

M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Országos Tudományos Diákköri Dolgozat

Spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok és analógjainak előállítása

Készítette:

Németh Áron Soma

BSc. IV. évf. vegyészmérnök hallgató

Témavezető:

Dr. Bálint Erika

egyetemi docens

Konzulens:

Rávai Bettina

doktoráns

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2025

Lezárva: 2024.05.26.

Köszönetnyilvánítás

Először is köszönetemet és hálámat fejezem ki témavezetőmnek, Dr. Bálint Erika egyetemi docensnek az Innovatív Gyógyszeripari és Kirechnológiai Kutatócsoport vezetőjének, aki értékes iránymutatásával és szakmai tudásával segítette munkám megvalósulását. Támogatása nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre.

Hálás köszönettel tartozom konzulensemnek, Rávai Bettina doktoránsnak, aki nagy mértékben elősegítette szakmai fejlődésemet és akinek értékes észrevételei és javaslatai nagyban hozzájárultak a dolgozat sikeres megírásához. Szeretném megköszönni mind a labormunka, mind a dolgozat elkészítése során nyújtott sok türelmét és segítségét.

Köszönetem fejezem ki Dr. Popovics-Tóth Nórának a dolgozat során nyújtott szakmai segítségéért, illetve a kutatócsoport többi tagjának is a labormunkában nyújtott támogatásukért és jó társaságukért.

Köszönet illeti Dr. habil. Hegedűs László tanszékvezető egyetemi docenst, hogy lehetővé tette kutatómunkám elvégzését a Szerves Kémia és Technológia Tanszéken.

Hálával tartozom továbbá Szüleimnek, Családomnak és Barátaimnak, akiknek támogatása és bátorítása nélkül nem tudtam volna elérni célkitűzéseimet.



A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal, NKFIH FK-142712 pályázat és a Nemzeti Laboratórium PharmaLab, RRF-2.3.1-21-2022-00015 pályázat finanszírozásával készült.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Irodalmi előzmények.....	5
2.1. Izatinalapú heterociklusok jelentősége.....	5
2.2. Multikomponensű reakciók	8
2.3. Mikrohullámú technika	10
2.4. Spirooxindol-dihidropiridinek előállítási lehetőségei.....	11
2.4.1. Hantzsch-reakcióval történő előállítás	12
2.4.2. Egyéb előállítási lehetőségek	12
2.5. Izatinalapú Knoevenagel-adduktok előállítása.....	15
2.5.1. Knoevenagel-reakcióval történő előállítás	15
2.5.2. Egyéb előállítási lehetőségek	16
3. Kísérleti rész	18
3.1. Spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok előállítása.....	18
3.1.1. Az izatin, butilamin és dietil-(2-oxopropil)foszfónát reakciójának optimalizálása	18
3.1.2. Különböző izatinok, primer aminok és β -ketofoszfónatok reakciója	20
3.1.3. Az izatin, butil-amin és dietil-(2-oxopropil)foszfónát reakció mechanizmusának vizsgálata	24
3.2. Spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátok előállítása.....	26
4. Kísérletek részletes leírása.....	28
4.1. Alkalmazott készülékek leírása	28
4.2. Általános előirat a spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok előállításához....	29
4.3. Általános előirat a spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátok előállításához	34
5. Összefoglalás	36
6. Irodalomjegyzék	38

1. Bevezetés

A 2021/22-es tanév tavaszi félévében csatlakoztam a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszékén Dr. Bálint Erika, egyetemi docens vezetésével működő Innovatív Gyógyszeripari és Kirechnológiai Kutatócsoportba. Kísérleti munkám során témavezetőm mellett konzulensem, Rávai Bettina doktoráns volt nagy segítségemre.

Kutatómunkám során különböző, az irodalomban eddig nem ismert spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok és spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátok multikomponensű előállítását kaptam feladatul. A célvegyületek három fontos farmakofór szerkezeti részből tevődnek össze, a spirooxindol és a dihidropiridin alapvázból, valamint a biszfoszfónát vagy dikarboxilát szerkezeti egységből. Mindkét alapváz számos biológiailag aktív vegyületben megtalálható, melyek a gyógyászatban nagy jelentőséggel bírnak.

A spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok előállítását különböző izatinok, primer aminok és β -ketofoszfónatok Hantzsch-típusú reakciójával kívántuk megvalósítani mikrohullámú besugárzás hatására. Első lépésben az izatin, butil-amin és dietil-2-oxopropil-foszfónát modellreakcióját tanulmányoztuk és optimalizáltuk, majd a reakció kiterjesztheségét vizsgálva további új származékokat szintetizáltunk. Célunk volt továbbá a kapott termékek kipreparálása, teljes analitikai jellemzése, valamint biológiai aktivitásának vizsgálata is.

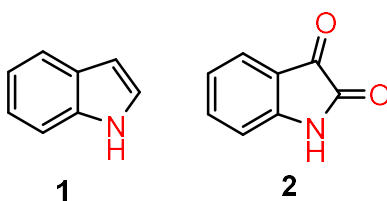
Kísérleti munkám másik felében az előbb említett célvegyületek C-analagonjainak, a spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátoknak a szintézisét is tanulmányozni kívántuk. Az izatin, anilin és acetecetészter alapreakciójának vizsgálata során több intermedier keletkezését tapasztaltuk, így a reakció körülményeinek változtatásával igyekeztünk a reakciót a céltermékre nézve szelektívvé tenni.

2. Irodalmi előzmények

2.1. Izatinalapú heterociklusok jelentősége

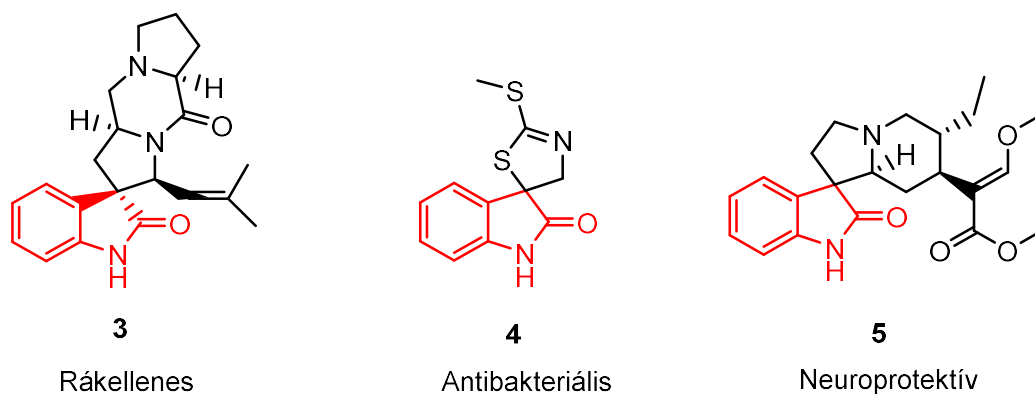
A szerves vegyületek egyik nagy csoportját a heterociklusok alkotják, melyek jelentősége igen széleskörű. Míg a természetben több olyan fontos vegyület vázat alkotják, mint a nukleinsavak, enzimek, vitaminok, addig a szintetikusan előállított heterociklusos vegyületeket széles körben felhasználja a festék-, élelmiszer- és növényvédőszeripar, de legfőképpen a gyógyszeripar [1]. A heterociklusok csoportján belül kiemelt jelentőséggel bírnak a nitrogénatomot tartalmazó gyűrűs vegyületek, melyek többek között nukleinsavak, különböző alkaloidok és vitaminok vázában is megtalálhatók. Szintetikus származékait felhasználják többek között a gyógyszeriparban, a műanyagiparban, a mezőgazdaságban, valamint a textiliparban is [2].

Az *N*-heterociklusok egyik fontos tagja az indol (1), mely formálisan egy benzol és egy 2,3-dihidro-1*H*-pirrol alegységből épül fel (1. ábra). Az indol egység a természetben alkaloidák vázában vagy hormonokban is előfordul, továbbá rák- és HIV-ellenes szerek, gyulladáscsökkentők, opioid antagonisták, antidepresszáns, antibakteriális és antivirális szerek hatóanyagaiként is ismert [3]. Az indol egyik fontos származéka a 2-es és 3-as helyzetben oxocsoportot tartalmazó izatin (2) és annak analogonjai (1. ábra). Az izatin a természetben és az emberi szervezetben is megtalálható heterociklusos vegyület, továbbá fontos kiindulási anyag számos biológiailag aktív vegyület szintézise során is [4].



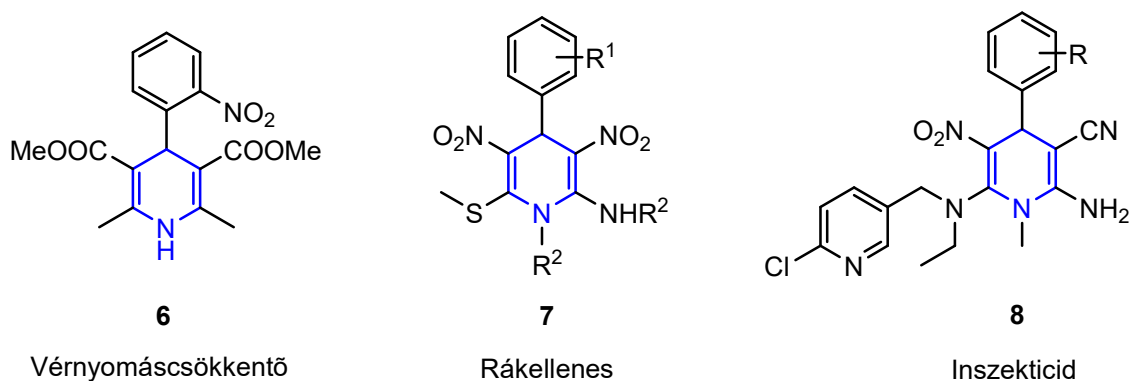
1. ábra: Az indol (1) és izatin (2)

Az izatin speciális reakcióképessége a rendkívül reaktív C-3 karbonilcsoportjának köszönhető, mely nukleofil addíciókon és spiroannulációkon keresztül spirooxindol-származékok előállítását teszi lehetővé. A természetben számos, biológiailag aktív spirooxindol vázat tartalmazó vegyület megtalálható, mely az utóbbi években egyre inkább felkeltette a szintetikus kutatók érdeklődését is. Napjainkban a szintetikusan előállított vegyületek között rákellenes (3), antibakteriális (4) és neuroprotektív (5) hatású molekulák is előfordulnak (2. ábra) [5].



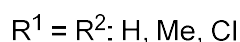
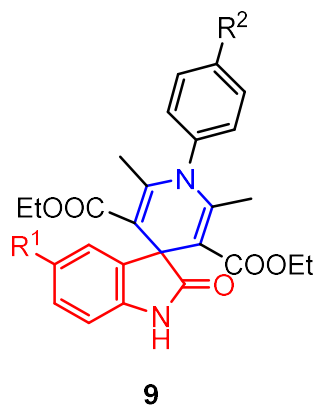
2. ábra: Biológiaiilag aktív spirooxindol-származékok

Az 1,4-dihidropiridinek hattagú *N*-heterociklusok, melyek szintén biológiai aktivitással rendelkezhetnek. Legfontosabb képviselőik, a Nifedipine (6) és Amlodipine bizonyítottan kalcium csatorna blokkolóként vérnyomáscsökkentők hatóanyagai (3. ábra) [6]. Emellett *Parthiban* és csoportja tüdő- és gégerák ellenes (7) [7], míg *Sun* és munkatársai antioxidáns hatású molekulákat is szintetizált (3. ábra) [8]. Sőt egyes származékok inszekticid hatását is bizonyították (8) (3. ábra) [9].



3. ábra: Szintetikusán előállított biológiaiilag aktív 1,4-dihidropiridinek

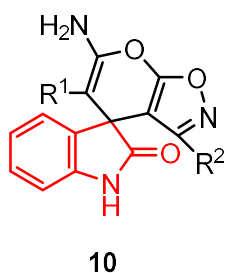
A spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátok biológiai aktivitást csupán egy esetben vizsgálták, *Sharma* és csoportja gombás fertőzések elleni hatást mutatott ki az általuk szintetizált vegyületeken (9) (4. ábra) [10]. Ugyanakkor a spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónátok az irodalomban jelenleg is ismeretlen molekulák, így e két molekulacsalád csak kevésbé kutatott és számos egyéb szintetikus kémiai és biológiai lehetőségeket rejt magában.



4. ábra: Egy gombaellenes spirooxindol-dihidropiridin-származék (**9**)

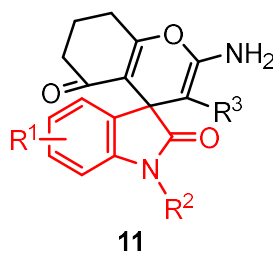
Különböző biológiailag aktív heterociklusok szintézisében fontos intermedierek lehetnek az izatinalapú Knoevenagel-adduktok is, melyek az izatin és egy aktív metilén részletet tartalmazó vegyület báziskatalizált reakciójában állíthatók elő.

Arab kutatók antibakteriális és gombaölő hatású spirooxindol-piranooxazoloikat (**10**) állítottak elő az izatin, malonitril vagy etil-cianoacetát és különböző oxazolon-származékok reakciójával (5. ábra) [11]. Joshi és csoportja szintén malonitrillel vagy etil-cianoacetáttal állított elő Knoevenagel-adduktokat, melyből spirooxindol-kromén-származékokat képeztek (**11**) (5. ábra) [12]. A vegyületek inszekticid hatását vizsgálva, azt tapasztalták, hogy a fluor-, valamint az *N*-acilezett-származékok mutatták a legnagyobb aktivitást.



Fungicid

$R^1: \text{CN, COOEt}$
 $R^2: \text{Me, Ph}$

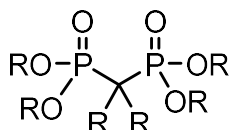


Inszekticid

$R^1: \text{H, 5-F, 6-F, 4-CF}_3$
 $R^2: \text{H, COMe, H}_2\text{C-N} \begin{array}{c} \text{---} \end{array} \text{---}, \text{H}_2\text{C-N} \begin{array}{c} \text{---} \end{array} \text{---}$
 $R^3: \text{CN, COOEt}$

5. ábra: Egyéb élettani hatással rendelkező spirooxindolok

A biszfoszfónátok (**12**) (6. ábra) biológiai jelentősége régóta ismert és napjainkban is több, kereskedelmi forgalomban is kapható gyógyszer hatóanyagaként fordulnak elő. Az élettanilag fontos biszfoszfónátok között a nitrogénatomot tartalmazó származékok a leghatékonyabbak. Felhasználhatóságuk közé tartozik a csonttritkulás és csontelmeszesedés gátlása, illetve a Paget-kór elleni hatásuk [13].



12

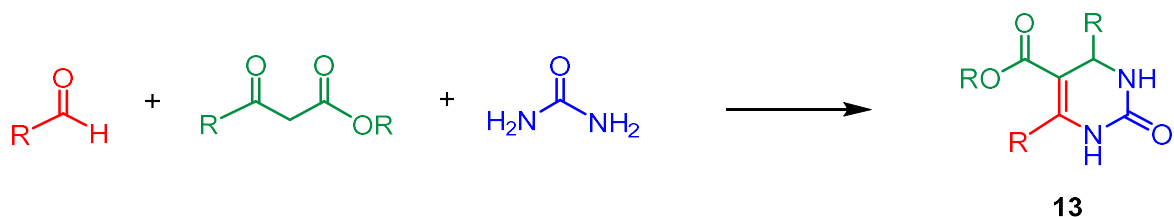
6. ábra: Biszfoszfónátok általános képlete

2.2. Multikomponensű reakciók

A szerves kémiában a komplex molekulák előállításának egyik leghatékonyabb módszere a multikomponensű reakció. Az eljárás során három vagy több komponens reakciója valósul meg egyetlen lépésben, mely számos előnnyel jár a hagyományos, többlépéses szintézisekkel szemben. Jellemzőjük, hogy a reagensek általában könnyen hozzáférhetők, olcsók és kis feleslegben használják, így minimalizálható a keletkező hulladékok mennyisége is. Emellett az egylépéses szintézissel nagy atomhatékonyság érhető el, valamint idő és energiatakarékosabb reakciómegvalósítást tesz lehetővé a hagyományos szintézisekhez képest. Továbbá a zöld kémia alaptörvényei is könnyedén beépíthetők a reakciókba, ugyanis a szintézisek drága és környezetet terhelő katalizátorok és oldószer alkalmazása nélkül is megvalósíthatók [14-16].

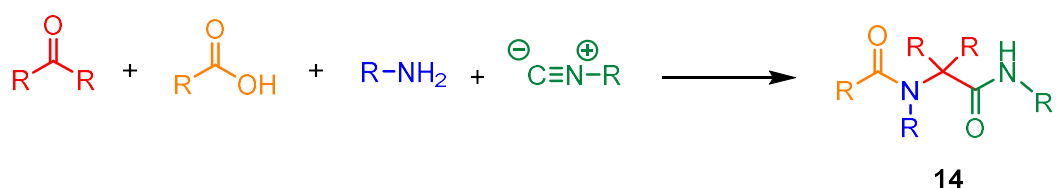
A multikomponensű reakciók között változatos kémiai átalakításokat találunk, melyek mindegyike egyedi szintetikus kihívást jelent. A következőkben a teljesség igénye nélkül, néhány multikomponensű reakciót mutatok be.

A Biginelli-reakciót *Pietro Biginelli* fejlesztette ki, mely során aldehidek, β -ketoészterek, és karbamid-származékok reakciójával, savas körülmények között állított elő dihidropirimidinon-származékokat (**13**) (7. ábra) [17].



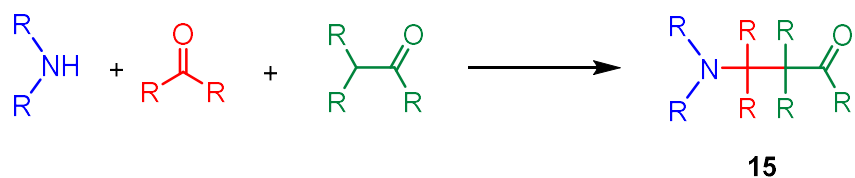
7. ábra: Biginelli-reakció

Az Ugi multikomponensű reakciót *Ivar Karl Ugi* fedezte fel, melyben egy keton vagy aldehid reagál karbonsavval, primer aminnal és izocianáttal, α -aminoacil-amid-származékot (**14**) eredményezve (8. ábra) [18].



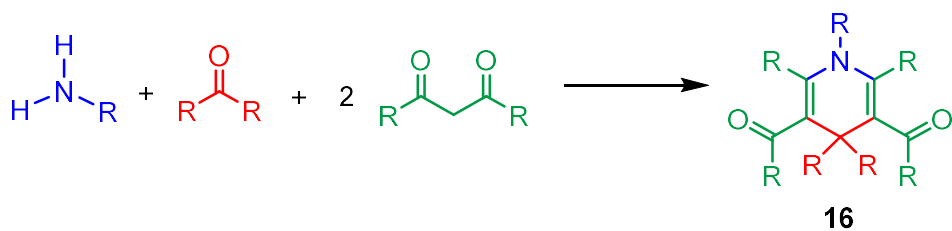
8. ábra: Ugi-reakció

A Mannich-reakciót *Carl Mannich* után nevezték el, aki megállapította, hogy egy primer, vagy szekunder amin, egy aldehid vagy keton és egy karbonilvegyület reakciójával β -amino karbonil-származékok (**15**) szintetizálhatók (9. ábra) [19].



9. ábra: Mannich-reakció

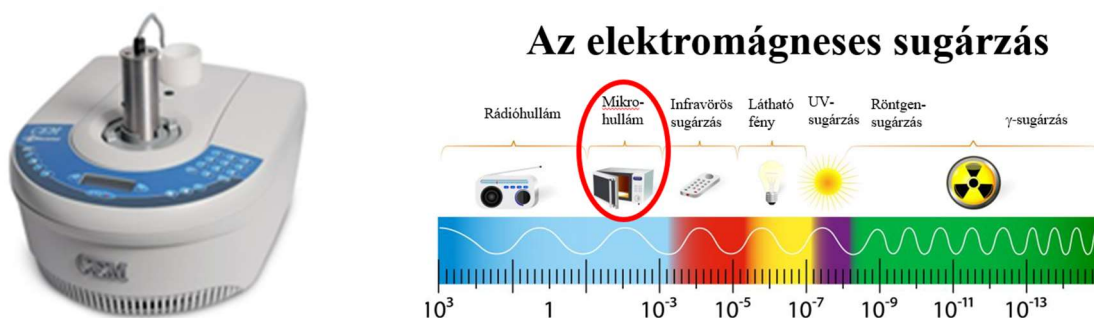
A kutatómunkám során is vizsgált Hantzsch-reakciót *Arthur Rudolf Hantzsch* publikálta először 1881-ben [20]. A reakció során egy primer amin reagál aldehiddel vagy ketonnal és két ekvivalens CH-savas vegyülettel, létrehozva egy dihidropiridin alapvázat (**16**) (10. ábra).



10. ábra: Hantzsch-reakció

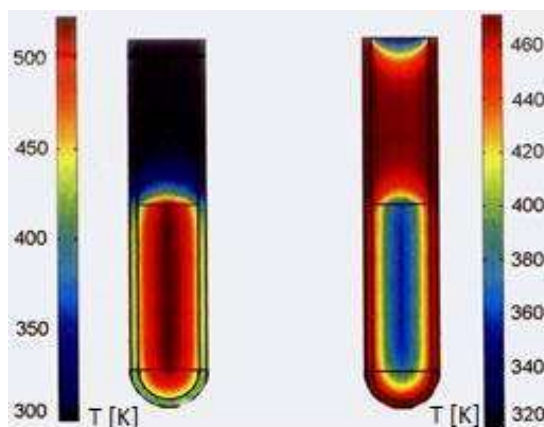
2.3. Mikrohullámú technika

A mikrohullámú (MW) reaktorok (11. ábra) feltalálása és elterjedése az elmúlt néhány évtized egyik nagy technológiai fejlesztése a szerves kémia területén. Kezdetben a háztartásokban is megtalálható MW sütőket használták, azonban ezekben a hőmérséklet és a nyomás nem mérhető és szabályozható, így az eredmények nem reprodukálhatók. A mai modern, kémiai reakciókhoz használható MW reaktorok azonban már megbízhatók és pontos reakcióvezetést tesznek lehetővé a jól szabályozható keverés, hőmérséklet és nyomás mellett.



11. ábra: Egy laboratóriumban használt MW reaktor (bal) és a MW tartomány elhelyezkedése az elektromágneses sugárzás spektrumán (jobb)

A MW az elektromágneses sugárzás infravörös és rádiófrekvenciás tartománya között helyezkedik el (11. ábra). A hőközlés során a molekulák közvetlenül érintkeznek a MW besugárzással, sűrűlnek egymással, ezáltal hő szabadul fel. A hagyományos és MW hőközlés közötti legfontosabb különbség, hogy hagyományos termikus melegítés hatására először a reakcióedény fala melegszik fel, majd befelé csökken a hőmérséklet. Ezzel szemben MW melegítés hatására a reakcióelegy közvetlenül veszi fel a hőt, ezért a hőmérséklet eloszlása az elegyben homogénebb (12. ábra).



12. ábra: Reakció edény hőmérsékletprofilja MW (bal) és hagyományos hőközlés (jobb) esetén

A MW reaktorok alkalmazása jelentősen hozzájárul a zöld kémiai elvek megvalósításához is, ugyanis sok esetben elkerülhető az oldószerek és/vagy katalizátorok használata, akár 30%-kal is csökkenthető az energiafelhasználás, illetve a kémiai átalakítások hatékonyabbá tehetők, nagyobb szelektivitás és jobb termelés érhető el. Továbbá a hőmérséklet is könnyen szabályozható.

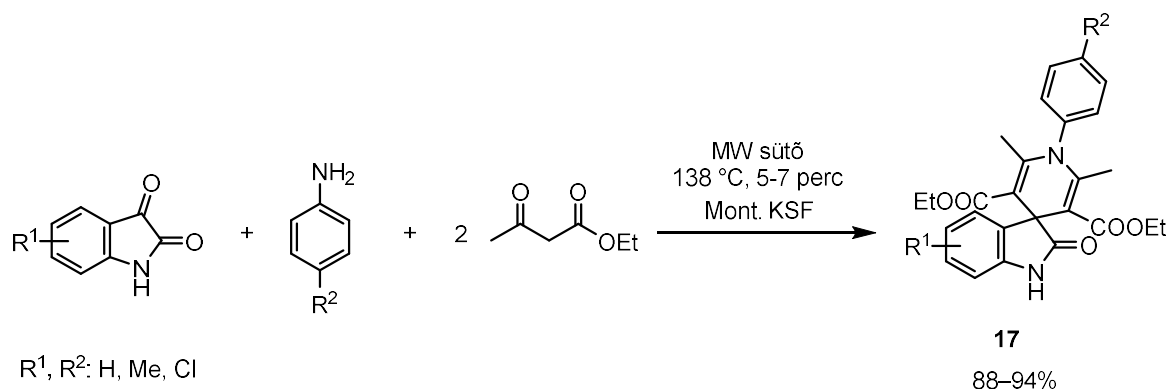
Az MW hőközlés számos előnye mellett, a gyakorlati felhasználás esetén gondolni kell a korlátozó körülményekre is. Az elsődleges probléma a szakaszos reaktorok méretnövelhetősége, mivel a MW besugárzás hatékonysága nagyobb mennyiségű anyagok esetén csökkenhet, illetve a reakcióvezetés sem biztonságos. A probléma kezelhető különböző paraméterek (reaktortér geometriája, frekvencia, homogenizáció) változtatásával, de technológiai szempontból leginkább a folyamatos MW reaktorok alkalmazása jelent igazi megoldást. Ipari méretben is használt folyamatos üzemű MW reaktorra találhatunk példát Japánban, ahol a Microwave Chemical cég már 10 tonna/nap termelékenységgel állít elő anyagokat [21-23] .

2.4. Spirooxindol-dihidropiridinek előállítási lehetőségei

A következőkben spirooxindol-dihidropiridinek előállításainak különböző lehetőségeit mutatom be, fókuszálva a kutatómunkámhoz kapcsolódó irodalmi adatokra. A reakciók jelentős részénél szerepel primer amin, vagy egy CH-savas vegyület, azonban ezeket a Hantzsch-reakcióktól eltérő módokon használják fel. A különböző izatin-származékok, primer aminok és β -ketoészterek (pl.: etil-acetoacetát) felhasználásával történő előállítás is csak kevésbé ismert. β -keto-foszfónatokkal végzett reakció azonban nem található az irodalomban.

2.4.1. Hantzsch-reakcióval történő előállítás

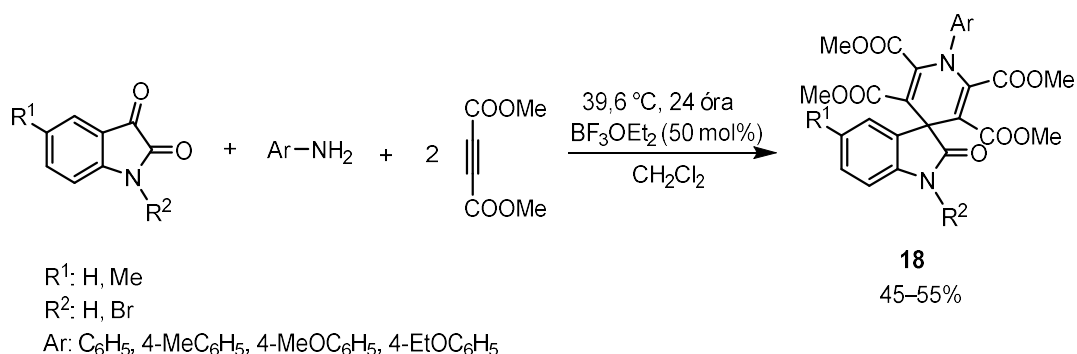
Az irodalomban csupán egyetlen példa található különböző izatin-származékok, szubsztituált anilinek és két ekvivalens etil-acetoacetát multikomponensű reakciójára, mellyel spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátokat (**17**) szintetizáltak (13. ábra) [10]. A reakciót háztartási MW sütőben végezték el, melyben a hőmérséklet, a nyomás és a teljesítmény sem szabályozható, így a kísérletek reprodukálhatósága megkérdőjelezhető. Rövid reakcióidő (5-7 perc) mellett különböző szervesetlen szilárd hordozók hatását vizsgálták. Ezek közül a Montmorillonit KSF, egy savas jellegű agyagásvány jelenlétében 88–94%-os termeléssel jutottak a termékekhez.



13. ábra: MW sütőben, savas agyagásvány jelenlétében végzett reakció

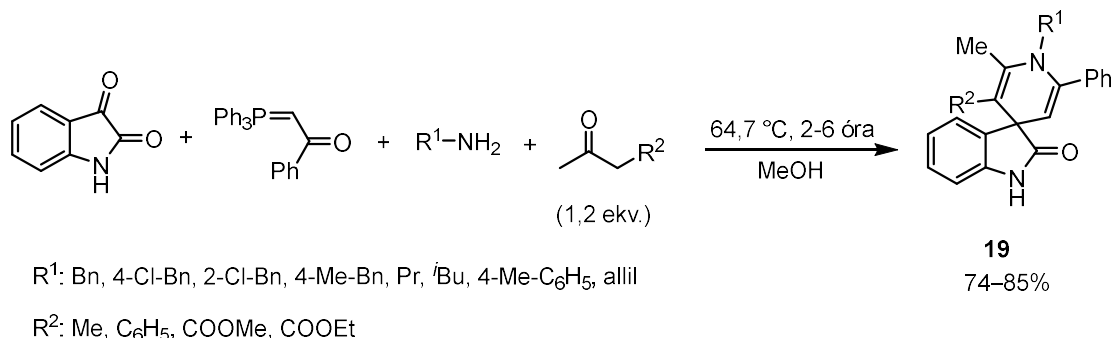
2.4.2. Egyéb előállítási lehetőségek

Gao és munkatársai különböző izatin-származékokat reagáltattak szubsztituált anilinekkel és két ekvivalens acetilén-dikarboxiláttal (14. ábra) [24]. A reakciókat hosszú ideig (24 óra) végezték a diklórmetán reflux hőmérsékletén (39,6 °C), bór-trifluorid-éterát (BF₃OEt₂) katalizátor mellett, mellyel közepes, 45–55%-os termelést értek el.



14. ábra: Izatinok, anilinek és az acetilén-dikarboxilát reakciója

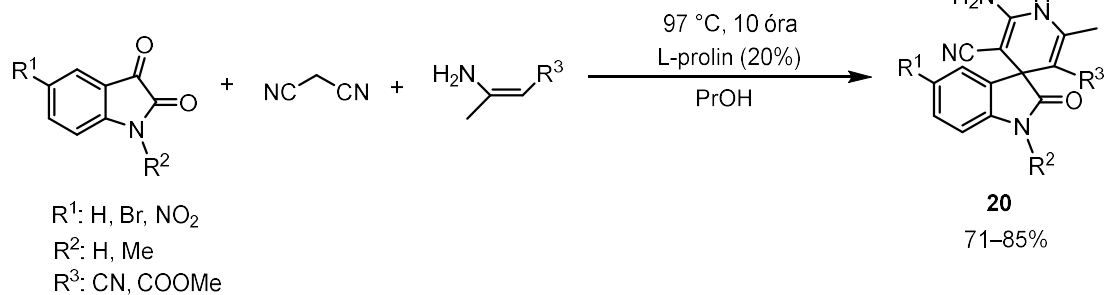
Egy iráni kutatócsoport Wittig-reakcióval állított elő hasonló származékokat (15. ábra) [25]. A négy komponensű szintézis során vizsgálták az izatin, az 1-fenil-2-(trifenil-λ⁵-foszfaneilidén)etán-1-on, változatos primer aminok és feleslegben vett karbonil vegyületek reakcióját. Kísérleteket végeztek tetrahidrofuránban, acetonitrilben, diklórmétánban, etanolban és metanolban is. Végül a leghatékonyabbnak a metanolban való 2-6 órás forralás bizonyult, mellyel 74–85%-os termelést értek el.



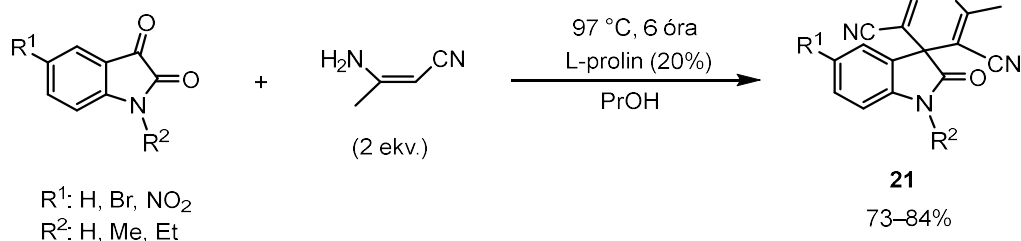
15. ábra: Spirooxindol-dihidropiridinek előállítása Wittig-reakcióval

Bazgir és kutatócsoportja az izatin különböző származékait malonitrillel és enaminnokkal reagáltatta, spirooxindol-dihidropiridin-származékokat (**20** és **21**) előállítva (16. ábra) [26]. Munkájuk során két különböző reakciót vizsgáltak, az egyik esetben szubsztituált izatinok, malonitril és enaminnok kondenzációját végezték el, míg a másik esetben az izatinok és két ekvivalens (*Z*)-3-aminobut-2-énnitril reakcióját valósították meg. Mindkét esetben 20% L-prolin katalizátor jelenlétében, hosszú ideig (6-10 óra) végezték a reakciókat propanolban forralva (97°C).

I.

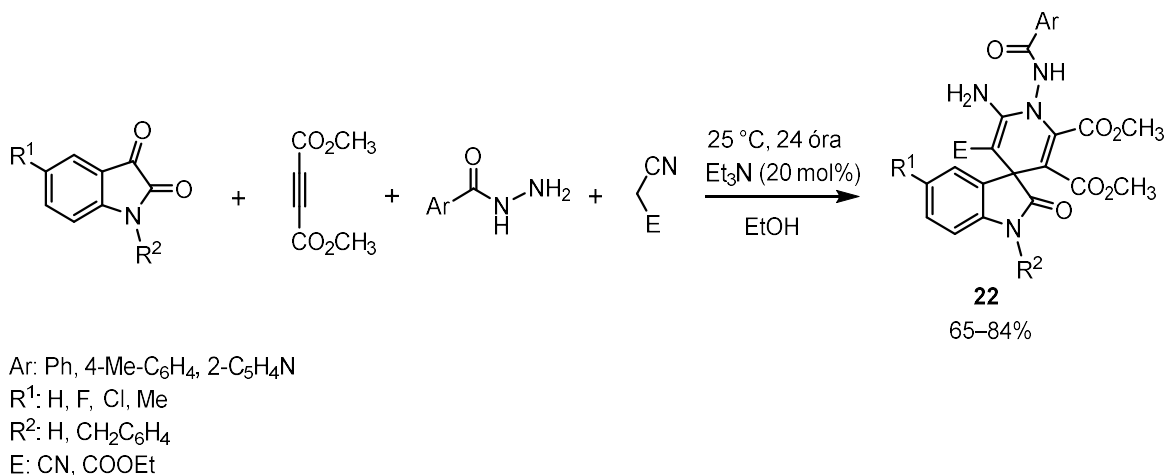


II.



16. ábra: Spirooxindol-dihidropiridinek előállítása enamín-származékokból kiindulva

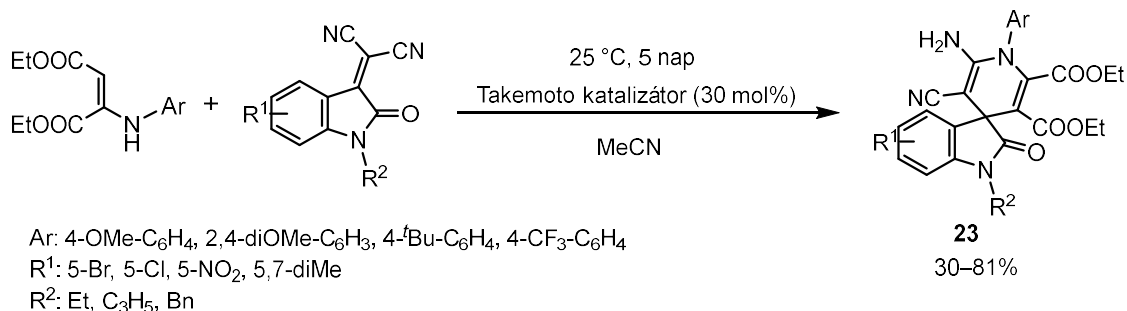
Kínai kutatók egy négykomponensű reakcióban szintetizáltak spirooxindol-dihidropiridineket (**22**), különböző benzohidrazidok, dimetil-acetilén-dikarboxilát, izatinok és malonitril vagy etil-cianoacetát reakciójával (17. ábra) [27]. A reakcióelegyeket trietil-amin jelenlétében, szobahőmérsékleten kevertették 24 órán keresztül etanolban. Munkájuk során a keletkezett termékek *cisz-transz* konformációjának dinamikus egyensúlyát is vizsgálták.



17. ábra: Spirooxindol-dihidropiridinek előállítása négykomponensű reakcióban

Spanyol kutatók aminomaleátok és izatinilidén malonitril-származékok (Knoevenagel-adduktok) reagáltatásával jutottak a kívánt spirooxindol-dihidropiridinekhez (**23**) (18. ábra) [28].

Kísérleteik során különböző királis szerves katalizátorok hatását vizsgálták a nagyobb enantiomerfelesleg elérése érdekében. Végül a legnagyobb enantiomer felesleget (*ee*: 26–58%) egy bifunkciós, királis tiokarbamid-származék (Takemoto katalizátor) jelenlétében érték el, mellyel változó termeléshez (30–81%) jutottak. A reakciókat 30 mol% katalizátorral, acetonitrilben végezték, szobahőmérsékleten 5 napig tartó kevertetéssel.



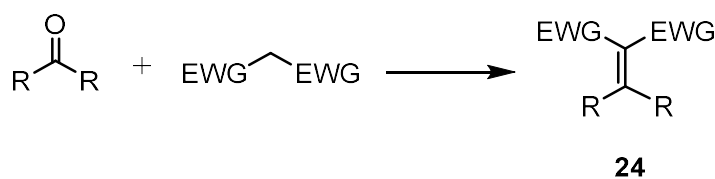
18. ábra: Spirooxindol-dihidropiridinek előállítása izatinalapú Knoevenagel-adduktokból

2.5. Izatinalapú Knoevenagel-adduktok előállítása

2.5.1. Knoevenagel-reakcióval történő előállítás



A Knoevenagel-reakciót *Emil Knoevenagel* fedezte fel és publikálta először 1898-ban (19. ábra) [29]. A reakció során egy keton reagál elektronszívó-csoportokat tartalmazó CH-savas vegyülettel gyenge bázis vagy Lewis-sav jelenlétében, ezzel kialakítva a Knoevenagel-adduktot (**24**).

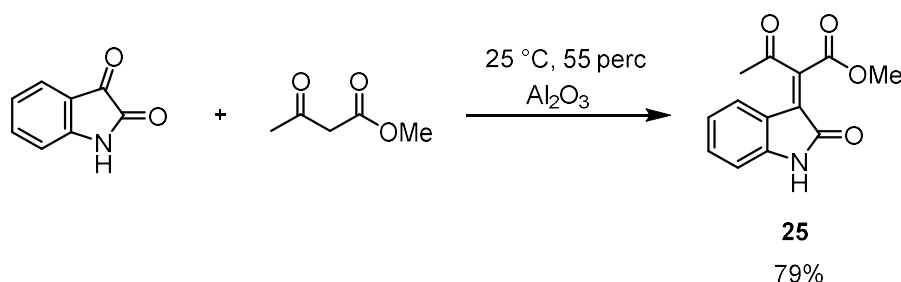


19. ábra: A Knoevenagel-reakció

Az irodalomban több példa is található izatinok és különböző aktív metilén egységet tartalmazó vegyületek Knoevenagel-reakciójára.

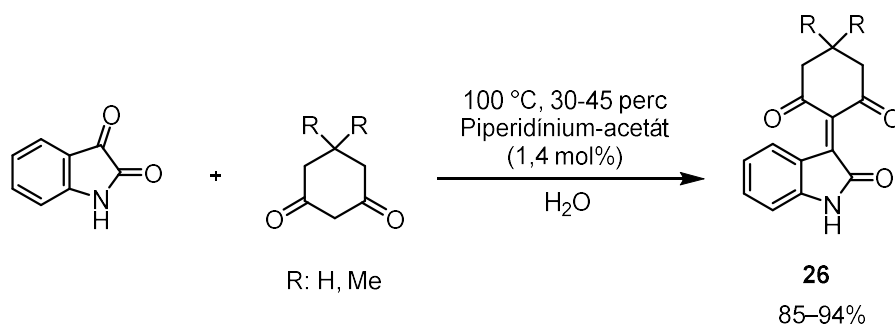
Egy japán kutatócsoport például az izatin és a metil-acetotacetát reakcióját vizsgálta. Az izatint és a metil-acetoacetátot metanolban oldották fel, majd alumínium-oxid (Al₂O₃) hordozóhoz hozzáadva az oldatot, a metanolt elpárologtatták, ezzel adszorbeáltatva a

reagensket. A reakciót ezután szobahőmérsékleten 55 percig végezték, mellyel 79%-os termelést értek el (20. ábra) [30].



20. ábra: Izatinalapú Knoevenagel-addukt előállítása izatinból és metil-acetoacetátból

Indiai kutatók az izatin és ciklohexán-1,3-dion-származékok reakcióját hajtották végre 100 °C-on, 30-45 perces reakcióidővel katalitikus mennyiségű (1,4 mol%) piperidínium-acetát jelenlétében (21. ábra) [31]. Az így előállított adduktokat (**26**) 85–94%-os termeléssel kapták meg.

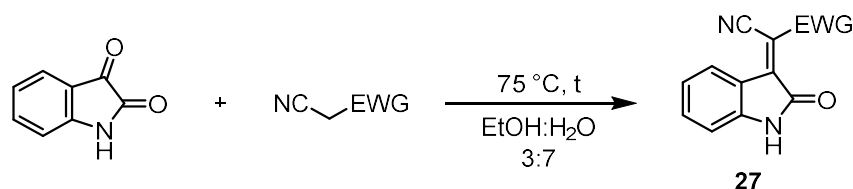


21. ábra: Izatinalapú Knoevenagel-adduktok előállítása izatin és dimedon reakciójával

2.5.2. Egyéb előállítási lehetőségek

Az előzőekben tárgyalt adduktokat az alábbi példákban a Knoevenagel-reakciótól eltérő módon, bázis vagy Lewis-sav használata nélkül, vagy teljesen más reakcióúton keresztül állították elő.

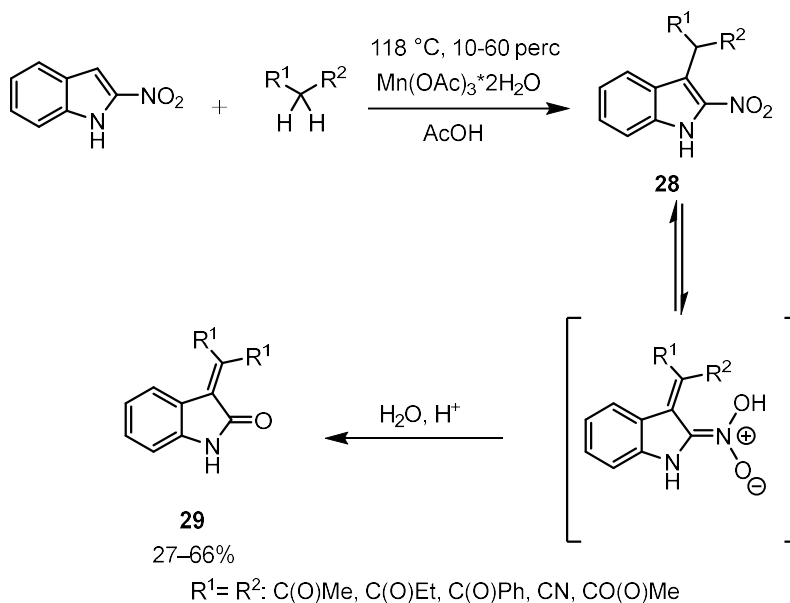
Ferreira és munkatársai az izatin és a nitril csoportot tartalmazó CH-savas vegyületek reakcióját 75 °C-on végezték el, etanol-víz (3:7) elegyében, katalizátor nélkül (22. ábra) [32]. Kísérleteik során kimutatták, hogy a reakcióidő jelentősen függ a CH-savas vegyület elektronszívó csoportjaitól, az erősebb elektronszívó csoport esetén a reakció lényegesen gyorsabban és nagyobb konverzióval ment végbe.



EWG	t [perc]	Termelés [%]
CN	2	92
COOMe	420	87
COOEt	360	88

22. ábra: Izatin és nitril csoportot tartalmazó CH-savas vegyületek reakciója

Amerikai kutatók egy speciális, Mn(III)-katalizált reakcióban vizsgálták a 2-nitroindol és különböző aktív metilén egységet tartalmazó vegyületek reakcióját (23. ábra) [33]. Munkájuk során egy gyökös addíciót követő *in situ* Nef-reakcióban a keletkezett nitrovegyület sójának (28) hidrolízisével jutottak a kívánt származékokhoz (29). A termékekhez (29) 27–66%-os termeléssel jutottak.

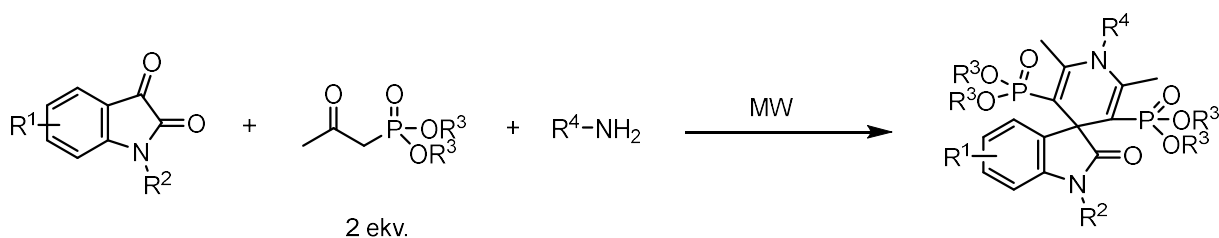


23. ábra: Izatinalapú Knoevenagel-adduktok előállítása gyökös addíciót követő Nef-reakcióval

3. Kísérleti rész

3.1. Spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónátok előállítása

Kutatómunkám során különböző spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónátok előállítását tűztük ki célul változatos izatinok, primer aminok és dialkil-(2-oxopropil)foszfónátok reakcióján keresztül. A szintetizálni kívánt új molekulák a különböző farmakofór szerkezeti egységeiknek köszönhetően potenciális biológiai aktivitással rendelkezhetnek.



Első lépésben az izatin, a dietil-(2-oxopropil)foszfónát és a butil-amin modellreakcióját tanulmányoztuk. Vizsgáltuk a reagensek molarányának, a különböző hőközlési módoknak, a hőmérsékletnek, a reakcióidőnek, valamint különböző savas és bázikus jellegű katalizátoroknak a konverzióra gyakorolt hatását. Ezt követően az optimalizált körülményeket alkalmazva a reakciót kiterjesztettük különböző izatinokra (5-fluor-, 5-bróm-, 6-klór-, 7-trifluormetil-, illetve *N*-metilizatin), primer aminokra (anilin, etanol-amin, ciklohexil-amin), valamint egy további β -ketofoszfónátra [dimetil-2-oxopropil)foszfónát] is. Emellett kísérleteket tettünk a reakció mechanizmusának tanulmányozására is.

A konverziót ^{31}P NMR spektroszkópia segítségével határoztuk meg, míg a reakcióelegyeket normál fázisú flash kromatográfia segítségével tisztítottuk. A preparált termékek szerkezetét ^{31}P , ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópiával, valamint nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) adatokkal jellemeztük.

3.1.1. Az izatin, butilamin és dietil-(2-oxopropil)foszfónát reakciójának optimalizálása

Első lépésben az izatin, a dietil-(2-oxopropil)foszfónát és a butil-amin modellreakcióját vizsgáltuk, és az optimalizálás eredményeit az 1. táblázatban foglaltam össze.

A kísérletek során minden esetben 2 ekvivalens β -ketofoszfónátot alkalmaztunk a reakció sztöchiometriája miatt. Először hagyományos hőközléssel, olajfürdőben végeztünk kísérletet (1.táblázat/1.kísérlet). Az izatint és butil-amint 1-1 ekvivalens mennyiségben mértük a β -ketofoszfónáthoz, és a reakciót az etanol reflux hőmérsékletén (78 °C-on) valósítottuk meg 4 órás reakcióidővel, mely során nem tapasztaltunk termékképződést (**30**). Ezt követően

100 °C-on 4 keresztül végeztük a reakciót oldószer nélkül, ekkor 22%-ban keletkezett a várt termék **(30)** (*1.táblázat/2.kísérlet*). A kísérletet MW reaktorban is megismételtük, és azt tapasztaltuk, hogy az átalakulás mértéke 56%-ra nőtt (*1.táblázat/3.kísérlet*). Az eredmények alapján a továbbiakban MW besugárzás hatására végeztük a reakciókat.

A következőkben különböző bázikus és savas katalizátorok hatását is vizsgáltuk (*1.táblázat/4-9.kísérletek*). A bázikus katalizátorok közül 10 mol% pentametildietiléntriámin (PMDTA) (*1.táblázat/4.kísérlet*), míg a savas katalizátorok közül 10 mol% cink-triflát ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$) (*1.táblázat/5.kísérlet*), valamint 1 ekvivalens propánfoszforsavanhidrid ($\text{T}_3\text{P}^{\text{®}}$) (*1.táblázat/6.kísérlet*) jelenlétében nem tapasztaltuk a várt termék **(30)** képződését. Amennyiben 10 mol% trietil-amint (Et_3N), 10 mol% ezüst-triflátot (AgOTf) vagy 10 mol% *p*-toluolszulfonsavat (PTSA) alkalmaztunk katalizátorként, rendre 38%-os, 50%-os vagy 56%-os konverziót értünk el (*1.táblázat/7-9.kísérletek*). Mivel katalizátormentes körülmények között (*1.táblázat/3.kísérlet*) nagyobb, vagy ugyanolyan arányban keletkezett a várt termék **(30)**, mint a Et_3N , AgOTf vagy PTSA esetében (*1.táblázat/7-9.kísérletek*), így a következőkben katalizátor nélkül folytattuk tovább a kondenzáció vizsgálatát.

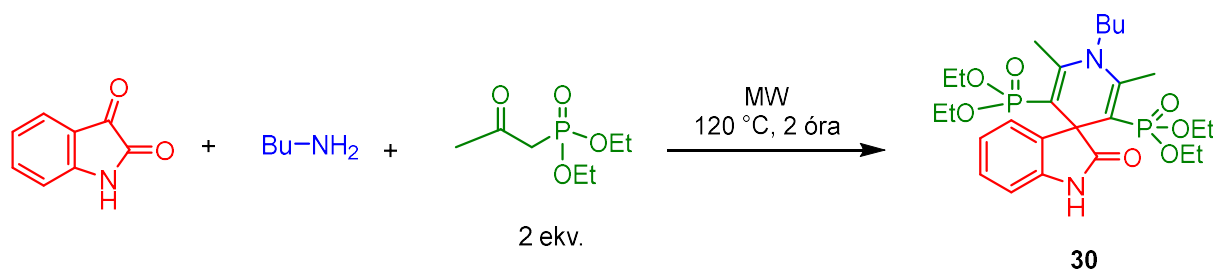
A továbbiakban a hőmérséklet változtatásának hatását is tanulmányoztuk, így kísérleteket végeztünk 100 °C-on, 120 °C-on és 150 °C-on is 2 órás reakcióidővel. Az első esetben 45%-os konverziót értünk el (*1.táblázat/10.kísérlet*), majd a hőmérséklet növelésével, 120 °C-on már 54%-ra növekedett az átalakulás aránya (*1.táblázat/11.kísérlet*). A hőmérséklet további növelésének hatására már bomlást tapasztaltunk, csupán 20% termék **(7)** képződött (*1.táblázat/12.kísérlet*). A 3-as és 11-es kísérleteket összehasonlítva (*1.táblázat/3. és 11.kísérlet*) közel azonos konverziót értünk el, ezért a továbbiakban időhatékonyság céljából a 120 °C, 2 órás reakció körülményeivel dolgoztunk tovább.

Tanulmányoztuk az izatin, valamint a butil-amin molarányának hatását is 120 °C-on (*1.táblázat/13. és 14. kísérletek*). Mindkét komponenst 1,2 ekvivalens mennyiségben bemérve, a spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónat **(30)** már 70%-os konverzióval keletkezett (*1.táblázat/13.kísérlet*). Míg tovább növelve az izatin és butil-amin mennyiségét 1,5 ekvivalensre, 84%-ra emelkedett a konverzió értéke (*1.táblázat/14.kísérlet*). Kísérletet tettünk ugyanezen körülmények mellett a reakcióidő növelésére is, azonban 4 óra után szintén bomlás volt megfigyelhető, emiatt a termék **(30)** mennyisége 70%-ra csökkent (*1.táblázat/15.kísérlet*).

A legjobb eredményt MW reaktorban katalizátor és oldószer nélkül, 1,5 ekvivalens izatinnal és butil-aminnal, 120 °C-on 2 óra alatt értük el (*1.táblázat/14.kísérlet*), és az új

spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónathoz (**30**) oszlopkromatográfiás tisztítás után 48%-os termeléssel jutottunk.

1.Táblázat: Izatin, dietil-(2-oxopropil)foszfónát és butil-amin reakciójának optimalizálása



Kísérlet	Mólarány	Hőközlés	T [°C]	t [óra]	Katalizátor	Konverzió [%] ^a
1	1:2:1	Δ	78 ^b	4	–	0
2	1:2:1	Δ	100	4	–	22
3	1:2:1	MW	100	4	–	56
4	1:2:1	MW	100	4	10 mol% PMDTA	0
5	1:2:1	MW	100	4	10 mol% Zn(OTf) ₂	0
6	1:2:1	MW	100	4	1 ekv. T ₃ P [®]	0
7	1:2:1	MW	100	4	10 mol% Et ₃ N	38
8	1:2:1	MW	100	4	10 mol% AgOTf	50
9	1:2:1	MW	100	4	10 mol% PTSA	56
10	1:2:1	MW	100	2	–	45
11	1:2:1	MW	120	2	–	54
12	1:2:1	MW	150	2	–	20
13	1,2:2:1,2	MW	120	2	–	70
14	1,5:2:1,5	MW	120	2	–	84 ^c
15	1,5:2:1,5	MW	120	4	–	70

^a31P NMR alapján; ^bEtOH oldószerben; ^c48%-os termelés oszlopkromatográfiás tisztítás után.

3.1.2. Különböző izatinok, primer aminok és β-ketofoszfónatok reakciója

A reakció kiterjesztése során vizsgáltuk különböző izatinok (6-klór-izatin, 5-bróm-izatin, 5-fluor-izatin, 7-trifluorometil-izatin, valamint *N*-metil-izatin), primer aminok (ciklohexil-

amin, anilin és etanol-amin) és β -ketofoszfónatok (dietil-(2-oxopropil)foszfónát és dimetil-(2-oxopropil)foszfónát) reakcióját, mellyel további új, az irodalomban még nem ismert vegyületeket állítottunk elő. A kísérletek során az előzőkben bemutatott optimalizálás eredményeit vettük alapul (1.táblázat/13.kísérlet), azonban néhány esetben szükség volt a reakció paramétereinek további kis mértékű változtatására, finomhangolására.

Először a 6-klór-izatin, a dietil-(2-oxopropil)foszfónát és a butil-amin reakcióját végeztük el, az optimalizálisnak talált körülmények között, 1,5 ekvivalens izatinnal és butil-aminnal, MW reaktorban, 120 °C-on 2 órás reakcióidővel, ekkor csupán 32%-os konverziót értünk el (2.táblázat/1.kísérlet). Így egy további kísérletben a reagenseket sztöchiometrikus arányban mértük be, mely során a konverzió 63%-ra nőtt (2.táblázat/2.kísérlet). Az eredmények alapján a további elektronszívó csoportot tartalmazó izatin-származékok esetében is hasonlóan jártunk el (2.táblázat/3-5.kísérletek). Az 5-bróm-izatinnal (2.táblázat/3.kísérlet), az 5-fluor-izatinnal (2.táblázat/4.kísérlet), valamint a 7-trifluormetil-izatinnal (2.táblázat/5.kísérlet) végzett reakciók esetében rendre 51%-os, 62%-os és 45%-os konverziót kaptunk.

Az optimalizált körülmények között (1.táblázat/13.kísérlet) kiterjesztettük a reakciót az *N*-metil-izatinra is, mellyel a modellreakcióhoz hasonlóan, 85%-os konverziót értünk el (2.táblázat/6.kísérlet). A ^{31}P NMR spektroszkópiás mérések során azonban több bomlástermék keletkezését is tapasztaltuk.

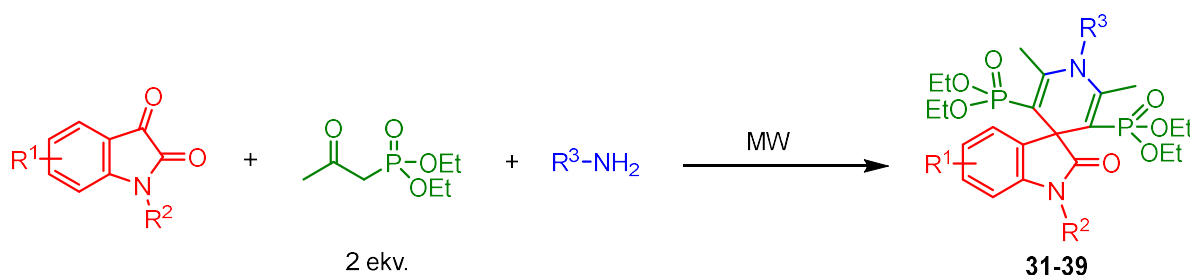
A továbbiakban különböző primer aminokkal (anilin, ciklohexil-amin és etanol-amin) végeztünk kísérleteket (2.táblázat/7-12.kísérletek). Az izatin, a dietil-(2-oxopropil)foszfónát és az anilin reakciója esetében az optimális reakciókörülmények (kiindulási anyagok molaránya: 1,5:2:1,5 ekvivalens, 120 °C, 2 óra) között 50%-os átalakulást értünk el (2.táblázat/7.kísérlet). A reakciót 6-klór-izatinnal elvégezve, 54%-os konverzióhoz jutottunk (2.táblázat/8.kísérlet), ami a kiindulási anyagok molarányának változtatásával (izatin, a dietil-(2-oxopropil)foszfónát, anilin = 1:2:1) kis mértékben csökkent (46%) (2.táblázat/9.kísérlet). Ezt követően kísérleteket végeztünk ciklohexil- és etanol-aminnal, ekkor rendre 65%-ban (2.táblázat/10.kísérlet), valamint 46%-ban (2.táblázat/11.kísérlet) keletkeztek a várt termékek. Az etanol-amin esetében tovább vizsgáltuk a reakciót, így a reagensek molarányának csökkentését (1:2:1), valamint a reakcióidő növelését (4 óra) is tanulmányoztuk, ekkor az átalakulás mértéke 55%-os (2.táblázat/12.kísérlet), illetve 63%-os (2.táblázat/13.kísérlet) volt.

Összességében elmondható, hogy az elektronszívó szubsztituenst tartalmazó izatinok esetén nem volt szükség a reagensek feleslegben való alkalmazására (2.táblázat/2-5.kísérletek).

Azonban, ha az alifás butil-amin helyett, az aromás anilint alkalmaztuk primer aminként, akkor a konverzió csökkenését tapasztaltuk, melyen a molarányok változtatása nem javított tovább (2.táblázat/8-9.kísérletek). A poláris tulajdonságú etanol-amin esetében pedig a reagensek sztöchiometrikus arányban való alkalmazása és a reakcióidő növelése kedvezett a céltermék (39) kialakulásának (2.táblázat/11-13.kísérletek).

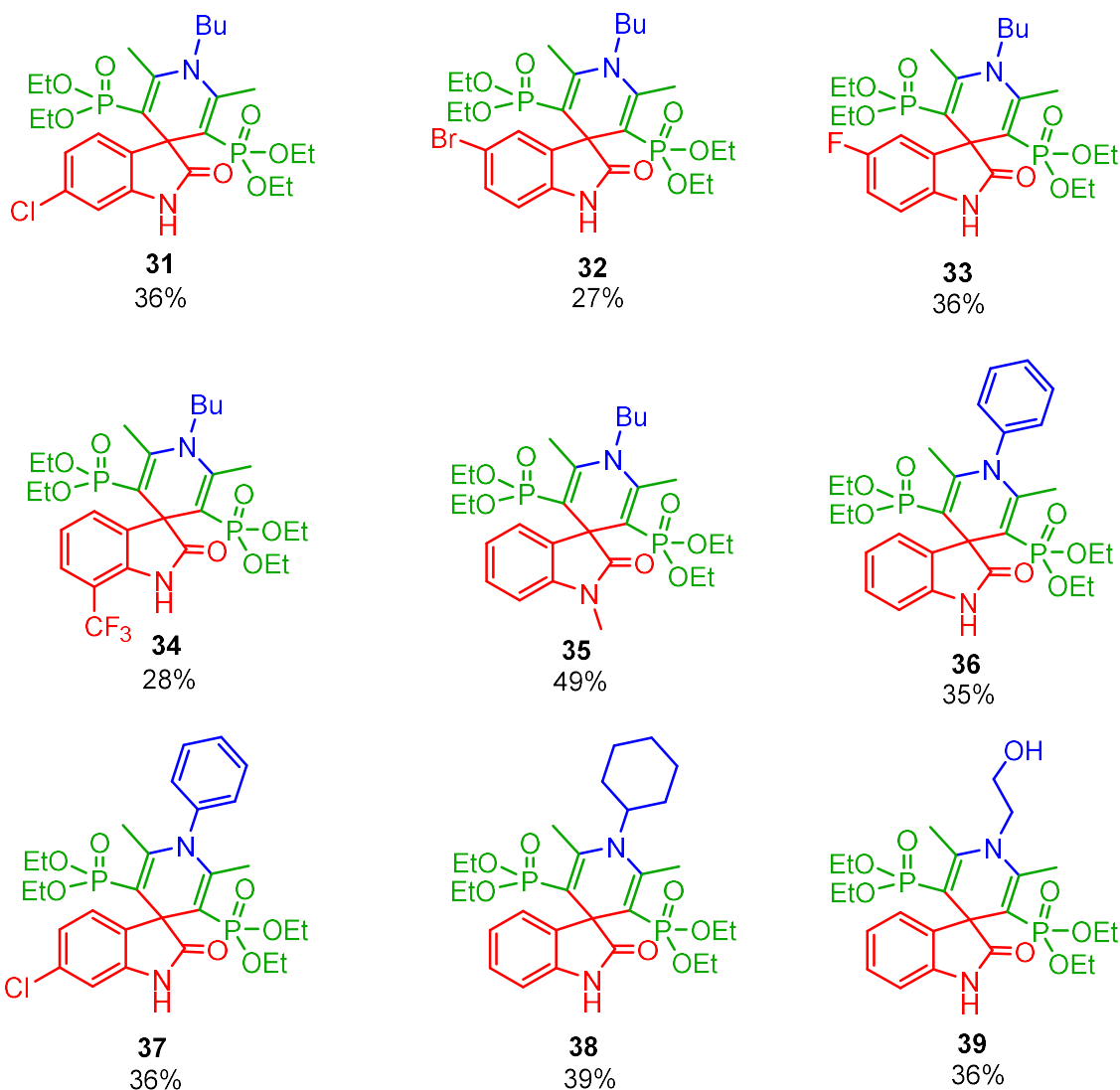
A kiterjesztések során további 9 új spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatot (31-39) állítottunk elő, oszlopkromatográfiás tisztítás után 27-49% termeléssel.

2.Táblázat: A modellreakció kiterjesztése további izatinokra és primer aminokra



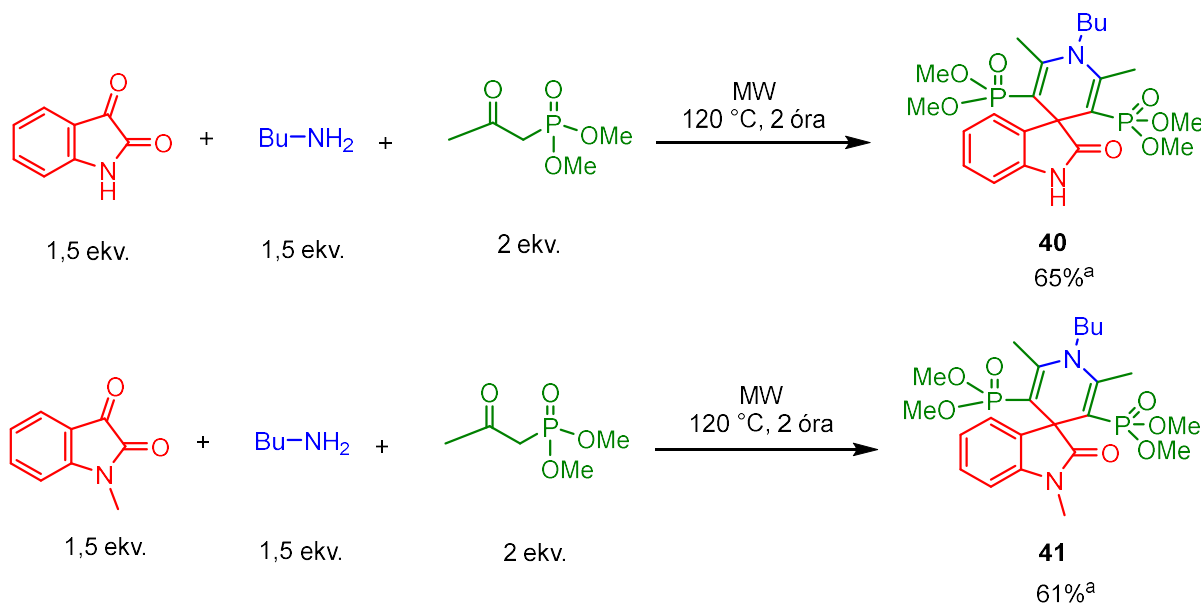
Kísérlet	R ¹	R ²	R ³	Mólarány	T [°C]	t [óra]	Konverzió [%] ^a	Termelés [%] ^b
1	6-Cl	H	Bu	1,5:2:1,5	120	2	32	–
2	6-Cl	H	Bu	1:2:1	120	2	63	36 (31)
3	5-Br	H	Bu	1:2:1	120	2	51	27 (32)
4	5-F	H	Bu	1:2:1	120	2	62	36 (33)
5	7-CF ₃	H	Bu	1:2:1	120	2	45	28 (34)
6	H	N-Me	Bu	1,5:2:1,5	120	2	85 ^c	49 (35)
7	H	H	Ph	1,5:2:1,5	120	2	50	35 (36)
8	6-Cl	H	Ph	1,5:2:1,5	120	2	54	36 (37)
9	6-Cl	H	Ph	1:2:1	120	2	46	–
10	H	H	^t Hex	1,5:2:1,5	120	2	65	39 (38)
11	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	1,5:2:1,5	120	2	46	–
12	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	1:2:1	120	2	55	–
13	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	1:2:1	120	4	63	36 (39)

^a³¹P NMR alapján; ^bOszlopkromatográfiás tisztítás után; ^cBomlás volt megfigyelhető



24. ábra: A kiterjesztési reakciókkal előállított további spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok

A következőkben a reakciót egy további β -ketofoszfónatra, dimetil-(2-oxopropil)foszfónatra is kiterjesztettük (25. ábra). Elvégeztünk az izatin vagy *N*-metil-izatin, butil-amin, valamint dimetil-(2-oxopropil)foszfónát reakcióját oldószer és katalizátor nélkül, MW körülmények között, 120 °C-on 2 órás reakcióidővel. ^{31}P NMR alapján a várt termékek (40-41) 65%-os, illetve 61%-os részarányal keletkeztek. Ezek alapján kijelenthető, hogy a dimetil-(2-oxopropil)foszfónát reakciókészsége a heterociklus szintézise esetén kisebb a dietil-(2-oxopropil)foszfónatéhoz képest, mivel 20%-kal kevesebb termék keletkezett.



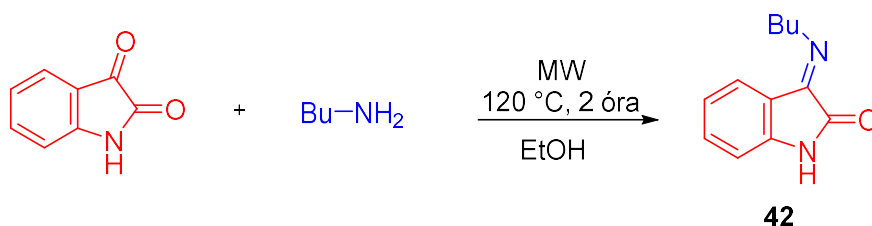
^areakcióelegy részaránya ³¹P NMR alapján

25. ábra: Kísérletek dimetil-(2-oxopropil)foszfónáttal

3.1.3. Az izatin, butil-amin és dietil-(2-oxopropil)foszfónát reakció mechanizmusának vizsgálata

Az izatin, dietil-(2-oxopropil)foszfónát és butil-amin reakciójának pontosabb megértése érdekében kísérleteket végeztünk a reakció mechanizmusának tanulmányozására is, így vizsgáltuk az egyes részlépéseket.

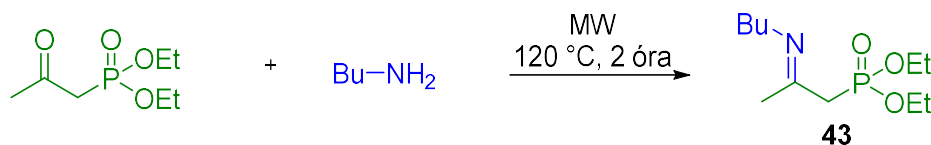
Először az ekvimoláris mennyiségben bemért izatin és butil-amin reakcióját végeztük el 120 °C-on 2 órás reakcióidővel, kis mennyiségű etanolban a homogenitás biztosítása érdekében. A reakcióelegy összetételét GC-MS módszerrel vizsgáltuk, mely során igazoltuk a keletkező Schiff-bázis (**42**) tömegét ($m/z = 202$).



26. ábra: Az izatin és butil-amin reakciójának vizsgálata

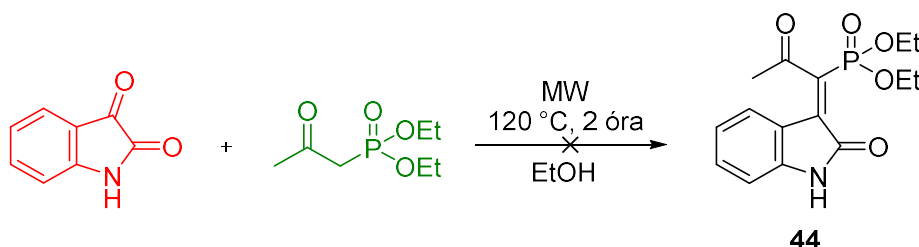
Második esetben a butil-amin és dietil-(2-oxopropil)foszfónát reakcióját vizsgáltuk 120 °C-on, 2 órás reakcióidővel, oldószer nélkül. Ebben az esetben is GC-MS módszert

alkalmaztunk a reakcióelegy vizsgálatára, mely során a lehetséges imino-foszfónát intermedier (43) képződését mutattuk ki ($m/z = 249$).



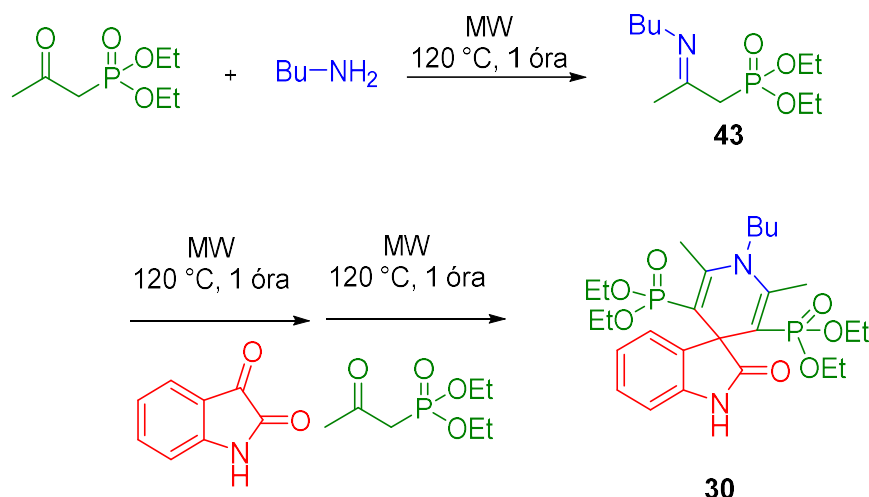
27. ábra: Lehetséges intermedier előállítása dietil-(2-oxopropil)foszfónát és butil-amin reakciójával

Végül az izatin és dietil-(2-oxopropil)foszfónát reakcióját tanulmányoztuk az előzőekben ismertetett körülmények mellett, 120 °C-on 2 órán át szintén etanolt használva oldószerként. A reakciót HPLC-MS és ^{31}P NMR spektroszkópia segítségével is vizsgáltuk, azonban a reakcióban nem tapasztaltunk semmiféle változást.



28. ábra: Az izatin és dietil-(2-oxopropil)foszfónát reakciójának vizsgálata

Egy további kísérletet is végeztünk, mely során először az imino-foszfónát (43) intermediert állítottuk elő 120 °C-on 1 óráig tartó kevertetéssel MW reaktorban, majd ehhez adagoltunk 1 ekvivalens izatint, majd egy további ekvivalens dietil-(2-oxopropil)foszfónátot, és a reakcióelegyet a hozzáadagolások után is 1-1 órát reagáltattuk 120 °C-on. Mivel a reakciók során a kívánt termék (30) képződését tapasztaltuk, így ez egy lehetséges útvonala lehet a reakciónak. A reakció pontosabb mechanizmusának felderítésére a jövőben további kísérleteket tervezünk végezni.



29. ábra: A reakció mechanizmusának felderítésére tett kísérlet

3.2. Spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátok előállítása

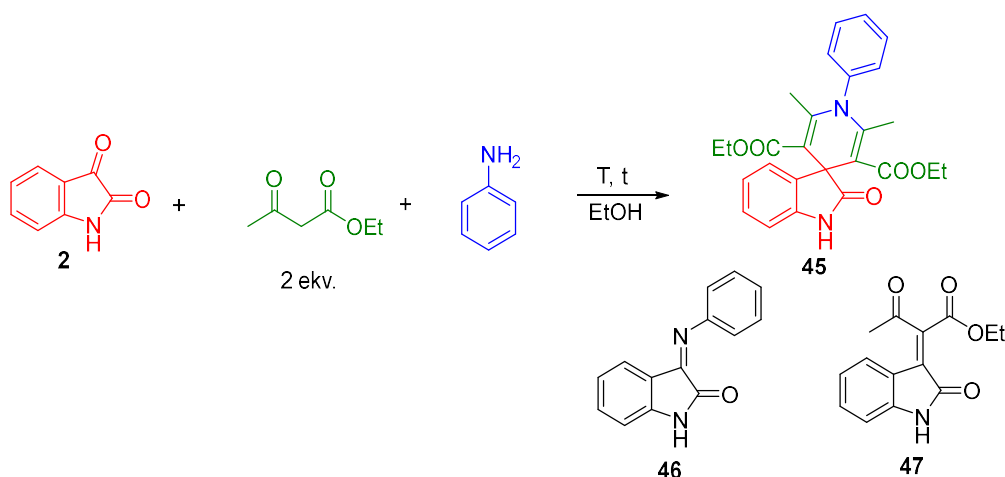
Kísérleti munkám folytatásaként az előzőekben alkalmazott β -ketofoszfónatok C-analagonjaiként vizsgáltuk az etil-acetoacetát reakciókészségét a spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátok előállításában. Kísérleteinket az izatin, etil-acetoacetát és anilin reakciójának tanulmányozásával kezdtük és a reakcióelegyek összetételét HPLC-MS módszerrel határoztuk meg.

Első lépésben a reakciót etanolban tanulmányoztuk, a spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok előállítása során optimálisnak talált körülmények között (1.táblázat/13.kísérlet), így 1,5 ekvivalens izatinnal és anilinnel, MW reaktorban 120 °C-on 2 órás reakcióidővel (3.táblázat/1.kísérlet). A kísérlet során nem tapasztaltunk termékképződést, az elegy 16%-ban elreagálatlan izatint (2) tartalmazott, valamint kimutattuk az izatinból és anilinnél keletkezett Schiff-bázist (46) (40%-ban), valamint az izatinból és etil-acetoacetátból keletkező Knoevenagel-adduktot (47) (44%-ban) (3.táblázat/1.kísérlet). A reakciót elvégeztük hagyományos melegítéssel, 70 °C-on egy napos kevertetés mellett is (3.táblázat/2.kísérlet). A céltermék (45) keletkezését ebben az esetben sem tapasztaltuk, a reakcióelegyben 43% izatin (2) és 54% Schiff-bázis (46) volt detektálható (3.táblázat/2.kísérlet). A következő kísérletben a reagenseket sztöchiometrikus mennyiségben mértük össze (izatin:etil-acetoacetát:anilin = 1:2:1), ekkor 70 °C-on, 24 óra alatt már 14%-ban sikerült a kívánt spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátot (45) előállítanunk (3.táblázat/3.kísérlet). A termék (45) mellett 19%-ban a Schiff-bázis (46) és 65%-ban az addukt (47) is keletkezett. Az anilin mennyiségét 0,5

ekvivalensre csökkentve, teljes konverziót értünk el, mely során a termék (**45**) aránya 60%-ra nőtt, valamint 9% imin (**46**), illetve 32% addukt (**47**) is képződött (3.táblázat/4.kísérlet).

A kísérletek alapján tehát a spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilát (**45**) előállítása során az etil-acetoacetát reaktivitása sokkal kisebb, mint a dietil-(2-oxopropil)foszfónaté a spirociklusok szintézisében. Továbbá MW besugárzás nélkül alacsonyabb hőmérsékletre (70 °C), de hosszabb reakcióidőre (24 óra) volt szükség a spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilát (**45**) előállításához.

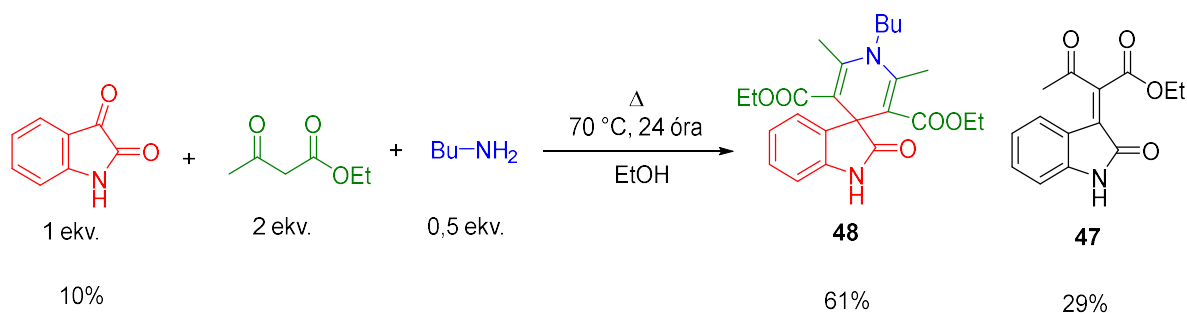
3.Táblázat: Az izatin, anilin és etil-acetoacetát reakciójának optimalizálása



Kísérlet	Mólarány	Hőközlés	T [°C]	t [óra]	Összetétel ^a			
					2	45	46	47
1	1,5:2:1,5	MW	120	2	16	0	40	44
2	1,5:2:1,5	Δ	70	24	3	0	43	54
3	1:2:1	Δ	70	24	2	14	19	65
4	1:2:0,5	Δ	70	24	0	60	9	32

^aHPLC (222 nm) mérések alapján.

Az anilin mellett kísérletet végeztünk butil-aminnal is, az előzőekben optimálisnak talált körülmények között (30. ábra). Az izatin, etil-acetoacetát és butil-amin reakcióját 70 °C-on 24 óráig tartó kevertetés mellett végezve, és a reagenseket 1:2:0,5 arányban bemérve, a céltermék (**48**) 61%-ban keletkezett. A HPLC mérések alapján elmondható, hogy a várt termék mellett a reakcióelegy 10% izatint, és 29% Knoevenagel-adduktot (**47**) is tartalmazott.



30. ábra: Az izatin, etil-acetoacetát és butil-amin reakciója

A spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátok szintézise során kettő származékot (**45**, **48**) állítottunk elő, melyek közül a **48**-as származék új az irodalomban még nem ismert vegyület.

4. Kísérletek részletes leírása

4.1. Alkalmazott készülékek leírása

A MW reakciókat nyomástartó feltétellel ellátott 300 W-os CEM® Discover típusú mikrohullámú reaktorban hajtottuk végre 60-80 W teljesítményen.

A gázkromatográfiás méréseket Agilent® 6890, FID detektorral rendelkező készülék segítségével végeztük el. A gázkromatográf egy 15 m × 0,18 mm-es Restek®, Rtx-5 típusú 0,20 µm filmvastagságú kolonnát tartalmaz. A kolonna hőmérséklete 1 percig 40 °C, majd percenként 25 °C-ot emelkedik a hőmérsékletprogram, míg el nem éri a 300 °C-ot, amit 10 percen keresztül tart. Az injektor hőmérséklete 290 °C, a FID detektoré pedig 300 °C. A vivőgáz N₂.

Az HPLC-MS vizsgálatokat egy Agilent® 1200 folyadékkromatográfiás készüléken végeztük, melyhez egy 6130 kvadrupól tömegspektrométert csatoltak ESI ionforrással (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). A vizsgálatokat 40 °C-on végeztük Gemini C18 típusú oszlopon (150 mm x 4,6 mm, 3 µm; Phenomenex®, Torrance, CA, USA), ahol a mozgófázis áramlási sebessége 0,60 ml/min volt. A használt eluenskeverék két összetevője: A: 0,1% ammónium-formiát tartalmú víz, B: 0,1% ammónium-formiát és 8% víz tartalmú acetonitril. A mérések a következő program szerint történtek: 0→3 perc 5% B, 3→13 perc gradiens elúció, 13→20 perc 100% B. Az injektált térfogat 2 µl. A kromatográfiás profil 222 nm-en lett rögzítve. A MSD működési paraméterei a következők: pozitív ionizációs mód, szkennelési spektrum m/z= 120-1200-ig, szárítógáz hőmérséklete 300 °C, nitrogénáramlási sebesség 10 l/min, porlasztónyomás 60 psi, kapilláris feszültség 2500 V.

A termékeket normal fázisú oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottuk Combiflash RF200 UV/VIS műszer segítségével. Eluensnek etil-acetát és 1 g/l ammónium-acetátot

tartalmazó metanol elegyét használtuk. Az eljárás során az alábbi gradiens beállítást használtuk (0-2 CV – 0% metanol, 6-9 CV – 5% metanol, 13-16 CV – 10% metanol).

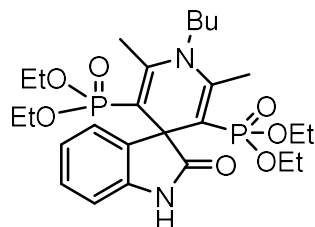
Az előállított vegyületek szerkezetét ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR spektroszkópiával igazoltuk. A ^{31}P NMR felvételeket Bruker® AV-300 típusú készüléken 121,5 MHz-en készítették, a kémiai eltolódásokat 85%-os foszforsavhoz viszonyították. A ^{13}C és ^1H NMR spektrumok Bruker® AV-300 vagy DRX-500 típusú spektrométerrel 75,5 és 300, vagy 125,7, illetve 500 MHz-en készültek, referenciaanyagként TMS szolgált. A ^{13}C és ^1H NMR spektrumokban non-ekvivalencia jelenséget figyeltünk meg. A kémiaileg ekvivalens, de mágnesesen non-ekvivalens atomok eltolódásait (I) és (II) jelöléssel láttuk el.

A nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) mérések TripleTOF® 5600+ típusú készülékekkel készültek, ESI pozitív ionizációs módban.

4.2. Általános előirat a spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok előállításához

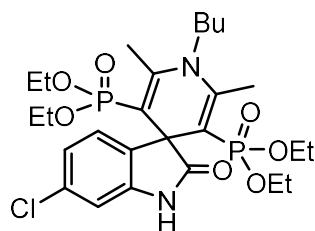
1,5 mmol (0,23 g), vagy 1,8 mmol (0,27 g), vagy 2,25 mmol (0,33 g) izatin vagy (0,36 g) *N*-metil-izatin, vagy 1,5 mmol (0,25 g) 5-fluor-izatin, 0,27 g 6-klór-izatin, 0,34 g 5-bróm-izatin, 0,32 g 7-trifluormetil-izatin) izatin-származék, 3,0 mmol β -ketofoszfónát [0,58 ml dietil-(2-oxopropil)foszfónát, 0,42 ml dimetil-(2-oxopropil)foszfónát], 1,5 mmol (0,15 ml), vagy 1,8 mmol (0,18 ml) vagy 2,25 mmol (0,23 ml) butil-amin vagy (0,21 ml) anilin, vagy (0,26 ml) ciklohexil-amin, vagy (0,14 ml) etanol-amin és 10 mol% katalizátor (0,0314 ml PMDTA, 0,0546 g $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, 0,0209 ml Et_3N , 0,0386 g AgOTf , 0,0258 g PTSA) vagy 1 ekv. (0,4773 g) $\text{T}_3\text{P}^\text{®}$ keverékét kevertettük olajfürdőben, vagy mikrohullámú körülmények között 100-150 °C-on 2-4 óráig. A termékeket normál fázisú oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottuk.

Tetraetil-(1'-butil-2',6'-dimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (30)



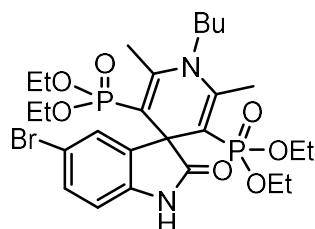
Termelés: 48% (0,40 g), narancssárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 24,3 (d, $J_{\text{PP}} = 11,5$), 24,7 (d, $J_{\text{PP}} = 12,2$); ^{13}C NMR δ 13,9, 16,3 (d, $J_{\text{CP}} = 5,9$), 16,5 (d, $J_{\text{CP}} = 5,6$), 20,2, 21,0, 33,3, 43,8, 60,4, 62,2 (dd, $J_{\text{CP}} = 7,0, 2,9$), 62,6 (dd, $J_{\text{CP}} = 10,9, 6,9$), 108,7, 109,6, 122,3, 125,1, 127,7, 130,6, 141,7, 179,5; ^1H NMR δ 0,94-1,00 (t, 3H), 1,14-1,20 (t, 3H), 1,21-1,26 (t, 3H), 1,26-1,32 (m, 6H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,56-1,69 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 3,84-4,19 (m, 10H), 6,85-6,90 (d, 1H), 6,94-7,00 (t, 1H), 7,15-7,21 (t, 2H), 8,76 (s, 1H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 555,2343$, $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2$ -re számított 555,2338.

Tetraetil-(1'-butil-6-klór-2',6'-dimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (31)



Termelés: 36% (0,32 g), narancssárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 24,2 (d, $J_{\text{PP}} = 11,5$), 24,7 (d, $J_{\text{PP}} = 11,4$); ^{13}C NMR δ 13,9, 16,3 (d, $J_{\text{CP}} = 6,0$), 16,5 (dd, $J_{\text{CP}} = 5,7, 2,4$), 20,2, 21,0, 33,3, 43,8, 60,4, 62,2 (dd, $J_{\text{CP}} = 6,8, 2,8$), 62,6 (d, $J_{\text{CP}} = 6,9$), 107,9 (d, $J_{\text{CP}} = 6,2$), 110,2, 122,1, 126,0, 129,1, 133,2, 143,1, 179,4; ^1H NMR δ 0,94-0,99 (t, 3H), 1,15-1,20 (t, 3H), 1,22-1,26 (t, 3H), 1,26-1,32 (m, 6H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 3,84-4,15 (m, 10H), 6,87-6,89 (d, 1H), 6,91-6,94 (d, 1H), 7,07-7,11 (d, 1H), 9,15 (s, 1H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 589,1923$, $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{P}_2$ -re számított 589,1912.

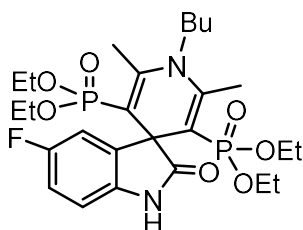
Tetraetil-(5-bróm-1'-butil-2',6'-dimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (32)



Termelés: 27% (0,26 g), narancssárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 24,1 (d, $J_{\text{PP}} = 11,5$), 24,5 (d, $J_{\text{PP}} = 11,5$); ^{13}C NMR δ 13,9, 16,3-16,4 (m), 16,5 (dd, $J_{\text{CP}} = 5,5, 3,9$), 20,2, 21,0, 33,3, 43,8,

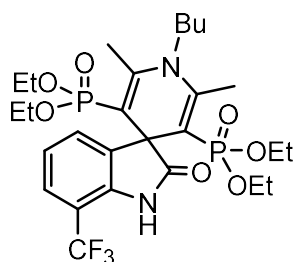
60,4, 62,1-62,4 (m), 62,7 (t, $J_{CP} = 6,9$), 107,7 (d, $J_{CP} = 6,4$), 111,1, 114,8, 128,2, 130,5, 133,1, 140,9, 178,9; ^1H NMR δ 0,94-0,99 (t, 3H), 1,17-1,22 (t, 3H), 1,23-1,27 (t, 3H), 1,27-1,33 (m, 6H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 3,89-4,15 (m, 10H), 6,72-6,77 (d, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 9,00 (s, 1H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 633,1478$, $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{BrN}_2\text{O}_7\text{P}_2$ -re számított 633,1472.

Tetraetil-(5-fluor-1'-butil-2',6'-dimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (33)



Termelés: 36% (0,31 g), narancssárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 24,1 (d, $J_{PP} = 11,4$), 24,6 (d, $J_{PP} = 11,4$); ^{13}C NMR δ 13,8, 16,3 (t, $J_{CP} = 6,1$), 16,5 (dd, $J_{CP} = 5,7, 2,8$), 20,2, 21,0, 33,3, 43,8, 60,4, 62,1 (dd, $J_{CP} = 7,0, 4,2$), 62,6 (dd, $J_{CP} = 7,0, 3,1$), 107,8 (t, $J_{CP} = 4,8$), 110,0 (d, $J_{CF} = 8$), 113,0 (d, $J_{CF} = 24,8$), 114,0 (d, $J_{CF} = 23,7$), 132,6 (d, $J_{CF} = 8,5$), 137,7, 159,0 (d, $J_{CF} = 239,5$), 179,4; ^1H NMR δ 0,94-0,98 (t, 3H), 1,15-1,19 (t, 3H), 1,20-1,24 (t, 3H), 1,24-1,30 (m, 6H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 3,83-4,16 (m, 10H), 6,76-6,81 (dd, 1H), 6,84-6,89 (dt, 1H), 6,89-6,96 (dd, 1H), 8,93 (s, 1H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 573,2256$, $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{FN}_2\text{O}_7\text{P}_2$ -re számított 573,2251.

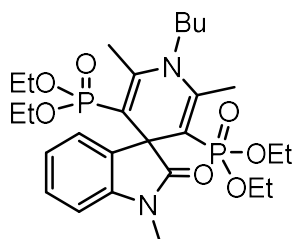
Tetraetil-(1'-butil-2',6'-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (34)



Termelés: 28% (0,28 g), narancssárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 24,1 (d, $J_{PP} = 11,4$), 24,7 (d, $J_{PP} = 11,4$); ^{13}C NMR δ 13,9, 16,3 (dd, $J_{CP} = 6,2, 2,1$), 16,4-16,6 (m), 20,2, 21,0, 33,3, 43,8, 60,4, 62,1 (d, $J_{CP} = 6,9$), 62,6 (t, $J_{CP} = 7,0$), 107,7, 111,8 (d, $J_{CF} = 32,9$), 122,1, 122,9, 124,6 (d,

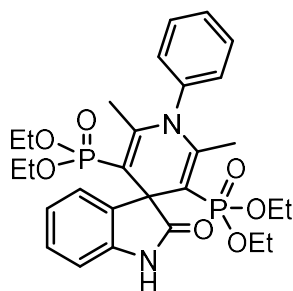
$J_{CF} = 4,1$, 128,7, 132,3, 138,9, 178,4; ^1H NMR δ 0,94-0,98 (t, 3H), 1,14-1,18 (t, 3H), 1,22-1,25 (t, 3H), 1,25-1,33 (m, 6H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 3,84-4,15 (m, 10H), 7,05-7,10 (t, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 8,31 (s, 1H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 623,2289$, $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2$ -re számított 623,2280.

Tetraetil-(1'-butil-1,2',6'-trimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (35)



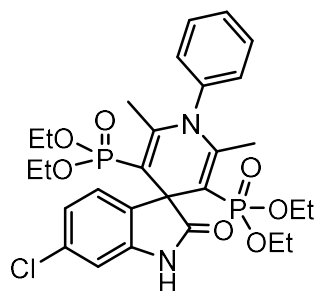
Termelés: 49% (0,43 g), narancssárga olaj; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 24,2 (d, $J_{\text{PP}} = 11,9$), 24,2 (d, $J_{\text{PP}} = 11,9$); ^{13}C NMR δ 13,8, 16,3 (d, $J_{\text{CP}} = 6,0$), 16,4 (d, $J_{\text{CP}} = 5,5$), 20,1, 21,0, 26,2, 33,3, 43,7, 60,3, 62,0 (dd, $J_{\text{CP}} = 7,0$, 3,9), 62,4 (dd, $J_{\text{CP}} = 15,0$, 6,9), 107,7 107,9 (dd, $J_{\text{CP}} = 6,4$, 3,1), 122,3, 124,8, 127,7, 129,7, 144,4, 176,9; ^1H NMR δ 0,92-0,96 (t, 3H), 1,14-1,18 (t, 3H), 1,19-1,23 (t, 3H), 1,23-1,29 (m, 6H), 1,31-1,40 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 3,17 (s, 3H) 3,81-4,14 (m, 10H), 6,79-6,84 (d, 1H), 6,97-7,02 (t, 1H), 7,16-7,20 (t, 1H), 7,22-7,27 (t, 1H); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 569,2513$, $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2$ -re számított 569,2505.

Tetraetil-(1'-fenil-2',6'-dimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (36)



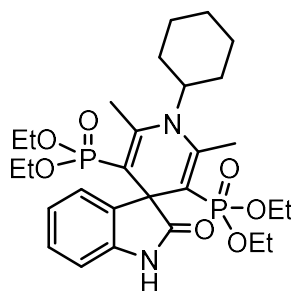
Termelés: 35% (0,30 g); vörös olaj; ^{31}P (CDCl_3) δ 24,5 (d, $J_{\text{PP}} = 9,9$), 25,0 (d, $J_{\text{PP}} = 10,3$); A ^{13}C és ^1H NMR mérések folyamatban vannak.

Tetraetil-(1'-fenil-6-klór-2',6'-dimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (37)



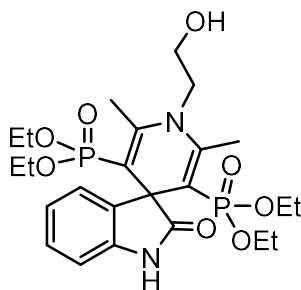
Termelés: 36% (0,33 g); vörös olaj; ^{31}P (CDCl_3) δ 24,6 (d, $J_{\text{PP}} = 9,9$), 25,0 (d, $J_{\text{PP}} = 9,8$); A ^{13}C és ^1H NMR mérések folyamatban vannak.

Tetraetil-(1'-ciklohexil-2',6'-dimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (38)



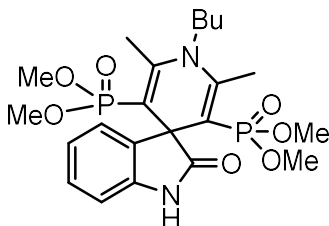
Termelés: 39% (0,34 g); vörös olaj; ^{31}P (CDCl_3) δ 24,6 (d, $J_{\text{PP}} = 13,1$), 24,7 (d, $J_{\text{PP}} = 13,2$); A ^{13}C és ^1H NMR mérések folyamatban vannak.

Tetraetil-(1'-(3-hidroxipropil)-2',6'-dimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (39)



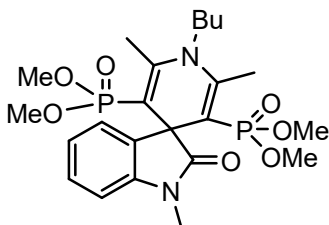
Termelés: 36% (0,29 g); vörös olaj; ^{31}P (CDCl_3) δ 25,0 (d, $J_{\text{PP}} = 11,0$), 25,2 (d, $J_{\text{PP}} = 11,1$); A ^{13}C és ^1H NMR mérések folyamatban vannak.

Tetrametil-(1'-butil-2',6'-dimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (40)



Termék összetétel ^{31}P NMR alapján: 65%; vörös olaj; ^{31}P (CDCl_3) δ 26,6 (d, $J_{\text{PP}} = 11,6$), 26,9 (d, $J_{\text{PP}} = 12,1$). Az oszlopkromatográfiás tisztítás folyamatban van.

Tetrametil-(1'-butil-1,2',6'-trimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-diil)bisz(foszfónát) (41)

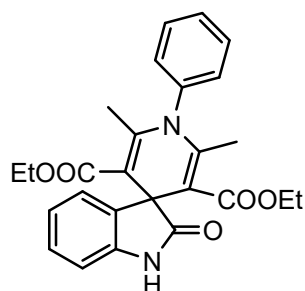


Termék összetétel ^{31}P NMR alapján: 61%; vörös olaj; ^{31}P (CDCl_3) δ 26,5 (d, $J_{\text{PP}} = 11,5$), 27,0 (d, $J_{\text{PP}} = 12,1$). Az oszlopkromatográfiás tisztítás folyamatban van.

4.3. Általános előírat a spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátok előállításához

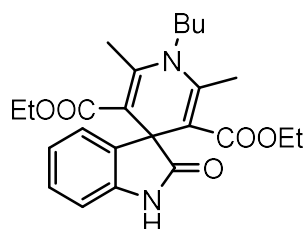
1,5 mmol (0,23 g) vagy 2,25 mmol (0,33 g) izatin, 3 mmol (0,38 ml) etil-acetoacetát és 0,75 mmol (0,075 ml) butil-amin vagy 0,75 mmol (0,07 ml) vagy 1,5 mmol (0,14 ml) vagy 2,25 mmol (0,21 ml) anilin keverékét kevertettük 7,5 ml vagy 11,25 ml etanolban olajfürdőben, vagy mikrohullámú körülmények között 70-120 °C-on 2-24 óráig.

Dietil-1'-fenil-2',6'-dimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-dikarboxilát (45)



Termék összetétel HPLC-MS alapján: 60%; narancssárga olaj; Az oszlopkromatográfiás elválasztás folyamatban van.

Dietil-1'-butil-2',6'-dimetil-2-oxo-1'H-spiro[indolin-3,4'-piridin]-3',5'-dikarboxilát (48)

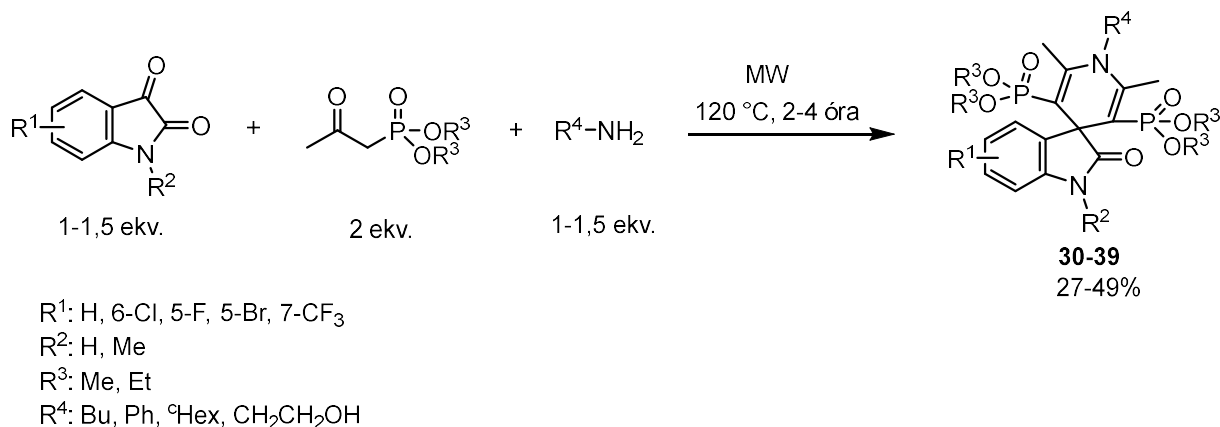


Termék összetétel HPLC-MS alapján: 61%; narancssárga olaj; Az oszlopkromatográfiás elválasztás folyamatban van.

5. Összefoglalás

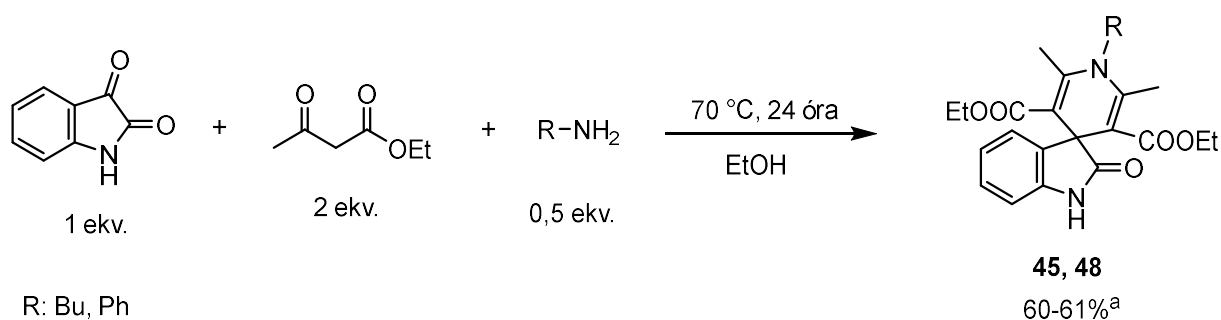
Kutatómunkám során célul tűztük ki spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok és C-analagonjainak előállítását izatinok, primer aminok és β -ketofoszfónatok vagy β -ketoészterek felhasználásával. A β -ketofoszfónatokkal végzett Hantzsch-típusú reakció az irodalomban még nem vizsgált szintézis. A kétféle reakcióval előállítani kívánt spirooxindol és dihidropiridin vázak, valamint a biszfoszfónát szerkezeti egység potenciális biológiai aktivitással rendelkezik.

Először az izatin, butil-amin és dietil-(2-oxopropil)foszfónát modellreakcióján keresztül optimalizáltuk a reakciót a körülmények (hőmérséklet, reakcióidő, katalizátor, reagensek molaránya, hőközlés) változtatásával. Majd az optimálisnak talált körülmények között (120 °C, 2 óra, reagensek aránya: 1,5:2:1,5, oldószer- és katalizátormentes), a reakciót további izatin-származékokra (6-klór-izatin, 5-fluor-izatin, 5-bróm-izatin, 7-trifluorometil-izatin, *N*-metil-izatin) és primer aminokra (anilin, ciklohexil-amin, etanol-amin), valamint egy további β -ketofoszfónatra [dimetil-(2-oxopropil)foszfónát] is kiterjesztettük. Összesen 10 új az irodalomban nem ismert vegyületet (**30-39**) szintetizáltunk.



A reakció alaposabb megértése érdekében a mechanizmus vizsgálatához előkísérleteket végeztünk az egyes reagensek páronkénti reagáltatásával és két esetben lehetséges intermediert sikerült előállítanunk. További kísérletként a dietil-(2-oxopropil)foszfónát és butil-amin által alkotott intermediert tovább reagáltattuk izatinnal majd még egy ekvivalens dietil-(2-oxopropil)foszfónáttal, mely során sikerült a kívánt termék keletkezését elérnünk, ezzel egy lehetséges reakcióutat fedezve fel.

Munkám további részében a spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátok előállítását is tanulmányoztuk az izatin, anilin és etil-acetoacetát reakcióján keresztül. Az optimalizálás során kiderült, hogy a P-analagonok előállításánál használt körülmények nem vezettek a kívánt termék képződéséhez a β -ketoészterek eltérő reaktivitása miatt. A reagensek mólarányának változtatásával és hosszabb reakcióidővel már sikerült a célterméket előállítani, azonban a reakció köztitermékei még jelentős mennyiségben voltak jelen a termékelegyen. A reakciót butil-aminnal is elvégeztük, mellyel szintén keletkezett a kívánt termék. Ebben az esetben 1 új az irodalomban még nem ismert vegyületet (**48**) sikerült előállítani.



^aReakcióelegy részaránya HPLC-MS alapján

A kipreparált termékek szerkezetét ^{31}P , ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópiával, valamint nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) adatokkal jellemeztük. Az előállított vegyületekből álló molekulakönyvtár biológiai aktivitásának, *in vitro* citotoxicitásának és antibakteriális hatásának vizsgálata együttműködés keretében folyamatban van.

6. Irodalomjegyzék

- [1] Kabir, E.; Uzzaman, M. *Results Chem.* **2022**, *4*, 100606.
- [2] Amin, A.; Qadir, T.; Sharma, P. K.; Jeelani, I.; Abe, H. *Open Med. Chem. J.* **2022**, *16*, e187410452209010.
- [3] Kaushik, N.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C.; Verma, A.; Choi, E. *Molecules* **2013**, *18*, 6620–6662.
- [4] Khan, F. A.; Maalik, A. *Trop. J. Pharm. Res.* **2015**, *14*, 1937.
- [5] Zhou, L.-M.; Qu, R.-Y.; Yang, G.-F. *Expert Opin. Drug Discov.* **2020**, *15*, 603–625.
- [6] Khedkar, S.; Auti, P. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, *14*, 282–290.
- [7] Anaikutti, P.; Makam, P. *Bioorganic Chem.* **2020**, *105*, 104379.
- [8] Sun, H.; Shang, C.; Jin, L.; Zhang, J. *hc* **2012**, *18*, 239–243.
- [9] Sun, C.; Chen, Y.; Liu, T.; Wu, Y.; Fang, T.; Wang, J.; Xing, J. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1415–1422.
- [10] Sharma, G.; Sharma, R.; Sharma, M.; Dandia, A.; Bansal, P. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **2013**, *39*, 318–328.
- [11] Abdel-Rahman, A. H.; Keshk, E. M.; Hanna, M. A.; El-Bady, Sh. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2483–2488.
- [12] Joshi, K. C.; Jain, R.; Nishith, S. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 490–492.
- [13] Russell, R. G. G. *Bone* **2011**, *49*, 2–19.
- [14] Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083–3135.
- [15] Jiang, B.; Rajale, T.; Wever, W.; Tu, S.-J.; Li, G. *Chem. - Asian J.* **2010**, *5*, 2318–2335.
- [16] Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323–8359.
- [17] Biginelli, P. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317–1319.
- [18] Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 8–21.
- [19] Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1912**, *250*, 647–667.
- [20] Hantzsch, A. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637–1638.
- [21] Priecel, P.; Lopez-Sanchez, J. A. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7*, 3–21.
- [22] Nain, S.; Singh, R.; Ravichandran, S. *Adv. J. Chem.-Sect. A* **2019**, 94–104.
- [23] Díaz-Ortiz, Á.; Prieto, P.; de la Hoz, A. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 85–97.
- [24] Gao, H.; Sun, J.; Yan, C.-G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4131–4136.
- [25] Alizadeh, A.; Mokhtari, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3519–3523.
- [26] Khorrami, A. R.; Kiani, P.; Bazgir, A. *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.* **2011**, *142*,

- [27] Wang, C.; Jiang, Y.-H.; Yan, C.-G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2671–2676.
- [28] Auria-Luna, F.; Marqués-López, E.; Mohammadi, S.; Heiran, R.; Herrera, R. *Molecules* **2015**, *20*, 15807–15826.
- [29] Knoevenagel, E. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596–2619.
- [30] Chakrabarty, M.; Mukherjee, R.; Arima, S.; Harigaya, Y. *Heterocycles* **2009**, *78*, 139.
- [31] Riyaz, S.; Indrasena, A.; Naidu, A.; Dubey, P. K. *Indian J. Chem.* **2014**, *53B*, 120-123
- [32] Ferreira, J. M. G. D. O.; Da Silva, G. A.; Coelho, M. C.; Junior, C. G. L.; Vale, J. A. *Results Chem.* **2021**, *3*
- [33] Androsov, D. A.; Kishbaugh, T. L. S.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6621–6623. d