



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésmérnöki Kar

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

TDK dolgozat

2-Benzilamino-3-formilkinolinok és oxindolok reakciójának tanulmányozása mikrohullámú reaktorban

Készítette: John Tamás Miklós

Külső témavezető: Biró Krisztián

Külső konzulens: Dr. Nyerges Miklós

Belső témavezető: Dr. Bölcskei Hedvig

Budapest, 2023

1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék.....	2
2. Bevezetés.....	3
3. Irodalmi áttekintés.....	5
3.1. 2-Benzilamino-3-formilkinolinok előállítása.....	5
3.1.1. 3-Formil-2-klórkinolinok előállítása.....	5
3.1.2. 2-Benzilamino-3-formilkinolinok előállítása és felhasználása.....	7
3.2. Mikrohullám alkalmazása szerves szintézisekben.....	9
3.3. Neokriptolepin, norneokriptolepin és származékaik előállítása.....	10
4. Eredmények és értékelésük.....	15
4. 1. Célkitűzések.....	15
4.2. 2-Benzilamino-3-formilkinolinok előállítása.....	15
4.2.1. Acetanilidek előállítása anilinek acilezésével.....	15
4.2.2. 3-Formil-2-klórkinolinok előállítása Vilsmeier-reagens használatával.....	16
4.2.3. Formil-csoport védelme acetálcsoporttal.....	17
4.2.4. 2-Benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-kinolinok előállítása Buchwald reakcióval.....	18
4.2.5. 2-Benzilamino-3-formilkinolinok előállítása az acetál védőcsoport eltávolításával.....	20
4.3. 2-Benzilamino-3-formilkinolinok és oxindolok reakciója mikrohullámú körülmények között.....	21
5. Kísérleti rész.....	25
5.1. Általános eljárás acetanilidek (20) előállítására.....	25
5.2. Általános eljárás 3-formil-2-klórkinolinok (23) előállítására.....	28
5.3. Általános eljárás 3-(1,3-dioxolán-2-il)-2-klórkinolin és származékainak előállítására (28).....	31
5.4. Általános eljárás 2-benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-kinolin és származékainak előállítására (30).....	34
5.5. Általános eljárás 2-benzilamino-3-formilkinolinok előállítására (24).....	37
5.6. Általános eljárás 6-benzil-6 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]indolo[3,2- <i>g</i>][1,8]naftiridinek (54-79) előállítására.....	40
5.7. Eljárás 12-benzil-12 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2- <i>g</i>][1,8]naftiridin (80) előállítására.....	49
5.8. Eljárás 7-benzil-7 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,3]tiazolo[5',4':4,5]indolo[3,2- <i>g</i>][1,8]naftiridin (81) előállítására.....	49
6. Összefoglalás.....	51
7. Irodalomjegyzék.....	52

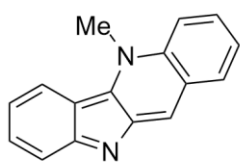
2. Bevezetés

A természetben is fellelhető számos alkaloid típusú vegyületről készült tanulmányok rengeteg esetben számoltak be arról, hogy a vizsgált vegyületek valamiféle bioaktivitással rendelkeznek. Ilyen eredmények születtek számos indolokinolin alkaloiddal kapcsolatban is, és nem véletlen, hogy azóta több próbálkozás is történt ezeknek a vegyületeknek és származékaiknak, a minél nagyobb hatékonyságú előállítására.

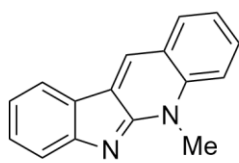
A *Cryptolepis sanguinolenta* egy Afrikában őshonos trópusi cserje, amely gyökereinek vizes kivonatát a ghánai őslakosok malária és húgyúti fertőzések kezelésére használták.¹ A *Cryptolepis sanguinolenta*ból eddig 13 különböző indolokinolint sikerült izolálni, melyek a következők: kriptolepin (1), neokriptolepin (2), kindolin (3), kindolinon (4), izokriptolepin (5), biszkriptolepin (6), kriptokindolin (7), kriptospirolepin (8), kriptolepikarbolin (9), 11-izopropilkriptolepin (10), 11-hidroxikriptolepin (11), kriptomizrin (12) és kindolinokriptotakiein (13).² Mára a kriptolepinnek és származékainak számos más tulajdonságáról is beszámoltak, mint például az antibakteriális, gombaellenes, antiprotozoális, tumorelles, citotoxikus, anti-hiperglikémiás, gyulladáscsökkentő, antitrombotikus, vérnyomáscsökkentő és értágító hatásról.³ Ezek alapján nem véletlen, hogy számos próbálkozás történt indolokinolinvázis vegyületek minél egyszerűbb előállítására.

Az előbbieken felsoroltak mellett a neokriptolepin (2) egyik származéka, a norneokriptolepin, vagy más néven 5*H*-kinindolin szintén a természetből is kinyerhető vegyület, és amelyet a Servier Kutatóintézetben is sikerült már előállítani mikrohullámú körülmények között. A 6*H*-indolo[2,3-*b*]-kinolin vázas vegyületek mellett ezzel analóg módon szintetizáltak 10*H*-indolo[2,3-*b*][1,8]naftiridinvázat tartalmazó molekulákat is.⁴

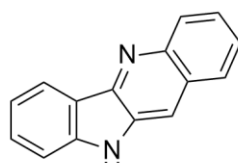
Munkám során az előzőekhez hasonló módon terveztem előállítani új, benzo[*b*][1,8]naftiridin és indol vázrészt tartalmazó öttagú lineáris heterociklusokat, amelyeket 2-benzilamino-3-formil-kinolinok és oxindolok mikrohullámú körülmények között végrehajtott reakciójában kívántam megvalósítani. Az ehhez szükséges kulcsintermediereket, a 2-benzilamino-3-formilkinolinokat egy 5 lépéses szintézisen keresztül terveztem előállítani egyszerű anilinszármazékokból kiindulva.



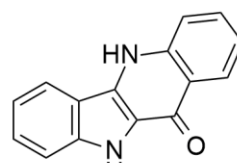
1



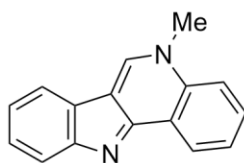
2



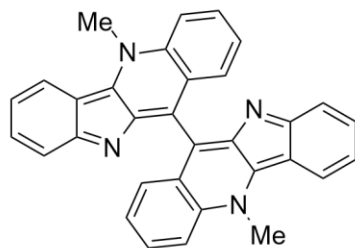
3



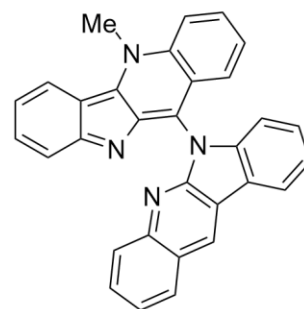
4



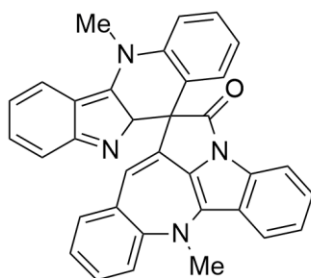
5



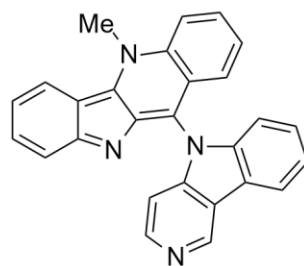
6



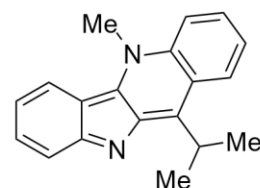
7



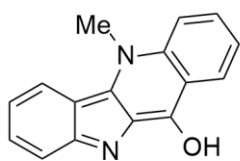
8



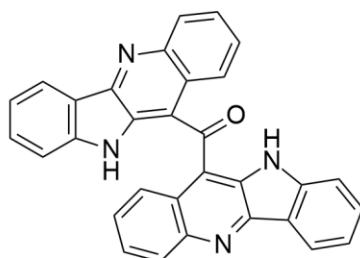
9



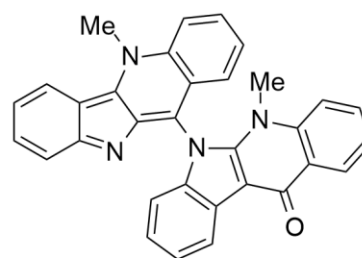
10



11



12



13

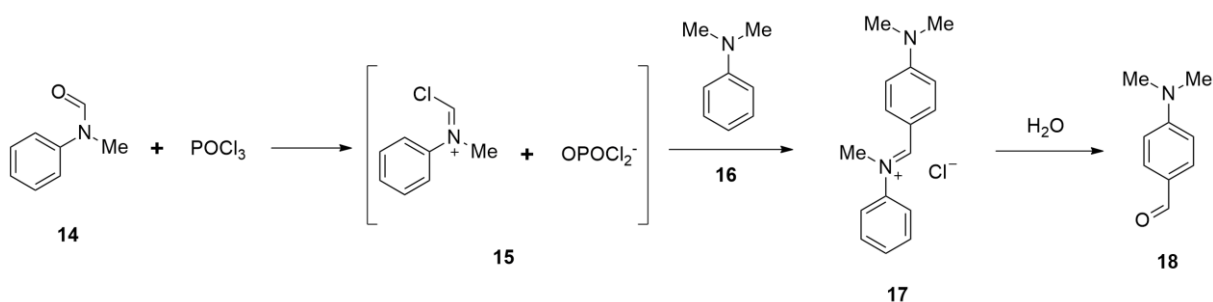
1. ábra A *Cryptolepis sanguinolenta*-ból izolált 13 indolokinolin: kryptolepin (1), neokryptolepin (2), kindolin (3), kindolinon (4), izokryptolepin (5), biszkryptolepin (6), kriptokindolin (7), kriptospirolepin (8), kriptolepikarbolin (9), 11-izopropilkryptolepin (10), 11-hidroxikryptolepin (11), kriptomizrin (12) és kindolinokriptotakiein (13)

3. Irodalmi áttekintés

3.1. 2-Benzilamino-3-formilkinolinok előállítása

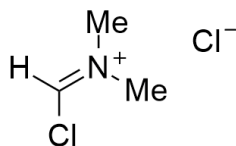
3.1.1. 3-Formil-2-klórkinolinok előállítása

Anton Vilsmeier és Albrecht Haack már 1926-ban felismerték, hogy metil-formanilid (**14**) és foszfor-oxiklorid reakciójából képződő terméket (**15**) dialkil(aril)-anilinnel reagáltatva, majd a reakcióelegyet vízzel megbontva *p*-dialkil(aril)amino-benzaldehidhez juthatnak (2. ábra).⁵



2. ábra Vilsmeier és Haack reakciója: dimetilamino-benzaldehid (**18**) előállítása

Ezzel később ennek a reakciónak a névadóivá is váltak, valamint a metil-formaniliddel analóg módon dimetil-formamid és foszfor-oxiklorid reakciójából képződő 1-klór-*N,N*-dimetilmetániminium-klorid (**19**) pedig Vilsmeier-reagensként vált ismertté.

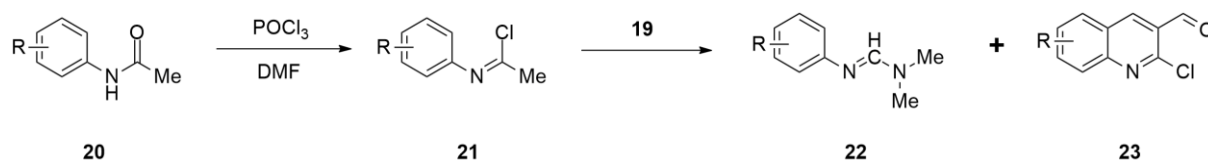


19

3. ábra A Vilsmeier-reagens (**19**)

Az előzőekkel szemben acetanilideket Vilsmeier-reagenssel reagáltatva nem történik meg C-formilezés sem a gyűrűn, sem pedig az oldalláncon. Ennek a felismerésnek a tudatában volt Otto Meth-Cohn, is, aki munkatársaival felfedezte, hogy acetanilidek (**20**) és Vilsmeier-reagens

megfelelően kivitelezett reakciójából 3-formil-2-klórkinolinok (**23**) is képződhetnek.⁶ A reakció egy imidoil-klorid (**21**) köztiterméken keresztül megy végbe, amely pillanatszerűen képződik szobahőmérsékleten, majd ezt követően az említett célvegyületekhez (**23**) vagy formamidinekhez (**22**) juthatunk.



4. ábra Formamidinek és 3-formil-2-klórkinolinok előállítása⁶

Otto Meth-Cohn 1981-ben megjelent publikációjában számos paraméter optimalizálásáról is beszámol, amelyek segítségével lehetőség nyílik további kinolinvázas vegyületek nagy hatékonyságú szintézisére.

A termelést először a foszfor-oxiklorid mennyiségének függvényében vizsgálták, és arra jutottak, hogy 1 mól acetanilid és 3 mól DMF mellett 7 mól foszfor-oxikloriddal érhető el a legnagyobb termelés. A reakciók ebben az esetben 4 órán keresztül 120 °C-os hőmérsékleten keresztül mentek végbe. A különböző arányok összehasonlítása az 1. táblázatban látható.

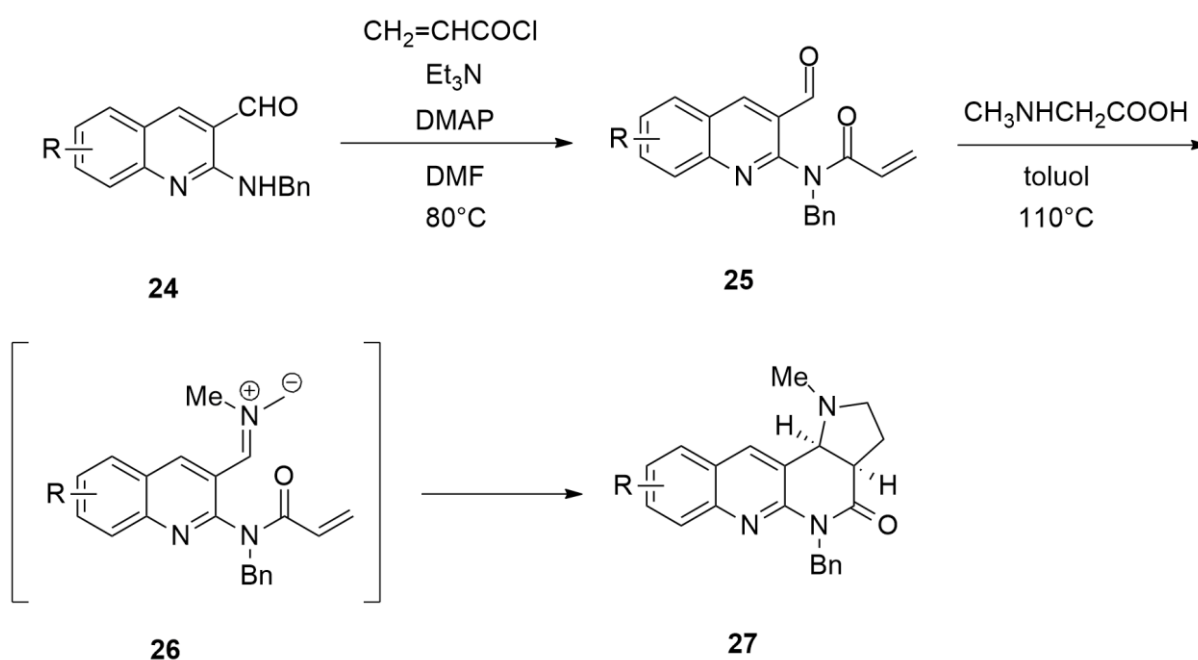
POCl ₃ (mol ekvivalens)	3-formil-2-klórkinolinok keletkezése (%)
3	26
4,5	53
7	78
10	76

1. Táblázat 3-Formil-2-klórkinolinok keletkezése a POCl₃ arányának függvényében⁶

Ezt követően 3 mólekvalens DMF-ot és 7 mólekvalens foszfor-oxikloridot alkalmazva vizsgálták a különböző szubsztituensek befolyását. Az eredményekből kiderült, hogy az elektrondonáló csoportok gyorsabban és nagyobb arányban eredményeztek kinolinokat, míg az elektronszívó csoporttal ellátott acetanilidek reakciója inkább, vagy akár teljes mértékben csak formamidineket eredményezett. Fontos megemlíteni, hogy a +M effektussal rendelkező szubsztituensek a *meta*-pozícióban különösen hatásosnak bizonyultak. Több elektronküldő

csoport jelenléte, mint pl. 3,4-dimetoxiacetanilid vagy 3,4,5-trimetoxiacetanilid reakciója szintén jó termelést eredményezett. Aszimmetrikus acetanilidek reakciójakor csak egyféle kinolin keletkezett termékként, tehát elmondható, hogy a reakció regiospecifikus. Később rájöttek, hogy a reakció hasonló hatékonyságú kivitelezéséhez elég 2-2,5 mólekvalens DMF alkalmazása is, ezért a reakcióidő növelésének vizsgálatát már ilyen arány mellett végezték 75 °C-on. A vizsgálatból kiderült, hogy az elektronszívó csoportok esetén a reakcióidő növelésével és a hőmérséklet csökkentésével hasonló hozam érhető el, mint a korábbi esetben, *meta*-helyzetben pedig a többi pozícióhoz képest kevesebb idő is elég egy adott termelés eléréséhez. Elektronszívó csoportok esetén viszont továbbra is gyenge termelés volt tapasztalható, sőt nitro-acetanilidek reakciójában egyáltalán nem keletkezett a várt 3-formil-2-klórkinolin.

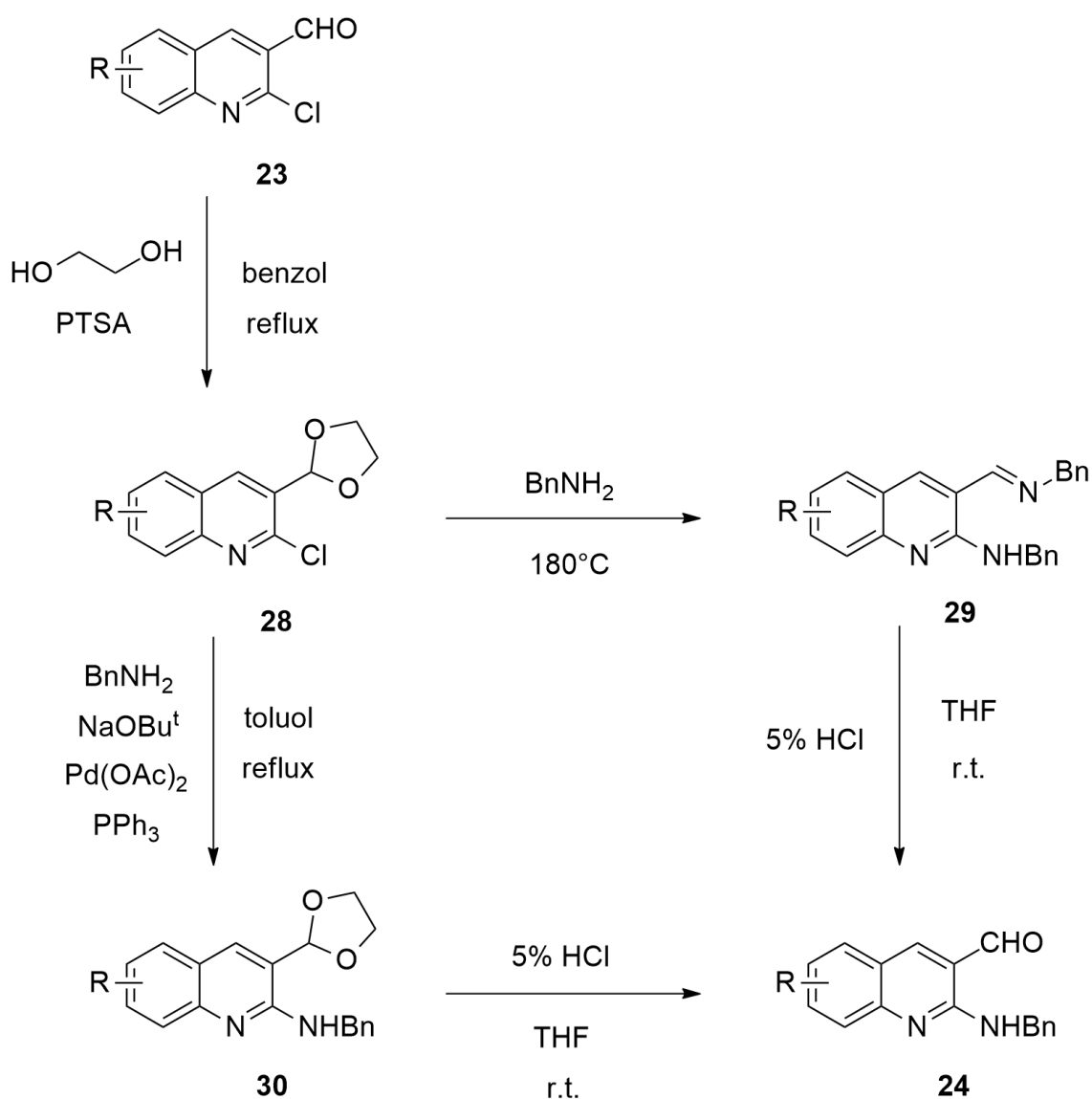
3.1.2. 2-Benzilamino-3-formilkinolinok előállítása és felhasználása



5. ábra 1H-Pirrolo[2,3-f]benzo[b][1,8]naftiridin vázrészt tartalmazó molekulák szintézise⁷

A BME Szerves Kémia és Technológia már történtek korábban is próbálkozások 2-benzilamino-3-formilkinolinok (25) szintézisére és felhasználására, amelyekből sikerült előállítani két lépésben néhány új, 1H-pirrolo[2,3-f]benzo[b][1,8]naftiridin gyűrűrendszert tartalmazó molekulát intramolekuláris 1,3-dipoláris ciklóaddíciós reakcióval (5.ábra).⁷ Az

ehhez szükséges 3-formil-2-klórkinolinokban levő klóratom benzilaminocsoportra való cseréjére több megoldás született. A formil-csoport védelmére acetálképzést használtak⁸, és az így kapott vegyületeket (**28**) reagáltatták benzil-aminnal oldószer nélkül 180 °C-on. A klór szubsztitúciója mellett azt a nem várt eredményt tapasztalták, hogy az acetál is reakcióba lépett benzil-aminnal, és egy imin képződött (**29**). Ezután megvizsgálták 3-formil-2-klórkinolinok (**23**) és benzilamin direkt reakcióját védőcsoportot nem alkalmazva, azonban ezek a reakciók jóval alacsonyabb termelést eredményeztek. Végül a benziliminometil-csoportot savas hidrolízissel alakították vissza formilcsoporttá enyhe körülmények között.



6. ábra 2-Benzilamino-3-formilkinolinok előállítása 3-formil-2-klórkinolinokból ⁷

Egy esetben egy másik reakciút is vizsgáltak, ahol az acetálcépzés után palládiumkatalizált kapcsolási reakcióban cserélték le a klóratomot benzilamino csoportra, majd szintén savas hidrolízissel távolították el a védőcsoportot, de ebben az esetben alacsonyabb termelést tapasztaltak, és a reakcióidők is hosszabbak voltak. A kétféle megvalósítási módot a 6. ábra foglalja össze.

3.2. Mikrohullám alkalmazása szerves szintézisekben

Az első publikáció, ami szerves kémiai reakciók mikrohullámú körülmények közötti megvalósításáról számolt be, *Richard Gedye* és munkatársai nevéhez fűződik 1986-ból.⁹ Ezelőtt mikrohullámú sütők más szerepük miatt voltak jelen kémiai laboratóriumokban, mint pl. nedvességtartalom vizsgálatának céljából.¹⁰ *Gedye* és társai zárt teflonedényekben végeztek kísérleteket, amelyeket mikrohullámú sütőben fűtöttek. 4 különböző reakciótípust vizsgáltak (savas hidrolízist, oxidációt, észteresítést, S_N2 reakciót), és minden esetben a reakciókat elvégezték hagyományos és mikrohullámú körülmények között. A mikrohullámú besugárzás kivétel nélkül jelentős sebességnövekedést okozott, és különösen hatékonynak bizonyult ez a módszer alacsony forráspontú oldószerek alkalmazása esetén, mivel magasabb hőmérsékletet lehetett elérni ezáltal, mint az oldószer forráspontja. Még ugyanebben az évben *Raymond J. Giguere* és munkatársai vizsgálatokat végeztek mikrohullámú körülmények között, ahol többek között különböző oldószerek viselkedését is vizsgálták.¹¹ Azóta a mikrohullámú kémiával kapcsolatos publikációk száma évről évre exponenciálisan nőtt¹², és számos előnyös tulajdonságát fedezték fel, ilyenek például a következők¹³:

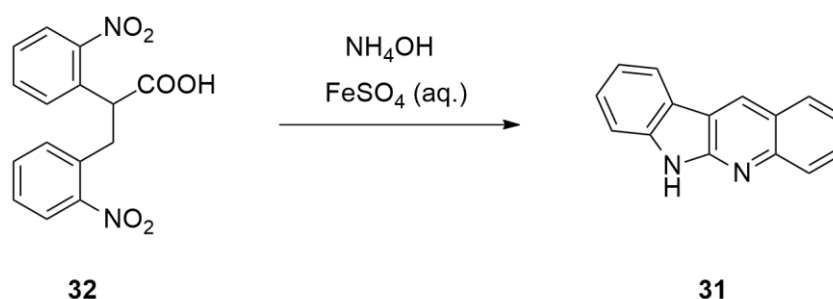
- rövid fűtési idő
- széles hőmérséklet- és nyomástartomány alkalmazásának a lehetősége
- magas energiahatékonyság
- kifinomult mérés- és biztonságtechnika
- oldószermentes körülmények lehetősége¹⁴
- szelektivitás befolyásolása kémiai reakciókban¹⁵

Ezeknek az előnyöknek köszönhetően nem véletlen, hogy számtalan reakciótípust vizsgáltak már mikrohullámú körülmények között, mint pl. alkilezéseket, kondenzációs reakciókat, cikloaddíciókat, észteresítési reakciókat, oxidációs és redukációs folyamatokat, aromás és nukleofil szubsztitúciós reakciókat¹⁶, szén-szén és szén-heteroatom kapcsolási reakciókat.¹⁷

Végül fontosnak tartom azt is megemlíteni, hogy az oldószer választása egy fontos kérdés mikrohullámú reakciók tervezésénél, és azokat az oldószerek, amelyek hagyományos melegítésnél túl alacsony forrásponttal rendelkeznének, nem szükséges ugyanilyen megfontolásból kizárni mikrohullámú reakciók esetén.¹⁸

3.3. Neokriptolepin, norneokriptolepin és származékaik előállítása

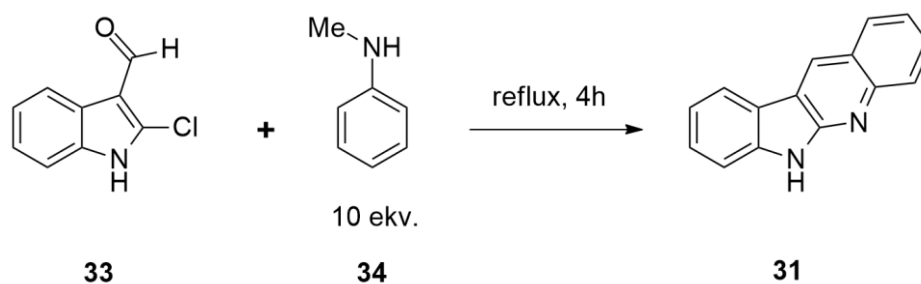
A 6*H*-indolo[2,3-*b*]kinolinvázis vegyületek két jelentős képviselője a neokriptolepin (**2**) és demetilezett származéka a norneokriptolepin vagy másnéven kinindolin vagy norkriptotakiein (**31**). Mindkét vegyület megtalálható a természetben, a neokriptolepint (**2**) a *Cryptolepis sanguinolenta* nevű trópusi cserje gyökereiből sikerült kivonni², míg a kinindolint a *Justicia betonica* leveleiből¹⁹. Mielőtt azonban tisztán izolálták volna ezeket a vegyületeket, már jóval korábban sikerült szintetikus úton előállítani a kinindolint. Az első sikeres kísérlet 1896-ból S. Gabriel és G. Eschenbach nevéhez fűződik, akik *o,o*-dinitro-dibenzilkarbonsavból (**32**) állították elő a kinindolint (**31**) (7.ábra).²⁰ Ezt követően 1948-ban S. J. Holt és V. Petrow is előállította a kinindolint és a neokriptolepint azakarbazolokból kiindulva.²¹



7. ábra Gabriel és Eschenbach kísérlete

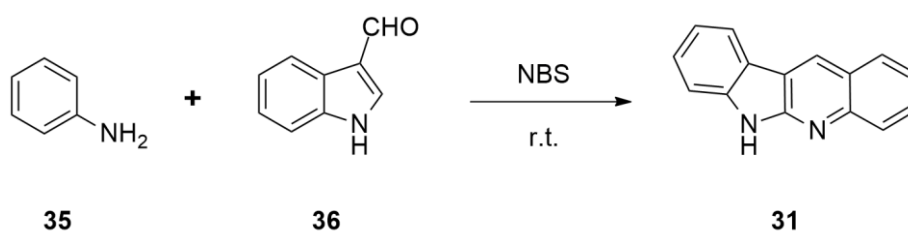
Azóta számos megoldás született norneokriptolepin és származékainak előállítására, többek között indolvegyületekből, kinolinvegyületekből vagy pl. nitrobenzolszármazékból kiindulva.² Indolszármazékok, mint kiindulási anyagok között szerepel többek között az izatin²², de találhatunk példát kinindolin négylépéses szintézisére oxindolokból kiindulva²³. Fontos továbbá megemlíteni két különböző egylépéses szintézist.

Robert Engqvist és Jan Bergman 2004-ben sikeresen állított elő norneokriptolepint (**31**) egy lépésben 3-formil-2-klórindol (**33**) és *N*-metilanilin (**34**) reakciójával.²⁴



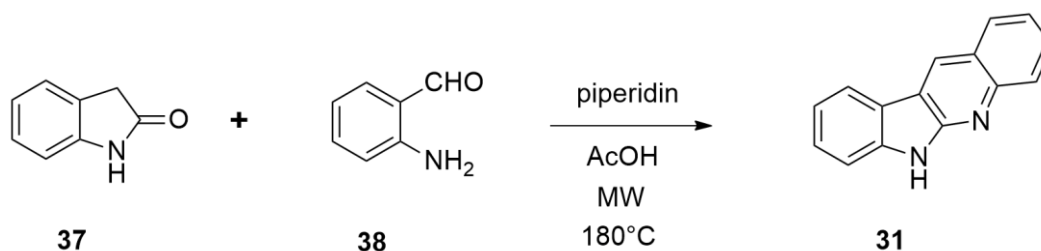
8. ábra Engqvist és Bergman szintézise

Ramin Ghorbani-Vaghei és Seyedeh Mina Malaekhepoor pedig 2012-ben számoltak be norneokriptolepin (**31**) egylépéses szintéziséről, ahol anilint (**35**) reagáltattak 3-formilindollal (**36**) N-brómszukcinimid katalizátor jelenlétében. A reakció előnye, hogy oldószer nélkül szobahőmérsékleten is végbemegy.²⁵



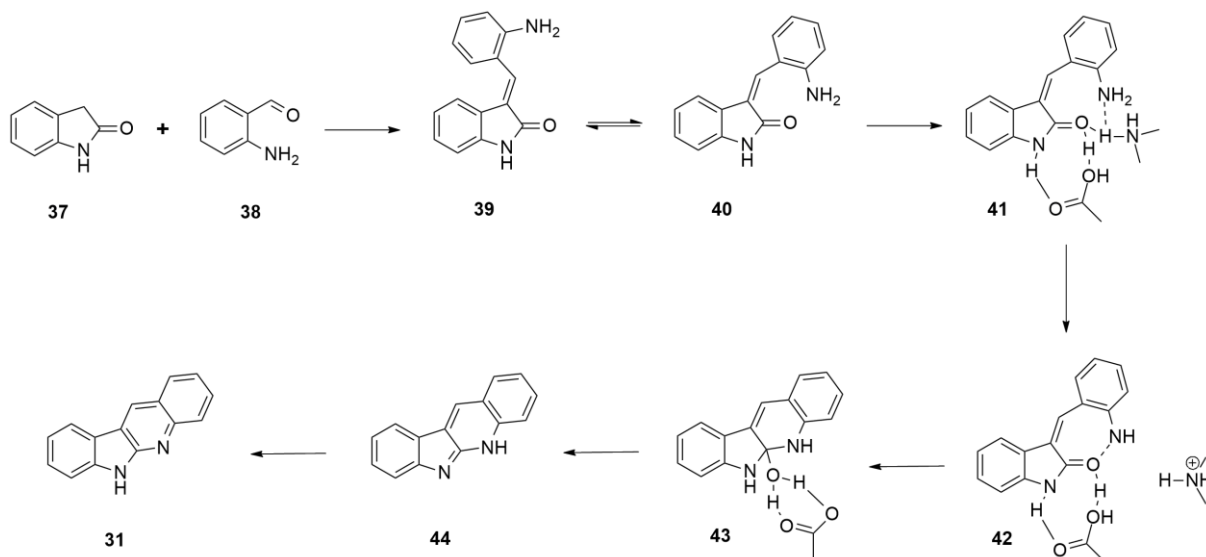
9. ábra Ghorbani-Vaghei és Malaekhepoor eljárása NBS katalizátorral

Ezek mellett a Servier Kutatóintézetben is sikerült a közelmúltban előállítani a norneokriptolepint és származékait egylépéses szintézissel, mikrohullámú reaktorban.⁴ A norneokriptolepint (**31**) és származékait oxindolok (**37**) és 2-aminobenzaldehidek (**38**) reakciójából kívánták előállítani egy domino Knoevenagel-kondenzációs, intramolekuláris ciklizációs reakción keresztül. A reakciót ecetsavban végezték 180 °C-on mikrohullámú körülmények között, az alkalmazott bázis piperidin volt (10. ábra).



10. ábra Norneokriptolepin (**31**) előállítása a Servier Kutatóintézetben kifejlesztett módszerrel

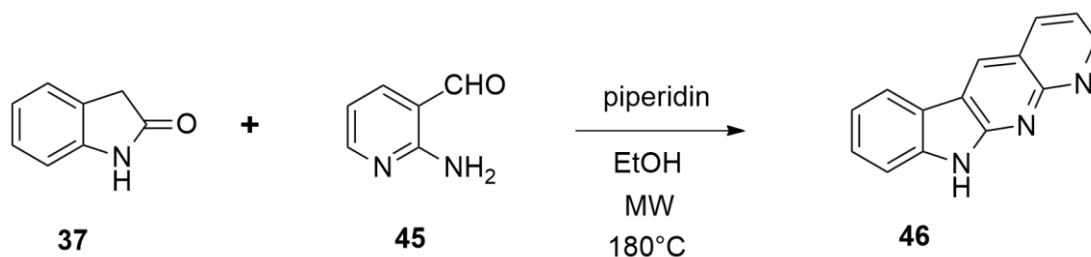
A reakció mechanizmusát szintén a Servier kutatói által közzétett eredmények alapján lehetett feltételezni, ahol a 6*H*-indolo[2,3-*b*]kinolinvázhhoz hasonló 6*H*-kromeno[2,3-*b*]indol vázat tartalmazó vegyületeket állítottak elő domino Knoevenagel-kondenzációs/intramolekuláris ciklizációs reakcióval, és bemutatták a reakció mechanizmusát is ²⁶. Ehhez hasonlóan a 6*H*-indolo[2,3-*b*]kinolinvázh létrejöttének a mechanizmusát is feltételezni lehet, amelyet a 11. ábra mutat be. A Knoevenagel-kondenzációban keletkező két izomer (**39** és **40**) közül csak az egyik esetén játszódik le további lépésként gyűrűzárás. A bázis a deprotonálódást segíti elő, melyet egy intramolekuláris nukleofil támadás követ az oxindol vázrész karbonil szénatomján. Ezután vízelimináció és átrendeződést követően kapjuk a stabilabb aromás heterociklust, azaz a 6*H*-indolo[2,3-*b*]kinolin (**31**) származékot.



11. ábra 6*H*-indolo[2,3-*b*]kinolinvázas molekulák keletkezésének mechanizmusa

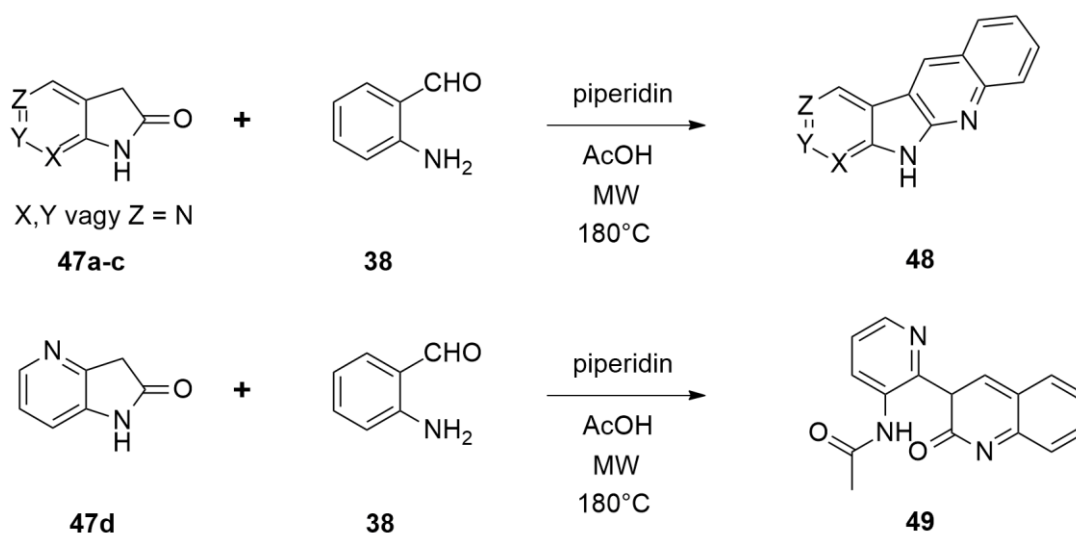
Az előzőek mintájára 2-aminobenzaldehidek (**38**) helyett 2-amino-3-formilpiridinnel (**45**) is elvégezték a kísérleteket, ahol szintén jó termeléssel kaptak 10*H*-indolo[2,3-*b*][1,8]naftiridinváz (**46**) vegyületeket. (12. ábra) A 10*H*-indolo[2,3-*b*][1,8]naftiridinváz

tartalmazó molekulák egy részéről megállapítottak korábban, hogy többek között rákellenes tulajdonsággal rendelkezhetnek ²⁷.



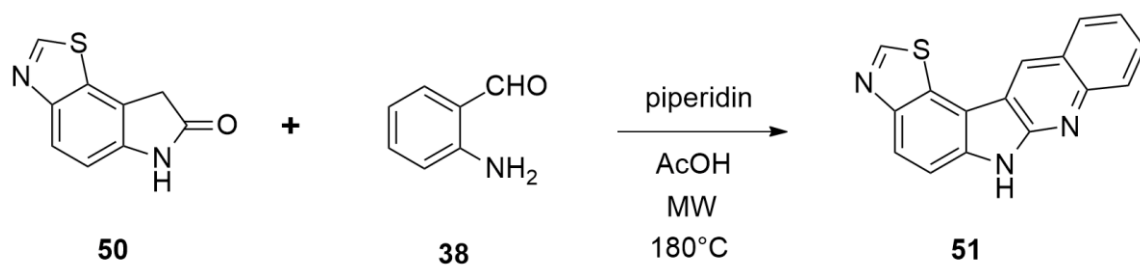
12. ábra 10H-indolo[2,3-b]naftiridinváz (46) vegyületek előállítása

Ezután azaoxindolokat (47) és 2-aminobenzaldehydeket (38) is reagáltattak egymással. Ebben az esetben ha az oxindol 4-es pozíciójában volt N-atom, akkor meglepetésre nem történt meg a ciklizáció, a többi esetben viszont a várt termékeket (48) kapták. (13. ábra)



13. ábra Azaoxindolok (47) és 2-aminobenzaldehyde (38) reakciója

Végezetül a tiazoloheterociklusok, pl. a tiazoloindolo[3,2-c]kinolin vázrészt tartalmazó molekulák is rendelkeznek bioaktivitással ²⁸, ezért 6,8-dihidropirrol[2,3-g][1,3]benzotiazol-7-onnal (50) is reagáltattak 2-aminobenzaldehydeket (38), ahol szintén a várt termékeket sikerült izolálni. (14. ábra)



14. ábra 6,8-dihidropirroló[2,3-*g*][1,3]benzotiazol-7-on (**50**) és 2-aminobenzaldehidek (**38**) reakciója

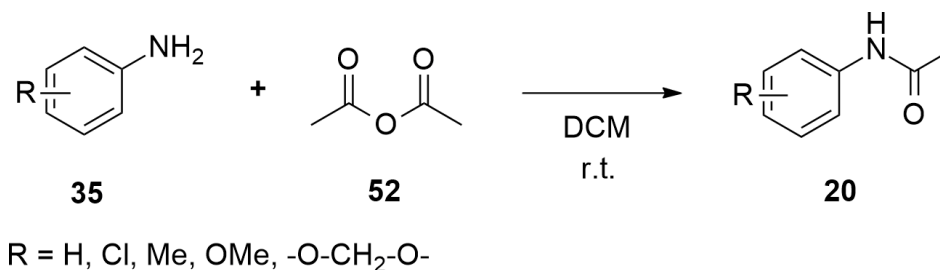
4. Eredmények és értékelésük

4. 1. Célkitűzések

Munkám során célul tűztem ki 2-benzilamino-3-formilkinolinok szintézisét, amelyeket anilinekből kiindulva terveztem megvalósítani 5 lépésen keresztül. Első lépésben anilinek acetilezését szerettem volna elvégezni, majd a korábbiakban bemutatott *Meth-Cohn*-ék által publikált eljárással kívántam előállítani 3-formil-2-klórkinolinokat. Konzulensem javaslatára ezután a palládiumkatalizált kapcsolási lépésen keresztül terveztem elvégezni a klóratom benzilaminocsoportra való cseréjét, amely reakció előtt a formil csoportot etilén-glikollal acetállá alakítottam, majd később a védőcsoportot savas hidrolízissel távolítottam el. Ezután 6-benzil-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin és származékainak előállítását tűztem ki célul, amelyeket 2-benzilamino-3-formilkinolinok és oxindolok szekvenciális Knoevenagel-kondenzációs és ciklizációs reakciójával terveztem megvalósítani mikrohullámú körülmények között. Céлом volt továbbá az előállított intermedierek és végtermékek szerkezetének felderítése is.

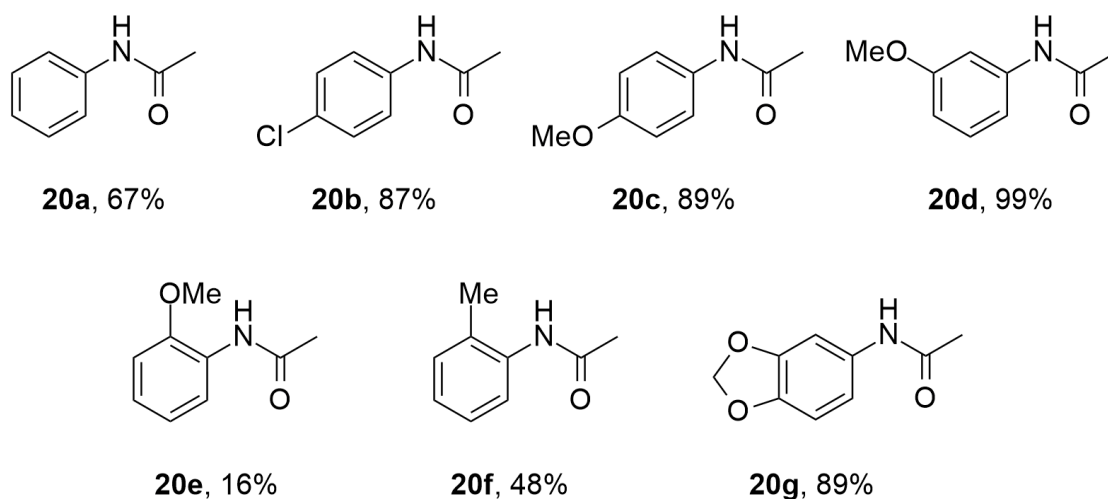
4.2. 2-Benzilamino-3-formilkinolinok előállítása

4.2.1. Acetanilidek előállítása anilinek acilezésével



15. ábra Acetanilidek (20) előállítása

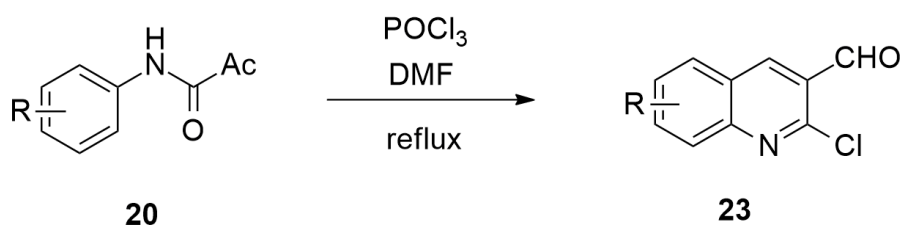
Első lépésben acetanilideket állítottam elő anilinekből kiindulva, acilezőszerként ecetsav-anhidridet alkalmaztam, az oldószer diklórmétán (DCM) volt. A reakciók szobahőmérsékleten 10-30 perc alatt végbementek. Hét különböző acetanilidet állítottam így elő, az eredmények a 16. ábrán láthatóak.



16. ábra Az előállított acetanilidek, és a termelések

A 2-metoxianilin (**35e**) reakciójában gyenge, az anilin (**35a**) és 2-metilanilin (**35f**) reakciójában közepes termelést lehetett megfigyelni, többi esetben viszont mindig kiváló termeléssel mentek a reakciók.

4.2.2. 3-Formil-2-klórkinolinok előállítása Vilsmeier-reagens használatával

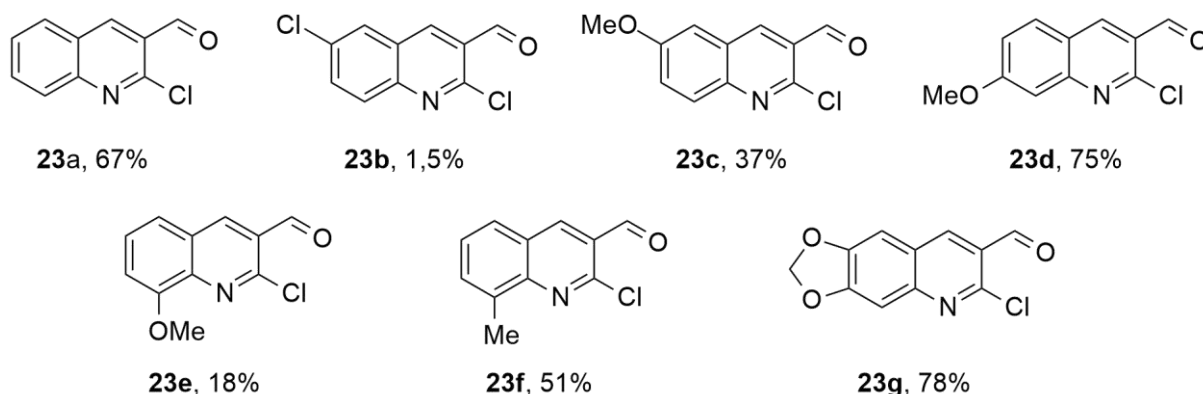


R = H, Cl, OMe, Me, -O-CH₂-O-

17. ábra 3-Formil-2-klórkinolinok előállítása

A kívánt kinolinszármazékokat a *Meth-Cohn* és munkatársai által leírt módon állítottam elő Vilsmeier-reagens képzésével. A DMF-et 2,5-3 ekvivalens, míg a POCl₃-ot 7 ekvivalens mennyiségben alkalmaztam. Acetanilid (**20a**) reakciója esetén 1 óra után feldolgoztam a reakcióelegyet, ekkor 11%-os termelést tapasztaltam. 4-metoxiacetanilid (**20c**) esetén 3,5 óra után vizsgáltam a termelést, ekkor 10%-os termeléssel sikerült kinyerni a terméket. Ezek alapján a reakciókat vizsgáltam egy éjszakás refluxáltatás után is, ekkor már jóval nagyobb

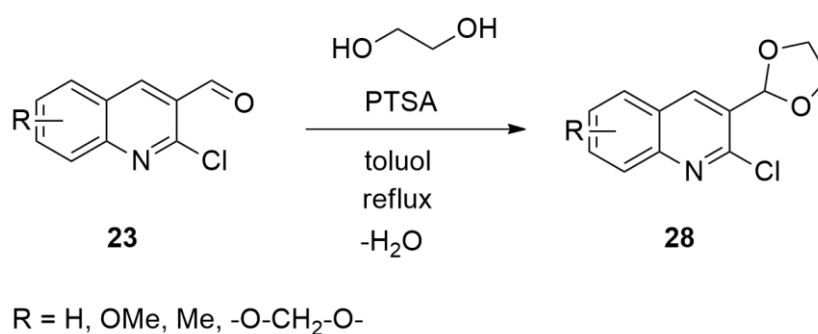
hozammal játszódtak le, így a többi analóg esetén is hasonló módon végeztem a reakciókat. Az előállított termékek, és a termelések a 18. ábrán láthatóak.



18. ábra Az előállított 3-formil-2-klórkinolinok, és a termelések egy éjszakás reakcióidő esetén

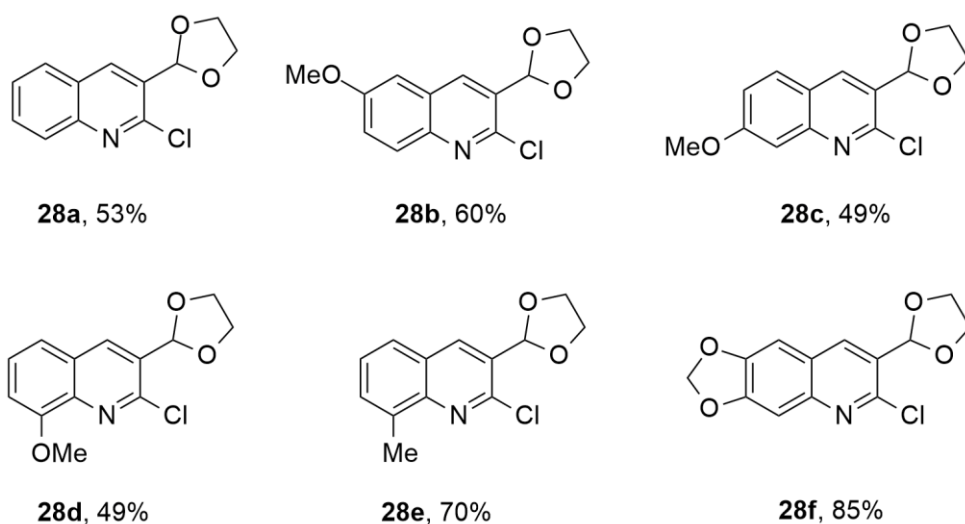
Látható, hogy a klórozott származék esetén (ahogyan azt várni is lehetett az elektronszívó szubsztituens jelenléte miatt) elenyésző mértékben keletkezett csak a kívánt kinolinszármazék, így más halogénezett származékkal nem végeztem kísérletet, és csak a másik hat intermedierrel dolgoztam tovább. Szintén alátámasztja a *Meth-Cohnék* által tapasztaltakat, hogy *meta*-szubsztituált metoxi-anilin esetén jó termeléssel keletkezett a kívánt termék, illetve 3,4-metiléndioxiacetanilid esetén is ugyanezt tapasztaltam.

4.2.3. Formil-csoport védeése acetáltképzéssel



19. ábra Formil-csoport védeése acetáltképzéssel

A 3-formil-2-klórkinolinokat ezután etilénlikollal reagáltattam toluolos közegben refluxhőmérsékleten, 4-6 órán keresztül *para*-toluolszulfonsav katalizátor jelenlétében.

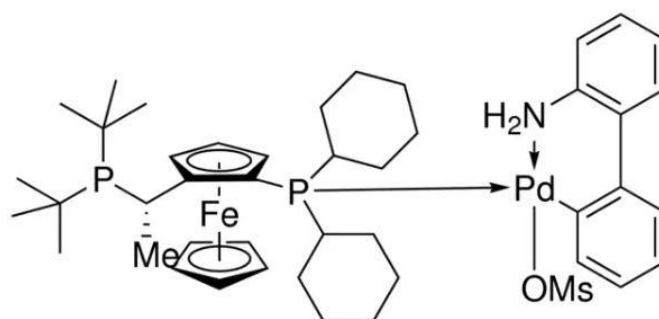


20. ábra Az előállított 3-(1,3-dioxolán-2-il)-2-klórkinolinok és a termelések

A reakciók közepes, illetve jó termeléssel mentek végbe.

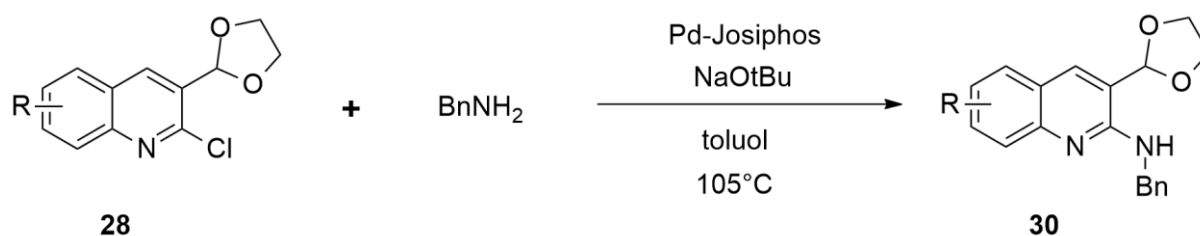
4.2.4. 2-Benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-kinolinok előállítása Buchwald reakcióval

Ezt a reakciót csak a 3-(1,3-dioxolán-2-il)-2-klór-8-metilkinolin (**28e**) esetén végezték el, és abban az esetben is csak közepes (47%-os) termelést tapasztaltak ⁷, ezért kísérletet tettem az eljárás fejlesztésére, ahol a katalizátort módosítottam, és a reakcióidőket növeltem. Korábban a reakció 8 órán keresztül folyt, és az alkalmazott katalizátor $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ volt, ezzel szemben egy éjszakára növeltem a reakcióidőt, és Pd -Josiphos katalizátort alkalmaztam. A Josiphos liganddal ellátott palládiumkomplexek felhasználása korábban nagy hatékonyságot eredményezett számos aril-halogenid és alkil- vagy aromás amin kapcsolásában. ²⁹



21. ábra Az alkalmazott katalizátor: Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (Sigma-Aldrich) ³⁰

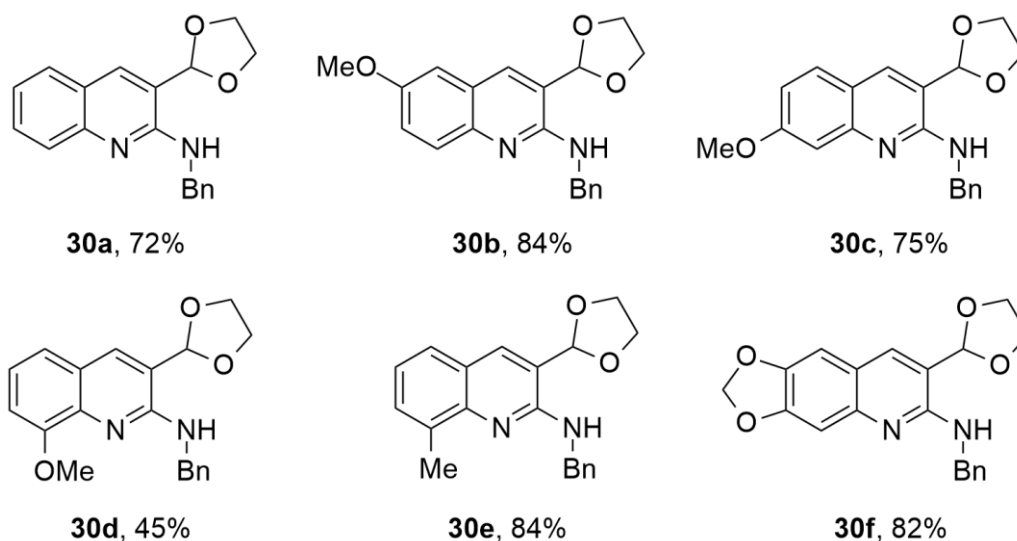
A 3-(1,3-dioxolán-2-il)-2-klórkinolinokhoz (**28**) 1,2 ekvivalens benzilamint, 1,4 ekvivalens NaOtBu-ot és 0,005 ekvivalens katalizátort adtam, oldószernek toluolt választottam (0,4 M), és 105 °C-on végeztem a reakciókat.



R = H, OMe, Me, -O-CH₂-O-

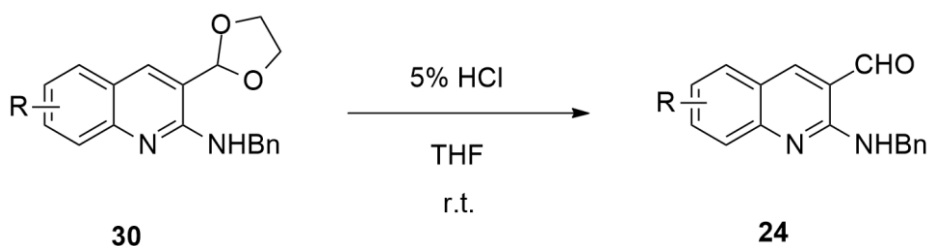
22. ábra Buchwald-reakció Pd-Josiphos katalizátorral

Egy esetben tapasztaltam közepes termelést, a többi esetben viszont jó, 70-85% közötti termelést tapasztaltam. Összehasonlítva 3-(1,3-dioxolán-2-il)-2-klór-8-metilkinolin (**28e**) reakcióját a korábban publikált eredménnyel, látható, hogy a hozam 37%-kal több lett.



23. ábra Az előállított 2-Benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-kinolinok és a termelések

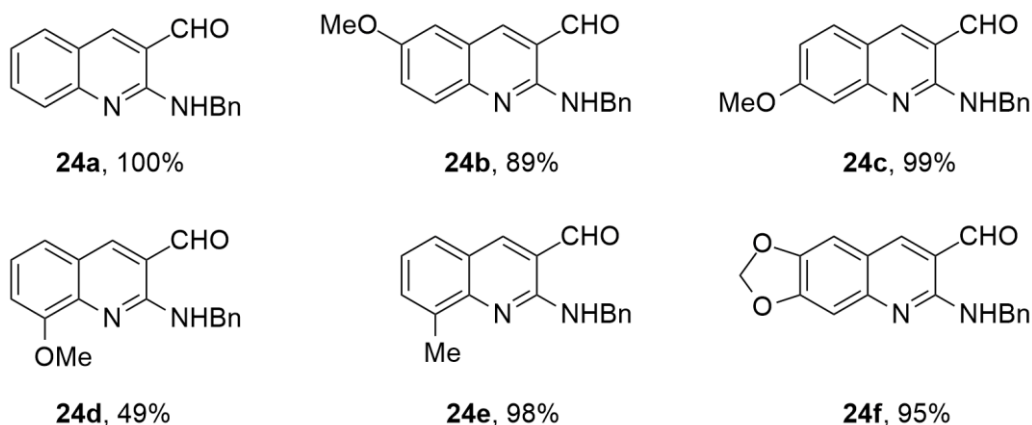
4.2.5. 2-Benzilamino-3-formilkinolinok előállítása az acetál védőcsoport eltávolításával



R = H, OMe, Me, -O-CH₂-O-

24. ábra Védőcsoport eltávolítása savas hidrolízissel

Végül a védőcsoportot távolítottam el, megkapva ezzel a kívánt kulcsintermediereket. A 2-benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-kinolinokat tetrahidrofuránban oldottam fel, majd 5%-os HCl-oldatot adtam az elegyekhez, és 1-2 éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettem az elegyeket.

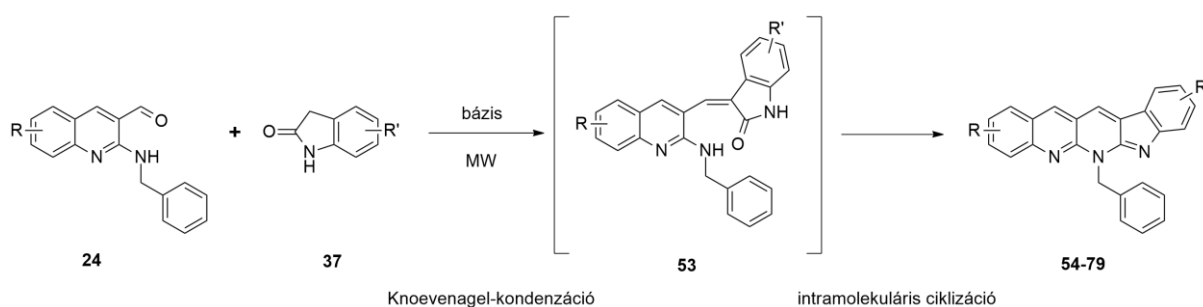


25. ábra Az előállított 2-benzilamino-3-formilkinolinok, és a termelések

A reakció egy esetben közepes termeléssel ment végbe, mivel a keletkezett termék mellett maradt némi kiindulási anyag is, így flash kromatográfiás eljárással tisztítottam a képződött terméket. Többi esetben viszont kiváló termeléssel ment végbe ez a lépés.

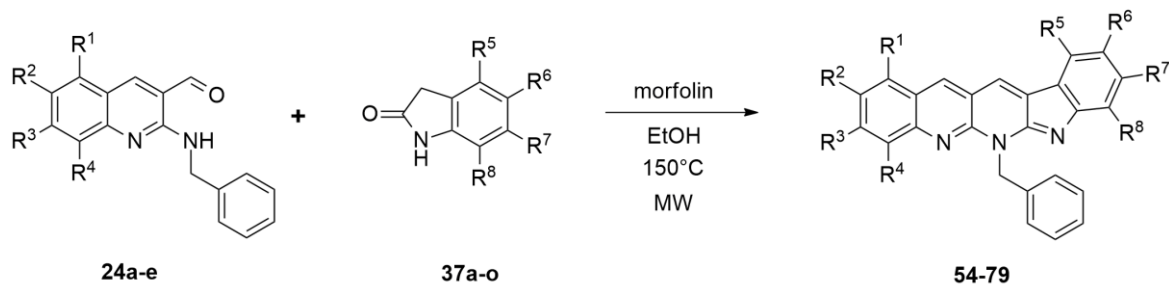
4.3. 2-Benzilamino-3-formilkinolinok és oxindolok reakciója mikrohullámú körülmények között

A kapott 2-benzilamino-3-formilkinolinokat ezután oxindolokkal reagáltattam mikrohullámú körülmények között. Az eljárás a korábban bemutatott Servier Kutatóintézetben megvalósított eljárás szerint történt, amivel 6*H*-indolo[2,3-*b*]-kinolin- és 10*H*-indolo[2,3-*b*][1,8]naftiridinvázat tartalmazó anyagokat izoláltak, én pedig ehhez hasonlóan 6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin vázat tartalmazó vegyületeket szerettem volna izolálni. A reakció ebben az esetben is két lépésen keresztül megy végbe, azaz első lépésben egy Knoevenagel-kondenzáció történik, második lépésben pedig egy intramolekuláris ciklizáció. (26. ábra) Ezt HPLC-MS méréssel bizonyítani lehetett, illetve néhány esetben a köztitermék is kivált, azonban nem sikerült tisztán izolálni, így a köztitermékek szerkezetfelfedezése még nem valósult meg.



26. ábra Domino Knoevenagel-kondenzáció/intramolekuláris ciklizáció

Az előállított 2-benzilamino-3-formilkinolinok (**24**) közül eddig öt vegyülettel valósítottam meg reakciókat (**24a-e**). Bázisként morfolint használtam, és 150 °C-on végrehajtva a reakciókat mikrohullámú besugárzás jelenlétében. A szükséges reakcióidő változó volt (1-3,5 óra), minden egyes órában figyeltem, hogy kivált-e szilárd anyag az oldatból, és ha igen, azt egyszerű szűréssel izoláltam. A kapott eredmények a 2. táblázatban láthatóak.



27. ábra A különböző szubsztituált 6-benzil-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridinek előállítása

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	Tisztaság (LC) (%)	Termék száma
H	H	H	H	H	H	H	H	3	16	99	54
H	OMe	H	H	H	H	H	H	3	20	98	55
H	H	OMe	H	H	H	H	H	2,5	4,5	95	56
H	H	H	OMe	H	H	H	H	3,5	4,5	>99	57
H	H	H	H	Cl	H	H	H	1	23	97	58
H	H	OMe	H	Cl	H	H	H	1	16	>99	59
H	H	H	H	H	Cl	H	H	1	15	89	60
H	H	H	H	H	H	Cl	H	1	8,7	>99	61
H	OMe	H	H	H	H	Cl	H	1	11	90	62
H	H	H	OMe	H	H	Cl	H	1	7,6	87	63
H	H	H	Me	H	H	Cl	H	3	2,7	98	64
H	OMe	H	H	H	H	H	Cl	1	48	87	65
H	H	OMe	H	H	H	H	Cl	2	36	>99	66
H	H	H	H	F	H	H	H	1	15	89	67
H	OMe	H	H	F	H	H	H	1	11	>99	68
H	H	OMe	H	F	H	H	H	2	14	98	69
H	H	H	H	H	F	H	H	2	16	99	70
H	H	H	H	H	OMe	H	H	1,5	0		
H	H	OMe	H	H	OMe	H	H	3	0		
H	H	H	H	H	Me	H	H	3	3,7	>99	71
H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	1	15	>99	72
H	H	H	H	H	NO ₂	H	H	2	0		
H	H	OMe	H	H	NO ₂	H	H	2	0		
H	H	OMe	H	H	Br	H	Br	2	58	53	73
H	H	H	H	Cl	H	H	Me	1	23	81	74
H	H	OMe	H	Cl	H	H	Me	1	28	63	75
H	H	H	H	Br	H	H	OMe	2	38	91	76
H	OMe	H	H	Br	H	H	OMe	2	57	83	77
H	H	H	H	Cl	OMe	H	OMe	2	32	>99	78
H	H	OMe	H	Cl	OMe	H	OMe	1	48	91	79

2. táblázat 6-benzil-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridinek termelése és tisztaságuk HPLC alapján

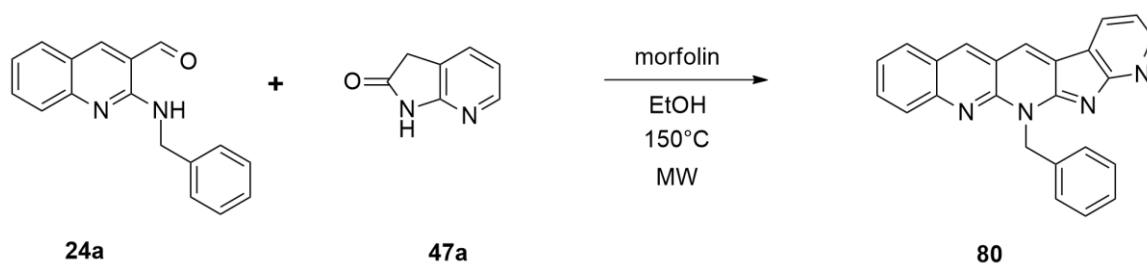
A 2. táblázat alapján látható, hogy a reakciók általában gyenge termeléssel mentek végbe, azonban néhány esetben már közepes hozamot is el lehetett érni. Könnyen belátható, hogy a kinolinvázhoz tartozó szubsztituens nincs jelentős hatással a kitermelésekre, mivel ugyanazzal az oxindollal (37) reagáltatva a különböző 2-benzilamino-3-formilkinolinokat (24) hasonló termeléseket kaptam. Például oxindol esetén minden esetben hosszabb, minimum 2,5 órás reakcióidő után jelent meg a kívánt termék, és a hozamok is hasonlóak voltak. Ugyanez elmondható 6-klóroxindol reakcióiról is, mivel mind a négy esetben hasonlóan gyenge termeléssel mentek végbe a reakciók, igaz a 2-benzilamino-3-formil-8-metilkinolin (24e) reakciója esetén több idő is kellett a termék megjelenéséhez. 4-fluoroxindol reakcióiról szintén ez mondható el.

Ezzel szemben a kapott eredmények alapján az oxindolokról elmondható, hogy a szubsztituensek hatással lehetnek a reakciók kimenetelére. 6-metoxioxindol reakcióikor nem jelent meg szilárd anyag egyik esetben sem. 5-nitrooxindol reakcióikor mindkét esetben megjelent szilárd anyag az oldatban, azonban a kiszűrt anyag ¹H-NMR alapján több komponenst is tartalmazott, 6-benzil-10-nitro-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin csak elenyésző mennyiségben volt jelen a spektrum alapján. Halogénszubsztituált oxindolok esetében 6-klóroxindol reakcióikor kicsivel alacsonyabb termelést lehetett tapasztalni, 7-klóroxindol esetén viszont jóval magasabb kitermelést figyeltem meg a többi esethez képest. Di- és triszubsztituált oxindolok szintén nagyobb hozamot eredményeztek az esetek nagy többségében.

Tisztaság szempontjából ez az eljárás a legtöbb esetben kiemelkedőnek bizonyult, a termékek nagy többsége 90% feletti tisztaságú, sőt, ezek nagyrésze meghaladta a 99%-os tisztaságot is. Csak két esetben kaptam nagyrészt szennyezett, 80% alatti tisztaságú anyagot.

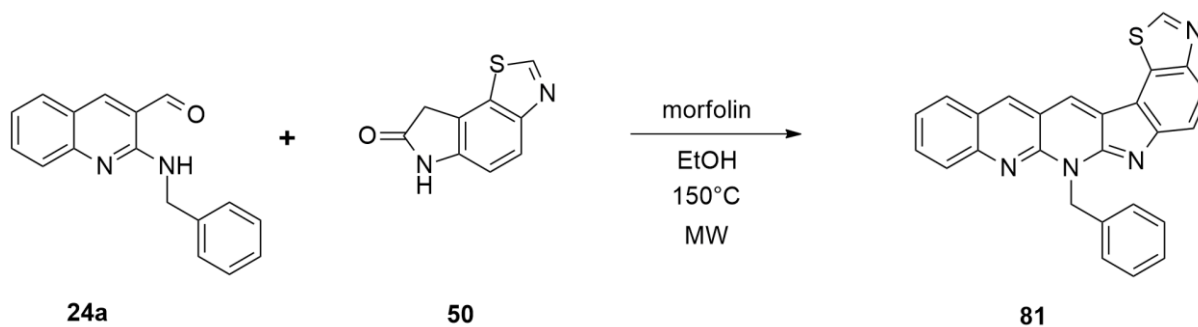
A szintézisek közül kiemelendő 6-benzil-8-klór-3-metoxi-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (66) és 6-benzil-11-klór-8,10-dimetoxi-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (78) előállítása, amelyeket 30% feletti termeléssel és 99% feletti tisztasággal lehetett izolálni.

Egy reakciót elvégeztem 7-aza-oxindollal (47a) és 2-benzilamino-3-formilkinolinnal (24a), amivel sikerült előállítanom 12-benzil-12*H*-benzo[*b*]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-*g*][1,8]naftiridint (80) (28. ábra). A reakciót az előzőekben bemutatott módon végeztem, 1 órás reakcióidő után már kivált a szilárd anyag, azonban további 2 órára tovább melegítettem az elegyet. Ezzel sikerült 55%-os termelést elérnem, a kapott termék HPLC tisztasága pedig 99% feletti volt, tehát az összes eddiginél jobb eredmény született.



28. ábra 12-benzil-12H-benzo[b]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g][1,8]naftiridin (**80**) előállítása

Végül 2-benzilamino-3-formilkinolint (**24a**) reagáltattam 6,8-dihidropirrolo[2,3-g][1,3]benzotiazol-7-onnal (**50**) is, amivel új, hattagú heterociklust sikerült létrehoznom (29.ábra). A reakció 1 óra után lejártsódott jó termeléssel (60%), a termék HPLC-tisztasága viszont csak 81% volt.



29. ábra 7-benzil-7H-benzo[b][1,3]thiazolo[5',4':4,5]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (**81**) előállítása

Általánosan elmondható, hogy az előállított új heterociklusok (**54-81**) rendkívül rossz oldhatósággal rendelkeznek a legtöbb oldószer esetében, általában diklórmétánban illetve piridinben oldódnak jobban, DMSO-ban csak egy részük oldódik jól, ami az analitikai vizsgálatokat nehezítette meg kissé.

5. Kísérleti rész

A kiindulási anyagok mind kereskedelmi forrásokból lettek beszerezve. Az IR-spektrumok Bruker Tensor 27 FT-IR spektrométerrel lettek felvéve. ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumok DMSO- d_6 -ban Bruker Avance III. készüléssel lettek felvéve 500 illetve 125 MHz-en. A szerkezetfelfedezéshez használt spektrumok ^1H -, DEPTQ-, HSQC-, HMBC-, NOE-NMR voltak. Nagy felbontású MS-spektrumok Agilent 6230 TOF LC/MS készüléssel lettek mérve. A mikrohullámú reakciók Anton Paar Monowave 300 készülékben lettek elvégezve.

5.1. Általános eljárás acetanilidek (20) előállítására

20 g anilint (35) feloldottam 100 ml diklórmétánban, majd az oldathoz minden esetben 1,2 ekvivalens mennyiségű ecetsav-anhidridet (52) csepegtettem. Az oldatot 10-30 percig szobahőmérsékleten kevertettem. A feldolgozási lépések anyagonként változtak, ezért ezeket az egyes esetekben külön részletezem.

Acetanilid (20a)

A reakciót oldószer nélkül végeztem, 30 perc kevertetés után a nyers termék kivált az oldatból. 100 ml telített vizes NaHCO_3 oldatot és 50 ml diklórmétánt adtam az elegyhez, majd a szerves fázist további 50 ml vizes NaHCO_3 oldattal kezeltem. A szerves fázist vízmentes MgSO_4 -tal szárítottam, majd szűrés után bepároltam az oldatot. A visszamaradt terméket dietil-éterrel szuszpendáltattam, majd üvegszűrőn szűrtem, és dietil-éterrel mostam. A termék fehér színű szilárd anyag. (Termelés: 67%)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.91 (s, 1H, NH), 7.57 (dm, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-2), 7.28 (tm, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-3), 7.01 (tm, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-4), 2.03 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 168.7 (q, C=O), 139.8 (q, C-1), 129.1 (2 x CH, C-3), 123.4 (CH, C-4), 119.4 (2 x CH, C-2), 24.5 (CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 3291, 1662; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 136.0757, $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}$ várt érték 136.0762.

4-Klóracetanilid (20b)

10 perc kevertetés után fehér csapadék vált ki az oldatból. A szilárd anyagot üvegszűrőn szűrtem, dietil-éterrel mostam. A termék fehér színű szilárd anyag. (Termelés: 87%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.06 (s, 1H, NH), 7.60 (dm, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2), 7.33 (dm, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3), 2.04 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 168.9 (q, C=O), 138.7 (q, C-1), 129.0 (2 x CH, C-3), 126.9 (q, C-4), 120.9 (2 x CH, C-2), 24.5 (CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 3303, 1664; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 170.0368, $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClNO}$ várt érték 170.0373.

4-Metoxiacetanilid (20c)

30 perc kevertetés után lejártszódott a reakció. Az oldószer bepárlásakor a nyerstermék kivált, az anyagot dietil-éterrel szuszpendáltam, üvegszűrőn szűrtem, és dietil-éterrel mostam. A termék ezüstös szürke színű szilárd anyag. (Termelés: 89%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.78 (s, 1H, NH), 7.48 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-2), 6.86 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H-3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 2.00 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 168.2 (q, C=O), 155.4 (q, C-4), 133.0 (q, C-1), 121.0 (2 x CH, C-2), 114.2 (2 x CH, C-3), 55.6 (OCH_3), 24.3 (CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 3242, 1647; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 166.0863, $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$ várt érték 166.0868.

3-Metoxiacetanilid (20d)

30 perc kevertetés után lejártszódott a reakció. Az oldószer bepárlása után 50 ml dietil-étert, 50 ml vizet és 30 ml 5 M-os NaOH oldatot adtam a visszamaradt anyaghoz, majd a vizes fázist további 20 ml dietil-éterrel kezeltem. A szerves fázisokat egyesítettem, vízmentes MgSO_4 -tal szárítottam, majd szűrés után bepároltam az oldatot. Az így kapott barna színű olajos anyaghoz minimális mennyiségű dietil-étert és diklórmetánt adtam, aminek következtében megindult a kristályosodás. A szilárd anyagot heptánnal felsuszpendáltattam, üvegszűrőn szűrtem, majd 40 °C-on vákuum alatt szárítottam 24 órán keresztül. A kapott termék fehér színű szilárd anyag. (Termelés: 99%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.90 (s, 1H, NH), 7.27 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-2), 7.18 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-5), 7.09 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, H-6), 6.60 (dd, 3H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, H-4), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 168.8

(C=O), 159.9 (q, C-3), 141.0 (q, C-1), 130.0 (CH, C-5), 111.7 (CH, C-6), 108.8 (CH, C-4), 105.3 (CH, C-2), 55.4 (OCH₃), 24.6 (CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1662, 1605; HRMS [M+H]⁺ mért = 166.0862, C₉H₁₂NO₂ várt érték 166.0868.

2-Metoxiacetanilid (20e)

30 perc kevertetés után lejártszódot a reakció. Az oldószer bepárlása után kis mennyiségű dietil-étert és minimális mennyiségű diklórmétánt adtam a visszamaradt anyaghoz, majd a lombik falának kapargatására megindult a kristályosodás. A szilárd anyagot vízzel szuszpendáltattam, üvegszűrőn szűrtem, és vízzel mostam. A termék fehér színű kristályos anyag. (Termelés: 16%)
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.12 (s, 1H, NH), 7.92 (dd, 1H, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz, H-6), 7.06 (td, 1H, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz, H-4), 7.02 (dd, 1H, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz, H-3), 6.89 (td, 1H, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz, H-5), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 168.9 (C=O), 150.0 (q, C-2), 127.9 (q, C-1), 124.7 (CH, C-4), 122.5 (CH, C-6), 120.6 (CH, C-5), 111.5 (CH, C-4), 56.0 (OCH₃), 24.3 (CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1656, 1543. 1251, 1117, 1024; HRMS [M+H]⁺ mért = 166.0863, C₉H₁₂NO₂ várt érték 166.0868.

2-Metilacetanilid (20f)

30 perc kevertetés után lejártszódot a reakció. Az oldószer bepárlása után dietil-étert adtam a visszamaradt anyaghoz, majd ultrahangos fürdőbe helyezve a lombikot megindult a kristályosodás. A szilárd anyagot üvegszűrőn szűrtem, vízzel mostam. A kapott termék fehér színű szilárd anyag. (Termelés: 48%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.27 (s, 1H, NH), 7.38 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-6), 7.19 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-3), 7.14 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-5), 7.06 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-4), 2.19 (s, 3H, C(O)-CH₃), 2.02 (s, 3H, Ar-CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 168.6 (C=O), 137.0 (q, C-1), 132.1 (q, C-2), 130.7 (CH, C-3), 126.3 (CH, C-5), 125.5 (CH, C-6), 125.4 (CH, C-4), 23.8 (C(O)-CH₃), 18.3 (Ar-CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 3289, 1644; HRMS [M+H]⁺ mért = 150.0913, C₉H₁₂NO várt érték 150.0919.

3,4-Metiléndioxiacetanilid (20g)

30 perc kevertetés után lejártszódott a reakció. Az oldószer bepárlása után szürke szilárd anyag vált ki, melyet vízzel szuszpendáltattam, üvegszűrőn szűrtem, és vízzel mostam. A termék szürke színű szilárd anyag. (Termelés: 89%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.82 (s, 1H, NH), 7.28 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.92 (dd, 1H, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, H-6), 6.82 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-5), 5.96 (s, 2H, OCH_2O), 1.99 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 168.3 (C=O), 147.4 (q, C-3), 143.1 (q, C-4), 134.3 (q, C-1), 112.2 (CH, C-6), 108.5 (CH, C-5), 101.7 (CH, C-2), 101.3 (OCH_2O), 24.3 (CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 3307, 1660, 1635, 1235, 1180, 1038; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 180.0655, $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_3$ várt érték 180.0661.

5.2. Általános eljárás 3-formil-2-klórkinolinok (23) előállítására

Kb. 30 ml ml *N,N*-dimetilformamidot (2.5 ekvivalens) 0 °C-ra hűtöttem, majd intenzív kevertetés mellett 100 ml foszfor-oxikloridot (7 ekvivalens) csepegtettem hozzá. 20 perc kevertetés után az elegyhez adtam 20 g acetanilidet (**20**), és az oldatot 105 °C-on egy éjszakán át kevertettem. Ezt követően néhány perc hűlés után az oldatot lassan apránként jeges vízre öntöttem, majd a kivált szilárd anyagot üvegszűrőn szűrtem, vízzel mostam. Végül a terméket 40 °C-on vákuum alatt szárítottam.

3-Formil-2-klórkinolin (23a)

A termék halványsárga szilárd anyag. (Termelés: 67%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.38 (s, 1H, CHO), 8.99 (s, 1H, H-4), 8.29 (dm, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-5), 8.04 (dm, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.99 (td, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz és $J_2 = 1.5$ Hz, H-7), 7.76 (td, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz és $J_2 = 1.3$ Hz, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 189.9 (C=O), 149.5 (q, C-2), 149.0 (q, C-8a), 141.9 (CH, C-4), 134.4 (CH, C-7), 130.7 (CH, C-5), 128.8 (CH, C-6), 128.3 (CH, C-8), 126.8 (q, C-4a), 126.8 (q, C-3); IR (KBr, cm^{-1}): 1686; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 192.0210, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClNO}$ várt érték 192.0216.

3-Formil-2,6-diklórkinolin (23b)

A termék barna színű szilárd anyag. (Termelés: 1,5%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.37 (s, 1H, CHO), 8.95 (s, 1H, H-4), 8.43 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-5), 8.06 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-8), 7.99 (dd, 1H, $J_1 = 9.0$ Hz és $J_2 = 2.0$ Hz, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 189.7 (CHO), 150.4 (q, C-2), 147.5 (q, C-8a), 140.9 (CH, C-4), 134.6 (CH, C-7), 133.0 (q, C-6), 130.4 (CH, C-8), 129.2 (CH, C-5), 127.7 (q, C-4a), 127.6 (q, C-3); IR (KBr, cm^{-1}): 1687; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 225.9822, $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{NO}$ várt érték 225.9826.

3-Formil-2-klór-6-metoxikinolin (23c)

A termék barna színű szilárd anyag. (Termelés: 37%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.37 (s, 1H, CHO), 8.83 (s, 1H, H-4), 7.95 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-8), 7.69 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H-5), 7.62 (dd, 1H, $J_1 = 9.0$ Hz és $J_2 = 3.0$ Hz, H-7), 3.92 (s, 3H, OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 190.0 (CHO), 158.7 (q, C-6), 146.9 (q, C-2), 145.2 (q, C-8a), 140.1 (CH, C-4), 129.7 (CH, C-8), 128.2 (q, C-4a), 126.8 (q, C-3), 126.7 (CH, C-7), 108.2 (CH, C-5), 56.3 (OCH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 3054, 1681, 1229, 1155, 1053; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 222.0314, $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClNO}_2$ várt érték 222.0322.

3-Formil-2-klór-7-metoxikinolin (23d)

A kiszűrt termék VRK alapján (eluens: heptán : etil-acetát 1:1) tartalmazott szennyezőket is, ezért dietil-éterrel szuszpendáltattam a szilárd anyagot, és ultrahangos fürdőbe helyeztem fél percre, majd a szilárd anyagot üvegszűrőn szűrtem. A termék világosbarna színű szilárd anyag. (Termelés: 75%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.32 (s, 1H, CHO), 8.86 (s, 1H, H-4), 8.16 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-5), 7.43 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-8), 7.38 (dd, 1H, $J_1 = 9.0$ Hz és $J_2 = 2.5$ Hz, H-6), 3.97 (s, 3H, OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 189.6 (CHO), 164.3 (q, C-7), 151.5 (q, C-8a), 150.3 (q, C-2), 141.0 (CH, C-4), 132.0 (CH, C-5), 124.6 (q, C-3), 122.0 (q, C-4a), 121.4 (CH, C-6), 107.2 (CH, C-8), 56.6 (OCH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1686; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 222.0316, $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClNO}_2$ várt érték 222.0322.

3-Formil-2-klór-8-metoxikinolin (23e)

A POCl₃ egy része be lett párolva a jégre öntés előtt. Szűrés után a termék tartalmazott még szennyezőket, melyek flash kromatográfiás eljárással lettek eltávolítva (az eluens diklórmetán-metanol elegy volt). A termék sárga színű szilárd anyag. (Termelés: 18%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.38 (s, 1H, CHO), 8.93 (s, 1H, H-4), 7.80 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-5), 7.68 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-6), 7.45 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-7), 4.01 (s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 190.0 (CHO), 154.5(q), 148.1 (q), 141.6 (CH), 140.3 (q), 129.2 (CH), 127.9 (q), 127.1 (q), 121.6 (CH), 113.1 (CH), 56.4 (OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): Nem történt IR mérés; HRMS [M+H]⁺ mért = Nem történt mérés, C₁₁H₉ClNO₂ várt érték 222.0322.

3-Formil-2-klór-8-metilkinolin (23f)

Szűrés és szárítás után a termék tisztasága HPLC alapján 62,5%-os volt, ezért diklórmetánból átkristályosítottam, amely után a termék tisztasága 83.1%-os lett, a terméket tovább nem tisztítottam. A termék sárga színű szilárd anyag. (Termelés: 51%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.38 (s, 1H, CHO), 8.93 (s, 1H, H-4), 8.09 (dd, 1H, *J*₁ = 8.0 Hz és *J*₂ = 1.0 Hz, H-5), 7.84 (dt, 1H, *J*₁ = 6.0 Hz és *J*₂ = 1.0 Hz, H-7), 7.64 (dd, 1H, *J*₁ = 8.0 Hz és *J*₂ = 6.0 Hz, H-6), 2.68 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 190.0 (CHO), 148.1 (q, C-2), 148.0 (q, C-8a), 142.1 (CH, C-4), 136.2 (q, C-8), 134.3 (CH, C-7), 128.5 (CH, C-5), 128.5 (CH, C-6), 126.9 (q, C-4a), 126.6 (q, C-3) 17.8 (CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1684; HRMS [M+H]⁺ mért = 206.0367, C₁₁H₉ClNO várt érték 206.0373.

7-Formil-6-klór[1,3]dioxolo[4,5-*g*]kinolin (23g)

A termék barna színű szilárd anyag. (Termelés: 78%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31 (s, 1H, CHO), 8.70 (m, 1H, H-8), 7.61 (m, 1H, H-9), 7.41 (m, 1H, H-4), 6.31 (s, 2H, H-2); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 189.8 (CHO), 154.7 (q, C-3), 149.3 (q, C-1), 148.5 (q, C-4a), 147.9 (q, C-6), 139.3 (CH, C-8), 124.7 (q, C-7), 124.2 (q, C-8a), 104.8 (CH, C-4), 104.7 (CH, C-9), 103.7 (CH₂, C-2); IR (KBr, cm⁻¹): 1683, 1578, 1254, 1169, 1033; HRMS [M+H]⁺ mért = 236.0111, C₁₁H₇ClNO₃ várt érték 236.0114.

5.3. Általános eljárás 3-(1,3-dioxolán-2-il)-2-klórkinolin és származékainak előállítására (28)

A megfelelő 3-formil-2-klórkinolin (23) származékának 5 g-ját feloldottam toluolban, hogy 0,1 M-os koncentrációjú oldatot kapjak. Az elegyhez hozzáadtem 1.33 ekvivalens etilén-glikolt, majd 0.05 ekvivalens para-toluolszulfonsav monohidrátot adtam az elegyhez. A gömblombikot Dean-Stark-feltéttel láttam el, és a lombikot, illetve a feltétet alufóliával takartam körbe. Ezután az elegyet 4-6 órán keresztül refluxáltattam, mely alatt a keletkező vizet folyamatosan eltávolítottam. Miután lejátszódott a reakció, az elegyet szobahőmérsékletűre hagytam visszahűlni. A feldolgozási lépések anyagoként változtak, ezért ezeket az egyes anyagoknál külön részletezem.

3-(1,3-Dioxolán-2-il)-2-klórkinolin (28a)

Az elegyet 5 órán keresztül refluxáltattam. Az oldószer nagy részét bepároltam, majd az elegyhez hozzáadtam 150 ml etil-acetátot. Az oldatot 50 ml telített vizes NaHCO₃ oldattal kezeltem, majd a szerves fázist 2 x 50 ml vízzel és 50 ml telített NaCl-oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes MgSO₄-tal szárítottam, majd szűrés után bepároltam az oldatot. Végül 40 g-os szilikaoszlopon flash kromatográfiás tisztítást végeztem, ahol az eluens heptán-etil-acetát elegye volt, majd a megfelelő frakciók egyesítése és az oldószer bepárlása után megkaptam a terméket. A termék sárga színű olajos anyag. (Termelés: 53%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.62 (s, 1H, H-4), 8.14 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-5), 7.98 (dm, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-8), 7.86 (tm, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-7), 7.69 (tm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-6), 6.16 (s, 1H, OCHO), 4.13+4.06 (m+m, 4H, 2xCH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 148.9 (q, C-2), 147.5 (q, C-8a), 137.6 (CH, C-4), 132.0 (CH, C-7), 130.0 (q, C-3), 129.1 (CH, C-5), 128.1 (CH, C-6), 128.0 (CH, C-8), 127.0 (q, C-4a), 100.2 (OCHO), 65.5 (2xCH₂); HRMS [M+H]⁺ mért = 236.0472, C₁₂H₁₁ClNO₂ várt érték 236.0478.

3-(1,3-Dioxolán-2-il)-2-klór-6-metoxikinolin (28b)

Az elegyet 4 órán keresztül refluxáltattam. Az oldatot 100 ml telített vizes NaHCO₃ oldattal kezeltem, majd a szerves fázist 2 x 100 ml vízzel és 100 ml telített NaCl-oldattal mostam. A

szerves fázist vízmentes MgSO_4 -tal szárítottam, majd szűrés után bepároltam az oldatot. A termék sárga színű kristályos anyag. (Termelés: 60%)

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.50 (s, 1H, H-4), 7.88 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-8), 7.56 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H-5), 7.48 (dd, 1H, $J_1 = 9.0$ Hz és $J_2 = 3.0$ Hz, H-7), 6.14 (s, 1H, OCHO), 4.12+4.06 (m+m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.90 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 158.4 (q, C-6), 146.2 (q, C-2), 143.4 (q, C-8a), 136.4 (CH, C-4), 130.0 (q, C-3), 129.5 (CH, C-8), 128.3 (q, C-4a), 124.2 (CH, C-7), 107.0 (CH, C-5), 100.2 (OCHO), 65.5 ($2\times\text{CH}_2$), 56.1 (OCH_3); HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 266.0576, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$ várt érték 266.0584.

3-(1,3-Dioxolán-2-il)-2-klór-7-metoxikinolin (28c)

Az elegyet 5 órán keresztül refluxáltattam. Az oldatot 100 ml telített vizes NaHCO_3 oldattal kezeltem, majd a szerves fázist 2 x 100 ml vízzel és 100 ml telített NaCl -oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes MgSO_4 -tal szárítottam, majd szűrés után bepároltam az oldatot. A sárga színű kristályos anyagot 24 g-os szilikaoszlopon flash kromatográfiás eljárással tisztítottam, az eluens heptán-etil-acetát elegy volt. A megfelelő frakciók egyesítése és az oldószer bepárlása után megkaptam a terméket. A termék fehér kristályos anyag. (Termelés: 49%)

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.51 (s, 1H, H-4), 8.03 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-5), 7.38 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-8), 7.32 (dd, 1H, $J_1 = 9.0$ Hz és $J_2 = 2.5$ Hz, H-6), 6.11 (s, 1H, OCHO), 4.12+4.04 (m+m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.93 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 162.2 (q, C-7), 149.5 (q, C-8a), 149.2 (q, C-2), 137.3 (CH, C-4), 130.2 (CH, C-5), 127.2 (q, C-3), 122.2 (q, C-4a), 120.7 (CH, C-6), 106.8 (CH, C-8), 100.3 (OCHO), 65.5 ($2\times\text{CH}_2$), 56.2 (OCH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 2936, 2878; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 266.0581, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$ várt érték 266.0584.

3-(1,3-Dioxolán-2-il)-2-klór-8-metoxikinolin (28d)

Az elegyet 5 órán keresztül refluxáltattam. Az oldószer kb. felét bepároltam, majd 100 ml telített vizes NaHCO_3 oldattal kezeltem, majd a szerves fázist 2 x 100 ml vízzel és 50 ml telített NaCl -oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes MgSO_4 -tal szárítottam, majd szűrés után bepároltam az oldatot. A barna színű kristályos anyagot 24 g-os szilikaoszlopon flash kromatográfiás eljárással tisztítottam, az eluens heptán-etil-acetát elegy volt. A megfelelő

frakciók egyesítése és az oldószer bepárlása után megkaptam a terméket. A termék sárga kristályos anyag. (Termelés: 49%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.54 (s, 1H, H-4), 7.65 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz és $J_2 = 1.2$ Hz, H-5), 7.60 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-6), 7.30 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz és $J_2 = 1.2$ Hz, H-7), 6.14 (s, 1H, OCHO), 4.12+4.05 (m+m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.97 (s, 3H, OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 154.5 (q, C-8), 147.6 (q, C-2), 139.0 (q, C-8a), 137.4 (CH, C-4), 130.3 (q, C-3), 128.5 (CH, C-6), 128.2 (q, C-4a), 120.2 (CH, C-5), 110.7 (CH, C-7), 100.1 (OCHO), 65.5 ($2\times\text{CH}_2$), 56.3 (OCH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 2880, 1598, 1268, 1177, 1093; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 266.0580, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$ várt érték 266.0584.

3-(1,3-Dioxolán-2-il)-2-klór-8-metilkinolin (28e)

Az elegyet 5 órán keresztül refluxáltattam. Az oldószert bepároltam, majd 200 ml etil-acetátot adtam az elegyhez, és az oldatot 200 ml telített vizes NaHCO_3 oldattal kezeltem, majd a szerves fázist 2 x 100 ml vízzel és 100 ml telített NaCl -oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes MgSO_4 -tal szárítottam, majd szűrés után bepároltam az oldatot. A sárga színű kristályos anyagot 40 g-os szilikaoszlopon flash kromatográfiás eljárással tisztítottam, az eluens heptán-etil-acetát elegy volt. A megfelelő frakciók egyesítése és az oldószer bepárlása után megkaptam a terméket. A termék világossárga szilárd anyag. (Termelés: 70%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.58 (s, 1H, H-4), 7.96 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-5), 7.71 (dm, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-7), 7.58 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, H-6), 6.16 (s, 1H, OCHO), 4.12+4.06 (m+m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.67 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 147.99 (q, C-2), 146.59 (q, C-8a), 137.92 (CH, C-4), 135.86 (q, C-8), 131.83 (CH, C-7), 129.69 (q, C-3), 127.85 (CH, C-6), 127.10 (q, C-4a), 126.94 (CH, C-5), 100.20 (OCHO), 65.52 ($2\times\text{CH}_2$), 17.86 (CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 2885; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 250.0630, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$ várt érték 250.0635.

7-(1,3-Dioxolán-2-il)-6-klór[1,3]dioxolo[4,5-g]kinolin (28f)

Az elegyet 6 órán keresztül refluxáltattam. Az oldószert bepároltam, majd 250 ml etil-acetátot adtam az elegyhez, és az oldatot 2 x 150 ml telített vizes NaHCO_3 oldattal kezeltem, majd a szerves fázist 2 x 100 ml vízzel és 100 ml telített NaCl -oldattal mostam. A szerves fázist

vízmentes MgSO_4 -tal szárítottam, majd szűrés után bepároltam az oldatot. A termék világosbarna színű szilárd anyag. (Termelés: 85%)

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.39 (s, 1H, H-8), 7.50 (s, 1H, H-9), 7.35 (s, 1H, H-4), 6.25 (s, 2H, C-2), 6.07 (s, 1H, OCHO), 4.15+4.00 (m+m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 152.5 (q, C-3), 148.8 (q, C-1), 146.5 (q, C-6), 146.1 (q, C-4a), 136.3 (CH, C-8), 127.5 (q, C-7), 124.2 (q, C-8a), 104.4 (CH, C-4), 103.7 (CH, C-9), 103.1 (CH_2 , C-2), 100.2 (OCHO), 65.5 ($2\times\text{CH}_2$); IR (KBr, cm^{-1}): 2889, 1234, 1113, 1027; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 280.0373, $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClNO}_4$ várt érték 280.0377.

5.4. Általános eljárás 2-benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-kinolin és származékainak előállítására (30)

A megfelelő 3-(1,3-dioxolán-2-il)-2-klórkinolin (**28**) származékának 5 g-ját feloldottam toluolban, hogy 0,4 M-os koncentrációjú oldatot kapjak. Az elegyhez N_2 atmoszféra alatt hozzácepegettem 1,2 ekvivalens benzil-amint, és 10 percig kevertettem az elegyet. Ezt követően 1,4 ekvivalens nátrium-tercbutoxidot adtam az oldathoz, és 20 percig kevertettem az elegyet N_2 atmoszféra alatt. Végül hozzáadtam az elegyhez a *Josiphos SL-J009-1 Pd G3* katalizátort (0.005 ekvivalens). Az elegyet 105 °C-on egy éjszakán át kevertettem, majd ezt követően az oldószeret bepároltam, és a nyersterméket flash kromatográfiás eljárással tisztítottam. Az eluens minden esetben heptán-etil-acetát elegy volt. Végül a megfelelő frakciók egyesítése, és az oldószer bepárlása után megkaptam a kívánt terméket.

2-Benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-kinolin (30a)

A kromatográfiás tisztításhoz egy 80 g-os szilikaoszlopot használtam. Bepárlás után a visszamaradt anyag vörös színű olajos anyag volt, amely 1 óra után levegőn hagyva kikristályosodott. A termék piros színű szilárd anyag. (Termelés: 72%)

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.05 (s, 1H, H-4), 7.71 (m, 1H, H-5), 7.49 (m, 1H, H-7), 7.49 (m, 1H, H-6), 7.40 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.30 (m, 2H, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (m, 1H, Ph-4'H), 7.18 (m, 1H, H-8), 6.81 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz, NH), 5.91 (s, 1H, OCHO), 4.74 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz, NCH_2), 4.11+4.02 (m+m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 154.47

(q, C-2), 147.97 (q, C-8a), 141.09 (q, Ph-1'C), 135.26 (CH, C-4), 130.24 (CH, C-7), 128.64 (2xCH, Ph-3'C és Ph-5'C), 128.44 (CH, C-5), 127.74 (2xCH, Ph-2'C és Ph-6'C), 126.92 (CH, Ph-4'C), 125.93 (CH, C-6), 122.67 (q, C-4a), 122.20 (CH, C-8), 119.79 (q, C-3), 101.09 (OCHO), 65.16 (2xCH₂), 44.24 (NCH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 3417, 2888; HRMS [M+H]⁺ mért = 307.1442, C₁₉H₁₉N₂O₂ várt érték 307.1447.

2-Benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-6-metoxikinolin (30b)

A kromatográfiás tisztításhoz egy 40 g-os szilikaoszlopot használtam. Bepárlás után a visszamaradt anyag vörös színű olajos anyag volt, amely 1 nap után levegőn hagyva kikristályosodott. A termék rózsaszínű szilárd anyag. (Termelés: 84%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.00 (s, 1H, H-4), 7.44 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-8), 7.39 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.30 (m, 2H, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.21 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H-5), 7.20 (m, 1H, Ph-4'H), 7.16 (dd, 1H, *J*₁ = 9.0 Hz és *J*₂ = 3.0 Hz, H-7), 6.57 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, NH), 5.91 (d, 1H, *J* = 0.5 Hz, OCHO), 4.70 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, NCH₂), 4.10+4.02 (m+m, 4H, 2xCH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 154.6 (q, C-6), 153.2 (q, C-2), 143.3 (q, C-8a), 141.3 (q, Ph-1'C), 134.5 (CH, C-4), 128.6 (2xCH, Ph-3'C és Ph-5'C), 127.7 (2xCH, Ph-2'C és Ph-6'C), 127.3 (CH, C-8), 126.9 (CH, Ph-4'C), 123.1 (q, C-4a), 121.4 (CH, C-7), 120.0 (q, C-3), 107.6 (CH, C-5), 101.1 (CH, OCHO), 65.2 (2xCH₂), 55.7 (OCH₃), 44.4 (NCH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 1633, 1616; HRMS [M+H]⁺ mért = 337.1550, C₂₀H₂₁N₂O₃ várt érték 337.1552.

2-Benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-7-metoxikinolin (30c)

A kromatográfiás tisztításhoz egy 24 g-os szilikaoszlopot használtam. Bepárlás után a visszamaradt anyag narancssárga színű olajos anyag volt, amely néhány perc után levegőn hagyva kikristályosodott. A termék narancssárga színű szilárd anyag. (Termelés: 75%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.96 (s, 1H, H-4), 7.60 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-5), 7.38 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.31 (m, 2H, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.21 (m, 1H, Ph-4'H), 6.90 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-8), 6.81 (dd, 1H, *J*₁ = 9.0 Hz és *J*₂ = 2.5 Hz, H-6), 6.72 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, NH), 5.86 (s, 1H, OCHO), 4.75 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, NCH₂), 4.10+4.00 (m+m, 4H, 2xCH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 161.3 (q, C-7), 154.9 (q, C-2), 149.9 (q, C-8a),

141.2 (q, Ph-1'C), 135.3 (CH, C-4), 129.5 (CH, C-5), 128.7 (2xCH, Ph-3'C és Ph-5'C), 127.6 (2xCH, Ph-2'C és Ph-6'C), 126.9 (CH, Ph-4'C), 117.3 (q, C-4a), 116.8 (q, C-3), 113.9 (CH, C-6), 105.7 (CH, C-8), 101.5 (CH, OCHO), 65.1 (2xCH₂), 55.6 (OCH₃), 44.1 (NCH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 3443, 1247, 1166, 1057; HRMS [M+H]⁺ mért = 337.1550, C₂₀H₂₁N₂O₃ várt érték 337.1552.

2-Benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-8-metoxikinolin (30d)

A kromatográfiás tisztításhoz egy 40 g-os szilikaoszlopot használtam. Bepárlás után a visszamaradt anyag halványsárga színű olajos anyag volt, amely 1 óra után levegőn hagyva kikristályosodott. A termék halványsárga színű szilárd anyag. (Termelés: 45%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.00 (s, 1H, H-4), 7.48-7.17 (m, 5H, Ph-2'-6'H), 7.29 (m, 1H, H-5), 7.10 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-6), 7.02 (dd, 1H, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz, H-7), 6.72 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, NH), 5.89 (s, 1H, OCHO), 4.75 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, NCH₂), 4.10+4.01 (m+m, 4H, 2xCH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 153.6 (q, C-2), 153.5 (q, C-8), 141.1 (q, Ph-1'C), 139.5 (q, C-8a), 135.3 (CH, C-4), 128.6 (2xCH, Ph-3'C és Ph-5'C), 128.1 (2xCH, Ph-2'C és Ph-6'C), 126.9 (CH, Ph-4'C), 123.5 (q, C-4a) 122.1 (CH, C-6), 120.5 (CH, C-5), 119.7 (q, C-3), 110.7 (CH, C-7), 101.1 (OCHO), 65.2 (2xCH₂), 56.4 (OCH₃), 44.4 (NCH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 3443, 2892, 1628; HRMS [M+H]⁺ mért = 337.1549, C₂₀H₂₁N₂O₃ várt érték 337.1552.

2-Benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-8-metilkinolin (30e)

A kromatográfiás tisztításhoz egy 40 g-os szilikaoszlopot használtam. A termék sárga színű olajos anyag. (Termelés: 84%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.00 (s, 1H, H-4), 7.53 (dm, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-5), 7.43 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.36 (dm, 1H, *J* = 7.5 Hz H-7), 7.29 (m, 2H, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.19 (m, 1H, Ph-4'H), 7.07 (dd, 1H, *J*₁ = 7.5 Hz és *J*₂ = 7.5 Hz, H-6), 6.92 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, NH), 5.91 (s, 1H, OCHO), 4.72 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, NCH₂), 4.13+4.03 (m+m, 4H, 2xCH₂), 2.46 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 153.49 (q, C-2), 146.62 (q, C-8a), 141.30 (q, Ph-1'C), 135.48 (CH, C-4), 133.21 (q, C-8), 130.19 (CH, C-7), 128.50 (2xCH, Ph-3'C és Ph-5'C),

127.95 (2xCH, Ph-2'C és Ph-6'C), 126.81 (CH, Ph-4'C), 126.24 (CH, C-5), 122.20 (q, C-4a), 121.78 (CH, C-6), 119.37 (q, C-3), 101.09 (CH, OCHO), 65.17 (2xCH₂), 44.66 (NCH₂), 18.10 (CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 3423, 2890; HRMS [M+H]⁺ mért = 321.1600, C₂₀H₂₁N₂O₂ várt érték 321.1603.

6-Benzilamino-7-(1,3-dioxolán-2-il)-[1,3]dioxolo[4,5-g]kinolin (30f)

A kromatográfiás tisztításhoz egy 40 g-os szilikaoszlopot használtam. A termék narancssárga színű szilárd anyag. (Termelés: 82%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.89 (s, 1H, H-8), 7.38 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.29 (m, 2H, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (m, 1H, Ph-4'H), 7.16 (s, 1H, H-9), 6.91 (s, 1H, H-4), 6.53 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, NH), 6.06 (s, 2H, OCH₂O), 5.84 (s, 1H, OCHO), 4.68 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, NCH₂), 4.09+4.00 (m+m, 4H, 2xCH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 153.64 (q, C-6), 150.83 (q, C-3), 145.69 (q, C-4a), 144.26 (q, C-1), 141.31 (q, Ph-1'C), 134.63 (CH, C-8), 128.62 (2xCH, Ph-3'C és Ph-5'C), 127.78 (2xCH, Ph-2'C és Ph-6'C), 126.88 (CH, Ph-4'C), 117.76 (q, C-8a), 116.80 (q, C-7), 104.24 (CH, C-9), 103.57 (CH, C-4), 101.66 (OCH₂O), 101.28 (OCHO), 65.09 (2xCH₂), 44.32 (NCH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 1629, 1603, 1224, 1167, 1035; HRMS [M+H]⁺ mért = 351.1339, C₂₀H₁₉N₂O₄ várt érték 351.1345.

5.5. Általános eljárás 2-benzilamino-3-formilkinolinok előállítására (24)

5 g 2-benzilamino-3-(1,3-dioxolán-2-il)-kinolint (**30**) feloldottam tetrahidrofuránban, hogy 0,2 M-os oldatot kapjak. Ezután kb. 15 ml 1 M-os HCl-oldatot adtam az elegyhez. A reakciókat 1 éjszakán át (illetve hétvégén keresztül) kevertetem szobahőmérsékleten. Ezt követően az oldatokhoz 250 ml etil-acetátot és 250 ml NaHCO₃-oldatot adtam, majd a szerves fázist 100 ml vízzel és 100 ml telített NaCl oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes MgSO₄ felett szárítottam, majd az oldatot bepároltam, és megkaptam a kívánt terméket.

2-Benzilamino-3-formilkinolin (24a)

A termék sárga színű kristályos anyag. (Termelés: 100%)

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.05 (s, 1H, CHO), 8.75 (s, 1H, H-4), 8.43 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz, NH), 7.88 (dm, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-5), 7.69 (tm, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-7), 7.56 (dm, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-8), 7.42 (dm, 2H, $J = 7.4$ Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.33 (tm, 2H, $J = 7.4$ Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.28 (tm, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-6), 7.25 (tm, 1H, $J = 7.4$ Hz, Ph-4'H), 4.80 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz, NCH_2); ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 194.9 (CHO), 154.4 (q, C-2), 150.5 (q, C-8a), 149.6 (CH, C-4), 140.1 (q, Ph-1'C), 134.0 (CH, C-7), 130.2 (CH, C-5), 128.9 (2xCH, Ph-3'H és Ph-5'H), 128.1 (2xCH, Ph-2'H és Ph-6'H), 127.4 (CH, Ph-4'C), 126.4 (CH, C-8), 123.0 (CH, C-6), 122.3 (q, C-4a), 117.7 (q, C-3), 44.1 (NCH_2); IR (KBr, cm^{-1}): 3349, 1667; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 263.1180, $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ várt érték 263.1184.

2-Benzilamino-3-formil-6-metoxikinolin (24b)

A termék sárga színű kristályos anyag. (Termelés: 89%)

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.05 (s, 1H, CHO), 8.64 (s, 1H, H-4), 8.27 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz, NH), 7.52 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-8), 7.41 (dm, 2H, $J = 7.4$ Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.37 (dd, 1H, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, H-7), 7.33 (m, 2H, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.31 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, H-5), 7.24 (tm, 1H, $J = 7.4$ Hz, Ph-4'H), 4.76 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz, NCH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C -NMR: további mérések szükségesek; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 293.1283, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ várt érték 293.1290.

2-Benzilamino-3-formil-7-metoxikinolin (24c)

A termék sárga színű kristályos anyag. (Termelés: 99%)

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.95 (s, 1H, CHO), 8.60 (s, 1H, H-4), 8.49 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz, NH), 7.76 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-8), 7.44-7.21 (m, 5H, Ph-2-6'H), 6.95 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-8), 6.91 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, H-6), 4.81 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz, NCH_2), 3.89 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C -NMR: további mérések szükségesek; IR (KBr, cm^{-1}): 1667, 1612, 1248, 1148, 1023; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 293.1286, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ várt érték 293.1290.

2-Benzilamino-3-formil-8-metoxikinolin (24d)

A termék sárga színű kristályos anyag. (Termelés: 49%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.04 (s, 1H, CHO), 8.69 (s, 1H, H-4), 8.38 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, NH), 7.47 (dm, 2H, *J* = 7.4 Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.43 (m, 1H, H-5) 7.32 (tm, 2H, *J* = 7.4 Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.25 (tm, 1H, *J* = 7.4 Hz, Ph-4'H), 7.19 (m, 1H, H-6), 7.19 (m, 1H, H-7), 4.80 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, NCH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 194.92 (CHO), 153.59 (q, C-2), 153.54 (q, C-8), 149.33 (CH, C-4), 142.18 (q, C-8a), 140.15 (q, Ph-1'C), 128.81 (2xCH, Ph-3'H és Ph-5'H), 128.39 (2xCH, Ph-2'H és Ph-6'H), 127.36 (CH, Ph-4'C), 123.07 (q, C-4a), 122.83 (CH, C-6), 121.71 (CH, C-5), 117.52 (q, C-3), 113.34 (CH, C-7), 56.41 (OCH₃), 44.17 (NCH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 3348, 1657, 1247, 1156, 1077; HRMS [M+H]⁺ mért = 293.1284, C₁₈H₁₇N₂O₂ várt érték 293.1290.

2-Benzilamino-3-formil-8-metilkinolin (24e)

Bepárlás után sárga színű olajos anyagot kaptam, majd néhány óra múlva megindult a kristályosodás. A termék sárga színű kristályos anyag. (Termelés: 98%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.05 (s, 1H, CHO), 8.68 (s, 1H, H-4), 8.51 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, NH), 7.69 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-5), 7.55 (dm, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-7), 7.45 (dm, 2H, *J* = 7.4 Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.32 (tm, 2H, *J* = 7.4 Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.22 (tm, 1H, *J* = 7.4 Hz, Ph-4'H), 7.16 (dd, 1H, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz, H-6), 4.80 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, NCH₂), 2.50 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 194.8 (CHO), 153.6 (q, C-2), 149.6 (CH, C-4), 149.2 (q, C-8a), 140.5 (q, Ph-1'C), 133.8 (q, C-8), 133.7 (CH, C-7), 128.7 (2xCH, Ph-3'H és Ph-5'H), 128.2 (2xCH, Ph-2'H és Ph-6'H), 127.9 (CH, C-5), 127.2 (CH, Ph-4'C), 122.6 (CH, C-6), 121.9 (q, C-4a), 117.5 (q, C-3), 44.3 (NCH₂), 18.1 (CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 3373, 1661; HRMS [M+H]⁺ mért = 277.1335, C₁₈H₁₇N₂O várt érték 277.1341.

6-benzilamino-7-formil-[1,3]dioxolo[4,5-g]kinolin (24f)

A termék barnássárga színű szilárd anyag volt. (Termelés: 95%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.94 (s, 1H, CHO), 8.47 (s, 1H, H-8), 8.37 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, NH), 7.40 (dm, 2H, *J* = 7.3 Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.33 (tm, 2H, *J* = 7.3 Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.27 (s, 1H, H-9), 7.25 (tm, 1H, *J* = 7.3 Hz, Ph-4'H), 6.98 (s, 1H, H-4), 6.16 (s, „H, OCH₂O), 4.75 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, NCH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 194.14 (CHO), 154.37 (q, C-3), 153.97 (q, C-6), 149.71 (q, C-4a), 147.26 (CH, C-8), 145.15 (q, C-1), 140.26 (q, Ph-1'C), 128.86 (2xCH, Ph-3'H és Ph-5'H), 128.07 (2xCH, Ph-2'H és Ph-6'H), 127.32

(CH, Ph-4'C), 117.77 (q, C-8a), 115.01 (q, C-7), 104.69 (q, CH, C-9), 103.42 (CH, C-4), 102.48 (CH₂, C-2), 44.05 (NCH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 3340, 1657, 1617; HRMS [M+H]⁺ mért = 307.1078, C₁₈H₁₅N₂O₃ várt érték 307.1083.

5.6. Általános eljárás 6-benzil-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridinek (54-79) előállítására

Egy 30 ml-es mikrohullámú fiolába kimértem 100 mg 2-benzilamino-3-formilkinolint (**24**), majd feloldottam etanolban, hogy 0,1 M-os oldatot kapjak. Ezután 1 ekvivalens oxindol származékot (**37**) adtam az oldathoz, végül katalitikus mennyiségű (0,1 ekvivalens) morfolint csepegtettem az elegyhez. A fiolát lezártam, majd 1-3 órán keresztül 150 °C-on melegítettem az elegyet mikrohullámú reaktorban. A megjelent szilárd anyagot ezután eldobható polipropilén szűrőtölcséren (polietilén frit) szűrtem, majd etanollal mostam.

6-Benzil-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (**54**)

Szilárd anyag 1 és 2 óra után sem jelent meg, 3 óra után viszont a kívánt termék kivált az oldatból. A termék piros színű pelyhes szilárd anyag. (22 mg, termelés: 16%).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.18 (s, 1H, H-13), 8.99 (s, 1H, H-12), 8.24 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-1), 8.17 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-11), 8.10 (dm, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-4), 7.91 (tm, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-3), 7.64 (tm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-2), 7.58 (dm, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-8), 7.53 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.50 (tm, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-9), 7.27 (tm, 2H, *J* = 7.3, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.24 (tm, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-10), 7.20 (tm, 1H, *J* = 7.3, Ph-4'H), 6.24 (s, 2H, NCH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.6 (q, C-6a), 156.2 (q, C-7a), 147.2 (q, C-4a), 145.6 (q, C-5a), 139.8 (CH, C-13), 137.9 (q, Ph-1'C), 132.3 (CH, C-3), 130.2 (CH, C-9), 129.6 (q, C-11b), 129.1 (CH, C-1), 128.8 (2xCH, Ph-3'C és Ph-5'C), 128.6 (CH, C-12), 128.5 (2xCH, Ph-2'C és Ph-6'C), 128.0 (CH, C-4), 127.6 (CH, Ph-4'C), 125.5 (CH, C-2), 125.0 (q, C-11a), 124.7 (q, C-13a), 122.3 (CH, C-11), 121.4 (CH, C-10), 118.3 (CH, C-8), 116.8 (q, C-12a), 46.8 (NCH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 1615; HRMS [M+H]⁺ mért = 360.1497, C₂₅H₁₈N₃ várt érték 360.1501.

6-Benzil-2-metoxi-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (55)

A kívánt termék 3 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (27 mg, termelés: 20%).
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.01 (s, 1H, H-13), 8.97 (s, 1H, H-12), 8.16 (m, 1H, H-11), 8.01 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-4), 7.59 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-1), 7.56-7.15 (m, 5H, Ph-2-6'H), 7.56 (m, 1H, H-8), 7.55 (dd, 1H, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, H-9), 7.49 (m, 1H, H-9), 7.23 (m, 1H, H-10), 6.21 (s, 2H, NCH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1650, 1210, 1122, 1037; HRMS [M+H]⁺ mért = 390.1604, C₂₆H₂₀N₃O várt érték 390.1606

6-Benzil-3-metoxi-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (56)

A kívánt termék 2,5 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (6 mg, termelés: 4,5%).
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.08 (s, 1H, H-13), 8.96 (s, 1H, H-12), 8.15 (m, 1H, H-11), 8.14 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-1), 7.56 (m, 1H, H-8), 7.52-7.15 (m, 5H, Ph-2-6'H), 7.48 (m, 1H, H-9), 7.42 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H-4), 7.28 (dd, 1H, *J*₁ = 9.1 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz, H-2), 7.23 (m, 1H, H-10), 6.26 (s, 2H, NCH₂), 3.99 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1657, 1612, 1524; HRMS [M+H]⁺ mért = 390.1602, C₂₆H₂₀N₃O várt érték 390.1606

6-Benzil-4-metoxi-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (57)

Szilárd anyag 1, 2 és 3,5 óra után sem jelent meg rögtön, viszont 3,5 óra után szobahőmérsékletre való visszahűlés után néhány perccel a kívánt termék kivált az oldatból. A termék piros színű szilárd anyag. (6 mg, termelés: 4.5%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.12 (s, 1H, H-13), 8.96 (s, 1H, H-12), 8.15 (dm, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-11), 7.76 (dm, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-1), 7.72 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.59 (dm, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-8), 7.54 (tm, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-2), 7.51 (tm, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-9), 7.36 (dm, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-3), 7.26 (tm, 2H, *J* = 7.3 Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.24 (tm, 1H, *J* = 7.3, H-10), 7.20 (m, 1H, Ph-4'H), 6.23 (s, 2H, NCH₂), 4.08 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1648, 1613, 1250, 1143, 1054; HRMS [M+H]⁺ mért = 390.1603, C₂₆H₂₀N₃O várt érték 390.1606

6-Benzil-11-klór-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (58)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (31 mg, termelés: 23%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.41 (s, 1H, H-13), 9.24 (s, 1H, H-12), 8.23 (dm, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-1), 8.13 (dm, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-4), 7.95 (tm, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-3), 7.67 (tm, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-2), 7.60 (dm, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-8), 7.54 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-9), 7.52 (dm, 2H, $J = 7.2$ Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.30 (dm, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-10), 7.27 (tm, 2H, $J = 7.2$ Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (tm, 1H, $J = 7.2$ Hz, Ph-4'H), 6.27 (s, 2H, NCH_2); IR (KBr, cm^{-1}): 1652, 1607; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 394.1108, $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClN}_3$ várt érték 394.1111.

6-Benzil-11-klór-3-metoxi-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (59)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (20 mg, termelés: 16%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.25 (s, 1H, H-13), 9.17 (s, 1H, H-12), 8.11 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-1), 7.57 (dm, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-10), 7.51 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.50 (m, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-9), 7.46 (m, 1H, H-4), 7.31 (dd, 1H, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, H-2), 7.27 (tm, 2H, $J = 7.8$ Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.27 (m, 1H, H-8), 7.21 (tm, 1H, $J = 7.8$ Hz, Ph-4'H), 6.31 (s, 2H, NCH_2), 4.02 (s, 3H, OCH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1601, 1566; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 425.1245, $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}$ várt érték 424.1217.

6-Benzil-10-klór-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (60)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék bordó színű szilárd anyag. (23 mg, termelés: 15%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.19 (s, 1H, H-13), 9.05 (s, 1H, H-12), 8.25 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-11), 8.24 (dm, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-1), 8.11 (dm, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-4), 7.92 (tm, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-3), 7.64 (tm, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-2), 7.58 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-8), 7.55 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.50 (dd, 1H, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, H-9), 7.27 (tm, 2H, $J = 7.3$ Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (tm, 1H, $J = 7.3$ Hz, Ph-4'H), 6.25 (s, 2H, NCH_2); IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1614; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 394.1108, $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClN}_3$ várt érték 394.1111.

6-Benzil-9-klór-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (61)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (13 mg, termelés: 8.7%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.16 (s, 1H, H-13), 8.98 (s, 1H, H-12), 8.22 (dm, 1H, $J =$

8.0 Hz, H-1), 8.13 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-11), 8.10 (dm, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-4), 7.91 (tm, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-3), 7.63 (tm, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-2), 7.59 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H-8), 7.55 (dm, 2H, $J = 7.4$ Hz, Ph-2'H és Ph-6'H) 7.27 (tm, 2H, $J = 7.4$ Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.25 (dd, 1H, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, H-10), 7.20 (tm, 1H, $J = 7.4$ Hz, Ph-4'H), 6.25 (s, 2H, NCH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 1651, 1607; HRMS [M+H]⁺ mért = 394.1105, C₂₅H₁₇ClN₃ várt érték 394.1111.

6-Benzil-9-klór-2-metoxi-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (62)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (16 mg, termelés: 11%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.06 (s, 1H, H-13), 9.01 (s, 1H, H-12), 8.16 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-11), 8.04 (dm, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-4), 7.60 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-8), 7.60 (m, 1H, H-1), 7.59 (m, 1H, H-3), 7.54 (dm, 2H, $J = 7.3$ Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.26 (m, 2H, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.25 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, H-10), 7.19 (tm, 1H, $J = 7.3$ Hz, Ph-4'H), 6.25 (s, 2H, NCH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 2965, 1210, 1122, 1033; HRMS [M+H]⁺ mért = 424.1211, C₂₆H₁₉ClN₃O várt érték 424.1217.

6-Benzil-9-klór-4-metoxi-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (63)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (11 mg, termelés: 7.6%).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.14 (s, 1H, H-13), 9.01 (s, 1H, H-12), 8.16 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-11), 7.78 (dm, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-1), 7.74 (dm, 2H, $J = 7.2$ Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.63 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-8), 7.56 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-2), 7.38 (dm, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-3), 7.27 (m, 1H, H-10), 7.26 (m, 2H, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (tm, 1H, $J = 7.2$, Ph-4'H), 6.26 (s, 2H, NCH₂), 4.10 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1647, 1607, 1245, 1159, 1052; HRMS [M+H]⁺ mért = 424.1211, C₂₆H₁₉ClN₃O várt érték 424.1217.

6-Benzil-9-klór-4-metil-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (64)

A kívánt termék 3 óra után kivált. A termék mályvaszínű szilárd anyag. (4 mg, termelés: 2.7%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.20 (s, 1H, H-13), 9.09 (s, 1H, H-12), 8.21 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-11), 8.09 (dm, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-1), 7.79 (dm, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-3), 7.65 (d, 1H, $J = 1.9$

Hz, H-8), 7.54 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-2), 7.54 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.29 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, H-10), 7.28 (tm, 2H, $J = 7.3$ Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.21 (tm, 1H, $J = 7.3$ Hz, Ph-4'H), 6.27 (s, 2H, NCH_2), 2.78 (s, 3H, CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1645, 1604, 1570; HRMS $[M+H]^+$ mért = 408.1263, $C_{26}H_{19}ClN_3$ várt érték 408.1268.

6-Benzil-8-klór-2-metoxi-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (65)

1 óra után narancsárga színű szilárd anyag vált ki, ami HPLC-MS mérés alapján a köztitermék volt. Ezután további 1 órás reakció után a kívánt termék vált ki. A termék piros színű pelyhes szilárd anyag. (70 mg, termelés: 48%)

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.09 (brs, 1H, H-12), 9.09 (brs, 1H, H-13), 8.15 (dd, 1H, $J_1 = 7.4$ Hz, $J_2 = 0.7$ Hz, H-11), 8.06 (dm, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-4), 7.62 (m, 1H, H-1), 7.61 (dm, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-3), 7.61 (dm, 2H, $J = 7.4$ Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.55 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 0.7$ Hz, H-9), 7.28 (tm, 2H, $J = 7.4$ Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.23 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-10), 7.21 (tm, 1H, $J = 7.4$ Hz, Ph-4'H), 6.29 (s, 2H, NCH_2), 3.98 (s, 3H, OCH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1641, 1211, 1118, 1027; HRMS $[M+H]^+$ mért = 424.1216, $C_{26}H_{19}ClN_3O$ várt érték 424.1217.

6-Benzil-8-klór-3-metoxi-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (66)

A kívánt termék 2 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (52 mg, termelés: 36%)

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.09 (s, 1H, H-13), 9.03 (s, 1H, H-12), 8.13 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-1), 8.11 (dm, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-11), 7.58 (dm, 2H, $J = 7.5$ Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.53 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-9), 7.45 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-4), 7.29 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, $J = 2.5$ Hz, H-2), 7.28 (m, 2H, $J = 7.5$ Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.22 (tm, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-10), 7.21 (tm, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ph-4'H), 6.31 (s, 2H, NCH_2), 4.02 (s, 3H, OCH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1602, 1215, 1127, 1021; HRMS $[M+H]^+$ mért = 424.1213, $C_{26}H_{19}ClN_3O$ várt érték 424.1217.

6-Benzil-11-fluor-6H-benzo[b]indolo[3,2-g][1,8]naftiridin (67)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (21 mg, termelés: 15%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.32 (s, 1H, H-13), 8.98 (s, 1H, H-12), 8.22 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-1), 8.13 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-4), 7.94 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-3), 7.66 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-2), 7.55 (m, 1H, H-9), 7.53 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.46 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-8), 7.27 (tm, 2H, *J* = 7.4 Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.21 (tm, 1H, *J* = 7.4 Hz, Ph-4'H), 7.07 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-10), 6.26 (s, 2H, NCH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 1614, 1247; HRMS [M+H]⁺ mért = 378.1401, C₂₅H₁₇FN₃ várt érték 378.1407.

6-Benzil-11-fluor-2-metoxi-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (68)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (16 mg, termelés: 11%).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.14 (s, 1H, H-13), 8.95 (s, 1H, H-12), 8.04 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-4), 7.58 (dd, 1H, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 2.9 Hz, H-3), 7.56-7.17 (m, 5H, Ph-2-6'H), 7.54 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-1), 7.53 (m, 1H, H-9), 7.44 (dm, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-8), 7.05 (m, 1H, H-10), 6.23 (s, 2H, NCH₂), 3.95 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1625, 1254, 1224, 1122, 1026; HRMS [M+H]⁺ mért = 408.1508, C₂₆H₁₉FN₃O várt érték 408.1512.

6-Benzil-11-fluor-3-metoxi-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (69)

A kívánt termék 2 óra után kivált. A termék narancsárga színű szilárd anyag. (19 mg, termelés: 14%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.21 (s, 1H, H-13), 8.95 (s, 1H, H-12), 8.12 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-1), 7.53-7.17 (m, 5H, Ph-2-6'H), 7.51 (m, 1H, H-9), 7.45 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H-4), 7.44 (m, 1H, H-8), 7.31 (dd, 1H, *J* = 9.1 Hz, *J* = 2.3 Hz, H-2), 7.05 (m, 1H, H-10), 6.28 (s, 2H, NCH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1619, 1265, 1242, 1165, 1022; HRMS [M+H]⁺ mért = 408.1510, C₂₆H₁₉FN₃O várt érték 408.1512.

6-Benzil-10-fluor-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (70)

A kívánt termék 2 óra után kivált. A termék bordó színű pelyhes szilárd anyag. (23 mg, termelés: 16%)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.20 (s, 1H, H-13), 9.05 (s, 1H, H-12), 8.25 (dm, 1H, J = 8.4 Hz, H-1), 8.10 (dm, 1H, J = 8.5 Hz, H-4), 8.05 (dd, 1H, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 2.7 Hz, H-11), 7.92 (tm, 1H, J = 8.4 Hz, H-3), 7.64 (tm, 1H, J = 8.4 Hz, H-2), 7.57 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 4.5 Hz, H-8), 7.52 (dm, 2H, J = 7.5 Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.33 (m, 1H, H-9), 7.27 (tm, 2H, J = 7.5 Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (m, 1H, J = 7.5 Hz, Ph-4'H), 6.22 (s, 2H, NCH_2); IR (KBr, cm^{-1}): 1656, 1536; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 378.1405, $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{FN}_3$ várt érték 378.1407.

6-Benzil-10-metil-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (71)

Az elegyet 3 órán keresztül melegítettem. Szilárd anyag nem vált ki, ezért egy hétvégén keresztül állni hagytam az oldatot. Ezt követően kivált az oldatból a kívánt termék. A termék piros színű szilárd anyag. (5 mg, termelés: 3.7%).

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.16 (s, 1H, H-13), 8.92 (s, 1H, H-12), 8.23 (dm, 1H, J = 8.5 Hz, H-1), 8.09 (dm, 1H, J = 8.5 Hz, H-4), 7.97 (m, 1H, H-11), 7.90 (tm, 1H, J = 8.5 Hz, H-3), 7.63 (tm, 1H, J = 8.5 Hz, H-2), 7.52 (dm, 2H, J = 7.2 Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.46 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-8), 7.32 (dm, 1H, J = 8.0 Hz, H-9), 7.27 (tm, 2H, J = 7.2, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (tm, 1H, J = 7.2, Ph-4'H), 6.21 (s, 2H, NCH_2), 2.46 (s, 3H, CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 3059, 1654, 1614; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 374.1655, $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3$ várt érték 374.1657.

6-Benzil-9-trifluormetil-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (72)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (20 mg, termelés: 15%)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.27 (s, 1H, H-13), 9.24 (s, 1H, H-12), 8.39 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-11), 8.28 (dm, 1H, J = 8.1 Hz, H-1), 8.13 (dm, 1H, J = 8.3 Hz, H-4), 7.95 (tm, 1H, J = 8.3 Hz, H-3), 7.88 (d, 1H, J = 0.8 Hz, H-8), 7.67 (tm, 1H, J = 8.1 Hz, H-2), 7.58 (dd, 1H, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 0.8 Hz, H-10), 7.55 (dm, 2H, J = 7.3 Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.27 (tm, 2H, J = 7.3 Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.21 (m, 1H, J = 7.3 Hz, Ph-4'H), 6.27 (s, 2H, NCH_2); IR (KBr, cm^{-1}): 1617, 1319, 1165; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 428.1371, $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3$ várt érték 428.1375

6-Benzil-8,10-dibróm-3-metoxi-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (73)

1 óra után a kivált anyag HPLC-MS mérés alapján az intermediér volt. További 1 órás reakció után a kívánt termék vált ki az oldatból. A termék narancssárga színű szilárd anyag. (109 mg, termelés: 58%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.15 (s, 1H, H-12), 9.14 (s, 1H, H-13), 8.42 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-11), 8.18 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-1), 7.85 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-9), 7.57 (dm, 2H, *J* = 7.4 Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.48 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-4), 7.33 (dd, 1H, *J* = 9.1 Hz, *J* = 2.6 Hz, H-2), 7.28 (tm, 2H, *J* = 7.4 Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.21 (tm, 1H, *J* = 7.4 Hz, Ph-4'H), 6.31 (s, 2H, NCH₂), 4.04 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1600, 1262, 1159, 1028; HRMS [M+H]⁺ mért = 545.9818, C₂₆H₁₈Br₂N₃O várt érték 545.9817.

6-Benzil-11-klór-8-metil-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (74)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék bordó színű szilárd anyag. (36 mg, termelés: 23%).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.34 (s, 1H, H-13), 9.17 (s, 1H, H-12), 8.21 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-1), 8.14 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-4), 7.94 (tm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-3), 7.66 (tm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-2), 7.64 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.38 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-9), 7.27 (m, 2H, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (m, 1H, Ph-4'H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-10), 6.31 (s, 2H, NCH₂), 2.60 (brs, 3H, CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1651, 1607; HRMS [M+H]⁺ mért = 408.1262, C₂₆H₁₉ClN₃ várt érték 408.1268.

6-Benzil-11-klór-8-metil-3-metoxi-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (75)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék piros színű szilárd anyag. (42 mg, termelés: 28%).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.22 (s, 1H, H-13), 9.13 (s, 1H, H-12), 8.10 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-1), 7.61 (m, 2H, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.47 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H-4), 7.34 (brd, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-9), 7.30 (dd, 1H, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz), 7.28 (m, 2H, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.21 (m, 1H, Ph-4'H), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-10), 6.32 (s, 2H, NCH₂), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 2.59 (s, 3H, CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1605, 1262, 1166, 1015; HRMS [M+H]⁺ mért = 438.1369, C₂₇H₂₁ClN₃O várt érték 438.1373.

6-Benzil-11-bróm-8-metoxi-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (76)

A kívánt termék 2 óra után kivált. A termék sötétlila színű szilárd anyag. (68 mg, termelés: 38%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.39 (s, 1H, H-13), 9.35 (s, 1H, H-12), 8.22 (dm, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-1), 8.12 (dm, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-4), 7.94 (tm, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-3), 7.66 (m, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-2), 7.54 (dm, 2H, *J* = 7.2 Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H-10), 7.27 (tm, 2H, *J* = 7.2 Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (tm, 1H, *J* = 7.2 Hz, Ph-4'H), 7.13 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H-9), 6.30 (s, 2H, NCH₂), 4.02 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 2830, 1210, 1107, 1047; HRMS [M+H]⁺ mért = 468.0707, C₂₆H₁₉BrN₃O várt érték 468.0711.

6-Benzil-11-bróm-2,8-dimetoxi-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (77)

A kívánt termék 2 óra után kivált. A termék sötétlila színű szilárd anyag. (97 mg, termelés: 57%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.36 (s, 1H, H-12), 9.28 (s, 1H, H-13), 8.05 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-4), 7.61 (dd, 1H, *J*₁ = 9.3 Hz, *J*₂ = 2.9 Hz, H-3), 7.56 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-1), 7.49 (dm, 2H, *J* = 7.1 Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-10), 7.27 (tm, 2H, *J* = 7.1 Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (tm, 1H, *J* = 7.1 Hz, Ph-4'H), 7.12 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-9), 6.27 (s, 2H, NCH₂), 3.97 (s, 3H, 8-OCH₃), 3.96 (s, 3H, 2-OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1637, 1208, 1108, 1011; HRMS [M+H]⁺ mért = 498.0813, C₂₇H₂₁BrN₃O₂ várt érték 498.0817.

6-Benzil-11-klór-8,10-dimetoxi-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (78)

A kívánt termék 2 óra után kivált. A szilárd anyag NMR-spektrum alapján tartalmazta a kívánt terméket és egyéb szennyezőt is, ezért acetonnal szuszpendáltattam, és kiszűrtem a terméket. A termék sötétlila színű szilárd anyag. (55 mg, termelés: 32%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.34 (s, 1H, H-13), 9.22 (s, 1H, H-12), 8.19 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-1), 8.09 (dm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-4), 7.92 (tm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-3), 7.64 (tm, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-2), 7.50 (dm, 2H, *J* = 7.8 Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.27 (tm, 2H, *J* = 7.8 Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (tm, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ph-4'H), 7.02 (s, 1H, H-9), 6.22 (s, 2H, NCH₂), 4.03+3.95 (s+s, 6H, 8-OCH₃ és 10-OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1645, 1614, 1237, 1131, 1047; HRMS [M+H]⁺ mért = 454.1320, C₂₇H₂₁ClN₃O₂ várt érték 454.1322.

6-Benzil-11-klór-3,8,10-trimetoxi-6*H*-benzo[*b*]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (79)

A kívánt termék 1 óra után kivált. A termék sötétlila színű pelyhes szilárd anyag. (80 mg, termelés: 48%).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.17 (s, 1H, H-13), 9.15 (s, 1H, H-12), 8.07 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-1), 7.53-7.16 (m, 5H, Ph-2-6'H), 7.42 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H-4), 7.27 (dd, 1H, *J* = 9.1 Hz, *J* = 2.3 Hz, H-2), 6.99 (s, 1H, H-9), 6.25 (s, 2H, NCH₂), 4.07+3.95 (s+s, 6H, 8-OCH₃ és 10-OCH₃), 4.01 (s, 3H, 3-OCH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1611, 1543; HRMS [M+H]⁺ mért = 484.1426, C₂₈H₂₃ClN₃O₃ várt érték 484.1428.

5.7. Eljárás 12-benzil-12*H*-benzo[*b*]pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (80) előállítására

Egy 30 ml-es mikrohullámú fiolába kimértem 100 mg 2-benzilamino-3-formilkinolint (**24a**), majd feloldottam etanolban, hogy 0,1 M-os oldatot kapjak. Ezután 1 ekvivalens 1,3-dihidropirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ont (**47a**) adtam az oldathoz, végül katalitikus mennyiségű (0,1 ekvivalens) morfolint csepegtettem az elegyhez. A fiolát lezártam, majd 1 órán keresztül 150 °C-on melegítettem az elegyet mikrohullámú reaktorban. A megjelölt szilárd anyagot ezután eldobható polipropilén szűrőtölcséren (polietilén frit) szűrtem, etanollal mostam. A termék narancssárga színű pelyhes szilárd anyag. (76 mg, termelés: 55%)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.29 (s, 1H, H-6), 9.15 (s, 1H, H-5), 8.53 (m, 1H, H-4), 8.51 (m, 1H, H-2), 8.29 (dm, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-7), 8.16 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-10), 7.96 (tm, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-9), 7.69 (tm, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-8), 7.57 (dm, 2H, *J* = 7.3 Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.28 (m, 2H, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.24 (m, 1H, H-3), 7.21 (tm, 1H, *J* = 7.2 Hz, Ph-4'H), 6.30 (s, 2H, NCH₂); IR (KBr, cm⁻¹): 1662, 1604; HRMS [M+H]⁺ mért = 361.1450, C₂₄H₁₇N₄ várt érték 361.1453.

5.8. Eljárás 7-benzil-7*H*-benzo[*b*][1,3]tiazolo[5',4':4,5]indolo[3,2-*g*][1,8]naftiridin (81) előállítására

Egy 30 ml-es mikrohullámú fiolába kimértem 100 mg 2-benzilamino-3-formilkinolint (**24a**), majd feloldottam etanolban, hogy 0,1 M-os oldatot kapjak. Ezután 1 ekvivalens 6,8-dihidropirrolo[2,3-*g*][1,3]benzotiazol-7-ont (**50**) adtam az oldathoz, végül katalitikus

menyiségű (0,1 ekvivalens) morfolint csepegtettem az elegyhez. A fiolát lezártam, majd 1 órán keresztül 150 °C-on melegítettem az elegyet mikrohullámú reaktorban. A megjelent szilárd anyagot ezután eldobható polipropilén szűrőtölcséren (polietilén frit) szűrtem, etanollal mostam. A termék barna színű szilárd anyag. (95 mg, termelés: 60%)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.43 (s, 1H, H-13), 9.37 (s, 1H, H-2), 9.05 (s, 1H, H-14), 8.25 (m, 1H, H-12), 8.24+7.82 (d+d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-4 és H-5), 8.16 (dm, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-9), 7.96 (tm, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-10), 7.68 (tm, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-11), 7.59 (dm, 2H, $J = 7.4$ Hz, Ph-2'H és Ph-6'H), 7.27 (m, 2H, $J = 7.4$ Hz, Ph-3'H és Ph-5'H), 7.20 (tm, 1H, $J = 7.4$ Hz, Ph-4'H), 6.36 (s, 2H, $N\text{CH}_2$); IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 1601; HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ mért = 417.1168, $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{S}$ várt érték 417.1174.

6. Összefoglalás

Munkám során sikeresen előállítottam hat különböző 2-benzilamino-3-formilkinolint, majd ezeket sikeresen reagáltattam oxindolokkal mikrohullámú körülmények között. Ezen az úton az irodalomban eddig nem leírt 28 új heterociklust állítottam elő egyszerű kiinduló anyagokat felhasználva, több példán megmutatva a módszer használhatóságát. Munkámat még további oxindolok felhasználásával tervezem folytatni egy kisebb molekulakönyvtár létrehozása érdekében.

7. Irodalomjegyzék

1. Boakye-Yiadom, K. *Quarterly Journal of Crude Drug Research*, **1979**, 17(2), 78-80.
2. Bracca, A. B. J., Heredia, D. A., Larghi, E. L., Kaufman, T. S. *European Journal of Organic Chemistry*, **2014**, (36), 7979–8003.
3. Lavrado, J., Moreira, R., Paulo, A. *Current Medicinal Chemistry*, **2010**, 17(22), 2348–2370.
4. Nyerges, M., Biró, K., Tatai, J., Pollák, B., Molnár, M. *Heterocycles*, **2022**, 104(10), 1745.
5. Vilsmeier, A., Haack, A. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft. Abteilung B, Abhandlungen*, **1927**, 60(1), 119–122.
6. Meth-Cohn, O., Narine, B., Tarnowski, B. *Journal of the Chemical Society*, **1981**, 1520.
7. Tóth, J., Somfai, B., Bogáts, G., Dancsó, A., Tőke, L., Nyerges, M. *Synthetic Communications*, **2009**, 39(13), 2258–2270.
8. Nyerges, M., Pintér, Á., Virányi, A., Bogáts, G., Tőke, L. *Tetrahedron*, **2005**, 61(34), 8199–8205.
9. Gedye, R., Smith, F. E., Westaway, K. C., Ali, H. M., Baldisera, L., Laberge, L., Rousell, J. *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27(3), 279–282.
10. Hesse, J. A., Wilson, R. C. *Analytical Chemistry*, **1974**, 46(8), 1160.
11. Giguere, R. J., Bray, T., Duncan, S. M., Majetich, G. *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27(41), 4945–4948.
12. Keglevich, G., Kiss, N. Z. *Magyar Kémiai Folyóirat, Kémiai Közlemények (Online)*, **2018**, 124(1–2), 25–29.

13. Ondruschka, B., Bonrath, W., Stuerge, D. *Development and Design of Reactors in Microwave-Assisted Chemistry*. **2012**, 57–103.
14. Bougrin, K., Loupy, A., Soufiaoui, M. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, **2005**, 6(2–3), 139–167.
15. De La Hoz, A., Díaz-Ortiz, Á., Moreno, A. *Current Organic Chemistry*, **2004**, 8(10), 903–918.
16. Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B., Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, 57(45), 9225–9283.
17. Kiss, N. Z., Bálint, E., & Keglevich, G. *Springer briefs in molecular science* **2016**, (pp. 11–45).
18. Hayes Brittany L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*. **(2002)**
19. Subbaraju, G. V., Kavitha, J., Dodda, R., Jiménez, J. I. *Journal of Natural Products*, **2004**, 67(3), 461–462.
20. Gabriel, S., Eschenbach, G. *Chemische Berichte*, **1897**, 30(3), 3017–3022.
21. Holt, S. J., Petrow, V. *Journal of the Chemical Society*, **1947**, 607.
22. Kraus, G. A., Guo, H. *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51(31), 4137–4139.
23. Sundaram, G. S. M., Chelvam, V., Kumar, U. K. S., Ila, H., Junjappa, H. *The Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 69(17), 5760–5762.
24. Engqvist, R., Bergman, J. *Organic Preparations and Procedures International*, **2004**, 36(4), 386–390.
25. Ghorbani-Vaghei, R., Malaekhepoor, S. M. *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53(35), 4751–4753.
26. Nyerges, M., Gráczol-Fördös, E., Novák, T., Bogáts, G., Fejes, I., Perron-Sierra, F. *Heterocycles*, **2013**, 87(10), 2053.

27. Mastalarz, H., Jasztold-Howorko, R., Rulko, F., Croisy, A., Carrez, D. *Archiv Der Pharmazie*, **2004**, 337(8), 434–439.
28. Beauchard, A., Jaunet, A., Murillo, L., Baldeyrou, B., Lansiaux, A., Cherouvrier, J., Domon, L., Picot, L., Bailly, C., Besson, T. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 44(10), 3858–3865.
29. Shen, Q., Ogata, T., Hartwig, J. F. *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, 130(20), 6586–6596.
30. Josiphos SL-J009-1 Pd G3 www.sigmaaldrich.com