

Kondenzált piridazinonok szintézise, vázátrendeződése és a közepes gyűrűtagszámú termékek konformációs analízise

Írta: Gyömöre Ádám

Doktori iskola neve: Kémia Doktori Iskola

Vezető: Dr. Inzelt György

Doktori program neve: Szintetikus kémia,
anyagtudomány, biomolekuláris kémia program

Vezető: Dr. Perczel András

Témavezető: Dr. Csámpai Antal, habilitált egyetemi
docens, kémiai tudományok kandidátusa



ELTE-TTK

Budapest

2011

TARTALOM

1. BEVEZETŐ	5
1.1. Kondenzált piridazinok szintézisének irodalmi áttekintése	5
1.1.1. Purinanalógok szintézise.....	5
1.1.2. Ftalazin-1(2 <i>H</i>)-on származékok szintézise	7
1.1.3. A 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazo[2,1- <i>a</i>]ftalazin-4-ium-6-olát származékok és a 1,2,3,4-tetrahidropirimido[2,1- <i>a</i>]ftalazin-5-ium-7-olát szintézisének vázolata.....	8
1.2. Diazepinek, diazocinok, diazoninok és diazecinek	12
1.3. Ferrocénnel kondenzált heterociklusok	16
1.3.1. Ferroceno[<i>b</i>]piridinek és alkalmazásuk	16
1.3.2. Új királis imidazo ferroceno[<i>b</i>]piridin származékok és alkalmazásuk	17
1.3.3. Costa Metallinos és munkatársai által szintetizált heterociklusok	20
2. CÉLKITŰZÉSEK: ÚJ KIRÁLIS FTALAZINON, BENZOFTALAZINON ÉS FERROCENO[<i>D</i>]PIRIDAZINON SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS REAKCIÓI	23
2.1. Új közepes tagszámú pirazolobenzodiazoninonok és diazocinonok előállítása	23
2.1.1. Eredmények	23
2.1.2. A pirazolobenzodiazoninok és diazocinok szerkezetének felderítése	27
2.1.3. Gyűrűinverzió.....	29
2.1.4. 97b merev pirazolobenzodiazonin áthidalási reakciói.....	36
2.1.4.1. <i>Allilezés és a kipróbált RCM reakció</i>	36
2.1.4.2. <i>Áthidalás dialkilezéssel</i>	38
2.1.4.3. <i>98a,b és 105 diazoninok röntgenkristallográfiás és DFT analízise</i>	39

2.1.5. Konklúzió	40
2.1.6. Kísérleti rész.....	41
2.1.6.1. Általános.....	41
2.1.6.2. 3-actil-5,6-dihidro-1H,4H,7H-3,3a,6a,8-tetraazaindeno[3,3a-aj]indén-2(3H)-7-dion (30d) előállítása.....	42
2.1.6.3. Általános eljárás a tetraciklusok (17a,b; 20a-e) és triciklusok (68b; 67a-c) hidrazonoltízisére	43
2.1.6.4. Általános eljárás a báziskatalizált gyűrűtágulási reakciókra 96a,b,30d→97a,b,d	47
2.1.6.5. Általános eljárás a 97a,b; 44b és 100b anhidrid indukált gyűrűtranszformációjára	47
2.1.6.6. Az acilezett közepes tagszámú heterociklusok adatai	48
2.1.6.7. (Z)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-7-fenacetil-2-fenacetoxipirazolo[1,5-e]benzo[g][1,5]diazonin-8-on (98c).....	49
2.1.6.8. 66b N,O-diallilezése: (Z)-7-allil-2-alliloxi-1-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-e]benzo[g][1,5]diazonin-8-on (101) előállítása	50
2.1.6.9. 101 merev diazoninra alkalmazott RCM reakció.....	51
2.1.6.10. 101 diazoninra alkalmazott RCM -ből nyert anyagok adatai. 51	
2.1.6.11. 97b diazonin áthidalása 1,3-bisz(bromometil)benzollal történő alkilezéssel; (Z)-1-metil-2-O-7-(benzol-1,3-diildimetándiül)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-e]benzo[g][1,5]diazonin-8-on (105)	53
2.2. Új közepes tagszámú királis pirazonafto- és benzodiazocinonok előállítása	54
2.2.1. Bevezetés.....	54
2.2.2. Centrális kiralitással nem rendelkező új diazocinok előállítása és konformációs flexibilitása	54
2.2.3. Új enantiotiszta, centrális és konformációs kiralitással is rendelkező pirazolidiazocinonok előállítása.....	56
2.2.4. Szerkezet meghatározása	61
2.2.5. Konklúzió	65
2.2.6. Kísérleti rész.....	65

2.2.6.1. Általános.....	65
2.2.6.2. Az ikerionok (43a, 109a-c) előállítása.....	66
2.2.6.3. Az ikerionok gyűrűtágulása.....	74
2.2.6.4. A diazocin gyűrű kalakítása.....	80
2.2.6.5. 108c kristályszerkezetének meghatározása.....	88
2.3. Új heterociklusos rendszer: ferrocén kondenzált piridazinonok előállítása.....	88
2.3.1. A (S _p)-2-formilferrocén karbonsav prekursor szintézise.....	88
2.3.2. Eredmények és diszkusszió.....	90
2.3.2.1. A ferroceno[d]piridazinonok szintézise.....	90
2.3.2.2. A lehetséges intermedierek, beleértve a ciklizációs reakciók intermediereit, szerkezetének és reaktivitásának összehasonlító elméleti tanulmányozása.....	92
2.3.2.3. Az új vegyületek szerkezetének meghatározása.....	94
2.3.3. Konklúzió.....	95
2.3.4. Kísérleti rész.....	95
2.3.4.1. Általános.....	95
2.3.4.2. Az új vegyületek szintézise.....	96
3. ÖSSZEFOGLALÁS.....	103
FELHASZNÁLT IRODALOM.....	104
SUMMARY.....	110
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	

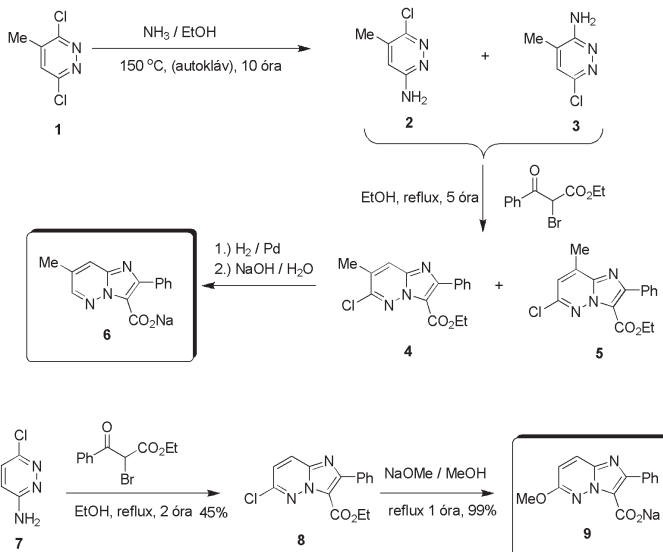
1. BEVEZETŐ

1.1. KONDENZÁLT PIRIDAZINOK SZINTÉZISÉNEK IRODALMI ÁTTEKINTÉSE

1.1.1. Purinanalógok szintézise

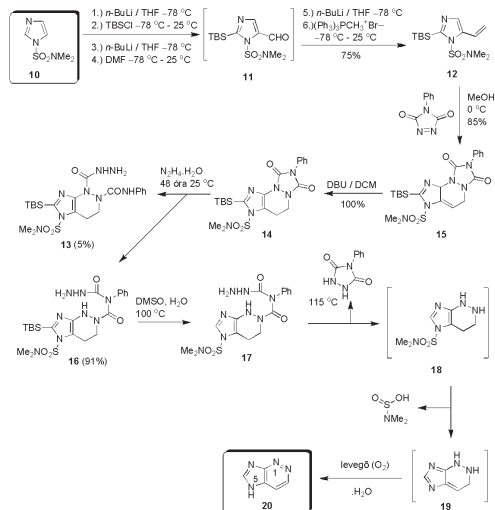
Maga a piridazin és a piridazin-3(2*H*)-on már régóta ismert vegyületek. E vegyületekből számos farmakológiailag értékes vegyületet állítottak elő. Doktori témámmal összefüggésben és az ezen értekezés kereteit messze meghaladó rendelkezésre álló irodalom miatt, az imidazolgyűrűvel kondenzált piridazinszármazékok és az aromás gyűrűvel kondenzált piridazinok irodalmát tekintetem át.

Rimoli és munkatársai 2009-ben viszonylag egyszerű szerkezetű, imidazo[1,2-*b*]piridazin vázat tartalmazó, potenciális antiepileptikus hatással rendelkező karbonsavak nátrium sóinak (**6**, 1. ábra) szintéziséről és T-típusú Ca²⁺-csatorna blokkolásánál tapasztalt biológiai aktivitásának részleges tanulmányozásáról számoltak be [1]. Az imidazo[1,2-*b*]piridazin váz szintézise az Abignent és munkatársai által korábban kidolgozott módszeren [2], a megfelelő aminopiridazin és egy α -halogénketon kondenzációján alapult. A **2** metilsubstituált vegyület szintézise **1** diklórpipridazin erőteljes körülmények között végrehajtott ammonolízisével kapott keveréknek (**2** és **3**) etil-2-bróm-3-oxo-3-fenilpropanoáttal történő ciklizációján, majd az így főtermékként képződő **4** klórszármazéknak a dehalogénezésén és elszappanosításán keresztül haladt. A **9** metoxiszármazékot a gyűrűzárással nyert **8** klórszubsztituált vegyületből NaOMe nukleofil felhasználásával egy lépésben állították elő.



1. ábra

A purinvázzal szerkezeti hasonlóságot mutató 5H-imidazo[4,5-c]piridazin (**20**, 2. ábra) szintézisének egy érdekes, hetero Diels-Alder reakción alapuló változatát írták le 1998-ban Koomen és munkatársai [3]. A váz felépítését az imidazol gyűrű felől kezdték. A cikloaddícióban dién komponensként szereplő, kétszeresen védett, az erősen elektronvonzó dimetilaminoszul-fonil csoport jelenléte miatt csökkent mértékű aromacitással rendelkező **12** vinilimidazolt egy reakcióegyben hat lépésben a **10** egyszeresen védett prekurzorból állították elő. Az imidazolt C2-helyzetben *t*-butil-dimetilszilil (TBS) csoporttal védték, az 5-vinil szubsztituenst lítiálást követő formilezés-
sel és Wittig-reakcióval vitték be (**10**→**11**→**12**).



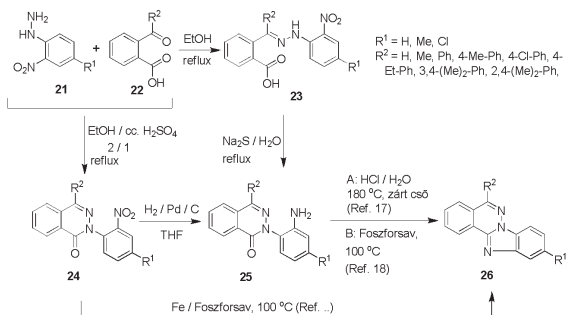
2. ábra

A kondenzált piridazin gyűrűt 4-fenil-4*H*-[1,2,4]triazol-3,5-dion reagenst használva hetero Diels-Alder reakcióval alakították ki. A **15** triciklusos addukt, báziskatalizálta aromatizációja után a triazol gyűrű lebontását, valamint a védőcsoportok intramolekuláris redoxi reakcióval járó eltávolítását hidrazinolízissel, majd az így főtermékként képződő **16** vegyület vizes DMSO-ban végrehajtott melegítésével oldották meg. A szerzők a purin-analóg **20** imidazopiridazin N5-ribozilszármazékát is előállították.

1.1.2. Ftalazin-1(2*H*)-on származékok szintézise

Rowe és munkatársai 1937-ben imidazopiridazin egységet magában foglaló, a krizénnel izoelektronos szerkezetű benzo[4,5]imidazo[2,1-*a*]ftalazinokat (**26**: R¹ = H, Me, Cl; R² = H, Me; 3. ábra) állítottak elő [4]. Az egyszerű kondenzációval kapott **23** hidrazon-karbonsavakban az NH-csoport nukleofilitását jelentősen csökkenti az *orto*-helyzetben levő nitrocsoport, melyet vizes nátrium szulfiddal redukáltak, s az intermedier aminofenilhidrazonok gyűrűzáródása már a reakció körülményei között lejátszódott. Az így kapott **25** ftalazinszármazékok további ciklizációját vizes

sósav oldat segítségével 180 °C-on zárt csőben hajtották végre (A módszer: 11. ábra). A **26** típusú tetraciklusok számos további képviselőjét (11. ábra) állította elő egy orosz kutatócsoport 2006-ban [5]. A Az arilhidrazin- és 2-acilbenzoesav komponensek ftalazinhoz vezető gyűrűzárását etanol és koncentrált kénsav 2/1 elegyének forráspontján egy lépésben sikerült megvalósítaniuk. Az így nyert **24** nitrofenilszármazékokat egy vagy két lépésben alakították tetraciklusokká: (i) a nitrocsoport redukcióját fém vassal foszforsavas oldatban kivitelezve egy lépésben jutottak megfelelő végtermékhez; (ii) a katalitikus hidrogénezéssel kapott **25** intermedier aminofenilszármazékok ciklizációját szintén foszforsavval melegítve hajtották végre.



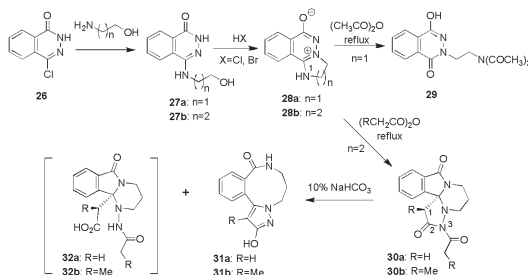
3. ábra

1.1.3. A 2,3-dihidro-1H-imidazo[2,1-a]ftalazin-4-ium-6-olát származékok és a 1,2,3,4-tetrahidropirimido[2,1-a]ftalazin-5-ium-7-olát szintézisének vázlatja

A kondenzált piridazinok körében végzett kutatásaim közvetlen előzményét Körmeny Károlynak az 1980-as években [6] és témavezetőmnek, Csámpai Antalnak, valamint Szabó Andrásnak az 1990-es évek közepén végzett kutatásainak a következő szűk köre képezi. A **26** klórfталazinon és aminoalkoholok reakciójával kapott **27a,b** hidroxialkilamino származékok savas közegben kiváltott gyűrűzárásával triciklusos ikerionokhoz (**28a,b**) jutottak (4. ábra) [6d]. Forrásban levő ecetsavanhidrid hatására a két

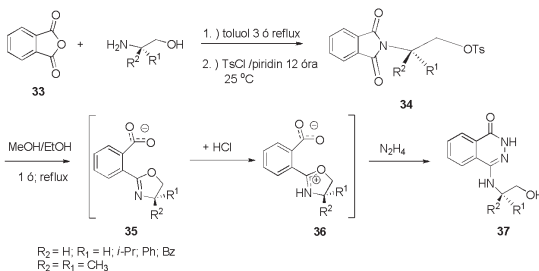
gyűrűhomológ szintén alapvetően eltérő átalakuláson ment át. A **28a** ikerion átalakulása az imidazol gyűrűnek az N1 atom acileződését és az acetát ionnak az amidinium centrumon történő nukleofil támadását követő, O→N acetil-vándorlással egybekötött nyílásával értelmezhető, ami a **29** ftálsavhidrazidot szolgáltatja [6c]. Ezzel szemben a homológ **28b** ikerion ecetsav-és propionsavhidridekkel reagálva olyan gyűrűtranszformációkon ment keresztül, melynek során a reagens beépült a tetraciklusos **30a,b** termékek vázába [6b]. Ezt az érdekes átalakulást a reagens anhidridek enol/enolát formájának az amidinium centrumon történő elsődleges addíciójával, ezt követően a piridazin gyűrű laktám részletének acileződésével egybekötött hasadásával és a tetrahidropirimidin N1 atomjának az intramolekuláris acilezésével értelmezték. A propionsavhidriddel végzett reakció diasztereospecifikusnak bizonyult, a metilcsoportot *exo*-pozícióban tartalmazó **30b** vegyületet (R=Me) egységes termékként izolálták.

Körmeny és munkatársai vizsgálták először a **30** típusú tetraciklusok báziskatalizálta gyűrűtranszformációját is (4. ábra). A 10% NaHCO₃-tal kiváltott reakciók irányát a pirazolón gyűrűben levő N3 atomot magában foglaló imid hasadása határozta meg [6a]. Az acilcsoport lehasadását követő *transz*-annuláris gyűrűfelynyílás a **31a,b** pirazolodiazocinokhoz vezetett, míg a szerzők feltételezése szerint a C2-N3 kötés hasadása a triciklusos **32a,b** karbonsavakat szolgáltatta. Utóbbi termékek konstitúciós- és térszerkezetének, valamint a **31a,b** vegyületek térszerkezetének meghatározására nem került sor.



4. ábra

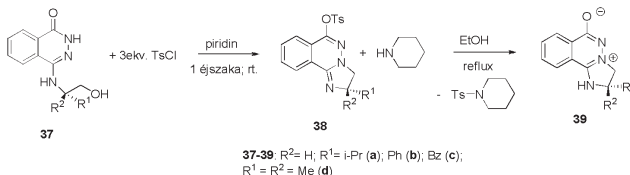
A szubsztituált ikerionos gyűrűrendszerhez (**39a-d**, 6. ábra) vezető utat Csámpai Antal és Szabó András dolgozták ki [13]. Az első lépés a megfelelő aminoalkohol és a ftálsavanhidrid ömlesztéssel kiváltott kondenzációja volt. Alessia Carocci és munkatársai kifejlesztettek egy újabb módszert, amely szerint toluolban, Dien-Stark feltéttel végezték el a kondenzációt [7]. A következő lépés a termék OH-csoportjának tozilezése.



5. ábra

A gyűrűtranszformáció bázissal kiváltott gyűrűhasadással és hidrazinnal végrehajtott gyűrűzárással hajtották végre „egyedény” reakcióban. A kiindulási anyagokat először KOH-ot tartalmazó MeOH/EtOH elegyben refluxoltatva az imid gyűrű felnyílik, és 1,3-oxazolin karboxilát (**35**) intermedierek képződnek, melyek a reakcióelegy semlegesítését követően hidrazinnal 4-(2'-hidroxietilamino)ftalazin-1(2H)-on származékokká (**37a-d**) alakulnak.

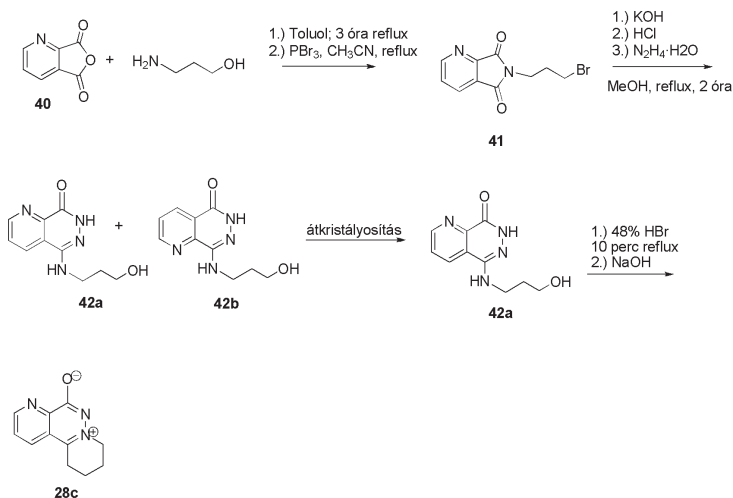
37a-d vegyületekből tozilkloriddal piridinben szobahőmérsékleten, majd piperidin alkoholos oldatával refluxolva, a megfelelő 2,3-dihidro-1H-imidazo[2,1-a]ftalazin-4-ium-6-olátok (**39a-d**) képződnek [13].



6. ábra

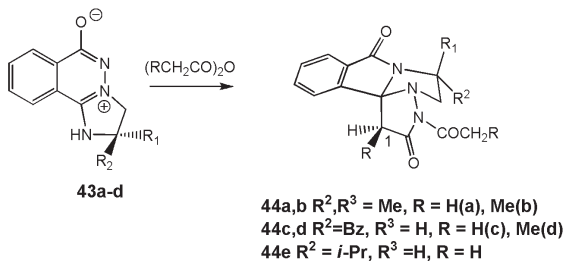
A fenti reakciók naftokondenzált vegyületek esetében ugyanúgy játszódhatnak le, mint a benzovegyületeknél [6e].

A megfelelő pirido-kondenzált triciklusos ikerionhoz hasonlóképpen lehetett eljutni. A 2,3-piridindikarbonsav-anhidrid (**40**) és a 3-aminopropanol kondenzációjával kapott alkoholt PBr_3 -dal reagáltatva kapták a **41** brómpropil vegyületet, melynek továbbalakítása – a fentebb említett egyedényes eljárás szerint – szolgáltatta a **42** piridopiridazinont. Ennek gyűrűzárása 48% HBr oldatban rövid forralással (10 perc) történt, azonosítható terméként a 8,9,10,11-tetrahidropirido[1,2-*b*]pirido[3',2'-*d*]piridazin-5-ium-7-olát (**28c**) keletkezett (7. ábra) [6f].



7. ábra

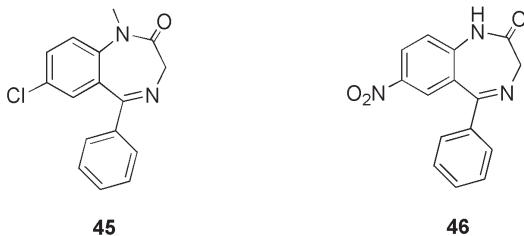
Csámpai Antal és Szabó András végrehajtották a **43a-d** ikerionok anhidrid indukálta szubsztituensektől függő diasztereoselektív gyűrűtranszformációit (8. ábra), de a tetraciklusos termékek (**44a-e**) gyűrűtágulási reakcióit nem vizsgálták.



8. ábra

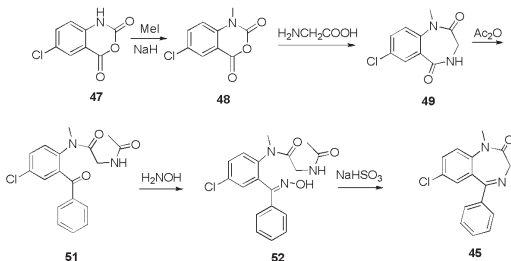
1.2. DIAZEPINEK, DIAZOCINOK, DIAZONINOK ÉS DIAZECINEK

A potenciális CNS aktivitással rendelkező közepes tagszámú heterociklusos gyűrűrendszerek, elsősorban benzodiazepinek szintézisének és a receptorokhoz való kötődés szempontjából fontos konformációs vizsgálatának területén jelenleg is széles körben folynak kutatások [8]. Munkám során ezeket a héttagú benzodiazepineket módosítottam úgy, hogy a gyűrű tagszámát nyolcra és kilencre növeltem, illetve ehhez a nyolc- és kilenctagú gyűrűhöz egy pirazol gyűrűt is kondenzáltam. A benzodiazepinek között főleg altató és nyugtató hatású vegyületeket találunk. Közülük is a legismertebb a diazepam és a nitrazepam, azaz a 7-kloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (**45**) és a 9-nitro-6-fenil-2,5-diazabiciklo [5.4.0]undeka-5,8,10,12-tetraén-3-on (**46**).



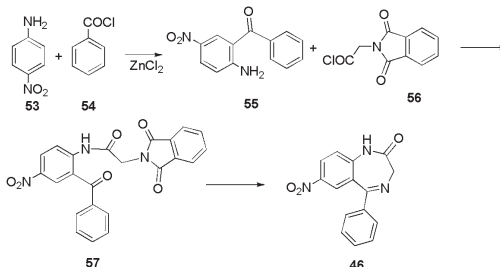
9. ábra

Ezen két vegyület szintézise egyszerű kiindulási anyagokból néhány reakciólépésen keresztül megvalósítható [2,3]. Jellemző példa a Diazepam szintézise [9].



10. ábra

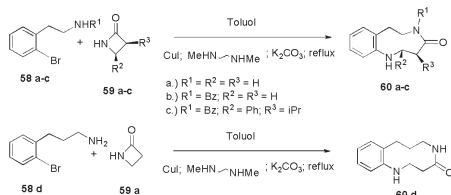
Nitrazepam szintézise [10]:



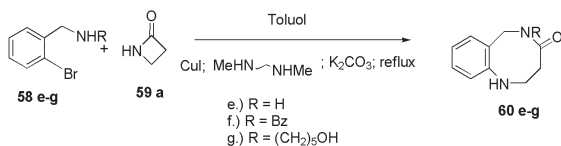
11. ábra

A nyolc- és kilenc tagú gyűrűt tartalmazó diazocinok- és diazoninok kémiája sokkal kevésbé kiterjedt, mint az említett héttagú diazepineké [2,3]. Ennek egyik nyilvánvaló oka, hogy elsősorban kedvezőtlen entrópiaváltozásra visszavezethetően ezeknek a gyűrűrendszereknek az előállítása sokszor komoly nehézségekbe ütközik. A közvetlen alkilezési és/vagy kondenzációs gyűrűzárások polimerek képződése miatt általában nem vezetnek kielégítő eredményhez. Az irodalomból két példát mutatok be [11,12]. Az első esetben

2-(2-bromofenil)etilaminból (**58a-c**, 13. ábra), illetve annak származékaiból, valamint 3-(2-bromofenil)propilaminból (**58d**, 13. ábra) és 2-azetidinből és származékaiból (**59a-c**) kiindulva állítottak elő 9 és 10 tagú heterociklusos gyűrűt réz(I)-jodid katalizátort alkalmazva (**60a-d**, 13. ábra). 8 tagú heterociklusos gyűrűt (2-bromofenil)metilaminból, illetve annak származékaiból (**58e-g**, 14. ábra) és 2-azetidinből (**59a**) kiindulva állítottak elő ugyancsak réz(I)-jodid katalizátort alkalmazva [10].

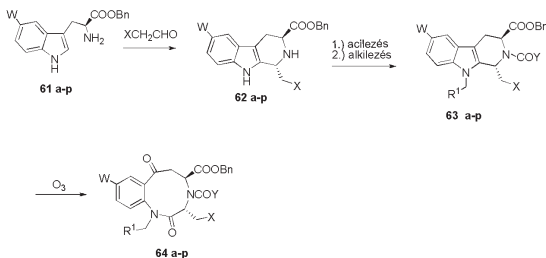


12. ábra



13. ábra

A második esetben oxidatív gyűrűfelylással állítottak elő 9 tagú benzod[*h*]-[1,4]diazonin származékokat (14. ábra)[10]. Ebben az esetben triptofán származékokat használtak kiindulási anyagként (**61a-p**). Így 2,7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-benzo[*h*][1,4]diazoninokhoz (**64a-p**) jutottak el [10].



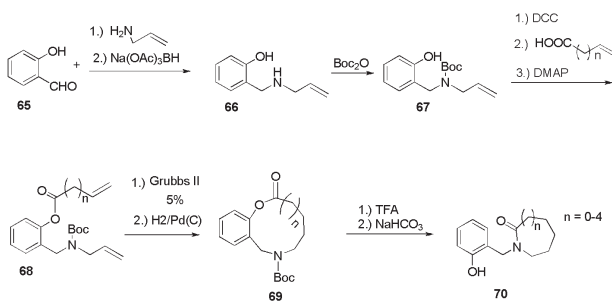
14. ábra

1. Táblázat

S	W	R¹	X	Y
a	H	Ph	1-Ad	Me
b	H	Ph	1-Ad	Me
c	H	Ph	<i>t</i> -Bu	Me
d	H	Ph	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Me
e	H	Ph	<i>c</i> -C ₇ H ₁₃	Me
f	H	H	1-Ad	Me
g	H	4-F-C ₆ H ₄	1-Ad	Me
h	H	3-F-C ₆ H ₄	1-Ad	Me
i	H	2-F-C ₆ H ₄	1-Ad	Me
j	H	2-Cl-C ₆ H ₄	1-Ad	Me
k	OMe	Ph	1-Ad	Me
l	Me	Ph	1-Ad	Me
m	F	Ph	1-Ad	Me
n	H	2-Cl-C ₆ H ₄	1-Ad	OMe
o	H	2-Cl-C ₆ H ₄	1-Ad	Et
p	H	Ph	1-Ad	O- <i>t</i> Bu

1-Ad = 1-adamantil

A harmadik esetben 2-hidroxibenzaldehidből (**65**, 15. ábra) kiindulva állítottak elő 7,8,9,10 és 11 tagszámú mezociklusokat (**70**) [11].



15. ábra

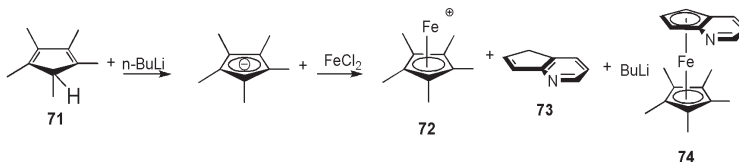
1.3. FERROCÉNNEL KONDENZÁLT HETEROCIKLUSOK

Az utóbbi évtizedekben jelentős figyelem irányult a ferrocénkémiaira, köszönhetően széles felhasználhatóságuknak az anyagtudományokban, mint például a katalízisben és biológiai elemzésekben [14]. Ezen alkalmazások mellett, a szendvicsvegyületek különböző biológiai hatást mutatnak és terápiás célokra is felhasználják őket [15]. Korábban csoportunk szintetizált és jellemzett különböző potenciális és néhány esetben [16e] bizonyítottan biológiai aktivitással rendelkező ferrocéntartalmú heterociklusokat, pl. ferrocenil-pirazolokat és pirazolinokat, kondenzált 1,2,4-triazolokat [16], imidazolokat [17], diazepineket [18], oxazolokat [19], dihidropirimidineket [20], kinolinokat [21] és piridazinokat [22]. Más részről az irodalom szerint sokféle heterociklusos gyűrű rendelkezik értékes farmakológiai tulajdonságokkal, beleértve a rákellenes hatást is [23], azonban a ferrocénkondenzált heterociklusok sokkal kevesebb figyelmet kaptak, hiába adott a lehetőség a planáris kiralitás molekulába való bevitelére [24]. E tény miatt a ferrocéntartalmú heterociklusos vegyületeken folyó kutatásainkban célul tűztük ki a ferroceno[*d*]piridazinok első képviselőinek előállítását, amik a biológiai relevanciával rendelkező heterociklusok új típusát jelentik.

1.3.1. Ferroceno[*b*]piridinek és alkalmazásuk

Doktori munkám során nemcsak szerves aromás gyűrűkkel kondenzált piridazinokat, hanem ferrocénnel kondenzáltakat is sikerült előállítanom. Munkám során azért fordult figyelmem a ferrocénnel kondenzált új heterociklusos gyűrűk előállítása felé, mert ilyen típusú vegyületekből csak nagyon keveset állítottak elő. Míg az irodalomban ferrocénnel szubsztituált heterociklusos gyűrűkre számtalan példát találhatunk, addig a ferrocénnel kondenzált heterociklusos vegyületek irodalma nagyon szűk. Mindössze három cikk van, melyben ferrocénnel kondenzált heterociklusokat írnak le [25-27]. Legelőször J. Craig Ruble és Gregory C. Fu állítottak elő ferrocénnel kondenzált vegyületet 1996-ban [25]. Az általuk előállított ferrocénnel kondenzált heterociklus pentametilciklopentadienilpiridininil vas (**74**, 16. ábra) volt, melyet aciltranszferként használtak. Szintén fontos megemlíteni,

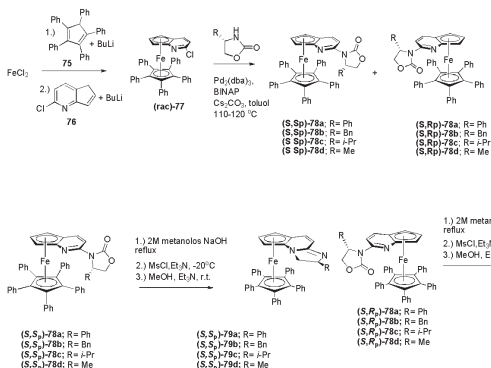
hogy ők nem a ferrocén módosításával, hanem vas(II)-kloridból és a megfelelően szubsztituált ciklopentadién egységekből építették fel molekulájukat.



16. ábra

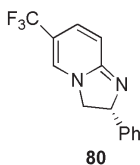
1.3.2. Új királis imidazo ferroceno[*b*]piridin származékok és alkalmazásuk

J. Craig Ruble és Gregory C. Fu által előállított heterociklusos vegyülethez hasonlókat állították elő 2010-ben Bin Hu és munkatársai, így 2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]-pirindinil-pentafenilciklopentadienilvas származékokhoz [(*S,R_p*)-79a-d; *S, S_p*]-79a-d, 17. ábra] jutottak [26]. Ugyanolyan elv alapján kaptak kondenzált heterociklusokat, mint Gregory C. Fu és munkatársa, azaz ők is vas(II)-kloridot, pentafenilciklopentadiént (**75**) és 2-kloropirindint (**76**) használtak. Az így kapott 2-kloropirindinil-pentafenilciklopentadienilvas [(*rac*)-77] Buchwart-Hartwig kapcsolással alakították tovább királis (*S*)-oxazolidinon származékokkal. Az így kapott diasztereomereket [(*S, R_p*)-78a-d; (*S, S_p*)-78a-d, 17. ábra] szétválasztották, majd háromlépéses egyedény reakcióval jutottak a célvegyületekhez [(*S, R_p*)-79a-d; (*S, S_p*)-79a-d, 17. ábra].

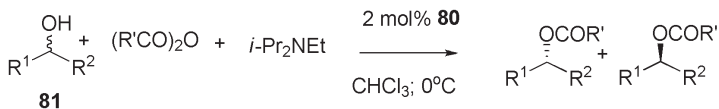


17. ábra

Bin Hu és munkatársai ugyanúgy enantioszelektív aciltranszferként használták az általuk előállított vegyületeket, mint Gregory C. Fu és munkatársa. Ha **(S, R_p)-79a** vegyületet összehasonlítjuk a Birman és munkatársai által kifejlesztett királis aciltranszfer katalizátorral [(*R*)-5-trifluorometill-2-fenil-2, 3-dihidroimidazo [1,2-*a*]piridin; **80**, 18. ábra] [28], megállapítható, hogy a Bin Hu és munkatársai által kifejlesztett **(S, R_p)-79a** vegyület esetében rövidebb idő alatt és valamivel jobb konverzióval enantioszelektíven történt az acileződés (19. ábra, 2. Táblázat; 20. ábra, 3. Táblázat).



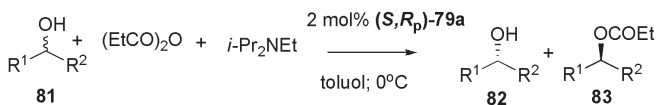
18. ábra



19. ábra

2. Táblázat

Anyag száma	R ¹	R ²	R'	t(h)	ee%	konverzió
81a	fenil	Me	Me	8	73	21
81b	fenil	Et	Me	8	81	43
81c	fenil	<i>i</i> -Pr	Me	30	82,9	47
81d	fenil	Me	Et	8	89,2	32
81e	fenil	Et	Et	8	90,6	39
81f	fenil	<i>i</i> -Pr	Et	30	80,9	55
81g	fenil	<i>t</i> -Bu	Et	52	93,8	48
81h	1-naftil	Me	Et	8	90,1	51
81i	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	Me	Et	8	88,7	36
81j	<i>m</i> -MeO-C ₆ H ₄	Me	Et	8	89,8	40
81k	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	Me	Et	8	88,1	44
81l	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	Me	Et	8	85,5	44
81m	2,4,6-MeC ₆ H ₂	Me	Et	30	76,2	53



20. ábra

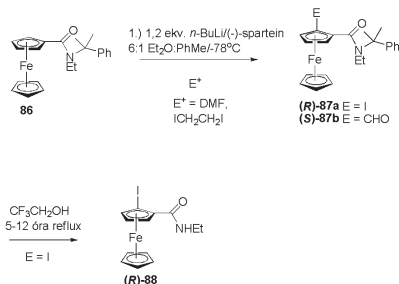
3. Táblázat

Anyag száma	R ₁	R ₂	t(h)	83 ee%	82 ee%	konverzió (%)
81a	fenil	Me	8	83	87,6	51
81b	fenil	Et	7	85,7	97,9	53
81c	fenil	<i>i</i> -Pr	8	92,4	92,3	50
81g	fenil	<i>t</i> -Bu	10	99,1	81,1	45
81n	<i>o</i> -OMeC ₆ H ₄	Me	8	94,1	54,5	36
81j	<i>m</i> -OMeC ₆ H ₄	Me	8	86,9	90,1	51
81o	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	Me	8	86,1	83,9	49
81h	1-naftil	Me	7	86,1	94,1	52
81p	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	8	85,1	92,7	52
81q	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	8	82,5	94,6	53
81r	sztiril	Me	8	85,2	36,1	30

A fenti ábrákból és táblázatokból jól látszik, hogy **(S,R_p)-79a** ferrocénszármazék esetében a reakcióidők rövidebbek, mint **80** vegyület használata esetén, továbbá a **(S,R_p)-79a** katalizátor előnye még a sztereoszelektív acilezés, ugyanis csak az *S* enantiomer acileződik ebben az esetben [26,28].

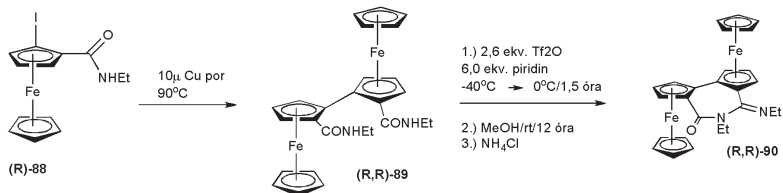
1.3.3. Costa Metallinos és munkatársai által szintetizált heterociklusok

Az előzőekben vázolt szintetikus eljárások közös jellemzője, hogy mindkét esetben alkotóelemeiből szintetizálták a ferrocénkondenzált heterociklusokat. Azonban 2002-ben Costa Metallinosnak és munkatársainak sikerült megfelelően funkcionizált ferrocénből több lépésben sztereoszelektív lítiálással és RCM reakcióval, Grubbs I katalizátort használva 1-etil-3,4-[(*S*)-1,2-ferrocenil]-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-2-azepinont **[(S)-95]**, 24. ábra] előállítani [19]. Az köztudott volt, hogy *N,N*-diizopropilferrocénkarboxamidot sztereoszelektíven lehet lítiálni *n*-BuLi-al (–)-spartein jelenlétében [29]. Costa Metallinos és munkatársainak kiindulási vegyülete a ferrocénkarbonsav **(84)** volt, ezt alakították át több lépésben *N*-kumil-*N*-etilferrocénkarboxamiddá **(86)**, melyből sztereoszelektív lítiálást követő lépésekkel (*R*)-2-jodo-*N*-etilferrocénkarboxamidhoz **[(R)-88]**, 21. ábra] és (*S*)-2-formil-*N*-kumil-*N*-etilferrocénkarboxamidhoz **[(S)-87b]**, 21. ábra] jutottak. Utóbbiak két különböző heterociklusos vegyület kulcsintermedierjei [27].



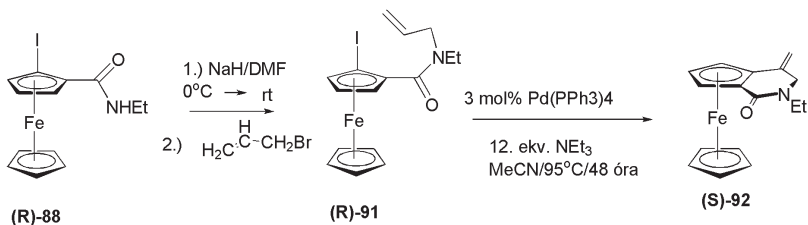
21.ábra

(S)-87b származékból kiindulva sikerült a már említett 1-etil-3,4-[(S)-1,2-ferrocenil]-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-2-azepinont [(**S**)-**95**, 25. ábra], míg (**R**)-**88** jodovegyületből kiindulva 1-etil-3,4-[(*R*)-1,2-ferrocenil]-5,6-[(*R*)-1,2-ferrocenil]-7-(etilimino)-2-azepánont [(**R,R**)-**90**, 25.ábra] előállítani. Ezt Ulmann-reakciót alkalmazva több lépésben valósították meg [27].



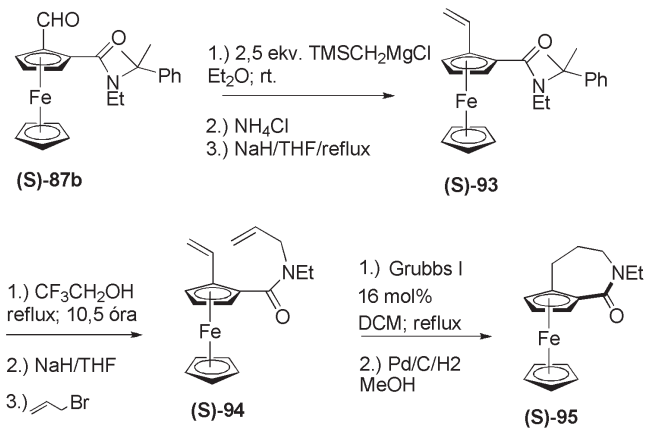
22. ábra

(*R*)-2-jodo-*N*-etilferrocénkarboxamidból [(**R**)-**88**, 22. ábra] nemcsak az (**R,R**)-**90** kondenzált heterociklust, hanem 1-etil-3,4-[(*S*)-1,2-ferrocenyl]-5-metilén-2-piperidinont [(**S**)-**92**, 24. ábra] is előállították [27].



23. ábra

Az 1-etil-3,4-[(*S*)-1,2-ferrocenil]-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-2-azepinon [(**S**)-**95**, 24. ábra] kulcsintermedierje az (*S*)-2-formil-*N*-kumil-*N*-etilferrocén-karboxamid [(**S**)-**87b**, 22. ábra]. Ezen vegyület formil csoportját vinillé alakították az első lépésben, majd ezután következett a kumil-csoport hasítása ugyancsak TFE-vel. A harmadik lépésben Grubbs I katalizátorral hajtották végre az RCM reakciót [27].



24. ábra

2. CÉLKITŰZÉSEK: ÚJ KIRÁLIS FTALAZINON, BENZOFTALAZINON ÉS FERROCENO[*d*]PIRIDAZINON SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS REAKCIÓI

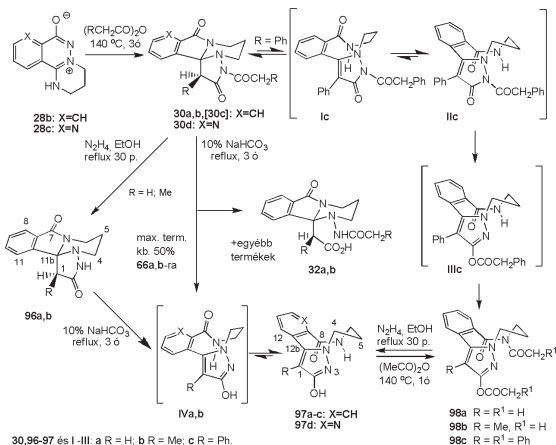
2.1. ÚJ KÖZEPES TAGSZÁMÚ PIRAZOLOBENZODIAZONINONOK ÉS DIAZOCINONOK ELŐÁLLÍTÁSA

2.1.1. Eredmények

Ha a tetraciklusos triazaindenoindéneket (**30a-c**, 25. ábra) 10%-os NaHCO₃ oldatban refluxoltuk, akkor ezek transzannuláris gyűrűfenyilést szenvednek egy dezacilezett intermedieren keresztül (**96a,b**, 25. ábra), így maximum 50%-os termeléssel képződtek a fenyült termékek (**96a-c**, 25. ábra) [6]. A korlátozott termelési adatok azzal vannak összefüggésben, hogy az *N*-acilezett pirazol gyűrű hidrolitikusan karbonsavvá (**32a,b**) hasadt, és egyéb, meg nem határozott termékek is képződtek [6a]. Elkerülve a nem kívánatos konverziókat, szelektíven végrehajtottuk az N3 pirazol nitrogén dezacilezését etanolban refluxolva hidrazin-hidráttal, 80 és 88% közötti termeléssel (**96a,b**, 25. ábra). (NaHCO₃ oldatban refluxolva a **96a** anyagot, 10 perc alatt 51%-os termelést lehetett elérni [6,7].) A **96a** és **96b** triazaindenoindének gyűrűtágulása vizes NaHCO₃ oldatban csaknem kvantitatíve lejátszódik a feltételezett „*E*” laktámokon (**IVa,b**) keresztül. A **97a,b** vegyületeket forró ecetsavanhidriddel reagáltatva, **98a,b** diacetilezett pirazolobenzodiazoninhoz jutottunk [6a] anélkül, hogy a tetraciklusok (**30a,b**) újra előálltak volna. Ezekből az acetilezett származékokból hidrazin-hidráttal újra a kiindulási diazoninokat (**97a,b**) kaptuk vissza anélkül, hogy a kilenctagú laktámgyűrű fenyült volna. A **30a-d** tetraciklusok potenciális prekursorai a közepes méretű gyűrűrendszereknek. Ezeket a primido[2,1-*a*]ftalazinium-olátból (**28b**) állítottuk elő gyűrűtranszformációval úgy, hogy az andhidrid RCH-CO egysége vett benne részt [6,7]. Kipróbáltuk a reakciót fenilecetsavanhidriddel, hogy megnézzük az ilyen mértékű szubsztituens növelés milyen hatással lesz a reakcióra. Amikor a reakciót 140°C -on kivitelettük

fenilecetsavanhidriddel, az ikerionból (**28b**) direktbe *N,O*-diacilezett 1-fenilpirazolo[1,5-*d*]benzodiazoninhoz (**98c**) jutottunk. A feltételezett intermedier triazaindenoinén (**30c**) könnyű átalakulása egy egyensúlyi transzannulláris gyűrűtágulással kezdődött (**Ic**), megőrizve **30c** tetraciklus „*E*” konfigurációját. **30c** vegyület hajlama arra, hogy transzannulláris gyűrűfelnyílást szenvedjen az erős sztérikus taszításnak tulajdonítható a fenil szubsztituens és a kondenzált benzol gyűrű között, ami **Ic** intermedierben csökken. A következő egyensúlyi lépés az N6a-C7 körüli forgás és az N-O acil vándorlás (**Ic**→**IIc**→**IIIc**) volt. Az így kapott „*Z*” laktámon (**IIIc**) feltételezhetően *N*-acilezés történt, így kaptuk meg a végterméket (**98c**), ami hidrazinolízissel könnyedén **97c** vegyületté alakult. A diacilszármazékokat (**98a,b**) ¹H, ¹³C és ¹⁵N NMR spektroszkópiával analizáltuk, és az e mérésekből kapott szerkezeteket az egykristály röntgendiffrakció egyértelműen megerősítette. Vizsgáltuk továbbá azt is, hogy amennyiben az R csoport nem fenilcsoport, akkor milyen hatása van a csoport méretének. A termikus átalakulását **96a,b** vegyületnek **97a,b** terméké ¹H NMR-rel vizsgáltuk DMSO-*d*₆ oldatban. **96b** pirazolobenzodiazonin átalakulása 340 K -en 1 óra alatt játszódott le, míg **96a** pirazolobenzodiazonin stabil volt ezen a hőmérsékleten. **96a** diazonin oldatának melegítésével 370 K -en 40% konverziót érhetünk el 30 perc alatt. Azért hogy legyenek összehasonlítható elméleti adataink DFT számítást [30] végeztünk a releváns modellekre (**96a-c** és **97a-c**) B3LYP szinten [31], 6-31G(d,p) bázist [32] és IEFPCM oldószermodellét [33] használva, ami megfelelően reprezentálta a tapasztalati körülményeket (oldószer: DMSO, $\epsilon = 46,70$). A szabadenergia-különbségeket az összes konverzióra (**96a-c**→**97a-c**) azután kaptuk meg, hogy elvégeztük a geometria-optimalizációt, és a következő frekvenciaszámítás igazolta a várt R-csoport függést és a fenilcsoport megjósolt effektusát is [$\Delta G(\mathbf{97-96}) = -0,59$ kcal/mol (**a**); $-1,95$ kcal/mol (**b**); $-6,23$ kcal/mol (**c**)]. Az összes megfigyelhető reakció (**96**→**IV**→**97**) kapcsolódott a nem megfigyelhető folyamatokhoz (**30c**→**Ic**→**IIc**→**IIIc**), mivel az izomerizáció mindkét típusa feltehetőleg az „*E*” laktámon keresztül ment, ami direkt képződött a tetraciklusos prekursorból. A piridinnel kondenzált tetrazaindenoinánon tetraciklust (**30d**) szintén

sikerült előállítanunk 8,9,10,11-tetrahidro-dipirido[1,2-*b*]pirido[3',2'-*d*]piradzin-5-ium-7-olát (**28c**) ecetsavanhidriddel kiváltott gyűrűtranszformációjával. Ezt telített NaHCO₃ oldattal refluxolva jutottunk el a megfelelő pirido-kondenzált diazoninig (**97d**). Erre a gyűrűrendszerre még nem végeztük el a molekuladinamikai vizsgálatokat.

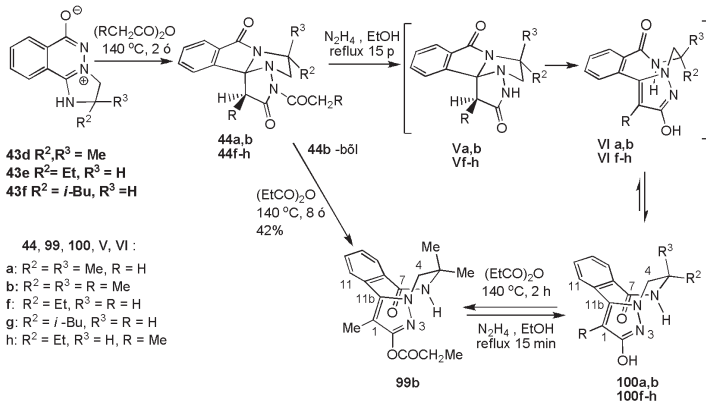


25. ábra

97a-d diazoninokhoz vezető szintetikus utak

A megfelelő diazocinokat hasonló módon állítottuk elő, mint a diazoninokat. Az első lépés a szterikusan zsúfolt N1 atomot és elérhető N5 atomot tartalmazó 2,3-dihidroimidazo[2,1-*a*]ftalazinium-olát származékok (**43d-f**) ecetsavanhidriddel kiváltott gyűrűtranszformációja volt a megfelelő triazapentalenoidénekké [13] (**44a,b,f-h**). Ezen belül is az első lépés a negatív töltésű oxigén acilezése volt, majd ezt követte az acilvándorlás az N5 atomra, mely előfeltétele a gyűrűtranszformációnak [13]. (Ez az a körülmény, ami megakadályozta az egyszerű, ötös pozícióban szubsztituálatlan pirazolobenzodiazocinok előállítását). Meglepetésünkre a **44a,b,f-h** pentalenoidenoidének hidrazinolízise direkt pirazolobenzodiazocinokhoz (**100a,b,f-h**) vezetett rövid időn belül (15 perc) elfogadható termékekkel (62-

77%), ezt azt sugallta, hogy az először képződő dezacilezett intermedierek (**Va,b,f-h**) gyorsan izomerizációt szenvedtek; ami valószínűleg *transz* laktámokon (**VI,a,b,f-h**) keresztül vezetett. Ezzel a megfigyeléssel összhangban voltak a B3LYP/6-31G(d,p)/IEFPCM számolások is ($\epsilon=46,70$), melyek azt mutatták meg, hogy a (**Vla**→**100a**) páros izomerizációja megközelítőleg annyira exoterm, mint a fentebb tárgyalt 1-fenil szubsztituált gyűrűhomológoké [$\Delta G(\mathbf{21a-Va}) = -6,56$ kcal/mol, [$\Delta G(\mathbf{97c-96c}) = -6,23$ kcal/mol]. **Va,b,f-h** jelzett vegyületek erős tendenciája arra, hogy gyűrűfelnnyílást szenvedjenek, a három öttagú gyűrű annulációjából eredő feszültségnek és az endohelyzetű R² csoport, valamint a H1 atom sztérikus közelségéből eredő taszító kölcsönhatásának volt köszönhető [8]. Ha az 1-es pozícióban hidrogén helyett metilcsoport volt, az további destabilizációt idézett elő a tetraciklusos gyűrűrendszeren (**Vb**, 27. ábra). A gyűrűfelnnyílás szabadenergiája is jelentősen csökkent, melyet a fent már említett módszerrel számoltunk ki [$\Delta G(\mathbf{100b-Vb}) = -11,07$ kcal/mol]. Ennek megfelelően, ha a **100b** tetraciklust hosszabb ideig propionsavanhidriddel kezeltük, parciális izomerizációt szenvedett, és a **99b** vegyületet kaptuk közepes termeléssel (42%). Azért, hogy bemutassuk N6 atom sztérikus zsúfoltságát, melyet a szomszédos metilcsoportnak köszönhet, a **100b** diazocint propionsavanhidriddel melegítettük, melynek hatására csak a hidroxipirazol egység hidroxicsoportja acileződött **99b** monoacilezett diazocint eredményezve terméként. A propionilcsoportot hidrazinnal könnyedén lehasítva, a **100b** kiindulási diazocint visszakaptuk anélkül, hogy a nyolctagú gyűrű felnyílt volna. Rá kell mutatnunk arra, hogy az „E” laktámok szintén feltételezhetőek mint intermedierek a gyűrűinverziós reakciókban, ami összefüggésben van **100a** és **100b** pirazoldiazocinok racemizációival [34].

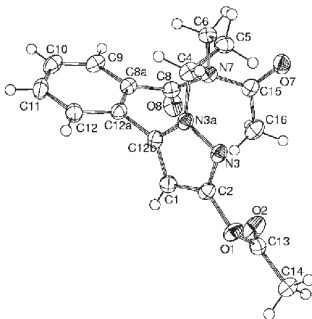


26. ábra

100a,b,f-h diazocinokhoz vezető szintetikus utak

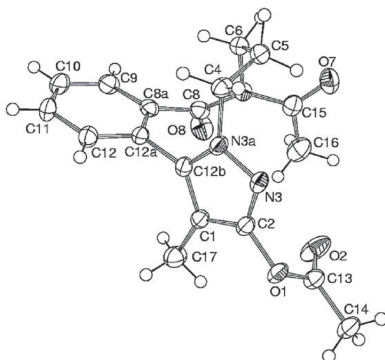
2.1.1.2. A pirazolobenzodiazoninok és diazocinok szerkezetének felderítése

A **98a,b** vegyületek 300K -en CDCl_3 -ban felvett ^1H , ^{13}C és ^{15}N NMR spektrumai konzisztensek voltak a szilárd állapotban röntgendiffrakcióval megállapított struktúrákkal. A ^1H , ^{13}C és ^{15}N NMR spektroszkópiai adatok **98c** vegyületre ugyanazt a vázszerkezetet igazolták, mint amilyen a **98a** és **98b** diazoninok vázának szerkezete. **98a**, **98b** és **98c** anyagok NMR adatai is analóg szerkezetekre utaltak. **97a-c** és **98a-c** pirazolobenzodiazoninokban a kilenctagú gyűrű székalkatra emlékeztető része, ami az N3a, C4, C5, C6 és N7 atomokból áll, és egyértelműen tükröződött a megfelelő vicinális csatolási állandók [$^3J(\text{H}_{4\text{ax}}, 5\text{H}_{\text{ax}})$, $^3J(\text{H}_{5\text{ax}}, 6\text{H}_{\text{ax}})$ és $^3J(7\text{NH}_{\text{ax}}, 6\text{H}_{\text{ax}})$] relative magas értékeiből (10-12 Hz), azt mutatták, hogy az axiális hidrogének közel antiperiplanáris pozícióban voltak egymáshoz képest. Ezen strukturális elem jelenlétét $\text{H}_{4\text{ax}}$ és $\text{H}_{6\text{ax}}$ között detektált kölcsönös nOe kölcsönhatások is (6-8%) alátámasztották [34].



27. ábra

98a diacetylezett származék ORTEP szerkezete



28. ábra

98b diacetylezett származék ORTEP szerkezete

A **97a-c** vegyületre 300K -en DMSO- d_6 -ban mért ^1H , ^{13}C és ^{15}N NMR paraméterek alapvetően ugyanazokat a strukturális jellemzőket mutatták az aromás pirazol gyűrűvel együtt. Az ^1H - ^{15}N HMBC spektrumban az N3 és N3a ^{15}N jeleit a H4_{ax} és H5_{ekv} jeleivel adott keresztcsúcsok intenzitásából határoztuk meg, illetve azt is megállapítottuk, hogy az erősen kapcsolt magok közel antiperiplanáris pozícióban vannak. A **97a-c** és **98a-c**

anyagokra mért relative magas N3 és N3a eltolódások [266-288 ppm N3-ra és 180-184 ppm N3a-ra (0 ppm-nek a folyékony ammónia eltolódását tekintjük)] azt jelezték, hogy a pirazolgyűrű aromás karakterrel rendelkezik; míg **96a,b** vegyületek relative alacsony N3 eltolódásai 159 és 162 ppm, N3a eltolódásai pedig 98 és 103 ppm, viszont telített pirazolidingyűrű jelenlétére utaltak, beleértve a CONH egységet. Ezen tautomer dominanciáját egyértelműen bizonyította az N3 és H3 magok közötti egyszeres kötésből adódó szatellit keresztcsúcs ($^1J_{N-H} = 95$ Hz), amit az $^1H-^{15}N$ HMBC spektrumban detektáltunk. **98a-c** acilezett diazoninban a laktám nitrogén (N7) acilezése látványosan tükröződött a lecsatolt N7 eltolódásokban (mindegyik esetben 172 ppm). **97a-c** vegyületek analóg jeleit 122 és 124 ppm között detektáltuk. Az aromás pirazolgyűrű és „Z” laktám jelenlétét **100a,b,f-h** vegyületekben a vonatkozó 1H , ^{13}C és ^{15}N NMR adatokkal bizonyítottuk, amelyek nagyon hasonlóak azokhoz az adatokhoz, melyeket benzodiazonin származékokra kaptunk. Jelentős nOe kölcsönhatásokat (9-11%) mértünk az NH-csoport és az R²-csoport protonjai között, ami relative cisz helyzetüket mutatta a nyolctagú gyűrű *exo* oldalán. Az R²-csoport *endo* helyzetű a **99a,b,f-h** tetraciklusokban [8], ezért ez a konfiguráció indirekten támasztotta alá a feltételezett tetraciklusok kétlépéses konverziójának mechanizmusát **Va,b,f-h** és **VIa,b,f-h** intermediereken keresztül a megfelelő benzodiazocinné, ahol az R²-csoport és a pirazolgyűrű relative cisz helyzetben voltak egymáshoz képest. Azt, hogy **100a,b,f-h** vegyületekben a nyolctagú gyűrűnek csónakkonformációja volt, alátámasztották az *endo* pozíciójú metilcsoport (R³ = Me) és a kondenzált benzolgyűrű H8 protonja között fellépő kölcsönös nOe kölcsönhatások (3-5%) is [34].

2.1.3. Gyűrűinverzió

A modell pirazolobenzodiazoninok (**97a-c**) és a kiválasztott, szimmetrikusan szubsztituált pirazolobenzodiazocinok (**100a,b**) konformációs flexibilitását DNMR mérésekkel és a potenciális energiafelület DFT analízisével vizsgáltuk. A számításokat B3LYP/6-31G(d,p) szinten végeztük IEFPCM oldószermodelltel

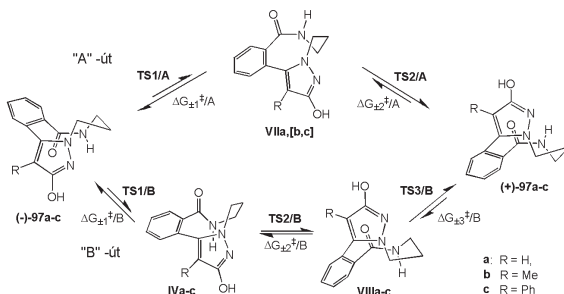
(oldószer: DMSO, $\varepsilon = 46,70$) használva. A gyűrűinverzió racemizációval társult, amelyet ^1H NMR spektroszkópiával ellenőriztünk DMSO- d_6 -ot alkalmazva oldószerként. A **97a** diazonin diasztereotróp vázprotonjainak szeparált jelei 333K-en teljes koaleszcenciát adtak. **97b** és **97c** vegyületek oldatait hiába melegítettük fel 370K-re, koaleszcenciát nem detektáltunk, sőt még a szeparált jelek vonalkiszélesedését sem figyeltük meg. Ez azt mutatta, hogy a pirazolgyűrű C1 atomján lévő nagyméretű csoport növeli az egész váz merevségét. A fentiekben bemutatott kilenctagú gyűrűrendszerekkel ellentétben a pirazolobenzodiazocinok (**100a,b**) konformációs flexibilitásánál a szubsztituens-függés gyakorlatilag elhanyagolható volt, amit a közeli koaleszcencia-hőmérsékleti értékek (355K **100a** és 360K **100b** diazocinra) is mutattak. A koaleszcencia-hőmérsékleteket (355K **100a** –ra és 360K **100b** –re) és a geminális gyűrűprotonok legelszeparáltabb jeleinek kémiai eltolódáskülönbségét [$\Delta\nu(\text{H4}_{\text{ax}}-\text{H4}_{\text{ekv}}) = 300$ Hz **97a-c** diazoninokra és 140Hz **100a,b** diazocinokra] tartalmazó Eyring-egyenletből [35] 15,8 kcal/mol jött ki **97a** anyag, 17,9 kcal/mol **100a** vegyület és 18,2 kcal/mol **100b** vegyület aktiválási szabadenergia értékeire ($\Delta G^{\ddagger}_{\text{exp}}$, 4. Táblázat). Koaleszcencia-hőmérséklet hiányában **97b** és **97c** diazoninokra $\Delta G^{\ddagger}_{\text{exp}}$ értékeket nem tudtunk számítani [34].

4. Táblázat

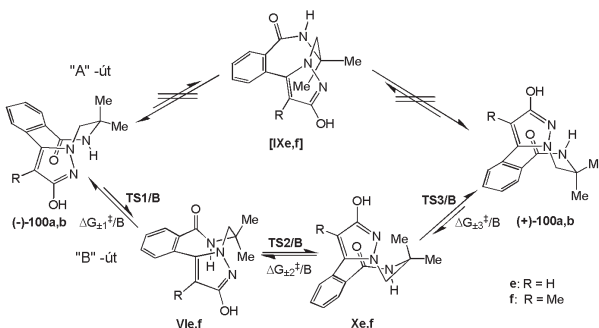
A vegyület száma	T_{koal} [K]	$\Delta G^{\ddagger}_{\text{exp}}$	$\Delta G^{\ddagger}_1/\text{A}$	$\Delta G^{\ddagger}_2/\text{A}$	$\Delta G^{\ddagger}_1/\text{B}$	$\Delta G^{\ddagger}_2/\text{B}$	$\Delta G^{\ddagger}_3/\text{B}$
			$\Delta G^{\ddagger}_{-1}/\text{A}$	$\Delta G^{\ddagger}_{-2}/\text{A}$	$\Delta G^{\ddagger}_{-1}/\text{B}$	$\Delta G^{\ddagger}_{-2}/\text{B}$	$\Delta G^{\ddagger}_{-3}/\text{B}$
97a	333	15,8	13,3	2,2	19,7	21,8	17,9
			2,5	13,1	14,3	20,3	24,8
97b	–	–	–	–	18,8	24,6	17,9
			–	–	10,7	24,9	25,6
97c	–	–	–	–	18,9	25,1	18,0
			–	–	12,0	26,0	24,0
100a	355	17,9	–	–	14,6	17,1	10,3
			–	–	6,9	14,6	20,5
100b	360	18,2	–	–	16,5	17,9	10,5
			–	–	6,3	17,3	21,3

A mért és az Eyring-egyenletből számolt aktiválási szabadenergiaértékek

A vizsgált gyűrűinverzió elméleti modellezését alkalmazva, feltártuk a mechanizmust. **97a-c** és **100a,b** vegyületek egylépéses racemizációja átmeneti állapotokon keresztül ment belső tükörsíkkal, melyek teljesen planáris gyűrűrendszerekkel társultak. Az ilyen szerkezetek a potenciális energiafelületen nem voltak észlelhetők egyik alkalmazott módszerrel sem (Berny-féle analitikai gradiens optimalizáció [36], QST2 és QST3 analízisek [37]), ezért az egylépéses mechanizmust az összes vizsgált modellre kizártuk. Két további útvonalat (A és B), ami két és három lépést foglal magában, megfontoltuk és részleteiben tanulmányoztuk (29. és 30. ábra – a (+) és (–) jelölések az enantiomerek önkényes jelölését szolgálják). A stacionárius pontokat frekvenciaszámításokkal karakterizáltuk annak igazolására, hogy a minimumokhoz és az átmeneti állapotokhoz tartozó szerkezeteknek egy nulla, illetve egy imaginárius frekvenciája van [38]. Az „A” útvonal mentén lejátszódó gyűrűinverzió a laktámgűrű és a hozzá kondenzált pirazolegység a benzolgyűrű síkján áthaladó két elkülönült átbillenését foglalta magában. Egyetlen lokális minimum volt lokalizálható kizárólag a **97a** benzodiazoninra, mely magában foglalta az ellentétesen elhelyezkedő laktám és pirazol egységet. Az első átmeneti állapotban (**TS1/A/97a**) a laktám egység és a benzolgyűrű, a második átmeneti állapotban (**TS2/A/97a**) a benzol és pirazolgyűrűk közel koplanárisak voltak (a síkok közötti szögek (θ) = 4,4°, illetve 0,1°). (A számolt **TS** szerkezeteket a 31. ábrán gyűjtöttem össze.)



29. ábra



30. ábra

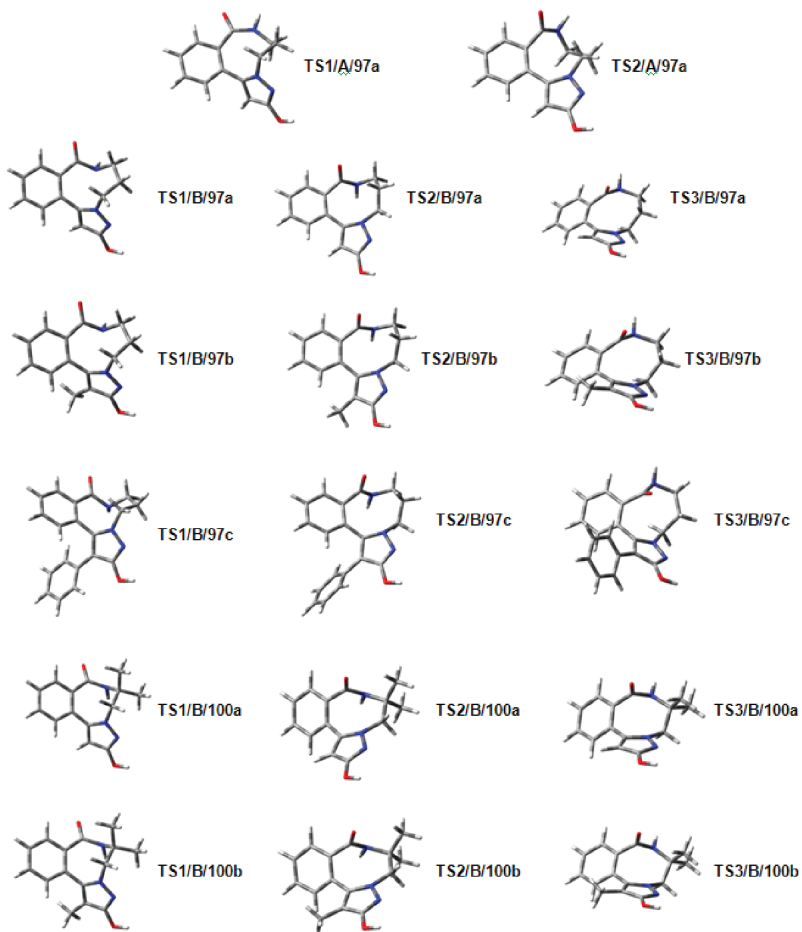
Nagy térigényű R-szubsztituenseket tartalmazó pirazolobenzodiazoninokban egyetlen analóg nyeregponti struktúra (**TS2/A/97b,c**) vagy lokális minimum struktúra (**VIIb,c**) sem volt lokalizálható a potenciális energiafelületen. Mindez azt mutatta, hogy az „A” reakcióút kizárható mint potenciális inverziós mechanizmus a merev benzodiazoninokra (**97b,c**). Ezt a mechanizmust elvetettük a benzodiazocin modellek (**100a,b**) gyűrűinverziójára is, ahogy **IXa,b** szerkezeteket sem tudtunk lokális minimumként lokalizálni a potenciális energiafelületen. Amikor az ellentétesen orientált „Z” laktám és pirazolegységet tartalmazó **IX** típusú szerkezetekből indultunk ki, a geometriai optimalizációk **100a,b** diazocinok globális minimumával végződtek. (Hasonlóan, amikor **VIIa** lokális minimumából előállított szerkezetekből indultunk ki, úgy hogy a H1 atomot metil- és fenilcsoportra cseréltük, a geometriai optimalizációk **97b,c** diazocinok globális minimumát eredményezték.) A „B” útvonal három elkülönült lépésből állt, két lokális minimum és három átmeneti állapotot vázolhattunk fel, illetve analizálhattunk az összes tanulmányozott vegyület racemizációjára. Az első lépés a laktám egység *Z*→*E* izomerizációja, ami az oxocsoport a gyűrűk *exo* oldalán lejátszódó rotációjával [(-)-**97a-c**→**IVa-c**: 29. ábra; (-)-**100a,b**→**VIa,b**: 30. ábra] játszódott le. A következő lépésekben a pirazolgyűrű átbillenését (**IVa-c**→**VIIIa-c**: 30. ábra; **VIa,b**→**IXa,b**: 30. ábra) a

laktámgyűrű NH-csoportjának rotációjával kiváltott *E*→*Z* izomerizációja követte [VIIIa-c→(+)-**97a-c**: 29. ábra; **Xa,b**→(+)-**100a,b**]. A **TS** szerkezeteket a 31. ábrában gyűjtöttem össze (**TS1/A**, **TS2/A** a **97a** vegyületre és **TS1/3/B** az összes modellre), amiket QST3/B3LYP/6-31G(d,p)/IEFPM finomítással kaptunk a beviteli struktúrák HF/6-31G elméleti szinten történt QST2 számításából.

A DFT számítások végső eredményei azt mutatták, hogy **97a-c** diazonin racemizációjának menete „B” út mentén történt, ahol a pirazolgyűrű átbillenése a legnagyobb akadályba ütközött **TS2/B** átmeneti állapoton keresztül, amelynek destabilizálnak kellett lennie, ugyanis a C1-szubsztituens és a H12 atom elég közel található egymáshoz. A nagy térigényű C1-metil és fenil szubsztituensek miatt fellépő sztérikus zsúfoltságnak köszönhetően **TS2/B/97b** és **TS2/B/97c** nagyon magas energiájú átmeneti állapotot reprezentáltak ($\Delta G^{\ddagger}_2/B = 24,6$ kcal/mol **97b** és 25,1 kcal/mol **97c** diazonin inverziójára; 4. Táblázat), ami azt jelentette, hogy az átbillenés 500K körül következne be. Ezek a számolt értékek megegyeztek **97b,c** modellek kísérletileg megfigyelt extrém merevségével. A **TS2/B/97a** egy magasabb energiájú átmeneti állapotot ($\Delta G^{\ddagger}_2/B = 21,8$ kcal/mol a **97a** inverziójára 4. Táblázat) képviselt, ezért 450K körül mehetne csak végbe **97a** diazonin inverziója, e miatt „B” úton nem mehetett végbe **97a** vegyület megfigyelt könnyed racemizációja. Az „A” útra számolt energiaértékek sokkal jobban megfeleltek **97a** racemizációjára kísérletileg meghatározott szabadenergiájának és arra utaltak, hogy az elemi lépések sorrendje megfordítható, ugyanis a két átmeneti állapot hasonló energiával rendelkezett. Más részről **100a,b** diazocin „B” úton végbemenő racemizációjára számolt aktiválási szabadenergiák azt mutatták, hogy az elemi lépések sorrendjei nem felcserélhetőek, ugyanis a laktám izomerizációs lépés **100**→**X** (31. ábra) erősen akadályozott ($\Delta G^{\ddagger}_3/B = 20,5$ kcal/mol **100a** és 21,3 kcal/mol **100b** diazocinra), és ez azt jelentette, hogy ezen folyamat csak 440-450K-en mehetne végbe. Egyéb iránt, hogy **100a,b** modellek gyűrűinverziója „B” úton ment végbe, alátamasztotta az is, hogy a pirazolgyűrű átbillenésére, ami a második elemi lépés sebességhatározó lépése,

a mért és számított szabadenergiaértékek kielégítően megegyeztek (4. Táblázat). Ez a lépés **100a,b** modellek racemizációja esetén sokkal kisebb akadályt jelentett, mint amelyeket **97a-c** anyagok racemizációjára számoltunk. A nagyobb atomok közötti távolságoknak köszönhetően H1 és H11 közötti taszító kölcsönhatás jelentősen kisebb volt **TS2/B/100a** átmeneti állapotban, mint az analóg kölcsönhatás a **TS2/B/97a** szerkezetben [$d_{H1-H11} = 2.262\text{Å}$ (**TS2/B/100a**); $d_{H1-H12} = 1.926\text{Å}$ (**TS2/B/97a**)], beleértve H12 atomot is. Ez következett a benzolgyűrű és pirazolgyűrű közötti különböző számolt interplanáris szögekből ($\theta = 31,7^\circ$ **TS2/B/100a** és $\theta = 16,9^\circ$ **TS2/B/97a** átmeneti állapotra). A 4. Táblázatban feltüntetett $\Delta G^\ddagger_2/B$ értékeknek megfelelően a sztérikus zsűfolttság foka csaknem ekvivalens **TS2/B/100a** átmeneti állapotban és **TS2/B/100b** átmeneti állapotban, míg ha **TS2/B/97a** átmeneti állapotban H1 atomot egy nagyobb térigényű szubsztituensre cseréltük, **TS2/B/97b** és **TS2/B/97c** átmeneti állapot energiája jelentős mértékben megnövekedett.

Összefoglalásként, a számolt és mért szabadenergia értékek arra vezettek, hogy **97a** diazonin racemizációja „A” úton ment, de **97b,c** diazoninok racemizációja ezen az úton nem megengedett folyamat. Úgy találtuk, hogy ezen merev modellek gyűrűinverziója „B” úton ment, de a második lépésre számolt magas energiaszint miatt ez csak magasra emelt hőmérsékleten volt lehetséges. **100a,b** vegyületek racemizációja „B” úton megengedett, a pirazolgyűrű sebességmeghatározó átbillenésével ment végbe, melynek aktiválási szabadenergiája invariáns a vizsgált R-csoportok méretére (H, Me) [34].



31. ábra

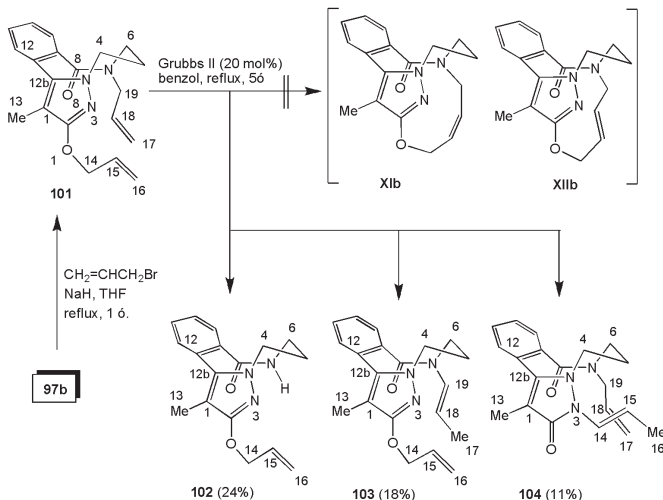
97a-c és **100a,b** vegyületek gyűrűinverziójának átmeneti állapota B3LYP/6-31G(d,p)/IEFPCM($\epsilon = 46,70$) modellel számolva

2.1.4. 97b merev pirazolobenzodiazonin áthidalási reakciói

Csodálkoztunk azon, hogy a konformációsan merev **97b** pirazolobenzodiazonin sztérikusan könnyen hozzáférhető laktám NH-csoportja részt vett olyan áthidalási reakciókban, amelyek több-kevesebb váztorzulással jártak, így az áthidalást olefin gyűrűzárási reakcióval (RCM) és dialkilezési reakciókkal próbáltuk meg [34].

2.1.4.1. Allilezés és a kipróbált RCM reakció

Először **97b** diazonint diallileztük refluxoló THF-ben NaH jelenlétében, amely szelektíven az *N,O*-diallilezett származékot (**101**) eredményezte. Ezután **101** vegyületre kipróbáltuk az RCM reakciót [39] 20 mol% első generációs Grubbs-katalizátort használva, benzolban refluxolva (32. ábra). Ahelyett, hogy az áthidalt vegyületek (**XIb** és **XIIb**) képződtek volna, N7 deallileleződés [40] és az olefin izomerizáció két típusa játszódott le [41], amelyet az izolált termékek (**102**, **103** és **104**) szerkezete is bizonyított. **104** termék képződését csak az magyarázta, hogy egy szinkron 1,3-O→N –allilvándorlás játszódott le, szerkezetét a következő spektroszkópai adatok bizonyították: (i) két amid-I sáv jelent meg az IR-spektrumban (1662 és 1651 cm⁻¹); (ii) a C2 és C11b rezonanciái lefelé tolódtak el (166,4 ppm és 153,4 ppm) a **101-103** vegyületek eltolódásaihoz képest, melyek aromás pirazolgyűrűt tartalmaztak (160,0-160,7 és 139,8-140,7 ppm); (iii) **104** termék N3 és az N3a rezonanciái lefelé tolódtak el (153 és 105 ppm) a **101-103** termékek rezonanciáihoz képest (261-262 és 182 ppm).

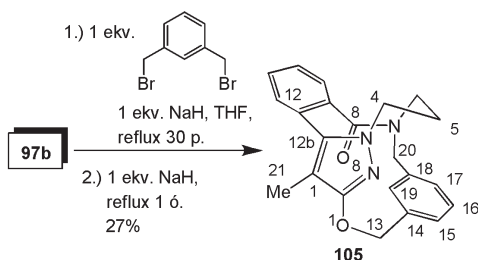


32. ábra

Az RCM reakció megghiúsulása a pirazolobenzodiazonin váz nagymértékű merevségével magyaráztuk, amely arra készítette a gyűrűt, hogy elkerülje a jelentős kompressziót, amelyet az O1 és N7 atomok relatíve rövid *Z* vagy *E* konfigurációjú allillánccal történő összekötése váltott volna ki. Ez a feltevésszerű összhangban volt **101**, **XIb** és **XI Ib** szerkezetek B3LYP/6-31G(d,p) módszerrel számolt szerkezeti és elméleti paramétereivel. Az egész gyűrűfeszültség a leglátványosabban a számolt O1-N7 távolságok megváltozásából tükröződött (4,726Å és 4,772Å vs. 5,465Å). A kilenctagú gyűrű összenyomódásából eredő feszültséget legjobban a hipotetikus RCM reakció entalpiaváltozása mutatta ($\Delta H = 14,77$ kcal/mol a **101**→**XIb**+etén reakcióra és 10,55 kcal/mol **101**→**XI Ib**+etén reakcióra). Ezek a folyamatok az entrópia szempontjából kedvezményezettek voltak, ezért a számolt szabadenergia-változások szignifikánsan kisebbek lettek (6,73 kcal/mol, illetve 4,77 kcal/mol) [34].

2.1.4.2. Áthidalás dialkilezéssel

Annak érdekében, hogy ellenőrizzük van-e egyáltalán lehetőség arra, hogy egy minimális feszültséget vigyünk **97b** diazonin merev gyűrűjébe, kipróbáltuk ennek az áthidalását 1,3-bisz(bromometil)benzollal, ami sokkal nagyobb méretű linkerként szolgált és alkalmas volt arra, hogy összekösse az O1 és N7 atomokat a gyűrűrendszer jelentős torzulása nélkül. Ezen reagenst **97b** diazoninnal NaH jelenlétében THF-ban refluxoltuk, akkor **97b** vegyület részlegesen intramolekuláris dialkilezésben vett részt, és az áthidalt terméket (**105**, 33. ábra) 27% -os termeléssel nyertük ki a reakcióban képződő polimerszerű melléktermékek mellől.



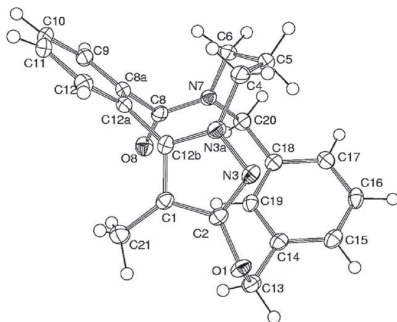
33. ábra

105 diazonin áthidalt szerkezetét egykristály röntgenkristallográfiával, IR -rel és ^1H , ^{13}C és ^{15}N NMR spektroszkópiával bizonyítottuk. Az áthidaló részlet orientációját CDCl_3 oldatban DnOe méréssel bizonyítottuk, ami felfedte, hogy a Me21 csoport és H19 között 5%-os effektus van. Kismértékű gyűrűtorzulást eredményezett az áthidalás, ami tükröződött O1-N7 **105** vegyületben és a diacetilezett **98b** diazoninban röntgenkristallográfiával mért távolságából [5,345(2)Å és 5,260(2)Å, 5. Táblázat]. **105** anyagban kevesebb feszültség halmozódott fel, mint **XIb** és **XIIb** hipotetikus termékekben és annál az entalpiaváltozásnál, amit a B3LYP/6-31G(d,p) módszerrel számítottunk ki a **97b**+1,3-bisz(hidroximetil)benzol \rightarrow **105**+H₂O

hipotetikus reakcióra ($\Delta H = 6,74$ kcal/mol, $\Delta G = 0,28$ kcal/mol, beleértve a kovalens molekulákat is [34].

2.1.4.3. **98a,b és 105 diazoninok röntgenkristallográfiás és DFT analízise**

Érdeemes rámutatni arra, hogy a röntgendiffrakcióból és B3LYP/6-31G(d,p) optimalizációból kapott kötési paraméterek elfogadható mértékben megegyeztek, jelezve az alkalmazott DFT metódus megbízhatóságát. **98a,b** és **105** származékok kilenctagú gyűrűjének tapasztalati és számolt struktúrái egy nyolc atomból álló (N3a, C4, C6, C7, N7, C8, C8a, C12a és C12b) hajlított konformációt vettek fel a csúcson elhelyezkedő C5 atom kivételével (27,28 és 33. ábra). A pirazol- és benzolgyűrű síkjai közel merőlegesek voltak egymásra [röntgendiffrakció/DFT C8a-C12a-C12b-C1 atomokhoz tartozó torziós szögek által meghatározott interplanáris szögek: $91,2(2)^\circ/92,5^\circ$ **97a** diazoninra, $87,9(2)^\circ/88,9^\circ$ **98b** diazoninra és $83,8(2)^\circ/77,5^\circ$ **105** áthidalt származékra]. A C12a-C8a-C8-O8 atomok által megszabott torziós szög határozta meg a benzolgyűrű és az N-szubsztituált laktám egység által bezárt interplanáris szöget [röntgendiffrakció/DFT: $-113,9(2)^\circ/-115,2^\circ$ **98a** vegyületre, $-118,2(2)^\circ/-112,3^\circ$ **98b** vegyületre és $-101,6(2)^\circ/-101,2^\circ$ **105** származékra] [34].



34. ábra

105 áthidalt diazonin ORTEP szerkezete

5. Táblázat

	98a/röntgen	98a/DFT	98b/röntgen	98b/DFT	105/röntgen	105/DFT
Kötéshossz [Å]						
C1-C2	1,391(2)	1,409	1,389(3)	1,413	1,408(2)	1,418
N3-C2	1,320(2)	1,328	1,326(2)	1,328	1,328(2)	1,325
N3-N3a	1,358(2)	1,355	1,360(2)	1,353	1,362(2)	1,361
N3a-C12b	1,356(2)	1,365	1,358(2)	1,367	1,359(2)	1,369
C1-C12b	1,377(2)	1,387	1,384(3)	1,391	1,382(2)	1,388
N3a-C4	1,456(2)	1,457	1,467(2)	1,457	1,455(2)	1,455
N7-C8	1,402(2)	1,405	1,401(2)	1,404	1,355(2)	1,375
Nem kötő atomok távolsága [Å]	5,295(2)		5,260(2)		5,345(2)	
O1...N7						
Kötésszög [°]						
N3-N3a-C12b	112,3(2)	112,5	112,2(2)	112,4	112,2(2)	111,9
N3-N3a-C4	118,4(2)	119,2	119,2(2)	119,4	119,1(2)	118,0
C4-N3a-C12b	128,9(2)	128,2	128,2(2)	127,9	127,4(2)	127,1
C6-N7-C8	115,8(2)	121,1	120,1(2)	121,4	124,4(2)	123,5
N7-C8-C8a	118,3(2)	117,8	117,4(2)	117,6	117,8(2)	118,3
Torziós szög						
C8-C8a-C12a-C12b	-6,2(2)	-3,2	-2,2(3)	-2,6	-2,2(2)	-4,5
O8-C8-N7-C6	-148,4(2)	-151,0	-146,8(2)	-155,8	-171,8(2)	-170,2
C8a-C12a-C12b-C1	91,2(2)	92,5	87,9(2)	88,9	83,8(2)	77,5
C12a-C8a-C8-O8	-113,9(2)	-115,2	-118,2(2)	-112,3	-101,6(2)	-101,2

98a,b diacetilezett diazoninra és **105** áthidalt származékra röntgennel mért és B3LYP/6-31G(d,p)-vel számolt adatok

2.1.5. Konklúzió

A (Z)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-e]benzo[g][1,5]diazonin-8-onok és a (Z)-4,5-dihidropirazolo[1,5-d]benzo[f][1,4]diazocin-7(6H)-onok könnyed képződése transzannuláris gyűrűtágulással a megfelelő kondenzált tetraciklusokból, a ^1H , ^{13}C , ^{15}N NMR-rel, röntgenanalízissel és DFT molekulamodelléssel meghatározott konformációjuk ugyanúgy, mint a szubsztituens és gyűrűméret függő molekuladinamikájuk, hozzájárulhat

ahhoz, hogy megértsük a közepes tagszámú kondenzált heterociklusos rendszerek reaktivitását és receptorkötődési tulajdonságait. Az e részben megvitatott elméleti és kísérleti adatok jól egyeznek és lehetőséget adnak arra, hogy döntsünk az alternatív mechanizmusok között. Úgy látszik a polarizálható kontinuum modellt alkalmazó standard B3LYP/6-31G(d,p) számítások reális és megbízható eljárások a vonatkozó gyűrűrendszerek inverziójának tanulmányozására.

2.1.6. Kísérleti rész

2.1.6.1. Általános

Az összes vegyszert kereskedelmileg elérhető forrásból szereztük be, és további tisztítások nélkül használtuk (Aldrich, Fluka). Az RCM és dialkilezési reakciókhoz használt benzolt és THF-et standard módszerekkel szárítva és frissen desztillálva használtuk. A kristályosításhoz használt oldószereket további tisztítások nélkül alkalmaztuk. Az összes flash szilikagél oszlopkromatográfiához Merck Kieselgel 60Å (230-400 mesh)-t használtunk. Az olvadáspontokat Boetius típusú készülékkel határoztuk meg. Az IR-spektrumokat IFS-55 FT-spektrométerrel vettük fel KBr pasztillát és Opus 3.0 szoftvert használva. A ^1H és ^{13}C NMR spektrumokat DMSO- d_6 -ban vagy CDCl_3 oldatokban vettük fel 5 mm-es csövekben szobahőmérsékleten, Bruker DRX-500 spektrométeren 500,13 MHz-en (^1H), 125,76 MHz-en (^{13}C) és 50,12 MHz-en (^{15}N). Az oldószer deutérium jele lock-jelként, a TMS belső standardként (^1H és ^{13}C NMR-re) és folyékony ammónia (^{15}N) külső referensként szolgált. A ^{15}N kémiai eltolódásokat 2D ^1H - ^{15}N HMBC spektrumokból határoztuk meg és rendeltük hozzá a szerkezetekhez. A standard Bruker NOEMULT mikroprogramot használtuk szelektív előbesugárzási idővel ahhoz, hogy nOe-kölcsönhatást generáljunk, és DIFFnOe spektrumokhoz jussunk. A DEPT-spektrumok egy standard módban futottak, csak $\theta = 135^\circ$ pulzust használva a CH/CH_3 és CH_2 jelek elkülönítésére „fel”, illetve „le” fázisban. A 2D-COSY, HMQC és HMBC spektrumokat standard Bruker pulzusprogramokat használva vettük fel. Az

összes számolást a Gaussian 03 programcsomaggal [42] végeztük. A potenciálisenergia-felületen lévő optimális szerkezetek összes stacionáris pontja elérhető a szerzőktől. Az összes röntgendiffrakciós mérés Rigaku R-AXIS Rapid IP diffraktométerrel készült alacsony hőmérsékleten X-Stream 2000 egységet használva. A kristályokat hurokra helyeztük nagy viszkozitású olajcseppben. A kristályok adatait standard X-scan eljárásokkal gyűjtöttük össze grafit egyenirányított Mo $K\alpha$ sugárzással. A kezdeti szerkezeti modellt direkt metódusokkal (SHELXS97) [43] állítottuk elő, ezzel megkaptuk a legtöbb nem hidrogén atomot, majd ezután a végső pozícióikba helyeztük, és finomítottuk őket teljes mátrix legkisebb négyzetes módszerrel (SHELXL97) [44]. A hidrogén atomokat sűrűségterképek különbségéből lokalizáltuk, és egy megfelelő modellel finomítottuk őket. Az összes krisztallográfiás adat megtalálható a Cambridge Crystallographic Data Centre-ben, webcím: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; (az anyagok számai: 687068 **98a** diazoninra; 687069 **98b** diazoninra; 687071 **105** származékra).

2.1.6.2. 3-actil-5,6-dihidro-1H,4H,7H-3,3a,6a,8-tetraazaindeno[3,3a-ajindén-2(3H)-7-dion (30d) előállítás

3,0123 g (14,90 mmol) **28c** ikeriont 50 ml ecetsavanhidridben elszuszpendáltunk, és 3 órán keresztül refluxoltuk. Az oldat sötétbarna színű lett. Ezután ezt az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük, és az oldószert vákuumrotáival lepároltuk. A kapott sötétbarna olajos anyagot etanolban fél órán keresztül refluxoltuk, majd bepároltuk. Az így nyert anyagot acetonnal és kevés hideg metanollal dörzsöltük, a keletkező szürkés port kiszűrtük, és vakuumexikátorban szárítottuk P_2O_5 fölött. A nyersterméket flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk szilikagél használva álló fázisként és DCM:MeOH 25:1-t eluensként. A második frakciót összegyűjtöttük, bepároltuk, ciklohexánnal eldörzsöltük és kiszűrtük. Így 1,0662 g (3,72 mmol, 25%) fehér porszerű anyagot (**30d**) kaptunk.

Termelés: fehér por, 1,0662 g, 25% (**28c** ikerionból); op 260-261 °C, ν_{\max} 3066-2877, 1754, 1726, 1698, 1637, 1559 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,84 (1H, dd, $J = 4,9$ Hz, H9), 7,73 (1H, br d, $J = 8,1$ Hz, H11), 7,49 (1H, dd, $J = 8,1, 4,9$ Hz, H10), 4,61 (1H, br d, $J = 13,7$ Hz, H6_{ekv}), 3,79 (1H, br d, $J = 17,4$ Hz, H1_{ekv})*, 3,79 (1H, br d, $J = 11,7$ Hz, H4_{ekv})*, 3,12 (1H, td, $J = 13,7, 4,2$ Hz, H6_{ax}), 2,96 (1H, td, $J = 11,7, 4,2$ Hz, H4_{ax}), 2,71 (1H, d, $J = 17,4$ Hz, H1_{ax}), 2,57 (3H, s, OC-CH₃), 1,96-1,87 (átfedés, 2H, m, H5_{ekv} és H5_{ax}), ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171,2 (C2), 166,5 (OC-CH₃), 165,3 (C7), 153,0 (C9), 148,9 (C7a), 141,0 (C11a), 129,0 (C11), 126,9 (C10), 76,2 (C11b), 52,8 (C4), 36,0 (C6), 35,6 (C1), 25,2 (OC-CH₃), 24,1 (C5); Számolt összetétel: C₁₄H₁₄N₄O₃ (286,29): C, 58,73; H, 4,93; N, 19,57. Mért összetétel: C, 59,05; H 4,79; N, 19,81%.

*: H1_{ekv} és H4_{ekv} átfednek

2.1.6.3. Általános eljárás a tetraciklusok (17a,b; 20a-e) és triciklusok (68b; 67a-c) hidrazonolízisére

A megfelelő prekursor (1mmol) 10 ml etanollal készült szuszpenziójához 92% N₂H₄·H₂O-ot (100 μ l-t oldjuk 100ml etanolban) adtunk cseppenként argon alatt szobahőmérsékleten, és az így kapott elegyet **30a,b** tetraciklusok és **98a-c** diazoninok esetén 30 percig, **44a,b,f-h** és **99b** tetraciklusok esetén 15 percig refluxoljuk. A kapott sárga színű oldatot néhány csepp ecetsavval semlegesítettük, és kb. 30 percig állni hagyjuk. A kivált kristályokat kiszűrtük, és hideg 7:3 MeOH-víz eleggyel (5ml) mostuk. Az analitikai mintákat átkristályosítással nyertük: EtOH (**96a,b**); DMF-EtOH (**97a-c** és **100a,b,f-h**). Miután kiszűrjük a DMF-EtOH elegyből, a **97a-c** és a **100a,b,f-h** vegyületeket etanollal mostuk, és P₂O₅ fölött szárítjuk 78 °C-on [34].

2.1.6.3.1. 5,6-dihidro-1H,4H,7H-3,3a,6a-triazaindeno[3,3a-ajindén-2(3H)-7-dion (**96a**)

Termelés: fehér por, 0,195 g, 80% (**30a** tetraciklusból); op 174–175 °C (irod. [7] 173–174 °C); ν_{\max} 3200, 1695, 1605 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,08 (1H, s, NH), 7,72 (1H, br d, $J = 7,3$ Hz, H8), 7.64 (1H, td, $J = 7,3, 1,2$ Hz, H9), 7,54-7,56 (átfedés, 2H, m, H10 és H11), 4,19 (1H, tdd, $J = 12,7, 4,4, 1,7$ Hz, H6_{eq}), 3,62 (1H, d, $J = 16,6$ Hz, H1_{endo}), 3,22 (1H, dt, $J = 11,3, 3,4$ Hz, H4_{ekv}), 3,15 (1H, td, $J = 12,7, 3,4$ Hz, H6_{ax}), 2,92 (1H, td, $J = 11,5, 2,7$ Hz, H4_{ax}), 2,18 (1H, d, $J = 16,6$ Hz, H1_{exo}), 1,71 (1H, br d, $J = 12,7$ Hz, H5_{ekv}), 1,42 (1H, qa, $J = 12,7, 1,7$ Hz, H5_{ax}); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 174,5 (C7), 167,0 (C2), 149,0 (C11a), 133,7 (C10), 130,5 (C9), 130,3 (C7a), 123,9 (C8), 122,1 (C11), 80,7 (C11b), 55,7 (C4), 35,9 (C6), 33,8 (C1), 24,5 (C5); ^{15}N NMR (DMSO- d_6) δ 162 (N3), 128 (N6a), 103 (N3a). Számolt összetétel: C₁₃H₁₃N₃O₂ (243,26): C, 64,19; H, 5,39; N, 17,27. Mért összetétel: C, 64,25; H 5,35; N, 17,30%.

2.1.6.3.2. (1*R**,11*B**R**)-5,6-dihidro-1-metil-1*H*,4*H*,7*H*-3,3*a*,6*a*-triazaindeno[3,3*a*]-*a*jindén-2(3*H*)-7-dion (**96b**)

Termelés: fehér por, 0,226 g, 88% (**30b** tetraciklusból); op 184–186 °C; ν_{\max} 3230, 1692, 1610 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,11 (1*H*, s, NH), 7,76 (1*H*, d, $J = 7,5$ Hz, H8), 7,63 (1*H*, t, $J = 7,3$ Hz, H10), 7,56, 7,63 (1*H*, t, $J = 7,3$ Hz, H9), 7,41 (1*H*, d, $J = 7,5$ Hz, H11), 4,21 (1*H*, br d, $J = 12,8$ Hz, H6_{ekv}), 3,70 (1*H*, qa, $J = 7,1$ Hz, H1), 3,20–3,16 (2*H*, m, H4_{ekv} és H6_{ax}), 3,07 (1*H*, t, $J = 11,3$ Hz, H4_{ax}), 1,72 (1*H*, br d, $J = 13,2$ Hz, H5_{ekv}), 1,43 (1*H*, qa, $J = 13,1$, 3,0 Hz, H5_{ax}), 0,56 (3*H*, d, $J = 7,1$ Hz, 1-CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 176,3 (C7), 167,1 (C2), 145,5 (C11a), 133,0 (C10), 131,4 (C7a), 130,4 (C9), 124,3 (C8), 123,3 (C11), 84,5 (C11b), 54,7 (C4), 35,9 (C6), 34,8 (C1), 24,8 (C5), 8,9 (1-CH₃); ^{15}N NMR (DMSO- d_6) δ 159 (N3), 127 (N6a), 98 (N3a). Számolt összetétel: C₁₄H₁₅N₃O₂ (257,29): C, 65,35; H, 5,88; N, 16,33. Mért összetétel: C, 65,30; H, 5,94; N, 16,40%.

2.1.6.3.3. (Z)-4,5,6,7-tetrahidro-2-hidroxi-pirazolo[1,5-*e*]benzo[*g*][1,5]diazonin-8-on (**97a**)

Termelés: fehér por, 0.199 g, 82% (**98a** diacetilzett diazoninból); op 326–330 °C szublim. (irod.[6] >300 °C); ν_{\max} 3200–2400 (br), 1669, 1615, 1550 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,58 (1*H*, s, OH), 7,67 (1*H*, t, $J = 7,2$ Hz, NH), 7,54 (1*H*, td, $J = 7,3$, 1,8 Hz, H10), 7,49 (1*H*, td, $J = 7,3$, 1,8 Hz, H11), 7,35 (1*H*, dd, $J = 7,4$, 2,0 Hz, H9), 7,33 (1*H*, dd, $J = 7,3$, 1,8 Hz, H12), 5,37 (1*H*, s, H1), 3,92 (1*H*, br d, $J = 13,0$ Hz, H4_{ekv}), 3,49 (1*H*, br t, $J = 12,8$ Hz, H4_{ax}), 3,17 (1*H*, br d, $J = 14,3$ Hz, H6_{ekv}), 2,79 (1*H*, m, H6_{ax}), 1,66 (1*H*, qa, $J = 13,7$ Hz, H5_{ax}), 1,50 (1*H*, br d, $J = 13,7$ Hz, H5_{ekv}); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171,1 (C8), 160,7 (C2), 141,4 (C12b), 140,3 (C8a), 130,5 (két koaleszcenciás vonal, C10 és C12), 129,4 (C11), 128,9 (C12a), 126,3 (C9), 93,5 (C1), 50,7 (C4), 44,0 (C6), 31,0 (C5); ^{15}N NMR (DMSO- d_6) δ 268 (N3), 182 (N3a), 124 (N7). Számolt összetétel: C₁₃H₁₃N₃O₂ (243,26): C, 64,19; H, 5,39; N, 17,27. Mért összetétel: C, 64,15; H 5,44; N, 17,32%.

2.1.6.3.4. (Z)-1-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-2-hidroxi-pirazolo[1,5-*e*]benzo[*g*][1,5]diazonin-8-on (**97b**)

Termelés: fehér por, 0,232 g, 90% (**98b** diacetilzett diazoninból); op 320–323 °C szublim. (irod.[6] >310 °C); ν_{\max} 3295, 3180–2300 (br), 1662, 1625, 1568 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,44 (1*H*, s, OH), 7,61 (1*H*, dd, $J = 9,5$, 4,9 Hz, NH), 7,54 (1*H*, td, $J = 7,3$, 1,5 Hz, H10), 7,50 (1*H*, td, $J = 7,3$, 1,5 Hz, H11), 7,35 (1*H*, dd, $J = 7,8$, 1,5 Hz, H9), 7,30 (1*H*, dd, $J = 7,3$, 1,5 Hz, H12), 3,88 (br d, $J = 13,9$ Hz, H4_{ekv}), 3,42 (1*H*, dd, $J = 13,9$, 10,8 Hz, H4_{ax}), 3,14 (1*H*, dt, $J = 15,2$, 4,9 Hz, H6_{ekv}), 2,74 (1*H*, dt, $J = 15,2$, 10,7 Hz, H6_{ax}), 1,63 (1*H*, qa, $J = 13,2$ Hz, H5_{ax}), 1,50 (3*H*, s, 1-CH₃), 1,47 (1*H*, dt, $J = 13,2$, 4,3 Hz, H5_{ekv}); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171,2 (C8), 159,2 (C2), 140,6 (C8a), 139,9 (C12b), 130,7 (C12), 130,4 (C10), 129,6 (C11), 128,6 (C12a), 126,4 (C9), 100,5 (C1),

50,7 (C4), 44,0 (C6), 31,6 (C5), 7,3 (1-CH₃); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) δ 266 (N3), 180 (N3a), 124 (N7). Számolt összetétel: C₁₄H₁₅N₃O₂ (257,29): C, 65,35; H, 5,88; N, 16,33. Mért összetétel: C, 65,41; H, 5,90; N, 16,41%.

2.1.6.3.5. *(Z)*-4,5,6,7-tetrahidro-2-hidroxi-1-fenilpirazolo[1,5-*e*]benzof[1,5]diazonin-8-on (**97c**)

Termelés: fehér por, 0.300 g, 94% (**98c** acetilezett származékból); op >360 °C; ν_{\max} 3260–2300 (br), 1662, 1611, 1573, 1221, 1184, 764 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10,11 (1H, s, OH), 7,83 (1H, dd, *J* = 9,6, 4,9 Hz, NH), 7,58 (1H, td, *J* = 7,7, 1,5 Hz, H10), 7,47 (1H, td, *J* = 7,7, 1,5 Hz, H11), 7,43 (1H, br d, *J* = 7,7 Hz, H9), 7,29 (1H, br d, *J* = 7,5 Hz, H12), 7,19 (2H, dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, H20 of 1-Ph), 7,09 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, H30 of 1-Ph), 7,00 (1H, tt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, H40 of 1-Ph), 3,97 (1H, br d, *J* = 14,9 Hz, H4_{ekv}), 3,48 (1H, dd, *J* = 14,9, 12,1 Hz, H4_{ax}), 3,22 (1H, dt, *J* = 15,0, 4,6 Hz, H6_{ekv}), 2,89 (1H, dt, *J* = 15,0, 9,8 Hz, H6_{ax}), 1,77 (1H, br qa, *J* = 13,0 Hz, H5_{ax}), 1,58 (1H, dt, *J* = 14,5, 4,7 Hz, H5_{ekv}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 171,3 (C8), 158,4 (C2), 141,0 (C8a), 138,6 (C12b), 133,4 (C10 of 1-Ph), 130,8 (két koaleszcenciás vonal, C10 és C12), 129,8 (C11), 128,6 (C12a), 128,5 (C30 of 1-Ph), 126,6 (C9), 125,7 (C40 of 1-Ph), 106,0 (C1), 50,8 (C4), 44,0 (C6), 31,0 (C5); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) δ 266 (N3), 188 (N3a), 122 (N7). Számolt összetétel: C₁₉H₁₇N₃O₂ (319,36): C, 71,46; H, 5,37; N, 13,16. Mért összetétel: C, 71,42; H, 5,33; N, 13,21%.

2.1.6.3.6. *(Z)*-4,5-dihidro-2-hidroxi-5,5-dimetilpirazolo[1,5-*d*]benzof[1,4]diazocin-7(6H)-on (**100a**)

Termelés: fehér por, 0.196 g, 76% (**44a** tetraciklusból); op >360 °C; ν_{\max} 3150–2200 (br), 1674, 1635, 1549, 1208, 1188, 782 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,75 (1H, s, OH), 7,69 (1H, s, NH), 7,55–7,51 (átlapolás, 3H, m, H8, H9 and H10), 7,23 (1H, m, H11), 5,70 (1H, s, H1), 3,79 (1H, d, *J* = 15,4 Hz, H4_{exo}), 3,51 (1H, *J* = 15,4 Hz, H4_{endo}), 1,30 (3H, s, 5-CH₃_{endo}), 1,10 (3H, s, 5-CH₃_{exo}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 170,9 (C7), 161,4 (C2), 143,3 (C11b), 139,2 (C7a), 130,8, 130,0 (két koaleszcenciás vonal), 129,6 (C8–11), 127,7 (C11a), 90,4 (C1), 56,1 (C4), 55,0 (C5), 29,8 (5-CH₃_{endo}), 29,1 (5-CH₃_{exo}); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) δ 271 (N3), 185 (N3a), 137 (N6). Számolt összetétel: C₁₄H₁₅N₃O₂ (257,29): C, 65,35; H, 5,88; N, 16,33. Mért összetétel: C, 65,37; H, 5,94; N, 16,29%.

2.1.6.3.7. *(Z)*-4,5-dihidro-2-hidroxi-1,5,5-trimetilpirazolo[1,5-*d*]benzof[1,4]diazocin-7(6H)-on (**100b**)

Termelés: fehér por, 0,193 g, 71% (**44b** tetraciklusból); 0,239 g, 88% (**99b** acetilezett származékból); mp >360 °C; ν_{\max} 3275, 3210–2350 (br), 1669, 1622, 1538, 1220, 1177, 790 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,67 (1H, s, OH), 7,56 (1H, s, NH), 7,58–7,53 (átlapolás, 3H, m, H8, H9 és H10), 7,28 (1H, m, H11), 3,74 (1H, d, *J* = 15,4 Hz, H4_{exo}), 3,50 (1H, *J* = 15,4 Hz, H4_{endo}), 1,83 (3H, s, 1-CH₃), 1,34 (3H, s, 5-CH₃_{endo}), 1,12 (3H, s, 5-CH₃_{exo}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 170,9 (C7), 160,0 (C2), 140,3 (C7a), 139,8 (C11b), 130,6, 130,01, 129,99, 129,7 (C8–11), 127,5 (C11a), 97,7 (C1), 56,1 (C4), 55,0 (C5),

29,6 (5-CH_{3endo}), 29,2 (5-CH_{3exo}); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) δ 270 (N3), 184 (N3a), 137 (N6). Számolt összetétel: C₁₅H₁₇N₃O₂ (271,31): C, 66,40; H, 6,32; N, 15,49. Mért összetétel: C, 66,44; H, 6,39; N, 15,47%.

2.1.6.3.8. *(Z)*-*(exo)*-5-etil-4,5-dihidro-2-hidroxipirazolo[1,5-*d*]benzof[1,4]diazocin-7(6H)-on (**100f**)

Termelés: fehér por, 0,160 g, 62% (**44f** tetraciklusból); mp 300–304 °C; ν_{\max} 3305, 3130–2300 (br), 1675, 1610, 1531, 1212, 1191, 800 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.26 (1H, s, OH), 8.06 (1H, d, *J* = 9,4 Hz, NH), 7,48–7,44 (átlapolás, 2H, m, H9 and H10), 7,36–7,32 (átlapolás, 2H, m, H8 and H11), 5,50 (1H, s, H1), 3,97 (1H, dd, *J* = 12,6, 3,0 Hz, 4H_{endo}), 3,78 (1H, t, *J* = 12,6, 4H_{exo}), 3,44 (1H, m, 5H), 1,43 (2H, qui, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₃), 0,78 (3H, t, *J* = 7,0 Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 171,7 (C7), 161,2 (C2), 142,7 (C11b), 136,2 (C7a), 130,6 és 130,5 (C9 és C10), 130,1 (C8), 129,1 (C11a), 128,0 (C8), 95,8 (C1), 58,1 (C4), 53,3 (C5), 25,8 (CH₂CH₃), 11,4 (CH₂CH₃); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) δ 272 (N3), 183 (N3a), 128 (N6). Számolt összetétel: C₁₄H₁₅N₃O₂ (257,29): C, 65,35; H, 5,88; N, 16,33. Mért összetétel: C, 65,40; H, 5,90; N, 16,24%.

2.1.6.3.9. *(Z)*-*(exo)*-5-izo-butil-4,5-dihidro-2-hidroxipirazolo[1,5-*d*]benzof[1,4]diazocin-7(6H)-on (**100g**)

Termelés: fehér por, 0,194 g, 68% (**44g** tetraciklusból); op 285–287 °C; ν_{\max} 3300, 3200–2300 (br), 1668, 1625, 1538, 1232, 1178, 776 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,25 (1H, br s, OH), 8,08 (1H, d, *J* = 9,6 Hz, NH), 7,49–7,45 (átlapolás, 2H, m, H9 és H10), 7,37–7,33 (átlapolás, 2H, m, H8 és H11), 5,53 (1H, s, H1), 3,93 (1H, dd, *J* = 13,5, 4,5 Hz, H4_{endo}), 3,79 (1H, t, *J* = 13,5 Hz, H4_{exo}), 3,58 (1H, m, H5), 1,64 [1H, m, CH₂CH(CH₃)₂], 1,46 [1H, ddd, *J* = 14,5, 11,3, 4,7 Hz, CH(H)CH(CH₃)₂], 1,09 [1H, ddd, *J* = 14,5, 10,3, 3,4 Hz, CH(H)CH(CH₃)₂], 0,79 [3H, d, *J* = 6,7 Hz, CH₂CH(CH₃)(CH₃)], 0,55 [3H, d, *J* = 6,7 Hz, CH₂CH(CH₃)(CH₃)]; ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 171,4 (C7), 161,0 (C2), 142,9 (C11b), 136,1 (C7a), 130,7 és 130,5 (C9 és C10), 130,1 (C8), 129,1 (C11a), 127,8 (C8), 95,7 (C1), 58,4 (C4), 49,6 (C5), 40,9 [CH₂CH(CH₃)₂], 24,8 [CH₂CH(CH₃)₂], 23,8 [CH₂CH(CH₃)(CH₃)], 21,5 [CH₂CH(CH₃)(CH₃)]; ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) δ 272 (N3), 185 (N3a), 129 (N6). Számolt összetétel: C₁₆H₁₉N₃O₂ (285,34): C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73. Mért összetétel: C, 67,28; H, 6,65; N, 14,74%.

2.1.6.3.10. *(Z)*-*(exo)*-5-etil-4,5-dihidro-2-hidroxi-1-metilpirazolo[1,5-*d*]benzof[1,4]diazocin-7(6H)-on (**100h**)

Termelés: fehér por, 0,209 g, 77% (**44h** tetraciklusból); op 312–315 °C; ν_{\max} 3295, 3180–2300 (br), 1662, 1625, 1545, 1210, 1158, 754 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,57 (1H, br s, OH), 7,96 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, NH), 7,49 (1H, t, *J* = 7,3 Hz, H10), 7,45 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, H9), 7,34 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H8), 7,27 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H11), 3,92 (1H, dd, *J* = 13,0, 5,0 Hz, H4_{endo}), 3,43 (1H, t, *J* = 13,0 Hz, H4_{exo}), 3,37 (1H, m, H5), 1,62(3H, s, 1-CH₃), 1,42 (2H, qui, *J* = 7,0

Hz, CH₂CH₃), 0,78 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 171,9 (C7), 159,8 (C2), 139,1 (C11b), 137,2 (C7a), 130,8 (C10), 130,2 (C9), 129,9 (C8), 129,6 (C11a), 127,9 (C11), 101,6 (C1), 57,8 (C4), 53,6 (C5), 25,2 (CH₂CH₃), 11,5 (CH₂CH₃), 7,9 (1-CH₃); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) δ 270 (N3), 182 (N3a), 131 (N6). Számolt összetétel: C₁₅H₁₇N₃O₂ (271,31): C, 66,40; H, 6,32; N, 15,49. Mért összetétel: C, 66,33; H, 6,37; N, 15,44%.

2.1.6.3.11. *(Z)*-4,5,6,7-tetrahidro-2-hidroxi-pirazolol[1,5-pirido[*g*][1,5]diazonin-8-on (97d)

Termelés: fehér por, 0,1340 g, 15% (**30d** tetraciklusból); op 361–365 °C, *v*_{max} 3170-2610 (br), 1617, 1559, 1474 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,74 (1H, s, OH), 8,73 (1H, br d, *J* = 4,7 Hz, H10), 7,93 (1H, br t, *J* = 10,1 Hz, NH), 7,89 (1H, dd, *J* = 7,7, 2,0 Hz, H12), 7,58 (1H, dd, *J* = 7,7, 4,7 Hz, H11), 5,52 (1H, s, H1), 3,99 (1H, br d, *J* = 14,5 Hz, H_{4ekv}), 3,51 (1H, t, *J* = 13,5 Hz, H_{4ax}), 3,25 (1H, br d, *J* = 14,5 Hz, H_{6ekv}), 2,86 (1H, dt, *J* = 13,6, 10,1 Hz, H_{6ax}), 1,77 (1H, qa, *J* = 13,0 Hz, H_{5ax}), 1,58 (1H, br d, *J* = 14,5 Hz, H_{5ekv}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 169,0 (C8), 160,8 (C2), 157,0 (C8a), 151,1 (C10), 139,2 (C12b), 138,8 (C12), 124,8 (C12a), 124,4 (C11), 94,0 (C1), 50,9 (C4), 43,3 (C6), 30,9 (C5); Számolt összetétel: C₁₂H₁₂N₄O₂ (244,25): C, 59,01; H, 4,25; N, 22,94. Mért összetétel: C, 58,37; H 4,41; N, 22,42%.

2.1.6.4. Általános eljárás a báziskatalizált gyűrűtágulási reakciókra 96a,b,30d → 97a,b,d

A megfelelő prekuzort (1mmol) 10% NaHCO₃ vizes oldatban elszuszpendáljuk, majd 3 órán keresztül refluxoljuk. A kapott sárga oldatot lehűtöttük, és a pH-ját tömény sósavval 5-6 közöttire állítottuk. Miután hűtőszekrényben 1 órán keresztül állni hagyjuk, a kristályokat kiszűrjük, vízzel mostuk és szárítottuk. Termelés: 0,224 g, 92% **97a** diazoninra; 0,247 g, 96% **97b** diazoninra. Az analitikai mintákat etanolból történő átkristályosítással nyerjük. Az anyagok spektroszkópiai adatait a 2.1.7.3. fejezetben tüntettem fel [34].

2.1.6.5. Általános eljárás a 97a,b; 44b és 100b anhidrid indukált gyűrűtranszformációjára

A megfelelő prekuzort (1mmol) 50mmol anhidridben feloldottuk, és 140 °C-on kevertetjük a következő időintervallumokon keresztül: 1 óra (**97a,b**+ecetsavanhidrid); 8 óra (**44b**+propionsavanhidrid); 2 óra (**100b**+propionsavanhidrid). Az ecetsav vagy propionsavanhidrid feleslegét csökkentett nyomáson desztilláljuk (2-5 mbar; az olajfűrdő hőmérsékletét 90

és 100°C között tartjuk). A kapott barnás szilárd anyagot metanollal elpépesítjük, kiszűrjük, vízzel alaposan mossuk és diklórmetánnal (30ml) kiextraháljuk az anyalúgot. Az oldatot MgSO₄ fölött szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. Az így kapott anyagot flash oszlopkromatográfiával tisztítjuk *n*-hexán–EtOAc (5:1) eluent használva. Így megkapjuk **98a,b** terméket vagy az el nem reagált **45b** kiindulási anyagot. A fel nem oldódott monopropionil származékot **99b** (**45b** és **100b**-ből) kátrányos anyagok szennyeznek, ezért flash oszlopkromatográfiával tisztítjuk DCM–MeOH (20:1)-et használva eluensként. Az analitikai mintákat átkristályosítjuk: **98a,b** (DCM-ciklohexán); **99b** (EtOH) [34].

2.1.6.6. Az acilezett közepek tagszámú heterociklusok adatai

2.1.6.6.1. (*Z*)-7-acetil-2-acetoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*e*]benzo[*g*][1,5]diazonin-8-on (**98a**)

Termelés: fehér prizmák, 0,268 g, 82% (**97a** diazoninból); op 153–155 °C (irod.[6] 154–155 °C); ν_{\max} 1754, 1690, 1568, 1548, 1212, 1178, 772 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,64–7,56 (átfedés, m, 3H, H_{9–11}), 7,43 (1H, m, H₁₂), 6,13 (1H, s, H₁), 4,17 (1H, br d, $J = 15,3$ Hz, H_{4_{ekv}}), 4,09 (1H, dd, $J = 15,0, 4,5$ Hz, H_{6_{ekv}}), 3,85 (1H, br t, $J = 14,1$ Hz, H_{4_{ax}}), 3,01 (1H, dd, $J = 14,5, 11,4$ Hz, H_{6_{ax}}), 2,29 (3H, s, OCOCH₃), 2,23 (3H, s, NCOCH₃) átlapol 2,21 (1H, br qa, $J = 14,9$ Hz, H_{5_{ax}}), 1,60 (1H, br d, $J = 15,0$ Hz, H_{5_{ekv}}); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 172,9 (NCOCH₃), 172,7 (C8), 167,5 (OCOCH₃), 154,3 (C2), 140,3 (C8a), 138,7 (C12b), 130,5 (C10), 130,4 (C11), 130,0 (C9), 127,2 (két koaleszcenciás vonal, C12 és C12a), 98,5 (C1), 49,9 (C4), 46,0 (C6), 27,1 (C5), 26,1 (NCOCH₃), 20,7 (OCOCH₃); ¹⁵N NMR (CDCl₃) δ 278 (N3), 194 (N3a), 172 (N7). Számolt összetétel: C₁₇H₁₇N₃O₄ (327,33): C, 62,38; H, 5,23; N, 12,84. Mért összetétel: C, 62,33; H, 5,26; N, 12,88%.

2.1.6.6.2. (*Z*)-7-acetil-2-acetoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1-metilpirazolo[1,5-*e*]benzo[*g*][1,5]diazonin-8-on (**98b**)

Termelés: fehér lemezek, 0,307 g, 90% (**97b** diazoninból); op 179–181 °C; ν_{\max} 1771, 1683, 1567, 1513, 1224, 1172, 769 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,66–7,61 (átlapol m, 2H, H₁₀ és H₁₁), 7,58 (1H, m, H₉), 7,43 (1H, m, H₁₂), 4,16 (1H, br d, $J = 15,1$ Hz, H_{4_{ekv}}) némileg átlapol: 4,11 (1H, dd, $J = 15,1, 4,7$ Hz, H_{6_{ekv}}), 3,76 (1H, ddd, $J = 15,1, 12,7, 1,7$ Hz, H_{4_{ax}}), 3,01 (1H, dd, $J = 14,7, 11,8$ Hz, H_{6_{ax}}), 2,30 (3H, s, OCOCH₃), 2,23 (3H, s, NCOCH₃) átfed: 2,22 (1H, br qa, $J = 14,9$ Hz, H_{5_{ax}}), 1,66 (3H, s, 1-CH₃), 1,54 (1H, br d, $J = 15,1$ Hz, H_{5_{ekv}}); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,6 (NCOCH₃), 173,3 (C8), 168,6 (OCOCH₃), 153,6 (C2), 139,4 (C8a), 139,2 (C12b), 131,12 és 131,07 (C10 és C11), 130,7

(C9), 127,6 (C12), 127,1 (C12a), 107,5 (C1), 50,1 (C4), 46,3 (C6), 27,3 (C5), 26,2 (NCOCH₃), 20,9 (OCOCH₃), 7,0 (1-CH₃); ¹⁵N NMR (CDCl₃) δ 279 (N3), 193 (N3a), 172 (N7). Számolt összetétel: C₁₈H₁₉N₃O₄ (341,36): C, 63,33; H, 5,61; N, 12,31. Mért összetétel: C, 63,40; H, 5,57; N, 12,28%.

2.1.6.6.3. (Z)-4,5-dihidro-1-metil-2-propioniloxipirazolo[1,5-d]benzof[1,4]diazocin-7(6H)-on (**99b**)

Termelés: sárga szilárd por, 0,137 g, 42% (**44b** tetraciklusból) és 0,272 g, 83% (**100b** diazocinból); op 215–217 °C; ν_{\max} 3305, 1765, 1641, 1583, 1551, 1222, 1154, 744 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,69 (1H, m, H8), 7,57–7,51 (átfed, m, 2H, H9–10), 7,31 (1H, m, H11), 5,77 (1H, s, NH), 3,93 (1H, d, *J* = 15,1 Hz, H_{4^{exo}}), 3,83 (1H, d, *J* = 15,1 Hz, H_{4^{endo}}), 2,64 (2H, qa, *J* = 7,6 Hz, OCOCH₂CH₃), 1,89 (3H, s, 1-CH₃), 1,47 (3H, s, 5-CH_{3^{endo}}), 1,29 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, OCOCH₂CH₃), 1,26 (3H, s, 5-CH_{3^{exo}}), ¹³C NMR (CDCl₃) δ 172,5 (OCOCH₂CH₃), 171,6 (C7), 154,1 (C2), 141,0 (C11b), 138,0 (C7a), 131,0 (C10), 130,3 (C9), 130,1 (C8), 130,0 (C11), 127,1 (C11a), 105,1 (C1), 56,4 (C4), 55,5 (C5), 30,1 (5-CH_{3^{endo}}), 29,5 (5-CH_{3^{exo}}), 27,7 (OCOCH₂CH₃), 9,5 (OCOCH₂CH₃), 7,5 (1-CH₃). Számolt összetétel: C₁₈H₂₁N₃O₃ (327,38): C, 66,04; H, 6,47; N, 12,84. Mért összetétel: C, 65,99; H, 6,50; N, 12,80%.

2.1.6.7. (Z)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-7-fenacetil-2-fenacetoxipirazolo[1,5-e]benzo[g][1,5]diazonin-8-on (**98c**)

2,01 g (10 mmol) **28b** triazaindenoinánont és 12,70 g (50 mmol) fenilecetsavanhidridet összemértünk, és 3 órán keresztül 140°C-on kevertettük. A kapott barna elegyet lehűtöttük, és etanolt (40 ml) adtunk hozzá, majd a kapott oldatot 2 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, és egy éjszakára hűtőszekrénybe helyeztük. A kicsapódott mikrokristályokat kiszűrtük, és hideg etanollal (5 ml) mostuk és szárítottuk. Az analitikai mintát DCM-ciklohexán elegyből kristályosítottuk át [34].

Termelés: kis fehér tük, 0,211 g, 38% (**28b** tetraciklusból); op 203–205 °C; ν_{\max} 1761, 1689, 1578, 1525, 1220, 1164, 753 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,60–7,53 (átfed, 3H, m, H9–11), 7,43 (1H, d, *J* = 7,3 Hz, H12), 7,30–7,18 (átfed, 10H, m, OCOCH₂Ph and NCOCH₂Ph), 7,08–7,00 (átfed, 3H, m, H30–50 of 1-Ph), 6,94 (2H, d, *J* = 7,7 Hz, H20 of 1-Ph), 4,24 (1H, br d, *J* = 12,0 Hz, H_{4^{ekv}}), 4,17 (1H, br d, *J* = 12,8 Hz, H_{6^{ekv}}), 4,06 (1H, d, *J* = 16,7 Hz, NCOCHHC₆H₅), 3,83–3,77 (átfed, m, 3H, H_{4^{ax}} and OCOCH₂C₆H₅), 3,60 (1H, d, *J* = 16,7 Hz, NCOCHHC₆H₅), 3,08 (1H, t, *J* = 12,8 Hz, H_{6^{ax}}), 2,31 (1H, br qa, *J* = 15,3 Hz, H_{5^{ax}}), 1,55 (1H, br d, *J* = 15,3 Hz, H_{5^{ekv}}); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 175,0 (C8), 169,2 (OCOCH₂Ph), 152,4 (C2), 139,7 (C8a), 138,5 (C12b), 135,2 (C10 of

NCOCH₂Ph), 133,2 (C10 of OCOCH₂Ph), 130,1 (C10 of 1-Ph), 131,33, 131,29, 131,25, 130,3, 129,9, 129,1, 128,9, 128,6 (két koaleszcenciás vonal), 127,9 (két koaleszcenciás vonal), 127,2, 127,1 (Ar-CH jelek), 50,5 (C4), 46,7 (C6), 44,5 (NCOCH₂Ph), 41,5 (OCOCH₂Ph), 27,1 (C5); ¹⁵N NMR (CDCl₃) δ 281 (N3), 196 (N3a), 172 (N7). Számolt összetétel: C₃₅H₂₉N₃O₄ (555,62): C, 75,66; H, 5,26; N, 7,56. Mért összetétel: C, 75,59; H, 5,28; N, 7,60%.

2.1.6.8. 66b N,O-diallilezése: (Z)-7-allil-2-alliloxi-1-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-e]benzo[g][1,5]diazonin-8-on (101) előállítás

Argonatmoszféra alatt kis részletekben 2,57 g (10 mmol) **97b** diazonint adtunk 0,48 g (20 mmol) NaH 50 ml abszolút THF-el készített szuszpenziójához. A kapott sárgás szuszpenziót kb. 5-10 percig kevertettük 25 °C -n, amíg a hidrogénfejlődés meg nem szűnt. Miután cseppenként 2,42 g (20 mmol) allil-bromidot adtunk az elegyhez, azt 1 órán keresztül refluxoltuk, majd szárazra pároltuk. A visszamaradt olajos anyagot 50 ml diklórmetánban feloldottuk, és az oldhatatlan sót kiszűrtük. Az oldatot 2x50 ml vízzel extraháltuk és MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A visszamaradt olajos anyagot ezután flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk, *n*-hexán-EtOAc (8:1) eluenst használva. Az első sávot, mely UV-fényben látható volt, összegyűjtöttük és bepároltuk. A kapott olajos anyagra *n*-hexánt öntöttünk és a hűtőbe helyeztük, ahol a halványsárga olaj megszilárdult. Ezt kiszűrve és megszáritva analitikailag tisztán megkaptuk **101** származékot [34].

Termelés: halványsárga mikrokristályos por, 2,292 g, 68%; op 131–133 °C; ν_{\max} 1643, 1498, 1464, 1216, 1191, 786 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,52 (1H, td, *J* = 7,7, 1,3 Hz, H10), 7,48 (1H, td, *J* = 7,7, 1,3 Hz, H11), 7,44 (1H, dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, H9), 7,32 (1H, br d, *J* = 7,5 Hz, H12), 6,11 (1H, ddt, *J* = 17,3, 10,6, 5,3 Hz, H15), 5,62 (1H, ddt, *J* = 16,9, 10,8, 5,5 Hz, H18), 5,42 (1H, dqa, *J* = 17,3, 1,7 Hz, H16_{transz}), 5,26 (1H, dqa, *J* = 10,7, 1,7 Hz, H16_{cisz}), 5,14 (1H, dqa, *J* = 17,0, 1,5 Hz, H17_{transz}), 5,08 (1H, dqa, *J* = 10,8, 1,5 Hz, H17_{cisz}), 4,72 (2H, br d, *J* = 5,3 Hz, H14), 4,11 (1H, dt, *J* = 15,0, 3,2 Hz, H4_{ekv}), 4,03 (1H, br dd, *J* = 15,0, 5,3 Hz, H6_{ekv}), 3,69 (1H, dd, *J* = 15,0, 7,0 Hz, H6_{ax}), 3,62 (1H, ddd, *J* = 15,0, 12,6, 2,1 Hz, H4_{ax}), 3,25 (2H, br d, *J* = 5,5 Hz, H19), 2,15 (1H, m, H5_{ax}), 1,42 (1H, br d, *J* = 15,2 Hz, H5_{ekv}), 1,72 (3H, s, H13); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170,0 (C8), 160,7 (C2), 140,7 (C12a), 140,2 (C8a), 134,2 (C15), 133,7 (C18), 130,5 (C11), 130,3 (C10), 129,3 (C9), 128,5 (C12a), 126,1 (C12), 117,8 (C16), 117,4 (C17), 102,5 (C1), 69,7 (C14), 50,3 (C4), 49,4 (C19), 48,1 (C6), 27,8 (C5), 6,6 (C13); ¹⁵N NMR (CDCl₃) δ 261 (N3), 182 (N3a),

125 (N7). Számolt összetétel: C₂₀H₂₃N₃O₂ (337,42): C, 71,19; H, 6,87; N, 12,45. Mért összetétel: C, 71,28; H, 6,88; N, 12,38%.

2.1.6.9. 101 merev diazoninra alkalmazott RCM reakció

101 dialillezett diazonin (0,337g, 1 mmol) előzetesen argonnal levegőmentesített 50 ml száraz benzollal készült oldatához Grubbs I katalizátort [Cl₂RuP(C₆H₁₁)₃(=CHC₆H₅) (1,3-dimezilimidazol-2-ilén)] (0,187g, 0,2 mmol) adtunk. Az oldatot 5 órán keresztül refluxoltuk argon alatt, majd szárazra pároltuk. A kapott sötétpiros elegyet flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk *n*-hexán–EtOAc (5:1) eluent használva. Az első eluálódó frakciót félretettük, és a második jól elvált frakciót összegyűjtöttük és bepároltuk. A visszamaradt szilárd anyagot etanolból átkristályosítva jutottunk **102** termék analitikailag tiszta formájához. Az első frakció **103** és **104** termékek elegyét tartalmazta, így ezt újra flash oszlopkromatográfiának vetettük alá *n*-hexán–Et₂O (15:1) eluent használva. **103** termék volt az első, míg **104** a második frakció. **103** és **104** termékek *n*-hexán alatt állva, hűtőben egy éjszaka alatt megszilárdultak. Az így kapott szilárd anyagot kiszűrve és megszáritva nyertünk analitikailag tiszta mintákat [34].

2.1.6.10. 101 diazoninra alkalmazott RCM -ből nyert anyagok adatai

2.1.6.10.1. (*Z*)-2-alliloxi-1-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*e*]benzo[*g*]1,5]diazonin-8-on (**102**)

Termelés: halvány sárga tük, 0.072 g, 24%; op 254–256 °C; ν_{\max} 3240, 1655, 1494, 1476, 1211, 1189, 780 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,51 (1H, t, *J* = 7,7 Hz, H11), 7,47 (1H, t, *J* = 7,7 Hz, H10), 7,43 (1H, br d, *J* = 7,5 Hz, H9), 7,30 (1H, d, *J* = 7,7 Hz, H12), 6,52 (1H, dd, *J* = 9,1, 4,9 Hz, NH), 6,06 (1H, ddt, *J* = 17,0, 10,5, 5,4 Hz, H15), 5,37 (1H, dq, *J* = 17,0, 1,5 Hz, H16_{transz}), 5,21 (1H, br d, *J* = 10,5 Hz, H16_{cisz}), 4,68 (2H, br d, *J* = 5,4 Hz, H14), 4,10 (1H, br d, *J* = 14,2 Hz, H4_{ekv}), 3,58 (1H, t, *J* = 13,5 Hz, H4_{ax}), 3,26 (1H, dt, *J* = 14,4, 4,9 Hz, H6_{ekv}), 2,95 (1H, dt, *J* = 14,4, 9,3 Hz, H6_{ax}), 1,91 (1H, br qa, *J* = 13,2 Hz, H5_{ax}), 1,67 (3H, s, H13), 1,50 (1H, dt, *J* = 15,0, 3,4 Hz, H5_{ekv}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 173,0 (C8), 160,7 (C2), 140,0 (C12b), 139,1 (C8a), 134,1 (C15), 130,5 (C12), 130,3 (C11), 129,7 (C10), 128,5 (C12a), 126,3 (C9), 117,5 (C16), 102,6 (C1), 69,6 (C14), 50,6 (C4), 44,2 (C6), 31,4 (C5), 6,6 (C13); ¹⁵N NMR

(DMSO-*d*₆) δ 262 (N3), 182 (N3a), 121 (N7). Számolt összetétel: C₁₇H₁₉N₃O₂ (297,35): C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13. Mért összetétel: C, 68,60; H, 6,58; N, 14,09%.

2.1.6.10.2. *(Z)*-2-alliloxi-1-metil-7-[(*E*)-propén-1-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*e*]benzo[*g*][1,5]diazonin-8-on (**103**)

Termelés: halványsárga mikrokristályos por, 0,061 g, 18%; op 139–141 °C; ν_{\max} 1690, 1592, 1541, 1205, 1163, 779, 640 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,51 (1H, td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, H10), 7,47 (1H, td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, H11), 7,41 (1H, dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, H9), 7,31 (1H, br d, *J* = 7,5 Hz, H12), 6,91 (1H, br d, *J* = 14,7 Hz, H19), 6,04 (1H, ddt, *J* = 17,4, 10,4, 5,4 Hz, H15), 5,34 (1H, dq, *J* = 17,4, 1,7 Hz, H16_{transz}), 5,21 (1H, dq, *J* = 10,5, 1,7 Hz, H16_{cisz}), 4,98 (1H, dq, *J* = 14,7, 6,3 Hz, H18), 4,69–4,63 (átfed, m, 2H, H14), 4,08 (1H, br d, *J* = 15,2 Hz, H4_{ekv}), 3,60 (1H, t, *J* = 13,8 Hz, H4_{ax}), 3,54 (1H, dd, *J* = 14,9, 4,6 Hz, H6_{ekv}), 3,32 (1H, dd, *J* = 14,9, 9,8 Hz, H6_{ax}), 2,22 (1H, dq, *J* = 15,0, 10,0 Hz, H5_{ax}), 1,68 (átfed, 6H, s, H13 és dd, *J* = 6,3, 1,8 Hz, H17), 1,44 (1H, dt, *J* = 15,0, 4,5 Hz, H5_{ekv}); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168,9 (C8), 161,0 (C2), 140,0 (C8a), 139,8 (C12b), 134,5 (C15), 130,0 (C12), 129,9 (C10), 129,7 (C11), 128,4 (C12a), 126,4 (C9), 125,7 (C19), 108,5 (C18), 102,6 (C1), 69,8 (C14), 50,3 (C4), 46,8 (C6), 26,8 (C5), 16,0 (C17), 6,5 (C13); ¹⁵N NMR (CDCl₃) δ 261 (N3), 182 (N3a), 149 (N7). Számolt összetétel: C₂₀H₂₃N₃O₂ (337,42): C, 71,19; H, 6,87; N, 12,45. Mért összetétel: C, 71,27; H, 6,96; N, 12,48%.

2.1.6.10.3. *(Z)*-7-allil-1-metil-3-[(*E*)-propén-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-3H-pirazolo[1,5-*e*]benzo[*g*][1,5]diazonin-3,8-dion (**104**)

Termelés: fehér mikrokristályos por, 0,037 g, 11%; op 144–145 °C; ν_{\max} 1662, 1651, 1565, 1483, 1215, 1177, 753, 648 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,59–7,50 (átfed, m, 3H, H9–11), 7,39 (1H, br d, *J* = 7,39 Hz, H12), 6,57 (1H, dq, *J* = 14,3, 1,7 Hz, H14), 5,79 (1H, m, H18), 5,64 (1H, dq, *J* = 14,4, 6,7 Hz, H15), 5,20 (1H, dq, *J* = 10,4, 1,7 Hz, H17_{cisz}), 5,15 (1H, dq, *J* = 17,4, 1,7 Hz, H17_{transz}), 4,23 (1H, ddt, *J* = 15,2, 5,3, 1,7 Hz, H19_{exo}), 3,84 (1H, br d, *J* = 15,8 Hz, H4_{ekv}), 3,58 (1H, ddt, *J* = 15,2, 7,5, 1,7 Hz, H19_{endo}), 3,20–3,16 (átfed, m, 2H, H4_{ax} és H6_{ekv}), 2,88 (1H, dd, *J* = 15,4, 10,3 Hz, H6_{ax}), 1,84 (3H, dd, *J* = 6,8, 1,7 Hz, H16), 1,72 (3H, s, H13), 1,62 (1H, br q, *J* = 14,9 Hz, H5_{ax}), 1,27 (1H, dt, *J* = 15,0, 4,5 Hz, H5_{ekv}); ¹³C NMR δ 170,4 (C8), 166,4 (C2), 153,4 (C12b), 138,9 (C8a), 132,9 (C18), 130,8 (C10), 129,8 (C11), 129,6 (C12), 127,5 (két koaleszcenciás vonal, C9 and C12a), 121,5 (C14), 118,3 (C17), 116,1 (C15), 112,2 (C1), 50,5 (C4), 48,6 (C6), 48,4 (C19), 24,3 (C5), 15,5 (C16), 7,8 (C13); ¹⁵N NMR (CDCl₃) δ 153 (N3), 105 (N3a), 124 (N7). Számolt összetétel: C₂₀H₂₃N₃O₂ (337,42): C, 71,19; H, 6,87; N, 12,45. Mért összetétel: C, 71,24; H, 6,97; N, 12,38%.

2.1.6.11. 97b diazonin áthidalása 1,3-bisz(bromometil)benzollal történő alkilezéssel: (Z)-1-metil-2-O-7-(benzol-1,3-diildimetándiil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-e]benzo[g][1,5]diazonin-8-on (105)

Argonatmoszféra alatt kis részletekben 2,57 g (10 mmol) **97b** diazonint adtunk 0,24 g (10 mmol) NaH 80 ml abszolút THF-el készített szuszpenziójához. A kapott sárgás szuszpenziót kb. 5-10 percig kevertettük 25 °C-on, amíg a hidrogénfejlődés meg nem szűnt. Egy adagban 2,64 g (10 mmol) 1,3-bisz(bromometil)benzol adtunk az elegyhez, azt fél órán keresztül refluxoltuk, majd 25°C-ra hűtöttük. Miután a második részletét is hozzáadtuk a NaH-nek (0,24 g, 10 mmol), 10 percet kevertettük 25°C-on, egy órán keresztül refluxoltuk, majd bepároltuk. A hátra maradt szilárd anyagot 50 ml diklórmetánban feloldottuk, és a fel nem oldódott anyagokat kiszűrtük. Az oldatot 2x50 ml vízzel kiráztuk, majd MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A kapot szilárd keveréket flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk *n*-hexán–EtOAc (5:1) eluenst használva. Az első UV-fényben látható frakciót összegyűjtöttük és bepároltuk. **105** áthidalt termék fehér kristályait 5 ml hideg etanolban mostuk, szűrtük és szárítottuk. Az analitikai mintákat etanolból történő átkristályosítással nyertük [34].

Termelés: fehér kockák, 0,970 g, 27%; op 251–252 °C; ν_{\max} 1639, 1480, 1419, 1196, 947, 760, 651 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,48 (1H, td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, H10), 7,43–7,39 (átfed, m, 2H, H9 and H11), 7,30 (1H, br d, *J* = 7,5 Hz, H17), 7,24 (1H, br d, *J* = 7,6 Hz, H12), 7,21 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, H16), 7,14 (br d, *J* = 7,5 Hz, H15), 6,74 (1H, br s, H19), 5,61 (1H, d, *J* = 14,3 Hz, H20_{exo}), 5,03 (1H, d, *J* = 10,9 Hz, H13_{exo}), 4,88 (1H, d, *J* = 10,9 Hz, H13_{endo}), 3,75 (1H, br d, *J* = 14,5 Hz, H6_{ekv}), 3,42–3,38 (átfed, m, 2H, H4_{ax} és H6_{ax}), 3,35 (1H, d, *J* = 14,3 Hz, H20_{endo}), 3,28 (1H, dd, *J* = 15,4, 5,3 Hz, H4_{ekv}), 1,66 (3H, s, H20), 1,55 (1H, br qa, *J* = 14,5 Hz, H5_{ax}), 1,30 (1H, dt, *J* = 15,4, 4,5 Hz, H5_{ekv}); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170,7 (C8), 158,2 (C2), 140,6 (C8a), 140,1 (C12b), 139,4 (C18), 136,1 (C14), 132,1 (C19), 130,5 (két koaleszcenciás vonal, C10 és C12), 129,6 (C17), 129,4 (C11), 128,8 (C15), 128,6 (C16), 128,0 (C12a), 108,9 (C1), 75,0 (C13), 53,7 (C4), 52,5 (C20), 50,0 (C6), 30,6 (C5), 7,0 (C21); ¹⁵N NMR (CDCl₃) δ 282(N3), 192(N3a), 135 (N7). Számolt összetétel: C₂₂H₂₁N₃O₂ (359,42): C, 73,52; H, 5,89; N, 11,69. Mért összetétel: C, 73,54; H, 5,94; N, 11,74%.

2.2. ÚJ KÖZEPES TAGSZÁMÚ KIRÁLIS PIRAZOLONAFTO- ÉS BENZODIAZOCINONOK ELŐÁLLÍTÁSA

2.2.1. Bevezetés

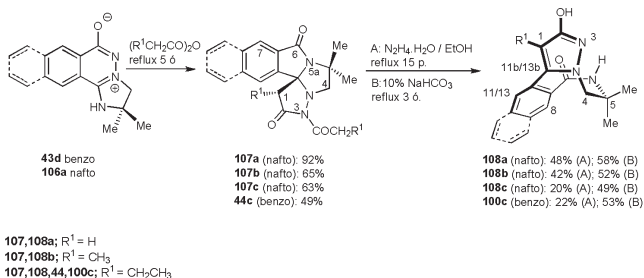
A közepes tagszámú heterociklusok folyamatban lévő kutatásának folytatásaként további pirazolodiazocinek szintézisét hajtottuk végre, beleértve a királis 2-aminoalkoholokon alapuló enantiomer tiszta származékokat. Az így előállított pirazolonaftodiazocinok szintén érdekesek lehetnek a központi idegrendszer-orientált vizsgálatokban. Azt is vártuk, hogy ha a C1 pozícióban lévő metilcsoportot etilcsoportra cseréljük, akkor az a gyűrűrendszer konformációs flexibilitásának szignifikáns csökkenését eredményezi [34].

2.2.2. Centrális kiralitással nem rendelkező új diazocinok előállítása és konformációs flexibilitása

Először is megbecsültük, hogy a vajsavanhidrid milyen eséllyel építhető be a tetra- és pentaciklusos triazapentalenoidénekkbe (**44c,107c**, 35. ábra), melyek az 1-etil szubsztituált pirazolodiazocinonok prekursorai (**100,108c**, 35. ábra). A refluxoló reagens hatására a dimetilszubsztituált ikerionokra [13] a várt gyűrűtranszformációk játszódtak le. A **44c,107c** vegyületek közepes termeléssel képződtek, ugyanis a reakciót jelentős mennyiségű kátrányos termék képződése kísérte. Ha hidrazin-hidrátal rövid ideig reagáltattuk ezeket (A-metód), a **44c,107c** vegyületek N3-dezacilezésben vettek részt, melyhez transzannuláris gyűrűfelnylás társult, melynek során kis termeléssel képződtek **100,108c** termékek. Forró 10% -os vizes NaHCO₃ oldattal nagyobb termeléseket lehetett elérni. Az A-metódhoz tartozó relatíve

kis termelések azt mutatták, hogy a hidrazinnal végrehajtott C1-deprotonálás sokkal érzékenyebb az R¹-csoport térbeli nagyságára, mint a hidroxidionokkal végrehajtott reakció. Ezt a B-metódussal előállított (**108a,b**, 35. ábra) vegyületekhez tartozó nagyobb termelési értékek is jelezték.

Várakozásainkkal összhangban az új pirazolidiazocinonok DMSO-*d*₆ oldatban végrehajtott DNMR analízise azt mutatta, hogy az R¹= etilcsoport teljes merevséget kölcsönzött a nyolctagú gyűrűnek. Ez visszatükröződött abban is, hogy még vonalkiszélesedést sem tudtunk detektnálni **100,108c** vegyületeknél 390 K-en. (Technikai elővigyázatosságból a hőmérsékletet nem emeltük ezen érték fölé.) A rendszer gyűrűinverzióra való képtelensége azzal van összefüggésben, hogy proximális H11 (**108c** diazocinban)/H13 (**100c** diazocinban) proton és az etilcsoport intenzíven forgó metilcsoportja között erős taszító kölcsönhatás lépett fel, ami megakadályozta a pirazolgyűrű átbillenését a előző fejezetben leírt úton [34]. Ennek megfelelően az ¹H-NMR mérések átlagából 368 K és 376 K adódott **108a** és **108b** diazocinok koaleszcencia hőmérsékleteire, melyek határozottan konformációs és következésképpen konfigurációs flexibilitásra utaltak [45].



Az összes ábrán szereplő vegyületek a relatív konfigurációját tüntettem fel

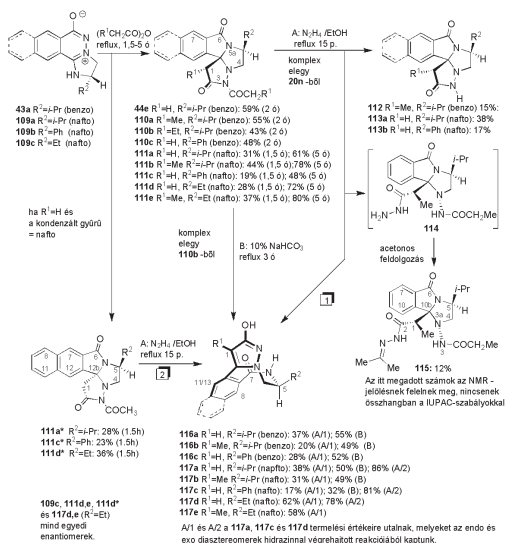
35. ábra

2.2.3. Új enantiotiszta, centrális és konformációs kiralitással is rendelkező pirazolodiazocinonok előállítás

Igénybe véve a könnyen végbemenő reakciók szekvenciáját, beleértve az anhidrid-indukált gyűrűtranszformációt és a gyűrűtáguláshoz tartozó dezacileződést, végrehajtottuk az új centrális és konformációs kiralitással is rendelkező benzo- és naftokondenzált pirazolodiazocinok szintézisét enantiotiszta formában (36. ábra). Először az (S)-valinból előállított ikeriont [13] (**43a**) refluxoló anhidridekkel reagáltatva királis tetraciklusokhoz jutottunk (**44e,110a,b**) [8]. A **109a** és **109b** számú ikerionokat ecetsav és propionsavanhidriddel királis tetraciklusokká alakítottuk (**111a,b,c, 110c**), amelyekben az R² csoport *endo*, valamint *exo* pozícióban (**111a*** és **111c***) foglalt helyet. Ezeket a tetraciklusokat a további optikailag aktív pirazolodiazocinonok olyan prekursorainak tekinthetjük, melyek tartalmazzák a centrális és konformációs kiralitás elemeit. A tetra- és pentaciklusos intermedierek gyűrűtágulását először hidrazin-hidrattal kíséreltük meg forró etanolban (A-metód), de a legtöbb *endo* diasztereomer reakciója több, meg nem határozott melléktermékkel szennyezett pirazolodiazocinhoz vezetett, szignifikánsan csökkentve az izolált termelést (17-37%, 36. ábra). Mivel acetont használtunk a **110a** tetraciklusból „A” metóddal képződött reakcióelegyek feldolgozásához, a **116a** diazocin és a dezacilezett termék (**112**) mellett hidrazont (**115**) is elkülönítettünk alacsony termeléssel (12%). A **115** prekuzora az imidazo[1,2-*a*]indolon (**114**) a pirazol gyűrű hidrazin által kiváltott felnyílásából képződött. Ezen vegyület információt szolgáltatott a nem kívánt mellékreakciókról, beleértve azt is, hogy amid vagy imid típusú kötések vannak-e jelen az intermedierekben. Az „A” metódus limitált sikere arra ösztökélt minket, hogy 10%-os vizes NaHCO₃ oldatot használjunk ezen reakció kivitelezésére („B” metód).

Ez az eljárás sikeresnek bizonyult az optikailag aktív (**110a,c, 111b-e**) típusú triazapentalenoinidánonok gyűrűtágulási reakciójára, közepes termeléseket eredményezve, de **110b** pentalenoinidánon reakciója újra egy nagyon komplex, praktikusán elszeparálhatatlan termékelegyet eredményezett. **109c** ikerionból ecetsav és propionsavanhidriddel előállítottuk a

kevésbé nagy térigényű R^2 = etilcsoportot tartalmazó pentaciklusok (**111d,e**) racém elegyét. A nagyobb térigényű R^2 -csoportot tartalmazó származékokkal szemben, **111d,e** hidrazinnal („A” metód) könnyen dezacileződött, s ez a reakció a gyűrűtáguláshoz nélkülözhetetlen lépés. Ennek köszönhetően (**117d,e**) vegyületek elég jó termeléssel képződtek (62% és 58%). Ugyanezen kondíciók alatt az *exo* irányú R^2 -csoportot tartalmazó pentaciklusok (**111a***, **c***, **d***) szintén a megfelelő pirazolo-naftodiazocinekké alakultak jó, 77-86%-os termeléssel. Jelentős szubsztituens-függő reaktivásbeli különbséget figyeltünk meg a hidrazin felé a **111a/111a***, **111c/111c*** és **111d/111d*** diasztereomer párokra, ami arra utalt, hogy a nagyobb méretű R^2 -csoport *endo* pozíciója meggátolta a gyűrűtágulást [45].

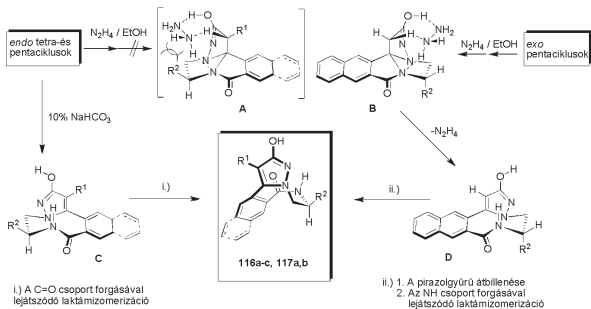


36. ábra

Új királis benzotriazaindenoindanonok és naftokondenzált pirazolodiazocinok előállításá

E tapasztalatot a hidrazinnal és az *endo*, illetve *exo* diasztereomerek dezacilezéből képződő iminohidrin tautomerből összeálló, feltételezett **A** és **B** komplexek szerkezetének összehasonlításával magyaráztuk (37. ábra).

Reálisnak látszik, hogy a túl nagy térigényű R²-csoportok (*i*-Pr, Ph) meggátolhatják a zsúfolt **A** típusú komplex képződését, ami az aktuális gyűrűnyílásnak előfeltétele. Ezekben az esetekben a gyűrű felhasadása a **C** típusú komplexekhez vezetett. Ezt a kevésbé nagy térigényű hidroxidionok tudták végrehajtani, melyek jelen voltak a 10% NaHCO₃ oldatban, és ez a reagens sikeresnek bizonyult számos centrálisan és konformációsán is királis pirazolidiazocin előállításában. A kisebb szterikus zsúfoltsággal rendelkező **B** típusú komplexekben a hidrazint a hidroxipirazolin részlet kötötte meg hidrogénkötéssel, és ez segíthette elő a gyűrűtágulást mint szimultán működő bázis és sav katalizátor, melynek következtében **D** intermedier képződött. A **C** típusú intermedierekben végbemenő, karbonil csoport forgásával lejátszódó egyszerű laktám izomerizáció, illetve a **D** típusú diasztereomer intermedierekben a pirazolgyűrű átbillenése, majd az NH-csoport rotációjával lejátszódó laktámizomerizáció miatt, mind az *endo*, mind az *exo* diasztereomer ugyanazt a naftodiazocin terméket adta (37. ábra). Itt jegyzem meg, hogy ezen feltett mechanizmus mellett – beleértve a dezacilezett triazapentalenoidánonok hidrogénkötéses hidrazin komplexeit – más egyszerű protontranszferrel menő kompetitív reakcióutak is számottevő mértékben részt vettek pirazolidiazocinok képződésében [45].

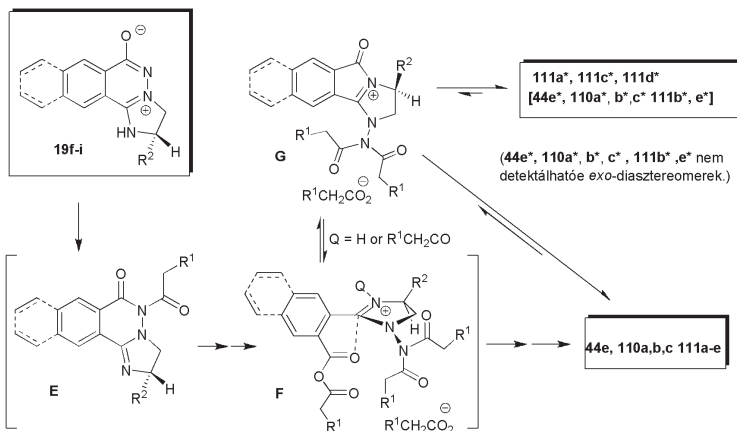


37. ábra

Az ikerionok anhidrid indukálta gyűrűtranszformációjának érdekes tulajdonsága a **110a-c**, **111a-e** tetra- és pentaciklusok *endo* és *exo* diasztereomerjei képződésének karakterisztikus szubsztrát, reagens és idő függése (37. ábra). A megfelelő *endo* diasztereomerek (18-31%) mellett némileg nagyobb termeléssel (23-36%) *exo* diasztereomerek (**111a*,c*,d***) képződtek, amikor a naftokondenzált ikerionokat reagáltattuk forró ecetsavanhidriddel, rövidebb reakcióidőt (1,5 óra) alkalmazva. Ugyanezen reagenssel ugyanígy reflux hőmérsékleten, de 5 óra reakcióidőt alkalmazva *endo* diasztereomerek (**111a,c,d**) képződtek szelektíven. Ez arra utalt, hogy az *endo* diasztereomerek képződése (**111a,c,d**) termodinamikailag kontrollált, míg az először képződő *exo* diasztereomerek (**111a*,c*,d***) kinetikai termékek. Mivel e kísérletek preparatív eredményei látszólag ellentmondottak az általános várakozásoknak, a reprezentatív $R^2 = i\text{-Pr}$ szubsztituált diasztereomer modellpárok (**44e*/44e**, **110a*/110a**, **111a*/111a** és **111b*/111b**) optimalizált sruktúráinak relatív szabadenergia-értékeit az R^1 -csoport és a kondenzált aromás gyűrű függésében számoltuk ki. Az optimalizált struktúrákat és a termodinamikai paramétereket B3LYP/6-31G(d,p) bázison végzett DFT számításokból [30,31] nyertük.

Mindkét tanulmányozott esetben az eredmény összhangban volt a kísérletekkel, mutatva azt, hogy az *endo* izomer termodinamikailag némileg stabilabb, és a nagyobb térigényű $R^1 = \text{Me}$ -csoport némileg elősegíti az *endo* termékek képződését [$\Delta G(\text{exo-endo})$ 413K-re és 440K-re számolva]. E hőmérsékletek az alkalmazott anhidridek forráspontját jelentik, melyek a reakció hőmérsékletével megközelítőleg megegyeznek [+2,65 kcal/mol a **44e*/44e**, +3,60 kcal/mol a **110a*/110a**, +2,70 kcal/mol a **111a*/111a** és +3,49 kcal/mol a **111b*/111b** diasztereomer párokra, 6. Táblázat]. Fontos rámutatnunk arra, hogy csak a naftokondenzált ikerionok (**109a-c**) ecetsavanhidriddel lejátszódó reakciói eredményeztek *exo* diasztereomereket izolálható mennyiségben. Annak érdekében, hogy felfedjük a diasztereoselektivitás szubsztrát és reagens függését, először összegyűjtöttük a reakcióutakat, melyek a prekursor ikerionokhoz és az összes lehetséges tetra- és pentaciklusos termékekhez kapcsolódtak (38.

ábra), és újra elvégeztük az imidazol gyűrű protonálásából képződő (Q=H) **G** és **F** típusú kulcsintermedierek összehasonlító B3LYP/6-31G(d,p) analizisét, ugyanis ezen intermedierek konverziója vezetett el az általunk kiválasztott $R^2 = i\text{-Pr}$ modellpárokhoz (**44e*/44e**, **110a*/110a**, **111a*/111a** és **111b*/111b**, 6. Táblázat). A reakcióút, mely az *endo* termékek képződéséhez vezetett, magában foglalja az *N*-acilezett piridazon gyűrű reagens hatására lejátszódó felnyílást (**E**→**F**), a C-C kötés kritikus diasztereoszelektív képződését az imidazólium sóban és végül a megmaradó vegyes anhidrid által kiváltott pirrolidon gyűrű bezáródását. Mivel az **F** típusú kationos intermediereket feltételezhetően a nagy térigényű R^2 -csoporthoz képest relatíve transz helyzetű C–O kölcsönhatás stabilizálja, így az enol-támadás erről az oldalról megengedett. Előzetesen már javasoltuk ezt a mechanizmust a benzolkondenzált ikerionok reakcióira, amelyek szelektíven *endo*-szubsztituált tetraciklusokhoz vezettek (**44e** és **110c**). Más részről az **F** típusú vegyes anhidrid intermedierek gyűrűzárása szintén ciklikus imidazólium sókhoz vezethet, és ez az alternatív ciklizáció alkalmas arra, hogy akármelyik diasztereomer termék képződjön. Az intermedier kationok (**G** és **F**) optimalizált struktúráját és termodinamikai paramétereit B3LYP/6-31G(d,p) bázison végzett számításokból nyertük (6. Táblázat). A fent említett **F** típusú intermedierekben jelen lévő C–O kölcsönhatást bizonyította a részt vevő atomok távolsága (6. Táblázat). Az általános várakozásokkal összhangban, a reakció hőmérsékletekre (az alkalmazott anhidridek forráspontja: 413 K, illetve 440 K) számolt szabadenergia-értékek azt mutatták, hogy a kondenzált naftalin gyűrű inkább megkönnyítette az **F**→**G** típusú ciklizációt, mint a benzolgyűrű, ugyanis utóbbinak kisebb a kifejezett π -elektron donáló képessége, és ez megnyitotta az utat az *exo* termékek képződése felé. Az **F**→**G** típusú ciklizációkat az entrópia karakterisztikus szubsztituens függő csökkenése kísérte (6. Táblázat); az $R^1 = \text{Me}$ -csoport megakadályozta ezt a lépést, így közvetve – különösen magasabb hőmérsékleteken – meggátolta az *exo* diasztereomerek képződését.



38. ábra

6. Táblázat

R ¹ ; kondenzált gyűrű	d(C---O) in F [Å]	$\Delta G(\text{exo-endo})$ T _{reakció} ^a [kcal/mol]	$\Delta S(\mathbf{G} \rightarrow \mathbf{F})$ [cal/molK]	$\Delta G(\mathbf{G} \rightarrow \mathbf{F})$ T _{reakció} ^a [kcal/mol]
H; benzo	2,613	+2,65	-27,68	+0,16
H; nafto	2,607	+3,60	-27,86	-1,96
Me; benzo	2,607	+2,70	-34,92	+1,72
Me; nafto	2,608	+3,49	-35,22	-0,30

^a Az ecetsav és propionsavanhidrid forrponjtjai (413 K és 440 K).

A C--O távolság a reprezentatív **F** típusú intermedierekben és a **G** típusú imidazólium sőt eredményező gyűrűzáródás B3LYP/6-31G(d,p) módszerrel számolt termodinamikai paraméterei

2.2.4. Szerkezet meghatározása

Az új triazapentalenoindánonok és pirazolidiazocinok IR, ¹H, ¹³C és ¹⁵N-NMR adatai konzisztensek a szerkezetükkel és hasonlítanak az előző fejezetben

tárgyalt analóg vegyületekhez [13,34], azonban néhány megjegyzést szükséges tennünk.

A **111a*,c*,d*** tetraciklusok szerkezetét H1_{endo} H4_{endo}-val és H5-tel adott kölcsönös nOe kölcsönhatásokkal (2-4%) egyértelműen meghatároztuk. **111a*** és **111c***-ban lévő proximális 6-oxo csoport anizotróp effektusának köszönhetően az R²-csoport CH és CH₂ jelei jelentősen (0,7-1,2 ppm-el) fölfelé relatíve eltolódtak a **111a** és **111c** vegyületek analóg jeleihez képest. **110a-c**, **111a-c** típusú endo diasztereomerekben menővekedett nOe kölcsönhatásokat (4-8%) detektáltunk a H1_{endo} és az R²-csoport protonjai között. Ugyanígy **44c**, **107a-c**, **110a,b**, **111b,e** és **112** vegyületekben R¹ = metil vagy etilcsoport *exo* helyzetét szintén a H1_{endo} és az R²-csoport között fellépő nOe kölcsönhatással határoztuk meg [45].

Az imidazo[1,2-*a*]indánon (**115**) szerkezetét a C1 és C10b jelek segítségével határoztuk meg 43,0 és 97,2 ppm-nél, s ezt az öt nitrogén atom jelenléte is alátámasztotta. Ezek pozícióit a kapcsolódási rendszeren keresztül tudtuk egyértelműen lokalizálni az ¹H-¹⁵N-HMBC spektrumokban: például az N3a vázprotont a H1, 3NH, H4_{exo}, H4_{endo} és H5_{ekv} protonok jeleivel adott keresztcsúcsokból azonosítottuk (az *endo* kifejezés az *i*-Pr-csoporthoz képest relatíve *cis* pozíciót jelöli). Ennek megfelelően az ¹H-¹³C-HMBC spektrumból kiderítettük a fent említett protonok és C10b közötti korrelációt. A C10b további keresztcsúcsokat ad H10-zel és az 1-metilcsoport protonjaival. A C1 és N3 atomok relatíve *transz* pozícióját H1 és az *i*-Pr-csoport CH protonja között fellépő kölcsönös nOe kölcsönhatással (4-9%) határoztuk meg, és ugyanezt az eredményt adta a 3NH és H4_{exo} protonok kölcsönhatása is [45].

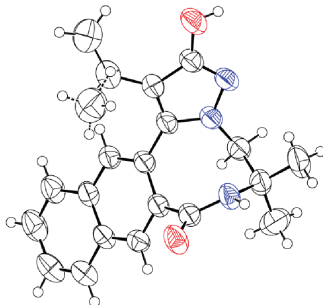
A pirazolidiazocinok (**100c**, **108a-c**, **116a-c**, **117a-e**) szerkezetei, melyek aromás hidroxipirazol és „*Z*”-laktám egységet tartalmaztak, konzisztensek voltak az IR, ¹H, ¹³C és ¹⁵N-NMR adatokkal (lásd Kísérleti rész), és a következő dnOe mérésekkel is alátámasztottuk őket. Jelentős nOe kölcsönhatást (7-10%) mértünk a laktám NH és az *exo* pozíciójú R²-csoport protonjai között, és ez rámutatott arra, hogy egymáshoz képest relatíve *cis* pozícióban helyezkedtek el a nyolctagú gyűrűn. Újabb bizonyítékul szolgált a nyolctagú gyűrű csónak konformációjára az *endo* pozíciójú metilcsoport és a

kondenzált aromás gyűrű H8 protonja között fellépő kölcsönös nOe kölcsönhatás (4-6%) (**100c**, **108a-c**). Kisebb, de még így is jelentős nOe kölcsönhatásokat (2-3%) detektálhattunk az *endo* pozíciójú H5 protonok és **117a-e** diazocinok kondenzált aromás gyűrűin lévő H8 protonok között. További bizonyítékot nyújtottak a nyolctagú gyűrű csónak konformációjára a következő protonpárok között detektált nOe kölcsönhatások: H4_{endo}-H5 (12-14%), H4_{endo}-H11 (benzokondenzált)/H13 (naftokondenzált) (3-5%) és H4_{exo}-NH (4-6%). **108c** naftodiazocin szilárd fázisú szerkezetét egykristály röntgenanalízissel határoztuk meg [34].

108c naftodiazocin kristályszerkezete annak ellenére, hogy a jónak látszó kristályban néhány szabálytalanságot véltünk felfedezni, érdekes elrendeződést és sztöchiometriát mutatott. A kristályosodás egy molekula acetonitrillel történt egy, az oldószert is magában foglaló látszólag centroszimmetrikus szerkezetben, úgy hogy az aszimmetrikus egységet félig töltötték be a molekulák. A kristály sztöchiometriája összességében 4:1 **108c** naftodiazocin-MeCN-re nézve. Az egyedi **108c** naftodiazocin molekula struktúrája az etilcsoport rendellenességét mutatta a C1 atomon (39. ábra). A sajátos etilrendellenesség és félig betöltöttség miatt elgondolkodtunk annak lehetőségén, hogy a tércsoport-szimmetriát a P1 királis tércsoportra redukáljuk. Azonban ez a hipotézis nem ellenőrizhető meggyőzően.

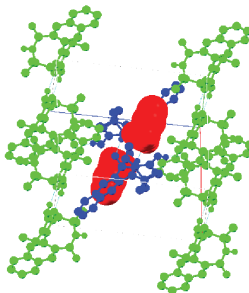
108c naftodiazocin molekulák két funkcióját figyelhettük meg a kristályban (40. ábra). **108c** naftodiazocin mindkét típusa dimerek asszociációját mutatta. A molekulák egyes típusú dimerjei körben helyezkedtek el a cellában, összekapcsolva a diazocinonok ellentétes oldalát (NH \cdots O=C) a szimmetria centrumon keresztül $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$ koordinátánál. A dimerek két típusa a centrum élén helyezkedett el 0, $\frac{1}{2}$, 0 koordinátánál az ötödik gyűrű N3 atomján keresztül, ami akceptora az O1 HB donornak, ezért tudott a kristály a krisztallográfiás *a* tengely mentén növekedni. A kéttípusú dimer kapcsolódása, ugyanúgy mint a kristály növekedése, a *c* irány mentén lévő O1H \cdots O2 hidrogénhíddal történt, együtt egy némileg hosszabb, de geometriailag szabályos N6 \cdots N3 hidrogénhíddal. Az oldószer szerepe úgy tűnik az volt, hogy betöltse az egyébként üres helyeket a kristályban, és

valószínűleg hozzájárult a kristály stabilizációjához nem specifikus, gyengébb diszperziós kölcsönhatásokon keresztül [45].



39. ábra

Egy kristályszerkezetből kiragadott egyedi **108c** molekula szerkezete. A PLATON segítségével húzott szagatott vonalak, az etilcsoport metil terminusának jelentéktelen rendellenességét mutatja.



40. ábra

Az egyes típusokat eltérő színekkel jelöltük. A kék színű az egyes típus, a zöld a kettes típus. A szagatott vonalakkal jelölt hidrogénhidakkal kapcsolódnak össze. A teret a piros színnel jelölt acetonitril tölti ki. (Az ábrát a Mercury segítségével szerkesztettük meg.)

2.2.5. Konklúzió

Az ikerionos imidazopiridazinium-olátok anhidridek által kiváltott gyűrűtranszformációját és az azt követő báziskatalizált transzannuláris gyűrűfelnyílását kihasználva, új, a centrális és konformációs kiralitás elemeit tartalmazó, optikailag aktív pirazolodiazocinokat állítottunk elő, melyek biológiai tesztekben is potenciálisan érdekesek lehetnek. Tekintettel a szerkezetátalakítás kísérletileg és részben magas szintű DFT-számításokkal alátámasztott összefüggéseire a megfelelő eljárások alkalmazásával a következő lépésekben új utakat nyithatunk meg a további közepes tagszámú gyűrűrendszer új reprezentánsai felé. Az egyik jelentős előnye a leírt szintetikus utaknak, hogy a célvegyületek abszolút konfigurációja meghatározható az aminoalkohol adott enantiomerjével, ami a prekursorokba könnyedén beépíthető. Szintén megállapítottuk, hogy a triazapentalenoinonoknak mind az *endo*, mind *exo* diasztereomerjeiből azonos pirazolodiazocinok képződnek transzannuláris gyűrűfelnyílással. Az enantiomer-elválasztás szempontjából fontos megjegyezni, hogy a szimmetrikusan szubsztituált diazocinok 1-es pozíciójában az etilcsoport az a legkisebb térigényű csoport, mely képes megakadályozni a termális racemizációt még magas hőmérsékleten is. Ennek megfelelően **100,108c** diazocinok optikai rezolválása folyamatban van.

2.2.6. Kísérleti rész

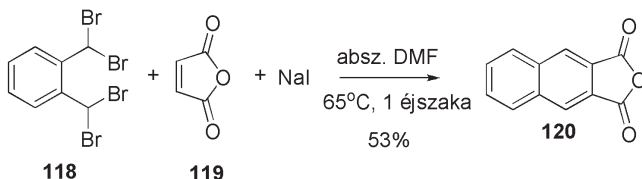
2.2.6.1. Általános

A **2.1.6.1.** fejezetben leírt vegyszereket, eszközöket és alkalmazásokat használtuk. Az optikai forgatóképességet Zeiss Polimat A polariméterrel mértük meg.

2.2.6.2. Az ikerionok (43a, 109a-c) előállítása

A királis **43a** izopropilszubsztituált benzo kondenzált ikeriont Szabó András és munkatársai állították elő 1997-ben, így értekezésemben csak a naftokondenzált ikerionok előállítását ismertetjük, melynek módja megegyezik a benzolanalógok előállításának módszerével.

A új királis naftokondenzált származékok előállításához 2,3-naftalindikarbonsavanhidridből (**120**) indultunk ki. Mivel ez a vegyület kereskedelemben csak kis mennyiségben és drágán hozzáférhető, ezért irodalmi recept alapján állítottuk elő $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabróm-*o*-xiloból (**118**) és maleinsavanhidridből (**119**) 53% termeléssel a maleinsavanhidridre nézve [46] (41. ábra).



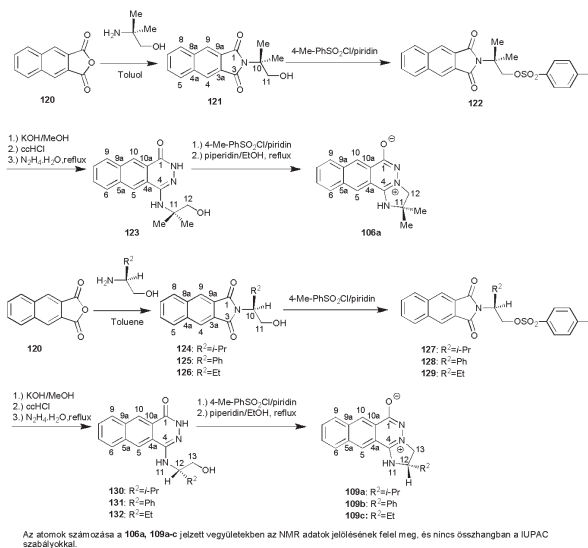
41. ábra

2,3-naftalindikarbonsav anhidrid előállítása Diels-Alder reakcióval

500 ml-es csiszolatos lombikba bemértünk 36,0000 g (85 mmol) $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabróm-*o*-xilolt (**118**), és 200 ml abszolút DMF-ben feloldottuk, majd 4,9 g (50 mmol) maleinsavanhidridet (**119**) és 80 g (530 mmol) nátrium-jodidot adtunk hozzá, és az elegyet 65 °C-on 16 órán keresztül kevertettük. Másnap 500 ml jeges vízre öntöttük, és nátrium-tioszulfáttal vagy nátrium-biszulfáttal elszíntelenítettük az elegyet. A képződött sárga csapadékot kiszűrtük, és acetone-petroléter 40/70 eleggyel alaposan háromszor, majd petroléter 40/70-nel még további háromszor mostuk.

2.2.6.2.1. 2,3-naftalindikarbonsavanhidrid (**120**) Termelés: fehéres-halványzsárga por, 5,2744 g, 53% (**119**-ből); op 248 °C [46].

A továbbiakban a megfelelő aminoalkollokkal kialakítottuk a megfelelő imideket, majd azokból három lépésben keresztül jutottunk az ikerionokig (42. ábra).



42. ábra

A naftokendenzált ikerionok (**106a**, **109a-c**) szintézise

*Általános eljárás 2-(2-hidroxialkil)-2H-benzoflizoindol-1,3-dionok (**121**, **124–126**) előállítására*

20 mmol 2,3-naftalindikarbonsavanhidridet feloldunk 30 ml toluolban, és hozzáadunk 20 mmol aminoalkoholt és 278 µl (2 mmol) trietilamint, és ezt az elegyet Dien-Stark feltétet használva 3 órán keresztül refluxoljuk. A kapott narancssárga oldatot lehűtjük, és a toluolt vákuum alatt ledesztilláljuk. Az olajos anyagot 50 ml EtOAc-ban feloldjuk, és mossuk 2M sósavval (3x10 ml), 10% NaHCO₃ oldattal (3x20 ml) és vízzel (3x50 ml). A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, szűrjük és vákuumrotán bepároljuk. A kapott anyagot petroléter 40/70-nel eldörzsöljük és kiszűrjük. Az analitikai mintákat EtOH-ból kristályosítjuk át [45].

2.2.6.2.2. 1-hidroxi-3-metilpropán-2-il-2H-benzoflivoindol-1,3-dion (**121**)

Termelés: fehéres por, 4,32 g, 80%; op 165–168 °C (irod. [11]: 167–169 °C); ν_{\max} 3524, 1756, 1690 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,19 (2H, s, H4,9), 7,95 (2H, m, H5,8), 7,63 (2H, m, H6,7), 4,34 (2H, s, H11), 2,89 (1H, br s, OH), 1,20 (6H, s, 2x CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 170,5 (C1,3), 135,6 (C4a,8a), 130,5 (C5,8), 129,4 (C6,7), 127,9 (C3a,9a), 126,1 (C4,9), 71,1 (C11), 47,5 (C10), 30,7 (CH_3). Számított összetétel: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (269,30): C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20. Mért összetétel: C, 71,51; H, 5,53; N, 5,09%.

2.2.6.2.3. 2-[(S)-1-hidroxi-3-metilbután-2-il]-2H-benzoflivoindol-1,3-dion (**124**)

Termelés: fehéres por, 4,85 g, 86%; op 127–128 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9,1$; ν_{\max} 3520, 1755, 1692 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,20 (2H, s, H4,9), 7,97 (2H, m, H5,8), 7,64 (2H, m, H6,7), 5,11 (1H, dd, $J = 9,4, 4,6$ Hz, H10), 4,53 (1H, dd, $J = 11,7, 9,4$ Hz, H11A), 4,48 ((1H, dd, $J = 11,7, 4,6$ Hz, H11B), 2,57 (1H, s OH), 2,08 [1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1,08 [3H, d, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1,02 [3H, d, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$]; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 170,4 (C1,3), 135,6 (C4a,8a), 130,2 (C5,8), 129,7 (C6,7), 128,1 (C3a,9a), 126,0 (C4,9), 62,8 (C11), 60,4 (C10), 30,1 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 20,0 [$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 19,4 [$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$]. Számított összetétel: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (283,32): C, 72,07; H, 6,05; N, 4,94. Found: C, 72,22; H, 5,95; N, 4,98%.

2.2.6.2.4. 2-[(S)-2-hidroxi-1-feniletill]-2H-benzoflivoindol-1,3-dion (**125**)

Termelés: fehéres por, 5,67 g, 89%; op 166–167 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26,9$; ν_{\max} 3311, 1758, 1706 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,19 (2H, s, H4,9), 7,94 (2H, m, H5,8), 7,65 (2H, m, H6,7), 7,52 [2H, d, $J = 7,7$ Hz, H2',6' (Ph)], 7,36 [2H, t, $J = 7,7$ Hz, H3',5' (Ph)], 7,30 [1H, t, $J = 7,7$ Hz, H4' (Ph)], 5,59 (1H, dd, $J = 9,2, 4,8$ Hz, H10), 4,72 (1H, dd, $J = 11,9, 9,2$ Hz, H11A), 4,28 (1H, dd, $J = 11,9, 4,8$ Hz, H11B), 3,10 (1H, br s OH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 169,1 (C1,3), 137,3 [C1', (Ph)], 135,8 (C4a, 8a), 130,6 (C5,8), 129,6 (C6,7), 129,2 [C2'6', (Ph)], 128,6 [C4', (Ph)], 128,4 [C3',5', (Ph)], 127,7 (C3a,9a), 125,2 (C4,9), 62,7 (C11), 58,3 (C10). Számított összetétel: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (317,34): C, 75,70; H, 4,76; N, 4,41. Mért összetétel: C, 75,60; H, 4,86; N, 4,49%.

2.2.6.2.5. 2-(1-hidroxibután-2-il)-2H-benzoflizoindol-1,3-dion (**126**)

Termelés: fehéres por, 4,96 g, 92%; op 115–117 °C (irod. [11]: 115–118 °C); ν_{\max} 3510, 1758, 1690 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,20 (2H, s, H_{4,9}), 7,96 (2H, m, H_{5,8}), 7,67 (2H, m, H_{6,7}), 5,22 (1H, dd, $J=9,4, 4,8$ Hz, H₁₀), 4,68 (1H, dd, $J=11,6, 9,4$ Hz, H_{11A}), 4,58 ((1H, dd, $J=11,6, 4,8$ Hz, H_{11B}), 2,87 (1H, s OH), 2,03-1,96 (2H, m, CH_2CH_3), 1,13 (3H, t, $J=7,3$ Hz, CH_2CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 171,5 (C_{1,3}), 135,7 (C_{4a,8a}), 130,1 (C_{5,8}), 129,7 (C_{6,7}), 128,0 (C_{3a,9a}), 126,1 (C_{4,9}), 64,9 (C₁₁), 53,8 (C₁₀), 25,0 (CH_2CH_3), 12,3 (CH_2CH_3). Számított összetétel: C₁₆H₁₅NO₃ (269,30): C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20. Mért összetétel: C, 71,43; H, 5,55; N, 5,24%.

Általános eljárás a 2-(2-hidroxialkil)-2H-benzoflizoindol-1,3-dionok Otözilésére

A megfelelő N-hidroxialkilimidet (**121**, **124-126**) (10 mmol) 5 ml piridinben feloldjuk és, jeges-vizes fürdőbe helyezzük. Ehhez 4-toluolszulfonil-kloridot (2,86 g, 15 mmol) adunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd egy éjszakán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten. Másnap az elegyet jeges vízre öntünk, és 2M sósavval és vízzel mossuk. A kapott amorf anyagot ezután P₂O₅ fölött vákuumexikátorban szárítjuk szobahőmérsékleten egy napig. Másnap Et₂O/*n*-hexán eleggyel dörzsöljük, a kapott szilárd anyagot pedig kiszűrjük és szárítjuk. Az analitikai mintákat CH₂Cl₂/*n*-hexán elegyből történt átkristályosítással nyerjük [45].

2.2.6.2.6. 1-(4-metilfenilszulfoniloxi)-3-metilpropán-2-il-2H-benzoflizoindol-1,3-dion (**122**)

Termelés: fehéres por 3,81 g, 90%; op 157–158 °C (irod. [11]: 156–157 °C); ν_{\max} 1758, 1693, 1355 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,25 (2H, s, H_{4,9}), 8,05 (2H, m, H_{5,8}), 7,72 [2H, d, $J=8,6$ Hz, H₂^{*,6*} (4-MePh)], 7,64 (2H, m, H_{6,7}), 7,19 [2H, d, $J=8,6$ Hz, H₃^{*,5*} (4-MePh)], 4,89 (2H, s, H₁₁), 2,30 [3H, s, CH₃ (4-MePh)], 1,34 (6H, s, 2xCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 169,2 (C_{1,3}), 145,2 [C₄^{*,6*} (4-MePh)], 135,6 (C_{4a,8a}), 133,1 [C₁^{*,5*} (4-MePh)], 130,6 (C_{5,8}), 130,2 [C₃^{*,5*} (4-MePh)], 129,6 (C_{6,7}), 128,3 [C₂^{*,6*} (4-MePh)], 127,9 (C_{3a,9a}), 126,0 (C_{4,9}), 71,3 (C₁₁), 45,0 (C₁₀), 28,9 (CH₃), 21,8 [CH₃, (4-MePh)]. Számított összetétel: C₂₃H₂₁NO₅S (423,48): C, 65,23; H, 5,00; N, 3,31; S, 7,57. Mért összetétel: C, 65,29; H, 5,12; N, 3,27; S, 7,49%.

2.2.6.2.7. 2-[(S)-1-(4-Metilfenilszulfoniloxi)-3-metilbután-2-il]
-2H-benzoffizoidol-1,3-dion (**127**)

Termelés: fehéres por, 3,76 g, 86%; mp 93-95 °C; $[\alpha]_D^{25} = +3.9$; ν_{\max} 1756, 1696, 1354 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,25 (2H, s, H4,9), 8,04 (2H, m, H5,8), 7,70 [2H, d, $J=8,5$ Hz, H2",6" (4-MePh)], 7,64 (2H, m, H6,7), 7,18 [2H, d, $J=8,5$ Hz, H3",5" (4-MePh)], 4,70 (1H, t, $J=10,5$ Hz, H10), 4,38 (1H, dd, $J=10,8$, 9,4 Hz, H11A), 4,11 (1H, dd, $J=11,7$, 4,6 Hz, H11B), 2,35 [3H, s, CH_3 (4-MePh)], 2,12 [1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1,05 [3H, d, $J=7,2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 0,97 [3H, d, $J=7,2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$]; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 168,0 (C1,3), 145,3 [C4", (4-MePh)], 135,5 (C4a,8a), 133,1 [C1", (4-MePh)], 130,4 (C5,8), 130,2 [C3",5", (4-MePh)], 129,6 (C6,7), 128,3 [C2",6", (4-MePh)], 127,6 (C3a,9a), 125,6 (C4,9), 68,2 (C11), 57,0 (C10), 28,9 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 22,0 [CH_3 , (4-MePh)], 20,5 [$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 20,1 [$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$]. Számított összetétel: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$ (437,51): C, 65,89; H, 5,30; N, 3,20; S, 7,33. Mért összetétel: C, 65,94; H, 5,28; N, 3,12; S, 7,35%.

2.2.6.2.8. 2-[(S)-2-(4-Metilfenilszulfoniloxi)-1-feniletil]
-2H-benzoffizoidol-1,3-dion (**128**)

Termelés: fehér por, 4,53 g, 96%; op 130-131 °C; $[\alpha]_D^{25} = -9.1$; ν_{\max} 1756, 1694, 1353 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,25 (2H, s, H4,9), 8,04 (2H, m, H5,8), 7,71 [2H, d, $J=8,6$ Hz, H2",6" (4-MePh)], 7,67 (2H, m, H6,7), 7,47 [2H, d, $J=7,9$ Hz, H2',6' (Ph)], 7,36 [2H, t, $J=7,9$ Hz, H3',5' (Ph)], 7,30 [1H, t, $J=7,9$ Hz, H4' (Ph)], 7,19 [2H, d, $J=8,6$ Hz, H3",5" (4-MePh)] 5,69 (1H, dd, $J=10,5$, 5,1 Hz, H10), 5,33 (1H, t, $J=10,5$ Hz, H11A), 4,66 (1H, dd, $J=10,5$, 5,1 Hz, H11B), 2,30 [3H, s, CH_3 (4-MePh)]; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 167,9 (C1,3), 145,2 [C4", (4-MePh)], 135,9 (C4a, 8a), 135,2 [C1', (Ph)], 133,2 [C1", (4-MePh)], 130,7 (C5,8), 130,2 [C3",5", (4-MePh)], 129,7 (C6,7), 129,3 [C2',6', (Ph)], 129,2 [C4', (Ph)], 128,6 [C3',5', (Ph)], 128,3 [C2",6", (4-MePh)], 127,7 (C3a,9a), 125,3 (C4,9), 68,1 (C11), 54,3 (C10) 21,9 [CH_3 , (4-MePh)]. Számolt összetétel: $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ (471,52): C, 68,77; H, 4,49; N, 16,97; S, 6,80. Mért összetétel: C, 68,68; H, 4,57; N, 17,06; S, 6,82%.

2.2.6.2.9. 2-[1-(4-Metilfenilszulfoniloxi)bután-2-il]-2H-benzoffizoidol
-1,3-dione (**129**)

Termelés: fehér por, 3,47 g, 82%; 127-129 °C (irod [11]: 129-130 °C); ν_{\max} 1756, 1694, 1358 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,24 (2H, s, H4,9), 8,03 (2H, m, H5,8), 7,72 [2H, d, $J=8,5$ Hz, H2",6" (4-MePh)], 7,63 (2H, m, H6,7), 7,18 [2H, d, $J=8,5$ Hz, H3",5" (4-MePh)], 5,34 (1H, dd, $J=9,7$, 4,6 Hz, H10), 5,13 (1H, dd, $J=11,5$, 9,7 Hz, H11A), 5,02 (1H, dd, $J=11,5$, 4,6 Hz, H11B), 2,30 [3H, s, CH_3 (4-MePh)], 2,09-2,01 (2H, m, CH_2CH_3), 1,19 [3H, t, $J=7,2$ Hz, CH_2CH_3]; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 168,4 (C1,3), 145,3 [C4", (4-MePh)], 135,7 (C4a,8a), 133,3 [C1", (4-MePh)], 130,5 (C5,8), 130,2 [C3",5", (4-MePh)], 129,5 (C6,7), 128,2 [C2",6", (4-MePh)], 127,6 (C3a,9a), 125,9 (C4,9), 69,2 (C11), 52,0 (C10), 24,2 (CH_2CH_3), 10,7 (CH_2CH_3). 21,5 [CH_3 , (4-MePh)]. Számolt összetétel:

C₂₃H₂₁NO₅S (423,48): C, 65,23; H, 5,00; N, 3,31; S, 7,57. Mért összetétel: C, 65,27; H, 5,10; N, 3,26; S, 7,52%.

Általános eljárás az N-szulfoniloxalkimidek (122, 127-129) benzo[g]ftalazin-1(2H)-onokká történő transzformációjára (123, 130-132)

A megfelelő N-szulfoniloxalkimidet (10 mmol) 80 ml etanolban szuszpendáljuk, majd ehhez KOH metanolos oldatát adjuk (1,40 g-ot, 25 mmol-t oldunk 20 ml metanolban). Miután a reakcióelegy egy órát refluxoljuk, az elegyet 0°C-ra hűtjük, és metilnarancs indikátor mellett cc. HCl-al semlegesítjük. Ehhez 5 ml 92%-os hidrazin-hidrátot adunk, és további 3 órán keresztül refluxoljuk az elegyet, majd lehűtjük és bepároljuk. A maradékhoz vizet adunk, kiszűrjük és vákuum exikátorban P₂O₅ fölött szárítjuk. Az analitikai mintákat etanolból kristályosítotjuk át, ebből sárga terméket nyerünk ki [45].

2.2.6.2.10. 4-(1-hidroxi-3-metilpropán-2-ilamino)benzo[g]ftalazin-1(2H)-one (123)

Termelés: sárga por, 2,50 g, 88%; mp 265–267 °C (irod [11]: 267-268 °C); ν_{\max} 3350–2800, 1631, 1629, 1540 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,35 (1H, s, H2), 8,98 (1H, s, H5), 8,88 (1H, s, H10), 8,25 (1H, d, *J*=7,9 Hz, H9), 8,17 (1H, d, *J*=7,9 Hz, H6), 7,75 (1H, td, *J*=7,9, 1,8 Hz, H7), 7,71 (1H, td, *J*=7,9, 1,8 Hz, H7), 6,22 (1H, s, H11), 4,57 (1H, t, *J*=6,4 Hz, OH), 3,64 (2H, d, *J*=6,4 Hz, H13), 1,45 (6H, s, 2xCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 158,9 (C1), 146,1 (C4), 135,4 (C5a), 133,9 (C9a), 130,0 (C9), 129,7 (C6), 129,5 (C7), 128,9 (C8), 126,0 (C10a), 123,1 (C4a), 73,2 (C13), 53,7 (C12), 27,8 (CH₃). Számolt összetétel: C₁₆H₁₇N₃O₂ (283,33): C, 67,83; H, 6,05; N, 14,83. Mért összetétel: C, 67,75; H, 6,18; N, 14,73%.

2.2.6.2.11. 4-[(S)-1-hidroxi-3-metilbután-2-ilamino]benzo[g]ftalazin-1(2H)-one (130)

Termelés: sárga por, 2,38 g, 80%; op 231-232 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13,2$; ν_{\max} 3350–2850, 1633, 1630, 1535 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,35 (1H, s, H2), 8,92 (1H, s, H5), 8,88 (1H, s, H10), 8,26 (1H, d, *J*=7,9 Hz, H9), 8,15 (1H, d, *J*=7,9 Hz, H6), 7,75 (1H, td, *J*=7,9, 2,0 Hz, H7), 7,70 (1H, td, *J*=7,9, 2,0 Hz, H7), 6,16 (1H, d, *J*=8,0 Hz, H11), 4,56 (1H, br s, OH), 3,81 (1H, m, H12), 3,66 (1H, m, H13_A), 3,60 (1H, m, H13_B), 2,11 [1H, m, CH(CH₃)₂], 1,00 [3H, d, *J*=7,1 Hz, CH(CH₃)(CH₃)], 0,97 [3H, d, *J*=7,1 Hz, CH(CH₃)(CH₃)]; ¹³C NMR

(DMSO-*d*₆) δ 158,8 (C1), 145,8 (C4), 135,2 (C5a), 133,9 (C9a), 130,0 (C9), 129,5 (két koaleszcenciás vonal, C5,6), 128,9 (C8), 125,9 (C10a), 122,8 (C4a), 61,3 (C13), 58,4 (C12), 29,3 [CH(CH₃)₂], 20,22 [CH(CH₃)(CH₃)], 20,15 [CH(CH₃)(CH₃)]. Számolt összetétel: C₁₇H₁₉N₃O₂ (297,35): C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13. Found: C, 68,78; H, 6,31; N, 14,02%.

2.2.6.2.12. 4-[(S)-2-hidroxi-1-feniletilamino]benzo[*g*]ftalazin-1(2H)-one (**131**)

Termelés: sárga por, 3,08 g, 93%; op 263-264 °C; [α]_D²⁵ = -48,1; ν_{\max} 3500-2850, 1634, 1626, 1580, 1530 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,34 (1H, s, H2), 9,01 (1H, s, H5), 8,88 (1H, s, H10), 8,27 (1H, d, *J*=7,9 Hz, H9), 8,20 (1H, d, *J*=7,9 Hz, H6), 7,78 (1H, t, *J*=7,9 Hz, H7), 7,73 (1H, t, *J*=7,9 Hz, H8), 7,45 [2H, d, *J*=7,4 Hz, H2',6' (Ph)], 7,29 [2H, t, *J*=7,4 Hz, H3',5' (Ph)], 7,19 [1H, t, *J*=7,4 Hz, H4' (Ph)], 6,93 (1H, d, *J*=7,9 Hz, H11), 5,08 (1H, br s, OH), 5,00 (1H, m, H12), 3,81 (1H, dd, *J*=10,9, 8,0 Hz, H13_A), 3,76 (1H, dd, *J*=10,9, 5,2 Hz, H13_B); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 158,9 (C1), 145,1 (C4), 142,9 [C1', (Ph)], 135,2 (C5a), 134,0 (C9a), 130,1 (C9), 129,6 (C7), 129,5 (C6), 129,0 (C8), 128,8 [C2',6', (Ph)], 128,2 (C10), 127,8 [C3',5', (Ph)], 127,4 [C4', (Ph)], 125,8 (C10a), 124,1 (C5), 122,7 (C4a), 66,3 (C13), 58,4 (C12). Számolt összetétel: C₂₀H₁₇N₃O₂ (331,37): C, 72,49; H, 5,7; N, 12,68%. Mért összetétel: C, 72,56; H, 5,27; N, 12,59%.

2.2.6.2.13. 4-(1-hidroxi-2-ilamino)benzo[*g*]ftalazin-1(2H)-on (**132**)

Termelés: sárga por, 2,41 g, 85%; mp 258-260 °C (irod. [11]: 260-262 °C); ν_{\max} 3400-2800, 1635, 1630, 1540 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,35 (1H, s, H2), 8,90 (1H, s, H5), 8,87 (1H, s, H10), 8,26 (1H, d, *J*=7,8 Hz, H9), 8,17 (1H, d, *J*=7,8 Hz, H6), 7,74 (1H, td, *J*=7,8, 2,0 Hz, H7), 7,69 (1H, td, *J*=7,8, 2,0 Hz, H7), 6,32 (1H, d, *J*=7,5 Hz, H11), 4,60 (1H, br s, OH), 3,86 (1H, m, H12), 3,70 (1H, m, H13_A), 3,61 (1H, m, H13_B), 1,80-1,70 (2H, m, CH₂CH₃), 1,03 (3H, t, *J*=7,1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 159,1 (C1), 145,9 (C4), 135,2 (C5a), 134,0 (C9a), 130,1 (C9), 129,6 (C5), 129,4 (C6), 128,7 (C8), 126,0 (C10a), 122,8 (C4a), 64,0 (C13), 53,1 (C12), 22,9 (CH₂CH₃), 10,3 (Számolt összetétel: C₁₆H₁₇N₃O₂ (283,33): C, 67,83; H, 6,05; N, 14,83%. Mért összetétel: C, 67,90; H, 5,98; N, 14,88%.

Általános eljárás benzo[g]ftalazin-1(2H)-onok (123, 130-132) ciklizációjára

A megfelelő benzo(g)ftalazin-1(2H)-ont (2,8334 g, 10 mmol) 10 ml piridinben elszuszpendáljuk, és 0°C-ra hűtjük. Ezután ugyanezen a hőmérsékleten 4-toluolszulfonsav-kloridot adunk a szuszpenzióhoz, hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, és egy éjszakán keresztül kevertetjük. Ezután 50 ml vizet és 30 ml kloroformot adunk az elegyhez, és kb. 15 percen kevertetjük. Ezután a szerves fázist elkülönítjük, és telített CuSO₄ oldattal (6x20ml) és sós vízzel (2x40ml) mossuk. Ezután a szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott szilárd anyagot 20 ml etanolban elszuszpendáljuk, majd ehhez az elegyhez 1,9 ml (20 mmol) piperidint adunk, és 1 órán keresztül refluxoljuk, majd bepároljuk az elegyet. A kapott szilárd anyaghoz 10 ml acetonitrilt adunk, majd kiszűrjük és acetonitrillel, majd dietiléterrel háromszor mossuk, majd vákuumexikátróban P₂O₅ fölött szárítjuk. Az ikerionok rossz oldékonysága miatt sem az optikai forgatóképességüket, sem a ¹³C-spektrumaikat nem tudjuk megmérni [45].

2.2.6.2.14. 2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzo[g]imidazo[2,1-a]ftalazin -4-ium-6-olát (106a)

Termelés: narancssárga por, 1,70g, 64%; op 348-352 °C; ν_{\max} ~3300-2200, 1587, 1504, 1290 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,78 (1H, br s, H11), 8,84 (1H, s, H10), 8,81 (1H, s, H5), 8,28 (1H, m, H9), 8,15 (1H, m, H6), 7,76-7,72 (2H, m, H7,8), 4,17 (2H, s, H13), 1,47 (6H, s 2xCH₃). Mért összetétel: C₁₆H₁₅N₃O (265,31): C, 72,43; H, 5,70; N, 15,84%. Mért összetétel: C, 72,27; H, 5,79; N, 15,92%.

2.2.6.2.15. (S)-2,3-dihidro-2-izopropilbenzo[g]imidazo[2,1-a]ftalazin -4-ium-6-olát (109a)

Termelés: narancssárga por, 1,65 g, 59%; op 329-332 °C; ν_{\max} ~3300-2200, 1589, 1503, 1285 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,77 (1H, br s, H11), 8,82 (1H, s, H10), 8,80 (1H, s, H5), 8,28 (1H, m, H9), 8,15 (1H, m, H6), 7,76-7,72 (2H, m, H7,8), 4,49 (1H, t, *J*=12,0 Hz, H13_A), 4,14 (1H, m, H12), 4,06 (1H, dd, *J*=12,0 9,1 Hz, H13_B), 1,90 [1H, sex, *J*=7,1Hz, CH(CH₃)₂], 1,02 [3H, d, *J*=7,1 Hz, CH(CH₃)(CH₃)], 0,93 [3H, d, *J*=7,1 Hz, CH(CH₃)(CH₃)]. Számolt összetétel: C₁₇H₁₇N₃O (279,34): C, 73,10; H, 6,13; N, 15,04%. Mért összetétel: C, 72,94; H, 6,03; N, 15,09%.

2.2.6.2.16. (S)-2,3-dihidro-2-fenilbenzo[g]imidazo[2,1-a]ftalazin
-4-ium-6-olát (**109b**)

Termelés: narancssárga por, 1,47 g, 47%; op 314-317 °C; v_{\max} ~3200-2200, 1585, 1581, 1481, 1448, 1277 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,36 (1H, br s, H11), 8,84 (1H, s, H10), 8,77 (1H, s, H5), 8,28 (1H, m, H9), 8,15 (1H, m, H6), 7,78-7,70 (2H, m, H7,8), 7,53 [2H, d, $J=7,3$ Hz, H2',6' (Ph)], 7,44 [2H, t, $J=7,3$ Hz, H3',5' (Ph)], 7,38 [1H, t, $J=7,3$ Hz, H4' (Ph)], 5,42 (1H, br t, $J=11,7$ Hz, H12), 4,87 (1H, t, $J=11,7$ Hz, H13_A), 4,23 (1H, t, $J=11,7$ Hz, H13_B). Számolt összetétel: C₂₀H₁₅N₃O (313,35): C, 76,66; H, 4,2; N, 13,41%. Mért összetétel: C, 76,71; H, 4,74; N, 13,32%.

2.2.6.2.17. 2,3-dihidro-2-etilbenzo[g]imidazo[2,1-a]ftalazin
-4-ium-6-olate (**109c**)

Termelés: narancssárga, 1,62 g, 61%; op 321-323 °C; v_{\max} ~3300-2200, 1586, 1502, 1288 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,36 (1H, br s, H11), 8,83 (1H, s, H10), 8,80 (1H, s, H5), 8,27 (1H, m, H9), 8,15 (1H, m, H6), 7,78-7,70 (2H, m, H7,8). Számolt összetétel: C₁₆H₁₅N₃O (265,31): C, 72,43; H, 5,70; N, 15,84%. Mért összetétel: C, 72,51; H, 5,60; N, 16,01%.

2.2.6.3. Az ikerionok gyűrűtágulása

Általános eljárás az ikerionok anhidrid indukálta gyűrűtranszformációjára

A **106a**, **109a-c** ikerionokat (10 mmol) a megfelelő anhidriddel (100 ml) 1,5-5 órán keresztül refluxoljuk. Az anhidrid feleslegét vákuumdesztillációval eltávolítjuk. A kapott barna színű olajos anyagot telített NaHCO₃ oldattal és vízzel dörzsöljük. Ezután etanollal dörzsölve világossárgás fehéres porszerű anyagot kapunk, melyet kiszűrünk és etanollal, valamint dietiléterrel háromszor mosunk, majd P₂O₅ fölött vákuumexikátorban szárítjuk. A nyers termék összetételét szilikalapon DCM:MeOH 80:1 eluent használva, TLC-vel és $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiával ellenőrizzük. Amennyiben **106a**, **109a,b** ikerionokat csak 1,5 órán keresztül refluxoljuk ecetsavanahidridde,l két komponenst (**111a/111a***, **111c/111c*** és **111d/111d***) figyelhetünk meg tisztán a termékekben. A diasztereomerek szétválasztását flash oszlopkromatográfiával végezzük el DCM:MeOH 100:1 eluent használva. Az első és második frakció bepárlása után visszamaradt olajos anyagokat vízzel kristályosítjuk meg, így nyerjük ki az *exo* és *endo* diasztereomereket. Az

analitikai mintákat etanolból történő átkristályosítással nyerjük **111a,c,d** termékekre (59, 55 és 48% termeléssel 2 órás reakcióidővel) [13,45].

2.2.6.3.1. 3-butiril-1-etil-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahidro-

5,5-dimetil-3,3a,5a-triazapentaleno[3a,3-a]indén-2,6(3H,5aH)- dion (**45c**)

Termelés: fehér por, 1,74 g, 49% (reakcióidő: 5 ó); op 114-115 °C; ν_{\max} 1753, 1699 (széles), 1640 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,76 (1H, m, H7), 7,54-7,49 (2H, m, H8,9), 7,20 (1H, m, H10), 4,19 (1H, d, $J=9,5$ Hz, H4_{exo}), 3,67 (1H, d, $J=9,5$ Hz, H4_{endo}), 3,42 (1H, dd, $J=8,3$, 6,1 Hz, H1), 2,98 (2H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,83-1,79 (3H, átlapolás m's, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ és $1\text{-CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}_3$), 1,76, 1.74 (2x3H, 2xs, 5- CH_3 _{exo} and 5- CH_3 _{endo}) 1,26 (1H, m, $1\text{-CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}_3$), 1,06 (3H, t, $J=7,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,77 (3H, t, $J=7,6$ Hz, $1\text{-CH}_2\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 173,5 (C6), 173,3 (C2), 170,5 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 143,0 (10a), 134,1 (6a), 132,7 (C9), 130,7 (C8), 124,7 (C7), 122,2 (C10), 91,3 (10b), 73,1 (C4), 61,0 (C5), 49,1 (C1), 39,1 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29,9 (5- CH_3 _{exo}), 26,3 (5- CH_3 _{endo}), 19,8 ($1\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 18,5 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14,1 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 12,0 ($1\text{-CH}_2\text{CH}_3$). Számolt összetétel: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (355,43): C, 67,58; H, 7,09; N, 11,82%. Mért összetétel: C, 67,64; H, 7,01; N, 11,77%.

2.2.6.3.2. 3-acetil-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahidro-5,5-dimetil

-3,3a,5a-triazabenzof[*g*]pentaleno[3a,3-a]indén-2,6(3H,5aH)-dion (**107a**)

Termelés: fehér por, 3,21 g, 92% (reakcióidő: 5 ó); op 246-248 °C; ν_{\max} 1746, 1707 (széles), 1641 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,30 (1H, s, H7), 8,00 (1H, d, $J=8,3$ Hz, H8), 7,91 (1H, d, $J=8,3$ Hz, H11), 7,80 (1H, s, H12), 7,63 (1H, t, $J=8,3$ Hz, H10), 7,59 (1H, t, $J=8,3$ Hz, H9), 4,19 (1H, d, $J=9,7$ Hz, H4_{exo}), 3,70 (1H, d, $J=18,0$ Hz, H1_{endo}), 3,30 (1H, d, $J=9,7$ Hz, H4_{endo}), 3,03 (1H, d, $J=18,0$ Hz, H1_{exo}), 2,63 (3H, s, COCH_3), 1,74 (3H, s, 5- CH_3 _{exo}); 1,72 (3H, s, 5- CH_3 _{endo}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 171,4 (C2), 170,2 (C6), 167,0 (COCH_3), 142,2 (C12a), 136,1 (C11a), 134,2 (C7a), 132,3 (C6a), 130,2 (C8), 129,0 (C11), 128,9 (C10), 127,8 (C9), 125,4 (C7), 120,1 (C12); 87,1 (C12b), 73,7 (C4), 61.5 (C5), 42,4 (C1), 29,6 (5- CH_3 _{exo}), 25,9 (5- CH_3 _{endo}), 25,1 (COCH_3). Számolt összetétel: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (349,38) C, 68,75; H, 5,48; N, 12,03%. Mért összetétel: C, 68,79; H, 5,53; N, 11,97%.

2.2.6.3.3. 1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahidro-1,5,5-trimetil-3

-propanoil-3,3a,5a-benzof[*g*]triazapentaleno[3a,3-a]indén- 2,6(3H,5aH)-dion (**107b**)

Termelés: fehér por, 2,45 g, 65% (reakcióidő: 5 ó); op 256-259 °C; ν_{\max} 1777, 1698, 1639 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,32 (1H, s, H7), 8,02 (1H, d, $J=8,3$ Hz, H8), 7,89 (1H, d, $J=8,3$ Hz, H11), 7,68 (1H, s, H12), 7,63 (1H, t, $J=8,3$ Hz, H10), 7,59 (1H, t, $J=8,3$ Hz, H9), 4,27 (1H, d, $J=9,7$ Hz, H4_{exo}), 3,67 (1H, qa,

$J=7,3$ Hz, H1_{endo}), 3,36 (1H, d, $J=9,7$ Hz, H4_{endo}), 2,96 (2H, qa, $J=7,2$ Hz, COCH₂CH₃), 1,73 (6H, s, 5-CH₃_{exo} and 5-CH₃_{endo}), 1,21 (3H, t, $J=7,2$ Hz, COCH₂CH₃), 0,88 (3H, d, $J=7,3$ Hz, 1-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,6 (COCH₂CH₃), 172,2 (C2), 170,4 (C6), 138,1 (C12a), 135,8 (C11a), 134,4 (C7a), 132,0 (C6a), 130,2 (C8), 129,1 (C11), 128,9 (C10), 127,8 (C9), 125,6 (C7), 122,1 (C12); 91,2 (C12b), 73,2 (C4), 61,7 (C5), 43,9 (C1), 30,4 (COCH₂CH₃), 29,8 (5-CH₃_{exo}), 26,1 (5-CH₃_{endo}), 9,1 (COCH₂CH₃), 8,6 (1-CH₃). Számolt összetétel: C₂₂H₂₃N₃O₃ (377,43) C, 70,01; H, 6,14; N, 11,13%. Mért összetétel: C, 70,12; H, 6,04; N, 11,08%.

2.2.6.3.4. 3-Butiril-1-etil-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahidro-5,5-dimetil-3,3a,5a-triazabenzofl]pentalenof[3a,3-a]indén-2,6(3H,5aH)-dion (**107c**)

Termelés: fehér por, 2,55 g, 63% (reakcióidő: 5 ó); op 267-269 °C; ν_{\max} 1774, 1697, 1636 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,32 (1H, s, H7), 8,01 (1H, d, $J=8,3$ Hz, H8), 7,88 (1H, d, $J=8,3$ Hz, H11), 7,63 (1H, s, H12) átfed: 7,63 (1H, t, $J=8,3$ Hz, H10), 7,59 (1H, t, $J=8,3$ Hz, H9), 4,23 (1H, d, $J=9,7$ Hz, H4_{exo}), 3,41 (1H, d, $J=9,7$ Hz, H4_{endo}), 3,45 (1H, dd, $J=8,3$, 6,1 Hz, H1), 2,97 (2H, m, COCH₂CH₂CH₃), 1,83-1,79 (3H, átfed m's, COCH₂CH₂CH₃ és 1-CH_AH_BCH₃), 1,76, 1,75 (2x3H, 2xs, 5-CH₃_{exo} and 5-CH₃_{endo}) 1,22 (1H, m, 1-CH_AH_BCH₃), 1,06 (3H, t, $J=7,3$ Hz, COCH₂CH₂CH₃), 0,79 (3H, t, $J=7,6$ Hz, 1-CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,3 (C2), 170,5 (COCH₂CH₂CH₃) 170,2 (C6), 137,5 (C12a), 135,3 (C11a), 134,3 (C7a), 131,7 (C6a), 130,2 (C8), 128,9 (két koaleszcenciás vonal, C10,11), 127,8 (C9), 125,5 (C7), 121,5 (C12), 91,3 (12b), 72,9 (C4), 61,9 (C5), 49,7 (C1), 39,1 (COCH₂CH₂CH₃), 29,9 (5-CH₃_{exo}), 26,5 (5-CH₃_{endo}), 19,8 (1-CH₂CH₃), 18,4 (COCH₂CH₂CH₃), 14,1 (COCH₂CH₂CH₃), 12,0 (1-CH₂CH₃). Számolt összetétel: C₂₄H₂₇N₃O₃ (405,49) C, 71,09; H, 6,71; N, 10,36%. Mért összetétel: C, 71,00; H, 6,74; N, 10,46%.

2.2.6.3.5. (5S,10bR)-3-Butiril-1-etil-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahidro-5-izo-propil-3,3a,5a-triazapentalenof[3a,3-a]indén-2,6(3H,5aH)-dion (**110b**)

Termelés: fehér por, 1,59 g, 43% (reakcióidő: 2 ó); op 94-97 °C; $[\alpha]_D^{25} = -64$, 9 (EtOH); ν_{\max} 1765, 1704, 1691, 1650 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,81 (1H, m, H7), 7,60-7,50 (2H, m, H8,9), 7,22 (1H, m, H10), 4,51 (1H, dd, $J=10,1$, 8,3 Hz, H4_{exo}), 3,98 (1H, dt, $J=9,9$, 8,3 Hz, H5), 3,34 (1H, dd, $J=9,2$, 5,3 Hz, H1), 3,09 (1H, dd, $J=10,1$, 8,3 Hz, H4_{endo}), 2,90 (2H, m, COCH₂CH₂CH₃), 1,97 [1H, m, CH(CH₃)₂], 1,92 (1H, m, 1-CH_AH_BCH₃), 1,74 (2H, m, COCH₂CH₂CH₃), 1,33 (1H, m, 1-CH_AH_BCH₃), 1,22 [3H, d, $J=6,9$ Hz, CH(CH₃)(CH₃)], 1,04 [3H, t, $J=6,9$ Hz, CH(CH₃)(CH₃)], 1,01 (3H, t, $J=7,3$ Hz, COCH₂CH₂CH₃) 0,80 (3H, t, $J=7,7$ Hz, 1-CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,7 (C6), 173,0 (C2), 170,3 (COCH₂CH₂CH₃), 142,8 (C10a), 133,0 (C9), 132,5 (C6a), 130,9 (C8), 125,3 (C7), 122,5 (C10), 90,0 (C10b), 64,4 (C4), 62,8 (C5), 48,3 (C1), 39,0 (COCH₂CH₂CH₃), 36,2 [CH(CH₃)₂], 20,8 CH(CH₃)(CH₃), 20,0 CH(CH₃)(CH₃)],

19,4 (1-CH₂CH₃), 18,3 (COCH₂CH₂CH₃), 14,1 (COCH₂CH₂CH₃), 11,8 4 (1-CH₂CH₃). Számolt összetétel: C₂₁H₂₇N₃O₃ (369,46): C, 68,27; H, 7,37; N, 11,37%. Mért összetétel: C, 68,39; H, 7,44; N, 11,24%.

2.2.6.3.6. (5*S*,12*bR*)-3-Acetil-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-oktahidro-5-izo-propil-3,3*a*,5*a*-triazabenzofl]pentalenof[3*a*,3-ajindén-2,6(3*H*,5*aH*)-dion (**111a**)

Termelés: fehér por, 1,13 g, 31% (reakcióidő: 1,5 ó); 2,23 g, 61% (reakcióidő: 5 ó); op 227-230 °C; [α]_D²⁵ = -70.1 (DMSO); ν_{max} 1754, 1720, 1693, 1641 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,30 (1H, s, H7), 8,00 (1H, d, J=8,3 Hz, H8), 7,92 (1H, d, J=8,3 Hz, H11), 7,80 (1H, s, H12), 7,63 (1H, t, J=8,3 Hz, H10), 7,60 (1H, t, J=8,3 Hz, H9), 4,46 (1H, dd, J=10,5, 7,8 Hz, H₄^{exo}), 4,04 (1H, dt, J=10,4, 7,8 Hz, H5), 3,62 (1H, d, J=18,0 Hz, H1^{endo}), 3,20 (1H, d, J=18,0 Hz, H1^{exo}), 3,06 (1H, dd, J=10,5, 7,8 Hz, H₄^{endo}), 2,61 (3H, s, COCH₃), 1,96 [1H, m, CH(CH₃)₂], 1,22 [3H, d, J=6,8 Hz, CH(CH₃)(CH₃)], 1,05 [3H, d, J=6,8 Hz, CH(CH₃)(CH₃)]; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,3 (C6), 171,5 (C2), 167,1 (COCH₃), 141,8 (C12*a*), 136,2 (C11*a*), 134,4 (C7*a*), 130,3 (C8), 129,1 (C11), 128,9 (C10), 128,7 (C6*a*), 127,8 (C9), 125,7 (C7), 120,7 (C12); 85,8 (C12*b*), 64,6 (C4), 62,9 (C5), 41,1 (C1), 35,7 [CH(CH₃)₂], 25,1 (COCH₃), 20,9 [CH(CH₃)(CH₃)], 19,5 CH(CH₃)(CH₃). Számolt összetétel: C₂₁H₂₁N₃O₃ (363,41) C, 69,41; H, 5,82; N, 11,56%. Mért összetétel: C, 69,34; H, 5,88; N, 11,55%.

2.2.6.3.7. (5*S*,12*bS*)-3-acetil-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-oktahidro-5-izo-propil-3,3*a*,5*a*-triazabenzofl]pentalenof[3*a*,3-ajindén-2,6(3*H*,5*aH*)-dion (**111a***)

Termelés: fehér por, 1,02 g, 28% (reakcióidő: 1,5 ó); op 213-215 °C; [α]_D²⁵ = +63.2 (EtOH); ν_{max} 1767, 1702, 1681, 1640 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,27 (1H, s, H7), 7,99 (1H, d, J=8,3 Hz, H8), 7,92 (1H, d, J=8,3 Hz, H11), 7,87 (1H, s, H12), 7,62 (1H, t, J=8,3 Hz, H10), 7,58 (1H, t, J=8,3 Hz, H9), 3,73 (1H, dd, J=11,5, 7.1 Hz, H₄^{exo}), 3,84 (1H, qa, J=7,6, H5), 3,56 (1H, d, J=18,6 Hz, H1^{endo}), 3,27 (1H, dd, J=11,5, 7.1 Hz, H₄^{endo}), 3,22 (1H, d, J=18,6 Hz, H1^{exo}), 3,09 [1H, m, CH(CH₃)₂], 2,62 (3H, s, COCH₃), 1,27 [3H, d, J=6,9 Hz, CH(CH₃)(CH₃)], 0,89 [3H, d, J=6,8 Hz, CH(CH₃)(CH₃)]; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,0 (C2), 169,0 (C6), 167,1 (COCH₃), 141,3 (C12*a*), 136,2 (C11*a*), 134,2 (C7*a*), 130,2 (C8), 130,1 (C6*a*), 129,0 (C11), 128,9 (C10), 127,7 (C9), 125,2 (C7), 121,0 (C12); 86,5 (C12*b*), 63,6 (C5), 62,9 (C4), 41,1 (C1), 26,2 [CH(CH₃)₂], 25,1 (COCH₃), 22,3 [CH(CH₃)(CH₃)], 18,6 CH(CH₃)(CH₃). Számolt összetétel: C₂₁H₂₁N₃O₃ (363,41) C, 69,41; H, 5,82; N, 11,56%. Mért összetétel: C, 69,32; H, 5,90; N, 11,62%.

2.2.6.3.8. (1R,5S,12bR)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-Oktahidro-1-metil-3-propanoil-5-izo-propil-3,3a,5a-triazabenzofl[*pp*]pentaleno[3a,3-a]jindén-2,6(3H,5aH)-dion (**111b**)

Termelés: fehér por, 1,72 g, 44% (reakcióidő: 1,5 ó); 3,05 g, 78% (reakcióidő: 5 ó); op 234–236 °C; $[\alpha]_D^{25} = -86.0$ (DMSO); ν_{\max} 1739, 1710 (broad), 1634 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,33 (1H, s, H7), 8,01 (1H, d, $J=7,9$ Hz, H8), 7,89 (1H, d, $J=7,9$ Hz, H11), 7,64 (1H, t, $J=7,9$ Hz, H10), 7,62 (1H, s, H12), 7,59 (1H, t, $J=7,9$ Hz, H9), 4,52 (1H, dd, $J=10,0$, 8,0 Hz, H4_{exo}), 4,06 (1H, dt, $J=9,8$, 8,1 Hz, H5), 3,57 (1H, qa, $J=7,2$ Hz, H1), 3,12 (1H, dd, $J=10,0$, 8,0 Hz, H4_{endo}), 3,00 (2H, qa, $J=7,6$ Hz, COCH_2CH_3), 1,96 [1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1,26 (3H, t, $J=7,6$ Hz, COCH_2CH_3), 1,22 [3H, d, $J=6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1,10 (3H, d, $J=7,2$ Hz, 1- CH_3), 1,05 [3H, d, $J=6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$]; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 173,7 (C2), 173,5 (C6), 171,2 (COCH_2CH_3), 137,2 (C12a), 135,5 (C11a), 134,3 (C7a), 130,2 (C8), 129,1 (C10), 129,7 (C6a), 128,9 (C11), 127,8 (C9), 125,7 (C7), 120,7 (C12); 85,8 (C12b), 64,6 (C4), 62,9 (C5), 41,1 (C1), 35,7 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 30,8 (COCH_2CH_3), 20,9 [$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 19,5 $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 9,5 (COCH_2CH_3), 8,7 (1- CH_3). Számolt összetétel: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (391,46) C, 70,57; H, 6,44; N, 10,73. Mért összetétel: C, 70,61; H, 6,37; N, 10,80%.

2.2.6.3.9. (5S,12bR)-3-acetil-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahidro-5-fenil-3,3a,5a-triazabenzofl[*pp*]pentaleno[3a,3-a]jindén-2,6(3H,5aH)-dion (**111c**)

Termelés: sárga mikrokristályos por, 0,76 g, 19% (reakcióidő: 1,5 ó); 1,91 g, 48% (reakcióidő: 5 ó); op 252–255 °C; $[\alpha]_D^{25} = -15.9$ (DMSO); ν_{\max} 1774, 1705, 1694, 1648, 1612 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,43 (1H, s, H7), 8,08 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H8), 7,98 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H11), 7,92 (1H, s, H12), 7,70 (1H, t, $J=8,0$ Hz, H10), 7,65 (1H, t, $J=8,0$ Hz, H9), 7,50–7,43 [4H, m, H2',3',5',6' (Ph)], 7,39 [1H, m, H4' (Ph)], 5,68 (1H, t, $J=7,4$ Hz, H5), 4,81 (1H, dd, $J=9,9$, 7,4 Hz, H4_{exo}), 3,59 (1H, d, $J=18,0$ Hz, H1_{endo}), 3,39 (1H, dd, $J=9,9$, 7,4 Hz, H4_{endo}), 3,22 (1H, d, $J=18,0$ Hz, H1_{exo}), 2,60 (3H, s, COCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 173,2 (C6), 171,0 (C2), 167,1 (COCH_3), 141,6 (C12a), 140,2 [C1', (Ph)], 136,3 (C11a), 134,4 (C7a), 130,4 (C8), 129,5 [C3'5', (Ph)], 129,3 (C10), 129,0 (C11), 128,5 (C6a), 128,4 [C4', (Ph)], 128,0 (C9), 126,1 (C7), 125,6 [C2'6', (Ph)], 121,1 (C12); 86,2 (C12b), 66,0 (C4), 58,6 (C5), 40,9 (C1), 25,1 (COCH_3). Számolt összetétel: $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (397,43) C, 72,53; H, 4,82; N, 10,57%. Mért összetétel: C, 72,58; H, 4,71; N, 10,68%.

2.2.6.3.10. (5S,12bS)-3-acetil-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahidro-5-fenil-3,3a,5a-triazabenzofl[*pp*]pentaleno[3a,3-a]jindén-2,6(3H,5aH)-dion (**111c***)

Termelés: sárga mikrokristályos por, 0,91 g, 23% (reakcióidő: 1,5 ó); op 240–243 °C; $[\alpha]_D^{25} = +22.6$ (CCl_4); ν_{\max} 1768, 1703 (széles), 1632, 1600 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,19 (1H, s, H7), 8,04 (1H, d, $J=8,1$ Hz, H8), 7,96 (1H, d,

$J=8,1$ Hz, H11), 7,92 (1H, s, H12), 7,71 (1H, t, $J=8,1$ Hz, H10), 7,63 (1H, t, $J=8,1$ Hz, H9), 7,39-7,34 [5H, m, H2'-6' (Ph)], 5,18 (1H, dd, $J=7,7$, 3,4 Hz, H5), 4,30 (1H, dd, $J=10,5$, 7,7 Hz, H4_{exo}), 3,75 (1H, d, $J=18,4$ Hz, H1_{endo}), 3,79 (1H, dd, $J=10,5$, 3,4 Hz, H4_{endo}), 3,14 (1H, d, $J=18,4$ Hz, H1_{exo}), 2,65 (3H, s, COCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,3 (C2), 168,6 (C6), 167,0 (COCH₃), 141,3 (C12a), 140,8 [C1', (Ph)], 136,4 (C11a), 134,1 (C7a), 130,2 (C8), 129,5 (C10), 129,3 [C3'5', (Ph)], 129,8 (C6a), 129,1 (C11), 128,3 [C4', (Ph)], 128,0 (C9), 125,2 (C7), 125,0 [C2'6', (Ph)], 121,3 (C12); 86,9 (C12b), 67,7 (C5), 60,3 (C4), 41,8 (C1), 25,2 (COCH₃). Számolt összetétel: C₂₄H₁₉N₃O₃ (397,43) C, 72,53; H, 4,82; N, 10,57%. Mért összetétel: C, 72,64; H, 4,81; N, 10,49%.

2.2.6.3.11. (5R*,12bS*)-3-acetil-5-etil-1,2,3,3a,4,5,6,6a-
oktahidro-3,3a,5a-triazabenzofl]pentaleno[3a,3-a]indén-
2,6(3H,5aH)-dion (**111d**)

Termelés: fehér por, 0,98 g, 28% (reakcióidő: 1,5 ó); 2,52 g, 72% (reakcióidő: 5 ó); mp 249-251 °C; ν_{\max} 1758, 1720, 1696, 1642 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,32 (1H, s, H7), 7,98 (1H, d, $J=8,1$ Hz, H8), 7,92 (1H, d, $J=8,1$ Hz, H11), 7,82 (1H, s, H12), 7,62 (1H, t, $J=8,1$ Hz, H10), 7,57 (1H, t, $J=8,1$ Hz, H9), 4,54 (1H, dd, $J=10,0$, 8,0 Hz, H4_{exo}), 4,29 (1H, qi, $J=8,0$ Hz, H5), 3,65 (1H, d, $J=18,0$ Hz, H1_{endo}), 3,20 (1H, d, $J=18,0$ Hz, H1_{exo}), 3,05 (1H, dd, $J=10,0$, 8,0 Hz, H4_{endo}), 2,63 (3H, s, COCH₃), 1,97 (1H, m, CH_AH_BCH₃), 1,79 (1H, m, CH_AH_BCH₃), 1,11 (3H, t, $J=7,3$ Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,5 (C6), 171,5 (C2), 167,3 (COCH₃), 141,9 (C12a), 136,5 (C11a), 134,6 (C7a), 130,3 (C8), 129,2 (C11), 128,9 (C10), 128,5 (C6a), 127,8 (C9), 125,9 (C7), 120,7 (C12); 85,7 (C12b), 65,5 (C4), 58,1 (C5), 41,3 (C1), 29,8 (CH₂CH₃), 25,3 (COCH₃), 11,0 (CH₂CH₃). Számolt összetétel: C₂₀H₁₉N₃O₃ (349,38) C, 68,75; H, 5,48; N, 12,03%. Mért összetétel: C, 68,72; H, 5,59; N, 11,92%.

2.2.6.3.12. (5R*,12bR*)-3-acetil-5-etil-1,2,3,3a,4,5,6,6a-
oktahidro-3,3a,5a-triazabenzofl]pentaleno[3a,3-a]indén-
2,6(3H,5aH)-dion (**111d***)

Termelés: fehér por, 1,26 g, 36% (reakcióidő: 1,5 ó); op 237-240 °C; ν_{\max} 1770, 1704, 1680, 1642 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,30 (1H, s, H7), 8,01 (1H, d, $J=8,3$ Hz, H8), 7,91 (1H, d, $J=8,2$ Hz, H11), 7,88 (1H, s, H12), 7,63 (1H, t, $J=8,2$ Hz, H10), 7,58 (1H, t, $J=8,2$ Hz, H9), 3,74 (1H, dd, $J=11,0$, 7,2 Hz, H4_{exo}), 3,86 (1H, qa, $J=7,2$, H5), 3,58 (1H, d, $J=18,3$ Hz, H1_{endo}), 3,27 (1H, dd, $J=11,0$, 7,2 Hz, H4_{endo}), 3,22 (1H, d, $J=18,3$ Hz, H1_{exo}), 2,60 (3H, s, COCH₃), 2,57 (2H, qi, $J=7,2$ Hz, CH₂CH₃), 1,04 (2H, qi, $J=7,2$ Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,1 (C2), 169,3 (C6), 167,1 (COCH₃), 141,6 (C12a), 136,3 (C11a), 134,2 (C7a), 130,4 (C8), 130,2 (C6a), 129,0 (C11), 128,8 (C10), 127,8 (C9), 125,4 (C7), 121,2 (C12); 86,6 (C12b), 62,1 (C4), 58,9 (C5), 41,4 (C1), 30,9 (CH₂CH₃), 25,3 (COCH₃), 11,4 (CH₂CH₃). Számolt összetétel: C₂₀H₁₉N₃O₃ (349,38) C, 68,75; H, 5,48; N, 12,03%. Mért összetétel: C, 68,81; H, 5,54; N, 12,12%.

2.2.6.3.13. (1R*,5S*,12bR*)-5-etil-1,2,3,3a,4,5,6,6a-

oktahidro-1-metil-3-propanoil-3,3a,5a-

triazabenzof]pentaleno[3a,3-a]indén-2,6(3H,5aH)-dion (**111e**)

Termelés: fehér por, 1,40 g, 28% (reakcióidő: 1.5 ó); 3,02 g, 80% (reakcióidő: 5 ó); op 268–261 °C; ν_{\max} 1741, 1710 (széles), 1631 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,30 (1H, s, H7), 7,97 (1H, d, $J=8,1$ Hz, H8), 7,85 (1H, d, $J=8,1$ Hz, H11), 7,59 (1H, t, $J=8,1$ Hz, H10), 7,56 (1H, s, H12), átfed: 7,55 (1H, t, $J=8,1$ Hz, H9), 4,53 (1H, dd, $J=10,0, 8,2$ Hz, H^4_{exo}), 4,29 (1H, qi, $J=8,2$ Hz, H5), 3,54 (1H, qa, $J=7,2$ Hz, H1), 3,05 (1H, dd, $J=10,0, 8,2$ Hz, H^4_{endo}), 2,96 (2H, qa, $J=7,4$ Hz, COCH_2CH_3), 1,97 (1H, m, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 1,79 (1H, m, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 1,26 (3H, t, $J=7,4$ Hz, COCH_2CH_3), 1,11 (3H, t, $J=7,3$ Hz, CH_2CH_3), 1,04 (3H, d, $J=7,2$ Hz, 1- CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 173,9 (C6), 173,4 (C2), 171,4 (COCH_2CH_3), 137,7 (C12a), 135,8 (C11a), 134,3 (C7a), 130,0 (C8), 129,4 (C10), 129,6 (C6a), 128,5 (C11), 127,6 (C9), 125,2 (C7), 120,7 (C12); 85,3 (C12b), 65,4 (C4), 58,2 (C5), 41,5 (C1), 30,6 (COCH_2CH_3), 29,8 (CH_2CH_3), 9,5 (COCH_2CH_3), 8,8 (1- CH_3). Számolt összetétel: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (377,44) C, 70,01; H, 6,14; N, 11,13%. Mért összetétel: C, 69,91; H, 6,22; N, 11,06%.

2.2.6.4. A diazocin gyűrű kalakítása

Általános eljárás a tetra- és pentaciklusok (**111a-d**, **a***, **c***, **d***) hidrazinoltízisére („A” metód)

A megfelelő prekursor (2 mmol) 10 ml etanollal készült szuszpenziójához 200 μl 1 ml etanolban oldott 92% hidrazin-hidrátot adunk szobahőmérsékleten, majd az elegyet 15 percen keresztül refluxoljuk. A kapott sárga oldatot jegesvízes fürdőbe helyezve lehűtjük, majd néhány csepp jégcettel semlegesítjük, és kb. fél órát állni hagyjuk a hűtőszekrényben. Ezután a kivált kristályokat kiszűrjük és vízzel mossuk. A nyerstermék összetételét szilikalapon DCM:MeOH 20:1 eluenssel végzett TLC-vel és $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiával ellenőrizzük. **111a** és **111c** pentaciklusok reakciója után két komponensű termékeket (**113a/117a** és **113b/117c**) kapunk. Az elválasztást flash oszlopkromatográfiával végezzük DCM:MeOH 20:1 eluenst használva. Az első és második frakció bepárlása után a szilárd anyagokat vízzel mossuk, és kiszűrjük, majd P_2O_5 fölött vákuumexikátorban megszáritjuk. Az első frakció volt az N3-dezacilezett termék (**113a**), a második pedig a diazocin (**117a**). **110a** tetraciklus reakciója után semmi sem vált ki a semlegesített oldatból, így azt bepároljuk. A kapott olajos termékhez acetont adva, fehér csapadék

válík ki, ami az N3 dezacilezett tetraciklust (**112**) és a C1 metilszubsztituált benzodiazocint (**116b**) tartalmaz. Az acetonos anyalúg bepárlása után olajos termék (**115**) marad vissza, ami vízzel dörzsolva lassan fehér porrá szilárdul. **112** tetraciklus és **116b** diazocin szétválasztását flash oszlopkromatográfiával végezzük DCM:MeOH 30:1 eluenst használva. Az első frakció a dezacilezett tetraciklus (**112**), a második pedig a diazocin (**116b**). Az analitikai mintákat etanolból történő átkristályosítással nyerjük [45].

2.2.6.4.1. *(Z)*-1-etil-4,5-dihidro-2-hidroxi-5,5-dimetilpirazolo
[1,5-d]benzof[1,4]diazocin-7(6H)-on (**100c**)

Termelés: fehér por, 0,126 g, 22%; op 242-246 °C; ν_{\max} ~3300-2200, 1600, 1513 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,72 (1H, br s, OH), 7,69 (1H, s, NH), 7,62-7,53 (3H, m, H8-10), 7,31 (1H, m, H11), 3,78 (1H, d, $J=15,2$ Hz, H4 $_{\text{exo}}$), 3,51 (1H, d, $J=15,2$ Hz, H4 $_{\text{endo}}$), 2,33 (1H, dqa, $J=14,1$, 7,5 Hz, 1-CH $_A$ H $_B$ CH $_3$), 2,25 (1H, dqa, $J=14,1$, 7,5 Hz, 1-CH $_A$ H $_B$ CH $_3$), 1,38 (3H, s, 5-CH $_3$ $_{\text{exo}}$), 1,15 (3H, s, 5-CH $_3$ $_{\text{endo}}$), 1,02 (3H, t, $J=7,5$ Hz, 1-CH $_2$ CH $_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 171,0 (C7), 159,2 (C2), 140,1 (C7a), 139,9 (C11b), 130,6 (C10), 130,1 (C9), 129,71, 129,65 (C8,11), 127,6 (C11a), 104,6 (C1), 56,2 (C4), 55,0 (C5), 29,7 (5-CH $_3$ $_{\text{exo}}$), 29,3 (5-CH $_3$ $_{\text{endo}}$), 15,98 (1-CH $_2$ CH $_3$), 15,92 (1-CH $_2$ CH $_3$) (a két későbbi nehezen elváló vonalat DEPT-135 méréssel határoztuk meg). Számolt összetétel: C $_{16}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_2$ (285,34) C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73%. Mért összetétel: C, 67,30; H, 6,79; N, 14,85%.

2.2.6.4.2. *(Z)*-4,5-dihidro-2-hidroxi-5,5-dimetilpirazolo
[1,5-d]nafto[2,3-f][1,4]diazocin-7(6H)-on (**108a**)

Termelés: fehér por, 0,295 g, 48%; op 369-359 °C; ν_{\max} 3270, 3204, ~3100-2400, 1643, 1568, 1510 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,92 (1H, br s, OH), 8,10 (1H, s, H8), 8,05 (1H, s, NH), 8,07 (1H, m, H9), 8,02 (1H, m, H12), 7,85 (1H, s, H13), 7,63-7,59 (2H, m, H10,11), 5,64 (1H, s, H1), 3,79 (1H, d, $J=15,4$ Hz, H4 $_{\text{exo}}$), 3,51 (1H, $J=15,4$ Hz, H4 $_{\text{endo}}$), 1,30 (3H, s, 5-CH $_3$ $_{\text{endo}}$), 1,10 (3H, s, 5-CH $_3$ $_{\text{exo}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ 171,6 (C7), 162,0 (C2), 142,0 (C13b), 134,8 (C7a), 134,0 (12a), 133,4 (C8a), 129,6 (C8), 129,1 (C9), 128,9 (12), 128,4 (C11), 128,1 (C10), 127,3 (C13), 126,9 (C13a), 96,4 (C1), 56,1 (C4), 55,0 (C5), 29,8 (5-CH $_3$ $_{\text{endo}}$), 29,1 (5-CH $_3$ $_{\text{exo}}$); $^{15}\text{N NMR}$ (DMSO- d_6) δ 272 (N3), 184 (N3a), 137 (N6). Számolt összetétel: C $_{18}$ H $_{17}$ N $_3$ O $_2$ (307,35) C, 70,34; H, 5,58; N, 13,67%. Found: C, 70,39; H, 5,51; N, 13,58%.

2.2.6.4.3. (Z)-4,5-dihidro-2-hidroxi-1,5,5-trimetilpirazolo
[1,5-d]nafto[2,3-f][1,4]diazocin-7(6H)-on (**108b**)

Termelés: fehér por, 0,270 g, 48%; op 356-359 °C; ν_{\max} 3272, 3210, ~3100-2400, 1645, 1556, 1509 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,82 (1H, br s, OH), 8,11 (1H, s, H8), 8,07 (1H, m, H9), 8,05 (1H, m, H12), 7,94 (1H, s, NH), 7,82 (1H, s, H13), 7,63-7,59 (2H, m, H10,11), 3,74 (1H, d, $J=15,4$ Hz, H4 $_{\text{exo}}$), 3,50 (1H, $J=15,4$ Hz, H4 $_{\text{endo}}$), 1,67 (3H, s, 1-CH $_3$), 1,34 (3H, s, 5-CH $_3_{\text{exo}}$), 1,12 (3H, s, 5-CH $_3_{\text{endo}}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 170,9 (C7), 160,0 (C2), 140,0 (C13b), 138,1 (C7a), 133,7 (C12a), 133,4 (C8a), 129,5 (C8), 129,0 (két koaleszcenciás vonal C9,13), 128,9 (C12), 128,4 (C10), 128,2 (C11), 125,6 (C13a), 102,0 (C1), 56,1 (C4), 55,0 (C5), 29,6 (5-CH $_3_{\text{exo}}$), 29,2 (5-CH $_3_{\text{endo}}$), 8,1 (1-CH $_3$); $^{15}\text{N-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 272 (N3), 183 (N3a), 138 (N6). Számolt összetétel: C $_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (321,37) C, 71,01; H, 5,96; N, 13,08. Mért összetétel: C, 71,14; H, 6,16; N, 13,02%.

2.2.6.4.4. (Z)-1-etil-4,5-dihidro-2-hidroxi-5,5-dimetilpirazolo
[1,5-d]nafto[2,3-f][1,4]diazocin-7(6H)-on (**108c**)

Termelés: fehér por, 0,134 g, 20%; op 310-312 °C; ν_{\max} 3178, 3049, ~2950-2300, 1646, 1558, 1508 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,71 (1H, br s, OH), 8,11 (1H, s, H8), 8,07 (1H, m, H9), 8,04 (1H, m, H12), 7,85 (1H, s, H13), 7,65 (1H, s, NH), 7,63-7,59 (2H, m, H10,11), 3,73 (1H, d, $J=15,2$ Hz, H4 $_{\text{exo}}$), 3,49 (1H, d, $J=15,2$ Hz, H4 $_{\text{endo}}$), 2,38 (1H, dq, $J=14,6$, 7,5 Hz, 1-CH $_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 2,29 (1H, dq, $J=14,6$, 7,5 Hz, 1-CH $_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 1,37 (3H, s, 5-CH $_3_{\text{exo}}$), 1,13 (3H, s, 5-CH $_3_{\text{endo}}$), 1,01 (3H, t, $J=7,5$ Hz, 1-CH $_2\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 171,1 (C7), 159,7 (C2), 140,0 (C13b), 137,9 (C7a), 133,6 (C12a), 133,4 (C8a), 129,4 (C8), 129,2 (C9), 129,0 (C13), 128,9 (C12), 128,4 (C10), 128,2 (C11), 125,5 (C13a), 104,9 (C1), 56,2 (C4), 54,8 (C5), 29,6 (5-CH $_3_{\text{exo}}$), 29,4 (5-CH $_3_{\text{endo}}$), 16,07 (1-CH $_2\text{CH}_3$), 16,05 (1-CH $_2\text{CH}_3$) (a két későbbi nehezen elváló vonalat DEPT-135 méréssel határoztuk meg); $^{15}\text{N-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 275 (N3), 181 (N3a), 137 (N6). Számolt összetétel: C $_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (335,40) C, 71,62; H, 6,31; N, 12,53%. Mért összetétel: C, 71,68; H, 6,40; N, 12,42%.

2.2.6.4.5. (5S,10bR)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahidro-1-metil-5-
izo-propil-3,3a,5a-triazapentaleno[3a,3-a]indén-2,6(3H,5aH)-
dion (**112**)

Termelés: fehér por, 0,090 g, 15%; op 210-212 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26,4$ (DMSO); ν_{\max} 3250, 1700, 1610, 1544 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,95 (1H, s, NH), 7,70 (1H, d, $J=7,6$ Hz, H7), 7,66 (1H, t, $J=7,6$ Hz, H9), 7,59 (1H, t, $J=7,6$ Hz, H8), 3,97 (1H, dd, $J=10,0$, 8,1 Hz, H4 $_{\text{exo}}$), 3,67 (1H, m, H5), 3,46 (1H, qa, $J=7,3$ Hz, H1), 3,29 (1H, dd, $J=10,0$, 8,9 Hz, H4 $_{\text{endo}}$), 2,02 [1H, m, CH(CH $_3$) $_2$], 1,07 [3H, d, $J=6,5$ Hz, CH(CH $_3$)(CH $_3$)], 0,91 [3H, d, $J=6,5$ Hz, CH(CH $_3$)(CH $_3$)], 0,79 (1H, d, $J=7,3$ Hz, 1-CH $_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 176,5 (C2), 173,8 (C6), 144,4 (C10a), 133,5 (C9), 131,9 (C6a), 131,0 (C8), 124,8 (C7), 123,5 (C10), 94,4 (C10b), 65,8 (C4), 63,4 (C5), 38,9 (C1), 34,8 [CH(CH $_3$) $_2$], 21,6

[CH(CH₃)(CH₃)], 19,8 [CH(CH₃)(CH₃)], 9,5 (1-CH₃). Számolt összetétel: C₁₆H₁₉N₃O₂ (285,34) C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73%. Mért összetétel: C, 67,46; H, 6,79; N, 14,67%.

2.2.6.4.6. (5*S*,10*bR*)-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-oktahidro-5-
izo-propil-3,3*a*,5*a*-triazabenzofla,3-*a*]indén-
2,6(3*H*,5*aH*)-dion (**113*a***)

Termelés: fehér por, 0,244 g, 38%; op 270-274 °C; [α]_D²⁵ = -17.7 (DMSO); ν_{max} 3260, 1698, 1605, 1572 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10,03 (1H, s, NH), 8,31 (1H, s, H7), 8,14 (1H, d, *J*=8,1 Hz, H8), 8,11 (1H, d, *J*=8,1 Hz, H11), 7,99 (1H, s, H12), 7,64 (1H, t, *J*=8,1 Hz, H10), 7,59 (1H, t, *J*=8,1 Hz, H9), 3,81 (1H, dd, *J*=10,7, 7,2 Hz, H4_{exo}), 3,72 (1H, dt, *J*=10,0, 7,2 Hz, H5), 3,35 (1H, d, *J*=17,6 Hz, H1_{endo}), 3,12 (1H, dd, *J*=10,7, 7,2 Hz, H4_{endo}), 2,76 (1H, d, *J*=17,6 Hz, H1_{exo}), 2,01 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1,06 [3H, d, *J*=6,5 Hz, CH(CH₃)(CH₃)], 0,92 [3H, d, *J*=6,5 Hz, CH(CH₃)(CH₃)]; ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ 173,6 (C2), 173,2 (C6), 143,6 (C12*a*), 136,3 (C11*a*), 134,2 (C7*a*), 130,6 (C8), 129,50, 129,44 (C10,C11), 129,0 (C6*a*), 128,0 (C9), 124,9 (C7), 121,6 (C12), 90,2 (C12*b*), 65,7 (C4), 63,6 (C5), 39,2 (C1), 34,1 [CH(CH₃)₂], 21,7 [CH(CH₃)(CH₃)], 19,9 [CH(CH₃)(CH₃)]. Számolt összetétel: C₁₉H₁₉N₃O₂ (321,37) C, 71,01; H, 5,96; N, 13,08%. Found: C, 71,10; H, 6,06; N, 13,01%.

2.2.6.4.7. (5*S*,10*bR*)-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-oktahidro-5-fenil-
3,3*a*,5*a*-triazabenzofla,3-*a*]indén-2,6(3*H*,5*aH*)-
dion (**113*b***)

Termelés: sárgás por, 0.121 g, 17%; op 288-292 °C; [α]_D²⁵ = -22.5° (DMSO); ν_{max} 3276, 1703, 1615, 1588 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,97 (1H, s, NH), 8,44 (1H, s, H7), 8,21 (1H, d, *J*=7,8 Hz, H8), 8,17 (1H, d, *J*=7,8 Hz, H11), 8,06 (1H, s, H12), 7,70 (1H, t, *J*=7,8 Hz, H10), 7,65 (1H, t, *J*=7,8 Hz, H9), 7,45-7,36 [5H, m, H2'-6' (Ph)], 5,39 (1H, t, *J*=7,6 Hz, H5), 4,16 (1H, dd, *J*=10,2, 7,6 Hz, H4_{exo}), 3,32 (1H, d, *J*=18,0 Hz, H1_{endo}), 3,15 (1H, d, *J*=18,0 Hz, H1_{exo}), 3,01 (1H, dd, *J*=10,2, 7,6 Hz, H4_{endo}); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,3 (C2), 172,9 (C2), 143,5 (C12*a*), 139,7 [C1' (Ph)], 136,3 (C11*a*), 134,5 (C7*a*), 130,3 (C8), 129,7 [C3'5' (Ph)], 129,2 (C10), 128,9 (C11), 128,7 (C6*a*), 128.2 [C4' (Ph)], 128,0 (C9), 125,4 (C7), 125,9 [C2'6' (Ph)], 122,1 (C12); 90,7 (C12*b*), 67,1 (C4), 59,4 (C5), 39,0 (C1). Számolt összetétel: C₂₂H₁₇N₃O₂ (355,39) C, 74,35; H, 4,82; N, 11,82%. Mért összetétel: C, 74,21; H, 4,88; N, 11,91%.

2.2.6.4.8. (*R_p*,5*S*)-(Z)-4,5-dihidro-2-hidroxi-5-izo-
propilpirazolo[1,5-*d*]benzofl

[1,4]diazocin-7(6*H*)-on (**116*a***)

Termelés: fehér por, 0,200 g, 37%; op 244-248 °C; [α]_D²⁵ = -11.8 (DMSO); ν_{max} ~3400-2300, 1658, 1627, 1520 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,58 (1H, br

s, OH), 7,94 (1H, *d*, *J*=9,5 Hz, NH), 7,49 (1H, *t*, *J*=7,3 Hz, H10), 7,45 (1H, *t*, *J*=7,3 Hz, H9), 7,34 (1H, *d*, *J*=7,3 Hz, H8), 7,27 (1H, *d*, *J*=7,3 Hz, H11), 5,58 (1H, *s*, H1), 4,06 (1H, *dd*, *J*=13,1, 4.6 Hz, H4_{endo}), 3,91 (1H, *t*, *J*=13,1 Hz, H4_{exo}), 3,24 (1H, *m*, H5), 1,77 (1H, *m*, [CH(CH₃)₂]), 0,88 [3H, *d*, *J*=6,8 Hz, CH(CH₃)(CH₃)], 0,76 [3H, *d*, *J*=6,8 Hz, CH(CH₃)(CH₃)]; ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 171,9 (C7), 161,0 (C2), 142,7 (C11b), 136,2 (C7a), 130,6 (C9) és 130,5 (C10), 130,1 (C8), 129,1 (C11a), 127,8 (C8), 96,3 (C1), 57,3 (C5), 56,5 (C4), 31,5 [CH(CH₃)₂], 20,1 [CH(CH₃)(CH₃)], 19,9 [CH(CH₃)(CH₃)]; ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) δ 272 (N3), 185 (N3a), 128 (N6). Számolt összetétel: C₁₅H₁₇N₃O₂ (271,31) C, 66,40; H, 6,32; N, 15,49%. Found: C, 66,37; H, 6,39; N, 15,56%.

2.2.6.4.9. (*R_p*,5*S*)-(Z)-4,5-dihidro-2-hidroxi-1-metil-5-
izo-propilpirazolo[1,5-*d*]benzof[1,4]diazocin-7(6H)-on (**116b**)

Termelés: fehér por, 0,114 g, 20%; op 230-232 °C; ; [α]_D²⁵ = -4,9 (DMSO); ν_{max} 3400-2300, 1660, 1638, 1525 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,58 (1H, *br s*, OH), 8,01 (1H, *d*, *J*=9,5 Hz, NH), 7,54 (1H, *t*, *J*=7,8 Hz, H10), 7,50 (1H, *t*, *J*=7,8 Hz, H9), 7,38 (1H, *d*, *J*=7,8 Hz, H8), 7,33 (1H, *d*, *J*=7,8 Hz, H11), 4,02 (1H, *dd*, *J*=13,2, 4.4 Hz, H4_{endo}), 3,85 (1H, *t*, *J*=13,2 Hz, H4_{exo}), 3,20 (1H, *m*, H5), 1,74 (1H, *m*, [CH(CH₃)₂]), 1,66 (3H, *s* 1-CH₃), 0,87 [3H, *d*, *J*=6,9 Hz, CH(CH₃)(CH₃)], 0,79 [3H, *d*, *J*=6,9 Hz, CH(CH₃)(CH₃)]; ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ 171,9 (C7), 159,7 (C2), 139,1 (C11b), 137,2 (C7a), 130,8 (C10), 130,3 (C9), 130,0 (C8), 128,5 (C11a), 127,7 (C11), 101,7 (C1), 57,7 (C5), 56,4 (C4), 31,7 [CH(CH₃)₂], 20,3 [CH(CH₃)(CH₃)], 19,8 [CH(CH₃)(CH₃)], 7,9 (1-CH₃); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) δ 271 (N3), 183 (N3a), 127 (N6). Számolt összetétel: C₁₅H₁₇N₃O₂ (285,34) C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73%. Mért összetétel: C, 67,49; H, 6,78; N, 14,62%.

2.2.6.4.10. (*R_p*,5*S*)-(Z)-4,5-dihidro-2-hidroxi-5-izo-propilpirazolo
[1,5-*d*]nafto[2,3-*f*][1,4]diazocin-7(6H)-on (**117a**)

Termelés: fehér por, 0,244 g, 38% (**111a** -ból); 0,514 g, 86% (**111a*** -ból); op 176-179 °C; [α]_D²⁵ = -60,7 (DMSO); ν_{max} ~3400-2500, 1650 (széles), 1640, 1530 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,90 (1H, *br s*, OH), 8,10 (1H, *d*, *J*=9,8 Hz, NH), 8,04 (1H, *m*, H9), 8,00 (1H, *m*, H12), 7,97 (1H, *s*, H8), 7,94 (1H, *s*, H13), 7,64-7,60 (2H, *m*, H10,11), 5,59 (1H, *s*, H1), 4,04 (1H, *dd*, *J*=13,2, 4,7 Hz, H4_{endo}), 3,90 (1H, *t*, *J*=13,2 Hz, H4_{exo}), 3,24 (1H, *m*, H5), 1,75 (1H, *m*, [CH(CH₃)₂]), 0,87 [3H, *d*, *J*=6,9 Hz, CH(CH₃)(CH₃)], 0,78 [3H, *d*, *J*=6,9 Hz, CH(CH₃)(CH₃)]; ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ 171,6 (C7), 162,2 (C2), 142,4 (C13b), 134,6 (C7a), 133,7 (12a), 133,3 (C8a), 129,6 (C8), 128,9 (két koalszcenciás vonal, C9,12), 128,4 (C11), 128,1 (C10), 127,4 (C13), 127,1 (C13a), 96,8 (C1), 57,2 (C5), 56,5 (C4), 31,7 [CH(CH₃)₂], 20,1 [CH(CH₃)(CH₃)], 19,8 [CH(CH₃)(CH₃)]; ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) δ 274 (N3), 185 (N3a), 127 (N6). Számított összetétel: C₁₉H₁₉N₃O₂ (321,37) C, 71,01; H, 5,96; N, 13,08%. Mért összetétel: C, 70,90; H, 6,04; N, 13,02%.

2.2.6.4.11. (*R_p*,5*S*)-(Z)-4,5-dihidro-2-hidroxi-1-metil-5-
izo-propilpirazolo[1,5-d]nafto[2,3-f][1,4]diazocin-7(6H)-
on (**111b**)

Termelés: fehér por, 0,244 g, 38%; op 188-190 °C; $[\alpha]_D^{25} = -31,0$ (DMSO); $\nu_{\max} \sim 3500-2500$, 1652 (széles), 1632, 1539 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆) δ 9,70 (1H, br s, OH), 8,06 (1H, *d*, $J=9,5$ Hz, NH), 8,06-8,02 (2H, m, H9,12), 7,99 (1H, s, H8), 7,87 (1H, s, H13), 7,64-7,60 (2H, m, H10,11), 4,02 (1H, dd, $J=13,0$, 4,4 Hz, H4_{endo}), 3,85 (1H, t, $J=13,0$ Hz, H4_{exo}), 3,21 (1H, m, H5), 1,74 (1H, m, $[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$), 1,66 (3H, s 1-CH₃), 0,87 [3H, d, $J=6,9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 0,79 [3H, d, $J=6,9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$]; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆) δ 171,8 (C7), 160,2 (C2), 139,0 (C13b), 135,4 (C7a), 133,6 (12a), 133,2 (C8a), 130,3 (C8), 128,9 (két koaleszcenciás vonal, C9,12), 128,3 és 128,2 (C10,11), 127,3 (C13), 126,3 (C13a), 102,2 (C1), 57,5 (C5), 56,5 (C4), 31,5 $[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$, 20,3 $[\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)]$, 19,8 $[\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)]$, 8,1 (1-CH₃); $^{15}\text{N-NMR}$ (DMSO-*d*₆) 272 (N3), 182 (N3a), 127 (N6). Számolt összetétel: C₂₀H₂₁N₃O₂ (335,40) C, 71,62; H, 6,31; N, 12,53%. Found: C, 71,58; H, 6,37; N, 12,61%.

2.2.6.4.12. (*R_p*,5*S*)-(Z)-4,5-dihidro-2-hidroxi-5-fenilpirazolo
[1,5-d]benzof[1,4]diazocin-7(6H)-on (**116c**)

Termelés: sárgás por, 0,171 g, 28%; op 222-225 °C; $[\alpha]_D^{25} = +52,7$ (DMSO); $\nu_{\max} 3325$, $\sim 3300-2300$, 1662, 1607, 1528 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆) δ 9,80 (1H, br s, OH), 8,24 (1H, d, $J=10,5$ Hz, NH), 7,54 (1H, t, $J=7,8$ Hz, H10), 7,50 (1H, t, $J=7,8$ Hz, H9), 7,42 [2H, d, $J=7,6$ Hz, H2',6' (Ph)], 7,38 (1H, d, $J=7,8$ Hz, H8), 7,36-7,32 [3H, m, H3',5' (Ph) és H11], 7,29 [1H, t, $J=7,6$ Hz, H4' (Ph)], 5,69 (1H, s, H1), 4,93 (1H, ddd, $J=13,2$, 10,5, 4,9 Hz, H5), 4,33 (1H, dd, $J=13,2$, 4,9 Hz, H4_{endo}), 4,24 (1H, t, $J=13,0$ Hz, H4_{exo}); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆) δ 171,8 (C7), 160,2 (C2), 142,1 [C1',(Ph)], 139,1 (C11b), 137,2 (C7a), 130,8 (C10), 130,3 (C9), 130,0 (C8), 129,7 [C3'5', (Ph)], 128,5 128,3 [C4', (Ph)], (C11a), 127,7 (C11), 126,0 [C2'6', (Ph)], 101,7 (C1), 58,2 (C5), 52,5 (C4); $^{15}\text{N-NMR}$ (DMSO-*d*₆) 275 (N3), 184 (N3a), 130 (N6) Számolt összetétel C₁₈H₁₅N₃O₂ (305,33) C, 70,81; H, 4,95; N, 13,76%. Mért összetétel: C, 70,94; H, 5,04; N, 13,72%.

2.2.6.4.13. (*R_p*,5*S*)-(Z)-4,5-dihidro-2-hidroxi-5-fenilpirazolo
[1,5-d]naphtho[2,3-f][1,4]diazocin-7(6H)-on (**117c**)

Termelés: sárga por, 0,121 g, 17% (**111c** -ből); 0,583 g, 81% (**111c*** -ből); op 300-303 °C; $[\alpha]_D^{25} = +73,8^\circ$ (DMSO); $\nu_{\max} 3305$, $\sim 3150-2300$, 1659 (széles), 1610, 1533 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆) δ 9,89 (1H, br s, OH), 8,22 (1H, d, $J=10,7$ Hz, NH), 8,09-8,06 (2H, m, H9,12), 8,05 (1H, s, H8), 8,04 (1H, s, H13), 7,66-7,60 (2H, m, H10,11), 7,40 [2H, d, $J=7,7$ Hz, H2',6' (Ph)], 7,33 [2H, t, $J=7,7$ Hz, H3',5' (Ph)], 7,29 [1H, t, $J=7,7$ Hz, H4' (Ph)], 5,70 (1H, s, H1), 4,94 (1H, ddd, $J=13,0$, 10,7, 4,9 Hz, H5), 4,33 (1H, dd, $J=13,0$, 4,9 Hz,

H4_{endo}), 4,24 (1H, t, $J=13,0$ Hz, H4_{exo}), ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ 171,6 (C7), 160,0 (C2), 142,2 [C1',(Ph)], 139,1 (C13b), 135,2 (C7a), 133,6 (12a), 133,4 (C8a), 130,4 (C8), 129,6 [C3'5', (Ph)], 129,0 (C9), 128,8 (C12), 128,5 (C10), 128,3 [C4', (Ph)], 128,0 (11), 127,3 (C13), 126,5 (C13a), 125,9 [C2'6', (Ph)], 101,8 (C1), 58,3 (C5), 52,5 (C4); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) 273 (N3), 183 (N3a), 129 (N6) Számolt összetétel: C₂₂H₁₇N₃O₂ (355,39) C, 74,35; H, 4,82; N, 11,82%. Mért összetétel: C, 74,28; H, 4,88; N, 11,93%.

2.2.6.4.14. (*R_p**,5*S**)-(*Z*)-4,5-dihidro-2-hidroxi-5-etilpirazolo
[1,5-*d*]nafto[2,3-*ff*][1,4]diazocin-7(6*H*)-on (**117d**)

Termelés: fehér por, 0,381 g, 62% (**111d** –ből); 0,479 g, 78% (**111d*** –ből); op 243–246 °C; ν_{\max} 3305, ~3150–2300, 1665, 1610, 1531 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,94 (1H, br s, OH), 8,15 (1H, *d*, $J=9,5$ Hz, NH), 8,04 (1H, m, H9), 8,02 (1H, m, H12), 7,97 (1H, s, H8), 7,93 (1H, s, H13), 7,64–7,60 (2H, m, H10,11), 5,60 (1H, s, H1), 4,00 (1H, dd, $J=12,3$, 3,9 Hz, 4H_{endo}), 3,79 (1H, t, $J=12,3$, 4H_{exo}), 3,46 (1H, m, 5H), 1,46 (2H, qi, $J=7,0$ Hz, CH₂CH₃), 0,80 (3H, t, $J=7,0$ Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 171,7 (C7), 162,0 (C2), 128,9 (két koaleszcenciás vonal, C9,12), 128,4 (C11), 128,1 (C10), 127,4 (C13), 127,3 (C13a), 96,5 (C1), 58,0 (C4), 53,5 (C5), 25,8 (CH₂CH₃), 11,4 (CH₂CH₃); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) 273 (N3), 183 (N3a), 127 (N6) Számolt összetétel: C₁₈H₁₇N₃O₂ (307,35) C, 70,34; H, 5,58; N, 13,67%. Mért összetétel: C, 70,31; H, 5,65; N, 13,77%.

2.2.6.4.15. (*R_p**,5*S**)-(*Z*)-4,5-dihidro-2-hidroxi-5-etil-
1-metilpirazolo[1,5-*d*]nafto[2,3-*ff*][1,4]diazocin-7(6*H*)-on
(**117e**)

Termelés: fehér por, 0,373 g, 58% op 258–261 °C; ν_{\max} 3290, ~3250–2300, 1660, 1612, 1538 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,72 (1H, br s, OH), 8,10 (1H, *d*, $J=9,7$ Hz, NH), 8,06–8,01 (2H, m, H9,12), 7,97 (1H, s, H8), 7,88 (1H, s, H13), 7,64–7,60 (2H, m, H10,11), 3,97 (1H, dd, $J=12,0$, 4,0 Hz, H4_{endo}), 3,76 (1H, t, $J=12,0$ Hz, H4_{exo}), 3,37 (1H, m, H5), 1,62 (3H, s, 1-CH₃), 1,42 (2H, qi, $J=7,0$ Hz, CH₂CH₃), 0,78 (3H, t, $J=7,0$ Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 171,8 (C7), 159,9 (C2), 139,2 (C13b), 135,6 (C7a), 134,0 (12a), 133,4 (C8a), 130,3 (C8), 128,9 (két koaleszcenciás vonal, C9,12), 128,5 (C10), 128,2 (C11), 127,3 (C13), 126,2 (C13a), 102,4 (C1), 57,8 (C4), 53,6 (C5), 25,4 (CH₂CH₃), 11,5 (CH₂CH₃), 8,0 (1-CH₃); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆) 270 (N3), 182 (N3a), 131 (N6). Számolt összetétel: C₁₉H₁₉N₃O₂ (321,37) C, 71,01; H, 5,96; N, 13,08%. Mért összetétel: C, 71,11; H, 6,07; N, 12,99%.

2.2.6.4.16. 2-*[(S)-2-[(3S,9bS)-2,3,5,9b-tetrahidro-1-propanoilamino-3-izo-propil-5-oxo-1H-imidazo[2,1-a]jzoindol-9b-il]propanoil]-1(propan-2-ildén)hidrazin (115)*

Termelés: fehér por, 0,099 g, 12% op 108-111 °C; $[a]_D^{25} = -44,8$ (DMSO) v_{\max} 3202, 3047, 1667 (broad), 1533 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11,75 [1H, s, (=N-NH)], 9,20 (1H, s 3-NH), 7,61 (1H, m, H7), 7,57-7,49 (2H, m, H8,9), 7,18 (1H, m, H10), 4,07 (1H, dd, $J=13,9$, 8,5 Hz, H4 $_{\text{exo}}$), 3,83 (1H, m, H5), 3,64 (1H, dd, $J=13,9$, 7,6 Hz, H4 $_{\text{endo}}$), 3,30 (1H, qa, $J=7,0$ Hz, H1), 2,02 [3H, s, (CH $_3$)(CH $_3$)C=N-NH ($_{\text{„E”}}$ relative NH -hoz)], 1,96 [3H, s, (CH $_3$)(CH $_3$)C=N-NH ($_{\text{„Z”}}$ relative to NH)], 1,69 [1H, m, CH(CH $_3$) $_2$], 1,55 (1H, dqa, $J=14,1$, 7,6 Hz, COCH $_A$ H $_B$ CH $_3$), 1,43 (1H, dqa, $J=14,1$, 7,6 Hz, COCH $_A$ H $_B$ CH $_3$), 1,11 [3H, d, $J=7,6$ Hz, CH(CH $_3$)(CH $_3$)], 0,87 [3H, d, $J=7,6$ Hz, CH(CH $_3$)(CH $_3$)], 0,67 [3H, d, $J=7,0$ Hz, 1-CH $_3$], 0,37 [3H, t, $J=7,6$ Hz, COCH $_2$ CH $_3$]; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 171,7 (COCH $_2$ CH $_3$), 171,0 (C6), 167,1 (C2), 158,4 [(CH $_3$) $_2$ C=N-NH], 141,3 (C10a), 135,3 (C6a), 132,7 (C9), 131,0 (C8), 124,6 (C10), 123,6 (C7), 97,2 (C10b), 63,2 (C4), 60,1 (C5), 43,0 (C1), 34,4 [CH(CH $_3$) $_2$], 27,2 (COCH $_2$ CH $_3$), 26,0, [(CH $_3$)(CH $_3$)C=N-NH ($_{\text{„E”}}$ relative NH -hoz)], 22,5 [CH(CH $_3$)(CH $_3$)], 19,9 [CH(CH $_3$)(CH $_3$)], 18,8, [(CH $_3$)(CH $_3$)C=N-NH ($_{\text{„Z”}}$ relative NH -hoz)], 11,6 (1-CH $_3$), 10,6 (COCH $_2$ CH $_3$); $^{15}\text{N-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 308 [(=N-NH)], 171 [(N-NH)], 153 (N3), 125 (N5a), 99 (N3a). Számolt összetétel: C $_{22}$ H $_{31}$ N $_5$ O $_3$ (413,51) C, 63,90; H, 7,56; N, 16,94%. Mért összetétel: C, 64,02; H, 7,52; N, 16,87%.

Általános eljárás a tetraciklusok (45c, 107a-c, 110a-c, 111a-c) NaHCO $_3$ -al való gyűrűtágulására

A megfelelő prekuzort (1 mmol) 10 ml 10% NaHCO $_3$ oldatban elszuszpendáljuk és 3 órán keresztül refluxoljuk. A kapott sárga oldatot lehűtjük, és tömény sósavval a pH-ját 7-8 közöttire állítjuk be, majd egy órára a hűtőbe helyezzük. Ezután a kicsapódott kristályokat kiszűrjük, és vízzel mossuk és vákuumexikátorban, P $_2$ O $_5$ fölött szárítjuk. Termelés: 0,151 g, 53% **100c** diazocinra; 0,178 g, 58% **108a** diazocinra; 0,167 g, 52% **108b** diazocinra; 0,164 g, 49% **108c** diazocinra; 0,149 g, 55% **116** diazocinra; 0,140 g, 49% **116b** diazocinra; 0,161 g, 50% **117** diazocinra; 0,164 g, 49% **117b** diazocinra; 0,159 g, 52% **116c** diazocinra; 0,114 g, 32% **117c** diazocinra. Az analitikai mintákat etanolból történő átkristályosítással nyerjük [45].

2.2.6.5. 108c kristályszerkezetének meghatározása

Kristálynövekedés

108c naftodiazocin szabályos prizma alakú átlátszó kristályai etanol-acetonitril elegyből nőttek lassú oldószerpárolgással. A kristályok közül olyat választottunk ki a röntgenkristallográfiás analízisre, amelyik egyensúlyban van az anyalúgijával.

A kristály szerkezetének meghatározása

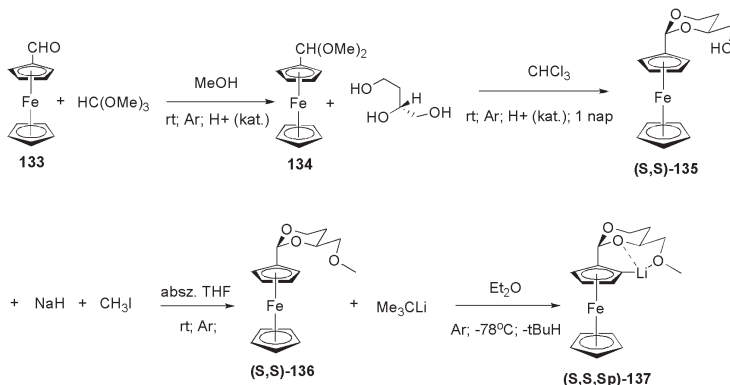
108c naftodiazocin kiválasztott egykristályát (0,2x0,3x0,5 mm) Rigaku R-Axis RAPID diffraktométerrel mértük meg. Az adatgyűjtést szobahőmérsékleten (295 K) végeztük. **108c** naftodiazocin kristallográfiás adatai: $4(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2)\cdot\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, $M_w = 1382,64$ g/mol, triklin $P-1$ (No. 2), $a = 11,0696(15)\text{Å}$, $b = 12,6340(16)\text{Å}$, $c = 14,8683(19)\text{Å}$, $\alpha = 99,133(6)^\circ$, $\beta = 98,061(5)^\circ$, $\gamma = 107,516(6)^\circ$, $V = 1918,4(4)\text{Å}^3$, $Z = 1$, $\rho(\text{számolt}) = 1,197$ [Mg/m³]. A kezdeti szerkezeti modellt SHELXS-97 modelltől nyertük, amit a SHELXL-97 modellel az egymást követő differenciák Fourier-szintézisével konvergálva finomítottunk. A végső eredmény $R_1 = 0,0488$, $wR^2 = 0,1472$ 4857 mérési pontból. Alternatív modellfinomítás az acentrikus $P1$ tércsoportban jelentéktelennek bizonyult. **108c** naftodiazocin kristallográfiás adatait CCDC 801193 számmal a Cambridge Crystallographic Data központi adatbankba küldtük [45].

2.3. ÚJ HETEROCIKLUSOS RENDSZER: FERROCÉN KONDENZÁLT PIRIDAZINONOK ELŐÁLLÍTÁSA

2.3.1. A (S_p)-2-formilferrocén karbonsav prekurzor szintézise

Munkám során ferrocénkarboxaldehidből indultam ki (**133**), mely kereskedelmi forgalomban megfelelő áron kapható. A ferrocénkarboxaldehid

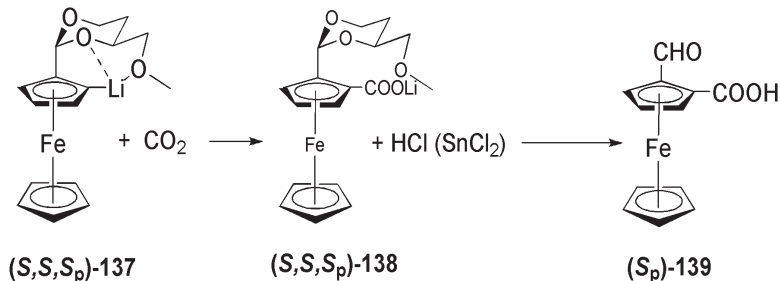
(**133**) nem litiálható, ilyenkor ugyanis az alkilánion addicionálódik a formilcsoportra, és a megfelelő karbinol képződik, ezért a formilcsoportot maszkírozni kellett. Erre a legalkalmasabb a Kagan és munkatársai által kidolgozott módszer [47]. Eljárásukat alkalmazva két lépésben maszkíroztuk a formilcsoportot. Először trimetil-ortoformiáttal savkatalízist alkalmazva dimetoximetilferrocénné (**134**) alakítottuk a ferrocénkarboxaldehydet, majd (S)-(-)-1,2,4-butántriollal átacetálozással jutottunk a (2S,4S)-4-(hidroximetil)-2-ferrocenil-1,3-dioxánhoz [(**S,S**)-**135**, 43. ábra]. Ez azonban a szabad OH-csoportja miatt még nem alkalmas litiálásra, ezért nátrium-hidriddel alkoholáttá alakítottuk, majd metil-jodiddal metileztük az alkoholátsót (Williamson-féle éterszintézis). Ezáltal királis védőcsoporttal maszkíroztott ferrocénkarboxaldehydhez jutottunk. Az így képződött (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-ferrocenil-1,3-dioxánt [(**S,S**)-**136**, 43. ábra] tercierbutil lítiummal litiáltuk abszolút dietiléterben -78°C-on [47].



43. ábra

Az így előállt (2S,4S,Sp)-4-(metoximetil)-2-(lítioferrocenil)-1,3-dioxánt [(**S,S,Sp**)-**137**, 43. ábra] többféle elektrofillal is kvencselték, azonban CO_2 -dal nem, így az (S_p)-2-formilferrocén-1-karbonsavat (**S_p**)-**139** nekünk sikerült először előállítani egy háromlépéses egyedény reakcióban [48]. A litiálást a fent említett módszerrel végeztük [47], majd a (2S,4S,Sp)-4-(metoximetil)-2-(lítioferrocenil)-1,3-dioxánt (**S,S,Sp**)-**137** argonárammal hajtott szárazjégből

előállított CO₂-dal kvencseltük, majd ön(II)-kloridot tartalmazó sósavoldattal szabadítottuk fel a savat, és hidrolizáltuk el az acetált [48].



44. ábra

2.3.2. Eredmények és diszkusszió

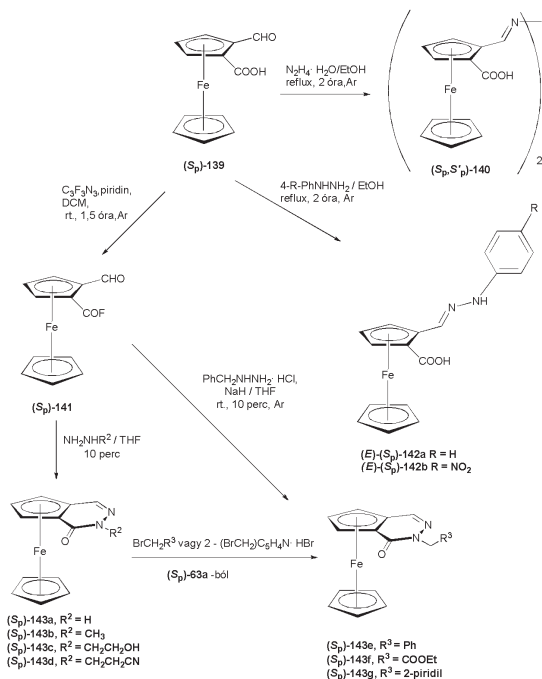
2.3.2.1. A ferroceno[d]piridazinonok szintézise

Ahogy az előző, **2.3.1.** fejezetben leírtam, kiindulási vegyüлетem a ferrocénkarboxaldehyd volt. Ezt három lépésben 60% körüli bruttó termeléssel alakítottuk (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-ferrocenil-1,3-dioxáná [**(S,S)-136**, 43. ábra] Kagan és munkatársainak receptje alapján [47]. Ezt deprotonáltuk irányított diasztereoselektív litiálás segítségével [47], melyet a litiokomplex szárazjéggel történt karboxilezése követett. Elterveztük [**(S_p)-139**] hidrazinnal végrehajtott ciklizációját, hogy így ferroceno[d]piridazinont [**(S_p)-143a**] nyerjünk, amit úgy tekinthetünk, mint a különböző *N*-alkilezett származékok prekursora. Várakozásainkkal ellentétben a refluxoló etanolban végrehajtott reakció dimert [**(S_p,S_p')-140**] eredményezett jó termeléssel (82%) anélkül, hogy a piridazinon termék szennyezte volna. Ha ötszörös feleslegben alkalmaztuk a hidrazin-hidrátot az ugyancsak a dimer képződéséhez vezetett. Ez a megfigyelés összhangban van azzal, hogy a ferrocénkarboxaldehyd hidrazinnal könnyen a dimer azinná alakul [49]. Ugyanezeket a reakciókörülményeket alkalmazva metil- és (2-hidroxietyl)-

hidrazinnal végrehajtott kísérletre, a reakcióban meghatározhatatlan bomlástermékek képződtek. Mivel úgy tűnt, hogy a karboxilcsoportot az erősen elektronküldő ferrocén egység dezaktiválta [50], ezért a (S_p)-2-formil-ferrocénkarbonsavat [(S_p)-139] 2-formil-ferrocenoilfluoriddá [(S_p)-141] alakítottuk 2,4,6-trifluoro-1,3,5-triazinnal (cianúrsavfluorid) és piridinnel száraz DCM-ben [51]. Meglepetésünkre a savfluorid [(S_p)-141] váratlanul jó termeléssel (85%) képződött, és ebből száraz THF-ben hidrazin-hidráttal rövid reakcióidő alatt (10 perc), szobahőmérsékleten ugyancsak meglepően jó termeléssel (77%) képződött az először célul kitűzött ferroceno[d]piridazinon [(S_p)-143a].

Amennyiben a reakciót alkilhidrazin típusú reagensekkel hajtottuk végre, a megfelelő N3-alkilezett termékekhez [(S_p)-143b-e] jutottunk lényegesen rosszabb termeléssel (14-44%), amelyet sem a reakcióidő növelésével (1 óra), sem pedig melegítéssel (50-60°C) nem tudtuk növelni, ugyanis kártrányos melléktermékek képződtek ezekben az esetekben. Más részről a könnyen előállítható [(S_p)-143a] piridazinon bázikus körülmények alatt (NaH/THF), szobahőmérsékleten, benzilbromiddal, 2-bromometilpiridinnel és bromecetsavetilészterrel kivitelezett alkilezési reakcióival alternatív úton sokféle termékhez juthattunk [(S_p)-143a→(S_p)-143e-g], melyek az új metallocéngyűrűt tartalmazták.

Kísérletet tettünk a savfluorid [(S_p)-141] ciklizációjára fenilhidrazinnal és 4-nitrofenilhidrazinnal, azonban a szobahőmérsékleten száraz THF-ben végrehajtott reakciók komplex termékegy képződéséhez vezettek. Ugyanezeket a reagenseket, ha (S_p)-2-formil-ferrocénkarbonsavval reagáltattuk forró etanolban, a megfelelő hidrazonokat kaptuk [(E)-(S_p)-142a,b], melyeket megkíséreltünk ciklizálni etanol és ecetsav különböző elegyeiben refluxolva, de csak bomlási reakciók játszódtak le [48].

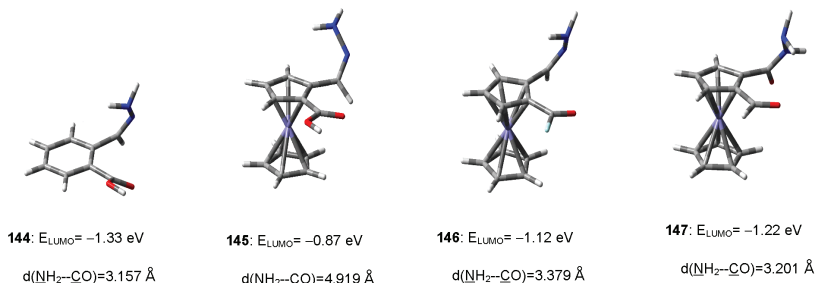


45. ábra

2.3.2.2. A lehetséges intermedierek, beleértve a ciklizációs reakciók intermedierjeit, szerkezetének és reaktivitásának összehasonlító elméleti tanulmányozása

Tény, hogy a tiszta szerves kémiában a 2-formilbenzoesav és a hasonló bifunkciós prekursorok hidrazinnal és származékaival könnyen a megfelelő kondenzált piridazinonokká alakíthatók [52], ezért DFT-számításokat végeztünk, hogy értelmezzük az (S_p) -2-formil-ferrocénkarbonsav **[(S_p)-139]** vonakodását és **[(S_p)-141]** savfluorid megnövekedett reaktivitását, hogy analóg heterociklizációs reakciókban vegyenek részt. A három hidrazon „Z” konfigurációjú optimalizált globális minimum szerkezetét (**144**, **145** és **146**), a 2-formilbenzoesav, **(S_p)-139** karbonsav és **(S_p)-141** savfluorid hidrazinnal

lejátszódó ciklizációs reakciójának feltételezett intermediereit B3LYP számítással [31] 6-31G(d) bázist [32] használva számítottuk ki. A karbonilcsoport reaktivitását jellemző LUMO energiaértékei jól összefüggtek a kulcsfontosságú NH₂-CO távolsággal, és a fentebb említett preparatív megfigyelések arra utaltak, hogy a ferrocénegység elektrofil centrumra gyakorolt erős dezaktiváló hatását, ami visszatükröződött (**145**) hidrazon számított adataiban, legalább részben kompenzálta a (**146**) hidrazonban jelenlévő fluor atom [48].



46. ábra

A 2-formilbenzoesav, (**S_p**)-**139** és (**S_p**)-**141** savfluorid heterociklizációja feltételezett intermediereinek optimalizált szerkezete a jellemző NH₂-CO távolsággal, a hidrazonok (*Z*)-**144-146** és a hidrazid (**147**) (az összehasonlíthatóság miatt az enantiomer formát ábráztoltuk) E_{LUMO} értékeivel

Az (**S_p**)-**141**→(**S_p**)-**143** típusú ciklizáció esetében feltételezhető, hogy a reakció egy kompetitív módon primer N-acilezésen megy keresztül, melyet a formilcsoport kondenzációja követ a hidrazid (**147**) NH₂-csoportjával. Az (**S_p**)-**141** savfluorid hidrazin-hidráttal lejátszódó reakciójára végzett DFT-analízis szintén alátámasztotta a **147** intermediert. A gyorsan lejátszódó gyűrűzárás arra utalt, hogy az optimalizált szerkezetekből nyert LUMO energiának és a

NH₂-CO távolságnak összhangban kell lennie a hidrazonokra (**144-146**) számolt ugyanezen paraméterekkel [48].

2.3.2.3. Az új vegyületek szerkezetének meghatározása

A kísérleti részben részletezett spektroszkópai adatok összhangban vannak **(S_p)-139** karbonsav, **(S_p)-141** savfluorid, **(S_p,S_p')-140** dimer azin, **(S_p)-143a-g** piridazinonok és **(E)-(S_p)-142a,b** hidrazonok szerkezetével, így csak a következő néhány megjegyzést kell tenni.

(S_p)-139 karbonsav DMSO-*d*₆-ban felvett ¹H és ¹³C-NMR spektruma azt mutatta, hogy formil- és a karboxilcsoport is jelen volt az anyagban, a ciklikus hidroxilakton izomer nem volt jelen detektálható mennyiségben. Érdekes, hogy **(S_p)-141** savfluorid CDCl₃-os oldata elég stabilnak bizonyult ahhoz, hogy hosszabb NMR-méréseket tudtunk végezni rajta. Ezen anyag ¹³C-spektrumában a fluorhoz közvetlenül kapcsolódó (¹J_{C-F} = 336,3 Hz) karbonilcsoport vonala jelentősen kiszélesedett, míg a C1 és C2 jelek dublettjei gyengébb kölcsönhatásokat mutattak a fluoratómmal (²J_{C-F} = 72,4 Hz és ³J_{C-F} = 4,6 Hz) [48].

A planáris kiralitás következtében az **(S_p)-143b-g** piridazinonok N3 atomjához közvetlenül kapcsolódó CH₂ diasztereotróp protonjai elkülönült jeleket adtak.

(S_p)-143a piridazinon ¹H-¹³C-HMBC spektrumában az NH proton és C4a atom között fellépő ³J csatoláshoz tartozó jellemző keresztcsúcs bizonyította, hogy a piridazinon gyűrű a ferrocén egységhez kondenzált.

(E)-(S_p)-142a,b hidrazonokban lévő C=N kötés „E” konfigurációját egyértelműen igazolták az NH-és CH protonok közötti kölcsönös nOe kölcsönhatások (6-9%).

(S_p)-143a-g piridazinonokban a vázprotonok asszignációja a H1/H7, H7/H6 és H6/H5 protonok közötti nOe kölcsönhatásokon (4-6%) alapult .

Az **(S_p)-143a-g** piridazinonok ¹H-¹⁵N-HMBC spektrumában a H1 jel korreált az N2 és N3 atomok jeleivel 320±2 és 180±3 ppm-nél, ami egyértelműen bizonyította, hogy jelen volt a molekulában a szomszédos imino- és laktámcsoport. Mind az N2, mind pedig az N3 jelei szintén korreáltak az **(S_p)-143b-g** piridazinonokban közvetlenül az N3 atomhoz kapcsolódó CH₃ és CH₂ protonok jeleivel. **(S_p)-143a** piridazinonban a H3 és N3 közötti korrelációs szatellitjel, amit tükrözött a ¹J_{N-H} csatolási állandó 95 Hz-es értéke is. Az NH-csoport magányos elektronpárjának a fenilcsoport által közvetített nitrocsoport felé való nagymértékű delokalizációjának köszönhetően, a megfelelő jel lefelé eltolódott **(E)-(S_p)-142b** hidrazonban (153 ppm) relatíve az **(E)-(S_p)-142a** hidrazonban mérthez képest (142 ppm) [48].

2.3.3. Konklúzió

A hidrazinszármazékok és alkilezőszerek kiterjesztésével az előzőekben említett (S_p)-2-formil-ferrocénkarbonsav fluoridon alapuló planárisan királis ferroceno[*d*]piridazinon szintézisek utat nyithatnak új potenciális biológiai érdekességgel rendelkező metallocének egyszerű szintézise felé. A multifunkciós alkilezőszerekkel történő alkilezési reakciókat további új változatos szerkezetekhez vezető átalakítások követhetik. A könnyen előállítható (S_p)-2-formil-ferrocénkarbonsav fluoridot egy sor metallocén gyűrűrendszer prekursoraként tekinthetjük. A DFT-modellezéssel feltárt hidrazon- és hirazid intermedierek, melyek felfedték a struktúrareaktivitás összefüggéseit, szintén figyelembe vehetők további kondenzált ferrocének szintézisét kítűző szintetikus ciklizációs eljárások tervezésénél.

2.3.4. Kísérleti rész

2.3.4.1. Általános

A **2.1.6.1.** fejezetben leírt vegyszereket és eszközöket használtuk fel, azzal a különbséggel, hogy az új heterociklusokból röntgenkristallográfiás felvételek

nem készültek. Az optikai forgatóképességet Zeiss Polimat A polariméterrel mértük meg.

2.3.4.2. Az új vegyületek szintézise

2.3.4.2.1. (*S_p*)-2-formil-ferrocénkarbonsav ((*S_p*)-139)

Egy száraz Schlenk-edénybe bemértük 6,32 g acetál [(*S,S*)-136] (20 mmol) 90 ml száraz levegőmentesített dietiléterrel készült oldatát, és IPA/szárazjeges fürdőbe helyezve -78°C -ra hűtöttük. Ezután 15,1 ml 1,7M *t*-butillítium (22 mmol) pentános oldatát adtuk hozzá, és a kapott világossárga szuszpenziót még 10 percig ugyanezen a hőmérsékleten kevertettük, majd hagytuk felmelegedni szobahőmérsékletre, és további 1 órán keresztül kevertettük. Ezután a narancssárgás szuszpenziót -20°C -ra hűtöttük, és kanüllel 20 percen keresztül száraz CO_2 gázt vezettünk az elegybe, amelynek eredményeként világossárga lítiumkarboxilát só képződött. Ehhez 20 ml 1g ön(II)-kloridot tartalmazó 2M HCl -at adtunk ugyancsak -20°C -on. A kapott elegyet hagytuk felmelegedni szobahőmérsékletre, majd egy éjszakan keresztül tovább kevertettük. Másnap a fázisokat szétválasztottuk, és a vizes fázist EtOAc-tal (3x40 ml) mostuk. A kapott egyesített szerves fázist ezután vízzel (3x40 ml) mostuk, majd Na_2SO_4 -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott bordó színű olajos anyagot flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk, gradiens elúciót alkalmazva. Amíg az első frakciót le nem szedtük, addig DCM:MeOH 80:1 elegyet használtunk, majd a karbonsavat DCM:MeOH 30:1 eleggyel szedtük le. Ezután mindkét frakciót bepároltuk. Az első frakció, a ferrocénkarboxaldehid, rövid állás után megszilárdult. A második frakció az (*S_p*)-139 karbonsav, ezt petroléter 40/70-nel eldörzsöltük, majd a kivált anyagot kiszűrtük és szárítottuk. Így 2,713 g (52% termelés) sötétnarancssárga színű terméket kaptunk [48].

Termelés: sötétnarancssárga por, 2,713 g (52%); op.: $94-95^{\circ}\text{C}$ (bomlás); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +24.5 (EtOH); IR (cm^{-1}): ~3300-2500, 1708, 1625, 1454, 1213, 1174, 701; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,05 (s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$); 5,4 (br s, 1H, H3); 5,02 (br s, 1H, H4); 4,91 (br s, 1H, H5); 4,37 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ

194,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{O}$); 172,3 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$); 80,3 (C2); 77,1 (C3); 75,2 (C1); 74,9 (C4); 72,2 ($\eta^5\text{-}\underline{\text{C}}_5\text{H}_5$); 71,8 (C5); Számolt összetétel: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FeO}_3$ (258,05): C: 55,85; H: 3,91%; Mért összetétel: C: 55,71; H: 4,03%.

*Általános eljárás (**S_p**)-139 karbonsav hidrazinszármazékokkal való reakcióira*

0,516 g (2 mmol) (**S_p**)-2-formil-ferrocénkarbonsavat 20 ml etanolban oldunk, és hozzáadjuk a megfelelő hidrazinszármazékot (2,2 mmol), majd 2 órán keresztül Ar alatt refluxoljuk. Miután lehűtjük, bepároljuk és egy-két ecetsavval az esetlegesen megmaradó hidrazinfelesleget semlegesítjük, majd diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott anyagot petroléter 40/70-nel eldörzsöljük, kiszűrjük és szárítjuk [48].

*2.3.4.2.2. (**S_p**,**S_p**)-1,2-bisz-(2-karboxiferrocenilmetilidén)hidrazin (**S_p**,**S_p**)-140*

Termelés: piros por, 0,420 g (82%). op.: 200-202 °C (bomlik); $[\alpha]_D^{25}$: +41.3 (DMF/EtOH 2/1); IR (cm^{-1}): ~3200-2800, 1664, 1613, 1464, 1234, 1082, 825, 742; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,05 (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}$); 5,11 (br s, 1H, H3); 5,02 (br s, 1H, H5); 4,74 (br s, 1H, H4); 4,32 (s, 5H, $\eta^5\text{-}\underline{\text{C}}_5\text{H}_5$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 172,7 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$); 161,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}$); 79,6 (C4); 75,0 (C5); 73,5 (C3); 72,0 ($\eta^5\text{-}\underline{\text{C}}_5\text{H}_5$); 71,5 (C5); 70,9 (C2); ^{15}N NMR (DMSO- d_6): δ 329 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{N}}$); Számolt összetétel: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Fe}_2\text{O}_4$ (512,12): C: 55,29; H: 3,94; N: 5,47%; Mért összetétel: C: 55,13; H: 3,98; N: 5,51%.

*2.3.4.2.3. (**S_p**)-(E)-2-(2-karboxiferrocenilmetilidén)-1-fenilhidrazin*

*[(E)-(**S_p**)-142a]*

Termelés: sötétnarancssárga por, 0,446 g (64%). op.: 93-94 °C (bomlik); $[\alpha]_D^{25}$: -12.0 (DMSO); IR (cm^{-1}): ~3100-2700, 1679, 1599, 1494, 1287, 1257, 1171, 1000, 820, 747, 691; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12,53 (br s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$); 10,22 (s, 1H, NH); 8,35 (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}$); 7,14 (t, $^3J=7,3$ Hz, 2H, H3'5'); 6,94 (d, $^3J=7,3$ Hz, 2H, H2'6'); 6,65 (t, $^3J=7,3$ Hz, 1H, H4'); 5,01 (br s, 1H, H3); 4,81 (br s, 1H, H5); 4,54 (br s, 1H, H4); 4,17 (s, 5H, $\eta^5\text{-}\underline{\text{C}}_5\text{H}_5$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 173,4 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$); 146,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}$); 136,9 (C1'); 129,9 (C3'5'); 119,0 (C4'); 112,5 (C2'6'); 84,1 (C2); 72,6 (C4); 71,7 (C5); 71,4 ($\eta^5\text{-}\underline{\text{C}}_5\text{H}_5$); 70,1 (C1); 69,3 (C3); ^{15}N NMR (DMSO- d_6): δ 324 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{N}}$); 142 ($\underline{\text{N}}\text{H}$); Számolt összetétel: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FeN}_2\text{O}_2$ (348,18): C: 62,09; H: 4,63; N: 8,05%; Mért összetétel: C: 61,98; H: 4,68; N: 8,11%.

2.3.4.2.4. (*S_p*)-(E)-2-(2-karboxiferrocenilmetilidén)-1-(4-nitrofenil)hidrazine
[(E)-*S_p*]-142b

Termelés: sötétpiros por, 0,676 g (86%). op.: 210-212 °C (bomlik); $[\alpha]_D^{25}$: +37,2 (DMSO); IR (cm⁻¹): 3260, ~3200-2800, 1670, 1593, 1300, 1273, 1172, 1108, 1070, 1000, 835, 748; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12,59 (br s, 1H, CO₂H); 11,27 (s, 1H, NH); 8,61 (s, 1H, CH=N); 8,12 (d, ³J=8,8 Hz, 2H, H3'5'); 7,08 (br d, ³J=8,8 Hz, 2H, H2'6'); 5,11 (br s, 1H, H3); 4,93 (br s, 1H, H5); 4,69 (br s, 1H, H4); 4,26 (s, 5H, η^5 -C₅H₅); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 173,3 (CO₂H); 151,4 (C1); 143,1 (CH=N); 138,7 (C4'); 127,1 (C3'5'); 111,7 (C2'6'); 82,2 (C2); 73,4 (C5); 72,5 (C4); 71,7 (η^5 -C₅H₅); 71,2 (C1); 69,5 (C3); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆): 370 (NO₂); 315 (CH=N); 153 (NH); Számolt összetétel C₁₈H₁₅FeN₃O₄ (393,17): C: 54,99; H: 3,85; N: 10,69; Mért összetétel: C: 55,04; H: 3,78; N: 10,81%.

2.3.4.2.5. (*S_p*)-2-formil-ferrocenil fluorid **[(*S_p*)-141]**

2,581 g (10 mmol) (*S_p*)-2-formil-ferrocénkarbonsavat **[(*S_p*)-139]** 50 ml száraz diklórmétánban feloldottunk, és 0°C-ra hűtöttük. Ehhez 1,650 ml (20,48 mmol) piridint és 3,605 ml (42,02 mmol) 2,4,6-trifluoro-1,3,5-triazint adtunk ugyanezen a hőmérsékleten. Néhány perc múlva a jeges-vizes fürdőt eltávolítottuk, és az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük 90 percig argon alatt. Ezután az elegyet jégkására öntöttük és szűrtük. A szerves fázist elkülönítettük, majd jéghideg vízzel (3x50 ml) mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Pár másodperc után a kapott olajos anyag megszilárdult. Ezt P₂O₅ fölött vákuumexikátorban szárítottuk egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten. (A termék PE edényben szobahőmérsékleten bomlás nélkül eltartható.) [48].

Termelés: sötétnarancssárga kristályok, 2,211 g (85%); op.: 113-114 °C (bomlik); $[\alpha]_D^{25}$: +34,8 (aceton); IR (cm⁻¹): 1789, 1670, 1418, 1274, 1207, 951, 857, 774; ¹H NMR (CDCl₃): δ 10,49 (s, 1H, CH=O); 5,34 (br s, 1H, H5); 5,18 (br s, 1H, H4); 4,96 (br s, 1H, H3); 4,44 (s, 5H, η^5 -C₅H₅); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 193,3 (CH=O); 162,1 (d, ¹J_{CF}=336,3 Hz, COF); 80,9 (d, ³J_{CF}=4,6 Hz, C2); 77,4 (C4); 76,1 (C3); 74,3 (br s, C5); 72,8 (η^5 -C₅H₅); 65,8 (d, ²J_{CF}=72,4 Hz, C1); Számolt összetétel: C₁₂H₉FFeO₂ (260,04): C: 55,43; H: 3,49%; Mért összetétel: C: 55,48; H: 3,58%.

*Általános eljárás (S_p)-141 savfluorid hidrazinszármazékokkal való reakcióira:
(S_p)-143a-d piridazinonok előállítása*

0,774 g (S_p)-2-formil-ferrocénkarbonil fluoridot (3 mmol) 10 ml száraz THF-ben oldunk, hozzáadjuk a megfelelő hidrazint (4 mmol), és tíz percig kevertetjük szobahőmérsékleten. Ezután amennyiben a reakciót hidrazin-hidrátval és metilhidrazinnal végezzük, az oldatokat bepároljuk. **(S_p)-143a** piridazint ezután DCM-ben, **(S_p)-143b** terméket EtOAc-ban oldjuk fel. **(S_p)-143a** piridazin diklórmetános oldatát celliten átszűrjük és bepároljuk. A kapott szilárd anyagot petroléter 40/70-nel eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. **(S_p)-143b** származék etil-acetátos oldatát vízzel háromszor mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, szűrtük és bepároljuk, majd petroléter 40/70-nel dörzsöljük és kiszűrjük. Ha a reakciókat 2-hidroxietanollal és 3-hidrazinopropionitrillel végezzük, az oldatokat bepároljuk, és a visszamaradt olajos termékeket oszlopkromatográfiával, neutrális alumínát álló fázisként és DCM-et eluensként használva, megtisztítjuk. A frakciókat bepároljuk, majd petroléter 40/70-nel eldörzsöljük, kiszűrjük és szárítjuk. Így **(S_p)-143c** és **(S_p)-143d** piridazinonokhoz jutunk [48].

2.3.4.2.6. (S_p)-ferroceno[d]piridazin-4(3H)-on [(S_p)-143a]

Termelés: pirosas-narancssárga por, 0,587 g (77%); op.: 157-160 °C (bomlik); [α]_D²⁵: +60.5 (DMF-EtOH 3:2); IR (cm⁻¹): ~3200-2800, 1642, 1474, 1407, 1174, 1106, 841, 591; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,16 (s, 1H, NH); 8,16 (s, 1H, H1); 5,13 (br s, 1H, H5); 5,02 (br s, 1H, H7); 4,58 (br s, 1H, H6); 4,12 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 167,1 (C4); 141,2 (C1); 79,7 (C7a); 74,5 (C4a); 74,1 (C6); 67,0 (C7); 66,7 (C5); 70,7 (η⁵-C₅H₅); ¹⁵N NMR (DMSO-*d*₆): δ 323 (N2); 183 (N3); Számolt összetétel: C₁₂H₁₀FeN₂O (254,07); C: 56,73; H: 3,97; N: 11,03%; Found: C: 56,88; H: 4,08; N: 8,03%.

2.3.4.2.7. (S_p)-3-metilferroceno[d]piridazin-4(3H)-on [(S_p)-143b]

Termelés: narancssárga por, 0,354 g (44%); op.: 101-103 °C (bomlik); [α]_D²⁵: +50.4 (DMF-EtOH 1:1); IR (cm⁻¹): 2953, 2922, 2853, 1649, 1444, 1409, 1342, 1102, 828, 598; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,04 (s, 1H, H1); 5,24 (br s, 1H, H5); 4,79 (br s, 1H, H7); 4,44 (br s, 1H, H6); 4,10 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 3,69

(NCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 166,4 (C4); 140,7 (C1); 79,1 (C7a); 74,8 (C4a); 73,9 (C6); 67,0 (C7); 65,8 (C5); 70,4 (η⁵-C₅H₅); 38,6 (NCH₃); ¹⁵N NMR (CDCl₃): δ 322 (N2); 177 (N3); Számolt összetétel: C₁₃H₁₂FeN₂O (268,09): C: 58,24; H: 4,51; N: 10,45%; Mért összetétel: C: 58,28; H: 4,44; N: 10,32%.

2.3.4.2.8. (S_p)-3-(2-hidroxietyl)ferroceno[d]piridazin-4(3H)-on [(S_p)-143c]

Termelés: narancssárga por, 0,286 g (32%); op.: 105-107 °C (bomlik); [α]_D²⁵: +63,7 (DMF-EtOH 1:1); IR (cm⁻¹): 3350, 3085, 2951, 2865, 1622, 1580, 1444, 1409, 1346, 1140, 1105, 815, 590; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,21 (s, 1H, H1); 5,16 (br s, 1H, H5); 5,02 (br s, 1H, H7); 4,71 (br s, 1H, OH); 4,59 (br s, 1H, H6); 4,20 (m, 1H, NCH_AH_B); 4,13 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 3,94 (m, 1H, NCH_AH_B); 3,68 (t, ³J=5,9 Hz, 2H, CH₂OH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 165,8 (C4); 141,2 (C1); 79,3 (C7a); 74,7 (C4a); 74,5 (C6); 67,1 (C7); 66,9 (C5); 70,9 (η⁵-C₅H₅); 59,6 (CH₂OH); 51,8 (NCH₂); ¹⁵N NMR (CDCl₃): δ 320 (N2); 178 (N3); Számolt összetétel: C₁₄H₁₄FeN₂O₂ (298,12): C: 56,40; H: 4,73; N: 9,40%; Found: C: 56,48; H: 4,70; N: 9,34%.

2.3.4.2.9. (S_p)-3-(2-cianoetyl)ferroceno[d]piridazin-4(3H)-on [(S_p)-143d]

Termelés: piros por, 0,129 g (14%); op.: 117-120 °C (bomlik); [α]_D²⁵: +77.2 (DMF-EtOH 1:1); IR (cm⁻¹): 2950, 2923, 2247, 1665, 1451, 1368, 1335, 1304, 1118, 1104, 815, 785; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,14 (s, 1H, H1); 5,36 (br s, 1H, H5); 4,87 (br s, 1H, H7); 4,58 (m, 1H, NCH_AH_B); 4,54 (br s, 1H, H6); 4,24 (m, 1H, NCH_AH_B); 4,18 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 2,97 (t, ³J=5,9 Hz, 2H, CH₂CN); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 166,5 (C4); 142,0 (C1); 118,0 (CN); 78,7 (C7a); 74,3 (C6); 74,1 (C4a); 67,4 (C7); 66,4 (C5); 70,8 (η⁵-C₅H₅); 45,8 (NCH₂); 17,5 (CH₂CN); Számolt összetétel: C₁₅H₁₃FeN₃O (307,13): C: 58,66; H: 4,27; N: 13,68%; Mért összetétel: C: 58,64; H: 4,34; N: 13,74%.

2.3.4.2.10. (S_p)-3-benzilferroceno[d]piridazin-4(3H)-on [(S_p)-143e] előállítása

0,140 g (3,5 mmol, 60% ásványi olajban) nátrium-hidridet száraz *n*-hexánnal háromszor mostuk, és 10 ml száraz THF-ben elszuszpendáltuk. Ehhez benzilhidrazin-hidrokloridot (0,555 g, 3,5 mmol) és (S_p)-2-formil-ferrocenoil fluoridot (0,774 g, 3 mmol) adtunk ebben a sorrendben. A kapott elegyet 10 percig szobahőmérsékleten kevertettük, majd szárazra pároltuk. A visszamaradt anyagot oszlopkromatográfiával tisztítottuk, neutrális alumínát használva álló fázisként és DCM:MeOH 80:1 elegyet eluensként. A pirosas narancssárga frakciót összegyűjtöttük és bepároltuk. A kapott narancssárga

sűrű olajat petroléter 40/70-nel eldörzsöltük, kiszűrtük és megszáritottuk. Így megkaptuk [(**S_p**)-**143e**] piridazinont narancssárga porként [48].

Termelés: narancssárga por, 0,320 g, (31%); op.: 93-95 °C (bomlik); [α]_D²⁵: -12,4 (DMSO); IR (cm⁻¹): 2956, 2923, 2858, 1657, 1581, 1493, 1447, 1330, 1105, 1001, 820, 736; 697; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H, H1); 7,51 (d, ³J=7,3 Hz, 2H, H2'6'); 7,42 (t, ³J=7,3 Hz, 1H, H4'); 7,35 (t, ³J=7,3 Hz, 2H, H3'5'); 5,52 (d, ²J=14,8 Hz, 1H, NCH_AH_B); 5,29 (br s, 1H, H5); 5,12 (d, ²J=14,8 Hz, 1H, NCH_AH_B); 4,84 (br s, 1H, H7); 4,50 (br s, 1H, H6); 4,01 (s, 5H, η^5 -C₅H₅); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 166,1 (C4); 141,2 (C1); 138,2 (C1'); 129,0 (C3'5'); 128,9 (C2'6'); 128,0 (C4'); 79,0 (C7a); 74,9 (C6); 74,0 (C4a); 67,3 (C7); 66,0 (C5); 70,5 (η^5 -C₅H₅); 53,9 (NCH₂); ¹⁵N NMR (CDCl₃): δ 321 (N2); 178 (N3); Számított összetétel: C₁₉H₁₆FeN₂O (344,19): C: 66,30; H: 4,69; N: 8,14%; Mért összetétel: C: 66,44; H: 4,56; N: 8,06%.

(**S_p**)-**143e,f** piridazinonok előállítása alkilezéssel (**S_p**)-**143a** piridazinonból

0,060 g (1,5 mmol 60% ásványi olajban szuszpendált) NaH-et száraz n-hexánnal háromszor mostunk, majd 5 ml száraz THF-ben elszuszpendáltuk. Ehhez a szuszpenzióhoz 0,250 g (**S_p**)-**143a** piridazinon 7 ml száraz THF-el készült oldatát adtuk 0°C-on lassan, 30 percen keresztül, cseppenként. Ugyanezen a hőmérsékleten 1,5 mmol alkilezőszert (benzilbromidot, illetve brómcetsavetilésztet) adtunk a kapott sötétpiros elegyhez, majd hagytuk felmelegedni szobahőmérsékletre, és még további 12 órán keresztül kevertettük. Másnap ismét lehűtöttük 0°C-ra, és óvatosan metanollal és sós vízzel kvencseltük. A kapott elegyhez EtOAc-ot adtunk, és sós vízzel (3x10 ml) mostuk, majd Na₂SO₄-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A visszamaradt olajos anyagot ciklohexánnal kristályosítottuk, szűrtük és szárítottuk. Termelés: 0,145 g (44%) (**S_p**)-**143e** és 0,218 g (45%) (**S_p**)-**143f** piridazinonokra. (**S_p**)-**143e** piridazinon spektroszkópai adatait fentebb leírtam [48].

2.3.4.2.11. (*S_p*)-etil 3-(4-oxoferroceno[d]piridazin-4(3H)-il)acetát (**S_p**)-**143f**

Termelés: barnáspirosas por, op.: 113-115 °C (bomlik); [α]_D²⁵: +56.7 (DMSO); IR (cm⁻¹): 2983, 1749, 1665, 1447, 1348, 1198, 1029, 826, 758; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,10 (s, 1H, H1); 5,28 (d, ²J=14,8 Hz, 1H, NCH_AH_B); 5,28 (br s, 1H, H5); 5,15 (d, ²J=16,0 Hz, 1H, NCH_AH_B); 4,84 (br s, 1H, H7); 4,56 (d, ²J=16,0 Hz, 1H, NCH_AH_B); 4,51 (br s, 1H, H6); 4,27 (qa, ³J=7,4 Hz, 2H, OCH₂CH₃);

4,24 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 1,31 (t, $^3J=7,4$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 169,0 (CO_2Et); 166,5 (C4); 141,1 (C1); 78,8 (C7a); 74,2 (C6); 74,1 (C4a); 70,9 ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 67,4 (C7); 66,4 (C5); 61,8 (OCH_2CH_3); 51,8 (NCH_2); 14,7 (OCH_2CH_3); ^{15}N NMR (CDCl_3): δ 320 (N2); 179 (N3); Számolt összetétel: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FeN}_2\text{O}_3$ (340,15): C: 56,50; H: 4,74; N: 8,24%; Mért összetétel: C: 56,42; H: 4,69; N: 8,16%.

2.3.4.2.12. 2-piridilmetil]ferroceno[d]piridazin-4(3H)-on (**S_p**)-143g

0,120 g (3,0 mmol 60% ásványi olajban szuszpendált) NaH-et száraz n-hexánnal háromszor mostunk, majd 5 ml száraz THF-ben elszuszpendáltuk. Ehhez a szuszpenzióhoz 0,250 g (**S_p**)-143a piridazinon 7 ml száraz THF-el készült oldatát adtuk 0°C-on lassan, 30 percen keresztül, cseppenként. Ezután ugyanezen a hőmérsékleten 0,385 g (1,5 mmol) 2-bromometilpiridin hidrobromidot adtunk az elegyhez, amelyet hagytunk szobahőmérsékletre felmelegedni, és további 12 órán keresztül kevertettük. Másnap ismét lehűtöttük 0°C-ra, és óvatosan metanollal és sós vízzel kvencseltük. A kapott elegyhez EtOAc-ot adtunk, és sós vízzel (3x10 ml) mostuk, majd Na_2SO_4 -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A visszamaradt olajos anyagot ciklohexánnal kristályosítottuk, szűrtük és szárítottuk [48].

Termelés: rozsdabarna por, 0,221 g, (64%); op.: 126-128 °C (bomlik); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +51.9 (DMSO); IR (cm^{-1}): 3091, 1661, 1591, 1435, 1345, 1335, 1108, 1028, 827, 752; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,62 (br s, 1H, H6', py); 8,17 (s, 1H, H1); 7,68 (t, $^3J=7,1$ Hz, 1H, H4', py); 7,39 (br s, 1H, H4', py); 7,22 (br s, 1H, H3', py); 5,64 (d, $^2J=15,2$ Hz, 1H, NCH_AH_B); 5,32 (d, $^2J=15,2$ Hz, 1H, NCH_AH_B); 5,29 (br s, 1H, H5); 4,85 (br s, 1H, H7); 4,51 (br s, 1H, H6); 4,14 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 166,6 (C4); 157,5 (C2', py); 149,6 (C6', py); 141,3 (C1); 137,2 (C4', py); 123,0 (C3'5', két koaleszcenciás vonal as meghatározva: $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HSQC); 79,2 (C7a); 74,7 (C6); 74,0 (C4a); 67,3 (C7); 66,2 (C5); 70,6 ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 55,5 (NCH_2); ^{15}N NMR (CDCl_3): δ 328 (N1', py); 321 (N2); 178 (N3); Számolt összetétel: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FeN}_3\text{O}$ (345,18): C: 62,63; H: 4,38; N: 12,17%; Mért összetétel: C: 62,57; H: 4,46; N: 12,14%.

3. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám során sikeresen szintetizáltam pirazolo-benzodiazoninokat. Ezek részletes spektroszkópiai elemzését és molekuladinamikai vizsgálatát sikeresen elvégeztük. Az így előállított gyűrűrendszer néhány reakcióját is végrehajtottuk (acilezés, RCM, áthidalás). Forró ecetsavanhidridben *O,N*-diacetilezett származékok képződtek. Megkíséreltük Grubbs-I katalizátort használva RCM-reakciót végrehajtani, ez nem sikerült, mivel így feszült rendszerhez jutottunk volna, az áthidalást azonban *m*-dibrómmetil benzollal sikeresen végrehajtottuk. Az áthidalt szerkezetre kapott röntgenkristallográfiás és B3LYP 6-31G(d,p) bázison DFT-vel számolt paraméterek összhangban vannak egymással.

Sikeresen előállítottunk ezeken kívül benzolgyűrűvel és naftalin gyűrűvel kondenzált diazocinonokat is. Ezek közül az *i*-Pr és fenilszubsztituáltakat királis aminoalkoholokból kiindulva állítottuk elő, így a belőlük szintetizált diazocinonok szintén királisak voltak. Különösen érdekesek voltak a pentaciklusos és tetraciklusos stabil közti termékek diasztereomerjei. A reakcióidő változtatásával kontrolálni tudtuk, hogy a kinetikai terméknek megfelelő *exo* vagy a termodinamikai terméknek megfelelő *endo* diasztereomer képződjön. Természetesen a transzannulláris gyűrűfelnylások során egyféle terméket kaptunk.

A benzolkémiában a ftalazin-1(2*H*)-on már régóta ismert vegyület. A közepes tagszámú rendszerekhez is szubsztituált ftalazinonokon és benzoftalazinonokon keresztül vezetett az út. Munkám során (S_p)-2-formilferrocénkarbonsavból kísértem meg előállítani a ftalazin-1(2*H*)-on ferrocénanalógját, azonban ez a benzolkémiában már ismert reakcióúton nem képződött. A sikertelenség okának elméleti számításokkal történt feltárása után, végül (S_p)-2-formilferrocenoilfluridból sikerült enyhe körülmények között és rövid reakcióidővel előállítani az (S_p)-ferroceno[*d*]piridazin-4(3*H*)-ont és annak néhány alkilezett származékát. Magából az (S_p)-ferroceno[*d*]piridazin-4(3*H*)-onból is sikerült – annak direkt alkilezésével – alkilezett származékokat szintetizálni.

FELHASZNÁLT IRODALOM

1. Rimoli M. G.; Russo, E.; Cataldi c, M.; Citraro R.; Ambrosino, P.; Melisi, D.; Curcio, A.; De Lucia, S.; Patrignani, P.; De Sarro, G.; Abignente, E. *Neuropharmacology*, **2009**, *56*, 637-646.
2. Abignente, E.; Arena, F.; Luraschi, E.; De Caprariis, P.; Marmo, E.; Vitagliano, S.; Donnoli, D. 1990a. Research on heterocyclic compounds. XXVI. Antiin-flammatory and related activities of some 2-phenylimidazo[1,2-*b*]pyridazines. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* **67**, 43-54.
3. Paymaneh Y. F.; Deghati, M. J. W.; Koomen, G.-J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4561-4564.
4. Rowe, F. M.; Adams, D. A. W.; Peters, A. T.; Gillam, J. M. *J. Chem. Soc.* **1937**, 90- 109.
5. Kuznetsov, V. A.; Shubin, K.M.; Schipalkin, A. A.; Petrov, M. L. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10018-10030.
6. a.) Körmendy, K.; Ruff, F.; Kövesdi, I. *Acta Chim. Hung.* **1986**, *125*, 415-426; b.) Körmendy, K.; Kálmán, A.; Koritsánszky, T.; Kövesdi, I.; Sohár, P.; Ruff, F. *Acta Chim. Hung.* **1986**, *123*, 15-29; c.) Körmendy, K.; Ruff, F.; Kövesdi, I. *Acta Chim.Hung.* **1984**, *117(4)*, 371-382; d.) Körmendy, K.; Ruff, F. *Acta Chim. Hung.* **1983**, *112(1)*, 65-82; e.) Körmendy, K. and Ruff, F. *Acta Chim. Hung.* **1980**, *105(3)*, 175-188; f.) Körmendy, K.; Soltész, Zs.; Ruff, F.; Kövesdi, I. *Acta Chim. Hung.* **1985**, *120(3)*, 177-190.
7. Carocci, A.; Catalano, A.; Corbo, F.; Duranti, A.; Amoroso, R.; Franchini, C.; Lentini, G.; Tortorella, V. *Tetrahedron Assymetry* **2000**, *11*, 3619-3634.
8. pl. a) Nubbemeyer, U. *Top. Curr. Chem.*, **2001**, *216*, 125-196; b.) Maier, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2073-2077; c.) Evans, P.A.; Holmes, B. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9131-9166; Selected examples: d.) Lindström, U. M.; Somfai, P. *Chem.-Eur. J.*, **2001**, *7*, 94-98; e.) Bieräugel, H.; Jansen, T. P.; Shoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2673-2674; f.) Derrer, S.; Feeder, N.; Teat, S., J.; Davies, J. E.; Holmes, A. B. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 9309-9312; g.) Simó, M.; Csámpai, A.; Harmat, V.; Barabás, O.; Magyarfalvi, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7191-7198.
9. Marshall Gates *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1675-1681.
10. Anikeev, V., N.; A., I., Petrunin, A., I.; Zhukov, Y. ,N.; Kilin, M., T., and Guss, F., V., *Pharmaceutical Journal* **2005**, *39(12)*, 653-654.

11. Klapars, A.; S., Parris, S.; Anderson, K., W., and Buchwald*, S., L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3529-3533.
12. McDonald*, I., M.; Dunstone, D., J.; Kalindjian, S., B.; Linney, I., D.; Low, C., M., R.; Pether, M., J.; Steel; K., I., M.; Tozer, M., J., and Vinter, J., G., *J. Med. Chem.* **2000**, *43(19)*, 3518-3529.
13. Szabó, A.; Csámpai, A.; Körmendy, K.; Böcskey, Zs. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7021-7034.
14. A.Togni and T. Hayashi (ed's) *Ferrocenes (Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science)*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1995.
15. a.) Dombrowki, K., E.; Baldwin, W.; Sheats, J., E. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302(3)*, 281-306; b.) Köpf-Maier P.; Köpf-Maier, H. *Chem. Rev.* **1987**, *87(5)*, 1137-1152; c.) Neuse, E., Meirim, M., G.; Blam, N., F. *Organometallics* **1988**, *7(12)*, 2562-2565; d.) Scarcia, V.; Furlani, A.; Longato, B.; Corain, B.; Pilloni, G. *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *153(1)*, 67-70; e.) Hill, D., T.; Johnson, R., K.; Stupic, P., D.; Zhang, J., H.; Reiff, W., M.; Egleston, D., S. *Inorg. Chem.* **1989**, *28(18)*, 3529-3533; f.) E. W. Neuse, F. Kanzawa: *Appl. Organomet. Chem.*, **1990**, *4(1)* 19-26; g.) Motohashi, N.; Meyer, R.; Gollapudi, S., R.; Kesava, R. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *398(3)*, 205-217; h.) Houlton, A.; Roberts, R., M., G; Silver, J. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *418(1)*, 107-112; i.) Top, S.; Vessieres, A.; Jaouen, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, *4*, 453-454; j.) Top, S.; Vessiéres, A.; Cabestaing, C.; Laios, I.; Leclercq, G.; Provot, C.; Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *500*, 637-639; k.) Klimova, T.; Klimova, E., I.; Martinez Garcia, M.; Vázquez López, E., A.; Alvarez Toledano, C.; Toscano, A., R.; Ruiz Ramirez, L. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *628(1)*, 107-113; l.) Ma, H.; Hou, Y.; Bai, Y.; Lu, J.; Yang, B. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637-639*, 742-744; m.) L. Delhaes, H. Abessolo, C. Biot, L. Berry, P. Delcourt, L. Maciejewski, Camus, J., B., D.; Dive, D.; *Parasitol. Res.* **2001**, *87(3)*, 239-244; n.) Weber, B.; Serafin, A.; Michie, J.; Van Rensburg, C.; Swarts, J., C.; Bohm, L. *Anticancer Res.* **2004**, *24(2B)*, 763-770; o.) Jaouen, G.; Top, S.; Vessieres, A.; Leclercq, G.; McGlinchey, M., J.; *Current Med. Chem.* **2004**, *11(18)*, 2505-2517; p.) Bincoletto, C.; Tersariol, I., L., S.; Oliviera, C., R.; Dreher, S.; Fausto, D., M.; Soufen, M., A; Marco, A.; Nascimento, F., D.; Caires, A., C., F. *Bioorg. & Med. Chem.* **2005**, *13(18)*, 3047-3055; q.) Hillard, E.; Vessieres, A.; Thouin, L.; Jaouen, G.; Amatore, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45(2)*, 285-290; r.) Joksovic, M., D.; Markovic, V.; Juranic, Z., D.; Stanojkovic, T.; Jovanovic, L., S.; Damljanovic, I., S.; Szécsényi, K., M.; Todorovic, N.; Trifunovic, S.; Vukicevic, R., D. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694(24)*, 3935-3942.
16. a.) Abrán, Á.; Csámpai, A.; Sohár, P.; Böcskei, Zs. *Tetrahedron* **1999**, *55(17)*, 5441-5448; b.) Abrán, Á.; Csámpai, A.; Kotschy, A.; Barabás,

- O.; P. Sohár, P. *J. Mol. Structure* **2001**, 569(1-3), 185-194; c.) Kudar, V.; Zsoldos-Mády, V.; Simon, K.; Csámpai, A.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690(17), 4018-4026; d.) Găină, L.; Csámpai, A.; Túrós, Gy.; T. Lovász, Zsoldos-Mády, V.; Silberg, I., A.; Sohár, P. *Org. & Biomol. Chem.* **2006**, 4(23), 4375-4386; e.) Zsoldos-Mády, V.; Csámpai, A.; Szabó, R.; Mészáros-Alapi, E.; Pásztor, J.; Hudecz, F.; Sohár, P.; *Chem. Med. Chem.* **2006**, 1, 1119-1125;
17. Túrós, Gy., I.; Csámpai, Czugler, M.; Wamhoff, H.; Sohár P. J. *Organomet. Chem.* **2001**, 634(2), 122-130.
18. Túrós, Gy. I.; Csámpai A.; Lovász T.; Gyórfi, A.; Wamhoff, H.; Sohár P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 22, 3801-3806.
19. Csámpai A.; Túrós, Gy., I.; Kudar, V.; Simon, K.; Oeynhausien, H.; Wamhoff, H.; Sohár P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4, 717-723.
20. a.) Csámpai A.; Túrós, Gy., I.; Gyórfi, A.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694(22), 3667-3673; b.) Kiss, K.; Csámpai, A.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695(15-16), 1852-1857.
21. Gál, E.; Cristea, C.; Silaghi-Dumitrescu, L.; Lovász, T.; Csámpai, A. *Tetrahedron* **2010**, 66(52), 9938-9944.
22. Csámpai, A.; Abrán, Á.; Kudar, V.; Túrós, Gy., I.; Wamhoff, H.; Sohár P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690(3), 802-810.
23. a.) Gardner, O., S.; Shiao, C-W.; Chen, C-S.; Graves, L., M.; *J. Biol. Chem.* **2005**, 280(11), 10109-10118; b.) Mourao, R., H.; Silva, T., G.; Soares, A., L., M.; Vieira, E., S.; Santos, J., N.; Lima, M., C., A.; Lima, V., L., M.; Galdino, S., L.; Barbe, J.; Pitta, L., R.; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40(11), 1129-1133; c.) He, G.; Sung, Y-M.; DiGiovanni, J.; Fischer, S., M.; *Cancer Res.* **2006**, 66(3), 1873-1878; d.) Metwally, M.; Etman, H.; Keshk, E.; Fekry, A. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2006**, 181(5), 1039-1058. CAN 145:27886; e.) Hughes, R., K.; Belfield, E., J.; Muthusamay, M.; Khan, A.; Rowe, A.; Harding, S., E.; Fairhurst, S., A.; Bornemann, S.; Ashton, R.; Thorneley, R., N., F.; Casey, R. *Biochem. J.* **2006**, 395(3), 641-652; f.) Weng, J-Q.; Shen, D-L.; Tan, C-X.; Ou, X-M. *Youji Huaxue*, **2006**, 26(8), 1106-1110. CAN 146:401863; g.) Hu, D-Y.; Song, B-A.; He, W.; Yang, S.; Jin, L-H.; *Hecheng Huaxue* **2006**, 14(4), 319-328. CAN 146:521698; h.) Riou, L.; Eveno, E.; van Hoffen, A.; van Zeeland, A., A.; Sarasin, A.; Mullenders, L., H., F. *Cancer Research* **2004**, 64(3), 889-894. CAN 140:197430; i.) Emura, T.; Suzuki, N.; Fujioka, A.; Ohshimo, H.; Fukushima, M.; *Internat. J. Oncology* **2005**, 27, 449. CAN 143:241539; (j) Shinohara, K-I.; Bando, T.; Sasaki, S.; Sakakibara, Y.; Minoshima, M.; Sugiyama, H. *Cancer Science* **2006**, 97(3), 219. CAN 145:431752.
24. a.) Lednicer, D.; Lindsay, J., K.; Hauser, C., R.; *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 653-655; b.) Osgerly, Pauson, P., L. *Chem. & Industry* (London,

- UK) **1958**, 1144; c.) Schloegl, K.; Fried, M. *Mh. Chem.* **1964**, 95 (2), 558-575; d.) Schlögl, K.; Fried, M.; Falk, H. *Mh. Chem.* **1964**, 95 (2), 576-597; e.) Khand, I., U.; Lanez, T.; Pauson, P., L. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1989**, 11, 2075-2078; f.) Mumane, V.; Fort, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70(20), 8220-8223; g.) Bappert, E.; Mueller, P.; Fu, G., C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2006**, 24, 2604-2606; h.) Wurz, R., P.; Lee, E., C.; Rubble, J., C.; Fu, G., C. *Adv. Synth & Catal.* **2007**, 349(14+15), 2345-2352; i.) Berlin, J., M.; Fu, G., C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47(37), 7048-7050.
25. Ruble, J., C. and Fu*, G., C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7230-7231.
26. Hu, B.; Meng, M.; Wang, Z.; Du, W.; Fossey, J., S.; Hu, X.; Deng*, W-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17041-17044.
27. Metallinos, C.; Szillat, H.; Taylor, N., J.; Snieckusa,*V. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 370-382.
28. Birman*, V.,B.; Uffman, E., W.; Jiang, H.; Li, X.; and Kilbane, C., J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12226-12227.
29. a.) Tsukazaki, M.; Tinkl M.; Roglans, A.; Chapell, B., J.; Taylor, N., J.; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(3), 685-686;
b.) Laufer, R., S.; Veith, U.; Taylor, N., J.; Snieckus V. *Org. Lett.* **2000**, 2(5), 629-631.
30. a.) Parr, R., G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, NY, 1989;
b.) Ziegler, T. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 651-667.
31. a.) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648-5652; b.) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R., G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789.
32. Hehre, W., J.; Radom, L.; Schleyer, P., V., R.; Pople, J., A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, NY, 1986.
33. Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1981**, 55, 117-129.
34. Gyömöre, Á.; Kovács, Z.; Nagy, T.; Kudar, V.; Szabó, A.; Csámpai, A., *Tetrahedron* **2008**, 64, 10837-10848.
35. a.) Sutherland, I., O.; Ramsay, M., V., J. *Tetrahedron* **1965**, 21(12), 3401-3408; b.) Lansbury, P., T.; Saeva, F., D. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 48, 5991-5995; c.) Kessler, H. *Angew. Chem Int. Ed.* **1970**, 9(3), 219-235; d.) Dosen-Micovic, L.; Allinger, N., L. *Tetrahedron* **1978**, 34(23), 3385-3393; e.) Larive, C., K.; Rabenstein, D., L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115(7), 2833-2836; f.) Soi, A.; Bauer, W.; Mauser, H.; Moll, C.; Hampel, F.; Hirsch, A. *J. Chem.Soc. Perkin. Trans. 2* **1998**, 6, 1471-1478.
36. Schlegel, H., B. *J. Comput. Chem.* **1982**, 3, 214-218.

37. a.) Peng, C.; Ayala, P., Y.; Schlehel, H., B.; Frisch, M., J. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 49; b.) Ayala, P., Y.; Schlehel, H., B. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 375.
38. Tapia, O.; Andres, J. *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *109*, 471-477.
39. a.) *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R., H.; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003; Vols. 1-3; b.) Trnka, T., M.; Grubbs, R., H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*(1), 18-29; c.) Grubbs, R., H.; *Tetrahedron* **2004**, *60*(34), 7117-7140; d.) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*(17), 3012-3043; e.) Nicola, T.; Brenner, M.; Donsbach, K.; Kreye, P. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*(4), 513-515; f.) Vinokurov, N.; Michrowska, A.; Szmigielska, A.; Drzazga, Z.; Wojciuk, G.; Demchuk, O., M.; Grela, K.; Pietrusiewicz, K., M.; Butenschön H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*(7+8), 931-938; g.) Martin, W., H., C.; Blechbert, S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*(15), 1521-1540.
40. a.) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J., M. *Chem.-A. Eur. J.* **2003**, *9*(23), 5793-5799; b.) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J., M. *Chem.-A. Eur. J.* **2006**, *12*(10), 2874-2879; c.) Panayides, E.-L.; Pathak, R.; De Koning, C., B.; Van Otterlo, W., A., L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *29*, 4953-4961.
41. a.) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem.-A. Eur. J.* **2003**, *9*(6), 1258-1262; b.) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *9*, 1865-1880; c.) Hong, S., H.; Sanders, D., P.; Lee, C., W.; Grubbs, R., H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(49), 17160-17161; d.) Curchay, F., C.; Sworen, J., C.; Ghiviriga, I.; Abboud, K., A.; Wagener, K., B.; *Organometallics* **2006**, *25*(26), 6074-6086.
42. Frisch, M., J.; Trucks, G., W.; Schlegel, H., B.; Scuseria, G., E.; Robb, M., A.; Cheeseman, J., R.; Montgomery, J., A.; Vreven, Jr., T.; Kudin, K., N.; Burant, J., C.; Millam, J., M.; Iyengar, S., S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G., A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J., E.; Hratchian, H., P.; Cross, J., B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R., E.; Yazyev, O.; Austin, A., J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J., W.; Ayala, P., Y.; Morokuma, K.; Voth, G., A.; Salvador, P.; Dannenberg, J., J.; Zakrzewski, V., G.; Dapprich, S.; Daniels, A., D.; Strain, M., C.; Farkas, O.; Malick, D., K.; Rabuck, A., D.; Raghavachari, K.; Foresman, J., B.; Ortiz, J., V.; Cui, Q.; Baboul, A., G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B., B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R., L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M., A.; Peng, C., Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P., M., W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M., W.; Gonzales, C.; Pople, J., A. *Gaussian 03, Revision A.1*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 2003.

43. Sheldrick, G., M. *SHELX97–Program for Crystal Structure Determination*; University of Göttingen: Germany, 1997.
44. Sheldrick, G., M. *SHELXL97–Program for the Refinement of Crystal Structures*; University of Göttingen: Germany, 1997.
45. Gyömöre, Á.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Csámpai A., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2979-2990.
46. Patney, H., K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (26), 6106-6109.
47. Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan*, H., B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733-6745.
48. Gyömöre Á.; Csámpai*, A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1626-1631.
49. a.) Casey, R., M., T.; Guinan, P.; Canavan, A.; McCann, M.; Cardin, C.; Kelly, N., B. *Polyhedron* **1991**, *10(4-5)*, 483-489; b.) Osborne, A., B.; daSilva, M., W.; Hursthouse, M.; Malik, K., M., A.; Opromolla, G.; Zanello, P. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *516(1-2)*, 167.
50. a.) Braunsweig, H; Radacki, K.; Rais, D.; Seeler, F.; *Organometallics* **2004**, *23(23)*, 5545-5549; b.) Scheibitz, M.; Bolte, M.; Bats, J., W.; Lerner, H-W.; Nowik, I.; Herber, R., H.; Krapp, A.; Lein, M.; Holthausen, M., C.; Wagner, M. *Chemistry-A. Eur. J.* **2005**, *11(12)*, 584-603.
51. a.) Oláh, G., A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, *8*, 487-488; b.) Zhao, N.; Berova, N.; Nakanishi, K. *Tetrahedron* **1996**, *52(8)*, 2777-2788.
52. a.) Csámpai, A.; Körmendy, K.; Sohár, P.; Ruff, F. *Tetrahedron* **1989**, *45(17)*, 5539-5548; b.) Kuznetsov, V., A.; Shubin, K., M.; Schipalkin, A., A.; Petrov, M., L. *Tetrahedron* **2006**, *62(42)*, 10018-10030.

SUMMARY

During my work, I have successfully synthesized pyrazlobenzodiazonins and 6,6-dimethyl substituted pyrazlobenzodiazocins. The detailed spectroscopic analysis and molecular dynamics examinations of these systems were carried out successfully. Some reactions of the obtained ring system were also performed (acylation, RCM, bridging). *O,N*-diacetylated derivatives formed in boiling acetic anhydride. I attempted to execute ring closing metathesis using Grubbs-I catalyst, however it didn't succeed, because I didn't get a strained system. But the bridging was carried out successfully with *m*-dibromomethyl benzene. The X-ray crystallographic and on the B3LYP 6-31G(d,p) base set with DFT calculated parameters of the bridged structure are consistent with each other.

In addition I have successfully prepared more benzene and naphthalene condensed diazocins, too. The chiral *i*-Pr and Ph substituted ones were prepared, by using chiral amino alcohols. The diastereomers of the stable tetra- and pentacyclic intermediaries were particularly interesting. It could be controlled by modification of the reaction time, so the *exo* diastereomer, which is appropriate for the kinetic product, or the *endo*-diastereomer, which is appropriate for the thermodynamic product, form in the reaction. Of course, I got a single product with the transannular ring openings.

In benzene chemistry, phthalazin-1(2*H*)-one has long been known. The middle sized rings were also formed from phthalazinones. During my work, I tried to prepare the ferrocene analog of phthalazin-1(2*H*)-one, but it didn't form in the benzene chemistry well known path. After the reason of the failure was explored, (*S_p*)-ferroceno[*d*]pyridazin-4(3*H*)-one and some derivatives were prepared finally from (*S_p*)-2-formyl-ferrocenyl fluoride under mild conditions (room temperature and dry THF, respectively) and employing short reaction time (10 minutes). Some alkylated derivatives were also prepared from (*S_p*)-ferroceno[*d*]pyridazin-4(3*H*)-one with direct alkylation, using ethyl bromoacetate, 2-(bromomethyl)pyridine hydrobromide and benzyl bromide as alkylating agents.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Doktori munkám során igen sok bátorítást, szakmai segítséget és ösztönzést kaptam elsősorban témavezetőmtől, Dr. Csámpai Antal, habilitált egyetemi docenstól, amiért köszönettel tartozom Neki.

E helyütt köszönöm Dr. Sohár Pál professzor Úrnak, az MTA rendes tagjának támogatását.

Köszönet illeti Dr. Czugler Mátyás professzor Urat, az MTA doktorát és munkatársait, Dr. Kudar Veronikát és Holczbauer Tamást a röntgenkrisztallográfiás szerkezetmeghatározások elvégzéséért és szakmai segítségükért.