

Alkaloidszármazékok és N-heterociklusok szintézise

doktori (Ph.D.) értekezés

Pilipecz Mihály Viktor

okleveles vegyész

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Doktori Iskola,
Szintetikus kémia, anyagtudomány, és biomolekuláris kémia doktori program

A doktori iskola vezetője:

Dr. Inzelt György egyetemi tanár

Programvezető:

Dr. Perczel András egyetemi tanár

Témavezetők:

Dr. Nemes Péter egyetemi tanár

Dr. Scheiber Pál egyetemi tanár

Készült:

Szent István Egyetem, Állatorvostudományi Kar, Kémiai Tanszék

Budapest, 2009.

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	4
1. BEVEZETÉS	5
2. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ	7
2.1. PIRROLIZIDINVÁZAS ALKALOIDSZÁRMAZÉKOK	7
2.2. INDOLIZIDINVÁZAS ALKALOIDSZÁRMAZÉKOK	15
2.3. KINOLIZIDINVÁZAS ALKALOIDSZÁRMAZÉKOK	26
2.4. PUSH-PULL ALKÉNEK ÚJSZERŰ ALKALMAZÁSA N-HETEROCIKLUSOK SZINTÉZISÉBEN	32
2.4.1. ENAMINOÉSZTEREK, ENAMINONITRILEK JELLEMZŐ REAKCIÓI	33
2.4.2. NITROENAMINOK JELLEMZŐ REAKCIÓI	37
3. EREDMÉNYEK, DISZKUSSZIÓ	41
3.1. A PUSH-PULL ALKÉNEK ELŐÁLLÍTÁSA	41
3.2. NITROENAMINOK REAKCIÓI KÜLÖNBÖZŐ KARBONIL-VEGYÜLETEKKEL	43
3.3. [3+3] CIKLIZÁCIÓS REAKCIÓK α,β -TELÍTETLEN KARBONSAVKLORIDOKKAL	51
3.3.1. A KATALIZÁTOR	51
3.3.2. NITROENAMINOK REAKCIÓI TELÍTETLEN SAVKLORIDOKKAL	52
3.3.2. ENAMINONITRILEK REAKCIÓI TELÍTETLEN SAVKLORIDOKKAL	55
3.4. REDUKCIÓS ÁTALAKÍTÁSOK	58
3.4.1. REDUKCIÓ KATALÍTIKUS HIDROGÉNEZÉSSEL	58
3.4.2. HIDRIDES ÉS FÉM/SAV RENDSZERBEN VÉGZETT REDUKCIÓK	61
4. ÖSSZEFOGLALÁS	64
5. SUMMARY	65
6. KÍSÉRLETI RÉSZ	66
6.1. FELHASZNÁLT ANYAGOK, MŰSZEREK	66
6.2. REPRODUKCIÓS ELJÁRÁSOK	66
6.3. SAJÁT SZINTÉZISEK	69
6.3.1. REAKCIÓ KARBONILVEGYÜLETEKKEL	69
6.3.2. ACILEZÉSI REAKCIÓK	79
6.3.3. REDUKCIÓS KÍSÉRLETEK	90
7. IRODALOMJEGYZÉK	97

Köszönetnyilvánítás

Hálával és köszönettel tartozom témavezetőimnek, Dr. Nemes Péter és Dr. Scheiber Pál egyetemi tanároknak, akik időt és energiát nem sajnálva munkámat szakmailag és emberileg mindvégig támogatták és irányították.

Köszönetet mondok:

- Dr. Mucsi Zoltánnak, aki mind analitikai mérésekkel (NMR, HPLC-MS, GC-MS), mind elméleti számításokkal segítette munkámat.

- Dr. Balázs Lászlónak (HRMS, GC-MS), Dr. Boros Sándornak (NMR) és Dr. Amélie Favre-Mourguesnak (LC-MS) az értékes analitikai segítségért.

Köszönöm a SZIE ÁOTK Kémiai Tanszék valamennyi dolgozójának, hogy a munkámhoz szükséges vegyszerek megfelelő minőségben és mennyiségben rendelkezésre álltak, illetve lehetővé tették, hogy kutatásaimat kellemes környezetben folytathassam. Köszönöm Kuti Mária vegyésztechnikusnak a szintézisek során nyújtott segítségét.

Köszönöm a Szent István Egyetemnek a kapott ösztöndíjas támogatást.

Édesanyámnak külön köszönök minden támogatást, amivel munkámat segítette.

Rövidítésjegyzék

AIBN	azo-bisz-izobutironitril
BINAP	2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil
Bn	benziloxi
Boc	^t butiloxi-karbonil
CAN	cérium-ammónium-nitrát
Cbz	benziloxikarbonil
m-CPBA	<i>m</i> -klór-perbenzoesav
DIBAL	diizobutil-alumínium-hidrid
DMAD	dimetil-acetiléndikarboxilát
DPPP	1,3-bisz(difenilfoszfino)propán
Fmoc	9-fluorenilmetanol
HMPA	hexametil-foszforamid
LDA	lítium-diizopropil-amid
LHMDS	Lítium-bisz(trimetilszilil)amid
MsCl	metánszulfonsav-klorid
NCS	N-klórszukcinimid
PDC	piridínium-dikromát
PMBO	<i>p</i> -metoxi-benziloxi
Red-Al	nátrium-bisz(2-methoxyethoxy)-aluminum-hidrid
L-selectride	lítium-tri-sec-butyl(hidrido)borát
TBDMS	terc-butyl-dimetil-szilil
TBDPS	terc-butildifenilszilil
TEA	triethylamin
TEBAB	tetra- <i>n</i> -butylammónium bromid
TFA	trifluorecetsav
TMU	tetrametil-karbamid
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammónium perrutenát

1. Bevezetés

A jelen doktori értekezés azon kutatásaim összefoglalása, amelyeket a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Karának Kémiai Tanszékén végeztem új szintézismódszerek kidolgozása céljából. Olyan új eljárások, reakcióutak megtalálására törekedtem, amelyek könnyen hozzáférhető kiindulási anyagok felhasználásával változatos szerkezetű, N-heterociklusos vegyületeket eredményeznek. E heterociklusok alkaloidokat, alkaloidszármazékokat és alkaloidszerű vegyületeket is magukba foglalnak, miáltal munkám beilleszkedett a Tanszék tradicionális alkaloid-kémiai kutatási profiljába.

Az értekezésemben bemutatásra kerülő reakciók elsősorban a pirrolizidin-, indolizidin-, és kinolizidinvázis alkaloidok és származékaik felé irányultak. E vegyületek számos képviselője vált ismertté természetes forrásból történő kivonásuk és az ezt követő szerkezet-felderítések nyomán. Viszonylag egyszerű vázszerkezetük ellenére a szubsztituensek sokfélesége miatt számos képviselőjük ismert. A nagyon gyakran erős biológiai aktivitást, számos esetben rendkívüli toxicitást mutató vegyületek biológiai és gyógyszerkémiailag jelentőségük révén kerültek a figyelem középpontjába, hiszen ma is több, forgalomban levő fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő, sőt leukémia ellenes szernek képezik a hatóanyagát.

Többségük azonban csak igen kis mennyiségben fordul elő a természetben, és ez esetenként szerkezetük, illetve biológiai aktivitásuk behatóbb tanulmányozását is hátráltatja. Érthető, hogy szerte a világon számos kutatócsoport figyelmét felkeltették, hiszen racionális szintézisük kidolgozása természetvédelmi és farmakológiai szempontból egyaránt indokolt. A szinte napról-napra megjelenő új publikációk, amelyek előállításukkal, kémiai és biológiai tulajdonságaikkal foglalkoznak, ezt a tényt egyértelműen bizonyítják.

Munkám során egyik közvetlen célom az volt, hogy a push-pull típusú alkének, elsősorban nitroenaminok fokozott reakciókészségében rejlő preparatív lehetőségeket kiaknázzam, azokat főként olyan ciklizációs reakciókban alkalmazzam, amelyek gyorsan elvezetnek az alkaloid-molekulák alapvázához.

Ennek az alap gondolatnak a jegyében célul tűztem ki:

- változatosan szubsztituált pirrolizidinvázis vegyületek előállítását 2-nitrometilén-pirrolidin és dikarbonil-típusú vegyületek közötti reakcióval, illetve a reakció kiterjeszhetőségének vizsgálatát,

- indolizidin, kinolizidin és aza-azulénvázas vegyületek előállítását telítetlen savkloridok és nitroenaminok, illetve enaminonitrilek között lejátszódó ciklizációkkal,

- az előállított vegyületek lehetséges redukciójának vizsgálatát, illetve az epiquinamid nevű alkaloid előállítását.

Ez a stratégia felveheti a versenyt az egyéb publikált szintézisekkel, amelyek rendszerint soklépéses, drága reakcióutakon összességében csekély hozammal eredményeznek egy-egy természetes molekulát.

2. Irodalmi összefoglaló

Az irodalomban számos szintézis ismert, amelyek célmolekulái különböző pirrolizidin-, indolizidin- vagy kinolizidinvázis alkaloidok. Az irántuk megnyilvánuló fokozott figyelem több tényezőre vezethető vissza.

Egyrésztől több képviselőjük olyan kis mennyiségben fordul elő természetes forrásokban, hogy szerkezeti és sztereokémiai felépítésük egyértelmű megállapításához szintézisük kidolgozása is szükséges.^{1, 2, 3} A 167B toxint például először egy panamai béka bőrváladékából mutatták ki 1987-ben, de csekély mennyisége miatt gyakorlatilag csak GC-MS analízist tudtak végezni róla.⁴ Az epiquinamidot 2003-ban izolálták - 183 békából mindössze ~240 µg (!) alkaloidot sikerült kinyerni.⁵ Abszolút konfigurációjának meghatározására öt évet kellett várni.⁶

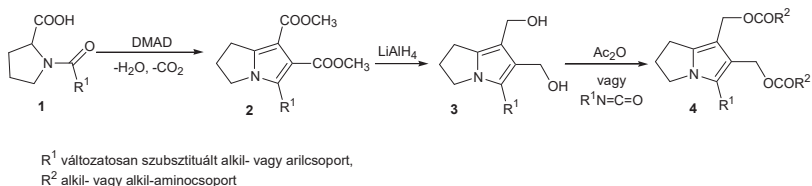
Másfelől közös jellemzőjük az erős biológiai hatás. A fentebb említett alkaloidok például nem-kompetitíve blokkolják a nikotin-acetilolin receptorcsatornákat az izomban és a ganglionok membránjában, ezért potenciális modellvegyületek lehetnek a neuromuskuláris ingerületátvitel tanulmányozásában. Egyes származékaikat gyógyszerként is használják. Ketorolac, Nootropic, Aniroloc, Sarracine, Licocinac, Sunrizum – csak néhány a forgalomban levő, pirrolizidinvázis hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek közül.

Végül, mivel viszonylag egyszerű szerkezetű vegyületek - kiválóan megfelelnek az új szintézisstratégiák alkalmazhatóságának, illetve korlátainak tesztelésére.

Az alábbiakban saját munkám szempontjából is fontos irodalmi előzményeket kívánok bemutatni, a teljesség igénye nélkül. A vonatkozó irodalom átfogó jellegű ismertetése ugyanis az értekezés kereteit messze túlhaladná.

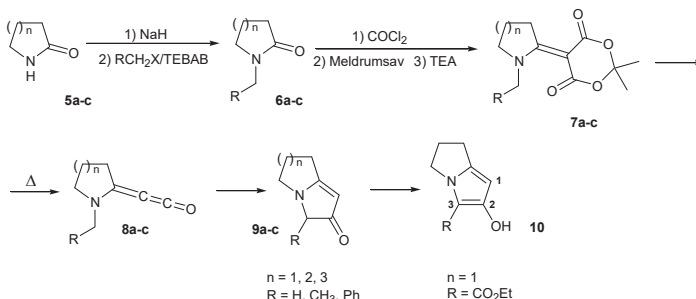
2.1. Pirrolizidinvázis alkaloidszármazékok

Anderson és Corey⁷ az **1** nitrogénen acilezett prolinszármazékok és dimetil-acetiléndikarboxilát (DMAD) között lejátszódó 1,3-dipoláris cikloaddícióval sikerrel állítottak elő **2-4** változatos szerkezetű telítetlen pirrolizidinvázis vegyületeket (1. ábra). A termékek *in vivo* antileukémiás és *in vitro* citotoxikus hatását vizsgálták, és a kapott adatokból hatás-szerkezet összefüggéseket állapítottak meg.



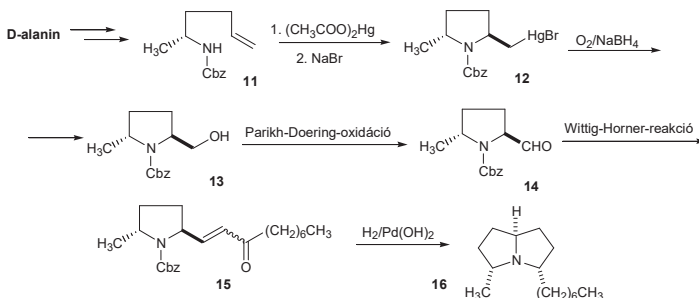
1. ábra

Egy 1988-ban megjelent publikációban⁸ francia kutatók számoltak be különböző izidinek előállításáról. Változatos gyűrűtagszámú **5a-c** laktámokból először a **6a-c** alkilezett származékokat állították elő, amelyeket Meldrum-savval reagáltatva a **7a-c** enamino-diésztereket, majd pirolízissel **8a-c** metilénketéneken keresztül gyűrűzárással különböző **9a-c** izidineket építettek fel (2. ábra). Amennyiben a C-3 atomon észtercsoport volt a szubsztituens, a konjugáció miatt a **10** enol forma keletkezett.



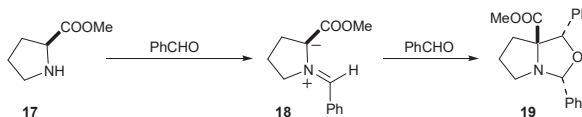
2. ábra

Takahata és munkatársai 1991-ben a *Solenopsis* és *Monomorium* hangyafajok mérgeanyagából izolált, 3,5-helyzetben diszubsztituált **16** pirrolizidin sztereoselektív szintéziséről számoltak be.⁹ A D-alaninból nyert **11** alként intramolekuláris amidomerkurálásnak vetették alá (3. ábra), majd a kapott **12** vegyületet oxidatív demerkurálták. Így jutottak el a **13** alkoholhoz, amelynek csak a *transz* izomerjét sikerült izolálniuk, 75%-os kitermeléssel. Ezt Parikh-Doering-oxidációval tovább oxidálták a **14** aldehiddé, majd egy Wittig-Horner-reakció eredményeként a **15** α,β -telítetlen ketont nyerték. Az utolsó lépésben végrehajtott katalitikus hidrogénezés a **16** szubsztituált pirrolizidint adta.



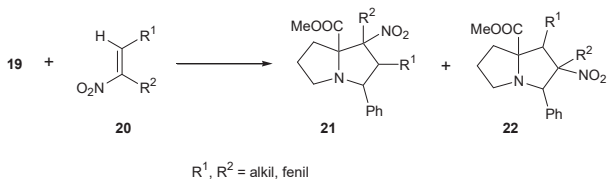
3. ábra

Felluga és kutatócsoportja poliszubsztituált pirrolizidinek szintézisét konjugált nitroolefinek felhasználásával oldotta meg.¹⁰ Első lépésként L-prolin-metilészterből (17) és benzaldehidből a 18 azometin-iliden keresztül 19 oxapirrolizidint állítottak elő (4. ábra).



4. ábra

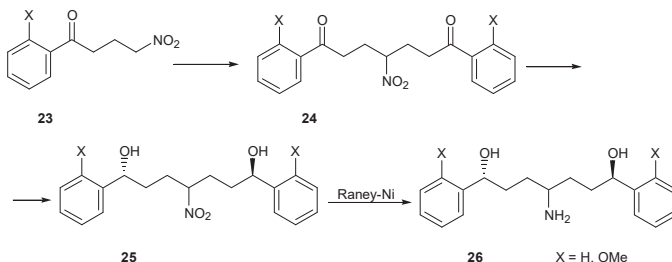
A 19 vegyületet tisztítás nélkül a 20 dipolarofil tétitlen nitrovegyületekkel reagáltatva cikloaddíciós folyamatban a 21, 22 változatos pirrolizidin származékokat nyerték (5. ábra).



5. ábra

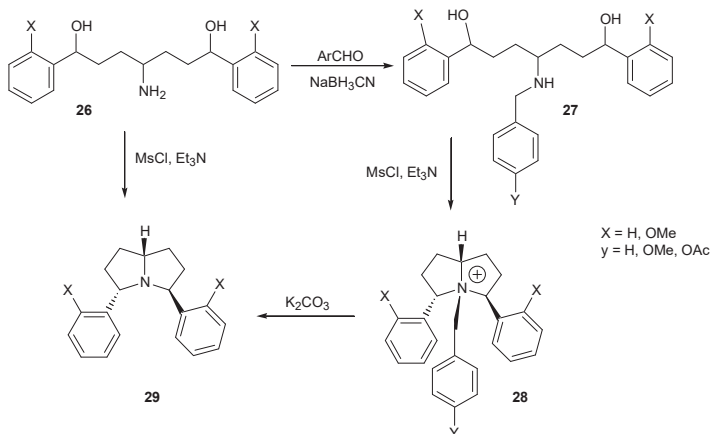
3,5-diarilpirrolizidineket 23 γ -nitroketonokból kiindulva is sikerrel állítottak elő.¹¹ Először a 24 nitrodiketont állították elő, majd enantioselectív redukciónal a 25 nitrodiolt

készítették el (6. ábra).¹² Ezután Raney-nikkel katalizátor jelenlétében hidrogén atmoszférában redukálták a nitrocsoport.



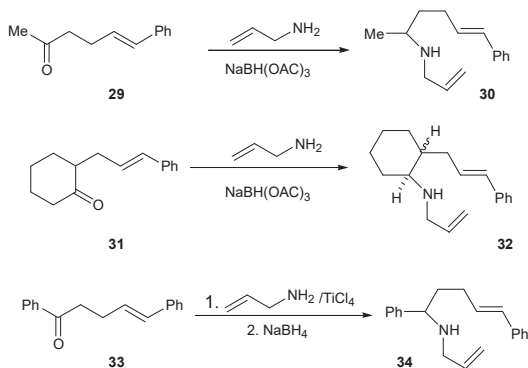
6. ábra

A **26** dihidroxi-aminokat átalakították a megfelelő **27** N-benzil származékokká, majd gyűrűzárást végrehajtva a **28** vegyületet állították elő, amelynek debenzilezése a kívánt **29** terméket eredményezte (7. ábra). A vizsgált védőcsoportok közül a *p*-acetiloxibenzilcsoport bizonyult megfelelőnek. Más védőcsoport alkalmazása, illetve közvetlen gyűrűzárás esetén lényegesen rosszabb kitermelést értek el.



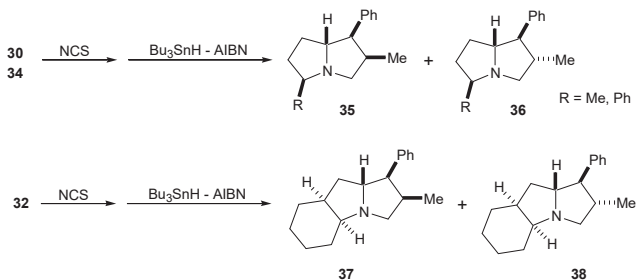
7. ábra

Japán kutatók tandem ciklizációval szintetizáltak 1,2,5-triszubsztituált pirrolizidineket.¹³ A gyűrűzáráshoz használt **30**, **32**, **34** N-allil-aminokat a megfelelő **29**, **31**, **33** ketonokból redukív aminálással, illetve titán(IV)-kloriddal és hidrides redukcióval állították elő (8. ábra).



8. ábra

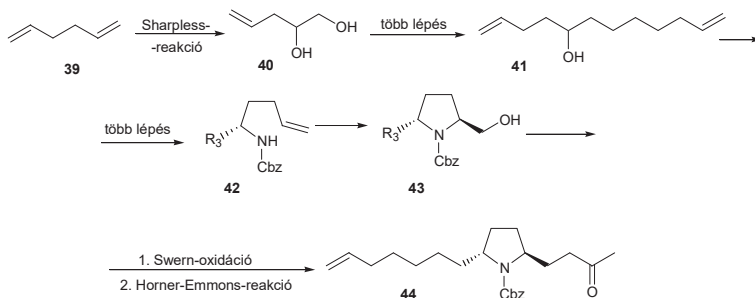
Az így kapott prekursorokat előbb N-klor-szukcinimiddel (NCS) N-kloraminná alakították át, majd tributil-ónhidrid és azo-bisz-izobutironitril (AIBN) jelenlétében reflux hatására végbement a gyűrűzárás, a **35-38** vegyületeket eredményezve (9. ábra).



9. ábra

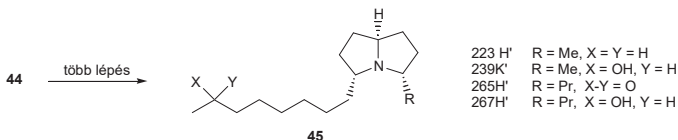
A Madagaskáron honos *Mantella* békafajban megtalálható 3,5-diszubsztituált pirrolizidinek (223H', 239K', 265H' és 267H') totálszintézisét is sikeresen megvalósították.¹⁴

1,5-hexadiéne (39) Sharpless-féle aszimmetrikus dihidroxilálást¹⁵ hajtottak végre (10. ábra), majd a keletkező 40 olefinből epoxidot képeztek, amely 6-hexenil-magnézium bromiddal a 41 telítetlen alkoholt adta. Ezt azután négy lépésben (1. mezilálás; 2. azidálás; 3. redukció; 4. karbamátképzés) átalakították a kívánt 42 N-benziloxi-karbonil származékká. A higany-acetátos gyűrűzárás követő oxidatív demerkurálás az 43 vegyületet eredményezte. Az ezt követő Swern-oxidáció és Horner-Emmons-reakció az 44 α,β -telítetlen ketont szolgáltatta.



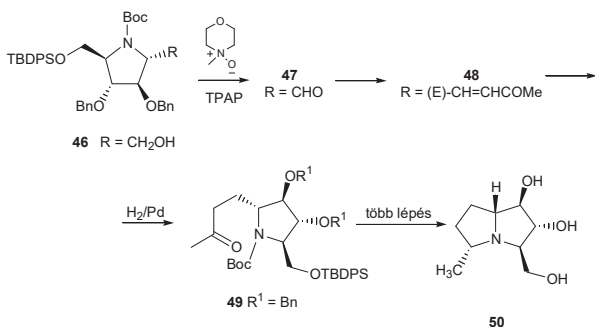
10. ábra

Ebből a prekurzorból a 45 általános képlettel leírható alkaloidokat állították elő. (11. ábra).



11. ábra

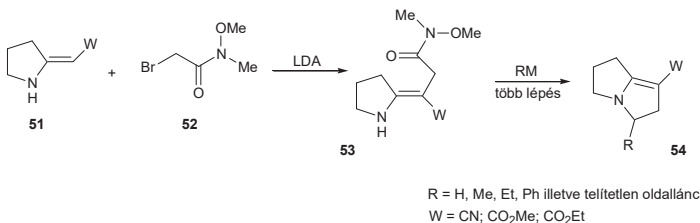
Számos természetes forrásban találhatóak polihidroxi-pirrolizidinek, amelyek közül több glikozidáz inhibitor hatást mutat, így akár kemoterápiás szerek kifejlesztésére is alkalmasak lehetnek.^{16, 17} Közéjük tartozik a (+)-hyacinthacine A₃, amelyet spanyol kutatók (12. ábra) állítottak elő öt lépésben.¹⁸ A ^tbutiloxi-karbonil- (Boc), ^tbutil-difenil-szilil- (TBDPS) és benziloxi (Bn) védőcsoportokat tartalmazó 46 kiindulási vegyületet először N-metil-morfolin N-oxiddal tetra-*n*-propil-ammónium-perrutenát (TPAP) katalizátor jelenlétében az 47 aldehiddé oxidálták, majd 1-trifenil-fosfor-anilidén-2-propanonnal reagáltatva megkapták az 48 prekurzort.



12. ábra

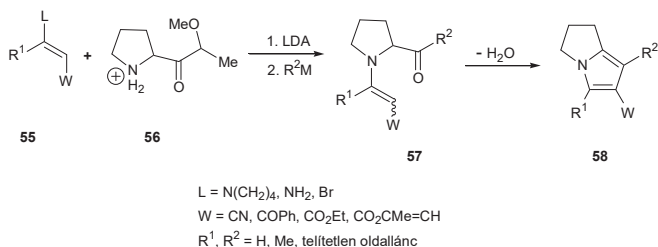
Katalitikus hidrogénezés (Pd/C) hatására ez átalakul a **49** védett, telített ketonná, amely sósavas kezelést, majd újabb katalitikus hidrogénezést követően a **50** trihidroxi-pirrolizidin terméket adta.

2002-ben Calvo és kutatócsoportja 2,3-dihidropirrolizinek szintézisére dolgozott ki eljárást.¹⁹ Munkájuk számomra azért különösen érdekes, mert kiindulási anyagnak ők is push-pull alkéneket – az **51** általános képlettel jelölt enamionitrilt és enaminoésztereket – használtak (13. ábra). A reakciópartner egy Weinreb-amid, N-metoxi-N-metil- α -bromacetamid (**52**) volt, amely lítium-diizopropil-amid (LDA) jelenlétében megalkilezte az enaminn elektronban gazdag szénatomját. A keletkezett **53** kulcsintermedier fémorganikus vegyületekkel történő alkilezés után spontán gyűrűzárási reakcióban a **54** szubsztituált pirrolizinvázis vegyületeket adta.



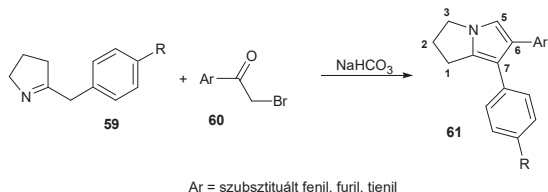
13. ábra

A fenti reakciónak egy másik változatában az **55** típusú push-pull alként reagáltatták a pirrolidin gyűrűt már tartalmazó **56** Weinreb-amiddel, majd fémorganikus vegyülettel (14. ábra). Az **57** intermediert nem izolálták, ez vízvesztéssel az **58** pirrolizinvázas vegyülettel alakult át.



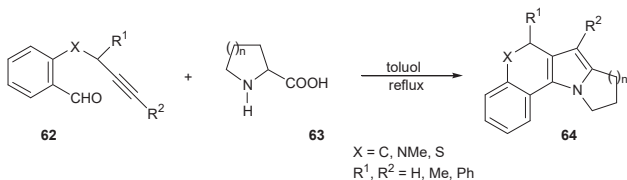
14. ábra

Változatos szerkezetű, 6,7-diszubsztituált dihidropirrolizineket építettek fel 4-klór-butironitrilből és benzil-Grignardból előállított 2-benzil- Δ^1 -pirrolin (**59**) és α -bróm-acetofenon illetve heteroaromás 2-bróm-etanon származékok (**60**) felhasználásával.²⁰ (15. ábra). A kapott **61** molekuláknak vizsgálták ciklooxygenáz (COX-1, COX-2), illetve 5-lipoxigenáz (5-LOX) enzim inhibitor hatását, illetve a hatás-szerkezet összefüggéseket.



15. ábra

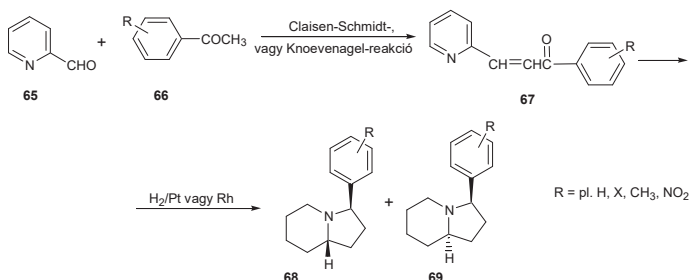
Többgyűrűs, pirrolizin-, illetve indolizin részleteket tartalmazó molekulákat előállítottak [3+2] típusú dipoláris cikloaddícióval is azometin-ilideken keresztül.²¹ A **62** O-propargil-szalicilaldehyde (X = O) előállítása szalicilaldehydből és propargil-kloridból történt. Ezt követően **63** α -aminosavakkal (n=1 esetén prolinnal), vagy azok metilésztereivel reagáltatták őket, melynek eredményeként a **64** tetraciklusos vegyületek alakultak ki (16. ábra). A szintézist sikeresen kiterjesztették N- illetve S-analógokra is.



16. ábra

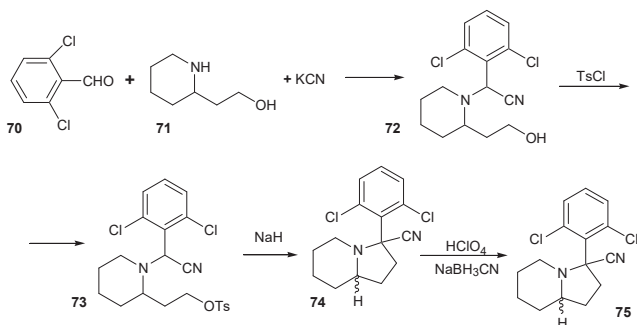
2.2. Indolizidinvázis alkaloidszarmazékok

Carson és munkatársai²² aril-szubsztituált indolizidineket állítottak elő, és vizsgálták nem-opiát típusú fájdalomcsillapító hatásukat. Céljuk egy olyan hatóanyag kifejlesztése volt, amely a morfinhoz hasonló erősségű, de mentes annak mellékhatásaitól. Változatos **66** acetofenon származékokat reagáltattak 2-piridin-karboxaldehiddel (**65**), majd a keletkező **67** intermedier katalitikus hidrogénezésével a kívánt **68** és **69** diasztereomereket kapták, amelyeket kromatográfiával vagy kristályosítással választottak el egymástól (17. ábra).



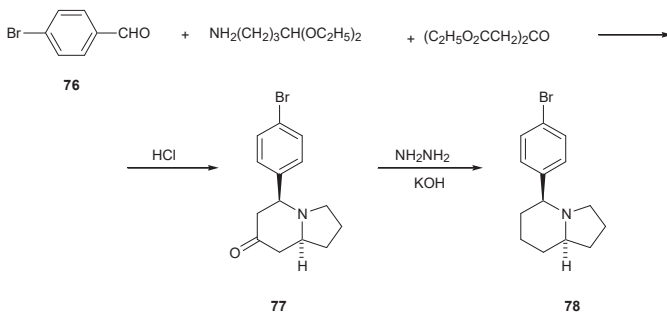
17. ábra

A 2,6-diklórfenil származékot nem tudták a fenti módon előállítani, ezért ezt más úton szintetizálták. Eszerint 2,6-diklór-benzaldehid (**70**), 2-piperidin-etanol (**71**) és kálium-cianid kondenzációjával előállították a **72** hidroxinitrilt (18. ábra), amelynek **73** tozilezett származékát nátrium-hidriddel kezelve megkapták a **74** indolizidinvázis nitrilt. Perklorátos sójának nátrium-ciano-borohidrides redukciója a kívánt **75** terméket eredményezte.



18. ábra

A **78** vegyületet egy harmadik séma alapján állították elő (19. ábra). 4-Brómbenzaldehidet (**76**) kondenzáltattak 4-amino-butiraldehid-dietil-acetállal és dietil-aceton-dikarboxiláttal. A kapott diészter hidrolizise a *trans*-**77** vegyületet eredményezte, amelyből Wolff-Kishner-redukcióval **78** keletkezett.

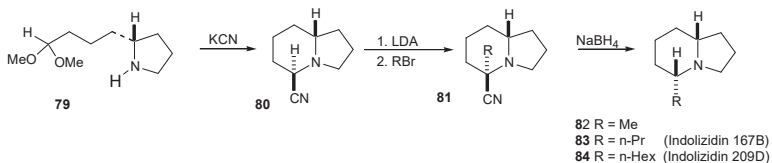


19. ábra

Az előállított anyagok biológiai hatását többféle tesztsz rendszerben vizsgálták, és azt tapasztalták, hogy számos vegyületük jelentős fájdalomcsillapító hatással rendelkezik.

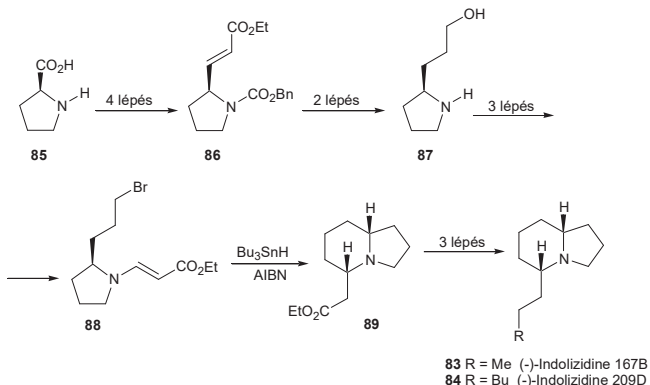
Két indolizidinvázis alkaloid, a 167B és a 209D enantioszelektív totál szintézisét valósította meg Polniaszek és Belmont.²³ Ezeknek az alkaloidoknak a nyomnyi mennyiségeit a közép- és dél-amerikai Dendrobatidae nyílméregbékák bőrváladékában mutatták ki korábban. A **79** intermediert borostyánkősav-anhidridből és (*S*)- α -fenilaminból több

lépésben állították elő. Összesen 9, illetve 10 reakciólépésben építették fel az indolizidinvázis vegyületeket, közel 50%-os hozammal (20. ábra).



20. ábra

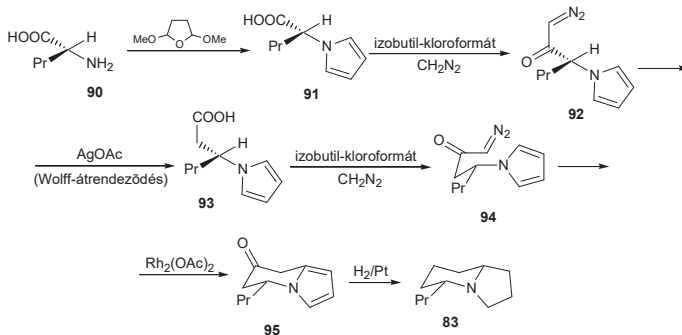
Ugyancsak a fenti két alkaloidot állították elő gyökös mechanizmusú ciklizációval koreai kutatók.²⁴ Prolinból (**85**) négy lépésben (Cbz védőcsoport beépítése, borános redukció, piridin-kén-trioxidos oxidáció, Wittig-reakció) szintetizálták a **86** vegyületet (21. ábra). Ezt hidrogénezésnek, majd LAH-os redukciónak alávetve a **87** bisz-homoprolinolt kapták meg. További 3 reakciólépésben kialakították a **88** β -amino-akrilátot, mely gyökös mechanizmusú *6-exo* ciklizációban **89** indolizidin-acetáttá alakul át. A gyűrűzárás teljes sztereokontrollja miatt szelektíven *cis*z izomer keletkezett. A megfelelő oldalláncokat fémorganikus vegyületekkel az utolsó lépésben építették be a molekulába.



21. ábra

Szintén az indolizidin 167B alkaloid előállítását oldották meg Zaslona és munkatársai, aminosavból kiindulva.²⁵ Enantioszelektív szintézisük első lépésében D-norvalint (**90**)

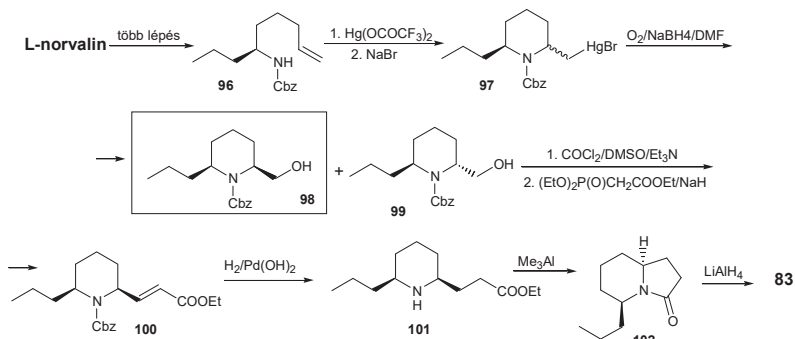
reagáltattak 2,5-dimetoxi-tetrahydrofúránnal (22. ábra). A keletkező **91** vegyületet **92** α -diazoketonná konvertálták, majd egy Wolff-átrendeződést követően a **93** karbonsavon újabb szénláncosszabbítást hajtottak végre izobutil-kloroformát és diazometán segítségével. Rhodium-acetát katalizátor mellett hidrogénezve a **94** diazoketont végbement a **95** vegyületet eredményező gyűrűzárás, majd Pt mellett tovább redukálva, megkapták a kívánt 167 B (**83**) alkaloidot.



22. ábra

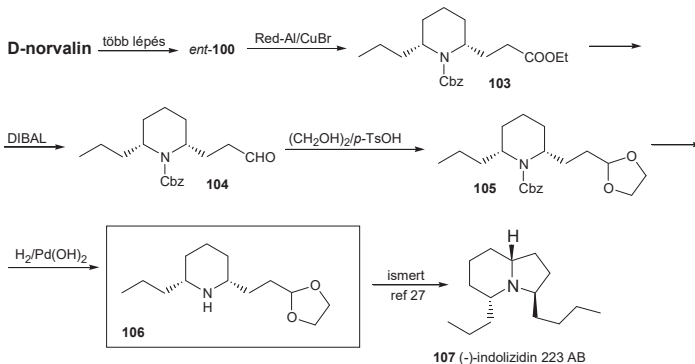
Hasonló módszert alkalmazva sikerrel állították elő a (+)-monomorin (**138**) nevű alkaloidot, amelynek molekulájában az indolizidinvázhoz egy butilcsoport kapcsolódik 3-as, egy metil pedig 5-ös helyzetben.

Ugyancsak két indolizidinvázis vegyület, a már említett 167B (**83**) és a 223AB (**107**) enantioszelektív szintézisét valósították meg japán kutatók.²⁶ L-norvalinból (S)-N-(benziloxikarbonil)-1-propil-5-hexenilamint (**96**) állították elő, majd intramolekuláris amidomerkurálással végrehajtották a ciklizációt, amely a **97** vegyületet eredményezte (23. ábra). Ebből oxidatív demerkurálás után 4:1 arányban kapták a 2,6-diszubsztituált piperidinnek **98** *cisz* és **99** *transz* izomerjeit. A **98** *cisz* izomert használták fel a további lépésekben. Swern-oxidációt követő Horner-Emmons-reakcióval előállították a **100** α,β -telítetlen észtert. Ennek palládium katalizált hidrogénezése adta a **101** telített vegyületet, amely trietilalumínium hatására a **102** indolizidinvázis laktámmá alakult át. A végső redukciós lépést lítium-alumínium-hidriddel végezték, amelynek eredménye az indolizidin 167B (**83**) lett. A több mint nyolc lépésből álló szintézis összkitermelése 20% volt.



23. ábra

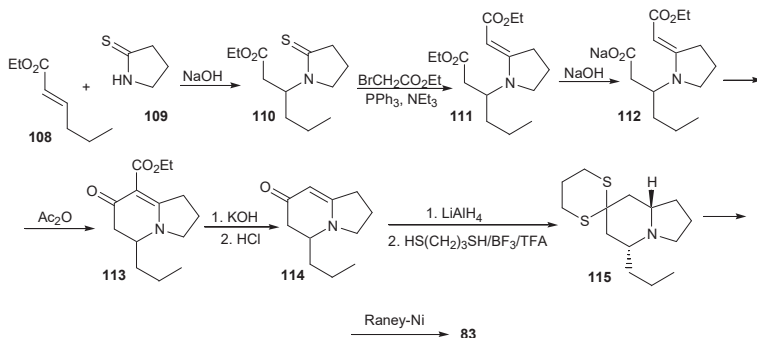
Az indolizidin 223AB (**107**) szintézisét is hasonlóan oldották meg. D-norvalinból a 23. ábrán látható módon előállították az *ent*-**100** vegyületet, majd azt nátrium-bisz(2-methoxiethoxi)-aluminum-hidrid (Red-Al) és réz-bromid jelenlétében telítették (24. ábra). A kapott **103** észter diizobutil-aluminium-hidriddel (DIBAL) reagáltatva a **104** aldehidet adta, amelyből izolálás nélkül a **105** acetált képezték. A nitrogén védőcsoportjának eltávolítását követően megkapták azt a **106** intermediert, amelyből Husson és társai²⁷ már korábban előállították az alkaloidot.



24. ábra

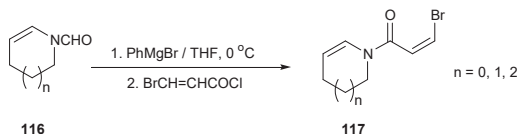
1998-ben Michael és Gravestock számolt be a 167 B toxin előállításáról.²⁸ Ők először a **110** vegyületet állították elő pirrolidin-2-tionból (**109**) és etil-hex-2-enoátból (**108**), amelyet

Eschenmoser-féle szulfidkontrakciónak vetették alá (25. ábra). Az így kapott **111** enaminoészter **112** nátrium-sóját sikerrel gyűrűbe zárva felépítették a **113** indolizidinvázis β -oxo-észtert. Az észtercsoportot hidrolízist követő decarboxilezéssel eltávolították a molekulából, így a **114** telítetlen keton keletkezett, amelyben lítium-alumínium-hidrid felhasználásával telítették a kettős kötést. A karbonilcsoportot a **115** ditioacetal származékon át Raney-nikkellel redukálták metilénecsoporttá.



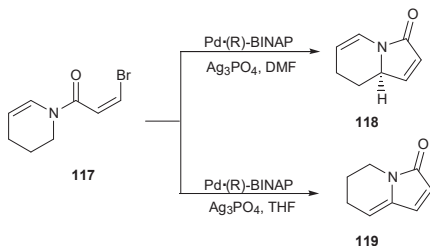
25. ábra

Aszimmetrikus Heck-ciklizációt alkalmazva is sikerrel állítottak elő indolizidinvázis vegyületeket.²⁹ A reakció kulcsmolekulái a **117** endociklikus enamidok, amelyeket a **116** N-formil-enamidokból két lépésben állítottak elő (26. ábra).



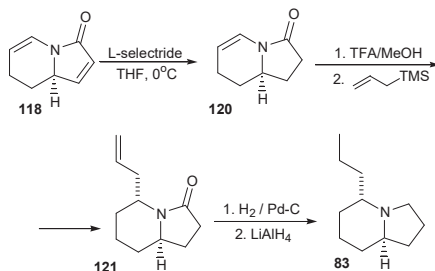
26. ábra

A **117** enamid Heck-ciklizációját ezüst-foszfát és Pd(*R*)-BINAP komplex jelenlétében hajtották végre szobahőmérsékleten. Az alkalmazott oldószertől (DMF, illetve THF) függően eltérő termékeket (**118** és **119**) kaptak (27. ábra). A **118** vegyületet 85%-os enantiomer tisztaságban izolálták.



27. ábra

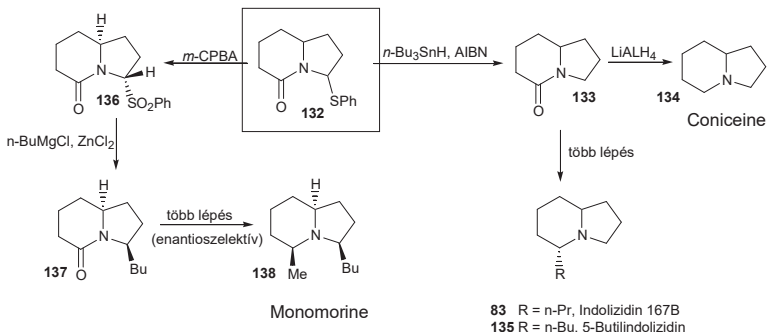
A **118** vegyületből öt reakciólépésben indolizidin 167 B alkaloidot készítettek (28. ábra). Először szelektív redukcióval a **120** laktámmá alakították át, majd metanol addíciót követően hozzákapcsoltak egy propiléncsoportot. Így 97%-os termeléssel kapták meg a **121** vegyületet. Ennek redukcióját palládium katalizátor jelenlétében történő hidrogénezéssel, illetve lítium-alumínium-hidriddel végezték.



28. ábra

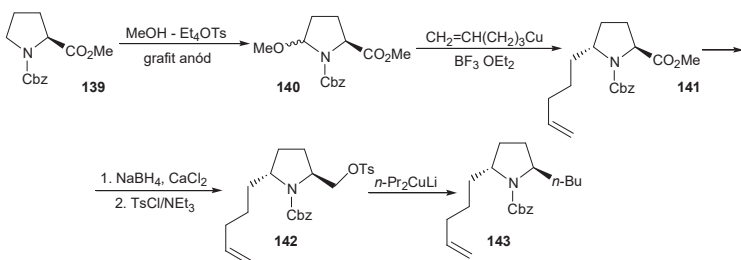
Gyakorlatilag azonos elven, aszimmetrikus Heck-ciklizáció alapul japán kutatók módszere.³⁰ Ők az optikailag aktív és a **122** vegyületből könnyen előállítható **123** laktámtól választották kiindulási anyagnak, amelynek sztereoselektív funkcionálásával többféle, természetben előforduló alkaloidot, például gephyrotoxin 209D-t (**84**), lentiginosint (**124**), illetve ez utóbbi **125** sztereoizomerjét állítottak elő (29. ábra).

167B (**83**), illetve (\pm)-5-butilindolizidin (**135**) volt előállítható (31. ábra). Egy háromlépéses szintézissel pedig (\pm)-monomorine I (**138**) előállítását oldották meg a **136-137** intermediereken keresztül.



31. ábra

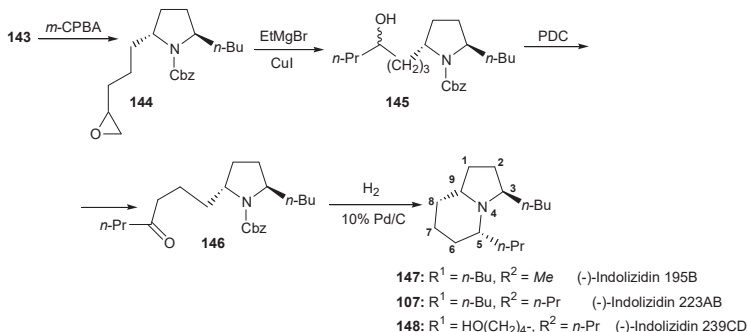
Három 3,5-diszubsztituált indolizidinvázus alkaloid enantioszelektív szintézisét dolgozta ki Lhomett kutatócsoportja³² 2,5-*transz*-diszubsztituált pirrolidin származékok felhasználásával. Az (-)-indolizidin 223AB (**107**) szintézisének a **139** védett prolinból indultak ki (32. ábra), amelyet öt lépésben, a **140-142** vegyületeken keresztül alakították át a **143** telítetlen intermedierré.



32. ábra

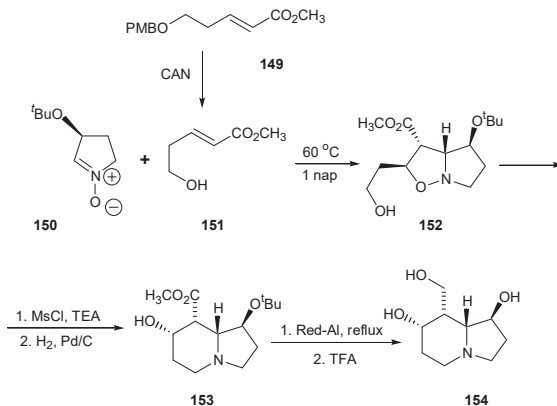
Ebből *m*-klórperbenzoesavval (*m*-CPBA) előbb a **144** epoxidot állították elő, majd Grignard-reagenssel reagáltatva a **145** alkoholt kapták meg, amelynek piridinium-dikromáttal (PDC) történő oxidációja a **146** ketont eredményezte (33. ábra). A védőcsoport eltávolítása

után a gyűrűzárás végbement, és kialakult a kívánt **147** termék, illetve annak C(5)-epimerje. Hasonló módszerrel, a **143** kulcsintermedieren keresztül két másik alkaloidot, a (-)-223AB (**107**) és a (-)-239AB (**148**) indolizidineket is sikerrel előállították.



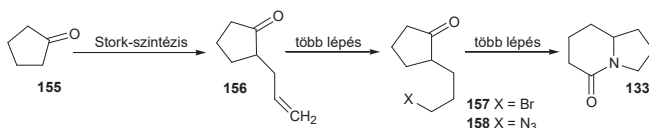
33. ábra

Más kutatók 1,3-dipoláris cikloaddíció segítségével hidroxindolizidinek sztereoselektív szintézisét oldották meg.³³ A dipolarifiként használt **149** védett penténsavszármazékból előállítható **151** telítetlen hidroxiszter és a **150** pirrolvázis nitronok reakciója a **152** pirrolo-izoxazolidint adta. Ezt két lépésben átalakították a **153** vegyületté, amelynek redukciója a **154** trihidroxiszármazékot eredményezte (34. ábra).



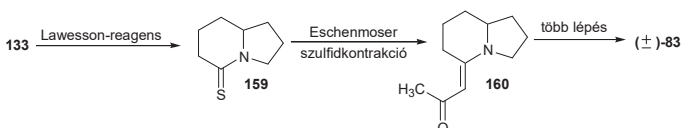
34. ábra

Indolizidinvázis vegyületek előállítására tanszéki munkatársak is kidolgoztak egy szintézisutat.³⁴ Ciklopentanonból (**155**) kiindulva egy Stork-féle enamin protokoll eredményeként 2-allylciklopentanon (**156**) keletkezett, amely egy gyökös mechanizmusú, anti-Markovnyikov-szabály szerint végbemenő hidrogén-bromid addícióban átalakult a **157** telített vegyületté (35. ábra). Egy bróm-azid csere után a **158** intermediert Schmidt-reakcióval 5-indolizidinonná (**133**) alakították át.



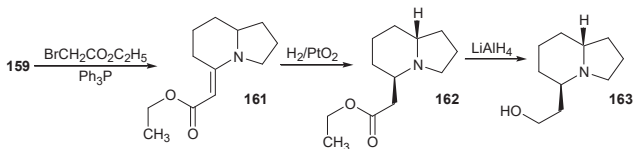
35. ábra

Ezt Lawesson-reagens segítségével sikerült átalakítani 5-tioindolizidinné (**159**), amely vegyület kulcsintermediereként szolgált a brómacetonnal végzett Eschenmoser-féle szulfidkontrakciós lépésben (36. ábra). Az így kapott **160** enamino keton stabilis perklorát-sót képzett, amelynek Clemmensen-redukciója az iminium-hidroxid bázis és a telített aminoketon melléktermékek mellett a (\pm) 5-*n*-propilindolizidint (**83**) is (10%) eredményezte.



36. ábra

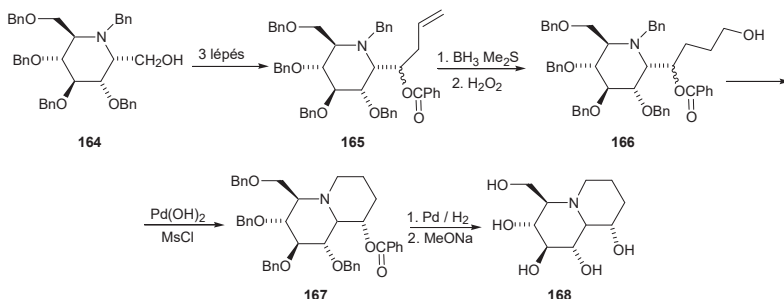
Egy másik reakcióút szerint a **159** vegyületet etil-brómacetáttal reagáltatva a **161** enaminoészter keletkezett (37. ábra). Ennek katalitikus, majd lítium-alumínium-hidriddel végzett redukciója a **162** intermedieren keresztül a **163** β -amino-alkoholt eredményezte, amely a 167B toxinnak irodalomból ismert prekursora.²³



37. ábra

2.3. Kinolizidinvázis alkaloidszármazékok

Hidroxilcsoportokkal szubsztituált kinolizidinvázis vegyületeket sikerrel állítottak elő cukorból kiindulva.³⁵ α -D-glükóz átalakítását megfelelően védett **164** iminoheptitol származékká már korábban leírták.³⁶ Ezt az imino-alkoholt Swern-oxidációnak vetették alá, majd azonnal reagáltatták allil-magnézium-kloriddal és a keletkező epimer alkoholokat acilezték (38. ábra). A **165** telítetlen észteren egy anti-Markovnyikov-szabály szerint végbemenő víz addíciót hajtottak végre, borán és hidrogén-peroxid segítségével. Az így kapott **166** vegyület nitrogénjéről eltávolították a védőcsoportot, majd metánszulfonsav-klorid hatására spontán végbement a gyűrűzárás a **167** kinolizidint eredményezve. Végül a védőcsoportok eltávolítása, illetve az észterkötés hidrolízise után megkapták a kívánt **168** polihidroxi kinolizidin származékot, amely rokon szerkezetű biológiailag aktív természetes anyagokkal.

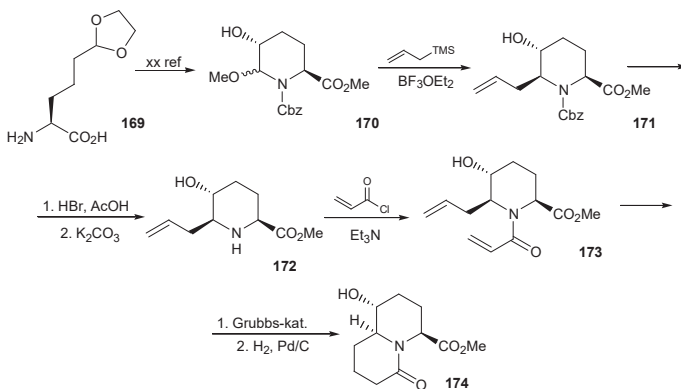


38. ábra

Az epiquinamide nevű kinolizidinvázis alkaloid, amelyet egy equadori nyilméregbéka, az *Epipedobates tricolor* bőrvadékaából izoláltak, egy 2003-ban publikált

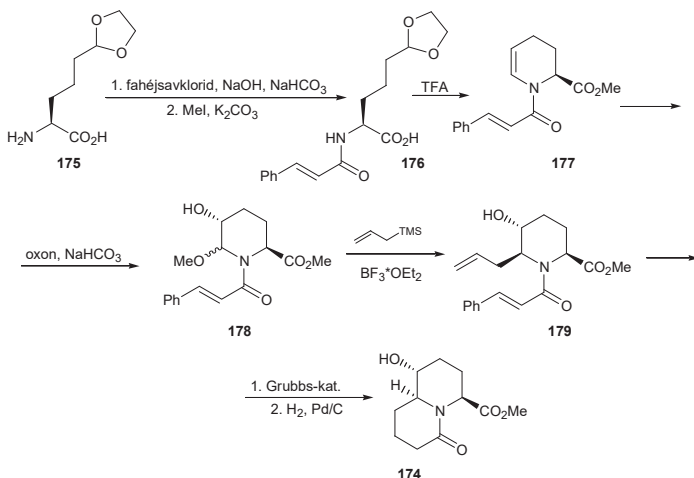
közleményben jelent meg először.⁵ A vegyület a nikotin receptor agonisták egy új típusát képviseli, amely elsősorban nagyfokú szelektivitása miatt számíthat fokozott érdeklődésre a biológiai kutatásokban^{37, 38}.

Első totálszintéziséről 2005-ben jelent meg közlemény.³⁹ Védett L-allizin etilén-acetát származékából (**169**) saját korábbi eredményeik alapján előállították a **170** pipekolinsav-származékot, 96:4 sztereoselektivitást érve el a reakcióban. Ez allil-trimetil-szilánnal bórt trifluorid-éterát jelenlétében a **171** telítetlen vegyületet adta. Ezt követően eltávolították a védőcsoportot, majd a kapott **172** vegyületet akrilsavkloriddal reagáltatva előállították a **173** kulcsintermediert. Ezt Grubbs második generációs ruténium katalizátorával gyűrűzárási metatézis reakcióba vitték, amelynek eredménye a biciklusos vázat tartalmazó **174** laktám lett (39. ábra).



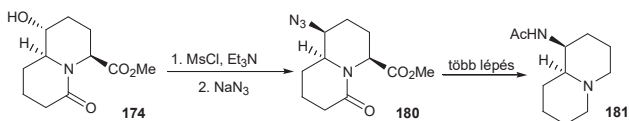
39. ábra

A **174** laktám előállítására egy másik szintézisutat is kidolgoztak, amelyben az aminocsoport benziloxi-karbonil védőcsoportját egy cinnamoil csoportra cserélték le (40. ábra). A **176** amid trifluoecetsav hatására **177** piperidinné alakult át, amely oxonnal kezelve a **178** vegyületet adta. Az allilcsoport beépítésével kapott **179** többszörösen telítetlen amidot metatézis reakcióban alakították át a **174** laktámmá.



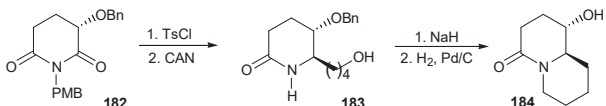
40. ábra

A kapott **174** laktámot a **180** azidon keresztül, hat további lépésben alakították át epiquinamiddá (**181**) (41. ábra).



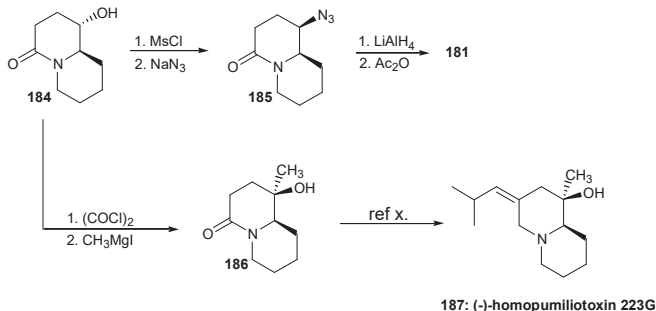
41. ábra

2006-ban már több publikációban is beszámoltak az epiquinamide totálszintéziséről. Huang és munkatársai **182** glutarimid származékból indultak ki.⁴⁰ Ebből előbb tozil-klorid és cérium-ammónium-nitrát (CAN) felhasználásával a **183** vegyületet állították elő, majd azt további négy lépésben alakították át a **184** hidroxilaktámmá (42. ábra).



42. ábra

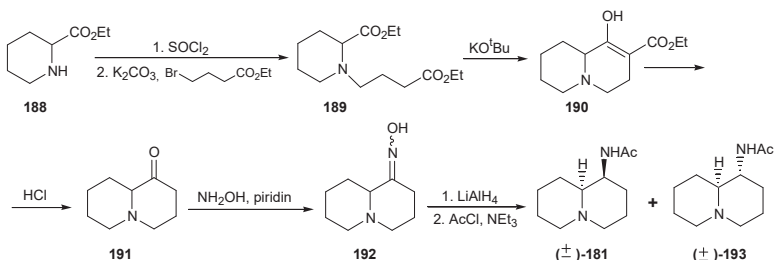
A kapott **184** vegyületet meziláton keresztül a **185** aziddá alakították, majd a már korábban leírt módon - LiAlH₄-os redukción követő acetilézssel - előállították az **181** epiquinamidot (43. ábra).



43. ábra

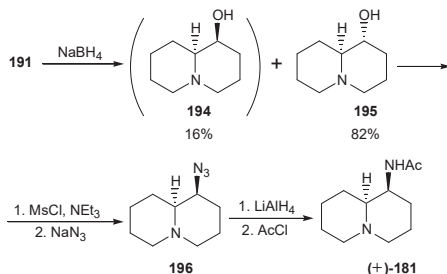
Ugyanakkor a **184** intermediert „one-pot” Swern-oxidációt követő Grignard-reakcióval sikerrel alakították át a **186** laktámmá, amely az irodalomban ismert reakcióban⁴¹ a homopumiliotoxin 223G (**187**) kinolizidinvázis alkaloidot adja.

Egy másik kutatócsoport pipekolinsav etilészterét (**188**) használta fel az epiquinamid totálszintéziséhez.⁴² Először etil-4-brom-butiráttal alkilezték, majd az így előállított **189** diésztert szokásos Dieckmann-ciklizációnak vetették alá, így építve fel a kinolizidinvázis **190** vegyületet. Sósavas hidrolízis hatására ebből 1-kinolizidon (**191**) keletkezett, amelyből a **192** oximot képezték, majd lítium-alumínium-hidrides redukción után a kapott amint acetilézve a kívánt **181** vegyületet, illetve **193** diasztereomerjének elegyét nyerték (44. ábra).



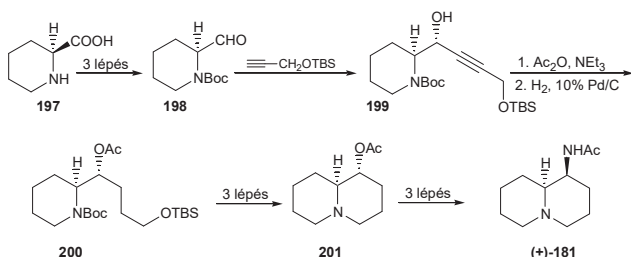
44. ábra

Mivel a **193** vegyület nem a kívánt diasztereomer, ezért némileg módosították a szintézisen. A **191** laktám nátrium-borohidrides redukciója 82%-os termeléssel a megfelelő szolgáltatta a **194** és **195** diasztereomer alkoholokat, melyeket kromatográfiával sikeresen elválasztottak (45. ábra). A célnak megfelelő **195** vegyület ezután a **196** azidon keresztül alakították át epiquinamiddá (**181**), 29%-os összkitermeléssel.



45. ábra

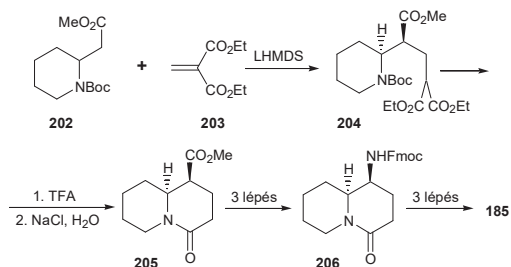
Sztereoselektív szintézist is kidolgoztak, amelynek kulcslépése az (*S*)-pipekolinsav **197** enantiomerjéből keletkező **198** aldehyd, illetve a TBDMS védett propargil-alkohol közötti reakció (46. ábra). A keletkező **199** alkohol acetilezése és telítése a **200** vegyületet eredményezte, amelyet a **201** észteren keresztül alakították át (+)-epiquinamiddá ((+)-**181**). A 12 lépés alatt 13%-os összkitermelést sikerült elérniük.



46. ábra

Egy szintén 2006-ban megjelent közlemény⁴³ szerzői kiindulási anyagként nitrogénen védett metil-homopipekolátot (**202**) használtak, amelyet Michael-addícióba vittek dietil-metilénmalonáttal (**203**) (47. ábra). A keletkező **204** adduktról eltávolítva a védőcsoportot,

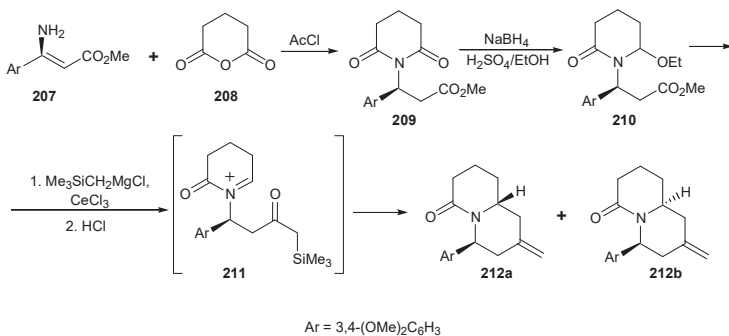
gyűrűzárást és dekarboxilezést végrehajtv a **205** diasztereomert nyerték. Az észtercsoport savas hidrolízise után a karboxilcsoportot Curtius-lebontással aminocsoporttá alakították, majd a **206** védett amino-laktámot lítium-alumínium-hidriddel redukálták, és az amin izolálása nélkül azt közvetlenül acetilezték.



47. ábra

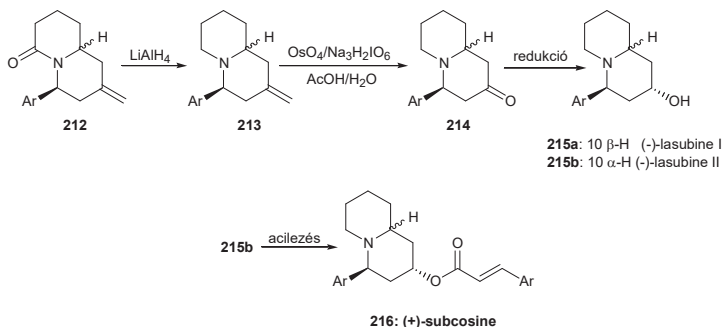
A **205** észtert lúgos közegben epimerizálva, majd a többi reakciólépést változtatás nélkül megismételve előállították a racém C(1)-epiepipinamidot is.

Francia kutatók három kinolizidin vázas alkaloidot állítottak elő N-acilimínium ion intramolekuláris ciklizációjával.⁴⁴ A **207** aminoésztert glutársavanhidriddel (**208**), majd acetil-kloriddal reagáltatva a **209** imid keletkezett, amelyet nátrium-borohidriddel a **210** etoxilaktámmá alakítottak át (48. ábra). Ez trimetilszilil-metil-magnézium-klorid és cérium(III)-klorid keverékével a **211** intermedieren keresztül a **212a-b** metilén-kinolizidonokat adta, 1:5 arányban.



48. ábra

A **212** laktámok lítium-alumínium hidrides redukcióját követően a **213** metilén-kinolizidineket ozmium-tetraoxid katalizált perjodátos oxidációval a **214** vegyületekké alakították át (49. ábra). Ezek sztereoselektív redukcióját a **215a-b** lasubinokká L-selectride-del oldották meg.



49. ábra

A (-)-lasubine II-t (**215b**) 3,4-dimetoxi-fahéjsav anhidridjével acilezve a (+)-subcosine alkaloidot (**216**) is előállították.

2. 4. Push-pull alkének újszerű alkalmazása N-heterociklusok szintézisében

Push-pull alkéneknek az olyan enamínokat nevezzük, amelyek β -helyzetű C-atomjához elektronszívó csoport – például nitril-, észter-, vagy nitro – kapcsolódik. Emiatt a kettős kötés körüli rotáció kevésbé gátolt, és a molekulának számos érdekes és egyedi tulajdonsága van. Irodalmi adatok,⁴⁵ valamint saját eredményeink is azt mutatják, hogy a molekula elektronban leggazdagabb része a β -szénatom, amely így jóval nagyobb nukleofil jelleget mutat, mint a gyűrűben elhelyezkedő nitrogénatom. Ez a magyarázata annak, hogy miért ez a molekula legkönnyebben támadható, legaktívabb pontja. E reakcióképes vegyületek eredményesen használhatóak a szerves szintézisekben, amelyről több kitévő összefoglaló munka is megjelent.⁴⁶

Attól függően, hogy egy-, vagy két nitrogénatom helyezkedik el a kettős kötéssel konjugált helyzetben vinilaminok (**217**) és keténaminálok (**218**) különböztethetők meg (50. ábra).



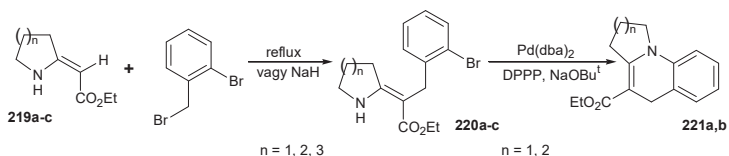
EWG = CN, COR, COOR, NO₂

50. ábra

De csoportosíthatjuk őket aszerint is, hogy gyűrűs, vagy nyílt láncú-e a push-pull alkén. A gyűrűtagszámnak – amint azt egyaránt látni fogjuk az irodalmi példákából, illetve a saját eredményekből - jelentős hatása van a reaktivitásra.

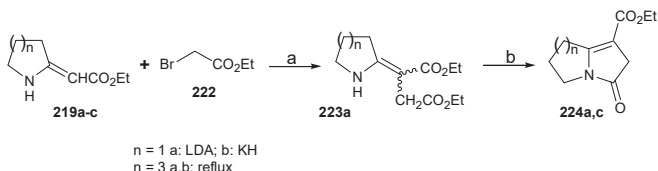
2.4.1. Enaminoészterek, enamionitrilek jellemző reakciói

Kínai kutatók figyelték meg, hogy a **219a-c** enaminoészterek közül csak a hét tagú enaminoészterből lehetett semleges közegben benzilezéssel előállítani a **220c** vegyületet, míg a kisebb tagszámúak csak erősen bázikus közegben, NaH jelenlétében szolgáltatták a **220a,b** adduktot. Ezzel szemben amíg a **220a** és **220b** intermedierek palládium katalizált reakcióban gyűrűbe zárultak, a **221a,b** heterociklusokat eredményezve, a **220c** minden gyűrűzárási kísérletben elbomlott. (51. ábra).⁴⁷



51. ábra

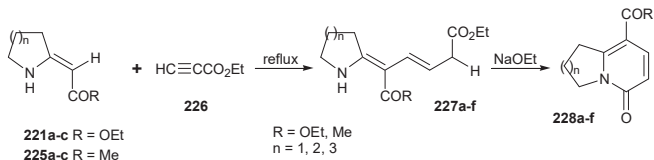
Az α -halogénészterek hasonlóan reagálnak push-pull alkénekkel. A brómcetsav-etilészter (**222**) és a héttagú enaminoészter (**219c**) már forrásban levő propionitrilben is reagál és spontán gyűrűbe záródva szolgáltatja a **224c** vegyületet (52. ábra).⁴⁸



52. ábra

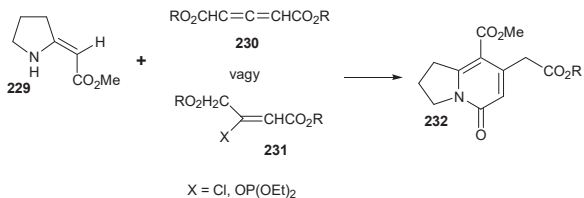
Ennél a reakciónál ismételtelen megmutatkozott a gyűrűtagszám reakciókészséget befolyásoló hatása. A hattagú enaminoésztert nem sikerült reakcióba vinni, az öttagú (**219a**) pedig csak erősen bázikus közegben lépett reakcióba és a **223a** diészteren keresztül ment végbe a ciklizáció.

A push-pull alkének tipikus reakciópartnerei a különböző elektronhiányos telítetlen vegyületek.⁴⁹ Például a **221a-c** enaminoészter, illetve a **225a-c** enaminketon és az etilpropiolát (**226**) között lejátszódó reakció a **227a-f** intermediereken keresztül a **228a-c** heterociklusos vegyületeket eredményezte (53. ábra).⁵⁰



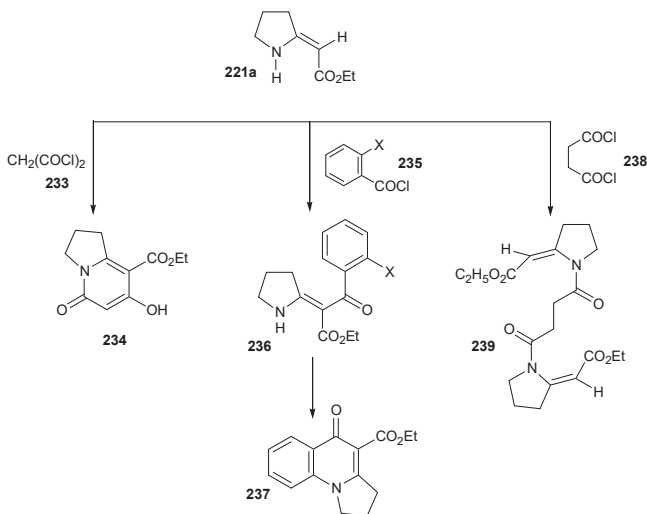
53. ábra

Hasonló reakció megy végbe a **229** enaminoészter, és 1,3-dikarbetoaxiallén (**230**), illetve a **231** telítetlen észter között is (54. ábra).⁵¹ A keletkező **232** azabicyclus a camptothecin nevű alkaloid fontos prekursora.



54. ábra

Az enaminoészterek savkloridokkal acilezhetőek, amelynek eredményeként változatos termékek keletkezhetnek. A **221a** enaminoészter malonil-kloriddal (**233**) gyorsan és jó termeléssel adja a **234** indolizidont (55. ábra).⁵² A **235** típusú *ortho*-halogénbenzoesavkloridokkal viszont regiospecifikusan csak a **236** C-acilezett termék keletkezik, amely erős bázis jelenlétében a **237** heterociklus vegyületté alakult át.⁴⁷ Ugyanakkor szukcinil-kloriddal (**238**) nem a várt gyűrűs molekula, hanem a **239** dimer jellegű termék keletkezik.



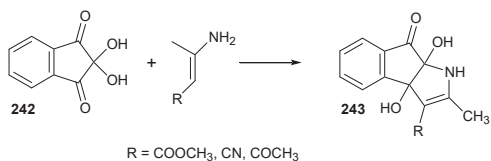
55. ábra

A push-pull alkének izocianátokkal, izotiocianátokkal is szívesen reagálnak, kondenzált heterociklusokat eredményezve.⁵³ Például a 2-dicianometilidén-piperidin (**240**) már szobahőmérsékleten is reagál alkil-, illetve aril-izocianátokkal (56. ábra), 90% feletti kitermelésekkel. A keletkező **241** vegyület számos további átalakítási lehetőséget rejt magában.



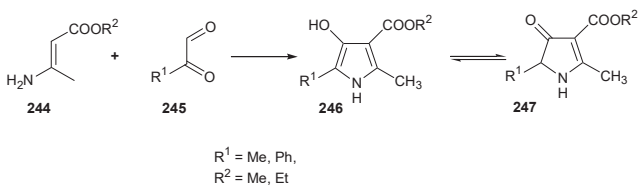
56. ábra

Indiai kutatók sikerrel építettek fel **243** indeno[1,2-b]-pirrol vázas vegyületeket ninhidrin (**242**) és különböző push-pull alkének (3-aminokrotonát, 3-aminokrotonitril és 2-aminopentén-4-on) vizes közegben lejátszódó reakciójával (57. ábra).⁵⁴



57. ábra

Egy spanyol kutatócsoport hasonló módszert dolgozott ki pirrol származékok szintézisére.⁵⁵ A **244** β -aminokrotonsav-alkil észtereket reagáltattak **245** α -ketoaldehidekkel (58. ábra), amely reakció eredménye a **247** pirrolinonnal egyensúlyi elegyet képző **246** pirrolszármazék lett.

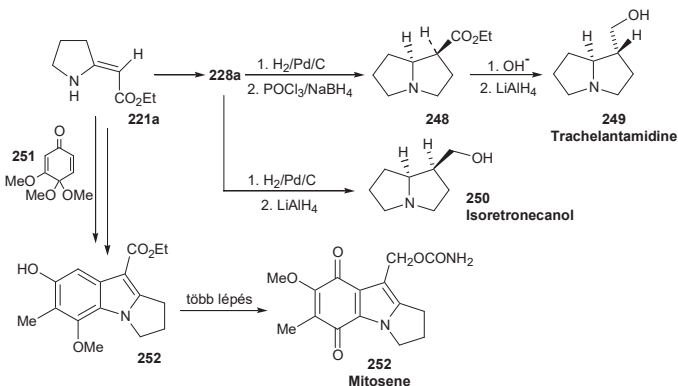


58. ábra

Butándionnal, a legegyszerűbb diketonnal viszont nem kaptak izolálható terméket.

A push-pull alkénekben rejlő szintetikus lehetőségeket szemléltethetjük az 59. ábrán. A már korábban bemutatott **221a** enaminoészterből egyszerű átalakításokkal három különböző alkaloidot lehet előállítani. A **228a** és a **248** intermediereken keresztül a

trachelantamidine (**249**), és az isoretronecanol (**250**) szintézisére nyílik lehetőség, míg a **251** gyűrűs keton felhasználásával a **252** heterocikluson keresztül Mitosene-t (**252**) állítottak elő.

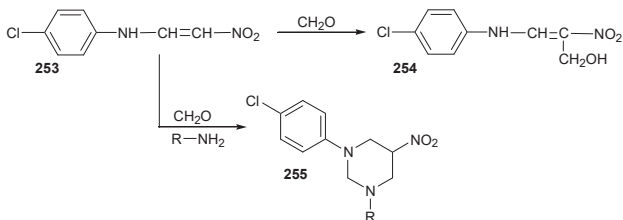


59. ábra

2.4.2. Nitroenaminok jellemző reakciói

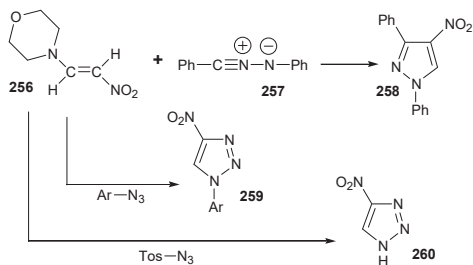
A fentiekben bemutatott példák világosan mutatják, hogy az enaminonitrilek és enaminoészterek kitűnő kiindulási anyagok változatos szerkezetű heterociklusos vegyületek szintézisében. Ezzel szemben a velük rokonítható, és ugyancsak a push-pull alkének közé tartozó nitroenaminoknak hozzájuk képest kevés reakciója ismert, a bennük rejlő szintetikus potenciál nagyrészt kiaknázatlan. Eddigi preparatív szerves kémiai alkalmazásai, illetve kémiai tulajdonságaik alapján Rajappa⁵⁶ négy csoportra osztotta a nitroenaminok reakcióit:

(1) Enaminként képesek reakcióba lépni különböző elektrofilekkel. Erre az első példa a **253** nitroenamin és formaldehid közötti reakció volt, mely a **254** karbinolt eredményezte (60. ábra).⁵⁷ Primer amin jelenlétében a **255** telített pirimidinszármazék keletkezett.



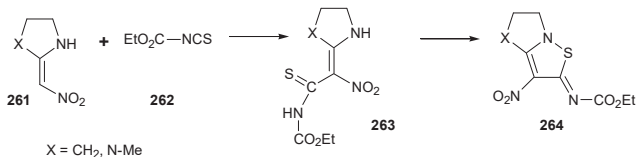
60. ábra

Dipolarofilekkel reagálva ciklizáció is végbemegy, így például a 1-morfolino-2-nitroetilén (256) a 257 nitriliminnel 4-nitro-pirazolt (258) ad, igaz, alacsony kitermeléssel (61. ábra).⁵⁸ Ugyanezt a nitroenamint aril-azidokkal, illetve tozil-aziddal reagáltatva 259 aril-nitrotriazolok, illetve 4-nitrotriazol (260) keletkeznek, már jóval nagyobb kitermeléssel.⁵⁹ Jól szemlélteti a nitroenamink különleges tulajdonságait, hogy e reakciókban a morfolino- és a tozilcsoportok eliminálódnak a molekulából.



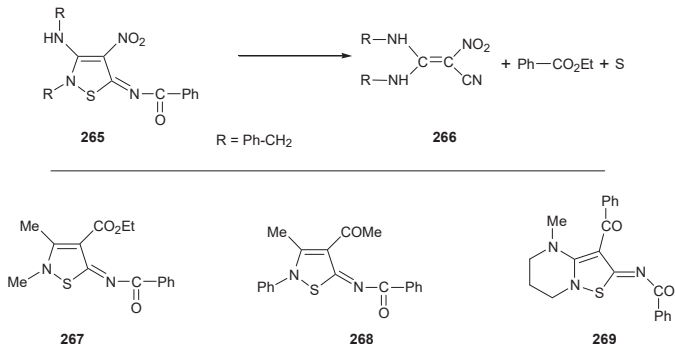
61. ábra

A nitroenamink NH-csoportjuk révén bisz-elektrofilekkel is reagálhatnak.⁶⁰ Például a 261 vegyületek karboxi-izotiocianáttal (262) könnyen képezik a 263 adduktot, amelynek brómos oxidációjával a 264 kondenzált gyűrűs izotiazolin állítható elő (62. ábra).



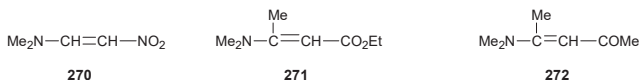
62. ábra

(2) A push-pull szerkezettel összefüggő átrendeződéses folyamatok is végbemehetnek. Például a **265** izotiazolin-származék nátrium-etoxid hatására a **266** nitrillé, elemi kénné, és etil-benzoáttá alakult át (63. ábra).⁶¹



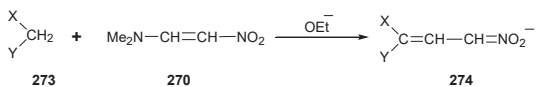
63. ábra

Hasonló fragmentációt a **267-269** analóg szerkezetű enamink esetében nem lehetett megfigyelni, ami azt jelenti, hogy a nitroenaminok az enaminkarbonil vegyületeknél „jobb” push-pull rendszerek. Ezt a nitrogén-szén kötés körüli gátolt rotáció okozza, melynek bizonyítéka a nem ekvivalens metilcsoportok jelenléte a nitrovinilamin (**270**) NMR spektrumában.⁶² Ugyan tapasztaltak hasonló jelenséget a **271** enaminoészter, vagy a **272** enaminketon esetében (64. ábra), de csak -40°C -on, 0°C -on már egyetlen metil-jel figyelhető meg a felgyorsult rotáció eredményeként.



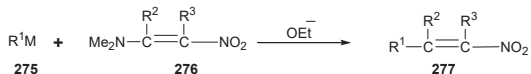
64. ábra

(3) A harmadik típusba a nukleofilekkel való reakciók sorolhatók. Például a már említett 1-dimetilamino-2-nitroetilén (**270**) alkoxidok jelenlétében készségesen reagál **273** CH-savakkal (65. ábra).⁶³ A keletkező **274** nitronsav számos további átalakításnak vethető alá.



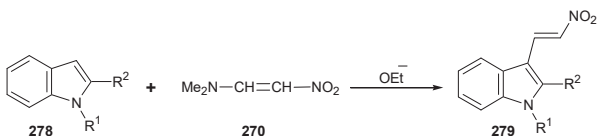
65. ábra

A **276** 1-dimetilamino-2-nitro-etilén Grignard-reagenssel **277** nitrovinil származékokká alakítható át (66. ábra).⁶⁴



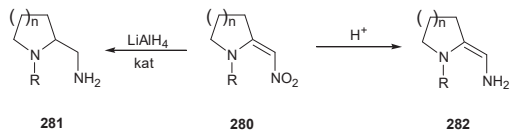
66. ábra

A **270** nitroenamin reakciója különböző **278** indolokkal **279** 3-szubsztituált indol-származékokat eredményez (67. ábra).⁶⁵



67. ábra

(4) A negyedik reakciótípust a redukciós átalakítások jelentik. Ezek során a **280** nitroenamin a **281** telített aminná alakítható, ha lítium-alumínium hidridet⁶⁶ vagy semleges közegben végrehajtott katalitikus hidrogénezést alkalmazunk (68. ábra).⁶⁷



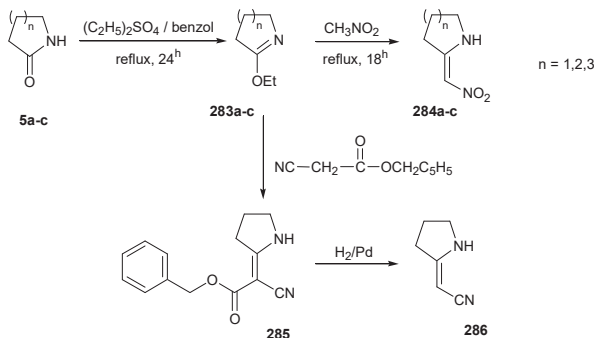
68. ábra

Ezzel szemben a savas oldatban végzett hidrogénezéskor a **282** telítetlen aminok keletkeznek.⁶⁸

3. Eredmények, diszkusszió

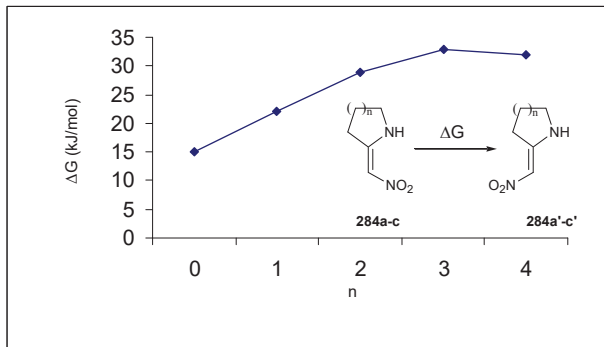
3.1. A push-pull alkének előállítása

A munkámhoz használt gyűrűs push-pull alkéneket irodalomban ismert eljárással^{69,70} állítottuk elő (69. ábra). A megfelelő **5a-c** laktámokat dietil-szulfáttal benzolos oldatban reagáltatva a **283a-c** imino-éterekké alakítottuk, amelyeket nitro-metánnal forralva kaptuk meg a **284a-c** nitroenaminokat.



69. ábra

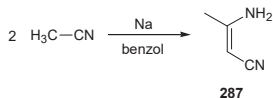
Az általam kiindulási anyagként használt nitroenaminoknak a **284a-c**, illetve a **284a'-c'** geometriai izomerjei létezhetnek (70. ábra). Az NH proton nagy NMR eltolódása (9.8 ppm) azonban erős hidrogénkötést jelez a nitrocsoporttal, amely egyúttal az energetikailag kedvezőbb Z izomer jelenlétét bizonyítja. Elméleti számításaink⁷¹ eredményei szerint a H-kötés erőssége a négy-, öt-, hat-, és héttagú nitroenaminok irányában folyamatosan növekszik, majd utána csökkenni kezd. Az eltérő erősségű H-kötés magyarázatot adhat a nitroenaminok eltérő reakciókészségére, hiszen az erősebb kötés felszakítása nagyobb aktiválási energiát igényel.



70. ábra

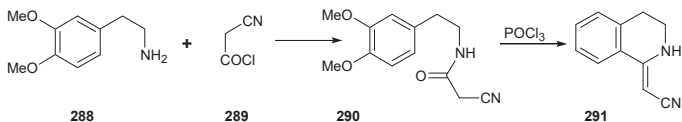
Az 5-etoxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrol (**283a**) ciánecetsav-benzilészterrel reagáltatva a **285** intermediert adta, amelynek katalitikus hidrogénezéssel történő debenzilezése közben egyúttal spontán decarboxileződés is végbement, pirrolidin-2-ildén-acetonitril (**286**) eredményezve.

Thorpe-reakcióval⁷² előállítottunk egy nyílt láncú enaminonitrilt is (71. ábra). Fémnátrium és benzol reakcióelegyéhez acetonitrilt csepegtetve, majd a kapott keveréket forralva 3-amino-2-buten-nitrilt (**287**) kaptunk.



71. ábra

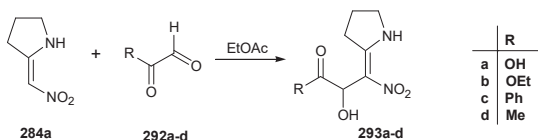
A **291** izokinolinvázis enaminonitrilt szintén ismert módszer szerint szintetizáltuk.⁷³ 2-(3',4'-dimetoxi-fenil)-etilamin (**288**) ciánacetyl-kloriddal (**289**) acilezve a **290** amid keletkezett, amely Bischler-Napieralski-reakcióval alakítható át a kívánt **291** terméké (72. ábra).



72. ábra

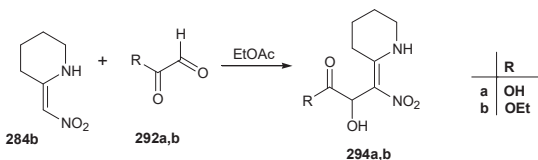
3.2. Nitroenaminok reakciói különböző karbonil-vegyületekkel

A 2-nitrometilén-pirrolidin (**284a**) már a legenyhébb körülmények között is készségeen reagál olyan **292a-d** aldehidekkel, amelyek az α -szénatomon még egy oxocsoportot tartalmaznak (73. ábra). A katalizátor nélkül lejátszódó nukleofil addíció már szobahőmérsékleten is a legtöbb esetben gyakorlatilag kvantitatív termeléssel adja a jól kristályosodó, könnyen kezelhető **293a-d** termékeket.



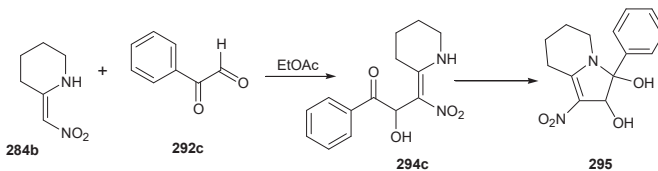
73. ábra

A **284b** hattagú nitroenamin metil-glioxállal (R = Me) nem képzett izolálható vegyületet, glioxilsavval (**292a**), illetve etil-glioxállal (**292b**) viszont a megfelelő **294a,b** termékeket adta (74. ábra).



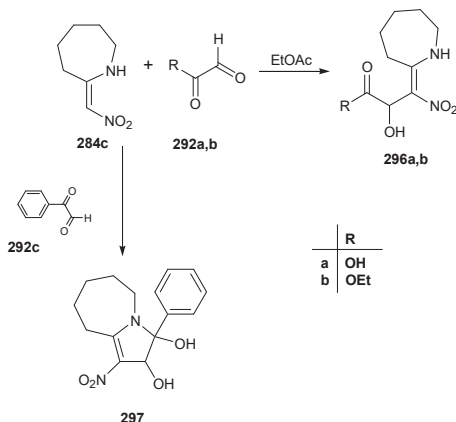
74. ábra

A fenil-glioxállal kapott termék NMR spektrumában a várt **294c** addukt jelei helyett a gyűrűzárt **295** termékhez tartozó vonalsorozat jelent meg (75. ábra).



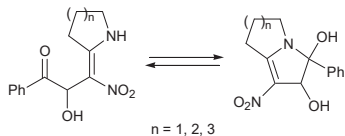
75. ábra

A **284c** nitroenamint fenil-glioxállal (**292c**) reagáltatva szintén gyűrűzárt termék, a **297** vegyület keletkezett (76. ábra). Glioxilsavval (**292a**), illetve glioxilsav-etilészterrel (**292b**) a **296a,b** nyílt láncú vegyületek képződtek. Metil-glioxállal a héttagú nitroenamin sem adott izolálható terméket.



76. ábra

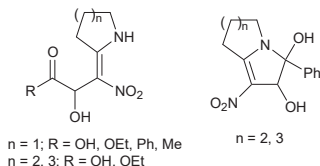
A nitroenaminok (**284a-c**) fenil-glioxállal szemben tapasztalható eltérő gyűrűzáródási készsége összhangban áll a molekula-modellezési számításokból kapott eredményekkel. A fenil-glioxállal képzett adduktok gyűrűzárását kísérő entalpia- (ΔH) és szabadentalpia-változásokat (ΔG) az 1. táblázatban foglaltuk össze.



1. táblázat: Entalpia- és szabadentalpia-változások

n	ΔH (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)	Kedvezményezett forma
1	16,61	25,65	nyílt
2	-3,81	3,62	zárt
3	-6,42	2,78	zárt

Amint az látható, $n = 1$ esetén a gyűrűzárást kísérő entalpia-, illetve szabadentalpia-változások viszonylag magasak, tehát termodinamikailag a nyílt forma stabilis. Hatos gyűrű esetén ($n = 2$) már jóval kisebb a gyűrűzáráshoz szükséges energia, míg a héttagú nitroenamin ($n = 3$) esetében a ciklizáció már energia felszabadulással jár.

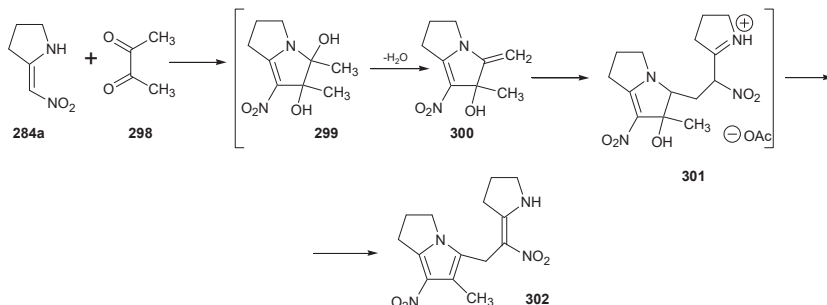


2. táblázat: A nitroenaminok és a dikarbonilok primer termékeinek termelési adatai

	n	R	termelés %	Op. (°C)
293a	1	OH	92	122-124
293b	1	OEt	90	110-112
293c	1	Ph	92	165-166
293d	1	Me	88	125-127
294a	2	OH	90	118-119
294b	2	OEt	78	100-104
295	2	Ph	69	122-123
296a	3	OH	74	95-96
296b	3	OEt	58	-
297	3	Ph	65	-

Vicinális diketonokkal szemben már jóval kisebb a nitroenaminok reaktivitása. Amikor butándiont, 3,4-hexándiont vagy piroszőlósavat alkalmaztunk elektrofilként, a fentiekkel megegyező körülmények között nem ment végbe reakció, összhangban San Feliciano korábbi tapasztalataival.⁵⁵ Ebből azt a következtetést vontuk le, hogy a reakcióhoz a formilcsoport jelenléte szükséges. Ennek ellenére a reakcióparaméterek (hőmérséklet, oldószer, reakcióidő) megváltoztatásával megpróbáltuk reakcióba vinni a butándiont (**298**) a 2-nitrometilén-pirrolidonnal (**284a**). Számos eredménytelen kísérlet után végül a **302** dimer vegyületet sikerült alacsony termeléssel izolálni és azonosítani, amennyiben jégecetet használtunk oldószerként a szobahőmérsékleten végrehajtott reakcióban. A reakció feltételezhetően ebben az esetben is egy Michael-addícióval indul, majd az azt követő ciklizációval kialakuló **299** intermedier vizet veszít, amelynek során az egyik metilcsoportjából szakad le a hidrogénatom. Az exociklusos kettőskötéssel rendelkező **300** intermedier azonban addíciós reakcióba lép egy másik nitroenamin molekulával a **298** dimert

szolgáltatta, amelyből egy újabb vízmolekula kilépésével alakul ki az aromás pirrolgyűrű (77. ábra). A feltételezett köztitermékeket nem izoláltuk.

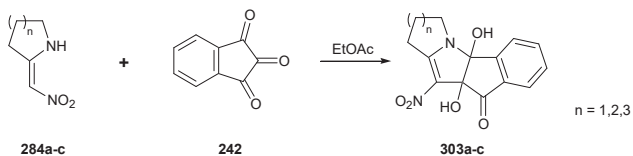


77. ábra

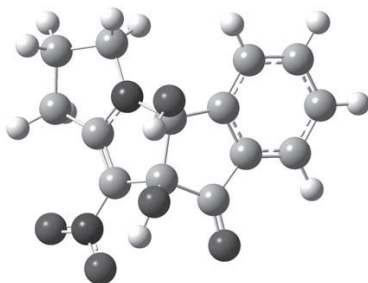
Megvizsgáltuk a nitroenaminok reakciókészségét vicinális trikarbonilokkal szemben is. Modellvegyületként ninhidrint (**242**), illetve alloxánt (**304**) használtunk.

Azt tapasztaltuk, hogy mindhárom nitroenamin (**284a-c**) készségesen reagált ninhidrinnel, és gyakorlatilag kvantitatív termeléssel szolgáltatták a könnyen izolálható, kristályos szerkezetű **303a-c** gyűrűzárt pirrolizinvázas termékeket (78. ábra). A reakció regioselektíven játszódott le, mivel a ninhidrin leginkább elektrofil C(2) („középső”) karbonil-szénatomja kapcsolódott a nitroenaminok elektronban gazdag β -szénatomjához. A ninhidrin reaktivitását jól mutatja, hogy egyik „szélső” karbonilcsoportja és a nitroenamin amino-csoportja között is lejátszódott egy nukleofil addíció, ciklusos termék eredményezve.

Figyelmet érdemel, hogy a reakció minden valószínűség szerint nem csak regioselektíven, de diasztereoselektíven is ment végbe. A kapott **303a-c** termékekben ugyanis az NMR spektrum szerint mindkét -OH csoport erős, feltételezhetően intramolekuláris H-kötésben vesz részt (79. ábra), amely a *cisz* szerkezetet valószínűsíti. Ezt a konformációt támasztják alá az elméleti számítások is, melyek szerint a *cisz*- és a *transz* izomer közötti entalpiakülönbség $\Delta H = 163,2$ kJ.

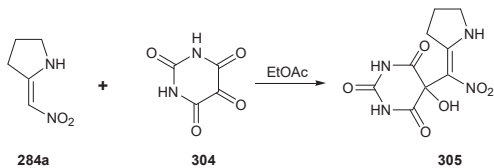


78. ábra



79. ábra

Az alloxán csak 2-nitrometilén-pirrolidonnal (**284a**) adott izolálható terméket (80. ábra). Ebben az esetben ciklizáció nem történt, a reakció terméke a **305** adott lett.

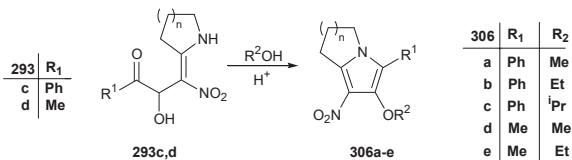


80. ábra

3. táblázat: A nitroaminok és a trikarbonilok primer termékeinek termelési adatai

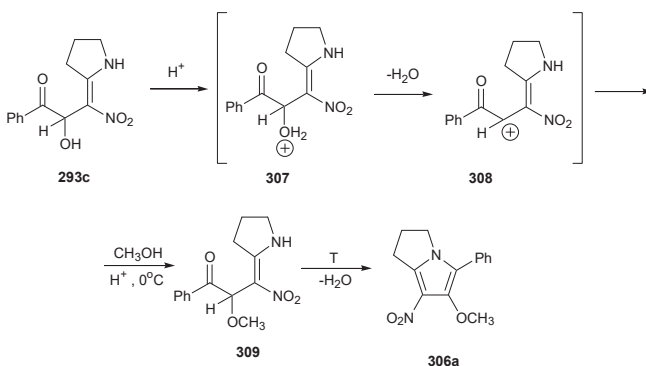
	termelés %	Op. (°C)
303a	63	162-165
303b	79	185-190
303c	84	102-103
305	86	>230

A ninhidrin esetében tapasztalt gyűrűzárást a **293c,d** primer adduktok esetében is végbement, ha alkoholos oldatukat sav jelenlétében forraltuk (81. ábra). Ilyen körülmények között a reakció gyakorlatilag pillanatok alatt lejár szódik, **306a-e** biciklusos termékeket eredményezve. A reakció érdekessége, hogy a reakcióközéggként használt alkohol nukleofil támadóként lép fel, és így a termékben a nitrocsoport melletti szénatomhoz egy alkoxicsoport kapcsolódik.



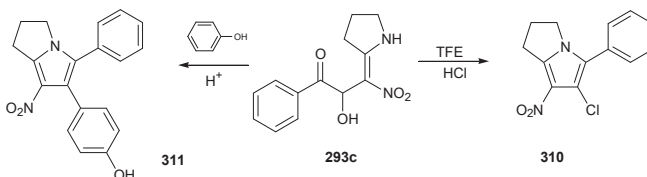
81. ábra

A reakció mechanizmusának tanulmányozása céljából elvégeztük a **293c** vegyület gyűrűzárási reakcióját 0 °C-on, metanolt használva oldószerként. Ekkor sikerült izolálni a **309** intermediert, amely sósavval forralva a **306a** pirrolizinvázis terméket adta (82. ábra). Ez a kísérleti eredmény alátámasztotta azt a feltevésünket, hogy először az oldószerként használt metanol nukleofil támadása megy végbe, majd ezt követi – már magasabb hőmérsékleten – a gyűrűzárás. Feltételezhető, hogy a savas közegben keletkező **308** protonált alkohol vízvesztéssel átalakul a **308** karbokationná, majd ezt támadja meg a nukleofil oldószér.



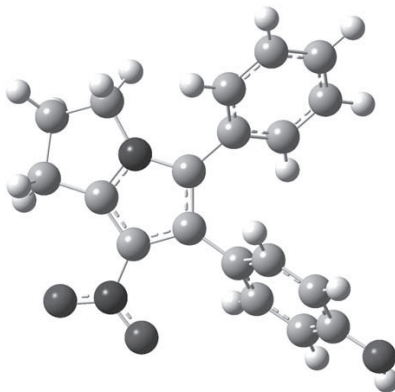
82. ábra

A **308** karbokationt nem csak alifás alkoholok képesek támadni. Az igen gyenge nukleofilként viselkedő trifluor-etanolban elvégezve a reakciót azt tapasztaltuk, hogy az oldatban jelenlevő sósavból származó kloridion lépett fel nukleofilként, és a **310** vegyület keletkezett (83. ábra).

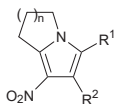


83. ábra

Fenolt használva oldószerként, a karbokation intermedier szintén elektrofil támadóként lépett fel, de meglepő módon nem a hidroxilcsoportnál, hanem *para*-helyzetben szubsztituálta az aromás gyűrűt, a **311** vegyületet eredményezve (83-84. ábra). Ez a termék savas közegben sárga, lúgosban pedig piros színű - gyakorlatilag sav-bázis indikátorként viselkedik.



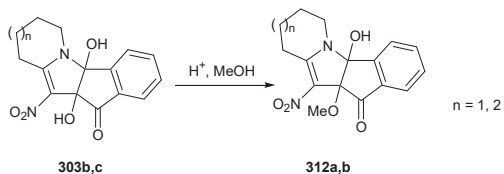
84. ábra



4. táblázat: A gyűrűzárási reakciókban keletkező termékek adatai

	R ₁	R ₂	termelés %	Op. (°C)
306a	Ph	OMe	87	131-132
306b	Ph	OEt	75	104-105
306c	Ph	O ⁱ Pr	80	140-143
306d	Me	OMe	33	118-120
306e	Me	OEt	31	>265
310	Ph	Cl	88	155-156
311	Ph	Ph-OH	41	170-173

Az alkohollal történő alkilezés nem csak a **293c,d** vegyületek esetében ment végbe. Metanolban, sósav jelenlétében forralva a **303b,c** ninhidrinnel képzett adduktot, a metilezés szintén lejátszódott a **312a,b** vegyületeket szolgáltatva (85. ábra).



85. ábra

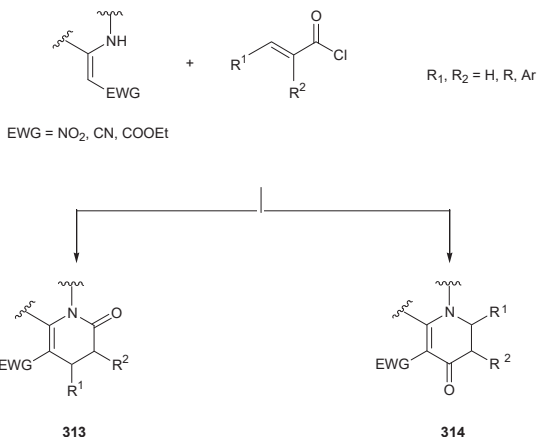
A fenti reakciók azt demonstrálják, hogy a karbokation keletkezése lehetőséget ad különböző csoportok bevitelére az C(2) pozícióban.

3.3. [3+3] ciklizációs reakciók α,β -telítetlen karbonsavkloridokkal

3.3.1. A katalizátor

Push-pull alkéneket sikerrel reagáltattunk α,β -telítetlen karbonsavkloridokkal is. β helyzetben szubsztituált enaminoészterek (EWG = -COOEt), illetve enaminitrilek (EWG = -CN) acilezési, majd ciklizációs reakciójára számos példa akad az irodalomban,⁷⁴ a nitro-enaminok szerves preparatív alkalmazásairól azonban eddig viszonylag kevés eredmény született.

Kétfős elektrofilekkel – például α,β -telítetlen karbonsavkloridokkal - végrehajtott reakciók lehetőséget adnak változatos indolizidin-, kinolizidin-, illetve nyílt láncú push-pull alkén esetében - pirrolidinvázus vegyületek felépítésére. A reakció során elméletileg két regioizomer (3,4-dihidro-2-piridon (**313**), illetve 2,3-dihidro-4-piridon (**314**)) keletkezhet attól függően, hogy a szén- vagy a nitrogén atomon megy végbe az acilezés (86. ábra). Az irodalomban mindkét típusra van példa.



86. ábra

A nitro-enaminok akrilsavkloriddal katalizátor nélkül, szobahőmérsékleten is készségeen reagálnak, de ez inkább magyarázható az akrilsavklorid nagyfokú reaktivitásával, mint a vizsgált push-pull alkén tulajdonságaival, ugyanis bármely más, hosszabb szénláncú

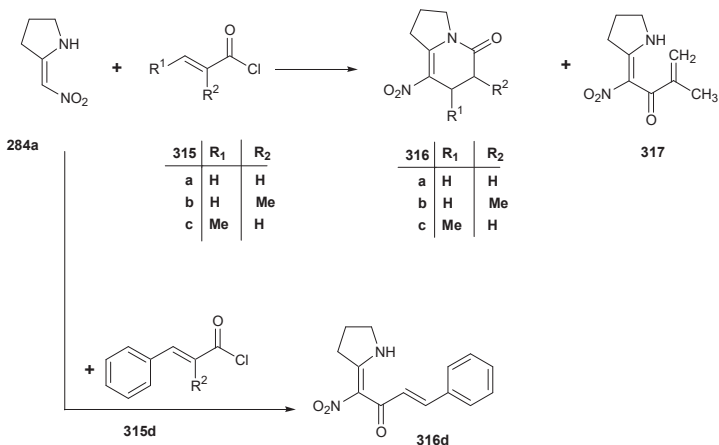
savklorid esetében azonos körülmények között nem kaptunk számottevő mennyiségű terméket. Szükséges volt tehát egy megfelelő katalizátor alkalmazása, amely növeli a konverziót. Modellreakciónak a 2-nitrometilén-pirrolidon (**284a**) és a krotonsavklorid (**315c**) reakcióját választottuk, a konverziót és a szelektivitást pedig vékonyrétegekromatográfiás vizsgálattal követtük nyomon.

Mivel az ilyen típusú acilezési reakciókat általában egyszerű tercier aminok (pl. piridin, trietil-amin) katalizálják, mi is velük kezdtük vizsgálatainkat. Azonban azt tapasztaltuk, hogy ugyan a konverzió nőtt, de a szelektivitás lecsökkent, és olyan komplex termékelegyeket kaptunk, amelyek újfent nem voltak alkalmasak kémiai szintézisre. Mivel aza-Michael-addíciókat sikerrel katalizálnak Lewis-savakkal,⁷⁵ figyelmünk a Lewis-savak, illetve Bronsted- és Lewis-bázisok keveréke felé fordult. Egész sor katalizátort próbáltunk ki, többek között a karbonil-kémiában gyakran alkalmazott⁷⁶ Lewis savak (Ca(OH)₂, Ba(OH)₂, Mg(OCH₃)₂, Zr(Oi-Pr)₄), illetve LiBr/Et₃N, MgBr₂/Et₃N rendszerek hatását egyaránt megvizsgáltuk. A legjobb katalizátornak a La(OH)₃, illetve különböző M_nCO₃ karbonátok (M = Ca, Ba, Li, Mg) bizonyultak, de elég jól működött a LiF, LiOAc, és a Mg(OAc)₂ is. Olcsósága és ártalmatlansága miatt célszerű volt a kalcium-karbonát alkalmazása. Fontos megemlíteni, hogy erős oxigén-donor Lewis bázisok, mint például HMPA vagy TMU szintén hatásosan katalizálták a reakciót, de a reakcióelegy nehézkes feldolgozhatósága (eltávolításuk nehézségei) miatt alkalmazásuktól eltekintettünk.

A hőmérséklet emelése nem javította sem a szelektivitást, sem a konverziót, tehát a reakciót szobahőmérsékleten érdemes végezni.

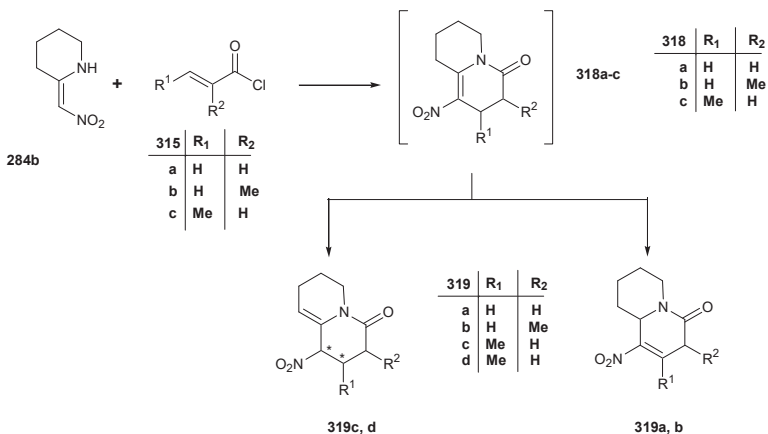
3.3.2. Nitroaminok reakciói telítetlen savkloridokkal

A telítetlen savkloridokkal az öttagú gyűrűs nitroamin reagált a legkészségesebben. Valamennyi vizsgált **315a-c** alifás savklorid esetében keletkezett a **316a-c** gyűrűzárt, N-acilezett indolizidinvázis termék (87. ábra). A metakrilsavas reakciónál melléktermékként izoláltuk a **317** nyílt lánцу, C-acilezett vegyületet is. Az aromás fahéjsavkloriddal (**315d**) már csak a **316d** nyílt lánцу terméket sikerült előállítani. Az acilezéssel párhuzamosan végbement a nitrometilén csoport izomerizációja, amelyet, a H-3 proton jelentős mértékű eltolódása bizonyít (2.70 ppm-ről 3.35 ppm-re) az NMR spektrumban.



87. ábra

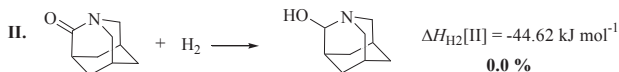
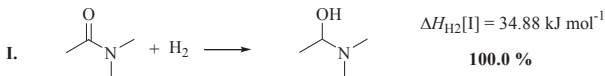
A hattagú nitroenaminből (**284b**) kiindulva kinolizidinváz felépítésére nyílt lehetőség. Fahéjsavkloriddal ugyan nem kaptunk izolálható terméket, de a **315a-c** alifás savkloridokkal végrehajtott reakció a **319a-d** laktámokat szolgáltatta, miközben meglepő módon a kettőskötés helyzete is megváltozott (88. ábra). A krotonsav kloridos (**315c**) reakció esetében mindkét diasztereomert (**319c,d**) sikerült izolálni. Feltételezhetően a **319a-c** nem izolált és nem detektált intermedier alakul ki első lépésben, majd ez izomerizálódik át a terméké. A kettős kötések új helyzetét az NMR spektrumok bizonyítják.



88. ábra

A kötészvándorlást Mucsi és munkatársai⁷⁷ által 2007-ben bevezett amiditás értékekkel magyarázhatjuk. Ez a fogalom kvantitatív formában adja meg egy adott amidkötés reaktivitását. Hasonlóan az "aromaticitás" illetve az "antiaromaticitás" fogalmához, a konjugáció mértékének kvantitatív leírása ebben az esetben is a hidrogénezési entalpián alapul. Egy lineáris skálán az N,N-dimetilacetamid amiditását önkényesen 100 %-nak vettük, míg a 0%-os amiditású vegyület az azaadamantán-2-on lett (89. ábra).

A REFERENCIAVEGYÜLETEK TELÍTÉSE



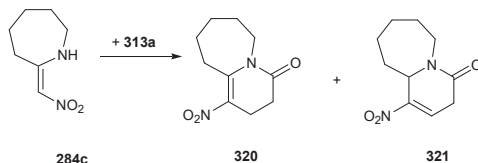
89. ábra

Ezen skálán amíg a várt **318a-c** termékek amiditása csak a 72%-t éri el, addig a **319a,b**, illetve a **319c,d** ténylegesen képződött vegyületek amiditása 81%, illetve 99%. Ez utóbbi esetben tehát a teljesen sík alkat miatt rendkívül stabil erős amidkötés alakul ki. A **319a,b**

vegyületeknél a feszült gyűrűrendszer akadályozza a konjugációt, ezért kisebb mértékű –de a **318a-c**-nél még mindig nagyobb - az amiditás.

A 2-nitrometilén-azepin (**284c**) - hasonlóan a kisebb gyűrűtagszámú nitroenaminokhoz - katalizátor nélkül, szobahőmérsékleten is reagált akrilsav-kloriddal, 2:3 arányban két izomer pirido[1,2-a]azepin származékot (**320**, **321**) eredményezve (90. ábra) A két, tiszta állapotban is elkülönített izomer a kettős kötés helyzetében különbözik egymástól. Ugyan nem végeztünk a fentiekhez hasonló számításokat, de feltehetőleg itt is az amiditással magyarázható a kettős kötés áthelyeződése.

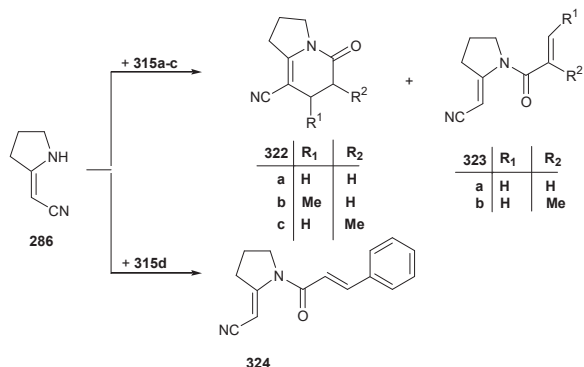
A 2-nitrometilén-azepin csökkent reaktivitása miatt más telítetlen karbonsav-kloriddal nem sikerült sem ciklizált, sem nyílt láncú terméket előállítani.



90. ábra

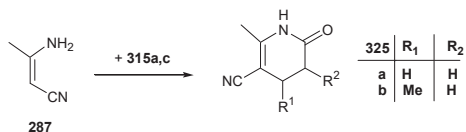
3.3.2. Enaminonitrilek reakciói telítetlen savkloridokkal

A nitroenaminok mellett három különböző enaminonitrillel is megvizsgáltuk a telítetlen savkloridok reakcióját. A **286** enaminonitril nitroenamin analógjához hasonlóan viselkedett. Reakciója a **315a-c** savkloridokkal a **322a-c** várt gyűrűs vegyületeket eredményezte, de **323a,b** nyílt láncú formákat is izoláltuk (91. ábra). Fahéjsavklorid (**315d**) esetében csak a nyílt láncú **324** vegyület képződött.



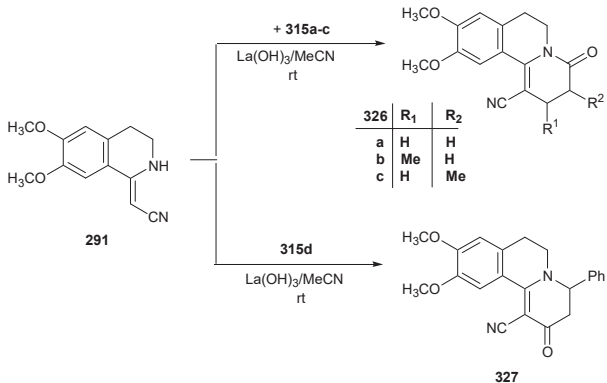
91. ábra

A **287** nyílt láncú enamionitrilt akrilsavkloriddal (**315a**) és krotonsavkloriddal (**315c**) sikerrel reagáltattuk, amelynek eredménye a **325a,b** piperidinszármazékok lettek (92. ábra). Metakril- és fahéjsav-kloriddal nem kaptunk izolálható terméket.



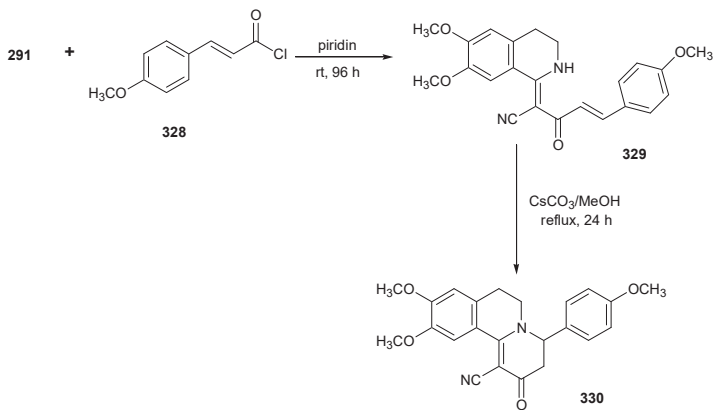
92. ábra

A **291** izokinolinvázas enamionitrilt BaCO_3 vagy La(OH)_3 jelenlétében készségesen reagált a nem aromás **315a-c** α,β -telítetlen savkloridokkal **326a-c** 3,4-dihidro-2-piridonokat eredményezve. Ezzel szemben a fahéjsavklorid (**315d**) a szénatomon acilezte meg az enamionitrilt, miközben a **327** benzokinolizin-származék keletkezett (93. ábra).



93. ábra

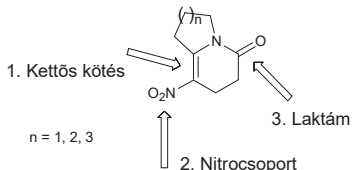
A **291** enamionitril piridines oldatban p-metoxi-fahéjsavkloriddal (**328**) a **329** ketont adta, amely még forralva sem zárt gyűrűt. A **330** terméket eredményező aza-Michael-ciklizációt csak metanolban forralva, Cs_2CO_3 katalizátor jelenlétében sikerült kiváltani (94. ábra).



94. ábra

3.4. Redukciós átalakítások

A nitroenaminok előző fejezetben bemutatott reakcióinak termékei telítetlen "nitrolaktámok" voltak. Ezek a molekulák ideális kiindulási anyagai különböző redukciós átalakításoknak, amelyek nagyszámú, változatos szerkezetű vegyületet eredményezhetnek. A nitrolaktámok három ponton redukálhatóak (95. ábra):



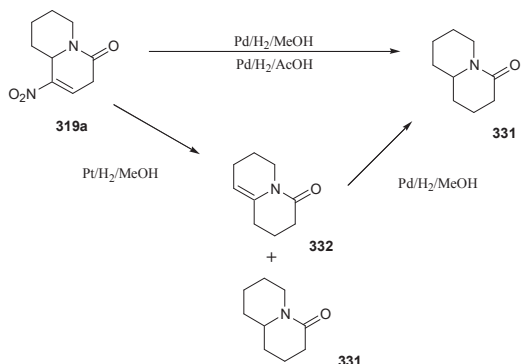
95. ábra

- A nitrocsoport redukációjával aminocsoport, illetve egyéb funkciós (hidroxil-amino-, nitrozo-, stb.) csoportok előállítására nyílik lehetőség,
- a kettős kötés telíthető,
- a laktámcsoport terciér aminná redukálható.

Mivel ezekkel az átalakításokkal több ismert alkaloid, például az indolizidin 167 B vagy az epiquinamide, illetve származékainak szintézisére nyílik lehetőség, nagy hangsúlyt fektettünk a nitrolaktámok redukációjának vizsgálatára. Meglepő módon az öt-, illetve a hattagú nitrolaktámok szinte minden redukciós kísérletben eltérő módon viselkedtek. A héttagú nitrolaktámokkal nem végeztünk redukciós kísérleteket.

3.4.1. Redukció katalitikus hidrogénezéssel

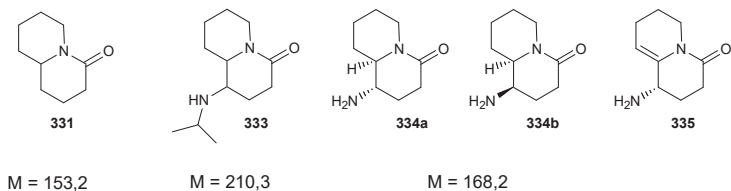
Egyszerűségük miatt elsőként különböző katalitikus hidrogénezési módszerekkel kezdtük a redukciós vizsgálatokat. A kísérleteket 10 bar nyomáson, szobahőmérsékleten végeztük. Palládium jelenlétében a **319a** nitrolaktám esetében azt tapasztaltuk, hogy a kettős kötés telítésével egyidejűleg a nitrocsoport eliminálódott a molekulából 2-kinolizidon (**331**) keletkezése közben (96. ábra). Hasonló eredményű, de más reakciókörülmények között végbemenő redukzív denitrálás ismert az irodalomban.⁷⁸ A reakció azonos terméket eredményezett függetlenül attól, hogy alkoholt vagy jégecetet használtunk oldószernek.



96. ábra

Platina katalizátor mellett kétkomponensű keveréket kaptunk, amelynek egyik összetevője a már azonosított 2-kinolizidon (**331**) volt. A tömegspektrumban ennek 153-as molekulatömege mellett egy 151-es molekulatömeg is megjelent. Ha palládiummal tovább hidráltuk, akkor 2-kinolizidonná alakult át. Ebből az eredményből arra következtethetünk, hogy a nitrocsoport redukív eliminációja gyorsabban játszódik le, mint a kettős kötés telítődése. Az NMR spektrum alapján a **332** vegyület keletkezett.

Meglepő módon Raney-Ni katalizátor használatakor új, az előzőektől eltérő terméket kaptunk, amelynek molekulatömege 210 volt, vagyis 57-tel több, mint a 2-kinolizidoné, illetve 42-vel több, mint várt **334** 1-amino-2-kinolizidoné (97. ábra).



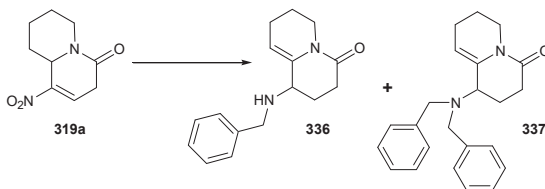
97. ábra

NMR vizsgálat a fenti **333** szerkezetet igazolta. Ez mindenképpen meglepő volt, hiszen az oldószer metanol volt, izopropil-csoportot tartalmazó vegyület nem volt a reakcióelegyben. Az oldószerként használt desztillált metanol NMR vizsgálatában azonban acetonnal szennyeződést

mutatott ki, amelynek tükrében – redukzív aminálást feltételezve – már érthetővé vált a **333** termék keletkezése.

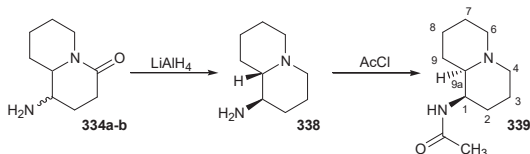
A reakciót immár analitikai tisztaságú metanolban megismételve, a várt **334a,b** aminos-laktámok elegyét kaptuk meg. A **334a** (*transz*) és a **334b** (*cisz*) termékek 3:1 arányban keletkeztek. Amennyiben a Raney-nikkel katalizátor nem volt kellően aktív, a **335** telítetlen aminolaktám képződött melléktermékként.

Igazolandó a redukzív aminálás elméletét elvégeztük a reakciót úgy is, hogy az analitikai tisztaságú metanolhoz feleslegben benzaldehidet adtunk. Ilyen körülmények között a 98. ábrán látható a **336** mono- illetve a **337** diszubsztituált benzilszármazékok keverékét kaptuk meg termékként.



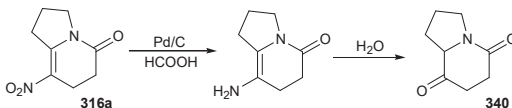
98. ábra

Ahogy azt az irodalmi áttekintésben bemutattuk, a Raney-nikkel katalizátoros redukció során kapott **334a,b** aminos-laktámokból két lépéssel – a laktám redukciójával, majd az aminocsoport acetilezésével – előállítható a korábban bemutatott kinolizidinvázas alkaloid, az epiquinamid (**181**), illetve epimerje, a C(1)-*epi*epiquinamid (**339**). A **334a,b** laktám-elegyünk már a kiindulásnál is 3:1 arányban tartalmazta a *transz* : *cisz* izomereket, a lítium-alumínium-hidrides redukciót követően pedig már csak a **338** *transz* izomert sikerült izolálnunk és azonosítanunk. Ennek az intermedierek izolálás nélküli, in situ acilezése ismert az irodalomban⁴³. Terméke a **339** C(1)-*epi*epiquinamid (99. ábra)



99. ábra

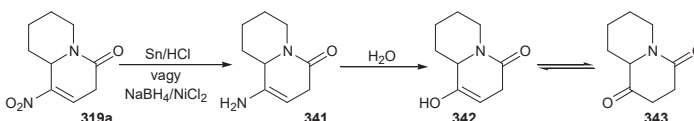
A **316a** öttagú nitrolaktám katalitikus hidrogénezése olyan komplex keverékegyet eredményezett, amelyből nem izoláltunk terméket. Hidrogéntranszferes reakció eredményeként viszont a **340** vegyületet sikerült azonosítanunk (100. ábra).



100. ábra

3.4.2. Hidrides és fém/sav rendszerben végzett redukcók

Az irodalomban közismert a nitrocsoport redukciója különböző fém/sav rendszerekkel.^{79,80} Ezek a reakciók általában egyszerűen és jó termeléssel ennek végbe ezért alkalmaztuk őket a **319a** vegyületre. Az igen elterjedt vas/jégecet rendszer esetén azonban nem kaptunk értékelhető terméket. Ón/sósav alkalmazásával már sikerült átalakítanunk a nitrocsoportot aminocsoporttá, azonban a keletkező **341** enamín – amint az várható volt – igen könnyen továbbalakult a **342** enollá, illetve a **343** ketolaktámmá (101. ábra).

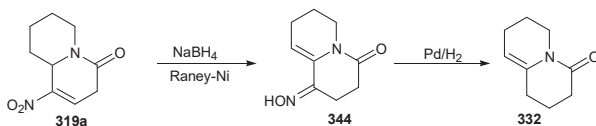


101. ábra

Fém-hidridekkel is végeztünk kísérleteket. Nátrium-ciano-borohidrid, illetve nátrium-borohidrid alkalmazása esetén nem ment végbe redukció. Az irodalomban ismert⁸¹ nátrium-borohidrid – nikkell(II)-klorid párosítás is, amelyből *in situ* nikkell-borid keletkezik. A reagens alkalmazása az ón/sósav rendszerrel megegyező eredményt hozott: a **341** enamín, illetve bomlástermékei keletkeztek.

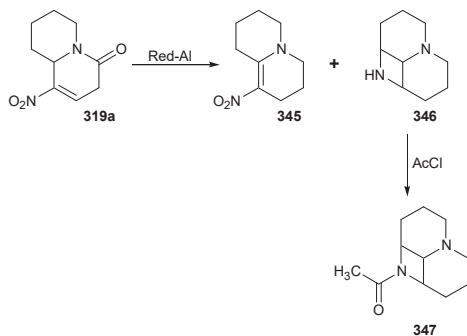
Nátrium-borohidrid és Raney-nikkell együttes alkalmazása esetén⁸² azonban a reakcióelegyből a **344** telítetlen oximot sikerült izolálnunk (102. ábra). Megkíséreltük ezen intermedier további redukcióját Pd katalizátorral, de azt tapasztaltuk, hogy a kívánt **334b** termék helyett a **332** telítetlen laktám keletkezett – vagyis az oxim funkciós csoport

egyszerűen eliminálódott a molekulából, hasonlóan a palládium- illetve platina-katalizált reakciók esetében tapasztalt nitrosoport eliminációhoz.



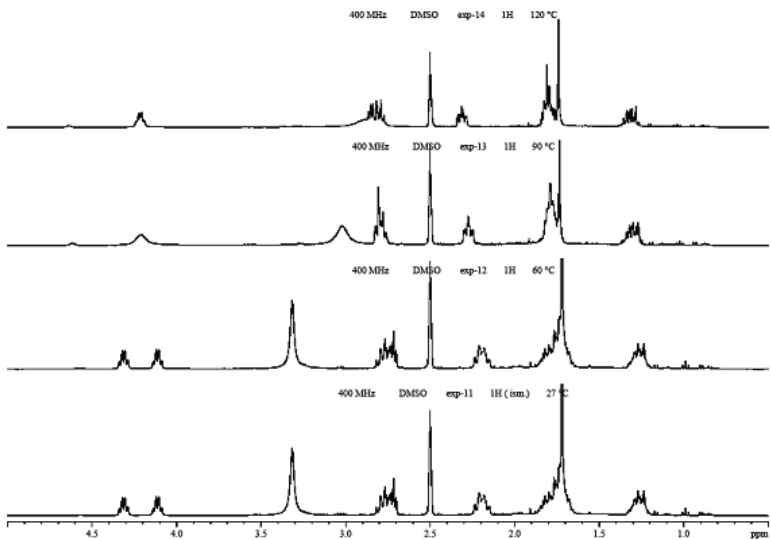
102. ábra

Red-Al felhasználásával végzett redukció során a **345** telítetlen nitrogyület, illetve a **346** triciklusos termék keveréke keletkezett (103. ábra). A **345** vegyületet izoláltuk, azonosítottuk. A **346** diamin szekunder aminocsoportját megacetilezve előállítottuk a **347** származékot.



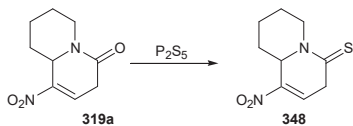
103. ábra

Ennek ^1H NMR spektruma világosan mutatja, hogy az amidocsoportban a rotáció gátolt (104. ábra). A hőmérséklet emelésével elérjük a 4,10 és 4,32 ppm-nél jelentkező jelek összeolvadását (koaleszcencia hőmérséklet $90\text{ }^\circ\text{C}$), majd $\sim 120\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten már csak egy multiplett látható.



104. ábra

Mivel az irodalomban ismert tiolaktámok Raney-nikkellel történő redukciója,⁸³ ezért foszfor-pentaszulfiddal reagáltatva a **319a** laktámot, előállítottuk a **348** vegyületet (105. ábra).



105. ábra

4. Összefoglalás

Új és hatékony eljárást dolgoztunk ki különböző pirrolizin-, indolizin-, kinolizin-, illetve aza-azulénvázas vegyületek szintézisére. Ennek során 2-nitrometilén-pirrolidint (**283a**), 2-nitrometilén-piperidint (**283b**), illetve 2-nitrometilén-azepánt (**283c**) sikerrel reagáltattunk di-, illetve trikarbonil-vegyületekkel, majd a keletkezett primer addukton ciklizációt végrehajtva a **306a-e** pirrolizinvázas, illetve a **303a-c**, **312a,b** változatos szerkezetű többgyűrűs vegyületeket állítottunk elő. Kísérleti eredményeink bebizonyították, hogy a gyűrűzárás során a **293c,d** szekunder alkohol protonálás hatására vizet veszít, és karbokationt képez. Ez különböző alkoholokkal a fenti **303a-c**, **312a-b** alkoxi vegyületeket adta, továbbá a kloridion, illetve a fenol nukleofil részvételével a **310** 5,6-difenil-, illetve a **311** 5-klór-, 6-fenil-származékokat is sikerült előállítani. A reakciók mechanizmusát elméleti számításokkal is igyekeztünk alátámasztani. A reakciókörülmények optimalizálásával sikerült kiváló hozamokat elérni.

A fenti **283a-c** nitroenaminok, illetve a **286**, **287**, **291** enamionitriek α,β -telítetlen savkloridokkal lejátszódó gyűrűzáródási reakcióihoz hatékony katalizátort találtunk, amellyel lehetségessé vált a **316a-c**, **322a-c** indolizidin-, a **319a-d** kinolizidin-, a **320-321** pirido-azepin-, a **325a,b** piperidin-, illetve a **326a-c**, **327**, **330** benzokinolizin-vázis vegyületek szintézise.

Ezen termékeink három redukálható molekularészletet – kettős kötést, laktám-, illetve nitrocsoportot - tartalmaznak. Közülük a **319a,b** telítetlen nitrolaktámok ilyen jellegű átalakításait tanulmányoztuk részletesen. Szelektív redukciókkal számos új vegyületet szintetizáltunk. Így sikerült előállítanunk a **338** amint, amely az irodalomban leírtak szerint acetilezéssel *epiepiquinamiddá* alakítható át.

A redukciós kísérletek során izoláltuk a **346** azetidín gyűrűt tartalmazó vegyületet, amely ismereteink szerint eddig még le nem írt új gyűrűrendszer.

Szintézismódszereink lehetőségét kínálnak további bioaktív molekulák előállítására is, bizonyítva a különböző gyűrűtagszámú nitroenaminokban rejlő szerves preparatív lehetőségeket.

5. Summary

A new and effective method was developed for the synthesis of pyrrolizine-, indolizine- and pyrido-azepine derivatives using 2-nitromethylene-pyrrolidine (**283a**), 2-nitromethylene-piperidine (**283b**) and 2-nitromethylene-azepane (**283c**). Their reactions with di- and tricarbonyl-compounds gave open-chain addition products which were cyclized to produce pyrrolizine derivatives **306a-e** and compounds **303a-c**, **312a,b**. Based on our synthetic experiments a mechanism was suggested for this reaction. Accordingly, the cation derived from secondary alcohols **293c,d** by protonation and loss of water, can interact with alcohol molecules to yield, **alkoxy derivatives 303a-c, 312a**. Other nucleophilic reagents, like chloride ion or phenol resulted in 5,6-diphenyl-, and 5-chloro-, 6-phenyl-derivatives **310, 311** respectively. This proposed mechanism was also confirmed by B3LYP/6-31G(d,p) theoretical calculations. Optimizing the reactions conditions excellent yields were achieved.

We found efficient catalysts for the cyclisation of the above mentioned nitroenamines **283a-c** and enaminonitriles **286, 287, 291** with α,β -unsaturated carboxylic acid chlorides. Using these catalysts, we prepared **316a-c, 322a-c** indolizin-, **319a-d** quinolizine-, **320-321** pyrido-azepine-, **325a,b** piperidine-, and **326a-c, 327, 330** benzoquinolizine-derivatives.

In these compounds there are three reducible functional groups. Our experiments to reduce them were focused on unsaturated nitro-lactams **319a,b** particularly. Selective reductions gave a number of new compounds. In this way we synthesized the amin **338** which can be transformed to C(1)-epiepiquinamide using literature protocol.

The new, azetidine derivative ring system **346** was prepared and isolated using Red-Al.

The preparative methods elaborated in our work offer new routes for synthesis of further bioactive molecules and demonstrate, that the diverse nitro-enamines are suitable starting materials for construction of condensed N-heterocycles.

6. Kísérleti rész

6.1. Felhasznált anyagok, műszerek

Munkámhoz kereskedelemben kapható (Merck, Aldrich, Fluka) vegyszereket használtunk. Az oldószereket felhasználás előtt frissen desztilláltuk. Oszlopkromatográfiához Merck Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm) szilikagélt használtunk töltetnek. Az analitikai vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatokat Merck silica gel 60, F254 lemezekken végeztük. Az értékelést 254 és 360 nm-en UV lámpa, előhívó reagensek (jód, Dragendorff), illetve hevítés segítségével végeztük.

Az NMR spektrumok Bruker Avance 400 DRX vagy Varian Unity 300 készülékekkel készültek, oldószerként CDCl_3 -t vagy d_6 -DMSO-t használtunk. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben adtuk meg belső standardként az oldószer reziduális proton jeleit felhasználva: kloroform (^1H δ 7.26 ppm, ^{13}C δ 77.00 ppm); DMSO (^1H δ 2.50 ppm, ^{13}C δ 39.43 ppm). A kapcsolódási állandókat (J) Hertz-ben (Hz) adtuk meg. A felhasznált jelöléseket a következőképpen jelöltük: s (szingulett), d (duplett), t (triplett), q (kvartett), dd (duplett-duplett), ddd (duplett-duplett-duplett), m (multipllett), br s (széles szingulett). A vegyületek döntő többségéről DEPT-spektrumok, illetve modern kétdimenziós NMR felvételek (COSY, HSQC, HMBC) is készültek.

A HPLC-MS mérésekhez PE, API 2000, a HRMS analízishez Waters LCT Premier XE, a GC-MS vizsgálatokhoz pedig Shimadzu QP2010S GCMS (Ionizáció: EI, 70 eV) apparátust használtunk

Az IR spektrumok egy Perkin-Elmer 1600 FT/IR spektrométeren készültek, KBr pasztillában. Az olvadáspontokat Büchi SMP-20 apparátus segítségével határoztuk meg.

6.2. Reprodukciós eljárások

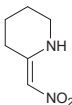
Általános eljárás a 283a-c enaminoéterek előállításához: Dimetil-szulfáthoz (1 mol) kis adagokban kevertetés közben hozzáadjuk a megfelelő **5a-c** laktámot (1 mol) szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszféra alatt. Ezután óvatosan melegítjük olajfürdön, ügyelve arra, hogy az oldat hőmérséklete ne legyen magasabb 60 °C-nál. 24 órai melegítés után a reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd telített kálium-karbonát oldat és jég elegyére öntjük. Kevertetés után éterrel extraháljuk, majd az éteres fázist telített nátrium-

klorid oldattal kirázzuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük, bepároljuk. A kapott termékek fizikai paraméterei megegyeznek az irodalomban leírtakkal.

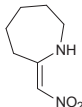
Általános eljárás a 284a-c nitroenaminok előállításához: A megfelelő **283a-c** enaminoétert nitro-metánban 18 órán át forraljuk. Ezután az oldatot bepároljuk, és a kapott nyersteget átkristályosítással tisztítjuk.



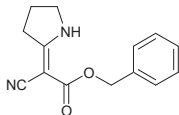
2-Nitrometilén-pirrolidin (283a): Átkristályosítás etil-acetátból, vagy 2-propanolból, sárga szilárd anyag. Kitermelés: 78 %. Op.: 115-117 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.97 (m, 2H), 2.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 9.8 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 20.8, 32.0, 49.2, 105.3, 163.1 ppm. Számított molekulatömeg (C₅H₈N₂O₂): 128.06. EI-MS: m/z = 129.1 [M+H]⁺.



2-Nitrometilén-piperidin (283b): Átkristályosítás etil-acetátból, sárgásfehér, szilárd anyag. Kitermelés: 72 %. Op.: 78-79 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): 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. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 18.5, 21.8, 26.8, 42.0, 103.6, 160.9 ppm. Számított molekulatömeg (C₇H₁₂N₂O₂): 142.07. EI-MS: m/z = 143.2 [M+H]⁺.



2-Nitrometilén-azepán (283c): Átkristályosítás etil-acetátból, fehér szilárd anyag. Kitermelés: 72 %. Op.: 90-91 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): 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. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 25.1, 28.2, 29.6, 31.6, 44.3, 108.6, 164.4 ppm. Számított molekulatömeg (C₇H₁₂N₂O₂): 156.09. EI-MS: m/z = 157.2 [M+H]⁺.



Ciano-pirrolidin-2-ilidén-ecetsav benzil észter (285): Az 5-etoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (283a) (113 g, 1 mol), ciánecetsav-benzilészter (262 g, 1.5 mol) és trietil-amin (10.1g, 0.1 mol) elegyét 48 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. Ezután a kivált anyagot kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. A kapott nyerterméket benzol-hexán elegyből átkristályosítva fehér kristályos terméket kapunk. Kitermelés: 89 %. A kapott termék fizikai paramétereit megegyeznek az irodalomban leírtakkal.



Pirrolidin-2-ilidén-acetonitril (286): Ciano-pirrolidin-2-ilidén-ecetsav benzil észtert (285) (60.5 g, 0,25 mol) feloldunk etanolban (300 cm³), és 10 %-os palládium/szén katalizátort adunk hozzá. Ezután keverés közben hidrogénezzük 8 órán keresztül 10 bar nyomáson, szobahőmérsékleten. A katalizátor kiszűrése után az oldatot bepároljuk, majd a nyerterméket oszlopkromatográfiával (eluens: izopropil-éter) tisztítjuk. Kitermelés: 71 %. Op.: 69-70 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.88 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 23.2, 32.8, 47.7, 50.9, 121.8, 168.2; Számított molekulatömeg (C₆H₈N₂): 108.07. EI-MS: m/z = 109.3 [M+H]⁺.



3-Amino-but-2-enitril (287): Fémnátriumot (23 g, 1 mol) darabolunk benzolba (200 cm³), majd hűtés és keverés közben acetonitrilt csepegtetünk hozzá. Ezután 3 órán át forraljuk a reakcióelegyet, majd a kiváló terméket és nátrium-cianidot kiszűrjük. A szilárd fázison éter-víz extrakciót hajtunk végre. A szerves fázist nátrium-szulfátom szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Átkristályosítás etil-acetátból, fehér, szilárd termék. Kitermelés: 59 %. Op.: 48-50 °C. GC-MS (C₉H₁₃NO): Számított molekulatömeg: (82.05); m/z = 83 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C):

transz-287: δ = 1.90 (s, 3 H), 3.90 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.50 (s, 1H) ppm.

cisz-287: δ = 1.76 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.50 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C):

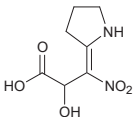
transz-**287**: δ = 19.2, 58.3, 119.2, 163.5 ppm.

cisz- **287**: δ = 21.2, 60.1, 119.2, 162.6 ppm.

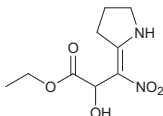
6.3. Saját szintézisek

6.3.1. Reakció karbonilvegyületekkel

Általános eljárás a nitroenaminok és dikarbonilok közötti reakcióhoz - 293a-d, 294a,b, 295, 296a,b, 297, 303a-c, 305 előállítására: A megfelelő nitroenamin (1.28 g, 10 mmol) és az α -karbonil-vegyület (**292a-d**) (1.1 mmol) etil-acetátos oldatát (35 cm³) szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció előrehaladását vékonyrétegen követjük. Miután a kiindulási anyag elfogyott a reakcióelegyből, a kristályos terméket kiszűrjük és a megfelelő oldószerből átkristályosítjuk.

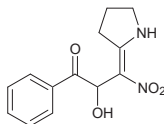


2-Hidroxi-3-nitro-3-pirrolidin-2'-ilidénpropánsav (293a): Átkristályosítás metanolból, fehér, szilárd termék. Kitermelés: 92 %. Op.: 122-124 °C (bomlik). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.02 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H) 10.07 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 21.1, 33.1, 49.9, 68.3, 118.2, 164.3, 173.4 ppm. Anal. (C₇H₁₀N₂O₅): számított C 41.59, H 4.99, N 13.86. Mért: C 41.91, H 5.08, N 13.51. Számított molekulatömeg: (202.16); EI-MS: *m/z* = 203.2 [M+H]⁺.

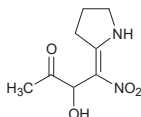


Etil(2-Hidroxi-3-nitro-3-pirrolidin-2'-ilidén)propionát (293b): Átkristályosítás etil-acetátból, fehér szilárd termék. Kitermelés: 90 %. Op.: 110-112 °C (bomlik). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.82 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.98 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 10.06 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 14.44, 20.9, 32.4,

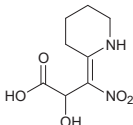
49.8, 60.7 68.3, 117.9, 164.2, 171.8 ppm. Anal. (C₉H₁₄N₂O₅): számított C 46.95, H 6.13, N 12.17. Mért: C 46.77, H 6.39, N 11.90. Számított molekulatömeg: (230.22); EI-MS: m/z = 231.3 [M+H]⁺.



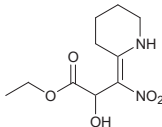
2-Hidroxi-3-nitro-1-fenil-3-pirrolidin-2'-ilidénpropán-1-on (293c): Átkristályosítás acetonitrilből, fehér, szilárd termék. Kitermelés: 92 %. Op.: 165-166 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.07 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 3.67 (m, 2H), 5.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 10.16 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 20.8, 33.0, 49.8, 72.2, 118.4, 127.6, 128.5, 132.7, 135.8, 165.0, 198.0 ppm. Anal. (C₁₃H₁₄N₂O₄): számított C 59.54, H 5.38, N 10.68. Mért: C 59.59, H 5.39, N 10.64. Számított molekulatömeg: (262.26); EI-MS: m/z = 263.3 [M+H]⁺.



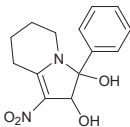
3-Hidroxi-4-nitro-4-pirrolidin-2'-ilidénbután-2-on (293d): Átkristályosítás metil-etilketonból, fehér, szilárd termék. Kitermelés: 88 %. Op.: 125-127 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.01 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.87 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 10.14 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 20.7, 25.9, 33.1, 49.8, 74.6, 117.9, 164.8, 202.5 ppm. Anal. (C₈H₁₂N₂O₄·H₂O): számított C 44.03, H 6.47, N 12.84. Mért: C 44.16, H 6.86, N 12.79. Számított molekulatömeg: (200.19 + 18.02); EI-MS: m/z = 201.2 [M+H]⁺.



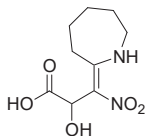
2-Hidroxi-3-nitro-3-piperidin-2-ildén-propionic acid (312a): Átkristályosítás metanolból, fehér szilárd termék. Kitermelés: 90 %. Op.: 118-119 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.74 (m, 4H), 2.57 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 11.56 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 17.0, 18.9, 24.5, 40.6, 66.3, 119.9, 161.5, 173.3 ppm. Anal. (C₈H₁₂N₂O₅): számított C 44.44, H 5.59, N 12.96. Mért: C 44.78, H 5.42, N 13.24. Számított molekulatömeg: (216.07); EI-MS: m/z = 217.3 [M+H]⁺.



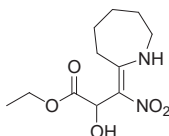
2-Hidroxi-3-nitro-3-piperidin-2-ildén-propionsav etil-észter (294b): Átkristályosítás etil-acetátból, fehér szilárd termék. Kitermelés: 78 %. Op.: 100-104 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.71 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 3.47 (br s, 2H), 4.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 5.04 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 11.5 (br s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 14.5, 18.5, 20.5, 26.0, 42.2, 60.6, 66.7, 119.9, 161.5, 171.8 ppm. Anal. (C₁₀H₁₆N₂O₅): számított C 49.17, H 6.60, N 11.47. Mért: C 49.10, H 6.91, N 11.25. Számított molekulatömeg: (244.11); EI-MS: m/z = 245.2 [M+H]⁺.



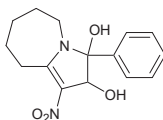
1-Nitro-3-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-indolizin-2,3-diol (295): Átkristályosítás metanol - dietil-éter elegyből, fehér szilárd termék. Kitermelés: 69 %. Op.: 122-123 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.71-1.76 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.29(m, 2H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.31-7.42 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 18.1, 21.1, 25.9, 40.3, 74.5, 94.0, 120.7, 124.8, 128.6, 129.0, 140.2, 163.9 ppm. Anal. (C₁₄H₁₆N₂O₄): számított C 60.86, H 5.84, N 10.14. Mért: C 60.74, H 5.91, N 10.22. Számított molekulatömeg: (276.11); EI-MS: m/z = 277.2 [M+H]⁺.



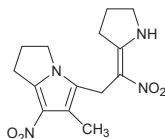
3-Azepán-2-ilidén-2-hidroxi-3-nitro-propánsav (296a): Átkristályosítás metanolból, fehér, szilárd termék. Kitermelés: 74 %. Op.: 95-96 °C (bomlik). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.55 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 11.24 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 15.9, 18.9, 20.9, 26.4, 42.5, 66.9, 120.5, 162.0, 173.8 ppm. Anal. (C₉H₁₄N₂O₅): számított C 46.95, H 6.13, N 12.17. Mért: C 47.22, H 6.28, N 12.05. Számított molekulatömeg: (230.09); EI-MS: m/z = 231.3 [M+H]⁺.



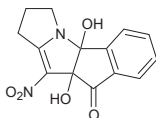
3-Azepán-2-ilidén-2-hidroxi-3-nitro-propionsav-etil észter (296b): Kromatográfias tisztítás (eluens: dietil-éter), színtelen olaj. Kitermelés: 58 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.2 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.50-2.00 (m, 6H), 2.70 (br s, 2H), 3.58 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.18 (q, 2H), 11.46 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 14.0, 23.6, 27.6, 29.6, 29.6, 44.9, 62.0, 68.2, 120.3, 166.7, 171.8 ppm. Anal. (C₁₁H₁₈N₂O₅): számított C 51.15, H 7.02, N 10.85. Mért: C 51.28, H 7.34, N 10.35. Számított molekulatömeg: (258.12); EI-MS: m/z = 259.5 [M+H]⁺.



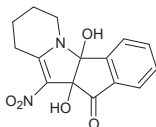
1-Nitro-3-phenyl-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-a]azepine-2,3-diol (297): Kromatográfias tisztítás (eluens: etil-acetát : dietil-éter = 4 : 1), sárgás olaj. Kitermelés: 65 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.46 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 4H), 2.03 (s, 1H), 3.05-3.35 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 7.36 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 24.2, 26.4, 28.0, 30.7, 44.8, 75.1, 93.5, 120.7, 125.2, 129.1, 129.3, 139.1, 168.5 ppm. Anal. (C₁₅H₁₈N₂O₄): számított C 62.06, H 6.25, N 9.65. Mért: C 62.24, H 6.42, N 9.31. Számított molekulatömeg: (290.13); EI-MS: m/z = 291.3 [M+H]⁺.



6-Metil-7-nitro-5-(2-nitro-2-pirrolidin-2-ilidenil-etil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizin (302): 2-Nitrometilén-pirrolidin (284a) (384 mg, 3 mmol) és 2,3-butándion (298) (284 mg, 3,3 mmol) elegyét jégcetben (10 cm³), szobahőmérsékleten kevertetjük 2 órán át. Ezután 0 °C-os diizopropil-éterre (70 cm³) öntjük és további 1 órán át kevertetjük, majd a kiváló csapadékot kiszűrjük. Átkristályosítás etanolból, sárgásbarna szilárd termék. Kitermelés: 35 %. Op.: 180-183 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.99 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 9.8, 21.3, 25.2, 25.5, 27.4, 31.3, 46.1, 48.2, 114.9, 114.9, 123.2, 127.3, 140.3, 164.1 ppm. Anal. (C₁₄H₁₈N₄O₄): számított C 54.89, H 5.92, N 18.29. Mért: C 54.84, H 6.12, N 18.21. Számított molekulatömeg: (306.32); EI-MS: m/z = 307.4 [M+H]⁺.

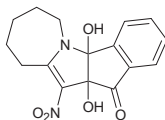


5a,10a-Dihidroxi-5-oxo-5a,8,9,10a-tetrahydro-indeno-[2,1-b]pirrolizin (303a): Sárgásfehér, szilárd termék. Kitermelés: 63 %. Op.: 162-165 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.3 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.65-7.85 (m, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 23.9, 29.0, 44.0, 86.8, 92.7, 115.0, 124.0, 125.6, 136.5, 131.3, 135.0, 146.3, 167.4, 196.0 ppm. Anal. (C₁₄H₁₂N₂O₅): számított C 58.33, H 4.20, N 9.72. Mért: C 58.52, H 4.41, N 9.54. Számított molekulatömeg: (288.26); EI-MS: m/z = 289.3 [M+H]⁺.



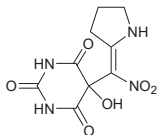
5a,10a-Dihidroxi-11-nitro-1,2,3,4,5a,10a-hexahidro-indeno[2,1-b]indolizin-10-on (303b):

Sárgásfehér, szilárd termék. Kitermelés: 79 %. Op.: 185-190 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.53 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.99 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.68-7.94 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 18.2, 21.4, 26.1, 40.2, 82.0, 95.6, 118.1, 123.7, 125.2, 131.2, 134.9, 136.2, 146.2, 161.5, 195.5 ppm. Anal. (C₁₅H₁₄N₂O₅): számított C 59.60, H 4.67, N 9.27. Mért: C 58.90, H 4.50, N 9.35. Számított molekulatömeg: (302.09); EI-MS: m/z = 303.1 [M+H]⁺.



4b,10a-Dihidroxi-10-nitro-5,6,7,8,9,10a-hexahidro-4bH-4c-aza-indeno[1,2-a]azulén-11-on (303c):

Sárga, szilárd termék. Kitermelés: 84 %. Op.: 102-103 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.40-1.80 (m, 6H), 3.33 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.59-7.93 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 24.0, 25.7, 28.1, 29.8, 43.4, 82.7, 94.9, 118.4, 123.8, 125.0, 131.2, 134.9, 136.3, 147.0, 164.32, 196.0 ppm. Anal. (C₁₆H₁₆N₂O₅): számított C 60.75, H 5.10, N 8.86. Mért: C 60.26, H 5.16, N 8.61. Számított molekulatömeg: (316.11); EI-MS: m/z = 317.1 [M+H]⁺.

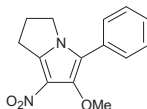


3-Hidroxi-3-[(pirrolidin-2'-ilidén)nitrometil]-2,4,6-trioxohexahidropirimidin (305):

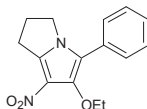
Átkristályosítás metanolból, fehér szilárd termék. Kitermelés: 86 %. Op.: > 230 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.00 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 11.34 (s, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 20.7,

32.7, 48.5, 74.1, 68.3, 116.2, 150.1, 166.2, 169.8 ppm. Anal. (C₉H₁₀N₄O₆·H₂O): számított C 37.51, H 4.20, N 19.44. Mért: C 37.85, H 4.57, N 19.14. Számított molekulatömeg: (270.20 + 18.02); EI-MS: m/z = 271.3 [M+H]⁺.

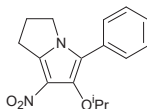
Általános eljárás a ciklizációhoz - 306a-e előállítás: A kiindulási primer adduktot (**293c,d**) (1 mmol) feloldjuk a megfelelő alkoholban (metanol, etanol vagy 2-propanol, ~10 cm³), majd forralás közben koncentrált sósavat (0,5 cm³) adunk hozzá. 1 perc múlva vízzel (20 cm³) hígítjuk és kálium-karbonáttal meglúgosítjuk (pH > 8-9), majd fél órát kevertetjük szobahőmérsékleten. A kiváló csapadékot szűrjük, mossuk, szárítjuk. További tisztítás nem szükséges.



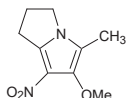
6-Metoxi-7-nitro-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin (306a): Sárga, szilárd termék. Kitermelés: 87 %. Op.: 131-132 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.43 (m, 2H), 3.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 24.3, 27.4, 48.9, 62.3, 118.6, 123.1, 127.6, 127.6, 129.0, 129.3, 138.9, 159.5 ppm. Anal. (C₁₄H₁₄N₂O₃): számított C 65.11, H 5.46, N 10.85. Mért: C 64.77, H 5.47, N 10.48. Számított molekulatömeg: (258.27); EI-MS: m/z = 259.3 [M+H]⁺.



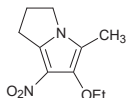
6-Etoxi-7-nitro-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin (306b): Sárga, szilárd termék. Kitermelés: 75 %. Op.: 104-105 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.44 (m, 2H), 3.2 (t, J = 7.4 Hz 2H), 3.91 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 15.5, 24.5, 27.6, 49.1, 70.7, 119.2, 122.8, 127.7, 127.7, 129.0, 129.7, 137.9, 139.0 ppm. Anal. (C₁₅H₁₆N₂O₃): számított C 66.16, H 5.92, N 10.29. Mért: C 66.28, H 6.03, N 10.48. Számított molekulatömeg: (272.12); EI-MS: m/z = 273.4 [M+H]⁺.



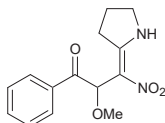
6-izopropoxi-7-nitro-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin (306c): Sárga, szilárd termék
 Kitermelés: 80 %. Op.: 140-143 °C (bomlik). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.12 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 2.52 (m, 2H), 3.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (m, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 21.9, 24.5, 24.6, 48.6, 77.8, 120.2, 126.2, 127.1, 127.7, 128.4, 135.1, 138.1, 156 (pred.) ppm. Anal. (C₁₆H₁₈N₂O₃): számított C 67.12, H 6.34, N 9.78. Mért: C 67.28, H 6.48, N 9.54. Számított molekulatömeg: (286.33); EI-MS: *m/z* = 287.4 [M+H]⁺.



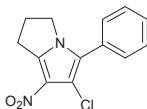
6-Metoxi-5-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-pirrolizin (306d): Sárga, szilárd termék.
 Kitermelés: 33 %. Op.: 118-120 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.07 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 8.3, 24.3, 27.7, 46.8, 62.3, 114.6, 121.9, 136.4, 138.3 ppm. Anal. (C₉H₁₂N₂O₃): számított C 55.09, H 6.16, N 14.28. Mért: C 55.32, H 6.42, N 14.21. Számított molekulatömeg: (196.20); EI-MS: *m/z* = 197.3 [M+H]⁺.



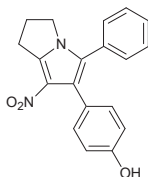
6-Etoxi-5-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-pirrolizin (306e): Sárga, szilárd termék.
 Kitermelés: 31 %. Op.: >265 °C (bomlik). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), -2.11 (s, 3H), 2.48 (qv, *J* = 7.4 Hz, 6.8 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 8.2, 15.2, 24.4, 27.5, 46.5, 70.7, 114.5, 123.1, 135.8, 137.4 ppm. Anal. (C₁₀H₁₄N₂O₃): számított C 57.13, H 6.71, N 13.33. Mért: C 57.44, H 6.34, N 13.64. Számított molekulatömeg: (210.23); EI-MS: *m/z* = 211.3 [M+H]⁺.



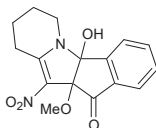
2-Metoxi-3-nitro-1-fenil-3-pirrolidin-2-ilidénpropán-1-on (309): A **293c** vegyület (786 mg, 3 mmol) metanolos oldatát (60 cm³) 0°C-ra hűtjük, majd koncentrált sósavat (0,5 cm³) adunk hozzá és ezen a hőmérsékleten kevertetjük 1 órán át. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk az oldatot. A nyerstermék kromatográfiás tisztítása (eluens: EtOAc/hexane, 4:1) után olajként kapjuk meg a terméket. Kitermelés: 27 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.06 (m, 2H), 2.05 (dt, , J = 7.5 Hz, 16 Hz, 1H), 3.03 (dt, J = 7.5 Hz, 16 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.35 (td, J = 7.2 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 1.5 Hz, 7.1 Hz, 1H) 7.92 (dd, J = 1.5 Hz, 7.1 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 21.5, 31.3, 48.2, 57.1, 79.8, 115.6, 127.9, 128.6, 133.5, 166.1, 195.4 ppm. Anal. (C₁₄H₁₈N₂O₄): számított C 60.42, H 6.52, N 10.07. Mért: C 60.54, H 6.72, N 10.22. Számított molekulatömeg: (278.30); EI-MS: m/z = 279.4 [M+H]⁺.



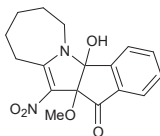
6-Klór-7-nitro-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin (310): A **293c** vegyület (786 mg, 3 mmol) és koncentrált sósav (0.5 cm³) elegyét kevertetjük forrásban levő trifluoretanolban (10 cm³). 10 perc múlva lehűtjük szobahőmérsékletre, majd a kiváló kristályos anyagot kiszűrjük. Átkristályosítás trifluoretanolból, sárga, szilárd termék. Kitermelés: 88 %. Op.: 155-156 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.47 (m, 2H), 3.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.55 (m, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 25.2, 27.8, 49.0, 104.7, 125.9, 126.2, 129.0, 129.1, 129.1, 129.2, 141.9 ppm. Anal. (C₁₃H₁₁ClN₂O₂): számított C 59.44, H 4.22, Cl 13.50, N 10.66. Mért: C 59.52, H 4.38, Cl 13.80 N 10.78. Számított molekulatömeg: (262.69); EI-MS: m/z = 263.8 [M+H]⁺.



6-(4-Hidroxifenil)-7-nitro-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin (311): A **293c** vegyület (262 mg, 1 mmol), koncentrált sósav (250 μ l) és fenol (2 cm^3) elegyét 90-100 $^\circ\text{C}$ -on melegítjük 2 percig, majd 10 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá (30 cm^3) és extraháljuk 3x30 cm^3 diklórmetánnal. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd a szárítószert kiszűrése után csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó nyerstermékét diizopropil éterrel eldörzsölve sárga kristályok formájában megkapjuk a **311** vegyületet. Kitermelés: 41 %. Op.: 170-173 $^\circ\text{C}$ (bomlik). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 $^\circ\text{C}$): δ = 2.49 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 9.36 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 $^\circ\text{C}$): δ = 25.7, 27.3, 48.0, 115.0, 120.8, 123.6, 126.8, 127.5, 127.9, 128.7, 129.5, 130.7, 132.1, 142.1, 156.6 ppm. Anal. (C₁₉H₁₆N₂O₃): számított C 71.24, H 5.03, N 8.74. Mért: C 71.52, H 5.18, N 8.64. Számított molekulatömeg: (320.34); EI-MS: *m/z* = 321.4 [M+H]⁺.



5a-Hidroxi-10a-metoxi-11-nitro-1,2,3,4,5a,10a-hexahidro-indeno[2,1-b]indolizin-10-on (312a): Előállítás a ciklizációval azonos módon történik. Kitermelés: 82 %. Op.: 185-186 $^\circ\text{C}$ (bomlik). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 $^\circ\text{C}$): δ = 1.58 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 $^\circ\text{C}$): δ = 18.1, 21.2, 26.1, 40.7, 53.5, 81.9, 98.5, 118.6, 124.2, 125.8, 131.2, 135.4, 136.3, 144.7, 161.3, 195.7 ppm. Anal. (C₁₆H₁₆N₂O₅): számított C 60.75, H 5.10, N 8.86. Mért: C 60.94, H 5.18, N 8.38. Számított molekulatömeg: (316.11); EI-MS: *m/z* = 317.0 [M+H]⁺.



4b-Hidroxi-10a-methoxi-10-nitro-5,6,7,8,9,10a-hexahidro-4bH-4c-aza-indeno[1,2-a]azulén-11-on (312b): Előállítás a ciklizációval azonos módon történik. Kitermelés 78 %.

Op.: 175-178 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.42 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.69 (t, J = 14.7 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 23.9, 25.4, 27.6, 29.4, 43.4, 53.8, 82.7, 97.7, 120.5, 124.2, 125.5, 131.6, 135.3, 136.3, 145.1, 164.9, 195.5 ppm. Anal. (C₁₇H₁₈N₂O₅): számított C 61.81, H 5.49, N 8.48. Mért: C 62.14, H 5.72, N 8.25. Számított molekulatömeg: (330.34); EI-MS: m/z = 331.2 [M+H]⁺.

6.3.2. Acilezési reakciók

A push-pull alkének acilezésénél használt eljárások

(A) módszer - 316a, 319a, 320, 321, 322a, 323a, 325a előállítása:

A megfelelő **284a-c** nitroenamin vagy **286-287** enaminitril (3 mmol) és akrilsav-klorid (**2a**) (3.6 mmol, 1.2 ekv) elegyét kevertetjük acetonitrilben (50 cm³), szobahőmérsékleten, 12 órán keresztül, majd csökkentett nyomáson bepároljuk az oldatot. A nyertermék etil-acetáttól történő átkristályosítással vagy kromatográfiásan tisztítható.

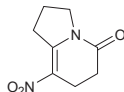
(B) módszer – 316b-d, 319b-d, 322b-c, 323b, 324, 325b előállítása:

A megfelelő **284a-c** nitroenamin vagy **286-287** enaminitril (3 mmol), kalcium-karbonát vagy lantán(III)-hidroxid (12 mmol, 4 ekv) és az adott **315b-d** karbonsav-klorid (3.6 mmol, 1.2 ekv) acetonitriles (50 cm³) szuszpenzióját 3-6 órán keresztül reflux mellett melegítjük. A katalizátor kiszűrése után az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. Az olajként kapott nyerterméket kromatográfiásan tisztítjuk meg.

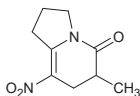
(C) módszer – 326a-c, 327 előállítása:

A **291** β-enaminitril (0.10 g, 0.43 mmol) acetonitriles oldatához (8 cm³) hozzáadjuk a lantán(III)-hidroxidot (0.33 g, 1.74 mmol) és a megfelelő **315a-d** karbonsav-kloridot (0.50 mmol, 1.15 ekv). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 1-120 órán keresztül, és a

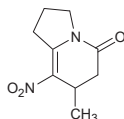
reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiával követjük. A teljes konverzió után a katalizátort kiszűrjük, és az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyersterméket átkristályosítással vagy kromatográfiásan tisztítjuk meg.



8-Nitro-2,3,6,7-tetrahidro-1H-indolizin-5-on (316a): Átkristályosítás etil-acetátból, fehér, szilárd termék. Kitermelés: 56 %. Op.: 101-102 °C; R_f (EtOAc) 0.67; IR ν_{\max} (KBr) 1688, 1638, 1487, 1364, 1300, 1256, 1204, 1116 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.98 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.90 (dt, J = 8.0 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 20.7; 21.8, 30.4, 33.8, 42.9, 124.3, 155.4, 169.3 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$): Számított molekulatömeg: 183.0770 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 183.0765 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

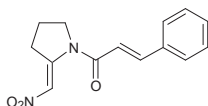


6-Metil-8-nitro-2,3,6,7-tetrahidro-1H-indolizin-5-on (316b): Kromatográfiás tisztítás (eluens: dietil-éter), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 36 %. Op.: 78-79 °C; R_f (EtOAc) 0.77; IR ν_{\max} (KBr) 2970, 2348, 1685, 1638, 1445, 1320, 1240, 1217, 1166 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.18 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.99 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60 (dd, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 2.73 (1H, m), 3.11 (dd, J = 6.6 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 15.5, 20.8, 29.4, 33.7, 35.0, 47.4, 123.8, 155.4, 171.4 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$): Számított molekulatömeg: 197.0926 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 197.0923 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

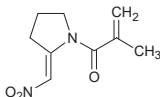


7-Metil-8-nitro-2,3,6,7-tetrahidro-1H-indolizin-5-on (316c): Kromatográfiás tisztítás (eluens: etil-acetát), színtelen olaj. Kitermelés: 21 %. R_f (EtOAc) 0.73; IR ν_{\max} (KBr) 2960, 1700, 1638, 1477, 1385, 1300, 1249, 1196 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ =

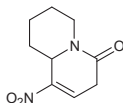
1.05 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.00 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 16.8 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 18.0, 20.7, 28.2, 33.8, 38.2, 47.2, 129.2, 154.6, 168.2 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$): Számított molekulatömeg: 197.0926 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 197.0923 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



1-(2-Nitrometilén-pirrolidin-1-il)-3-fenil-propenon (316d): Kromatográfiás tisztítás (eluens: diklór-metán), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 19 %. Op.: 170-172 °C; R_f (CH_2Cl_2) 0.68; IR ν_{max} (KBr) 1670, 1618, 1484, 1389, 1300, 1285, 1216, 1190 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.02 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.35 (dt, J = 7.4 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.79 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 21.2, 33.2, 51.3, 119.7, 123.3, 129.1, 129.2, 131.0, 134.6, 145.7, 157.9, 166.6 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$): 259.1083; Számított molekulatömeg: ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 259.1085 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

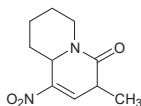


2-Metil-1-(2-nitrometilén-pirrolidin-1-il)-propenon (317): Kromatográfiás tisztítás (eluens: dietil-éter), színtelen olaj. Kitermelés: 12 %. R_f (EtOAc) 0.60; IR ν_{max} (KBr) 2970, 2348, 1685, 1638, 1445, 1320, 1240, 1217, 1166 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.93 (s, 3H), 1.95 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.38 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 19.8, 21.9, 33.4, 47.4, 118.9, 123.0, 125.0, 156.5, 166.5 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$): Számított molekulatömeg: 197.0926 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 197.0924 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

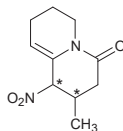


1-Nitro-3,6,7,8,9,9a-hexahidro-kinolizin-4-on (319a): Kromatográfiás tisztítás (eluens: etil-acetát), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 61 %. Op.: 98-99 °C; R_f (EtOAc) 0.56; IR

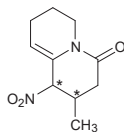
ν_{\max} (KBr) 2960, 1637, 1548, 1387, 1251, 1206, 1179, 1074, 783 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.76 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.30 (ddd, J_1 = 0.6 Hz, J_2 = 6.0 Hz, J_3 = 17.4 Hz, 1H), 4.0 (ddd, J_1 = 0.6 Hz, J_2 = 6.0 Hz, J_3 = 17.4 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.60 (t, J = 1.0 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 20.8, 22.3, 23.8, 27.7, 39.9, 83.2, 113.1, 130.4, 165.5 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$): Számított molekulatömeg: 197.0926 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 197.0924 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



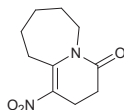
3-Metil-1-nitro-3,6,7,8,9a-hexahidro-kinolizin-4-on (319b): Kromatográfiás tisztítás (eluens: dietil-éter), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 28 %; Op.: 70-71 °C; R_f (EtOAc) 0.77; IR ν_{\max} (KBr) 2959, 1636, 1549, 1388, 1258, 1187, 1124, 995 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 5.26 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 6.2 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 16.8, 20.9, 22.2, 31.5, 32.0, 40.3, 83.4, 113.1, 130.5, 168.7 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$): Számított molekulatömeg: 211.1083 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 211.1081 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



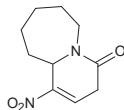
2-Metil-1-nitro-1,2,3,6,7,8-hexahidro-kinolizin-4-on (319c): Kromatográfiás tisztítás (eluens: dietil-éter), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 24 %; Op.: 94-95 °C; R_f (Et₂O) 0.60; IR ν_{\max} (KBr) 2962, 1674, 1649, 1545, 1386, 1353, 1255, 1204, 1111 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 5.28 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 17.8, 20.9, 22.4, 29.4, 34.7, 39.4, 88.1, 114.4, 128.8, 164.8 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$): Számított molekulatömeg: 211.1083 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 211.1082 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



2-Metil-1-nitro-1,2,3,6,7,8-hexahidro-kinolizin-4-on (319d): Kromatográfiás tisztítás (eluens: dietil-éter), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 23 %; Op.: 63-65 °C; R_f (Et₂O) 0.43; IR ν_{\max} (KBr) 2969, 2370, 1638, 1544, 1385, 1259, 1204 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 5.29 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 3.4 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 17.0, 20.8, 22.3, 29.1, 35.0, 39.5, 88.4, 112.1, 131.0, 165.8 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₁₀H₁₅N₂O₃): Számított molekulatömeg: 211.1083 ([M+H]⁺); Mért: 211.1081 ([M+H]⁺).

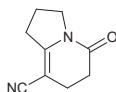


1-Nitro-2,6,7,8,9,10-hexahidro-3H-pirido[1,2-a]azepin-4-on (320): Kromatográfiás tisztítás (eluens: dietil-éter), sárga olaj. Kitermelés: 25 %; R_f (EtOAc) 0.80; IR ν_{\max} (KBr) 2931, 2858, 1694, 1621, 1494, 1439, 1298, 1194, 1152 cm⁻¹ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.60 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 2.61 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.91 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 22.2, 26.0, 28.0, 28.0, 28.1, 30.6, 42.1, 130.6, 152.9, 169.3 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₁₀H₁₅N₂O₃): Számított molekulatömeg: 211.1083 ([M+H]⁺); Mért: 211.1082 ([M+H]⁺).

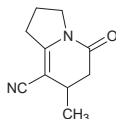


1-Nitro-6,7,8,9,10a-hexahidro-3H-pirido[1,2-a]azepin-4-on (321): Kromatográfiás tisztítás (eluens: dietil-éter), színtelen olaj. Kitermelés: 37 %; R_f (EtOAc) 0.61; IR ν_{\max} (KBr) 2958, 2360, 1646, 1544, 1396, 1349, 1329, 1220, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.65 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.35 (m,

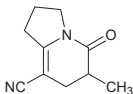
2H), 2.35 (m, 2H), 3.02 (dt, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 1H), 4.30 (dt, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 5.58 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): $\delta = 24.0, 24.1, 25.8, 26.9, 28.9, 28.1, 45.5, 84.2, 121.1, 135.4, 167.7$ ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$): Számított molekulatömeg: 211.1083 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 211.1083 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



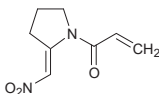
5-Oxo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-indolizin-8-karbonitril (322): Kromatográfiás tisztítás (eluens: ¹butil-metil-éter), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 78 %; Op.: 50-52 °C; R_f (EtOAc) 0.60; IR ν_{max} (KBr) 2902, 2359, 2201, 1685, 1654, 1387, 1317, 1275 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): $\delta = 1.93$ (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): $\delta = 20.7, 20.9, 30.1, 30.6, 46.9, 78.2, 119.6, 156.7, 167.7$ ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$): Számított molekulatömeg: 163.0871 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 163.0867 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



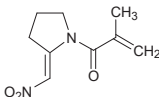
7-Meti-5-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahiro-indolizin-8-karbonitril (322b): Kromatográfiás tisztítás (eluens: dietil-éter), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 20 %; Op.: 118-120 °C; R_f (Et₂O) 0.55; IR ν_{max} (KBr) 2197, 1686, 1646, 1387, 1351, 1319, 1276, 1194 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): $\delta = 1.09$ (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.94 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.48 (dd, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 16.2$ Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): $\delta = 19.3, 21.0, 28.0, 30.6, 38.2, 46.9, 84.6, 118.9, 156.0, 167.4$ ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$): Számított molekulatömeg: 177.1028 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 177.1025 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



6-Metil-5-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-indolizin-8-karbonitril (322c): Kromatográfiás tisztítás (eluens: diizopropil-éter : diklór-metán = 4:1), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 24 %; Op.: 103-104 °C; R_f (Et₂O) 0.46; IR ν_{\max} (KBr) 2198, 1683, 1656, 1456, 1390, 1328, 1284 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.94 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.83 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 15.4, 21.1, 29.5, 30.6, 34.7, 47.1, 77.7, 119.5, 155.7, 170.8 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₁₀H₁₃N₂O): Számított molekulatömeg: 177.1028 ([M+H]⁺); Mért: 177.1026 ([M+H]⁺).

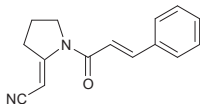


(1-But-2-enoil-pirrolidin-2-ilidén)-acetonitril (323a): Kromatográfiás tisztítás (eluens: dietil-éter), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 36 %; Op.: 108-109 °C; R_f (Et₂O) 0.26; IR ν_{\max} (KBr) 2202, 1676, 1633, 1600, 1396, 1340, 1312, 1246 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.91 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 3 Hz, 3H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.83 (dq, J₁ = 3.0 Hz, J₂ = 14.0 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 18.3, 21.0, 32.9, 51.5, 75.4, 119.7, 123.8, 145.4, 161.3, 166.1 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₁₀H₁₃N₂O): Számított molekulatömeg: 177.1028 ([M+H]⁺); Mért: 177.1025 ([M+H]⁺).

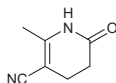


[1-(2-Metil-acriloil)-pirrolidin-2-ilidén]-acetonitril (323b): Kromatográfiás tisztítás (eluens: diizopropil-éter : diklór-metán = 4:1), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 27 %; Op.: 92-94 °C; R_f (Et₂O) 0.67; IR ν_{\max} (KBr) 3108, 2202, 1668, 1610, 1383, 1343, 1232 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.94 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (dt, J₁ = 1.8 Hz, J₂ = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.36 (q, J = 0.6

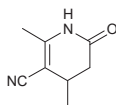
Hz, 1H), 6.18 (t, J = 1.8 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 19.6, 21.7, 33.1, 53.4, 76.1, 118.0, 119.4, 140.8, 171.7 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₁₀H₁₃N₂O): Számított molekulatömeg: 177.1028 ([M+H]⁺); Mért: 177.1026 ([M+H]⁺).



[1-(3-Fenil-akrilóil)-pirrolidin-2-ilidén]-acetonitril (324): Kromatográfias tisztítás (eluens: diklór-metán), fehér, szilárd termék. Kitermelés: 29 %; Op.: 164-165 °C; R_f (CH₂Cl₂) 0.33; IR ν_{max} (KBr) 3108, 2360, 2197, 1670, 1617, 1396, 1340, 1245 cm⁻¹; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (dt, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 7.0 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.08 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.64 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 21.0, 32.9, 51.7, 75.7, 119.5, 119.7, 128.9, 129.2, 130.8, 134.7, 144.8, 161.4, 166.3 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₁₅H₁₅N₂O); Számított molekulatömeg: 239.1184 ([M+H]⁺); Mért: 239.1186 ([M+H]⁺).

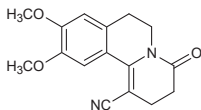


2-Metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril (325a): Kromatográfias tisztítás (eluens: izopropil-éter), sárgásfehér, szilárd termék. Kitermelés: 74%; Op.: 196-199 °C; R_f (EtOAc) 0.58; IR ν_{max} (KBr) 3122, 2205, 1689, 1653, 1398, 1328, 1251, 1188 cm⁻¹; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.00 (s, 3H), 2.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 10.07 (bs, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 18.3, 21.7, 29.6, 82.2, 119.8, 170.1 ppm. EI-MS (C₇H₈N₂O): Számított molekulatömeg: (136.06); m/z = 137.3 [M+H]⁺.



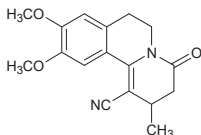
2,4-Dimetil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril (325b): Kromatográfias tisztítás (eluens: dietil-éter), sárgásfehér, szilárd termék. Kitermelés: 55%; Op.: 216-220 °C; R_f

(DCM) 0.53; ν_{\max} (KBr) 3223, 3125, 2975, 2203, 1684, 1643, 1497, 1363, 1282, 1267, 1188 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 10.09 (bs, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 18.4, 19.1, 27.6, 37.6, 88.7, 119.2, 169.8 ppm. EI-MS ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$): Számított molekulatömeg: (150.08); m/z = 150.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



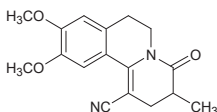
9,10-Dimetoxi-4-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-1-karbonitril (326a):

Átkristályosítás 2-propanolból, halványászár, szilárd termék. Kitermelés: 73%; Op.: 151-152 °C; R_f (EtOAc) 0.57; ν_{\max} (KBr) 2946, 2192, 1689, 1515, 1374, 1282, 1131 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.69 (s, 4H), 2.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.77 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 23.1, 28.4, 30.4, 39.2, 55.9, 56.2, 83.0, 110.1, 110.7, 119, 9, 120.8, 130.5, 147.6, 147.9, 151.0, 169.1 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$): Számított molekulatömeg: 285.1239 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 285.1242 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

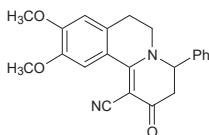


9,10-Dimetoxi-2-metil-4-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-1-karbonitril (326b):

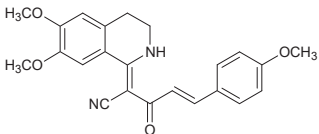
Kromatográfias tisztítás (eluens: izobutil-acetát), sárgásfehér, szilárd termék. Kitermelés 57%; Op.: 176-177 °C; R_f (izobutil-acetát) 0.43; ν_{\max} (KBr) 2964, 2188, 1682, 1515, 1379, 1285, 1144 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.36 (dd, *J*₁ = 7.6 Hz, *J*₂ = 7.4 Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.62 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 18.5, 28.1, 38.0, 55.9, 89.0, 110.8, 111.2, 120.0, 120.3, 131.3, 147.1, 147.1, 151.0, 168.2 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$): Számított molekulatömeg: 299.1396 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 299.1389 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



9,10-Dimetoxi-3-metil-4-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-1-karbonitril (326c): Átkristályosítás 2-propanolból, halványsárga, szilárd anyagot kapunk. Kitermelés: 58%; Op.: 168-169 °C; R_f (metil-t-butil-éter : chloroform = 1 : 1) 0.60; ν_{\max} (KBr) 2187, 1684, 1600, 1513, 1380, 1250, 1206, 1134 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.53 (dd, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 16.0 Hz, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 15.3, 28.0, 30.2, 34.0, 40.3, 56.0, 56.1, 82.0, 111.1, 111.3, 119.9, 121.4, 131.6, 147.2, 147.7, 151.1, 172.0 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$): Számított molekulatömeg: 299.1396 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 299.1400 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

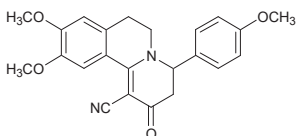


9,10-Dimetoxi-4-oxo-2-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[2,1-a]izokinolin-1-karbonitril (327): Átkristályosítás 2-propanolból. sárga, szilárd termék. Kitermelés: 55%; Op.: 173-174 °C; R_f (EtOAc) 0.50; ν_{\max} (KBr disc) 2189, 1641, 1596, 1555, 1462, 1273 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.89-3.06 (m, 3H), 3.53 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 8.03 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 27.8, 38.9, 56.0, 56.2, 78.9, 110.1, 110.4, 111.9, 118.5, 122.8, 124.1, 126.8, 128.3, 128.7, 129.1, 129.8, 131.9, 135.1, 141.3, 147.5, 152.6, 164.1, 187.6 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$): Számított molekulatömeg: 361.1552 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Mért: 361.1560 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



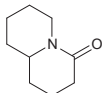
2-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-2H-izokinolin-1-ilidén)-5-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-pent-4-énitril (329): A 291 β -enaminonitril (1.0 g, 4.3 mmol) és 4-metoxi-fahéjsavklorid (328)

(1.69 g 8.6mmol, 2 ekv) piridines oldatát (30 cm³) szobahőmérsékleten kevertetjük 96 órán át, majd csökkentett nyomáson bepároljuk az oldatot. Átkristályosítás etil-acetát izopropil-éter elegyből, fehér szilárd termék. Kitermelés 62 %. Op.: 197-198 °C; R_f (hexán : aceton = 3 :7) 0.68; ν_{\max} (KBr) 2185, 1593, 1550, 1510, 1435, 1288, 1223, 1169, 832 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 2.87 (qv, J = 6.4 Hz, 2H), 3.51 (dt, J₁ = 7.4 Hz, J₂ = 3.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.40–7.70 (m, 4H), 8.02 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 27.9, 38.8, 55.2, 56.0, 56.2, 78.7, 110.4, 111.9, 114.2, 118.6, 121.8, 123.0, 127.8, 129.9, 131.9, 141.1, 147.5, 152.4, 161.1, 164.0, 187.8 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₂₃H₂₂N₂O₄); Számított molekulatömeg: 391.1658 ([M+H]⁺), Mért: 391.1664 ([M+H]⁺).

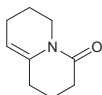


9,10-Dimetoxi-4-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[2,1-a]izizokinolin-1-karbonitril (330): A **329** vegyület (0.1 g 0.26 mmol) és Cs₂CO₃ (0.34 g, 1.4 mmol; 4 ekv) keverékét kevertetjük és forraljuk metanolban (25 cm³) 24 órán át, majd lehűtjük szobahőmérsékletre a reakcióelegyet és koncentrált sósavval (0.2 cm³) megsavanyítjuk. Ezután az oldatot csökkentett nyomáson, 40 °C alatt bepároljuk, majd a bepárlási maradékot felvéve diklór-meténban, szűrővel eltávolítjuk a cézium kloridot. Az oldatot ismét bepároljuk, majd diizopropil-éterrel kezeljük. Átkristályosítás 2-propanolból, halványsárga, szilárd termék. Kitermelés: 90 %. Op.: 221-222 °C; R_f (EtOAc) 0.17; ν_{\max} (KBr) 2196, 1635, 1610, 1586, 1535, 1253 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.12 (qv, J = 6.2 Hz, 1H), 2.71–2.85 (m, 2H), 3.15 (dd, J₁ = 7.4 Hz, J₂ = 16 Hz, 1H), 3.3–3.65 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.82 (dd, J₁ = 5.6Hz, J₂ = 7.2Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 22.7, 28.6, 42.5, 47.0, 55.3, 56.1, 56.3, 62.9, 81.6, 110.0, 112.8, 114.6, 119.0, 127.6, 129.0, 131.1, 147.6, 152.9, 159.8, 160.9, 187.2 ppm. HRMS (ESI-TOF); (C₂₃H₂₃N₂O₄); Számított molekulatömeg: 391.1658 ([M+H]⁺); Mért: 391.1659 ([M+H]⁺).

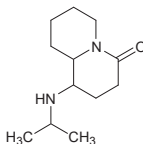
6.3.3. Redukciós kísérletek



Oktahidro-kinolizin-4-on (331): A **319a** nitrolaktámot (392 mg, 2 mmol) feloldjuk metanolban (20 cm³), majd Pd/C (10%) katalizátor (200 mg) jelenlétében hidráljuk (10 bar, 25 °C). 24 óra múlva a katalizátort kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. Kromatográfiás tisztítás (eluens: acetontil : trietil-amin = 10 : 1), színtelen olaj. Kitermelés: 91 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.20-2.00 (m, 10H), 2.20-2.42 (m, 3H), 3.16 (m, 1H), 4.72 (d, J = 16 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 19.4, 24.7, 25.6, 30.7, 33.2, 34.3, 42.6, 57.1, 169.5 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₉H₁₅NO); Számított molekulatömeg: 154.1232 ([M+H]⁺); Mért: 154.1187 ([M+H]⁺).

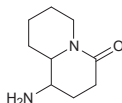


1,2,3,6,7,8-Hexahidro-kinolizin-4-on (332): A **319a** nitrolaktámot (392 mg, 2 mmol) feloldjuk metanolban (20 cm³), majd PtO₂ katalizátor (30 mg) jelenlétében hidráljuk (10 bar, 25 °C). 24 óra múlva a katalizátort kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. Színtelen olaj, amely **331** és **332** közel 1 : 1 arányú elegyének bizonyult. A **332** komponens NMR és MS adatai: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.20-2.50 (3m, 10H), 3.67 (m, 2H), 4.66 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 20.2, 21.8, 22.5, 30.1, 33.4, 40.4, 103.9, 135.7, 168.5 ppm. GC-MS (C₉H₁₃NO): Számított molekulatömeg: (151.10); m/z = 152 [M+H]⁺.

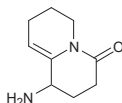


1-Izopropilamino-oktahidro-kinolizin-4-on (333): A **319a** nitrolaktámot (392 mg, 2 mmol) Raney-nikkel katalizátor (200 mg) jelenlétében hidráljuk, acetont tartalmazó metanolt (20 cm³) használva oldószernek (10 bar, 25 °C). 24 óra múlva a katalizátort kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. Kromatográfiás tisztítás (eluens: metanol), színtelen olaj. Kitermelés: 32 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 0.91-1.05 (m, 6), 1.05-1.32 (m, 2H), 1.32-1.51 (m,

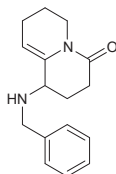
3H), 1.51-1.68 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.88(m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 2H), 4.55 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 22.8, 24.1, 24.3, 24.4, 25.3, 29.7, 31.9, 42.2, 45.1, 54.3, 62.4, 167.5 ppm. GC-MS (C₉H₁₃NO): Számított molekulatömeg: (210.17); m/z = 211 [M+H]⁺.



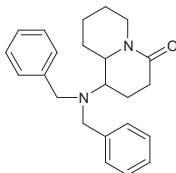
1-Amino-oktahidro-kinolizin-4-on (334a): A **319a** nitro-laktámot (392 mg, 2 mmol) feloldjuk etanolban (20 cm³), majd Raney-nikkel katalizátor (~200mg) jelenlétében hidráljuk (10 bar, 25 °C). Nyolc óra múlva a katalizátort kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. Kromatográfias tisztítás (eluens: acetonitril : trietil-amin : 10 : 1), színtelen olaj. Kitermelés: 78 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.05 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 4.53 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 24.2, 25.2, 28.2, 30.1, 31.6, 41.9, 51.6, 64.1, 167.5 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₉H₁₆N₂O); Számított molekulatömeg: 169.1341 ([M+H]⁺); Mért: 169.1295 ([M+H]⁺).



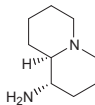
1-Amino-1,2,3,6,7,8-hexahydro-quinolizin-4-one (335): A **334a** vegyülettel megegyező körülmények között keletkezett abban az esetben, amikor a Raney-nikkel fél évnél régebb volt. Kromatográfias tisztítás (eluens: acetonitril : trietil-amin : 10 : 1), színtelen olaj. Kitermelés: 72 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.50-1.61 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.73-1.92 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.2-3.4 (br s, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 21.5, 21.8, 28.2, 29.3, 39.7, 48.6, 102.4, 140.8, 166.9 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₉H₁₄N₂O); Számított molekulatömeg: 167.1184 ([M+H]⁺); Mért: 167.1171 ([M+H]⁺).



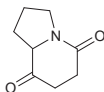
1-Benzilamino-1,2,3,6,7,8-hexahidro-kinolizin-4-on (336): A **319a** nitrolaktám (392 mg, 2 mmol) és benzaldehid (2.12 g, 20 mmol) metanolos (20 cm³) oldatát Raney-nikkel katalizátor (200 mg) jelenlétében hidráljuk (10 bar, 25 °C). 24 óra múlva a katalizátort kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. Kromatográfiás tisztítás (eluens: dietil-éter), szintelen olaj. Kitermelés: 47%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.55-1.73 (m, 2H), 1.77-1.86, (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.19-2.28, (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 3.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (br s, 2H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18-7.40 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 21.5, 21.9, 25.0, 28.3, 39.4, 50.1, 54.5, 105.2, 126.5, 127.9, 128.2, 137.2, 141.3, 166.9 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₁₆H₂₀N₂O); Számított molekulatömeg: 257.1654; Mért: 257.1650 ([M+H]⁺).



1-Dibenzilamino-1,2,3,6,7,8-hexahidro-kinolizin-4-on (337): A **319a** nitrolaktám (392 mg, 2 mmol) és benzaldehid (2.12 g, 20 mmol) metanolos (20 cm³) oldatát Raney-nikkel katalizátor (200 mg) jelenlétében hidráljuk (10 bar, 25 °C). 24 óra múlva a katalizátort kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. Kromatográfiás tisztítás (eluens: dietil-éter), szintelen olaj. Kitermelés: 25 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.51 (m, 2H), 1.88-2.05, (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.56-2.67, (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H), 5.30 (br s, 1H), 7.26-7.38 (m, 10H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 20.08, 21.07, 21.98, 29.97, 39.15, 54.35, 58.35, 104.9, 126.7, 128.1, 128.2, 136.4, 140.1, 166.9 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₂₃H₂₆N₂O); Számított molekulatömeg: 347.2123; Mért: 347.2132 ([M+H]⁺).



Oktahidro-kinolizin-1-ilamin (338): A **334** aminolaktámot (168 mg, 1 mmol) feloldjuk káliumról frissen desztillált tetrahydrofuranban (10 cm³), majd jeges hűtés közben hozzácsepegtetjük lítium-alumínium-hidrid (114 mg, 3 mmol) tetrahydrofuranos (20 cm³) szuszpenziójához. A reakcióelegyet kevertetjük 3 órán át, majd óvatosan, jeges hűtés közben vizet és szilárd kálium-karbonátot adunk hozzá. A keletkező szervesen pasztilláról dekantáljuk a szerves fázist, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Kromatográfiás tisztítás (eluens: acetonitril : izopropil-amin = 9 : 1), színtelen olaj. Kitermelés: 46 %. NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 0.91 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.27 (ddd, *J* = 10.9, 8.5, 2.7 Hz, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.85 (ddd, *J* = 11.2, 11.2, 4.1 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 12.3, 11.2, 2.9 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.17 (ddd, *J* = 11.5, 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.69 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 24.2, 24.5, 25.7, 28.8, 34.7, 53.4, 56.0, 56.1, 70.0 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₉H₁₈N₂); Számított molekulatömeg: 155.1548; Mért: 155.1535 ([M+H]⁺).



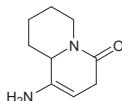
Hexahidro-indolizin-5,8-dion (340): A **316a** nitrolaktámot (0.1 g, 0.55 mmol) feloldjuk metanol (4 cm³) és hangyasav (1 cm³) elegyében, majd Pd/C (10%) katalizátort (200 mg) és cézium-fluoridot (0.1 g, 0.66 mmol) adunk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd kiszűrjük a katalizátort, és az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. Barna olaj. NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.72-2.08 (m, 4H), 2.14-2.82 (m, 4H), 3.44-3.62 (m, 2H), 3.99 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 15.6 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 23.1, 27.9, 31.0, 34.9, 45.5, 64.9, 169.2, 207.3 ppm.

341-343 előállítás:

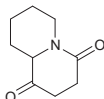
(A) A **319a** nitrolaktámot (294 mg, 1.5 mmol), feloldjuk etanolban (12 cm³), és ónt (890mg, 7.5 ekv) adunk hozzá. Ezután sósavat (2.25 cm³) csepegtetünk a reakcióelegyhez és szobahőmérsékleten kevertetjük 5 órán át, majd bepároljuk az oldatot. Dietil-éterben oldjuk és

kálium-karbonátot adunk hozzá. Kevertetjük pár órán keresztül, majd szűrjük, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Kitermelés: 45 %.

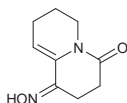
(B) A 319a nitro-laktámot (196 mg, 1 mmol) és nikkel-kloridot (260 mg, 2 mmol) feloldunk metanolban (4 cm³), lehűtjük 0 °C-ra, majd kis részletekben nátrium-borohidridet (76 mg, 2 mmol) adunk hozzá. Kromatográfias tisztítás (eluens: etil-acetát : trietil-amin = 9 : 1), barnás olaj. Kitermelés: ~72 %.



1-Amino-3,6,7,8,9a-hexahidro-kinolizin-4-on (341): Nem volt egységes anyag, ezért a protonspektrum asszignációja nem volt lehetséges. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 21.8, 22.4, 22.5, 29.5, 40.6, 49.2, 104.3, 167.7, 170.2 ppm. HRMS (ESI-TOF) (C₉H₁₅NO); Számított molekulatömeg: 167.1184; Mért: 167.1166 ([M+H]⁺).



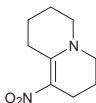
Hexahidro-kinolizin-1,4-dion (343): HRMS (ESI-TOF) (C₉H₁₅NO); Számított molekulatömeg: 168.1025; Mért: 168.1003 ([M+H]⁺).



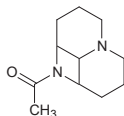
2,3,7,8-Tetrahidro-6H-kinolizin-1,4-dion 1-oxim (344): A 319a nitrolaktám (392 mg, 2 mmol) metanolos (20 cm³) oldatához Raney-nikkel katalizátort (100 mg) adunk, majd az így kapott reakcióelegyhez jeges hűtés és keverés közben kis részletekben hozzáadagoljuk a nátrium-borohidridet (152 mg, 4 mmol). A reakció előrehaladását vékonyréteggromatográfiásan követjük. A kiindulási nitrolaktám elreagálása után a szervesetlen anyagot kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. Kromatográfias tisztítás (eluens: ⁴butil-metil-éter : trietil-amin 9:1), sárgásbarna olaj. Kitermelés: 34 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.68 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 5.67 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 11.21 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 18.8, 21.1, 22.1, 29.6,

39.7, 104.8, 131.7, 149.1, 166.9 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($C_9H_{12}N_2O_2$); Számított molekulatömeg: 181.0977; Mért: 181.0960 ($[M+H]^+$).

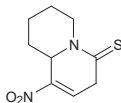
Redukció Red-Al felhasználásával – 345, 346 előállítása: A **319a** nitrolaktám (392 mg, 2 mmol) toluolos (10 cm³) oldatát sós-jeges hűtés közben, nitrogénatmoszféra alatt hozzácepegetjük a Red-Al toluolos oldatához (6.15 g 65%-os oldat, 20 mmol). Négy óra múlva jeges hűtés közben vizet és kálium-karbonátot adunk a reakcióelegyhez, majd a szerves fázist ledekantáljuk a szervesetlen pasztilláról. Nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk. Kromatográfiás tisztítás (eluens: éter: izopropil-amin = 10 : 1).



9-Nitro-1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-kinolizin (345): Sárgásbarna olaj. Kitermelés: 28 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.64 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.62 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 12.3 Hz, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 18.9, 19.9, 21.5, 25.0, 29.6, 51.2, 51.3, 118.4, 159.7 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($C_9H_{14}N_2O_2$); Számított molekulatömeg: 183.1134; Mért: 183.1109 ($[M+H]^+$).



1-(Oktahidro-1,4a-diaza-ciklobuta[de]naftalin-1-il)-etanon (347): Sárgásbarna olaj. Kitermelés: 31%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.27 (m, 2H), 1.68-1.84 (m, 9H), 2.17 (m, 2H), 2.70-2.81 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.32 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 18.7, 19.1, 20.1, 24.0, 24.4, 47.1, 47.2, 48.7, 58.6, 60.5, 171.3 ppm. HRMS (ESI-TOF) ($C_{11}H_{18}N_2O$); Számított molekulatömeg: 195.1497; Mért: 195.1460 ($[M+H]^+$).



1-Nitro-3,6,7,8,9,9a-hexahidro-kinolizin-4-tion (348): A **319a** nitro-laktám (196 mg, 1 mmol) tetrahydrofurános (10 cm³) oldatához difoszfor-pentaszulfidot (333 mg, 1.5 mmol) adunk és szobahőmérsékleten kevertetjük 2 órán keresztül. Ezután diklór-metánt (10 cm³) és telített NaCl-oldatot (10 cm³) adunk a reakcióelegyhez, majd extraháljuk. Nátrium-szulfáton szárítjuk, bapároljuk. Kromatográfiás tisztítás (eluens: hexán: etil-acetát = 7 : 3), vagy átkristályosítás diizopropil-éterből, sárgásfehér, szilárd termék. Kitermelés: 64 . Op.: 91-92 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.82-2.09 (m, 2H), 2.12-2.40 (m, 3H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.84-3.04 (m, 1H), 3.26-3.39 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.70.-4.82 (m, 1H), 5.23 (br s, 1H), 5.45 (t, J = 10.8 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 21.5, 23.3, 24.3, 37.8, 48.8, 83.9, 119.3, 130.3, 196.6 ppm.

7. Irodalomjegyzék

-
- (1) Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 162.
 - (2) (a) Cordell, G. A. *Phytochemistry*, **2000**, 55, 463. (b) Mann, J. *Nat. Rev. Cancer*, **2002**, 2, 143.
 - (3) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 579.
 - (4) Daly, J. W. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1982**, 41, 205.
 - (5) Fitch, R. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Yeh, H. J. C. Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1345.
 - (6) Wijdeven, M. A.; Wijtman, R.; van den Berg, R. J. F.; Noorduyn, W.; Schoemaker, H. E.; Sonke, T.; van Delft, F. L.; Blaauw, R. H.; Fitch, R. W.; Spande, T. F.; Daly, J. W.; Rutjes, F. P. J. T. *Organic Letters*, **2008**, 10, 18.
 - (7) Anderson, W. K.; Corey, P. F. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 812.
 - (8) Pommelet, J.-C.; Dhimane, H.; Chuche, J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5680.
 - (9) Takahata, H.; Bandoh, H.; Momose T. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 351
 - (10) Felluga, F.; Pitacco, G.; Visintin, C.; Valentin, E. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1457.
 - (11) Scarpi, D.; Occhiato, E. G.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1727.
 - (12) Occhiato, E. G.; Scarpi, D.; Menchi, G.; Guarna, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, 7, 1929.
 - (13) Senboku, H.; Kajizuka, Y.; Hasegawa, H.; Fujita, H.; Sugimoto, H.; Orito, K.; Tokuda, M. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6465.
 - (14) Takahata, H.; Takahashi, S.; Azer, N. Eldefrawi, T.; Eldefrawi, M. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2000**, 10, 1293.
 - (15) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
 - (16) (a) Asano, N.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 1645-1680. (b) Compain, p.; Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 3077. (c) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry*, **2001**, 56, 265.
 - (17) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Franco, F. *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, 13, 1503.
 - (18) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Franco, F. *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, 13, 1581.
 - (19) Calvo, L.; Gonzales-Ortega, A.; Sañudo, M. C. *Synthesis*, **2002**, 16, 2450.
 - (20) (a) Dannhardt, G.; Obergrusberger *Arch. Pharm.* **1979**, 312, 896. (b) R.Ulbrich, H.; Fiebich, B.; Dannhardt, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 953.
 - (21) Bashiadars, G.; Safir, I.; Barbot, F.; Laduranty, J. *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 1567.
 - (22) Carson, Carmosin, R. H.; Vaught, J. L.; Gardocki, J. F.; Costanzo, M. J.; Raffà, R. B.; Almond, H. R. Jr. *Am. Chem. Soc.* **1992**, 35, 2855.
 - (23) Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4688.
 - (24) Lee, E., Li, K. S., Lim, J. *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37, 1445.
 - (25) Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3513.
 - (26) Takahata, H.; Bandoh, H.; Momose, T. *Heterocycles*, **1995**, 41, 1797.
 - (27) Royer, J.; Husson, H. P. *Tetrahedron Letters*, **1985**, 26, 1515.
 - (28) Michael, J. P.; Gravestock, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 865.
 - (29) Kiewel, K.; Tallant, M.; Sulikowski, G. A. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 6621.

-
- (30) Nukui, S.; Sodeoka, M.; Sasai, Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 398.
- (31) Kuhakarn, C.; Seehasombat, P.; Jaipetch, T.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1663.
- (32) Céliméne, C.; Dhimane, H.; Lhommet, G. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 10457.
- (33) Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1941.
- (34) Varga, T. R.; Nemes, P.; Mucsi, Z.; Scheiber, P. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 1159.
- (35) Liu, P. S.; Rogers, R. S.; Kang, M. S.; Sunkara, P. S. *Tetrahedron Letters*, **1991**, *32*, 5853.
- (36) Liu, P. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4717.
- (37) Baker, D. D.; Alvi, K. A. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2004**, *15*, 576.
- (38) Fitch, R. W.; Xiao, Y. X.; Kellar, K. J.; Daly, J. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100*, 4909.
- (39) Wijdeven, M. A.; Botman, N. M.; Wijtman, R.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T.; Blaauw, R. H. *Organic Letters*, **2005**, *7*, 4005.
- (40) Huang, P.-Q.; Guo, Z.-Q.; Ruan, Y.-P. *Organic Letters*, **2006**, *8*, 1435.
- (41) Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 6999.
- (42) Tong, S. T.; Barker, D. *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 5017.
- (43) Kanakubo, A.; Gray, D.; Innocent, N.; Wonnacott, S.; Gallagher, T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2006**, *16*, 4648.
- (44) Chalard, P.; Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 4360.
- (45) D. A. Efremov; V. V. Perekalin, E. S. Lipina; V. M. Berestovitskaya 'Nitroalkenes', John Wiley & Sons Ltd., **1994**
- (46) Cheng, Y.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *Current Organic Chemistry*, **2004**, *8*, 325.
- (47) Liu, Y.; Yu, C.-Y.; Wang, M.-X. *ARKIVOC*, **2003**, (ii), 146.
- (48) (a) Cheng, Y.; Wang, M.-X.; Huang, Z.-T. *Heterocycl. Comm.* **1995**, *1*, 191. (b) Pinnick, H. W.; Chang, Y. H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4662.
- (49) Nagasaka, T.; Inoue, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles*, **1983**, *20*, 1099.
- (50) Wang, M. X.; Miao, W. S.; Cheng, Y.; Huang, Z. T. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 14611.
- (51) Danishefsky, S.; Etheredge, S. J.; Volkmann, R.; Egger, J.; Quick, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1971**, 5575.
- (52) (a) Cheng, Y.; Yang, H. B.; Huang, Z. T.; Wang, M. X.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1757. (b) Cheng, Y.; Yang, H. B.; Wang, M. X.; Williams, D. J. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2821.
- (53) Ebeid, M. Y. Hassanein, H. H.; Obidian, N. N. *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.* **1993**, *31*, 49.
- (54) Chatterjee, N.; Shapiro, R.; Quo, S.-G.; Stephani, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *30*, 2535.
- (55) San Feliciano, A.; Caballero, E.; Pereira, J. A. P.; Puebla, P. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6553.
- (56) Rajappa, S. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1453.
- (57) Dabrowska-Urbanska, H.; Katritzky, A. R.; Urbanski, T. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 1617.
- (58) Pocar, D.; Maiorana, S.; Dalla Croce, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1968**, *98*, 949.
- (59) Maiorana, S.; Pocar, D.; Dalla Croce, P. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 6043.
- (60) Rajappa, S.; Advani, B. G.; Sreenivasan, R. *Indian J. Chem.* **1977**, *886*.
- (61) Rajappa, S.; Advani, B. G.; Sreenivasan, R. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 1057.
- (62) (a) Mannschrenk, A.; Koelle, U. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 863. (b) Rajappa, S.; Nagarajan, K. *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1978**, 912.
- (63) Severin, T.; Bück, B. *Angew. Chem. Int. Edn.* **1964**, *3*, 806.

-
- (64) Severin, T.; Scheel, D.; Adhikary, P. *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2966.
- (65) Büchi, G.; Mak, C-P. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1784.
- (66) Beck I.; Rakoczi J. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1973**, 77, 199; *Chem. Abstr.* **1973**, 79, 91967.
- (67) (a) Hurd, C. D.; Sherwood, L. T. *J. Org. Chem.* **1948**, 13, 471. (b) Clapp, L. B.; Brown, J. F.; Zefel, L. J. *Org. Chem.* **1950**, 15, 1043.
- (68) Rajappa, S.; Sreenivasan, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2217.
- (69) Hutchinson, I. S.; Matlin, S. A.; Mete, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1773.
- (70) Oishi, T.; Nagai, M. Onuma, T.; Moriyama, H.; Tsutae, K.; Ochiai, M. Ban Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, 17, 2306.
- (71) Az elméleti számításokhoz G03 programot (B3LYP/6-31G(d,p)) használtunk.
- (72) (a) Adkins, H.; Whitman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 150. (b) Baron, H.; Remfry, F. G. P.; Thorpe, Y. F. *J. Chem. Soc.* **1904**, 85, 1726.
- (73) Openshaw, H. T.; Whittaker, N. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4939.
- (74) Brunerie, P.; Célérier, J. P.; Huché, M.; Lhomet, G. *Synthesis*, **1985**, 735-738.
- (75) Ranu, B. C.; Banerjee, S. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 141-143, and references therein.
- (76) Reich, H. J.; Rigby, J. eds, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley& Sons: New York, **2000**, and references therein.
- (77) (a) Mucsi, Z.; Viskolz, B.; Csizmadia, I. G. *J. Phys. Chem. A*, **2007**, 1123. (b) Mucsi, Z.; Körtvélyesi, T.; Viskolz, B.; Csizmadia, I. G.; Novák, T.; Keglevich, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1759. (c) Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4765.
- (78) Zhou, Y.; Li, J.; Liu, H.; Zhao, L.; Jiang, H. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 8511.
- (79) (a) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207. (b) Chan, T.-H. *Comprehensive Organic Synthesis*, **1991**, 2, 595.
- (80) Senkus, M. *Ind. Eng. Chem.* **1948**, 40, 506. (b) Fox, B. A.; Threlfall, T. L. "2,3-Diaminopyridine". *Org. Synth.; Coll.* **1973**, 5, 346.
- ⁸¹ (a) Lu, Y-F.; Harwig, C. W.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4204.
- (82) Pogorelič, I.; Filipan-Litvić, M.; Merkaš, S.; Ljubić, G.; Cepanec, I.; Litvić, M. *J. Molecular Catalysis A: Chemical*, **2007**, 274, 202.
- (83) (a) Cox, P. J.; Persad, A.; Simpkins, N. S. *Synlett*, **1992**, 197. (b) Carrington, H. C.; Vasey, C. H.; Waring, W. S. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3105.