



Etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát szintézisének vizsgálata

Országos Tudományos Diákköri Dolgozat

Készítette: Örkényi Róbert

VI. éves MSc Gyógyszervegyész-mérnök hallgató

Témavezető: Dr. Éles János,

Gyógyszerkémiai Kutatólabor III. osztályvezető;

Richter Gedeon Nyrt.

Külső konzulens: Dr. Beke Gyula,

Gyógyszerkémiai Kutatólabor III. kutató-fejlesztő;

Richter Gedeon Nyrt.

Belső konzulens: Dr. Keglevich György,

Tanszékvezető egyetemi tanár;

BME-VBK SZKT



GEDEON RICHTER

2014

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani **Dr. Éles János**nak a téma kiválasztásáért, valamint azért hogy lehetővé tette munkámat a Richter Gedeon Nyrt. Gyógyszerkémiai Kutatólaboratórium III. osztályon.

Köszönetemet fejezem ki **Dr. Beke Gyulának** az átadott ismeretekért és azért az áldozatkész, türelmes munkáért, mellyel a szerves kémiai kutatómunkába bevezetett, nagyban hozzájárulva ezzel szakmai fejlődésemhez.

Köszönettel tartozom **Dr. Keglevich György** tanszékvezető egyetemi tanárnak egyetemi belső témavezetéséért, értékes tanácsaiért.

Szeretném megköszönni a Richter Gedeon Nyrt. Gyógyszerkémiai Kutatólaboratórium III. osztály valamennyi dolgozójának kedvességüket, segítőkészségüket és a jó munkahelyi légkört, amelyben dolgozhattam.

Köszönettel tartozom továbbá **Dr. Riethmüller Eszter**nek az LCMS mérésekért, **Dr. Szakács Zoltán**nak az NMR spektrumok kiértékelésében nyújtott segítségéért, valamint **Pallag Erika Judit** laboránsnak a HRMS spektrumok felvételéért és **Dr. Kóti János**nak e mérések kiértékeléséért.

Végül, de nem utolsósorban hálával tartozom **édesanyámnak**, **szeretteimnek**, valamint **barátaimnak** türelmükért és a sok biztatásukért.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés, célkitűzés	5
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1. Etil 2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (1) előállításai lehetőségei	6
2.2. Etil 2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (1) előállítása különbözően védett anilinszármazék intermediereken keresztül	6
2.2.1. 1 előállítása etil (2 <i>E</i>)-4-(2-nitrofenil)but-2-enoátból (2a)	6
2.2.2. 1 előállítása etil (2 <i>E</i>)-4-(2-[(<i>tert</i> -butoxi)karbonil]amino}fenil)but-2-enoátból (2b)	7
2.2.3. 1 előállítása etil (2 <i>E</i>)-4-{2-[bisz(trimetilszilil)amino]fenil}but-2-enoátból (2c)	8
2.3. Etil 2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (1) előállítása etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetátból (3)	8
2.4. Az etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállítási lehetőségei	11
2.4.1. Etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállítása a gyűrűrendszer kialakításával	13
2.4.1.1. Etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállítása 1a retroszintetikus megközelítés alapján	13
2.4.1.2. Etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállítása 1c, 1d retroszintetikus megközelítés alapján	14
2.4.1.3. Etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállítása 9a retroszintetikus megközelítés alapján	14
2.4.1.4. Etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállítása gyűrűszűkítéssel, 13 retroszintetikus megközelítés alapján	15
2.4.2. Etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállításai a már meglévő gyűrűrendszer funkcionálizáltságának módosításával	15
2.4.3. Etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoát (17) előállítási lehetőségei	18
2.5. Indol és származékainak heterogén katalitikus redukciója	19
3. Saját munka	22
3.1. Bevezetés, célmeghatározás	22
3.2. A szintézisút első változata és annak elemzése	23
3.3. Alternatív reakcióút 3 intermedier előállítására	24
3.4. Etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállításának vizsgálata 17 β-ketoészterből	26
3.5. 17 katalitikus hidrogénezésének optimalálása a Thales Nano H-Cube [®] folyamatos áramú hidrogénező készülékében	27
3.5.1. 3 intermedier előállítása különböző katalizátorok alkalmazásával	27
3.5.2. 1 indolin előállításának vizsgálata 17 intermedier konszekutív katalitikus hidrogénezésével	28
3.6. Reakcióutak összehasonlítása	32

4. Kísérletek részletes leírása	35
4.1. 5-[1-hidroxi-2-(2-nitrofenil)etilidén]-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion (38) előállítása	36
4.2. Etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoát (17) előállítása	38
4.3. 2-Aminobenzil-trifenilfoszfóniumhidrobromid (19) előállítása 2-aminobenzilalkoholból (18)	39
4.4. [2-(Etoxikarbonilacetamido)benzil]trifenilfoszfóniumbromid (20) előállítása 2-aminobenzil-trifenilfoszfóniumhidrobromidból (19):	40
4.5.1. Etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállítása titán-trikloridos redukcióval	41
4.5.2. Etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállítása transzfer hidrogénezéssel	42
4.5.3. Etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállítása katalitikus hidrogénezéssel	43
4.5.4. Etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (3) előállítása [2-(Etoxikarbonilacetamido)benzil] trifenil-foszfóniumbromidból (20)	44
4.6. Etil 2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (1) előállítása etil 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetátból (4)	45
4.7. Etil 2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-2-il)acetát (1) előállítása etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoátból (17)	46
4.8. H-Cube [®] reakciók általános leírása, reakciók feldolgozása	47
4.8. Etil 2-[(2-metilfenil)karbamoil]acetát (39) jellemzése:	47
5. Összefoglalás	48
6. Irodalomjegyzék	50

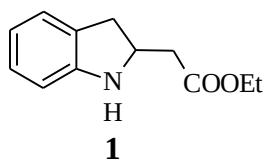
Rövidítésjegyzék

Ac	acetil
AIBN	azobiszizobutironitril
BOC	<i>terc</i> -butoxi-karbonil
BOC ₂ O	di- <i>terc</i> -butil-dikarbonát
Bu ₄ NF	tetra- <i>n</i> -butilammónium fluorid
CAS-RN	CAS regisztrációs szám
CDI	karbonildiimidazol
COSY	korrelációs spektroszkópia
Cp ₂ Fe	ciklopentadienil vas komplex
CSA	kámforszulfonsav
DIPEA	diizopropil-etil-amin
DLP	dilauroil-peroxid
DMAP	4-dimetil-amino-piridin
EAA	etil-acetoatcetát
HSQC	heteronukleáris egykvantum – koherencia
kat.	katalitikus mennyiség
LSD	lizergsav- <i>N,N</i> -dietilamid
Ms	mezil
N.A.	nincs adat
rt	szobahőmérséklet
tel.	telített
TFA	trifluorecetsav
TfOH	trifluormetánszulfonsav
TOCSY	teljes korrelációs spektroszkópia

1. Bevezetés, célkitűzés

Munkámat 2013 januárjában kezdtem a Richter Gedeon Nyrt. Gyógyszerkémiai Kutatólabor III. osztályán, Dr. Éles János irányításával, Dr. Beke Gyula felügyelete mellett.

Feladatul, az egyik kiemelt projekt kulcsintermedier analóg származékának, az etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetátnak (**1**) nagyobb mennyiségben történő előállítását, szintézisének vizsgálatát kaptam. Célul tűztük ki a vegyület jól méretnövelhető, robusztus, környezetbarát szintézisét. Jelen dolgozatban az eddig elért eredményeket szeretnénk közölni.



1. ábra: Etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát

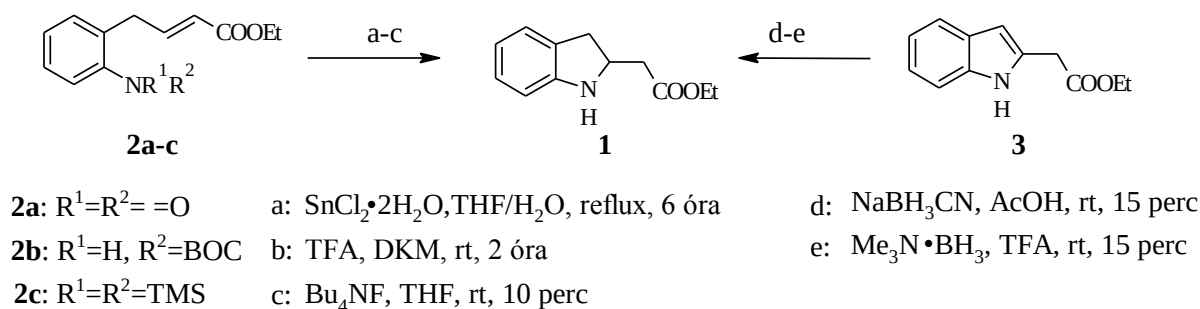
Az irodalmi áttekintésben először a célmolekula (**1**) előállíthatóságát vizsgálom meg, majd a kiválasztott út kifejtésével folytatom retroszintetikus analízis alapján.

Dolgozatom a szokásos hármas tagozódást követi. Az első részben összefoglalom az **1** célmolekula illetve a fontosabb intermedierek előállítási lehetőségeit, valamint bemutatom az indol heterogén katalitikus redukciójáról az irodalomban fellelhető információkat. Második részben a saját munkámról számolok be. E fejezet további alfejezetekből áll. Elsőként kutatócsoportunk által elvégzett reakciósor reprodukcióját, és a szintézisút gyenge pontjait azonosítom, majd a kritikus lépések kiváltására tett javaslataimat és elért eredményeimet mutatom be. Az utolsó fejezetben az elvégzett reakciók receptszerű leírása szerepel.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát (1) előállítási lehetőségei

Az **1** célvegyületet összesen 8 publikációban, 5 különböző reakcióval állították elő (7 cikkben és 1 szabadalomban; Reaxys[®] adatbázis legutolsó keresés dátuma: 2014.10.13.) [1-8]. Ezen reakciókat két csoportba tudjuk sorolni, melyet a 2. ábrán mutatok be:



2. ábra: Etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát (1) főbb előállítási lehetőségei

A reakciók első csoportjába azon reakciókat sorolom, melyek különbözően védett, („maszkírozott”) anilin-származékokból indul ki (**2a-c**). Az amino-csoport *in situ* kialakítását követően (**2a** esetén redukcióval, **2b-c** esetén védőcsoport eltávolításával) a karbonsav-észter mellett lévő kettőskötésre addicionálódva (Michael-addícióval) alakul ki **1** célmolekula.

Egy másik csoportba tartozik az etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetátból (**3**) kiinduló reakcióút, mely során nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-tal ecetsavban, vagy borán-trimetil-amin komplexszel trifluor-ecetsavban végzik az indol-2 helyzetében lévő kettőskötés telítését.

Elsőként (a 2.2. pontban) a különbözően védett anilin-származékok (**2a-c**) előállítását és a célmolekula (**1**) ezekből történő kialakítását, majd (a 2.3. pontban) az etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetátból (**3**) történő szintézis lehetőségeiket mutatom be.

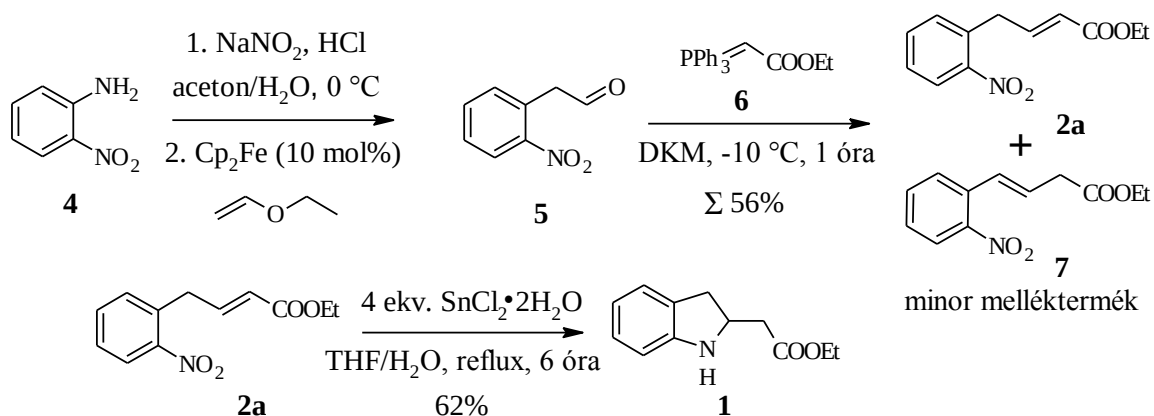
2.2. Etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát (1) előállítása különbözően védett, anilin-származék intermediereken keresztül

2.2.1. 1 előállítása etil (2*E*)-4-(2-nitrofenil)but-2-enoátból (2a)

2013-ban publikálták W. M. Ventura és munkatársai [1] **1** vegyületnek **2a**-ból történő előállítását (2. ábra) egy tandem nitro-redukciót követő Michael-addícióval, 62%-os termeléssel. A kiindulási vegyület (**2a**) előállításának reakcióegyenletét a 3. ábra mutatja.

Orto-nitro-anilimból (**4**) indultak ki, melyet diazotáltak, majd Buchwald és Chernyak módszerével Cp_2Fe jelenlétében etil-vinil-éterrel reagáltatták. Az így keletkezett **5** aldehidet

semleges közegben etil 2-(trifenil- λ^5 -foszfanilidén)acetáttal (**6**) Wittig-reakcióban reagáltatták, mely **2a** intermediert eredményezett a két lépésre számolva 56%-os termeléssel (>96%-ban E izomer keletkezett, illetve kis mennyiségű melléktermék képződés (**7**) is megfigyelhető volt).

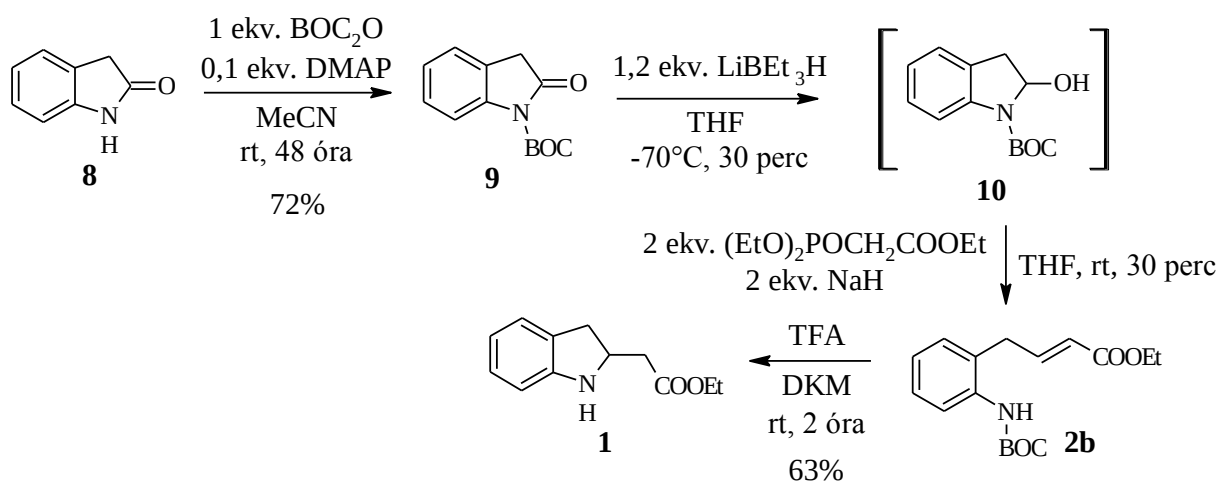


3. ábra: **2a** előállítása, majd továbbalakítása **1** célmolekulává [1]

Ezt követően **2a** nyersterméket tandem redukció-intramolekuláris aza-Michael típusú reakcióban 4 ekvivalens ón(II)-klorid-dihidráttal redukálták, THF-desztillált víz elegyben. 6 órás reflux hőmérsékleten történő melegítést követően 62%-os termeléssel izolálták **1** célvegyületet.

2.2.2. **1** Előállítása etil (2E)-4-(2-[(*tert*-butoxi)karbonil]amino}fenil)but-2-enoáttól (**2b**)

J. Perron és munkatársai [2] 2004-ben publikálták 2,3-dihidro-1*H*-indol-2-onból (**8**) kiinduló szintézisüket **1** előállítására (4. ábra).



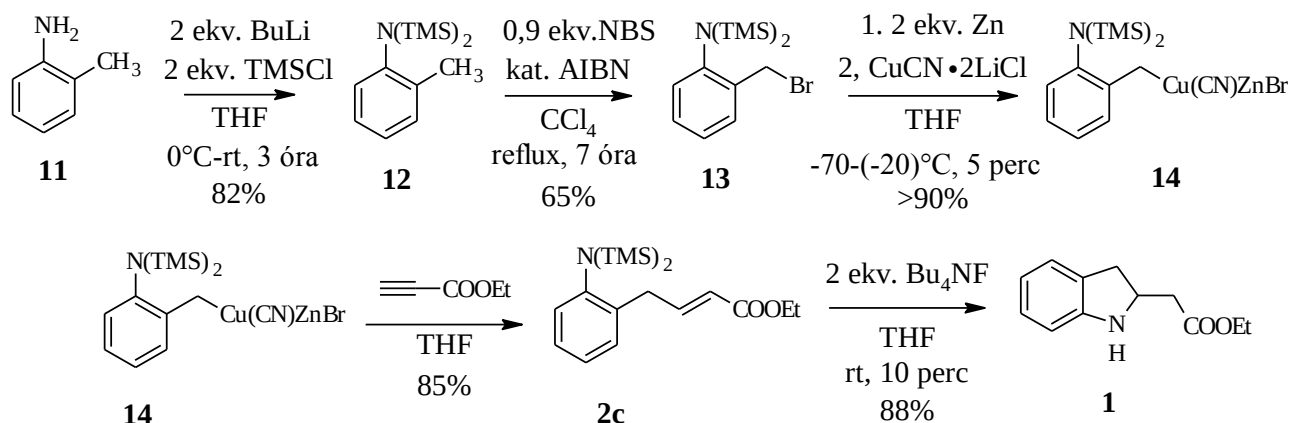
4. ábra: **2b** előállítása, majd továbbalakítása **1** molekulává [2]

A 2,3-dihidro-1*H*-indol-2-on (**8**) vegyület nitrogénjét *tert*-butoxi-karbonil védőcsoporttal védték. A laktám típusú vegyületet (**9**) lítium-[trietyl-hidrido-borát(III)]-tal redukálták, majd **10** intermedier izolálása nélkül etil 2-(diethoxifoszforil)acetáttal reagáltatták nátrium-hidrid bázis

jelenlétében és így **2b** intermedierekhez jutottak. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően **2b** vegyületből TFA-DKM eleggyel kvantitatív termeléssel kapták **1** célvegyületet, **9**-re nézve 63%-os termeléssel.

2.2.3. 1 Előállítása etil (2E)-4-{2-[bis(trimetilszilil)amino]fenil}but-2-enoátból (**2c**)

H. G. Chen és munkatársai állították elő **1** célvegyületet **2c** vegyületből [3].

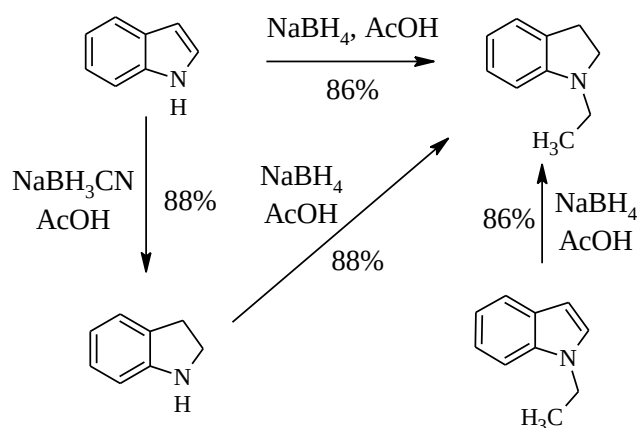


5. ábra: **2c** előállítása, majd továbbalakítása **1** célmolekulává [3]

Orto-toluidin (**11**) aminocsoportján mindkét hidrogén atomot trimetilszilil-csoportra cserélték, így **12** intermedierekhez jutottak. Ezt követően *N*-bróm-szukcinimiddel, azobiszizobutironitril jelenlétében benzil helyzetben gyökösen brómozta (**13**), majd cink por és réz(I)cianid-di(lítium-klorid) komplexszel transzmetalláltak. Az így kapott [(2-[bis(trimetilszilil)amino]fenil}metil) (ciano)kupro](bróm)cink (**14**) vegyületet propalgilsav etilészterrel reagáltatva kapták **2c** vegyületet, melyből a védőcsoport eltávolításával **1** indolin-származékot 88%-os termeléssel izolálták.

2.3. Etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát (**1**) előállítása etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetátból (**3**)

Már 1971-ben Y. Ikegami és munkatársai vizsgálták indol redukcióját nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-tal savas közegben [9]. Azt tapasztalták, hogy jó termeléssel az *N*-alkilezett indolint kapták indolból és indolinból kiindulva is (7. ábra).



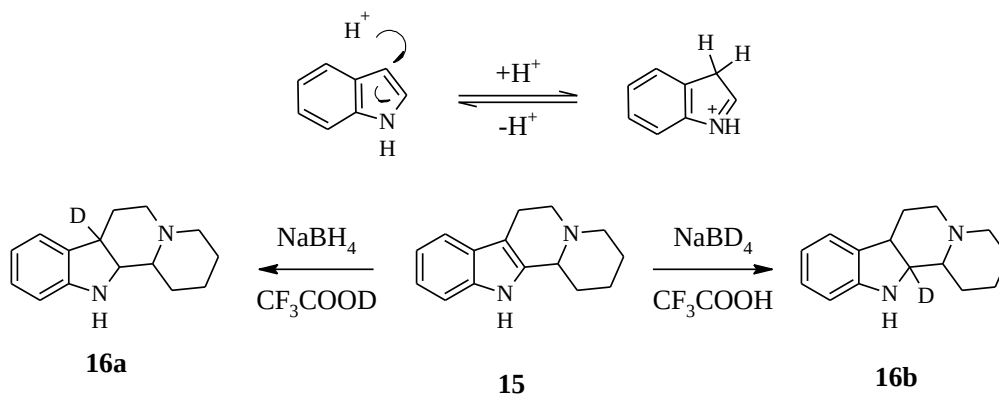
7. ábra: Indol és indolin reakciója nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal, ecetsavas közegben [9]

1. táblázat: Indol reakciója nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal savas közegben

Kísérlet	Szubsztrát	Karbonsav	Termék	Termelés
1	Indol	AcOH	N-etil-indolin	86%
2	Indol	HCOOH	N-metil-indolin	53%
3	Indol	CH ₃ CH ₂ COOH	N-n-propil-indolin	69%
4	Indol	(CH ₃) ₂ CHCOOH	N-iso-butyl-indolin	49%
5	Indol	CF ₃ COOH	1H-indolin	36%
6	Indol	AcOH/NaBH ₃ CN	1H-indolin	88%

Megvizsgálták a reakciót más karbonsavakkal is. Ennek eredményét az 1. táblázatban mutatom be. Látható, hogy a kísérletben alkalmazott karbonsav N-acilezett-indolin származékának megfelelő N-alkilezett-indolin-származék keletkezik fő termékként. Trifluorecetsav oldószerben 1H-indolint izoláltak főtermékként alacsony termeléssel, azonban nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-tal végzett redukció jó termeléssel eredményezte a kívánt terméket (1H-indolin).

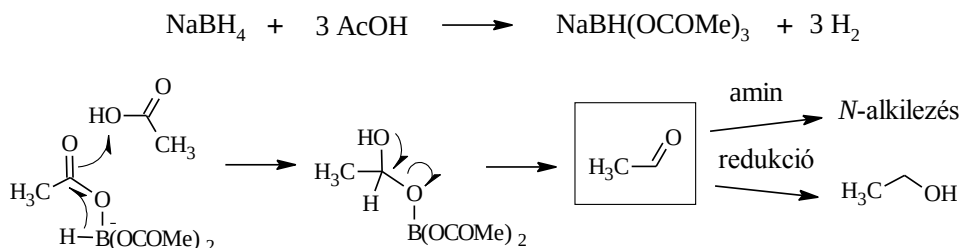
A feltételezett mechanizmus alapján az indol-származékok először protonálódnak (indol C3-as helyzetben), majd a megfelelő indolénium-ion redukálódik [9-10]. Ennek igazolására indoloquinolizidine alkaloid (15) redukcióját vizsgálták deuterált-TFA/NaBH₄ és TFA/NaBD₄ reagensek segítségével (8. ábra).



8. ábra: Indol protonálódása, és a redukció mechanizmusának igazolása [9]

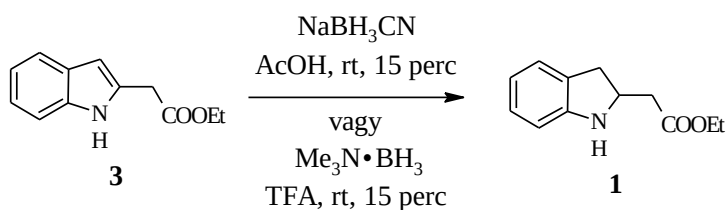
Abban az esetben, amikor deuterált trifluoecetsavat és nátrium-borohidridet használtak redukálószerként, az indol C3-as helyzetébe épült be a deutérium (**16a**), míg trifluoecetsav és nátrium-[tetra-deutero-borát(III)] redukálószer alkalmazásakor, kizárólag a C2-es helyzetben deutérium atomot tartalmazó terméket (**16b**) izolálták.

A nátrium-[tetrahidrido-borát(III)] jégcetben nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)]-tá alakul (ecetsav feleslegben), majd a folyamat következő lépésében acetaldehid keletkezik, mely redukív *N*-alkilezésben vehet részt, valamint tovább redukálódhat alkohollá (9. ábra), melynek következtében etil-acetát keletkezik.



9. ábra: Nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)] keletkezése és az alkilezés mechanizmusa [10]

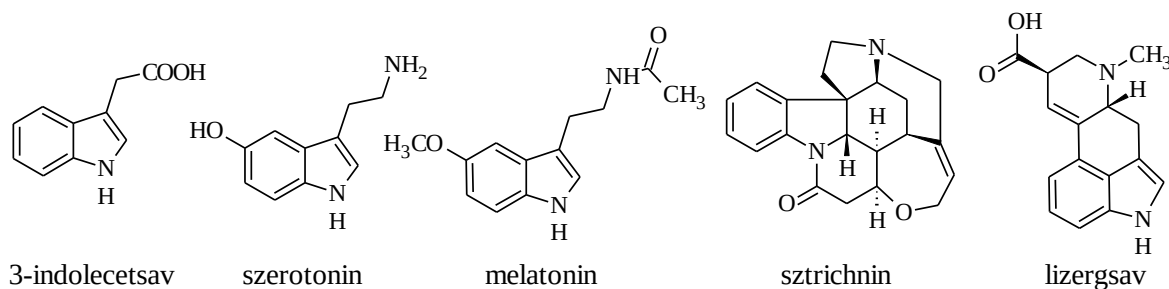
Etil 2-(1*H*-indol-2-yl)acetátból (**3**) kiindulva kétféleképpen valósították meg **1** vegyületet szintézisét. Az indol (**3**) redukcióját nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-tal ecetsavban végezték [4-5], illetve borán-trimetil-amin komplexszel is megvalósították trifluoecetsavban [6-8] 80-82%-os termeléssel (6. ábra).



6. ábra: **1** előállítása **3** indol-származékból [4-8]

2.4. Az etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (3) előállítási lehetőségei

Az indol az egyik leggyakrabban előforduló gyűrűrendszer a természetes vegyületek körében [11-14]. A teljesség igénye nélkül, néhány példa a biológiailag aktív indol-származékokra: 3-indolecetsav (növényi hormon), szerotonin (neurotranszmitter), melatonin (alvást szabályzó hormon), sztrichnin (neurotoxin), lizergsav (a szintetikus LSD prekursora) (10. ábra).



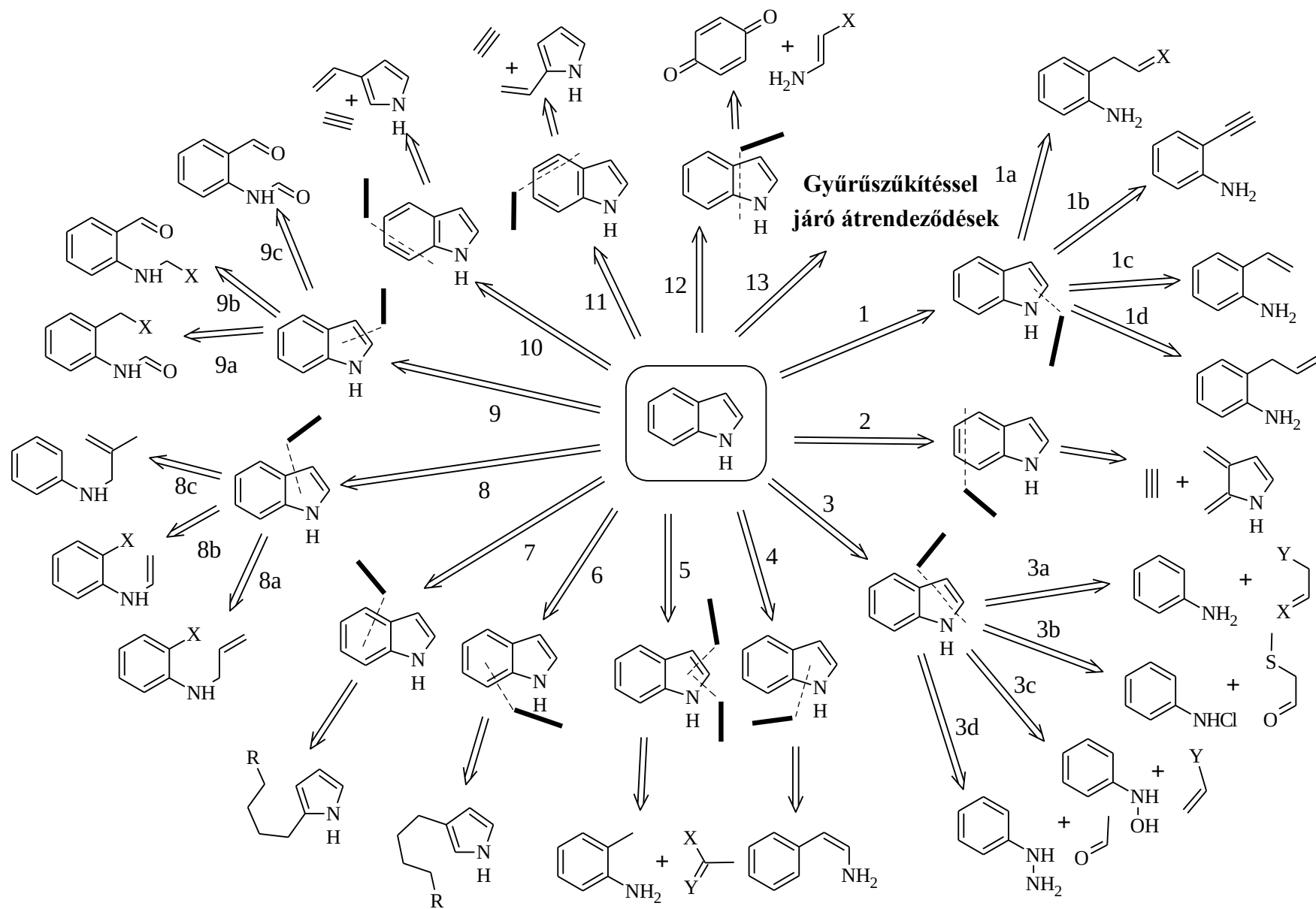
10. ábra: Néhány biológiailag aktív indol-származék

Számtalan indolszintézis ismert. A gyűrűrendszer kialakításának retroszintetikus analízisét a 11. ábra mutatja [14].

A Reaxys[®] adatbázisában összesen 37 publikációban szerepel a **3** indol-származék szintézise. (a legutolsó keresés dátuma: 2014.10.13.). Ezen előállítási lehetőségeket a 11. ábrán bemutatott indol-gyűrűrendszer kialakításának retroszintetikus analízise alapján csoportosítva mutatom be a az óramutató járásával megegyező irányban.

Elsőként azon reakciókat csoportosítom, ahol a gyűrűrendszer kialakítását követően közvetlenül a **3** vegyületet kapták (2.4.1. fejezet).

Ezt követően a kész gyűrűrendszer módosításával történő előállításokat vizsgálom, szintén a 11. ábrán bemutatott retroszintetikus analízis sorrendjében (2.4.2. fejezet).



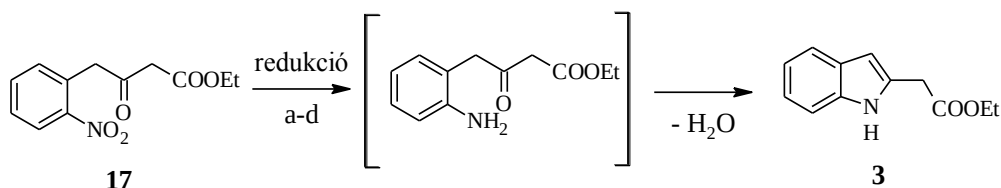
11. ábra: Indol gyűrűrendszer kialakításainak retroszintetikus analízise [14]

2.4.1. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (3) előállítása a gyűrűrendszer kialakításával

Ebben a csoportban azokat a szintéziseket mutatom be, melyek során az indol gyűrű kialakulását követően közvetlenül a 3 célvegyületet kapták termékként.

2.4.1.1. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (3) előállítása 1a retroszintetikus megközelítés alapján

A 11. ábrán 1a-val jelölt út 3 előállítására etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoát (17) nitrocsoportjának redukciójával történhet, mely vízkilépés kíséretében gyűrűbe záródik (12. ábra). Ezen reakciót többféle reagens felhasználásával is elvégezték.



a: TiCl₃/HCl/H₂O (20-30%, 7 ekv.), NH₄OAc/H₂O (4M), aceton, 1 óra

b: Zn, NH₄Cl/H₂O (telített), THF, 2 óra, rt

c: Pd/C, NH₄HCO₂ (11 ekv.), EtOH, 1 óra, rt

d: Pd/C, H₂, EtOH, 20 óra, rt

12. ábra: 3 előállítása 17 β-ketoészterből

a. Titán-triklorid sósavas oldata segítségével ammónium-acetát puffer jelenlétében végzett redukció 75-90%-os termeléssel [5, 15] szolgáltatja 3 intermediert. Ezen módszer előnye a jó kitermelés, azonban nagy mennyiségű ammónium-acetát szükséges a titán-triklorid sósavas oldatának pufferálásához, így nagy mennyiségű hulladék (ammónium-klorid tartalmú szennyvíz) keletkezik, ami jelentősen növeli a szintézis E-faktorát.

b. Szintén kiváló termeléssel (95%) kapták 3 indol-származékot D. Royer és munkatársai [16] 17 szubsztrát THF-os oldatának, cink por és ammónium-klorid telített vizes oldatának reakciójával. Az eljárás komoly hátránya, hogy nagy feleslegben (86 ekv.) használ cink port, és ennek következtében az eljárás méretnövelése nehézségekbe ütközhet, valamint az el nem reagált cink megsemmisítése is jelentősen megnöveli a keletkezett hulladék mennyiségét.

c. Amennyiben a zöld kémiai szempontokat is figyelembe kívánjuk venni, akkor előnyben kell részesítenünk a katalitikus reakciókat. M. I. Attia és munkatársai [17] 10%-os aktív szén-hordozós palládium (Pd/C) katalizált transzfer hidrogénezéssel, 11 ekvivalens ammónium-formiát jelenlétében redukálták a 17 β-ketoészter nitrocsoportját, így 90%-os

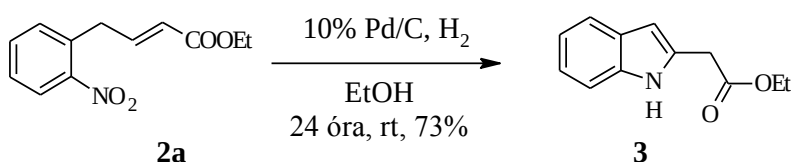
termeléssel kapták az etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetátot (**3**). Ebben az eljárásban egyetlen kivetnivalót találhatunk, miszerint az el nem reagált ammónium-formiát reagensfelesleget vizes extrakcióval el kell távolítani termék mellől.

d. B. Merrill és munkatársai 2006-ban, szabadalmi bejelentésükben [18] leírták **3** vegyület **17**-ből történő előállítását katalitikus hidrogénezéssel (termelés adat nincs megadva). A redukciót **17** szubsztrát etanolos oldatában, 10%-os Pd/C katalizátorral végezték Parr készülékben 3,4 bár hidrogénnyomáson. A reakció 96 óra alatt játszódott le, a nyersterméket tisztítás nélkül továbbreagáltatták.

A fenti módszerek közül a legutóbbi (d) tekinthető a leginkább környezetkímélő és egyben legkönnyebben méretnövelhető, és robusztus eljárásnak. Hátránya azonban a hosszú a reakcióidő.

2.4.1.2. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (**3**) előállítása **1c** és **1d** retroszintetikus megközelítés alapján

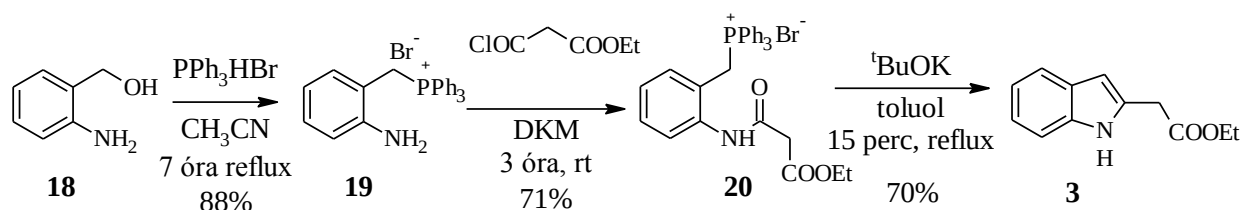
A 2.2.1. pontban leírtakhoz hasonlóan **2** vegyületből (7 minor szennyezővel) **1** vegyületen kívül **3** is előállítható. A **2a** (+7) keveréket ez esetben is a 3. ábrán látható módon **5** aldehyd és **6** etil 2-(trifenil-λ⁵-foszfanilidén)acetát semleges közegben végzett Wittig-reakciójában állították elő [1, 19], majd katalitikus hidrogénezéssel **3** vegyületet kapták oszlopkromatográfiás tisztítást követően 73%-os termeléssel (13. ábra).



13. ábra: **3** előállítása **2a**-ból

2.4.1.3. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (**3**) előállítása **9a** retroszintetikus megközelítés alapján

A 14. ábrán bemutatott reakcióút 2-aminobenzilalkoholból (**18**) indul ki. Először trifenilfoszfónium-hidrobromiddal a megfelelő foszfóniumsót (**19**) alakították ki, majd **19** vegyületet malonsav-félészter-félkloriddal acilezték, végül **20** intermediert frissen készített kálium-*terc*butilát bázis jelenlétében intramolekuláris Wittig-reakcióban 70-78%-os termeléssel **3** vegyületté alakították [7, 20-22].

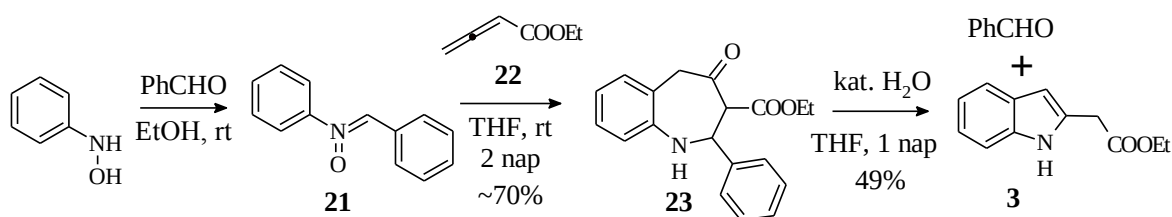


14. ábra: **3** intramolekuláris Wittig-reakcióval történő előállítása [7]

A módszer hátrányaként említhető meg, hogy az utolsó Wittig-reakciós lépésben (**20**→**3**) a trifenilfoszfin-oxid elimináció jelentősen csökkenti az atomhatékonyságot.

2.4.1.4. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (**3**) előállítása gyűrűszűkítéssel, **13** retroszintetikus megközelítés alapján

N-hidroxilánilinből először benzaldehiddel *N*-benzilidén-*N*-fenilamin-oxidot (**21**) állítanak elő Blechert és társai, majd **21** vegyületet etil-allénkarboxiláttal (**22**) reagáltatva **23** tetrahidrobenzazepinon-származékot kapták, melyből katalitikus mennyiségű víz hatására **3** indol-származék és benzaldehid keletkezik [23].

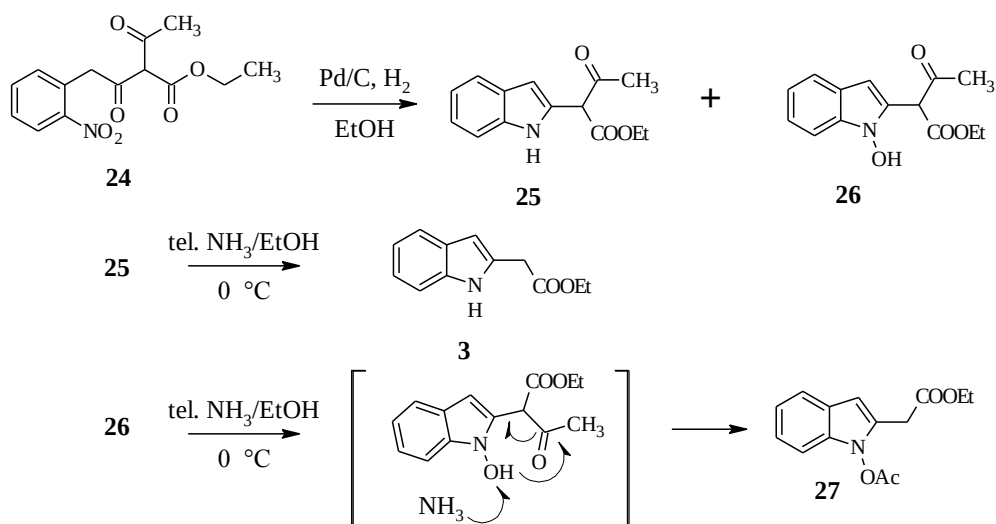


15. ábra: A **3** előállítása *N*-hidroxilánilinből

Megemlítendő azonban, hogy **21** és **22** reakciójában keletkezett **23** vegyületet nem tudták teljesen megtisztítani. ^1H -NMR mérés alapján a nyers termék közel 70%-ban tartalmazta a keletkezett **23** intermediert. Emellett az utolsó lépésben mindössze 49%-os termeléssel nyerhető **3**.

2.4.2. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (**3**) előállítása a már meglévő gyűrűrendszer funkcionálizáltságának módosításával

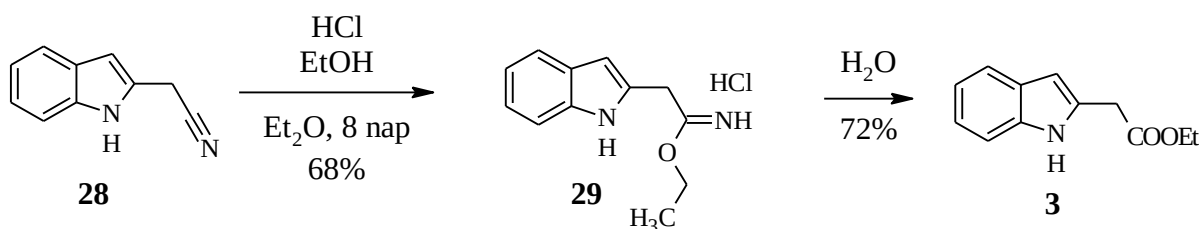
J. Gudjons és munkatársai 1976-ban publikálták **3** indol előállítását [24] (16. ábra).



16. ábra: 3 előállítása, és főbb melléktermékei az etil 2-acetil-4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoátból (24) kiindulva

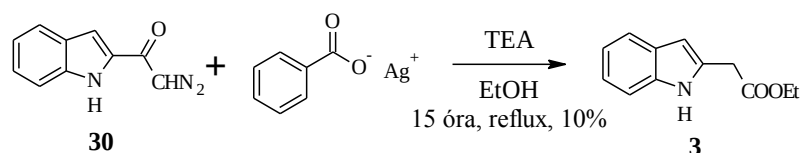
Az etil 2-acetil-4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoátot (24) 2-nitrofenilecetsavkloridból etil-acetoacetát-nátrium sójának C-acilezésével nyerték 80%-os termeléssel. 24 palládium katalizált hidrogénezésével hozzávetőleg 4:1 arányban keletkezett 25:26 vegyület 37% és 9%-os termeléssel. Ezen indol ketobontásával ($\text{tel. NH}_3/\text{EtOH}$) 25 vegyületből kvantitatív mennyiségben keletkezett 3 indol, míg 26 melléktermékből etil [1-(acetiloxi)-1*H*-indol-2-il]acetát (27).

W. Schindler 1958-ban publikálta először 3 indol vegyület előállítását [25] a 17. ábrán bemutatott eljárással. A szintézis (1*H*-indol-2-il)acetonitrilből (28) indult ki. Egy Pinner-reakciót követően etil 2-(1*H*-indol-2-il)etánimidát hidroklorid sót (29) kapott 68%-os termeléssel, majd ennek a hidrolízisével szintetizálta 3 indol vegyületet 72%-os termeléssel.



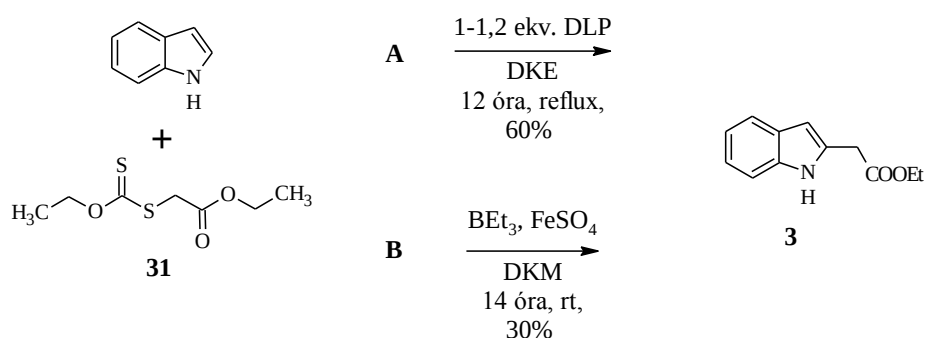
17. ábra: 3 előállítása a 28 acetonitril-származékból.

K. S. Bhandari és V. Snieckus indol-2-diazoketon (30) szelektív bomlását vizsgálták [26]. 30 Vegyület reflux hőmérsékleten tartott etanolos oldatához frissen készített ezüst-benzoát trietil-aminos oldatát csepegtették fénytől védve. Ezen módszerrel azonban csak igen csekély termeléssel (10%) tudták 3 célvegyületet előállítani (18. ábra).



18. ábra: 3 előállítása indol-2-diazoketonból (30)

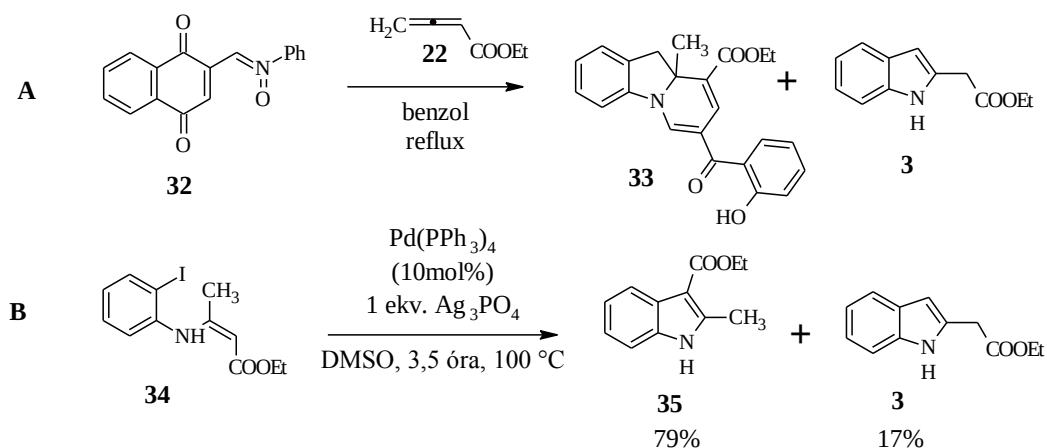
3 Vegyületet két publikációban is előállították gyökös alkilezéssel indolból kiindulva [27-28]. Elsőként Osornio és munkatársai 2003-ban publikálták indol és etil 2-(etoxikarbonotioil)tioacetát (**31**) gyökös reakcióját dilauroil-peroxid (DLP) jelenlétében (19. ábra, A reakciót) 60%-os termeléssel [27].



19. ábra: 3 intermedierek előállítása indol és etil 2-(etoxikarbonotioil)tioacetát (31) reakciójával

2006-ban M. A. Guerra és L. D. Miranda [28] szintén indol és etil 2-(etoxikarbonotioil)tioacetát (**31**) reakcióját vizsgálták trietil-borán gyökkeltő jelenlétében, azonban jóval szerényebb termeléssel (30%) tudták **3** célvegyületet izolálni (19. ábra, B reakciót).

Az irodalomban további két példa szerepel a **3** indolvegyület előállítására, azonban ezekben a reakciókban csak melléktermékként keletkezett az etil 2-(1H-indol-2-yl)acetát (**3**) [29-30]. A teljesség kedvéért a 20. ábrán mutatom be ezt a két reakciót.

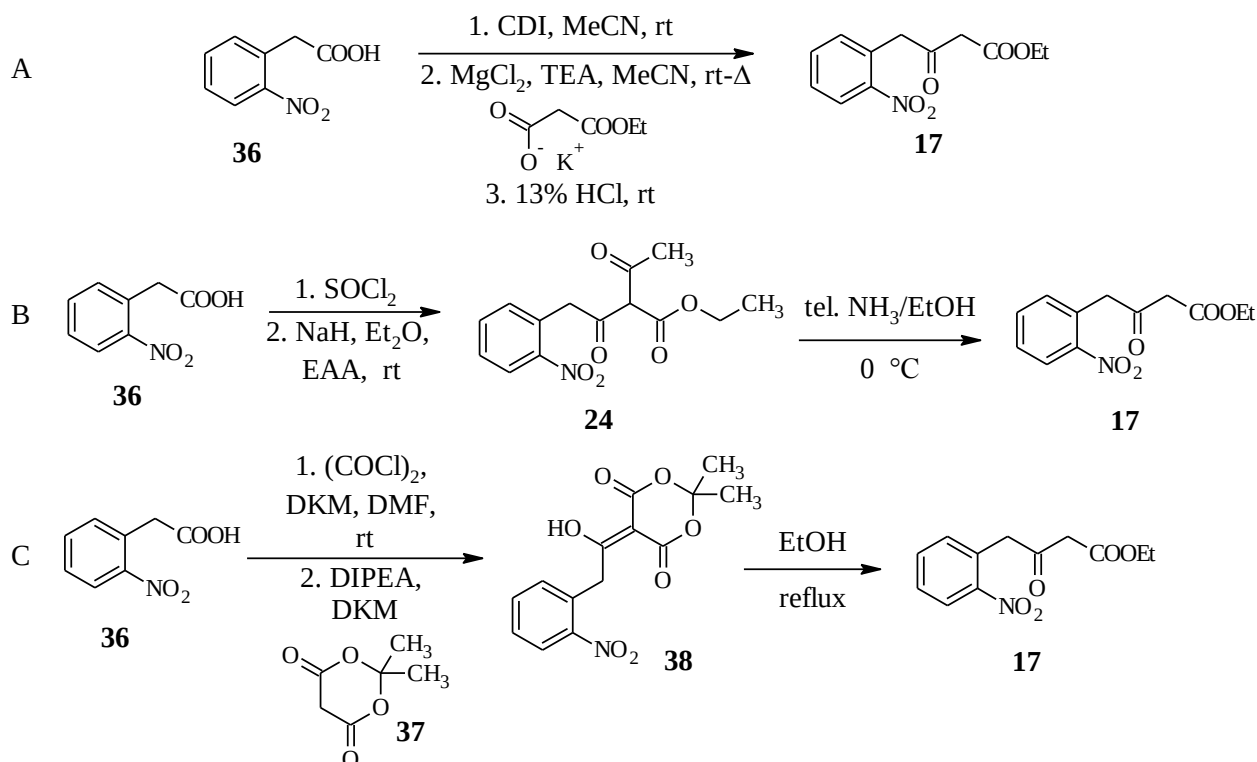


20. ábra: A 3 vegyületet melléktermékként eredményező reakcióutak: A [29] és a B [30]

2.4.3. Etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoát (17) előállítási lehetőségei

A 2.4.1.1. pontban ismertetett etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (3) szintézisének kulcsintermediere az etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoát (17). Ebben a fejezetben ezen molekula előállítási lehetőségeit ismertetem.

A Reaxys[®] adatbázis keresés alapján 10 publikációban összesen 3 féle előállítást mutat be a 17 szintézisére, melyeket 21. ábrán foglalok össze. (a legutolsó keresés dátuma: 2014.10.13.).



21. ábra: 17 β -ketoészter előállítási lehetőségei

Mindhárom reakcióút *orto*-nitro-fenilecetsavból (36) indul ki.

Az „A” reakcióúton először karbonil-diimidazol segítségével aktiválták 36 vegyület karbonsav-csoportját, majd kálium 3-etoxi-3-oxopropanoáttal (malonsav-féletilészter-félkáliumsójával) reagáltatták trietil-amin és magnézium-klorid jelenlétében. A C-acilezést követően 13%-os sósavoldattal szobahőmérsékleten dekarboxilezték, majd egy etanolos átkristályosítást követően 36-94%-os termeléssel [17, 31-32] kapták 17 vegyületet.

A „B” reakcióúton 36 karbonsavat a megfelelő savkloriddá alakították (tionil-kloriddal, vagy oxalil-kloriddal), majd utóbbival acilezték az etil acetoacetát Na-sóját [32]. Az így

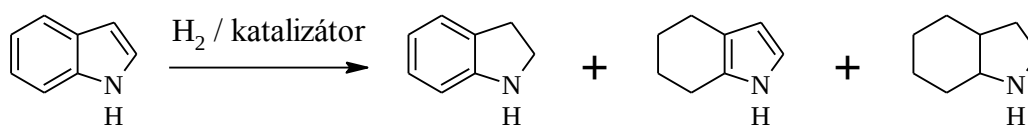
keletkezett etil 2-acetil-4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoátot (**24**) ammóniával telített etanollal reagáltatták, így **17** molekulát 80%-os termeléssel kapták [24, 33-34].

A „C” reakcióút annyiban mutat különbséget az előzőekhez képest, hogy **36**-ból kialakított savkloriddal a meldrum-savat (**37**) DIPEA bázis jelenlétében acilezték, így a 5-[1-hidroxi-2-(2-nitrofenil)etilidén]-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-diont (**38**) 87%-os termeléssel kapták [15-16, 18]. **38** Etanolban reflux hőmérsékleten történő melegítésével acetone és szén-dioxid kilépést követően **17** intermediert kaptak kvantitatív termeléssel.

2.5. Indol és származékainak heterogén katalitikus redukciója

Az alábbi fejezetben *N*-szubsztituátlan indol és származékainak heterogén katalitikus hidrogénezési lehetőségeit foglalom össze.

Az indol hidrogénezése komoly kihívás, hiszen a gyűrűrendszer rezonancia-stabilizált, illetve a keletkező ciklikus szekunder amin katalizátorméregként leállíthatja a reakciót, valamint utóbbi tovább redukálódhat egészen oktahidro-indolig [35] (22. ábra).



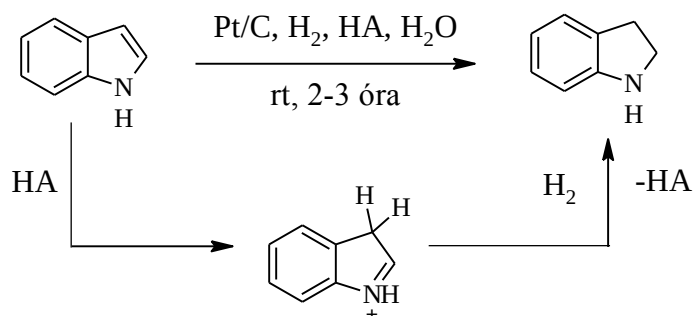
22. ábra: Indol katalitikus redukciója indolinná, és a reakció főbb melléktermékei

Évtizedek óta foglalkoznak indol és származékainak regioszelektív redukciójával indolinné. A legtöbb heterogén katalizált hidrogénezési eljárás csak az *N*-védett indol-származékokra korlátozódik. Az egyetlen szelektívnek mondható eredményt *N*-szubsztituátlan indol→indolin átalakításra J. E. Shaw és munkatársai publikálták 1987-ben, azonban a reakció erélyes körülményeket igényel. 150 bár H₂ nyomáson, 227 °C-on, 10 és fél óra alatt 82%-os konverzióval keletkezett az indolin [36].

Savas körülmények között az indol protonálódni tud C3-as pozícióban, így egy iminium ion keletkezése közben megbomlik az aromaticitás. Ezen „indolénium-ion” hatékonyan hidrogénezhető homogén katalitikus reakciókban aszimmetrikus indolin származékokká királis Pd(CCOCF₃)₂ komplex jelenlétében [37].

Bár a sav használata jó megoldásnak tűnik, ugyanakkor kérdéseket is vet fel. Az indol polimerizációját még gyenge elektrofilek is katalizálni tudják, így jelentős mennyiségű melléktermék képződésével kell számolnunk, valamint a másik probléma a túlhidrogéneződés oktahidro-idollá is megtörténhet [38].

A. Kulkarni és munkatársai célul tűzték ki az indol szelektív, környezetbarát és szelektív redukcióját enyhe reakciókörülmények között [35]. Ezen próbálkozásait és eredményeiket a következőkben ismertetem. Az általuk vizsgált reakción egyenletét a 23. ábrán, a reakcióparaméterek változtatásának hatását pedig a 2. táblázatban mutatom be.



23. ábra: Indol heterogén katalitikus redukciójának vizsgálata [35]

2. táblázat: Indol heterogén katalitikus redukciójakor vizsgált reakcióparaméterek [35]

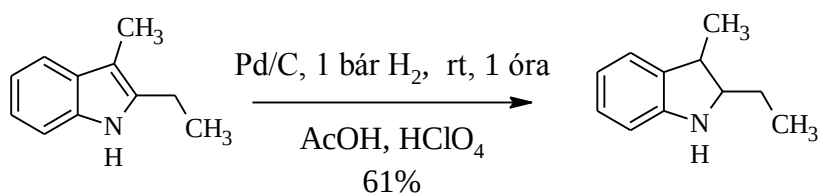
Kísérlet	Katalizátor	Sav	Oldószer	Nyomás (bár)	Idő (óra)	Konverzió (%) ^a	Szelektivitás (%) ^{a,b}
1	Pt/C	-	EtOH	50	2	2	100/0
2	Pt/C	TFA	EtOH	50	2	62	77/23
3	Pt/C	TFA	MeOH	50	2	66	76/24
4	Pt/C	TFA	toluol	50	2	53	38/62
5	Pt/C	TFA	<i>n</i> -hexán	50	2	61	71/29
6	Pt/C	TFA	CF ₃ CH ₂ OH	50	2	100	100/0
7	Pt/C	TFA	H ₂ O	50	2	67	81/19
8	Pt/C	CSA	H ₂ O	50	2	100	87/13
9	Pt/C	<i>p</i> -TSA	H ₂ O	50	2	100	85/15
10	Pt/C	HCOOH	H ₂ O	50	2	52	100/0
11	Pt/Al ₂ O ₃	TfOH	H ₂ O	50	2	78	100/0
12	Pd/C	<i>p</i> -TSA	H ₂ O	50	2	88	100/0
13	Pt/C	<i>p</i> -TSA	H ₂ O	50	2	56	100/0
14	Pt/C	<i>p</i> -TSA	H ₂ O	10	2	36	100/0
15	Pt/C	<i>p</i> -TSA	H ₂ O	20	2	56	100/0
16	Pt/C	<i>p</i> -TSA	H ₂ O	30	2	78	100/0
17	Pt/C	<i>p</i> -TSA	H ₂ O	40	2	82	100/0
18	Pt/C	<i>p</i>-TSA	H₂O	30	3	100	100/0
19	Pt/C	-	H ₂ O	30	3	3	100/0

^a A nyerstermék GC mérése alapján, ^b indolin/melléktermékek aránya (fő melléktermék: oktahirdindol, dimerek-trimerek és ezek megfelelő redukált formájuk)
Minden mérést szobahőmérsékleten végeztek

Tapasztalatuk szerint, sav nélkül mindössze nyomokban jelent meg a várt termék (kísérlet: 1). Egy ekvivalens triluorecetsavat alkalmazását vizsgálták különböző oldószerekben (kísérlet: 2-5), melynek során megfigyelték, hogy az oldószer növekvő nukleofilitásával nő a reakció szelektivitása is. A szerzők ezt azzal magyarázták, hogy a közeg nukleofilitásának csökkenésével nő a reakcióelegy savassága, ezzel elősegítve a polimerizációs mellékreakciókat. Ezt úgy támasztották alá, hogy a reakciót vízben végezték el és ekkor semmilyen polimerizációs melléktermék képződését nem tapasztalták (kísérlet: 7).

A következő lépésben egyéb Brönsted-savakat vizsgáltak vizes közegben (kísérlet: 8-11). *Para*-toluolszulfonsav és kámforszulfonsav alkalmazásakor azt tapasztalták, hogy teljes konverzió mellett az egyetlen melléktermék az oktahidro-indol volt. Gyengébb (hanyagyasav) és erősebb (trifluormetánszulfonsav) savakat is kipróbáltak, ám ezeknél vagy csökkent konverziót, vagy kisebb szelektivitást figyeltek meg (kísérlet: 9, 10). Miután kiválasztották az oldószert, katalizátort és savat (víz, Pt/C, *p*-TSA) a nyomást és reakcióidőt optimalták (kísérlet: 12-18). Az optimális reakciókörülményeket a 2. táblázat 18. kísérletében leírt paraméter együttesével kapták.

Wee és munkatársai 1992-ben egy hasonló reakciót publikáltak (24. ábra) [39].



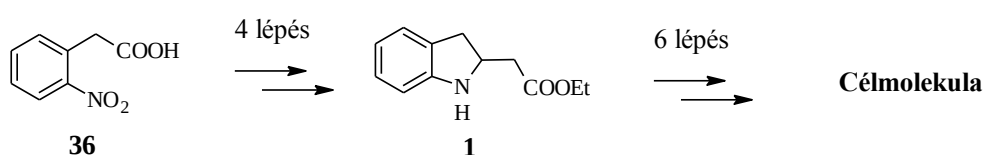
24. ábra: 2-etil-3-metil-(2,3-dihidro-1*H*-indol) katalitikus redukciója

Ugyan közepes termeléssel kapták a 2,3-diszubsztituált indolin-származékot, de ezt enyhe körülmények alkalmazásával, szobahőmérsékleten, és légköri nyomáson érték el.

3. Saját munka

3.1. Bevezetés, célmeghatározás

Munkámat 2013 januárjában kezdtem a Richter Gedeon Nyrt. Gyógyszerkémiai Kutatólabor III. osztályán. Diplomamunkám témájául egy olyan, az irodalomban korábban nem leírt vegyület (25. ábra, **Célvegyület**) előállítását és előállíthatóságának vizsgálatát kaptam, amely egy farmakológiailag aktív vegyületcsalád szintetikus kulcs-intermediere. Szellemitulajdon-védelmi okokból jelen dolgozat tárgyát **1** vegyület előállításának vizsgálata képezi.



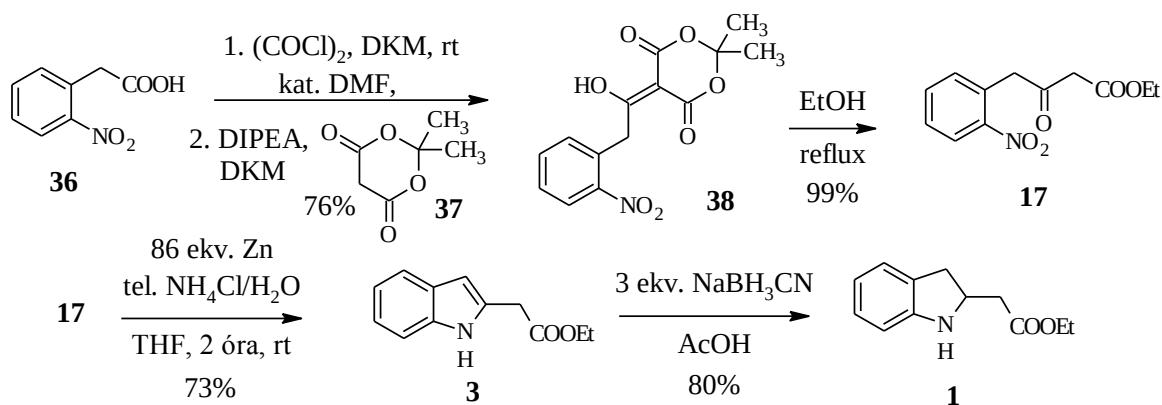
25. ábra: Diplomamunkám témája

Az osztályon folyó egyik kutatási témának olyan szakaszába kapcsolódtam bele, ahol egy vegyületcsalád elsőként előállított tagjainak bízató farmakológiai teszteredményei további származékok előállítását illetve az elől haladó aktív vegyületek nagyobb mennyiségben történő szintézisét követelték meg. Ahhoz, hogy a 25. ábrán jelzett **Célmolekulából** nagyobb mennyiségeket állíthassunk elő, a hozzá vezető tízlépéses szintézis szuboptimális lépéseit a méretnöveléssel párhuzamosan előnyös irányba igyekeztem módosítani, elsősorban az eredeti szintetikus lépéssor belső logikájának megtartásával. Ismeretes, hogy a gyógyszerkémiai szintézisek tervezésekor az elsődleges szempont a gyorsaság, munkám során azonban figyelembe vettem méretnövelhetőségi, gazdaságossági (reagens megválasztása, hozamok növelése), valamint biztonságtechnikai és környezetvédelmi szempontokat is.

Először a kutatócsoport által alkalmazott szintézisút első változatát és annak gyenge pontjait, majd irodalmazási munkám alapján megvalósított megoldásokat (reagens megválasztását, alternatív reakcióút kidolgozását) mutatom be.

3.2. A szintézisút első változata és annak elemzése

A kutatócsoportunk korábbi munkája alapján a 26. ábrán bemutatott reakciósor szolgált kiindulásként. A cink ammónium-kloridos redukciós gyűrűzárás kivételével (l. **17**→**3**) reprodukáltam az eredeti előíratot, ezt a lépést más reagensek alkalmazásával valósítottam meg.



26. ábra: A szintézisút első változata **1** előállítására

Először 2-nitrofenil ecetsav (**36**) és oxalil-klorid reakciójával 2-nitrofenil ecetsav-kloridot állítottam elő, majd ezt tovább reagáltattam deprotonált Meldrum-savval (**37**). A C-acilezési reakcióban az 5-[1-hidroxi-2-(2-nitrofenil)etilidén]-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion (**38**) intermediert állítottam elő.

Az eljárás előnye, hogy a Meldrum-sav alacsony pK_a értéke (pK_a = 5; [40]) miatt alkáli-alkoholátok helyett elég diizopropil-etil-amint (DIPEA) használni a malonsavszármazék deprotonálásához. Négy 10 g-os sarzs (**36** kiindulási vegyületből) átlagtermelése 66% volt. A reprodukciós kísérletek alapján kiderült, hogy a hozam nagymértékben ingadozik (43-77%). A nyerstermék oldószertartalmának minimálisra való csökkentésével ez a probléma elkerülhető.

Az 5-[1-hidroxi-2-(2-nitrofenil)etilidén]-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion (**38**) etanolban végzett alkoholízise során, aceton és szén-dioxid elimináció mellett, etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoát intermediert (**17**) állítottam elő kvantitatív termeléssel.

Tapasztalataim alapján az alkoholízis, illetve a feldolgozás (egyszerű bepárlás) során nem keletkezik melléktermék, ezért fontos, hogy tiszta **38** vegyületből induljunk ki, ugyanis így nem szükséges a keletkezett β-ketoészter (**17**) tisztítása.

Kutatócsoportunkban az etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetátot (**3**), irodalmi reprodukció alapján **17** szubsztrát THF-os oldatának, cink por és telített ammónium-klorid vizes oldatának reakciójával állították elő először [16].

Az irodalmi eljárás komoly hátránya, hogy nagy feleslegben (86 ekv.) használja a cink port. Hogy ez szemléletes legyen, 73%-os termelés mellett 1 g etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (3) előállításához 39 g cink porra van szükség. Ezen eljárás méretnövelése nehézségekbe ütközhet, valamint az el nem reagált cink megsemmisítése is jelentősen megnöveli a keletkezett nehézfém tartalmú hulladék mennyiségét.

Az etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetátot (3) oszlopkromatográfiás tisztítását követően nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-tal redukáltam ecetsavas közegben. Ezzel az eljárással jó termeléssel kaptam az etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetátot (1), azonban ezt az eredményt beárnyékolja, hogy savas közegben kell dolgoznunk, és biztonságtechnikai szempontokat figyelembe véve nem kedvező a cián-tartalmú redukálószer alkalmazása. A reakcióban 3 ekvivalens nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-ot alkalmaztam, így nagy mennyiségű ciános szennyvíz keletkezett, melynek kezelése költséges.

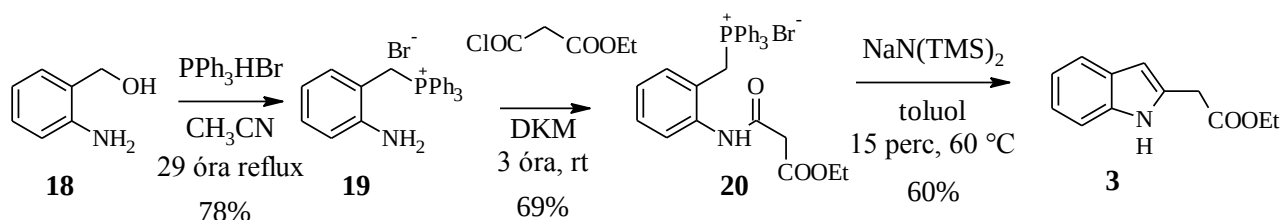
A kezdeti reakciósor gyenge pontjait azonosítva, javaslatot tettem:

- 3 intermedier alternatív előállítására,
- 17 vegyület redukciós gyűrűzárásának más reagensekkel való kivitelezését:
 - titán-triklorid redukálószerrel
 - ammónium-formiáttal, transzfer katalitikus hidrogénezéssel
 - katalitikus hidrogénezéssel.

Elsőként az alternatív reakcióutat szeretném bemutatni (3.3. fejezet), és összehasonlítani a kiindulási reakciósorral, majd ezt követően 17 vegyület cink és ammónium-kloridos redukciójának kiváltására tett kísérleteimet tárgyalom (3.4 fejezet).

3.3. Alternatív reakcióút 3 intermedier előállítására

Az etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (3) alternatív előállítására a 27. ábrán bemutatott reakciósort választottam irodalmazásom (2.4.1.3. fejezet) és foszforkémiai érdeklődésem alapján.



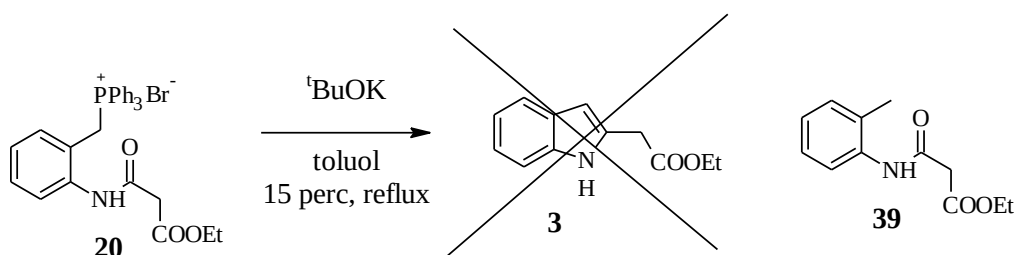
27. ábra: Alternatív reakcióút 3 intermedier előállítására

Először 2-aminobenzilalkoholt reagáltattam trifenilfoszfónium-hidrobromiddal. Itt azt tapasztaltam, hogy az irodalomban megadottnál nagyobb reakcióidőre van szükség a teljes

konverzió eléréséhez. A 2-aminobenzil-trifenilfoszfónium-hidrobromid (**19**) 2 reakció alapján 78%-os átlagtermeléssel sikerült előállítanom.

Ezt követően **19** vegyületet 1,7 ekvivalens etil 3-kloro-3-oxopropanáttal (malonsav-féletilészter-félkloriddal) reagáltattam, így 4 reakció alapján 69%-os átlagtermeléssel kaptam **20** intermediert.

A [2-(etoxikarbonilacetamido)benzil]trifenilfoszfóniumbromid (**20**) intramolekuláris Wittig-reakciója során váratlanul azt tapasztaltam, hogy ha reakcióközeg a legkisebb mértékben víznyomokat tartalmaz, akkor, a várt **3** célvegyület helyett etil 2-[(2-metilfenil)karbamoil]acetát (**39**) keletkezik a reakció során, trifenilfoszfin-oxid képződése mellett (28. ábra).



28. ábra: Váratlan melléktermék képződése az intramolekuláris Wittig-reakció során

A mellékreakció kiküszöbölésére az alábbi módosításokat végeztük el:

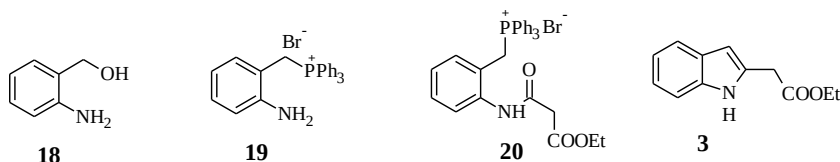
- A kiindulási **20** vegyületet foszfor-pentoxid mellett szárítottam vákuum exsikkátorban a maradék víznyomok eltüntetése érdekében.
- A reakcióhoz használt toluolt kihevített 3Å pórusméretű molekulaszitával szárítottam.
- A reakciót megelőzően argon atmoszféra alatt összemért **20** szubsztrát és a toluol szuszpenzióját fél órán át Dean-Stark feltétellel refluxáltattam, hogy az esetleges víznyomoktól megszabaduljak az azeotróp desztilláció során.
- Nem készítettünk frissen kálium-*terc*butoxidot, helyette kereskedelmi forgalomban kapható nátrium-bisz(trimetilszilil) amid 1M-os THF-es oldatát használtuk bázisként, ami szeptumon keresztül könnyedén, inert atmoszféra alatt adagolható.

A fent említett változtatásokkal összességében 60%-os termeléssel sikerült **20** vegyületből **3** indol-származékot előállítani, alátámasztva ezzel az abszolút vízmentes közeg szükségességét.

Az irodalmi termeléseket és a saját termeléseimet, valamint az eredeti recepthez képest végrehajtott változtatásokat a 3. táblázatban mutatom be. A kezdeti reakciósor (26. ábra)

össztermelése **3** intermediér előállításáig 56% volt, míg az intramolekuláris Wittig-reakciót tartalmazó reakciósoré (a legjobb termelésekkel számolva) mindössze 41% volt.

3. táblázat: Az alternatív reakciósor termeléseinek összehasonlítása az irodalmi adatokkal

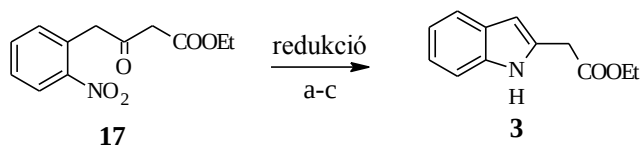


Kísérlet	Reakció	Legjobb termelés (%)	Átlag termelés (%)	Irodalmi termelés [7] (%)	Változtatás az irodalmi recepthez képest
1	18→19	81	78 ^a	88	29 óra reflux, (7 helyett)
2	19→20	84	69 ^b	71	-
3	20→3	60 ^c		70	^t BuOK helyett NaN(TMS) ₂

^a 2 reakció alapján; ^b 4 reakció alapján; ^c Nem került megismétlésre a reakció

3.4. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (**3**) előállításának vizsgálata 17 β -ketoészterből

A cink ammónium-kloridos redukció hátrányairól már esett szó a 3.2. pontban. Ennek kiváltására javaslatot tettem irodalmazásom alapján (2.4.1.1. fejezet) és a 29. ábrán jelölt reakciókat végeztem el.



a: 7 ekv. TiCl₃ (10%-os) HCl/H₂O (20-30%), NH₄OAc/H₂O (4M), aceton, 1 óra, rt

b: Pd/C, NH₄HCO₂ (11 ekv.), EtOH, 1 óra, rt

c: Pd/C, H₂, EtOH, 20 óra, rt

29. ábra: Cink ammónium-kloridos redukció kiváltására irányuló próbálkozásaim

Az eredeti és az általam elvégzett redukciók termeléseit, valamint az irodalmi termeléseket a 4. táblázatban foglaltam össze.

A titán-trikloridos redukció során (4. táblázat: 2) hasonló termeléssel jutottam **3** intermediérhez, mint ahogy korábban kutatócsoportunk a cink ammónium-kloridos redukcióesetében tapasztalt (4. táblázat: 1). Azonban ezen eljárás alkalmazásakor nagy mennyiségű hulladék keletkezik, ami jelentősen növeli a szintézis e-faktorát.

A palládium katalizált transzfer hidrogénezéssel és a katalitikus hidrogénezéssel (4. táblázat: 3, 4) szignifikánsan jobb termeléssel sikerült **3** intermediert izolálnunk, mint

korábban. A transzfer hidrogénezésnél valamelyest magasabb volt a termelés (5%-al) ellenben ezen reakció feldolgozása során az el nem reagált ammónium-formiátot vizes extrakcióval el kellett távolítani a termék mellől, ami a katalitikus hidrogénezés esetében nem szükséges.

4. táblázat: Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (**3**) előállításának vizsgálata **17** β -ketoészterből

Kísérlet	Reagensek, körülmények	Legjobb termelés (%)	Irodalmi termelés (%)
1	Zn (89 ekv.), NH ₄ Cl/H ₂ O (telített), THF, 2 óra, rt	73	95 [16]
2	7 ekv. TiCl ₃ (10%), HCl/H ₂ O (20-30%), NH ₄ OAc/H ₂ O (4M), aceton, 1 óra	75	75 [15]
3	Pd/C, NH ₄ HCO ₂ (11 ekv.), EtOH, 1 óra, rt	96	88 [3]
4	Pd/C, H ₂ , EtOH, 20 óra, rt	91	N.A.

3.5. **17 katalitikus hidrogénezésének optimalizálása a Thales Nano H-Cube[®] folyamatos áramú hidrogénező készülékében**

Az áramlós kémia lehetőséget nyújt a reakcióparaméterek gyors, költséghatékony optimalizására. Ezen előnyt használtam ki a Thales Nano H-Cube[®] folyamatos áramú katalitikus hidrogénező készülék használatával.

Célul tűztem ki **3** vegyület előállításának vizsgálatát katalitikus módszerekkel.

3.5.1. **3 intermedier előállítása különböző katalizátorok használatával**

3 Előállításának vizsgálatát a megfelelő katalizátor kiválasztásával kezdtem. A **17** vegyület 0,05 M-os etanolos oldatát 500 μ l/perc áramlási sebességgel az alábbi katalizátor tölteteken vezettem keresztül Full H₂ módban (1 atmoszféra hidrogén nyomásnak felel meg) és szobahőmérsékleten: Raney[®]-Nickel, aktív szén hordozós palládium (Pd/C), és alumínium-oxid hordozós palládium (Pd/Al₂O₃) katalizátor. Az eredményeket a 5. táblázatban mutatom be.

5. táblázat: Katalizátor kiválasztása

Kísérlet	Katalizátor	Konverzió (%)	Szelektivitás 3-ra nézve (%)	Szelektivitás 1-re nézve (%)	Egyéb szennyezők (%)
1	Ra-Ni	65,6	33,0	0,0	52,3
2	Pd/C	100,0	91,4	0,7	8,0
3	Pd/Al ₂ O ₃	100,0	98,5	0,1	1,4

^a nyerstermék LCMS UV detektorának %-ai alapján

A Raney®-Nickel katalizátor esetén nem tapasztaltam teljes konverziót, valamint nagy mennyiségben keletkeztek melléktermékek, így ez a módszer nem vezetett eredményre.

A Pd/C katalizátor esetén hasonló eredmény kaptam, mint a hagyományos (batch) eljárás során: teljes konverzió mellett 91%-ban **3** intermedier keletkezett. Hagyományos technikával ilyen reakcióparaméterek mellett 91%-os termeléssel kaptam **3** intermediert (ld. 4. táblázat: 4).

A Pd/Al₂O₃ katalizátor esetén szintén teljes konverzióval és közel teljesen szelektíven a várt **3** intermediert kaptuk. Ez a megoldás jelentősen kedvezőbb a kezdeti 73%-os cink ammónium-kloridos redukcióhoz képest, hiszen a körülményes feldolgozással ellentétben (szűrés, extrakció, reagensfelesleg megsemmisítés, oszlopkromatográfia) egy bepárlást követően további tisztítás nélkül sikerült **3** intermediert izolálnom.

Megfigyeltem, hogy minimális mennyiségben (5. táblázat: 2,3) keletkezik az etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát (**1**) célvegyület is. Ezért logikusnak tűnt, hogy a redukciós gyűrűzárást és az indol C2-es helyzetben lévő kettőskötés telítését egy lépésben valósítsuk meg. Ezért célul tűztünk ki egy atmoszférikus nyomású konszekutív katalitikus redukció kidolgozását az H-Cube® készülék segítségével, mely során **17** intermedierből közvetlenül az **1** célvegyületet nyerhetjük, ezzel értékes időt és vegyszerköltséget megtakarítva!

3.5.2. 1 indolin előállításának vizsgálata 17 intermedier konszekutív katalitikus hidrogénezésével

A 3.5.1 pontban vizsgáltam **17** β-ketoészter katalitikus hidrogénezését különböző katalizátorokkal. A 5. táblázatban bemutatott eredmények alapján a Pd/C katalizátor alkalmazásakor keletkezett a legtöbb **1** célvegyület, így a további kísérleteinkben ezt alkalmaztuk.

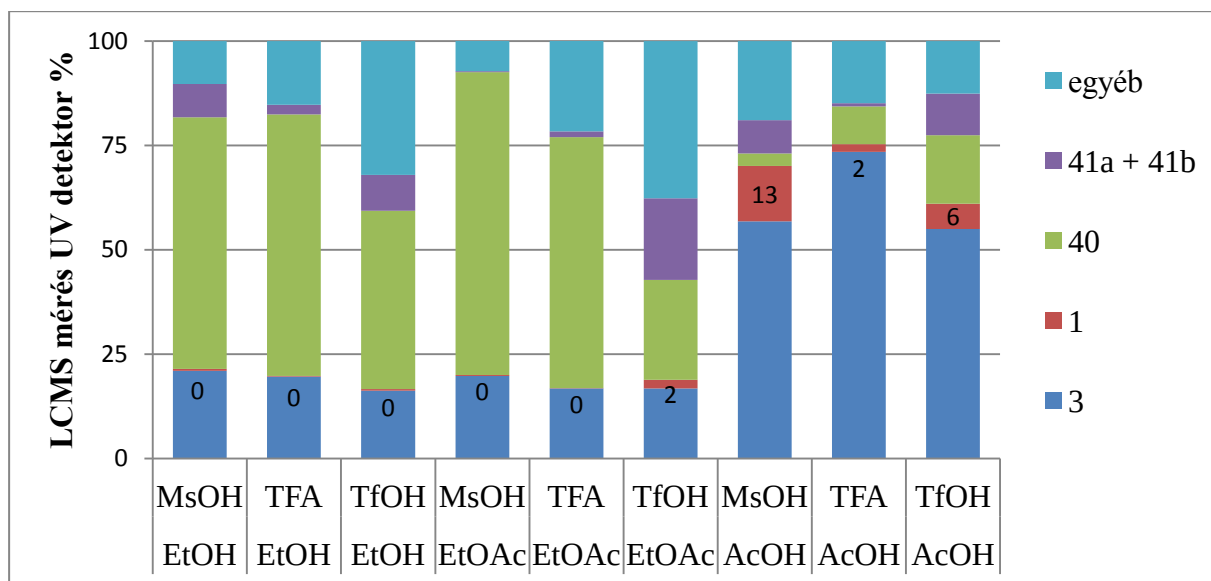
Ahogy az az irodalmazásból kiderül (2.5 fejezet) a Pd/C heterogén katalitikus reakciók magasabb hidrogén nyomáson (+5 bár) játszódnak le, azonban sav katalizátor hozzáadásával az indol C3-as helyzetben protonálódni tud, és a keletkezett „indolénium-ion”, a megbontott aromás gyűrűrendszer okán könnyebben redukálódik. Elsőként a megfelelő oldószer – sav párosok hatását vettem górcső alá. Ennek megfelelően 3 oldószert (etanol, etil-acetát és ecetsav) és 3 különböző szerves sav (metánszulfonsav, trifluorecetsav, trifluormetánszulfonsav) kombinációját vizsgáltam. A savat egy ekvivalens mennyiségben adtam a reakcióelegyhez. Az eredményeket az 6. táblázatban foglaltam össze valamint az

átláthatóság kedvéért az 1. diagramban ábrázoltam az oldószer és sav katalizátor függvényében a nyers termék összetételét (az LCMS UV detektorának %-ait).

6. táblázat: Oldószer és sav katalizátor kiválasztása

osz.	sav kat.	Szelektivitás 3-ra	Szelektivitás 1-re	220 m/z	405, 447 m/z	Egyéb melléktermékek
EtOH	MsOH	21	0	60	8	10
	TFA	20	0	63	2	15
	TfOH	16	0	43	9	32
EtOAc	MsOH	20	0	73	0	7
	TFA	17	0	60	1	23
	TfOH	17	2	24	20	38
AcOH	MsOH	57	13	3	8	19
	TFA	73	2	9	1	15
	TfOH	55	6	16	10	13

A reakciókat 0,05M-os koncentrációban, 1 ekv. sav hozzáadásával, szobahőmérsékleten és Full H₂ módban (1 bár H₂ nyomáson) végeztem, 8 ml-es térfogatban



1. diagram: Oldószer és sav katalizátor függvényében a nyers termék összetétele (LCMS mérés UV detektor %)

A reakciók során három jellegzetes melléktermék képződését figyeltem meg. Az egyik, (az 1. diagramon zölddel jelölt) az MS mérésben 220 pszeudo-molekulaionnál ($[M+H]^+=220,2$) jelenik meg (a továbbiakban **40**-el jelölöm), a másik kettőt egybe véve (az 1. diagramon lilával jelölt) a 405 és 447 pszeudo-molekulaionnál ($[M+H]^+=405, 447$) ad jelet (A továbbiakban **41a** és **41b**-vel jelölöm). A főbb melléktermékek azonosítása folyamatban van,

azonban irodalmi analógiák alapján **40** molekula az *N*-hidroxi-indolszármazéknak felelhet meg ($M_{mi}=219,237$; $[M+H^+]=220,2$), míg **41a** és **41b** molekulák az indol-származék dimerének ($M_{mi}=404,174$; $[M+H^+]=405,1$), és annak acilezett származékának ($M_{mi}=446,184$; $[M+H^+]=447,1$) felelhet meg.

Az 1. diagramról leolvasható, hogy az etanol és az etil-acetát nem alkalmas a célvegyület előállítására, hiszen csupán minimális mennyiségben keletkezik várt **1** vegyület, míg jelentős mennyiségű **40** vegyület keletkezik főtermékként. Ecetsav alkalmazása esetén már lényegesen több etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát (**1**) keletkezett, azonban itt az etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (**3**) a főtermék.

Tekintettel arra, hogy az ecetsav és metánszulfonsav kombinációban keletkezett a legnagyobb mértékben **1** célvegyület, ezért a következőkben ecetsav oldószerben és metánszulfonsav savkatalizátor jelenlétében vizsgáltam a szubsztrát koncentráció, savkatalizátor mennyisége és a hőmérséklet hatását a reakcióra. Az eredményeket a 7. táblázatban foglalom össze valamint a 2. diagramban ábrázolom.

Ecetsav oldószerben, szobahőmérsékleten, 0,05 - 0,005 M koncentráció tartományban vizsgáltam a reakciót 1, 3 és 6 ekvivalens metánszulfonsavval. A legjobbnak a 0,025M koncentrációjú 3 ekv. metánszulfonsav paraméterek bizonyultak. Ezen paraméteregyüttest választottam ki a hőmérséklet függés vizsgálatára.

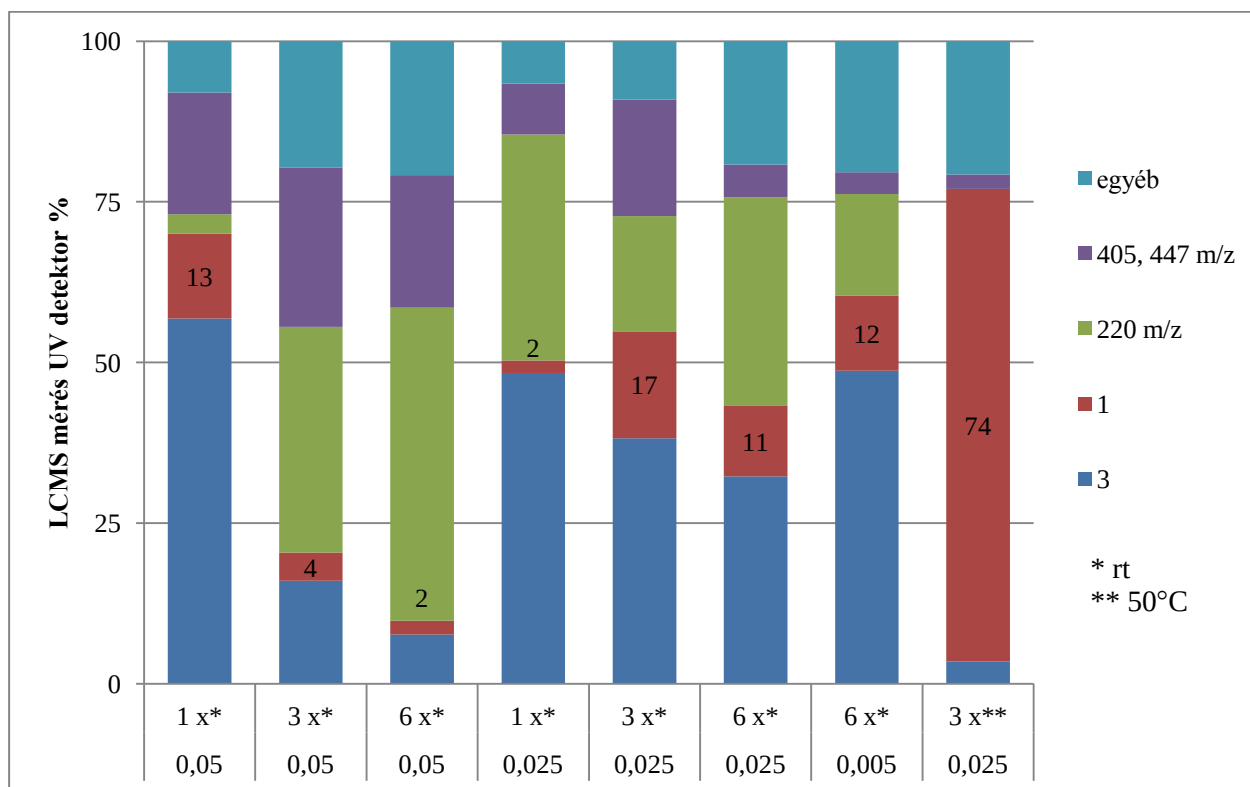
A hőmérsékletet 50 °C-ra emelve, azt tapasztaltam, hogy több, mint 73%-os szelektivitással a kívánt etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát (**1**) keletkezett.

Ezen reakcióparamétereket „visszaültettük” hagyományos, szakaszos technikába. Másfél órás reakcióidő után a vékonyréteg-kromatográfias vizsgálat alapján fő termékként **1** indolin-származék keletkezett főtermékként. A reakcióelegy feldolgozását követően 74%-os termeléssel sikerült előállítani a kívánt célmolekulát (**1**) **17** vegyület redukciójával.

Ezzel sikerült egy új eljárást kidolgoznunk a 2 szubsztituált-indolin származékok előállítására könnyen hozzáférhető **17**-típusú vegyületekből légköri nyomású konszekutív heterogén katalitikus eljárással.

7. táblázat: A redukció koncentráció, sav-felesleg és hőmérsékletfüggésének vizsgálata

c (M)	MsOH (ekv.)	T (°C)	Szelektivitás 3-ra (%)	Szelektivitás 1-re (%)	220 m/z (%)	405, 447 m/z (%)	Egyéb mellék- termékek (%)
0,05	1 x	rt	57	13	3	19	8
0,05	3 x	rt	16	4	35	25	20
0,05	6 x	rt	8	2	49	21	21
0,025	1 x	rt	48	2	35	8	7
0,025	3 x	rt	38	17	18	18	9
0,025	6 x	rt	32	11	33	5	19
0,005	6 x	rt	49	12	16	3	20
0,025	3 x	50	3	74	0	2	21

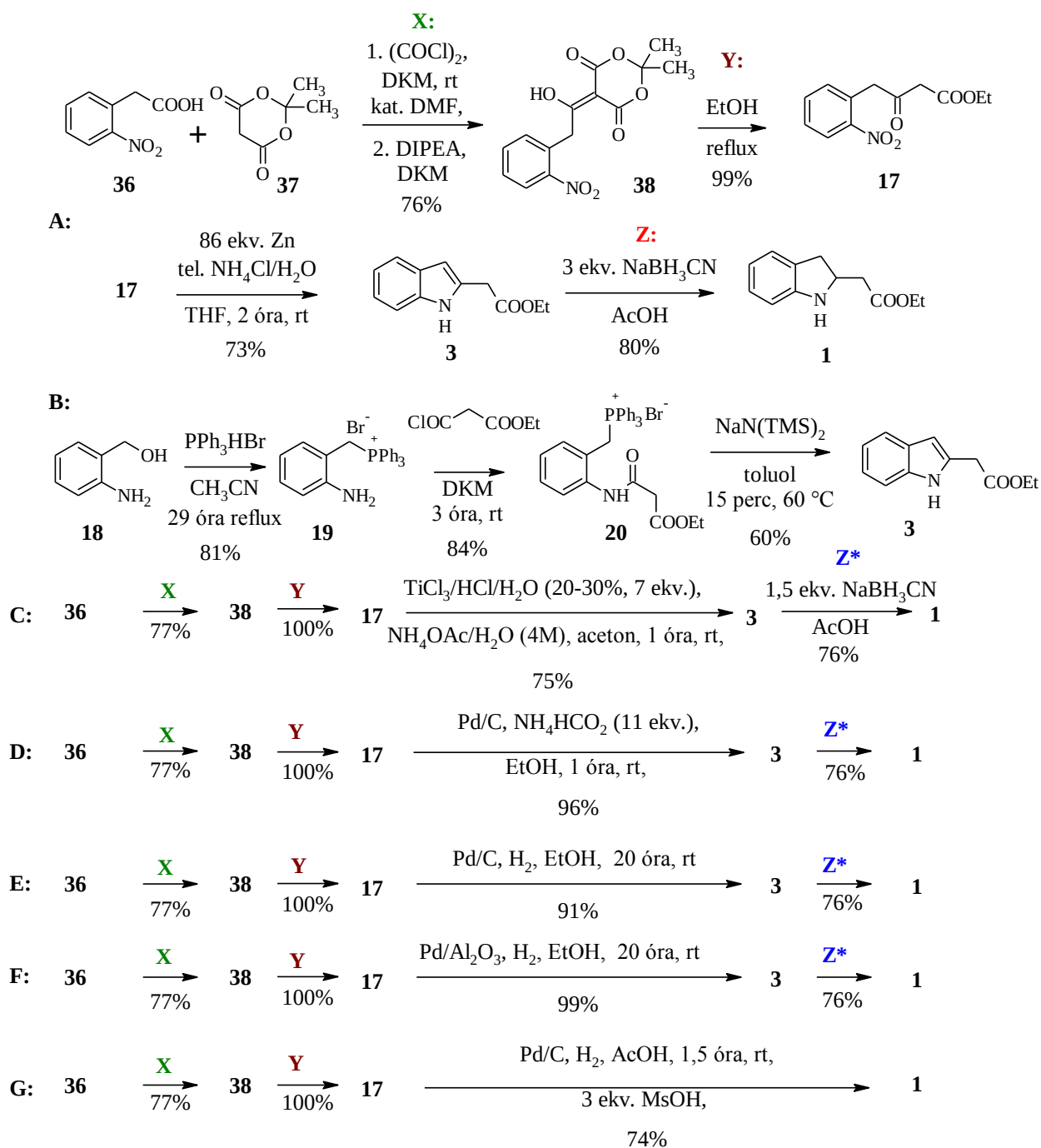


2. diagram: A savmennyiség, koncentráció és hőmérsékletfüggése 17 β -ketoészter
konszekutív katalitikus hidrogénezésének

3.6. Reakcióutak összehasonlítása

Ebben a pontban hasonlítom össze az elsőként alkalmazott reakcióutat és ennek javítására tett kísérleteink eredményeit. Az összehasonlítás szempontjai a termelés, ciklusidő, tisztítási műveletek, reagensek ára, biztonságtechnikai megfontolások.

A reakcióutak összegzését (a legjobb termelésadatokkal) a 31. ábrán és a 8. táblázatban mutatom be.



31. ábra: Etil (2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát (**1**) szintéziseinek összegzése
(a legjobb termelésekkel feltüntetve)

8. táblázat: Reakcióutak összehasonlítása

Reakcióút	Össztermelés (%)	"Batch" ciklusidő	Tisztítási eljárások ^a
A	44	4 nap	1 K + 2 O.
B	33	6 nap	2 K + 2 O
C	44	4 nap	1 K + 2 O
D	56	4 nap	1 K + 2 O
E	53	4 nap	1 K + 2 O
F	58	N.A. ^b	N.A. ^b
G	57	2 nap	1 K + 1 O

^aK= kristályosítás; O= oszlopkromatográfia; ^bMég nem került kipróbálásra hagyományos technikával

A 8. táblázatban A-val jelölt első reakcióút szolgál alapul az összehasonlításra.

Az össztermelés adatokból látszik, hogy az intramolekuláris Wittig-reakciót tartalmazó reakcióút (B) alkalmazásával alacsonyabb termelést értem el, mint a kiindulási reakcióssal. E mellett fontos megemlíteni, hogy alacsony atomhatékonyság jellemzi a B reakcióutat a trifenilfoszfin-oxid elimináció miatt, így jelentősen nő az eljárás során keletkezett hulladék mennyisége, valamint hosszabb a reakció átfutási ideje („batch” ciklusidő). Megjegyzendő, hogy ipari eljárások esetén gazdaságos lehet a trifenilfoszfin-oxid regenerálása szilánnal.

A „C” reakcióút össztermelése és ciklusideje megegyezik az első szintézisútéval. Hátránya azonban, hogy a titán-triklorid reagens ára meglehetősen magas, és nagy mennyiségű ammónium-acetát puffert igényel a 20-30%-os sósavoldat megfelelő pH-ra való beállítása, így sok hulladék keletkezik a reakció során.

Az ammónium-formiátos transzfer hidrogénezésnél (D) és a Pd/C katalizált hidrogénezésnél (E) jelentős mértékben nőtt az össztermelés. Utóbbiak előnye az eddigiekkel (A-C) szemben, hogy nincs szükség vegyszeres redukálószerre **17**→**3** átalakításhoz, illetve kevesebb hulladék keletkezik. A katalitikus hidrogénezésnek további előnye van a transzfer hidrogénezéssel szemben, hogy nem szükséges a reagensfelesleg extrakcióval történő eltávolítása a nyerste termék mellől.

Az Al₂O₃ hordozós palládium katalizált redukciót nem sikerült a dolgozat beadásáig hagyományos technikával kipróbálni, így ennek a reakcióútnak nem lehet biztonsággal megadni a batch ciklusidejét ennek a reakcióútnak. Ám ha feltételezzük, hogy hasonló szelektivitással megy végbe a reakció hagyományos szakaszos technikával, mint azt ahogy az

áramlásos rendszerben tapasztaltam, akkor ez jelentősen csökkentheti a reakciósor átfutási idejét, hiszen nem szükséges **3** intermedier oszlopkromatográfiás tisztítása.

A **3**→**1** átalakításra az eredeti reakcióúton (A) 3 ekvivalens nátrium-[ciano-trihidridoborát(III)]-ot alkalmaztam 80%-os termeléssel. Ezen felesleget felére (máxfél ekv.) csökkentettem, így 76%-os termeléssel kaptam **1** indolint.

Az áramlásos kémia segítségével kidolgozott **17**→**1** átalakításnak előnye, hogy a környezetre kifejezetten veszélyes redukálószeret (NaBH_3CN és TiCl_3) egy atmoszférikus nyomású heterogén katalitikus hidrogénezési eljárással tudtam helyettesíteni. Ezzel **1** célvegyület előállítása zöldebb lett, hiszen kevesebb hulladék keletkezik, továbbá kevesebb oszlopkromatográfiás tisztítást igényel az eljárás így ráadásul felére csökkent az **1** egyület előállítási ideje!

4. Kísérletek részletes leírása

A reakciók vékonyréteg-kromatográfiás követéséhez Merck gyártmányú alumínium lemezre gyárilag felvitt Kieselgel 60 F₂₅₄ adszorbenst használtunk (5-6 cm közé futtatva). A kifejlesztett kromatogramok feltjait CAMAG típusú UV lámpával ($\lambda_1 = 254$ nm; $\lambda_2 = 366$ nm) detektáltuk, az előhívást klórozást követően *o*-tolidin 2,5 g/l koncentrációjú vizes oldatába történő bemerítéssel végeztük.

Az oszlop-kromatográfiás tisztításokat Merck gyártmányú Kieselgel 60 adszorbenssel (szemcseméret: 0,040 – 0,063 mm) végeztük. Flash kromatográfiás tisztításokhoz Büchi típusú készüléket (Büchi C-620 kontrol egység, C-660 frakció gyűjtő, C-601 pumpák, C-635 UV detektor) használtunk.

Celite[®] ágyas szűrésekhez szűrési segédanyagként Sigma-Aldrich gyártmányú Celite[®]545 típusú segédanyagot használtunk.

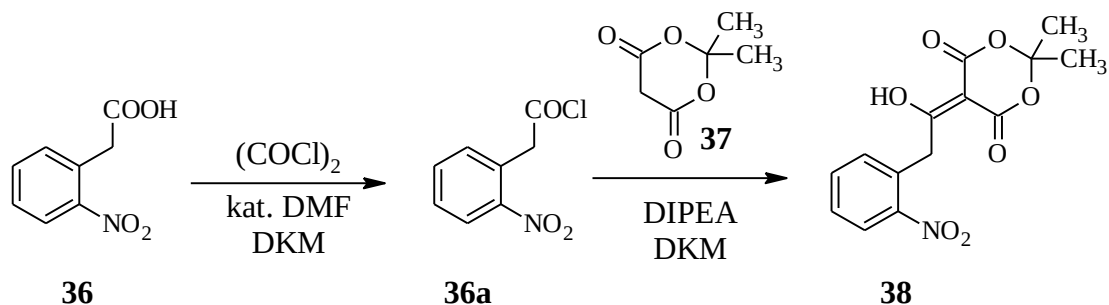
Az NMR spektrumok OneNMR mérőfejjel felszerelt, 399,8 MHz-es protonfrekvenciájú Varian NMR System típusú spektrométeren készültek 25 °C-on, CDCl₃ (a foszfóniumsók esetén DMSO-*d*₆) oldószerben. A méréseket és jelhozzárendeléseket magam végeztem az Open Access készüléken. A VnmrJ 3.2A szoftver mérőprogramjait standard beállításokkal használtam az egydimenziós ¹H és ¹³C{¹H} spektrumok, valamint egyes vegyületek esetén további APT, 2D HSQC, COSY vagy TOCSY spektrumok felvételéhez. A CDCl₃ oldószerben felvett spektrumok kémiai eltolódás (δ) skáláját mindkét mag esetén a TMS referenciaanyag jelére kalibráltam (0,00 ppm). Az előállított vegyületekről készült spektrumokra gyári spektrumszámuk alapján hivatkozom.

Az olvadáspontot Büchi (B540) oldvádpont mérő készüléken határoztam meg. Az olvadáspont értékek nem korrigáltak.

A HPLC-MS mérések egy Agilent 1100 típusú folyadék kromatográfiás rendszerrel (G1311A kvaterner gradiens pumpa, G1367B automatikus mintavevő, G1316A kolonna termosztát és G1315B dióda soros detektor) összekötött 6120 kvadrupól tömeg spektrométerrel készültek, mely egy ESI ionforrással (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) volt ellátva.

Nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) méréseinket Thermo LTQ-FT Ultra tömegspektrométerrel (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) végeztük elektroporlasztásos ionizáció alkalmazásával, pozitív polaritás mellett. A mintákat az adatgyűjtést és kiértékelést Xcalibur 2.1 szoftverrel végeztük (Thermo Fisher Scientific Inc.)

4.1. 5-[1-hidroxi-2-(2-nitrofenil)etilidén]-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion (38) előállítása



10,0 g 2-nitrofenil-ecetsavat (**36**) (1 ekv., 55,2 mmol, 181,145 g/mol) és 100 ml DKM-t bemérünk egy 250 ml-es 3 nyakú, argon be- és kivezetéssel, hőmérővel, és szeptummal ellátott lombikba. Így sárga szuszpenziót kapunk. Hozzáadagolunk 6 ml oxalil-kloridot (1,25 ekv., 70 mmol, 126,93 g/mol, 1,48 g/cm³) és 4-5 csepp DMF-ot. Ekkor a reakcióelegy pezseg és kitisztul, sárga oldatot eredményezve. Szobahőmérsékleten 1 órát kevertetjük, majd vékonyréteg kromatográfiás analízishez mintát veszünk, amit izopropil-aminba cseppentünk 2-nitrofenil-ecetsav-amidot képezve. A vékonyréteg kromatográfiás (VRK) analízis alapján (DKM:MeOH = 9:1; R_f (**36**) = 0,63; R_f (**savamid**) = 0,93) kiindulási ecetsavszármazék (**36**) nem detektálható. A reakcióelegyet rotációs filmbepárlón bepároljuk, az így előállított savkloridot 20 ml DKM-ban oldjuk és felhasználásáig argonnal átöblített lombikban tároljuk. Közben egy, a fentivel megegyezően összeállított 250 ml-es lombikba argon atmoszférában bemérünk 8,0 g (1 ekv., 55,2 mmol, 144,25 g/mol) Meldrum-savat (**37**), melyet 100 ml DKM-ban oldunk (halványsárga oldat). NaCl-os jeges vizes hűtés mellett, fél óra alatt adagoluk be 20,0 ml (2 ekv., 0,11 mol) DIPEA-t úgy, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 2 °C-felé. Ezt követően a frissen elkészített 2-nitrofenil-ecetsav-klorid (**36a**) oldatot adagoluk a reakcióelegybe fél óra alatt. Egy órát 0 °C-on, majd a hűtést megszüntetve kevertetjük a reakcióelegyet. Másfél óra elteltével, a vékonyréteg kromatográfiás vizsgálat alapján (DKM:MeOH = 9:1; R_f (**savamid**) = 0,92; R_f (**38**) = 0,59), a reakcióelegy kiindulási savklorid-származékot (**36a**) nem tartalmaz. A reakcióelegy pH-ját 1 M-os sósav oldattal pH = 2-re állítjuk (kb. 55 ml kell). Elválasztjuk a fázisokat, a vizes fázist 3 x 50 ml DKM-nal extraháljuk, az egyesített szerves fázist 50 ml telített NaCl oldattal mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, szűrjük, majd rotációs filmbepárlón bepároljuk. Az így kapott sötétbarna-pirosas olajat etanolban eldörzsöljük, és éjszakára a hűtőbe rakjuk. Másnap szűrjük, hideg etanollal és dietil-éterrel mossuk, szárítószekrénybe (40 °C-on) szárítjuk, így 12,8 g (76%) bézsszínű szilárd anyagot kapunk.

¹H NMR: (399,8 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1,80 (s, 6 H, 2xCH₃); 4,81 (s, 2H, CH₂); 7,42 (dd, *J* = 7,6; *J* = 1,0; 1H; HAr); 7,53 (ddd, *J* = 8,2; *J* = 7,5, *J* = 1,4 1H, HAr), 7,65 (ddd, *J* = 7,5; *J* = 7,5; *J* = 1,3; 1H, HAr); 8,18 (dd, *J* = 8,2; *J* = 1,2; 1H; HAr); 15,5 (br. s, 1H, OH) ppm.

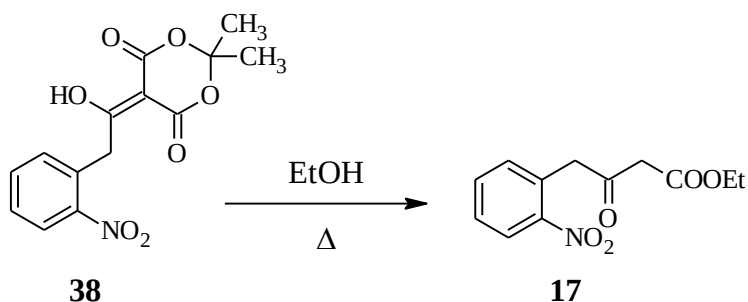
¹³C NMR: (100,5 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 26,8 (2xCH₃); 41,3 (CH₂); 91,4 (C); 105,6 (C); 125,4 (CH-Ar); 129,1 (CH-Ar); 129,2 (C); 133,8 (CH-Ar); 133,9 (CH-Ar); 148,5 (C); 160,5 (C); 170,8 (C); 193,1 (2xCO) ppm.

LC-MS: =96,93%; *m/z* = 330,0 [M+Na]⁺. [C₁₄H₁₃NO₇; M_r = 205,256]

Op: 119-121 °C (Irodalmi: 114-116 °C [16])

CAS-RN: 1069111-98-3

4.2. Etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoát (17) előállítása



CaCl₂ csővel és visszafolyó hűtővel ellátott 250 ml-es egynyakú lombikba 11,3 g (36,7 mmol, 307,256 g/mol) **38** vegyületet és 100 ml etanolt mérünk be, így sárgás szuszpenzióhoz jutunk. Háromnegyed óra refluxáltatást követően a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján (n-hexán:etil-acetát = 4:1; R_f (**38**) = 0,55; R_f (**17**) = 0,91) a reakcióelegyben a kiindulási anyag (5-[1-hidroxi-2-(2-nitrofenil)etilidén]-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion (**38**)) nem detektálható. Ezt követően a reakcióelegyet rotációs filmbepárlón bepároljuk, szárítjuk, így 9,2 g (>99%) aranybarna olajhoz jutottunk, mely másnapra kikristályosodik.

¹H NMR: (399,8 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1,30 (t, J = 7,2; 3H, CH₃); 3,64 (s, 2H, CH₂); 4,23 (q, J = 7,1, 2H, OCH₂); 4,26 (s, 2H, CH₂); 7,32 (dd, J = 7,6; J = 1,0; 1H, HAr); 7,48 (ddd, J = 8,2; J = 7,5; J = 1,0; 1H, HAr); 7,61 (td, J = 7,5; J = 1,3; 1H, HAr); 8,13 (dd, J = 8,2; J = 1,1; 1H, HAr) ppm.

¹³C NMR: (100,5 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 14,1 (CH₃); 47,8 (CH₂); 49,3 (CH₂); 61,6 (OCH₂); 125,3 (CH-Ar); 128,7 (CH-Ar); 129,7 (C); 133,74 (CH-Ar); 133,77 (CH-Ar); 167,0 (COO); 198,2 (CO) ppm.

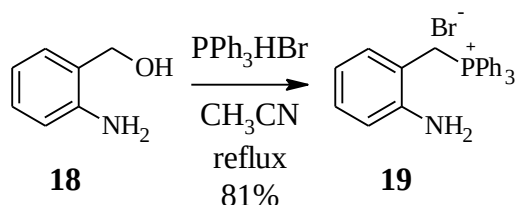
HRMS: (ESI +) [M+H]⁺, Számított (C₁₂H₁₄O₅N): 252.08665; mért: 252.08649.

LC-MS: =100%; m/z = 269,2 [M+NH₄]⁺. [C₁₂H₁₃NO₅; M_r = 251,236]

Op: 57-58 °C (Irodalmi: 53-54 °C [16])

CAS-RN: 66073-33-4

4.3. 2-Aminobenzil-trifenilfoszfóniumhidrobromid (19) előállítása 2-aminobenzilalkoholból (18)



Refluxhűtővel és CaCl_2 -os csővel ellátott 1 literes egynyakú lombikba, bemérünk 8,3 g (1 ekv., 64,4 mmol, 123,152 g/mol) 2-aminobenzilalkoholt és 460 ml acetonitrilt. Addig melegítjük a szuszpenziót, amíg az acetonitril refluxálni kezd, majd beadagolunk 23,1 g (1 ekv., 64,4 mmol, 343,197 g/mol) trifenilfoszfin-hidrobromidot. Másnap (29 óra kevertetés után) a vékonyréteg-kromatográfiás analízis alapján (DKM:MeOH = 9:1; R_f (**18**) = 0,48; R_f (**19**) = 0,26) a kiindulási 2-aminobenzilalkohol nem volt detektálható. A reakcióelegyet szűrtjük, a szilárd anyagot exsikkátorba szárítjuk. Az anyalúgot bepároljuk és forró acetonitrilben digeráljuk. A vékonyréteg-kromatográfiás analízis alapján mind a kiszűrt, mind az anyalúg bepárlásával kapott szilárd anyag egységes termék, ezért ezeket egyesítjük. Exsikkátorban történő szárítását követően 24,5 g törtfehér port kapunk 81%-os termeléssel.

^1H NMR: (399,8 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) δ = 4,95 (d, $^2J_{PH}$ = 14,8; 2H; CH_2); 6,31 (t, J = 7,4; 1H); 6,53 – 6,62 (átfedő dublettek, 2H); 6,98 (t, J = 7,6; 1H) 7,61 - 7,77 (m, 12H); 7,84 – 7,93 (t, J = 7,9; 3H) ppm. Az NH_2 igen széles jele az alapvonalba olvad 5,00 ppm környékén.

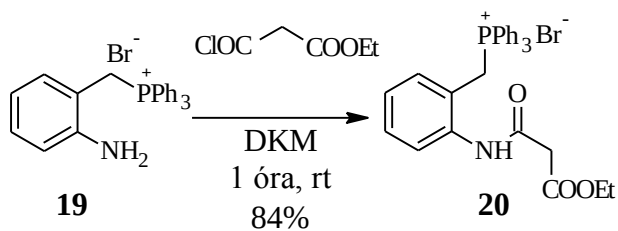
^{13}C NMR: (100,5 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ = 24,1 (d, $^1J_{PC}$ = 47; CH_2); 109,3 (d, $^2J_{PC}$ = 8,5); 115,72 (d, $^4J_{PC}$ = 16,2; CH-Ar); 115,75 (d, $^4J_{PC}$ = 17,0, CH-Ar); 118,2 (d, $^1J_{PC}$ = 84,7; 3xC); 129,2 (d, $^5J_{PC}$ = 3,4; CH-Ar); 129,8 (d, $^3J_{PC}$ = 12,3; 6xCH-Ar); 131 (d, $^3J_{PC}$ = 5,1; CH-Ar); 133,9 (d, $^2J_{PC}$ = 9,9; 6xCH-Ar); 134,8 (d, $^4J_{PC}$ = 2,8; 3xCH-Ar); 148,1 (d, $^3J_{PC}$ = 5,4; C- NH_2) ppm.

HRMS: (ESI +) $[\text{C}]^+$, Számított ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NP}$): 368.15626; mért: 368.15582.

Op: 237 - 241 °C (Irodalmi: 238 - 240 °C [41])

CAS-RN: 78133-84-3

**4.4. [2-(Etoxikarbonilacetamido)benzil]trifenilfoszfóniumbromid (20) előállítása
2-aminobenzil-trifenilfoszfóniumhidrobromidból (19)**



Egy 100 ml-es egynyakú lombikba bemérünk 4,9 g (1 ekv., 10,9 mmol, 448,335 g/mol) 2-aminobenzil-trifenilfoszfóniumhidrobromidot és 25 ml DKM-t. Az így keletkezett fehér szuszpenzióhoz 2,4 ml (1,7 ekv., 18,5 mmol, 150,56 g/mol, 1.176 g/cm³) etil-malonil-kloridot mérünk, és 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Egy óra elteltével a vékonyréteg-kromatográfiás analízis alapján (DKM:MeOH:NH₄OH = 9:1:0,1; R_f (**19**) = 0,48; R_f (**20**) = 0,6) a kiindulási 2-aminobenzil-trifenilfoszfóniumhidrobromid nem volt detektálható. A reakcióelegyet rotációs filmbepárlón bepároljuk, etanollal és dietil-éterrel mossuk, vákuum exszikkátorban P₂O₅ mellett szárítjuk, így 5,1 g (84%) bézsszínű szilárd terméket kapunk.

¹H NMR: (399,8 MHz, DMSO-d₆, 25 °C) δ = 1,18 (t, *J* = 7,1; 3H, CH₃); 3,22 (s, 2H; CH₂CO); 4,08 (q, *J* = 7,1; 2H, OCH₂); 5,26 (d, *J* = 15,3; 2H); 6,96 (dt, *J* = 8,0; *J* = 2,0; 1H, CH-Ar); 7,01 (1, 1H, CH-Ar); 7,28 – 7,35 (m, 1H, CH-Ar); 7,5 (d, *J* = 8,1; 1H, CH-Ar); 7,63 (dd, *J* = 12,6; *J* = 8,0; 6H, CH-Ar); 7,72 (td, *J* = 8,0; *J* = 3,5; 6H, H-Ar); 7,89 (t, *J* = 8,0; 3H, CH-Ar); 9,78 (brs, 1H, NH) ppm.

¹³C NMR: NMR (100,5 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): δ = 13,9 (CH₃); 25,0 (d, ¹*J*_{PC} = 47,6; P-CH₂); 42,6 (CH₂); 60,6 (OCH₂); 117,6 (d, *J* = 85,4; 3xC-Ar); 120,8 (d, *J* = 7,8; C-Ar); 125,31 (d, *J* = 10,0; CH-Ar); 125,34 (d, *J* = 10,0; CH-Ar); 128,9 (d, *J* = 3,7; CH-Ar); 130,0 (d, *J* = 12,5; 6xCH-Ar); 131,4 (d, *J* = 5,1; CH-Ar); 133,8 (d, *J* = 10,0; 6xCH-Ar); 135,0 (d, *J* = 2,9; 3xCH-Ar); 137,2 (d, *J* = 6,1; C-Ar); 164,0 (CO); 167,5 (COO) ppm.

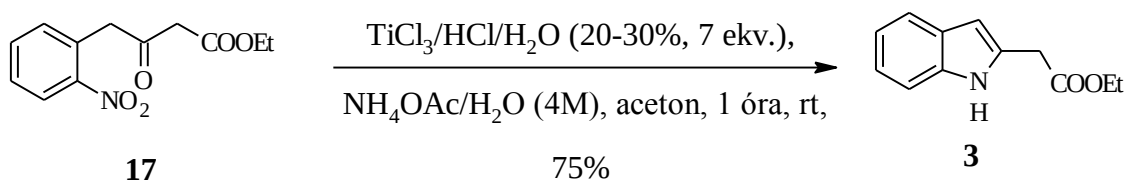
HRMS: (ESI +) [C]⁺, Számított (C₃₀H₂₉O₃NP): 482.18796; mért: 482.18752.

Op: 234-238 °C. (Irodalmi: 236 °C [42])

CAS-RN: 101315-54-2

4.5. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (3) előállításai

4.5.1. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (3) előállítása titán-trikloridos redukcióval



2 l-es egyynyakú lombikba bemérünk 8,9 g (1 ekv., 35,5 mmol, 251,235 g/mol) etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoátot (**17**) majd 120 ml acetont. A szuszpenziót addig kevertjük szobahőmérsékleten, amíg mind kiindulási anyag feloldódik sárga oldatot eredményezve. Ekkor 885 ml (10 ekv., 3,54 mol, 63,06 g/mol) 4M-os ammónium-acetát oldatot, majd intenzív kevertetés és külső vizes hűtés mellett 400 ml 10m/m%-os (~20-30%-os sósav oldatban) titán(III)-klorid oldatot adunk a reakcióelegyhez, ami azonnal sötétkék színűre változik enyhe exotermia mellett. Negyed óra múlva a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján (n-hexán:etil-acetát = 4:1; R_f (**17**) = 0,2; R_f (**3**) = 0,45) a kiindulási **17** vegyület nem detektálható. A reakcióelegyhez 300 ml etil-acetátot adunk, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 4x 350 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 1 x 350 ml telített sóoldattal mossuk.

Az elválasztást követően a szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, szűrjük, rotációs filmbepárlón bepároljuk, így 6,7 g világosbarna nyersterméket kapunk, melyet 60x400 mm-es Omnifit üvegoszlopon (szilikagél, toluol: 0-5% etil-acetát gradiens, majd izokratikus elegy) flash-oszlopkromatográfiával tisztítunk. A terméket tartalmazó frakciókat összepárolva, majd szárítva 5,4 g (75%) tiszta **3** terméket kapunk.

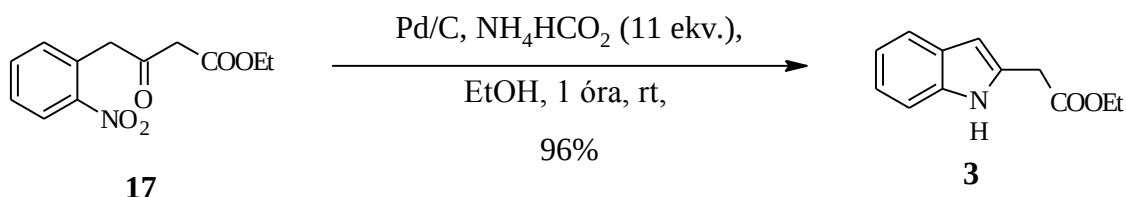
¹H NMR: (399,8 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 1,3 (t, *J* = 7,1; 3H, CH₃); 3,82 (brd, *J* = 0,9; 2H, CH₂); 4,21 (q, *J* = 7,2; 2H, OCH₂); 6,34 (brs, 1H); 7,08 (ddd, *J* = 7,8; *J* = 7,1; *J* = 1,1; 1H, HAr); 7,15 (ddd, *J* = 8,0; *J* = 7,1; *J* = 1,2; 1H, HAr); 7,33 (dqu, *J* = 8,0; *J* = 1,0; 1H, HAr); 7,54 (d, *J* = 7,8; 1H, HAr); 8,67 (brs, 1H, NH) ppm.

¹³C NMR: (100,5 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 14,2 (CH₃); 34,0 (CH₂); 61,4 (OCH₂); 101,8 (CH-Ar); 110,8 (CH-Ar); 119,6; 119,8 (CH-Ar); 120,1 (CH-Ar); 121,7 (CH-Ar); 128,2; 130,6; 136,3; 170,6 (CO) ppm.

HRMS: (ESI +) [M+H]⁺, Számított (C₁₂H₂₄O₂N): 204.10191; mért: 204.10177.

CAS-RN: 33588-64-6

4.5.2. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (3) előállítása transzfer hidrogénezéssel



500 ml-es egynyakú lombikba bemérünk 11,0 g (1ekv., 43,8 mmol, 251,235 g/mol) etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoátot (**17**) majd 200 ml etanolt. A sárgás szuszpenziót addig kevertetjük argon atmoszféra alatt szobahőmérsékleten, amíg a kiindulási anyag feloldódik sárga oldatot eredményezve. Ekkor 1,3 g (1,24 mmol, 2,8%) 10%-os Pd/C katalizátort, majd külső vizes hűtés mellett 32,0 g (503 mmol, 11,5 ekv., 63,06 g/mol) ammónium-formiátot adunk a reakcióelegyhez. Egy óra kevertetés után a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján (n-hexán:etil-acetát = 4:1; R_f (**17**) = 0,2; R_f (**3**) = 0,45) a kiindulási etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoát (**17**) nem detektálható. A reakcióelegyet Celiten[®] szűrjük, rotációs filmbepárlón bepároljuk, 50 ml dietil-éterben felvesszük (aranysárga oldat), 2x 25 ml vízzel mossuk, hogy a szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítjuk, rotációs filmbepárlón bepároljuk, így 8,5 g (96%) világossárgás átlátszó olajat kapunk. Mivel a termék bomlékony, további felhasználásig argon atmoszféra alatt, napfénytől védve hűtőben tároljuk.

^1H NMR: Lásd: 4.5.1. fejezet

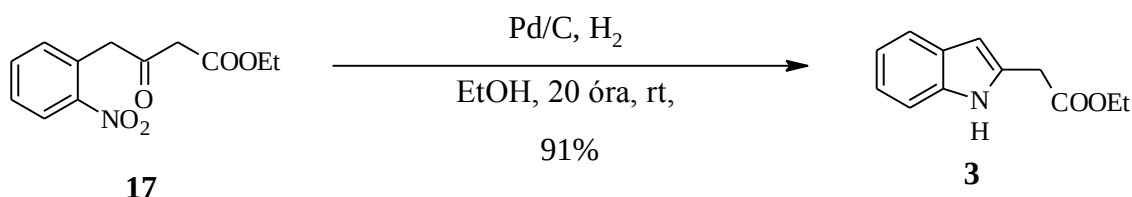
^{13}C NMR: Lásd: 4.5.1. fejezet

HRMS: Lásd: 4.5.1. fejezet

LC-MS: =100%; m/z = 204,1 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2; M_r = 203,237]$

CAS-RN: 33588-64-6

4.5.3. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (3) előállítása katalitikus hidrogénezéssel



Egy argon bevezetővel, és hidrogén bevezetővel ellátott 250 ml-es egynyakú lombikba bemérünk argon atmoszféra alatt 1,1 g (1ekv., 4,4 mmol, 251,235 g/mol) etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoátot (**17**) majd 20 ml etanolt. A sárgás szuszpenziót addig kevertetjük szobahőmérsékleten, amíg mind kiindulási anyag feloldódik sárga oldatot eredményezve. Ekkor 0,1 g 10%-os Pd/C katalizátort adunk a reakcióelegyhez, majd a ballonból hidrogén gázt vezetünk a lezárt, kevertetett reakcióelegybe. Húsz óra kevertetés után a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján (*n*-hexán:etil-acetát = 4:1; R_f (**17**) = 0,2; R_f (**3**) = 0,45) a kiindulási etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoát (**17**) nem detektálható. A reakcióelegyet Celiten[®] szűrjük, rotációs filmbepárlón bepároljuk. A nyersterméket 3,8 g szilikagélre pároljuk diklórmétános oldatából, 35 g-os oszlopon hexán 0:20% etil-acetát gradienssel, majd izokratikus eleggyel oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat összepároljuk, így 0,75 g (91%) etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetátot (**1**) kapunk. Mivel a termék bomlékony, további felhasználásig argon atmoszféra alatt, napfénytől védve hűtőben tároljuk.

¹H NMR: Lásd: 4.5.1. fejezet

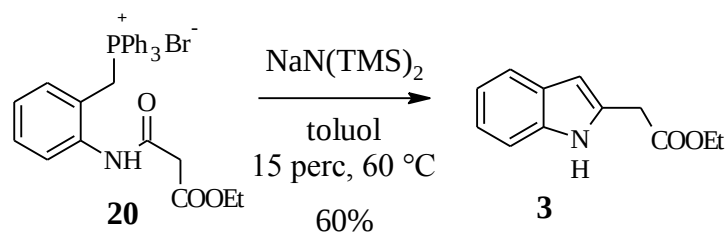
¹³C NMR: Lásd: 4.5.1. fejezet

HRMS: Lásd: 4.5.1. fejezet

LC-MS: =100%; m/z = 204,1 [M+NH₄]⁺. [C₁₂H₁₃NO₂; M_r = 203,237]

CAS-RN: 33588-64-6

4.5.4. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (3) előállítása [2-(Etoxikarbonilacetamido)benzil]trifenilfoszfóniumbromidból (20)



Egy hőmérővel, Dean-Stark feltétellel, szeptummal, argon bevezetéssel és CaCl₂-os csővel ellátott 3 nyakú 500 ml-es lombikba argon bevezetés mellett 20,0 g (1 ekv., 35,6 mmol, 562,445 g/mol) **20** vegyületet és 300 ml 3 Å pórusméretű molekulaszitával szárított toluolt. A fehér szuszpenziót fél órán át refluxáltatjuk, hogy az esetleges víz nyomoktól azeotróp desztillációval megszaaduljunk. Ezt követően eltávolítjuk a Dean-Stark feltétet, és 60 °C-ra hűtjük a szuszpenziót, majd beadagolunk 36 ml (1 ekv, 0,36 mmol) nátrium-bisz(trimetilszilil)amid 1 M-os THF-os oldatát. A reakcióelegy először bepirosodik, majd bezöldül. Negyed óra kevertetés után vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján (DKM:aceton = 9:1; R_f (**20**) = 0,95; R_f (**3**) = 0,36) a kiindulási **20** vegyület nem detektálható. A reakcióelegy szobahőmérsékletűre való hűtése követően, szűrtjük, az anyalúghoz étert adva kicsapjuk a trifenilfoszfin-oxidot, ismét szűrjük és az anyalúgot rotációs filmbepárlón bepároljuk. A nyersterméket 150 g szilikagélen, Omnifit üvegoszlopon (50 x 180 mm) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk *n*-hexán 0-20% etil-acetát gradienssel negyed óra alatt, majd izokratikus eleggyel. A terméket tartalmazófrakciókat összepároljuk, így 4,3 g (60%) termékhez jutunk.

¹H NMR: Lásd: 4.5.1. fejezet

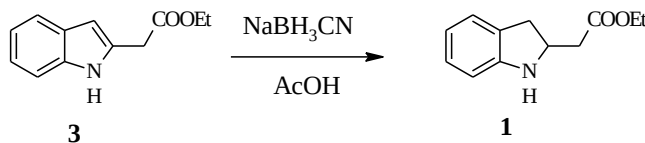
¹³C NMR: Lásd: 4.5.1. fejezet

HRMS: Lásd: 4.5.1. fejezet

LC-MS: =100%; m/z = 204,1 [M+NH₄]⁺. [C₁₂H₁₃NO₂; M_r = 203,237]

CAS-RN: 33588-64-6

4.6. Etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát (1) előállítása etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetátból (3)



CaCl₂ csővel ellátott 100 ml-es egynyakú lombikban 15 ml jégcetben feloldunk 1,3 g (1 ekv., 6,3 mmol, 203,237 g/mol) etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetátot majd hozzáadunk 1,2 g (3 ekv., 19 mmol, 62,84 g/mol) nátrium-cianoborohidridet csapvizes hűtés és kevertetés mellett olyan ütemben, hogy a keletkező gáz csak mérsékelt habzást okozzon. A vízfürdőt az adagolás befejezésétől számított egy óra elteltével eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet további 3 órát kevertetjük szobahőmérsékleten. VRK vizsgálat alapján (n-hexán:etil-acetát = 4:1; R_f (3) = 0,30; R_f (1) = 0,41) a kiindulási indol-származék (3) nem detektálható. Ezt követően a reakcióelegyhez 3 ml vizet adunk és 30 percet kevertetjük szobahőmérsékleten, majd telített NaHCO₃ oldat és szilárd NaHCO₃ váltakozó adagolásával a reakcióelegy pH-ját 7-8-ra állítjuk be. A vizes fázist 3x 200 ml etil-acetáttal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat 200 ml telített NaHCO₃ oldattal, majd 2x 200 ml telített sóoldattal mossuk, vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, szűrjük és rotációs filmbepárlón bepároljuk. A nyersterméket flash-oszlopkromatográfiával tisztítjuk (15 g szilikagél, n-hexán: 0-20% etil-acetát gradiens, majd izokratikus elegy). A végterméket tartalmazó frakciókat összepároljuk és a terméket szobahőmérsékleten vákuumban szárítva 0,83 g (64%) szintelen olajhoz jutunk.

¹H NMR: (399,8 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1,28 (t, J = 7,2; 3H, CH₃); 2,62 (d, J = 6,7; 2H, CH₂CO); 2,69 (dd, $|^2J_{3-H_a,H_b}|$ = 15,5; $^3J_{3-H_b,2-H}$ = 8,3; 1H, 3-CH_b); 3,18 (dd, $|^2J_{3-H_a,H_b}|$ = 15,5, $^3J_{3-H_a,2-H}$ = 8,7; 1 H, 3-CH_a); 4,17 (q, J = 7,2; 2H, OCH₂); 4,22 (m, 1H, CH); 4,40 (brs, 1H, NH); 6,61 (d, J = 7,8; 1H, HAr); 6.69 (td, J = 7,4; J = 0,8; 1H, HAr); 7,01 (brt, J = 7,6; 1H, HAr); 7,07 (d, J = 7,3; 1H, HAr) ppm.

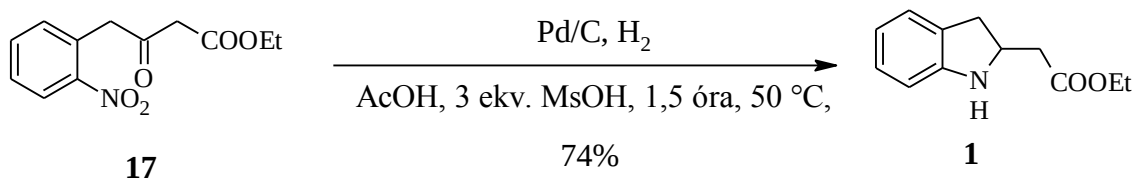
¹³C NMR: (100,5 MHz, CDCl₃, 25 °C, HSQC, kvaterner szenek nélkül): δ = 14,1 (CH₃); 35,8 (3-CH₂); 40,7 (CH₂CO); 55,8 (2-CH); 60,5 (OCH₂); 109,1 (CH-Ar); 118,5 (CH-Ar); 124,6 (CH-Ar); 127,3 (CH-Ar) ppm.

HRMS: (ESI +) [M+H]⁺, Számított (C₁₂H₁₆O₂N): 206.11756; mért: 206.11742.

LC-MS: >99%; m/z = 206,1 [M+H]⁺. [C₁₂H₁₅NO₂; M_r = 205,257]

CAS-RN: 64132-03-2

4.7. Etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát (1) előállítása etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoátból (17)



Egy hőmérővel, argon bevezetővel, és hidrogén bevezetővel ellátott 250 ml-es 3 nyakú lombikba bemérünk argon bevezetés mellett 1,0 g (1 ekv., 3,98 mmol, 251,235 g/mol) **17** vegyületet, 160 ml ecetsavat, 0,78 ml (3 ekv., 11,94 mmol, 96,11 g/mol, 1,48 g/cm³) metánszulfonsavat és 0,1 g 10%-os Pd/C katalizátort. A fekete szuszpenziót másfél órán keresztül 50 °C-on, hidrogént buborékoltatunk át. Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján (n-hexán:etil-acetát = 4:1; R_f (**17**) = 0,20; R_f (**1**) = 0,41) a kiindulási β -ketoészter (**17**) nem detektálható. A reakcióelegyet melegen Celite[®] ágyon szűrjük, bepároljuk, 1 x 70 ml toluolt párolunk le róla. Ezt követően 100 ml diklórmetánban felvesszük, és 40 ml tel. Na₂CO₃ oldattal mossuk. Erős emulzió keletkezik, ami 50 ml víz hozzáadására szétvált. A vizes fázist 100 ml diklórmetánnal extraháljuk, az egyesített szerves fázist telített sóoldattal mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk, szűrjük, majd rotációs filmbepárlón bepároljuk. A nyersteget 3,8 g szilikagélre pároljuk diklórmetános oldatából, 35 g-os oszlopon hexán 0:20% etil-acetát gradienssel, majd izokratikus eleggyel oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat összepároljuk, így 0,61 g (74%) etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetátot (**1**) kapunk.

¹H NMR: Lásd: 4.6. fejezet.

¹³C NMR: Lásd: 4.6. fejezet.

HRMS: Lásd: 4.6. fejezet.

LC-MS: =100%; m/z = 206,1 [M+H]⁺. [C₁₂H₁₅NO₂; M_r = 205,257]

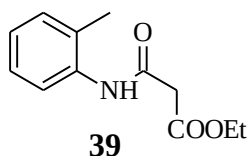
CAS-RN: 64132-03-2

4.8. H-Cube® reakciók általános leírása, reakciók feldolgozása

Egy 25 ml-es erlenmeyer lombikba bemérünk 50 mg (1 ekv., 0,2 mmol, 251,235 g/mol) etil 4-(2-nitrofenil)-3-oxobutanoátot (**17**), 8 ml ecetsavat és 39 μ l (3 ekv., 0,6 mmol, 96,11 g/mol, 1,48 g/cm³) metánszulfonsavat. A reakcióelegyet 500 μ l/perc áramlási sebességgel Full H₂ módban, 50 °C-on, Pd/C katalizátor tölteten vezetjük keresztül. A reakcióelegyet bepároljuk, 30 ml diklórmétánban felvesszük, és 15 ml tel. Na₂CO₃ oldattal mossuk, a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist telített sóoldattal mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk, szűrjük, majd rotációs filmbepárlón bepároljuk. A nyerstermékből LCMS vizsgálatra mintát adunk le.

(Minden H-Cube reakció 8 ml oldószerben, 500 μ l/perc áramlási sebességgel, Full H₂ módban készült.)

4.9. Etil 2-[(2-metilfenil)karbamoil]acetát (**39**) jellemzése:



¹H NMR: (399,8 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 1,33 (t, J = 7,2; 3H, CH₂CH₃); 2,32 (s, 3H, Ar-CH₃); 3,50 (s, 2H, CH₂CO); 4,27 (q, J = 7,2; 2H, OCH₂); 7,06 (td, J = 7,5; J = 1,0; 1H; CH-Ar); 7,16 – 7,24 (m; 2H; CH-Ar); 7,96 (d, J = 8,1; 1H, CH-Ar); 9,26 (brs, 1H, NH) ppm.

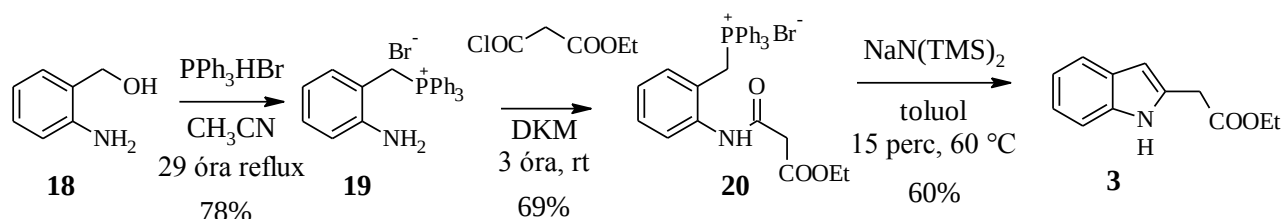
¹³C NMR: (100,5 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 14,1 (CH₂CH₃); 17,8 (Ar-CH₃); 41,3 (CH₂CO); 61,9 (OCH₂); 122,2 (CH-Ar); 125,0 (CH-Ar); 126,7 (CH-Ar); 128,5 (C-Ar); 130,4 (CH-Ar); 135,7 (C-Ar); 162,9 (CO); 170,4 (CO) ppm.

HRMS: (ESI +) [M+H]⁺, Számolt (C₁₂H₁₆O₃N): 222.11247; mért: 222.11249.

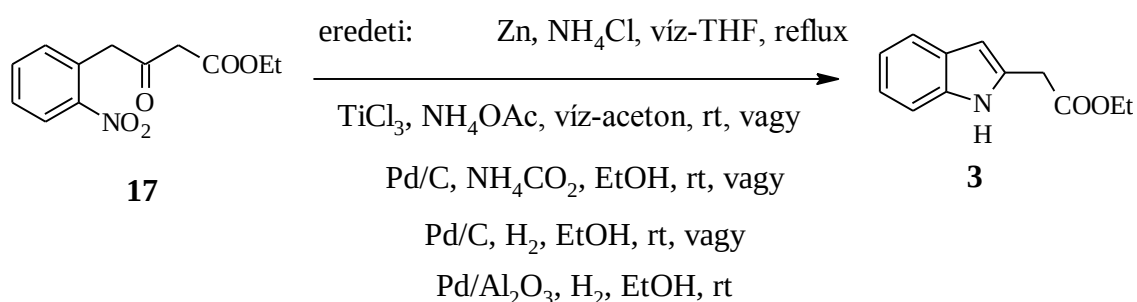
5. Összefoglalás

Tudományos Diákkori dolgozatom tárgyát az etil 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)acetát előállításának vizsgálata képezte. A kutatócsoport által alkalmazott szintézisút első változatát sikeresen reprodukáltam, felismertem annak gyenge pontjait és irodalmazási munkám alapján javaslatot tettem az eljárás korszerűsítésére.

Noha sikerült az etil 2-(1*H*-indol-2-il)acetát (**3**) intermediert alternatív úton, egy intramolekuláris Wittig-reakcióval előállítanom, ezen reakcióút mind átfutási idejében, mind össztermelésben elmarad a kiindulási reakciósortól.



Sikeresen vizsgáltam **17** β -ketoészter redukciós gyűrűzárását **3** vegyületté különböző redukálószerekkel.

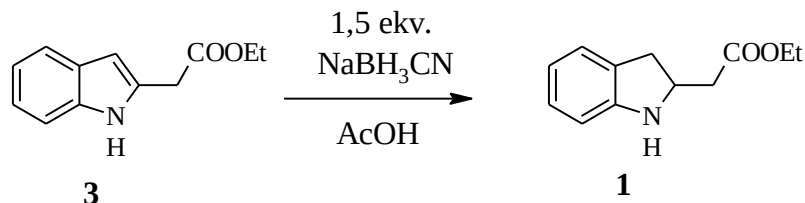


Az eredeti cink-ammónium-kloridos redukciót először egy titán-trikloridos redukcióval próbáltam kiváltani, ám szignifikánsan nem javult az össztermelés és ezen redukálószer alkalmazásakor is nagy mennyiségű hulladék keletkezett.

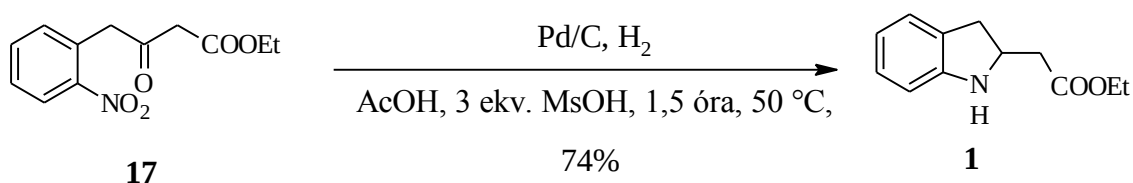
Ezt követően egy palládium katalizált transzfer hidrogénezést vizsgáltam, mellyel jelentős mértékű termelésnövekedést sikerült elérnem. Ennek egy továbbfejlesztett változata a katalitikus hidrogénezés volt, ahol a megnövekedett kitermelés mellett egyszerűbb a reakció feldolgozása a transzfer hidrogénezéssel összehasonlítva. Megvizsgáltam több katalizátor alkalmazását a **17**→**3** átalakítás során, amikor is az alumínium-oxid hordozós palládium bizonyult a legjobbnak. Ezen reakció során teljes konverzió mellett 98,5%-os szelektivitással a várt **3**-as intermediert keletkezik. Sajnos a dolgozat beadásáig ezt nem tudtam az áramlások rendszeréből hagyományos szakaszos technológiára átültetni, de ez terveink között szerepel.

Utóbbinak előnye lenne, hogy **3** nyersterméket oszlopkromatográfiás tisztítás nélkül továbbreagáltathatnánk **1** célvegyületté.

A **3**→**1** átalakításban csökkentettem a nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)] reagens mennyiségét, ezzel csökkentve a reakció környezeti faktorát.

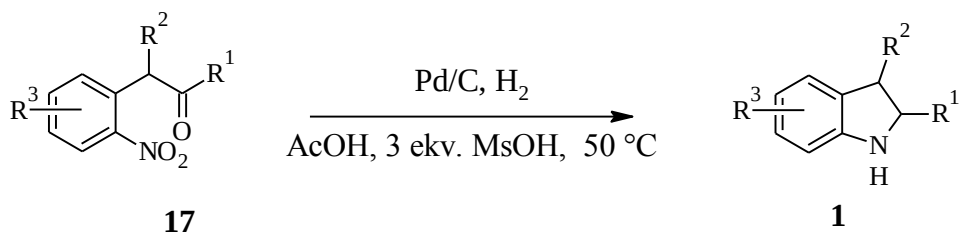


Az áramlós kémia segítségével sikeresen vizsgáltam a **17**→**1** átalakítást.



Ennek során 74%-os termeléssel, egy új előállítási móddal nyertem **1** indolin-származékot. Ezzel a reakcióval kiváltható a nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-os redukció, melynek köszönhetően sokkal környezetkímélőbb és gazdaságosabb az eljárás, valamint a két lépés összevonásával sikerült felére csökkentenem a reakciósor ciklusidejét.

Céljaink között szerepel a **17**→**1** típusú átalakítás további vizsgálata más származékokra, abból a célból, hogy meghatározzuk a funkciócsoport toleranciát és összehasonlítsuk a különbözően szubsztituált származékok reaktivitását és elért eredményeinket publikáljuk.



6. Irodalomjegyzék:

- [1] W. M. Ventura, L. G. S. de Assis, J. G. Taylor: Facile Synthesis of Indolines by a Tandem Nitro-Reduction Aza Michael Addition Reaction; *Heterocycles* **2013**, 87, 10, 2023 – 2029.
- [2] J. Perron, B. Joseph, J.-Y. M  rour: Synthesis of Substituted Azepino[3,4-*b*]indole-1,5-diones; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4606 – 4613.
- [3] H. G. Chen, C. Hoechstetter, P. Knochel: Mixed Copper, Zinc 2-Amino Benzylic Organometallics as Efficient Reagents for Synthesis of Heterocycles; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 36, 4795 – 4798.
- [4] M. D. Ennis, R. L. Hoffman, N. B. Ghazal, R. M. Olson, C. S. Knauer, C. L. Chio, D. K. Hyslop, J. E. Campbell, L. W. Fitzgerald, N. F. Nichols, K. A. Svensson, R. B. McCall, C. L. Haber, M. L. Kagey, D. M. Dinh: 2,3,4,5-Tetrahydro- and 2,3,4,5,11,11a-Hexahydro-1H-[1,4]diazepino[1,7-*a*]indoles: New Templates for 5-HT_{2C} Antagonists; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2369 – 2372.
- [5] M. D. Ennis, R. L. Hoffmann, N. B. Ghazal, R. M. Olson: Novel 2,3,4,5-tetrahydro-1H[1,4]diazepino[1,7-*A*]indole Compounds; **2002**, US 2002/0002161A1
- [6] K. Sripha, D. P. Zlotos, U. Holzgrabe, S. Ruchirawat: A New Synthetic Approach to Pentacyclic Ring 6,7,14,15-Tetrahydro[1,5]diazocino[1,2-*a*:6,5-*a'*]-8-dihydrodiindole; *Heterocycles* **2011**, 83, 11, 2627 – 2633.
- [7] S. Coulton, T. Gilchrist, K. Graham: Benzocarbapenes from Indoles; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 1193 – 1202.
- [8] S. Coulton: Benzocarbapenes From Ethyl Indole-2-acetate; **1995**, *Tetrahedron Lett.* 36, 47, 8693 – 8696.
- [9] Y. Ikegami, S. Seto: Reaction of Sodium Borohydride in Acidic Media I. Reduction of Indoles and Alkylation of Aromatic Amines with Carboxylic Acids; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 25, 7812 – 7814.
- [10] G. W. Gribble: Sodium borohydride in carboxylic acid media: a phenomenal reduction system; *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 395 – 404.
- [11] R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, New York, **1996**.
- [12] A. Cerletti, in: *Fortschr. Arzneimittelforschung| Prog. Drug Res.* (Ed. E. Jucker), Birkhäuser, Basel, **1960**, 227 – 249.

- [13] M. Schlosser, A. Ginanneschi, F. Leroux; In Search of Simplicity and Flexibility: A Rational Access to Twelve Fluoroindolecarboxylic Acids; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2956 – 2969.
- [14] http://www.scripps.edu/baran/images/grpmtgpdf/Richter_Sep_04.pdf
- [15] C. J. Moody, K. F. Rahimtoola: Diels–Alder of Pyrano[4,3-*b*]indol-3-ones, Indole 2,3-Quinodimethane Analogues; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1990**, 673 – 679.
- [16] D. Royer, Y-S. Wong, S. Plé, A. Chiaroni, K. Diker, J. Lévy: Diastereodivergence and appendage diversity in the multicomponent synthesis of aryl-pyrrolo-tetrahydrocarbazoles; *Tetrahedron*; **2008**, 64, 9607 – 9618.
- [17] M. I. Attia, D. Güclü, B. Hertlein, J. Julius, P. A. Witt-Enderby, D. P. Zlotos: Synthesis, NMR conformational analysis and pharmacological evaluation of 7,7*a*,13,14-tetrahydro-6*H*-cyclobuta[*b*]pyrimido[1,2-*a*:3,4-*a'*]diindole analogues as melatonin receptor ligands; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2129 – 2137.
- [18] B. Merrill, M. E. Danielson, D. S. Hays, D. T. Amos, P. D. Heppner, T. A. Kshirsagar, G. D. Jr. Lundquist, W. H. Moser: Pyrazolo[3,4-*c*]quinolines, Pyrazolo[3,4-*c*]naphthyridines, Analogs thereof and methods; **2006**, WO 2006/107771 A2
- [19] N. D. R. F. Moreira, T. T. de Oliveira, T. J. Nagem, J. G. Taylor: An unusual route to quinoline 1-oxide via intramolecular addition of an enolate to an aromatic nitric group; *Heterocycl. Commun.* **2011**, 17, 5-6, 203 – 205.
- [20] L. Capuano, A. Ahlhelm, H. Hartmann: Neue Synthesen von 2-Acylbenzofurenen, 2-Acylindolen, 2-Indolylcarbonsäureestern und 2-Chinolonen durch intramolekulare Wittig-Reaktion; *Chem. Ber.* **1986**, 119, 2069 – 2074.
- [21] S. S. H. Ruah, P. D.J. Grootehuis, F. Van Goor, J. Zhou, B. Bear, M. T. Miller, J. McCartney, M. M. J. Numa: Modulators of ATP-binding cassette transporters; **2007**, US 2007/0244159 A1
- [22] F. Van Goor, B. W. Lawrence: Compositions for treatment of cystic fibrosis and other chronic diseases; **2011**, US 2011/098311 A1
- [23] J. Wilkens, A. Kühling, S. Blechert: Hetero-cope rearrangements - νI^1 short and stereoselective syntheses of 2-vinylindoles by a tandem-process; *Tetrahedron*, **1987**, 43, 14, 3237 – 3246.
- [24] J. Gudjons, R. Oehl, P. Rosenmund: Synthesen und Eigenschaften von 2-(Indolyl)-1,3-dicarbonyl-verbindungen, I^2 (Entaromatisierungseffekte in der Indolreihe); *Chem. Ber.* **1976**, 109, 3282 – 3291.
- [25] W. Schindler: Indol-2-essigsäure; *Helv. Chim. Acta*, **1958**, 41, 1441 – 1443.

- [26] K. S. Bhandari, V. Snieckus: Selected Catalic Decompositions of Indole-2-diazoketone; *Can. J. Chemistry* **1971**, 49, 2354 – 2359.
- [27] Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montaña, L. D. Miranda: Efficient, intermolecular, oxidative radical alkylation of heteroaromatic system under „tin-free” conditions; *Chem. Commun.* **2003**, 2316 – 2317.
- [28] M. A. Guerrero, L. D. Miranda: Et₃B-Mediated radical alkylation of pyrrols and indoles; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2517 – 2520.
- [29] M. P. S. Ishar, K. Kumar: Tandem reorganisation of 1,3-dipolar cycloadducts of C-(4-oxo-4*H*[1]benzopyran-3-yl)-*N*-phenylnitrone and allenic esters, leading to novel functionalized benzo[*b*]indolizines; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 175 – 176.
- [30] J. Maruyama, H. Yamashita, T. Watanabe, S. Arai, A. Nishida: Novel synthesis of fused indoles and 2-substituted indoles by the palladium-catalyzed cyclization of *N*-cycloalkenyl-*o*-haloanilines; *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1327 – 1335.
- [31] A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. G. Loi, E. Tramontano, M. E. Marongiu, P. L. Colla: 5-Alkyl-2-(alkylthio)-6-(2,6-dihalophenylmethyl)-3,4-dihidropyrimidin-4(3*H*)-ones: Novel Potent and Selective Dihydro-alkoxy-benzyl-oxopyrimidine Derivates; *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 619 – 627.
- [32] K. M. Allan, B. D. Hong, B. M. Stoltz: Expedient synthesis of 3-hidroxyisoquinolines and 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones *via* one-pot aryne acyl-alkylation/condensation; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4960 – 4964.
- [33] G. Palazzino, L. Gecchi, V. Colotta: Tricyclic Heteroatomic Systems. 1,2,3,4-Tetrahydropyrazolo[4,3-*c*][1]benzazepin-*e*-ones as Potential Antitumor Agents; *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 71, 71 – 75.
- [34] J. R. Bartles-Kelth, M. T. Burgess, J. B. Rogers: 1-Nitroso-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and 1-Nitroso-indoline compounds; **1976**, US4067871 (A)
- [35] A. Kulkarni, W. Zhou, B. Török: Heterogenous Catalic Hydrogenation of Unprotected Indoles in Water: A Green Solution to a Long Standing-Challenge; *Org. Lett.* **2011**, 13, 19, 5124 – 5127.
- [36] J. E. Shaw, P. R. Stapp: Regioselective Hydrogenation of Quinolines and Indoles in Heterocyclic Ring; *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, 24, 1477 – 1483.
- [37] Y. Duan, L. Li, M-W. Chen, C-B. Yu, H-J. Fan, Y-G. Zhou: Homogenous Pd-Catalyzed Assymetric Hydrogenation of Unprotected Indoles: Scope and Mechanistic Studies; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7688 – 7700.

- [38] H. Idhii, K. Murakami, E. Sakurada, K. Hosoya, Y. Murakami: Polymerisation of Indole. Part 2. A New indole Trimer; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; **1988**, 2377 – 2385.
- [39] A. G. H. Wee, B. Liu, I. Zhang: Dirhodium Tetraacetate Catalyzed Carbon-Hydrogen Insertion Reaction in *N*-Substituted α -Carbomethoxy- α -diazoacetanilides and Structural Analogues. Substituent and Conformation Effects; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4404 – 4414.
- [40] M. W. Rathke, P. J. Cowan: Procedures for the Acylation of Diethyl Malonate and Ethyl Acetoacetate with Acid Chlorides Using Tertiary Amine Bases and Magnesium Chloride; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2622 – 2624.
- [41] M. Le Corre, A. Hercuet, Y. Le Stanc, H. Le Baron: Une Nouvelle Voie D'Accès aux Indoles par Condensation Ylure-amide; *Tetrahedron* **1985**, 41, 22, 5313 – 5320.
- [42] L. Capuano; A. Ahlhelm; H. Hartmann: Neue Synthesen von 2-Acylbenzofuranen, 2-Acylindolen, 2-Indolylcarbonsäureestern und 2-Chinolonen durch intramolekulare Wittig-Reaktion; *Chem. Ber.* **1986**, 119, 6, 2069 – 2074.