

OTDK DOLGOZAT



**2-Heteroaril-benzaldehidekből képezhető azometin-ilidek
1,7-elektrociklizációs reakciói**

KOVÁCS DÁNIEL

Témavezetők

Dr. Molnár-Tóth Judit

Dr. Mucsi Zoltán

Konzulens

Dr. Nyerges Miklós

Belső konzulens

Dr. Hornyánszky Gábor

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológiai tanszék
2014

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megragadni az alkalmat arra, hogy köszönetemet fejezzem ki mindenkinek, aki szakmai fejlődésemhez, illetve dolgozatom elkészítéséhez nagyban hozzájárult.

Köszönetemet elsősorban Dr. Molnár-Tóth Juditnak szeretném kifejezni az átadott tudásért, munkám koordinálásáért, a dolgozatírás során nyújtott tanácsaiért és mindenre kiterjedő segítőkészségéért.

Szeretném megköszönni Dr. Mucsi Zoltánnak az elméleti számítások során nyújtott segítségét.

Külön köszönettel tartozom Dr. Nyerges Miklósnak útmutatásaiért, türelméért, és azért, hogy bizalmat adott nekem.

Hálás vagyok Dr. Ligeti Melindának, Markácz Piroskának és Szabó Alexandrának türelmükért, állandó segítségnyújtásukért és a nyugodt és jó hangulatú légkör megteremtéséért.

Köszönettel tartozom az intézet analitikai divíziójának vegyületeim vizsgálataiért. Külön köszönet illeti Dr. Gáti Tamást és Dr. Balázs Barbarát az NMR szerkezetfelderítés során nyújtott segítségükért.

Köszönöm Dr. Hornyánszky Gábor tanár úrnak, hogy elvállalta a konzulensi szerepet és az ezzel járó feladatokat, ezenkívül szakmai támogatását és rugalmasságát.

Köszönet illeti Dr. Nagy József egyetemi docentt a dolgozat írása során felmerülő nevezéktani problémák megoldásában nyújtott segítségéért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm Dr. Blaszkó Gábornak és a Servier Zrt.-nek a lehetőséget a munkám megvalósításához.

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	5
2. Bevezetés.....	6
3. Irodalmi áttekintés.....	7
3.1 Az azometin-ilidek.....	7
3.1.1. Bevezetés.....	7
3.1.2. Előállításuk.....	7
3.1.3. Reakciói.....	9
4. Saját szintetikus munka.....	15
4.1. Előzmények.....	15
4.2 Naftil-, kinolil- és izokinolil-benzaldehidek előállítása.....	16
4.3. Az 1,7-elektrociklizációs reakciók vizsgálata kinolil-, izokinolil- és naftil benzaldehidek esetében.....	20
4.3.1. A kinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs gyűrűzárása.....	21
4.3.1.1. A kinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs gyűrűzárása szarkozinnal.....	21
4.3.1.2. A kinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója <i>N</i> -benzil-glicinnel....	24
4.3.1.3. A kinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója racém 1,3-tiazolidin-4-karbonsavval.....	27
4.3.1.4. A kinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója racém pipekolinsavval.....	27
4.3.2. Izokinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója.....	28
4.3.2.1. Az izokinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója szarkozinnal.....	28
4.3.3. Naftil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója.....	31
4.3.3.1. A naftil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója szarkozinnal.....	31
4.3.4. Megfigyelések összefoglalása.....	32
4.3.5. Kvantumkémiiai számítások.....	33
4.3.5.1. A kinolin vázas vegyületekre végzett kvantumkémiiai számítások.....	33
4.3.5.2. Az izokinolin vázas szerkezetekre végzett kvantumkémiiai számítások.....	37
4.3.5.3. A naftalin vázú szerkezetekre végzett kvantumkémiiai számítások.....	40
4.3.5.4. A kvantumkémiiai eredmények összefoglalása.....	41
4.4 A kapott vegyületek módosítása.....	44
5. Kísérletek részletes leírása.....	45

5.1.	Készülékek	45
5.1.1.	Preparatív HPLC-s tisztítás	45
5.1.2.	Oszlopkromatográfia	45
5.1.3.	HPLC.....	45
5.1.4.	HPLC-MS.....	45
5.1.5.	Szerkezetfelderítés.....	46
5.1.5.1.	NMR-spektroszkópia.....	46
5.1.5.2.	HPLC, HPLC-MS mérések	46
5.1.5.3.	IR mérések.....	46
5.1.6.	Elméleti számítások.....	46
5.2	Előállított vegyületeke részletes leírása.....	47
5.2.1.	I. lépés: Aldehydelek előállítása	47
5.2.2.	II. lépés: Elektrociklizáció	50
5.2.3.	N-demetilezés.....	54
5.2.4.	Egyéb izolált melléktermékek.....	55
6.	Összefoglalás.....	58
7.	Irodalomjegyzék.....	60

1. Rövidítések jegyzéke

Bn	benzil
Cl ₂ Pd(II)(dppf)	1,1'-bisz(difenilfoszfino)-ferrocén-palládium(II)-klorid
DEPTQ	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer Including the Detection of Quaternary Nuclei
DMSO-d ₆	Deutero-dimetil-szulfoxid
EC	Elektrociklizáció
EWG	Elektronvonzó csoport
h	óra
(Het)Ar	(Hetero)aromás
HMBC	Hetero Multi Bond Coherence
HSQC	Hetero Single Quantum Coherence
HPLC-MS	Nagyhatékonyságú folyadékkromatográf tömegspektrométerrel
HPLC-HRMS	Nagyhatékonyságú folyadékkromatográf nagyfelbontású tömegspektrométerrel
HV	Hidrogénvándorlás
INT	Intermedier
KIIND	Kiindulási anyag
min	perc
Me	metil
Ph	fenil
R	alkil
S _E Ar	Aromás elektrofil szubsztitúció
TS	Transition State (átmeneti állapot)
TERM	Termék

2. Bevezetés

TDK munkámat a Servier Gyógyszerkutató Intézet, Dr. Nyerges Miklós által vezetett Hit to Lead osztályán végeztem. Az Intézetben újszerű, az irodalomban eddig nem ismert, 1,7-elektrociklizációval előállítható anellált benzazepin származékok előállítását kaptam feladatul. A benzazepin gyűrűt tartalmazó vegyületek fontos szerepet töltenek be a gyógyszeriparban. Számos biológiailag aktív természetes anyag (pl. galantamine), illetve a közelmúltban engedélyezett gyógyszervegyület (lorcaserin, varenicline) rendelkezik benzazepin vázzal. Másfelől, az 1,3-dipólokkal végzett periciklusos reakciók is kitüntetett szerepet játszanak a heterociklusos kémia területén. Szintézisekben való használatuk hatékonyan, regio- és sztereoszelektíven eredményez heterociklusos gyűrűket tartalmazó vegyületeket, melyek kitűnő célpontjaként szolgálhatnak a jövő gyógyszerkutatási programjainak.

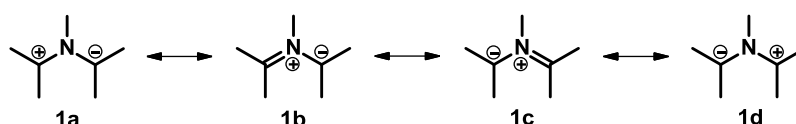
Munkám során célom a *Suzuki*-reakcióval előállítható kinolil, izokinolil-, és naftil-benzaldehidekből *N*-szubsztituált- α -aminosavakkal dekarboxilatív kondenzáció útján *in situ* keletkező $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, *N*-szubsztituált, nem stabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs gyűrűzárásainak vizsgálata – ezáltal benzazepin származékok képzése – és az egyes aldehidek elektrociklizációs reakcióban mutatott reaktivitásának feltérképezése volt. Kísérleti eredményeimet kvantumkémiai számításokkal kívántam alátámasztani.

3. Irodalmi áttekintés

3.1 Az azometin-ilidek

3.1.1. Bevezetés

Az azometin-ilidek olyan nitrogéntartalmú 1,3-dipól vegyületek, melyek ikerionos szerkezetűek. A planáris, allil-anionnal analóg szerkezetű molekulát egy nitrogénatom és két sp^2 hibridállapotú szénatom alkotja, melyeken 4π elektron oszlik szét. A valódi szerkezetet több fiktív mezomer határszerkezettel jellemezhetjük (1. ábra). A határformák statikus állapotot jelölnek és a valódi elektroneloszlás egyik, vagy másik határformához lehet közelebb, azok energiakülönbségeitől függően. A leggyakoribb ábrázolásmód alapján a pozitív töltés a nitrogénatomon található, míg a negatív töltés a két szomszédos szénatomon oszlik meg (elektronoktett szerkezet) [1].



1. ábra: Az azometin-ilidek rezonancia határszerkezetei

A töltéseloszlás eltolható az atomokhoz kapcsolódó szubsztituensek változtatásával. Például elektronszívó szubsztituens stabilizálni képes a negatív töltést, ennek következtében léteznek stabilis, izolálható azometin-ilidek [2, 3, 4].

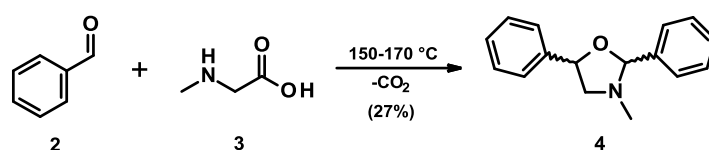
Az azometin-ilideket főként 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciókban használják öttagú heterociklusok előállítására. Olefin és acetilén dipolarofilre történő addíciója pirrolidint, illetve pirrolint eredményez, ezenkívül heteroatomot tartalmazó kettőskötéssel is reagálhat. A cikloaddíciós reakciók sztereo- és regioszelektívek, a képződő cikloadduktok sztereokémiája a dipól és a dipolarofil geometriájától függ. Ezen reakciókkal egy lépésben akár négy új sztereocentrum kialakítása is lehetséges, ezért az azometin-ilidek nagyon hasznos reagenseknek bizonyultak totálszintézisekben.

3.1.2. Előállításuk

Az azometin-ilidek előállítására számos módszer létezik, melyek néhány kivételt tekintve tizenkét csoportba sorolhatók. Az alkalmazott módszereket alapvetően két különböző technikán alapulnak. Az egyik lényege a stabil tautomer forma eltolása az azometin-ilidek képződésének irányába. A másik pedig az imínium-só α -helyzetéből történő főként pozitív

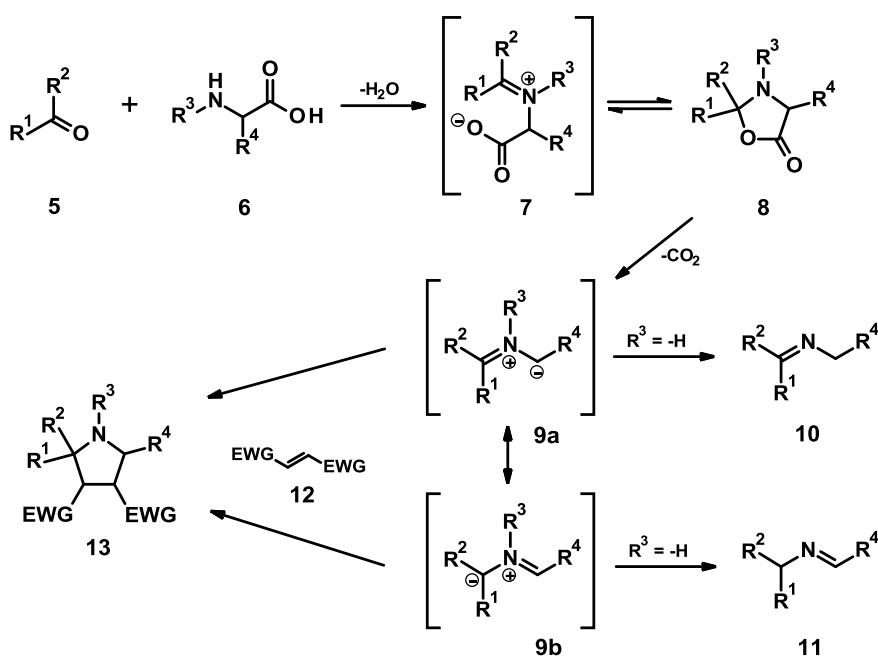
töltésű csoport eliminálásán alapszik. A következőkben csak azt a módszert ismertetném, melyet felhasználtam a TDK munkám elkészítése során.

A 19. század közepén *Adolph Strecker* [5] felismerte az α -aminosavak imin intermediereken történő szén-dioxid veszteséssel történő degradációját. Majd 100 évvel később *Rizzi* [6] volt az, aki elsőként írta le az *N*-alkil- α -aminosavak aldehidek által indukált dekarboxilezéssel történő reakcióját. Leírta a reakció során szarkozinból és benzaldehidből képződő oxazolin cikloadduktot, és feltételezte, hogy a reakció mechanizmusában az 1,3-dipól azometin-ilid képződik.



2. ábra: Rizzi kísérlete

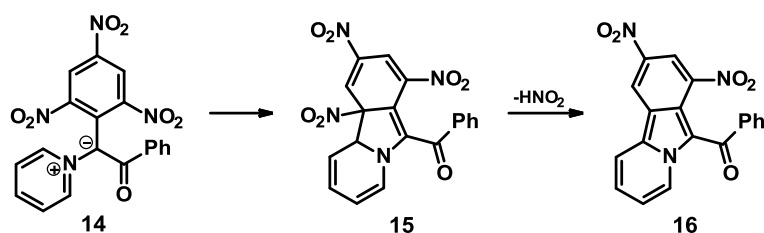
Nem sokkal később *Grigg és munkatársai* [7] végezték el a reakció részletes vizsgálatát és bebizonyították az azometin-ilid mechanizmusban való részvételét. A reakcióban kondenzációval keletkező ikerionos imin dekarboxileződik a megfelelő oxazolidinonon keresztül megy végbe. A szén-dioxid távozása a rendszerből az azometin-ilid képződésének hajtóereje. A felismerés után dipolarofillel történő csapdázással bizonyították az 1,3-dipól létét [8, 9]. Munkájukkal egy széles körben alkalmazható új szintetikus módszer alapjait fektették le.



3.1.3. Reakciói

A konjugált kettős kötést tartalmazó azometin-ilidek az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciókon kívül jellemzően elektrociklizációs reakciókban vehetnek rész. Az elektrociklizációs reakciók a periciklusos reakcióknak azon alosztálya, melyben egy nyílt láncú π -elektronrendszer intramolekuláris reakciójáról van szó. Az elektrociklizációs reakció egy reverzibilis folyamat, ami magába foglalja a konjugált polién cikloalkénné történő gyűrűzáródását, illetve a cikloalkén konjugált poliééne történő gyűrűnyílási reakcióját. A ciklikus elektroneltolódással járó folyamatban egy új szigma kötés kialakulásával egy π -kötés szűnik meg (a cikloreverziós lépésben ennek a fordítottja történik).

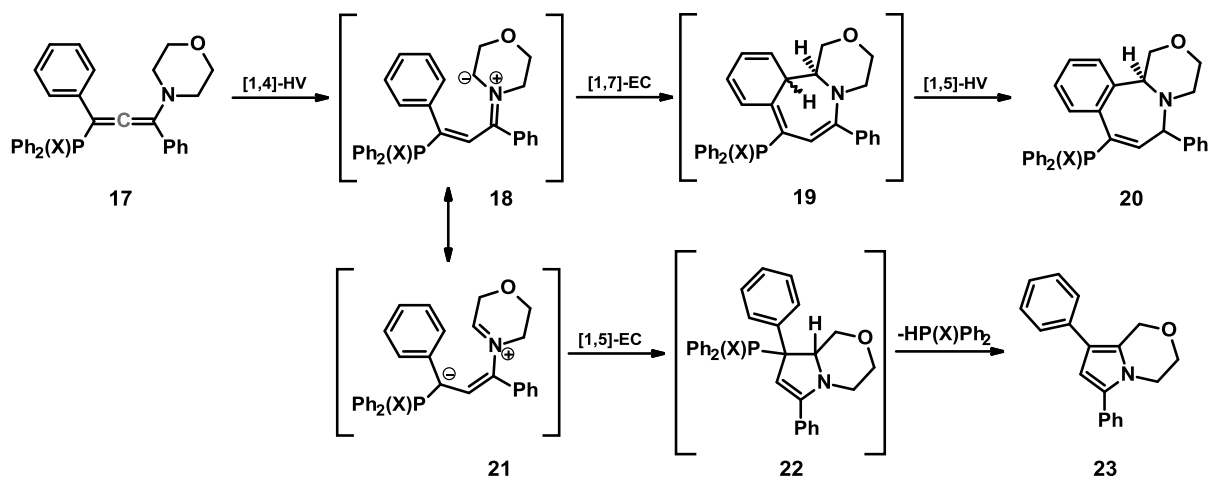
Az 1,3-dipólok 1,5-elektrociklizációs reakcióival átfogóan *Taylor és Turchi* [10] foglalkozott először az 1970-es évek végén. Az 1,5-elektrociklizációs reakciókra egy korai példa pont egy azometin-ilid származékkal elvégzett reakció. *Augstein és Kröhnke* [11] benzo[a]indolizidin származékokat állítottak elő magas termeléssel a szintézis során kipreparálható azometin-ilid intermediereken végzett bázis katalizált HNO_2 eliminációval (4. ábra).



4. ábra: Benzo[a]indolizin származékok előállítása

Az azometin-ilidek az 1,5-elektrociklizáció mellett 1,7-elektrociklizációs reakcióban is képesek részt venni. *Mayer és Maas* [12] morfolino allén származékok toluolos forralásával benzazepineket állítottak elő. Feltételezésük szerint az általuk leírt átalakulás 1,4-hidrogénvándorlással indul, majd az így létrejövő azometin-ilid 1,7-elektrociklizációs reakcióba lép az aromás gyűrűvel és végül 1,5-szigmatróp hidrogénvándorlással eredményezi a megfelelő termékeket.

Érdekesnek találták, hogy a reakció során nem figyeltek meg 1,5-elektrociklizációval keletkező termékeket, ezért további kísérleteket folytatva azt tapasztalták, hogy a molekulában található bizonyos helyettesítők cseréjével az elektrociklizációs reakció periszelektivitása megváltoztatható [13]. Az R szubsztituens foszfanil- és foszforil-csoportra történő cseréjével az eredeti 1,7-elektrociklizációs reakció mellett kompetitíven 1,5-elektrociklizációs reakció jelenik meg.

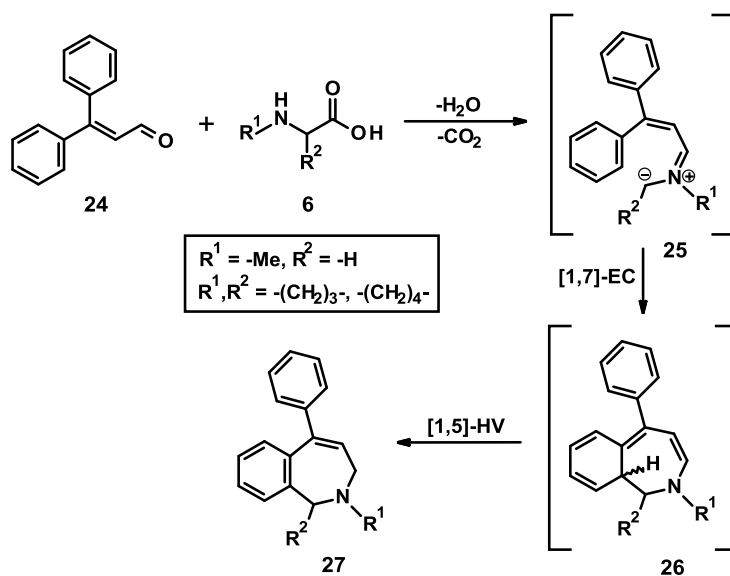


5. ábra: Allénekből képezhető azometin-ilidek reakciói

Az irodalomban meglehetősen kevés példa van azometin-ilidekkel végzett 1,7-elektrociklizációs reakciókra. *Nyerges és munkatársai* viszont a közelmúltban ezen területen több kutatási eredményt is publikáltak.

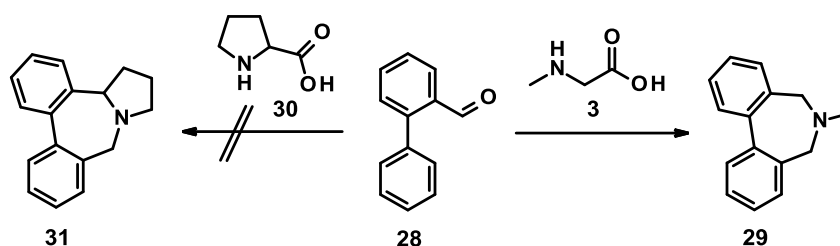
Kutatásuk kezdeti fázisában $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, *N*-szubsztituátlan, észterstabilizált azometin-ilidekkel végeztek kísérleteket [14, 15]. Ezen reagenssel végzett reakciókban nem figyeltek meg 1,7-elektrociklizációra utaló jeleket, ezért a dekarboxilezéses úton előállítható, $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, *N*-szubsztituált, nemstabilizált azometin-ilidekkel folytatták kísérleteiket [16, 17].

Miután bebizonyították cikloaddíciós reakciók vizsgálatával, hogy az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen oldalláncot tartalmazó nemstabilizált azometin-ilidek létképes vegyületek, vizsgálni kezdték, hogy mi történik, ha a reakcióelegyben nincs jelen dipolarofil. β -fenil-fahéjaldehidet (24) és szarkozint (6) xilolban forralva azt tapasztalták, hogy jó termeléssel főtermékként az 27 benzazepint kapták.

6. ábra: $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, *N*-szubsztituált, nemstabilizált azometin-ilidekkel

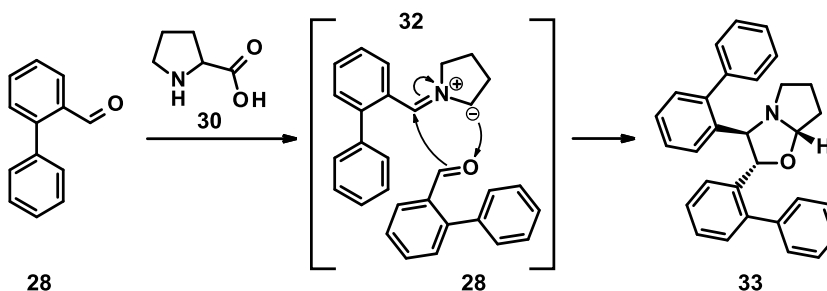
A reakcióban a 8 π -elektron részvételével végbemenő elektrociklizációs reakció az egyik aromás gyűrű aromás jellegének pillanatnyi megszűnésével tud végbemenni, mely az **26**-ot eredményezi. A köztitermék 1,5-szigmatróp hidrogénvándorlással stabilizálódva szolgáltatja a terméket (**27**) (6. ábra).

Ugyanezt a reakciót később bifenil-2-karbaldehiddel (**28**) is elvégezték, mely szarkozinnal reagáltatva a várt benzazepin származékot eredményezte jóval gyengébb termeléssel, míg prolinnal elvégezve a reakciót a kívánt termék helyett egy cikloaddukt terméket tudtak izolálni.



7. ábra: Bifenil-2-karbaldehid reakciója prolinnal és szarkozinnal

Az oxazolidin-származék (**33**) képződésére a következő magyarázatot adták: a reakció során képződő azometin-ilid (**32**) nem volt képes 1,7-elektrociklizációval stabilizálódni, ezért cikloaddíciós reakcióban a reakcióelegyben még jelen lévő, kiindulási aldehiddel reagált [17].

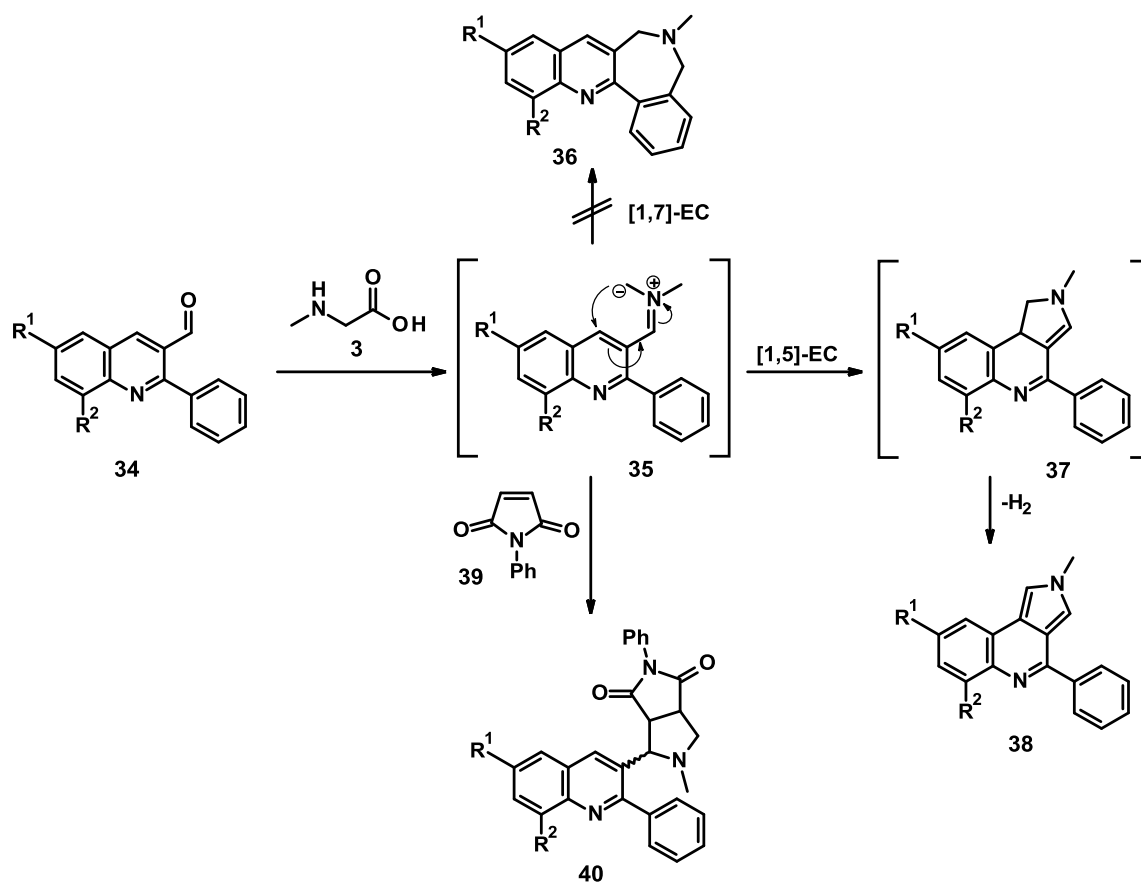


8. ábra: 1,3-dipoláris cikloaddícióval képződő oxazolidin származék

Miután az $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, *N*-szubsztituált, nemstabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakciókban mutatott tulajdonságait feltérképezték, a módszer kiterjesztését tűzték ki különböző heterociklusos benzazepin származékok előállítása céljából.

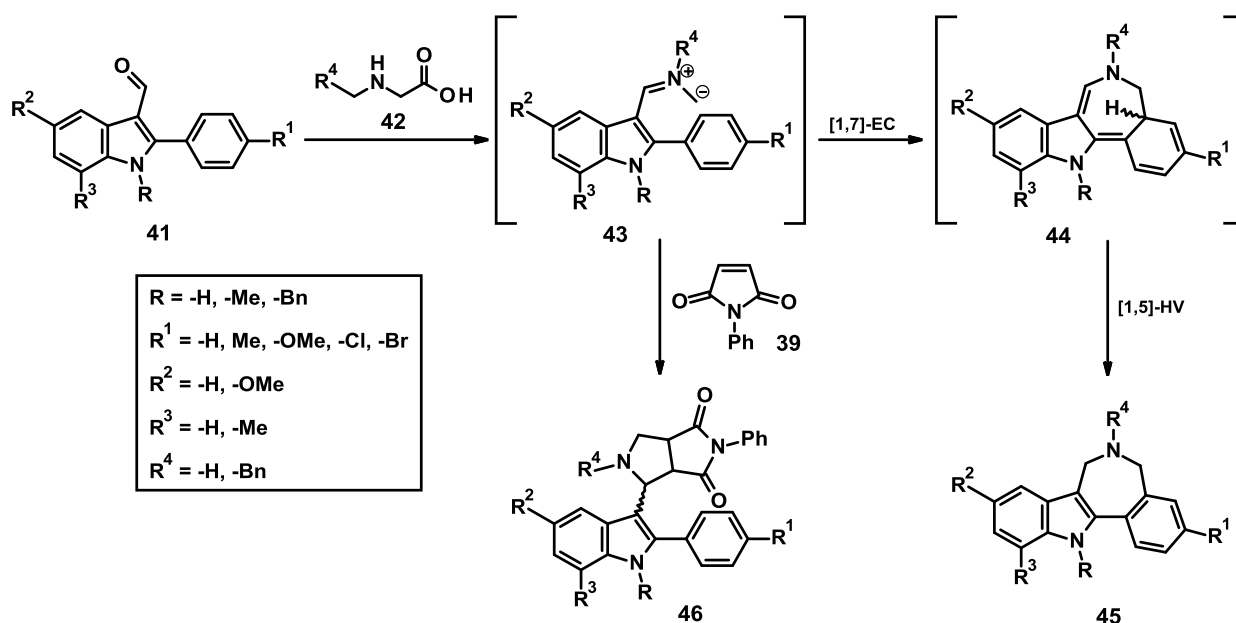
Elsőként 2-fenilkinolin-3-karbaldehid származékokat reagáltattak szarkozinnal xilol oldószerben. A korábban tapasztaltak alapján azt várták, hogy a reakció során képződő azometin-ilid 1,7-elektrociklizációs reakcióban reagál a molekulán található fenilgyűrűvel. Ez nem következett be, hanem 1,5-elektrociklizációs reakció játszódott le a kinolin 3-as

pozíciójában, majd az így képződő molekula spontán oxidációval eredményezi a pirrolo[3,4-*c*]kinolin végterméket. Az azometin-ilid képződését *N*-fenil-maleinimid (39) csapdázószerrel bizonyították (9. ábra) [18, 19].



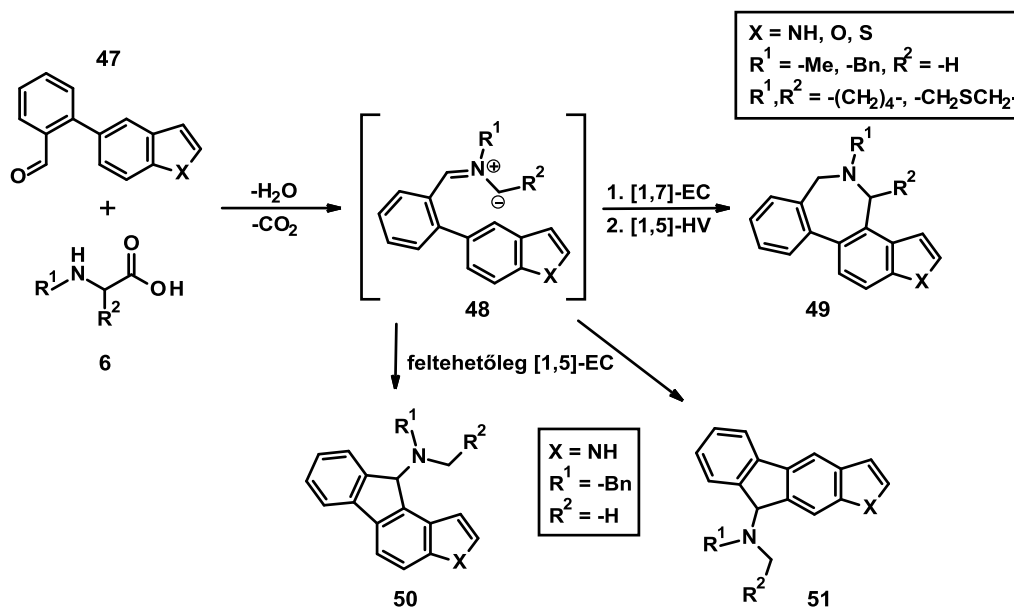
9. ábra: Pirrolo[3,4-*c*]kinolin származékok előállítása elektrociklizációval

Az 1,5-elektrociklizáció lehetőségének kizárása céljából kísérleteiket kiterjedt konjugációval rendelkező 2-aryl-3-formilindol származékokon folytatták. A szarkozinnal és az *N*-benzilglicinnel végzett reakciókban a keletkező nemstabilizált azometin-ilidek elfogadható termeléssel szolgáltatták az 1,7-elektrociklizációval keletkező termékeket (10. ábra). Megfigyelték, hogy a reakciók ideje nagyban függ a reakciópartnerek *N*-helyettesítőinek minőségétől, ezenkívül azt is, hogy az észterstabilizált azometin-ilidekkel is ki lehet váltani az elektrociklizációs reakciót, igaz gyenge termeléssel [20].



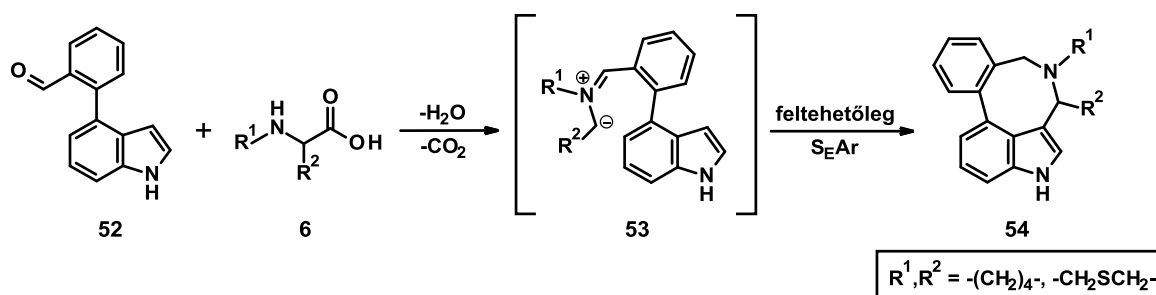
10. ábra: Benz[5,6]azepino[4,3-b]indolok előállítása 1,7-elektrociklizációval

Végül szeretném bemutatni *Molnár István* diplomamunkáját, melyet tulajdonképpen munkám előzményének lehet tekinteni. Feladata az indolil-, benzofuranil-, és benztiofenil-benzaldehidekből *N*-szubsztituált- α -aminosavakkal dekarboxilatív kondenzáció útján képződő nemstabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióban való vizsgálata volt. A sikeres gyűrűzárási reakciók gyenge-jó (9-74%) termeléssel eredményezték a várt termékeket, ezekívül teljes regioszelektivitást figyelt meg az egyes reakciók során, melyet kvantumkémiai számításokkal alá is támasztott. Az indolil-benzaldehidek *N*-benzilglicinnel végzett reakcióiban 1,5-elektrociklizációval képződő termékeket is megfigyelt.



11. ábra: Az indolil-, benzofuranil- és benztiofenil-benzaldehidek elektrociklizációs reakciói

Továbbá a 4-indolil-benzaldehidekkel végzett reakciók során közepes-jó termeléssel benzazokán származékokat állított elő. A meglepő termékek feltehetően nem elektrociklizációs reakcióban keletkeztek, hanem S_EAr mechanizmussal lejártsódó reakcióban (12. ábra). Ezt a reakciót kizárólag a gyűrűs aminosavak adták.

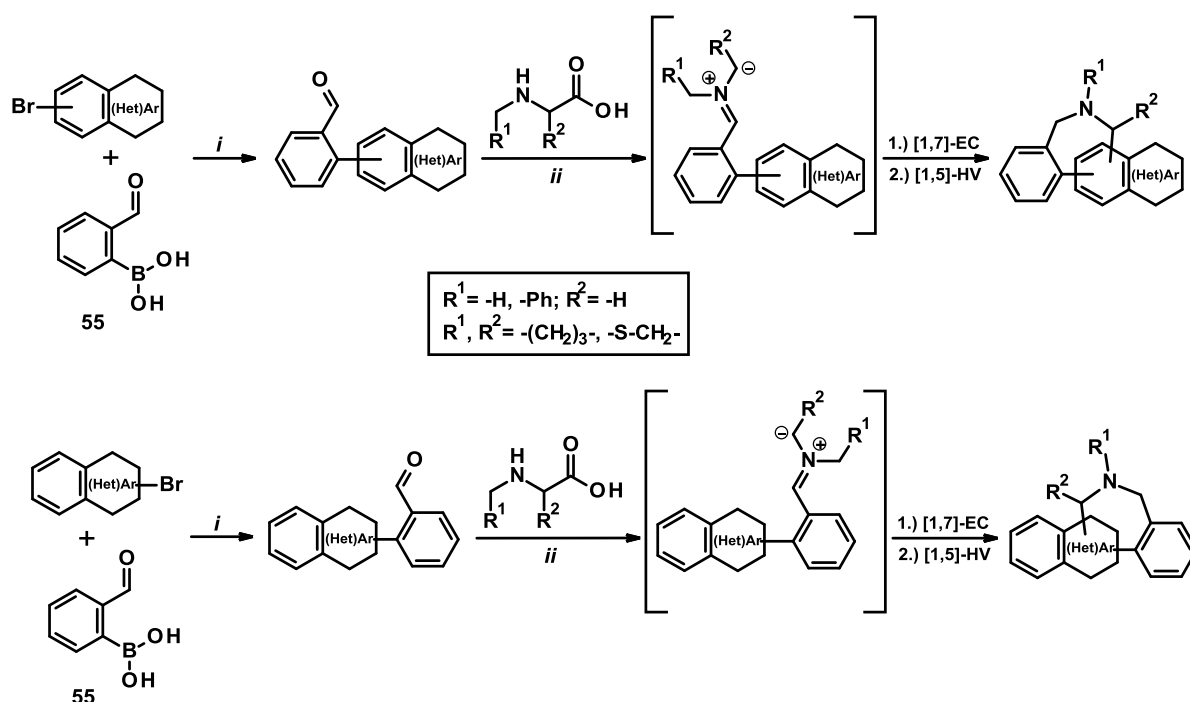


12. ábra: A 2-(1H-indol-4-il)-benzaldehydből képezhető benzazokán származékok előállítása

4. Saját szintetikus munka

4.1. Előzmények

TDK munkám során – melyet a Servier Gyógyszerkutató Intézetben készítettem el - újszerű kinolin, izokinolin és naftalinvázas heterociklusok szintézisét valósítottam meg 1,7-elektrociklizációs reakciók segítségével. Az 1,7-elektrociklizációs gyűrűzárások, melyek gyakran szelektív és hatékony utat kínálnak héttagú gyűrűs rendszerek előállítására, kiváló szintetikus potenciállal rendelkeznek a gyógyászati szempontból fontos célpontot jelentő benzazepinek szintézisében.



Körülmények: (i) $Cl_2Pd(II)(dppf)$, Cs_2CO_3 (2M), toluol/etanol/víz, reflux, 15 min. (ii) xilol, reflux

13. ábra: Kísérlettervem

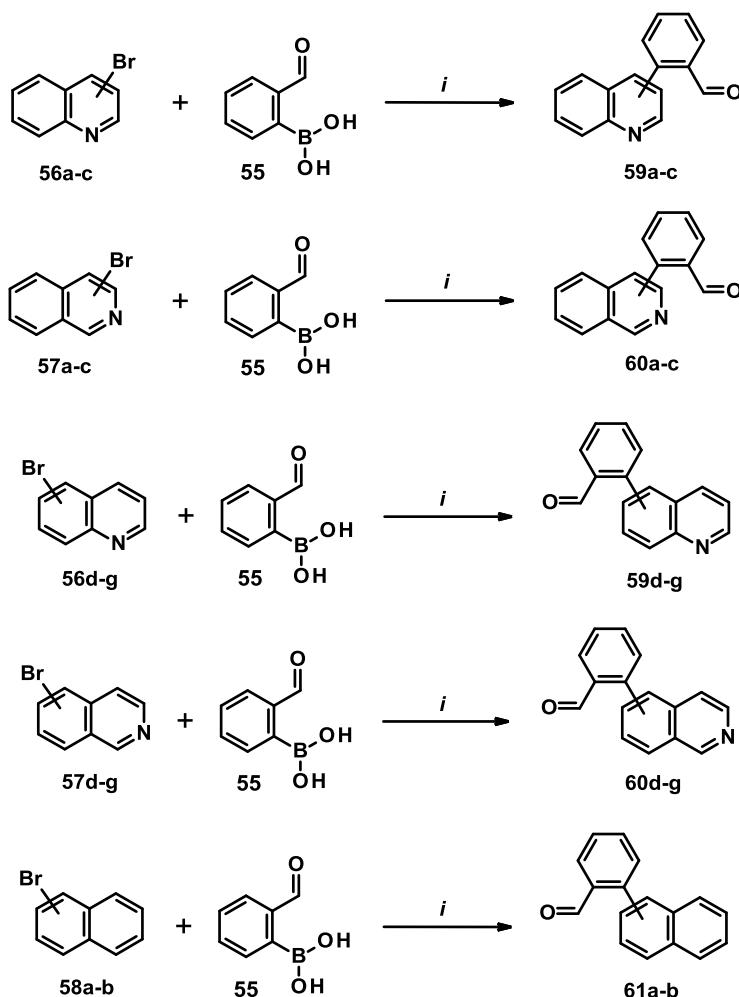
Az Intézetben korábban már vizsgálták az indolváz elektrociklizációs reakcióit. Az indolil-benzaldehidek és *N*-szubsztituált- α -aminosavak reakciója során 1,7-elektrociklizációs reakció mellett 1,5-elektrociklizációval képződő termék képződését is megfigyelték. E munka folytatásaként érdekesnek bizonyult ugyanezen reakciót megvizsgálni kinolin, izokinolin és naftalin vázak esetében is.

Feladatomban volt a *Suzuki*-reakcióval előállítható kinolil-, izokinolil- és naftil-benzaldehidekből *N*-szubsztituált- α -aminosavakkal dekarboxilatív kondenzáció útján *in situ* keletkező $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, *N*-szubsztituált, nem stabilizált azometin-ilidek 1,7-

elektrociklizációs gyűrűzárásainak vizsgálata és az egyes aldehidek elektrociklizációs reakcióban mutatott reaktivitásának feltérképezése.

4.2 Naftil-, kinolil- és izokinolil-benzaldehidek előállítása

Az elektrociklizációs reakciókban használt alapanyagok előállítása legegyszerűbben szén-szén kapcsolással valósítható meg. A manapság közkedvelt palládium katalizált keresztkapcsolási reakciók kiváló termeléssel szolgáltatják az általam használni kívánt naftil-, kinolil-, és izokinolil-benzaldehideket. A kereskedelemről beszerezhető brómnaftalinokat (**58a-b**), brómkínolinokat (**56a-g**) és brómozókinolinokat (**57a-g**) 2-formilfenil-boronsavval (**55**) reagáltattam toluol/etanol/víz oldószerkeletben Cs₂CO₃ bázis és palládium(II)-katalizátor jelenlétében Suzuki-reakcióban (14. ábra).

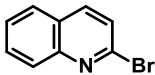
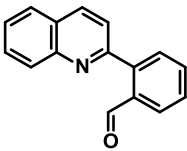
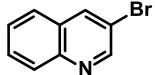
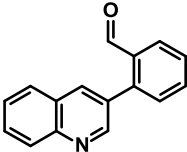
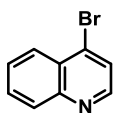
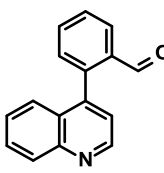
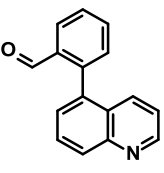
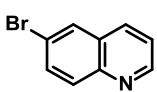
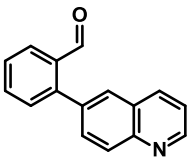
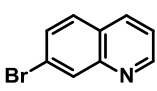
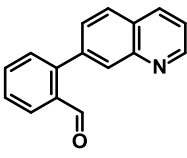
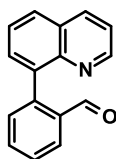


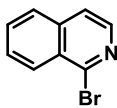
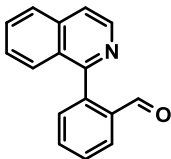
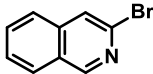
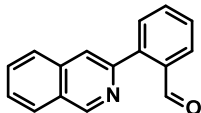
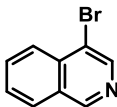
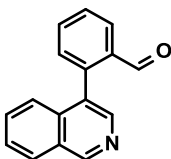
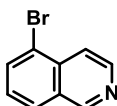
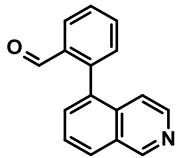
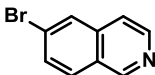
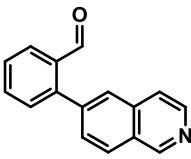
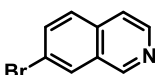
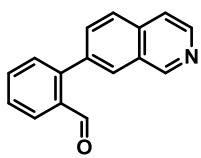
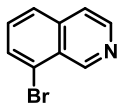
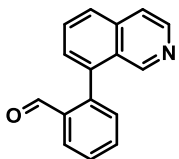
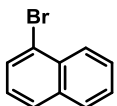
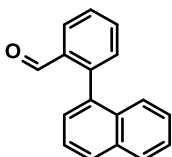
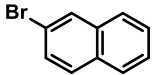
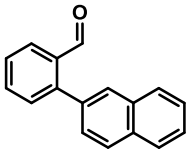
Körülmények: (i) Cl₂Pd(II)(dppf), Cs₂CO₃ (2M), toluol/etanol/víz, reflux, 15 min.

14. ábra: 2-heteroaryl-benzaldehidek előállítása Suzuki-reakcióval

Az aldehidek előállítása során azt tapasztaltam, hogy 15 perc forralás után a kapcsolási reakciók a legtöbb esetben, teljes konverzióval lejártszódtak és a kívánt aldehidek (**59a-g**, **60a-g**, **61a-b**) keletkeztek jó, kiváló termeléssel (1. táblázat).

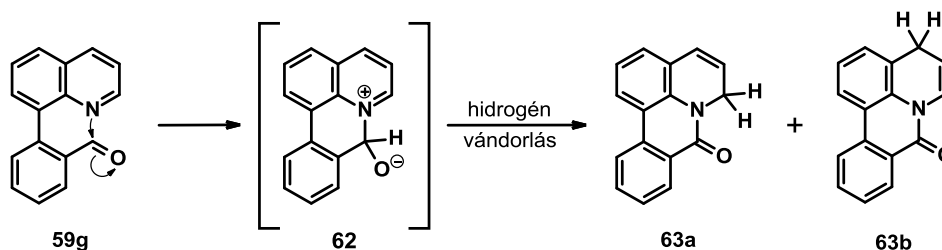
1. táblázat

	Kiindulási anyag	Termék	Termelés [%]
1.	56a 	59a 	0
2.	56b 	59b 	94
3.	56c 	59c 	kvant.
4.	56d 	59d 	74
5.	56e 	59e 	94
6.	56f 	59f 	95
7.	56g 	59g 	10

	Kiindulási anyag	Termék	Termelés [%]
8.	57a 	60a 	-
9.	57b 	60b 	-
10.	57c 	60c 	kvant.
11.	57d 	60d 	kvant.
12.	57e 	60e 	kvant.
13.	57f 	60f 	kvant.
14.	57g 	60g 	kvant.
15.	58a 	61a 	81
16.	58b 	61b 	92

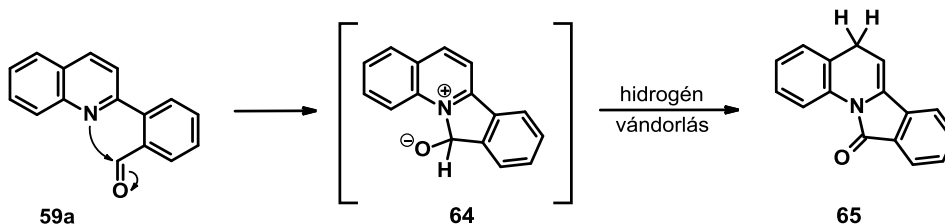
A feldolgozás során bizonyos esetekben (59a, 59g) nem várt termék képződését figyeltem meg (15. ábra). Irodalmi adatok alapján ugyanez a mellékreakció következik be az

izokinolin 1-es (**60a**) és 3-as (**60b**) pozíciójában is, ezért a kapcsolási reakciót ezekben az esetekben már nem végeztem el. Feltehetően a reakció során képződött termék aromás nitrogénje egy intramolekuláris nukleofil reakcióban betámad az aldehid karbonil szénatomjára, majd az azt követő hidrogénvándorlás után, a dihidropiridin gyűrű és az amid képződik.



15. ábra: Intramolekuláris gyűrűzáródás I.

Igeta és munkatársai [21] voltak az elsők, akik vizsgálták ezen reakció mechanizmusát és több hasonló típusú termék képződését is leírták. Kimutatták, hogy a **64** köztitermék savas körülmények között kipreparálható és bázikus körülmények között ezen köztitermék a pirido[2,1-*a*]izoinolonhoz (**65**) vezet (16. ábra).



16. ábra: Intramolekuláris gyűrűzáródás II.

Az ilyen típusú policiklusos rendszerek (**65**) előállítására az irodalomban főként Heck-reakciót [22], anionos ciklizációt [23], gyökös kaszkádreakciót [24] és *N*-acilimínium köztiterméken keresztül lejátszódó módszereket [25] használnak. Mamane és Fort [26] Suzuki-reakcióban állították elő ezen policiklusos vegyületeket.

Az fent említett mellékreakciót a feldolgozás során figyeltem meg a 2-(2-kinolil)benzaldehyd (**59a**) és a 2-(8-kinolil)benzaldehyd (**59g**) esetében. A nem kívánt reakció feldolgozás során, vizes kirázást követően került előtérbe. A kátrányosodással járó mellékreakciót elsőként a vizes kirázás elhagyásával próbáltam elkerülni. Ezt követően a reakcióelegyet folyadék injektálással oszlopkromatográfiásan próbáltam tisztítani. Savas szilikagél oszlopon illetve neutrális Al_2O_3 oszlopon tisztítva a reakcióelegyet csak a policiklusos mellékterméket tudtam izolálni az összegyűjtött frakciókból. Később a feldolgozás elején a bepárolt reakcióelegyből

átkristályosítással próbáltam izolálni az aldehidet. Heptánt használva gyenge termeléssel 76 %-os tisztaságban sikerült izolálni a 2-(8-kinolil)benzaldehydet (**59g**).

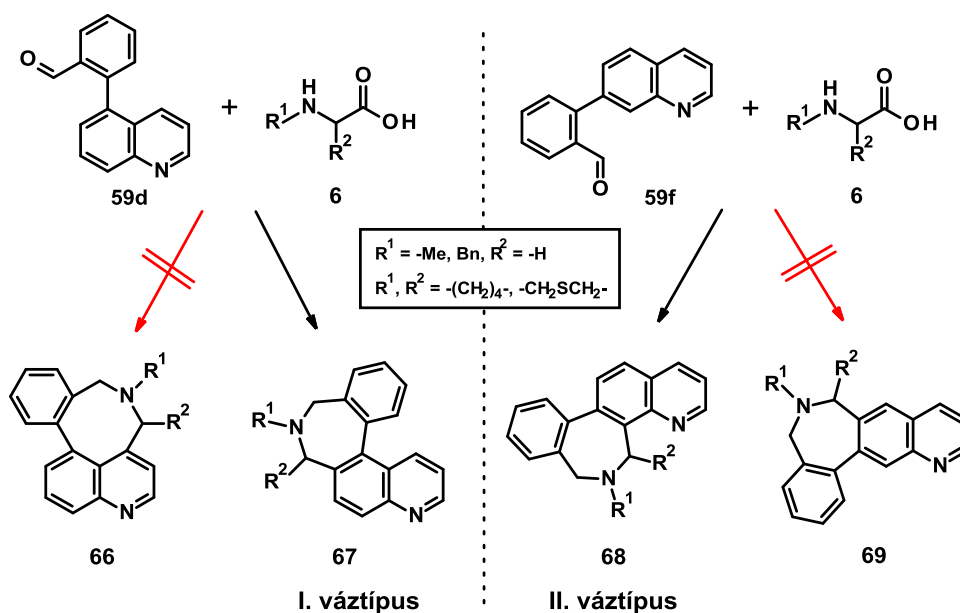
59a és **59g** feldolgozása során nyert tapasztalatok az izokinolil-benzaldehidek (**60c-g**) előállításánál alkalmazásra kerültek. Az általános feldolgozási lépések kihagyásával (szűrés, kirázás, Na₂SO₄-gyel való szárítás) és a reakcióelegy azonnali oszlopkromatográfiás tisztításával kvantitatív termelést értem el.

4.3. Az 1,7-elektrociklizációs reakciók vizsgálata kinolil-, izokinolil- és naftil benzaldehidek esetében

Az 1,7-elektrociklizációs reakciók vizsgálatához elsőként létre kell hozni - a reakcióban kulcsfontosságú intermediert - az azometin-ilidet, melyre a kinolil-benzaldehidek és az *N*-szubsztituált- α -aminosavak kondenzációval létrejövő imin dekarboxileződésével nyílik mód. A kísérletekhez négy, a kereskedelemből beszerezhető *N*-szubsztituált- α -aminosavat alkalmaztam, melyek a szarkozin (**3**), az *N*-benzilglicin (**75**), racém 1,3-tiazolidin-4-karbonsav (**81**) és a racém pipekolinsav (**85**) voltak. Az azometin-ilideket a megfelelő reagensek xilolok elegyében való forralásával és a reakció kondenzációs lépésében keletkező víz *Dean-Stark* feltéttel történő eltávolításával képeztem. A elvégzett reakciókat minden esetben HPLC-MS készülékkel monitoroztam.

A reakcióelegyek feldolgozása körültekintést igényel a keletkezett melléktermékek minősége és mennyisége végett. Ennek oka, hogy az elvégzett elektrociklizációs reakciókban kivétel nélkül megfigyelhetők voltak az 1,3-dipoláris cikloaddícióval képződő melléktermékek. Ez mintegy konkurens reakcióként fogható fel. Ha a keletkező azometin-ilid 1,7-elektrociklizációra hajlamos, akkor a cikloaddíciós reakció a háttérbe szorul, így a melléktermékek képződése is. Ha azonban csökkent elektrociklizációs képesség áll fenn, akkor az ellenkezőjét tapasztalhatjuk. Amennyiben nem megy végbe elektrociklizáció csak a cikloaddukt, és a belőlük bomlással levezethető melléktermékek képződése figyelhető meg.

Az elektrociklizáció regioszelektív a különböző vázszerkezeteken végrehajtott reakciókban (17. ábra), mely a keletkező intermedierek és termékek eltérő energiaértékeivel magyarázható. A váz különböző pontjai eltérő elektron-eloszlással rendelkeznek. Elektrociklizáció a váz azon pontján valósulhat meg, ahol a szénatom elektron-többlettel rendelkezik, azaz parciálisan negatívabb. Ennek megállapítását kvantumkémiiai számításokkal kívántuk alátámasztani.



17. ábra: Regioszelektivitás az 2-(5-Kinolil)benzaldehyd (59d) és a 2-(7-Kinolil)benzaldehyd (59f) példáján

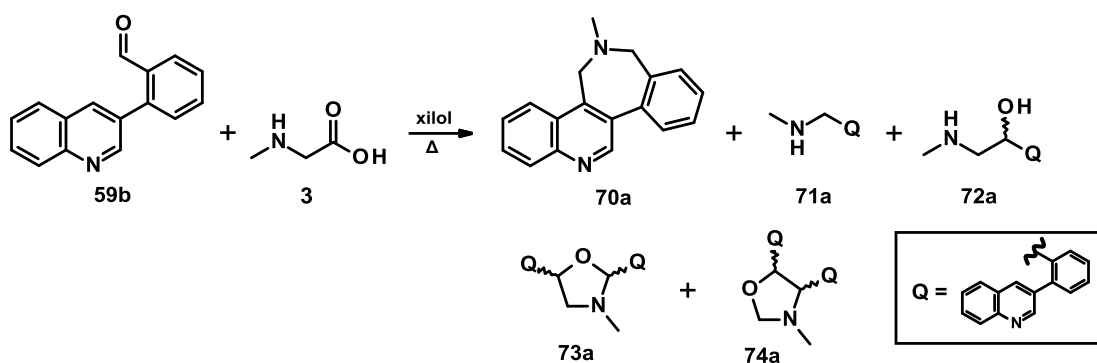
A két elektrociklizációval képződő vázttípus közül az I-es gyűrűrendszer axiális kiralitással rendelkezik. Az azepingyűrű szabad konformációs változásainak gátat szab a benzolgyűrű és a másik kétagú aromás gyűrűrendszer egy-egy hidrogénjének térbeli közelsége. Így a vegyület két konformációs állapotában megragadhat. Ez az NMR-es szerkezetfelderítés során jelfelhasadást eredményezett. Azonban, ha ehhez még egy kiralitáscentrum párosul, diasztereomer párok képződnek, melyek fizikai tulajdonságaikban különböznek. Ennek eredményeként a HPLC-vel történő reakciókövetésnél és a kromatográfiás tisztításnál ezen vegyületek csúcsai megduplázódtak.

A dipoláris cikloaddícióval keletkező cikloaddukt vegyületek kipreparálásával nem jártam sikerrel. Szilikagél oszlopon, illetve preparatív HPLC savas és lúgos kémhatású eluenseiben is bomlanak. Egyedül a pipekolinsavval végzett elektrociklizációs reakcióból tudtam izolálni egy ilyen típusú (88) terméket. A többi reakcióban az irodalmi adatok és a HPLC-MS készülék talált molekulaion tömegei alapján következtettem képződésükre.

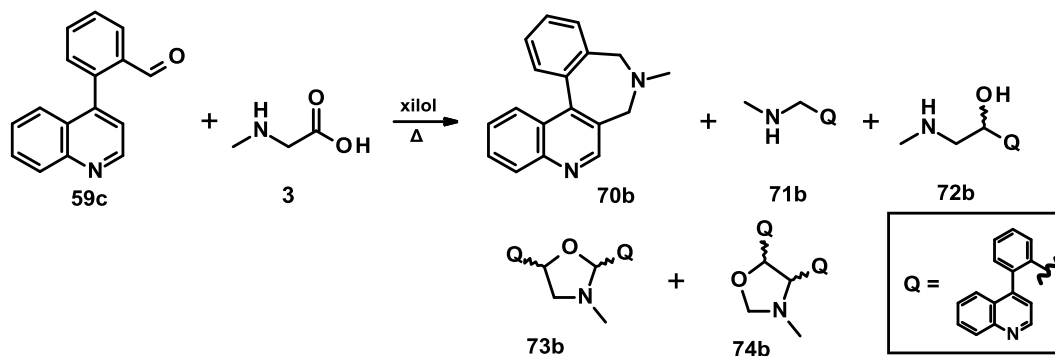
4.3.1. A kinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs gyűrűzárása

4.3.1.1. A kinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs gyűrűzárása szarkozinnal

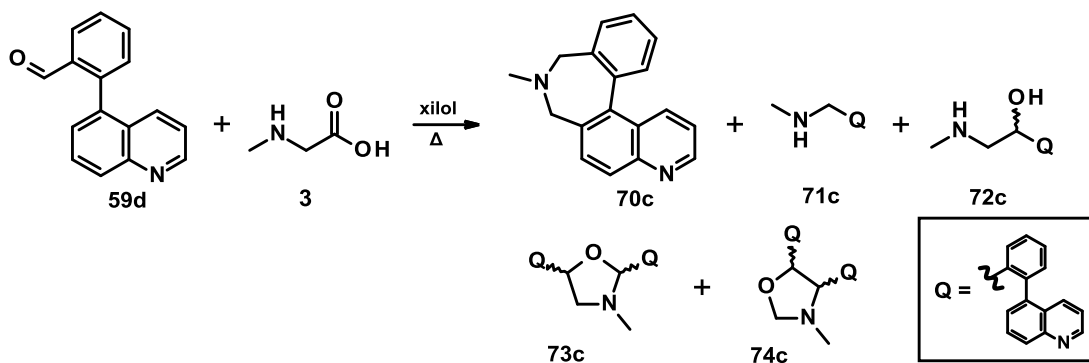
A szarkozinnal végzett elektrociklizációs reakciókat öt kinolil-aldehyd (59b-f) esetében vizsgáltam meg (18-22. ábra). A reakciók meglehetősen gyorsan, 2-5 óra alatt lejátzódtak.



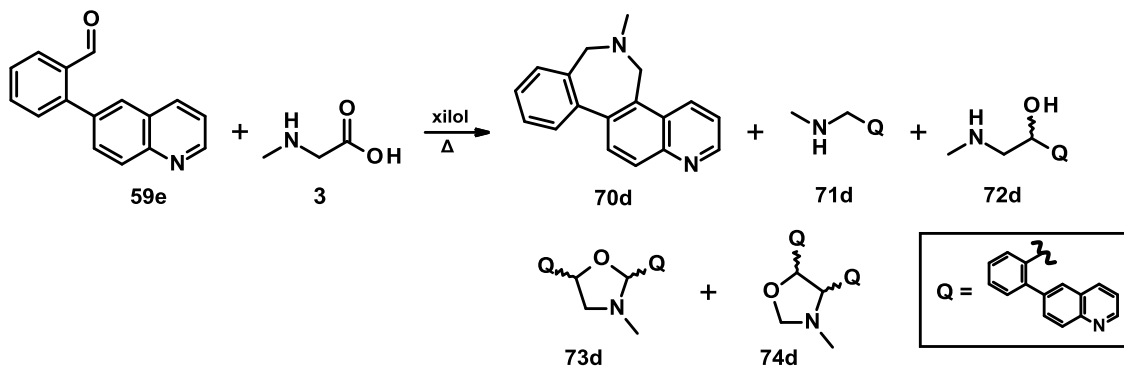
18. ábra: A 2-(3-Kinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal



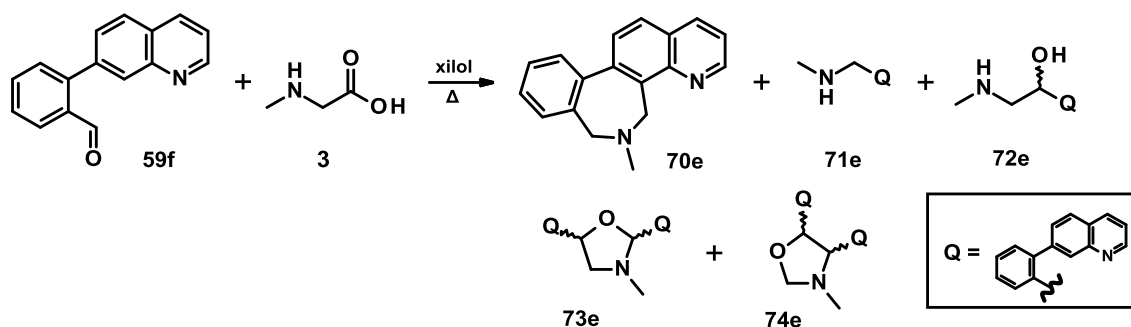
19. ábra: A 2-(4-Kinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal



20. ábra: A 2-(5-Kinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal



21. ábra: A 2-(6-Kinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal



22. ábra: A 2-(7-Kinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal

A 2-formilfenil csoportot 3-as helyzetben tartalmazó kinolinszármazék szarkozinnal reagáltatva jó termeléssel szolgáltatja a várt benzazepin származékot (70a).

A hatos és a hetes helyzetben módosított aldehid származékok (59e, 59f) esetében közel azonos reakcióidőt figyeltem meg, azonban míg az előbbi jó termeléssel, az utóbbi kitűnő termeléssel eredményezi a várt termékeket (70d, 70e). [A termékek II. váztypussal rendelkeznek (17. ábra).]

A négyes és ötös pozícióban szubsztituált aldehid származékok (59c, 59d) viszont szarkozinnal nem vihetők elektrociklizációs reakcióba. Ezekben az esetekben a dipoláris-cikloaddícióval létrejövő oxazolin-származékok képződését lehet megfigyelni.

2. táblázat

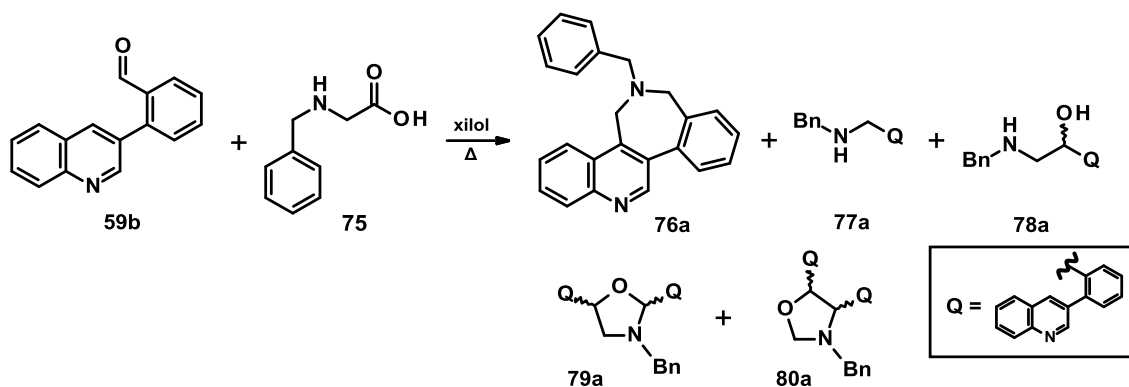
	Kiindulási anyag	Termék	Termelés [%]	Konverzió [%]	Reakcióidő [h]
1.	59b	70a	75	100	2,5
2.	59c	70b	0	93	4,5
3.	59d	70c	0	95	4
4.	59e	70d	68	100	2,5
5.	59f	70e	85	100	3

A 2-formilfenil-csoportot kialakítása nem lehetséges a kinolin váz 2-es és 8-as pozíciójában, az előző fejezetben ismertetett okok miatt. (lsd. 19. oldal)

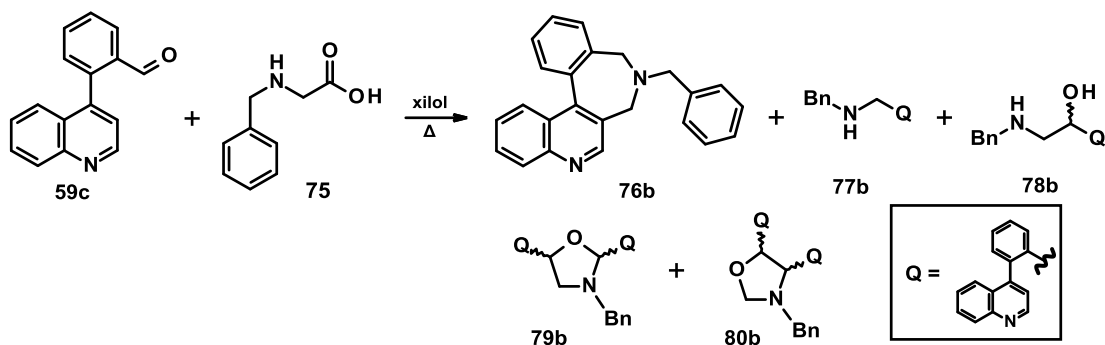
Ezekből az eredményekből arra lehet következtetni, hogy leginkább az 59f, kevésbé az 59b és 59e, és legkevésbé az 59c, 59d vegyület aktivált 1,7-elektrociklizációs reakcióban.

4.3.1.2. A kinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója *N*-benzil-glicinnel

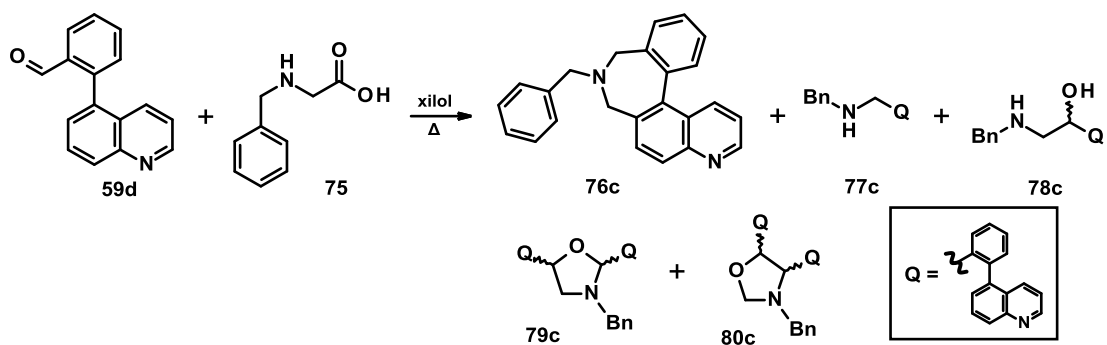
Következő kísérletsorozatomat az electrociklizációs reakciókban közel azonos reaktivitású *N*-benzilglicinnel (75) végeztem el. Szisztematikusan elreagáltattam az öt különböző pozícióban szubsztituált kinolil-benzaldehidekkel (59b-f).



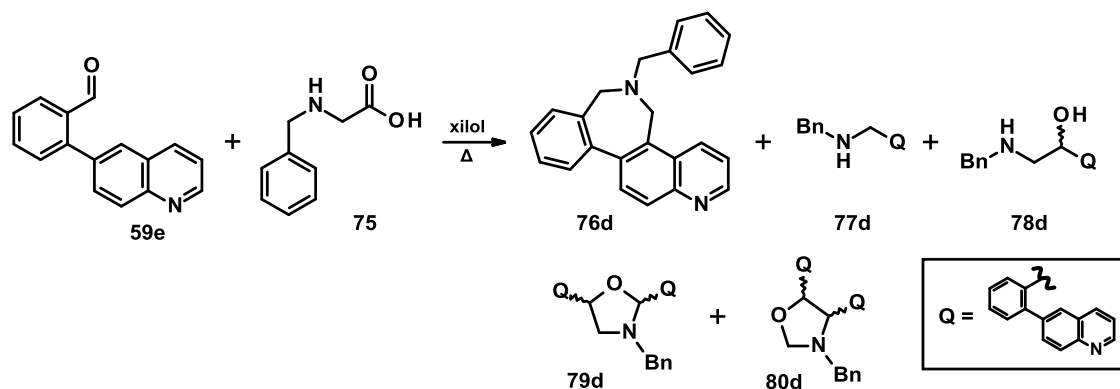
23. ábra: A 2-(3-Kinolil)benzaldehyd electrociklizációs reakciója *N*-benzilglicinnel



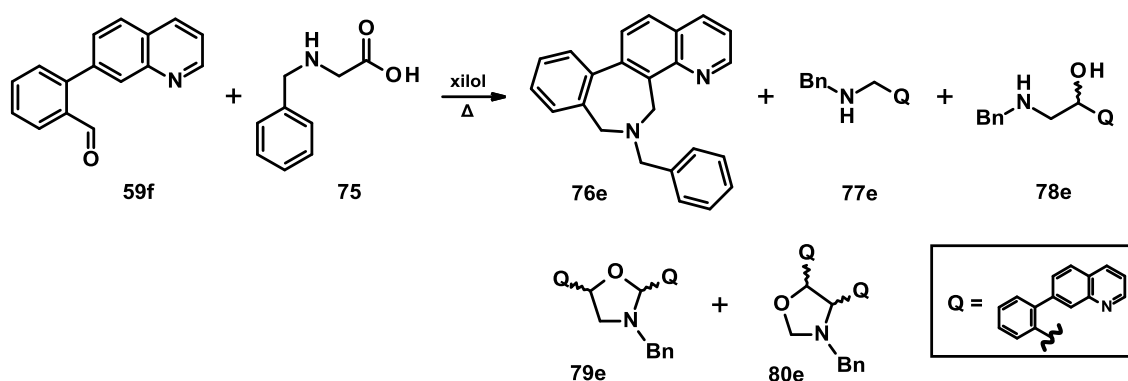
24. ábra: A 2-(4-Kinolil)benzaldehyd electrociklizációs reakciója *N*-benzilglicinnel



25. ábra: A 2-(5-Kinolil)benzaldehyd electrociklizációs reakciója *N*-benzilglicinnel



26. ábra: A 2-(6-Kinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója *N*-benzilglicinnel



27. ábra: A 2-(7-Kinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója *N*-benzilglicinnel

Ebben az esetben is megfigyelhető volt, hogy a szarkozinhoz hasonlóan a 3-as, 6-os és 7-es helyzetben szubsztituált kinolin származékok elektrociklizációs reakciói jó termeléssel adják a kívánt benzazepin származékokat (3. táblázat).

Az **59b** esetében (hármasképzőben szubsztituált aldehid-származéknál) a szarkozinnal végzett reakcióhoz képest eltérést figyeltem meg. A termékképződés *N*-benzilglicin esetében sokkal lassabb. Az öt napon keresztül tartó forralás után a kiindulási aldehid mennyisége minimálisra csökkent, és a reakcióelegyből jó termeléssel izolálni tudtam a várt terméket.

A **59e** és **59f** esetében (hatos és hetes pozícióban szubsztituált benzaldehid származékok) hasonlóan 3-as pozícióhoz jó termeléssel és teljes konverzióval, 4 nap alatt lejátszódtak a reakciók. [A termékek váza II. típusú (17. ábra)]

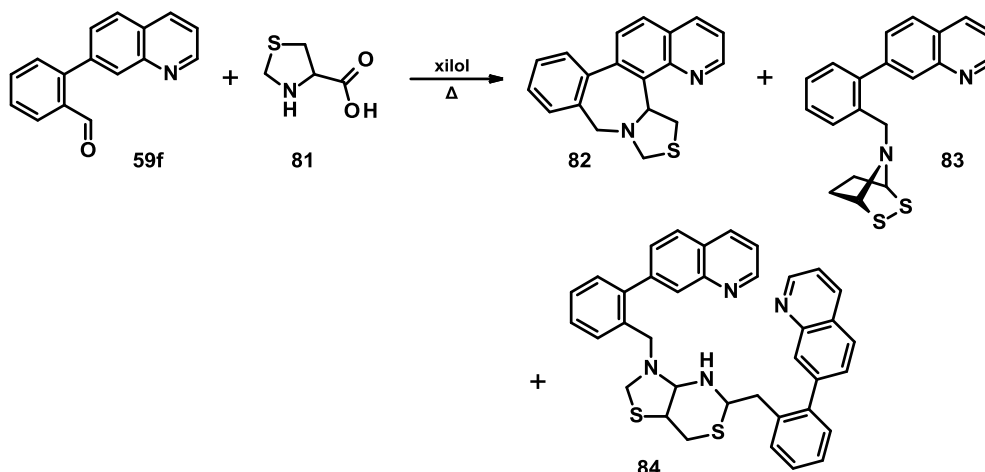
3. táblázat

	Kiindulási anyag	Termék	Termelés [%]	Konverzió [%]	Reakcióidő [h]
1.	59b	76a	76	80	144
2.	59c	76b	11	100	24
3.	59d	76c	9	100	120
4.	59e	76d	63	100	96
5.	59f	76e	67	100	96

A 4-es és 5-ös pozícióban szubsztituált aldehidek (**59c**, **59d**) szarkozinnal végzett reakciójában termékképződés nem volt megfigyelhető, azonban *N*-benzilglicin esetében körülbelül 10 %-os termeléssel sikerült a termékeket izolálni a reakcióelegyből. [Az így keletkező termékek I-es váztípussal rendelkeznek (17. ábra)]. Mindkét reakció esetében – a várttól eltérően – megfigyelhető volt a reakcióelegyből vett mintában az elektrociklizációval keletkező termékek (**76b**, **76c**) csúcsa és a hozzá tartozó $[M+H]^+ = 337$ -es molekulaion tömegek is. A reakcióidőket tekintve viszont lényeges különbség vehető észre; míg **76b** esetében a reakció körülbelül egy nap alatt, addig a **76c**-t eredményező reakció több mint hat nap forralás után érte el a teljes konverziót.

4.3.1.3. A kinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója racém 1,3-tiazolidin-4-karbonsavval

Kísérleteimet racém 1,3-tiazolidin-4-karbonsavval (**81**) folytattam, amely esetében az első elektrociklizációs reakciót a 2-(7-kinolil)benzaldehyddel (**59f**) végeztem el (28. ábra). A reakciót a bevezetőben említett körülmények között vittem véghez, és HPLC-MS készülékkel követtem. A reakcióban komplex termékelegy képződött. Az nyers termékelegy preparatív HPLC-s tisztítása több mint tíz frakciót eredményezett, melyből három terméket sikerült izolálni. Az elektrociklizációs gyűrűzárással képződő benzazepin származékot 5 %-os termeléssel sikerült kinyerni. Emellett két melléktermék (**83**, **84**) izolálására került sor. A biciklusos kénhidas gyűrűt tartalmazó vegyület (**83**), és egy dimer szerű vegyület (**84**) a reakcióban bonyolult mechanizmus során képződhetett, mely minden bizonnyal a tiazolidin gyűrű instabil szerkezetével magyarázható az alkalmazott reakciókörülmények között. A gyenge termelés és a számos nem várt melléktermék képződés miatt a további kinolil aldehidek elektrociklizációs reakciójától eltekintettem.

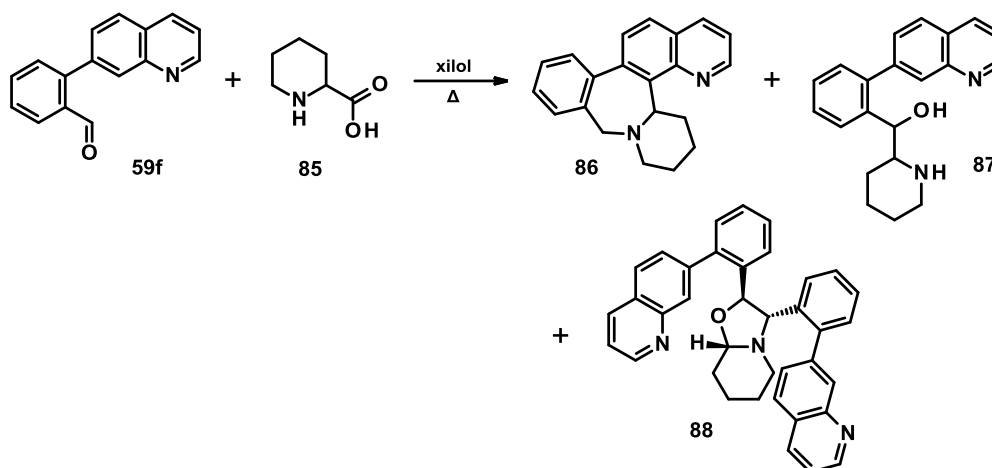


28. ábra: A 2-(7-Kinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója racém 1,3-tiazolidin-4-karbonsavval

4.3.1.4. A kinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója racém pipekolinsavval

A 2-(7-kinolil)benzaldehydaldehyd (**59f**) elektrociklizációs reakcióját egy másik gyűrűs *N*-szubsztituált aminosavval, a racém pipekolinsavval (**85**) is megvizsgáltam (29. ábra). **85**-el végezve a reakciót a tiazolidinkarbonsavval végzett reakcióhoz hasonlóan ismét komplex termékelegyet kaptam. A preparatív HPLC-s tisztítás után az UV kromatogramon 9 termékcsúcs jelent meg. Ebben az esetben is három terméket sikerült tisztán izolálnom a reakcióelegyből, melyek az 29. ábrán láthatók. Az elektrociklizációval kapott terméket (**86**) ebben az esetben szintén gyenge termeléssel sikerült kinyerni (12%). A reakció során sikerült

egy, az aldehid és a pipekolinsav reakciójában keletkező azometin-ilid egy további aldehid molekula karboniljára történő 1,3-dipoláris cikloaddícióval keletkező cikloadduktját is kinyerni. Ez valószínűleg annak köszönhető, hogy a vegyület kellően stabil volt savas és lúgos közegben is. A cikloaddukt (**88**) izolálása bizonyíték arra, hogy intermedierként azometin-ilid van jelen a reakció során.

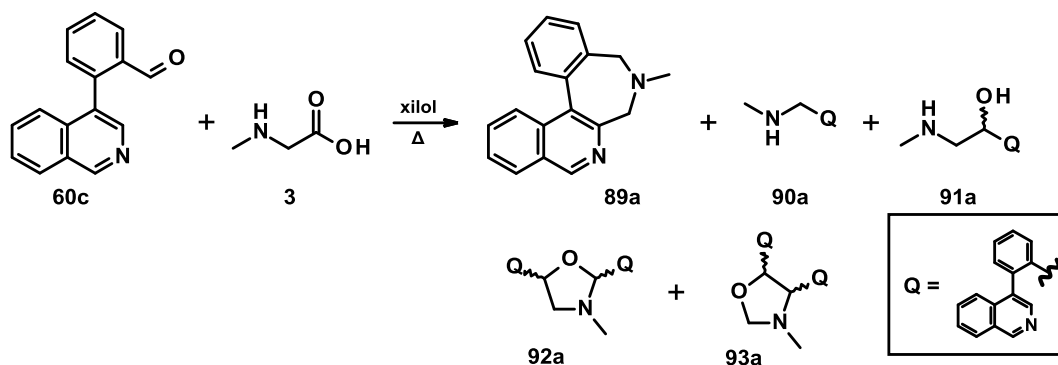


29. ábra: A 2-(7-Kinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója racém pipekolinsavval

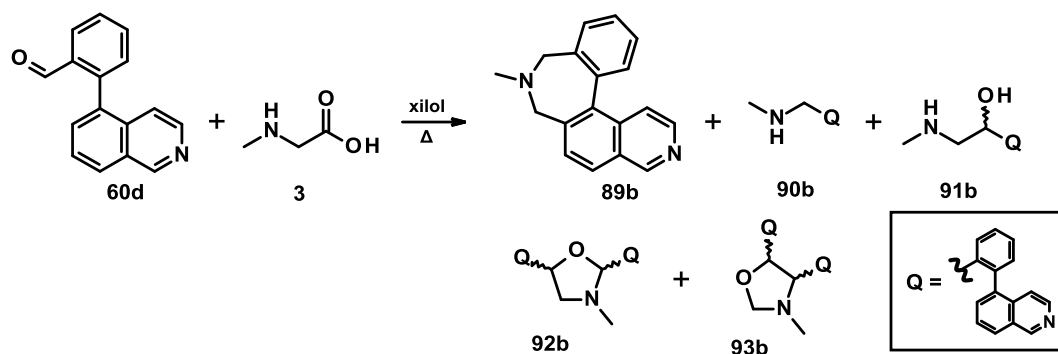
4.3.2. Izokinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója

4.3.2.1. Az izokinolil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója szarkozinnal

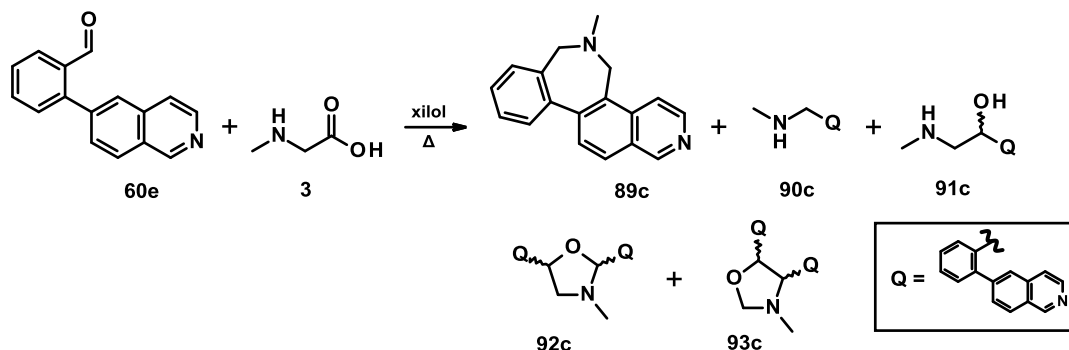
Érdekesnek ígérkezett megvizsgálni ugyanezen elektrociklizációs reakciókat izokinolil-benzaldehidek esetén is (30-34. ábra). Kíváncsiak voltunk rá, hogy a kinolinhoz képest hogyan változik az egyes pozíciókban mutatott reaktivitás az izokinolin váz esetében. A korábbi tapasztalatok alapján kísérleteimet kizárólag szarkozinnal (**3**) végeztem el, ugyanis ez a reagens mutatkozott legreaktívabbnak az alkalmazott *N*-szubsztituált- α -aminosavak között. A szarkozinnal végzett reakciók reakcióideje egységesebb és rövidebb volt, illetve kevesebb melléktermék képződéssel jártak.



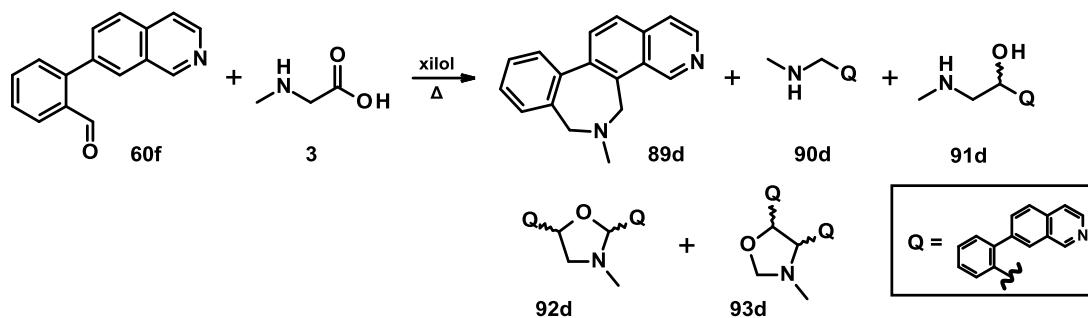
30. ábra: A 2-(4-Izokinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal



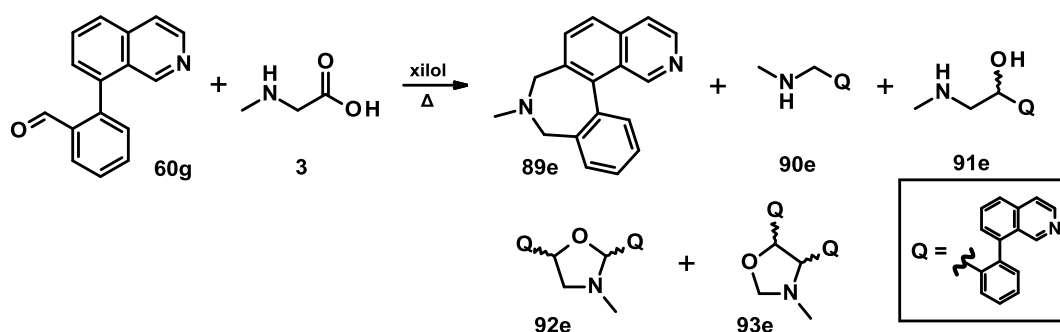
31. ábra: A 2-(5-Izokinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal



32. ábra: A 2-(6-Izokinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal



33. ábra: A 2-(7-Izokinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal



34. ábra: A 2-(8-Izokinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal

Az izokinolil-benzaldehidek esetében a 6-os és a 7-es pozíció mutatkozott a legreaktívabbnak. A 6-os helyzetben jó, a 7-es pozícióban közepes termeléssel tudtam a várt benzazepin származékokat kinyerni. A 100 %-os konverziót az **89c** esetén 4 óra alatt, míg **89d** esetében 2 óra alatt értem el. [Az így kapott termékek II-es váztypussal rendelkeznek (17. ábra)].

Az ötös és nyolcas helyzetben szubsztituált aldehidek (**60d**, **60g**) esetén nem tapasztaltam elektrociklizációval történő gyűrűzáródásra utaló jeleket. A keletkező azometin-ild kiindulási aldehidre történő 1,3-dipoláris-cikloaddíciójával történő termékek és az azokból levezethető melléktermékek képződése volt csak megfigyelhető.

A négyes pozícióban szubsztituált izokinolil-benzaldehid (**60c**) szarkozinnal végzett reakciójában a várttól eltérően megfigyeltem termékképződésre utaló jeleket. Az UV-kromatogramon kis intenzitással megjelenő csúcshoz a megfelelő $[M+H]^+ = 261$ molekulaion jele párosult. A reakcióelegy feldolgozásának eredményeképp sikerült nyomokban izolálni és karakterizálni az I-es gyűrűrendszerrel (17. ábra) rendelkező terméket.

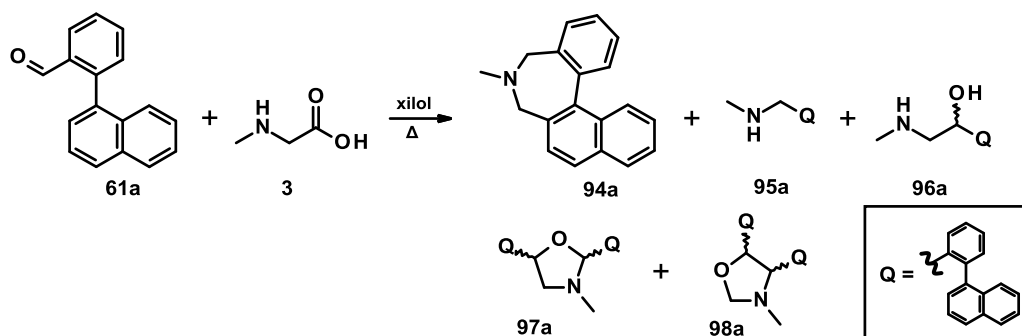
4. táblázat

	Kiindulási anyag	Termék	Termelés [%]	Konverzió [%]	Reakcióidő [h]
1.	60c	89a	1	85	4
2.	60d	89b	0	60	4
3.	60e	89c	64	100	4
4.	60f	89d	55	100	2
5.	60g	89e	0	100	2

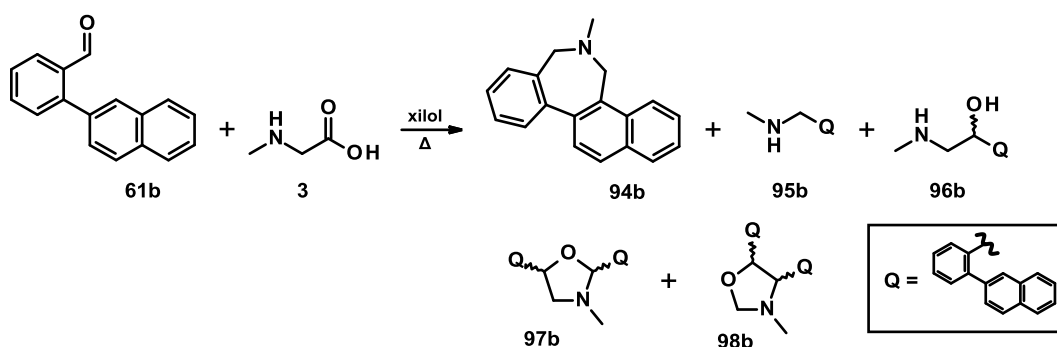
4.3.3. Naftil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója

4.3.3.1. A naftil-benzaldehidek 1,7-elektrociklizációs reakciója szarkozinnal

Utolsó kísérletsorozatombként a lehetséges két pozícióban szubsztituálható naftalin vázon hajtottam végre az 1,7-elektrociklizációs reakciót. Ezekben az esetekben is a korábban legaktívabbnak mutakozó *N*-alkil- α -aminosavat, a szarkozint (**3**) választottam reagensként (35, 36. ábra).



35. ábra: A 2-(1-Naftil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal



36. ábra: A 2-(8-Izokinolil)benzaldehyd elektrociklizációs reakciója szarkozinnal

Az 1-naftil-benzaldehyddel (**61a**) elvégezve a reakciót komplex termékelegy képződését figyeltem meg a HPLC-MS-el történő reakciókövetés során. A kromatogramokon egyik csúcshoz sem volt hozzárendelhető a várt molekulaion. Ez összhangban áll a korábban hasonló pozíciókban szubsztituált kinolin és izokinolin vegyületeken tapasztaltakkal.

A 2-naftil-benzaldehyd (**61b**) szarkozinnal gyengén közepes termeléssel eredményezi a megfelelő benzazepin terméket. Ez a naftalin váz csökkent reaktivitására (nagyobb aromaticitására) utal a kinolin és izokinolin vázakhoz képest.

5. táblázat

	Kiindulási anyag	Termék	Termelés [%]	Konverzió [%]	Reakcióidő [h]
1.	61a	94a	0	100	36
2.	61b	94b	35	100	4,5

4.3.4. Megfigyelések összefoglalása

Az eredményekből könnyen belátható, hogy a gyűrűs aminosavakkal végzett elektrociklizációs reakciók rossz termeléssel és sok melléktermék képződése mellett játszódnak le. Az *N*-benzilglicinnel végzett reakciók a kinolin váz minden pozíciójában 1,7-elektrociklizációval képződő termékeket eredményeznek, a 4-es és 5-ös pozíciók reaktivitása észrevehetően gyengébb.

A szarkozinnal végzett reakciókat a kinolin, izokinolin és a naftalin vázon is elvégeztem. A kinolin váz esetén három pozíció esetén szolgáltatja jó termeléssel a kívánt benzazepin származékokat. A többi pozícióban viszont termékképződés nem figyelhető meg. Az izokinolinon végzett reakciók kettő pozícióban eredményezik közepes, illetve jó termeléssel a várt termékeket. A naftalin váz két szubsztituálható helyzetéből szarkozinnal egy használható fel 1,7-elektrociklizációs reakció segítségével azepin származékok szintézisére.

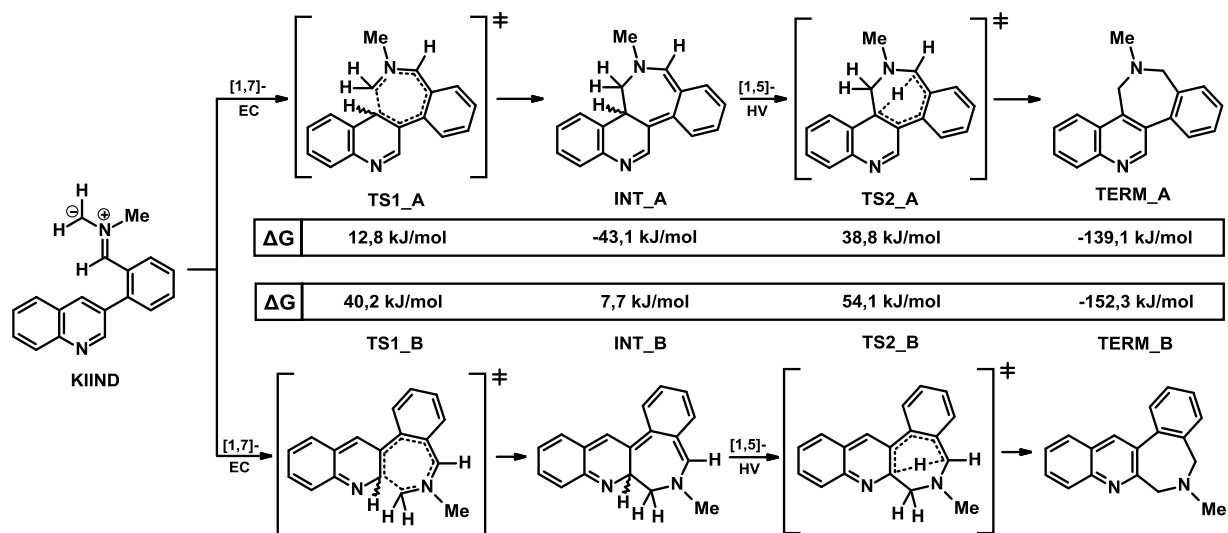
4.3.5. Kvantumkémiai számítások

A kísérleti eredmények elméleti alátámasztásához Gaussian 09 programmal végzett kvantumkémiai számításokkal tanulmányoztam a különböző helyzetben szubsztituált kinolin, izokinolin és naftalin származékokból szarkozinnal képzett azometin-ilidek 1,7-gyűrűzáródásra mutatott hajlamát. Azokra a pozíciókra, ahol a kiindulási aldehid származékok (**59a**, **59g**, **60a**, **60b**) nem állíthatók elő, nem végeztem elméleti számításokat.

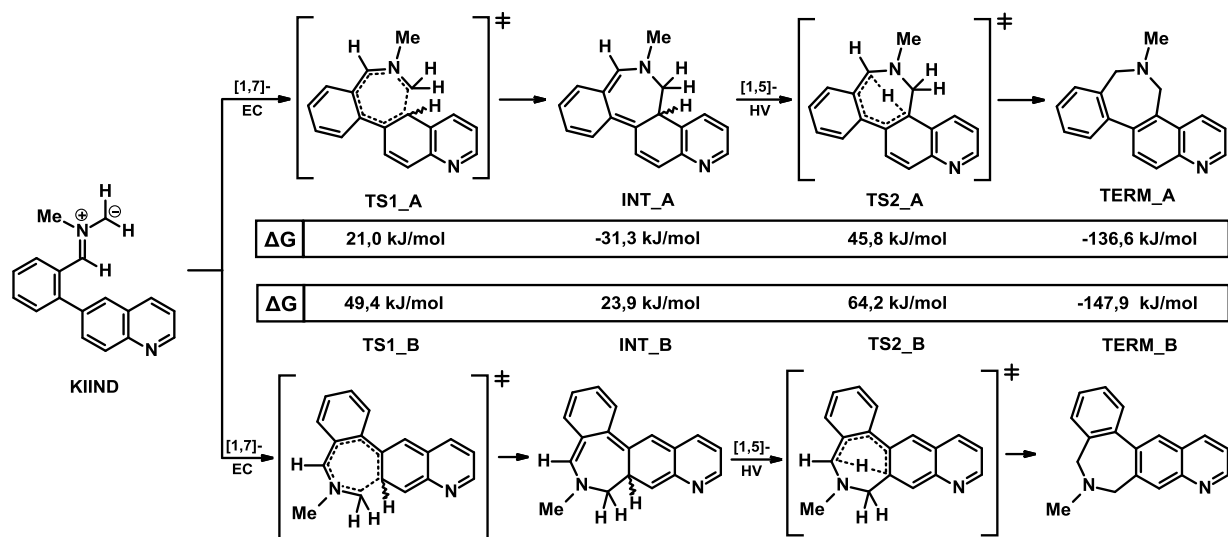
Az aldehidszármazékokkal és az *N*-szubsztituált- α -aminosavakkal végzett elektrociklizációs reakciók mechanizmusa két részre bontható. Az első rész, az azometin-ilidhez vezető dekarboxilatív kondenzáció, míg a második az azometin-ilid gyűrűzárása. Az elvégzett számítások során a két szakasz közül kizárólag a másodikkal foglalkoztam. A kiindulási szerkezet (KIIND) gyűrűzáródás mechanizmusa minden esetben két elemi lépésből áll: egy 1,7-elektrociklizációs (EC) átmeneti állapot (TS1) elvezet egy intermedierhez, amit egy 1,5-szigmatróp hidrogénvándorlás (HV) átmeneti állapota (TS2) követ, elvezetve a termékekhez (TERM). A teljes folyamat sebességmeghatározó lépése – a minden esetben legalább 20 kJ/mol-lal magasabb energiaértékű – 1,5-szigmatróp hidrogénvándorlás (HV). Kivételt azok az esetek képeznek, ahol a nyolctagú gyűrűs termék keletkezik, itt a szigmatróp hidrogénvándorlási lépés nem valósulhat meg az átmeneti állapot tiltott elektronszerkezete miatt. Ezekben az esetekben a TS2 helyett egy többlépéses proton transzfer történne az oldószer segítségével.

4.3.5.1. A kinolin vázas vegyületekre végzett kvantumkémiai számítások

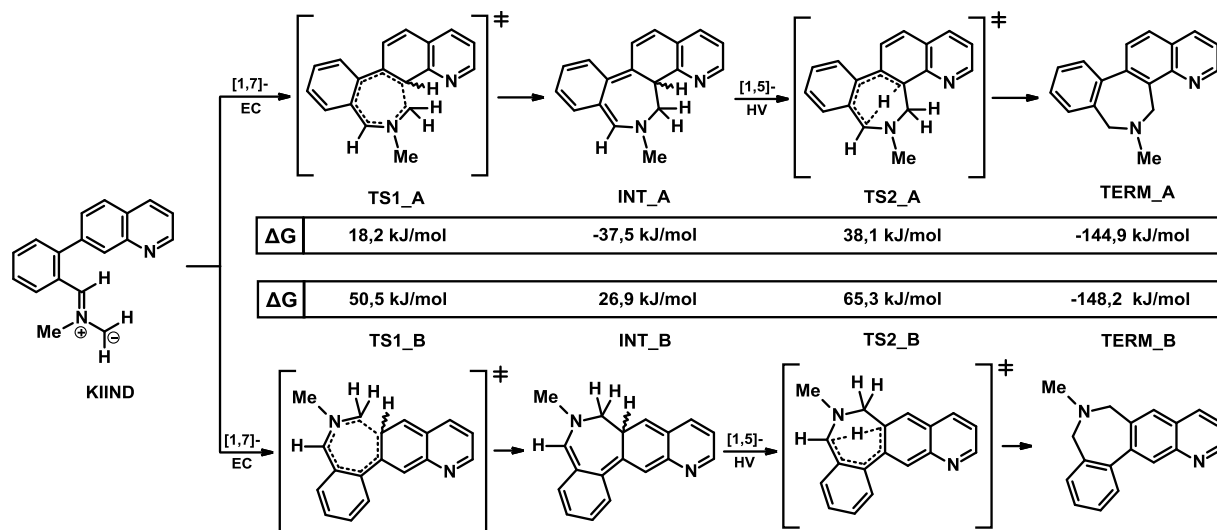
A kinolil-benzaldehidekből szarkozinnal képezhető azometin-ilidek gyűrűzárási lépésére végzett számításaim eredményét a következőkben ábrákon (37-41. ábra) foglaltam össze. A két irányba lehetséges elektrociklizációs gyűrűzárás során képződő aktivált állapotok (TS1 és TS2) és intermedierek (INT) szerkezetéhez hozzárendeltem a kalkulációból kapott, hozzájuk tartozó képződési szabadentalpia értéket (ΔG). Minden egyes ábrán (37-48. ábra) a felső sorban a kvantumkémiaileg preferált reakcióút látható, míg az alsó sorban ugyanazon kiindulási anyagból kapható, nem preferált termékhez vezető út van ábrázolva. A képződési szabadentalpia értékek mindenhol kJ/mol-ban értendők és a kiindulási azometin-ilidek képződési szabadentalpia értékétől – melyet 0,0 kJ/mol-nak vettem – való eltérést mutatják.



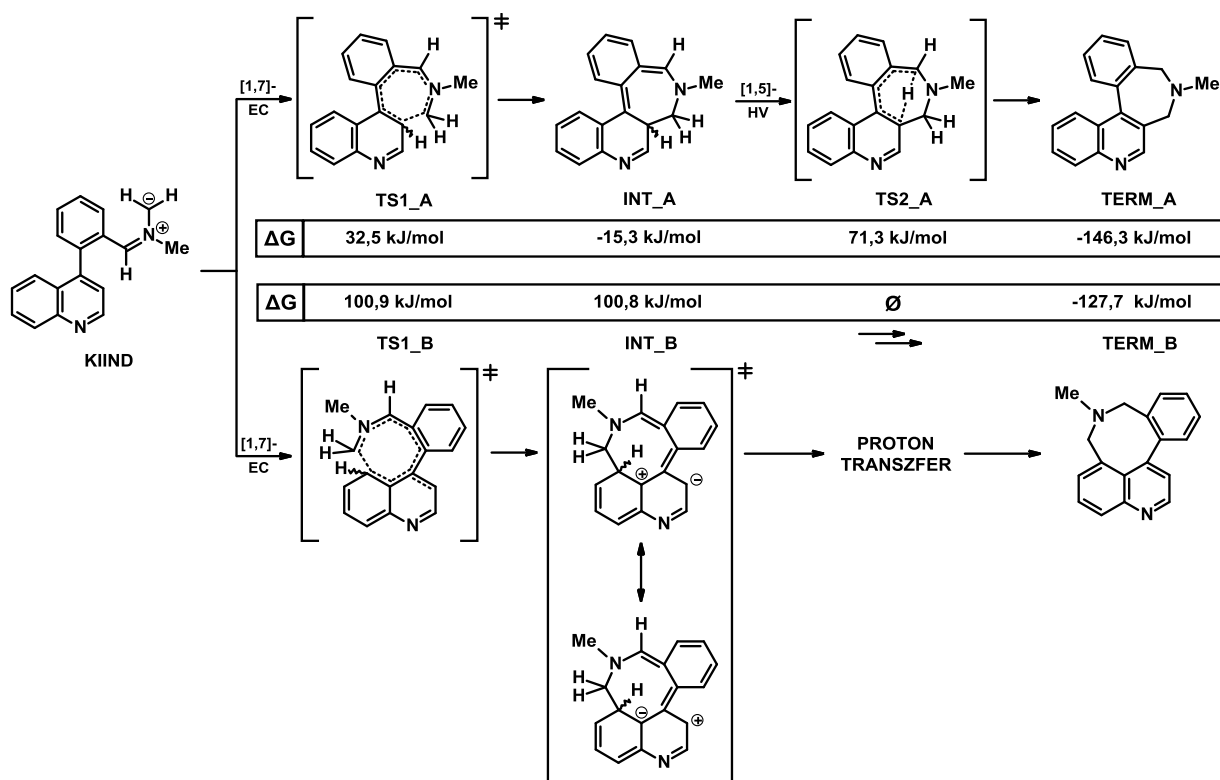
37. ábra: A 2-(3-Kinolil)benzaldehydből (59b) és szarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges electrociclizációs reakciója



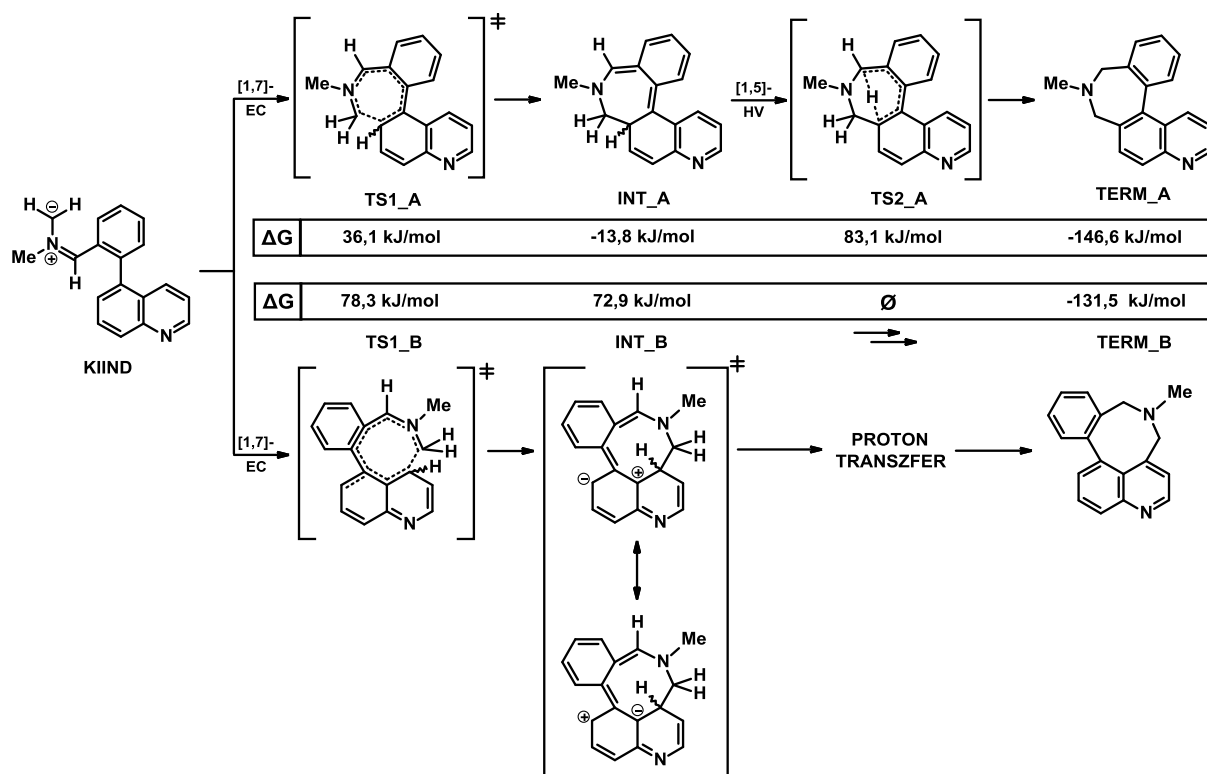
38. ábra: A 2-(6-Kinolil)benzaldehydből (59e) és szarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges electrociclizációs reakciója



39. ábra: A 2-(7-Kinolil)benzaldehydből (59f) és szarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges elektrociklizációs reakciója



40. ábra: A 2-(4-Kinolil)benzaldehydből (59c) és szarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges elektrociklizációs reakciója



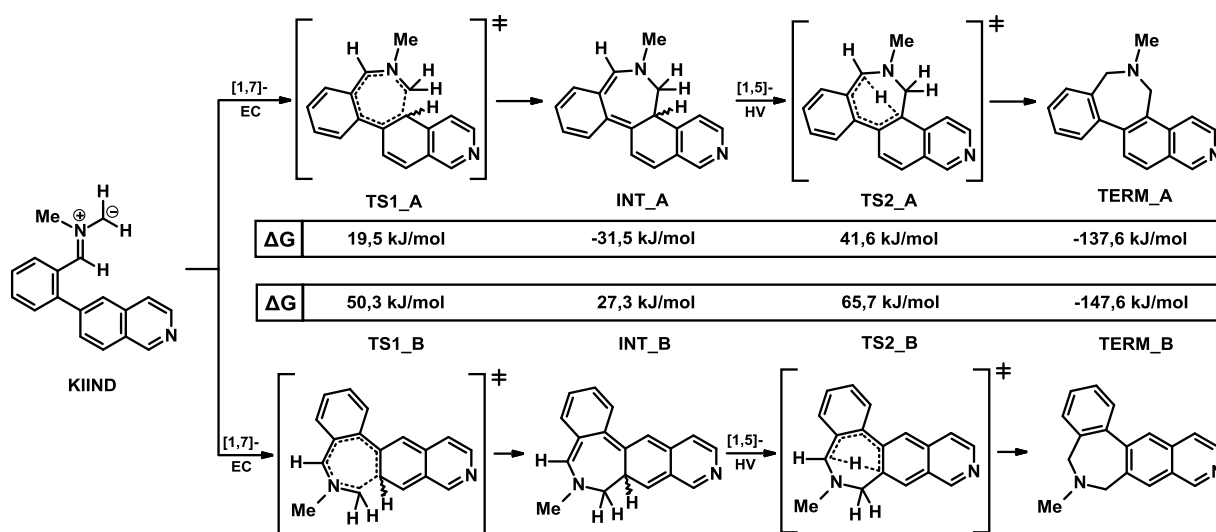
41. ábra: A 2-(5-Kinolil)benzaldehidből (59d) és sarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges elektrociklizációs reakciója

A kinolin származékokra kapott kvantumkémiai eredményeket összegezve megállapítható, hogy a kinolin vázon végzett elektrociklizációs reakciók, azokban az esetekben igényelnek kisebb aktiválási energiát, mikor a II. típusú gyűrűrendszer (TERM_A, 37-39. ábra) képződik. Megállapítható, hogy ezekben az esetekben a kinetikailag kontrollált termék keletkezése a kedvezményezettebb, azaz nem a termodinamikailag stabilabb termék keletkezik. Megállapítható, hogy a héttagú gyűrű kialakulása (I. vázrendszer) lényegesen kisebb aktiválási energiát igényel a nyolctagú gyűrűhöz képest (40, 41. ábra) és itt viszont a termodinamikailag kedvezményezett termék keletkezik.

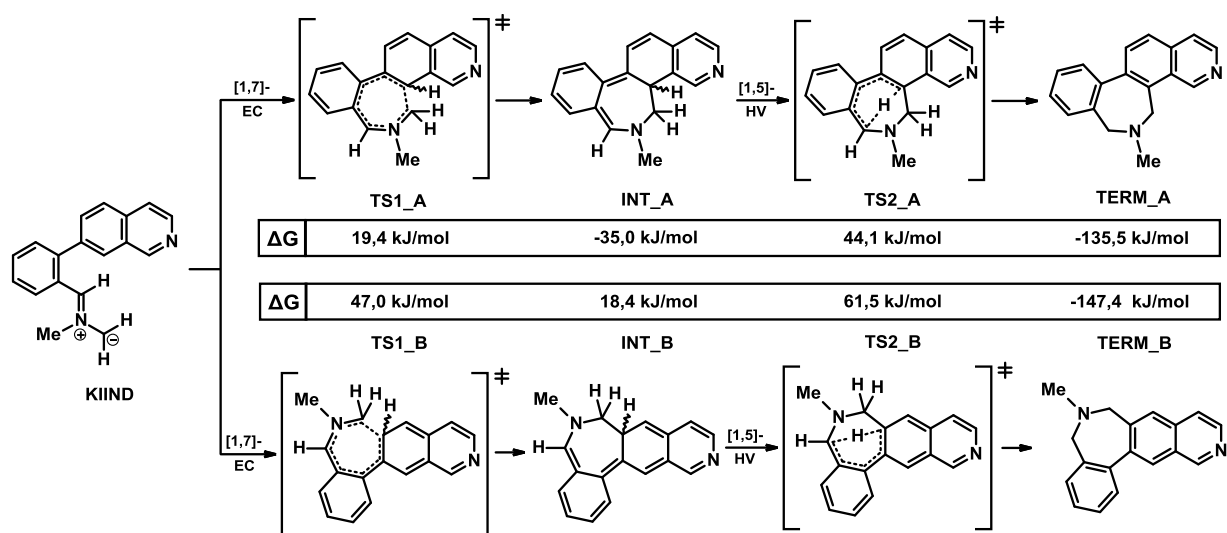
Összevetve a számítási eredményeket a kísérleti adatokkal, látható, hogy a számítással meghatározott sebességmeghatározó lépés aktiválási energiájában (TS2) lévő 30-35 kJ/mol-os többlet már elegendő volt ahhoz, hogy az egyéb konkuráló mellékreakciók előtérbe kerüljenek és a gyűrűzárási reakció már ne játszódjon le.

4.3.5.2. Az izokinolin vázas szerkezetekre végzett kvantumkémiai számítások

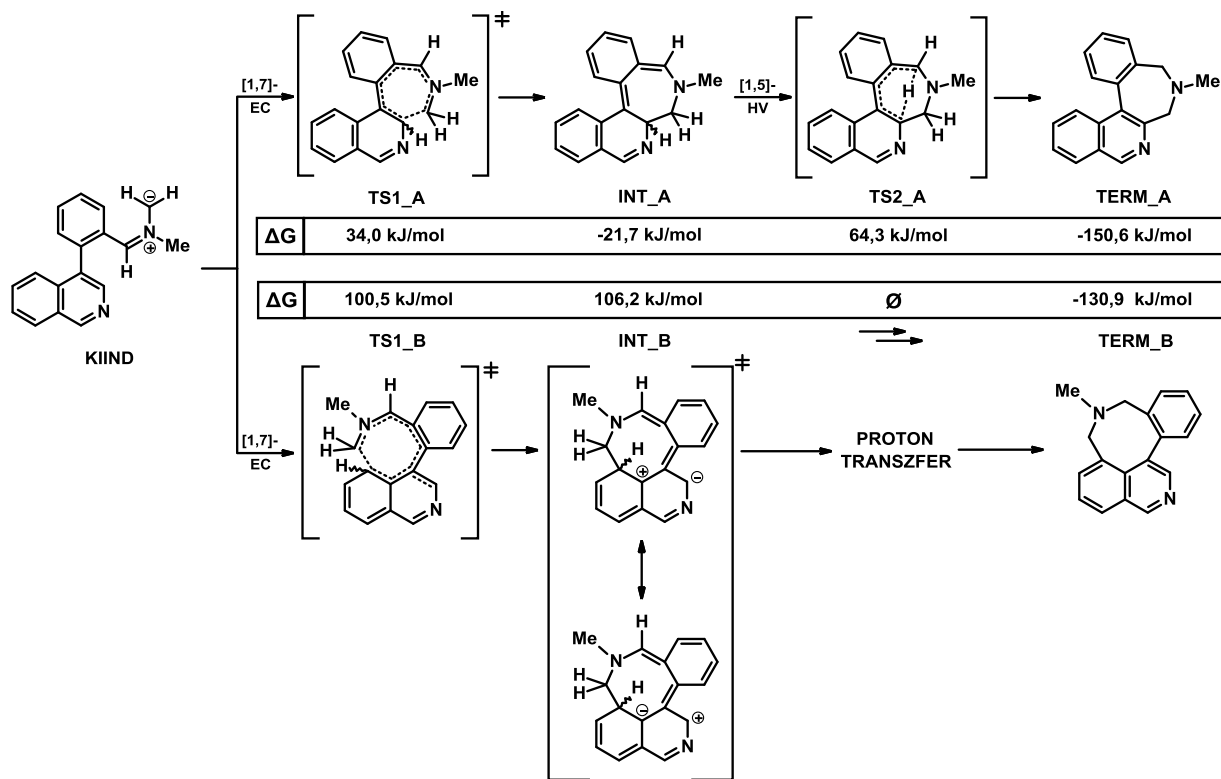
Az izokinolin vázon végzett gyűrűzárási reakcióra vonatkozó számítások eredményeit a korábbiakkal megegyező módon ismertetem (42-46. ábra). Az izokinolin vázra kapott eredményekből hasonló következtetéseket lehet levonni, mint a korábbi kinolin származékok esetén. A sebességhatározó lépés itt is az 1,5-hidrogénvándorlás (HV), mely nagyobb energiát igényel, mint az elektrociklizációs gyűrűzárás (EC). A preferált reakcióutakon a szigmatróp hidrogénvándorlásnál megfigyelhető energiagát a II-es váztípus képződése esetén mindig kisebb, mint az I-es váztípust eredményező esetekben. A proton transzferrel képződő nyolctagú gyűrűk képződésére ezekben az esetekben sincs esély.



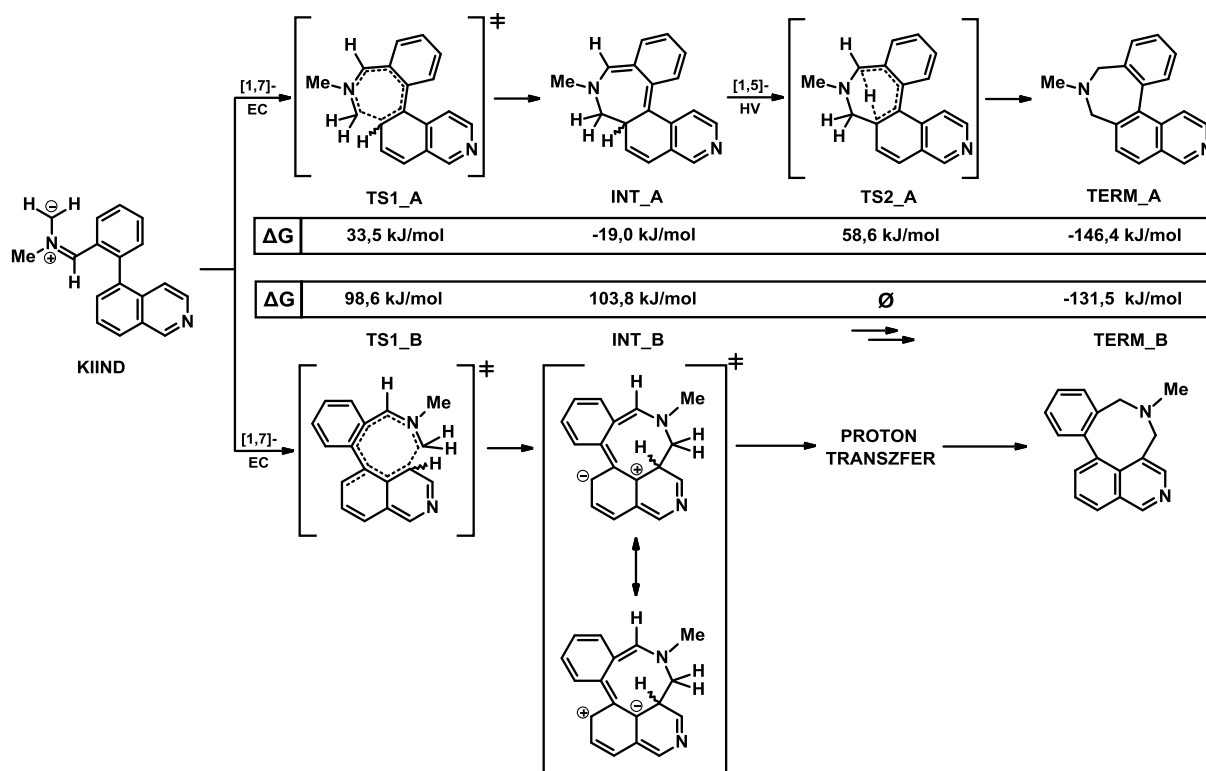
42. ábra: A 2-(6-Izokinolil)benzaldehydből (60e) és szarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges elektrociklizációs reakciója



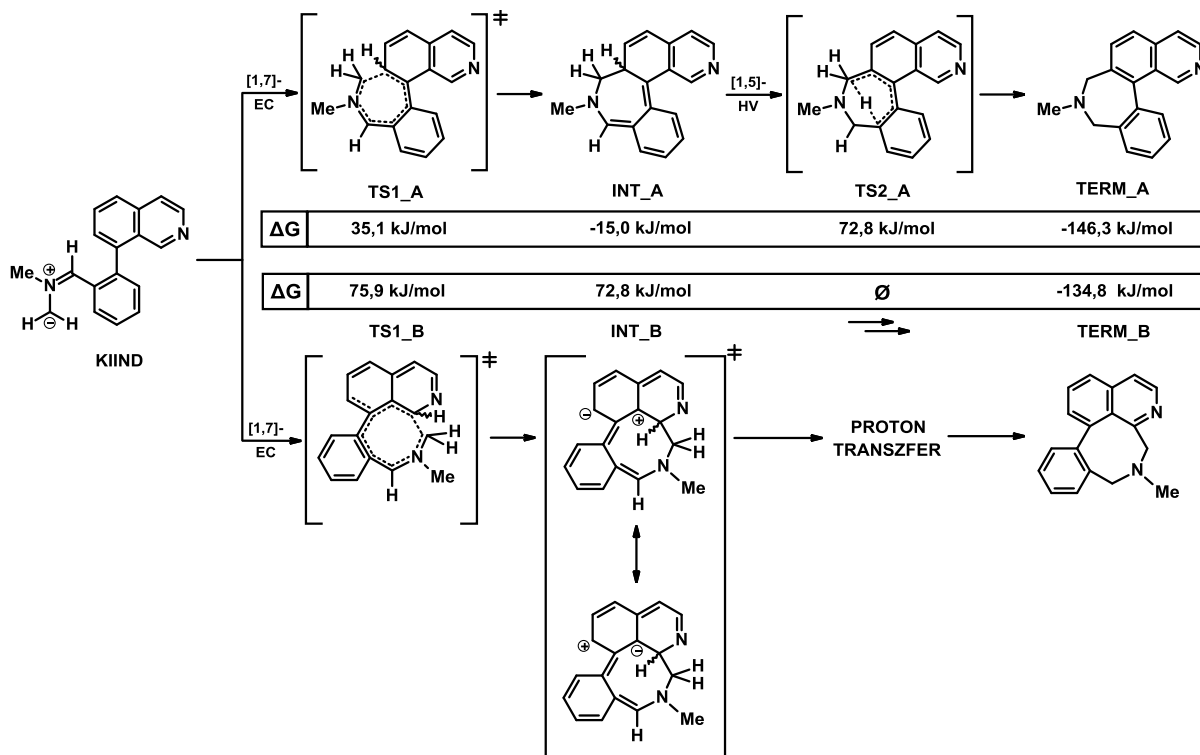
43. ábra: A 2-(7-Izokinolil)benzaldehydből (60f) és szarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges electrociclizációs reakciója



44. ábra: A 2-(4-Izokinolil)benzaldehydből (60c) és szarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges electrociclizációs reakciója



45. ábra: A 2-(5-Izokinolil)benzaldehydből (60d) és szarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges elektrociklizációs reakciója

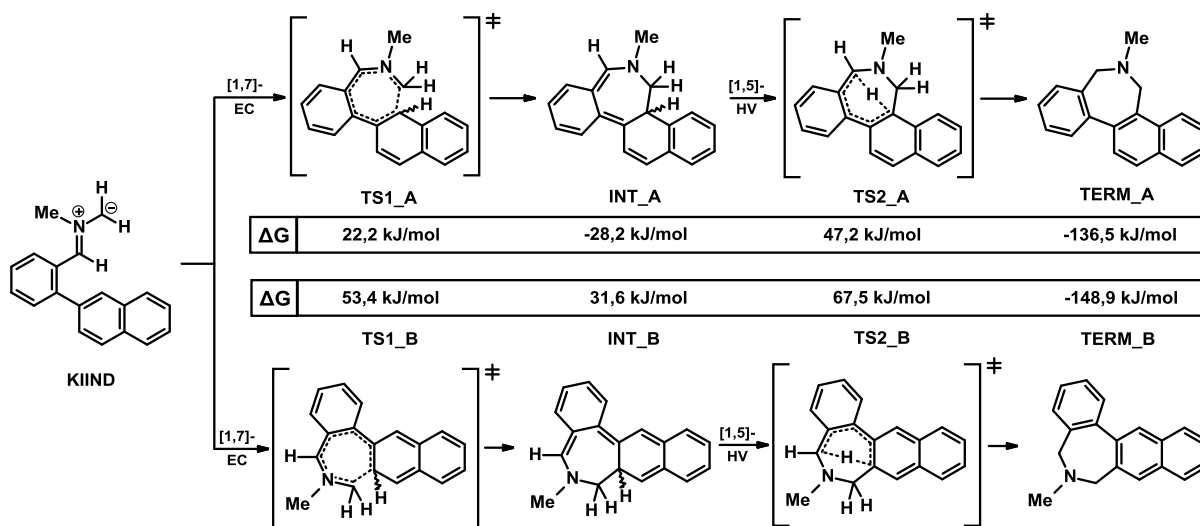


46. ábra: A 2-(8-Izokinolil)benzaldehydből (60g) és szarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges elektrociklizációs reakciója

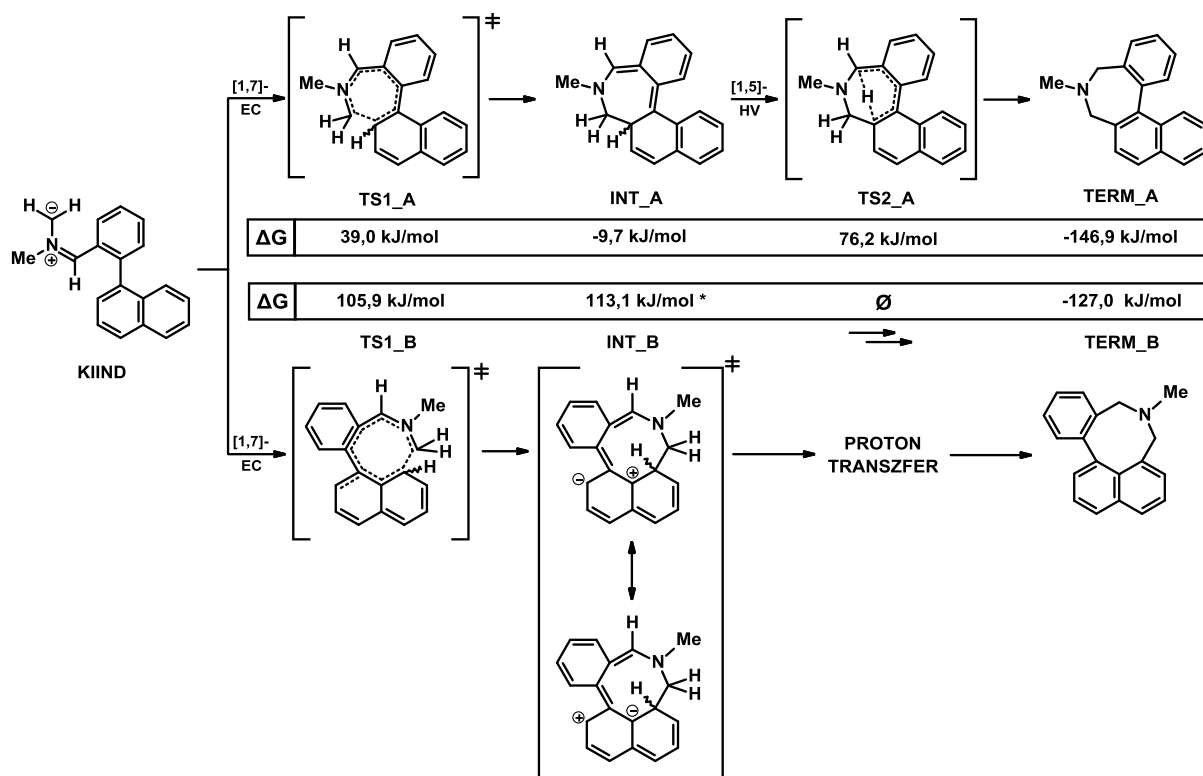
4.3.5.3. A naftalin vázú szerkezetekre végzett kvantumkémiai számítások

A naftalinnal való kísérletekre és számításokra azért volt szükség, hogy megvizsgáljuk, hogy az aromás gyűrűkben lévő nitrogén hogyan befolyásolja a reakciók kimenetelét.

Az izokinolinokat és kinolinokat is magába foglaló II-es váz típusú termékeket eredményező reakcióutak közül az 47. ábrán látható 2-(2-Naftil)-benzaldehydből képezhető azometin-ilid rendelkezik a legmagasabb aktiválási energiával. Ez összhangban áll a kísérleteim során tapasztalt eredményekkel: a **61b** elektrociklizációs reakciója volt az, mely még gyengén közepes termeléssel eredményezte **94b**-t. A kinolin és izokinolin vázakhoz képest tapasztalható magasabb energiagát okát a naftalin nagyobb aromaticitásával lehet magyarázni. Ezen reakciók során is érvényesül a kinetikai kontroll, azaz a termodinamikailag kevésbé kedvezményezett termék keletkezik.



47. ábra: A 2-(2-Naftil)benzaldehydből (**61b**) és szarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges elektrociklizációs reakciója



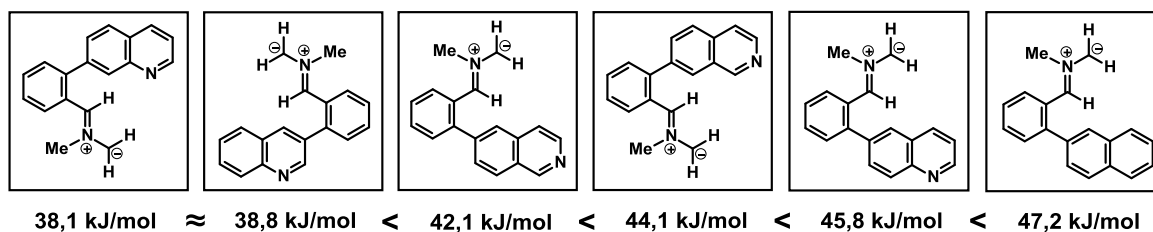
48.ábra: A 2-(1-Naftil)benzaldehydből (61a) és szarkozinból képzett azometin-ilid két irányba lehetséges electrociklizációs reakciója

4.3.5.4. A kvantumkémiai eredmények összefoglalása

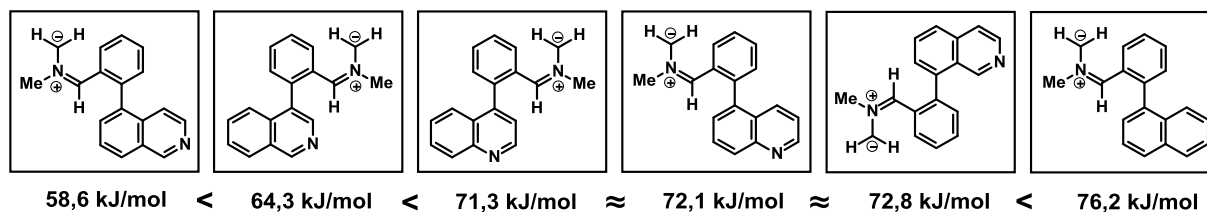
Az 49. és 50. ábrákon összegeztem az eddig külön alfejezetekben tárgyalt kinolil-, izokinolil- illetve naftil-származékok preferált reakcióútjain (a TS2 sebességhatározó lépésben) fellépő energiagátak nagyságát.

Az 49. ábrán ábrázoltam azokat az azometil-ilid származékokat, melyek kísérletileg gyűrűzárásra voltak képesek. Az elméleti adatok alapján felállított rangsor a legaktívabbnak a 2-(7-Kinolil)benzaldehydből (59f), legkevésbé aktív a 2-(2-Naftil)benzaldehydből (61b) képezhető azometin ilid bizonyult.

Az 50. ábrán láthatók azok a vegyületek, melyek kísérletileg az electrociklizációs gyűrűzárásra képtelenek. Ezen vegyületeket is rangsoroltam és közülük a legkisebb energiagáttal a 2-(5-Izokinolil)-benzaldehydből (60d), míg a legnagyobb a 2-(1-Naftil)benzaldehydből (61a) képezhető azometil-ilid rendelkezik.

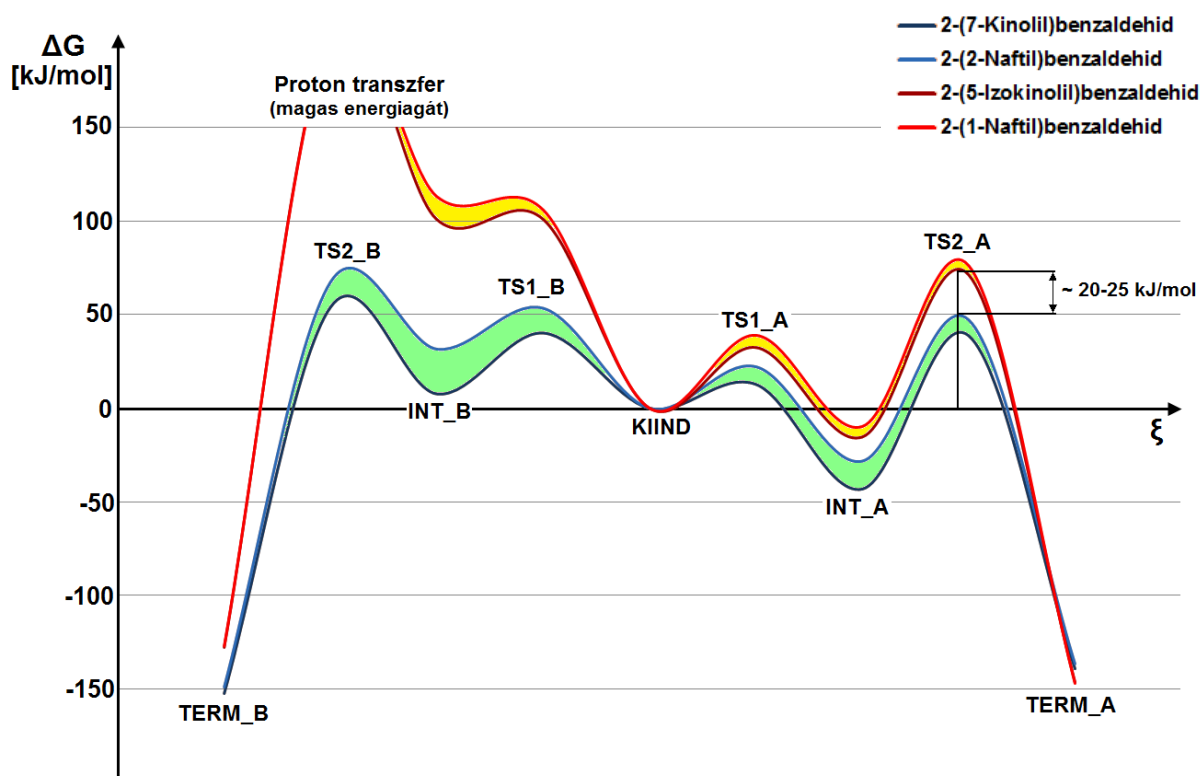


49. ábra: Az azometin-ilid származékok reaktivitási sorrendje I.



50. ábra: Az azometin-ilid származékok reaktivitási sorrendje II.

A jobb áttekinthetőség kedvéért, a kapott szabadentalpia eredményeket a reakciókoordináta függvényében ábrázoltam (51. ábra). Az így kapott diagramon a citromsárga sávban az 50. ábrán látható, míg a világoszöld sávban az 49. ábrán látható azometin-ilidek két irányba lehetséges gyűrűzárásának reakciólefutása található. A közepen lévő kiindulási vegyülettől balra a kvantumkémiailag nem preferált, jobbra a preferált reakcióút látható.



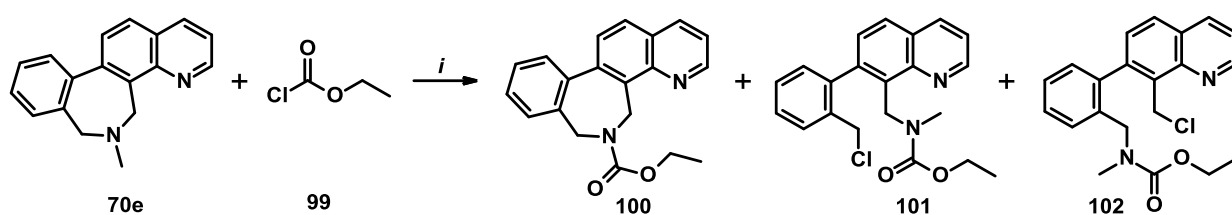
51. ábra: Az azometin-ilid származékok 1,7-elektrociklizációs gyűrűzárásának energiadiagramja

A számítások rámutattak arra, hogy az általam elvégzett electrociklizációs reakciók sebességmeghatározó lépése az 1,5-szigmatróp hidrogénvándorlás, illetve hogy a gyűrűzárás során fellépő regioszelektivitás kinetikailag kontrollált. A 2-Heteroaril-benzaldehydeiből képezhető azometin-ilidek electrociklizációs reakcióban két különböző típusú vázrendszert eredményeznek. A számítások során bebizonyosodott, hogy az általam definiált I-es típusú vázrendszer képződéséhez szükséges megnövekedett aktiválási szabadentalpia igény (~20-25 kJ/mol) már elegendő volt ahhoz, hogy a reakció során a melléktermékek képződése előtérbe kerüljön és háttérbe szorítsák az általunk várt folyamatot.

4.4 A kapott vegyületek módosítása

A Servier Kutatóintézet Hit to Lead osztályán célunk olyan heterociklusos gyűrűrendszerek („scaffold”-ok) előállítása, melyek több ponton módosíthatóak. Az általam előállított vegyületek módosításának lehetőségét az **70e** származék példáján kívántam megvizsgálni (52. ábra). A nitrogéntartalmú aromás gyűrűt számos reakcióval lehet módosítani, ezen ponton belül viszont célom az azepin gyűrűben található nitrogén szubsztituálási lehetőségének bemutatása. Ez akkor lehetséges, ha a terciér aminből szekunder amint állítunk elő, melyet a metil szubsztituens eltávolításával érhetünk el. Az *N*-demetilezés, sok esetben nem könnyű feladat, azonban az irodalomban számos cikk és szabadalom foglalkozik vele. Példaként említeném a második generációs antihisztamin esetét, a dezloratadin szintézisét. *J. Piwinski és munkatársai* [27] loratadine metabolitok vizsgálatához használt *N*-demetilizési módszerét választottam kísérletem alapjául, mely szerint 80 °C-on toluolban, trietil-amin jelenlétében etil-kloroformáttal (**99**) a metil-csoport leszorítható a nitrogénről és karbamát alakítható ki. Aminok védeke karbamátként gyakori, és ezen védőcsoport könnyen eltávolítható mind savas és lúgos hidrolízissel, mely azt követően már könnyen szubsztituálható.

A reakciót **70e**-n kipróbálva a főtermék (**100**) mellett két melléktermék (**101**, **102**) képződését is megfigyeltem. A reakció mechanizmusa során a képződő klorid-ion betámad a metil-csoport szénatomjára, azonban a két benzil-helyzetű szénatom kellően reaktív ahhoz, hogy a klorid-ion ezekre is betámadjon, ezáltal felnyitva az azepingyűrűt.



Körülmények: (i) ClCOOEt , Et_3N , toluol, 80 °C, 30 min.

52. ábra: *N*-demetilizési reakció

Az idő rövidsége miatt már több módosítási lehetőséget nem vizsgáltam meg, de az *N*-metil szubsztituált benzazepinek esetében, ez az átalakulás megnyithatja az utat a hasonló típusú vegyületek helyettesített származékainak előállítása irányába.

5. Kísérletek részletes leírása

5.1. Készülékek

5.1.1. Preparatív HPLC-s tisztítás

Preparatív HPLC: Gilson pumpa (333 PUMP); Gilson mintaelőkészítő (GX-281); Detektor (UV-VIS-155)

Oszlop: Phenomenex, Gemini 250x50.00 mm; 10 µm, C18, 110A tölettel

Eluens A: 4 g ammónium-hidrogénkarbonát / 10 l vízben

Eluens B: acetonitril

Elúció: gradiens, minden anyagra külön optimálva

5.1.2. Oszlopkromatográfia

Flash kromatográf: ISCO Teledyne Combi Flash Rf

Detektor: UV (200-780 nm) két hullámhosszos

Oszlop: előre töltött RediSepRf szilikagél oszlopok (40-tól 330 g-ig)

Eluens: metanol:diklórmetán, etil-acetát:heptán

Elúció: gradiens, parabolikus profil szerint

5.1.3. HPLC

Készülék típus: Agilent 1200 Series

Oszlop: ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7µm 2,1 x 30mm

Eluens: víz:acetonitril:trifluor-ecetsav 2000 ml:100 ml:1 ml /acetonitril

5.1.4. HPLC-MS

Készülék típusa: Agilent Technologies 1200 Series /Agilent Technologies 6140 Quadrupole

Oszlop: Gemini-NX3u C18.110 A 50 x 3.00 mm

A Eluens: víz:acetonitril:NH₄HCO₃ 2000 ml:100 ml:0,7906 g

B Eluens: acetonitril

5.1.5. Szerkezetfelderítés

Az általam előállított vegyületek szerkezetfelderítését a Servier Gyógyszerkutató Intézet analitikai részlegén végezték el ^1H -, DEPTQ-, HSQC-, HMBC-NMR, továbbá IR és HPLC-HRMS mérések segítségével.

5.1.5.1. NMR-spektroszkópia

Az ^1H és a ^{13}C NMR spektrumokat Bruker AVANCE III 400 és 500 MHz-es spektrométeren, DMSO- d_6 oldószerben vettük fel. A kísérleti részben megadott NMR kémiai eltolódások megadásában az oldószer kémiai eltolódását vettük referenciaként. Proton kémiai eltolódások esetén $\delta = 2.50$ ppm, szén kémiai eltolódások esetében $\delta = 40.0$ ppm. A kémiai eltolódásokat ppm-ben, a csatolási állandókat Hz-ben adtam meg.

Multiplicitások jelölése: s = szingulett, d = dublett, t = triplett, q = kvartett, m = multipliett, brs = széles szingulett (broad singlet)

5.1.5.2. HPLC, HPLC-MS mérések

A végtermékek tisztaságát a következő készülékeken mérték: Agilent 6230 TOF LC/MS, Agilent 1200 Series HPLC, illetve Shimadzu LC MS-IT-TOF, UFLC-XR HPLC. Oszlop: ACQUITY UPLC®BEH C18 1,7 μm 2,1 x 30 mm és Gemini-NX3u C18 110A 50 x 3.00 mm

5.1.5.3. IR mérések

Az infravörös spektroszkópiával készült spektrumok Bruker Tensor 27 FT IR készülékkel lettek felvéve. A készülék ATR reflexiós feltétellel van felszerelve, felbontása 0.99 cm^{-1} .

5.1.6. Elméleti számítások

Az elméleti számításokat a Gaussian (G09) programmal [28] a szegedi egyetem szerverén, DFT módszerrel [B3LYP/6-31G(d,p)] [29] végeztük. A geometriaoptimalások során a hiperfelszín minimumpontjait RFO az átmeneti állapotot QST3 módszerrel kerestük. Minden esetben, az optimalást követően frekvenciaszámolással ellenőriztük, hogy a talált stacionárius pont minimum vagy átmeneti állapot. A számítások során a reakcióközeget implicit-explicit oldószermodellel [30, 31, 32] vettük figyelembe. Implicit oldószermodellként

PCM (Polarizable Continuum Model) módszert alkalmaztunk és a relatív permittivitásként (ϵ) 2.8-at vettünk alapul, ami jó modellje a kísérletekben használt xilolnak.

5.2 Előállított vegyületeke részletes leírása

5.2.1. I. lépés: Aldehydelek előállítása

A megfelelő (1 mmol) brómvegyületet és a (1,5 mmol) 2-formilfenil-boronsavat 5,41 ml toluol és 1,66 ml etanol elegyében oldjuk, majd 1,06 ml 2 M-os Cs_2CO_3 oldatot csepegtetünk az elegyhez. Ezt követően hozzáadjuk a reakcióelegyhez 1,1'-bisz(difenilfoszfino)-ferrocén-palládium(II)-kloridot (0,03 mmol) és 15-30 percig forraljuk. A reakció lejátszódását minden esetben HPLC-MS készülékkel ellenőrizzük. Miután a reakcióelegy szobahőmérsékletűre hűlt, Celiten átszűrjük, majd az anyalúgot bepároljuk. A maradékot diklórmetánban felvesszük, vízzel kirázzuk, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist további két alkalommal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (Heptán : Etil-acetát = 3 : 1 gradiens elúció).

2-(1-Naftil)benzaldehyd (61a): Termelés: 81%; Megjelenés: barna kristályos anyag; Tisztaság: 99,5%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1690 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 233,0961$ (Df. = -0,14 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} 9,52 (1H, s), 8,06 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,02 (1H, dd), 7,83 (1H, td), 7,70 (1H, t), 7,63 (1H, t), 7,57 (1H, t), 7,51 (1H, dd), 7,49 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,38 (1H, d) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ_{C} 191,8, 143,7, 135,6, 134,7, 134,6, 133,4, 132,5, 132,3, 129,0, 128,9, 128,6, 127,7, 127,4, 126,7, 125,8, 125,6.

2-(2-Naftil)benzaldehyd (61b): Termelés: 92%; Megjelenés: fehér kristályos anyag; Tisztaság: 99,8%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1682 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 233,0967$ (Df. = -2,44 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} 9,94 (1H, s), 8,05 (1H, d), 8,02 (1H, m), 8,01 (1H, m), 8,00 (1H, br), 7,97 (1H, d), 7,80 (1H, t), 7,64 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 7,60 (1H, m), 7,60 (1H, m) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ_{C} 192,3, 145,5, 135,4, 134,4, 133,8, 133,1, 132,8, 131,7, 129,6, 128,6, 128,6, 128,5, 128,3, 128,0, 128,0, 127,2, 127,2.

2-(5-Kinolil)benzaldehyd (59d): Termelés: 74%; Megjelenés: sárga kristályos anyag; Tisztaság: 99,7%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1690 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1592 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$;

Molekulaion: $[M+H]^+ = 234,0916$ (Df. = 1,28 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,59 (1H, s), 8,95 (1H, dd), 8,14 (1H, dd), 8,04 (1H, dm), 7,86 (1H, dd), 7,84 (1H, m), 7,80 (1H, dd), 7,73 (1H, m), 7,59 (1H, dd), 7,52 (1H, dm), 7,50 (1H, dd) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 191,8, 151,2, 148,0, 142,0, 136,4, 134,8, 134,6, 133,9, 132,4, 129,9, 129,3, 129,3, 128,9, 128,6, 127,6, 122,6.

2-(6-Kinolil)benzaldehyd (59e): Termelés: 94%; Megjelenés: világosbarna kristályos anyag; Tisztaság: 99,8%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1686 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}$ aromás): 1593 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$; Molekulaion: $[M+H]^+ = 234,0911$ (Df. = -0,85 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,95 (1H, s), 8,97 (1H, dd), 8,45 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 8,07 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,86 (1H, dd), 7,81 (1H, td), 7,65 (1H, t), 7,65 (1H, d), 7,61 (1H, dd) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 192,3, 151,6, 147,6, 144,6, 136,8, 136,1, 134,4, 133,8, 131,8, 131,8, 129,8, 129,5, 128,8, 128,3, 128,1, 122,6.

2-(7-Kinolil)benzaldehyd (59f): Termelés: 95%; Megjelenés: világosbarna olaj; Tisztaság: 99,7%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1687 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}$ aromás): 1595 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$; Molekulaion: $[M+H]^+ = 234,0914$ (Df. = 0,43 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,95 (1H, s), 8,98 (1H, dd), 8,47 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,81 (1H, td), 7,72 (1H, dd), 7,66 (1H, m), 7,66 (1H, dd), 7,61 (1H, dd) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 192,2, 151,9, 147,8, 144,5, 139,2, 136,4, 134,5, 133,8, 131,7, 130,2, 129,0, 128,9, 128,7, 128,4, 127,7, 122,5.

2-(8-Kinolil)benzaldehyd (59g): Termelés: 10%; Megjelenés: barna por; Tisztaság: 74%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1687 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}$ aromás): 1595 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$; Molekulaion: $[M+H]^+ = 234,0914$ (Df. = 0,43 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,44 (1H, d), 8,81 (1H, dd), 8,48 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,78 (1H, tm), 7,76 (1H, t), 7,63 (1H, tm), 7,58 (1H, dd), 7,51 (1H, dm) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 191,7, 151,1, 146,3, 142,6, 137,1, 135,2, 134,1, 132,4, 131,5, 129,5, 128,5, 128,2, 127,0, 126,7, 122,2.

2-(4-Kinolil)benzaldehyd (59c): Termelés: 100%; Megjelenés: világosbarna kristályos anyag; Tisztaság: 99,7%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1693 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}$ aromás): 1585 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$; Molekulaion: $[M+H]^+ = 234,0919$ (Df. = -2,30 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,63 (1H, s), 8,99 (1H, d, $J = 4,3\text{ Hz}$), 8,14 (1H, dm), 8,09 (1H, dm), 7,87 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,78 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,53 (1H, dm), 7,52 (1H, d, $J = 4,3\text{ Hz}$), 7,42

(1H, dm) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 191,7, 150,4, 148,1, 144,8, 140,2, 134,7, 134,4, 131,7, 130,1, 130,0, 129,8, 129,3, 127,8, 127,5, 125,7, 122,9.

2-(3-Kinolil)benzaldehyd (59b): Termelés: 94%; Megjelenés: fehér por; Tisztaság: 99,8%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1691 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}$ aromás): 1594 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234,0921$ (Df. = -3,32 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,98 (1H, d, $J = 0,4$ Hz), 8,98 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,48 (1H, dm), 8,11 (1H, dm), 8,08 (1H, dm), 8,04 (1H, dm), 7,84 (1H, m), 7,84 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,68 (1H, dm) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 192,3, 151,5, 147,2, 141,5, 136,9, 134,6, 134,1, 132,2, 131,4, 130,5, 129,6, 129,2, 129,2, 128,9, 127,7, 127,6.

2-(5-Izokinolil)benzaldehyd (60d): Termelés: 100%; Megjelenés: világosbarna olaj; Tisztaság: 97,7%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1693 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1596 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234,0917$ (Df. = -1,40 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,59 (1H, d, $J = 0,55$ Hz), 9,44 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,26 (1H, dm), 8,06 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,86 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,81 (1H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,74 (1H, tm), 7,52 (1H, dm), 7,25 (1H, d, $J = 6,0$ Hz) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 191,9, 153,4, 144,3, 141,7, 135,0, 134,7, 132,6, 132,4, 129,4, 128,8, 128,6, 128,5, 127,4, 118,2.

2-(6-Izokinolil)benzaldehyd (60e): Termelés: 100%; Megjelenés: sárgásbarna anyag; Tisztaság: 99,8%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1677 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}$ aromás): 1629 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234,0921$ (Df. = -3,05 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,93 (1H, d, $J = 0,6$ Hz), 9,41 (1H, brs), 8,58 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 8,24 (1H, dm), 8,05 (1H, m), 8,00 (1H, dm), 7,91 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 7,82 (1H, m), 7,79 (1H, dd, $J = 8,4, 1,75$ Hz), 7,67 (1H, m), 7,64 (1H, dm) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 192,1, 152,7, 144,7, 144,0, 140,3, 135,6, 134,5, 134,1, 131,7, 129,9, 129,1, 128,5, 128,2, 128,1, 121,0.

2-(7-Izokinolil)benzaldehyd (60f): Termelés: 100%; Megjelenés: világosbarna olaj; Tisztaság: 99,4%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1686 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}$ aromás): 1592 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234,0912$ (Df. = 0,61 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,95 (1H, d), 9,41 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 7,92 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,82 (1H, td), 7,67 (1H, tm), 7,65 (1H, dm) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 192,2, 153,3, 144,5, 143,9, 137,0, 135,0, 134,5, 133,8, 132,8, 131,8, 129,2, 128,9, 128,6, 128,4, 127,1, 120,6.

2-(8-Izokinolil)benzaldehyd (60g): Termelés: 100%; Megjelenés: világosbarna olaj; Tisztaság: 99,8%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1691 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}\text{ aromás})$: 1595 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234,0925$ (Df. = -4,88 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} 9,64 (1H, d), 8,77 (1H, s), 8,56 (1H, d), 8,10 (1H, dm), 8,07 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,88 (1H, dd), 7,85 (1H, td), 7,75 (1H, tm), 7,61 (1H, dd), 7,57 (1H, dm) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ_{C} 191,9, 150,3, 143,5, 141,3, 136,5, 135,9, 135,0, 134,5, 132,5, 130,4, 130,0, 129,5, 129,0, 127,5, 127,5, 121,2.

2-(4-Izokinolil)benzaldehyd (60c): Termelés: 100%; Megjelenés: világosbarna olaj; Tisztaság: 99,8%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1691 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}\text{ aromás})$: 1595 cm^{-1} , Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234,0914$ (Df. = -0,07 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} 9,62 (1H, d, $J = 0,4\text{ Hz}$), 9,43 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,26 (1H, m), 8,07 (1H, dm), 7,86 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,55 (1H, dm), 7,42 (1H, m) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ_{C} 191,9, 153,3, 143,5, 139,7, 135,3, 135,1, 134,7, 132,6, 132,0, 129,8, 129,6, 129,0, 128,6, 128,3, 128,2, 124,4.

5.2.2. II. lépés: Elektrociklizáció

A megfelelő benzaldehyd-származékot (1 mmol) és az *N*-szubsztituált- α -aminosavat (3 mmol) 35 ml xilolban szuszpendáljuk, majd a vízleválasztó feltétellel ellátott reakcióelegyet forraljuk. A reakciót minden esetben lúgos HPLC-MS készüléken követjük. Miután a benzaldehyd-származék a reakcióelegyből elfogyott azt szobahőmérsékletűre hagyjuk hűlni, Celiten átszűrjük és az anyalúgot bepároljuk. Ezt követően a maradékot diklórmetánban felvesszük, vízzel kirázzuk. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. Az így kapott nyers terméket fordított fázisú preparatív HPLC készülékkel tisztítjuk.

6-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[c]nafto[2,1-e]azepin (94b): Termelés: 35%; Megjelenés: barack színű kristályos anyag; Tisztaság: 96,0%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2778 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1447 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260,1423$ (Df. = -4,23 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} 8,34 (1H, dm), 8,01 (1H, d), 7,99 (1H, dm), 7,69 (1H, d), 7,64 (1H, dm), 7,63 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,43 (1H, m), 3,74 (2H, brs), 3,24 (2H, s), 2,42 (3H, s) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ_{C} 141,6, 138,6, 135,5, 133,2, 132,7, 130,8, 130,0, 128,8, 128,5, 128,5, 128,3, 128,2, 127,2, 126,3, 126,2, 124,6, 57,6, 50,8, 43,8.

6-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[5,6]azepino[3,4-f]kinolin (70d): Termelés: 68%; Megjelenés: fehér kristályos anyag; Tisztaság: 95,7%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2779 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1469 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261,1398$ (Df. = 4,60 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} 8,94 (1H, dd), 8,79 (1H, brd), 8,12 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 7,54 (1H, m), 7,47 (1H, d), 7,46 (1H, td), 3,74 (2H, br), 3,20 (2H, br), 2,39 (3H, s) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ_{C} 150,7, 147,8, 140,9, 138,9, 135,7, 133,2, 131,4, 130,1, 129,9, 129,5, 128,6, 128,6, 128,4, 127,7, 122,5, 57,4, 50,2, 43,7.

6-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[5,6]azepino[4,3-f]kinolin (70e): Termelés: 85%; Megjelenés: fehér por; Tisztaság: 98,5%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2777 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1478 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261,1389$ (Df. = 1,15 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} 9,01 (1H, dd), 8,44 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,53 (1H, td), 7,47 (1H, d), 7,45 (1H, td), 4,01 (2H, br), 3,22 (2H, br), 2,35 (3H, s) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ_{C} 151,2, 146,7, 141,4, 141,0, 136,8, 136,1, 132,7, 130,1, 128,5, 128,5, 128,4, 128,2, 127,6, 126,9, 121,8, 57,6, 49,0, 44,1.

12-metil-12,13-dihidro-11H-benzo[5,6]azepino[4,3-c]kinolin (70a): Termelés: 75%; Megjelenés: fehér kristályos anyag; Tisztaság: 98,7%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2788 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1467 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261,1385$ (Df. = -0,33 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} 9,08 (1H, s), 8,42 (1H, dm), 8,11 (1H, dm), 7,82 (1H, m), 7,74 (1H, dm), 7,72 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,52 (1H, dm), 7,49 (1H, m), 3,79 (2H, s), 3,23 (2H, s), 2,42 (3H, s) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ_{C} 149,9, 147,6, 139,3, 138,2, 136,5, 133,3, 130,3, 130,0, 129,8, 129,0, 128,7, 128,3, 127,8, 127,4, 124,9, 57,5, 50,0, 44,1.

6-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[5,6]azepino[4,3-h]izokinolin (89d): Termelés: 55%; Megjelenés: fehér por; Tisztaság: 99,9%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2789 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}< \text{aromás})$: 1588 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261,1377$ (Df. = -3,45 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} 9,75 (1H, s), 8,56 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,54 (1H, m), 7,47 (1H, dm), 7,46 (1H, tm), 3,84 (2H, br), 3,20 (2H, br), 2,42 (3H, s) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ_{C} 149,8, 143,1, 140,7, 140,0, 135,8, 135,3, 131,5, 131,0, 130,1, 128,7, 128,7, 128,5, 127,8, 127,1, 121,1, 57,4, 49,6, 43,7.

6-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[5,6]azepino[3,4-f]izokinolin (89c): Termelés: 64%; Megjelenés: fehér por; Tisztaság: 99,8%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2782 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}< \text{aromás})$: 1615 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261,1384$ (Df. = -0,77 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} 9,37 (1H, d), 8,59 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,18 (1H, dm), 7,86 (1H,

d), 7,67 (1H, dm), 7,54 (1H, m), 7,47 (2H, m), 3,70 (2H, brs), 3,19 (2H, s), 2,39 (3H, s) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 153,3, 144,2, 142,7, 140,7, 135,9, 135,2, 130,1, 130,0, 128,9, 128,6, 128,5, 128,2, 128,1, 127,9, 117,5, 57,4, 50,1, 43,8.

8-metil-8,9-dihidro-7H-benzo[5,6]azepino[3,4-c]izokinolin (89a): Termelés: 1%; Megjelenés: sárgás áttetsző olaj; Tisztaság: 76,3%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2932 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}< \text{aromás})$: 1619 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261,1334$ (Df. = -19,91 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,32 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 7,81 (1H, td), 7,72 (1H, td), 7,66 (1H, dd), 7,55 (1H, td), 7,53 (1H, dd), 7,50 (1H, td), 3,76; 3,19 (2H, d;d), 3,57; 2,97 (2H, d;d), 2,34 (3H, s) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 152,1, 147,9, 136,3, 133,0, 131,6, 130,5, 130,4, 128,9, 128,7, 128,6, 128,5, 127,8, 127,5, 124,5, 59,1, 56,9, 43,7.

8-benzil-8,9-dihidro-7H-benzo[5,6]azepino[4,3-f]kinolin (76c): Termelés: 9%; Megjelenés: barna olaj; Tisztaság: 95,5%; IR: $\nu(\text{aromás})$: 1503 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,1711$ (Df. = 3,56 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 8,94 (1H, dd), 8,42 (1H, dd), 8,09 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,55 (1H, dd), 7,51 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,43 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,29 (1H, m), 3,71+3,57 (2H, d+d), 3,71+3,09 (2H, d+d), 3,57+2,97 (2H, d+d) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 150,6, 148,6, 139,7, 137,5, 137,3, 136,6, 134,1, 133,1, 131,6, 130,5, 130,4, 129,3, 129,2, 128,8, 128,6, 127,8, 127,5, 125,7, 122,2, 59,4, 54,9, 54,7.

6-benzil-6,7-dihidro-5H-benzo[5,6]azepino[3,4-f]kinolin (76d): Termelés: 62%; Megjelenés: bézs színű por; Tisztaság: 97,5%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2788 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1481 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,1696$ (Df. = -0,89 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 8,95 (1H, dd), 8,55 (1H, d), 8,13 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 7,56 (1H, td), 7,47 (1H, td), 7,45 (2H, d), 7,40 (1H, m), 7,40 (2H, m), 7,31 (1H, t), 3,77 (2H, br), 3,74 (2H, s), 3,22 (2H, br) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 150,8, 132,8, 130,2, 129,9, 129,6, 129,1, 128,9, 128,7, 128,7, 128,4, 127,6, 122,5, 59,8, 55,0, 49,1.

6-benzil-6,7-dihidro-5H-benzo[5,6]azepino[4,3-h]kinolin (76e): Termelés: 67%; Megjelenés: világosbarna por; Tisztaság: 97,2%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2795 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N} \text{aromás})$: 1602 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,1712$ (Df. = 3,86 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,01 (1H, dd), 8,45 (1H, dd), 8,08 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,67 (1H, dm), 7,59 (1H, dd), 7,54 (1H, m), 7,47 (2H, m), 7,46 (1H, m), 7,41 (1H, dm), 7,37 (2H, m), 7,28 (1H, m), 4,09 (2H, brs), 3,66 (2H, s), 3,25 (2H, s) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6):

δ_C 151,1, 146,8, 141,6, 141,1, 140,0, 136,8, 135,9, 132,8, 130,1, 129,4, 128,6, 128,6, 128,6, 128,4, 128,3, 127,6, 127,3, 126,9, 121,9, 59,9, 55,5, 47,5.

8-benzil-8,9-dihidro-7H-benzo[5,6]azepino[3,4-c]kinolin (76b): Termelés: 11%; Megjelenés: sárgás áttetsző olaj; Tisztaság: 95,0%; IR: $\nu(\text{aromás})$: 1567 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,1653$ (Df. = -13,64 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ_H 8,87 (1H, s), 8,14 (1H, brd.), 8,10 (1H, brd.), 7,80 (1H, ddd), 7,70 (1H? dd), 7,64 (1H, ddd), 7,60 (1H, td), 7,57 (1H, td), 7,51 (1H, dd), 7,43 (2H, d), 7,38 (2H, t), 7,29 (1H, t), 3,81; 2,99 (2H, d;d) 3,71; 3,60 (2H, dd), 3,58; 2,99 (2H, d;d) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ_C 151,5, 148,7, 144,9, 139,3, 136,4, 135,8, 130,7, 130,4, 130,2, 129,6, 129,4, 128,9, 128,0, 127,7, 127,6, 127,1, 125,9, 124,9, 59,3, 54,3, 52,2.

6-benzil-6,7-dihidro-5H-benzo[5,6]azepino[4,3-c]kinolin (76a): Termelés: 76%; Megjelenés: sárgásbarna kristályos anyag; Tisztaság: 98,2%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2796 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1453 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,1711$ (Df. = 3,56 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ_H 9,09 (1H, s), 8,18 (1H, dm), 8,12 (1H, dm), 7,82 (1H, m), 7,77 (1H, dm), 7,70 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,45 (1H, dm), 7,45 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,32 (1H, m), 3,82 (2H, brs), 3,77 (2H, s), 3,26 (2H, s) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ_C 149,8, 147,7, 139,4, 139,4, 138,3, 136,1, 133,5, 130,4, 130,1, 129,8, 129,1, 129,1, 128,9, 128,8, 128,3, 127,8, 127,7, 127,2, 124,5, 60,1, 55,2, 48,7.

4c,5-dihidro-7H,9H-benzo[5,6][1,3]tiazolo[3',4'-1,2]azepino[4,3-h]kinolin (82): Termelés: 5%; Megjelenés: sötétbarna kristályos anyag; Tisztaság: 95,4%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2928 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}\text{ aromás})$: 1609 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305,1113$ (Df. = 1,97 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ_H 9,00 (1H, dd), 8,48 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,59 (1H, dm), 7,48 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,35 (1H, td), 6,09 (1H, t), 4,70/4,53 (2H, d/d), 3,80/3,76 (2H, d/d), 2,59/2,01 (2H, dd/t) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ_C 151,2, 137,2, 130,3, 129,0, 128,7, 128,5, 128,1, 122,3, 62,8, 61,4, 56,7, 37,2.

4c,5,6,7,8,10-hexahidrobzeno[5,6]piridino[1',2'-1,2]azepino[4,3-h]kinolin (86): Termelés: 12%; Megjelenés: fehér por; Tisztaság: 99,7%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2925 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}\text{ aromás})$: 1605 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301,1711$ (Df. = 3,98 ppm); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ_H 8,97 (1H, m), 8,39 (1H, m), 8,01 (1H, d), 7,72/7,62 (1H, d/d), 7,59/7,53 (1H, m/m), 7,81-7,31 (4H, m), 5,93/2,82 (1H, d/d), 3,94-2,19 (4H, m), 1,92-0,60 (6H, m) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ_C 150,6/149,7, 147,3/145,6, 143,4/139,8,

141,0/140,8, 138,3/136,0, 137,0, 132,9, 129,1/128,7, 128,3, 127,7, 122,0/121,2, 64,7/55,3, 58,4/57,5, 57,1/53,4, 31,0/28,4, 26,3/25,6, 26,0/24,2.

5.2.3. N-demetilezés

A megfelelő N-metil-származékot (1 mmol) inert N₂ atmoszférában 4,27 ml absz. toluolban oldjuk, majd trietil-amin (1,5 mmol) bázis adunk az oldathoz. Az elegyet 80 °C-ra melegítjük és cseppenként etil-klórformiátot (2,5 mmol) adunk hozzá. A kezdeti gázképződés után HPLC-MS készülékkel monitorozzuk a reakciót. Miután a kiindulási anyag elfogyott, a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletűre hűlni, a kivált ammóniumsót kiszűrjük, és az anyalúgot bepároljuk. A nyers terméket ezután oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Etil-(5,7-dihidro-6H-benzo[5,6]azepino[4,3-h]kinolin-6-karboxilát) (100): Termelés: 25%; Megjelenés: halványsárga áttetsző olaj; Tisztaság: 89,9%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1683 cm⁻¹, $\nu(>\text{C}-\text{O}-\text{C}<)$: 1246, 1107, 1017 cm⁻¹; Összegképlet: C₂₀H₁₈N₂O₂; Molekulaion: [M+H]⁺ = 319,1428 (Df. = 4,16 ppm); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ_{H} 9,03 (1H, dd), 8,48 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 7,60 (1H, td), 7,54 (1H, dd), 7,50 (1H, t), 5,00 (2H, br.), 4,21 (2H, br.), 4,15 (2H, br.), 1,26 (3H, br.) ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ_{C} 155,2, 151,4, 145,7, 141,6, 140,5, 137,1, 134,7, 131,5, 130,2, 129,4, 129,0, 127,9, 127,3, 122,2, 61,5, 48,0, 40,0, 15,2.

Etil N-[[7-[2-(klórmetil)fenil]-8-kinolil]metil]-N-metil-karbamát (101): Termelés: 18%; Megjelenés: halványsárga áttetsző olaj; Tisztaság: 96,9%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1688 cm⁻¹, $\nu(>\text{C}-\text{O}-\text{C}<)$: 1253, 1145 cm⁻¹; Összegképlet: C₂₁H₂₁ClN₂O₂; Molekulaion: [M+H]⁺ = 369,1362 (Df. = 0,62 ppm); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ_{H} 9,01 (1H, dd), 8,46 (1H, dd), 8,03 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 7,62 (1H, brd.), 7,46 (1H, brt.), 7,42 (1H, d), 7,41 (1H, brt.), 7,20 (1H, d), 5,17+4,86 (2H, d+d), 4,48+4,31 (2H, d+d), 3,76/3,65 (2H, br/br.), 2,41 (3H, brs.), 1,04/0,91 (3H, br/br.) ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ_{C} 155,6, 151,0, 147,2, 141,8, 140,5, 137,1, 135,3, 133,0, 130,7, 129,9, 129,3, 128,8, 128,0, 127,7, 122,1, 60,8, 44,7, 43,3, 32,9, 15,1/14,6.

Etil N-[[2-[8-(klórmetil)-7-kinolil]fenil]metil]-N-metil-karbamát (102): Termelés: 12%; Megjelenés: halványsárga áttetsző olaj; Tisztaság: 99,0%; IR: $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1692 cm⁻¹, $\nu(>\text{C}-\text{O}-\text{C}<)$: 1219, 1145 cm⁻¹; Összegképlet: C₂₁H₂₁ClN₂O₂; Molekulaion: [M+H]⁺ = 369,1371 (Df. = -1,81 ppm); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ_{H} 9,05 (1H, dd), 8,45 (1H, dd), 8,04 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,50 (1H, td), 7,44 (1H, td), 7,40 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 5,25+4,86 (2H, d+d), 4,27+4,15 (2H, d+d), 3,78 (2H, br.), 2,68 (3H, s), 0,99 (3H, br.) ¹³C-

NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_C 156,0, 151,2, 146,0, 142,2, 139,1, 136,9, 135,8, 132,9, 130,2, 129,1, 128,8, 128,7, 127,9, 127,8, 127,4, 122,3, 61,1, 50,5, 39,8, 34,2, 14,7.

5.2.4. Egyéb izolált melléktermékek

6H-pirido[3,2,1-de]fenantridin-8-on (63a): Termelés: 25%; Megjelenés: világossárga por; Tisztaság: 96,5%; IR: $\nu(>C=O)$: 1644 cm^{-1} , ν (aromás): 1585 cm^{-1} ; Összegképlet: $C_{16}H_{11}NO$; Molekulaion: $[M+H]^+ = 234,0917$ (Df. = -1,59 ppm); 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_H 8,48 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,26 (1H, d), 7,85 (1H, t), 7,65 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,21 (1H, t), 6,60 (1H, dt), 6,12 (1H, dt), 4,86 (2H, s) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_C 160,5, 133,4, 133,3, 128,7, 128,0, 127,6, 125,0, 124,1, 124,0, 123,4, 123,2, 123,0, 122,3, 118,0, 45,8.

4H-pirido[3,2,1-de]fenantridin-8-on (63b): Termelés: 1%; Megjelenés: fehér por; Tisztaság: 86,8%; IR: $\nu(>C=O)$: 1650 cm^{-1} , ν (aromás): 1590 cm^{-1} ; Összegképlet: $C_{16}H_{11}NO$; Molekulaion: $[M+H]^+ = 234,0924$ (Df. = -4,44 ppm); 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_H 8,46 (1H, dm), 8,31 (1H, dm), 8,26 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,63 (1H, m), 7,57 (1H, dt), 7,31 (1H, m), 7,31 (1H, m), 5,57 (1H, dt), 3,74 (2H, m) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_C 157,1, 133,7, 132,4, 130,5, 128,9, 128,7, 125,0, 124,9, 123,3, 123,0, 122,2, 122,0, 118,7, 110,8, 26,7.

5H-izoindolo[2,1-a]kinolin-11-on (65): Termelés: 5%; Megjelenés: sárga kristályos anyag; Tisztaság: 99,7%; IR: $\nu(>C=O)$: 1678 cm^{-1} , ν (aromás): 1492 cm^{-1} ; Összegképlet: $C_{16}H_{11}NO$; Molekulaion: $[M+H]^+ = 234,0909$ (Df. = 1,89 ppm); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H 9,03 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,63 (1H, t), 7,54 (1H, t), 7,33 (1H, t), 7,21 (1H, d), 7,15 (1H, t), 6,07 (1H, t), 3,84 (2H, d) ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C 165,2, 135,2, 134,0, 133,4, 132,1, 130,2, 129,2, 129,0, 127,6, 124,8, 123,4, 122,0, 119,3, 117,9, 103,8, 27,9.

N-metil-1-[2-(2-naftil)fenil]metánamin (95b): Termelés: 1%; Megjelenés: színtelen olaj; 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_H 8,00-7,28 (11H, m) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_C 141,5, 138,9, 53,2, 36,3.

N-metil-1-[2-(5-kinolil)fenil]metánamin (TFA-s só) (71c): Termelés: 11%; Megjelenés: színtelen olajos anyag; Tisztaság: 99,9+%; IR: $\nu(C-H)$: 2788 cm^{-1} , ν (aromás): 1481 cm^{-1} ; Összegképlet: $C_{17}H_{16}N_2$; Molekulaion: $[M+H]^+ = 249,1384$ (Df. = -0,80 ppm); 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_H 9,11 (1H, dd), 9,05 (2H, br.), 8,24 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 7,99 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,57 (1H, t), 7,36 (1H, d), 3,92/3,77

(2H, m), 2,38 (3H, dd) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 149,3, 145,0, 138,3, 138,1, 137,5, 131,5, 131,2, 129,4, 129,2, 127,5, 126,9, 122,7, 49,0, 32,9.

1-fenil-*N*-[[2-(5-kinolil)fenil]metil]metánamin (77c): Termelés: 5%; Megjelenés: barna olajos anyag; Tisztaság: 93,3%; IR: $\nu(\text{aromás})$: 1571 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325,1687$ (Df. = -3,69 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 8,90 (1H, dd), 8,05 (1H, dm), 7,78 (1H, dd), 7,72 (1H, dm), 7,71 (1H, dm), 7,50 (1H, m), 7,47 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 7,39 (1H, m), 7,21 (1H, dm), 7,16-6,97 (5H, m), 3,43 (2H, s), 3,31+3,29 (2H, d+d), 2,32 (1H, brs.) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 150,8, 148,3, 141,4, 139,8, 139,5, 138,5, 134,1, 130,7, 129,3, 129,1, 128,9, 128,5, 127,6, 127,4, 127,0, 122,1, 52,7, 50,1.

2-(metilamino)-1-[2-(5-kinolil)fenil]etanol (72c): Termelés: 36%; Megjelenés: színtelen olajos anyag; Tisztaság: 99,9%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2788 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1481 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279,1491$ (Df. = -0,36 ppm) és 279,1495 (Df. = 1,07 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 9,05/9,04 (1H, dd/dd), 8,44/8,34 (2H, br./br.), 8,18/8,17 (1H, d/d), 7,96/7,92 (1H, dd/dd), 7,92 (1H, m), 7,77/7,75 (1H, d/d), 7,64 (1H, m), 7,62 (1H, m), 7,59 (1H, t), 7,48 (1H, m), 7,24/7,23 (1H, d/d), 4,62/4,39 (1H, dd/dd), 3,06;2,54/2,98;2,91 (2H, m/m), 2,39/2,28 (3H, t/t) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 150,0/149,9, 146,3, 136,4, 131,2/131,0, 130,5/130,4, 129,2/129,1, 128,5, 128,5/128,3, 127,8/127,5, 127,5/127,0, 122,5, 65,8/65,5, 55,0/54,5, 33,2.

2-(benzilamino)-1-[2-(5-kinolil)fenil]etanol (78c): Termelés: 16%; Megjelenés: sárga por; Összegképlet: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$; ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 8,90/8,93 (1H, dd/dd), 8,12-6,77 (14H, m), 5,14/5,22 (1H, d/d), 4,53/4,20 (1H, m/m), 3,37+3,32/3,25+3,07 (2H, d+d/d+d), 2,41+2,13/2,47+2,43 (2H, dd+dd/dd+dd), 1,90 (1H, brs) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 150,9, 62,8/68,8, 56,2/57,2, 52,6/52,3. (a keletkező diasztereomerek miatt sok szén jel van)

2-piperidil-[2-(7-kinolil)fenil]methanol (87): Termelés: 2%; Megjelenés: színtelen olajos anyag; Tisztaság: 97,6%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2932 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N} \text{aromás})$: 1622 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319,1796$ (Df. = -2,82 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 8,95 (1H, dd), 8,43 (1H, dd), 8,05 (1H, d), 7,95 (1H, brs.), 7,60 (1H, d), 7,60 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 7,45 (1H, td), 7,37 (1H, td), 7,27 (1H, dd), 4,40 (1H, dd), 2,84; 2,41 (2H, d;td), 2,50 (1H, m), 1,42; 0,98 (2H, d; m), 1,33; 1,02 (2H, d; m), 0,82; 0,40 (2H, d; qd)

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 151,5, 136,4, 129,9, 129,3, 129,1, 128,4, 128,3, 127,8, 127,5, 122,0, 72,8, 63,6, 46,5, 28,0, 25,9, 24,6.

(2S,3S,8aS)-2,3-bisz[2-(7-kinolil)fenil]-3,5,6,7,8,8a-hexahidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin

(88): Termelés: 16%; Megjelenés: barna kristályos anyag; Tisztaság: 85,8%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2937 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}$ aromás): 1622 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}-\text{O}-\text{C}<)$: 1121, 1062 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534,2527$ (Df. = -2,43 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 8,98-6,62 (20H, m), 4,88 (1H, d), 3,83 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 2,68;1,92 (2H, m), 1,89-1,16 (6H, m) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 95,5, 83,2, 71,3, 47,7.

7-[[2-(7-kinolil)fenil]metil]-2,3-ditia-7-azabiciklo[2.2.1]heptán (83): Termelés: 4%;

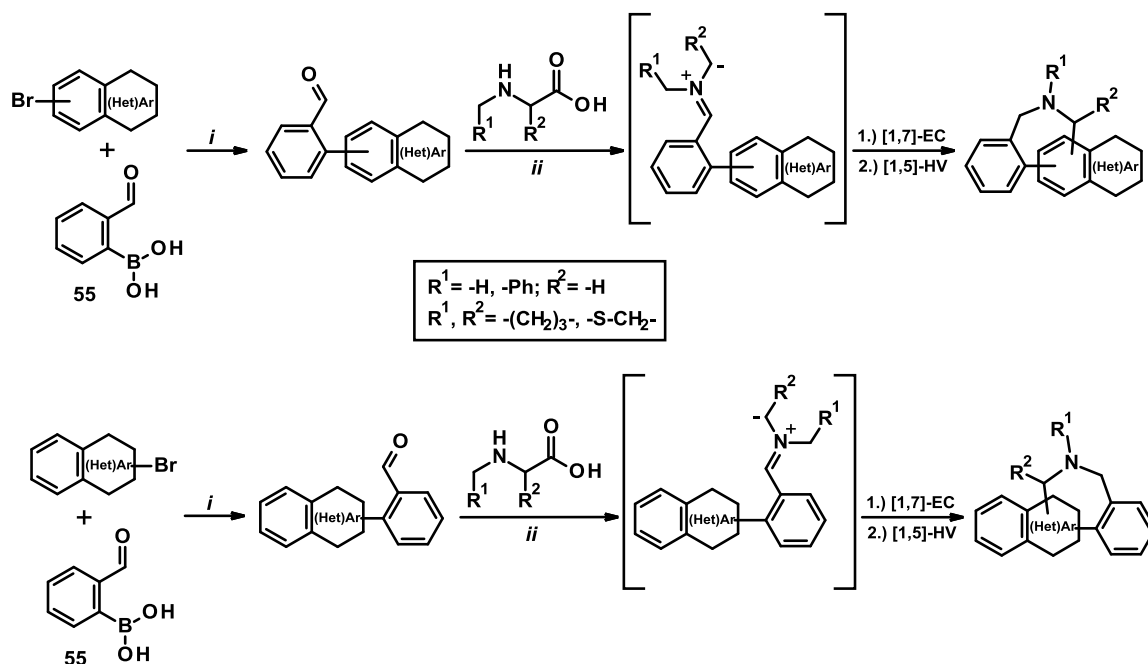
Megjelenés: sötétbarna kristályos anyag; Tisztaság: 96,1%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2920 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}$ aromás): 1621 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351,0977$ (Df. = -1,99 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 8,84 (1H, dd), 8,42 (1H, dd), 8,03 (1H, m), 8,03 (1H, m), 7,68 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,57 (1H, dd), 7,47 (1H, td), 7,44 (1H, td), 7,39 (1H, dd), 4,90 (2H, d), 3,59;3,50 (2H, d;d), 3,11;2,98 (4H, dd;d) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 151,5, 147,9, 142,2, 141,6, 135,6, 127,3, 136,3, 130,7, 130,0, 129,3, 128,8, 128,5, 128,2, 128,1, 122,1, 70,0, 49,8, 43,8.

3,5-bisz[[2-(7-kinolil)fenil]metil]-2,3a,4,5,7,7a-hexahidrotiazolo[4,5-d][1,3]tiazin (84):

Termelés: 2%; Megjelenés: sötétbarna kristályos anyag; Tisztaság: 95,1%; IR: $\nu(\text{C-H})$: 2923 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{N}$ aromás): 1621 cm^{-1} ; Összegképlet: $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{S}_2$; Molekulaion: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 596,1696$ (Df. = -0,89 ppm); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 8,93/8,87 (2H, dd/dd), 8,41/8,36 (2H, dd/dd), 8,01/7,96 (2H, d/d), 8,00/7,93 (2H, d/d), 7,72/7,61 (2H, dd/dd), 7,56/7,52 (2H, dd/dd), 7,54/7,51 (2H, d/d), 7,48-7,33 (4H, m), 7,37/7,34 (2H, d/d), 5,34 (1H, d), 4,00;3,74 (2H, d;d), 3,80 (1H, d), 3,64;3,61 (2H, d;d), 3,58;3,55 (2H, d;d), 3,30 (1H, br.), 3,14;2,53 (2H, dd;brd.) ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 151,5/151,4, 148,0/147,9, 142,2/142,4, 141,5/140,9, 138,0, 136,3/136,2, 135,6, 130,7/130,3, 130,3/130,0, 129,2/128,9, 128,7, 128,1, 127,3, 122,1/122,0, 81,2, 72,8, 70,2, 67,8, 60,6, 58,1, 54,6, 49,1, 35,3.

6. Összefoglalás

Tudományos Diákköri Munkám során – melyet a Servier Gyógyszerkutató Intézetben végeztem – feladatomból volt a *Suzuki*-reakcióval előállítható kinolil-, izokinolil- és naftil-benzaldehidekből *N*-szubsztituált- α -aminosavakkal dekarboxilatív kondenzáció útján *in situ* keletkező $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen, *N*-szubsztituált, nem stabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs gyűrűzárásainak vizsgálata (53. ábra) és az egyes aldehidek elektrociklizációs reakcióban mutatott reaktivitásának feltérképezése.



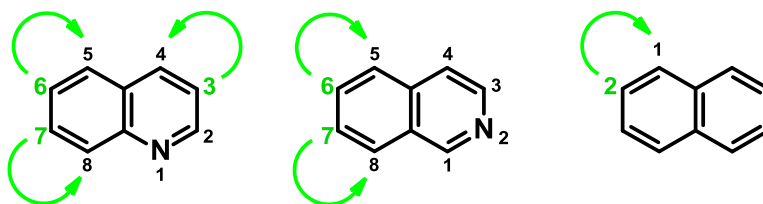
Körülmények: (i) $Cl_2Pd(II)(dppf)$, Cs_2CO_3 (2M), toluol/etanol/víz, reflux, 15 min. (ii) xilol, reflux

53. ábra

Az elvégzett kísérletsorozataim során megállapítottam, hogy a gyűrűs aminosavakkal végzett elektrociklizációs reakciók rossz termeléssel és sok melléktermék képződése mellett játszódhatnak le. Az *N*-benzilglicinnel végzett reakciók a hosszú reakcióidő ellenére a kinolin váz minden pozíciójában 1,7-elektrociklizációval képződő termékeket eredményeznek, azonban a 4-es és 5-ös pozíciók reaktivitása észrevehetően gyengébb.

A szarkozinnal végzett reakciókat a kinolin, izokinolin és a naftalin vázon is elvégeztem. A kinolin váz esetén három pozíció esetén szolgáltatja jó termeléssel a kívánt benzazepin származékokat. A többi pozícióban viszont termékképződés nem figyelhető meg. Az izokinolinon végzett reakciók kettő pozícióban eredményezik közepes, illetve jó termeléssel a várt termékeket. A naftalin váz két szubsztituálható helyzetéből szarkozinnal

egy használható fel 1,7-elektrociklizációs reakció segítségével azepin származékok szintézisére (54. ábra).



54. ábra: A vizsgált vázak szintézisekben alkalmazható 1,7-elektrociklizációs reakcióban aktív pozíciói és a gyűrűzáródás iránya

A kísérleti eredményeim elméleti alátámasztására kvantumkémiai számításokat végeztem a Gaussian 09 programmal. A számítások rámutattak arra, hogy az általam elvégzett elektrociklizációs reakciók sebességmeghatározó lépése az 1,5-szigmatróp hidrogénvándorlás, ezenkívül arra, hogy a gyűrűzárás során fellépő regioszelektivitás kinetikailag kontrollált. A 2-Heteroaril-benzaldehidekből képezhető azometin-ilidek elektrociklizációs reakcióban két különböző típusú vázrendszeret eredményeznek. A számítások során bebizonyosodott, hogy az általam definiált I-es típusú vázrendszer képződéséhez szükséges megnövekedett aktiválási szabadentalpia igény már elegendő volt ahhoz, hogy a reakció során a melléktermékek képződése előtérbe kerüljön.

Kutatómunkám eredményeként számos új, az irodalomban eddig le nem írt anellált benzazepin származékot állítottam elő. Meghatároztam a kinolin, izokinolin és naftalin vázak 1,7-elektrociklizációs reakcióban mutatott aktív pozícióit, melyeket kvantumkémiai számításokkal alá is támasztottam.

7. Irodalomjegyzék

- [1] Pinho e Melo, T. M. V. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873.
- [2] Kröhnke, F.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, 67, 656.
- [3] Roemming, C; Kolsaker, P.; *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1978**, 32, 679.
- [4] Lopez-Calle, E.; Keller, M.; Eberbach, W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1438.
- [5] Strecker, A.; *Annalen* **1862**, 123, 363.
- [6] Rizzi, G. R.; *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2069.
- [7] Grigg, R.; *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 89.
- [8] Grigg, R.; Thianpatanagul, S.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 180.
- [9] Grigg, R.; Thianpatanagul, S.; Aly, M. F.; Sridharan, V.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 182.
- [10] Taylor, E. C.; Turchi, I. J.; *J. Chem. Rev.* **1979**, 79, 181.
- [11] Augstein, W. and Kröhnke, F.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 697, 158.
- [12] Mayer, T.; Mass, G.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 205.
- [13] Reisser, M., Mass, G.; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4913.
- [14] Groundwater, P. W.; Sharif, T.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Nyerges, M.; *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 1433.
- [15] Groundwater, P. W.; Sharif, T.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Garnett, I.; Nyerges, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2837.
- [16] Arany, A.; Groundwater, P.W.; Nyerges, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3267
- [17] Arany, A.; Bendell, D.; Groundwater, P.W.; Garnett, I.; Nyerges, M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 2605.
- [18] Pintér, Á.; Nyerges, M.; Virányi, A.; Tőke, L.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2343.
- [19] Nyerges, M.; Pintér, Á.; Virányi, A.; Blaskó, G.; Tőke, L.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 8199.
- [20] Nyerges M., Pintér, Á. Virányi A., Bitter I., Tőke L.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 377.
- [21] Abe, Y.; Oshawa, A.; Igeta, H. *Heterocycles* **1982**, 19, 49.
- [22] Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Zhang, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 793.
- [23] Comins, D. L.; Zhang, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12248.
- [24] Marion, F.; Courillon, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 5095.
- [25] Alsarabi, A.; Canet, J.-L.; Troin, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9003.
- [26] Mamane, V.; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2337.

- [27] Piwinski, J. J.; Wong, J. K.; Chan, T.-M.; Green, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3341.
- [28] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian 03 6.0, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.
- [29] Beke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [30] Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermecz, I.; Kucsman, Á.; Csizmadia I. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7615.
- [31] Frank, E.; Mucsi, Z.; Zupkó, I.; Réthy, B.; Falkay, G.; Schneider, Gy.; Wölfling J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3894.
- [32] Mucsi, Z.; Porcs-Makkay, M.; Simig, G.; Csizmadia, I.G.; Volk, B. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 7282.