



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar

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

Készítette: Kókai Eszter, okleveles gyógyszervegyész-mérnök

Témavezető: Dr. Porcs-Makkay Márta, okleveles vegyész



Készült az EGIS Gyógyszergyár Nyrt. Kémiai Kutatási Főosztályán

Budapest, 2011

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Porcs-Makkay Mártának, hogy elfoglaltsága mellett mindig tudott időt szakítani a felmerült problémák megbeszélésére, szakmai tudása pedig biztosította ennek a dolgozatnak az elkészülését. Különösen hálás vagyok neki, hogy tudományos eredményeink cikkben publikálásra kerültek.

Továbbá köszönettel tartozom Pandur Angélának, hogy készséggel segített laboratóriumi munkám során.

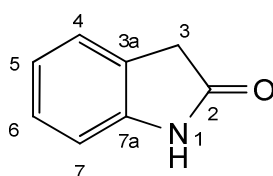
Köszönet illeti a Szerkezetkutató Osztály minden egyes munkatársát, akik az előállított vegyületek szerkezet analízisét elvégezték.

Tartalomjegyzék

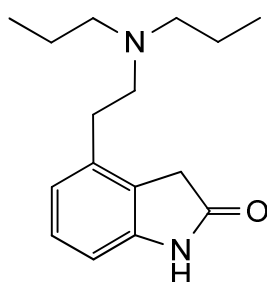
1. Bevezetés	4
2. Célkitűzés	5
3. Irodalmi összefoglaló	6
4. Új oxindol-1-karboxamidok előállítása	16
5. Összefoglalás	24
6. A kísérletek részletes leírása	25
7. Irodalomjegyzék	43

1. Bevezetés

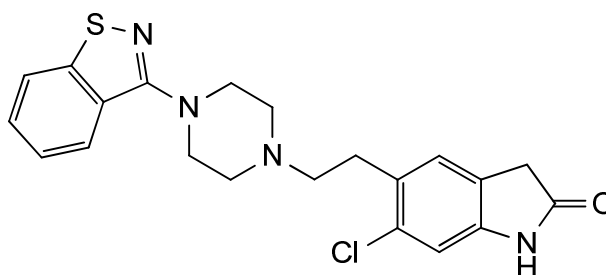
Az 1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on (oxindol, **1**, 1. ábra) származékai gyakori szereplői a szerves és gyógyszerkémiai publikációknak, mivel az oxindol-származékok változatos biológiai hatást mutatnak. Az oxindol váz megtalálható növényvédőszerekben és számos alkaloidban (pl. horsfiline,¹ paraherquamide,² rhyncophylline,³ gelsemium,⁴ egyéb alkaloidok⁵), továbbá az oxindolok közttermékei egyes indol alkaloidok (pl. physostigmine⁶) szintézisének is.



1, oxindol



ropinirole



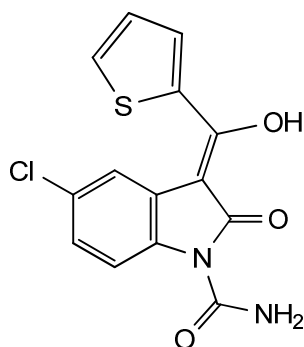
ziprasidone

1. ábra

Az oxindolok kiemelkedő biológiai jelentőségét a humán gyógyszerek és gyógyszerjelöltek is mutatják. A vegyületcsalád piaci forgalomban kapható képviselői: a D₂ agonista hatású Parkinson-ellenes szer, a ropinirole (1. ábra)⁷ és a D₂ agonista antipszichotikum, a ziprasidone (1. ábra)⁸. Az elmúlt évtizedekben számos egyéb biológiailag aktív anyagban is megjelent az oxindol szerkezeti részlet: nem-szteroid gyulladáscsökkentő (tenidap, **2**, 2. ábra),^{9,10,11} helyi érzéstelenítő,¹² tirozin-kináz inhibitor,¹³ antidepresszáns,¹⁴ acetilkolin-észteráz inhibitor (icopezil),¹⁵ foszfodiészteráz III inhibitor (indolidan),¹⁶ foszfodiészteráz IV inhibitor,¹⁷ pozitív inotróp hatású szer,¹⁸ stb. Különböző irodalmi hivatkozások behatóan foglalkoznak az oxindol-származékok farmakológiai szerepével: hatékony vazopresszin V₂ antagonistá,¹⁹ káliumcsatorna aktiváló szerek,²⁰ valamint VEGF-inhibitor, potenciális rákellenes hatással.²¹

Az Egis Gyógyszergyár Kémiai Kutatási Főosztályán több mint 10 éve foglalkoznak oxindol-származékok szintézisével. Először az antireumatikus és gyulladásgátló hatású (Z)-3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxamidra (tenidap, 2, 2. ábra) dolgoztak ki szabadalmaztatható gyártó eljárást. A Pfizer cég fejlesztette ki a tenidapot, és nátriumsója formájában tervezte a piacra bevezetni 1996-ban, azonban a klinikai vizsgálatok során olyan mellékhatást találtak, mely miatt a cég a fejlesztést leállította.²²

Ezt követően az EGIS-ben más irányban folytatták az oxindol származékok kutatását.



2, tenidap

2. ábra

2. Célkitűzés

Laboratóriumi kutató munkánk célja új, 3-as helyzetben szubsztituátlan oxindol-1-karboxamidok előállítása volt.

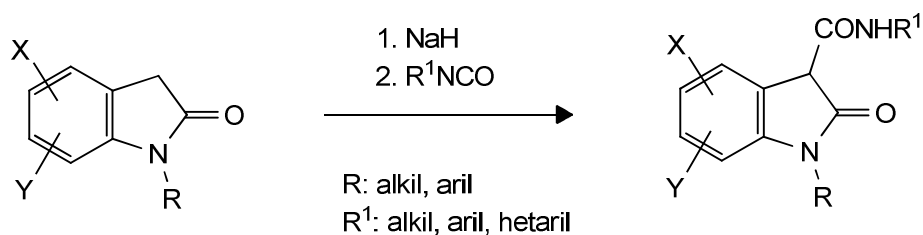
Az EGIS-ben kidolgoztak egy eljárást, amely alkalmas 3-acil- és 3-as helyzetben szubsztituátlan 1-fenoxikarbonil-5-klóroxindolból kiindulva *N*-szubsztituátlan, *N*-mono-, valamint *N,N*-diszubsztituált karbamoilszármazékok előállítására ammonolízissel, illetve aminolízissel.

Célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a fenti eljárás általánosítható-e az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindolok esetén, továbbá, hogy milyen típusú aminokkal végezhető el az aminolízis.

3. Irodalmi összefoglaló*

Az oxindol irodalmának vizsgálata során feltűnt, hogy hosszú ideig az egyetlen ismert módszer az „izocianátos” eljárás volt az oxindol karboxamidjainak előállítására.

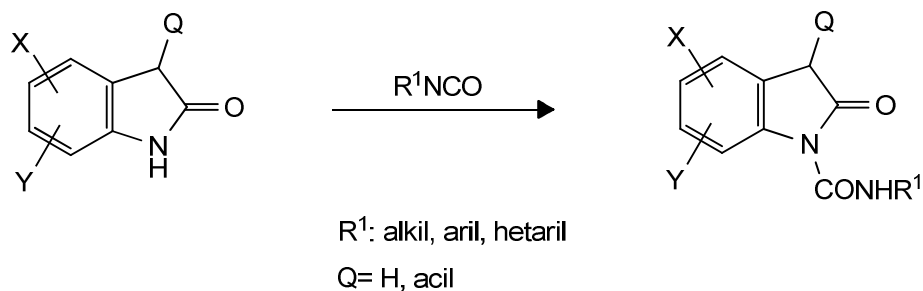
Az 1970-es évek elején a Pfizer és a Warner-Lambert cég kutatói gyulladásgátló hatású 1-alkil(aril)oxindol-3-karboxamidokat állítottak elő.^{23,24,25} Eljárásuk során (3. ábra) az *N*-alkil(aril)oxindolból nátrium-hidriddel képzett aniont szerves izocianáttal, előnyösen DMF-ban szobahőmérsékleten reagáltatták^{23,26} (egyes esetekben az izocianátot a megfelelő karbamidból generálták).



3. ábra

Egy másik publikációban leírták, hogy 1-etil-(5-nitro)oxindol és alkil-, illetve arilizocianátok DMF-ban végzett 3-karbamoilezési reakciójában trietil-amint használtak bázisként.²⁷

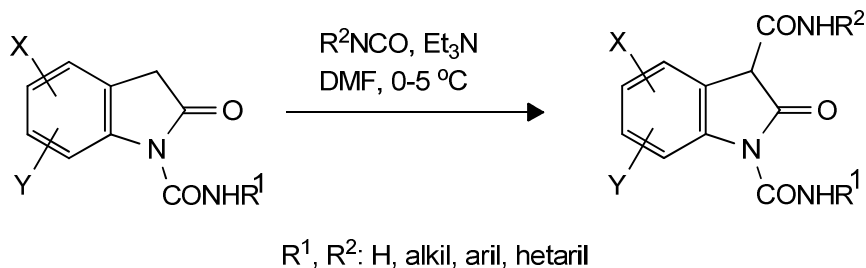
Oxindol-1-karboxamidok előállítása során a 3-as helyzetben szubsztituátlan vagy 3-acil-oxindol a kiindulási anyagot valamilyen apoláris oldószerben (rendszerint toluolban) forralták rövid ideig a megfelelő izocianáttal (4. ábra).²⁸ Jellemzően ezt az utat követték a Pfizer kutatói a tenidap szintézisének kidolgozása során.²⁹



4. ábra

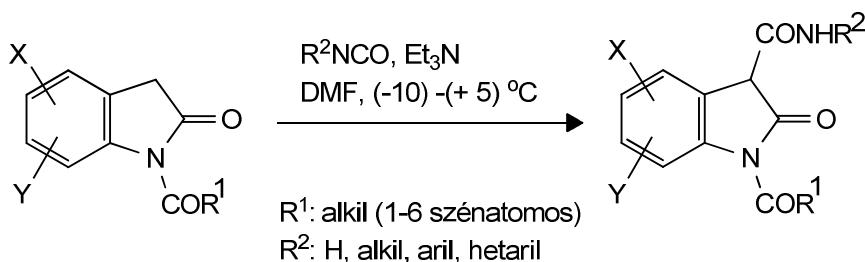
* Az irodalmi hivatkozások feldolgozásánál részletesebben azokra a publikációkra tértem ki, amelyeket kísérleti munkám során a gyakorlatban is felhasználtam.

Ugyancsak a Pfizer kutatói oxindol-1,3-dikarboxamidok előállítását ismertetik két szabadalomban.^{30,31} Eljárásuk során a megfelelő oxindol-1-karboxamid-származékot igen enyhe körülmények között szerves izocianáttal a 3-as helyzetben acilezik (5. ábra).



5. ábra

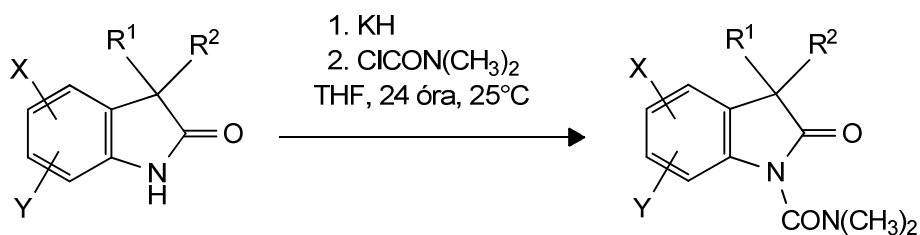
Egy másik szabadalomban a feltalálók 1-aciloxindolok 3-as helyzetébe karboxamid csoport bevezetését írták le szerves izocianátokkal, az előbbiekhöz hasonló körülmények között (6. ábra).³²



6. ábra

Az izocianátos eljárások hátránya, hogy kevés izocianát van kereskedelmi forgalomban, továbbá ezen az úton csak szubsztituálatlan, illetve *N*-monoszubsztituált karbamoil származékokat tudtak előállítani, *N,N*-diszubsztituált-karbamoil származékok előállítása ezzel a módszerrel nem lehetséges.

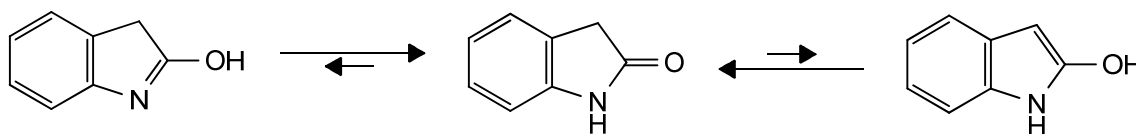
Egyetlen példát találtunk az irodalomban³³, amikor oxindolból közvetlenül állítottak elő egy 1-*N,N*-diszubsztituált karbamoil származékot. Ekkor a paraheraquamide - egy oxindol alkaloid - szintézise során *N,N*-dimetilkarbamoil-csoportot vezettek be egy 3,3-diszubsztituált oxindol-származék 1-es helyzetébe *N,N*-dimetilkarbamoil-kloriddal (7. ábra). Az *N,N*-dimetilkarbamoil-klorid reagensként hasonlít az alkil-klórformiátokra.



7. ábra

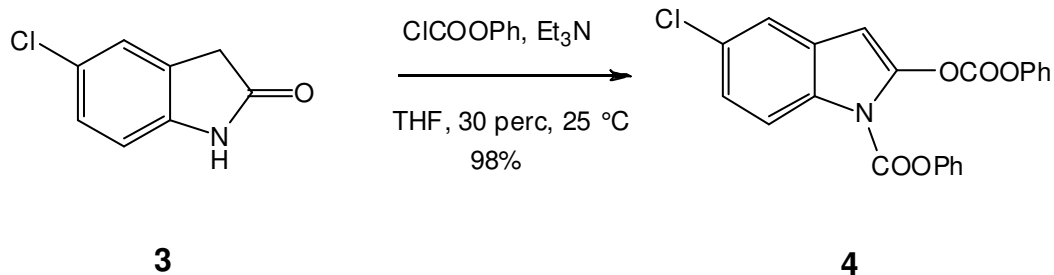
Az EGIS kutatói a tenidap gyártó eljárásaként (2, 2. ábra) egy olyan szintézist dolgoztak ki, amely során 3-acil-oxindol-1-észtert lehetett 3-acil-oxindol-1-karboxamidokká alakítani ammonolízissel, illetve aminolízissel.^{34,35}

Elsőként az amidálásra alkalmas észtercsoport kiválasztása volt a feladat. Az elvégzett kísérletekből kiderült, hogy a 3-as helyzetben szubsztituátlan oxindolok 1-es helyzetű nitrogén atomja nem acilezhető szelektíven. Az acilezési reakciók eredménye [N-, O- és/vagy C(3)-acilezés] nagymértékben függ a heterogyűrű szubsztituenseitől. Az oxindolok tautomerizációs képessége fontos szerepet játszik az acilezési reakciók lefutásában (8. ábra).



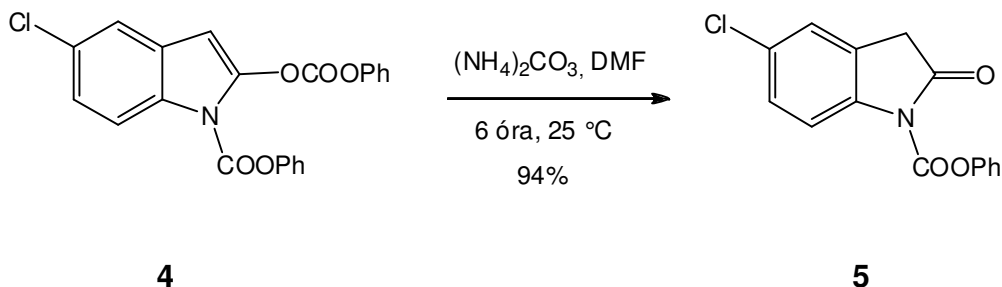
8. ábra

Tekintettel arra, hogy az oxidol (1, 1. ábra) tautomerizációra hajlamos, acilezőszer hatására bázis jelenlétében 4 *N,O*-diacil származék képződik (9. ábra). Vizsgálták azt az esetet, amikor az 5-klóroxindolt ekvivalens mennyiségű acilezőszerrel reagáltatták, ekkor a kiindulási anyag és az *N,O*-diacil származék 1:1 arányú keveréke képződött. Ezzel szemben 2,2 ekvivalens klórhangyasav észterrel végezve az acilezést, nagyon jó termeléssel ki tudták nyerni a tiszta *N,O*-diacil-oxindolt.



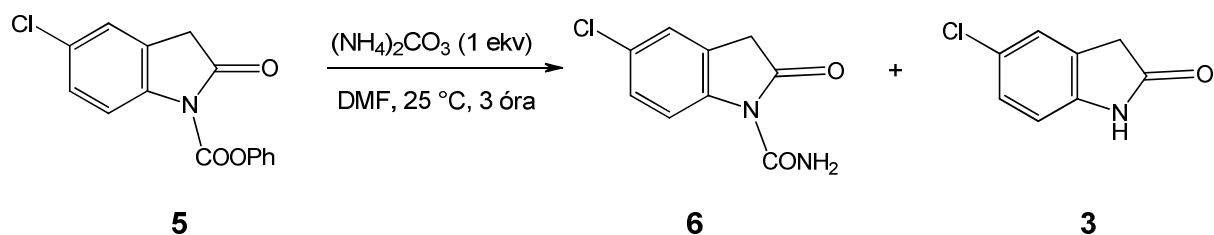
9. ábra

A **4** *N,O*-diacilszármazékból szelektíven sikerült eltávolítaniuk az oxigénhez kapcsolódó szubsztituenst. Ezen az úton két jó hozamú lépésben tiszta **5** *N*-acil vegyületet állítottak elő (10. ábra).



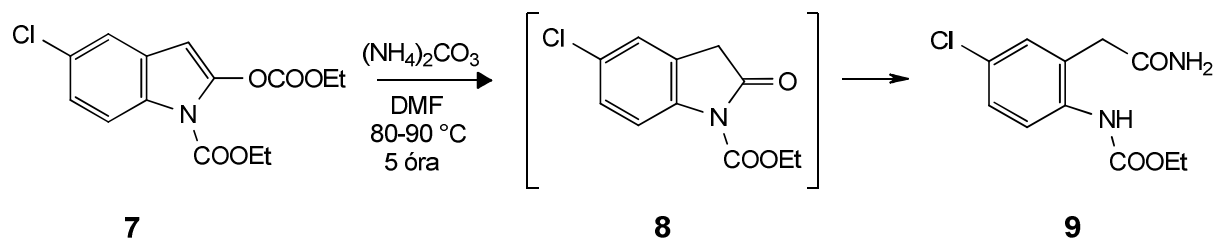
10. ábra

A 3-as helyzetben szubsztituátlan 1-alkoxi(ariloxi)karbonil-oxindolok megfelelő kiindulási vegyületnek tűntek az oxindol-1-karboxamidok előállításához.^{34,35,36} Azonban a fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (**5**) ammonolízise a várt 5-klóroxindol-1-karboxamid (**6**) és 5-klóroxindol (**3**) keverékét eredményezte 2:1 arányban (11. ábra).



11. ábra

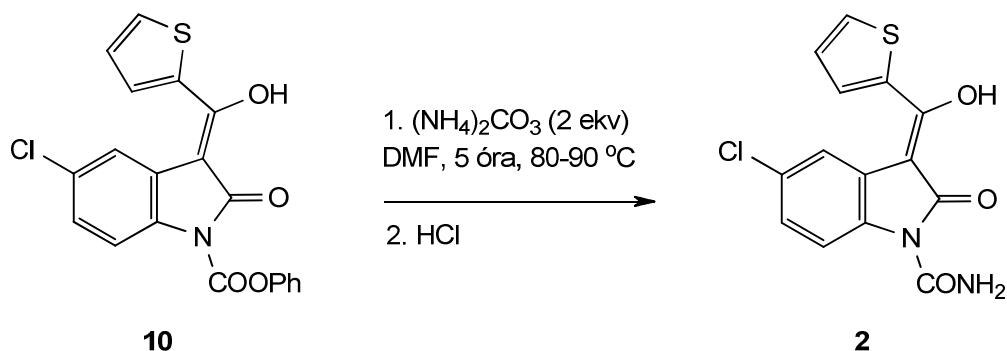
Az EGIS kutatói vizsgálták az etil-(5-klóroxindol-1-karboxilát) (**8**) reakcióját ammónium-karbonáttal. Amid képződését semmilyen körülmény között sem tapasztaltak, de erélyes reakció körülmények között gyűrűfelnyílást észleltek (12. ábra).³⁴



12. ábra

A szelektív *O*-dezalkiloxi(ariloxi)karbonilezést néhány aminnal is elvégezték (izopropil-amin, piperidin, morfolin). A reakcióidő rövidebbnek bizonyult, mint az ammónium-karbonátos reakciókban, de a termelés alacsonyabb lett a képződő melléktermékek miatt.

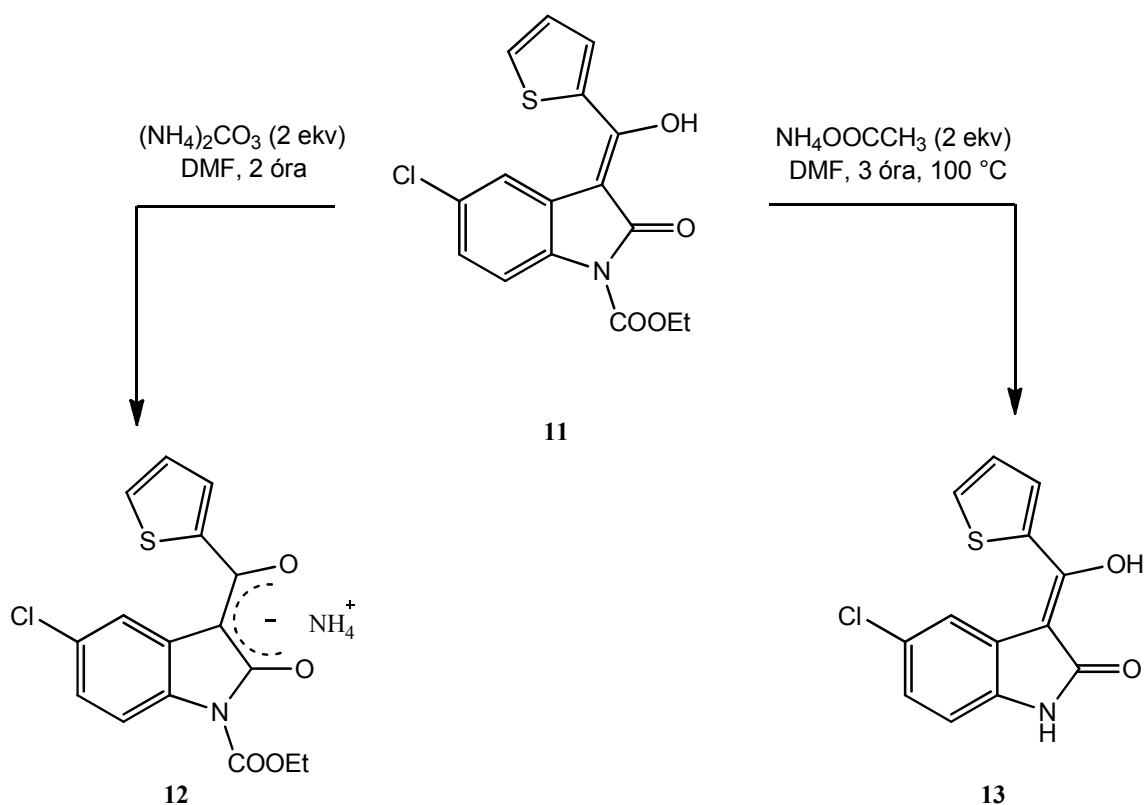
Ugyanakkor a **10** 3-acil-1-fenoxikarbonil-oxindol származékot ammóniával reagáltatva 80 °C-on 4-5 óra alatt közel 100 %-os termeléssel **2** karboxamiddá (tenidap) alakult.^{34,35}



13. ábra

A **10** jelű vegyület aminokkal 25 °C-on 2-3 óra alatt hasonlóan jó termeléssel *N*-szubsztituált, illetve *N,N*-diszubsztituált karboxamidokká alakult.^{34,35}

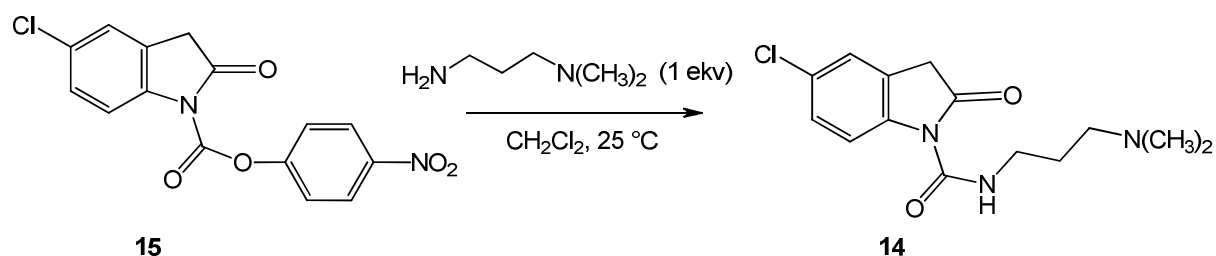
Ha viszont a 3-acil-oxindol 1-es helyzetében etoxikarbonil csoport volt, akkor a **11** észtert ammónium-karbonáttal, DMF-ban reagáltatva a kiindulási anyag **12** ammóniumsóját kapták akár szobahőmérsékleten, akár 80 °C-on végezték el a reakciót. Más ammóniaforrás és erélyesebb reakciókörülmények alkalmazása a **13** dezetoxikarbonilezett származék kizárólagos képződéséhez vezetett, amidálás nem játszódtott le (14. ábra). A metil-észterrel hasonló eredményre jutottak.³⁴



14. ábra

Ennek alapján megállapították, hogy az alkilészterek nem alkalmasak 1-karboxamidok előállítására, ezzel szemben az 1-fenoxikarbonil funkció magas termeléssel alakítható át a kívánt vegyületté.

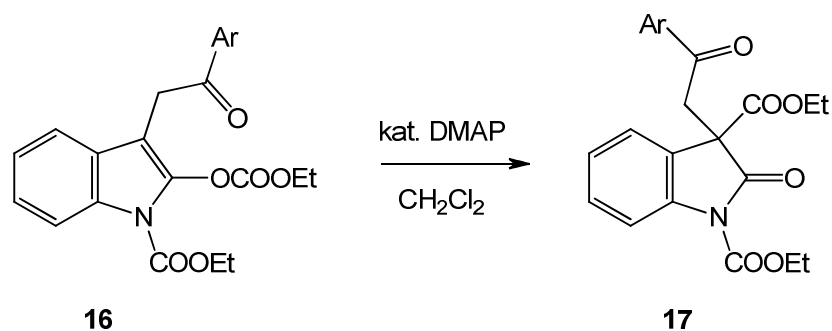
Később közzétett publikációkban találhatunk olyan példákat, amelyekben az 1-fenoxikarbonil csoport helyett 1-(4-nitrofenoxi)karbonil csoportot használnak, az oxindol-1-karboxamidok előállítására. Egyetlen szabadalomban,³⁷ illetve a hozzá tartozó cikkben³⁸ tesznek említést 3-as helyzetben **14** szubsztituátlan 1-karboxamid előállításáról **15** *p*-nitro-fenil-észterből (15. ábra).



15. ábra

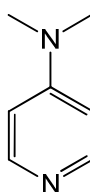
Az 1-(4-nitrofenoxi)karbonil származékot alkalmazták egy hasonló reakcióban a 3,3-dialkioxindolok esetében.³⁹ Azonban a (4-nitrofenil)klórformiát egy elég drága reagens, és az alkalmazása nem jelent előnyt a fenil-klórformiát használatához képest.

Az oxindol irodalmából ismert, hogy a 3-as helyzet acilezésének egyik módja $O \rightarrow C(3)$ acil átrendezés. Az oxindolok családjában először Beccalli és munkatársai írtak le olyan reakciót, amelyben DMAP jelenlétében $O, C(3)$ -acil vándorlást észleltek.⁴⁰ A **16** típusú N, O -diacil-származékot két esetben [Ar: 2-tienil, vagy (1-karboxi)indolil] sikerült kvantitatíven a **17** $N, C(3)$ -diacil-származékká alakítani: diklórmetánban, *katalitikus* mennyiségű DMAP jelenlétében (16. ábra).



16. ábra

Az átrendezésekhez használt DMAP



4-*N,N*-dimetilaminopiridin (DMAP)

17. ábra

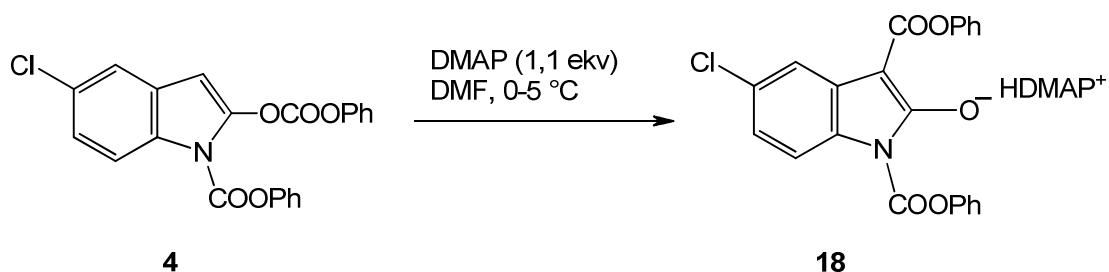
A DMAP (17. ábra) egy hipernukleofil katalizátor.⁴¹ Alkohokok, fenolok, és aminok acilezésére, továbbá átrendeződésekhez, polimerizációkhoz használják. Intermedierként gyógyszer hatóanyagok és mezőgazdasági kemikáliák szintézisében fordul elő.

Összehasonlítva a piridinnel az acilezési reakciókban megközelítőleg 10^4 -szer aktívabb katalizátor. Elterjedten alkalmazzák a 4-dialkilaminopiridineket terpének, szteroidok, szénhidrátok és a nukleotidok kémiájában, mint ahogyan az aminosavak α -acil aminoketonná való átalakítására és izocianátok polimerizációjára.

A 4-dialkilaminopiridínium sók alkalmasak érzékeny csoportok nukleofilekre történő bevitelére vizes közegben.

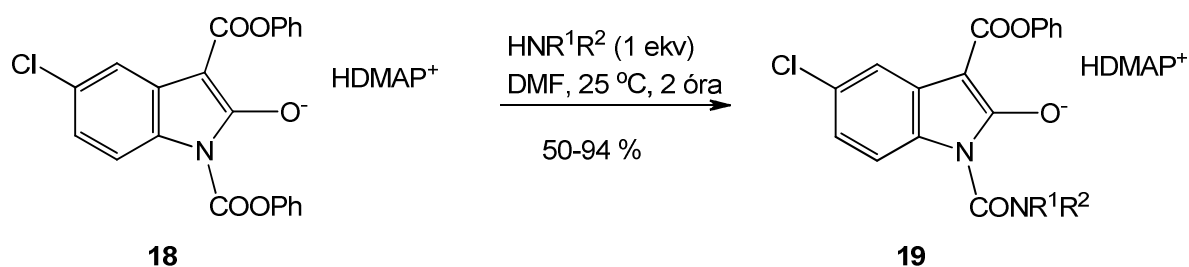
A piridinhez ($pK_a=5,29$) képest erősebb bázis a DMAP ($pK_a=9,70$), így feltételezhető, hogy a DMAP nagyobb reaktivitása a piridinhez képest $2,6 \cdot 10^4$ -szeres bázikusság növekedéssel magyarázható. Ez nem mondható el a trietilaminről ($pK_a=10,65$), amely ugyanolyan mértékű reaktivitást mutat, mint a piridin. Így az egyetlen lehetséges oka az aktivitás növekedésének a növekvő nukleofilitás.

A Kémiai Kutatási Főosztályon a 3-acil-1-fenoxikarbonil-oxindol előállításának analógiájára³⁴ kidolgoztak egy eljárást⁴² az 1,3-difenoxikarbonil származékok szintézisére a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ból kiindulva (**4**), amelyet ekvivalensnyi DMAP-nel reagáltatva $O \rightarrow C(3)$ acil-vándorlás játszódik le. A reakcióelegyből kristályosan kiválik az 1,3-difenoxikarbonil származékok **18** DMAP sója (18. ábra).



18. ábra

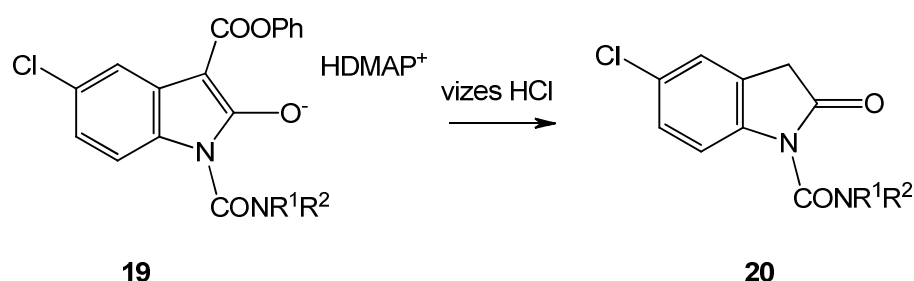
Az így kapott 1,3-difenoxikarbonil-5-klóroxindol amidálási reakcióinak a vizsgálata során megállapították, hogy az 1-es, illetve 3-as fenoxikarbonil csoport szelektíven amidálható.⁴³ Így a **18** oxindol származék DMF-ban aminokkal reagáltatva szobahőmérsékleten, szelektíven a **19** fél-amid/fél-észter vegyület DMAP sójává alakítható (19. ábra).



$\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ =alifás gyűrűs aminok

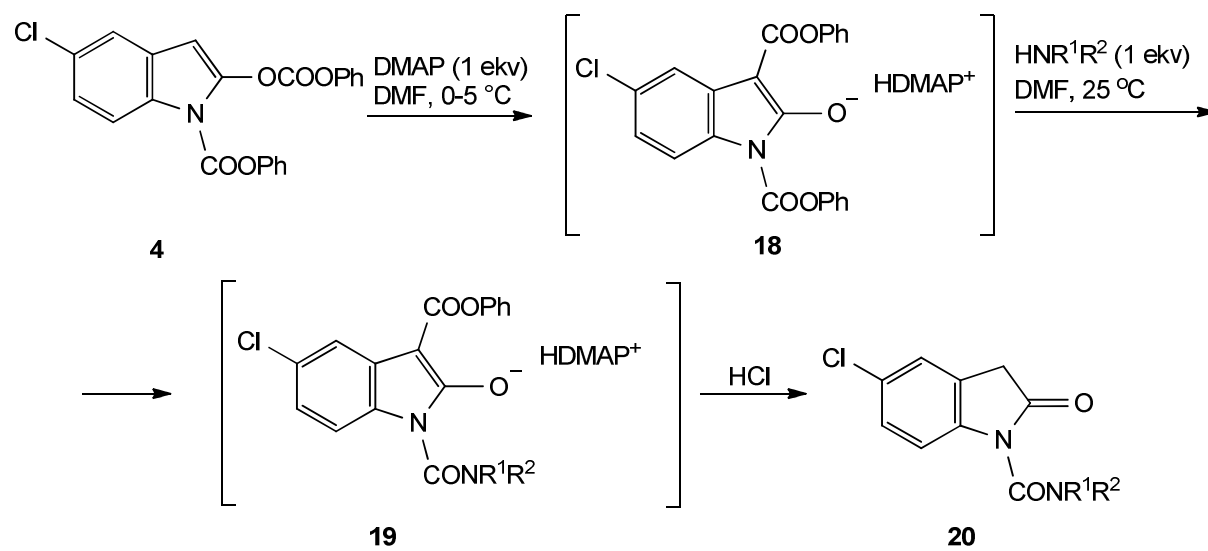
19. ábra

Ez az eredmény készítette arra a kutatókat, hogy megvizsgálják, milyen körülmények között lehet a **19** DMAP sóát **20** oxindol-1-karboxamiddá alakítani. Előzetes kísérleteik során azt tapasztalták, hogy a **19** DMAP sóból nem szabadítható fel a fél-amid/fél-észter, mert a 3-as helyzetű észter csoport már enyhén savas körülmények között részben elhidrolizál és dekarboxileződik. Ennek az észrevételnek az alapján a **19** vegyületet vizes sósavas oldattal kevertették, vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követve a reakció lefutását. Megállapították, hogy az amin jellegétől függően enyhébb (szobahőmérséklet), illetve erősebb körülmények között végezve a reakciót, néhány óra alatt a **19** vegyületek teljesen átalakultak a kívánt **20** karboxamidokká (20. ábra).



20. ábra

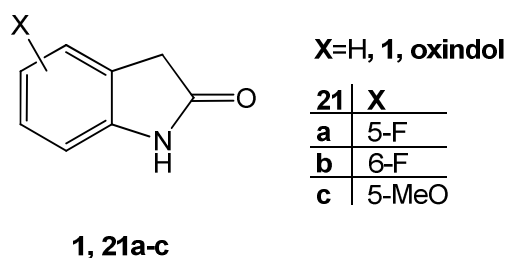
Megvizsgálva az egyes szintézislépéseket, amelyeken keresztül a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ból (**4**) kiindulva **20** 1-karboxamidok állíthatók elő, egy-edényes eljárást dolgoztak ki. Ezzel az eljárással a **4** *N,O*-diszubsztitált oxindol, DMF-ban, a **18** közti termék kinyerése nélkül alakítható át **19** vegyületté, amelynek DMF-os oldatát vizes sósavval kezelve, közvetlenül a **20** vegyület nyerhető ki a reakcióelegyből (21. ábra).⁴³



21. ábra

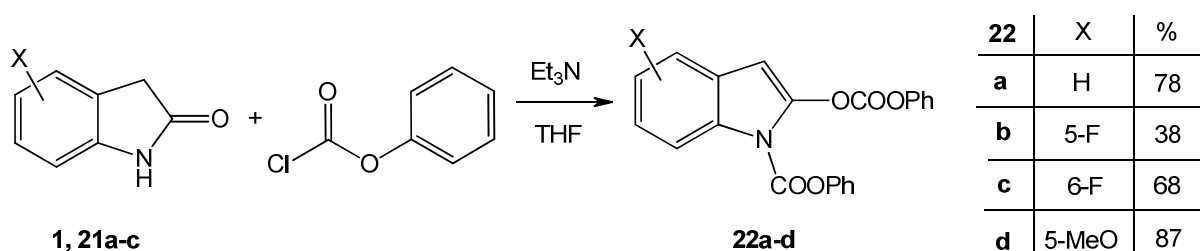
4. Új oxindol-1-karboxamidok előállítása

Laboratóriumi munkánk során az egyik célkitűzésünk az volt, hogy az 5-klóroxindol analógiájára az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált 1,3-difenoxikarbonil származékokat állítsunk elő, amelyek alkalmasak intermedierei lehetnek az oxindol-1-karboxamidok szintézisének.



22. ábra

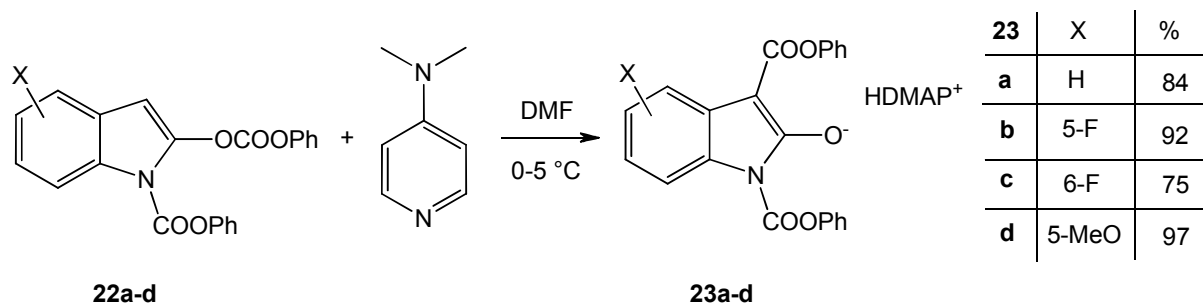
Az első reakciólépésben az aromás gyűrűn szubsztituálatlan (**1**, oxindol, 22. ábra), az 5/6-fluor-, illetve az 5-metoxi-oxindolt (**21a-c**, 22. ábra) reagáltattuk 0-5 °C közötti hőmérsékleten 2,2 ekvivalensnyi fenil-klórformiáttal trietilamin savmegkötő jelenlétében THF-ban (23. ábra). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1-1,5 órát kevertetve a reakció teljesen lejátszódott, a homogén oldatból a **22a-d** termék kristályosan kivált. A nyers termék tisztítását a megfelelő oldószerből történő átkristályosítással elvégezve 70-80%-os össztermeléssel nyertük ki a kívánt közti terméket. Anyagutánpótlásként ugyanilyen körülmények között előállítottuk az 5-klór-*N,O*-difenoxikarbonil származékot (**4**).



23. ábra

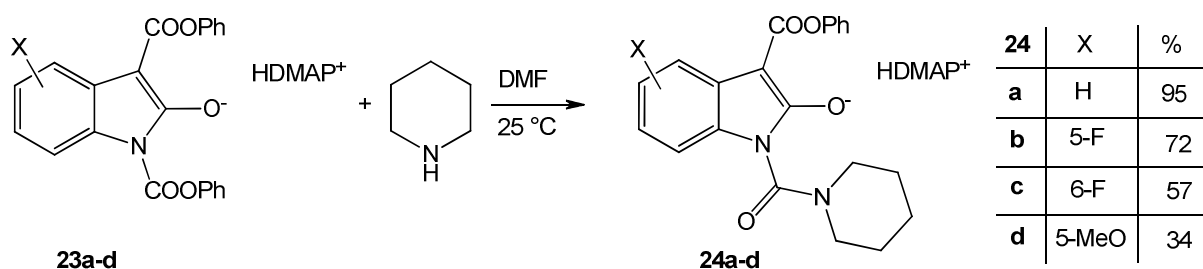
Az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált 1,3-difenoxikarbonil-oxindol származékok előállítását a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (**4**) DMAP-nel történő, a kutató laborban kidolgozott átrendezésen alapuló eljárással végeztük.

A **22a-d** 1,2-difenoxikarbonil származékokat ekvivalens mennyiségű DMAP-nel 0-5 °C-on reagáltattuk DMF-ban, melynek eredményeképp a **23a-d** 1,3-difenoxikarbonil-oxindolok dimetilaminopiridínium sóit kaptuk. A reakció magas termelést eredményezett, a nyers termék minősége tisztítás nélkül is megfelelt a következő reakciólépésnél.



24. ábra

A következő lépésben a **23a-d** vegyületek 1-es helyzetű szelektív amidálását végeztük el. Az aromás szubsztituensek hatásának vizsgálatához referens aminként a piperidint választottuk ki (25. ábra). A **23a-d** vegyületeket 2 ekvivalens piperidinnel reagáltatva 0–2 °C között, majd szobahőmérsékleten kevertetve 2–4 órát, a reakcióelegyet jeges vízre öntöttük, és a kivált kristályokat további 1 órás kevertetés után kiszűrtük. A nyers terméket szükség esetén a megfelelő oldószerből átkristályosítva, megkaptuk a kívánt **24a-d** fél-amid/fél-észter DMAP sóját. Az aromás gyűrű szubsztituensétől függően a képződött DMAP só kisebb vagy nagyobb hajlamot mutatott a kristályosodásra, ami alapvetően befolyásolta a termelést.

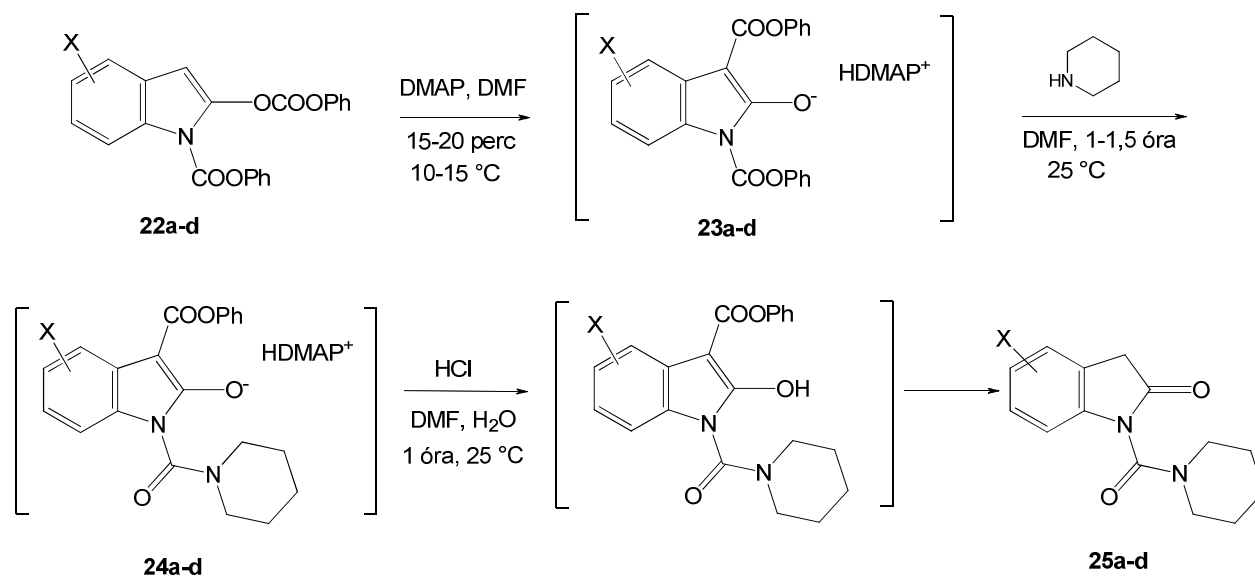


25. ábra

A **19** 5-klóroxindol származékhoz hasonló módon (20. ábra), megpróbáltuk a **24a-d** vegyületeket savas hidrolízissel a 3-as helyzetben szubsztituálatlan **25a-d** 1-karboxamidokká alakítani. Az 5-fluor származékkal való próbálkozás során mindössze minimális mennyiségű

nyers terméket nyertünk ki, melynek tisztítása viszont sikertelennek bizonyult, a többi esetben nem sikerült kristályos terméket preparálnunk ezen az úton. Ezért más módszerrel próbálkoztunk.

Az aromás gyűrűn különbözően szubsztituált **22a-d** oxindol származékokból kiindulva megvizsgáltuk, hogy az 5-klóroxindolra korábban kidolgozott one-pot eljárás⁴³ alkalmazható-e ezekre a származékokra. A **22a-d** szubsztituátlan-, 5-fluor-, 6-fluor-, és 5-metoxi-oxindol *N,O*-difenoxikarbonil származékokat DMF-os oldatban DMAP hozzáadásával a megfelelő **23a-d** 1,3-diészter DMAP sókká alakítottuk, majd az így kapott reakcióelegyet piperidinnel ($pK_a=11,22$) reagáltatva, a **24a-d** *N*-piperidinil-karbonil vegyületekhez jutottunk. Ezeknek a vegyületeknek a kinyerése nélkül a DMF-os reakcióelegyet vizes sósavval kezeltük. A reakcióelegyből kristályosan, jó termeléssel kiváltak a **25a-d** 1-karboxamidok (26. ábra).



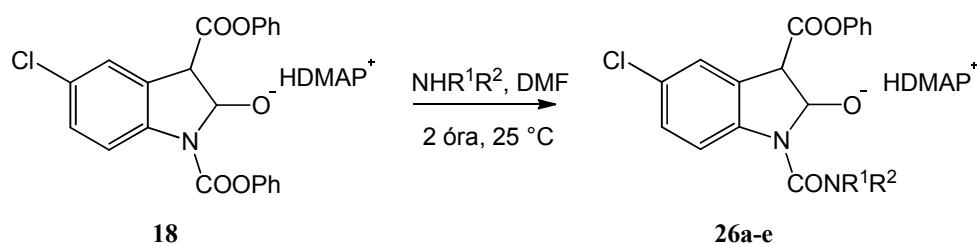
25	a	b	c	d
X	H	5-F	6-F	5-MeO
%	43	73	55	88

26. ábra

Oxindol-1-karboxamidok aminolízissel történő előállítására alkalmas aminok vizsgálata

Másik célkitűzésünk szerint megvizsgáltuk, hogy milyen típusú aminokra terjeszthető ki a korábban alifás gyűrűs aminokra kidolgozott eljárás,⁴³ ezért az amidálást elvégeztük nyílt láncú primer és szekunder alkil-aminokkal, primer aralkil-aminokkal, valamint más gyűrűs aminnal. Az idézett publikációból az is kiderült, hogy az oxindol-1-karboxilátok aromás aminnal (pl. anilin) nem reagálnak, ezért az aminolízist aromás aminnal nem próbáltuk meg végrehajtani.

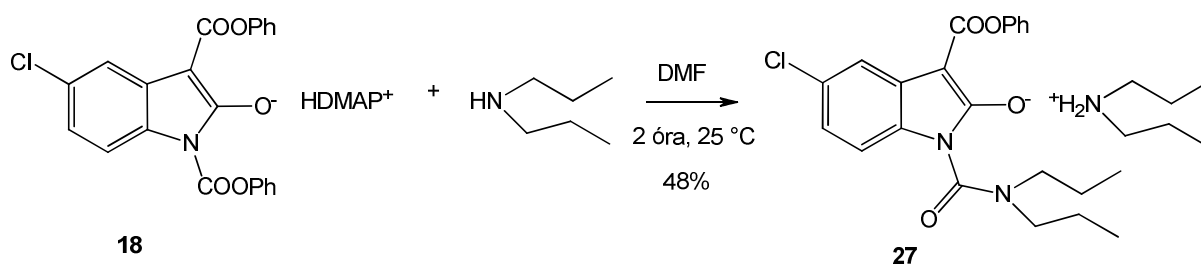
5-Klóroxindolból (**3**) kiindulva, a **4** köztitermék előállítása után, amelyet DMAP-nel **18** DMAP sóvá alakítottunk, propilaminnal, dipropilaminnal, benzilaminnal, *N*-benzil-*N*-metilaminnal, morfolinnal, és 1-(2-pirimidil)-piperazinnal hajtottuk végre az amidálási reakciót. Így a fenil-(3-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridínium) sóját (**18**) 2 ekvivalensnyi aminnal reagáltattuk, DMF-ban 1-2 órát kevertetve szobahőmérsékleten. Korábbi kísérletek alapján arra számítottunk, hogy a 3-as helyzetű fenoxikarbonil-csoport ilyen körülmények között nem vesz részt az amidálási reakcióban, míg az 1-fenoxikarbonil csoportból 1-karboxamid képződik, és a terméket dimetilaminopiridínium sóként kapjuk meg. Az amidálási reakcióban felhasznált aminok közül a propilaminnal, a benzilaminnal, az *N*-benzil-*N*-metilaminnal, a morfolinnal, és a 1-(2-pirimidil)-piperazinnal végzett reakció termékeként a várt szerkezetű **26a-e** DMAP sók keletkeztek. A feldolgozáskor a termék szilárd formában kivált, melyet átkristályosítással tisztítottunk, és közepes, illetve jó termeléssel nyertünk ki (27. ábra).



26	a	b	c	d	e
NR ¹ R ²	PrNH				
%	80	43	50	77	94

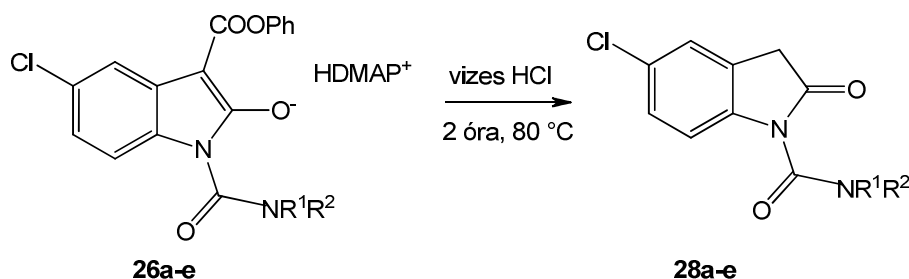
27. ábra

Meglepő módon, a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (4-dimetilaminopiridínium) sóját (**18**) 2 ekvivalensnyi dipropilaminnal reagáltatva nem a várt DMAP sót kaptuk. A karbamilezési reakcióban 1-karboxamiddá alakult a kiindulási anyag, de nem dimetilaminopiridínium sóként, hanem dipropilammónium sóként (**27**, 28. ábra). A terméket átkristályosítással tisztítottuk meg, és végül 48 %-ban sikerült előállítani a megfelelő 1-karboxamid dipropilammónium sóját. A reakciót megismételtük 1,1 ekvivalensnyi dipropilaminnal, azonban a reakció eredményeképpen a kiindulási anyag és a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (dipropilammónium) sójának 1:1 arányú keverékét kaptuk. Ebből az eredményből arra a következtetésre jutottunk, hogy mivel a dipropilamin ($pK_a=11,00$) erősebb bázis, mint a DMAP ($pK_a=9,70$), így a reakcióról elmondható, hogy előbb az amin kiszorítja a kiindulási anyagot DMAP sójából, majd elreagál a 1-es helyzetű fenoxikarbonil-csoporttal. Ezt a jelenséget a használt aminok közül csak a dipropilaminnal végzett reakcióknál tapasztaltuk.



28. ábra

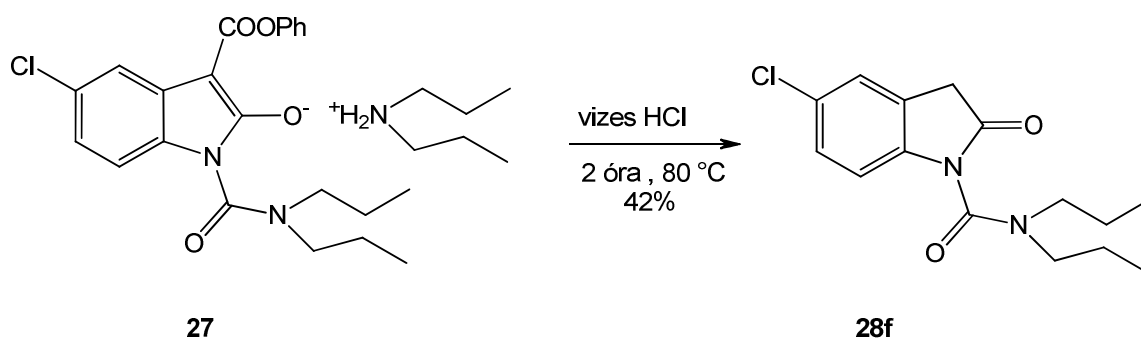
A fenti módon előállított **26a-e** köztitermékekből hidrolízissel a **28a-e** 1-karboxamidokat állítottuk elő úgy, hogy 80 °C-on 10 %-os vizes sósav oldattal kevertettük 2 órát, majd szűrtük. A reakcióelegyből kristályosan kiváló terméket szűrőssel, magas termeléssel nyertük ki (29. ábra).



28	a	b	c	d	e
NR ¹ R ²	PrNH				
%	99	67	40	65	67

29. ábra

Hasonlóképpen eljárva, a **27** dipropilammónium sóból közepes termeléssel megkaptuk a **28f** 3-as helyzetben szubsztituátlan 1-karboxamidot (30. ábra).

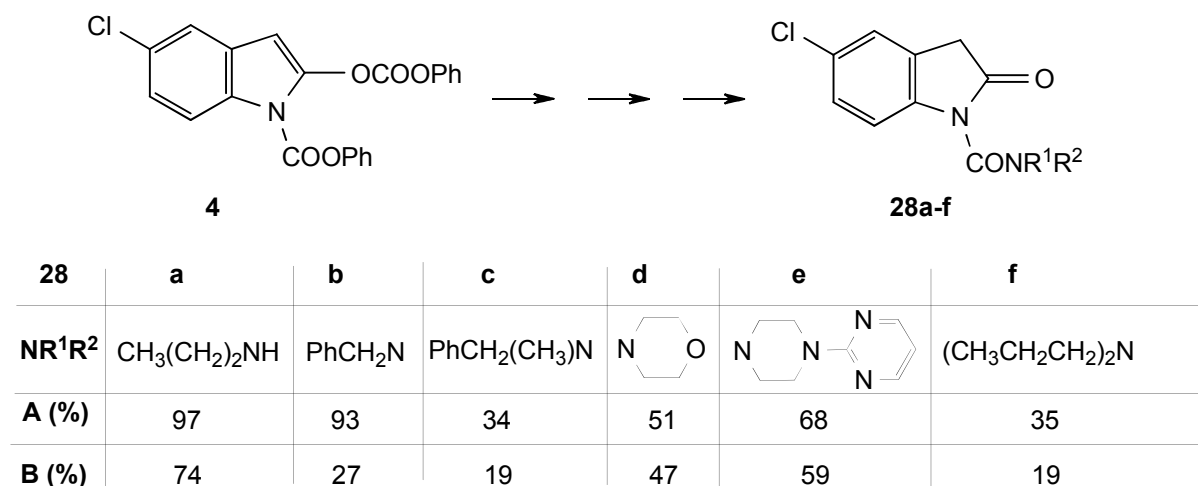


30. ábra

Az eredményekből megállapítható, hogy a gyűrűs aminokhoz hasonlóan az eljárásban alkalmazhatóak primer, illetve szekunder alifás, valamint aralkil-aminok is.

A vizsgált aminokkal one-pot eljárást alkalmazva is előállítottuk a megfelelő **28a-f** oxindol-1-karboxamidokat fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ból (4) kiindulva (31. ábra). Első lépésben DMAP-nel egy *O*-C(3) acil-csoport átrendezést végeztünk,

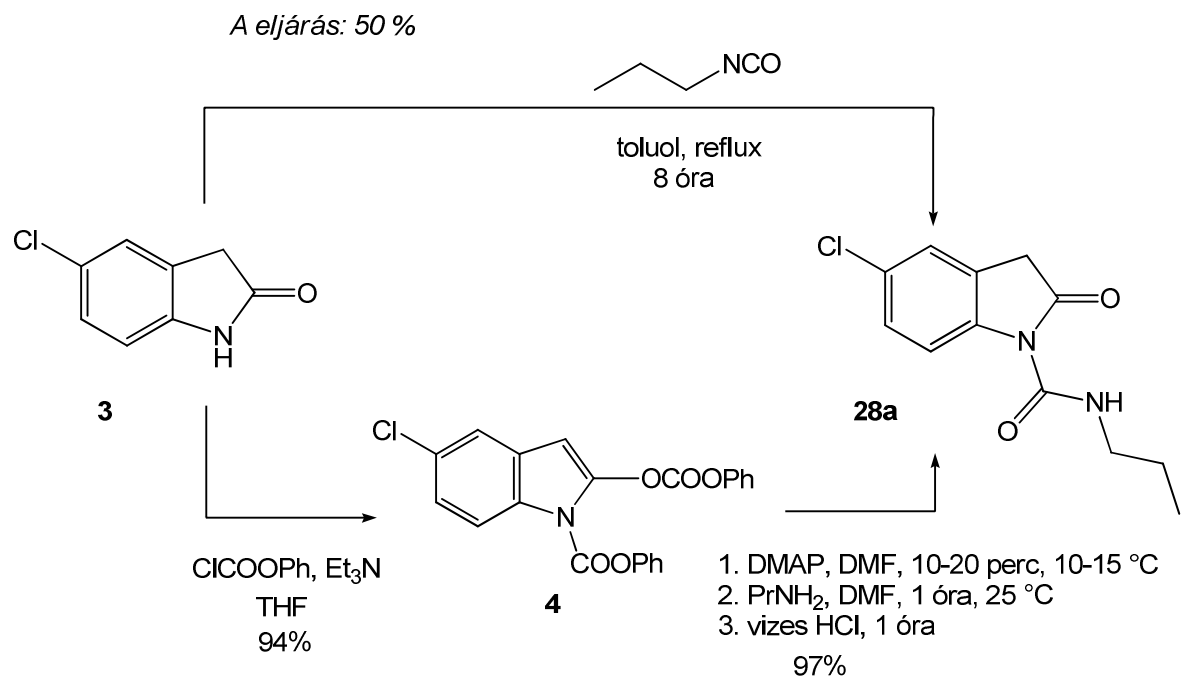
majd a köztitermék kinyerése nélkül, a különböző aminokkal elvégeztük az amidálást, és az azt követő hidrolízist. Ha a one-pot reakciók termelését összehasonlítjuk a köztitermékeket is kinyerő eljárás összetermelésével, minden elvégzett reakciónál az látható, hogy a one-pot eljárással nagyobb kihozatalt értünk el, mint amikor minden egyes köztiterméket preparáltunk a szintézis során.



A: one-pot eljárás
B: a közti termékek kipreparálásával

31. ábra.

A **28a** 1-karboxamidot előállítottuk 5-klóroxindolból (**3**) az irodalomból ismert izocianátos eljárással²⁷ is propil-izocianáttal (32. ábra), egy lépésben, azzal a céllal, hogy összehasonlítást tudjunk végezni az izocianátos és az észter aminolízisét alkalmazó eljárások között. Izocianáttal, jóllehet egy lépésben, de mindössze 50 %-ban nyertük ki a **28a** vegyületet, míg az 5-klóroxindolból (**3**) fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**4**) tisztítás után 94 %-os termeléssel nyertük ki, majd a **4** vegyületet propilaminnal one-pot eljárással 97 %-os termeléssel alakítottuk **28a** 1-karboxamiddá. Ezen az úton az izocianátos eljárás 50 %-os termelésével szemben 91,2 %-os össztermelést sikerült elérnünk. A fenti példa jól bizonyítja az aminolízist alkalmazó eljárás előnyét.



B eljárás össztermelés 91, 2%

32. ábra

5. Összefoglalás

- Az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindolokból kiindulva, az 5-klóroxindolhoz hasonlóan, előállítottuk a megfelelő *N,O*-diszubsztituált oxindol származékokat és az 1,3-diészterek DMAP sóit. Ezáltal igazoltuk, hogy az 5-klóroxindolra kidolgozott eljárások kiterjeszthetők az aromás gyűrűn más szubsztituenst hordozó oxindolokra is.
- Az 1,3-diészterek DMAP sóiból, egy modellként kiválasztott amint használva, előállítottuk a megfelelő oxindol-1-karboxamidokat. Ilyen módon bizonyítottuk, hogy az 1,3-difenil észter szelektív amidálása, illetve a 3-as helyzetű észtercsoport eltávolítása alkalmazható az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált oxindol származékok esetén.
- Igazoltuk továbbá, hogy az 1-karboxamidok szintézise megvalósítható egy-edényes eljárással is az *N,O*-difenoxikarbonil származékból kiindulva.
- Összehasonlítást végeztünk *N*-monoszubsztituált oxindol-1-karboxamidok one-pot eljárása, valamint a közti termékek kinyerésével történő eljárás által elérhető össztermelések között és megállapítottuk, hogy a one-pot eljárás a legtöbb esetben nagyobb termelést biztosít.
- Összehasonlítást végeztünk egy kiválasztott *N*-monoszubsztituált oxindol-1-karboxamid esetén az izocianátos, valamint az általunk kidolgozott aminolízises eljárás között bebizonyítva, hogy az aminolízissel kétlépéses szintézisben nagyobb össztermelés érhető el, mint egy lépésben izocianáttal.

Laboratóriumi munkám eredményeként társszerzője vagyok az alábbi publikációnak: „**Convenient Synthesis of 3-Unsubstituted Oxindole-1-carboxamides**” Porcs-Makkay, M.; Volk, B.; Kókai, E.; Simig, Gy., *Tetrahedron*,⁴⁴

6. A kísérletek részletes leírása

Alkalmazott műszerek

A vizsgált anyagok olvadáspontját Büchi 535 kapilláris olvadáspontmérő készülékkel határoztuk meg. Az infravörös spektrumok felvétele Bruker IFS-113v Fourier-transzformációs spektrométeren történt, KBr pasztillában. A ^1H és ^{13}C NMR spektrumok felvétele Varian Gemini 200 (200 MHz), Bruker Avance III (400 MHz, illetve 100 MHz ^1H illetve ^{13}C magokra), vagy Varian Unity Inova 500 (500 MHz, illetve 125 MHz) készüléken végeztük CDCl_3 vagy $\text{DMSO}-d_6$ oldószerben tetrametilszilán (TMS) belső standarddal. A kémiai eltolódásokat (δ) és csatolási állandókat (J) ppm és Hz mértékegységben tüntettük fel. Az elemanalízist Vario EL III CHNS elemanalizátor készüléken végeztük.

Fenil-(2-fenoxikarboniloxi-indol-1-karboxilát) (22a)

Az oxindol (**1**, 2,0 g; 15 mmol) és trietilamin (4,6 ml; 3,3 g; 33 mmol) THF-os (20 ml) oldatához intenzív kevertetés és hűtés mellett szobahőmérsékleten csepegtetjük a fenil-klórformiátot (4,2 ml; 5,2 g; 33 mmol). A reakcióelegyet 1 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd bepároljuk. A maradékhoz vizet (75 ml) adunk, majd a hűtőben állni hagyjuk. A kristályokat leszűrjük, majd vízzel kétszer mossuk. A nyers terméket (5,7 g; 15 mmol; 100 %) 10 rész hexán/etil-acetát 1:1 arányú elegyéből átkristályosítjuk, így szintelen kristályokat kapunk (4,4 g; 12 mmol; 78 %).

Op.: 116-117 °C (hexán/etil-acetát 1:1)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,17 (1H, d, $J=8,4$ Hz); 7,57 (1H, d, $J=7,7$ Hz); 7,49-7,44 (2H, m); 7,38-7,29 (6H, m); 7,26-7,22 (2H, m); 7,13-6,99 (2H, m); 6,5 (1H, s).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 151,1; 150,9; 149,9; 148,5; 141,1; 132,9; 129,7; 129,6; 126,7; 126,6; 125,0; 124,0; 121,5; 121,0; 120,7; 115,7; 98,4.

IR (KBr, cm^{-1}): 1784, 1747, 1232, 1189.

Elemanalízis: $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (373,37)

Számított: C 70,77; H 4,05; N 3,75

Mért: C 70,21; H 4,10; N 3,84 %.

Fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-fluorindol-1-karboxilát) (22b)

A **22b** előállítás a **22a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy az 5-fluoroxindol (**21a**; 6,1 g; 40 mmol) a kiindulási vegyület. 1,5 óra kevertetés után feldolgozzuk. A vizes fázist etil-acetáttal (5 x 30 ml) extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist vízzel (50 ml) mossuk. Kevertetés közben MgSO_4 -on szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A nyers terméket (15,6 g; 40 mmol, 100 %) 10 rész diizopropiléterből átkristályosítjuk, és színtelen kristályos anyagok kapunk (5,9 g; 15 mmol; 38 %).

Op.: 95-98 °C (diizopropiléter)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,13 (1H, dd, $J=9,1$; 4,5 Hz); 7,47 (2H, m); 7,37-7,23 (6H, m); 7,31 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 7,09 (2H, m); 7,07 (1H, dd, $J=7,8$, 2,6 Hz); 6,48 (1H, s).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 159,8 (d, $J=241,3$ Hz); 151,0; 150,8; 149,8; 148,3; 142,1; 129,8; 129,6; 129,1 (d, $J=1,3$ Hz); 127,6 (d, $J=10,2$ Hz); 126,8; 126,6; 121,5; 120,7; 117,0 (d, $J=9,1$ Hz); 112,9 (d, $J=24,9$ Hz); 106,6 (d, $J=24,4$ Hz); 98,3 (d, $J=3,7$ Hz).

IR (KBr, cm^{-1}): 1785, 1749, 1615, 1475.

Elemanalízis: $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FNO}_5$ (391,36)

Számított : C 67,52; H 3,61; N 3,58

Mért: C 67,40; H 3,63; N 3,58 %.

Fenil-(2-fenoxikarboniloxi-6-fluorindol-1-karboxilát) (22c)

A **22c** előállítás a **22a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy 6-fluoroxindol (**21b**; 6,1 g; 40 mmol) a kiindulási vegyület. 1,5 óra kevertetés után feldolgozzuk. A kristályokat leszűrjük, egyszer vízzel mossuk. A nyers terméket (15,9 g; 40 mmol; 100 %) 10 rész etil-acetátból átkristályosítjuk, és színtelen kristályos anyagok kapunk (11,3 g; 29 mmol; 68 %).

Op.: 125-128 °C (etil-acetát)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,92 (1H, dd, $J=10,2$; 2,3 Hz); 7,51 (1H, d, $J=8,7$ Hz); 7,30 (10H, m); 7,06 (1H, dd, $J=8,8$; 2,4 Hz); 6,48 (1H, s).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161,0 (d, $J=241,2$ Hz); 151,1; 150,8; 149,8; 148,3; 141,1 (d, $J=3,4$ Hz); 133,0 (d, $J=13,3$ Hz); 129,8; 129,6; 126,9; 126,6; 122,7; 121,8 (d, $J=9,6$ Hz); 121,4; 120,7; 112,2 (d, $J=24,0$ Hz); 103,4 (d, $J=29,3$ Hz); 98,0.

IR (KBr, cm^{-1}): 1784, 1757, 1613, 1497.

Elemanalízis: $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FNO}_5$ (391,36)

Számított : C 67,52; H 3,61; N 3,58

Mért: C 67,09; H 3,69; N 3,55 %.

Fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-metoxiindol-1-karboxilát) (22d)

A **22d** előállítása a **22a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy 5-metoxi-oxindol (**21c**; 6,5 g; 40 mmol) a kiindulási vegyület. 1,5 óra kevertetés után feldolgozzuk. A kristályokat leszűrjük, egyszer vízzel mossuk. A nyers terméket (16,9 g; 40 mmol; 100 %) 12,5 rész etil-acetátból átkristályosítjuk, így szintelen kristályos anyagok kapunk (14 g; 34 mmol; 87 %).

Op.: 117-121 °C (etil-acetát)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,05 (1H, d, *J*=9,1 Hz); 7,40-7,09 (10H, m); 7,03 (1H, d, *J*=2,3 Hz); 6,95 (1H, dd, *J*=9,1; 2,3 Hz); 6,43 (1H, s); 3,85 (3H, s).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 156,7; 151,1; 150,9; 149,9; 148,4; 141,5; 129,7; 129,5; 127,5; 127,2; 126,7; 121,5; 120,7; 116,6; 113,3; 104,1; 98,4; 55,7; 45,8; 8,6.

IR (KBr, cm⁻¹): 1787, 1758, 1604, 1481.

Elemanalízis: C₂₃H₁₇NO₆ (403,40)

Számított : C 68,48; H 4,25; N 3,47

Mért: C 67,83; H 4,33; N 3,44 %.

Fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (4)³⁴

A **4** előállítása a **22a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy 5-klóroxindol (**3**; 16,8 g; 0,1 mmol) a kiindulási vegyület. A nyers terméket (40 g; 0,24 mmol; 98 %) 12,5 rész etil-acetátból átkristályosítjuk, így szintelen kristályos anyagok (38,6 g; 0,23 mol; 94 %) kapunk.

Op.: 129-133 °C (etil-acetát)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,10 (1H, d, *J*=9,0 Hz); 7,55 (1H, d, *J*=2,0 Hz); 7,47-7,45 (2H, m); 7,35-7,26 (7H, m); 7,10 (2H, m); 6,46 (1H, s).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 150,9; 150,8; 149,8; 141,9; 131,1; 129,8; 129,7; 127,8; 126,9; 126,7; 125,2; 121,4; 120,7; 120,6; 116,8; 97,8.

IR (KBr, cm⁻¹): 1786, 1753, 1372, 1320.

Elemanalízis: C₂₂H₁₄ClNO₅ (407,81)

Számított: C 64,80; H 3,46; N 3,43; Cl 8,69

Mért: C 64,56; H 3,50; N 3,38; Cl 8,83 % .

Difenil-(2-hidroxi-indol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (23a)

A fenil-(2-fenoxikarboniloxiindol-1-karboxilát) (**22a**; 3,73 g; 10 mmol) DMF-os (10 ml) oldatához 0 °C-on adjuk a DMAP (1,22 g; 10 mmol) DMF-os (10 ml) oldatát intenzív kevertetés közben. Néhány perc eltelte után kikristályosodik a (4-dimetilpiridínium)-só. A kristálykiválást hideg víz (25 ml) hozzáadásával tesszük teljessé. A kristályokat kiszűrjük, a nyers terméket (4,76 g; 9,6 mmol; 96 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így szintelen kristályokat (4,2 g; 8,4 mmol; 84 %) kapunk.

Op.: 197-198 °C (acetonitril)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆; 400 MHz) δ : 13,50 (1H, s); 8,20 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 7,65 (1H, d, *J*=7,3 Hz); 7,59 (1H, d, *J*=0,9 Hz); 7,48 (2H, m); 7,30 (4H, m); 7,10 (4H, m); 6,96 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 6,90 (1H, d, *J*=1,1 Hz); 6,74 (1H, td, *J*=7,7 Hz, *J*=1,5 Hz); 3,16 (6H, s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆; 50,3 MHz) δ : 152,5; 150,9; 140,2; 131,5; 130,2; 129,6; 129,0; 125,7; 123,7; 122,8; 122,5; 122,1; 118,2; 116,7; 112,5; 107,1; 79,5.

IR (KBr, cm⁻¹): 2788; 1722; 1674; 1591; 1562.

Elemanalízis: C₂₉H₂₅N₃O₅ (495,54)

Számított: C 70,29; H 5,09; N 8,48

Mért: C 69,88; H 5,19; N 8,54 %.

Difenil-(2-hidroxi-5-fluorindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (23b)

A **23b** előállítása a **23a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-fluorindol-1-karboxilát) (**22b**; 3,91 g; 10 mmol) a kiindulási vegyület. Kb. 2 óra kevertetés után feldolgozzuk. A kristályokat leszűrjük, egyszer vízzel mossuk. A nyers termék (4,7 g; 9 mmol; 92 %) minősége megfelelő a következő szintézis lépéshez. Acetonitrilből átkristályosítható.

Op.: 184-186 °C

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13,18 (1H, s); 8,20 (2H, d, *J*=7,7 Hz); 7,60 (1H, d, *J*=9,0 Hz); 7,48-7,08 (10H, m); 7,32 (1H, d, *J*=2,4 Hz); 6,96 (2H, d, *J*=7,7 Hz); 6,49 (1H, d, *J*=9,6; 2,8 Hz); 3,17 (6H, s).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 163,3; 161,5 (d, *J*=248,0 Hz); 158,3; 157,5; 157,1; 152,2; 150,7 (d, *J*=9,3 Hz); 139,4; 129,7 (d, *J*=22,8 Hz); 129,5; 129,0; 126,4; 125,8; 124,0; 122,5; 122,0; 121,4; 115,4; 113,2 (d, *J*=9,3 Hz); 107,0; 103,4 (d, *J*=23,4 Hz); 102,9 (d, *J*=25,4 Hz); 80,4; 24,1.

IR (KBr, cm^{-1}): 2795, 1715, 1628, 1570.

Elemanalízis: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5$ (513,53)

Számított: C 67,83; H 4,71; N 8,18

Mért: C 67,53; H 4,75; N 8,09 %.

Difenil-(2-hidroxi-6-fluorindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (23c)

A **23c** előállítása a **23a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-6-fluorindol-1-karboxilát) (**22c**, 5,3 g; 13,5 mmol) a kiindulási vegyület. 1 óra kevertetés után feldolgozzuk. A kristályokat leszűrjük, egyszer vízzel mossuk. A nyers termék (5,2 g; 10,1 mmol; 75 %) minősége megfelelő a következő szintézis lépéshez. Acetonitrilből átkristályosítható.

Op.: 210-214 °C

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,19 (1H, s); 8,19 (2H, d, $J=7,7$ Hz); 7,53 (1H, td, $J=6,0$; 2,4 Hz); 7,40 (10H, m); 7,08 (1H, d, $J=8,6$ Hz); 6,97 (2H, d, $J=7,7$ Hz); 6,77 (1H, td, $J=8,5$; 2,6 Hz); 3,17 (6H, s).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 163,2; 162,8; 157,0; 156,8 (d, $J=230,0$ Hz); 152,4; 150,7 (d, $J=10,3$ Hz); 139,3; 130,3 (d, $J=11,7$ Hz); 129,6; 129,0; 125,8; 123,8; 122,5; 122,0; 116,5; 108,7 (d, $J=21,0$ Hz); 107,1; 100,7 (d, $J=28,8$ Hz); 78,8.

IR (KBr, cm^{-1}): 2776, 1732, 1672, 1621.

Elemanalízis: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5$ (513,53)

Számított: C 67,83; H 4,71; N 8,18

Mért: C 67,56; H 4,69; N 8,39 %.

Difenil-(2-hidroxi-5-metoxiindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (23d)

A **23d** előállítása a **23a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-metoxiindol-1-karboxilát) (**22d**; 6,1 g; 15 mmol) a kiindulási vegyület. 1,5 óra kevertetés után feldolgozzuk. A kristályokat leszűrjük, egyszer vízzel mossuk. A nyers termék (7,61 g; 14 mmol; 97 %) minősége megfelelő a következő szintézis lépéshez. Toluolból átkristályosítható.

Op.: 189-190 °C

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,18 (1H, s); 8,18 (2H, d, $J=7,5$ Hz); 7,54 (1H, d, $J=8,6$ Hz); 7,31 (10H, m); 7,24 (1H, d, $J=2,6$ Hz); 6,92 (2H, d, $J=7,4$ Hz); 6,32 (1H, dd, $J=8,6$; 2,7 Hz); 3,76 (3H, s); 3,14 (6H, s).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 163,4; 156,9; 155,9; 152,4; 150,9; 150,6; 139,9; 132,6; 129,8; 129,6; 129,5; 129,0; 125,6; 124,4; 123,8; 122,5; 122,1; 121,8; 115,5; 113,0; 107,0; 103,6; 102,6; 80,2; 55,0.

IR (KBr, cm⁻¹): 2926, 2814, 1715, 1674, 1622, 1584, 1474, 1406, 1325, 1161.

Elemanalízis: C₃₀H₂₇N₃O₆ (525,57)

Számított: C 68,56; H 5,18; N 8,00

Mért: C 68,70; H 5,23; N 8,06 %.

Difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (18)³⁵

A **18** előállítása a **23a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) (**4**; 6,9 g; 17 mmol) a kiindulási vegyület. A nyers világosbarna termék (10,7 g; 17 mmol, 100 %) minősége megfelelő a következő szintézis lépéshez. Átkristályosíthatjuk acetonitrilből.

Op.: 130-132 °C

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13,18 (1H, s); 8,19 (2H, d, *J*=7,7 Hz); 7,61 (1H, d, *J*=8,4 Hz); 7,56 (1H, d, *J*=2,3 Hz); 7,49-7,08 (10H, m); 6,96 (1H, d, *J*=7,7 Hz); 6,74 (1H, dd, *J*=8,4; 2,4 Hz); 3,17 (6H, s).

Azonos az irodalmi adatokkal.

Fenil-[2-hidroxi-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (24a)⁴³

A difenil-(2-hidroxioxindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (**23a**; 2,08 g; 4,4 mmol) DMF-os (10 ml) oldatához szobahőmérsékleten csepegtetjük a piperidint (0,87 ml; 0,75 g; 8,8 mmol), majd szobahőfokon kevertetjük 2 órát. A reakcióelegyet jég-víz elegyére (20 g) öntjük, majd 1 órát kevertetjük. A kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, és a nyers terméket (2,1 g; 4,4 mmol; 100 %) acetonitrilből átkristályosítjuk, így szintelen kristályokat (1,85 g; 4,0 mmol; 95%) kapunk.

Op.: 174-176 °C (acetonitril)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) δ 13,33 (1H, bs); 8,18 (2H, d, *J*=7,2 Hz); 7,48 (1H, d, *J*=7,6 Hz); 7,34 (2H, t, *J*=7,7 Hz); 7,12 (1H, m); 7,07 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 6,92 (2H, d, *J*=7,2 Hz); 6,76 (2H, m); 6,67 (1H, t, *J*=7,6 Hz); 3,70 (2H, bs); 3,40 (2H, bs); 3,15 (6H, s); 1,61 (6H, m).

IR (KBr, cm⁻¹): 2931, 1696, 1646, 1546.

Elemanalízis: C₂₈H₃₀N₄O₄ (486,58)

Számított: C 69,12; H 6,21; N 11,51

Mért: C 69,13; H 6,42; N 11,14 %.

Fenil-[2-hidroxi-5-fluor-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (24b)

A **24b** előállítása **24a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a difenil-(2-hidroxi-5-fluorindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**23b**; 2,05 g; 4 mmol) használjuk kiindulási anyagként. Acetonitrilből való átkristályosítás után szintelen kristályokat (1,45 g; 2,9 mmol; 72 %) kapunk.

Op.: 179–180 °C (acetonitril)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 13,33 (1H, bs); 8,19 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 7,34 (2H, t, *J*=7,7 Hz); 7,19 (1H, dd, *J*=10,7; 2,6 Hz); 7,14 (1H, t, *J*=7,7 Hz); 7,08 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 6,96 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 6,76 (1H, dd, *J*=8,2; 5,0 Hz); 6,41 (1H, td, *J*=8,3; 2,7 Hz); 3,52 (4H, bs); 3,17 (6H, s); 1,55 (6H, bs)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 163,3; 158,3 (d, *J*=230,3 Hz); 156,8; 152,4 (d, *J*=22,6 Hz); 140,1; 129,0; 128,0; 123,9; 122,5; 108,8; 107,1; 103,2 (d, *J*=24,0 Hz); 24,0.

IR (KBr, cm⁻¹): 2937, 1698, 1648, 1558, 1398.

Elemanalízis: C₂₈H₂₉FN₄O₄ (504,57)

Számított: C 66,65; H 5,79; N 11,10

Mért: C 66,20; H 5,58; N 10,84 %.

Fenil-[2-hidroxi-6-fluor-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (24c)

A **24c** előállítása **24a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a difenil-(2-hidroxi-6-fluorindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**23c**; 2,06 g; 4 mmol) használjuk kiindulási anyagként. Acetonitrilből való átkristályosítás után szintelen kristályokat (1,15 g; 2,3 mmol; 57 %) kapunk.

Op.: 173-176 °C (acetonitril)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13,34 (1H, s); 8,19 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 7,40 (1H, dd, *J*=8,8; 6,0 Hz); 7,34 (2H, m); 7,10 (3H, m); 6,96 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 6,58 (3H, m); 3,39 (4H, bs); 3,17 (6H, s); 1,59 (6H, bs).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 156,9; 156,7 (d, *J*=230,2 Hz); 155,6; 152,4 (d, *J*=16,3 Hz); 139,9; 129,5; 128,9; 123,6; 122,5; 107,1; 106,1 (d, *J*=21,0 Hz); 96,5 (d, *J*=27,0 Hz); 78,6; 58,0; 34,0; 24,1.

IR (KBr, cm⁻¹): 2945, 1707, 1655, 1632, 1481.

Elemanalízis: C₂₈H₂₉FN₄O₄ (504,57)

Számított: C 66,65; H 5,79; N 11,10

Mért: C 66,20; H 5,59; N 10,98 %.

Fenil-[2-hidroxi-5-metoxi-1-(piperidinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (24d)

A **24d** előállítás **24a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a difenil-(2-hidroxi-5-metoxiindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-sót (**23d**; 2,0 g; 3,8 mmol) használjuk kiindulási anyagként. Etil-acetátból való átkristályosítás után (0,70 g; 1,3 mmol; 34 %) szintelen kristályokat kapunk.

Op.: 136–138 °C (etil-acetát)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13,30 (1H, bs); 8,19 (2H, d, $J=7,6$ Hz); 7,36 (2H, m); 7,11 (4H, m); 6,96 (2H, d, $J=7,6$ Hz); 6,67 (1H, d, $J=8,3$ Hz); 6,25 (1H, dd, $J=8,3, 2,6$ Hz); 3,65 (3H, s); 3,39 (4H, bs); 3,17 (6H, s); 1,59 (6H, bs).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 163,2; 157,5; 156,8; 154,5; 152,9; 152,6; 140,2; 129,5; 128,9; 126,4; 123,6; 122,5; 118,9; 115,4; 80,1; 59,9; 55,2; 25,9; 24,1; 23,8; 20,9; 14,2.

IR (KBr, cm⁻¹): 2939, 1693, 1644, 1561, 1398.

Elemanalízis: C₂₉H₃₄N₄O₄ (534,60)

Számított: C 65,15; H 6,41; N 10,48

Mért: C 65,38; H 6,74; N 10,13 %.

1-Piperidinokarbonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-on (25a)

A fenil-(2-fenoxikarboniloxi-indol-1-karboxilát) (**22a**; 1,0 g; 2 mmol) DMF-os oldatához (10 ml) csepegtetjük a DMAP (0,3 g; 2 mmol) DMF-os (10 ml) oldatát 0-2 °C-on. 10 perc kevertetés után piperidint (0,34 g; 0,4 ml; 4,0 mmol) adunk hozzá, és szobahőmérsékleten 2 órát kevertetjük. A reakcióelegyet jég-víz (16 g) és cc. HCl (2 ml) elegyére öntjük, és 2 órát szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a kristályokat szűrjük, semleges pH eléréséig vízzel mossuk, és a nyers terméket etanolból átkristályosítjuk, így szintelen kristályokat (0,21 g; 0,9 mmol; 43 %) kapunk.

Op.: 117-122 °C (etanol)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 7,30 (1H, d, $J=7,0$ Hz); 7,26 (1H, t, $J=7,9$ Hz); 7,07 (1H, t, $J=7,5$ Hz); 6,97 (1H, d, $J=7,9$ Hz); 3,80–3,50 (4H, m); 3,57 (2H, bs); 3,36 (2H, bs); 1,65–1,40 (6H, m).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 173,0; 149,7; 142,0; 127,6; 125,1; 124,6; 123,0; 111,3; 47,6; 44,4; 35,7; 26,3; 25,3; 23,8.

IR (KBr, cm⁻¹): 2944, 1732, 1675, 1610, 1437.

Elemanalízis: C₁₄H₁₆N₂O₂ (244,30)

Számított: C 68,83; H 6,60; N 11,47

Mért: C 68,65; H 6,68; N 11,50 %.

5-Fluor-1-piperidinokarbonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-on (25b)

A **25b** előállítása **25a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-fluor-indol-1-karboxilát)-ot (**22b**; 1,17 g; 3 mmol) használjuk kiindulási vegyületként. A reakcióelegyet savas vízre öntjük, 2 órát szobahőmérsékleten kevertetjük, és etil-acetáttal (3×20 ml) extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist telített nátrium-karbonáttal (1×50 ml), és vízzel (4×50 ml) mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szerves fázist bepároljuk, és flash oszlopkromatográfiával (eluens: hexán/etil-acetát 7:3) tisztítjuk, így szintelen kristályokat (0,58 g; 2,2 mmol; 73 %) kapunk.

Op.: 114-117 °C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,07 (1H, m); 6,98 (2H, m); 3,69 (2H, m); 3,61 (2H, s); 3,40 (2H, bs); 1,69 (6H, bs).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,4; 159,3 (d, $J=241,6$ Hz); 150,2; 138,1 (d, $J=2,5$ Hz); 125,6 (d, $J=8,8$ Hz); 114,5 (d, $J=23,4$ Hz); 113,3 (d, $J=8,3$ Hz); 111,9 (d, $J=24,8$ Hz); 48,3; 45,1; 36,3 (d, $J=1,5$ Hz); 26,3; 25,4; 24,1.

IR (KBr, cm⁻¹): 2950, 1736, 1681, 1483, 1430, 1167.

Elemanalízis: C₁₄H₁₅FN₂O₂ (262,29)

Számított: C 64,11; H 5,76; N 10,68

Mért: C 63,75; H 5,78; N 10,65 %.

6-Fluor-1-piperidinokarbonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-on (25c)

A **25c** előállítása **25a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-6-fluor-indol-1-karboxilát)-ot (**22c**; 1,61 g; 4 mmol) használjuk kiindulási vegyületként. A reakcióelegyet savas vízre öntjük, és 2 órát szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a kristályokat szűrjük, semleges pH eléréséig vízzel mossuk, és a nyers terméket hexán/etil-acetát 10:7 elegyből átkristályosítjuk, így szintelen kristályokat (0,58 g; 1,2 mmol; 55 %) kapunk.

Op.: 139-142 °C (hexán/etil-acetát 10:7)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,18 (1H, dd, $J=8,2$; 5,4 Hz); 6,90 (1H, dd, $J=9,2$; 2,4 Hz); 6,78 (1H, td, $J=9,4$; 2,4 Hz); 3,70 (2H, m); 3,58 (2H, s); 3,40 (2H, bs); 1,69 (6H, bs).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 173,0; 162,6 (d, $J=245,1$ Hz); 149,8; 143,3 (d, $J=12,1$ Hz); 125,2 (d, $J=9,3$ Hz); 119,3 (d, $J=3,4$ Hz); 109,9 (d, $J=22,5$ Hz); 101,0 (d, $J=28,3$ Hz); 48,4; 45,2; 35,5; 26,4; 25,4; 24,1.

IR (KBr, cm⁻¹): 2927, 1737, 1679, 1434.

Elemanalízis: C₁₄H₁₅FN₂O₂ (262,29)

Számított: C 64,11; H 5,76; N 10,68

Mért: C 63,83; H 5,86; N 10,74 %.

5-Metoxi-1-(piperidinokarbonil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on (25d)

A **25c** előállítása **25a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-metoxiindol-1-karboxilát)-ot (**22d**; 1,61 g; 4 mmol) használjuk kiindulási vegyületként. A reakcióelegyet savas vízre öntjük, és 2 órát szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a **25b**-hez hasonlóan feldolgozzuk, így a flash oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens: hexán/etil-acetát 7:3) után szintelen kristályokat (0,98 g; 3,6 mmol; 88 %) kapunk.

Op.: 81-84 °C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,05 (1H, d, *J*=8,6 Hz); 6,85 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 6,81 (1H, dd, *J*=8,6; 2,6 Hz); 3,79 (3H, s); 3,68 (2H, m); 3,59 (2H, s); 3,40 (2H, bs); 1,68 (6H, m).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 173,8; 157,3; 151,3; 136,5; 126,1; 113,6; 111,8; 56,1; 48,6; 45,4; 36,8; 26,6; 25,7; 24,4.

IR (KBr, cm⁻¹): 2941, 1736, 1718, 1700, 1487, 1425.

Elemanalízis: C₁₅H₁₈N₂O₃ (274,32)

Számított: C 65,68; H 6,61; N 10,21

Mért: C 65,45; H 6,59; N 10,24 %.

Fenil-[1-(*N*-propil)karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát] (4-dimetilamino-piridinium)-só (26a)

A **26a** előállítása **24a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium) só (**18**; 21,2 g; 40 mmol) használjuk kiindulási anyagként, melyhez propilamint (6,85 ml; 4,73 g; 80 mmol) csepegtetünk. A feldolgozás végén szintelen kristályokat (16,40 g; 32 mmol; 80 %) kapunk.

Op.: 209-211 °C

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 13,10 (1H, bs); 10,11 (1H, s); 8,20 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 8,00 (1H, d, *J*=8,6 Hz); 7,53 (1H, d, *J*=2,2 Hz); 7,37 (2H, m); 7,15 (3H, m); 6,95 (2H, d, *J*=7,6 Hz); 6,73 (1H, dd, *J*=8,6; 2,2 Hz); 3,34 (2H, q, *J*=7,2 Hz); 3,17 (6H, s); 1,54 (2H, q, *J*=7,2 Hz); 0,93 (3H, t, *J*=7,2 Hz).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 157,8; 154,4; 152,1; 139,3; 129,6; 126,0; 124,0; 123,3; 122,5; 117,4; 115,6; 114,1; 107,1; 40,5; 40,2; 22,8; 11,6.

IR (KBr, cm⁻¹): 3057, 2961, 1712, 1647, 1618, 1564.

Elemanalízis: $C_{26}H_{27}ClN_4O_4 \cdot H_2O$ (512,98): Számított: C 60,87; H 5,70; Cl 6,91; N 10,92

Mért: C 60,57; H 5,39; Cl 7,20; N 10,75 %.

Fenil-[1-(*N*-benzil)karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (26b)

A **26b** előállítása **24a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium) sót (**18**; 2,12 g; 4 mmol) használjuk kiindulási anyagként, melyhez benzilamint (0,87 ml; 0,86 g; 8 mmol) csepegtetünk. A nyers terméket (2,1 g; 3,8 mmol; 94 %) 30 rész acetonitrilből átkristályosítjuk és szintelen kristályokat (0,9 g; 1,7 mmol; 43 %) kapunk.

Op.: 202-205 °C (acetonitril)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10,21 (1H, t); 8,24 (1H, d, $J=8,8$ Hz); 7,87 (2H, d, $J=7,5$ Hz); 7,73 (1H, d, $J=2,2$ Hz); 7,31 (11H, m); 6,94 (1H, dd, $J=8,7$; 2,4 Hz); 6,39 (2H, d, $J=7,6$ Hz); 4,60 (2H, d, $J=5,4$ Hz); 3,05 (6H, s).

^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 100 MHz): δ 165,8; 163,0; 157,0; 154,5; 152,4; 139,7; 139,6; 131,4; 129,5; 129,1; 128,6; 127,0; 126,2; 124,1; 122,5; 117,5; 115,7; 114,2; 107,1; 80,9; 42,6; 39,7.

IR (KBr, cm^{-1}): 3058, 1701, 1398, 1197.

Elemanalízis: $C_{30}H_{27}ClN_4O_4$ (543,03) Számított: C 66,36; H 5,01; N 10,32; Cl 6,53

Mért: C 66,08; H 5,13; N 10,48; Cl 6,51 %.

Fenil-[1-(*N*-benzil-*N*-metil)karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium) só (26c)

Az **26c** előállítása **24a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium) sót (**18**; 5,31 g; 10 mmól) használjuk kiindulási anyagként, melyhez *N*-benzil-*N*-metilamint (2,57 ml; 2,42 g; 20 mmól) csepegtetünk. A reakcióterméket kiszűrjük, így szintelen kristályokat (2,80 g; 5 mmól, 50 %) kapunk.

Op.: 156-159 °C.

1H -NMR ($DMSO-d_6$; 400 MHz): δ 13,10 (1H, s); 8,20 (2H, d, $J=7,6$ Hz); 7,40 (6H, m); 7,15 (5H, m); 6,95 (2H, $J=7,6$ Hz); 6,82 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 6,70 (1H, dd, $J=8,2$; 2,2 Hz); 4,68 (2H, s); 3,17 (6H, s); 2,91 (3H, s).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$; 101 MHz): δ 167,0; 163,3; 155,6; 154,7; 152,2; 145,0; 144,9; 131,5; 129,6; 129,2; 126,3; 124,3; 122,7; 117,6; 115,9; 114,4; 107,0; 81,0; 57,9; 44,4; 44,3; 35,9.

IR (KBr, cm^{-1}): 3062; 2684; 1691; 1618; 1564.

Elemanalízis: C₃₁H₂₉ClN₄O₄ (557,06)

Számított: C 66,84; H 5,25; Cl 6,36; N 10,06

Mért: C 66,64; H 5,22; Cl 6,28; N 9,99 %.

Fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(morfolinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-só (26d)

Az **26d** előállítása **24a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium) sót (**18**; 21,2 g; 40 mmól) használjuk kiindulási anyagként, melyhez morfolint (7,0 ml; 6,97 g; 80 mmól) csepegtetünk, így sárga kristályokat (16,20 g; 31 mmól; 77 %) kapunk.

Op.: 158-160 °C

¹H-NMR (CDCl₃; 200 MHz): δ 8,20 (2H, d, $J=7,3$ Hz); 7,43 (1H, d, $J=2,0$ Hz); 7,35 (1H, m); 7,18 (3H, m); 6,96 (2H, d, $J=7,3$ Hz); 6,84 (1H, $J=8,2$ Hz); 6,74 (1H, m); 6,66 (1H, dd, $J=8,2$ Hz, $J=2,0$ Hz); 3,67 (4H, s); 3,33 (4H, s); 3,17 (6H, s).

¹³C-NMR (CDCl₃; 101 MHz): δ 157,6; 152,8; 152,5; 139,8; 130,4; 129,6; 129,1; 125,1; 123,9; 122,8; 119,0; 116,8; 115,8; 115,4; 110,2; 107,2; 79,5; 56,2; 18,6.

IR (KBr, cm⁻¹): 3243; 2857; 1698; 1648; 1594. 1554.

Elemanalízis: C₂₇H₂₇ClN₄O₅ (523,00)

Számított: C 62,01; H 5,20; Cl 6,78; N 10,71

Mért: C 62,57; H 5,14; Cl 6,46; N 10,22 %.

Fenil-(2-hidroxi-5-klór-1-{4-(pirimidin-2-il)piperazino}karbonil}indol-3-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-só (26e)

Az **26e** előállítása **24a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium) sót (**18**; 21,2 g; 40 mmól) használjuk kiindulási anyagként, melyhez 1-(pirimidin-2-il)piperazint (13,12 g; 80 mmól) adagolunk, így nyers termékként szintelen kristályokat (22,60 g; 38 mmól; 94 %) kapunk.

Op. : 145-150 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆; 200 MHz): δ 8,39 (2H, t, $J=4,7$ Hz); 8,18 (2H, d, $J=7,5$ Hz); 7,46 (1H, d, $J=2,2$ Hz); 7,36 (2H, m); 7,14 (3H, m); 6,92 (2H, $J=7,5$ Hz); 6,89 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 6,70 (1H, dd, $J=8,2$ Hz, $J=2,2$ Hz); 6,66 (1H, d, $J=4,7$ Hz); 3,83 (4H, s); 3,66 (4H, s); 3,15 (6H, s).

¹³C-NMR (CDCl₃; 101 MHz): δ 165,3; 162,3; 159,3; 151,9; 137,4; 130,8; 130,0; 125,3; 117,2; 115,5; 115,4; 111,3; 110,3; 82,4; 57,6; 24,0.

IR (KBr, cm⁻¹): 3058; 1690; 1647; 1588; 1551.

Elemanalízis: C₃₁H₃₀ClN₇O₄ (600,09)

Számított: C 62,05; H 5,04; Cl 5,91; N 16,34

Mért: C 62,04; H 5,08; Cl 5,80; N 15,84 %.

**Fenil-[1-(*N,N*-dipropil)karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát]
(dipropilammónium)-só (27)**

A **27** előállítása a **24a**-hoz hasonlóan történik, azzal a különbséggel, hogy a difenil-(2-hidroxi-5-klórindol-1,3-dikarboxilát) (4-dimetilaminopiridinium) só (18; 2,12 g; 4 mmól) használjuk kiindulási anyagként, melyhez dipropil-amint (1,1 ml; 0,8 g; 8 mmól) csepegtetünk. A nyers terméket (2,00 g; 3,9 mmol; 98 %) 33 rész acetonitrilből átkristályosítjuk és színtelen kristályokat (0,98 g; 1,9 mmol; 48 %) kapunk.

Op.: 136-138 °C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,61 (2H, bs); 7,72 (1H, d, $J=2,1$ Hz); 7,27 (2H, m); 7,18 (1H, m); 7,17 (2H, m); 6,87 (1H, dd, $J=8,3$; 2,2 Hz); 6,77 (1H, d, $J=8,3$ Hz); 3,58 (1H, m); 3,33 (1H, m); 3,21 (2H, m); 2,75 (4H, t), 1,73 (2H, m), 1,61 (4H, m); 1,49 (2H, m); 1,01 (3H, m), 0,83 (6H, t), 0,74 (3H, m).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,3; 166,9; 165,2; 153,9; 151,77; 129,5; 129,3; 128,9; 127,0; 124,8; 122,5; 118,9; 115,4; 113,0; 109,0; 82,3; 49,9; 36,1; 19,8; 11,2.

IR (KBr, cm⁻¹): 2954, 2876, 1706, 1646, 1392, 1089.

Elemanalízis: C₂₈H₃₈ClN₃O₄ (516,09) Számított: C 65,17; H 7,42; N 8,14, Cl 6,87
Mért: C 63,35; H 7,49; N 8,08; Cl 6,84 %.

5-Klór-1-(*N*-propilkarbamoil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on (28a)

(a) *eljárás:* A **28a** előállítása **4** vegyületből *one-pot eljárással* történik **25a**-hoz hasonlóan, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**4**; 1,22 g; 3 mmól) használjuk kiindulási anyagként, és propilamint (0,49 ml; 0,35 g; 6 mmól) csepegtetünk hozzá. A nyers terméket etanolból átkristályosítjuk és színtelen kristályokat (**28a**; 0,74 g; 2,91 mmól; 97 %) kapunk.

Op.: 104-105 °C (etanol)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,51 (1H, t, $J=5,5$ Hz); 8,01 (1H, d, $J=8,7$ Hz); 7,39 (1H, d, $J=2,3$ Hz); 7,34 (1H, dd, $J=8,8$; 2,3 Hz); 3,85 (2H, s); 3,25 (2H, q, $J=6,9$ Hz); 1,55 (2 H, m); 0,90 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 176,7; 151,5; 140,5; 128,0; 127,3; 126,8; 124,3; 116,6; 41,1; 36,6; 22,4; 11,3.

IR (KBr, cm⁻¹): 3313, 2967, 1750, 1703, 1534.

Elemanalízis: C₁₂H₁₃ClN₂O₂ (252,70) Számított: C 57,04; H 5,19; N 11,09; Cl 14,03
Mért: C 56,83; H 5,04; N 11,00; Cl 14,16 %.

(b) *eljárás:* A **28a** előállítása **26a** vegyületből hidrolízissel: fenil-[1-(*N*-propil)karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát] (4-dimetilamino-piridinium)-sót (**26a**; 0,51 g; 1 mmól) 10 %-os vizet sósav oldattal 2 órát 80 °C-on forraljuk, majd hagyjuk a reakcióelegyet lehűlni. A kristályokat szűrjük, semleges pH eléréséig vízzel mossuk. Az így kapott termék (0,25 g; 0,99 mmól; 99 %; a **4** intermedierre számított össztermelés $93 \times 0,80 \times 0,99 = 74$ %) azonos az egy-edényes a) eljárással előállított 1-karboxamiddal.

(c) *eljárás:* A **28a** előállítása **3** vegyületből izocianátos eljárással: 5-klóroxindol (**3**; 0,5 g; 3 mmól) és propil-izocianát (0,31 ml; 0,28 g; 33 mmól) toluolos (15 ml) szuszpenzióját 110 °C-on 8 órát forraljuk, majd hagyjuk a reakcióelegyet lehűlni. A kristályokat szűrjük, majd az anyalúgot bepároljuk. A bepárlás során kikristályosodott anyagot hexánnal felvesszük (10 ml) és 30 percig kevertetjük, majd szűrjük. Az így kapott termék (0,38 g; 1,5 mmól; 50 %) spektroszkópiailag azonos az egy-edényes eljárással előállított 1-karboxamiddal.

N-Benzil-5-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-karboxamid (28b)

a) *eljárás:* A **28b** előállítását az **25a**-hoz hasonlóan one-pot eljárással végezzük, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**4**; 4,08 g; 10 mmól) használjuk kiindulási vegyületként, melyhez *N*-benzil-amint (2,2 ml; 2,14 g; 20 mmól) adunk. A nyers terméket acetonitrilből átkristályosítjuk és szintelen kristályokat (2,80 g; 0,93 mmól; 93 %) kapunk.

Op.: 141-142 °C (acetonitril)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,90 (1H, s); 8,21 (1H, d, *J*=8,8 Hz); 7,37 (4H, m); 7,32-7,27 (2H, m); 7,24 (1H, m); 4,58 (2H, s); 3,71 (2H, s).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 176,5; 151,9; 140,2; 137,8; 129,9; 128,7; 128,4; 127,6; 124,6; 124,1; 117,6; 43,8; 36,7.

IR (KBr, cm⁻¹): 2944, 1742, 1730.

Elemenálízis: C₁₆H₁₃ClN₂O₂ (300,75)

Számított: C 63,90; H 4,36; N 9,31, Cl 11,79

Mért: C 63,65; H 4,41; N 9,34; Cl 11,86 %.

b) *eljárás:* A **28b** előállítását **28a b) eljáráshoz** hasonlóan hidrolízissel végezzük, azzal a különbséggel, hogy a fenil-[1-(*N*-benzil)karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát] (4-dimetil-aminopiridinium)-sóját (**26b**; 0,47 g; 0,9 mmól) használjuk kiindulási

anyagként. A reakcióelegy lehűlése után a kristályokat szűrjük, vízzel semlegesre mossuk. Az így kapott termék (0,18 g; 0,6 mmól; 67 %; a **4** intermedierre számított össztermelés $93 \times 0,43 \times 0,67 = 27$ %) azonos az egy-edényes *a*) eljárással előállított 1-karboxamiddal.

N-Benzil-5-klór-N-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-karboxamid (28c)

a) eljárás: A **28c** előállítását az **25a**-hoz hasonlóan one-pot eljárással végezzük, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**4**; 0,82 g; 2 mmól) használjuk kiindulási vegyületként, melyhez *N*-benzil-*N*-metilamint (0,51 ml; 0,48 g; 4 mmól) adunk. A nyers terméket dietiléterből kristályosítjuk, és színtelen kristályokat (0,21 g; 0,7 mmól; 34 %) kapunk.

Op.: 128-132 °C (dietiléter)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7,41 (3H, m); 7,36 (1H, m); 7,33 (2H, m); 7,20 (1H, m); 7,05 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 4,70 (2H, s); 3,81 (2 H, s); 2,51 (3H, s).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 172,7; 151,6; 140,6; 136,5; 128,8; 127,5; 127,3; 124,8; 113,1; 53,8; 51,8; 35,9; 34,5.

IR (KBr, cm⁻¹): 1735, 1693, 1476.

Elemanalízis: C₁₇H₁₅ClN₂O₂ (314,77)

Számított: C 64,87; H 4,80; N 8,90; Cl 11,26

Mért: C 64,53; H 4,94; N 8,97; Cl 11,16 %.

b) eljárás: A **28c** előállítását **28a b) eljáráshoz** hasonlóan hidrolízissel végezzük, azzal a különbséggel, hogy fenil-[1-(*N*-benzil-*N*-metil)karbamoi-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát] (4-dimetil-aminopiridinium)-sóját (**26c**; 2,23 g; 4,0 mmól) használjuk kiindulási anyagként. A reakcióelegy lehűlése után a kristályokat szűrjük, vízzel semlegesre mossuk. Az így kapott termék (0,5 g; 1,6 mmól; 40 %; **4** intermedierre számított össztermelés $93 \times 0,50 \times 0,40 = 19$ %) azonos az egy-edényes *a*) eljárással előállított 1-karboxamiddal.

5-Klór-1-(morfolinokarbonil)oxindol (28d)

a) eljárás: A **28d** előállítását az **25a**-hoz hasonlóan one-pot eljárással végezzük, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**4**; 4,08 g; 10 mmól) használjuk kiindulási vegyületként, melyhez morfolint (1,70 ml; 1,74 g;

20 mmól) adunk. A nyers terméket etil-acetátból átkristályosítjuk, és szintelen kristályokat (1,43 g; 5,1 mmól; 51 %) kapunk.

Op.: 149–150 °C (etil-acetát)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7,29 (1H, d, $J=2,1$ Hz); 7,26 (1H, m); 7,14 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 3,78 (4H, s); 3,63 (2H, s); 3,50 (4H, s).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 172,3; 150,1; 140,4; 129,2; 128,2; 125,6; 124,7; 113,9; 66,6; 36,0.

IR (KBr, cm⁻¹): 2930, 1733, 1681, 1613.

Elemanalízis: C₁₃H₁₃ClN₂O₃ (280,72) Számított: C 55,62; H 4,67; Cl 12,63; N 9,98
Mért: C 55,31; H 4,70; Cl 12,41; N 9,71 %.

b) eljárás: A **28d** előállítását **28a b) eljáráshoz** hasonlóan hidrilízissel végezzük, azzal a különbséggel, hogy fenil-[2-hidroxi-5-klór-1-(morfolinokarbonil)indol-3-karboxilát] (4-dimetilaminopiridinium)-sóját (**26d**; 3,14 g; 6 mmól) használjuk kiindulási anyagként, és a reakcióelegy lehűlése után a kristályokat szűrjük, vízzel semlegesre mossuk. A így kapott termék (1,10 g; 3,9 mmól; 65 %; **4** intermedierre számított össztermelés $93 \times 0,77 \times 0,65 = 47$ %) azonos az egy-edényes *a*) eljárással előállított 1-karboxamiddal.

5-Klór-1-{[4-(pirimidin-2-il)piperazino]karbonil}oxindol (28e)

a) eljárás: A **28e** előállítását az **25a**-hoz hasonlóan one-pot eljárással végezzük, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**4**; 4,08 g; 10 mmól) használjuk kiindulási vegyületként, melyhez 1-(piperidin-2-il)-piperazin (3,28 g; 20 mmól) adunk. A nyers terméket etil-acetátból kristályosítjuk, és szintelen kristályokat (2,43 g; 6,8 mmól; 68 %) kapunk.

Op.: 180–181 °C (etil-acetát)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8,33 (2H, d, $J=4,8$ Hz); 7,28 (1H, d, $J=1,8$ Hz); 7,26 (1H, m); 7,13 (1H, d, $J=8,8$ Hz); 6,55 (1H, t, $J=4,8$ Hz); 3,96 (4H, s); 3,80 (2H, s); 3,65 (2H, s); 3,55 (2H, s).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 190,4; 172,3; 161,4; 157,7; 150,2; 140,4; 129,0; 128,1; 125,7; 124,6; 113,9; 110,5; 43,5; 36,0.

IR (KBr, cm⁻¹): 2917, 1745, 1691, 1589, 1545.

Elemanalízis: C₁₇H₁₆ClN₅O₂ (357,80) Számított: C 57,07; H 4,51; Cl 9,91; N 19,57
Mért: C 57,17; H 4,53; Cl 9,67; N 19,21 %.

b) *eljárás:* A **28e** előállítását **28a b) eljáráshoz** hasonlóan hidrolízissel végezzük, azzal a különbséggel, hogy fenil-(2-hidroxi-5-klór-1-{{4-(pirimidin-2-il)piperazino}karbonil}indol-3-karboxilát) (4-dimetilaminopiridinium)-sóját (**26e**; 0,90 g; 1,5 mmól) használjuk kiindulási anyagként. A reakcióelegy lehűlése után a kristályokat szűrjük, vízzel semlegesre mossuk. A így kapott termék (0,36 g; 1 mmól; 67 %; **4** intermedierre számított össztermelés $93 \times 0,94 \times 0,67 = 59$ %) azonos az egy-edényes a) eljárással előállított 1-karboxamiddal.

N,N-Dipropil-5-klór-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-karboxamid (28f)

a) *eljárás:* A **28f** előállítását az **25a**-hoz hasonlóan one-pot eljárással végezzük, azzal a különbséggel, hogy a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ot (**4**; 1,63 g; 4 mmól) használjuk kiindulási vegyületként, melyhez dipropil-amint (1,09 ml; 0,81 g; 8 mmól) adunk. A nyers terméket flash oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán/metanol 10:1), így szintelen kristályokat (0,41 g; 1,4 mmól; 35 %) kapunk.

Op.: 62-65 °C

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,40 (1H, d, *J*=1,7 Hz); 7,32 (1H, dd, *J*=8,4; 2,1 Hz); 6,88 (1H, d, *J*=8,4 Hz); 3,78 (2H, s); 3,29 (2H, s); 1,62 (2H, s); 1,46 (2H, s); 0,84 (3H, t, *J*=7,1 Hz); 0,72 (3H, t, *J*=7,1 Hz).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 172,7; 150,9; 141,0; 127,5; 127,0; 124,8; 112,4; 49,9; 47,9; 21,4; 20,3; 11,1; 11,0.

IR (KBr, cm⁻¹): 2965, 1724, 1688, 1482, 1426.

Elemanalízis: C₁₅H₁₉ClN₂O₃ (294,78) Számított : C 61,12; H 6,50; N 9,50; Cl 12,03
Mért: C 60,79; H 6,58; N 9,48; Cl 11,91 %.

b) *eljárás:* A **28f** előállítását **28a b) eljáráshoz** hasonlóan hidrolízissel végezzük, azzal a különbséggel, hogy fenil-[1-(*N,N*-dipropil)karbamoil-2-hidroxi-5-klórindol-3-karboxilát] (dipropilammónium)-sóból (**27**; 0,5 g; 0,97 mmól) indulunk ki. A reakcióelegyet etil-acetáttal (3×2 ml) extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist 5 % nátrium-hidrogénkarbonáttal (5 ml) és telített nátrium-kloridos oldattal (3×2 ml) mossuk. A így kapott termék tisztítását flash oszlopkromatográfiával végezzük, így szintelen

kristályokat (0,12 g; 0,41 mmól; 42 %; **4** intermedierre számított össztermelés $93 \times 0,48 \times 0,42 = 19\%$) kapunk.

7. Irodalomjegyzék

-
- ¹ Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sévenet, Th.; Bodo, B.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527.
- ² Yamazaki, M.; Okuyama, E.; Kobayashi, M.; Inoue, H.; *Tetr. Lett.* **1981**, *22*, 135.
- ³ Rosenmund, P.; Hosseini-Merescht, M.; Bub, Ch.; *Liebigs. Ann. Chem.* **1994**, 151.
- ⁴(a) Kende, A. S.; Thurston, J.; *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 2133; (b) Kende, A. S.; Luzzio, M. J.; Mendoza, J. S.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 918.
- ⁵ Marti, Ch.; Carreira, E.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.
- ⁶ (a) Cornworth, E.; *The Alkaloids* (szerk.: R. H. F. Manskel), Vol. 8, p 27-46, Academic Press, New York, **1965**; (b) Robinson, B.; *The Alkaloids* (szerk.: R. H. F. Manskel), Vol. 10, p 383-401, Academic Press, New York, **1967**.
- ⁷ DeMarinis, R. M.; Hieble, J. P.; *Drugs Future* **1989**, *14*, 781.
- ⁸ Howard, H. R.; Prakash, C.; Seeger, T. F.; *Drugs Future* **1994**, *19*, 560.
- ⁹ Allen, D. J. M.; O'Neill, B. Th., EPA 277 738 (1988), *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 121436v.
- ¹⁰ (a) Robinson, C., *Drugs Future* **1990**, *15*, 898. (b) *Drugs Future* **1993**, *18*(9), 875.
- ¹¹ Robinson R. P.; Reiter, L. A.; Barth, W. E.; Campeta, A. M.; Cooper, K.; Cronin, B. J.; Destito, R.; Donahue, K. M.; Falkner, F. C.; Fiese, E. F.; Johnson, D. L.; Kuperman, A. V.; Liston, T. E.; Malloy, D.; Martin, J. J.; Mitchell, D. Y.; Rusek, F. W.; Shamblin, S. L.; Wright, C. F., *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 10.
- ¹² Kornet, M.J.; Thio, A. P.; *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 892.
- ¹³ Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, Ch.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2588.
- ¹⁴ Cañas-Rodriguez, A.; Leeming, P. R.; *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 762.
- ¹⁵ Brufani, M.; Filocamo, L.; Lappa, S.; Maggi, A.; *Drugs Future* **1997**, *22*, 397.
- ¹⁶ Robertson, D. W.; Hayes, J. S.; *Drugs Future* **1986**, *11*, 377.
- ¹⁷ Hulme, Ch.; Poli, G. B.; Huang, F.-C.; Souness, J. E.; Djuric, S. W.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 175.
- ¹⁸ Mertens, A.; Müller-Beckmann, B.; Kampe, W.; Hölck, J.-P.; von der Saal, W.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1279.
- ¹⁹ Venkatesan, H.; Davis, M. C.; Altas, Y.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3653.
- ²⁰ (a) Sorbera, L. A.; Martín, L.; Castañer, J.; Castañer, R. M.; *Drugs Future* **2001**, *26*, 9; (b) Hewawasam, P.; Erway, M.; Moon, S. L.; Knipe, J.; Weiner, H.; Boissard, Ch. G.; Post-

-
- Munson, D. J.; Gao, Q.; Huang, S.; Gribkoff, V. K.; Meanwell, N. A.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1487.
- ²¹ Sun, L.; Liang, Ch.; Shirazian, S.; Zhou, Y.; Miller, T.; Cui, J.; Fukuda, J. Y.; Chu, J-Y.; Nematalla, A.; Wang, X.; Chen, H.; Sistla, A.; Luu, T. C.; Tang, F.; Wei, J.; Tang, Ch.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1116.
- ²² *Scrip* No. 2169, October 4 **1996**, p 24.
- ²³ McManus, J. M.; Kadin, S. B., *Ger. Offen.* 2 046 595 (1969), *Chem.Abstr.* **1971**, *75*, 48901v.
- ²⁴ Zinnes, H.; Schwartz, M. L.; Shavel, J. Jr., *US* 3,749,731 (1971), *Chem.Abstr.* **1971**, *79*, 7878z.
- ²⁵ Wiseman, E. H.; Chiaini, J.; McManus, J. M., *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 131.
- ²⁶ Gref, C.; Sabourault, B.; Bourdais, J., *Tetrahedron Lett.* **1972**, *19*, 1957.
- ²⁷ Gallaschun, R. J.; Schnur, R. C., *J. Het. Chem.* **1992**, *29*, 369.
- ²⁸ Kadin, S. B., *EPA* 156 603 (1986), *Chem.Abstr.* **1986**, *104*, 109468a.
- ²⁹ Crawford, Th. Ch.; *EPA* 155 828 (1985), *Chem.Abstr.* **1986**, *104*, 109466y.
- ³⁰ Kadin, S. B., *EPA* 208 510 (1986), *Chem.Abstr.* **1987**, *106*, 138254z.
- ³¹ Kadin, S. B., *US* 4,725,616 (1987), *Chem.Abstr.* **1989**, *110*, 23728x.
- ³² Kadin, S. B., *US* 4,730,004 (1987), *Chem.Abstr.* **1989**, *110*, 23729y.
- ³³ Blizzard, A. T.; Margiatto, G.; Mrozik, H.; Schaeffer, J. M.; Fisher, M. H., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2441
- ³⁴ Porcs-Makkay, M.; Simig, Gy., *Org. Process Res. & Dev.* **2000**, *4*, 10.
- ³⁵ (a) Porcs-Makkay, M.; Mezei, T.; Simig, Gy., Blaskó, G.; Lukács, Gy.; Reiter, J.; Flórián, E.; *HU* 855/96. (b) Blaskó, G.; Lukács, Gy.; Reiter, J.; Flórián, E.; Porcs-Makkay, M.; Mezei, T.; Simig, Gy., *WO* 97 36,895 (1997), *Chem.Abstr.* **1997**, *127*, 318879z.
- ³⁶ Porcs-Makkay, M.; Simig, Gy., *J.Het.Chem.* **2001**, *38*, 451.
- ³⁷ Madelmont, J.-C.; Giraud, I.; Nicolas, C.; Maurizis, J.-C.; Rapp, M.; Ollier, M.; Renard, P.; Caignard, D.-H. *WO* 2001000621 (2001); *Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 71584.
- ³⁸ Giraud, I.; Rapp, M.; Dupuy, J.-M.; Maurizis, J.-C.; Madelmont, J.-C. *J. Labelled Comp. Rad.* **2000**, *43*, 297.
- ³⁹ McConnel, D.; Steurer, S.; Krist, B.; Weyer-Czernilofsky, U.; Impagnatiello, M.; Treu, M.; Kauffmann-Hefner, I.; Garin-Chesa, P.; Schnapp, A. *EP* 1598353 (2005); *Chem. Abstr.* **2005**, *144*, 6787.

-
- ⁴⁰ Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; Pilati, T., *Tetrahedron* **1993**, 49, 4741.
- ⁴¹ Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 569.
- ⁴² Porcs-Makkay, M.; Kálmán, A.; Argay, Gy.; Simig, Gy., *Tetrahedron* **2000**, 56, 5893.
- ⁴³ Porcs-Makkay, M.; Volk, B.; Mucsi, Z.; Simig, Gy., *Tetrahedron* **2010**, 66, 7017.
- ⁴⁴ Porcs-Makkay, M.; Volk, B.; Kókai, E.; Simig, Gy., *Tetrahedron* **2012**, 68, 1427