



KÖRNYEZETTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

**Környezetkímélő szintézisek új *N*-tartalmú heterociklusos
vázrendszerek és származékaik előállítására**

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Alekszi-Kaszás Anna Edit

Gödöllő

2024

A doktori iskola

megnevezése: Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem

Környezettudományi Doktori Iskola,

tudományága: Környezettudomány

vezetője: Csákiné Prof. Dr. Michéli Erika

MTA levelező tagja, egyetemi tanár, intézetigazgató,
tanszékvezető

Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem,

Szent István Campus

Környezettudományi Intézet,

Talajtani Tanszék

Témavezető: Prof. Dr. Nemes Péter

professor emeritus,

Állatorvostudományi Egyetem

Kémiai Tanszék

.....
Az iskolavezető jóváhagyása

.....
A témavezető jóváhagyása

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés	6
2	Célkitűzések	8
3	Irodalmi áttekintés.....	9
3.1	Alkaloidok, alkaloidszármazékok előállítása	9
3.2	„Push-pull” alkének és jellemző reakcióik	17
3.2.1	„Push-pull” alkének alkilezési reakciói	19
3.2.2	„Push-pull” alkének acilezési reakciói.....	22
3.2.3	1-cianometilén-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin reakciói α , β -telítetlen oxovegyületekkel	26
3.3	Enantioszelektív szintézisek	27
3.3.1	Enaminok enantioszelektív reakciói α , β -telítetlen oxovegyületekkel	30
4	Anyag és módszer	34
4.1	Push-pull alkének előállítása	34
4.2	Laboratóriumi preparatív műveletek	35
4.2.1	Reakciók kivitelezése.....	35
4.2.2	Reakciók monitorozása	36
4.2.3	Reakcióelegyek bepárlása	37
4.2.4	Reakcióelegyek tisztítása	37
4.2.5	Redukálás	38
4.3	Analitikai műveletek.....	38
4.3.1	Elválasztás nagynyomású folyadék-kromatográfiával.....	38
4.3.2	Szerkezetigazolás (NMR), HRMS	39
4.3.3	Olvadáspont mérés	41
4.3.4	Röntgen diffrakciós mérés előkészítése	41
4.3.5	ECD VCD mérések	42
5	Eredmények és értékelés	43
5.1	Push-pull alkének <i>Mannich</i> típusú kondenzációs reakciói	43

5.1.1	„One-pot” reakciók	45
5.1.2	Mannich-termékek előállítása enamin-etil-glioxilát addíciós intermedierén keresztül	50
5.1.3.	Szintézisek benzotriazol segédanyag alkalmazásával	52
5.1.3.1.	Enaminok Mannich-reakciói formaldehiddel és szekunder- aminokkal	52
5.1.3.2.	Benzotriazol-adduktok előállítása különböző aldehidekkel és primer-aminokkal	57
5.1.3	Mannich-termékek előállítása benzotriazol-adduktokon keresztül enaminokkal	58
5.1.4.	Mannich-termékek előállítási módszereinek összehasonlítása	60
5.2	Benzokinolizidin származékok regio-, és sztereoszelektív szintézise..	61
5.2.1	Organokatalitikus szintézisek	62
5.2.2	Az optikailag aktív benzokinolizinek hidrogénezése	68
6	Következtetések – javaslatok.....	75
7	Új tudományos eredmények	77
8	Összefoglalás	78
9	Summary.....	79
M1.	Irodalomjegyzék	80
M2.	Melléklet -Kísérleti rész	89
M2.1.	Felhasznált anyagok, műszerek	89
M2.2.	Reprodukciós eljárások.....	89
M2.3.	Új vegyületek előállítása.....	91
M2.4.	Az előállított vegyületek NMR spektrumai	113
M2.6.	Az enantiomerek szétválasztása királis HPLC-vel	140
	Az értekezés témaköréhez tartozó publikációk	143

Jelölések, rövidítések jegyzéke

1,4-DHP	1,4-dihidropiridin
5-NEA	2-(nitrometilén)-pirrolidin
6-NEA	2-(nitrometilén)-piperidin
7-NEA	2-(nitrometilén)-azepán
AC	abszolút konfiguráció
Boc	<i>tert</i> -butoxi-karbonil védőcsoport
CAN	cérium-ammónium-nitrát
DMAD	dimetil-acetiléndikarboxilát
DPPP	1,3- <i>bisz</i> (difenilfoszfino)-propán
ECD	elektronikus cirkuláris dikroizmus
EWG	elektron szívó csoport (<i>electron withdrawing group</i>)
LDA	lítium-diizopropil-amid
MMFF	Merck Molecular Force Field
MW	mikrohullám
PEG	polietilén-glikol
rt	szobahőmérséklet
TBDMS	<i>tert</i> -butil-dimetil-szilil-éter
TEA	triethyl-amin
TsCl	tozil-klorid
VCD	rezgési cirkuláris dikroizmus

1 BEVEZETÉS

Az egyre növekvő életszínvonal, illetve a pazarló fogyasztói társadalom igényeinek kielégítése miatt napjainkra a vegyipari termelés jelentősen megnőtt, a környezetre és az egészségre káros anyagok kibocsátása is számottevő lett. A rossz társadalmi megítélés és a hatóság együttes nyomása miatt a tisztább alternatívák kutatása került előtérbe. A kialakult problémák kezelésére környezetvédelmi törvényeket vezettek be, ezek azonban nem hoztak kellő változást. A kilencvenes évek eleje óta a kutatók megelőzési stratégiát kezdtek el követni. Kialakult egy új, környezettudatos szemlélet, a „zöld kémia” („green chemistry”), aminek köszönhetően új ipari technológiák jöhettek létre. Kiemelt területek voltak a szerves, illékony, „zöldnek” korántsem nevezhető oldószerek kiváltása, a megújuló forrásból származó nyersanyag és energia használata, valamint előnyben részesítették a minimális hulladékkal és káros anyag kibocsátással járó reakciókat. A kutatók törekvéseinek ellenére azonban még mindig számos fejlesztendő terület maradt.

Doktori értekezésemben az Állatorvostudományi Egyetem, Kémiai Tanszékén végzett kutatásaim eredményeit foglalom össze. Szem előtt tartva a környezetvédelmi szempontokat, számos új vegyületet állítottam elő, és vizsgáltam azok tovább alakíthatóságát is. Kutatásomat a heterociklusos vegyületek kémiájára vonatkozó bőséges irodalom és a Kémiai Tanszék tradicionális alkaloid- és heterociklusos kémiai kutatásai is megalapozták.

Az értekezésemben bemutatásra kerülő új szintézisekhez olyan sokrétűen átalakítható kiindulási anyagokat, enaminokat választottam, amelyek többszörösen szubsztituált új, az irodalomból eddig nem ismert vegyületekhez vezettek.

A lehetséges szintézisek kidolgozása során szem előtt kellett tartani a környezetvédelmi szempontokat. Elsősorban olyan eljárásokra van szükség, amelyek zöld kémiai módszerekre épülnek. Ezt szolgálhatja a keletkezett hulladék mennyiségének csökkentése, atomhatékonyság növelése, az újrahasznosítható katalizátorok alkalmazása, zöld, környezetre nem káros oldószerek használata, vagy akár oldószermentes körülmények között végrehajtható reakciók kidolgozása.

Az egy vagy több heteroatomot tartalmazó gyűrűs vegyületek számos képviselője értékes biológiai hatással rendelkezik (ezek természetes képviselői az alkaloidok is), és potenciális gyógyászati alkalmazásukon túl, mezőgazdasági

szerepük is jelentős lehet inszekticid vagy fungicid hatásuk miatt. A széleskörű lehetséges felhasználásuk miatt az iparba is átültethető szintézisutak kifejlesztése aktuális kutatási feladat napjainkban is.

2 CÉLKITŰZÉSEK

Kutatómunkámat az Állatorvostudományi Egyetem Kémiai Tanszékén, Dr. Nemes Péter irányításával végeztem.

Munkám során kiindulási anyagként különböző, β -helyzetben elektronszívó csoporttal szubsztituált enaminok átalakítási lehetőségeit vizsgáltam, célkitűzéseim az alábbiakban foglalhatóak össze:

- Az enaminok reakcióinak vizsgálata elektrofilekkel és kettős elektrofilekkel, a környezetvédelmi szempontokat szem előtt tartva.
- Új vegyületek szintézisével bővíteni kívántuk az elérhető származékok körét. A megcélzott vegyületek mellett, hogy értékes intermedierei a preparatív kémiának, az irodalmi példák alapján potenciális biológiai aktivitással is rendelkeznek, így ezek az új származékok megkülönböztetett jelentőséggel bírnak.
- Az új vegyületek szintézise során keletkező sztereoizomerek elválasztása, szerkezetigazolása és sztereoszelektív szintézisek kidolgozása.
- Az előállított heterociklusos vegyületek szelektív hidrogén-addíciója, a különböző hatásosnak bizonyuló módszerek összevetése, és a termékek sztereokémiai vizsgálata.

3 IRODALMI ÁTTEKINTÉS

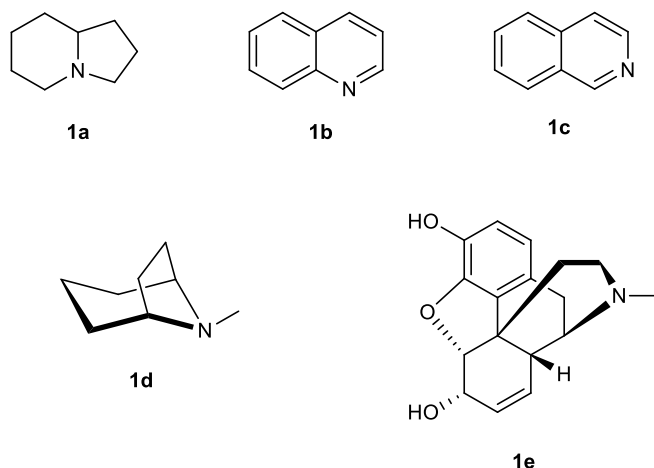
3.1 Alkaloidok, alkaloidszármazékok előállítása

Az alkaloidok, jellemzően nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek, igen fontos szerepet töltenek be a természetben és a gyógyászatban egyaránt. A természetben, a növény- és állatvilágban, számos képviselőjük fellelhető, azonban általában csak igen korlátozott mennyiségben nyerhetőek ki, ezért szintézisük kidolgozása napjainkban is intenzíven kutatott terület. (Daly & Spande, 2005, Robinson et al, 2005)

Csoportosításuk több szempontrendszer szerint történhet:

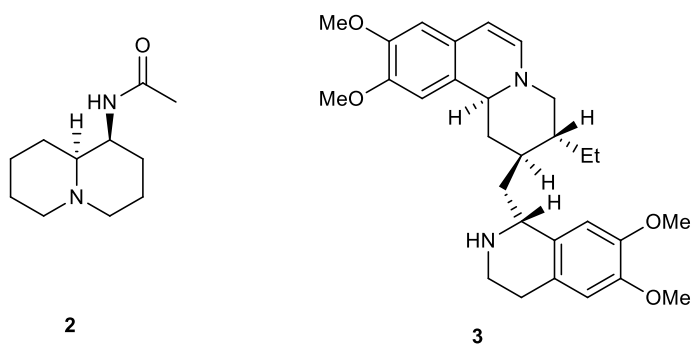
- Bioszintézis alapján lehetnek protoalkaloidok (melyek aminosavakból képződnek), pszeudoalkaloidok (nem aminosav eredetű nitrogént tartalmaznak) és valódi alkaloidok (ugyan aminosavakból képződnek, de az aminosav nitrogénje új heterociklus részévé válik).
- Lehetnek növényi- vagy állati eredetűek, amelyek tovább csoportosíthatóak családok szerint (pl. mákalkaloidok, dohányalkaloidok).
- A gyűrűs váz szerkezete alapján: mint például pirrolidin-, kinolin-, izokinolin-, indolvázás alkaloidok. (ANTUS & MÁTYUS, 2014)

A piperidin, az indolizidin (**1a**), a kinolizidin (**1b**) és az izokinolin (**1c**) is gyakran előforduló vázszerkezetek mind a természetes, mind a szintetikus termékekben, amelyek a biológiai aktivitás széles skálájával rendelkeznek. Ennek megfelelően, valamint az egzotikus szervezetekben való ritka előfordulásuk miatt az elmúlt évtizedekben jelentős figyelmet kaptak az *N*-heterociklusok szintézisére irányuló új stratégiák. Komplex szerkezetű képviselőik közé tartozik a tropán (**1d**), melyből az atropin és a kokain is származtatható, valamint a morfin (**1e**) (**1. ábra**).



1. ábra: Vázszerkezetek képlete

Az alkaloidoknak nem csupán a szerkezetük változatos, de hatásuk is igen széles skálán mozog. A kinolizidin vázas, nyílméregbéka bőrváladékából izolált *epiquinamid* (2) erősen toxikus, a nikotinos acetilkolin receptorokat blokkolja. A *benzokinolizidin* gyűrűrendszert tartalmazó alkaloidok és származékaik közül néhányan megtalálhatók többek között tengeri szivacsokban és az ipekakuána gyökerében is, mint például az *emetin* (3), amely sikeresen alkalmazott antiparazitikus és hányásellenes szer (2. ábra). (Daly, 1998; Cordell, 2000; Mann, 2002; Michael, 2000; Daly, 1982; Fitch et al, 2003a; Wijdeven et al, 2016; Fitch et al, 2008; Nagubandi & Fodor, 1980)

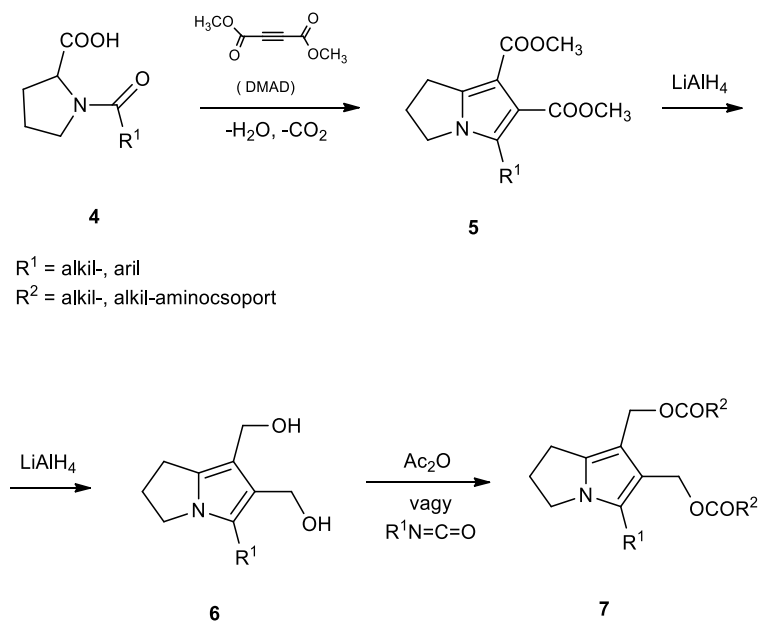


2. ábra: Az *epiquinamid* (2) és az *emetin* (3) szerkezeti képlete

A különböző alkaloidok és származékaiknak előállítása nemcsak gyógyászati, de mezőgazdaságban való alkalmazásuk miatt is fontos kutatási terület.

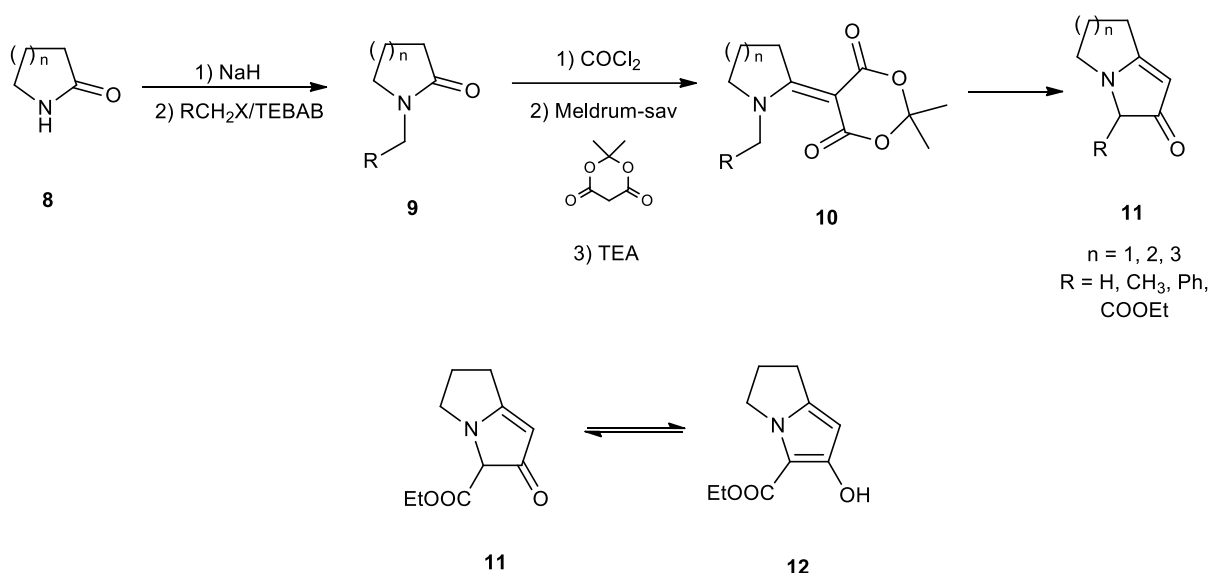
Az alábbiakban, a teljesség igénye nélkül néhány hídfős nitrogént tartalmazó, *pirrolizidin*, *indolizidin* és *kinolizidin* vázas vegyület (*izidinek*) szintézisét mutatom be.

N-acil-prolinból (4) kiindulva, 1,3-dipoláris cikloaddícióval további két lépésben állítható elő a 7 pirrolizin származék (3. ábra). (Anderson & Corey, 1977)



3. ábra: Pirrolizidin vázas vegyület előállítása 1,3-dipoláris cikloaddícióval

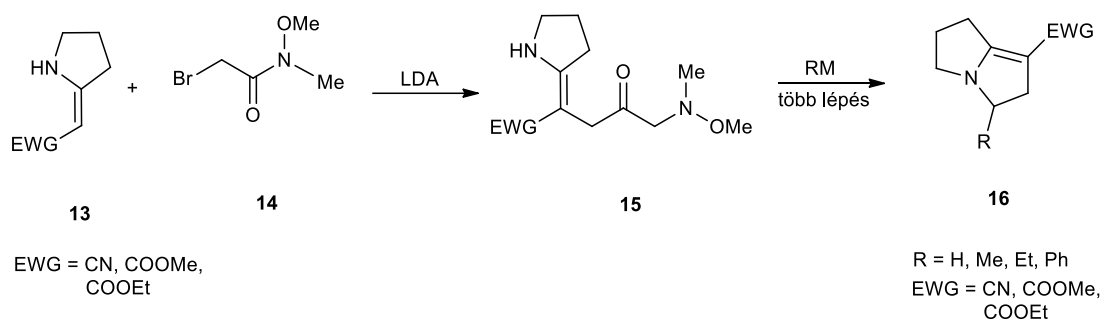
A következő szintézisben különböző gyűrűtagszámú laktámokat (8) alkileztek. Az így keletkezett intermediert *Meldrum-savval* (2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion) reagáltatták, majd egy pirolízist követően jutottak 11 pirrolizidin származékhoz. Abban az esetben, ha C-3 atomon észtercsoport volt a szubsztituens (azaz $\text{R}=\text{COOEt}$), a konjugáció miatt az 12 enol forma a kedvezményezett (4. ábra). (Pommelet et al, 1988)



4. ábra: Pirrolizidin származékok előállítása laktámokból kiindulva

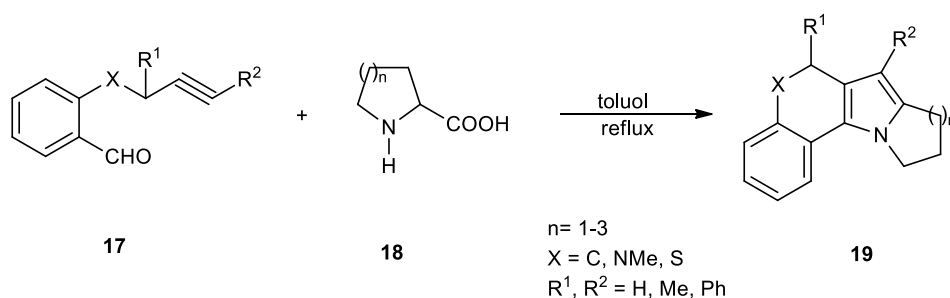
A heterociklusos enaminok sokoldalú építőelemek különböző olyan biciklusos és triciklusos szerkezetek szintézisében, amelyek „hídfo” nitrogénatomot tartalmaznak. Ezek a rendkívül reaktív vegyületek egyedi, úgynevezett *push-pull* kötésszerkezetet tartalmaznak, és így többek között könnyen reagálnak különböző *bisz-elektrofilekkel*, szubsztituált *indolizidineket* és *kinolizidineket* eredményezve. Az *enaminonitrilek* és *enaminoészterek* ciklizációi jól dokumentáltak az irodalomban. (Gilchrist, 1997; Nukui et al 1995; Mivhael, 2000; Tehrani et al, 2003; Cheng et al, 2004; Cheng et al, 2001; Mahalanabis et al, 1998; Brunerie et al, 1985)

13 Elektron szívó csoportot tartalmazó enamint, *push-pull* alként, reagáltatva *N*-metoxi-*N*-metil- α -brómacetamiddal LDA (lítium-diizopropil-amid) jelenlétében, **15** intermediér keletkezik, amely fémorganikus vegyülettel alkilezhető. A második lépést követően, spontán lejátszódik a gyűrűzáródás, így **16** *pirrolizidinváz* termék keletkezik (**5. ábra**). (Calvo et al, 2002; Dannhardt, 1979; Ulbrich et al, 2002)



5. ábra: 16 Pirrolizidinvázis vegyület előállítása

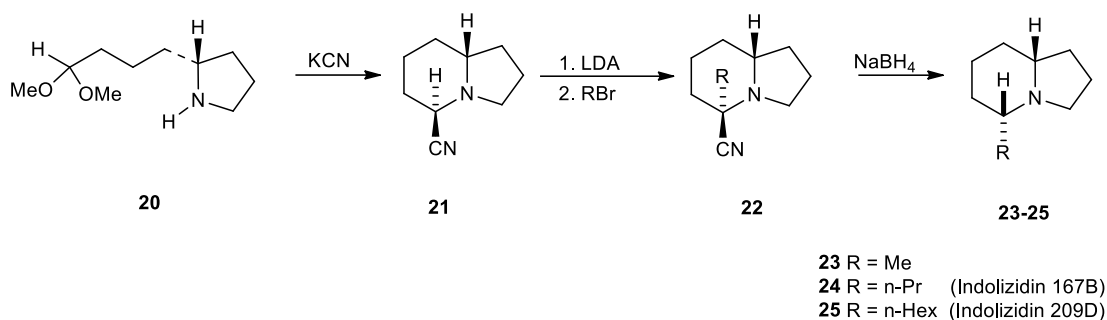
A [3+2] típusú dipoláris cikloaddícióra számos példát találhatunk az irodalomban. A cikloaddíció zöld kémiai szempontból kedvező, mert egy lépésben több kémiai kötés kialakítható, hátránya azonban, hogy erélyesebb reakciókörülményeket kell alkalmazni. **19** policiklusos vegyületeket például toluolban való forralással állították elő, és így egy olyan sikeres szintézis dolgoztak ki, amely kiterjeszthető nitrogén és kén tartalmú analógok előállítására is (**6. ábra**). (Bashiadars et al, 2004)



6. ábra: 19 [3+2]típusú dipoláris cikloaddícióval történő előállítása

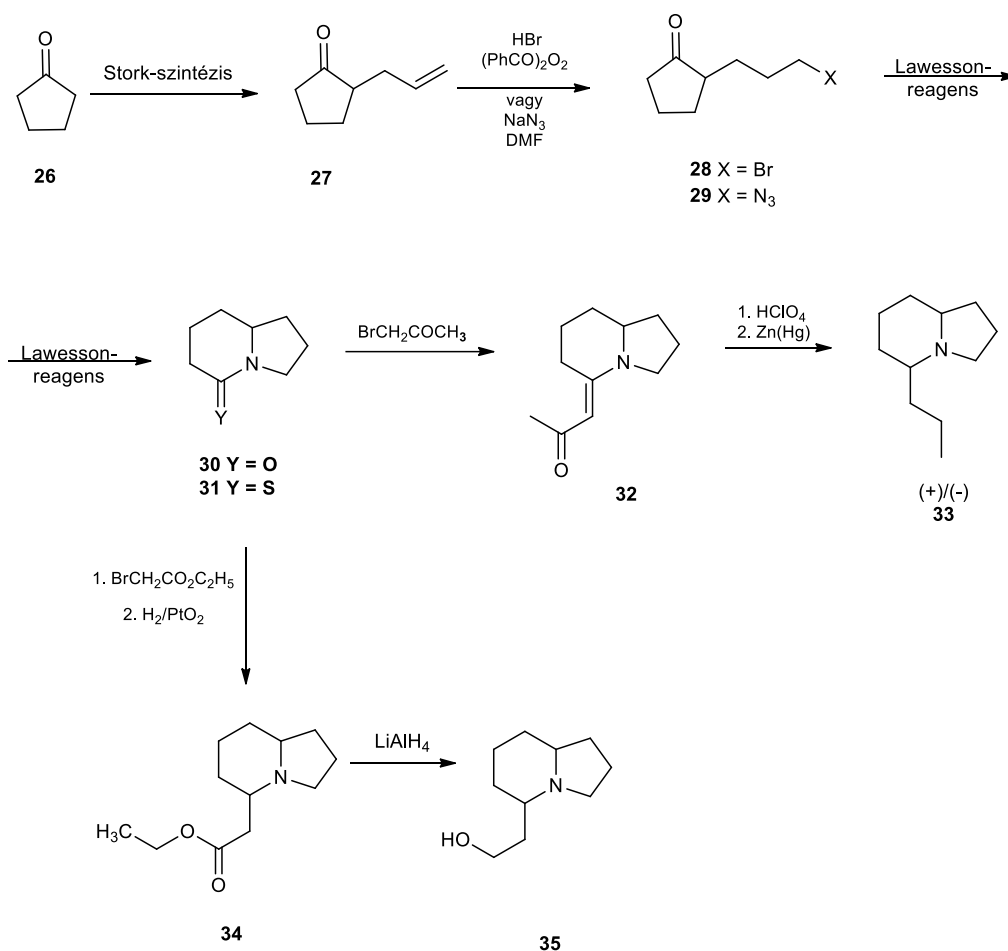
Számos indolizidin típusú alkaloid származék is rendelkezik értékes biológiai hatással, néhányan közülük erős fájdalomcsillapítók. (Homma, & Yamada, 1997; Chang et al, 2004; Zhang et al, 2021; Acquah et al, 2021; Klochkov & Neganova, 2021)

A különböző helyzetekben alkil-csoporttal szubsztituált indolizidin származékok megtalálhatók a Dél-Amerikában honos nyílméregbékák bőrváladékában. Az irodalomban 167B-vel és 209D-vel jelölt alkil-indolizidinek totálszintézise **20** pirrolidin-származékból indul ki, és kálium-cianiddal (KCN) gyűrűzárás során adja **21** nitril származékot, amely alkilezés és redukció után eredményezi **23** metil-indolizidint, illetve **24**, **25** alkaloidokat (**7. ábra**). (Polniaszek & Belmont, 1990; Lee et al, 1996; Jefford, et al, 1991)



7. ábra: Indolizidin típusú alkaloid származékok előállítása

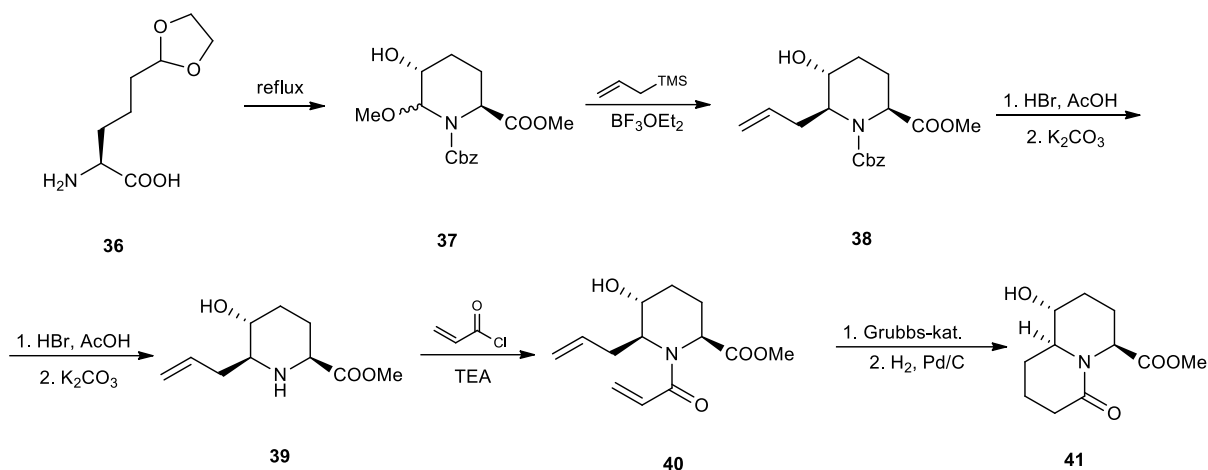
33 Hidroxi-etil-indolizidin több lépéses szintézisét 17%-os össztermeléssel sikerült megvalósítani Tanszékünkön (**8. ábra**). Ciklopentanonból (**26**) Stork-szintézissel 2-allilciklopentanon (**27**) keletkezett a reakció első lépése során, majd anti-Markovnyikov-szabály szerint gyökös mechanizmusú reakcióval hidrogén-bromid addíció játszódott le. **28** intermediérből bróm-azid cserével, majd Schmidt-reakcióval jutottak **30** indolizidon intermediérhez. **30** Lawesson-reagenssel **31** 5-tioindolizidin keletkezik, amelyből bromonetil-metil-éterrel való reakcióval juthatunk **32** intermediérhez, melyből **33** propil indolizidin állítható elő. **31** intermediert először brometil-etil-éterrel reagáltatva, majd két redukciós lépést követően keletkezik **35** ($\pm$) hidroxi-etil-indolizidin végtermék. (Varga et al, 2007)



8. ábra: 33 Propil-indolizidin és 35 hidroxi-etil-indolozidin előállítása

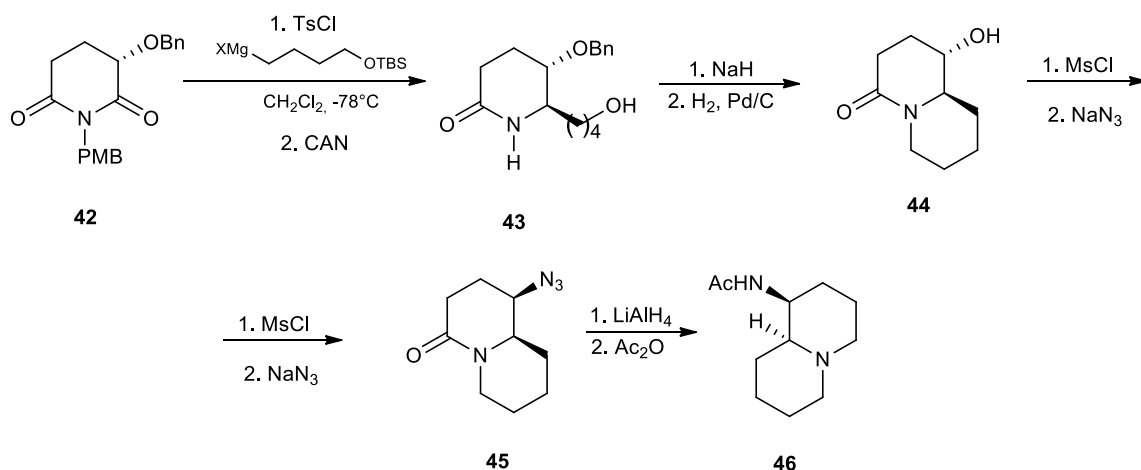
A változatos szerkezetű kinolizidin vázas alkaloidok is nagy számban fordulnak elő a természetben. Néhány érdekesebb szintézist az alábbiakban ismertetek.

A **41** kinolizidin alapvázú biciklusos laktám származék totál-szintézisének prekursora a **37** pipekolinsav-származék volt, melyet allil-trimetil-szilánnal bórt trifluorid-éterát jelenlétében alakítottak a következő **38** allilezett származékká. A védőcsoport eltávolítása után akrilsav-kloriddal, trietil-amin jelenlétében keletkezett **40** kulcsintermedier. A gyűrűzárási lépés Grubbs-katalizátor (ruténium) jelenlétében lejátszódó metatézis reakcióval hajtották végre. (Baker & Alvi, 2004; Fitch et al, 2003)



9. ábra: 41 kinolizidin származék totálszintézise

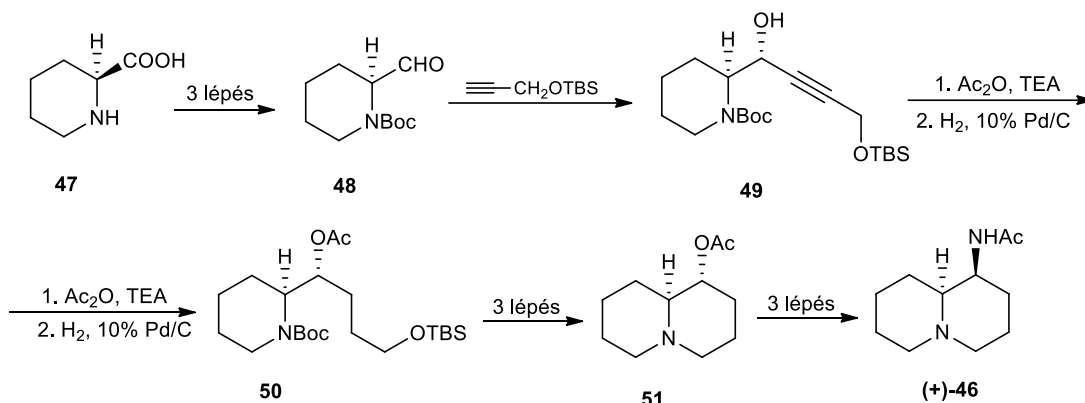
Az epiquinamid - az *Epipedobates tricolor* bőrváladékából izolált alkaloid - egy kinolizidin alapszerkezetű vegyület (10. ábra). A megfelelően szubsztituált 42 (*S*)-glutárimidből kiinduló enantioszelektív totálszintézis kulcslépése a laktám-szerkezet kialakítása volt. 44 hidroxi-kinolizidon 45 aziddá való alakítását követően, redukcióval és az amino-csoport acilezésével jutottak az epiquinamidhoz (46). (Wijdeven et al, 2005; Huang et al, 2006; Santos & Pilli, 2001; Tong & Barker 2006)



10. ábra: Az epiquinamid sztereoszelektív szintézise (1)

Az epiquinamid (46) sztereoszelektív előállítását egy összesen 11 lépésből álló totálszintézissel is kivitelezhető (11. ábra). A reakció meghatározó reakciólépése az (*S*)-pipekolinsav 47 megfelelő enantiomerjéből keletkező 48 aldehid és a TBDMS védett propargil-alkohol közötti reakció, amely sztereoszelektíven 49 terméket adja. 50 prekursorról a védőcsoportok eltávolításával majd gyűrűzáródással 51 keletkezik,

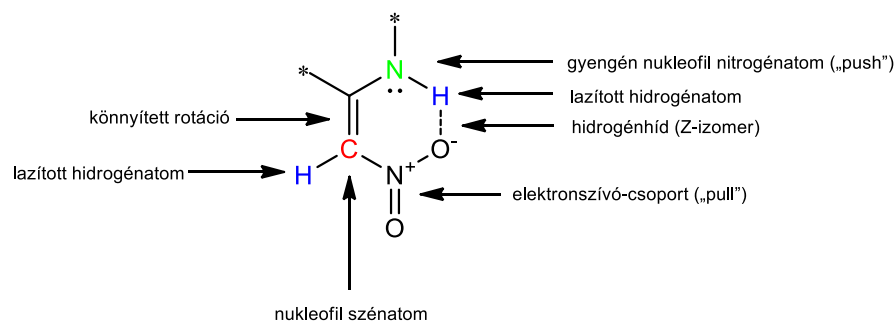
amelynek egy 3 lépéses reakciósorozaton keresztül történő átalakítása a kívánt epiquinamidot eredményezte 13 %-os össztermeléssel. (Tong et al, 2006)



11. ábra: Epiquinamid sztereoszelektív szintézise (2)

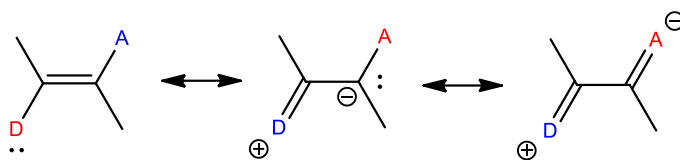
3.2 „Push-pull” alkének és jellemző reakcióik

Push-pull alkéneknek az olyan enaminokat nevezzük, melyek nukleofil β -szénatomjához elektronszívó csoport kapcsolódik (12. ábra). Ilyen elektronszívó szubsztituens lehet a nitril-, észter-, karbonil- és nitro-csoport. A β -szénatom a molekula elektronban leggazdagabb, legaktívabb része, amely szívesen reagál elektrofilekkel, például erős savakkal, nitrózium-ionnal, diazónium-ionnal.



12. ábra: Nitroenamin push-pull alkén szerkezete

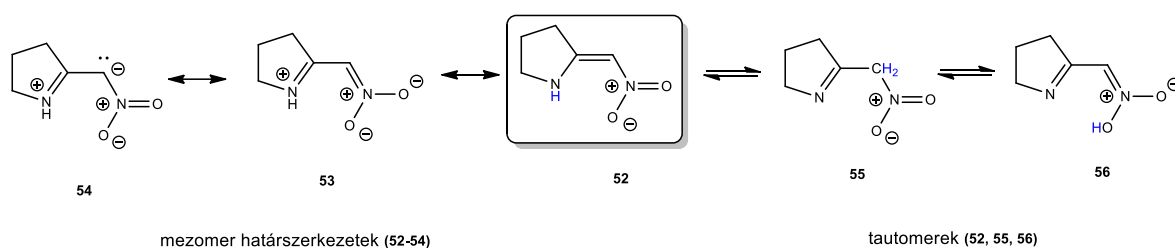
A „push-pull” alkének kötősszerkezete több Lewis-határszerkezettel írható le (13. ábra). Ezen mezomer szerkezetek hozzájárulása a rezonancia hibridhez eltérő súlyfaktorkal valósul meg.



D - elektronpár-donor atom (+M)
A - elektronpár-akceptor atom (-M)

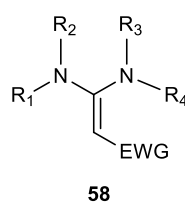
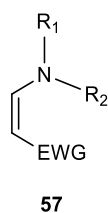
13. ábra: Push-pull alkének mezomer határszerkezetei

A 2-(nitrometilén)-pirrolidin mezomer határszerkezeteit (52-54), valamint tautomer formáit (52, 55-56) a 14. ábra mutatja.



14. ábra: (Z)-2-(nitrometilén)-pirrolidin mezomer és tautomer szerkezetei

A push-pull alkének csoportosítása több szempont alapján történhet. Beszélhetünk egy nitrogént tartalmazó *vinil-aminokról* (57) és két nitrogént tartalmazó *ketén-aminokról* (58) (15. ábra). (Perekalin, 1994; Cheng et al, 2004)



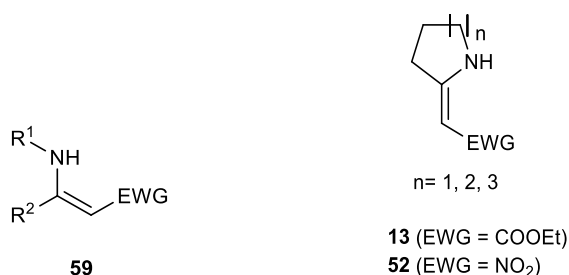
EWG = NO₂, CN, COOR, COR

vinilamin

keténamin

15. ábra: Vinilamin és keténamin általános szerkezeti képlete

A másik csoportosítási szempont szerint megkülönböztetünk nyíltláncú (59) és gyűrűs push-pull alkéneket (13, 52) (16. ábra).

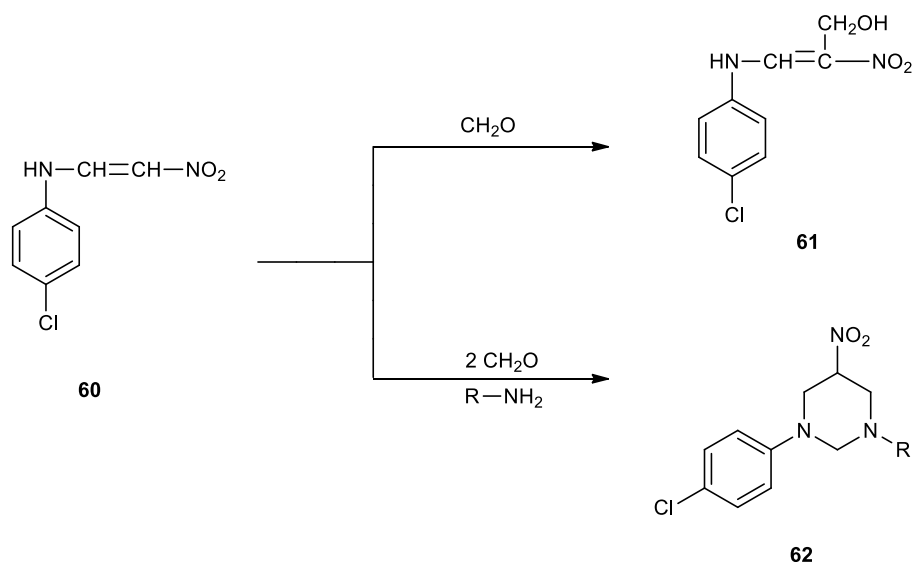


16. ábra: Nyíltláncú és gyűrűs push-pull alkének általános képlete

3.2.1 „Push-pull” alkének alkilezési reakciói

Számos publikáció foglalkozik a nitroenaminok, az enamionitrilek és az enaminoészterek kémiájával. (Rajappa, 1981) Néhány jellemző reakciót az alábbiakban mutatok be.

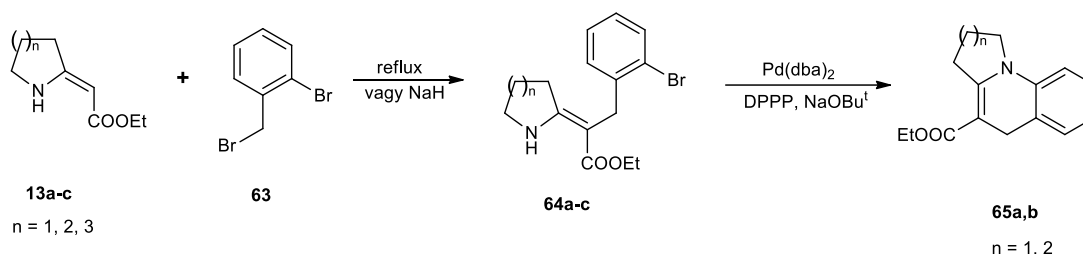
A nitroenaminok készségesen reagálnak *elektrofilekkel*, így például a **60** nitroenamin reakciója formaldehiddel, a β -szénatomon hidroximetilezett **61** addíciós terméket eredményezi. Primer-aminnal és formadehiddel kettős Mannich-reakcióban **62** 1,3-diazin származék állítható elő (**17. ábra**). (Tokumitsu, 1990)



17. ábra: Nitroenamin reakciója elektrofilekkel

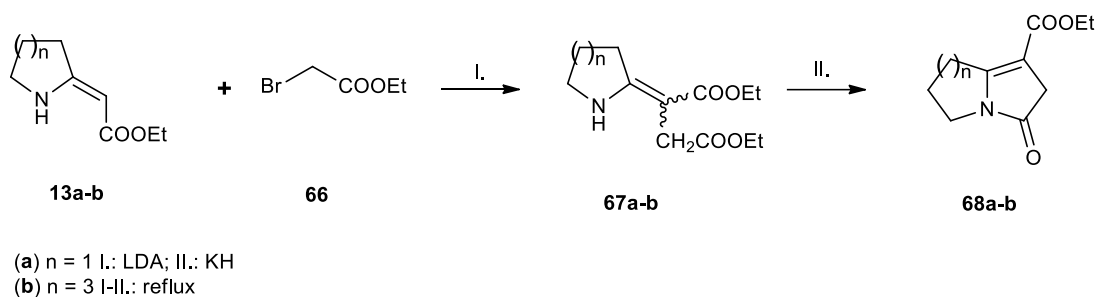
A gyűrűs szerkezetű push-pull alkének reakciókészségét a gyűrűtagszám jelentős mértékben befolyásolja. Egy 2003-as publikáció szerint csak a héttagú enaminoésztert (**13c**) lehetett *C*-benzilezni semleges közegben. Az öt-, illetve hattagú

származékok (**13a,b**) csak erősen bázikus közegben adták a kívánt termékeket (**18. ábra**). A kapott **64** benzil-intermedierek tovább alakíthatóságában is jelentős különbségek figyelhetők meg. Az öt-, és hattagú benzilezett vegyületekkel (**64a,b**), palládium katalizálta *N*-arilezés hajtható végre, míg a **64c** gyűrűzárási reakciója sikertelen volt. (Liu et al, 2003)



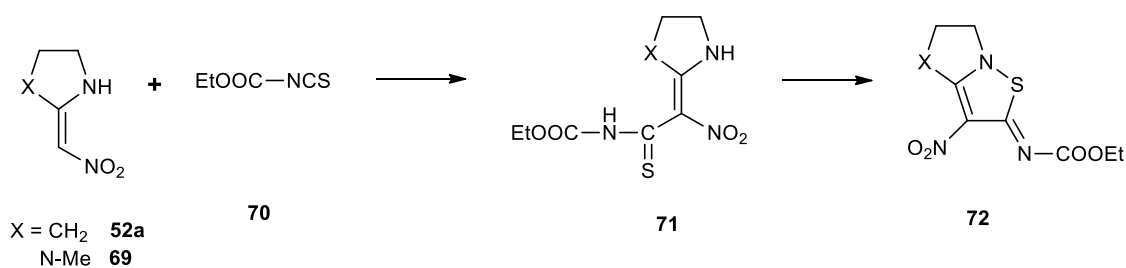
18. ábra: Különböző gyűrűtagszámú enaminoészterek gyűrűzáródása *C*-benzilezést követően

Ugyancsak eltérések mutatkoztak a brómecetsav-etilészterrel történő *C*-alkilezés során is. Míg a hattagú enaminoészter nem reagál az alkilező ágenssel, addig az öttagú enaminoészter erősen bázikus közegben először a **67a** diészter köztterméket adja, majd gyűrűzárás során **68a** indolizidin származék keletkezik (**19. ábra**). **67b** héttagú származékból forrásban lévő propionitrilben spontán gyűrűzáródás megy végbe (**68b**). (Cheng et al, 1995)



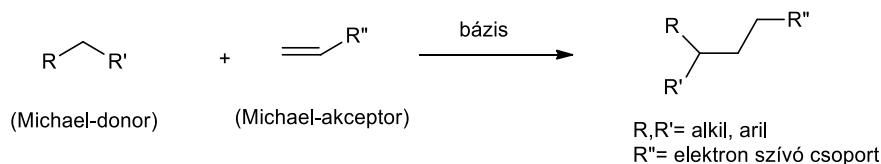
19. ábra: 5-, és 7-tagú enaminoészterek reakciója brómecetsav-etilészterrel

Push-pull alkénekből kiindulva *bisz-elektrofilekkel* változatos szerkezetű heterociklusok állíthatóak elő. **52a** vagy **69** enaminok karbetoxi-izotiocianáttal két lépésben kondenzált gyűrűs izotiazolin (**72**) keletkezik (**20. ábra**). (Rajappa & Advani, 1977)



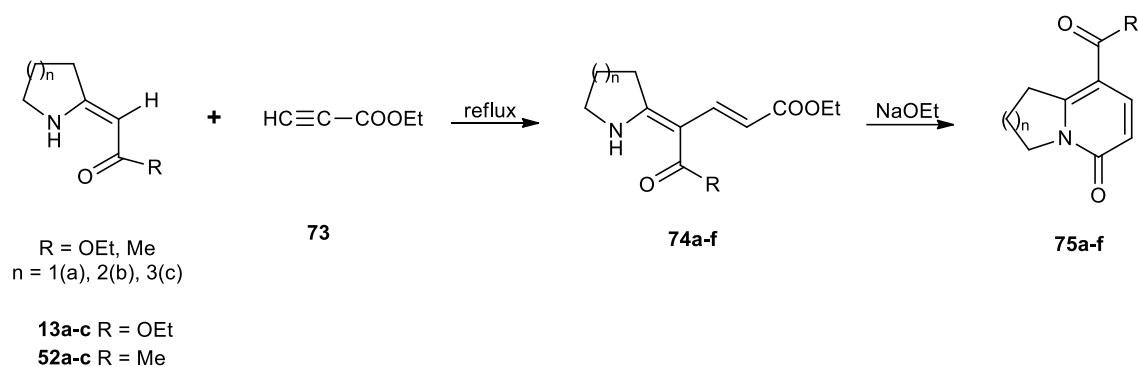
20. ábra: Nitroenamin reakciója karbetoxi-izotiocianáttal

A *Michael*-addíció egy stabil karbanion (nukleofil) és egy aktivált olefin (α,β -telítetlen vegyület) között lejátszódó addíció. Az addíciós reakció igen eredményes módszer mind atomhatékonyság, mind diasztereo- és enantioszelektivitás szempontjából a C-C, C-X (X= O, N, S) kötések kialakítására. A kiindulási vegyületek egyik komponense, a *Michael-donor*, a nukleofil, esetünkben a push-pull alkén. Az elektronban gazdag β -szénatom könnyen deprotonálható bázissal (21. ábra). A reakció másik komponense, az elektrofil *Michael-akceptor*, egy aktivált olefin. (Northrup & MacMillan, 2002; Little et al, 1995; Lou et al, 2015; Li et al, 2008; Carey & Sundberg, 2007; McCooey & Connon, 2007; Chen, 2008)



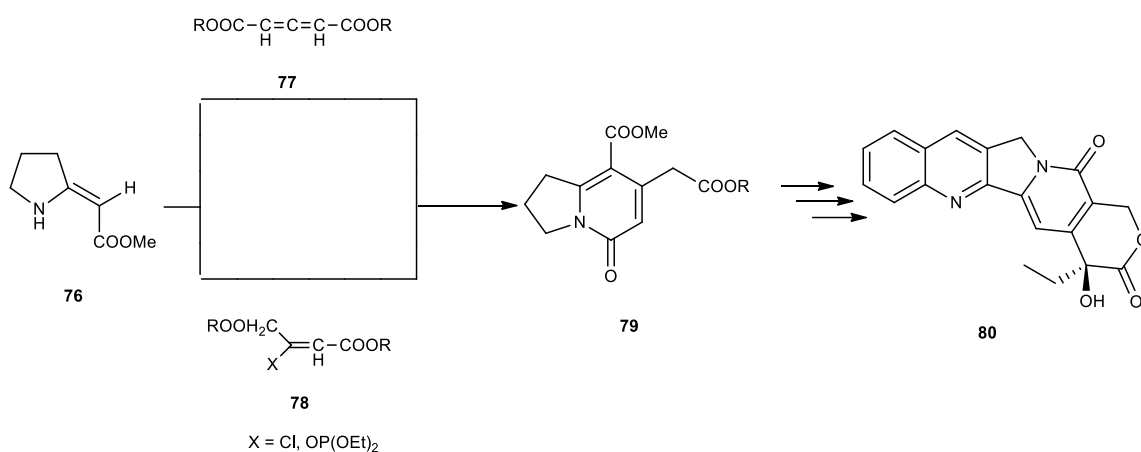
21. ábra: Michael-addíció általános reakcióegyenlete

A push-pull alkének-elektronhiányos, telítetlen vegyületekkel, karbonilokkal könnyen reakcióba vihetők. A reakciók első lépése a C-alkilezett intermediereket eredményező *Michael*-addíció, (74a-f), amelyekből azután gyűrűzárással keletkeznek a 75a-f indolizidin származékok (22. ábra). (Sagitullina et al, 2009; Wang et al, 1999)



22. ábra: Push-pull alkének reakciója etil-propioláttal

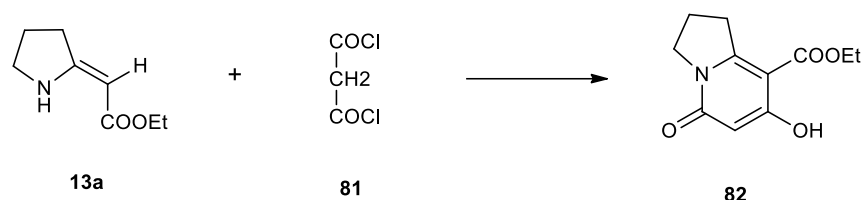
A **76** enaminoészterből kiindulva két úton - **77** és **78** telítetlen dikarbonsav - észterekkel is adják a camptothecin alkaloid (**79**) prekursorát (**80**) (23. ábra). (Danishefsky et al, 1971)



23. ábra: Camptothecin alkaloid és prekursorának előállítása

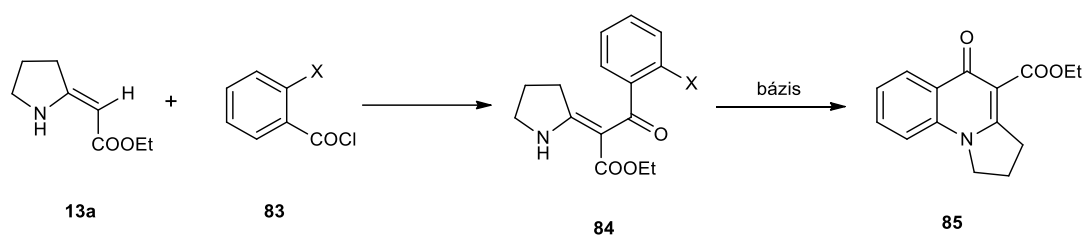
3.2.2 „Push-pull” alkének acilezési reakciói

Az enaminoészterek savkloridokkal a β -helyzetű nukleofil szénatomon acilezhetők. Az ilyen típusú reakciókkal igen változatos szerkezetű heterociklusos termékekhez juthatunk. **13a** enaminoészter igen jó termeléssel adja a **82** indolizidont malonil-kloriddal (24. ábra). (Cheng et al, 1995)



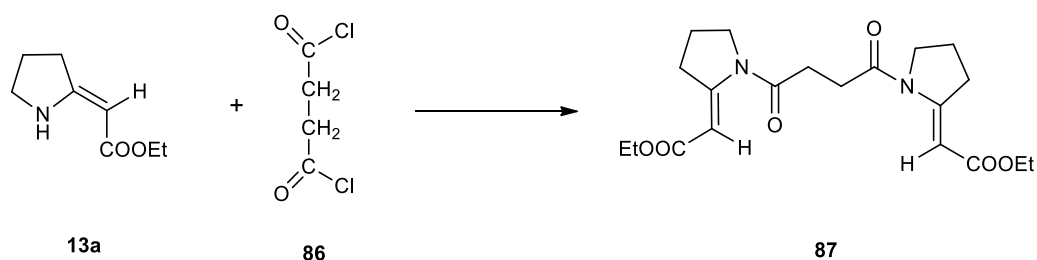
24. ábra: Öttagú enaminoészter reakciója malonil-kloriddal

13a orto-halogén-benzoesavkloriddal acilezve keletkezik a C-acil intermedier (**84**), amely erős bázis jelenlétében **85** kondenzált triciklusos végterméket adja (**25. ábra**).



25. ábra: Öttagú enaminoészter C-acilezése

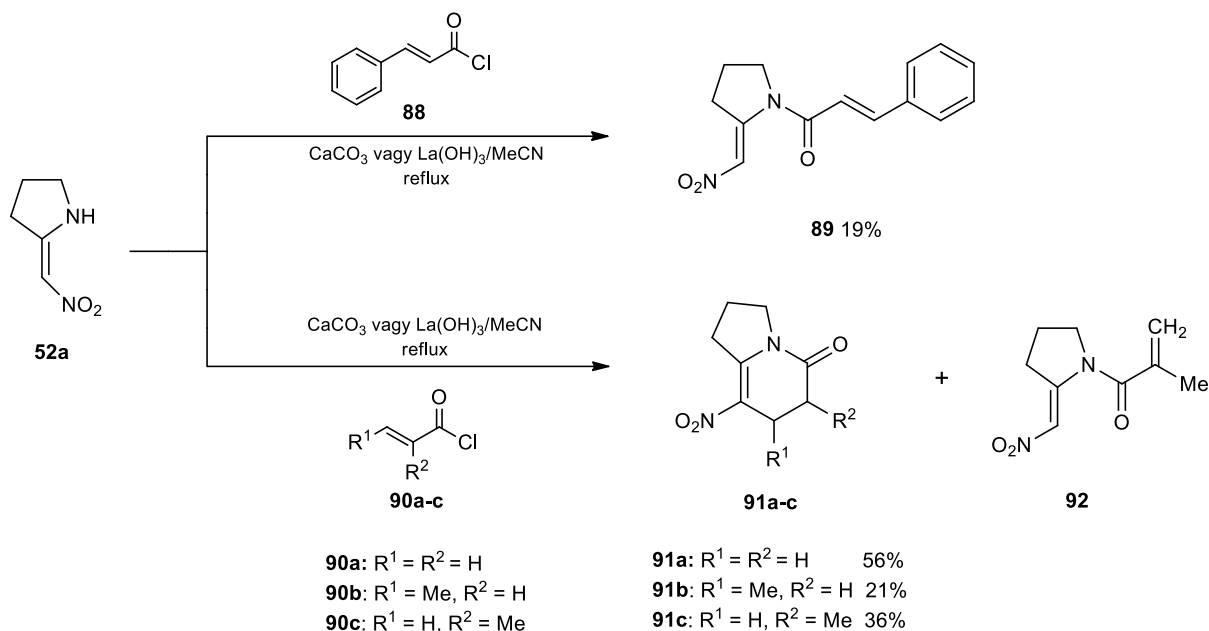
13a enaminoészter és szukcinil-klorid reakciójában, ellentétben a malonil-kloriddal végrehajtott reakcióval, kétszeres *N*-acilezés játszódik le, **87** dimer terméket eredményezve (**26. ábra**).



26. ábra: **13a** enaminoészter acilezése szukcinil-kloriddal

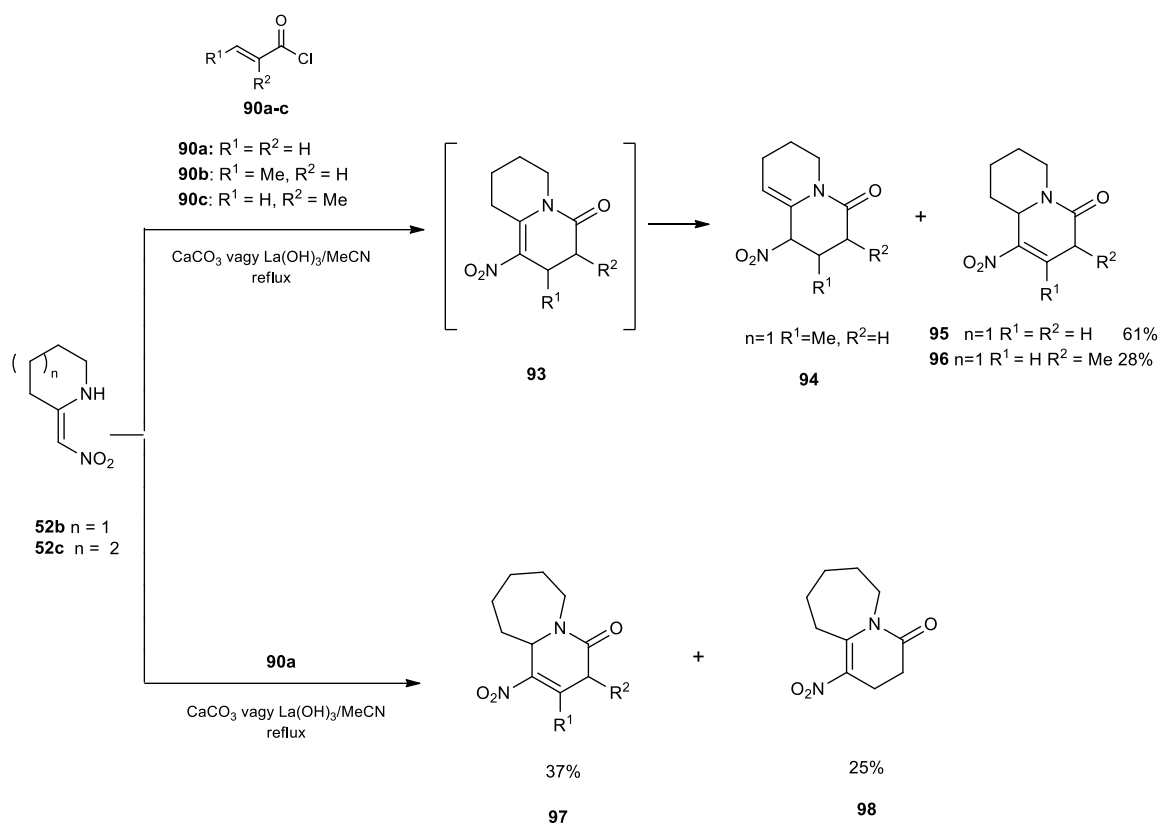
A 2-nitrometilén-pirrolidin (**55a**) fahéjsav-kloriddal (**88**) a szukcinil-kloridhoz hasonlóan **89** N-acilezett termékhez vezetett. Alifás telítetlen savkloridokkal azonban egy *Michael*-addíció-acilezési szekvenciában különböző indolizidin-származékokat (**91a-c**) sikerült előállítani. Akrilolil-klorid (**90a**) esetében a reakció szobahőmérsékleten is lezajlott katalizátor nélkül, jó hozammal **95a**-t adva. A reakciók

kroton- (**90b**) és metakriloil-kloriddal (**90c**) acetonitrilben forralva, CaCO_3 vagy $\text{La}(\text{OH})_3$ savmegkötő jelenlétében mentek végbe. Metakriloil-kloriddal (**90c**) végrehajtott reakció esetében az *N*-acilezett **92** savamid termék is izolálható volt (**91c/92** = 3:1) (27. ábra). (Pilipecz et al, 2008; Ranu & Banerjee, 2007; Pilipecz, et al, 2007)



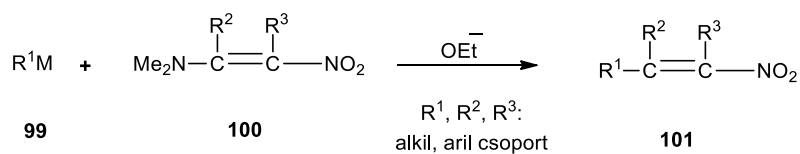
27. ábra: 2-nitrometilén-pirrolidin (**52a**) reakciója α,β -telítetlen savkloridokkal

2-nitro-metilén-piperidint (**52b**) sav-kloridokkal (**90a-c**) reagáltatva kinolizidin-származékok keletkeztek. Krotonoil-kloriddal **98** diasztereomer vegyületpár keletkezett 1:1 arányban, amelyek izolálása és NMR-spektroszkópiai szerkezetigazolása sikeres volt. Az akriloil-klorid és a metakriloil-klorid **95** és **96** izomer termékeket adta, valószínűleg **93** intermediereken keresztül. Szerkezetük ^1H NMR spektroszkópia segítségével egyértelműen igazolható volt (28. ábra). 2-Nitrometilén-azepin (**52c**) reakciója akriloil-kloriddal, katalizátor nélkül adta a **97** és **98** izomer pirido[1,2-a]azepin származékokat, amelyek a kettős kötés helyzetében különböznek egymástól. Más telítetlen savkloridokkal (**90b-c**) a reakciók **52c** esetében nem eredményeztek ciklizált vagy más azonosítható terméket, ami a mérsékelt reakcióképességét mutatja az α,β -telítetlen karbonil-kloridokkal szemben.



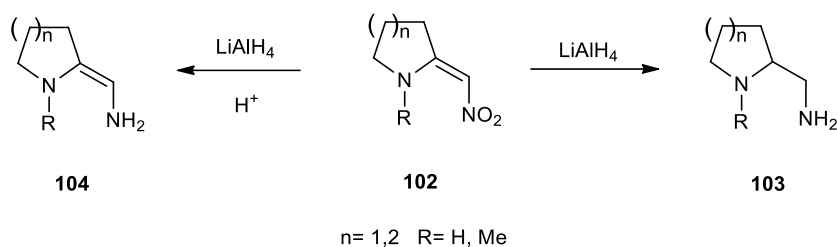
28. ábra: 2-nitrometilén-piperidin (**52b**) és 2-nitrometilén-azepin (**52c**) reakciója α,β -telítetlen sav-kloridokkal

A nitroenaminok *nukleofilekkel* lejátszódó reakcióira is találunk példát az irodalomban, így az 1-dimetilamino-2-nitro-etilén (**100**) Grignard-reagenssel (**99**) nitrovinil származékokat (**101**) ad (**29. ábra**). (Severin & Bück, 1964; Büchi, & Mak, 1977)



29. ábra: Nitroenamin reakciója nukleofillel

N-alkil nitroenaminok (**102**) lítium-alumínium-hidriddel semleges közegben **103** telített primer-aminná alakítható, míg savas közegben a kettős kötés változatlan marad és a megfelelő enamin képződik (**104**) (**30. ábra**). (Rajappa, 1981)

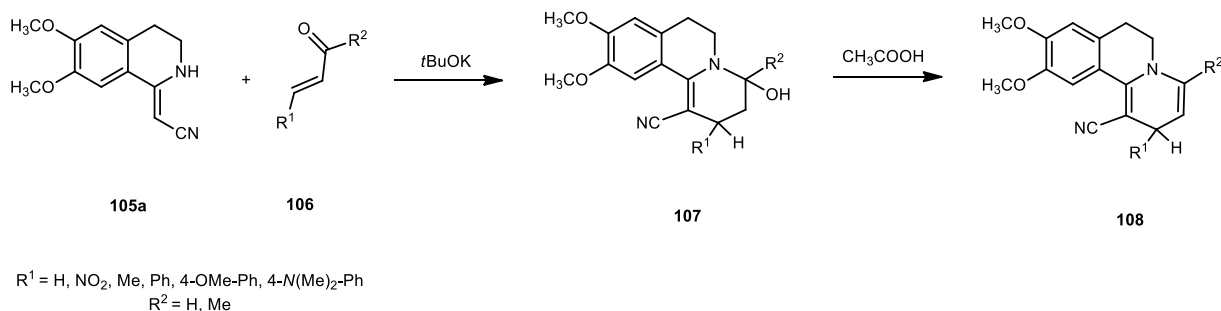


30. ábra: Nitroenamin származékok redukálása

3.2.3 1-cianometilén-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin reakciói α , β -telítetlen oxovegyületekkel

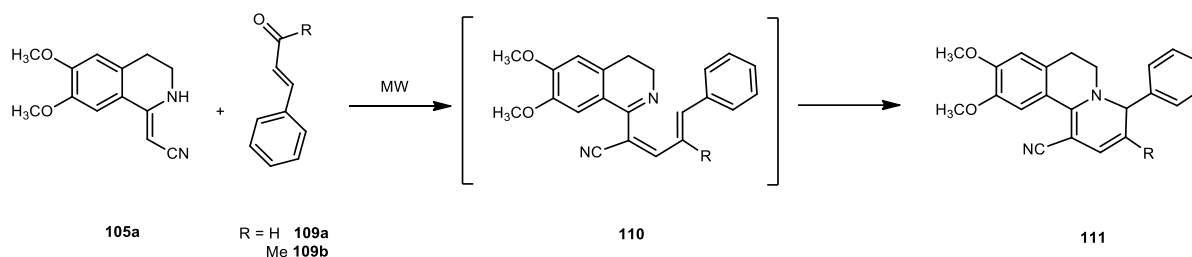
Az 1-cianometilén-tetrahidroizokinolin (**105a**) és α , β -telítetlen oxovegyületek kaszkád reakcióinak kidolgozása és vizsgálata, amelyek során számos, potenciálisan biológiai aktivitással rendelkező új benzokinolizidin származék állítható elő, nagy múltra tekint vissza az Állatorvostudományi Egyetem Kémiai Tanszékén. A csoport munkatársai több közleményben is beszámoltak a témához kapcsolódó eredményeikről. (Nemes et al, 2003; Vincze et al, 2008; Nemes et al, 1999; Vincze et al, 2004)

A cianometilén-izokinolin (**105a**) telítetlen aldehidekkel és ketonokkal (**106**) *Michael*-addícióban, majd a nitrogénen lejátszódó nukleofil addícióval regioszelektíven **107** hemiaminált szolgáltatja. Az intermedier képződését követően, savas közegben vízvesztés történik, így keletkezik az 1,4-dihidropiridin vázat tartalmazó benzokinolizin származék (**108**). A reakciók jó termeléssel mentek végbe, mind K^tBu jelenlétében, mind *Lewis*-savakkal, melyek közül a CeCl₃ bizonyult a leghatékonyabbnak. A CeCl₃ katalizálta reakciók során a hemiaminál spontán vízvesztésével közvetlenül képződik a végtermék (**31. ábra**).



31. ábra: Cianometilén-izokinolin (**105**) reakciója fahéjaldehiddel és ketonokkal

A hagyományos melegítésen túl, mikrohullámú aktiválással is végbemegy a reakció. Ebben az esetben azonban az 1,2-dihidropiridin vázas termék keletkezik nagyobb arányban. A reakció első lépése egy *Knoevenagel*-kondenzáció, melynek során 1-azatrién köztitermék (**110**) keletkezik, ami spontán lejátszódó 1,6-elektrociklizációval adja a **111** végterméket (**32. ábra**).



32. ábra: Cianometilén-izokinolin (**105a**) mikrohullámmal aktivált reakciója telítetlen aldehidekkel és ketonokkal

3.3 Enantioszelektív szintézisek

A szerves molekulák jelentős része királis vegyület, azaz van egy vagy több olyan C-atom a molekulában, melyhez négy különböző ligandum kapcsolódik (centrális kiralitás). A kiralitáscentrum körül a ligandumok térbeli elhelyezkedése különböző lehet. Az egymással fedésbe nem hozható tükörképi párokat *enantiomereknek* nevezzük, amelyek optikai aktivitást mutatnak. Az enantiomerek fizikai és kémiai tulajdonságai (többnyire) megegyeznek. Mára már nem kérdés, hogy a királis molekulák enantiomereinek farmakológiai hatása különböző lehet, egyes esetekben az egyik enantiomer gyógyhatású, míg a másik inaktív, de akár toxikus is lehet. A farmakológiai különbségre, illetve az *enantiomertiszta* hatóanyagok forgalomba kerülésének jelentőségére rávilágító, egyik legismertebb esemény a súlyos következményekkel járó Contergan-botrány volt. (Smith, 2009; Reddy & Mehva 2008; Farina, et al; 2006; Caner et al, 2004; MAHRWALD, 2004)

Az új vegyületek szintézise során keletkező sztereoizomerek elválasztása, vagy sztereoszelektív szintézisek kidolgozása ma már a modern gyógyszerkutatás alapkövetelménye, így a diasztereoszelektív és enantioszelektív szintézisek a szerves és gyógyszerkémia egyik legfontosabb és talán legintenzívebben kutatott területe, amely zöld kémiai szempontból is kiemelkedő jelentőséggel bír, hiszen a szükséges

enantiomerszelektív előállításnak köszönhetően a környezet nem terhelődik a „felesleges” enantiomer jelenlétével, továbbá jelentős anyag-, oldószer és ezáltal energiamegtakarítás érhető el.

Az enantiomertiszta vegyületek előállítása kétféle úton valósítható meg: *rezolválás* vagy *enantioszelektív szintézisek*. A rezolválás során a szintézis során keletkező *racém elegyből* (enantiomerek 1:1 arányú elegye) valamilyen elválasztási módszerrel elkülönítjük egymástól az egyes enantiomereket. Ilyen módszerek például:

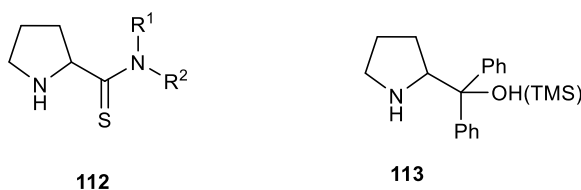
- *biokémiai* elválasztás mikroorganizmusok segítségével (*Penicillium glaucum*),
- *kromatográfiás* elválasztás (gázkromatográfia, illetve nagynyomású folyadékkromatográfia – HPLC – királis töltetekkel),
- *diasztereomer vegyületepárok* (olyan sztereoizomerek, melyek nem tükörképi párok) előállítása, majd elválasztása. A racém keveréket egy optikailag aktív segédanyaggal reagáltatják, így két diasztereomer vegyülethez jutunk. Az elválasztás a diasztereomerek különböző fizikai tulajdonságain alapul (oldhatóság, illékonyság).

Az *enantioszelektív szintézisek* során olyan aszimmetrikus reakciók mennek végbe, amelyek során az egyik enantiomer gyorsabban képződik a másik rovására, így az a termékben nagy feleslegben lesz jelen. A nem kívánt, kisebb mennyiségben, ideális esetben egyáltalán nem képződő „haszontalan” enantiomer feldolgozásával, kezelésével, megsemmisítésével ezáltal nem kell foglalkozni, tehát az ilyen típusú reakciók környezetkímélők és gazdaságosak is egyben. Az *enantiomer tisztaság* az a szám, mely megmutatja, hogy a racém elegyhez képest, százalékban kifejezve, milyen többlettel keletkezett az egyik izomer. A szelektivitás tehát az *enantiomer tisztasággal* ($ee (\%) = 100 \times ([A]-[B])/([A]+[B])$), ahol $[A]$ a feleslegben lévő enantiomer koncentrációja és $[B]$ a másik enantiomer koncentrációja), avagy *enantiomer aránnyal* jellemezhető.

Az enantioszelektív szintézisek során valamilyen módon a királis információ közlésére van szükség ahhoz, hogy a racém elegyhez képest eltoljuk a keletkező izomerek arányát. A királis információ bevitelére számos lehetőség kínálkozik, amelyek közül a leggyakrabban alkalmazott módszer a *királis katalizátorok* alkalmazása, azon belül is a bifunkciós organokatalizátorok vagy királis átmenetifém-komplexek (például: ródium, illetve ruténium) használata. (HUBER, 2013)

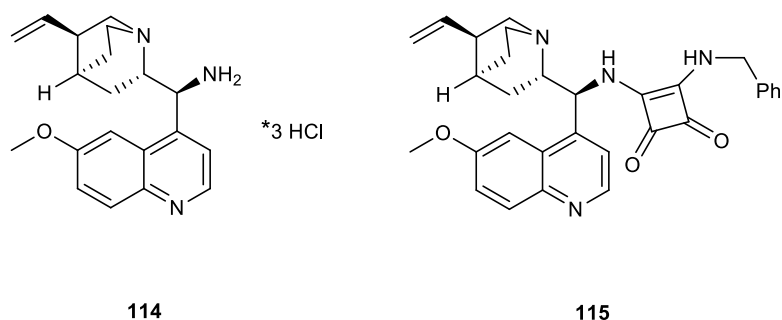
Az *organokatalízis* során, a kémiai reakció aktiválása olyan (maximum 10% ekvivalens mennyiségben alkalmazott) szerves vegyületekkel történik, amelyek az aktiválásért felelős molekularészletükben nem tartalmaznak fémeket. Az ilyen típusú katalizátorokról általánosan elmondható, hogy az átmenetifém-komplexek és az enzim katalizátorok sajátosságaival együttesen rendelkeznek, így a méretük, mely az átmenetifém-komplexekkel összevethető, hatásmechanizmusukat tekintve pedig az enzim katalizálta reakciókkal mutatnak azonos jegyeket. Előnyeik közé tartozik, hogy nem toxikusak, a környezeti hatásokra úgy, mint például a reakció során használt oldószerek, reagensek víztartalma, vagy akár a levegő pára-, oxigéntartalma kevésbé érzékenyek. Tipikus képviselőjük a fehérjealkotó aminosav, a prolin és származékai. (Hajos & Parrish, 1974; Northrup et al, 2002; MAHRWALD, 2011)

Az organokatalizátorok fejlesztése, a fent felsorolt előnyös tulajdonságaik miatt, egy intenzíven vizsgált területté vált a szerves kémiában. (MAHRWALD, R. (2011)) Így például a prolin karboxil-csoportjának átalakításával és vagy helyettesítésével nagy térigényű szubsztituenseket a gyűrűhöz kapcsolva számos, hatékony királis organokatalizátorhoz jutottak (például: **112**, **113**) (**33. ábra**).



33. ábra: A prolin tioamid és *L*-prolinol-szilil-éter származéka

A különböző királis prolin-származékok többek között kitűnően alkalmazhatóak *C-C* kötés kialakításában, vagy aszimmetrikus aldol típusú reakciókban (MAHRWALD, 2004; List, 2002; Paradowska et al, 2009; Trost & Brindle, 2010) Az utóbbi években számos *bifunkcionális* katalizátort is kifejlesztettek. (Kótai et al., 2014; Kardos & Soós, 2013; Tárkányi et al; 2012; Varga et al, 2011) A cinkona-alapú bifunkciós organokatalizátorok nagyon hatékonyak bizonyultak az enantioszelektív *Michael*-addíciókban is (**34. ábra**).

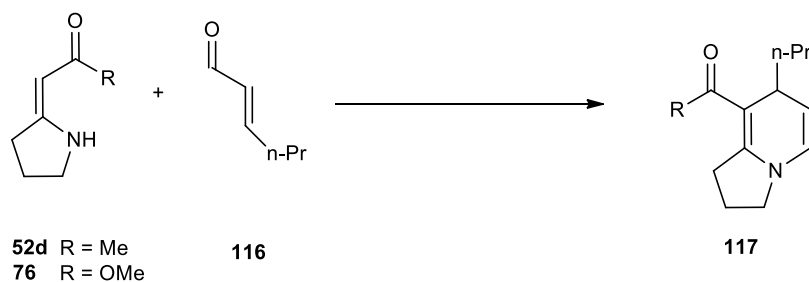


34. ábra: Bifunkcionális organokatalizátorok

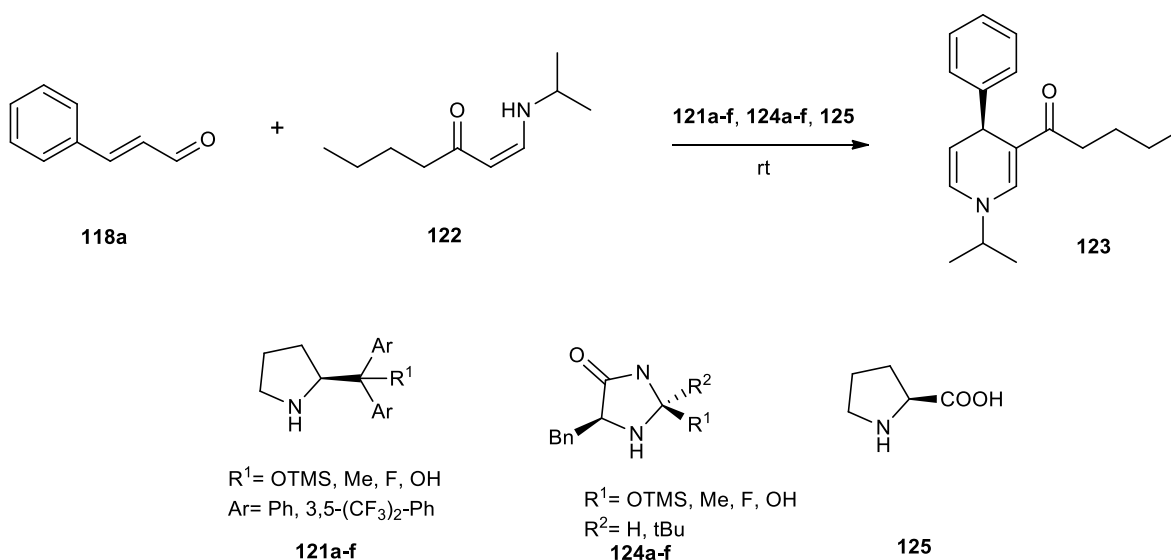
3.3.1 Enaminok enantioszeletív reakciói α,β -telítetlen oxovegyületekkel

Az irodalomban számos példa található enaminok α,β -telítetlen oxovegyületekkel lejátszódó kaszkád reakcióira, köztük organokatalizált enantioszeletív változatokkal, amelyek 1,4- vagy 1,2-dihidropiridin-vázis vegyületeket eredményeznek. (Okino et al, 2003; Yamamoto et al, 2004; Graham et al, 2011; Buchanan et al, 2011)

Egy, a kutatómunkám szempontjából is jelentős publikáció pirrolidin-vázis enaminon (**52d**) és enaminoészter (**76**) reakciójáról számol be α,β -telítetlen aldehiddel (**116**). A szerzők az általuk várt úgynevezett fej-fej anellációval keletkező 1,2-dihidropiridin vázas termék helyett, regioszeletíven **117** 1,4-dihidropiridin származékot kapták, melynek szerkezetét röntgendiffrakciós vizsgálatokkal igazolták. A reakciókat a prolinol különböző királis ammónium-sóival katalizálták. Enantioszeletivitás szempontjából a di-trifluormetil-difenil-prolinol-trimetilszilil-éter trifluorecetsavas sója bizonyult a leghatékonyabbnak 70 %-os enantiomerfelesleget eredményezve etil-acetátos közegben (**35. ábra**). (Buchanan et al, 2011)

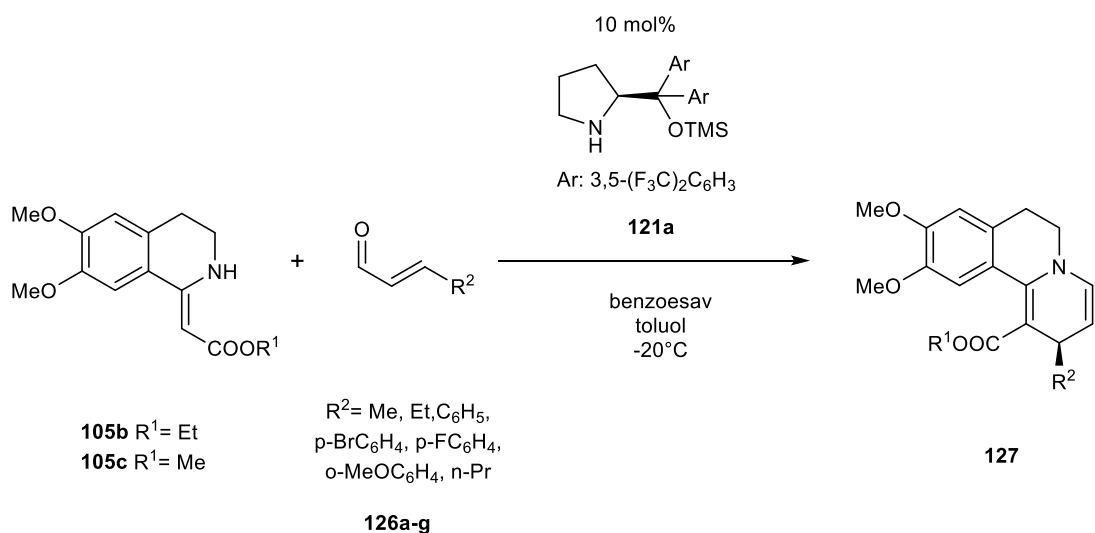


35. ábra: Enamin, enaminoészter reakciója α,β -telítetlen aldehiddel



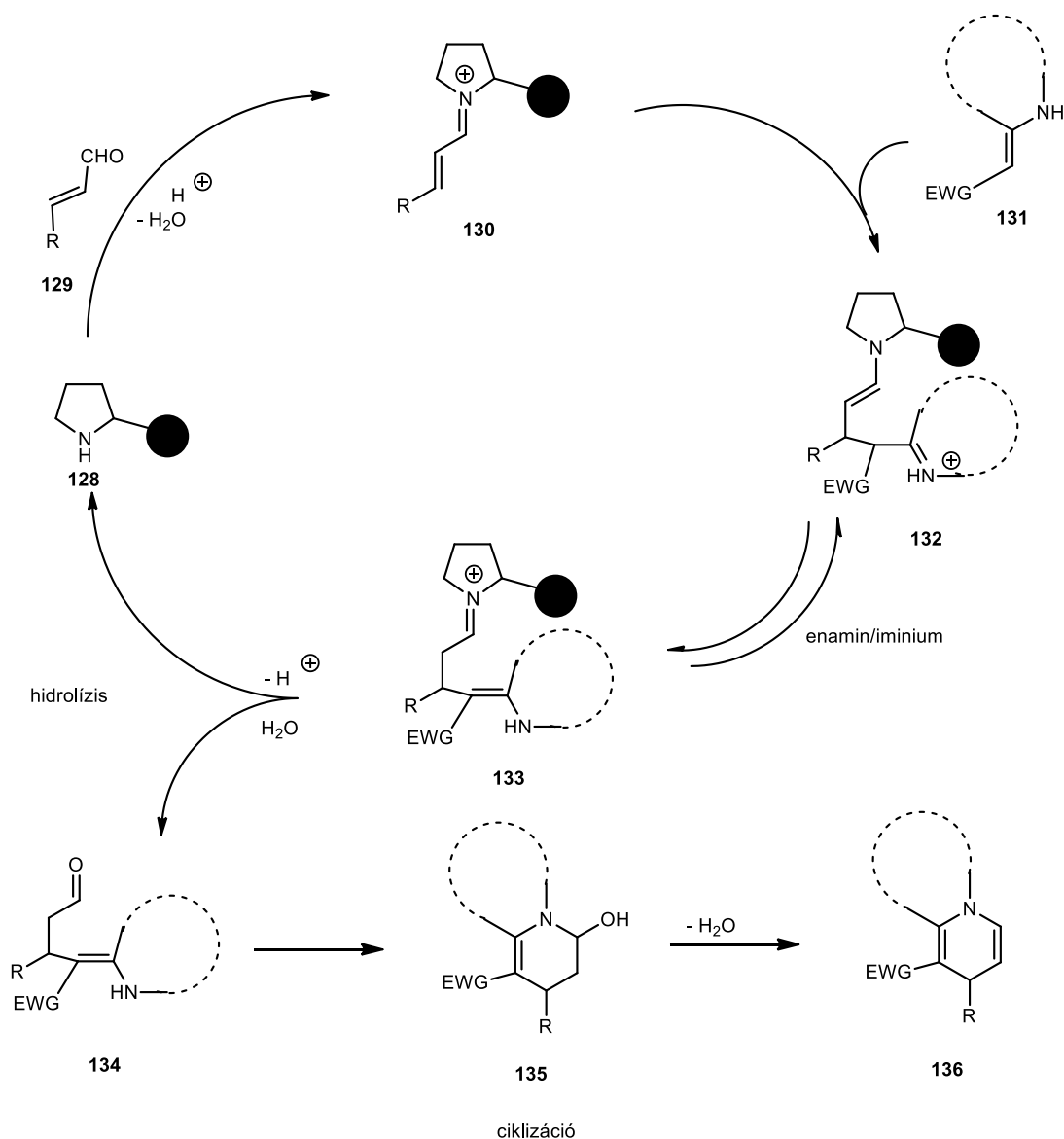
37. ábra: Fahéjaldehid (**118**) és *N*-izo-propil-enaminon (**122**) reakciója különböző szekunder-amin katalizátorok jelenlétében

Izokinolin enaminoészterek (**105b,c**) konjugált addíciója α,β -telítetlen aldehidekkel (**126a-g**) (Zu et al, 2008) Difenilprolinol-TMS-éter (**121a**) katalizátorral, benzoessav additív jelenlétében változatosan szubsztituált benzokinolizidinek (**127**) mérsékelt vagy jó hozammal és 87-95 %-os enantiomertisztasággal állíthatók elő (**38. ábra**).



38. ábra: Enaminoészterek enantioszelektív reakciója α,β -telítetlen aldehidekkel

A push-pull alkének és α,β -telítetlen oxovegyületek sztereoszelektív reakcióinak általánosan elfogadott mechanizmusát a következő ábrával foglalhatjuk össze (**39. ábra**). Első lépésben a királis katalizátor (**128**) az aldehiddel (**129**) iminium-sót képez (**130**), amely az enaminnal (**131**) konjugált addícióval adja **132** imminium sôt. **132** hidrolízise után (**134**) lejátsszódik az intramolekuláris nukleofil addíció **135** hemiaminált eredményezve. Végül a reakció záró lépéseként, spontán vízvesztéssel keletkezik **136** végtermék. (Zu et al, 2008)



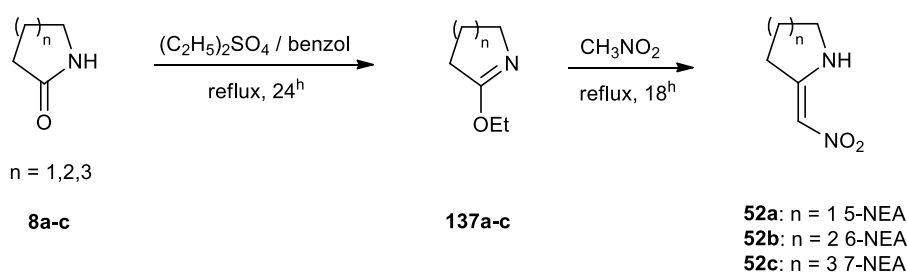
39. ábra: Push-pull alkének és α,β -telítetlen oxovegyületek enantioszelektív reakciójának mechanizmusa

4 ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1 Push-pull alkének előállítása

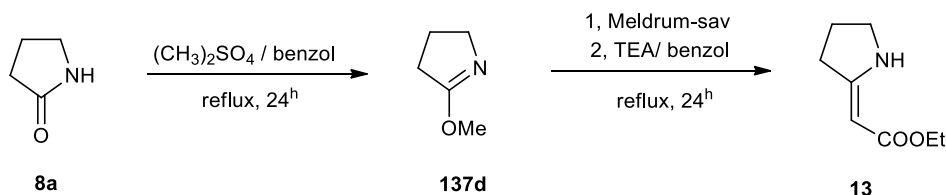
A kutatómunkám során végzett reakciók kiindulási anyagai többek között az 5-, 6-, illetve 7-tagú nitroenaminok (**52a-c**) voltak, amelyeket az irodalomból ismert módszerekkel állítottuk elő. (Pilipecz et al, 2014; Cai et al, 2019; Itoh et al, 1999; Itoh et al, 2000)

A két fő lépésből álló szintézis során a megfelelő gyűrűtagszámú laktámokat dietil-szulfáttal melegítve egy imino-éter köztitermék keletkezik, melyet nitro-metánnal forralva kapjuk a kívánt nitroenaminokat (továbbiakban 5-, 6-, 7-NEA) (**40. ábra**).



40. ábra: Push-pull alkének előállítása

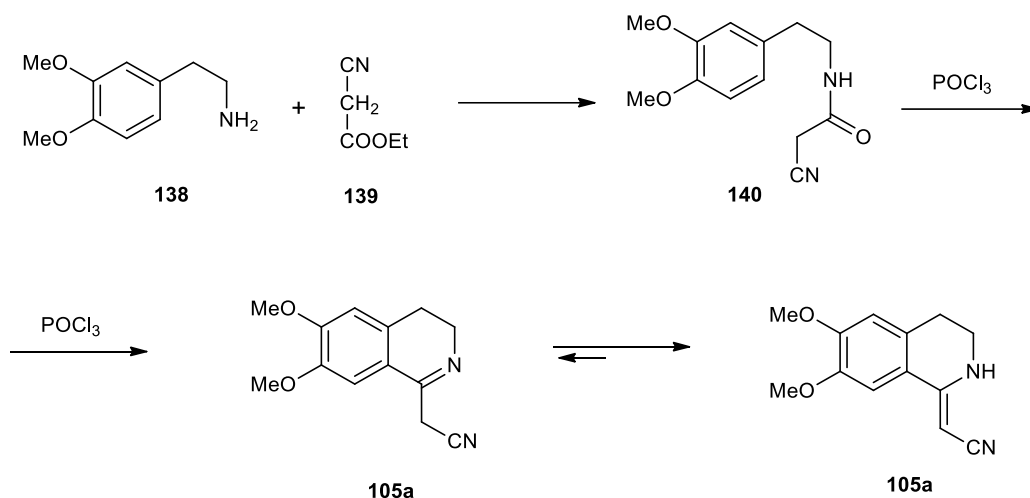
Az etil 2-(pirrolidin-2-ilidin)-acetát (**13**, továbbiakban *enaminoészter* vagy ENAE) előállítása szintén az iminoéterből (**137d**) indul ki, amely Meldrum-savval reagál. A közti terméket benzolban TEA jelenlétében forralva a **13** enaminoészterhez jutunk.



41. ábra: Etil 2-(pirrolidin-2-ilidin)-acetát (**13**) előállítása

A 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin-1-il)acetonitril (**105a**) előállításának első lépése a 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamin (**138**) és etil-cianoacetát (**139**) reakciója.

A keletkezett **140** 2-ciano-*N*-[2-(3,4-dietoxifenil)etil]-acetamid gyűrűzárása *Bischler-Napieralski* reakcióval, POCl₃-dal kloroformban történő hevítéssel megy végbe, 80%-os termeléssel (**42. ábra**).

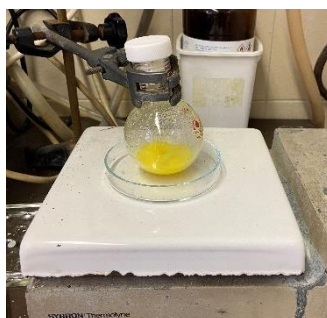


42. ábra: 2-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroisokinolin-1-il)acetonitril előállítása (**105a**)

4.2 Laboratóriumi preparatív műveletek

4.2.1 Reakciók kivitelezése

A szobahőmérsékleten lejátszódó reakciók elrendezése az **1. képen** látható. A reakcióelegyet mágneses keverőn helyezzük el, kármentő edényben, befogatva. A vastag falú lombik menetes, teflon dugóval zárható.



1. kép: Szobahőmérsékletű reakcióelegyek (készítette: Alekszi-K. A.)

A melegítést igénylő reakciókat az előzőhöz hasonló reaktorban végeztük. A hőközlés jellemzően olajfürdő segítségével történik. Az ilyen típusú reaktor esetében

az olaj hőmérséklete mérhető, melyet 10°C-kal melegebbre kell fűteni, mint a reakcióelegy kívánt hőmérséklete. A reaktor 10 barig nyomásálló. A menetes teflon dugónak köszönhetően klasszikus laboratóriumi vízhűtő alkalmazása nem szükséges (2. kép).



2. kép: Melegítést igénylő reakció elrendezése (készítette: Alekszi-K. A.)

4.2.2 Reakciók monitorozása

A reakciók monitorozása *vékonyréteg kromatográfiával* (továbbiakban VRK) történt, alumínium-lapra felvitt 0,2 mm rétegvastagságú szilikagél adszorbensen (TLC Silica gel 60 F 254 Aluminium Sheet, Supelco vagy Merck). A termékek foltjait UV lámpa alatt vizsgáltuk, és meghatároztuk a retenciósfaktort (R_f) (3. kép).



3. kép: Monitorozás VRK segítségével (készítette: Alekszi-K. A.)

4.2.3 Reakcióelegyek bepárlása

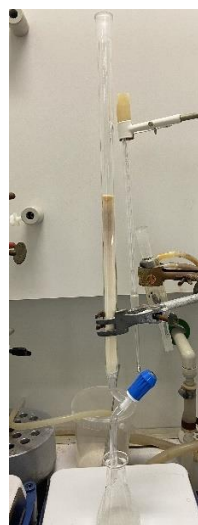
A reakcióelegyből az oldószer eltávolítása vízfürdőn, rotációs vákuumbepárlóval történt. A vákuumot vízsugárszivattyúval vagy motorral biztosítottuk (4. kép).



4. kép: Rotációs vákuumbepárló (készítette: Alekszi-K. A.)

4.2.4 Reakcióelegyek tisztítása

A „nyers” termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, így prepatív mennyiségben tudtuk a kívánt anyagokat és a szennyezőket elválasztani. Az állófázis jellemzően szilikagél (Silica gel 100, 0,063 - 0,200 mm, Merck típusú) vagy kivételes esetekben alumínium-oxid volt. Az oszlop átmérőjét és benne a töltet magasságát az elválasztandó anyag mennyisége szabja meg. A mozgófázis kiválasztása egy megelőző VRK-analízissel történt. (5. kép)



5. kép: Oszlopkromatográfia (készítette: Alekszi-K. A.)

4.2.5 Redukálás

A katalitikus hidrogénezéseket a képen látható nyomástartó reaktorban végeztük (**6. kép**). A reaktor térfogata 100 ml-es, 60 bar-ig nyomásálló, mágneses, fűthető keverővel melegíthető. A redukálni kívánt anyagot a megfelelő oldószerben feloldottuk, hozzáadtuk a katalizátort, majd a fedelet csavarokkal rögzítettük. A rögzítés után a reaktort először nitrogénnel, majd háromszor hidrogénnel öblítettük, végül hidrogénnel feltöltöttük 10 bar nyomásra.



6. kép: Nyomástartó hidrogénező készülék (készítette: Alekszi-K. Anna)

4.3 Analitikai műveletek

4.3.1 Elválasztás nagynyomású folyadék-kromatográfiával

A nagynyomású folyadék-kromatográfiás (továbbiakban *HPLC*) elválasztás Tanszékünk készülékével történt (Merck Hitachi típusú készülék) (**7. kép**). A vizsgálandó mintát feloldottuk az eluensben, a minta oldat 20 µl-nek az áramló fázisba injektálása automatikusan történt.



7. kép: HPLC készülék (készítette: Alekszi-K. A.)

4.3.2 Szerkezetigazolás (NMR), HRMS

Az előállított anyagok szerkezetigazolása ^1H -, és ^{13}C - NMR spektroszkópiával történt (ÁTE Kémiai Tanszék, valamint BME-VBK Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék).

Az ^1H (600 MHz) és ^{13}C (150 MHz) NMR spektrumokat szobahőmérsékleten vettük fel Prodigy krioszondafejjel felszerelt Bruker Avance III 600 MHz-es spektrométeren, míg az 500/125 MHz-es spektrumokat krioszondafejjel felszerelt Bruker Avance II vagy Avance III spektrométeren. A 300/75 MHz-es spektrumok esetében Varian Unity 300 műszert használtunk. A kémiai eltolódások δ -skálán vannak megadva, és az oldószerre vonatkoznak (dimetilszulfoxid- d_6 : $\delta\text{C} = 39,5$ és $\delta\text{H} = 2,50$; kloroform- d : $\delta\text{C} = 77,0$ és $\delta\text{H} = 7,27$ ppm). Az összes kísérlet impulzusprogramját [^1H , ^{13}C , DEPTQ, DEPT-135, sel-TOCSY (keverési idő: 70-120 ms), sel-NOE (300 ms)], NOESY, szerkesztett gs-HSQC, gs-HMBC (7 Hz-re optimalizált), a Bruker szoftverkönyvtárából vettük. A termékek NMR-jeleit átfogó egy- és kétdimenziós NMR-módszerekkel rendeltük hozzá, széles körben elfogadott stratégiák alkalmazásával. A legtöbb ^1H hozzárendelést a kémiai eltolódás diszperziójának általános ismeretében végeztük a proton-proton csatolási mintázat segítségével (^1H NMR-spektrumok) (8. kép).



8. kép: NMR készülék (forrás: internet)

A nagy felbontású tömegspektrumokat (HRMS-spektrumok) egy Bruker O-TOF MAXIS Impact tömegspektrométeren vettük fel, amelyhez egy diódasoros detektorral ellátott Dionex Ultimate 3000 RS HPLC rendszer és egy Thermo Velos Pro Orbitrap Elite rendszer kapcsolódott, az Xcalibur szoftver 2.0 verziójával (Thermo Fisher Scientific).



9. kép: HRMS készülék (forrás: internet)

4.3.3 Olvadáspont mérés

Az olvadáspontokat a Tanszék Electrothermal 9100 készülékével határoztuk meg üveg kapillárisban (**10. kép**).



10. kép: Olvadáspont mérő készülék (készítette: Alekszi-K. A.)

4.3.4 Röntgen diffrakciós mérés előkészítése

Az egy kristály röntgen diffrakciós mérésekhez a minta megfelelő elkészítése körültekintő tisztítási lépések sorozatát igényli. A megfelelő méretű és minőségű kristályok előállításának első lépése a nyersanyag oszlopkromatográfiás tisztítása volt, amelyet többszöri átkristályosítás követett. A mérések a Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Kémiai Intézet, Fizikai Kémiai Tanszékén történtek.



11. kép: Röntgen diffrakciós készülék (forrás: internet)

4.3.5 ECD VCD mérések

Az elektronikus- (ECD) és vibrációs (VCD) cirkulációs dikroizmus spektroszkópai méréseket és számításokat a Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai, Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszékén végezték (**12. kép**).



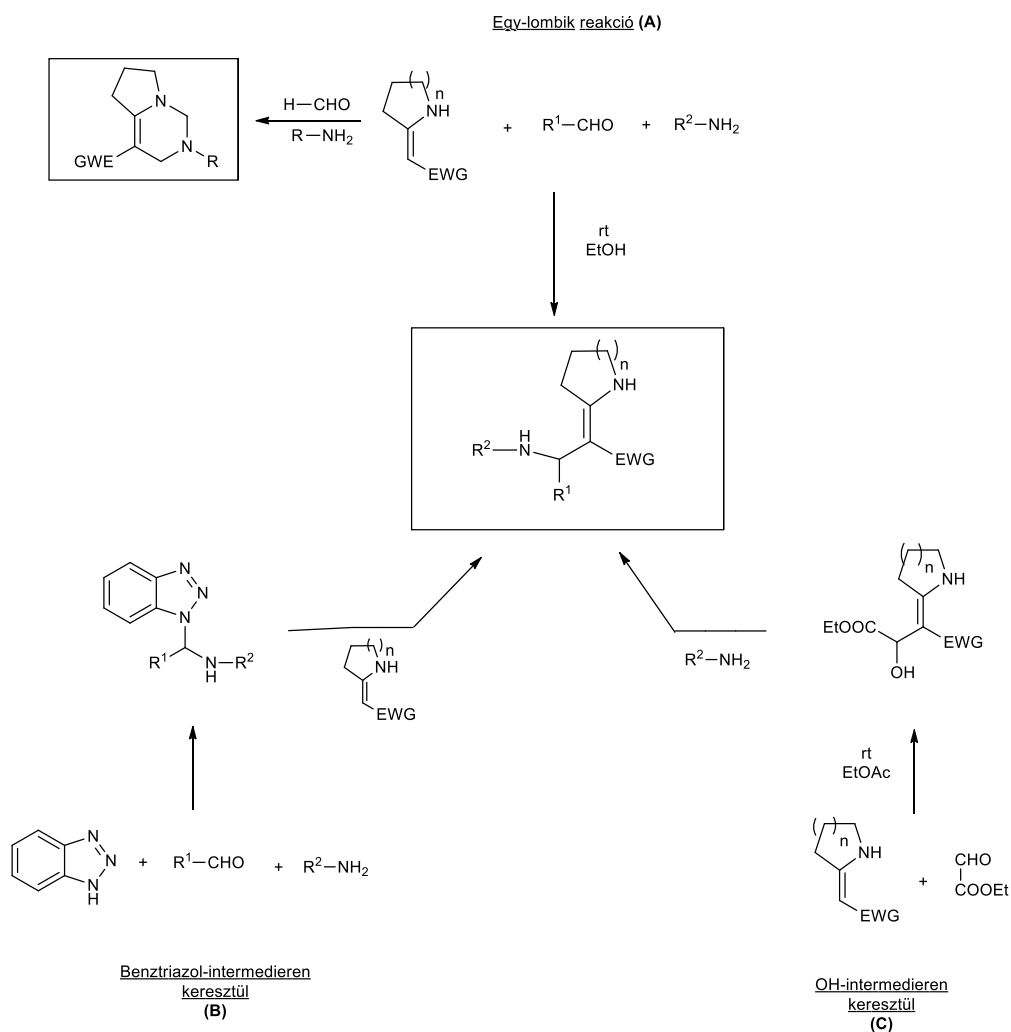
12. kép: ECD és VCD készülék (forrás: internet)

5 EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉS

5.1 Push-pull alkének *Mannich* típusú kondenzációs reakciói

Kutatómunkám első szakaszában a push-pull alkének, enaminok, primer aminokkal és aldehidekkel végrehajtott *Mannich*-reakcióinak vizsgálatával és kiterjesztésével foglalkoztunk. Ezeknek a változatosan szubsztituált termékeknek további átalakításai értékes heterociklusos vegyületekhez vezethetnek. A tanszéki kutatócsoport ezen a téren végzett korábbi munkáinak folytatásaként, célul tűztük ki az előállítható vegyületek körének bővítését, így előállítottunk enaminok, formaldehid és különböző aminok reakcióival pirrolo-pirimidin származékokat. (Pilipecz et al, 2007; Pilipecz et al, 2008; Pilipecz et al, 2014) A formaldehid helyett etil-glioxiláttal végrehajtott szintézisek optimalizálására három különböző módszert, illetve reakcióutat vizsgáltam és vetettem össze:

- Az egy-lombik (ún. „*one-pot*”) reakciókat, **(A)**
- a benzotriazol-addukton, **(B)**
- és végül az aldehyd és az enamin addíciós termékén (OH-intermedieren) keresztül történő szintézist **(C)** (43. ábra).



43. ábra: Push-pull alkének Mannich-reakciói

Az egyes előállítási módszerek kidolgozása során az alábbi irányelveket tartottam szem előtt:

- A három komponensű reakció természetéből adódóan, rendkívül nagy a variációs lehetőség, így célom a molekulakönyvtár bővítése volt.
- Fontos célkitűzésem volt a *zöld alternatívák* felderítése és kidolgozása, korszerű oldószerek, enyhe reakciókörülmények alkalmazása.
- Az egyes módszerek összehasonlítása és a termelés javítása.

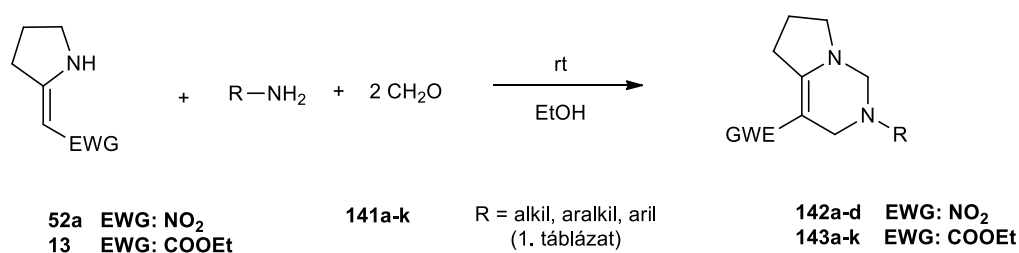
5.1.1 „One-pot” reakciók

Az ÁTE Kémiai Tanszéken végzett korábbi kutatások már foglalkoztak különböző *Mannich-típusú* termékek előállításával és a reakciók mechanizmusának felderítésével. (Pilipecz et al, 2014) Az egy-lombik (one-pot) típusú reakciók természetükből adódóan is egyfajta zöld alternatívát képviselnek, hiszen egy lépésben több kötés kialakítására, oldószer és egyéb segédanyagok, valamint energia megtakarítására van lehetőség.

5.1.1.1 Enaminok *Mannich*-reakciói formaldehiddel és primer aminokkal

A 2-nitrometilén-pirrolidin kettős *Mannich*-reakcióit alifás aminokkal és formaldehiddel korábbi publikációkban már leírták (Scheiber et al, 2007). Célul tűztük ki az így előállítható új *pirrolo-pirimidin* származékok előállítását enaminoészterrel, valamint aromás aminokkal is. Szobahőmérsékleten, etanolban, elektron küldő csoportokat tartalmazó anilinekkel végzett reakciókból jó hozammal kaptuk a **142a-d** pirrolo-pirimidin-származékokat. Ezzel szemben az erős deaktiváló hatást kifejtő elektron szívó szubsztituenst (például nitro-csoportot) tartalmazó anilinek nem reagáltak, és több, nem azonosítható termék képződését figyeltük meg.

A **13** enaminoészter primer alifás aminokkal és formaldehiddel reagáltatva jó termeléssel szolgáltatva az analóg kondenzált pirimidin-származékokat (**143a-k**) (**44. ábra**).



44. ábra: Nitroenamin és enaminoészter reakciója formaldehiddel és primer aminokkal

Az *N*-arilszármazékok szintézisére tett kísérletek néhány kiválasztott aromás-amin felhasználásával kevésbé voltak sikeresek. Azonos reakciókörülmények között csak a 4-metil- és 4-metoxianilinek adták a várt **143j**, **143k** vegyületeket gyenge

hozammal, számos azonosítatlan melléktermékek keletkezése közben. Az előállított vegyületeket és a termeléseket a **1. táblázat** foglalja össze.

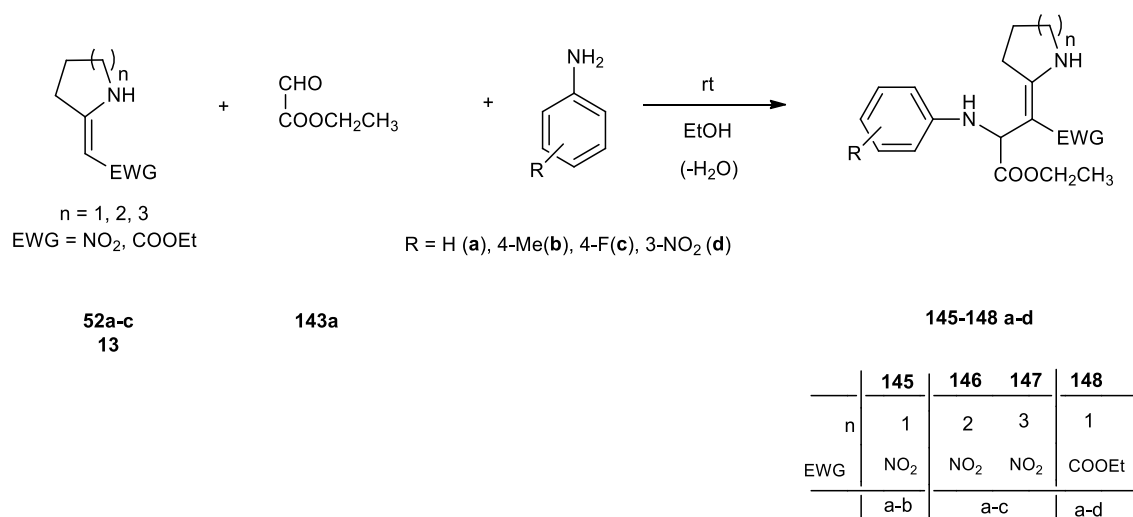
	Termék	EWG	R	Termelés (%)
1.	142a	NO ₂	Ph	77
2.	142b	NO ₂	4-MePh	63
3.	142c	NO ₂	4-MeOPh	72
4.	142d	NO ₂	2-MeOPh	49
5.	143a	COOEt	CH(CH ₃) ₂	82
6.	143b	COOEt	C(CH ₃) ₃	61
7.	143c	COOEt	CH ₂ Ph	42
8.	143d	COOEt	2-MeOPhCH ₂ CH ₂	64
9.	143e	COOEt	3,4-MeOPhCH ₂ CH ₂	77
10.	143f	COOEt	cPentil	68
11.	143g	COOEt	cHexil	70
12.	143h	COOEt	N-Bn-piperidin-4-yl	58
13.	143i	COOEt	N-Et-piperidin-3-yl	60
14.	143j	COOEt	4-MePh	18
15.	143k	COOEt	4-MeOPh	29

1. táblázat: Nitroenamin és enaminoészter reakciói formaldehiddel és primer aminokkal

5.1.1.2 Enaminok Mannich-reakciói etil-glioxiláttal és primer aminokkal

A különböző gyűrűtagszámú nitro-enaminok etil-glioxiláttal és aromás-aminokkal etanolban, szobahőmérsékleten reagálnak a megfelelő Mannich-termékké. A termékek körét sikerült kiterjesztenünk, további aromás-, valamint alifás-aminok alkalmazásával.

Első lépésként az 5-,6-, 7-NEA (**52a-c**) illetve **154** enaminoészter reakcióit vizsgáltuk etil-glioxiláttal és különböző aromás aminokkal, így anilinnel és elektron szívó, valamint elektron küldő csoporttal szubsztituált anilinekkel (**45. ábra**).



45. ábra: Nitro-enamin/enamino-észter, etil-glioxilát és aromás-amin reakciója

Habár a csoport korábbi kutatási tapasztalatai szerint a *trifluor-etanol* (TFE) igen hatásos oldószernek bizonyult kedvező tulajdonságainak (erős hidrogén-kötés kialakítási képesség, alacsony nukleofilicitás és nagy polaritás) köszönhetően, a zöldkémiai szempontok figyelembevételével etilalkoholban, szobahőmérsékleten hajtottuk végre a reakciókat.

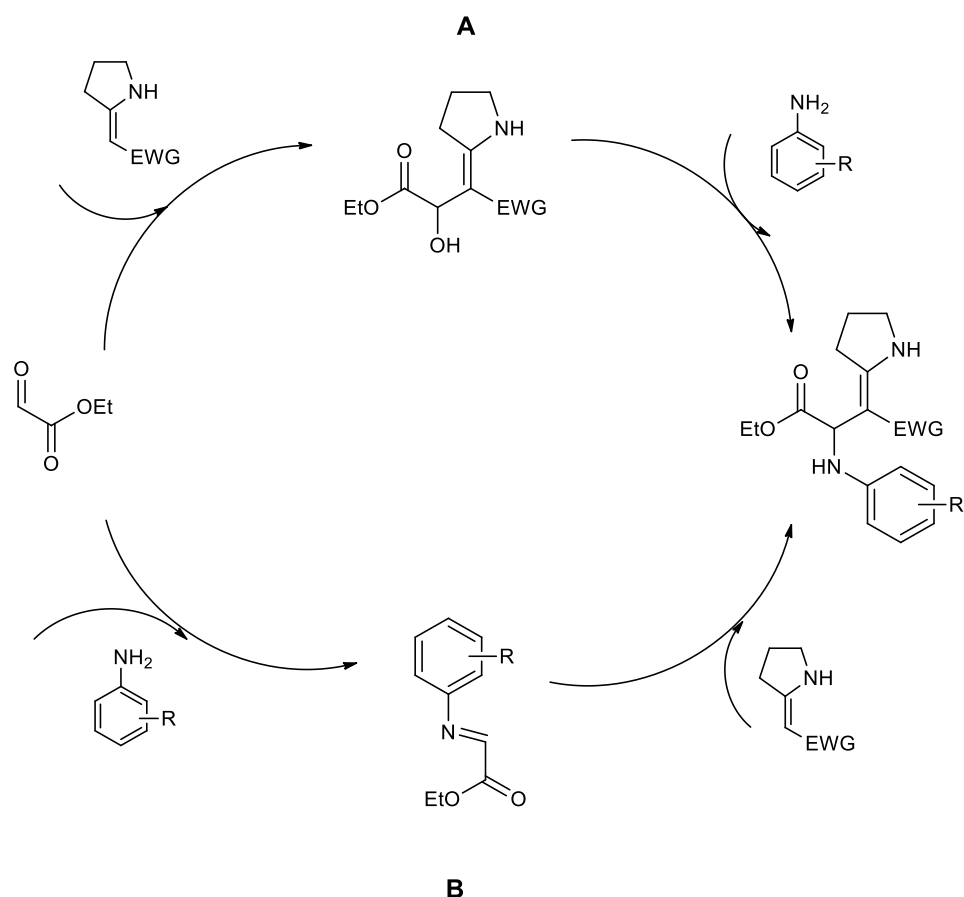
Megállapítottuk, hogy nitroenaminok esetében gyűrűtagszámtól (5, 6 illetve 7 tagú NEA) függetlenül, ~12 órás reakcióidővel a konverzió minden esetben 100 %-os volt, és a termékeket közepes termeléssel sikerült izolálni (**145a,b**; **146a-c**; **147a-c**). Megfelelő hígítás esetében (0,5 mol/L) a várt termékek tisztán kiváltak a reakcióelegyből, további feldolgozást vagy tisztítást nem igényelve.

13 Etil 2-(pirrolidin-2-ilidin)-acetát analóg reakciói 12-24 órás reakcióidővel játszódtak le (**148a-c**), a hőmérséklet emelése pedig nagy számú bomlástermék keletkezéséhez vezetett. A kitermelések alacsonyabbak voltak a nitroenamin reakcióival összehasonlítva, amelyet a nitro-csoport erősebb elektronszívó tulajdonságával magyarázhatunk. A nitro-csoport jelenléte az aromás gyűrűn növelte a reakcióidőt, és csak etilacetátos oldatból sikerült a végterméket izolálni (**148d**).

	Termék	EWG	n	R	Oldószer	Termelés (%)
1.	145a	NO ₂	1	H	EtOH	34
2.	145b	NO ₂	1	4-F	EtOH	40
3.	146a	NO ₂	2	H	EtOH	74
4.	146b	NO ₂	2	4-F	EtOH	63
5.	146c	NO ₂	2	4-Me	EtOH	75
6.	147a	NO ₂	3	H	EtOH	60
7.	147b	NO ₂	3	4-F	EtOH	50
8.	147c	NO ₂	3	4-Me	EtOH	38
9.	148a	COOEt	1	H	EtOH	30
10.	148b	COOEt	1	4-F	EtOH	57
11.	148c	COOEt	1	4-Me	EtOH	61
12.	148d	COOEt	1	3-NO ₂	EtOH	-
13.	148d	COOEt	1	3-NO ₂	EtOAc	31

2. táblázat: A Mannich-termékek termelési értékei (one-pot reakció, szobahőmérsékleten)

HPLC vizsgálatok alapján megállapítható volt, hogy három komponensű reakció, két különböző úton játszódhat le, **A** vagy **B** utak intermedierein keresztül (**46. ábra**). (Pilipecz et al, 2014) Elektron küldő csoportok esetében az imin keletkezése a kedvezményezett, amely azután a nitro-enaminnal **B** úton adja a terméket. Elektron szívó csoport az aromás gyűrűn lelassítja az imin keletkezését, és a reakció **A** úton, az enamin és az etil-glioxilát addíciós termékén keresztül megy végbe.

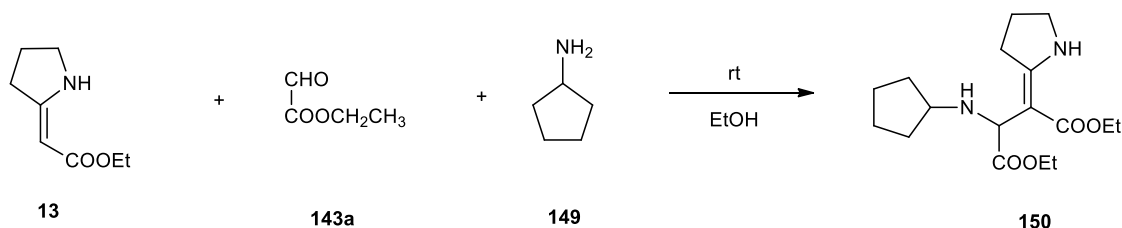


46. ábra: Mannich-termékek keletkezésének lehetséges reakcióútjai

Az optimális paraméterek ismeretében szerettük volna az alifás-aminokra is kiterjeszteni a szintézist. Az enaminoészternek (**13**) etil-glioxiláttal (**143**) és ciklopentil-ammal (**164**) végrehajtott reakciója azonban csak számos azonosíthatatlan melléktermékhez vezetett. A sikertelen kísérlet után különböző reakciókörülmények között, többféle katalizátor alkalmazása mellett is megkíséreltük végrehajtani a reakciót.

- Amin felesleg alkalmazása
- Különböző Lewis-savak alkalmazása (ZrCl_4 , $(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3\text{Yb}$, InCl_3 , NbCl_5 , ZnBr_2) acetonitrilben/etanolban
- Bázisok alkalmazása (Et_3N , DBU)
- A komponensek különböző sorrendben történő adagolása
- Schiff-bázis képzése, majd reakciója enaminnal

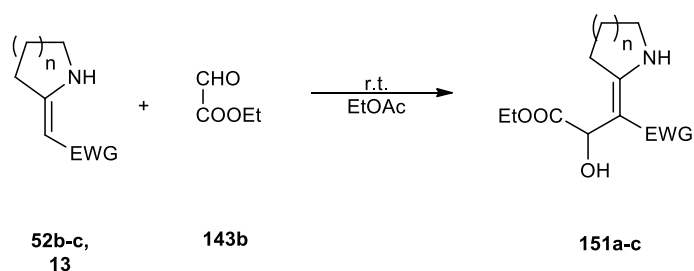
Végül 200 ekvivalens oldószer mennyiséget alkalmazva, 2 órás reakcióidő után, 56 %-os termeléssel sikerült kinyerni **150** terméket (**47. ábra**).



47. ábra: **150** Dietil 2-(ciklopentilamino)-3-(pirrolidin-2-ilidin)szukcinát előállítása

5.1.2 Mannich-termékek előállítása enamin-etil-glioxilát addíciós intermediéren keresztül

A „one-pot” reakciók vizsgálatát követően, jobb termelési eredmények elérését remélve, megkíséreltük a **A** illetve **B** utak intermediereinek izolálása után előállítani a célvegyületeket (**46. ábra**). Mivel a **B** út iminjei nehezen voltak tisztíthatók, a tisztítási folyamat során is számos bomlástermék keletkezett, az enamin és az etil-glioxilát reakciójában keletkező *OH-intermediéren* (**151a-c**) keresztül történő szintézisutat választottuk (**48. ábra**).



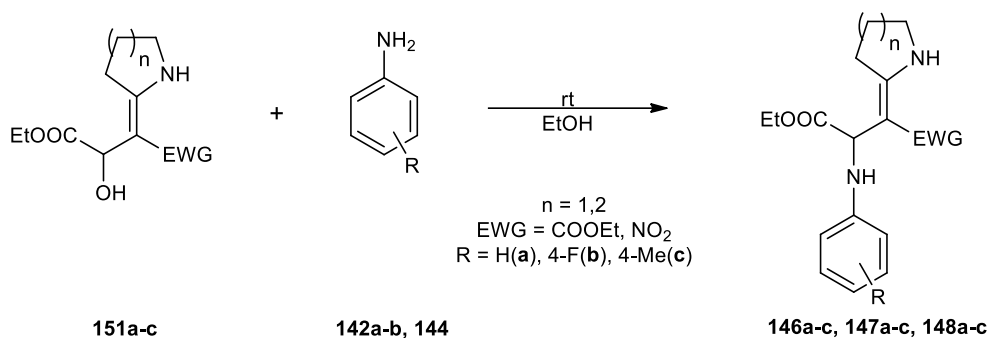
48. ábra: **151a-c** *OH-intermediéren* előállítása

A **151a-c** közttermékeket enyhe körülmények között, etil-acetátban, igen jó 90-100 %-os termeléssel sikerült előállítani (**3. táblázat**).

	Termék	n	EWG	Termelés (%)
1.	151a	1	COOEt	90
2.	151b	2	NO ₂	90
3.	151c	3	NO ₂	100

3. táblázat: OH-intermedierek előállításának termelési eredményei

Az izolált hirdoxi-pirrolidin (**151a**), piperidin (**151b**) és azepán (**151c**) intermediereket anilinnel, 4-Me- és 4-F-anilinnel reagáltattuk (**49. ábra**).



49. ábra: 151a-c OH-intermedierek reakciói anilinekkel

A **146a-c**, **147a-c** és **148a-c** Mannich-termékeket enyhe körülmények között etilalkoholban, szobahőmérsékleten, közepes, vagy annál gyengébb termeléssel lehetett előállítani (**4. táblázat**).

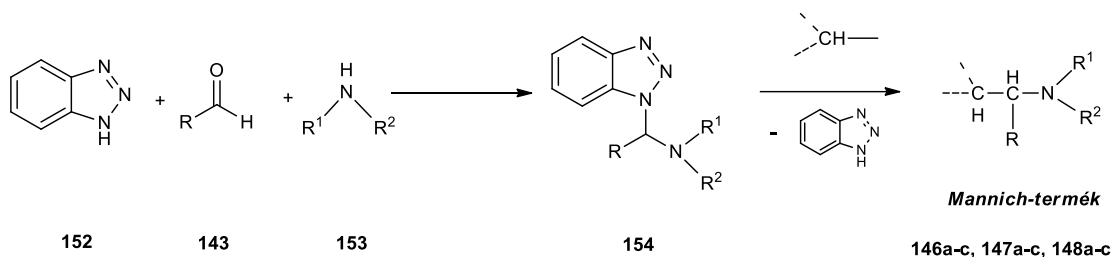
	Termék	n	EWG	R	Termelés (%)
1.	146a	2	NO ₂	H	24
2.	146b	2	NO ₂	4-F	30
3.	146c	2	NO ₂	4-Me	59
4.	147a	3	NO ₂	H	87
5.	147b	3	NO ₂	4-F	25
6.	147c	3	NO ₂	4-Me	36
7.	148a	1	COOEt	H	44
8.	148b	1	COOEt	4-F	68
9.	148c	1	COOEt	4-Me	52

4. táblázat: Mannich-termékek OH-intermediereken keresztül történő előállításának eredményei

5.1.3. Szintézisek benztriazol segédanyag alkalmazásával

5.1.3.1. Enaminok Mannich-reakciói formaldehiddel és szekunder-aminokkal

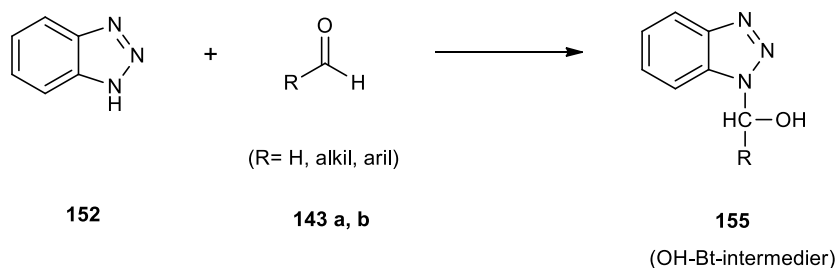
A one-pot reakciók során tapasztalt mérsékelt termelés és az a szándék, hogy a reakciót további aminokra és aldehidekre ki tudjuk terjeszteni, ösztönzött a Katritzky féle *benztriazol-metodológia* alkalmazására. A változatos szerkezetű benztriazollal előállított **154** adduktok igen sokféle reakció típus, többek között Mannich-reakciók végrehajtására is alkalmasak. Benztriazol, egy aldehyd és egy amin reakciójával előállítjuk a megfelelő adduktot, majd ezt reagáltatjuk egy CH-aktív vegyülettel, így jutva a Mannich-termékekhez (**50. ábra**).



50. ábra: A Katritzky féle benztriazol metodológia alkalmazása Mannich-termékek előállítására

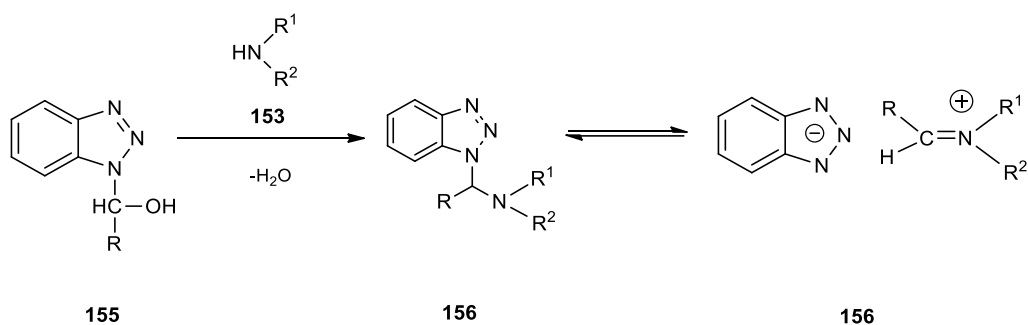
A benztriazol (Bt) segédanyag könnyen reagál a kiindulási anyagokkal, és aktiváló hatást fejthet ki. A szintézis során kétlépéses megközelítésben alkalmaztuk.

A kétlépcsős reakcióban a benztriazol és az aldehidek reverzibilis-addíciója során keletkezik a **155** addíciós intermedier (**51. ábra**).



51. ábra: OH-Bt-intermedier képződése

Ezek a *hidroxi-vegyületek* (**155**) vízvesztés mellett reagálhatnak aminokkal, így reakcióképes, a *benztriazolát anionnal* és az *immínium-kationnal* egyensúlyban lévő vegyületek keletkeznek (**156 Bt-addukt**) (**52. ábra**). Ezek az alkilezési folyamatokban sokoldalú intermedierek lehetővé tehetik a Mannich-reakciók jelentős kiterjesztését is.



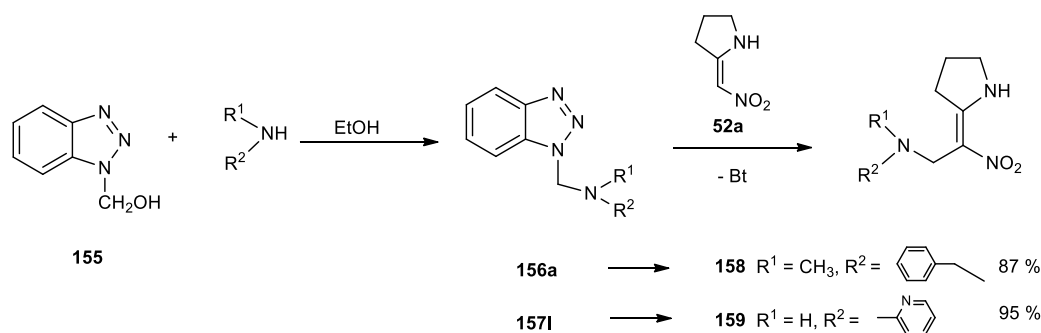
52. ábra: 155 Benztriazol intermedier reakciója aminokkal

A Katritzky-féle benztriazol metodológia alkalmazhatóságát az enaminok Mannich-reakcióiban az alábbi szempontok szerint vizsgáltuk:

- Az enamin nukleofilek reakciókészségének vizsgálata a benztriazollal képzett adduktokkal (**156**).
- Javítható-e a termelés ezzel a módszerrel?
- Lehetővé válik-e a reakció további kiterjesztése, az aldehidek, illetve az alifás-aminok irányában?
- Zöld oldószerekben megvalósíthatók-e a reakciók?

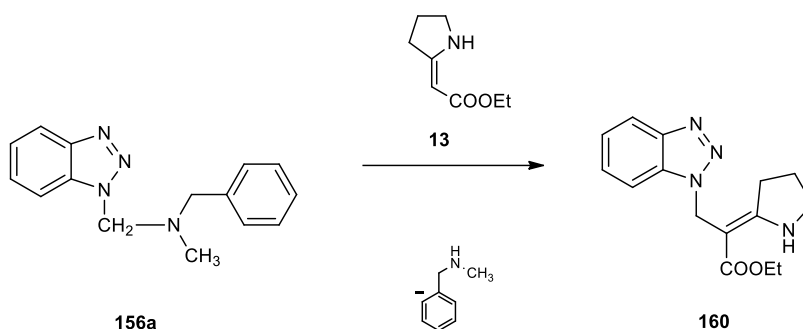
Először **156a**, formaldehid és *N*-metil-benzilamin benztriazollal képződő adduktját állítottuk elő amely magában foglalja a várt *Mannich*-termékek amin- és formaldehid komponenseit. A következő lépés **156a** reakciója volt enaminokkal. Ez a stratégia jól működött a 2-nitrometilén-pirrolidinnel (**52a**), és jó hozammal adta a kívánt terméket (**158**), amely identikus volt az egy lombik reakcióban keletkezett vegyülettel.

155 Hidroximetil-benztriazolt 2-aminopiridinnel is reagáltattuk, és jó termeléssel kaptuk **157l** aminometil-benztriazolt, amely azután a 2-nitrometilén-pirrolidinnel (**52a**) enyhe körülmények között 95%-os termeléssel adta **159** aminometilezett nitroenamint (**53. ábra**).



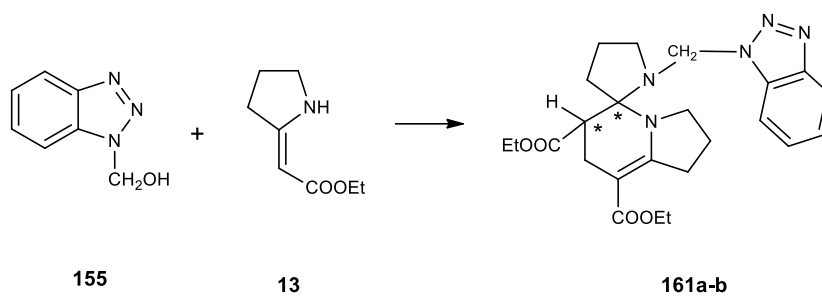
53. ábra: Aminometil-benzotriazol reakciója 5-NEA-nal

13 Enamino-észterrel megismételve a reakciót meglepetésre azonban fő termékként az *N*-benzil-metil-amino csoport szubsztitúciója játszódtott le, **160** benzotriazolil-metil-enaminoésztert eredményezve.



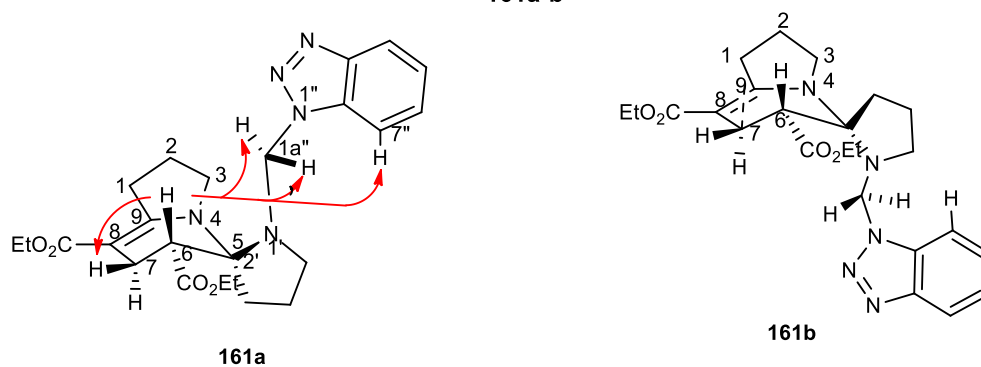
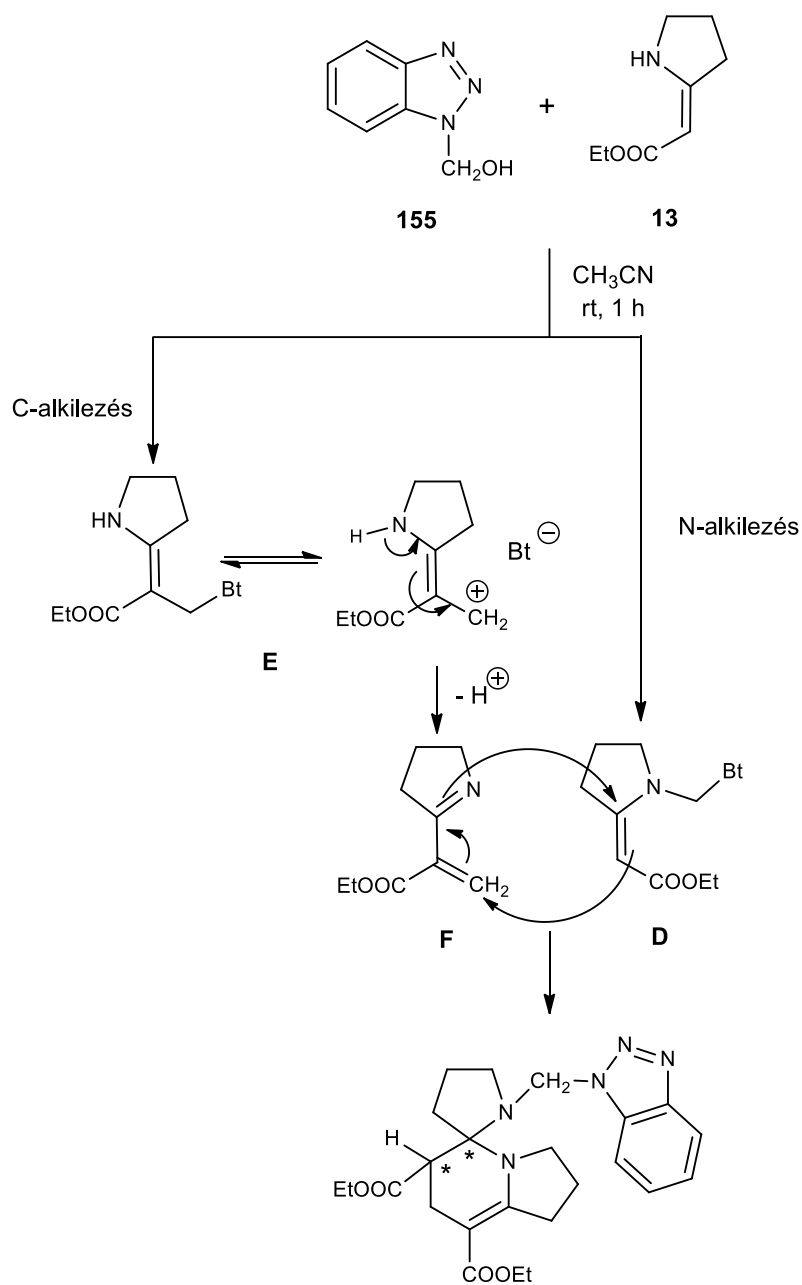
54. ábra: Benzotriazolil-metil-enaminoésztert képződése

Mivel az 1-benzotriazolil-metil-csoport erős affinitást mutatott az enaminoészter (**13**) nukleofil szénatomjához, a reakciólépéseket fordított sorrendben is szerettük volna elvégezni oly módon, hogy az 1-hidroxi-metil-benzotriazolt (**155**) enamino-észterrel (**13**) reagáltatjuk, így közvetlenül **160**-hez juthatunk, majd az amin hozzáadását követően keletkezhet a kívánt termék. A reakció **155** és **13** enamín között azonban egy nem várt **161a-b** diasztereomer/spiro-vegyületpárt eredményezett (55. ábra).



55. ábra: Diasztereomer vegyület keletkezése

A *spiro*-vegyület kialakulása egy kaszkád reakcióval magyarázható (**56. ábra**). Feltételezhető, hogy az enamino-észter (**13**) nitrogénen és szénen való alkileződése során a **D** és **E** intermedierek közel 1:1 arányban képződnek. A **F** 1,3-dién az **E** egyensúlyi keverékből egy proton elvesztésével származtatható. **F** és **D** [4+2] gyűrűzárási reakciójában keletkeznek a **161a-b** *spiro*-vegyületek.



56. ábra: **161a** és **161b** Spiro-vegyület képződésének mechanizmusa

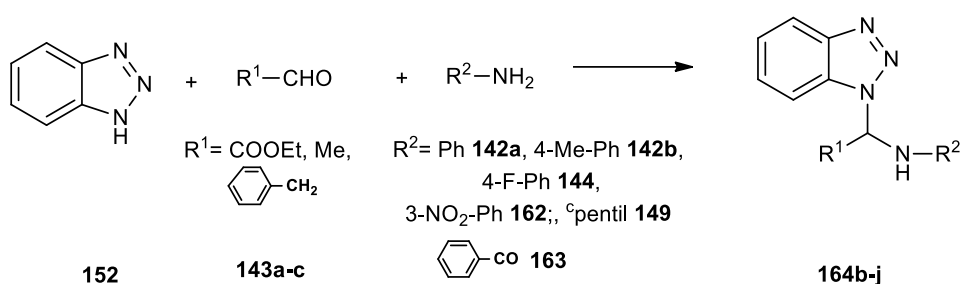
A HR tömegspektrometriás mérés alapján kapott 453,2337 m/z érték a molekulaionra $[M^+]$ igazolja a $C_{24}H_{31}N_5O_4$ összegképletet, amely konzisztens 12 kettős kötés ekvivalenssel, amelyet 5 gyűrű és 7 kettős kötés eredményez.

161 NMR spektrumában két jelsorozatot lehet megfigyelni, amelyek jelzik a két diasztereomer **161a** és **161b** keletkezését, a jel-intenzitások alapján 91:9 arányban. A nem kedvezményezett kölcsönhatás a nagy térkitöltésű C(6)COOEt és a C(5)benztriazolil-metilpirrolidino csoport között, **161b** szerkezetben, magyarázhatja a reakció diasztereoszelektivitását. A diasztereomerek aránya a többszöri átkristályosítás ellenére is változatlan maradt.

5.1.3.2. Benztriazol-adduktok előállítása különböző aldehidekkel és primer-aminokkal

Megkíséreltük a *benztriazol adduktokat* különböző aldehidekkel, valamint aminokkal előállítani, hogy ezeket a későbbiekben enamin nukleofilekkel reagáltassuk.

Az addukt-képzés általában eredményes volt alkoholban, szobahőmérsékleten. A termék hűtésre kikristályosodott a reakcióelegyből, számos, új, az irodalomban még nem közölt származékot is sikerült előállítanunk (**57. ábra**).



57. ábra: Benztriazol-adduktok képzése

A szubsztituált aromás aminok etil-glioxiláttal, a szubsztituenstől függően közepes termeléssel (41-72%) adták a megfelelő benztriazol-adduktokat (**164a-c**). Alifás aminokkal ezek a reakciók azonban számos melléktermékhez vezettek, ciklopentil-aminnal azonban jónak mondható 69%-os termelést lehetett elérni (**164e**).

164d nitro-származékkal a szokásos körülmények között nem, csak toluolban, forralva játszódott le a reakció 53%-os termeléssel. Az aromás amint benzamidra cserélve 74%-os hozammal jutottunk a **164f** amid származékhoz. Benzamid és acetaldehid 71%-os hozammal adta **164g-t**.

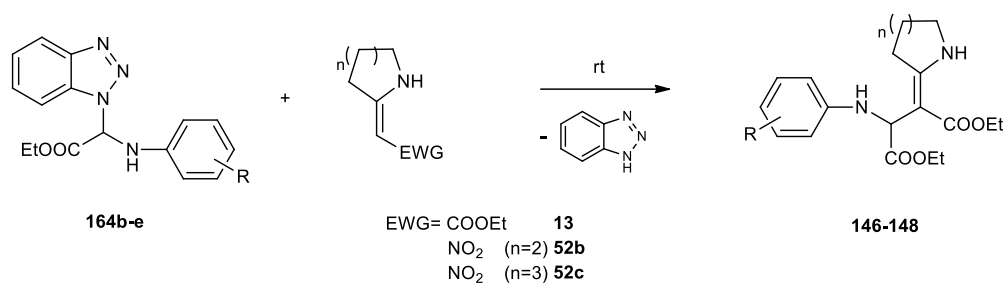
Fenil-acetaldehid és a szubsztituált anilinek jó termeléssel szobahőmérsékleten készségesen reagáltak benztriazollal (**164h-j**) (5. táblázat).

	Termék	R ¹	R ²	Oldószer	Hőmérséklet	Termelés (%)
1.	164a	COOEt	Ph	EtOH	RT	41
2.	164b	COOEt	4-F-Ph	EtOH	RT	53
3.	164c	COOEt	4-Me-Ph	EtOH	RT	72
4.	164d	COOEt	3-NO ₂ -Ph	toluol	forralás	53
5.	164e	COOEt	ciklo-Pentil	EtOH	RT	69
6.	164f	COOEt	Benzamid	toluol	forralás	74
7.	164g	CH ₃	Benzamid	toluol	forralás	71
8.	164h	Bn	4-F-Ph	EtOH	RT	92
9.	164i	Bn	4-Me-Ph	EtOH	RT	58
10.	164j	Bn	3-NO ₂ -Ph	EtOH	RT	82

5. táblázat: Benztriazol-adduktok előállítása különböző aldehidekkel és aminokkal

5.1.3 Mannich-termékek előállítása benztriazol-adduktokon keresztül enaminokkal

Ezután az általunk előállított *benztriazol-adduktok* reakciókészségét vizsgáltuk enaminokkal. **164f-j** adduktokkal végzett kísérletek sikertelenek voltak, erélyesebb reakciókörülmények között sem reagáltak **13** enaminoészterrel (58. ábra). **164b-e** vegyületekkel a kísérleteket különböző oldószerekben végezzük, a szokásos etanolban, illetve további két zöld oldószeres közegben polietilén-glikolban (PEG) és vízben is. Ezen kívül megpróbáltuk a reakciókat szilárd hordozón (Al₂O₃/SiO₂) heterogén fázisban is végrehajtani.



58. ábra: 164b-e Benzotriazol-adduktok reakciója 52b-c enamionitrilekkel és 13 enamino-észterrel

Az alkohol mellett vízben és polietilén-glikolban is lejártsódott a reakció, de a termelési értékek jóval alacsonyabbak voltak, mint alkoholban. Szilárd hordozón, heterogén fázisban, szilikagél és alumínium-oxid felületén is végbement a reakció, bár ezekben az esetekben is szerényebb 35-36%-os termelést értünk el (6. táblázat).

	Termék	R	EWG	n	Oldószer	Szilárd hordozó (ekv)	Termelés (%)
1.	146c	4-Me-Ph	NO ₂	2	PEG-400	-	43
2.	147c	4-Me-Ph	NO ₂	3	PEG-400	-	81
3.	148a	Ph	COOEt	1	H ₂ O	-	30
4.	148a	Ph	COOEt	1	PEG-400	-	15
5.	148a	Ph	COOEt	1	EtOH	-	59
6.	148b	4-F-Ph	COOEt	1	PEG-400	-	37
7.	148b	4-F-Ph	COOEt	1	EtOH	-	57
8.	148c	4-Me-Ph	COOEt	1	PEG-400	-	60
9.	148c	4-Me-Ph	COOEt	1	-	Al ₂ O ₃ /savas (1)	35
10.	148c	4-Me-Ph	COOEt	1	-	SiO ₂ (1)	36
11.	148c	4-Me-Ph	COOEt	1	EtOH	-	51
12.	148d	3-NO ₂ -Ph	COOEt	1	PEG-400	-	22
13.	148d	3-NO ₂ -Ph	COOEt	1	EtOH	-	31

6. táblázat: Benzotriazol adduktok reakciója 52b-c enamionitrilekkel és 13 enamino-észterrel

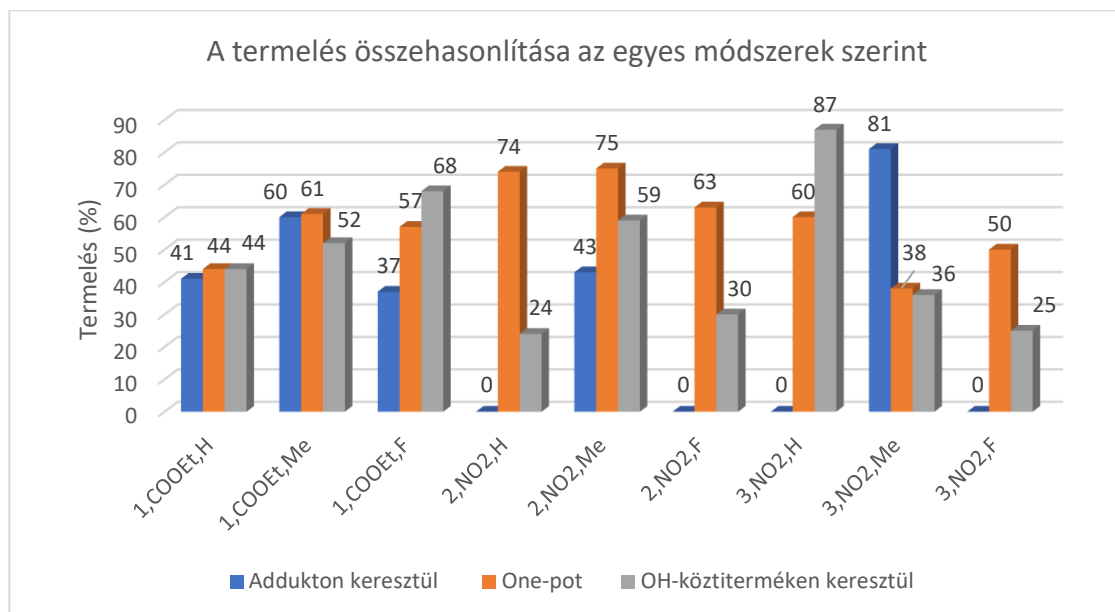
5.1.4. Mannich-termékek előállítási módszereinek összehasonlítása

A következő táblázatban a könnyebb átláthatóság érdekében az azonos termékek termelési adatain keresztül szeretném összehasonlítani a három különböző módszer, az egy lombik, a benzotriazollal aktivált és a szekvenciális szintézisek termelési adatait (**7. táblázat**). Az elvégzett kísérletek azt mutatják, hogy a *benzotriazol-metodológia* alkalmazása esetén a termelések erősen szubsztrát-függőek, nem térnek el jelentősen az egy lombik reakcióktól, a termékek körének kiterjesztése azonban sikertelen volt. Az *OH-köztiterméken* keresztül történő szekvenciális szintézisekkel kapcsolatban hasonló megállapítások tehetők, változatos termelési eredményekkel.

	Termék	n	EWG	R	<i>Benzotriazol-addukt (%)</i>	<i>One-pot (%)</i>	<i>OH-köztiterméken keresztül (%)</i>
1.	146a	2	NO ₂	Ph	-	74	24
2.	146b	2	NO ₂	4-F-Ph	-	63	30
3.	146c	2	NO ₂	4-Me-Ph	43	75	59
4.	147a	3	NO ₂	Ph	-	60	87
5.	147b	3	NO ₂	4-F-Ph	-	50	25
6.	147c	3	NO ₂	4-Me-Ph	81	38	36
7.	148a	1	COOEt	Ph	41	44	44
8.	148b	1	COOEt	4-F-Ph	37	57	68
9.	148c	1	COOEt	4-Me-Ph	60	61	52

7. táblázat: A termelés összehasonlítása az egyes módszerek esetében

A fenti táblázatban összegzett eredményeket **1. diagram** segítségével is ábrázoltuk.



1. diagram: 146a-c, 147a-c, 148a-c termékek termelési adatai a különböző módszerek szerint

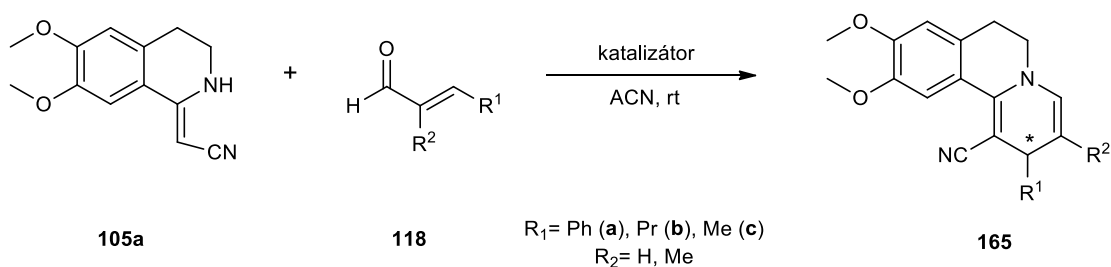
Az elvégzett kísérletek eredményei azt igazolják, hogy a push-pull alkének Mannich-reakciói optimálisan a klasszikus, zöld kémiai szempontból is előnyös egy- lombik módszerrel, környezetbarát oldószerben hajthatók végre általában jó termeléssel.

5.2 Benzokinolizidin származékok regio-, és sztereoszelektív szintézise

Az aktivált enaminok hatékony kiindulási anyagok az α,β -telítetlen karbonilokkal végzett kaszkádreakciókban, amelyek 1,2- vagy 1,4-dihidropiridin-részt tartalmazó, többgyűrűs N-heterociklusokat, mint például indolizineket, kinolizineket és ezek benzo-anellált származékaikat eredményezhetik. Ezek a termékek katalitikus hidrogénezéssel sztereoszelektíven átalakíthatók különböző szubsztituált bi- és triciklusos telített származékokká. Tekintettel az optikailag aktív benzokinolizidin vázas vegyületek farmakológiai jelentőségére, a vegyületcsaládhoz vezető hatékony és sztereoszelektív szintetikus utak kifejlesztése nagy jelentőségű lehet. Munkám ezen szakaszában 1-cianometilén-tetrahidroizokinolin (**105a**) és α,β -telítetlen aldehidek organokatalitikus regio- és sztereoszelektív reakcióit vizsgáltuk

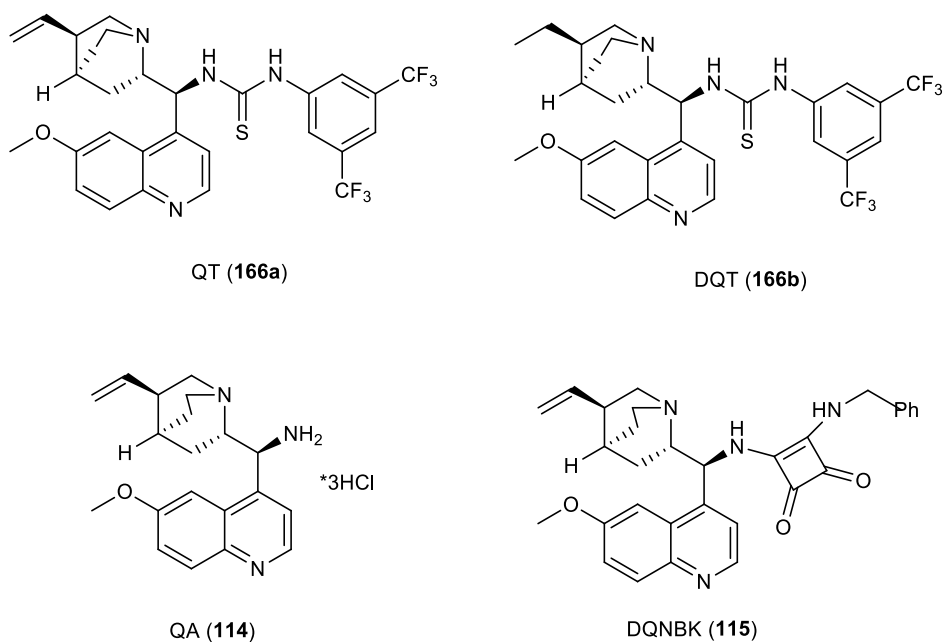
5.2.1 Organokatalitikus színtézisek

A cinkona-alapú bifunkciós organokatalizátorok az utóbbi években nagy figyelmet kaptak enantioszelektív Michael-addíciókban. Ez arra ösztönzött bennünket, hogy néhány képviselőjük hatékonyságát teszteljük különböző reakciókörülmények között az enaminonitril (**105a**) és α,β -telítetlen aldehidek (**118**) reakciójában (59. ábra).



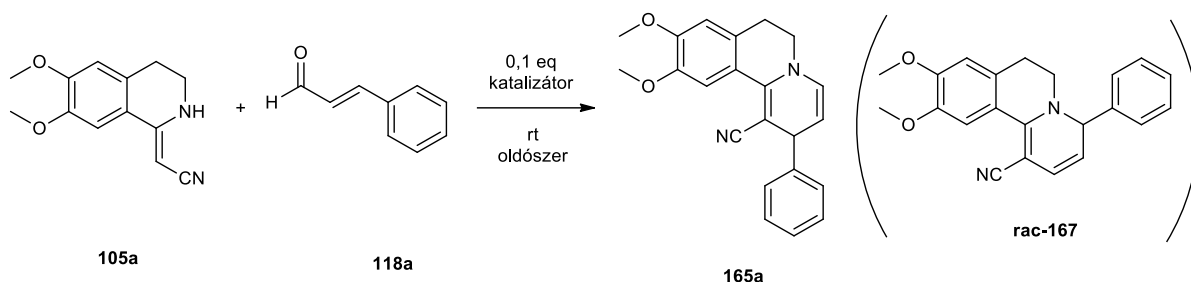
59. ábra: Enaminonitril reakciója aldehidekkel

A reakciót először fahéjaldehiddel (**118a**) a QT (**166a**) és DQT (**166b**) bifunkciós kinin-tiokarbamid organokatalizátorok jelenlétében végeztük el, amelyeket korábban nitrometán és kalkon aszimmetrikus 1,4-addíciójában használtak (60. ábra). (Varga et al, 2011).



60. ábra: Alkalmazott organokatalizátorok szerkezeti képlete

A szintéziseket szobahőmérsékleten hajtottuk végre 1,1 mol ekvivalens fahéjaldehiddel és 0,1 ekvivalens katalizátorokkal (**61. ábra**). A konverziók még több napos reakciók után is alacsonyak voltak, amelyet benzoecsav vagy trifluorecetsav adalék hozzáadásával sem lehetett javítani, valamint több melléktermék képződése is megfigyelhető volt. A legmagasabb enantiomer többlet 12% volt, amelyet nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával (HPLC), királis oszlopon határoztunk meg.



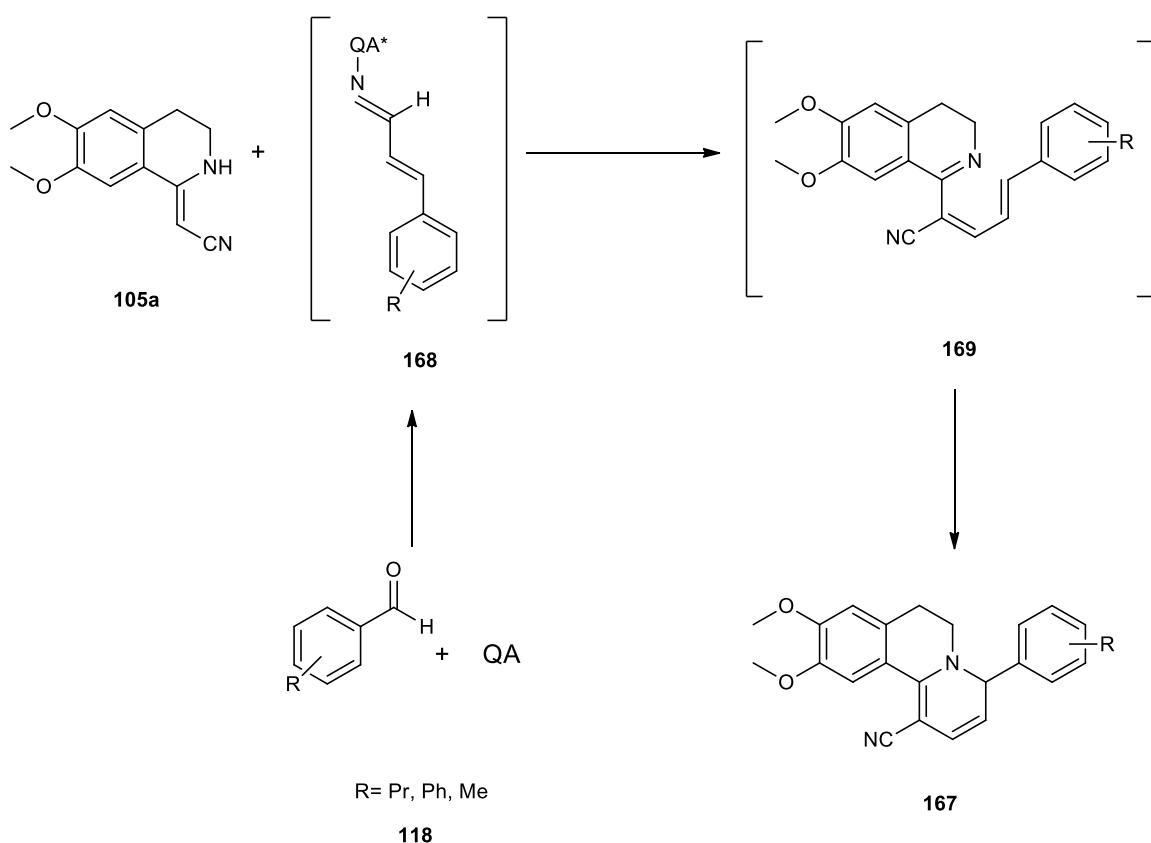
61. ábra: Enaminonitril reakciója fahéjaldehiddel organokatalizátor jelenlétében

A QA×3 HCl (**114**) amino-kinin organokatalizátor sósavas sóját használva, a reakció acetonitrilben 1,5 óra alatt végbement, 53%-os termelés mellett 13% ee-t mértünk. A reakcióidőt 2 órára emelve **165a** 58%-os hozammal és 18%-os ee-vel volt izolálható. Az enantiomer felesleg 29%-ra növekedett dioxánban, THF-ben és EtOAc-ban azonban alacsony volt a hozam és az enantioszelektivitást sem sikerült növelni (**8. táblázat**).

	Termék	Katalizátor	Oldószer	Reakció idő (h)	Termelés (%)	ee (%)
1.	165a	QA*3HCl (114)	ACN	1,5	53	13
2.	165a	QA*3HCl (114)	ACN	2	58	18
3.	165a	QA*3HCl (114)	dioxán	0,5	55	29
4.	165a	QA*3HCl (114)	THF	1,5	<10	0
5.	165a	QA*3HCl (114)	EtOAc	1,5	<10	0
6.	165a	DQNBK + TFA (115)	ACN	8	45	48
7.	167	QA + TEA (114)	ACN	24	55	0
8.	167	QA + TEA (114)	CH ₂ Cl ₂	36	61	0

8. táblázat: Szintézisek cinkona-alapú bifunkciós katalizátorokkal

QA×3 HCl-lal ekvivalens mennyiségű trietilamint (TEA) használva a szabad aminbázis előállításához, a reakció regioszelektivitása megváltozott, és fej-fej anellációval racém 6,7-dihidro-4H-benzo[a]kinolizin-származék (*rac*-**167**) keletkezett, acetonitrilben 55%-os, diklórmetánban pedig 61%-os hozammal, 24, illetve 36 órás reakcióidővel. A **165a** és a *rac*-**167** regioizomerek megkülönböztetésére HMBC és NOE korrelációkat használtunk. A 2-H metin proton HMBC korrelációt mutatott a C-1-gyel a **165a** regioizomerben, míg a *rac*-**167**-ban H-4/H-6 NOE korrelációt lehetett megfigyelni (**62. ábra**).

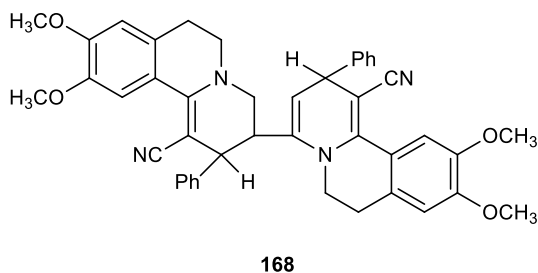


62. ábra: 6,7-dihidro-4H-benzo[a]kinolizin (*rac*-**167**) keletkezése

Az enantioszelektivitás hiánya arra utalt, hogy vagy az aldehid, vagy az aldehid és a QA reakciójában keletkezett imin reagált először az enamin β -szénatomjával, így egy akirális azatrién köztitermék (**169**) képződött. Korábban ezt a köztiterméket só formájában izolálni és azonosítani lehetett. Az azatrién 1,6-elektrociklizáció során a racem 4H-regioizomert adja.

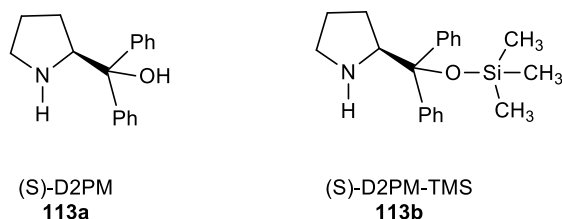
A DQNBK (**115**) organokatalizátor alkalmazásakor a reakció csak ekvimoláris trifluorecetsav (TFA) jelenlétében ment végbe, **165a** mérsékelt, 45 %-os hozammal és

48%-os enantiomerfelesleggel keletkezett. QA és DQNBK esetében is savas közegben mindig megfigyelhető volt egy melléktermék képződése 30%-os hozamig. A melléktermék HPLC/MS analízise azt mutatta, hogy az két vegyület keveréke 65:35%-os arányban, 688 moláris tömeggel. Ez arra utalt, hogy a 4Hbenzo[a]kinolizin származék (**165a**) dimerizációja következhetett be, és heterodimereket eredményezett. Az átfedő NMR jelek miatt az izomerek szerkezetének egyértelmű meghatározása nem történt meg, a feltételezett szerkezetet (**168**) a **63. ábra** mutatja.



63. ábra: A feltételezett heterodimer

Miután a cinkona típusú bifunkciós katalizátorokkal nem sikerült jelentős enantioszelektivitást elérni, további kísérleteinket két difenilprolinol típusú katalizátorral (D2PM **113a** és D2PM-TMS **113b**) végeztük (**64. ábra**).



64. ábra: Difenil-(2-pirrolidinil)-metanol (**113a**), és difenil-(2-pirrolidinil)-metanol-TMS (**113b**)

A fahéjaldehid (**118a**) reakciója enamionitrillel (**105a**) (S)-D2PM jelenlétében 72 óra alatt ment végbe szobahőmérsékleten, és **165a**-t 65%-os hozammal izoláltuk, enantioszelektivitást azonban nem tudtunk kimutatni. (S)-DP2M-TMS (**113b**) alkalmazásával azonban 85%-os enantiomer felesleget és 48%-os hozamot lehetett elérni.

A reakciókat többször is megismételtük különböző oldószerekben, szobahőmérsékleten és forralva, valamint sav hozzáadásával is. A fő termék minden esetben (R)-**165a** 6,7-dihidro-2H-benzokinolizin volt, de a reakcióelegyekben

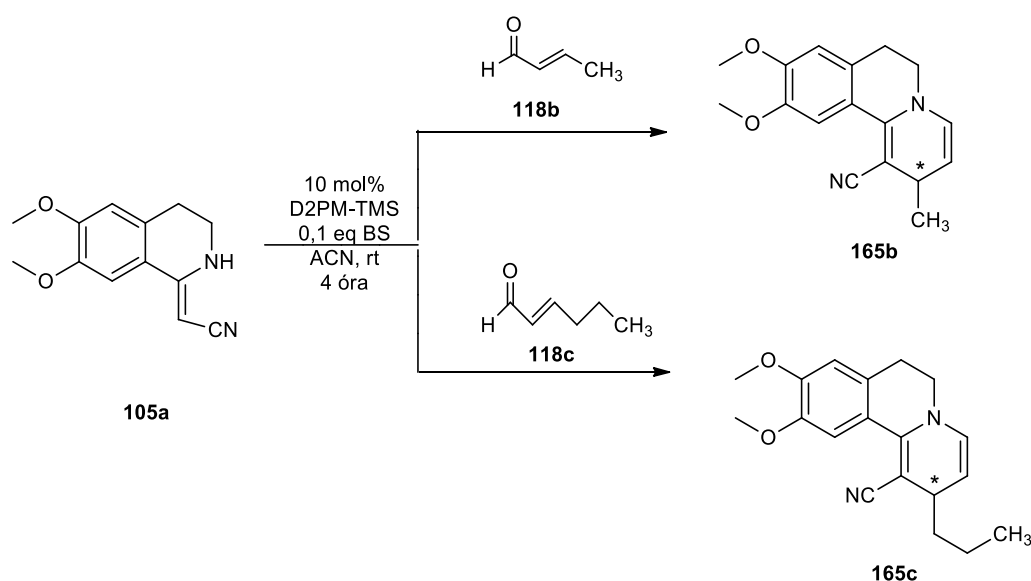
megfigyelhető volt egy kis mennyiségű regioizomer *rac*-**167** keletkezése is, amely 3-10%-os hozammal volt izolálható. A reakcióelegyet acetonitrilben reflux hőmérsékletre melegítve, a reakciósebesség jelentősen növelhető volt, de valamivel alacsonyabb enantiomerfelesleg értékeket mértünk. Dioxánban, szobahőmérsékleten, 4 óra alatt keletkezett a kívánt termék 82%-os *ee*-vel. A trifluorecetsav adalék jelenléte sok melléktermék képződéséhez vezetett, 0,1 ekvivalens benzoésav hozzáadása azonban minden esetben gyorsította a reakciót anélkül, hogy az enantiomerfelesleg változott volna.

A szerves katalizátor mennyiségének 30%-ra való növelése nem javította sem az enantioszelektivitást, sem a hozamot. Etil-acetátban 95%-os enantiomerfelesleget sikerült elérni 58%-os hozammal. Esetenként növeltük a reakcióidőt, ezáltal jobb termelésre számítva, de szignifikánsan nem javult sem az izolálható anyag mennyisége, sem az *ee*. A tapasztalatok és a zöld kémiai szempontok figyelembevétele alapján a 10 mol%-ban alkalmazott prolin-típusú katalizátor és 0,1 ekvivalens benzoésav (BS) együttes jelenléte volt a legkedvezőbb az *ee* szempontjából acetonitrilben, szobahőmérsékleten, ekkor 4 óra alatt játszódott le a reakció. A szintézist a körülmények optimalizálását követően, mind (*R*)-, mind (*S*)-D2PM-TMS-szel elvégeztük, így mindkét enantiomert sikerült előállítani (**9. táblázat**).

	Termék	113b (mol %)	Hőm. (°C)	Oldószer	Reakció idő (óra)	Termelés (%)	ee%
1.	165a	10	25	ACN	24	48	85
2.	165a	10	80	ACN	2	64	68
3.	165a	10*	25	ACN	4	58	81
4.	165a	30*	25	ACN	24	62	86
5.	165a	10*	80	ACN	2	58	76
6.	165a	20*	25	dioxán	72	53	88
7.	165a	10*	25	dioxán	72	68	92
8.	165a	10*	25	dioxán	4	69	82
9.	165a	10*	25	EtOAc	72	58	95
10.	165a	10*	25	EtOAc	5	56	91

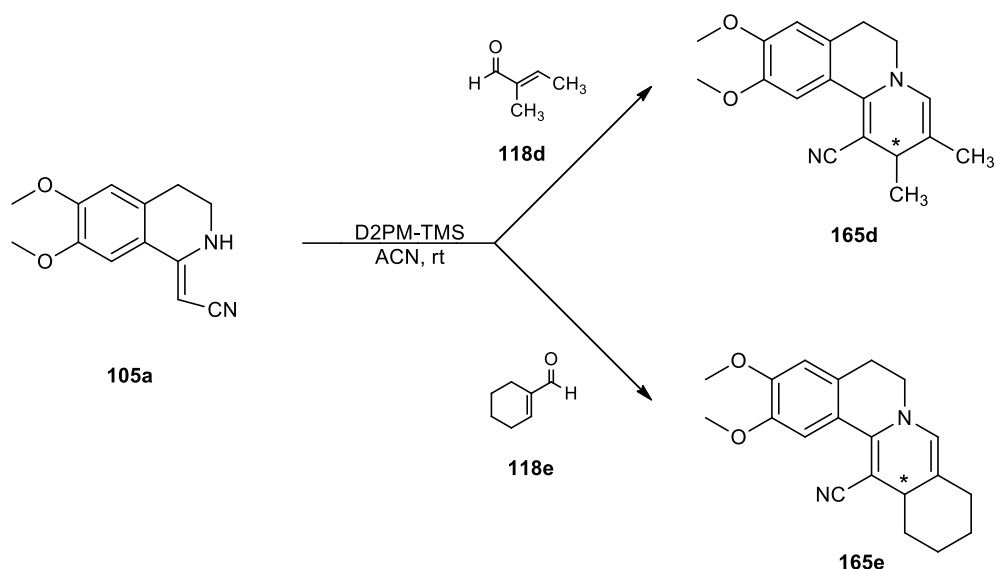
9. táblázat: Fahéjaldehid reakciója enaminitrillel D2PM-TMS (**113b**) katalizátor jelenlétében. (*: 10% benzoésav)

A fahéjaldehiddel kidolgozott enantioszelektív szintézist kiterjesztettük alifás aldehidekre is, így 2-hexenállal (**118c**) és krotonaldehiddel (**118b**) is elvégeztük a kaszkád reakciót. A korábbiakban optimálisnak tűnő paraméterek mellett hajtottuk végre **105a** reakcióját **118b,c**-vel, acetonitrilben 10 mol%-D2PM-TMS és 0,1 ekvivalens benzooesav jelenlétében, szobahőmérsékleten, 4 óra alatt. Az (*R*)-**165b**-t és (*R*)-**165c**-t 58%-os, illetve 64%-os termeléssel állítottuk elő (**65. ábra**). Az enantiomerek alapvonalai elválasztása mind normál fázisú Chiralcel, mind pedig fordított fázisú Chiral-AGP oszlopon sikertelen volt, így az enantiomerfelesleg meghatározása a hidrogénezett származékok HPLC analízisével történt (*vide infra*).



65. ábra: **105a** enaminonitril reakciója krotonaldehiddel és 2-hexenállal

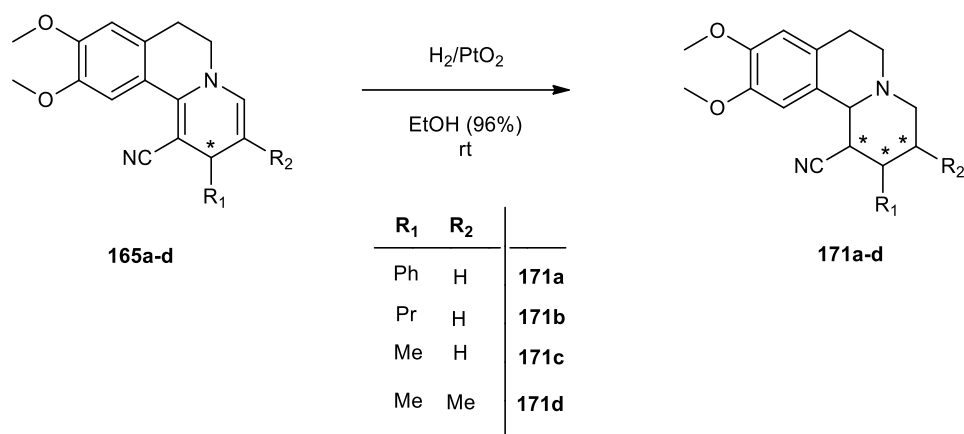
Megkíséreltük egy α -helyzetben szubsztituált alifás és egy aliciklusos telítetlen aldehiddel is végrehajtani a reakciót. Az optimált reakciókörülmények mellett, D2PM-TMS katalizátor jelenlétében. 2-Metilbut-2-enal (**118d**, tiglik-aldehid) jó termeléssel (55%) adta **165d** célvegyületet, azonban enantioszelektivitást nem tapasztaltunk. A ciklohexén-karbaldehiddel azonban jóval szerényebb termeléssel (15%) jutottunk **165e** tetracyklos termékhez, ebben az esetben is enantioszelektivitás nélkül (**66. ábra**).



66. ábra: Enaminonitril reakciója tiglik-aldehiddel és ciklohexén-karbaldehiddel

5.2.2 Az optikailag aktív benzokinolizinek hidrogénezése

Annak érdekében, hogy demonstráljuk az enantioszelektív organokatalitikus kaszkád reakciók eredményességét, valamint, hogy további értékes, enantiomertiszta, lehetséges biológiai aktivitással rendelkező benzokinolizidin származékokat állítsunk elő, az optikailag aktív **165a-d** vegyületeket hidrogénezünk, feltételezve a hidrogénezés sztereoszelektivitását (**67. ábra**). Vizsgáltuk a keletkezett hexahidro-analógok (**171a-d**) sztereokémiáját, meghatároztuk a három asszimetriacentrum (**171d** esetében 4) abszolút konfigurációját egykristályos röntgendiffrakció, DFT-VCD és TDDFT-ECD számítások kombinációjával a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai és Fizikai Kémiai Tanszékén. Jellegzetes VCD és ECD átmeneteket azonosítottak, amelyek felhasználhatóak az abszolút konfiguráció meghatározására, és segítségül szolgálhatnak a tetrahydroizokinolin alkaloidok sztereokémiai vizsgálatában. A kettős kötések telítésével nyert triciklusos három királis szénatomot tartalmazó, szubsztituált hexahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin váz gyakori szerkezeti egység királis tetrahydroizokinolin alkaloidokban, például az ipecak alkaloidok családjához tartozó emetinben. Ezeknek a biomolekuláknak sztereokémiáját számos esetben vizsgálták elektronikus cirkuláris dichroizmus (ECD) analízissel.

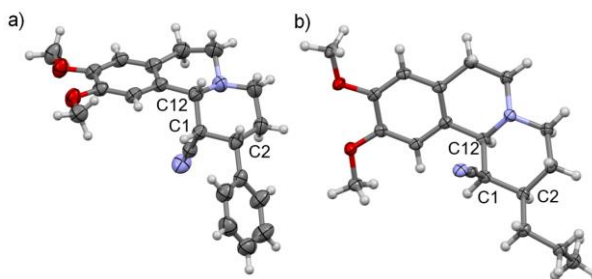


67. ábra: Benzokinolizidin származékok hidrogénezése

Az optikailag aktív benzokinolizinek redukcióját 10 bar nyomáson PtO₂ katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten hajtottuk végre etanolban. A reakciók minden esetben 100%-os konverzióval játszódtak le. A termékeket a reakcióelegy bepárlása után oszlopkromatográfiával és átkristályosítással tisztítottuk.

Feltételeztük, hogy a hidrogénezés diasztereoselektív módon játszódik le, így valószínűleg a C-2 szénatom konfigurációja meghatározza a két újonnan keletkező aszimmetriacentrum konfigurációját is.

A **165a-c** mindkét enantiomerjét hidrogéneztük, ami feltételezésünknek megfelelően, diasztereoselektíven (*R*)-**165a-c**-ből kiindulva (*1R,2R,12S*)-**171a-c**-t, illetve (*S*)-**165a-c**-ből (*1S,2S,12R*)-**171a-c**-t eredményezett. A **171a** és **171b** relatív (*1R*,2R*,12S**) konfigurációit egykristályos röntgendiffrakciós analízissel határoztuk meg, amely a (*S*)-**165a**-ból nyert **171a** abszolút (*1S,2S,12R*) konfigurációját is egyértelműen megadta (**68. ábra**).

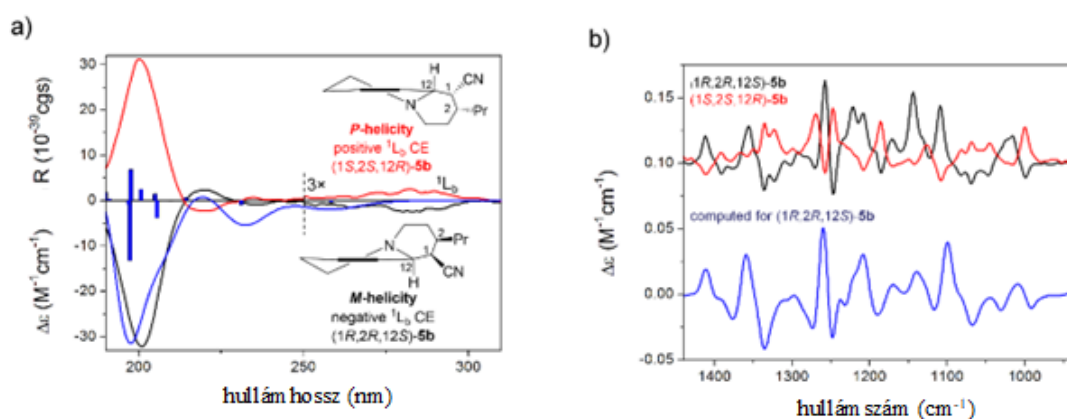


68. ábra: a, Az (*R*)-**165a** katalitikus hidrogénezése során kapott (*1S,2S,12R*)-**171a** ORTEP-szerkezete (50%-os valószínűséggel).

b, Az (*R*)-**165b** katalitikus hidrogénezése során kapott (*1R,2R,12S*)-**171b** ORTEP-szerkezete (50%-os valószínűséggel)

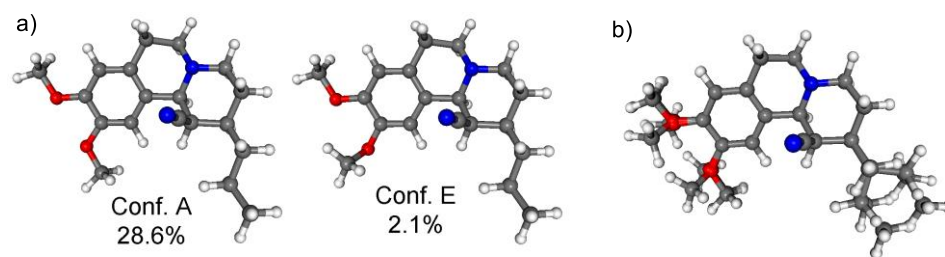
Mivel a **171b** minta a két enantiomert 79:21 arányban tartalmazta, az abszolút konfigurációt (AC) kiroptikai módszerekkel is megerősítettük (vide infra). A királis, nem racém **171a-c** származékokkal teszteltük az elektronikus (ECD) és rezgési cirkuláris dikroizmus (VCD) alkalmazhatóságát, TDDFT és DFT számításokkal támogatva, az abszolút konfigurációjuk meghatározására. A VCD-megközelítés hatékony kiroptikai technikaként jelent meg a több mint két sztereoizomer megkülönböztetésére és a természetes anyagok AC-jának meghatározására. A **171a-c** ECD- és VCD-elemzése referenciaként szolgálhat a rokon szerkezetű tetrahydroizokinolin alkaloidok sztereokémiájának kiroptikai módszerekkel történő meghatározásához.

171b enantiomerjei megfelelő tükörképi ECD- és VCD kísérleti spektrumokat mutattak (**69. ábra**), amelyeket a TDDFT-ECD és DFT-VCD protokolljainak megoldásához használtunk fel.



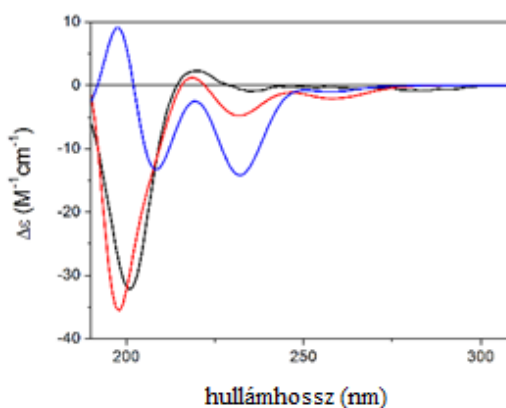
69. ábra: Az (1R,2R,12S)-**171b** (fekete) és (1S,2S,12R)-**171b** (piros) kísérleti, tükörképi ECD (a) és VCD (b) spektrumának a (1R,2R,12S)- **171b** (kék) számított ECD és VCD spektrumával összehasonlítva.

Az önkényesen kiválasztott (1R,2R,12S)-**171a** MMFF (Merck Molecular Force Field) konformációkeresése 112 konformer-klasztert eredményezett 21 kJ/mol energiaablakban. A további ω B97X/TZVP PCM/MeCN és B3LYP/TZVP PCM/CHCl₃ újra optimalizálásai 1%-os Boltzmann-populáció felett 13 kis energiájú konformert eredményezett. Az oldatban alacsony energiájú (1R,2R,12S)-**171a** konformerjei esetében a hetero-gyűrű M-helicitást mutatott a 12-H axiális, a C-1 nitril-csoport és a C-2 propil-csoport ekvatoriális orientációjával (**70. ábra**).



70. ábra: a) Az (1R,2R,12S)-**171a** alacsony energiájú, reprezentatív konformerei
b) A (1R,2R,12S)- **171b** tizenhárom alacsony energiájú konformerének átfedett szerkezete

A konformációs flexibilitását a molekulának C-9, C-10 metoxi és a C-2 propil csoport rotációja eredményezi, míg a molekula többi része merev. A 13 konformer számított VCD- vagy ECD-spektrumát vizsgálva azt találtuk, hogy az összes konformer számított VCD-spektruma nagyon hasonló volt, függetlenül a metoxi- vagy propil-csoportok különböző orientációjától. Ezzel szemben az ECD-számítás alapján két különböző konformációs együttest lehetett azonosítani, amelyek elsősorban a metoxi-csoportok orientációjában különböztek, és jelentősen eltérő számított ECD görbéket mutattak. A fekete színnel jelölt (1R,2R,12S)-**171b** kísérleti ECD spektrum, a piros görbe a 85,6 %-kal, míg a kék görbe az 5,9 %-kal reprezentált konformerek számított ECD spektrumát mutatja (**71. ábra**).

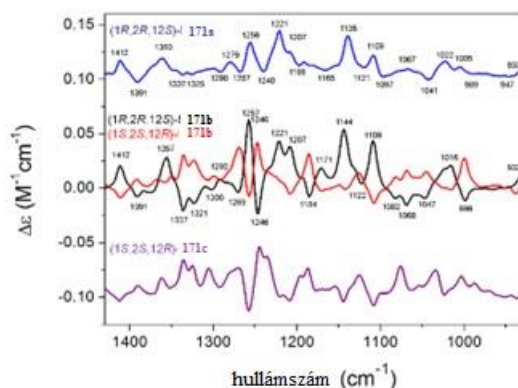


71. ábra: (1R,2R,12S)-**171b** konformerek kísérleti és számított ECD-görbéi

Az (1R,2R,12S)-**171b** Boltzmann-súlyozott, számított ECD és VCD spektrumai nagyon jól reprodukálták az (R)-**165b**-ből előállított (1R2S12S)-**171b** kísérleti spektrumát. Ez összhangban volt a röntgenanalízis eredményével is. A kísérleti és a számított VCD-görbék jó egyezése lehetővé teszi a katalitikus

hidrogénezés, a másik lehetséges, (1*S*,2*R*,12*R*)-**171a** sztereoizomerjének kizárását, a relatív konfiguráció meghatározása nélkül is.

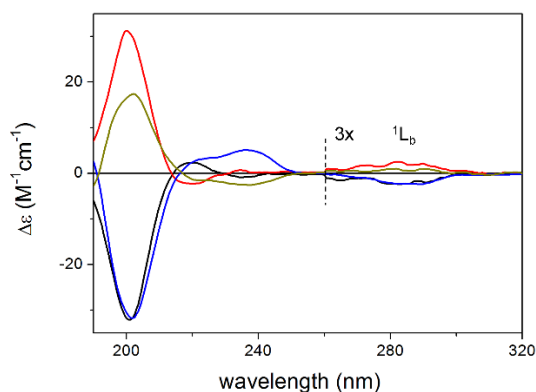
Az (1*R*,2*R*,12*S*)-**171b** és a (1*S*,2*S*,12*R*)-**171b** VD-spektrumát összehasonlítva az (1*R*,2*R*,12*S*)-**171a** és (1*S*,2*S*,12*R*)-**171c** VD-spektrumával a jellegzetes VCD-átmenetek alapján megállapítható, hogy a C-3-szubsztituens minőségétől függetlenül azok nem változtak jelentősen, így AC meghatározása lehetséges a VCD-spektrumok egyszerű összehasonlításával (72. ábra).



72. ábra: (1*R*,2*R*,12*S*)-**171a** és (1*S*,2*S*,12*R*)-**171c** kísérleti VCD spektrumainak összehasonlítása (1*R*,2*R*,12*S*)-**171b** és (1*S*,2*S*,12*R*)-**171b** kísérleti spektrumokkal

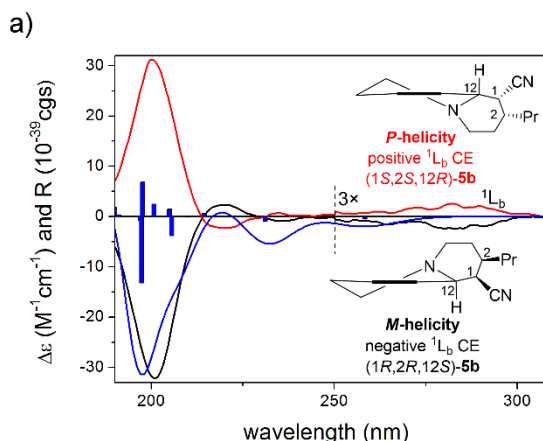
A mérési eredmények alapján megfigyelhető volt, hogy a jellegzetes VCD-átmenetek nem voltak érzékenyek a konformációs különbségekre, melyek a metoxycsoportok vagy a C-2 szubsztituens különböző orientációjából származtak. Az (1*S*,2*S*,12*R*)-**171c** VCD-átmenetei az 1100-1450 cm⁻¹ hullámhossz-tartományban hasonlítottak az (1*S*,2*S*,12*R*)-**171b** átmeneteihez, így a konfigurációs hozzárendelés egyszerű összehasonlítás alapján történhetett.

A 73. ábra az (1*S*,2*S*,12*R*)-**171a,b** és (1*R*,2*R*,12*S*)-**171a,b** kísérleti ECD-spektrumainak összehasonlítása látható. Az (1*R*,2*R*,12*S*)-**171a**-t kék, (1*S*,2*S*,12*R*)-**171a**-t zöld, (1*R*,2*R*,12*S*)-**171b**-t feketével és az (1*S*,2*S*,12*R*)-**171b**-t piros színnel jelöltük. A jobb láthatóság érdekében a 260 nm feletti átmenetek háromszorosát ábrázoltuk. Az összehasonlítás alapján megállapítható, hogy a 200 nm körüli intenzív ECD-sáv és a 260 nm feletti úgynevezett ¹L_b-sáv megfelelően igazolja a kinolizidin váz AC-ját, függetlenül a C-2 fenilcsoport jelenlététől vagy hiányától.



73. ábra: 171a és 171b kísérleti ECD-spektrumai

A **171a-c** sztereoizomerek 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin kromofórt tartalmaznak, amelynek helicitása és így abszolút konfigurációja a helicitási szabály segítségével korrelálható a nagy hullámhosszú 1L_b sáv Cotton-effektus (CE) előjelével (76. ábra).



76. ábra 171b enantiomerek ECD spektrumai

A helicitás-szabály szerint a kondenzált, eredendően is királis heterogyűrű P-helicitása pozitív 1L_b CE-t, míg az M-helicitás negatív CE-t eredményez. A benzolgyűrű C-9 és C-10 metoxi-szubsztituensei és az izolált, gyenge nitril kromofór nem változtatják meg ezt a helicitási-szabályt. ECD-számításaink alátámasztották, hogy a tetrahidroizokinolin helicitási-szabály jól működött a **171a-c** sztereoizomerek konfigurációs hozzárendelésének esetében is. A röntgendiffrakciós analízis alapján az (1R,2R,12S)-**171b**-ben a heterogyűrű M-helicitású. Az (1R,2R,12S)-**171b** M-helicitása negatív CE-t mutatott vibrációs finomszerkezettel, és ez a korreláció nem változott az (1R,2R,12S)-**171b** esetében akkor sem ha egy távoli fenil kromofór csoport volt a C-2 szénatomon.

Érdekes megjegyezni, hogy az oktahidro-protoberberin alkaloidok ECD spektruma ugyanolyan mintázatot mutat alacsony hullámhossz tartományban, mint (1*R*,2*R*,12*S*)-**171b**.

6 KÖVETKEZTETÉSEK – JAVASLATOK

A disszertációban néhány új *Mannich-vegyület* szintézisét ismertetem. A reakciókban aktivált enaminokat, azaz ciklikus nitroenaminokat és enaminoésztert, mint CH-savas reaktánsokat használtunk.

A két különböző típusú enamin átalakulásaiban jelentős különbség mutatkozott. A nitroenaminok anilinekkel jó hozammal adnak új vegyületeket, az enaminoészterekkel alacsony hozammal juthatunk az analóg termékekhez. A nitroenaminok reakciói primer alifás-aminokkal elfogadható hozammal vezetnek a pirrolopirimidinekhez. A **145-148 a-c** szintézisét enaminoészterből/enaminonitrilből anilinek és etil-glioxilát felhasználásával one-pot és szekvenciális eljárásokkal végeztük el. A hozamok javítására törekedve a benzotriazol módszert kétlépéses szekvenciában is alkalmaztuk, azonban jelentős növekedés így nem érhető el. Következtetésként elmondható, hogy a *Mannich*-reakciók környezetbarát változata sikeresen megvalósítható az egy-lombik eljárással.

A 3,4-dihidroizokinolin-1(2*H*)-ilidén-etánil-tril-származék domino *Michael-addíciós-ciklizációs-dehidratációs* reakciójában *cinkona*-alapú és difenilprolinol-típusú organokatalizátorokat alkalmaztunk a reakció enantioszelektívvé tétele érdekében. 6,7-Dihidro-2*H*pirido[2,1-*a*]izokinolinokat kaptunk amelyek egy kondenzált 1,4-dihidropiridin alegységet tartalmaznak. A dominóreakcióban a D2PM-TMS organokatalizátorral 95%-os enantiomerfelesleg érhető el, a hozam 69% volt. A dominóreakciók termékeit PtO₂ katalizátor jelenlétében hidrogéneztük, így diasztereoselektíven három kiralitáscentrummal rendelkező, optikailag aktív benzo[*c*]kinolizidin-származékokat állítottunk elő.

Sztereo-kémiájukat két egykristályos röntgengeometriával vizsgáltuk szilárd állapotban, valamint DFT-VCD és TDDFT-ECD számításokkal, oldatokban. A VCD-számítások a kinolizidin-váz rezgéseire kapcsolódó jellegzetes VCD-átmeneteket azonosítottak, amelyek a C 2 -szubsztituens típusától függetlenül összehasonlításra alkalmasak voltak.

A zöld kémiai szempontokat szem előtt tartva új alternatív módszereket dolgoztunk ki és optimalizáltunk munkánk során. A hatásos organokatalizátorokkal enantioszelektív módon állíthatóak elő új vegyületek. Az enantioszelektív szintéziseknek köszönhetően csökkentettük a keletkezett hulladék mennyiségét,

növeltük az atomhatékonyságot valamint zöld, környezetre nem káros oldószereket (elsősorban etanolt) használtunk munkánk során.

7 ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. A push-pull alkének Mannich-típusú kondenzációs reakcióit három különböző módszer szerint vizsgáltuk:

- Egy-lombik reakciók
- Benzotriazol-addukton keresztül
- OH-intermedieren keresztül történő előállítással

Az elvégzett kísérletek eredményei azt igazolják, hogy a push-pull alkének Mannich-reakciói optimálisan, a kitermelés és a zöld kémiai szempontok figyelembevételével is előnyös egy lombik módszerrel, környezetbarát oldószerben hajthatóak végre. Sikertült kiterjeszteni a szintézist, az előállított molekulák körét bővítettük.

2. 1-cianometilén-tetrahidroizokinolin és α,β -telítetlen aldehidek organokatalitikus reakcióinak regio- és sztereoselektivitását vizsgáltuk. Több katalizátor hatékonyságát teszteltük különböző reakciókörülmények között. A tapasztalatok és a zöld kémiai szempontok figyelembevétele alapján az acetonitrilben, 10 mol% prolin-típusú katalizátor ((S)-D2PM-TMS) és 0,1 ekvivalens benzoésav (BS) együttes jelenlétével értük el legmagasabb enantiomerfelesleget.

A kidolgozott enantioszelektív szintézist sikeresen kiterjesztettük alifás aldehidekre is, 2-hexenállal és krotonaldehiddel is sikeresen végrehajtottuk a kaszkád reakciót.

3. A kaszkád reakcióban sikeresen előállított optikailag aktív benzokinolizidin származékokat diasztereoselektív módon hidrogéneztek PtO_2 katalizátor jelenlétében.

Együttműködve a Debreceni Egyetemmél, a hexahidro-analógok három asszimetriacentrumának abszolút konfigurációját egykristályos röntgendiffrakcióval, valamint DFT-VCD és TDDFT-ECD számítások segítségével határoztuk meg.

8 ÖSSZEFOGLALÁS

Doktori munkám során push-pull alkének Mannich-típusú kondenzációs reakcióival, valamint benzokinolizidin származékok enantioszelektív szintézisével és tovább alakításával foglalkoztam.

Az irodalmi feldolgozás során érintettem a modellvegyületeimhez kapcsolódó alkaloidok és alkaloidszármazékok előállítását, tárgyaltam a push-pull alkének, valamint a benzokinolizidinek α -, β - telítetlen oxovegyületekkel való legfontosabb reakcióit és az enantioszelektív szintézisek alapelveit. Összefoglaltam a Kémiai Tanszék korábbi kutatásaihoz kapcsolódó eredményeit.

Az Anyag és módszer fejezetben bemutattam a legfontosabb alkalmazott preparatív laboratóriumi műveleteket, a szintézistől kezdve a termékek monitorozásán és tisztításán keresztül egészen a szerkezetigazolásig.

Az Eredmények és értékelés fejezetben részletesen bemutattam a munkám során elért tudományos eredményeinket és ismertettem a tapasztalatainkból levont következtetéseinket. Tárgyaltam push-pull alkének Mannich-reakcióit formaldehiddel és szekunder aminokkal, valamint etil-glioxiláttal és aromás aminokkal is. Azonos termékek előállításán keresztül összevettem a one-pot eljárást, az OH-intermediereken át történő kétlépéses, valamint benzotriazol-addukt képzéssel végrehajtott reakciók eredményeit. Minden alkalmazott reakcióút kidolgozása során szem előtt tartottam a zöld alternatívák alkalmazását. A benzokinolizidin származékok regio-, és enantioszelektív szintézisekor több szerves katalizátort kipróbáltunk. Az enantioszelektivitás szempontjából leghatékonyabb eljárás, a D2PM-TMS katalizátorral végzett kísérletek tapasztalatait is ismertettem. A célvegyületek tovább alakításával potenciális biológiailag hatásos vegyületeket állítottunk elő, melyek sztereokémiáját a Debreceni Egyetemmel együttműködve felderítettük.

Módszereink eredményesnek bizonyultak, mivel sikerült atomhatékonyan, környezetet nem terhelő módszereket kidolgoznunk. A benzokinolizidin származékok előállítását jelentős enantioszelektivitással valósítottuk meg. Az egyes módszereket kiterjesztettük más modellekre is, bővítettük a rendelkezésünkre álló molekulák körét. Az új vegyületek szerkezetét NMR-spektroszkópiai mérésekkel igazoltuk.

9 SUMMARY

My doctoral work focused on Mannich-type condensation reactions of push-pull alkenes, the enantioselective synthesis and further transformations of benzoquinolizidine derivatives.

In the literature review I covered the preparation of alkaloids and alkaloid derivatives related to my model compounds, the most important reactions of push-pull alkenes and benzoquinolizidines with α -, β -unsaturated oxo compounds and the principles of the enantioselective synthesis. I have also summarized the related earlier results of the Department of Chemistry.

In the Materials and Methods chapter, I have described the main preparative laboratory techniques used, from synthesis, through monitorization and purification, to structure elucidation.

In the Results and Discussion section, I presented the scientific results of my work in details and the conclusions drawn from our experience. I discussed Mannich reactions of push-pull alkenes with formaldehyde and secondary amines, as well as with ethylglyoxylate and aromatic amines. I compared the results of the one-pot process, the two-step synthesis through OH-intermediates, and the results of the reactions, carried out with benzotriazol activation. During the development of reaction pathways used, I kept in mind the possible green alternatives. In the regio- and enantioselective synthesis of benzoquinolizidine derivatives, several organocatalysts were tried, and evaluated. I also described our experience in the most powerful enantioselective method, using D2PM-TMS catalyst. By further transformations of the targeted products, further compounds with potential biological activity were prepared, whose stereochemistry was elucidated in collaboration with the University of Debrecen.

Our methods proved to be effective, as we succeeded in developing environmentally friendly, atom-efficient methods. The benzoquinolizidine derivatives were prepared with considerably high enantioselectivity. The methods to other models, and the range of molecules available were extended. The structure of new compounds by NMR spectroscopy.

M1. IRODALOMJEGYZÉK

Acquah, F. A.; Paramel, M.; Kuta, A.; Hussaini, S. R.; Wallace, D. R.; Mooers, B. H. M. (2021): Simulations of Promising Indolizidine $\alpha 6$ - $\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Complexes In: *J. Mol. Sci.* 22 (15), pp. 7934.

Anderson, W. K.; Corey, P. F. (1977): Synthesis and antileukemic activity of 5-substituted 2,3-dihydro-6,7-bis(hydroxymethyl)-1H-pyrrolizine diesters In *J. Med. Chem.* 20 (6), pp. 812-818.

ANTUS, S.; MÁTYUS P. (2014) :*Szerves Kémia III.* Nemzedékek Tudása Tankönyvkiadó

Baker, D. D.; Alvi, K. A. (2004): Small-molecule natural products: new structures, new activities In: *Curr. Opin. Biotechnol.* 15 (6), pp. 576.

Bashiadars, G.; Safir, I.; Barbot, F.; Laduranty, J. (2004): An expedient synthesis of diversified pyrrolizines and indolizines In: *Tetrahedron Letters*, 45 (7), pp. 1567-1570.

Brunerie, P., Célérier, J. P., Huché, M., Lhomet, G. (1985): Azabicyclic Compounds Synthesis: Reactions of Cyclic β -Enaminoesters with α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds In *Synthesis* 14 (8), pp. 735-738.

Buchanan, G. S.; Dai, H.; Hsung, R. P.; Gerasyuto, A. I.; Scheinebeck, C. M. (2011): Asymmetric aza-[3+3] annulation in the synthesis of indolizidines: an unexpected reversal of regiochemistry In: *Org. Lett.* 13 (16), pp. 4402-4405.

Büchi, G.; Mak, C-P. (1977): Nitro olefination of indoles and some substituted benzenes with 1-dimethylamino-2-nitroethylene In: *J. Org. Chem.*, 42 (10), pp.1784-1786.

Cai, Y. S., Wang, C.; Tian, C.; Sun, W.-T.; Chen, L., Xiao, D.; Zhou, S.; Qiu, G.; Yu, J.; Zhu, K.; Yang, S. P. (2019): Octahydro-Protoberberine and Protoemetine-Type Alkaloids from the Stems of *Alangium salviifolium* and Their Cytotoxicity. In: *J. Nat. Prod.* 82 (9), pp. 2645–2652.

- Calvo, L.; Gonzales-Ortega, A.; Sañudo, M. C. (2002): Synthesis of 2,3-Dihydropyrrolizines from Weinreb 3-(Pyrrolidin-2-ylidene)propionamides or Weinreb N-Vinylprolinamide In: *Synthesis* 16, pp. 2450-2456.
- Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. (2004): Trends in the development of chiral drugs In: *Drug Discov. Today*, 9 (3), pp. 105-110.
- CAREY, A. F.; Sundberg, R. J. (2007): Advanced Organic Chemistry, Reaction and Synthesis (Springer)
- Chang, K.-J.; Rayabarapu, D. K.; Cheng, C.-H. (2004): Cobalt-catalyzed regioselective carbocyclization reaction of o-iodophenyl ketones and aldehydes with alkynes, acrylates, and acrylonitrile: a facile route to indenols and indenenes. In: *J. Org. Chem* , 69 (14), pp. 4781-4787.
- Chen, Y. C. (2008): The development of asymmetric primary amine catalysts based on cinchona alkaloids In: *Synlett* 13, pp. 1919-1930.
- Cheng, Y., Huang, Z. T., Wang, M. X. (2004): Heterocyclic Enamines: The Versatile Intermediates in the Synthesis of Heterocyclic Compounds and Natural Products In: *Curr. Org. Chem.* 8 (4), pp. 325-351.
- Cheng, Y., Yang, H. B., Wang, M. X. (2001): Annulation of heterocyclic secondary enamines with dicarboxylic acid dichlorides, an unexpected ring size effect In: *Tetrahedron Lett.* 42 (9), 1757-1759.
- Cheng, Y.; Wang, M.-X.; Huang, Z.-T. (1995): A novel and facile route to the precursors of alkaloids, synthesis of lactam fused heterocycles In: *Heterocycl. Comm.*, 1 (2-3), pp. 191-194.
- Cordell, G. A. (2000): Biodiversity and drug discovery - a symbiotic relationship In: *Phytochemistry*, 55 (6), pp. 463-480.
- Daly, J. W. (1982): Alkaloids of neotropical frogs In: *Fortschr. Chem. Org. Naturst*, 41, pp. 205. (Daly, 1982)
- Daly, J. W. (1998): Thirty Years of Discovering Arthropod Alkaloids in Amphibian Skin In: *J. Nat. Prod.* , 61 (1), pp. 162-172.

Daly, J. W.; Spande, T. F. (2005): Alkaloids from amphibian skin: a tabulation of over eight-hundred compounds; In: *J. Nat. Prod.*, 68, pp.1556-1575.

Danishefsky, S.; Etheredge, S. J.; Volkmann, R.; Eggler, J.; Quick, J. (1971): Nucleophilic additions to allenes. New synthesis of α -pyridones In: *J. Am. Chem. Soc.* 93 (21), pp. 5575-5576.

EFREMOV, D. A. (et al) (1994): Nitroalkenes: Conjugated Nitrocompounds, John Wiley & Sons Ltd.

Erkkilä, A., Majander, I., Pihiko, P. M. (2007): Iminium Catalysis In: *Chem. Rev.* 107 (12), pp. 5416-5470.

Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. (2006): Asymmetric synthesis of active pharmaceutical ingredients In: *Chem. Rev.*, 106 (7), pp. 2734-2793.

Fitch, R. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Yeh, H. J. C. Daly, J. W. (2003a): Bioassay-guided isolation of epiquinamide, a novel quinolizidine alkaloid and nicotinic agonist from an Ecuadoran poison frog, *Epipedobates tricolor* In: *J. Nat. Prod.*, 66, 1345.

Fitch, R. W.; Spande, T. F.; Daly, J. W.; Rutjes, F. P. J. T (2008): One-Pot Three-Component Synthesis of α -Iminonitriles by IBX/TBAB-Mediated Oxidative Strecker Reaction In: *Organic Letters* 10 (8), p. 18.

Fitch, R. W.; Xiao, Y. X.; Kellar, K. J.; Daly, J. W. (2003b): Membrane potential fluorescence: a rapid and highly sensitive assay for nicotinic receptor channel function In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100 (8), pp. 4909-5014.

Gilchrist, T. L. (1997): *Heterocyclic Chemistry*, Pearson India

Graham, T. J. A.; Shields, J. D.; Doyle, A. G. (2011): Transition metal-catalyzed cross coupling with *N*-acyliminium ions derived from quinolines and isoquinolines In: *Chem. Sci.* 2 (5), p. 980.

Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. (1974): Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry In: *J. Org. Chem.* 32 (12), pp. 1615.

- Homma, K.; Yamada, S. (1997): Photoinduced Reactions of Phenyl-Substituted Acetonitriles in the Presence of Amine In: *Chem. Pharm. Bull.* 45, pp. 1198.
- Huang, P.-Q.; Guo, Z.-Q.; Ruan, Y.-P. (2006): A Versatile Approach for the Asymmetric Syntheses of (1*R*,9*aR*)-Epiquinamide and (1*R*,9*aR*)-Homopumiliotoxin 223G In: *Organic Letters*, 8 (7), pp. 1435-1438.
- HUBER, I. (2013): *Gyógyszerészi Sztereokémiai Ismeretek* (Országos Széchenyi Könyvtár)
- Itoh, A.; Ikuta, Y.; Baba, Y.; Tanahashi, T.; Nagakura, N. (1999): Ipecac alkaloids from *Cephaelis acuminata* In: *Phytochemistry* 52 pp. 1169–1176.
- Itoh, A.; Ikuta, Y.; Tanahashi, T.; Nagakura, N. (2000): Two Alangium alkaloids from *Alangium lamarckii* In: *J. Nat. Prod.* 63 (5), 723–725.
- Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A. (1991): Short, enantioselective syntheses of (-)-indolizidine 167B and (+)-monomorine In: *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (9), pp. 3513-3518.
- Kardos, Gy.; Soós T. (2013): Tether-Free Immobilized Bifunctional Squaramide Organocatalysts for Batch and Flow Reactions, In: *Eur. J. Org. Chem.* 21 (5), pp. 4490-4494.
- Klochkov, S.; Neganova, M. (2021): Unique indolizidine alkaloid securinine is a promising scaffold for the development of neuroprotective and antitumor drugs In: *RSC Adv.*, 11 (31), pp. 19185-19195.
- Kótai, B.;Kardos, G.;Hamza, A.;Farkas, V.;Pápai, I.; Soós, T. (2014): On the mechanism of bifunctional squaramide-catalyzed organocatalytic Michael addition; protonated catalyst as an oxyanion hole, In: *Chem.-Eur. J.*, 20 (19), pp. 5631-5639.
- Lee, E., Li, K. S., Lim, J (1996): Radical cyclization of β -aminoacrylates: Stereoselective synthesis of indolizidines 167B and 209D In: *Tetrahedron Letters*, 37 (9), pp. 1445-1446.
- Li, X. J.; Liu, K.; Ma, H.; Nie, J.; Ma, J. A. (2008): Highly enantioselective Michael addition of malonates to nitroolefins catalyzed by chiral bifunctional tertiary amine-thioureas based on saccharides

List, B. (2002): Proline-Catalyzed Asymmetric Reactions In: *Tetrahedron*, 58 (28), pp. 5573-5590.

LITTLE, R. D.; Masjedizadeh, M. R.; Wallquist, O.; Mcloughlin, J. I. (1995): *The Intramolecular Michael Reaction*

Liu, Y.; Yu, C.-Y.; Wang, M.-X.(2003): An intramolecular C–N cross-coupling of β -enaminones In: *Arkivoc*, pp. 146-154.

Lou, Y.; Xu, Y.; Chai, Z.; Shao, X.; Zhao, G.; Li, Z. (2015): Organocatalytic Michael addition of 2-nitro methylene imidazolidines to α , β -unsaturated aldehydes: concise synthesis of chiral insecticide Paichongding In: *Tetrahedron* 71 (38), pp. 6651-6658.

Mahalanabis, K. K., Sarkar, M., Dutta Chowghury, S., K., Dutta-Bose, S. (1998): Reaction of β -aminocrotononitrile with unsaturated acid chlorides In: *Indian J. Chem.* 37B, pp. 1234-1238.

MAHRWALD, R. (2004): *Modern Aldol Reactions* (Wiley-VCH), pp. 245-251.

MAHRWALD, R. (2011): *Enantioselective Organocatalyzed Reactions*, pp. 343-350.

Mann, J. (2002): Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future In: *Nat. Rev. Cancer*, 2 (2), pp. 143-148.

McCooey, S. H.; Connon, S. (2007): Readily accessible 9-epi-amino cinchona alkaloid derivatives promote efficient, highly enantioselective additions of aldehydes and ketones to nitroolefins In: *J. Org. Lett.* 9 (4), pp. 599-602.

Michael, J. P. (2000): Marine natural products In: *Nat. Prod. Rep.*, 17, pp. 579.

Mivhael, J. P. (2000): Indolizidine and quinolizidine alkaloids In: *Nat. Prod. Rep*, 17, pp. 579-602.

Mucsi, Z., Tsai, A., Szori, M., Chass, G. A., Viskolcz, B., Csizmadia, I. G. (2007): A quantitative scale for the extent of conjugation of the amide bond. Amidity percentage as a chemical driving force In: *J. Phys. Chem.*, 111 (50), pp. 13245-13254.

Mucsi, Z., Viskolcz, B., Csizmadia, I. G. (2007): A quantitative scale for the degree of aromaticity and antiaromaticity: a comparison of theoretical and experimental enthalpies of hydrogenation In: *J. Phys. Chem.* **2007**, 111 (6), pp. 1123-1132.

Nagubandi, S.; Fodor, G. (1980): The mechanism of the Bischler-Napieralski reaction In: *J. Heterocycl. Chem.*, 17 (7), pp. 1457-1463.

Nemes, P.; Balázs, B.; Tóth, G.; Scheiber, P. (1999): Synthesis of fused heterocycles from beta-enaminonitrile and carbonyl compounds In: *Synlett* 2, 222.

Nemes, P.; Vincze, Z.; Balázs, B.; Tóth, G.; Scheiber, P. (2003): Synthesis of pyrrole and pyridine derivatives with cyclisation of enamines and unsaturated carbonyls In: *Synlett*. 2, p. 250.

Noole, A.; Borissova, M.; Lopp, M.; Kanger, T. (2011): Enantioselective organocatalytic aza-ene-type domino reaction leading to 1, 4-dihydropyridines In: *J. Org. Chem.* 76 (6), p. 1538.

Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. (2002): The First Direct and Enantioselective Cross-Aldol Reaction of Aldehydes In: *J. Am. Chem. Soc.* 124 (24), pp. 6798-6799.

Nukui, S., Sodeok, M., Sasai, H., Shasaki, M. (1995): Regio- and Stereoselective Functionalization of an Optically Active Tetrahydroindolizine Derivative. Catalytic Asymmetric Syntheses of Lentiginosine, 1,2-Diepileptiginosine, and Gephyrotoxin 209D, In: *J. Org. Chem.*, 60, (2), pp. 398-404.

Okino, T.; Ohashi, Y.; Takemoto, Y. (2003): Enantioselective Michael reaction of malonates to nitroolefins catalyzed by bifunctional organocatalysts In: *J. Am. Chem. Soc.* 125 (42), pp. 12672-12673.

Paradowska, J.; Stodulski, M.; Mlynarski, J. (2009): Catalysts based on amino acids for asymmetric reactions in water In: *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48 (24), pp. 4288-4297.

PEREKALIN, V. V. (1994): Nitroalkenes: Conjugated Nitrocompounds, John Wiley & Sons Ltd.

Pilipecz, M. V., Mucsi, Z., Nemes, P., Scheiber, P. (2007): Hemistry of nitroenamines. Synthesis of pyrrolizine derivatives In: *Heterocycles*, 71 (9), pp. 1919-1928.

Pilipecz, M. V., Varga, T. R., Mucsi, Z., Scheiber, P., Nemes, P.(2008): [3+3] Cyclization reactions of beta-nitroenamines and beta-enaminonitriles with alpha,beta-unsaturated carboxylic acid chlorides In: *Tetrahedron* 64, pp. 5545-5550.

Pilipecz, M. V.; Scheiber, P.; Vincze, Z.; Varga, T. G.; Tóth, G.; Nemes, P. (2014): One-pot reactions of nitroenamines with anilines and ethyl glyoxylate In: *Tetrahedron* 70, pp. 4355-4360.

Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E. (1990): Enantioselective total syntheses of indolizidine alkaloids 167B and 209D In: *J. Org. Chem.* 55 (15), pp. 4688-4693.

Pommelet, J-C.; Dhimane, H.; Chuche, J. (1988): Efficient synthesis of acetylated bicyclic [n.3.0] hydroxypyrroles from cyclic lactams via flash vacuum pyrolysis of Meldrum's acid derivatives In: *J. Org. Chem* 53 (24), pp. 5680-5685.

Rajappa, S.; Advani, B. G. (1977): Themenaminic of 2-nitromethylenethiazolidine In: *Proc. Ind. Acad. Sci* 91(6), pp. 463-466.

Rajappa, S. (1981): Nitroenamines: Preparation, structure and synthetic potential In: *Tetrahedron*, 37 (8), pp.1453-1480.

Ranu, B. C.; Banerjee, S. (2007): Significant rate acceleration of the aza-Michael reaction in water In *Tetrahedron Lett.*, 48 (1), pp. 141-143.

REDDY, I. K.; MEHVA, R. (2008): *Chirality in Drug Design and Development*, (New York: Marcel Dekker)

Robinson, R. S.; Dovevy, M. C.; Gravestock, D. (2005): Silver-Catalyzed Hydroamination: Synthesis of *N*-Bridgehead Pyrroles, Incorporating a Protection-Deprotection Strategy for Preparation of Cyclic Secondary Vinylogous Carbamate In: *Eur. J. Org. Chem.*, 3, pp. 505-511.

Sagitullina, G. P.; Garkushenko, A. K.; Atavin, E. G.; Sagitullin, R. S. (2009): One-pot synthesis of 5-nitropyridines by the cyclocondensation of nitroacetone, triethyl orthoformate and enamines In: *Mendeleev Communications* 19 (3), pp. 155-156.

Santos, L. S.; Pilli, R. A. (2001): Total synthesis of (±)-homopumiliotoxin 223G In: *Tetrahedron Letters*, 42, pp. 6999-7001.

Scheiber, P.; Pilipecz, M. V.; Mucsi, Z.; Nemes, P. (2007): Chemistry of nitroenamines, Synthesis of pyrrolizine derivatives In: *Heterocycles* 71 (9) pp. 1919-1928.

Severin, T.; Bück, B. (1964): A Simple Nitrovinylation Reaction In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 3 (12), pp. 806.

Smith, S. W. (2009): Chiral toxicology: it's the same thing...only different In: *Toxicol. Sci.*, 110 (1), 4-30.

Sparr, C., Schweizer, W. B., Senn, H. M., Gilmour, R. (2009): The fluorine-iminium ion gauche effect: proof of principle and application to asymmetric organocatalysis In: *Angew. Chem., Int. Ed.* 48 (17), pp. 3065-3068.

Tárkányi G, Király P, Soós T, Varga S (2012): Active conformation in amine-thiourea bifunctional organocatalysis preformed by catalyst aggregation, In: *Chem.-Eur. J.* 18: (7) pp. 1918-1922.

Tehrani, K. A., D'hooghe, M., DeKimpe, N. (2003): Novel synthesis of indolizidines and quinolizidines In: *Tetrahedron* , 59, 3099-3108.

Tokumitsu, T._(1990): Reaction of β -Nitroketeneaminal with Olefins Bearing Electron-Withdrawing Group and Aldehydes In: *Bull.of the Chem. Soc of J.* 63 (7), pp. 1921-1924.

Tong, S. T.; Barker, D. (2006): A concise synthesis of ($\pm$) and a total synthesis of (+)-epiquinamide In: *Tetrahedron Letters* 47 (29), pp. 5017-5020.

Trost, B. M.; Brindle, C. S. (2010): The direct catalytic asymmetric aldol reaction In: *Chem. Soc. Rev.*, 39, pp. 1600.

Ulbrich, H.; Fiebich, B.; Dannhardt, G (2002): Cyclooxygenase-1/2 (COX-1/COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) inhibitors of the 6,7-diaryl-2,3-1H-dihydropyrrolizine type In: *Eur. J. Med. Chem.*, 37, pp. 953.

Varga, S.; Jakab, G.; Drahos, L.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Soós, T. (2011): Double Diastereocontrol in Bifunctional Thiourea Organocatalysis: Iterative Michael-Michael-Henry Sequence Regulated by the Configuration of Chiral Catalysts, In: *Organic Letters*, 13 (20), pp. 5416-5419.

Varga, T. R.; Nemes, P.; Mucsi, Z.; Scheiber, P. (2007): A concise synthetic pathway towards 5-substituted indolizidines In: *Tetrahedron Letters*, 48 (7), pp. 1159-1161.

Vincze, Z.; Mucsi, Z.; Scheiber, P.; Nemes, P. (2008): 1,6-electrocyclization of 1-azatriene derivatives In: *European J. Org. Chem.* 6, 1092-1100.

Vincze, Z.; Nemes, P.; Balázs, B.; Tóth, G.; Scheiber, P. (2004): Cerium(III)-catalyzed cyclizations with 1-cyanomethylene tetrahydroisoquinoline: Substituent controlled formation of fused pyrroles or pyridines In: *Synlett* 6, 1023-1026.

Wang, M. X.; Miao, W. S.; Cheng, Y.; Huang, Z. T. (1999): A systematic study of reaction of heterocyclic enamines with electrophilic alkynes: a simple and efficient synthetic route to 2-pyridinone-fused heterocycles In: *Tetrahedron* 55 (51), pp. 14611-14622.

Wijdeven, M. A.; Botman, N. M.; Wijtmans, R.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T.; Blaauw, R. H. (2005): Total Synthesis of (+)-Epiquinamide In: *Organic Letters*, 7 (18), pp. 4005-4007.

Wijdeven, M. A.; Wijtmans, R.; van den Berg, R. J. F.; Noorduyn, W.; Schoemaker, H. E.; Sonke, T.; van Delft, F. L.; Blaauw, R. H.; (2016): Decarboxylative Annulation of α -Amino Acids with γ -Nitroaldehydes In: *Org. Lett* 18 (17), pp. 4277-4279.

Yamamoto, Y.; Momiyama, N.; Yamamoto, H. (2004): Nitroso and Azo Compounds in Modern Organic Synthesis: Late Blooming but Very Rich

Zhang, J.; Morris-Natschke, S. L.; Ma, D.; Shang, X-F.; Yang, C-J.; Liu, Y-Q.; Lee, K-H. (2021): Biologically active indolizidine alkaloids In: *Med Res Rev.*, 41 (2), pp. 928–960.

Zu, L., Xie, H., Li, H., Wang, J., Yu, X., Wang, W. (2008): Chiral Amine-Catalyzed Enantioselective Cascade Aza–Ene-Type Cyclization Reactions In: *Chem.-Eur. J.* 14 (21), pp. 6333-6335.

M2. MELLÉKLET -KÍSÉRLETI RÉSZ

M2.1. Felhasznált anyagok, műszerek

Kutatási munkám preparatív szerves kémiai műveleteken alapszik. A szintézisekhez szükséges kiindulási anyagok beszerzése a Sigma-Aldrich Kft.-től (finomvegyszerek), és a Molar Chemicals Kft.-től (oldószerek) történt.

A reakciók monitorozása vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) történt TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck) alumínium lemezen. Az előállított anyagok tisztítása és a termékelegyek szétválasztása oszlopkromatográfiával történt Silica gel 100 (0,063 - 0,200 mm, Merck) adszorbensen. Az oldószerek eltávolítása csökkentett nyomáson rotációs vákuumbepárlóval történt.

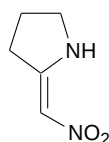
A ¹³C és ¹H NMR spektrumok felvétele Bruker 300 típusú (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75,5 MHz) spektrométeren történt, deuterált kloroformban, a csatolási állandók Hz-ben vannak megadva.

A HPLC vizsgálatot Merck Hitachi készüléken végeztem:

- Chiracel OD királis oszlopon, izopropanol-hexán 1:1 arányú eluenssel
- Chiral-AGP oszlopon, acetonitril-víz 10 %- 90 % eluenssel

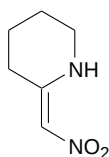
M2.2. Reprodukciós eljárások

Általános eljárás a 52a-c nitroenaminok előállításához: A megfelelő 52a-c enaminoétert nitro-metánban 18 órán át forraljuk. Ezután az oldatot bepároljuk, és a kapott nyersterméket átkristályosítással tisztítjuk.

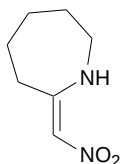


2-Nitrometilén-pirrolidin (52a): Átkristályosítás etil-acetátból, vagy 2-propanolból, sárga szilárd anyag. Kitermelés: 78 %. Op.: 115-117 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.97 (m, 2H), 2.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 9.8 (s,

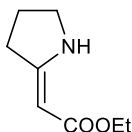
1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 20.8, 32.0, 49.2, 105.3, 163.1 ppm.
 $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ -re számított: 128.06. EI-MS: m/z = 129.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-Nitrometilén-piperidin (52b): Átkristályosítás etil-acetátból, sárgásfehér, szilárd anyag. Kitermelés: 72 %. Op.: 78-79 oC. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.65 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.39 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 10.51 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-*d*6): 18.5, 21.8, 26.8, 42.0, 103.6, 160.9 ppm. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ -re számított: 142.07. EI-MS: m/z = 143.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

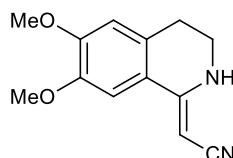


2-Nitrometilén-azepán (52c): Átkristályosítás etil-acetátból, fehér szilárd anyag. Kitermelés: 72 %. Op.: 90-91 oC. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 1.55 (m, 4H), 1.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 10.32 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 25.1, 28.2, 29.6, 31.6, 44.3, 108.6, 164.4 ppm. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ -re számított: 156.09. EI-MS: m/z = 157.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Etil 2-(pirrolidin-2-iliden)-acetát (13): Dimetil-szulfátot (1mol, 126 g, 94,5 ml) és pirrolidont (1 mol, 85g, 76 ml) benzolban forraltunk 16 órán keresztül, az oldatot semlegesítése 300 g kalcium-karbonáttal és 300 ml vízzel 30 perc kevertetéssel történik. A terméket éterrel extraháltuk, majd bepároltuk. Az iminoétert meldoninsavval (0,32 mol, 47 g) és TEA-val 88 ml) benzolban (310 ml) 24 órán keresztül forraltuk. Ciklohexán adtunk hozzá, a levált kristályokat szűrtük, ciklohexánnal mostuk. 5,21 g nátriumot és 460 ml etanolt adtunk hozzá, majd 8 órán

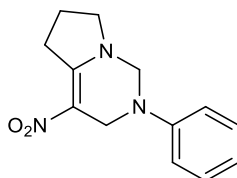
keresztül refluxáltattuk. Bepárlás után a maradványhoz 350ml vizet adtunk, diklórmétánnal extraháltuk. Fehér szilárd anyag. Kitermelés: 75 %. Op.: 89-90 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.35 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 11.47 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 14.3, 33.0, 37.6, 49.2, 57.0 105.3, 163.1, 171.2 ppm. $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}_2$ -re számított: 155.19. EI-MS: m/z = 155.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



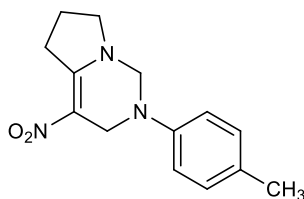
2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin-1-ilidén)-acetonitril (105a) előállítása: 2-(3,4-dietoxifenil)etil-amin (20,9 g, 100 mmol) és etil-cianoacetát (11,3 g, 100 mmol) elegyét 3 órán át forraltuk kloroformban. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtve, megszilárdult. A szilárd anyagot hideg etanollal mostuk, majd etanolból való átkristályosítással tisztítottuk. A keletkezett 2-cián-*N*-[2-(3,4-dietoxifenil)etil]acetamid. Az utóbbi termék gyűrűzárása POCl_3 -mal történik kloroformban. Kitermelés 80%, Op.: 167°C, IR: 3348 (NH), 2167 (CN), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.32 ± 1.52 (m, 2 Me); 2.75 ± 2.89 (m, CH_2); 3.30 ± 3.46 (m, CH_2N); 3.98 ± 4.16 (m, 2 CH_2O); 4.23 (s, =CH-); 5.64 (s, NH); 6.63, 7.01 (2s, 2 arom. H). EI-MS: 258 (100, M^+), 230 (13), 201 (23), 173 (26), 149 (44), 91 (16), 81 (33), 69 (68), 57 (53), 55 (41). $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ -re számított: 258.32

M2.3. Új vegyületek előállítása

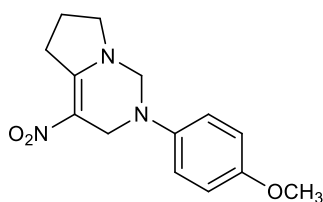
Általános eljárás 142a-d előállításához: 1 mmol 2-nitrometilén-pirrolidin (13, 52), 1 mmol anilin vagy szubsztituált anilin és 250 mg formalin (35%, kb. 3 mmol formaldehid) oldatát 3 ml etanolban 3-8 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután lehűtöttük, a kristályos terméket szűrtük, vagy az oldatot bepároltuk, a nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.



4-Nitro-2-fenil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo[1,2-c]pirimidin (142a). A termék oszlopkromatográfiás tisztítása (*terc*-butil-metil-éter:izo-propilamin, 9:1) halványsárga kristályokat eredményezett. Kitermelés: 77%; R_f 0,43 (*terc*-butil-metil-éter: izo-propil-amin, 9:1); Op.: 119-120 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 6.90 (5H, m), 4.71 (2H, s, 3-H), 4.50 (2H, s, 1-H), 3.59 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, 7-H), 3.43 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, 5-H), 2.09 (2H, qui, $J = 7.5$ Hz, 6-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 148.1, 129.5, 121.9, 118.0, 114.7, 63.9, 52.4, 47.0, 34.2, 20.3; HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ -re számított: 246.1237; mért: 246.1246.

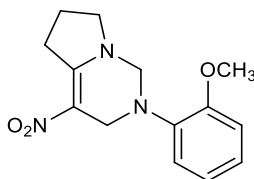


4-Nitro-2-tolil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo[1,2-c]pirimidin (142b) A reakcióelegy hűtését követően a termék kikristályosodott a reakcióelegyből sárga kristály formájában. Kitermelés: 63%; R_f 0,36 (*terc*-butil-metil-éter: izo-propil-amin, 9:1); Op.: 184 °C (EtOH). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.09-6.83 (4H, m, Ar-H), 4.67 (2H, s, 3-H), 4.45 (2H, s, 1-H), 3.58 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, 7-H), 3.43 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, 5-H), 2.27 (3H, s, Ar- CH_3), 2.08 (2H, qui, $J = 7.5$ Hz, 6-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 145.8, 131.5, 129.9, 118.1, 114.8, 64.2, 52.3, 47.2, 34.2, 20.3; HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ -re számított: 260.1394; mért: 260.1402.



2-(4-Metoxi-fenil)-4-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo[1,2-c]-pirimidin (142c): A reakcióelegy hűtését követően a termék kikristályosodott a reakcióelegyből sárga kristály formájában. Kitermelés: 72%; R_f 0,33 (*terc*-butil-methyl-éter: izo-propil-amin, 9:1); Op.: 152-153 °C (EtOH). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.89-6.76 (4H, m, Ar-H), 4.60 (2H, s, 3-H), 4.37 (2H, s, 1-H), 3.73 (3H, s, O- CH_3), 3.57 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, 5-H), 3.40 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, 7-H), 2.05 (2H, qui, $J = 7.5$ Hz, 6-H); ^{13}C NMR (75 MHz,

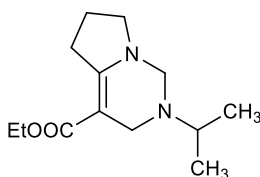
CDCl₃) δ 161.0, 154.7, 141.6, 118.8, 113.5, 64.7, 54.7, 52.2, 47.5, 34.2, 20.1; HRMS m/z: [M+H]⁺ C₁₄H₁₈N₃O₃-re számított: 276.1343; mért: 276.1346.



2-(2-Metoxi-fenil)-4-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo[1,2-c]pirimidin (142d).

Etil-acetátból kristályosítva sárga kristálykiválás. Kitermelés: 49%; R_f 0,38 (terc-butil metil éter: izo-propil-amin, 9:1); Op.: 185-187 °C (EtOH). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10-6.80 (4H, m, Ar-H), 6.78 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 4.64 (2H, s, 3-H), 4.41 (2H, s, 1-H), 3.89 (3H, s, O-CH₃), 3.54 (2H, t, J = 7.5 Hz, 5-H), 3.46 (2H, t, J = 7.5 Hz, 7-H), 2.07 (2H, qui, J = 7.5 Hz, 6-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 151.9, 137.2, 124.4, 121.0, 119.7, 114.6, 111.4, 63.9, 55.5, 52.1, 47.4, 34.3, 20.1; HRMS m/z: [M+H]⁺ C₁₄H₁₈N₃O₃-re számított: 276.1343; mért: 276.1351.

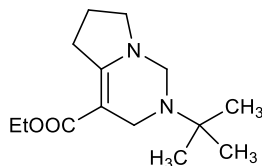
Általános eljárás 143a-k előállításához: 1 mmol pirrolidin-2-yliden-ecetsav-etilészter, 1 mmol primer amin és 280 mg formalin (35%, kb. 2,8 mmol formaldehid) 3 ml etanolos oldatát 3-8 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakciót VRK-n követtük. Az oldatot bepároltuk, a nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk., hexán/tert-butilmetiléter/i-propilamin (50:45:5) eluenssel.



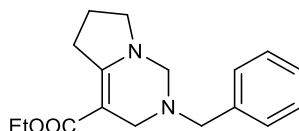
2-Izopropil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo(1,2-c)-pirimidin-4-karbonsav-etil-észter (143a).

A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (diklórmetán/diizopropil-éter, 7:3) szintelen olajat kaptunk (194 mg) Kitermelés: 82 %; R_f 0,40 (hexán/terc-butil-metil-éter/izo-propil amin, 50:45:5); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃), 3.97 (2H, s, 1-H), 3.48 (2H, s, 3-H), 3.27 (2H, t, J = 7.0 Hz, 7-H), 3.01 (2H, t, J = 7.5 Hz, 5-H), 2.84 (1H, hept, J = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂), 1.94 (2H, m, 6-H), 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12 (6H, d, J = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 158.8, 87.8, 63.3, 58.5, 51.3, 50.9,

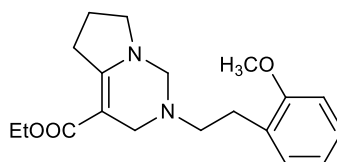
45.9, 32.2, 21.2, 20.3, 15.0; HRMS m/z : $[M+H+NH_3]^+$ $C_{13}H_{26}N_3O_2$ -re számított: 256.2020; mért: 256.2019.



2-*tert*-Butil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo(1,2-c)-pirimidin-4-karbonsav-etil-észter (143b): A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (diklórmetán/diizopropil-éter, 7:3) színtelen olajat kaptunk (153 mg) Kitermelés: 61 %; R_f 0.58 (hexán/*tert*-butil-metil-éter/*izo*-propil-amin, 50:45:5); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 3.92 (2H, s, 1-H), 3.47 (2H, s, 3-H), 3.28 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, 7-H), 3.00 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, 5-H), 1.96 (2H, qui, $J = 7.0$ Hz 6-H), 1.24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3); 1.19 (9H, s, $C(CH_3)_3$); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167.5 O=C-O, 158.6 C-4a, 89.0 C-4, 60.7 C-1, 58.5 OCH_2 , 53.5 $C(CH_3)_3$, 50.7 C-7, 42.8 C-3, 32.1 C-5, 26.5 $C(CH_3)_3$, 21.0 C-6, 14.8 OCH_2CH_3 ; HRMS m/z : $[M+H]^+$ $C_{14}H_{25}N_2O_2$ -re számított: 253.1911; mért: 253.1902.

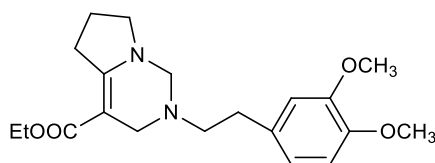


2-Benzil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo(1,2-c)pirimidin-4-karbonsav-etil-észter (143c): A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (hexán/*tert*-butil-metil-éter/*izo*-propil-amin, 50:45:5) színtelen olajat kaptunk (119 mg) Kitermelés: 42%; R_f 0,37 (hexán/*tert*-butil-metil-éter/*izo*-propil-amin, 50:45:5); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.23 (5H, m, ArH), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 3.90 (2H, s, 3-H), 3.65 (2H, s, CH_2 -Ar), 3.55 (2H, s, 4-H), 3.23 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, 7-H), 3.09 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 1.97 (2H, qui, $J = 7.5$, 6-H), 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.8, 158.2, 138.3, 129.1, 128.3, 127.3, 86.3, 64.7, 58.5, 57.7, 50.8, 49.3, 32.1, 20.9, 14.73; HRMS m/z : $[M+H]^+$ $C_{17}H_{23}N_2O_2$ -re számított: 287.1714; mért: 287.1721.



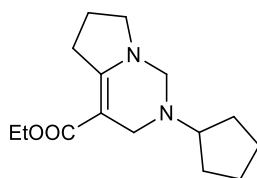
2-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo(1,2-c)-pirimidin-4-

karbonsav-etil-észter (143d): A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (hexán/*terc*-butil-metil-éter/*izo*-propil-amin, 50:45:5) színtelen olajat kaptunk (210 mg) Kitermelés: 64%; R_f 0,53 (*terc*-butil-metil-éter/*izo*-propil-amin, 50:45:5); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, 4'-H), 7.16 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 6'-H), 6.89 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, 5'-H), 6.85 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 3'-H), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 4.03 (2H, s, 1-H), 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.56 (2H, s, 3-H), 3.30 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, 7-H), 3.06 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, 5-H), 2.89 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 2.70 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 1.96 (2H, qui, $J = 7.0$ Hz, 6-H), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.8 $\text{O}=\text{C}-\text{O}$, 158.1 C-4a, 157.5 C-2', 130.2 C-6', 127.4 C-4', 120.4 C-5', 110.3 -3', 65.9 C-1, 58.5 OCH_2 , 55.2 OCH_3 , 53.7 NCH_2CH_2 , 51.0 C-7, 49.0 C-3, 32.1 C-5, 29.2 NCH_2CH_2 , 20.9 C-6, 14.8 OCH_2CH_3 ; HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ -re számított: 331.2016; mért: 331.2034.

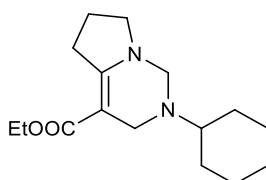


2-[2-(3,4-dimethoxi-fenil)-etil]-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo(1,2-c)pirimidin-4-

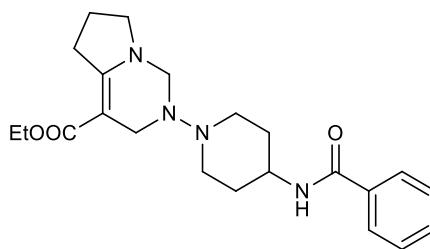
karbonsav-etil-észter (143e): A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (EtOAc /diklórmétán/*izo*-propil-amin, 74:24:2) színtelen olajat kaptunk (277 mg) Kitermelés: 77%; R_f 0,32 (hexán/*terc*-butil-metil-éter/*izo*-propil amin, 50:45:5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.82 - 6.69 (3H, m, Ar-H), 4.11 (2H, q, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3), 3.98 (2H, s 1-H), 3.86 (3H, s, OCH_3), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.54 (2H, s, 3-H), 3.26 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, 7-H), 3.04 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 2.79-2.74 (4H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 1.94 (2H, qui, $J = 7.2$ Hz, 6-H), 1.25 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 158.1, 148.9, 147.5, 132.8, 120.5, 112.1, 111.4, 86.4, 66.3, 58.5, 55.92, 55.86, 55.51, 50.9, 48.7, 34.4, 32.1, 20.9, 14.7; HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ -re számított: 361.2122; mért 361.2114.



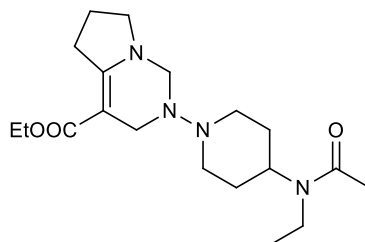
2-(ciklopentil)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo(1,2-c)-pirimidin-4-karbonsav-etil-észter (143f): A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (diklórometán/diizopropil-éter, 7:3) színtelen olajat kaptunk (180 mg) Kitermelés: 68%; R_f 0,54 (eluens: EtOAc/izo-propil-amin, 20:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.12 (2H, q, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3), 3.98 (2H, s 1-H), 3.50 (2H, s, 3-H), 3.30 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, 7-H), 3.06 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 2.76 (1H, m,), 2.05-1.45 (10H, m), 1.25 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 158.5, 86.7, 65.2, 62.3, 58.6, 51.0, 48.5, 32.1, 31.3, 24.0, 21.0, 14.8, HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ -re számított: 265.1911; mért: 265.1900.



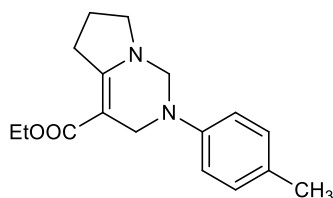
2-(ciklohexil)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo(1,2-c)-pirimidin-4-karbonsav-etil-észter (143g): A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (diklórometán/diizopropil-éter, 7:3) színtelen olajat kaptunk (195 mg) Kitermelés: 70%; R_f 0,57 (eluens: EtOAc/izo-propil-amin, 20:1), 50:45:5) 0.32. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.12 (2H, q, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3), 4.03 (2H, s 1-H), 3.55 (2H, s, 3-H), 3.28 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, 7-H), 3.04 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 2.51-2.40 (1H, m,), 2.05-1.09 (12H, m), 1.25 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 158.8, 87.6, 62.9, 59.6, 58.5, 50.7, 45.8, 32.1, 30.4, 26.1, 25.7, 21.0, 14.8. HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ -re számított: 279.2067; mért: 279.2062.



Etil-2-(1-benzilpiperidin-4-il)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolo-[1,2-c]pirimidin-4-karboxilát (143h): A nyerste­r­mék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (ciklohexán/etil-acetát 2:1) sárga olajat kaptunk (213 mg) Kitermelés: 58%, R_f 0,40 (eluens: EtOAc/izo-propi-amin, 20:1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.24 (5H, m, ArH), 4.12 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 4.04 (2H, s 1-H), 3.55 (2H, s, 3-H), 3.51 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.26 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, 7-H), 3.03 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 2.93 (2H, dt, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 2', 6'- H_{equ}), 2.46 (1H, tt, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 4'-H), 2.00 (2H, td, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 2',6'- H_{ax}), 1.85 (2H, dt, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 3',5'- H_{equ}), 1.63 (2H, qd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 3',5'- H_{ax}), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 158.9, 138.5, 129.2, 128.2, 127.0, 87.4, 63.0, 62.8, 58.6, 58.0, 52.9, 50.7, 46.0, 32.1, 29.9, 21.0, 14.8. HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ -re számított: 370.2489; mért: 370.2486.

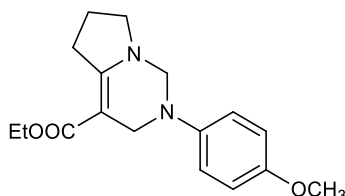


Etil-2-(1-etil-piperidin-3-il)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo-[1,2-c]pirimidine-4-karboxilát (143i): A nyerste­r­mék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/etil-acetát 2:1) sárga olaj (185 mg) Kitermelés: 60%, R_f 0,41 (eluens: EtOAc/*i*-propyl amine, 20:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.12 (2H, q, $J = 6.9$ Hz, OCH_2CH_3), 4.10 (2H, s 1-H), 3.60 (2H, s, 3-H), 3.29 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, 7-H), 3.11-3.01 (1H, m, 2'- H_{equ}), 3.04 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 2.89-2.79 (1H, m, 6'- H_{equ}), 2.77-2.64 (1H, m, 3'-H), 2.52-2.38 (2H, m, NCH_2CH_3), 2.02-1.42 (6-H, m, 2',6'- H_{ax} , 4',5'-H), 1.26 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, OCH_2CH_3), 1.10 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, NCH_2CH_3), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 158.8, 87.2, 63.3, 58.5, 57.6, 56.7, 53.2, 52.7, 50.8, 45.8, 32.1, 28.5, 24.5, 20.9, 14.8, 11.9; HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ -re számított: 308.2333; mért: 308.2329.



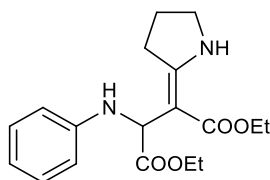
2-p-Tolil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo(1,2-c)pirimidin-4-karbonsav-etil-észter

(143j): A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása (hexán/*tert*-butilmetiléter/*i*-propilamin 50:45:5), majd egy második kromatográfia (EtOAc/hexán, 1:1) színtelen olajat eredményezett (51 mg) Kitermelés: 18%; R_f 0,32 (eluens: hexán/*tert*-butilmetiléter/*izo*-propil-amin, 50:45:5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, ArH), 6.91 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, ArH), 4.56 (2H, s, 3-H), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 4.09 (2H, s, 1-H), 3.34 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, 7-H), 3.04 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 2.28 (3H, s, Ph- CH_3), 1.95 (2H, qui, $J = 7.5$, 6-H), 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 157.5, 146.3, 129.7, 128.8, 117.9, 88.0, 63.8, 58.6, 50.8, 47.3, 32.1, 20.9, 20.5, 14.8; HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 287.1755; mért: 287.1757.

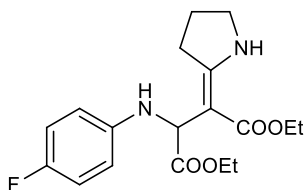


2-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-pirrolo(1,2-c)pirimidin-4-karbonsav-etil-észter (143k):

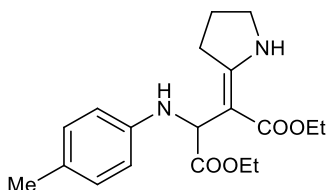
A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: hexán/*tert*-butilmetiléter/*izo*-propilamin 50:45:5), majd egy második kromatográfia (eluens: EtOAc/hexán, 1:1) színtelen olajat eredményezett. (89 mg) Kitermelés: 29%; R_f 0,32 (hexán/*tert*-butilmetiléter/*izo*-propil-amin, 50:45:5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 6.81 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 4.50 (2H, s, 3-H), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 4.04 (2H, s, 1-H), 3.76 (3H, s, OCH_3), 3.31 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, 7-H), 3.04 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 1.94 (2H, qui, $J = 7.5$, 6-H), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 158.2, 138.3, 129.1, 128.3, 127.3, 86.3, 64.7, 58.5, 57.7, 50.8, 49.3, 32.1, 20.9, 14.73; HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$: 303.1704; mért: 303.1700.



(Z)-Diethyl 2-(fenilamino)-3-(pirrolidin-2-ilidin)-szukcinát (148a): A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj, (107 mg) Kitermelés: 32%, R_f 0,40 (ciklohexán/EtOAc 2:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (1H, bs, 1'-NH), 7.14 (2H, t, $J = 8.2$ Hz, 3'',5''-H), 6.69 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.60 (2H, d, $J = 8.2$ Hz 2'',6''-H), 4.86 (1H, s,), 4.24 – 4.06 (4H, m, 2 OCH_2), 3.51 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, 5'-H), 2.96 – 2.71 (2H, m, 3'-H), 2.07 – 1.90 (2H, m, 4'-H), 1.29, (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3), 1.25 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 169.3, 166.8, 147.5, 129.3, 118.0, 114.0, 88.2, 61.2, 59.2, 56.4, 47.3, 31.5, 22.1, 14.8, 14.4. HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: 333.1809; mért: 333.1815.

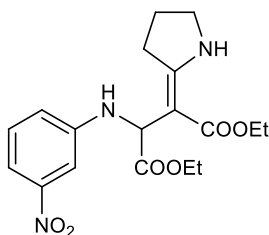


(Z)-Diethyl 2-(4-fluorofenilamino)-3-(pirrolidin-2-ilidin)-szukcinát (148b): A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj (199 mg) Kitermelés: 57%, R_f 0,34 (ciklohexán/EtOAc 2:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (1H, s, 1'-NH), 6.80 – 6.74 (2H, m, 3'',5''-H), 6.63 – 6.46 (2H, m, 2'',6''-H), 4.72 (1H, s, 2-H), 4.11 (4H, m, 2 OCH_2), 3.46 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, 5'-H), 2.96 – 2.63 (2H, m, 3'-H), 2.02 – 1.87 (2H, m, 4'-H), 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.16 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 169.1, 166.8, 157.8, 154.7, 143.9, 143.9, 115.8, 115.7, 115.3, 115.2, 87.9, 61.1, 59.2, 57.3, 47.3, 31.4, 22.0, 14.8, 14.3. HRMS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4\text{Na}$: 373.1534; mért: 373.1540.



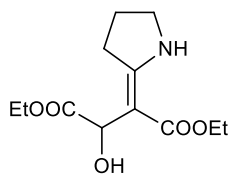
(Z)-Diethyl 2-(4-metil-fenilamino)-3-(pirrolidin-2-ilidin)- szukcinát (148c) A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga

olaj (125 mg) Kitermelés: 36%, R_f 0,42 (ciklohexán/EtOAc 2:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (1H s, 1'-NH), 6.96 (2H, d, J = 8.1, 3'',5''-H) 6.57 (2H, d, J = 8.1 Hz, 2'',6''-H), 4.84 (1H, s, 2-H), 4.26 – 4.10 (4H, m, 2 OCH_2), 3.50 (2H, t, J = 7.0 Hz, 5'-H), 2.98 – 2.70 (m, 2H, 3'-H), 2.23 (3H, s, 4''-CH₃), 2.06 – 1.92 (2H, m, 4'-H₂), 1.30 (3H, t, J = 7.1, CH₃), 1.23 (3H, t, J = 7.1, CH₃). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 169.3, 166.9, 145.3, 129.9, 129.8, 114.4, 88.3, 61.1, 59.2, 56.9, 47.3, 31.5, 22.1, 20.6, 14.9, 14.4. HRMS m/z : M^+ számított $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: 346.1887; mért: 346.1891.

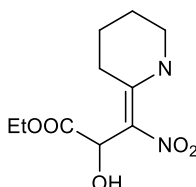


(Z)-diethyl 2-(3-nitrofenilamino)-3-(pirrolidin-2-ilidin)-szukcinát (148d) A nyers termék oszlop-kromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj, (117 mg) Kitermelés: 31%, mp 105-106 °C, R_f 0,30 (ciklohexán/EtOAc 2:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (1H, s, 1'-NH), 7.50 (1H, d, J = 7.8 Hz, 4''-H), 7.35 (1H, s, 2''H), 7.23 (1H, t, J = 8.0 Hz 5''-H), 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz, 6''-H), 4.88 (1H, s, 2-H), 4.25-4.12 (4H m, 2 OCH_2), 3.55 (2H, t, J = 7.2 Hz, 5'-H), 2.93-2.77 (2H, m, 3'-H), 2.11-2.01 (2H, m, 4'-H), 1.28 (3H t, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.23 (3H t, J = 7.0 Hz, CH₃). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.55, 169.04, 167.03, 149.59, 148.00, 129.73, 120.09, 112.32, 107.07, 86.89, 61.64, 59.47, 55.86, 47.39, 31.55, 22.15, 14.81, 14.39. HRMS m/z : M^+ számított $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$: 377.1581; mért: 377.1588.

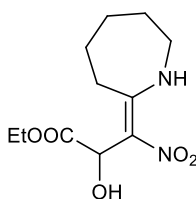
Általános eljárás 151a-c előállításához: Az etil-glioxilát oldat (50 % w/w-os toluolos oldat, 0.61 ml, 3.0 mmol) és **13** enaminoészter (282 mg, 3.0 mmol) EtOAc-ban (10ml) való feloldása után szobahőmérsékleten 2 óráig kell kevertetni. Az oldószer lepárlása után a nyers terméket ciklohexánból kell átkristályosítani.



(Z)-Diethyl-2-hidroxi-3-(pirrolidin-2-ilidin)-szukcinát (151a): Fehér kristály (720 mg) Kitermelés: 94%; Op: 85-86 °C; R_f 0,39 (ciclohexán/EtOAc 1:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (1H, bs, OH), 4.69 (1H, s, 2-H), 4.18 – 4.03 (4H, m, 2 OCH_2), 3.52 (2H, t, J = 7.6 Hz, 5'-H), 2.77 (2H, t, J = 7.0 Hz, 3'-H), 2.04 – 1.96 (2H, m, 4'-H), 1.20 (3H, t, J = 7.1, CH_3), 1.17 (3H, t, J = 7.1, CH_3), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177.7, 168.9, 167.4, 89.3, 70.0, 61.5, 59.1, 47.6, 31.1, 21.9, 14.6, 14.4. HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_5$: 258.1336; mért: 258.1340.

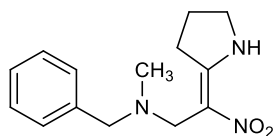


(Z)-etil 2-hidroxi-3-nitro-3-(piperidin-2-ilidin)propanoát (151b): Fehér kristály (500 mg, 87%) Op: 87-88 °C; R_f 0,43 (ciclohexán/EtOAc 1:1), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (1H, bs, OH), 4.69 (m, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 4H), 3.52 (2H, t, J = 7.6 Hz, 5'-H), 2.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 6H), 1.29 (t, J = 7.1, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 166.8, 167.2, 90.3, 68.0, 62.6, 59.4, 48.6, 30.1, 22.9, 14.8, 14.3. HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: 244.2436; mért: 244.2415.

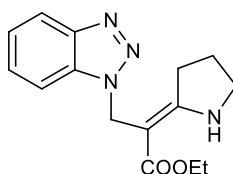


(Z)-etil 3-(azepán-2-ilidin)-2-hidroxi-3-nitropropanát (151c): Fehér kristály (630 mg, 91%) Op: 87-88 °C; R_f 0,41 (ciclohexán/EtOAc 1:1), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (1H, bs, OH), 4.71 (m, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 4H), 3.52 (2H, t, J = 7.6 Hz, 5'-H), 2.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.24 – 2.18 (m, 3H), 2.04 – 1.96 (m, 6H), 1.29 (t, J = 7.1, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177.8, 168.8, 165.1, 90.3, 69.0, 62.6, 47.4,

30.6, 26.9, 26.1, 24.4, 14.3. HRMS m/z: $[M+H]^+$ számított $C_{11}H_{18}N_2O_5$: 258.2706; mért: 258.2705.



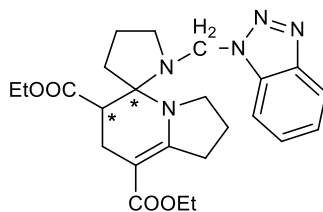
Benzil-metil-(2-nitro-2-pirrolidin-2-ilidin-etil)-amin (158). Benzotriazol-1-ylmetil-benzil-metil-amin (252 mg, 1.00 mmol), 2-nitrometilén-pirrolidin (52a) (128 mg, 1.00 mmol), kálium-*terc*-butoxid (112 mg, 1.00 mmol) oldatát etanolban (2 ml) 5 órán át keverik kevertetjük. Bepárlás után, a narancssárga nyersterméhez vizet adtunk hozzá (2 ml), majd extraháltuk etil-acetáttal (2x2 ml). Az etil-acetátos fázist szárítani kell (Na_2SO_4). Bepárlás után sárga viszkózus olaj marad vissza, amely állás közben megszilárdult (226 mg, 87%). Etil-acetátból átkristályosítottuk, sárga kristályos anyagot kaptunk R_f 0,60 (*terc*-butil-metil-éter/*izo*-propil-amin, 9:1); Op: 112-113 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (1H, bs, NH), 7.28 (5H, s Ar-H), 3.73 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.51 (2H, s, CH_2), 3.50 (2H, s, CH_2), 2.88 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.18 (3H, s, NCH_3), 2.12 (2H, qui, J = 7.5 Hz,); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.3, 139.5, 128.9, 128.1, 126.9, 116.2, 61.8, 54.3, 48.6, 42.0, 31.9, 21.5; HRMS m/z: $[M+H]^+$ számított $C_{14}H_{20}N_3O_2$: 262.1550; mért: 262.1550.



3-Benzotriazol-1-il-2-pirrolidin-2-ilidin-propionsav-etil-észter (160).

1-Benzotriazoilmetil-benzil-metilamin (504 mg, 2 mmol), enaminoészter (13) (310 mg, 2 mmol) oldatát acetonitrilben (3 mL) szobahőmérsékleten, 6 órán keresztül kevertettük. Az oldószer lepárlása után a sárga maradékot diizopropil-éterből átkristályosítottuk. R_f 0.27 (hexán/*terc*-butil-metil-éter/*izo*-propil-amin, 50:45:5); Op: 120-121 °C. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.56 (1H, s, NH), 7.99 (1H, d, J = 8.0 Hz, 4''-H), 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz, 7''-H), 7.51 (1H, t, J = 8.0 Hz, 6''-H), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz, 5''-H), 5.43 (2H, s, 3-H), 4.00 (2H, q, J = 7.1 Hz, OCH_2), 3.50 (2H, t, J = 7.5 Hz, 5'-H), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz, 3'-H), 1.95 (2H, qui, J = 7.5 Hz, 4'-H), 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ 168.1 C-2', 168.0 C-1,

145.0 C-3a'', 132.6 C-7a'', 126.6 C-6'', 123.5 C-5'', 118.9 C-4'', 111.3 C-7'', 83.3 C-2, 58.3 OCH₂, 47.8 C-5', 31.6 C-3', 21.1 C-4', 14.5 CH₃. HRMS m/z: [M+Na]⁺ C₁₅H₁₈N₄O₂Na-re számított: 309.1322; mért: 309.1323.



(2'S,6S)-diethyl-1'-(1-benzotriazol-2-ylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-spiro[indolizine-

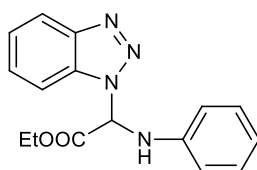
5,2'-pyrrolidine]-6,8-dicarboxylate (161a,b). 1-hidroxi-metil-benzotriazol (273 mg, 1.83 mmol) fehér szuszpenzióját és enaminoészert (13) (284 mg, 1.83 mmol) acetonitrilben (4 mL), szobahőmérsékleten kevertettük. 2 óra elteltével szintelen oldatot kaptunk. A reakcióelegy bepárlása után a sárga olaj hűtésre megszilárdul. Diizopropil-éterrel történő mosás után fehér kristályos anyagot (376 mg, 72%) kaptunk, amelyet etil-acetátból átkristályosítottunk Op: 125 °C.

161a ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 4''-H), 7.87 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 7''-H), 7.56 (1H, t, *J* = 8.3 Hz, 6''-H), 7.40 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, 5''-H), 5.87 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, 1a''-Ha), 5.69 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, 1a''-Hb), 3.99 (2H, m 8-COOCH₂), 3.74 (1H, dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 6-COOCH₂a), 3.62 (1H, dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 6-COOCH₂b), 3.43 (1H, m, 5'-Hα), 3.34 (1H, m, 5'-Hβ), 3.18 (1H, dd, *J* = 12.8, 5.0 Hz, H-6), 3.05 (1H, ddd, *J* = 18.0, 9.5, 1.5 Hz, 1-Hβ), 2.91 (1H, td, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 3-Hα), 2.65 (1H, dd, *J* = 15.7, 5.0 Hz, 7-Hβ), 2.62 (1H, ddd, *J* = 18.0, 9.5, 1.5 Hz, 1-Hα), 2.50 (1H, td, *J* = 9.0, 1.5 Hz, 3-Hβ), 2.37 (1H, dd, *J* = 15.7 Hz, 7-Hα), 2.24 (1H, m, 3-Hβ), 1.74 (1+1H, m, 3'-Hα and 4'-Hα), 1.65 (1H, m, 4'-Hβ), 1.61 (1H, m, 2'-Hα), 1.17 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, 8-COOCH₂CH₃), 0.90 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, 6-COOCH₂CH₃); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.9 6-C=O, 166.7 8-C=O, 158.8 C-9, 145.1 C-3a'', 132.8 C-7a'', 127.1 C-6'', 123.9 C-5'', 119.0 C-4'', 110.9 C-7'', 87.2 C-8, 79.0 C-5, 60.0 6-COOCH₂, 59.5 C-1a'', 58.1 8-COOCH₂, 52.1 C-5', 46.7 C-3, 44.4 C-6, 33.1 C-1, 32.9 C-3', 25.7 C-7, 22.4 C-4', 19.9 C-2, 14.7 8-COOCH₂CH₃, 13.6 6-COOCH₂CH₃.

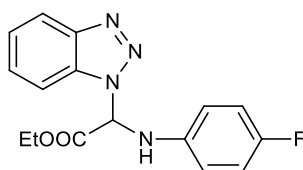
161b jellegzetes jelei: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.83 (1H, d, *J* = 14.2 Hz, 1a''-Ha), 5.63 (1H, d, *J* = 14.2 Hz, 1a''-Hb), 0.76 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, 6-COOCH₂CH₃); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.8 6-C=O, 143.7 C-3a'', 86.9 C-8, 59.8 6-

COOCH₂, 51.6 C-5', 46.5 C-3, 45.1 C-6, 33.3 C-1, 20.3 C-2, 13.4 6-COOCH₂CH₃.
HRMS m/z: [M]⁺ számított: C₂₄H₃₁N₅O₄: 453.2376; mért: 453.2337.

Általános eljárás 164a-d előállítására: Az etilglioxalát (50 tömegszázalékos toluolos oldat, 3,42 ml, 16,8 mmol), a benzotriazol (2,0 g, 16,8 mmol) és az amin (16,8 mmol) oldatát EtOH-ban (20 ml) feloldottuk, és szobahőmérsékleten kevertettük, amíg a kiindulási anyagok el nem fogytak. Lehűtés után a termék kikristályosodott az oldatból.

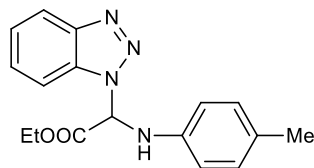


Etil 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-fenilamino)acetát (164a): A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj (2.95 g, 59%); *R_f* 0,57 (ciklohexán/EtOAc 2:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 7'-H), 7.68 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 4'-H), 7.45 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, 6'-H), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, 5'-H), 7.15 (2H, t, *J* = 7.7 Hz, 3'',5''-H), 6.96 (1H, d, *J* = 5.9 Hz, 4''-H), 6.81 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, 2'',6''-H), 5.67 (1H, s, 2-H), 4.25 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₃), 1.13 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 146.9, 143.6, 131.5, 129.7, 128.1, 124.5, 120.5, 120.4, 114.2, 110.5, 69.9, 63.7, 14.0. HRMS m/z: [M]⁺ számított C₁₆H₁₆N₄O₂: 296.1268; mért: 296.1270.

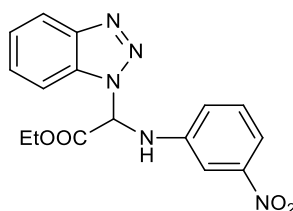


Etil 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-((4-fluorofenil)-amino)acetát (164b): A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj, (2.97 g, 75%); *R_f* 0,54 (ciklohexán/EtOAc 2:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 7'-H), 7.68 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 4'-H), 7.45 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, 6'-H), 7.35, (1H, t, *J* = 7.5 Hz, 5'-H), 6.82, (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 3'',5''-H), 6.75, (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 2'',6''-H), 5.62 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, 2-H), 4.34 – 4.14 (2H, m, CH₂CH₃), 1.11 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 146.8, 139.9,

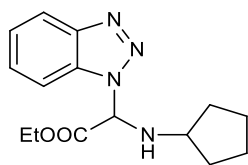
139.8, 131.4, 128.2, 124.6, 120.5, 116.4, 116.1, 115.4, 115.3, 110.4, 70.2, 63.8, 14.0.
HRMS m/z : M^+ számított $C_{16}H_{15}FN_4O_2$: 314.1174; mért: 314.1174.



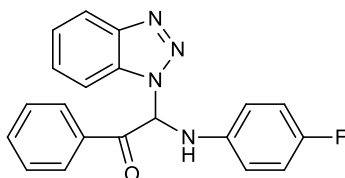
Etil 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-(p-tolilamino)-acetát (164c): A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj (3.80 g, 71%); R_f 0,6 (ciklohexán/EtOAc 2:1). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 7'-H), 7.69 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 4'-H), 7.43 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, 6'-H), 7.34 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, 5'-H), 6.94 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, 3'',5''-H), 6.72 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, 2'',6''-H), 5.57 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, 2-H), 4.24 (2H, m, CH_2CH_3), 2.17 (3H, s, CH_3 -Ph), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.8, 146.8, 141.2, 130.2, 128.0, 124.5, 120.4, 114.3, 110.5, 70.2, 63.6, 20.5, 14.0. HRMS m/z : M^+ számított $C_{17}H_{18}N_4O_2$: 310.1424; mért: 310.1429.



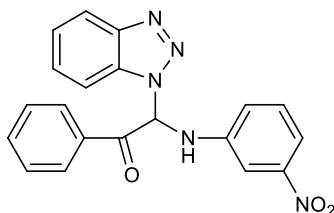
Etil 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-((3-nitrofenil)-amino)acetát (164d): A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj, (5.30 g, 92%); R_f 0,43 (ciklohexán/EtOAc 2:1). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 7'-H), 7.64 (1H, s, 2''-H), 7.68 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 4'-H), 7.59 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 4''-H), 7.49 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, 6'-H), 7.39, (1H, t, $J = 7.5$ Hz, 5'-H), 7.28 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, 5''-H), 7.13 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, 6''-H), 6.14 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, 2-H), 4.36 – 4.18 (2H, m, CH_2CH_3), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.2, 149.4, 146.8, 144.5, 130.6, 128.6, 127.5, 124.8, 120.7, 119.3, 115.0, 110.0, 109.2, 68.8, 64.2, 14.0. HRMS m/z : $[M+Na]^+$ számított $C_{16}H_{15}N_5O_4$: 364.1016; mért: 364.1016.



Etil 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-(ciklopentilamino)acetát (164e): A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj, (4.50 g, 74%); R_f 0,56 (ciklohexán/EtOAc 2:1), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 7'-H), 7.74 (1H, s, 2''-H), 7.6 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 4'-H), 7.59 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 4''-H), 7.38 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, 6'-H), 4.36 – 4.18 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.05-1.45 (m, 9H), 1.25 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 129.5, 126.2, 107.0, 96.7, 62.1, 51.0, 32.5, 31.3, 24.0, 21.0, 14.7, HRMS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$: 288.3411; mért: 288.3411.

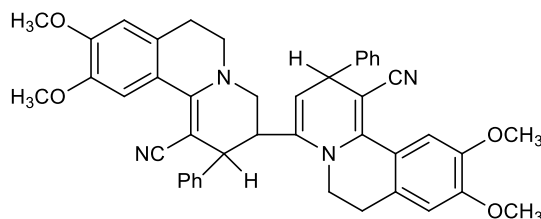


2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-((4-fluorofenil)amino)-1-feniletanon (164h): A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj (5.12 g, 92%); R_f 0,58 (ciklohexán/EtOAc 2:1), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 – 8.12 (m, 4H), 7.99 – 7.91 (m, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.40 (qd, $J = 6.6, 1.3$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 6.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.92, 139.99, 135.24, 132.70, 129.74, 128.38, 124.62, 120.46, 116.45, 116.15, 115.33, 115.23, 110.76, 70.62, HRMS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$: 346.1211; mért: 346.1211.



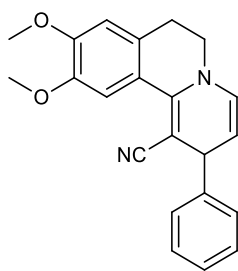
2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-((3-nitrofenil)amino)-1-feniletanon (164j): A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj, (1.30 g, 82%); R_f 0,54 (ciklohexán/EtOAc 2:1), ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ 8.53 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 8.35 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.52 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 7.39 (dq, J = 15.1, 7.9, 7.4 Hz, 1H), 6.31 (s, CH, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 190.87, 149.45, 146.46, 135.18, 133.85, 132.63, 130.96, 128.56, 124.94, 120.62, 120.14, 113.87, 112.00, 108.33; HRMS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$: 373.3617; mért: 373.3617.



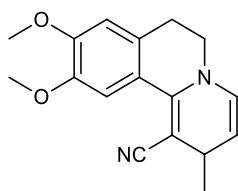
9,9',10,10'-Tetrametoxi-2,2'-dihenil-3,4,6,6',7,7'-hexahidro-2*H*,2'*H*-[3,4'-bipirido[2,1-a]isokinolin]-1,1'-dikarbonitril (168): A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) színtelen olaj (25 mg) Kitermelés: 30%, R_f 0,24 (ciklohexán/EtOAc 2:1), ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.51-7.7.35 (m, 6H), 6.72 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.91 (s, 12H), 3.47 (s, 2H), 3.41-3.2.0 (m, 4H), 2.85 (s, 4H), 1.44 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.16, 150.66, 147.42, 147.38, 147.25, 136.96, 129.78, 129.05, 128.59, 128.37, 128.29, 127.79, 126.60, 121.30, 111.59, 109.96, 60.42, 56.46, 56.21, 44.38, 42.41, 30.05, 29.82, 29.73, 26.95, 21.09, 14.24; HRMS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$: 688.3109; mért: 688.3109.

Általános eljárás 165a-d előállítására: 4,3 mmol (~1 g) 105a-t, 4,78 mmol 118a-d-t, 0,43 mmol (S)-D2PTMS katalizátort és 0,43 mmol (0,053 g) benzoetsavat 40 ml acetonitrilben kevertettünk szobahőmérsékleten. Bepároltuk az oldatot, a nyers terméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, eluens: ciklohexán: etil-acetát= 2:1.



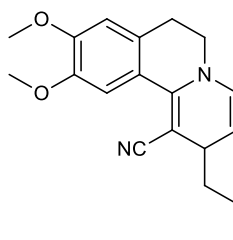
9,10-dimetoxi-2-fenil-6,7-dihidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-1-karbonitril

(165a): A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj, (61%); R_f 0,47 (ciklohexán/EtOAc 2:1) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.2 Hz, 5H), 6.67 (s, 1H), 6.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (d, J = 25.4 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.44, 147.42, 146.12, 145.49, 130.01, 129.82, 128.12, 127.67, 127.10, 123.67, 120.34, 111.26, 110.32, 103.68, 56.35, 56.03, 48.79, 42.68, 29.58, HRMS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$: 344.4102; mért: 344.4102.



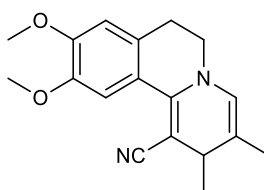
9,10-Dimetoxi-2-metil-6,7-dihidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-1-karbonitril

(165b) A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) sárga olaj, (32%); R_f 0,44 (ciklohexán/EtOAc 3:2) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 0H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (d, J = 56.3 Hz, 3H), 2.74 (d, J = 56.9 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H), ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 150.21, 147.26, 146.22, 129.91, 129.54, 123.85, 120.49, 111.07, 110.25, 105.42, 56.26, 55.96, 48.46, 31.25, 29.47, 26.90, 24.62, HRMS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$: 282.4315; mért: 282.4315.



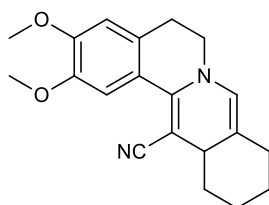
9,10-Dimetoxi-2-propil-6,7-dihidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-1-karbonitril

(165c) A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) színtelen olaj (79%); R_f 0,43(ciklohexán/EtOAc 3:2) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.49 (m, 4H), 1.22–1.21 (s, 1H), 0.91 (s, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.17, 147.27, 146.73, 130.18, 129.96, 124.13, 120.48, 111.14, 110.33, 103.80, 75.74, 56.26, 55.96, 48.49, 40.56, 36.14, 29.45, 18.11, 14.17, HRMS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$: 310.3903; mért: 310.3903.

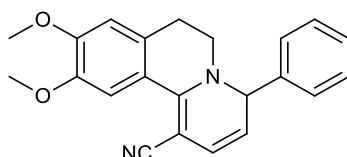


9,10-Dimetoxi-2,3-dimetil-6,7-dihidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-1-karbonitril

(165d) A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) színtelen olaj, (35%); R_f 0,58 (ciklohexán/EtOAc 3:2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 51.4$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 49.8$ Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.11, 147.33, 145.59, 129.77, 125.14, 124.38, 120.53, 113.71, 111.00, 110.26, 77.53, 77.10, 76.68, 75.20, 56.30, 55.99, 48.37, 36.37, 29.48, 21.35, 18.00, HRMS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$: 296.3604; mért: 296.3604.

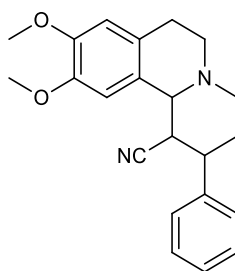


2,3-Dimethoxy-6,9,10,11,12,12a-hexahydro-5H-izokinolino[3,2-a]isokinolin-13-karbonitril (165e) A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) színtelen olaj (15%); R_f 0,58 (ciklohexán/EtOAc 3:2), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 9.5, 5.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.47 – 3.18 (m, 3H), 2.83 – 2.08 (m, 4H), 1.36 – 1.09 (m, 4H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 151.51, 150.41, 147.31, 129.37, 123.64, 114.50, 110.84, 110.03, 105.49, 74.24, 57.11, 56.28, 56.03, 47.28, 29.71, 26.51, 22.05, 21.29, 19.13, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: 322.1703; mért: 322.1703.

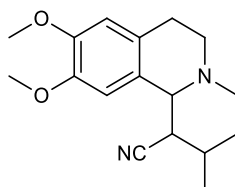


9,10-Dimetoxi-4-fenil-6,7-dihidro-4H-pirido[2,1-a]izokinolin-1-karbonitril (167) A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (ciklohexán/EtOAc 4:1) színtelen olaj, (61%); R_f 0,43 (ciklohexán/EtOAc 3:2), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 5H), 6.63 (s, 1H), 6.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 27.2 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 26.0 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 19.6 Hz, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.95, 150.69, 147.31, 141.95, 129.64, 129.02, 128.53, 126.57, 124.11, 123.05, 120.92, 114.62, 111.08, 110.02, 73.21, 66.11, 56.32, 56.04, 47.19, 29.30, 26.95, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 344.4101; mért: 344.4101.

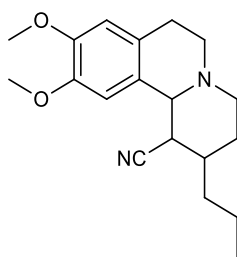
Általános eljárás 171a-d előállítására: 2,55 mmol 165a-d-t 35 ml etanolban (96%-os) feloldottunk, majd hozzáadtunk 35 mg PtO_2 katalizátort. Az autoklávot 10 bar-ra feltöltöttük, majd a reakcióelegyet 50°C -on kevertettük 2 órán keresztül. A nyerstermék fehér kristályként vált ki a reaktor falára, amit 20 ml acetonban feloldottunk, acetonitrilből átkristályosítottuk.



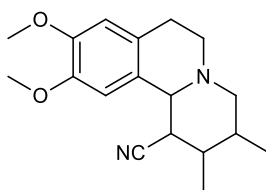
9,10-Dimetoxi-2-fenil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]izokinolin-1-karbonitril (171a) fehér kritály, (30%) Op.: 220°C; R_f 0,52 (ciklohexán/EtOAc 2:1) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (s, 5H), 6.60 (d, J = 24.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.08 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 2.57 (m, 4H), 1.95 (s, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.26, 147.75, 141.20, 128.87, 128.38, 127.72, 127.64, 125.73, 118.34, 111.90, 107.63, 64.72, 56.27, 56.04, 55.84, 51.82, 45.14, 42.89, 29.13, 27.73, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: 348.4402; mért: 348.4402.



9,10-Dimetoxi-2-metil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isokinolin-1-karbonitril (171b) fehér kritály, (40%) Op.: 217 °C; R_f 0,53 (ciklohexán/EtOAc 2:1) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.61 (d, J = 24.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.37 – 3.27 (m, 6H), 3.18 (s, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.39 (d, J = 23.1 Hz, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.74 (d, J = 51.5 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H), ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 148.08, 147.64, 128.28, 126.04, 118.42, 111.78, 107.57, 64.02, 56.19, 55.86, 55.81, 51.76, 41.74, 33.87, 30.51, 29.08, 19.98, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: 286.3707; mért: 286.3707.

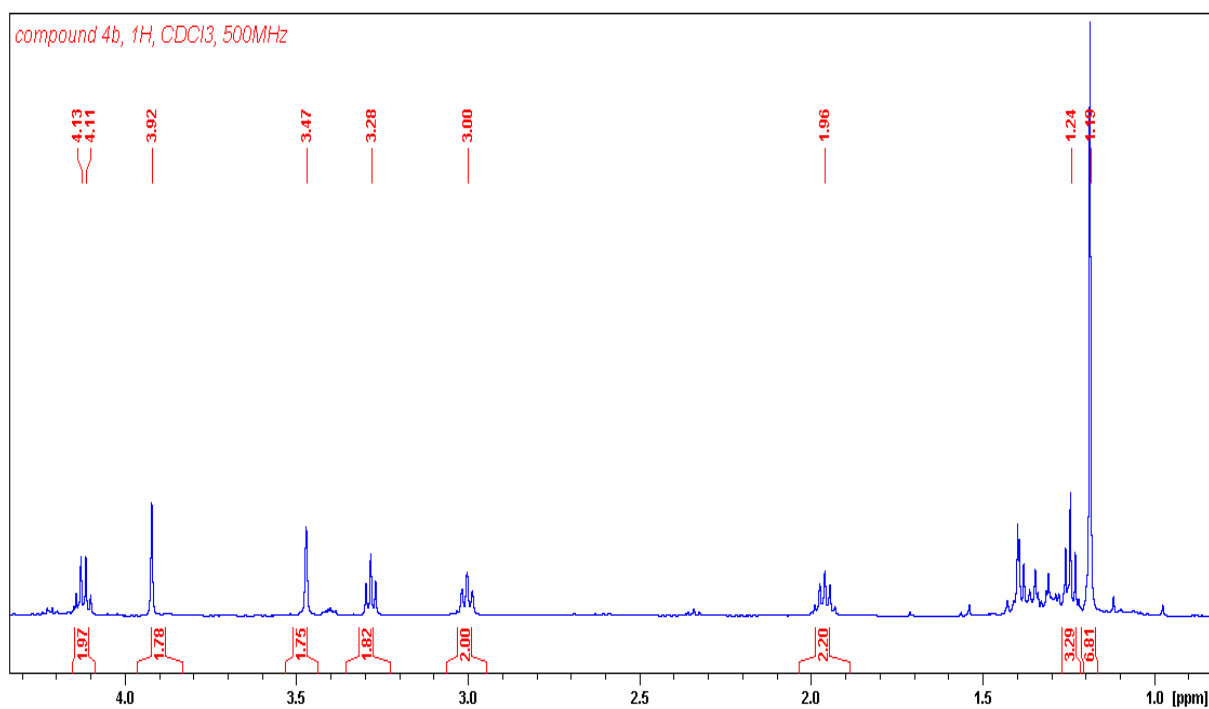
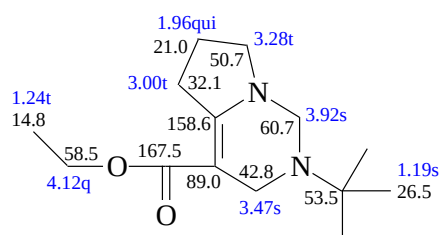


9,10-Dimetoxi-2-propil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]izokinolin-1-karbonitril (171c) fehér kritály, (43%) Op.: 219 °C; R_f 0,45 (ciklohexán/EtOAc 2:1) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.59 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.21 – 2.92 (m, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.75 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.58 – 1.38 (m, 4H), 1.27 (s, 1H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.17, 147.67, 128.43, 126.12, 118.53, 111.86, 107.77, 64.08, 56.30, 55.92, 55.84, 51.80, 40.13, 38.67, 36.65, 29.11, 28.81, 19.80, 14.13, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: 314.4211; mért: 314.4211.

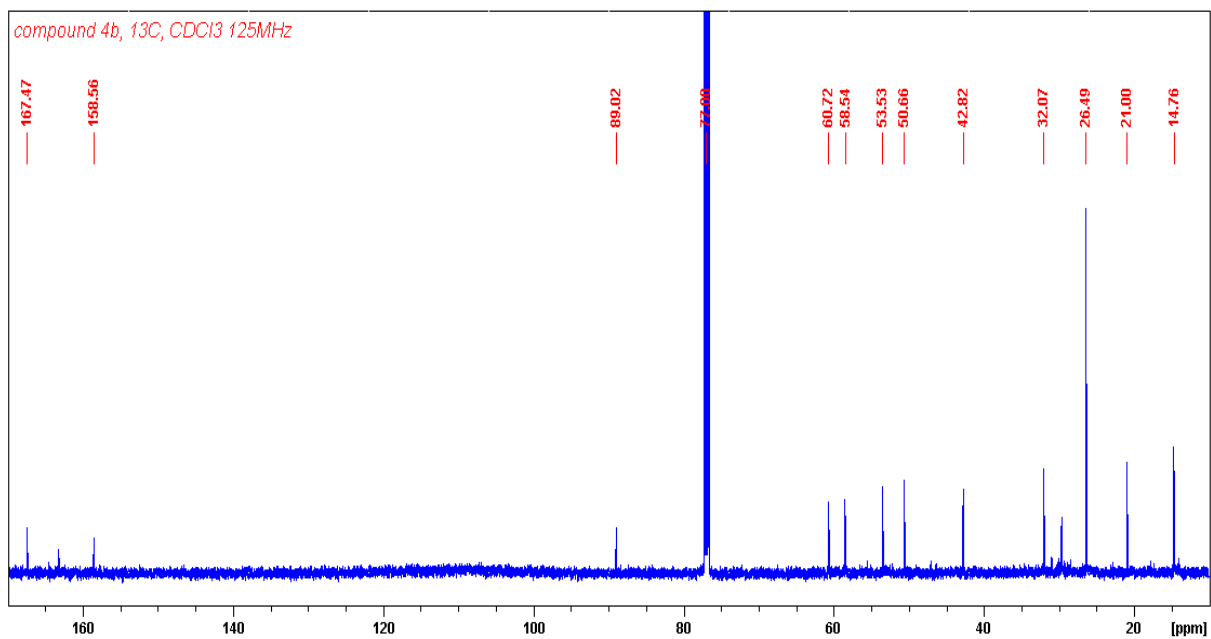


9,10-Dimethoxy-2,3-dimetil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isokinolin-1-karbonitril (171d) fehér kritály, (41%) Op.: 218 °C; R_f 0.57 (ciklohexán/EtOAc 2:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.63 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.24 (d, J = 47.1 Hz, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.59 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 6H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.99, 147.68, 128.37, 126.24, 119.97, 111.71, 107.52, 64.67, 63.37, 56.16, 55.83, 52.07, 38.66, 35.91, 33.53, 29.17, 17.89, 13.70, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: 300.4004; mért: 300.4004.

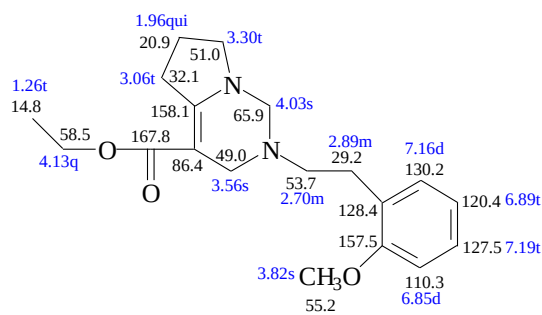
M2.4. Az előállított vegyületek NMR spektrumai



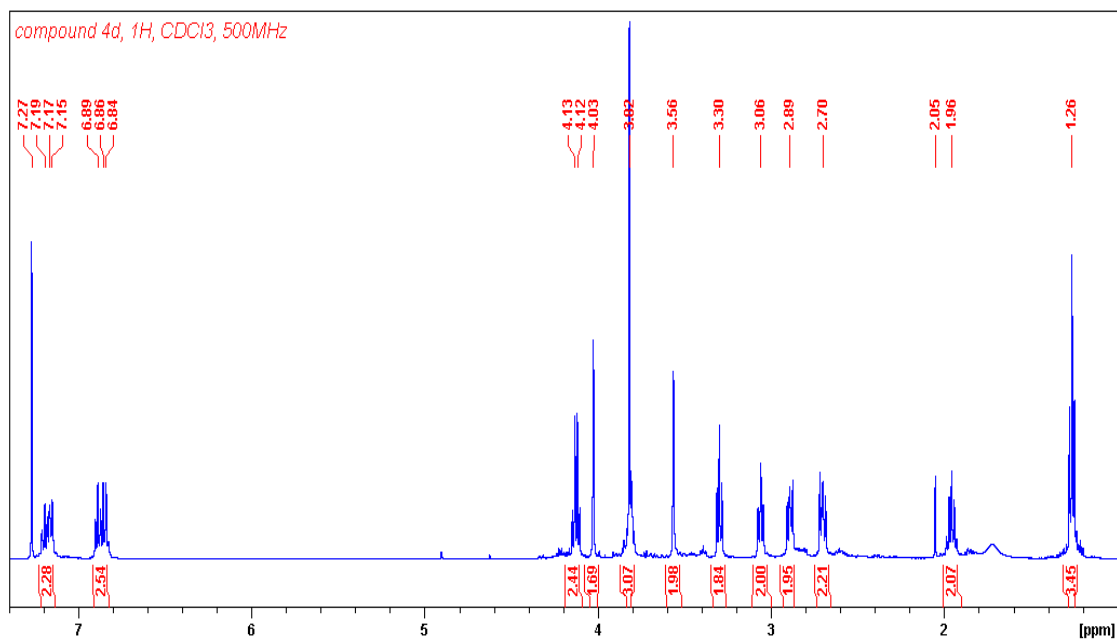
75. ábra: 143b ^1H -spektruma



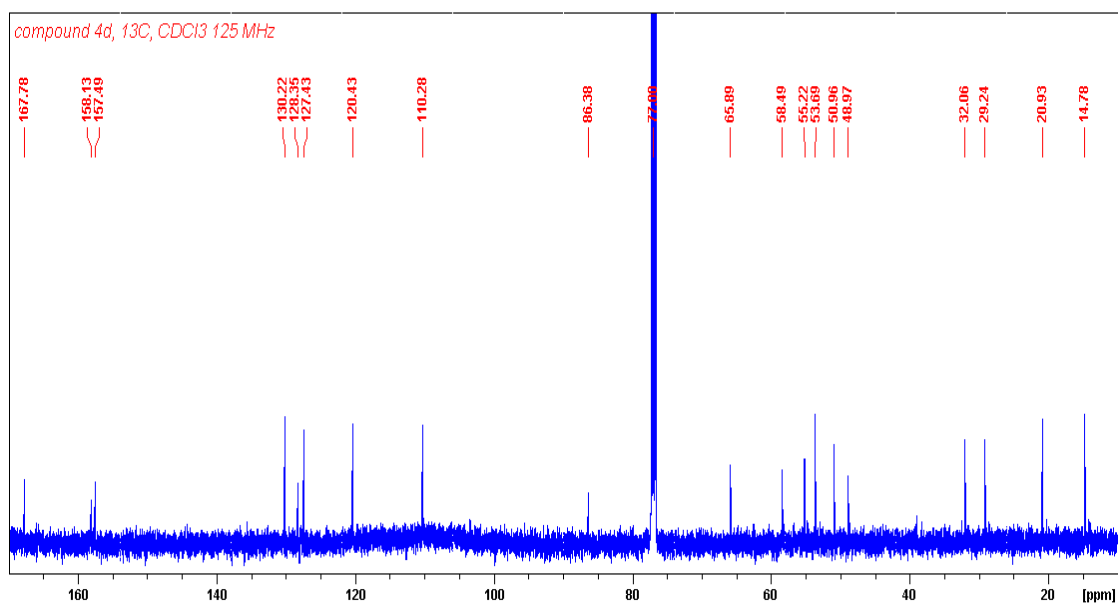
76. ábra: 143b ^{13}C -spektruma



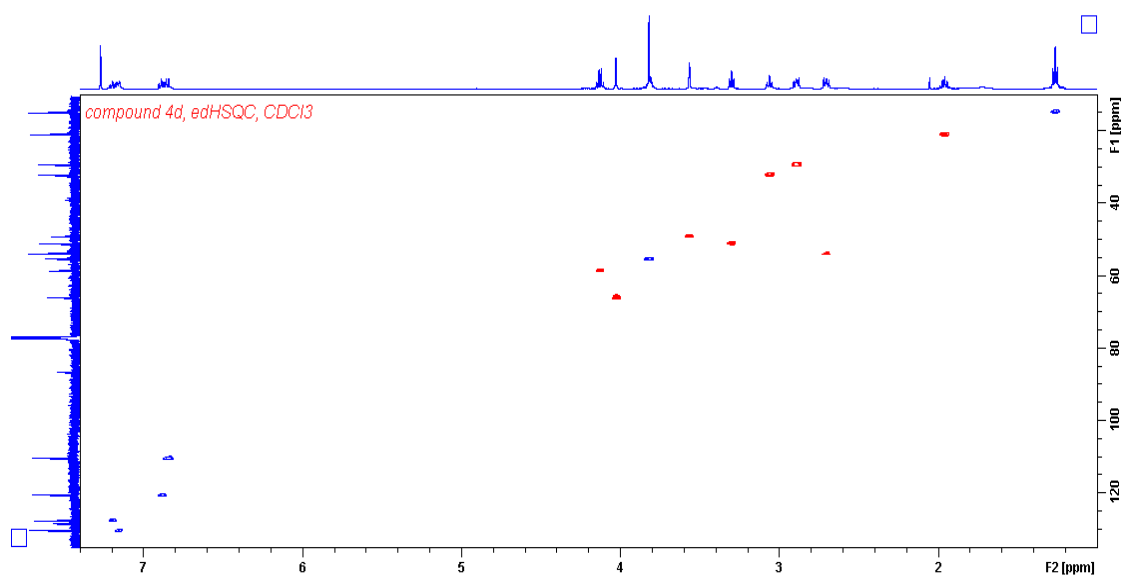
77. ábra: 143d szerkezeti képlete



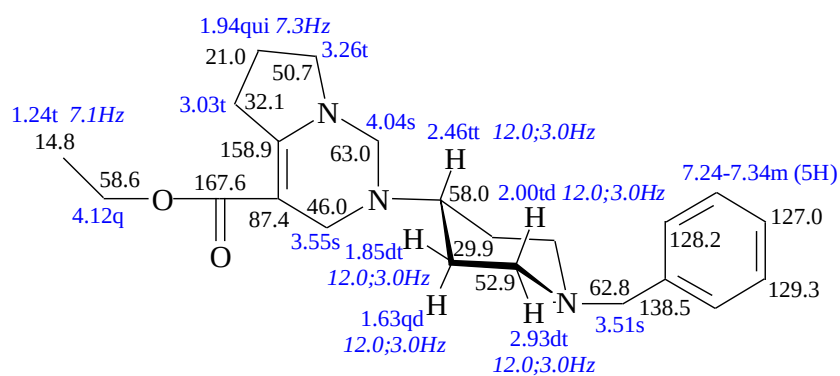
78. ábra: ^{143}d ^1H -spektruma



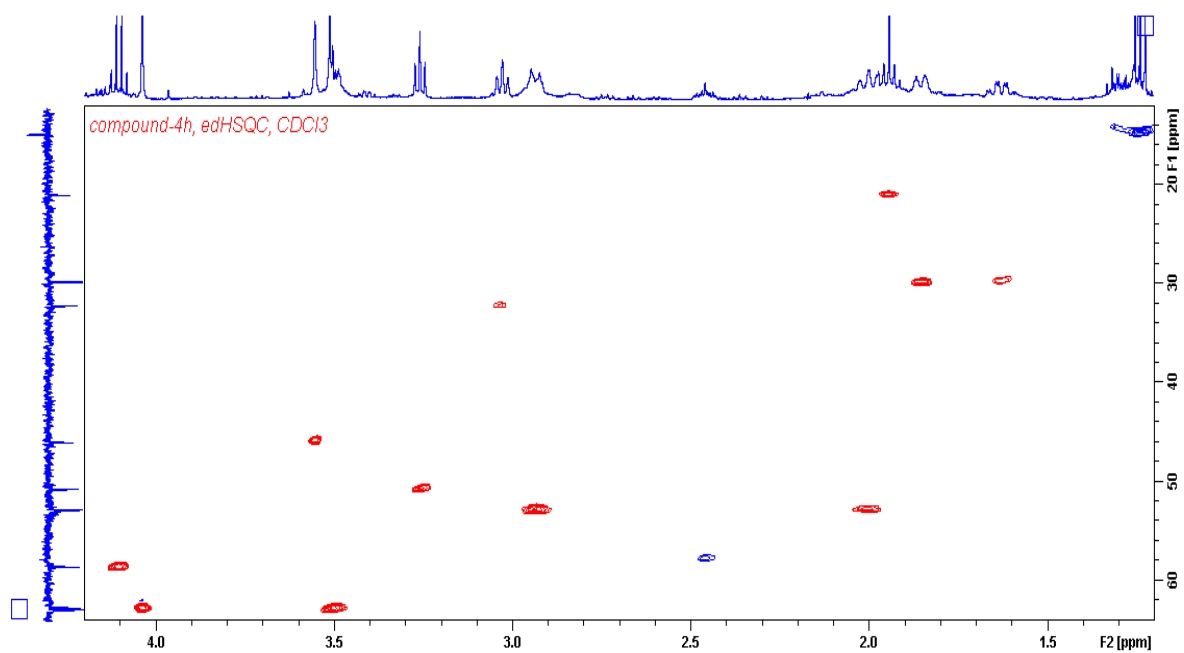
79. ábra: ^{143}d ^{13}C -spektruma



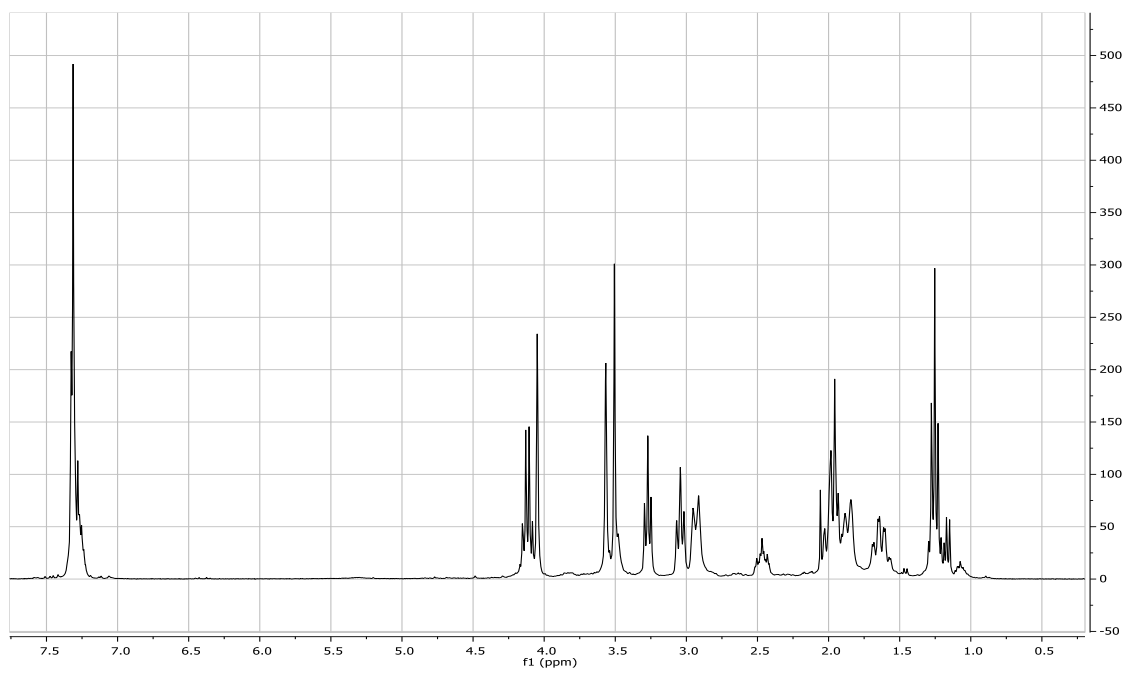
80. ábra: 143d edHSQC spektruma



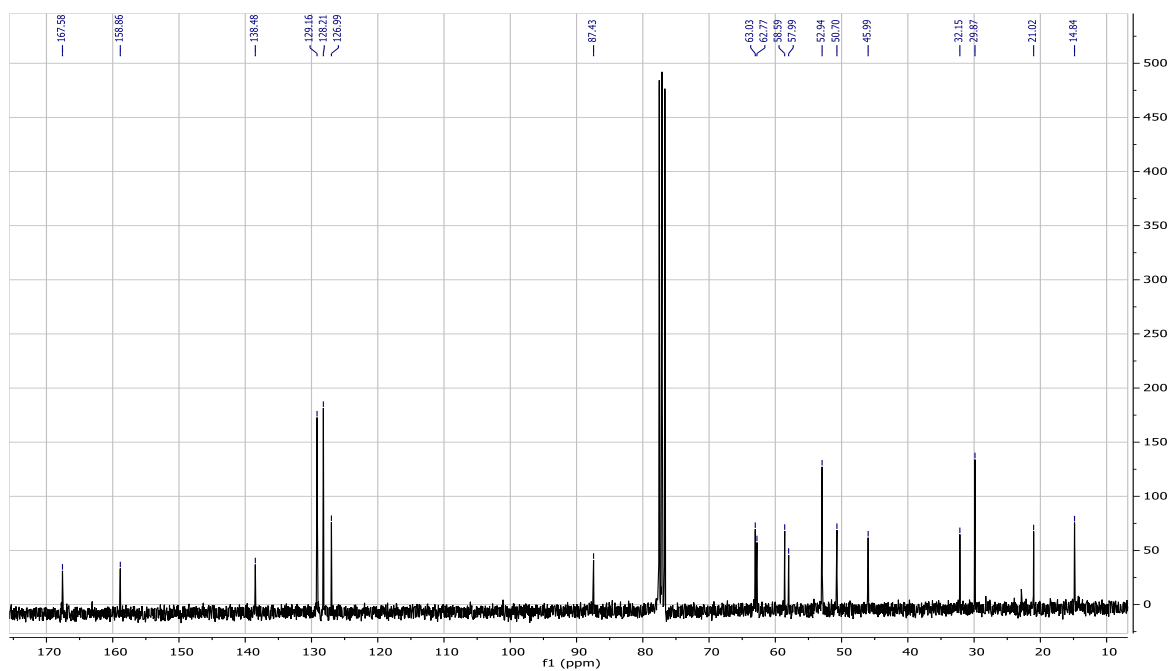
81. ábra: 143h szerkezeti képlete



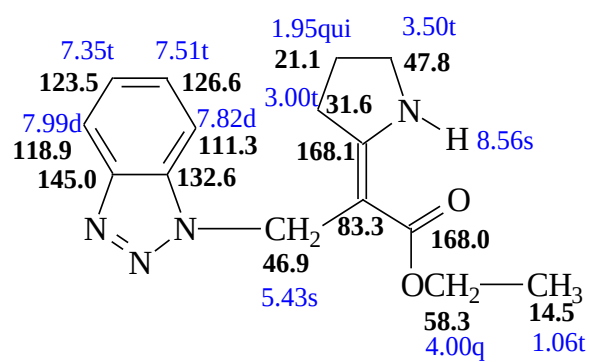
82. ábra: ^{143}h edHSQC spektruma



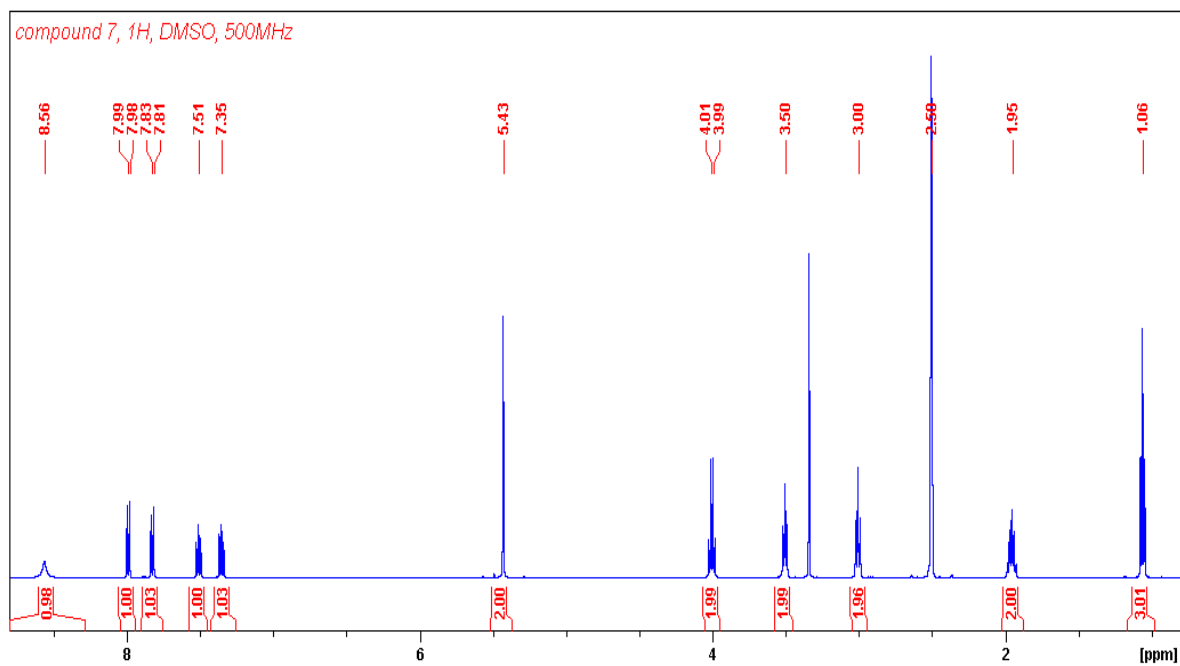
83. ábra: ^{143}h ^1H -spektruma



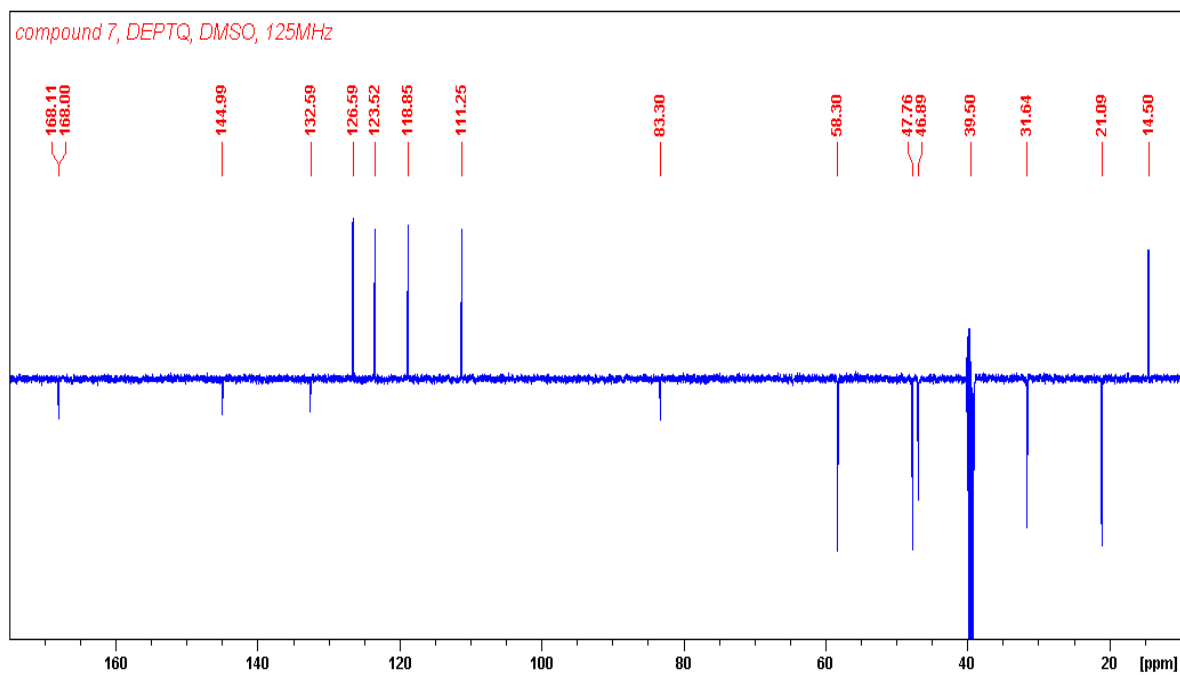
84. ábra: 143h ^{13}C -spektruma



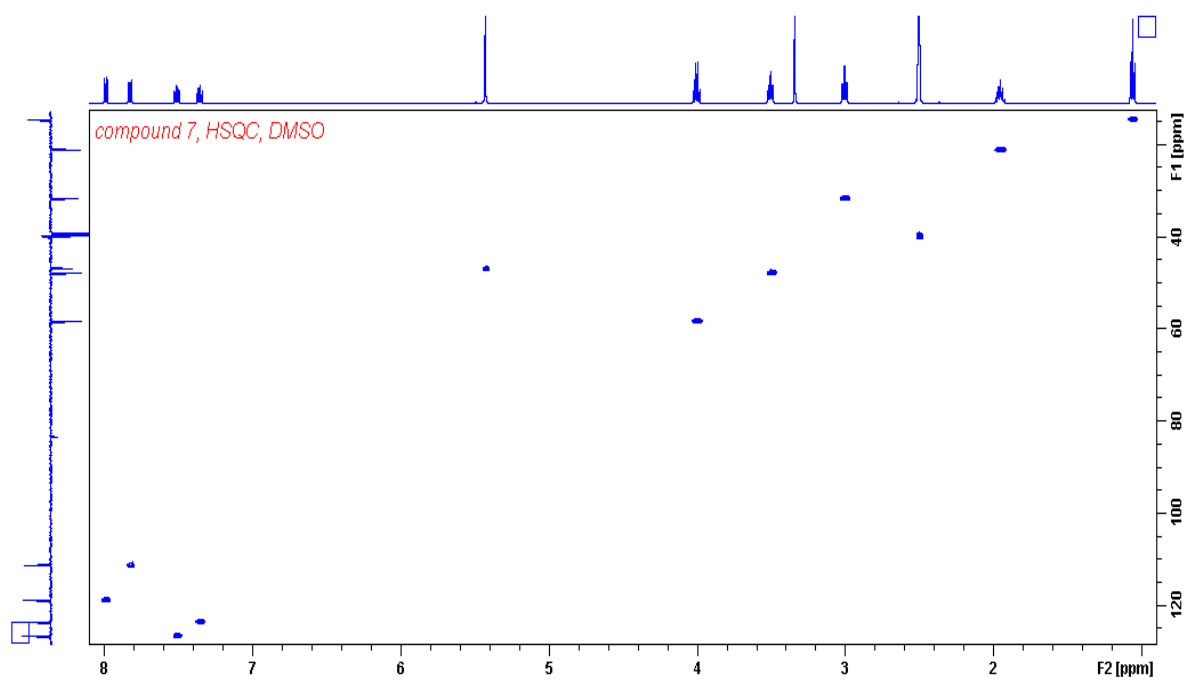
85. ábra: 160 szerkezeti képlete



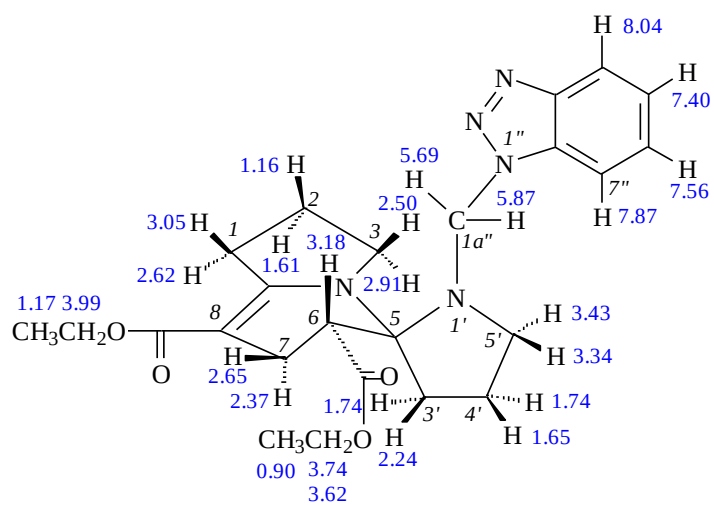
86. ábra: ^{160}H -spektruma



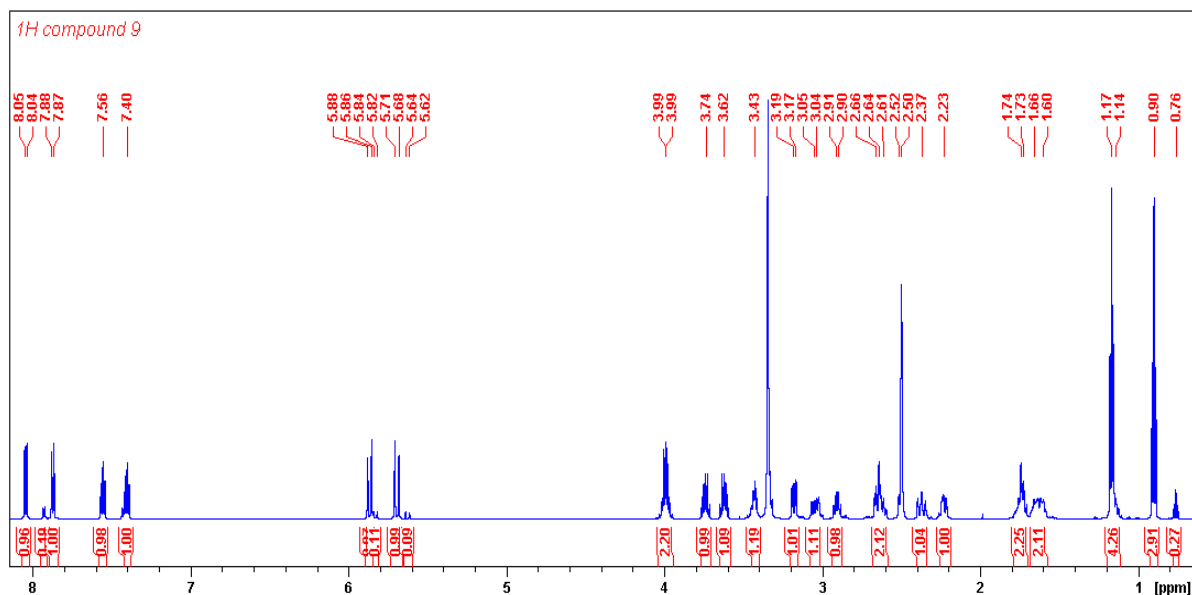
87. ábra: $^{160}\text{DEPTQ}$ spektruma



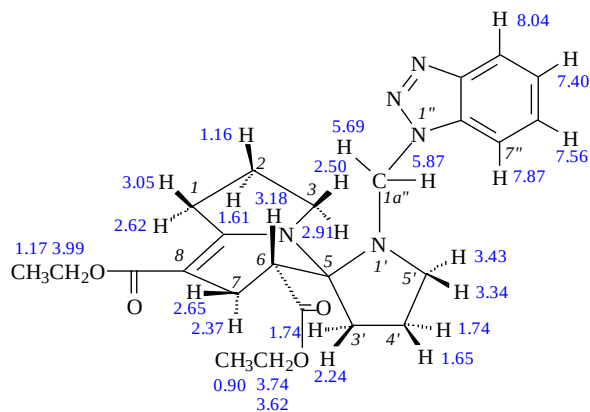
88. ábra: 160 HSQC spektruma



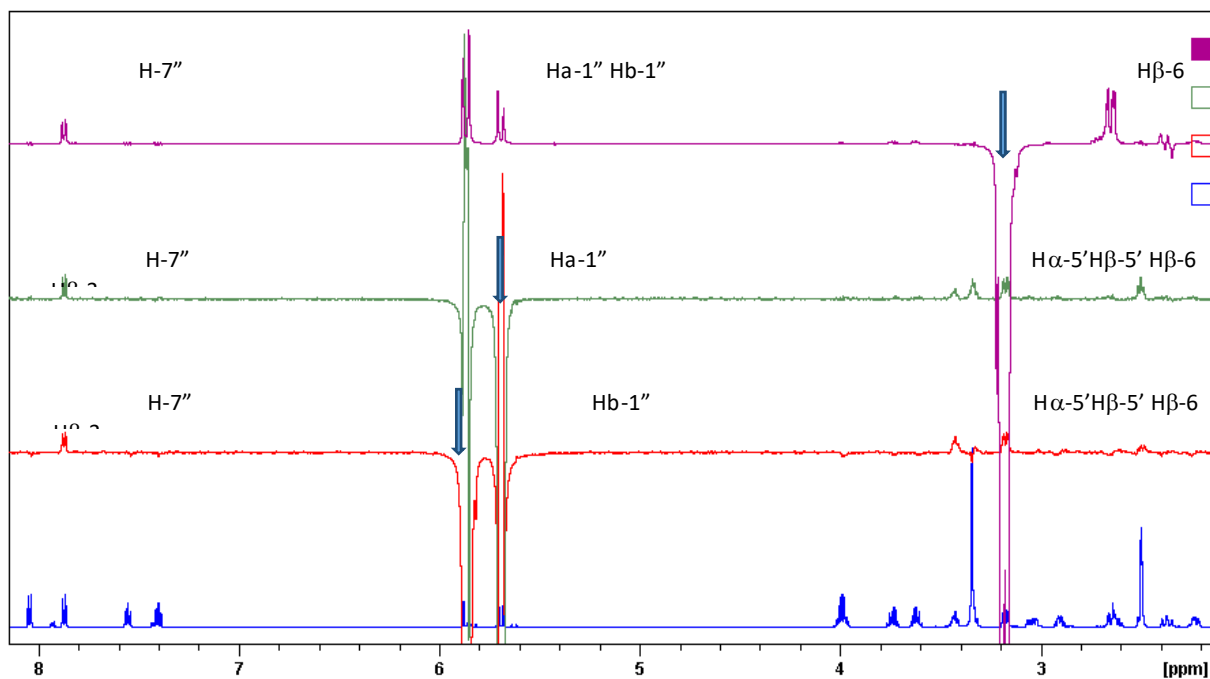
89. ábra: 161 szerkezeti képlete



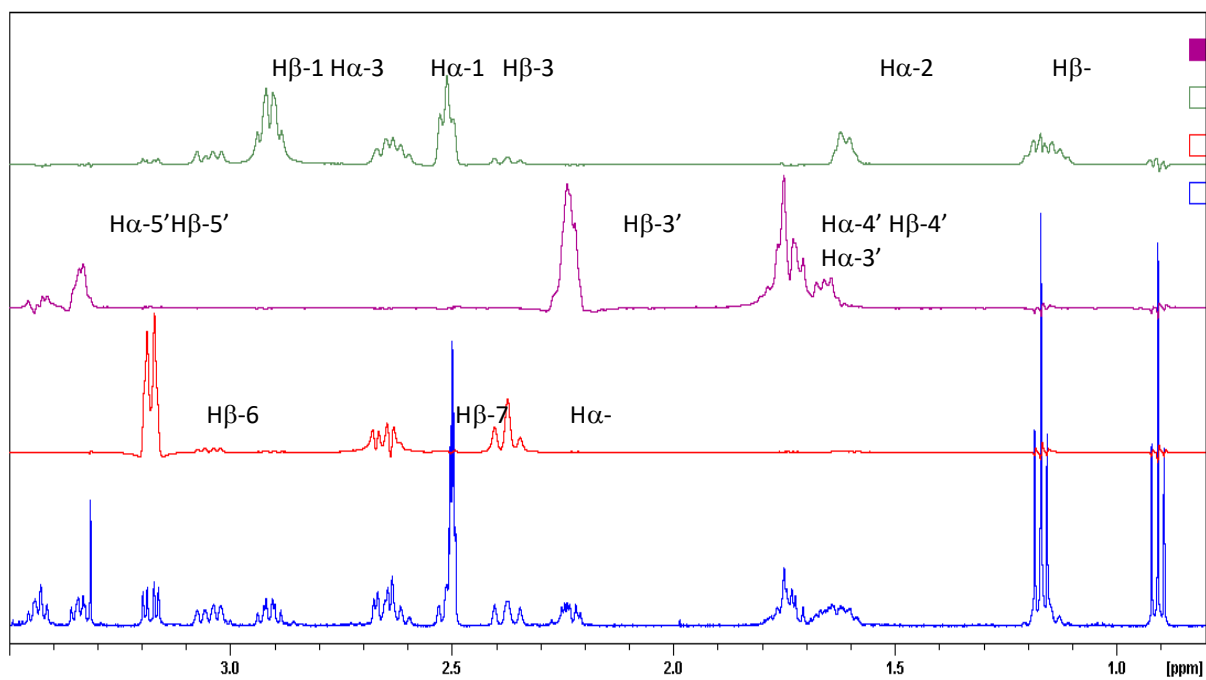
90. ábra: 161a,b ¹H-spektruma



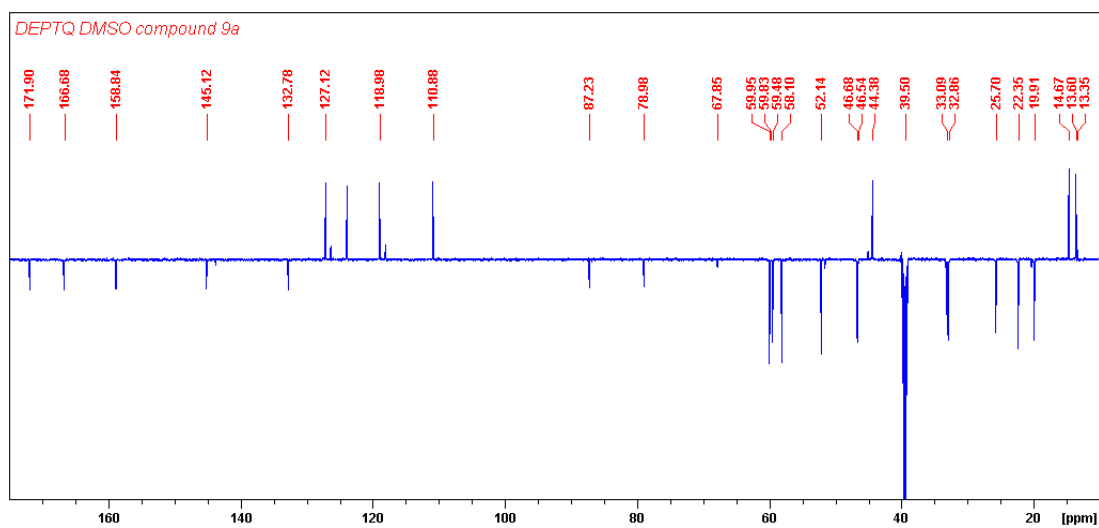
91. ábra: 161 szerkezeti képlete



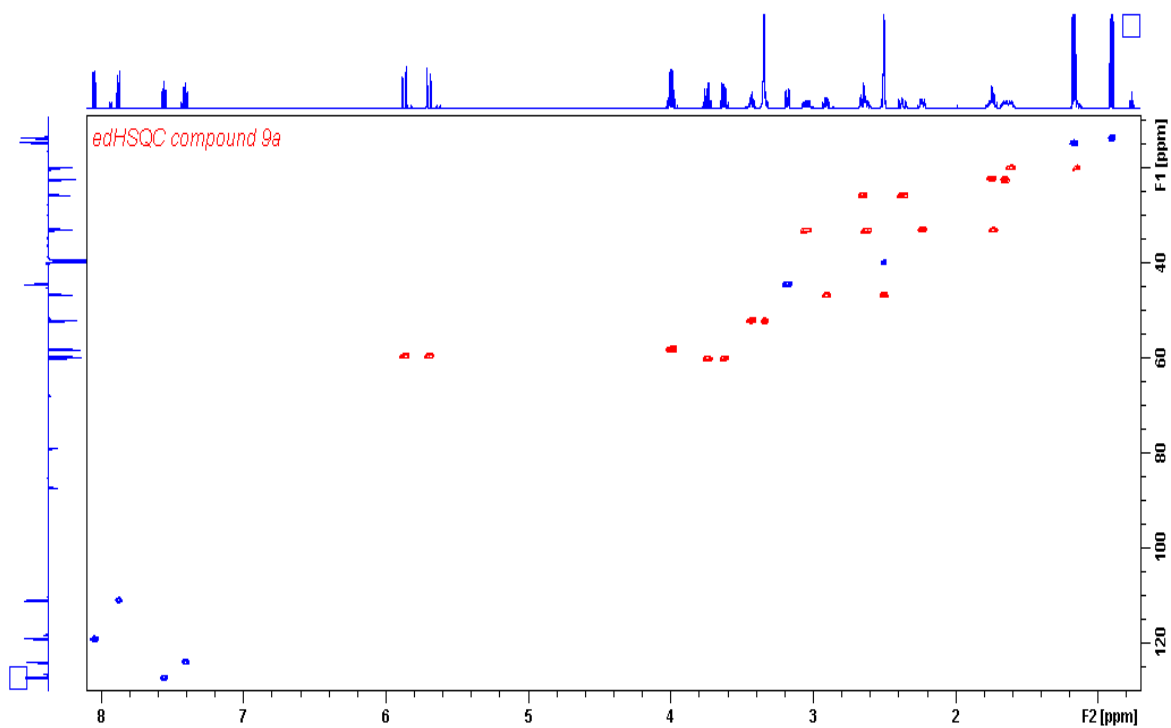
92. ábra: 161a,b TOCSY spektruma



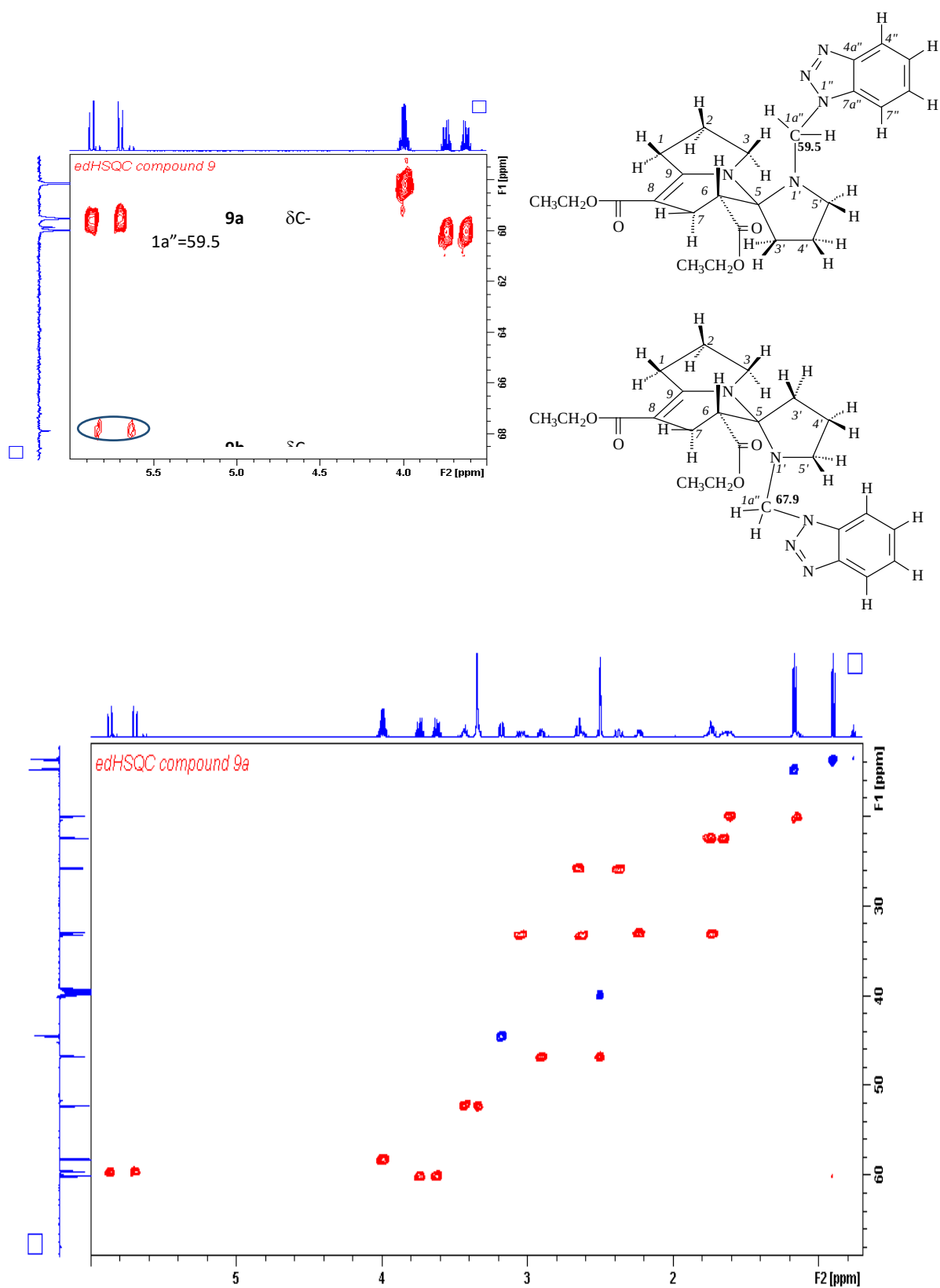
93. ábra: 161a TOCSY Hβ-6; Hβ-3' és Hα-3 spektruma



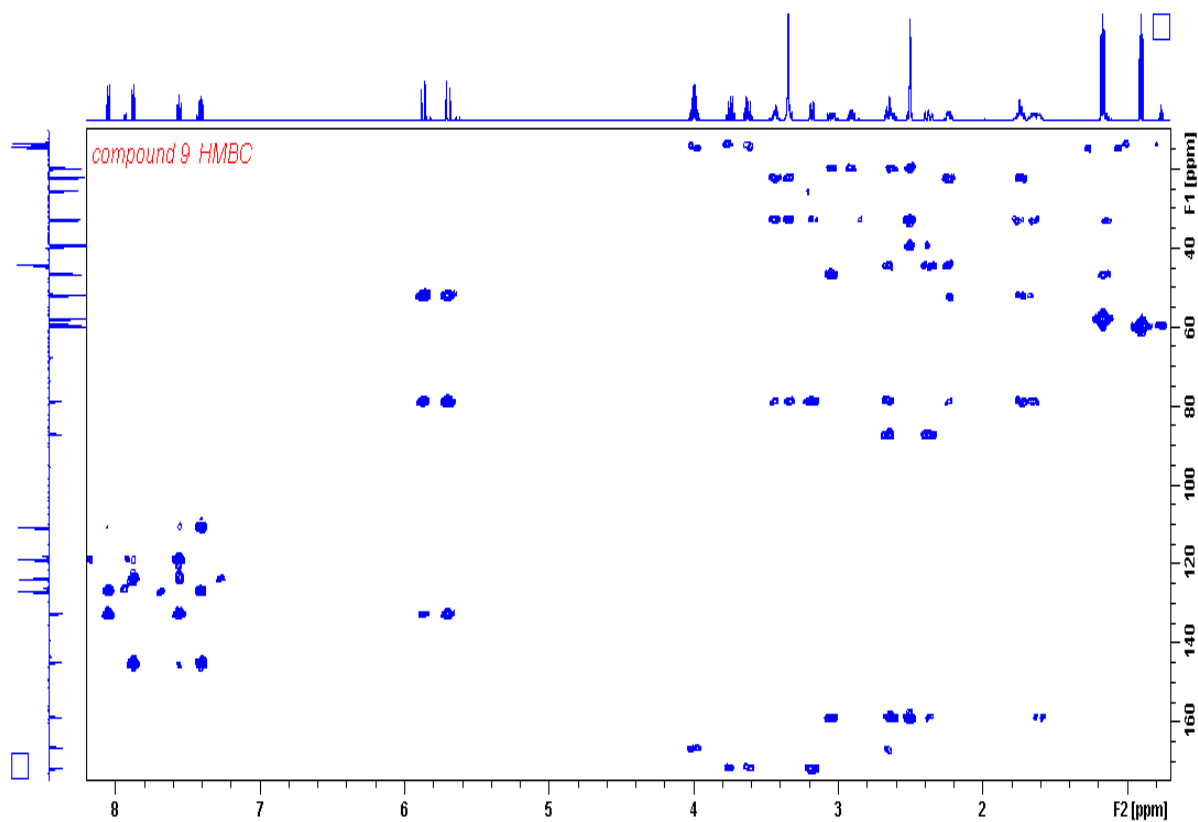
94. ábra: 161 DEPTQ spektruma (150MHz)



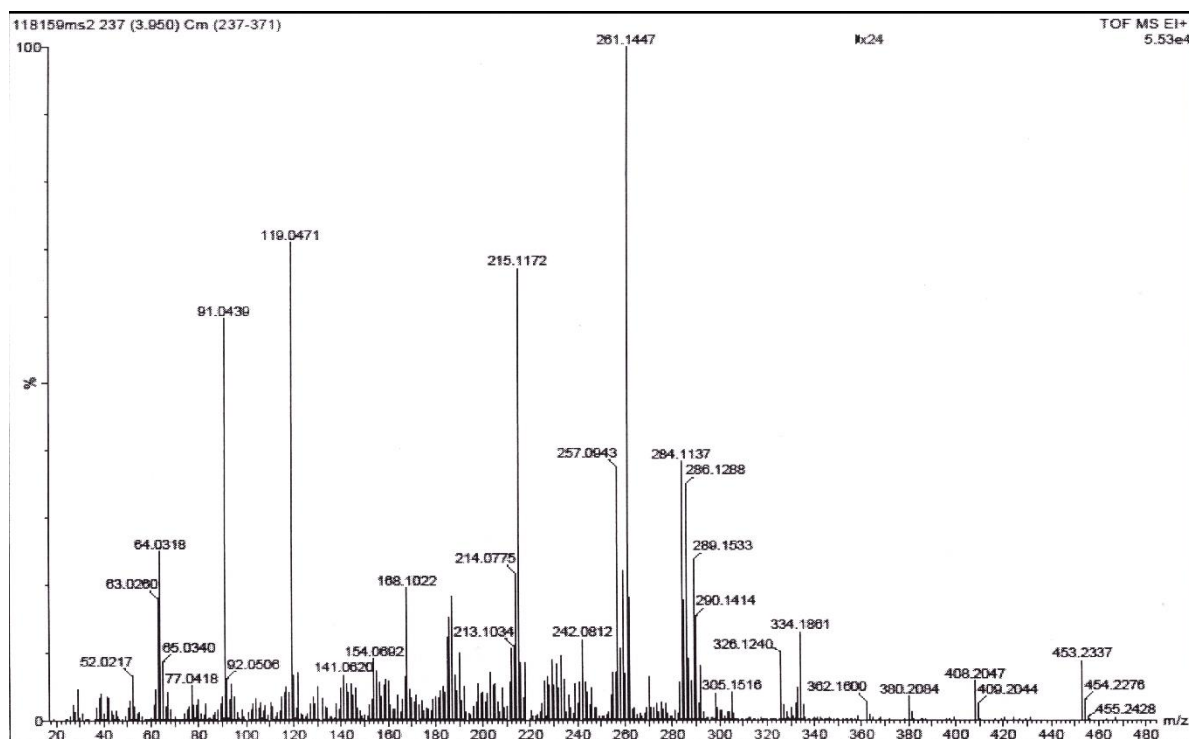
95. ábra: 161a,b, edHSQC spektruma (600/150 MHz)



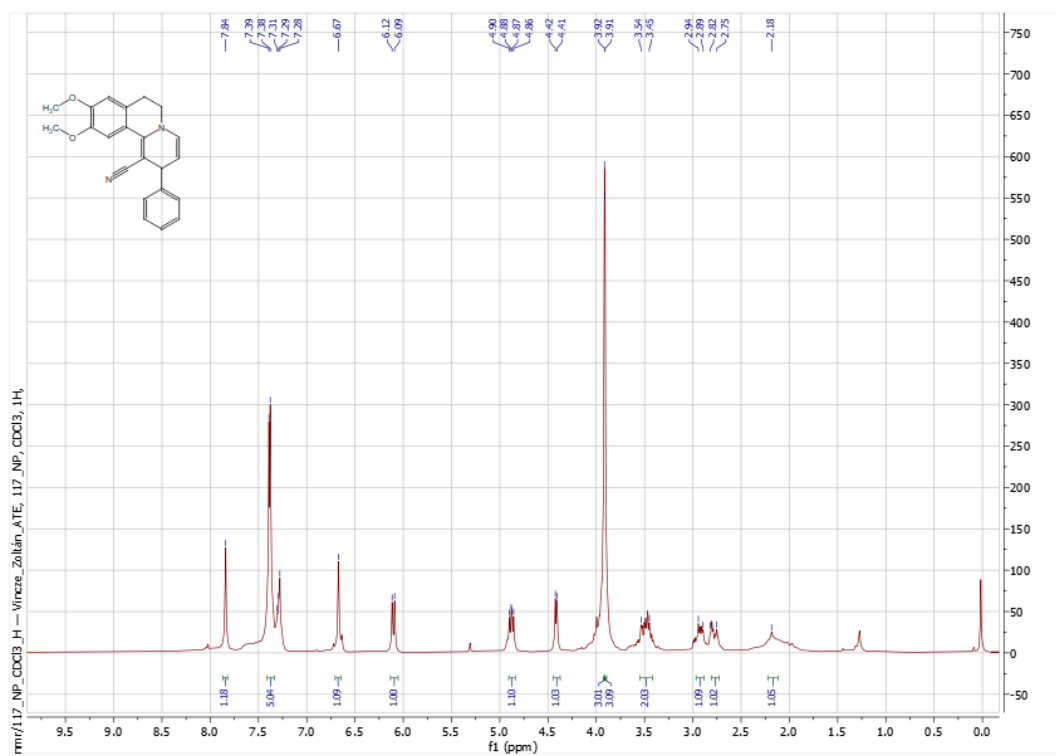
97. ábra: 161a,b edHSQC spektruma



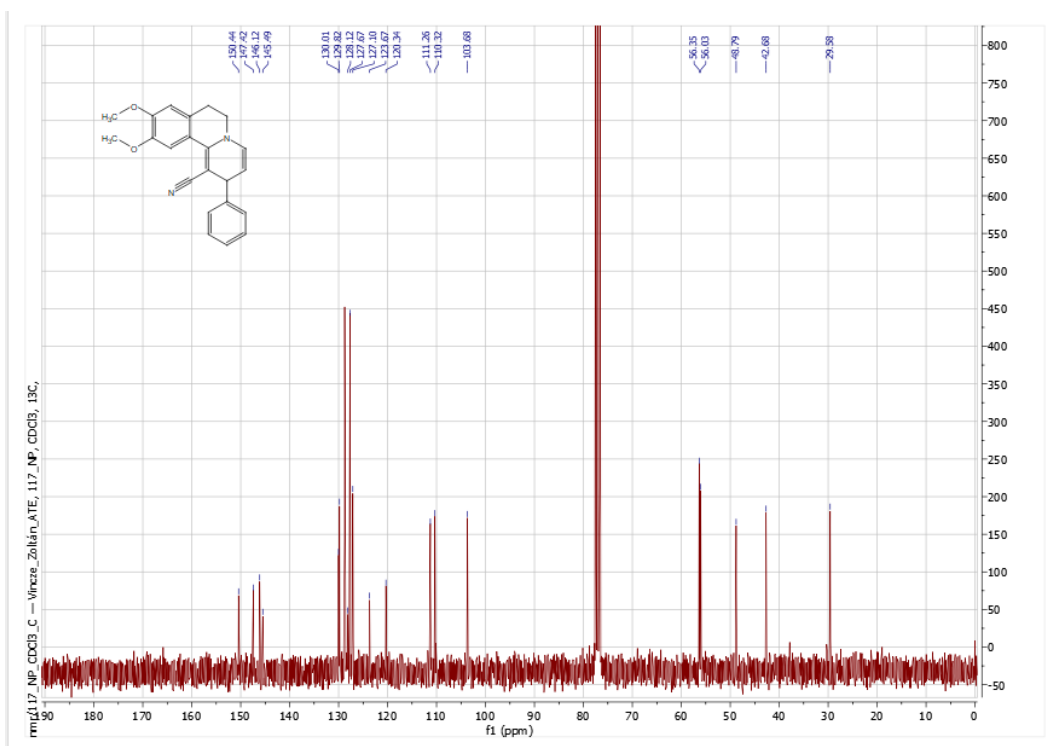
98. ábra: 161a,b, HMBC (600/150 MHz)



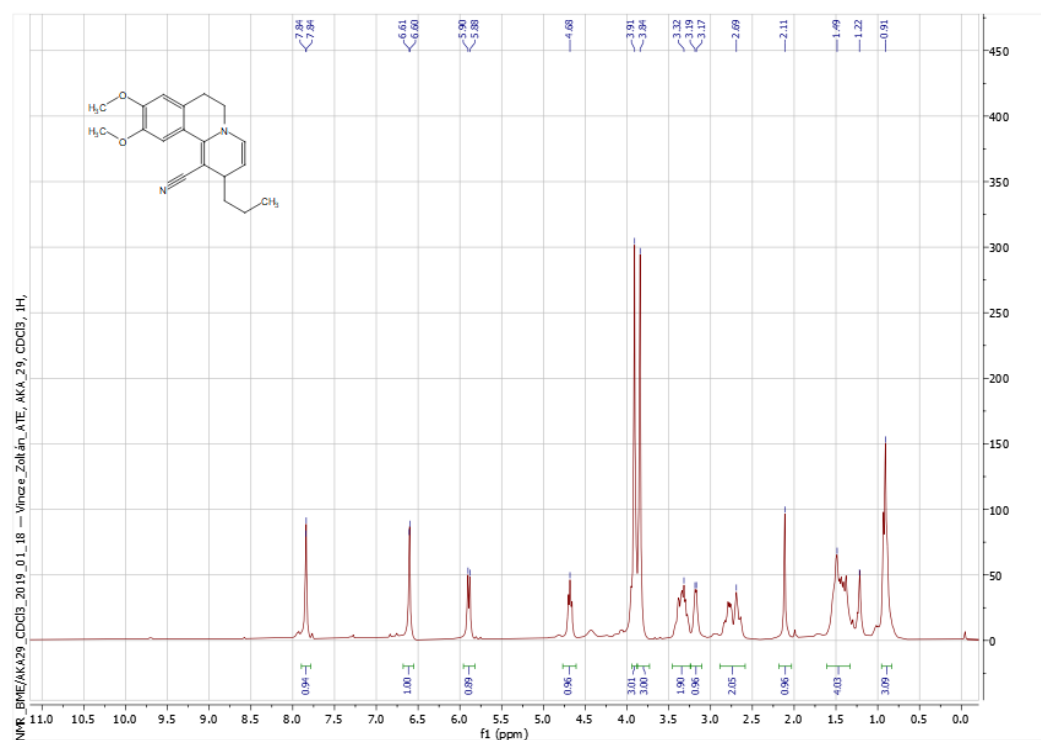
99. ábra: 161a,b HRMS spektruma



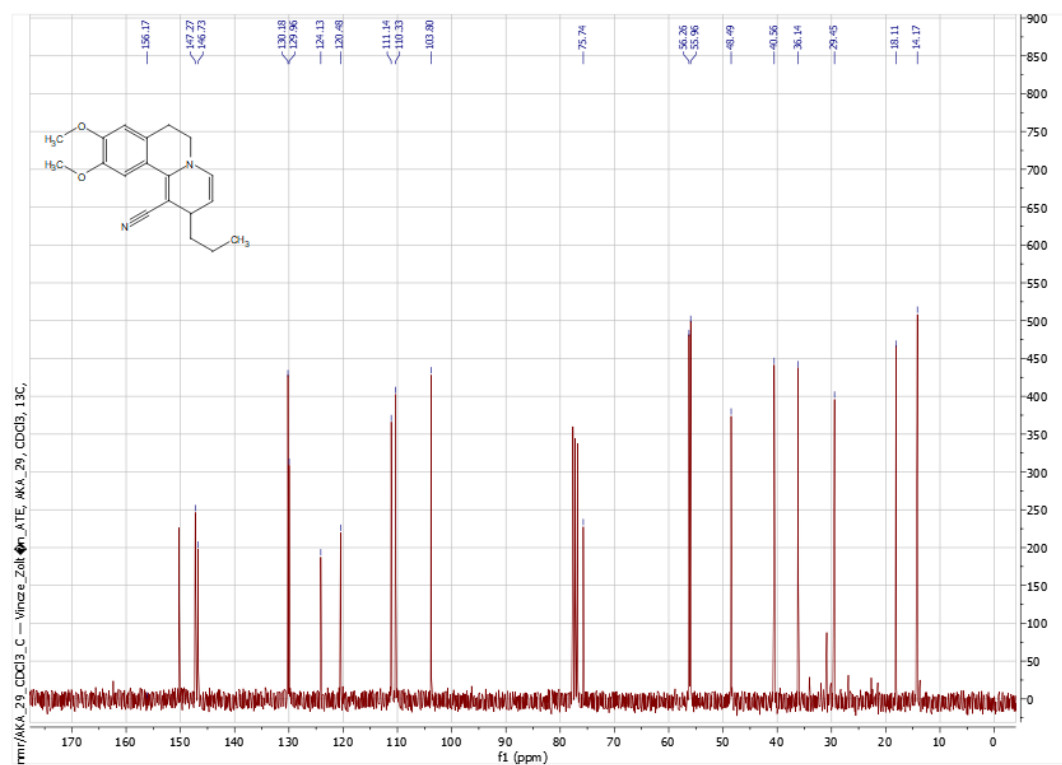
100. ábra: 165a ^1H -spektruma



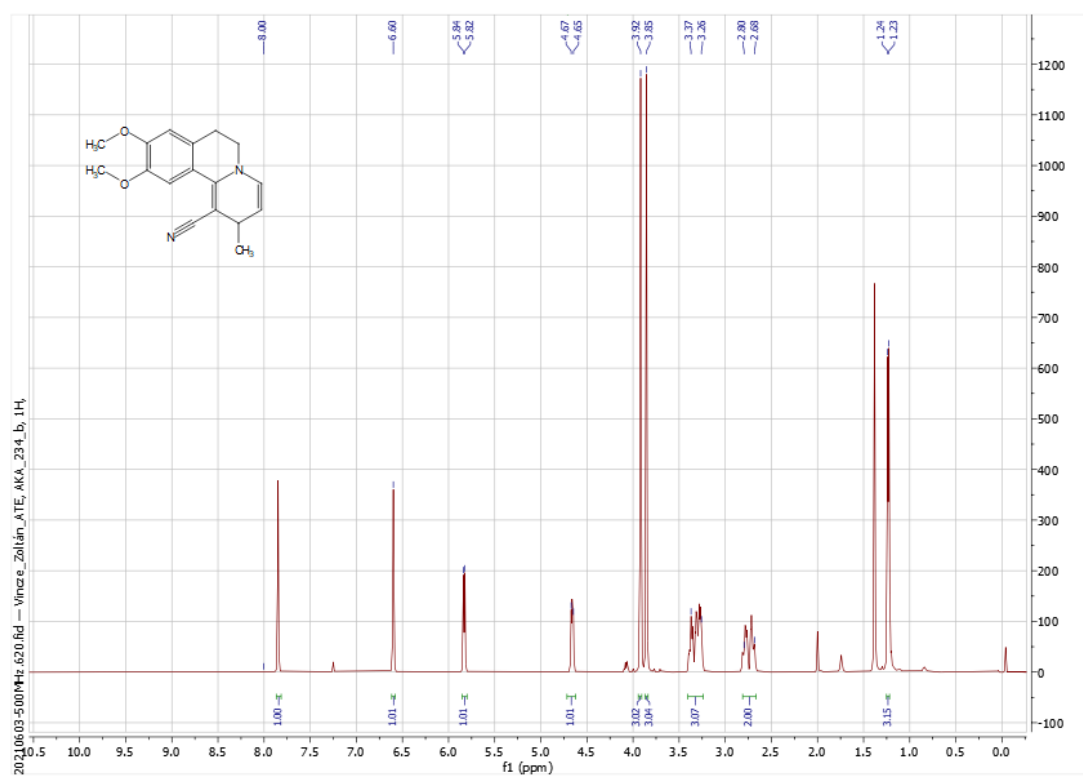
101. ábra: 165a ^{13}C -spektruma



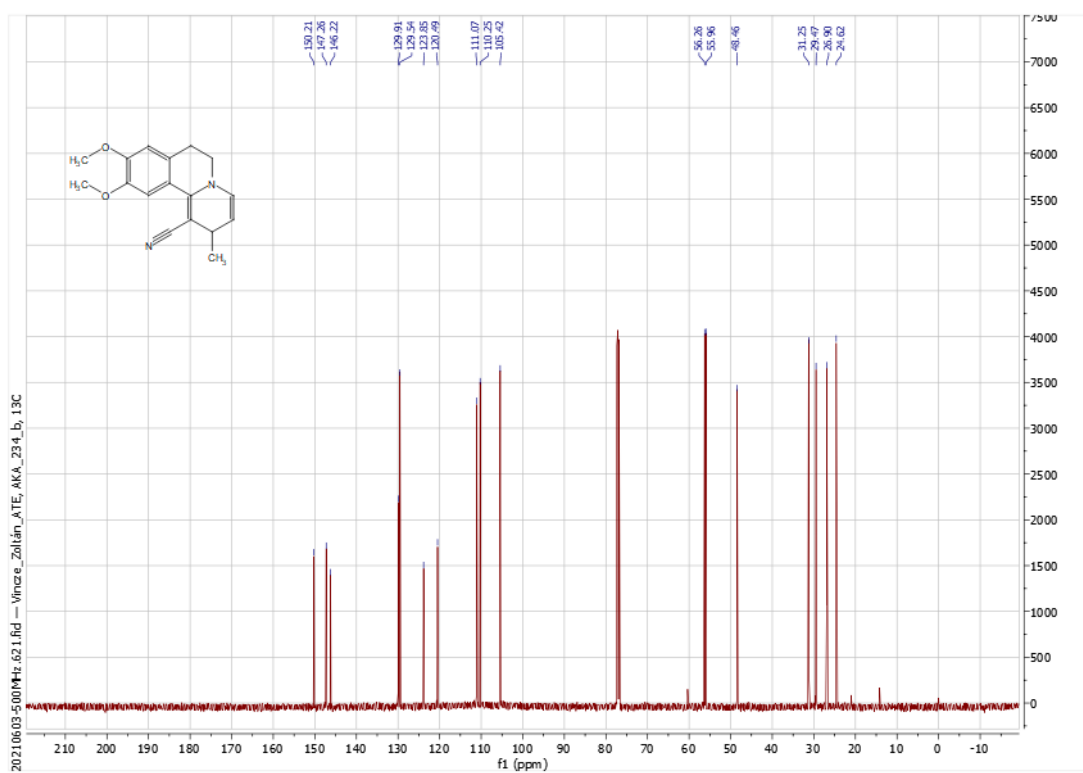
102. ábra: 165c ^1H -spektruma



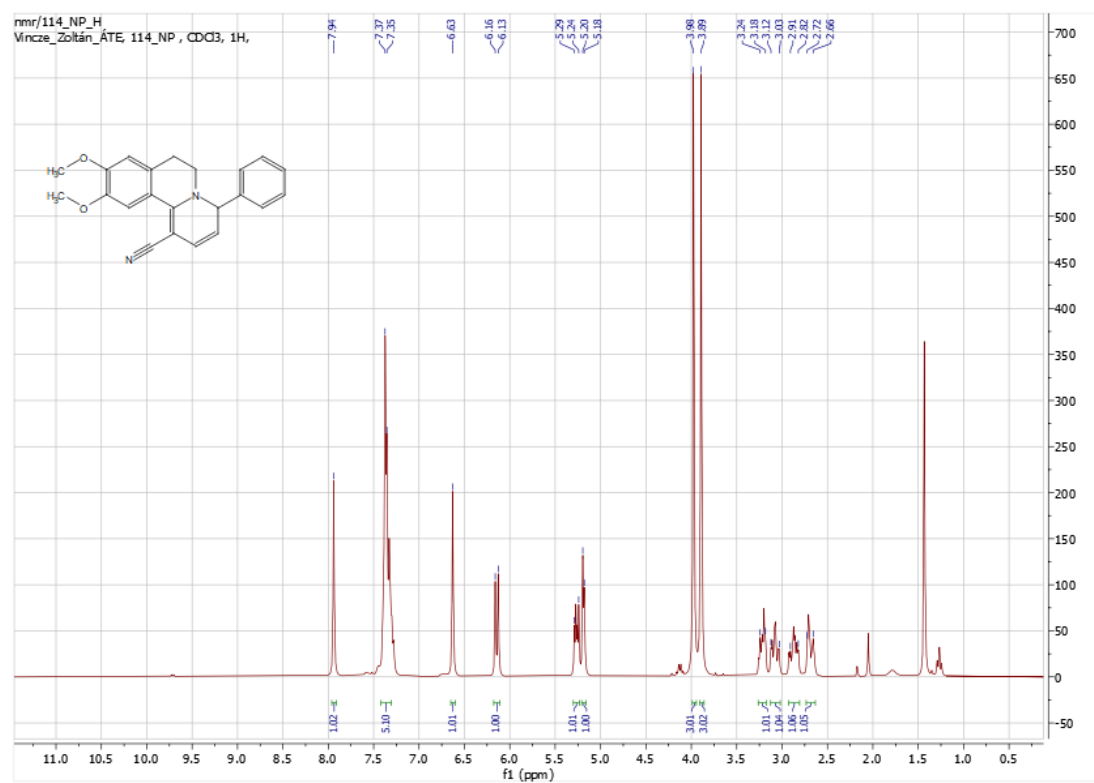
103. ábra: 165c ^{13}C -spektruma



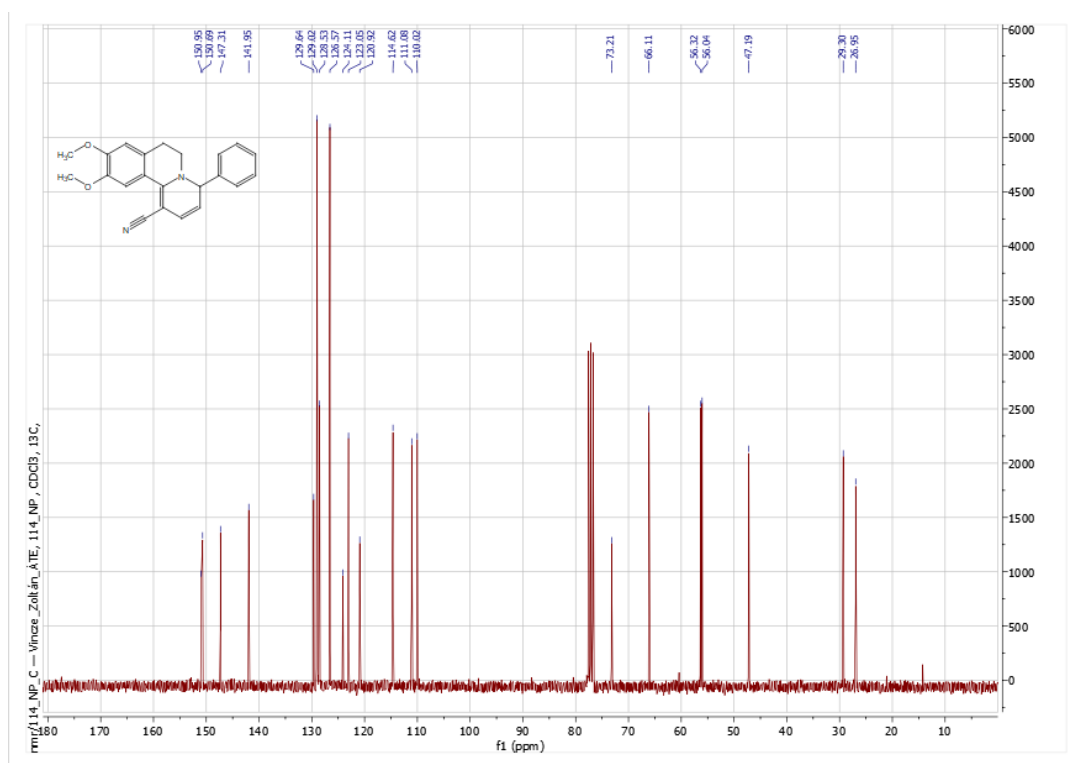
104. ábra: 165b ¹H-spektruma



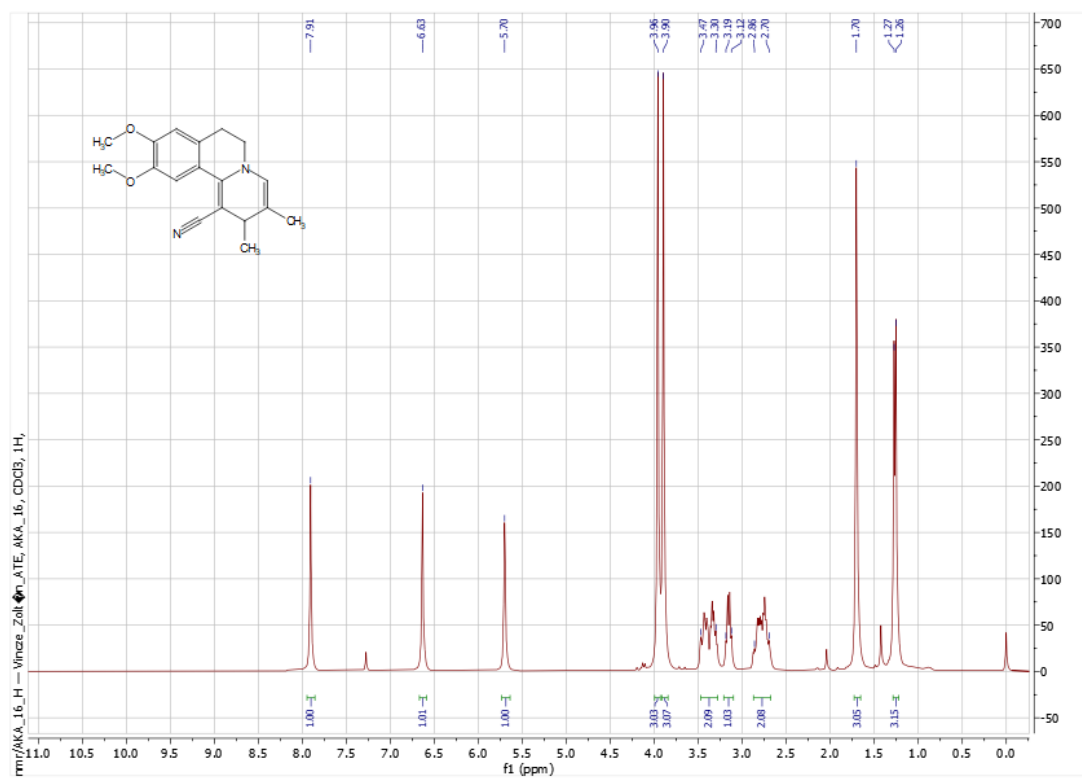
105. ábra: 165b ¹³C-spektruma



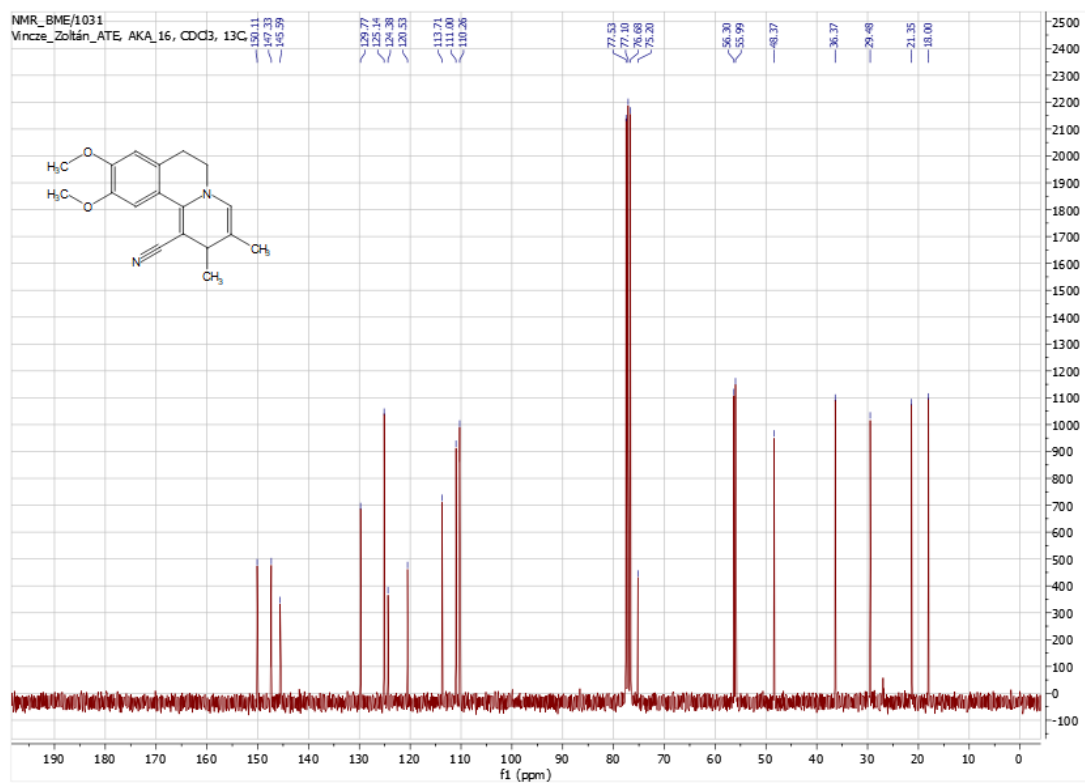
106. ábra: 167^1H -spektruma



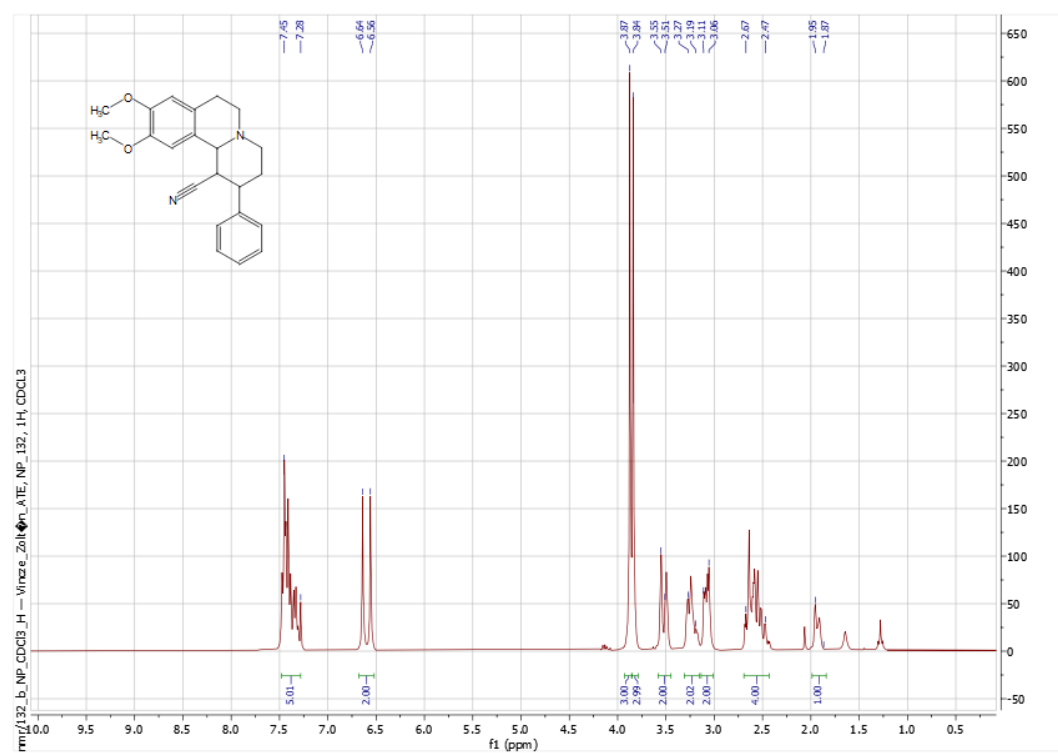
107. ábra: 167^{13}C -spektruma



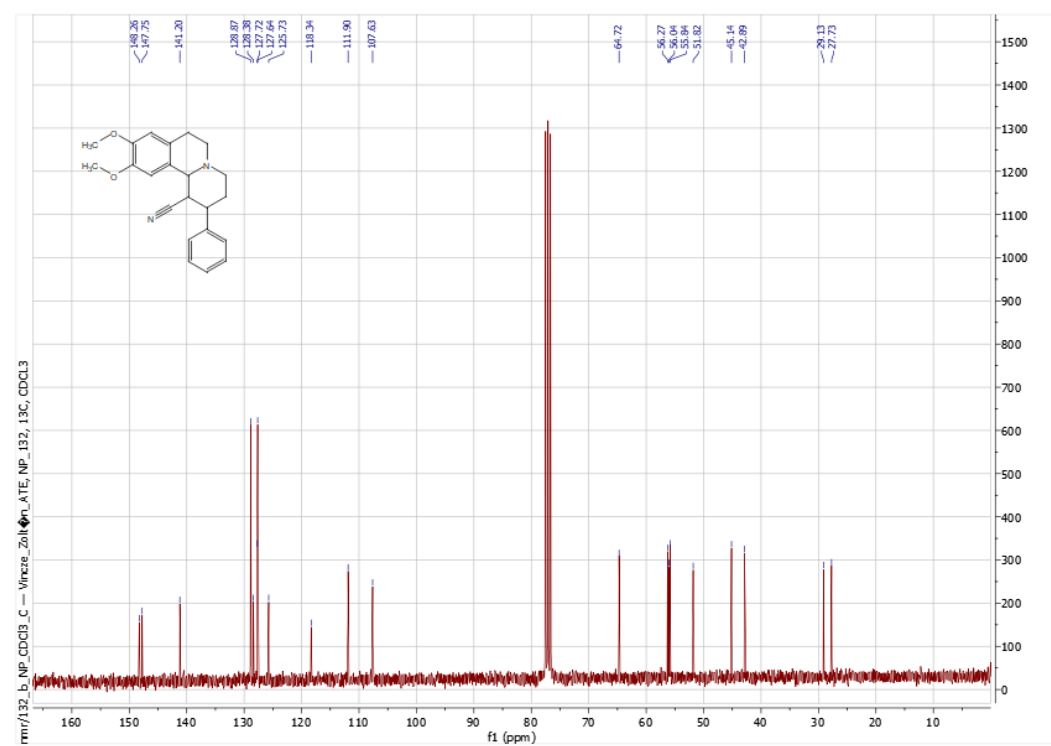
108. ábra: 165d ¹H-spektruma



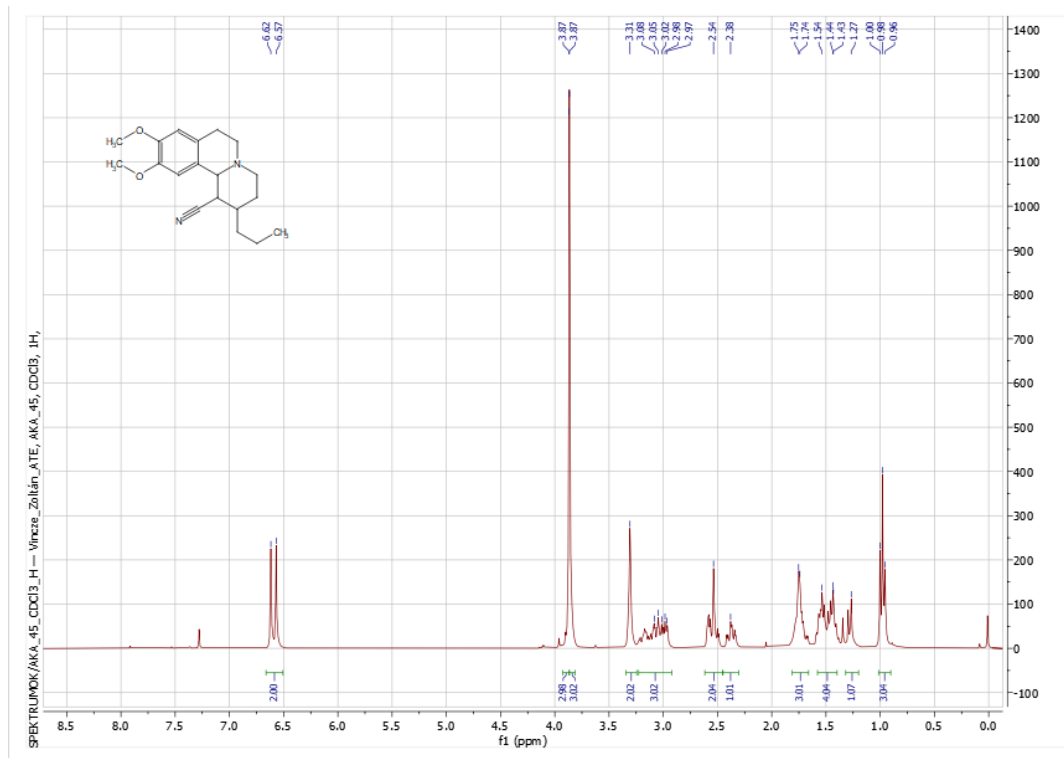
109. ábra: 165d ¹³C-spektruma



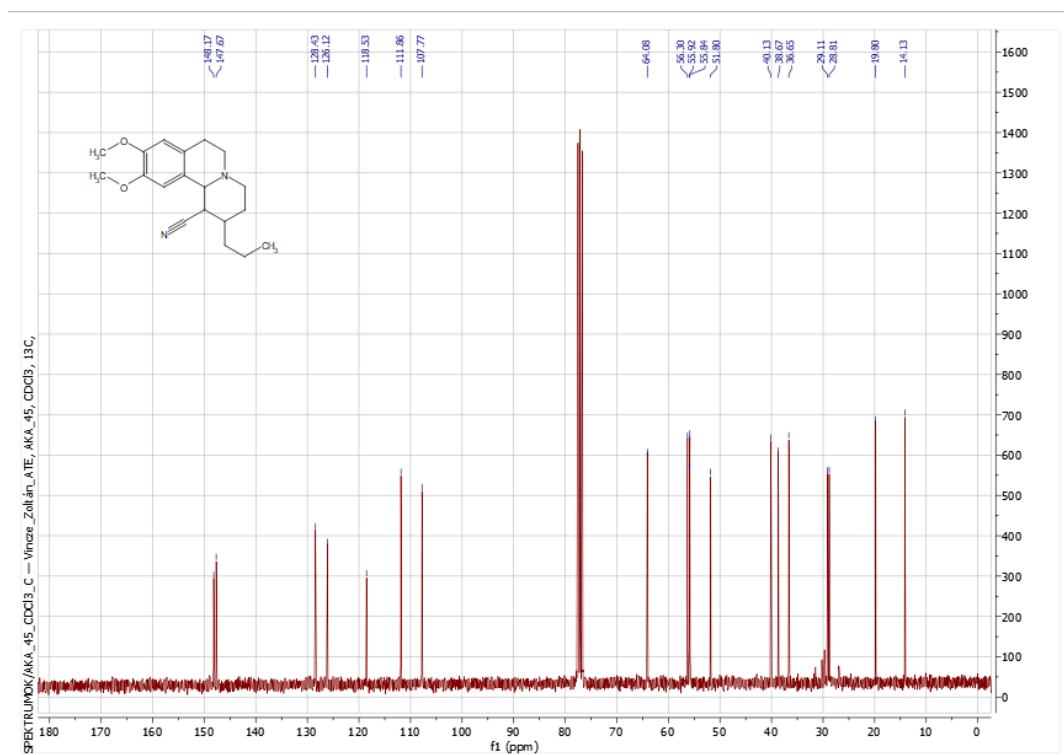
110. ábra: 171a ^1H -spektruma



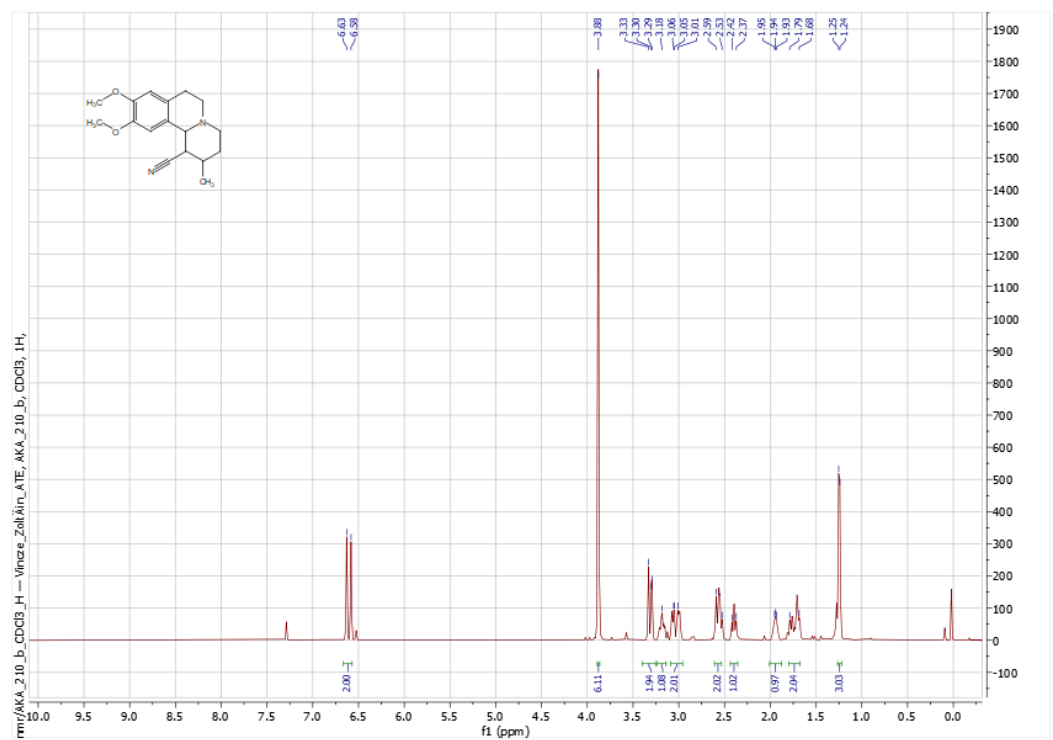
111. ábra: 171a ^{13}C -spektruma



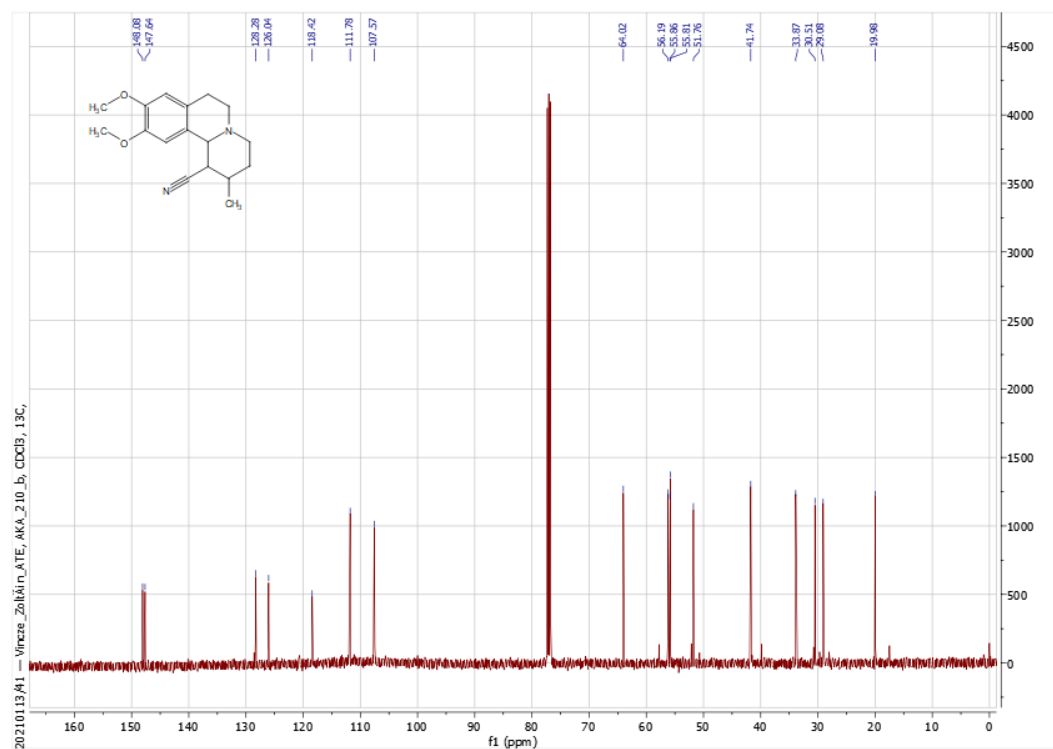
112. ábra: 171c ^1H -spaktruma



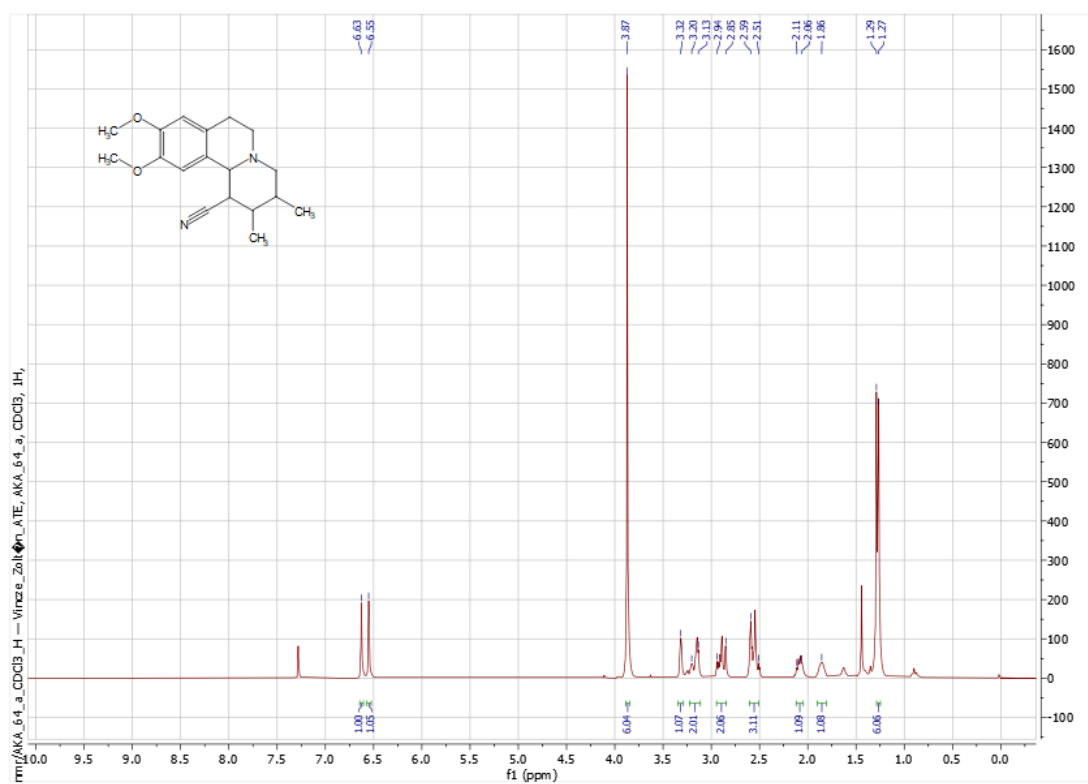
113. ábra: 171c ^{13}C -spektruma



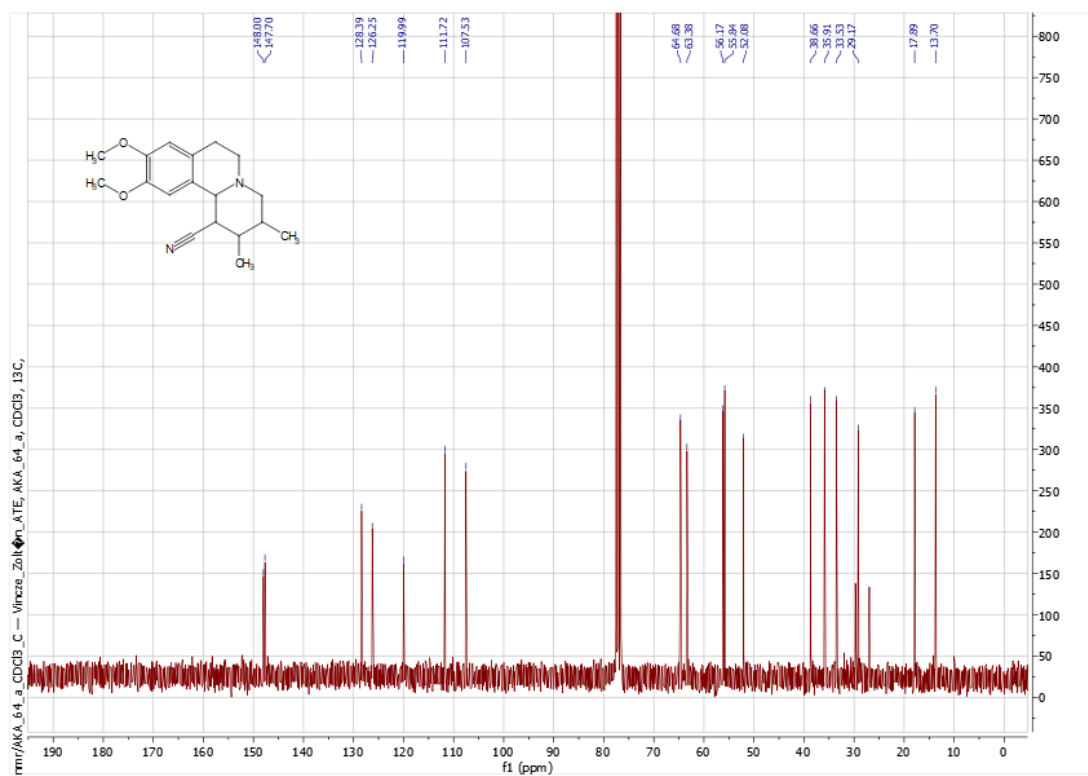
114. ábra: 171b ^1H -spaktruma



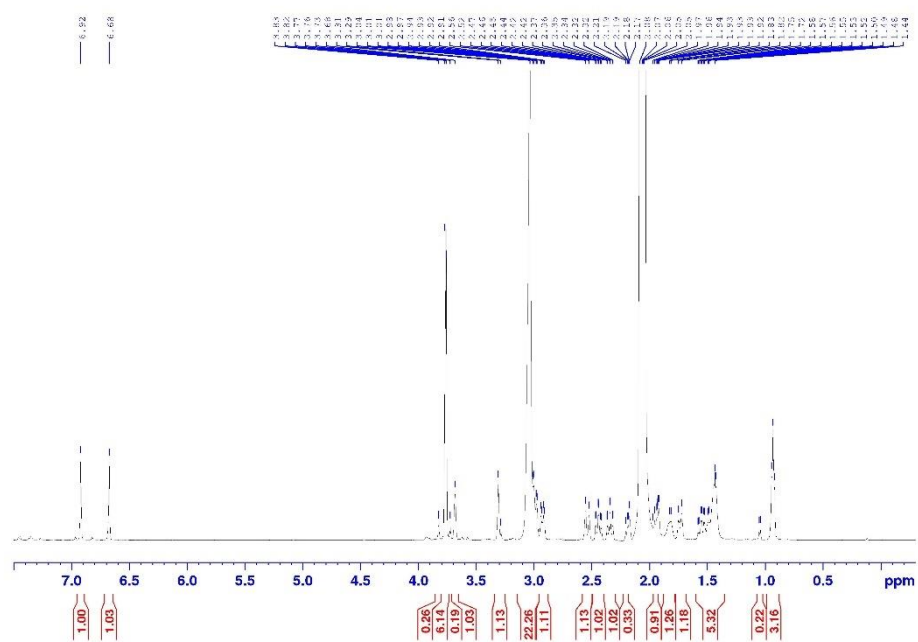
115. ábra: 171b ^{13}C -spaktruma



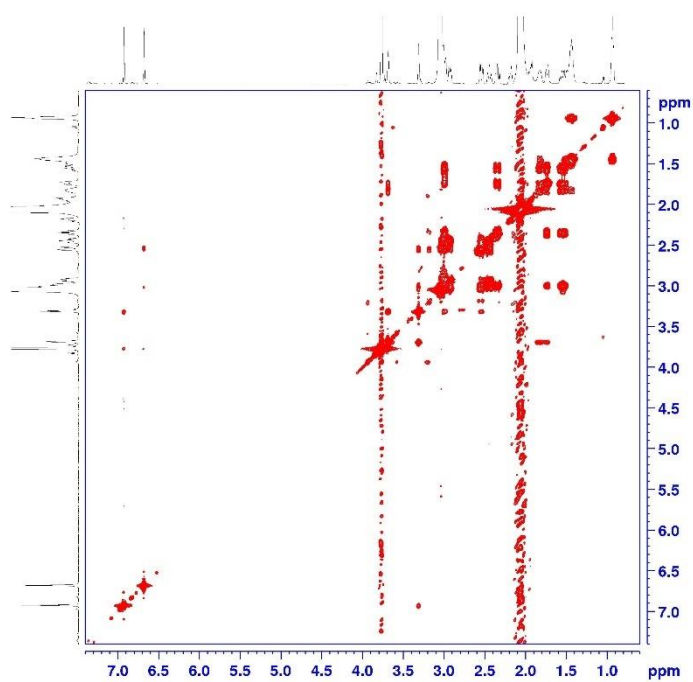
116. ábra: 171c ^1H -spaktruma



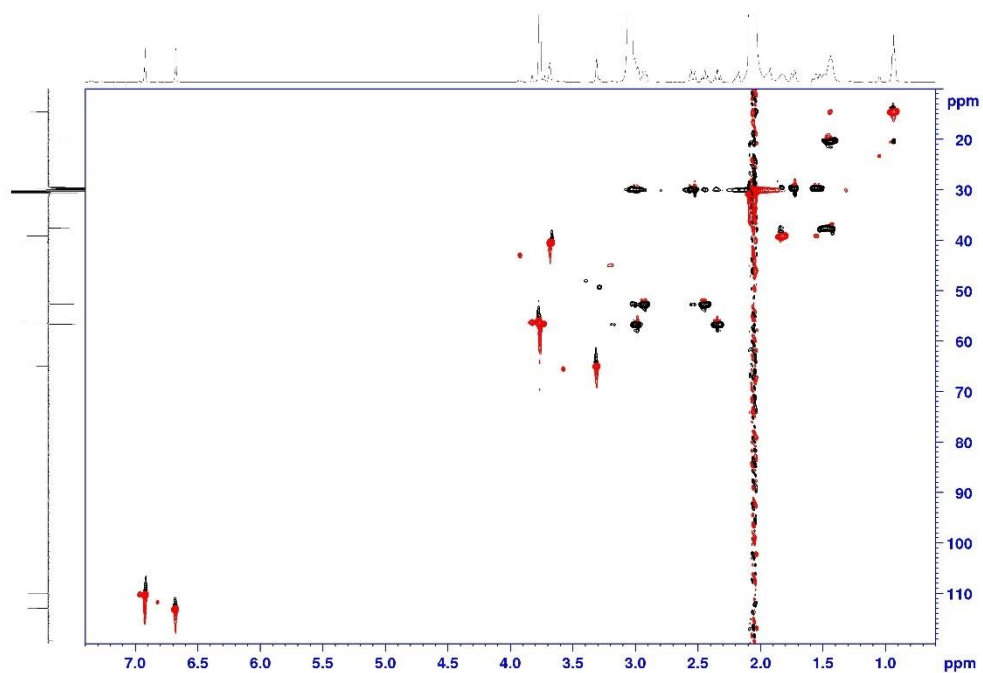
117. ábra: 171c ^{13}C -spaktruma



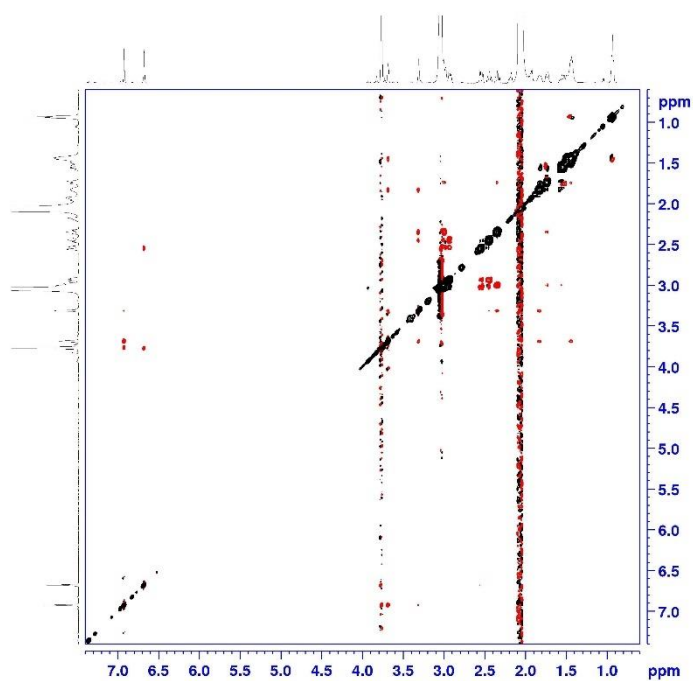
118. ábra: 171b ^1H -spektruma (acton-d6-ban)



119. ábra: 171b COSY spektruma (acton-d6-ban)



122. ábra: 171b HSQC spektrum (acton-d6-ban)

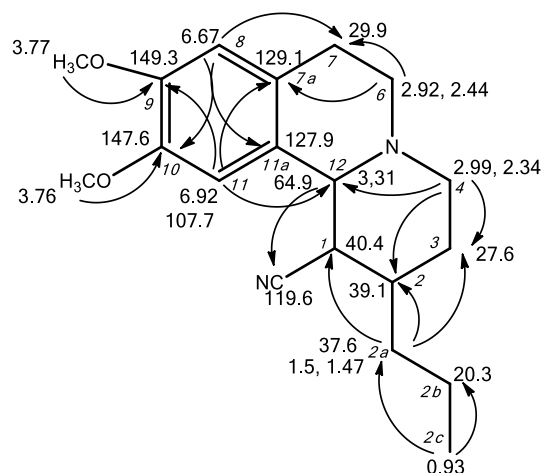


123. ábra: 171b ROESY spektruma (acton-d6-ban)

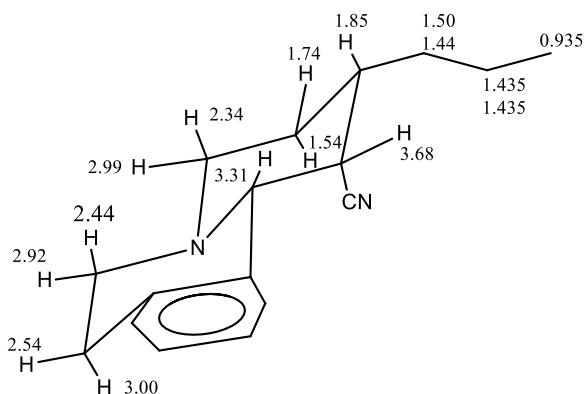
	Acetone-d ₆			Chloroform-d ₁			
No.	¹³ C	¹ H	m, J (Hz)	¹³ C	¹ H	m, J (Hz)	
1	40.4	3.68	m	40.1	3.30	m*	
2	39.1	1.83	m	38.6	1.745	m*	
3	ax	29.6	1.54	qd; 12.6, 4.4	28.7	1.68 [#]	m*
	eq		1.74	dm; 13.1		1.74 [#]	m*
4	ax	56.6	2.34	td; 11.8, 2.8	55.9	2.37	td; 11.1, 3.5
	eq		2.99	m*		3.05	dd; 12.2, 3.0
6	ax	52.6	2.44	td; 11.5, 3.3	51.7	2.52	m*
	eq		2.92	ddd; 10.8, 5.4, 1.5		2.98	m*
7	eq	29.9	2.54	dm; 15.5	29.0	2.55	m*
	ax		3.00	m*		3.16	ddd; 16.1, 11.4, 4.7
7a	129.1	-		128.4	-		
8	112.9	6.68	s	111.8	6.60		s
9	149.3	-		148.1	-		
10	149.0	-		147.6	-		
11	110.0	6.92	s	107.7	6.56		s
11a	127.9	-		126.1	-		
12	64.9	3.31	m	64.0	3.30		m*
1-CN	119.4	-		118.5	-		
2a	37.6	1.44	m*	36.6	1.47		m*
		1.50	m		1.54		m*
2b	20.3	1.43	m*	19.7	1.43		m*
		1.43	m*		1.52		m*
2c	14.5	0.93	t; 6.9	14.1	0.97		t; 7.1
9-OCH ₃	56.0	3.77	s	55.8	3.85		s
10-OCH ₃	56.5	3.76	s	56.3	3.86		s

124. ábra: 171b ¹H és ¹³C kémiai eltolódások és J(¹H, ¹H) csatolások

* átfedett ¹H NMR jel; #: felcserélhető általános kémiai eltolódások



125. ábra: 171c szerkezeti képlete ^1H -eltolódások (acton-d6-ban)



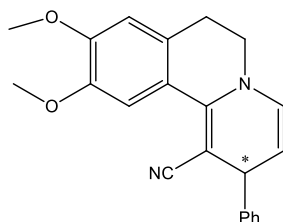
126. ábra: 171c szerkezeti képlete ^{13}C -eltolódások (acton-d6-ban)

Az ^1H és ^{13}C kémiai eltolódások és a HSQC korrelációk alapján azonosítani lehetett a metoxi-csoportokat és a propil egység metil-csoportját, mint a szerkezetfelismerés kiindulópontjait. A HMBC keresztcsúcsok a metoxi-hidrogének C-9, illetve C-10 értékét adták. A H-8/C-7, H-8/C-10, H-11/C-9 és H-11/C-12 HMBC korrelációk és a H-8/H-7 (2,54 ppm) ROESY keresztcsúcsok bizonyították a C-7, C-8, C-9, C-10, C-11 és C-12 pozíciók helyes hozzárendelését. A C-7a és C-11a pozíciókat a H-8/C-11a és H-11/C-7a keresztcsúcsok alapján azonosítottuk. A C-7a/H-6 (2,92 ppm) HMBC és a H-7 (3,00 ppm)/H-6 (2,44 ppm) COSY korreláció a C-6-ot adta.

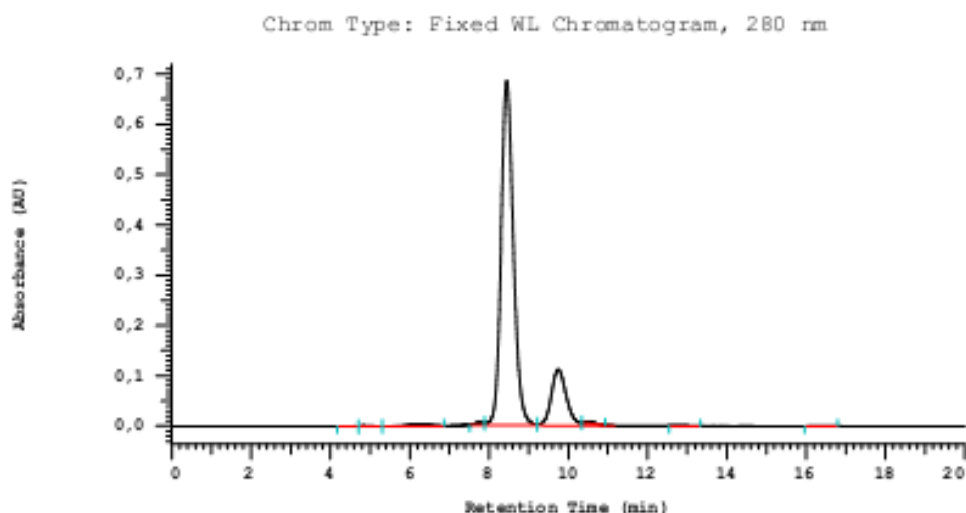
A propil egységben lévő metilcsoport hidrogénjei (H3-2c) HMBC korrelációt adtak a propil egységben lévő metilencsoportok (C-2a és C-2b) szénjeleivel (37,6 és

20,3 ppm). Ezek a metilénhidrogének C-1, C-2 és C-3 jeleket értek el, ami a piperidin C-gyűrűjéhez való kapcsolódást jelzi. A 4. pozíciót a C-2, C-3 és C-12 H2-4 korrelációi igazolták. A H-1 és H-12 jelek HMBC korrelációja a 119,4 ppm-nél lévő szénnel igazolta a C-1-hez kapcsolódó CN-csoport létezését.

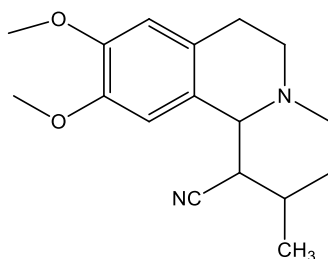
M2.6. Az enantiomerek szétválasztása királis HPLC-vel



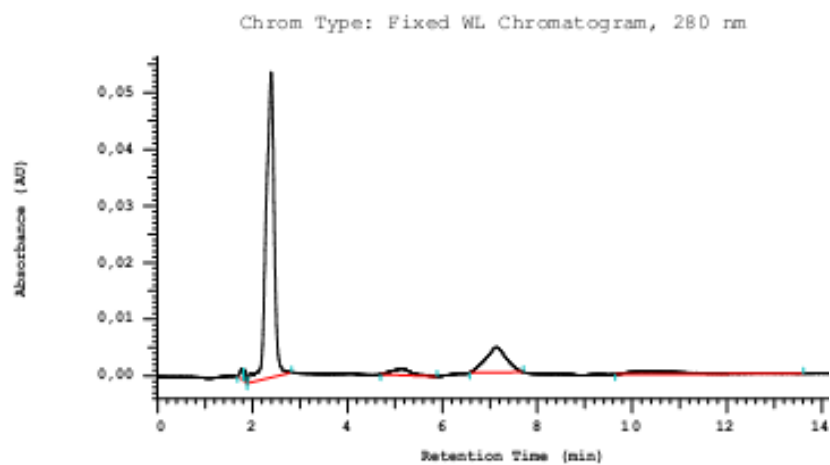
127. ábra: (R)165a és (S)165a



128. ábra: (R)165a és (S)165a HPLC elválasztása Chiralcel OD 2-KR; 2-propanol/hexán 1:1



129. ábra: (R)171b és (S)171b



130. ábra: *(R)*171b és *(S)*171b HPLC elválasztása Chiral-AGP; 10 % ACN, 90 % víz

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném köszönetemet és őszinte hálámat kifejezni mindazoknak, akik segítségemre voltak a dolgozatom elkészítése alatt is.

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, *Dr. Nemes Péternek* az elmúlt évek odaadó tanításáért és támogatásáért. Köszönöm az odafigyelést, a sok konzultációt, türelmet, tanácsot és segítséget. Köszönöm az elmúlt évek mentorálását és irányítást nem csupán a tudományos munkában, de az egyetemi életben egyaránt.

Köszönöm *Dr. Vincze Zoltán* tanszékvezetőnek a támogatást és a felém irányuló türelmet és megértést a munkám során.

Köszönöm *Dr. Varga Tamásnak* az inspiráló szakmai és baráti beszélgetéseket, tanácsokat, segítséget és a rengeteg biztatást!

Köszönöm *Dr. Scheiber Pálnak* a szakmai segítséget és támogatást.

Szeretném megköszönni a Kémiai Tanszék valamennyi dolgozójának a jó hangulatú, humorban gazdag közös munkát. Köszönöm a mindennapi segítségét *Skobrák Nikolettnek*, *Marjayné Székely Valériának*, *Gombásné Kara Krisztinának*, és *Dr. Pilipecz Mihálynak*.

Hálás vagyok *Társszerzőimnek*, akik szakmai tapasztalatukkal és tudásukkal támogatták munkámat.

Szeretnék köszönetet mondani drága *Férjemnek*, akinek az odaadó támogatása, szeretete, segítsége és kitartó biztatása nélkül nem készülhetett volna el ez a dolgozat! Köszönöm *Gyermekeinknek* a türelmüket, megértésüket és a szeretetüket.

Köszönöm *Szüleimnek* a mindenkori támogatást és hogy minden lehetőséget megadtak a Testvéremnek és nekem, hogy addig tanulhassunk, ameddig csak szeretnénk. Köszönöm *Testvéremnek* a biztatást és hogy mindig követendő példával járt előttem.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem Környezettudományi Doktori Iskolájának, hogy helyet és lehetőséget biztosítottak képzési programjukban.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ TARTOZÓ PUBLIKÁCIÓK

1. Tudományos folyóiratokban megjelent (közlésre elfogadott), lektorált, teljes szövegű tudományos közlemény

1.1. Idegen nyelvű, impakt faktoros folyóiratban (WEB OF SCIENCE szerint):

Alekszi-Kaszás, Anna; Käfer-Beke, Klára; Varga, Tamás R.; Bényei, Attila; Kovács, Tibor; Mándi, Attila; Kurtán, Tibor; Simon, András; Nemes, Péter

Regio- and Stereoselective Synthesis of Benzoquinolizidines

CHEMISTRYSELECT 7 : 9 Paper: e20210428 , 6 p. (2022),

DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202104286>, IF: 2,23 (2022)

(18 pont)

Nagy, Daniel; Pilipecz, Mihály V.; Kiss, László A.; Alekszi-Kaszás, Anna; Simon, András; Schlosser, Gitta Z.; Nemes, Péter; Varga, Tamás

Synthesis of 2-aryl-1,2,4-triazol-3-one derivatives from beta-nitroenamines

SYNTHETIC COMMUNICATIONS 51 : 13 pp. 1956-1962. , 7 p. (2021)

DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1913504> IF: 2,007 (2021)

1. Chu, Wen-Dao; Wang, Ya-Ting; Liang, Tian-Tian; Long, Teng; Zuo, Jia-Yu; Shao, Zhihui; Chen, Bo; He, Cheng-Yu; Liu, Quan-Zhong

Enantioselective [3+2] Cycloaddition of Vinylcyclopropanes with Alkenyl N-Heteroarenes Enabled by Palladium Catalysis

ORGANIC LETTERS 24 : 22 pp. 3965-3969. , 5 p. (2022)

(IF=5,2)

(18+1 pont)

Alekszi-Kaszás, Anna; Nemes, Péter; Tóth, Gábor; Halász, Judit; Scheiber, Pál

Mannich condensations of activated cyclic enamines

SYNTHETIC COMMUNICATIONS 48: 16 pp. 2099-2111. , 13 p. (2018)

DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1484488>; IF=1,439 (2018)

1. Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Chigorina, E. A.; Khrustaleva, A. N.; Bibik, E. Yu.; Krivokolysko, S. G
New possibilities of the Mannich reaction in the synthesis of N-, S,N-, and Se,N-heterocycles
RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN 68: 4 pp. 691-707. , 17 p. (2019), IF=1,062 (2019)
2. Dotsenko, V.V.;Bespalov, A.V.; Vashurin, A.S.; Aksenov, N.A.; Aksenova, IV; Chigorina, E.A.; Krivokolysko, S.G.
2-Amino-4,5-dihydrothiophene-3-carbonitriles: A New Synthesis, Quantum Chemical Studies, and Mannich-Type Reactions Leading to New Hexahydrothieno[2,3-d]pyrimidines
ACS OMEGA 6: 48 pp. 32571-32588. , 18 p. (2021), IF=3,512 (2021)

3. Van Hoof, Max; Bynens, Lize; Daelemans, Brent; Gonzalez, Miriam Candelaria Rodriguez; Van Meervelt, Luc; De Feyter, Steven; Dehaen, Wim

Octahydropyrimido[4,5-g]quinazoline-5,10-diones: their multicomponent synthesis, self-assembly on graphite and electrochemistry

CHEMICAL COMMUNICATIONS 58: 55 pp. 7686-7689. 4 p. (2022), IF=4,9 (2022)

4. Lyapustin, Daniil N. ; Fedotov, Victor V. ; Ulomsky, Evgeny N. ; Rusinov, Vladimir L. ; Chupakhin, Oleg N.

Recent advances in the chemistry of two-carbon nitro-containing synthetic equivalents

RUSSIAN CHEMICAL REVIEWS 92: 4 paper: RCR 5077 , 58 p. (2023), IF=7,46 (2023)

(18 + 4 pont)

4. Kongresszusi kiadványokban megjelent közlemények (nyomtatott formában v. elektronikus adathordozón – kizárólag az ISBN, ISSN vagy más, hitelesített kiadványaira vonatkozóan)

4.3. Megtartott előadás vagy bemutatott poszter alapján készített egy oldalas idegen vagy magyar nyelvű összefoglaló, szerkesztett tudományos folyóiratban, vagy annak különszámában

Nagy, Dániel; Alekszi-Kaszás, Anna; Kiss, László; Pilipecz, Mihály; Varga, Tamás
1,2,4-triazol-3-onok szintézise β -nitro-enaminból

In: Sótonyi, P.; Gálfi, P.; Vörös, K.; Magyar, T. (szerk.) Akadémiai beszámolók
(2019) Paper: &Konferenciaközlemény

(1 pont)

Alekszi-Kaszás, Anna ; Beke, Klára ; Nemes, Péter

Benzokinolizinek enantioszelektív szintézise

In: Sótonyi, P.; Gálfi, P.; Vörös, K.; Magyar, T. (szerk.) Akadémiai beszámolók

Budapest, Magyarország : Állatorvostudományi Egyetem (2019) p. 10 , 1 p.

ISBN: 978-963-7149-29-0

(1 pont)