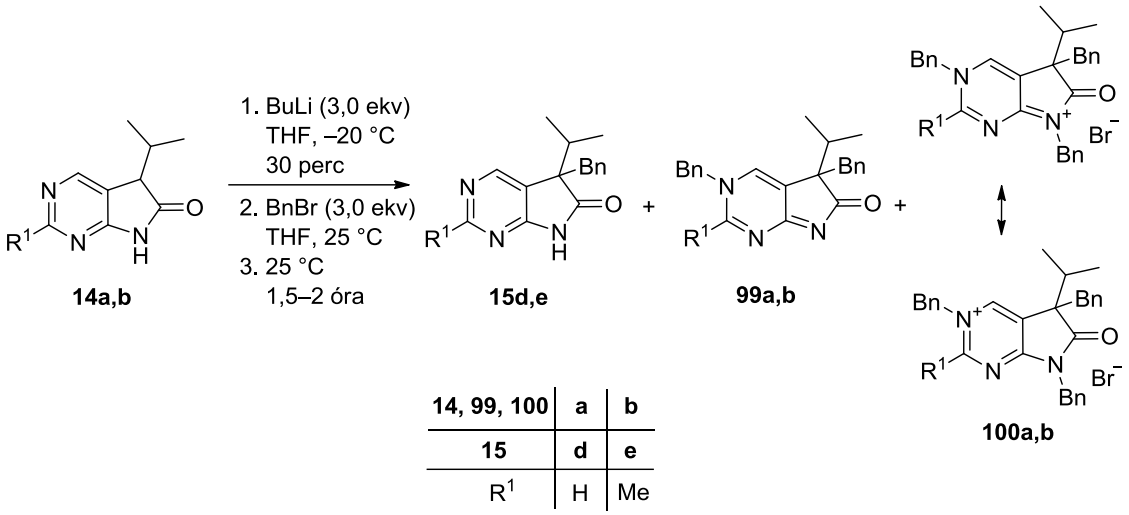


52. ábra. Szelektív *C*(5) metilezés **14a–c** 5-izopropil-1,3-diazaoxindolból kiindulva

10. táblázat. *C*(5)-Monometilezés molaránya és **15** vegyületek termelési értékei

14	BuLi (ekv)	MeI (ekv)	**15**	**15** termelés (%)
a	3,0	3,0	**a**	73
b	2,4	3,0	**b**	65
c	2,4	1,1	**c**	71

A metilezési kísérletek után kíváncsiak voltunk, hogy benzil-bromiddal végezve a reakciót, nagy mennyiségű bázis és alkilezőszer alkalmazásával milyen eredményeket kapunk. A **14a,b** kiindulási vegyületeinkhez –20 °C-on 3,0 ekvivalens BuLi-ot adtunk, majd szobahőmérsékleten történő 30 perces kevertetés után 3,0 ekvivalens benzil-bromid THF-os oldatát csepegtettük az elegyhez. A reakciót 1,5–2 óra után feldolgoztuk. A kapott eredményeket az 53. ábra és a 11. táblázat mutatja.

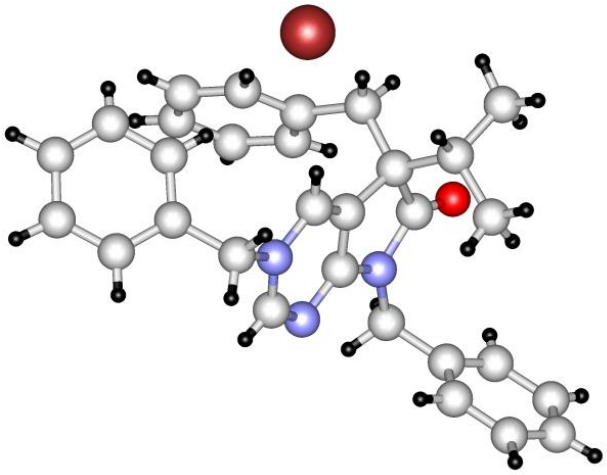


53. ábra. A **14a,b** 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok reakciója nagy feleslegű BuLi és BnBr jelenlétében

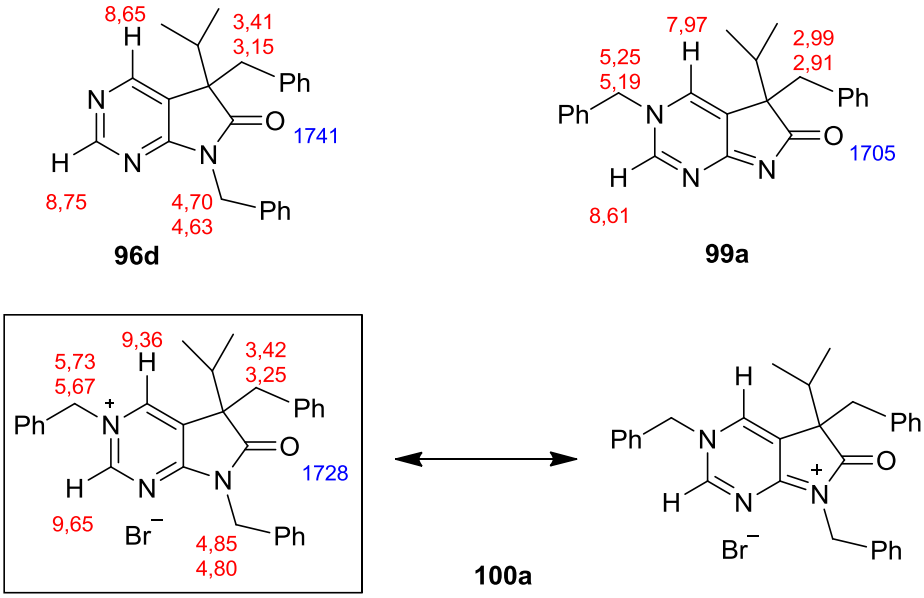
11. táblázat. A **14a,b** 5-izopropil-1,3-diazaoxindol reakciójának termelési értékei nagy feleslegű BuLi és BnBr alkalmazásakor

14	R^1	**15**	**15** termelés (%)	**99**	**99** termelés (%)	**100**	**100** termelés (%)
a	H	**d**	36	**a**	16	**a**	12
b	Me	**e**	5	**b**	56	**b**	19

A kapott termékelegy összetétele meglepett bennünket. A **15d,e** *C*(5)-benzilezett termék mellett **99a**,**b** *N*(3),*C*(5)-dibenzilezett származékokat izoláltuk (szerkezetüket 2D NMR mérésekkel igazoltuk), szemben a nátrium-hidroxid bázissal kapott **96d,e** *C*(5),*N*(7), -dibenzilezett vegyületekkel. Még meglepőbb volt, hogy a **100a**,**b** *N*(3),*C*(5),*N*(7)-tribenzilezett kvaterner bromid sók is keletkeztek. A 11. táblázat adataiból kitűnik, hogy a két kiindulási vegyületből (**14a,b**) kapott termékek eloszlása jelentősen különbözik. Érdekes még megemlíteni, hogy szemben a **14b** metilezésénél észleltekkel, nem kaptunk a 2-metilcsoporton benzilezett származékot. A **100a** tribenzilezett származék szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós méréssel is igazoltuk (54. ábra).



54. ábra. A **100a** 3,5,7-tribenzil származék

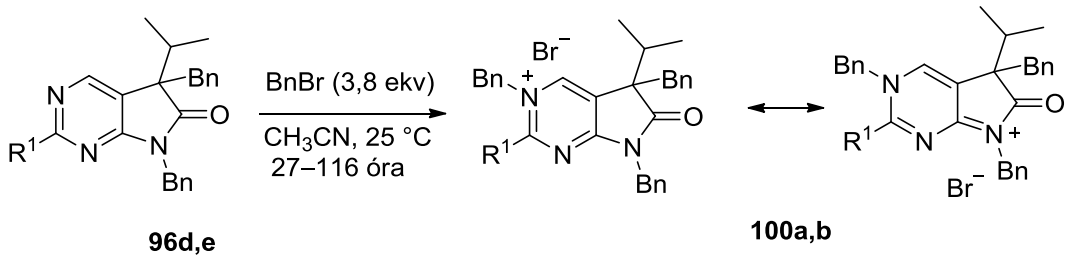


55. ábra. A **96d** 5,7-dibenzil, a **99a** 3,5-dibenzil és a **100a** 3,5,7-tribenzil molekulák szerkezetigazolás szempontjából lényeges spektroszkópiai adatai

Annak megállapítására, hogy a pozitív töltés hol koncentrálódik a **100a** tribenzil származékban, vagyis melyik határszerkezet áll közelebb a tényleges elektroneloszláshoz, összehasonlítottuk **100a** ^{1}H NMR és IR spektrumát **96d** és **99a** dibenzil származékok spektrumaival (55. ábra). **100a** *C*(2)-H és *C*(4)-H protonjainak **96d** és **99a** megfelelő protonjaihoz viszonyított erős paramágneses eltolódása arra utal, hogy a pozitív töltés főleg a pirimidingyűrűben helyezkedik el. A **100a** vegyület *N*(3)-CH_2 jele mintegy 0,5 ppm-mel szintén eltolódott **99a** megfelelő jeléhez képest, ami **100a** *N*(3) atomja pozitív töltésének tulajdonítható. Ugyanakkor az *N*(7)-CH_2 jel eltolódása

gyakorlatilag nem változik **96d**-hez képest. Ha a pirrol gyűrűben pozitívan töltött nitrogénatom lenne (mint ahogy azt **100a** jobboldali határszerkezeti képletében ábrázoltuk) azt várnánk, hogy a **100a** karbonilcsoportjának hullámszáma magasabb értéknél lenne, mint amit **96d** esetében mérünk (1741 cm^{-1}). A mért érték viszont alacsonyabb: 1728 cm^{-1}. Mindezek az eredmények arra utalnak, hogy **100a** elektroneloszlását a baloldali (bekeretezett) határszerkezet mutatja pontosabban.

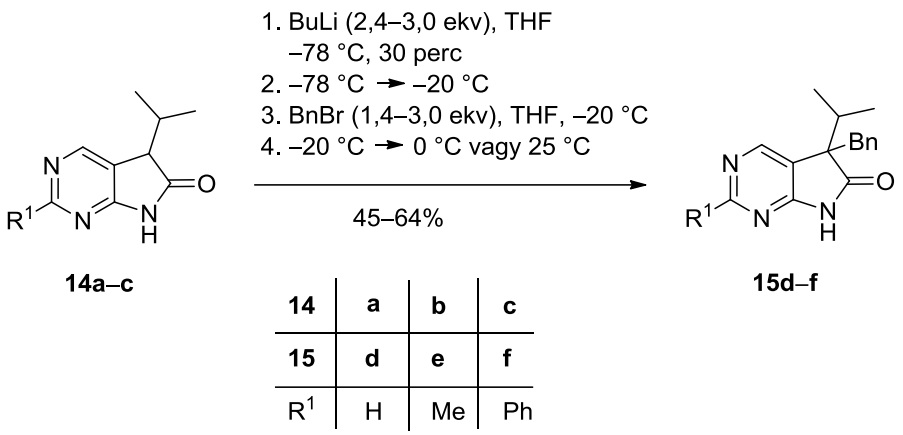
A **100a**,**b** 3,5,7-tribenzilezett kvaterner bromid sókat a **96d**,**e** 5,7-dibenzil származékokból kiindulva is előállítottuk (56. ábra). A reakciót acetonitrilben 3,8 ekvivalens benzil-bromiddal szobahőmérsékleten végeztük, így 86%-os (**100a**), illetve 71%-os (**100b**) termeléssel sikerült előállítanunk a **100a,b** 3,5,7-tribenzilezett kvaterner sókat.



96	R^1	**100**	**100** (%)
d	H	**a**	86
e	Me	**b**	71

56. ábra. A **100a,b** 3,5,7-tribenzil származékok előállítása **96d,e** 5,7-dibenzil származékból kiindulva

Hasonlóan ahhoz, ahogy a szelektív *C*(5)-metilezések optimális paramétereit megállapítottuk (52. ábra, 10. táblázat), meg akartuk keresni a *C*(5)-monobenzilezések legkedvezőbb körülményeit. Ugyanúgy, ahogy a metilezések esetén, a benzilezési reakcióknál is azt tapasztaltuk, hogy a három kiindulási vegyület (**14a–c**) mindegyikénél más-más reakciókörülmények vezettek a legjobb eredményhez. A BuLi-ot −78 °C-on, a benzil-bromidot −20 °C-on adagoltuk. Ez utóbbit két esetben nagy feleslegben (3,0 ekv; 12. táblázat) kellett alkalmaznunk, hogy a kiindulási vegyület elfogyjon a reakcióelegyből. Az optimalizált reakciókörülmények között a **15d−f** *C*(5)-benzilezett termékek 45−64%-os termeléssel keletkeztek (57. ábra). A pontos molarányokat a 12. táblázatban foglaltuk össze.



57. ábra. Az 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**14a–c**) *C*(5)-benzilezése

12. táblázat. Termelési értékek és a reakciók molarányaia **14a–c** 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok *C*(5)-benzilezése során

14	BuLi (ekv)	BnBr (ekv)	**15**	Termelés (%)
a	3,0	3,0	**d**	62
b	2,4	1,4	**e**	45
c	2,4	3,0	**f**	64

A **15d–f** *C*(5)-monobenzilezett termékek előállításánál nem volt szükség oszlopkromatográfiás tisztításra. A **15d,e** nyers termékek LC-MS vizsgálatakor észleltük a **99a**,**b** *N*(3),*C*(5)-dibenzilezett vegyületek és a **100a**,**b** *N*(3),*C*(5),*N*(7)-tribenzilezett kvaterner bromid sók jelenlétét, melyek a feldolgozást követően nem voltak kimutathatók. A **15f** 2-es helyzetben fenilcsoportot tartalmazó nyers termék LC-MS vizsgálata során nyomokban szintén tapasztaltuk melléktermékek jelenlétét, melyeket azonban nem azonosítottunk, mivel a feldolgozás után a terméket jó termeléssel, tisztán sikerült kinyernünk.

Összefoglalva: a 2-es helyzetben szubsztituálatlan, illetve metil- vagy fenilcsoportot tartalmazó 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok (**14a–c**) nátrium-hidroxid bázist alkalmazva 5,7-pozícióban jó termeléssel dialkilezhetők. Metil-jodiddal és benzil-bromiddal alkilezve – miként a 3-alkiloxindolok *C*(3) alkilezési reakcióiban – jó *C*(5) regioszelektivitás ez esetben is BuLi bázis jelenlétében érhető el, azonban az alkalmazandó bázis és alkilezőszer mennyiségét nagyban befolyásolja a 2-es helyzetű szubsztituens minősége.

7. Összefoglalás

Hatékony eljárást dolgoztunk ki a 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok előállítására.. A szintézis során az Egis-ben korábban kidolgozott úton előállítható *N,O*-di(fenoxikarbonil)oxindol-származékokból kiindulva, 1 ekvivalens DMAP-nel DMF oldószerben végzett *O*→*C*(3) acilcsoport átrendeződéssel 1,3-di(fenoxikarbonil)oxindol-DMAP-sókat alakítottunk ki, melyből az *N*-fenoxikarbonil-csoport szelektív amidálásával, majd a *C*(3)-fenoxikarbonil funkció savas hidrolízisével kaptuk az új oxindol-1-karboxamidokat. Ezt az eljárást sikeresen kiterjesztettük az aromás gyűrűn különböző szubsztituenseket tartalmazó oxindolszármazékokra, piperidint használva az amidálási lépésben. Vizsgáltuk továbbá különböző aminok alkalmazhatóságát az 1-es helyzetű karboxamid-csoport kialakításában és bebizonyítottuk, hogy primer és szekunder alifás, illetve aralkil-aminok, valamint ammónium-karbonát is megfelelően használható az általunk kidolgozott szintézisben. Az oxindol-1-karboxamidok előállítását számos esetben sikeresen elvégeztük egy-edényes eljárásban is. A 3-as helyzetben szubsztituálatlan oxindol-1-karboxamidok értékes kiindulási anyagok további funkciós csoportok bevezetésére.[23]

Új módszert dolgoztunk ki *N*-szubsztituálatlan-3-alkiloxindolok szelektív *C*(3)-alkilezésére. Megállapítottuk, hogy bázisként butil-lítiumot használva érhető el a legjobb regioszelektivitás. Meghatároztuk az optimális reakciókörülményeket, a butil-lítium és az alkilezőszer alkalmazandó feleslegét. Kimutattuk a 3-as helyzetben deprotonált oxindoloknak a levegő oxigénjével történő rendkívül könnyű oxidálhatóságát. Módszereket dolgoztunk ki olyan szubsztituensek (Cl, Br, NO_2, SO_2Cl) bevezetésére a 3,3-dialkiloxindolok aromás gyűrűjébe, amelyek az alkilezés során alkalmazandó butil-lítiummal inkompatibilisek.[45]

Új eljárást dolgoztunk ki *N*-szubsztituálatlan-1,3-diazaoxindolok szintézisére. Megállapítottuk, hogy a könnyen hozzáférhető etil-2-(4-klórpiridin-5-il)acetát származékok és ammónia reakciójában nem a megfelelő etil-2-(4-aminopiridin-5-il)acetátok, hanem a 2-(4-aminopirimidin-5-il)acetamidok képződnek a legkönnyebben. Ez utóbbi vegyületek termikus gyűrűzárásával sikeresen előállítottuk az *N*-szubsztituálatlan-1,3-diazaoxindolokat. Eljárásunk[63] lényegesen hatékonyabb a korábban alkalmazott útnál, amelyben etil-2-(4-klórpiridin-5-il)acetátból a megfelelő azidon

keresztül kapott etil-2-(4-aminopiridin-5-il)acetátok gyűrűzárásával jutottak a megfelelő *N*-szubsztituálatlan-1,3-diazaoxindolokhoz.

Az *N*-szubsztituálatlan-3-alkiloxindolok szelektív *C*(3) alkilezésére végzett munkánkra alapozva tanulmányoztuk *N*-szubsztituálatlan-5-izopropil-1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióit azzal a céllal, hogy megállapítsuk a második 5-alkil szubsztituens szelektív bevezetésének optimális körülményeit. Megállapítottuk, hogy 2-es helyzetben szubsztituálatlan, illetve metil- vagy fenilcsoportot tartalmazó 5-izopropil-1,3-diazaoxindolok nátrium-hidroxid bázist jelenlétében *C*(5),*N*(7) pozícióban jó termeléssel dialkilezhetők. A *C*(5)-monoalkilezéseket célzó kísérletek kapcsán bebizonyítottuk, hogy ez esetben is a butil-lítium bázis alkalmazásával érhető el jó regioszelektivitás, azonban az alkalmazandó bázis és alkilezőszer mennyiségét nagyban befolyásolja a 2-es helyzetű szubsztituens minősége.[70]

8. Az értekezés tézisei

1. Új eljárást dolgoztunk ki számos új, az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindol-1-karboxamid előállítására a könnyen hozzáférhető 1,3-di(fenoxikarbonil)oxindolokból kiindulva. Az 1-es helyzetű fenoxikarbonil-csoportot szelektíven amidáltuk, majd a 3-as helyzetű észtercsoportot eltávolítottuk. A szintézist egy-edényes eljárásban az 1,3-di(fenoxikarbonil)oxindolok prekurzorából, *N,O*-difenoxikarbonil-oxindolokból kiindulva is sikeresen elvégeztük. [I]

2. Új módszert dolgoztunk ki *N*-szubsztituálatlan-3-alkiloxindolok szelektív *C*(3)-alkilezésére bázisként butil-lítiumot használva. Meghatároztuk a reakciókban alkalmazandó butil-lítium és az alkilezőszer optimális feleslegét. A módszert az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindolokra is kiterjesztettük. [II]

3. Az előző tézisben ismertetett módszer szerint előállított *N*-szubsztituálatlan-3,3-dialkiloxindolokból kiindulva olyan szubsztituenseket vezettünk be az oxindolok aromás gyűrűjébe, melyek jelenlétében nem alkalmazhattuk volna az előnyös bázisnak bizonyult butil-lítiumot a *C*(3)-alkilezési reakcióban. Ezzel jelentősen kibővítettük a módszereinkkel előállítható, az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált *N*-szubsztituálatlan-3,3-dialkiloxindolok körét. [II]

4. Új eljárást dolgoztunk ki *N*-szubsztituálatlan-1,3-diazaoxindolok szintézisére. A könnyen hozzáférhető etil-2-(4-klórpiridin-5-il)acetát származékok és ammónia reakciójában kapott 2-(4-aminopirimidin-5-il)acetamidok termikus gyűrűzárásával sikeresen előállítottuk az *N*-szubsztituálatlan-1,3-diazaoxindolokat. [III]

5. Tanulmányoztuk *N*-szubsztituálatlan-5-izopropil-1,3-diazaoxindolok alkilezési reakcióit azzal a céllal, hogy megállapítsuk a második 5-alkil szubsztituens szelektív bevezetésének optimális körülményeit. Metil-jodiddal és benzil-bromiddal nátrium-hidroxid bázis jelenlétében 5,7-dialkilezés történt. Megállapítottuk, hogy ez esetben

is a butil-lítium bázis alkalmazásával érhető el jó *C*(5)-regioszelektivitás, így meghatároztuk a szubsztrátum, a bázis és az alkilezőszer optimális arányát. [IV]

8.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

I. M. Porcs-Makkay, B. Volk, E. Kókai, Gy. Simig *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1427−1435. IF (2012): 2,817 (szerzői hányad KE: 100%)

II. E. Kókai, Gy. Simig, B. Volk *Molecules* **2017**, *22*, 24−41. IF (2015): 2,465 (szerzői hányad KE: 100%)

III. (a) E. Kókai, J. Nagy, T. Tóth, J. Kupai, P. Huszthy, Gy. Simig, B. Volk *Monatshefte für Chemie (Chemical Monthy)* **2016**, *147*, 767−773. IF (2015): 1,131 (szerzői hányad KE: 100%)

(b) Kókai E, Nagy J, Huszthy P, Simig Gy, Volk B *Tavaszi Szél 2016 Tanulmánykötet, II. kötet: Hittudomány, irodalomtudomány, kémia- és környezettudomány, kommunikáció-tudomány, közgazdaságtudomány* **2016**, Pirrolopirimidinon származékok szintézise 121-131, Doktoranduszok Országos Szövetsége, 2016. IF: 0 (szerzői hányad KE: 100%)

IV. E. Kókai, J. Halász, A. Dancsó, J. Nagy, Gy. Simig, B. Volk *Molecules* **2017**, *22*, 846*; doi: 10.3390/molecules22050846* IF (2015): 2,465 [KE: 100%]

9. Kísérleti rész

9.1. A disszertáció alapját képező publikációk kísérleti részében ismertetett vegyületek

A 12. táblázatban megadjuk a disszertáció alapját képező publikációk kísérleti részében ismertetett vegyületnek a disszertációban szereplő számát, a publikációra történő irodalmi hivatkozás számát, valamint a vegyület számát a publikációban.

12. táblázat. Vegyületszámozás a disszertációban és az adott vegyület száma a saját publikációban

Vegyület száma a disszertációban	Saját publikáció hivatkozása a disszertációban	Vegyület száma a saját publikációban
22d	23	**6g**
22e	23	**6e**
22f	23	**6f**
25d	23	**7g**
25e	23	**7e**
25f	23	**7f**
26e	23	**10k**
26f	23	**10l**
26g	23	**10o**
26h	23	**10m**
26i	23	**10n**
26j	23	**10j**
26k	23	**10a**
26n	23	**10h**
26o	23	**10i**
10a	23	**3a**
10c	23	**3f**
10d	23	**3g**
10e	23	**3d**
10f	23	**3e**
10g	23	**3k**
10h	23	**3l**
10i	23	**3o**
10j	23	**3m**
10k	23	**3n**
10l	23	**3j**
10m	23	**3b**
10n	23	**3c**
10o	23	**3h**
10p	23	**3i**
12c	45	**9c**
35b	45	**20a**
12d	45	**9d**

12e	45	**9e**
12f	45	**9f**
12g	45	**9g**
12h	45	**9h**
12i	45	**9i**
35c	45	**20b**
12j	45	**9j**
12k	45	**9k**
41a	45	**21a**
41b	45	**21b**
12l	45	**9l**
12m	45	**9m**
12n	45	**9n**
12o	45	**9p**
12p	45	**9o**
12q	45	**9q**
12r	45	**9r**
12s	45	**9s**
12t	45	**9t**
12u	45	**9u**
54a	61	**1** (X=H, Y=H, R^1=Et)
54b	61	**1** (X=Me, Y=H, R^1=Et)
54c	61	**1** (X=Ph, Y=H, R^1=Et)
54d	61	**1** (X=SMe, Y=H, R^1=Et)
55a	61	**7a**
55b	61	**7b**
55c	61	**7c**
55d	61	**7d**
57a	61	**9a**
81a	61	**11a**
81b	61	**11b**
81c	61	**11c**
81d	61	**11e**
13a	61	**10a**
13b	61	**10b**
13c	61	**10c**
13d	61	**10d**
95a	67	**25a**
95b	67	**25b**
95c	67	**25c**
14a	67	**24a**
14b	67	**24b**
14c	67	**24c**
96a	67	**27a**
96b	67	**27b**
96c	67	**27c**
96d	67	**27d**
96e	67	**27e**

96f	67	**27f**
15a	67	**26a**
15b	67	**26b**
15c	67	**26c**
15d	67	**26d**
15e	67	**26e**
15f	67	**26f**
97	67	**28**
98a	67	**29a**
98b	67	**29b**
98c	67	**29c**
99a	67	**30a**
99b	67	**30b**
100a	67	**31a**
100b	67	**31b**

9.2. A disszertáció alapját képező publikációk kísérleti részében nem ismertetett vegyületek

A vizsgált anyagok olvadáspontját Büchi 535 kapilláris olvadáspontmérő készülékkel határoztuk meg. Az infravörös spektrumok felvétele Bruker IFS-113v Fourier-transzformációs spektrométeren történt, KBr pasztillában. A ^{1}H és ^{13}C NMR spektrumok felvétele Bruker Avance III (400 MHz, illetve 100 MHz) készüléken végeztük $CDCl_3$ vagy DMSO-d_6 oldószerben, tetrametilszilán (TMS) belső standarddal. A kémiai eltolódásokat (δ) és csatolási állandókat (J) ppm és Hz mértékegységben tüntettük fel. Az elemanalízist Vario EL III CHNS elemanalizátor készüléken végeztük.

5-Klór-2-oxo-*N,N*-dipropil- -2,3-dihidro-1*H*-indol-1-karboxamid (10q)

A eljárás: A **10q** előállítását <u>*egy-edényes eljárással*</u> végeztük, melynek során a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (**25a**; 1,63 g; 4,0 mmol) DMF-os (10 ml) oldatához csepegtetjük a DMAP (0,60 g; 4,0 mmol) DMF-os (20 ml) oldatát 0−2 °C-on. 10 perc kevertetés után dipropil-amint (1,09 ml; 0,81 g; 8,0 mmol) adunk hozzá, és szobahőmérsékleten 2 órát kevertetjük. A reakcióelegyet jég-víz (25 g) és cc. HCl (4 ml) elegyére öntjük, és 2 órát szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a kristályokat szűrjük, semleges pH eléréséig vízzel mossuk. A nyers terméket flash oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán/metanol 10:1), így színtelen kristályokat (**10q**, 0,41 g; 1,4 mmol; 35%) kapunk.

Op.: 62−65 °C, **IR** (KBr, cm^{-1}): 2965, 1724, 1688, 1482, 1426. **^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,40 (1H, d, J=1,7 Hz); 7,32 (1H, dd, J=8,4; 2,1 Hz); 6,88 (1H, d, J=8,4 Hz); 3,78 (2H, s); 3,29 (2H, s); 1,62 (2H, s); 1,46 (2H, s); 0,84 (3H, t, J=7,1 Hz); 0,72 (3H, t, J=7,1 Hz). **^{13}C NMR** (DMSO-d_6, 100 MHz): δ 172,7; 150,9; 141,0; 127,5; 127,0; 124,8; 112,4; 49,9; 47,9; 21,4; 20,3; 11,1; 11,0.

Elemanalízis: $C_{15}H_{19}ClN_2O_3$ (294,78)
Számított: C 61,12; H 6,50; N 9,50; Cl 12,03%.
Mért: C 60,79; H 6,58; N 9,48; Cl 11,91%.

B eljárás: A **10q** előállítását <u>*hidrolízissel*</u> végeztük, melyben fenil-[1-(*N*,*N*-dipropil)karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát] (dipropilammmónium)-sót (**31**; 0,50 g; 0,97 mmol) 10%-os vizes sósavoldattal 2 órát 80 °C-on forraljuk, majd hagyjuk a reakcióelegyet lehűlni. A reakcióelegyet etil-acetáttal (3×2 ml) extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist 5% nátrium-hidrogénkarbonáttal (5 ml) és telített nátrium-klorid oldattal (3×2 ml) mossuk. A így kapott termék tisztítását flash oszlopkromatográfiával végezzük, így színtelen kristályokat (**10q**, 0,12 g; 0,41 mmol; 42%) kapunk.

Fenil-[1-(*N*,*N*-dipropil)karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát] (dipropilammmónium)-só (31)

A difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (**25a**; 2,12 g; 4,0 mmol) DMF-os (10 ml) oldatához szobahőmérsékleten csepegtetjük a dipropil-amint (1,1 ml; 0,80 g; 8,0 mmol), majd szobahőfokon kevertetjük 2 órát. A reakcióelegyet jég-víz elegyére (20 g) öntjük, majd 1 órát kevertetjük. A kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, és a nyers terméket (**31**, 2,00 g; 3,9 mmol; 98%) 33 rész acetonitrilből átkristályosítjuk, így színtelen kristályokat (0,98 g; 1,9 mmol; 48%) kapunk.

Op.: 136−138 °C, **IR** (KBr, cm^{-1}): 2954, 2876, 1706, 1646, 1392, 1089. **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,61 (2H, bs); 7,72 (1H, d, J=2,1 Hz); 7,27 (2H, m); 7,18 (1H, m); 7,17 (2H, m); 6,87 (1H, dd, J=8,3; 2,2 Hz); 6,77 (1H, d, J=8,3 Hz); 3,58 (1H, m); 3,33 (1H, m); 3,21 (2H, m); 2,75 (4H, t, J=7.5 Hz), 1,73 (2H, m), 1,61 (4H, m); 1,49 (2H, m); 1,01 (3H, m), 0,83 (6H, t, J=7.5 Hz), 0,74 (3H, m). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ

172,3; 166,9; 165,2; 153,9; 151,77; 129,5; 129,3; 128,9; 127,0; 124,8; 122,5; 118,9; 115,4; 113,0; 109,0; 82,3; 49,9; 36,1; 19,8; 11,2.

Elemanalízis: $C_{28}H_{38}ClN_3O_4$ (516,09)
Számított: C 65,17; H 7,42; N 8,14, Cl 6,87%.
Mért: C 63,35; H 7,49; N 8,08; Cl 6,84%.

10. Irodalomjegyzék

[1] S. Murayama, H. Narabayashi, H. Furukazu, N. Yanagisawa, Y. Mizuno, M. Nakajima, I. Kanazawa *Jap. Pharmacol. Ther.* **1996**, *24*, 221.

[2] C. Prakash, A. Kamel, J. Gummerus, K. Wilner *Drug Metab. Dispos.* **1997**, *25*, 863−872.

[3] A.-M. O'Farrell, T. J. Abrams, H. A. Yuen, T. J. Ngai, S. G. Louie, K. W. Yee, L. M. Wong, W. Hong, L. B. Lee, A. Town, B. D. Smolich, W. C. Manning L. J. Murray, M. C. Heinrich, J. M. Cherrington *Blood* **2003**, *101*, 3597−3605.

[4] C. Dallinger, D. Trommeshauser, K. Marzin, A. Liesener, R. Kaiser, P. Stopfer *J. Clin. Pharmacol.* **2016**, *56*, 1387−1394.

[5] A. Jossang, P. Jossang, H. A. Hadi, Th. Sévenet, B. Bodo *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527−6530.

[6] M. Yamazaki, E. Okuyama, M. Kobayashi, H. Inoue, *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 135−136.

[7] P. Rosenmund, M. Hosseini-Merescht, Ch. Bub *Liebigs Ann. Chem*. **1994**, 151−158.

[8] (a) A. S. Kende, J. Thurston *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 2133–2138; (b) A. S. Kende, M. J. Luzzio, J. S. Mendoza *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 918–924.

[9] Ch. Marti, E. Carreira *Eur. J. Org. Chem*. **2003**, 2209–2219.

[10] T. A. Shepherd, R. D. Dally, S. Joseph *US* 2010120801 U.S. Pat. Appl.; *WO* 2010056563 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2010**, *152*, 568154.

[11] I. S. Mitchell, K. L. Spencer, P. Stengel, Y. Han, N. C. Kallan, M. Munson, G. P. A. Vigers, J. Blake, A. Piscopio, J. Josey, S. Miller, D. Xiao, R. Xu, C. Rao, B. Wang, A. L. Bernacki *WO* 2005051304 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2005**, *143*, 40007.

[12] (a) M. Follmann, J.-P. Stasch, G. Redlich, D. Lang, A. Vakalopoulos, F. Wunder, A. Tersteegen *US* 2014249168 U.S. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2014**, *161*, 404656. (b) M. Follmann, J.-P. Stasch, G. Redlich, J. Ackerstaff, N. Griebenow, A. Knorr, F. Wunder, V. M.-J. Li, W. Kroh, L. Baerfacker *WO* 2012004258 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2012**, *156*, 175315. (c) S. Raghavan, J. E. Stelmach, C. J. Smith, H. Li, A. Whitehead, S. T. Waddell, Y.-H. Chen, S. Miao, O. A. Ornoski, J. Garfunkle, X. Liao, J. Chang, X. Han, J. Guo, J. A. Groeper, L. L. Brockunier, K. Rosauer, E. R. Parmee *WO* 2011149921 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 11159.

[13] S. B. Kadin *US* 4569942 U.S. Pat. Appl.; *EP* 156 603 Eur. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 109468a.

[14] S. B. Kadin *US* 4556672 U.S. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 24187.

[15] T. C. Crawford *US* 4665194 U.S. Pat. Appl.; *EP* 155 828 Eur. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 109466y.

[16] M. Porcs-Makkay, Gy. Simig *Org. Proc. Res. Dev*. **2000**, *4*, 10–16.

[17] M. Porcs-Makkay, Gy. Simig *J. Het. Chem*. **2001**, *38*, 451–455.

[18] M. Porcs-Makkay, B. Volk, Z. Mucsi, Gy. Simig *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7017–7027.

[19] M. Porcs-Makkay, A. Kálmán, Gy. Argay, Gy. Simig *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5893–5903.

[20] J.-C. Madelmont, I. Giraud, C. Nicolas, J.-C. Maurizis, M. Rapp, M. Ollier, P. Renard, D.-H. Caignard *WO* 2001000621 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2001**, *134*, 71584.

[21] I. Giraud, M. Rapp, J.-M. Dupuy, J.-C. Maurizis, J.-C. Madelmont *J. Labelled Comp. Rad.* **2000**, *43*, 297–308.

[22] A. T. Blizzard, G. Margiatto, H. Mrozik, J. M. Schaeffer, M. H. Fisher *Tetrahedron Lett*. **1991**, *32*, 2441–2444.

[23] M. Porcs-Makkay, B. Volk, E. Kókai, Gy. Simig *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1427–1435.

[24] (a) T. Nozoye, T. Nakai, A. Kubo, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 196–198. (b) A. Mertens, B. Müller-Beckmann, W. Kampe, J.-P. Hölck, W. von der Saal *J. Med. Chem.* **1987**, *30*. 1279–1287. (c) G. Tacconi, L. D. Maggi, P. Righetti, G. Desimoni, O. Azzolina, V. Ghislandi *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 150–154.

[25] (a) E. Wenkert, N. V. Bringi *J. Am. Chem. Soc*. **1958**, *80*, 5575–5576. (b) E. Wenkert, N. V. Bringi, H. E. Choulett *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1982**, *36*, 348–350. (c) B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig *Synthesis* **2002**, 595–597.

[26] I. Gruda *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 18–23.

[27] (a) L. Horner *Liebigs Ann. Chem.* **1941**, *548*, 117–146. (b) E. Wenkert, B. S. Bernstein, J. H. Udelhofen *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4899–4903.

[28] J. Reisch, M. Müller, H. Labitzke *Arch. Pharm.* **1984**, *317*, 639–646.

[29] (a) J. Shaun, K. Tetsuro, T. Katsura, H. Tsuyoshi, U. Yasufumi *US* 2011195954 U.S. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2002**, *137*, 363096. (b) G. Karig, M. J. Ford, K. Siegel, S. Schnatterer *US* 2015133660 U.S. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2012**, *157*, 165628. (c) B. N. Cook, J. D. Huber, R. O. Hughes, T. M. Kirrane Jr., C. Lasota, X. Li, S. Liang, I. A. Mugge, Q. Zhang *WO* 2015035032 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2015**, *162*, 425159.

[30] L. Foulon, L. Goullieux, B. Pouzet, G. Le Serradeil, V. G. Claudine *US* 2011059955 U.S. Pat. Appl.; *WO* 2009115685 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2009**, *151*, 403108.

[31] K. Kato, T. Doi, Y. Sugiura, M. Kawada *WO* 9802432 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **1998**, *128*, 140729.

[32] C. D. Jesudason, D. J. Sall, F. C. Stevens, J. A. Werner *WO* 0238543 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2002**, *136*, 369605.

[33] L. Kin-Chun, S. Sung-Sau, Z. Jing, Z. Zhuming *WO* 2006136606 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2006**, *146*, 100555.

[34] R. Bo, Z. Changyou, W. Hexiang *WO* 2014173241 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2014**, *161*, 664198.

[35] J. E. Wilson, R. Kurukulasuriya, M. Reibarkh, M. Reiter, A. Zwicker, K. Zhao, F. Zhang, R. Anand, V. J. Colandrea, A.-M. Cumiskey, A. Crespo, R. A. Duffy, B. A. Murphy, K. Mitra, D. G. Johns, J. L. Duffy, P. Vachal *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 261–265.

[36] J. E. Wilson, P. Vachal, R. Kurukulasuriya *WO* 2015054088 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2015**, *162*, 544611.

[37] G. Chen, T. D. Cushing, B. Fisher, X. He, K. Li, Z. Li, L. R. McGee, V. Pattaropong, P. Faulder, J. L. Seganish, Y. Shin *WO* 2009158011 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2009**, *152*, 119631.

[38] A. S. Kende, J. C. Hodges *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 1–10.

[39] A. Fensome, C. C. Mccomas, E. G. Melenski, M. A. Marella, J. E. Wrobel *US* 2006030615 U.S. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 192104.

[40] W. D. G. Brittain, B. R. Buckley, J. S. Fossey *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17217–17220.

[41] Q. Li, K. W. Woods, G.-D. Zhu, J. P. Fischer, J. Gong, T. Li, V. Gandhi, S. A. Thomas, G. Packard, X. Song, J. N. Abrams, R. Diebold, J. Dinges, C. Hutchins, V. S. Stoll, S. H. Rosenberg, V. L. Giranda *WO* 03051366 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 69152.

[42] (a) F. C. Stevens, W. E. Bloomquist, A. G. Borel, M. L. Cohen, C. A. Droste, M. L. Heiman, A. Kriauciunas, D. J. Sall, F. C. Tinsley, C. D. Jesudason, C. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6270–6273. (b) M. K. Christensen, F. Bjoerkling *WO* 2008129075 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 513691. (c) G. S. Grubb, L. Zhi, T. K. Jones, C. M. Tegley, A. Fensome, L. L. Miller, J. W. Ullrich, R. H. W. Bender, P. Zhang, J. E. Wrobel, J. P. Edwards, *WO* 0066167 PCT Intern. Pat. Appl.;

Chem. Abstr. **2000**, *133*, 350135. (d) A. Fensome, P. Zhang, M. C. Koko, L. Zhi, T. K. Jones, K. B. Marschke, C. M. Tegley *WO* 0066555 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 350136. (e) A. Fensome, L. L. Miller, J. W. Ullrich, R. H. W. Bender, P. Zhang, J. E. Wrobel, L. Zhi, T. K. Jones, K. B. Marschke, C. M. Tegley *WO* 0066556 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 350137. (f) Z. Jayyosi, G. M. McGeehan, M. F. Kelley, R. F. Labaudiniere, L. Zhang, R. D. Groneberg, D. G. McGarry, T. J. Caulfield, A. Minnich, M. Bobko *WO* 0064888 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 335167. (g) T. Jiang, K. L. Kuhen, K. Wolff, H. Yin, K. Bieza, J. Caldwell, B. Bursulaya, T. Y.-H. Wu, T. He *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2105–2108.

[43] (a) B. Volk, J. Barkóczy, E. Hegedűs, S. Udvari, I. Gacsályi, T. Mezei, K. Pallagi, H. Kompagne, G. Lévay, A. Egyed, L. G. Hársing Jr., M. Spedding, Gy. Simig *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2522–2532. (b) B. Volk, I. Gacsályi, K. Pallagi, L. Poszávácz, I. Gyönös, É. Szabó, T. Bakó, M. Spedding, Gy. Simig, G. Szénási *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6657–6669.

[44] (a) H.-J. Zhou, J. Wang, B. Yao, S. Wong, S. Djakovic, B. Kumar, J. Rice, E. Valle, F. Soriano, M.-K. Menon, A. Madriaga, S. Kiss von Soly, A. Kumar, F. Parlati, F. M. Yakes, L. Shawver, R. Le Moigne, D. J. Anderson, M. Rolfe, D. Wustrow *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9480–9497. (b) J. Harley-Mason, T. J. Leeney *Proc. Chem. Soc. London* **1964**, 368–369. (c) F. Tóth, G. Fráter, L. Ondi *WO* 2015155593 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2015**, *163*, 585851. (d) V. P. Borovik, Y.-V. Gatilov, O. P. Shkurko *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 228–234. (e) K. Esses-Reiter, J. Reiter *J. Het. Chem.* **2000**, *37*, 927–933. (f) M. Nakagawa, T. Hino *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4491–4503.

[45] E. Kókai, Gy. Simig, B. Volk *Molecules* **2017**, *22*, 1–18.

[46] M. Bai, Y. You, Y.-Z. Chen, G.-Y. Xiang, X.-Y. Xu, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1395–1401.

[47] (a) D.B. England et al. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3805–3807. (b) L. K. Kinthada et al. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8152–8173.

[48] J. A. Joule, K. Mills *Heterocyclic chemistry*, 4th edn. Blackwell Science Ltd, Oxford, **2000**, p 218.

[49] R. Bonnert, P. Cage, F. Hunt, L. Walters, P. Willis *WO* 0158902A1 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 166840.

[50] L. F. A. Hennequin, P. Ple, J.-J. M. Lohmann, A. P. Thomas *WO* 9910349 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 209715.

[51] J. T. Hunt, R. S. Bhide, R. M. Borzilleri, L. Qian *WO* 0071129 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2000**, *134*, 17506.

[52] K. Leftheris, J. Barrish, J. Hynes, S. T. Wrobleski *WO* 0240486 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 386144.

[53] M. Cheung, P. A. Harris, K. E. Lackey K. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 999−1001.

[54] (a) H. Yamanaka, T. Sakamoto, C. Satoh, S. Niitsuma *JP* 05025175 Jap. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 117273. (b) T. Sakamoto, C. Satoh, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull*. **1993**, *41*, 81−86.

[55] A. Marfat, M. P. Carta *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4027−4030.

[56] L. Sun, J. Cui, C. Liang, Y. Zhou, A. Nematalla, X. Wang, H. Chen, C. Tang, J. Wei *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2002**, *12*, 5153–5157.

[57] (a) S. J. Woodhead, C. Hamlett, M. L. Verdonk, H. F. Sore, D. W. Walker, I. Collins, J. Caldwell, McH Da Fonseca, F. Tatiana, R. W. A. Luke, Z. S. Matusiak, G. R. Carr, J. J. Morris, K.-M. Cheung *WO* 2008075110 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 104738. (b) S. J. Woodhead, C. Hamlett, H. F. Sore, D. W. Walker, M. L. Verdonk, I. Collins, J. Caldwell, K.-M. Cheung, T. F. Da Fonseca McHardy *WO* 2007125325 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 522264.

[58] R. K. Vaid, J. T. Spitler, S. Boini, S. A. May, R. C. Hoying *Synthesis* **2012**, 2396–2400.

[59] I. M. Bell, C. A. Stump, C. R. Theberge, S. N. Gallicchio, C. B. Zartman, H. G. Selnick *WO* 2007061692 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2007**, *147*, 31116.

[60] T. B. Johnson, H. T. Peck, J. A. Amber *J. Am. Chem. Soc.* **1911**, *33*, 758−766.

[61] (a) Y.-F. Chi, C. M. Ma *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4655–4657. (b) T. B. Johnson *J. Am. Chem. Soc.* **1911**, *33*, 758–766.

[62] (a) B. Janza, A. Studer *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1875–1878. (b) H. O. House, F. J. Sauter, W. G. Kenyon, J. J. Riehl *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 957–961.

[63] (a) E. Kókai, J. Nagy, T. Tóth, J. Kupai, P. Huszthy, Gy. Simig, B. Volk *Monatsh. Chem. (Chemical Monthly)* **2016**, *147*, 767−773. (b) Kókai E, Nagy J, Huszthy P, Simig Gy, Volk B *Tavaszi Szél 2016 Tanulmánykötet, II. kötet: Hittudomány, irodalomtudomány, kémia- és környezettudomány, kommunikáció-tudomány, közgazdaságtudomány* **2016**, Pirrolopirimidinon származékok szintézise 121-131, Doktoranduszok Országos Szövetsége, 2016.

[64] H.-S. Choi, Z. Wang, W. Richmond, X. He, K. Yang, T. Jiang, T. Sim, D. Karanewsky, X.-J. Gu, V. Zhou, Y. Liu, O. Ohmori, J. Caldwell, N. Gray, Y. He *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2173-2176.

[65] W. Decai; W. Xin; W. Jing; Y. Chenhuan *CN* 105777609; *Chem. Abstr*. **2016**, *165*, 247144.

[66] F. Jakob, I. Konetzki, T. Craan, A. Nardi, C. Hesslinger *W*O 2015018534 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2015**, *162*, 300246.

[67] (a) I. M. Bell, H. G. Selnick, C. A. Stump, C. R. Theberge, C. B. Zartman *WO* 2007061696 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2007**, *147*, 31113. (b) I. M. Bell, H. G. Selnick, M. R. Wood, C. R. Theberge, C. A. Stump, S. N. Gallicchio, C. B. Zartman *WO* 2007061677 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2007**, *147*, 31112. (c) I. M. Bell, C. A. Stump *W*O 2006029153 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2006**, *144*, 292784.

[68] (a) I. M. Bell, M. E. Fraley, S. N. Gallicchio, A. Ginnetti, H. J. Mitchell, D. V. Paone, D. D. Staas, C. Wang, C. B. Zartman, H. E. Stevenson *WO* 2012064910 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2012**, *156*, 666493. (b) I. M. Bell, M. Fraley, T. Biftu, C. Zhu, A. Nair *WO* 2013169563 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2013**, *159*, 731501. (c) I. M. Bell, M. F. Fraley, S. N. Gallicchio, A. Ginnetti, H. J. Mitchell, D. V. Paone, D. D. Staas, C. Wang, B. C. Zartman, H. E. Stevenson *WO* 2012064911 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2012**, *156*, 666492.

[69] (a) G. R. Rennie, N. Perl, A. Mermerian, J. Jung, J. Jia, R. R. Iyengar, G-Y. J. Im, T. C. Barden, J. E. Sheppeck, P. A. Renhowe, T. Nakai, T. W.-H. Lee, K. Iyer WO 2016044446 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2016**, *164*, 438123. (b) M. Follmann, J.-P. Stasch, G. Redlich, N. Griebenow, D. Lang, F. Wunder, H. Paulsen, W. Huebsch DE 102012200352 Ger. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2013**, *159*, 229643. (c) M. Follmann, J.-P. Stasch, G. Redlich, N. Griebenow, D. Lang, F. Wunder, H. Paulsen, W. Huebsch WO 2013104598 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2013**, *159*, 245263. (d) M. Follmann, J.-P. Stasch, G. Redlich, N. Griebenow, D. Lang, F. Wunder WO 2013004785 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2013**, *158*, 158606. (e) R. Berger, G. Dong, S. Raghavan, Z. Yang WO 2016081668 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr*. **2016**, *165*, 6523.

[70] E. Kókai, J. Halász, A. Dancsó, J. Nagy, Gy. Simig, B. Volk *Molecules* **2017**, *22*, 846; *doi: 10.3390/molecules22050846*

[71] (a) B.-F. Li, W. J. Moree, J. Yu, T, Coon, S. Zamani-Kord, S. Malany, K. Jalali, J. Wen, H. Wang, Ch. Yang, S. R. J. Hoare, R. E. Petroski, A. Madan, P. D. Crowe, G. Beaton *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2629−2633. (b) B. M. Trost, D. A. Thaisrivongs, J. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12439−12441.