



Alkaloidszármazékok szintézise

OTKA zárójelentés:

2004- 2008.

Témavezető: Nyerges Miklós az MTA doktora

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémiai Technológiai Tanszékén a nyolcvanas évek elején kezdtek foglalkozni az 1,3-dipoláris cikloaddíciók egyik érdekes csoportjának beható vizsgálatával; a dihidroizokinolin-származékból azometin-ilideket generáltak, s azokból dipolarofillel cikloadduktokat állítottak elő, szerkezetüket behatóan tanulmányozták. Kutatómunkánk során az elsődleges célkitűzés ezen cikloaddíciós reakciók alkaloidkémiailag alkalmazása volt, a pályázati időszakban folyt támogatott kutatás egy jelentős része ehhez a témakörhöz kötődik. Eközben az azometin-ilidek kémiájának területén világszerte intenzív vizsgálatok folyt és folyik. Több százra becsülhető azoknak a közleményeknek a száma, amelyek a dipólok e képviselőjének előállításával, viselkedésével és szintetikus hasznosításával foglalkoztak. Ezért talán kissé meglepő, hogy e hatalmas érdeklődés ellenére is mennyi új reakció, szintetikus felhasználási lehetőség maradt felfedezésre várva. Ezek az általunk felismert, „nem hagyományos”, azometin-ilid intermediereken keresztülhaladó átalakulásokat tanulmányoztuk, alkaloidok vagy azok analogonjainak előállítása céljából.

Legfontosabb eredménynek az egyszerű reagensekkel, többnyire enyhe körülmények között végrehajtott reakciók szinte elképzelhetetlen változatosságát tartjuk, ami a szakterület elméleti ismeretanyagának gazdagításán túlmenően a preparatív szerves kémia eszköztárát is bővíti. A bemutatott kémiai átalakítások, amelyek még messze nem merítették ki a témában rejlő lehetőségeket, elsősorban a biológiailag aktív molekulák szintézisével foglalkozó heterociklusos kémikusok számára jelenthetnek közvetlen segítséget, hiszen ezáltal bonyolult új szerkezetek-ésetenként a kombinatórikus kémia eszközeivel is-könnyen szintetizálhatók lehetnek. Nem törekedtünk arra, hogy eredményeinket valamely iparilag is jelentős termék új vagy előnyösebb előállításában hasznosítsuk, de rámutattunk néhány élettanilag fontos hatású és a jövőben talán gyógyszerként is megjelenő alkaloid vagy analogonjainak az eddigieknél egyszerűbb előállítási lehetőségeire. Ugyancsak a gyakorlati megvalósítást segíthetik elő egyes cikloaddíciók kivitelezésére alkalmazott metodikai újdonságaink is.

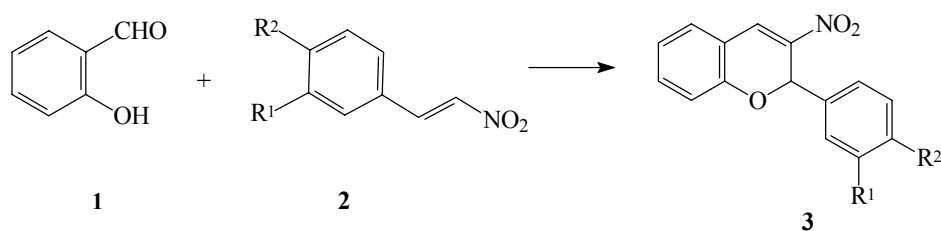
Az elért eredmények ismertetése az alábbi fejezetekre osztva található meg a zárójelentésben:

- 1. 3-Nitrokromén-származékok alkalmazása 2π komponensként azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójában*
- 2. Új, egyedényes eljárás hexahidro-pirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítására*
- 3. 1,7-Elektrociklizációs reakciók további vizsgálata – azepin gyűrűt tartalmazó indolszármazékok előállítása*
- 4. Pirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítása azometin-ilidek 1,5-dipoláris ciklizációjával – A lamellarin alkaloidok gyűrűrendszerének egyszerű szintézise*
- 5. Új β -karbolin-származékok előállítása azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációjával*
- 6. A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin és a 3,4-dihidro- β -karbolin új reakciói dipolarofilekkel*
- 7. Pirrolidin származékok oxidációja N-bróm-szukcinimiddal (a) Benzpirano[3,4-c]pirrolidin-1,3-dionok előállítása (b) Pirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítása*

8. Új kinolin-származékok előállítása azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójával
9. Pirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítása azometin-ilidek 1,5-dipoláris ciklizációjával
10. Új kinolin-származékok előállítása azometin-ilidek intramolekuláris 1,3-dipoláris cikloaddíciójával
11. 1,2-Diaril-pirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítása azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddícióját követő Suzuki kapcsolással
12. Ningalin intermedierek előállítása 1,5-elektrociklizációs reakcióban

1. 3-Nitrokromén-származékok alkalmazása 2π komponensként azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójában¹

A cikloaddíciós kísérletekben dipolarofilként használt 3-nitro-kromén származékokat (3) Yao és munkatársai módszerével állítottuk elő.² Ennek során a megfelelő 2-aryl-nitroetiléneket (2) szalicilaldehid (1) feleslegével melegítettük katalitikus mennyiségű DABCO jelenlétében mindenféle oldószer nélkül. A reakció minden esetben gyorsan, melléktermékek képződése nélkül játszódott le. Az eredeti módszeren annyi változtatást eszközöltünk, hogy a szalicilaldehid feleslegétől nem a közleményben leírt oszlopkromatográfias módszerrel, hanem egyszerű vizes – lúgos kirázással szabadultunk meg (1. ábra).

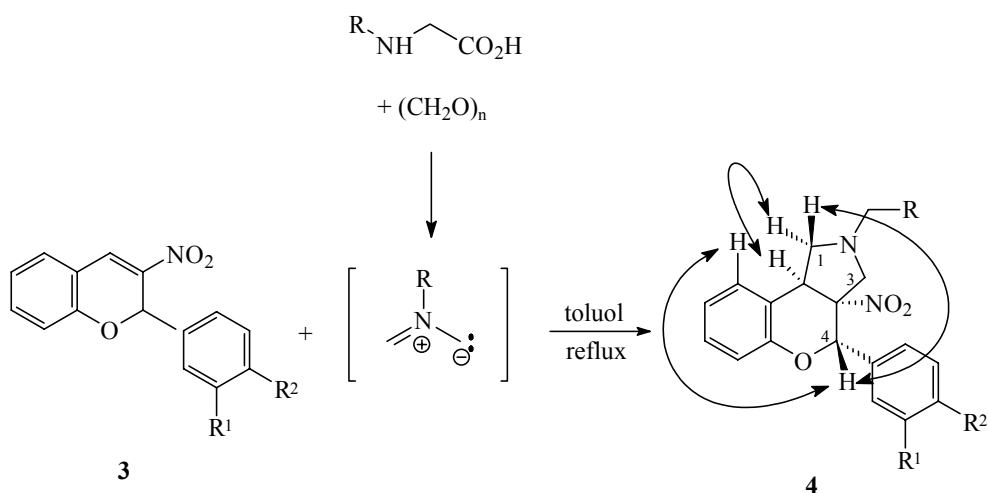


1. ábra

Nem-stabilizált azometin-ilidek cikloaddíciója 3-nitro-kromén származékokra

Az első kísérletek során a legegyszerűbb szerkezetű, nem-stabilizált azometin-ilideket alkalmaztuk dipólként a tervezett 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciókban. Ezeket az instabil intermediereket szarkozin vagy *N*-benzil-glicin és paraformaldehid reakciójában állítottuk elő a dipolaril jelenlétében az úgynevezett dekarboxilezéses azometin-ilid előállítási módszert alkalmazva.³ Az összes kipróbált 3-nitro-kromén származék (3a-e) az alkalmazott reakciókörülmények között könnyen reagált a képződő azometin-iliddel, jó termeléssel adva a

várt 3a-nitro-4-aryl-benzopirano[3,4-c]-pirrolidin származékokat (**4**) (2. ábra). A kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.



	R^1	R^2	Kiindulási anyag	R	Termék	Reakcióidő (h)	Termelés (%)
1.	H	H	3a	Me	4a	3	93
2.	H	H	3a	Bn	4b	5	72
3.	H	MeO	3b	Me	4c	5	94
4.	H	MeO	3b	Bn	4d	5	85
5.	H	Cl	3c	Me	4e	5	89
6.	H	Cl	3c	Bn	4f	5	83
7.	MeO	MeO	3d	Me	4g	12	75
8.	MeO	MeO	3d	Bn	4h	16	68
9.	NO ₂	H	3e	Me	4i	1	84
10.	NO ₂	H	3e	Bn	4j	1	79

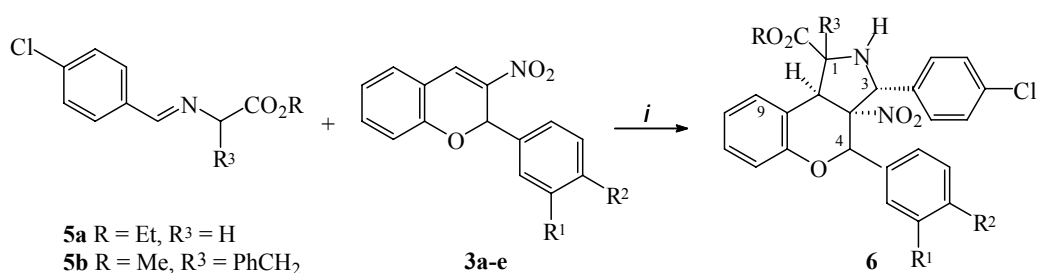
1. táblázat

Az egyes reakciók végbemeneteléhez szükséges időadatok jól tükrözik, hogy a 3-nitro-kromén (**3**) 2-es pozíciójában található aromás gyűrű helyettesítőinek hatásait a reakcióban résztvevő kettőskötés reaktivitására: elektron-szívó hatással rendelkező szubsztituensek egyértelműen gyorsítják, míg az elektron-küldő hatásuk lassítja a reakciót. Az így kapott vegyületek szerkezetét, NMR spektroszkópiás módszerekkel derítettük fel elsősorban ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC és ¹H-¹³C HMQC kísérletek segítségével, a sztereokémiai viszonyok meghatározásához egyszerű ¹H{¹H} n.O.e. módszert alkalmaztunk. A legfontosabb mért effektusokat a 2. ábrán nyilak segítségével feltüntettük.

Észter-stabilizált azometin-ilidek cikloaddíciója 3-nitro-kromén származékokra

A glicin és más α -aminosavak észtereiből termikus úton előállítható dipólok megfelelő mértékben aktivált dipolarofilekkel (mint pl. maleinimidek) sztereoszelektív cikloaddíciós reakcióba léphetnek az *E,E*-geometriájú azometin-ilidekből kialakuló *endo*-cikloadduktok képződéséhez vezetve.⁴ Kevésbé reaktív dipolarofilek (mint pl. maleátok vagy fumarátok) alkalmazása során ugyanez a reakció már nem sztereoszelektív.⁵ Ilyen esetekben megfelelő fémsó jelenlétében alkalmazott tercier amin olyan mértékben növeli a cikloaddíció sebességét, hogy még a fent említett kevésbé reaktív dipolarofilek esetében is a reakció immár szobahőmérsékleten végrehajtható kitűnő regio- és sztereoszelektivitással.⁶

Ennek megfelelően a vizsgált 3-nitro-kromének (**3a-e**) reakciója olyan azometin-ilidekkel, melyek glicin etilészter vagy fenilalanin metilészterből előállítható Schiff bázisokból (**5a-b**) képződnek, ezüst-acetát és trietilamin jelenlétében szobahőmérsékleten a várt tiszta benzopirano[3,4-*c*]pirrolidinek képződéséhez vezetett 60-77 %-os termeléssel (3.ábra, 2. táblázat). A kétféle cikloaddukt szerkezetigazolása szempontjából legfontosabb NMR-adatokat a 3. és 4. táblázatokban gyűjtöttük össze.



13. ábra

	R^1	R^2	R	Kiindulás anyag	R^3	termék	termelés (%)
1.	H	H	Et	3a	H	6a	72
2.	H	H	Me	3a	PhCH ₂	6b	75
3.	H	MeO	Et	3b	H	6c	60
4.	H	MeO	Me	3b	PhCH ₂	6d	65
5.	H	Cl	Et	3c	H	6e	70
6.	H	Cl	Me	3c	PhCH ₂	6f	72
7.	MeO	MeO	Et	3d	H	6g	61
8.	MeO	MeO	Me	3d	PhCH ₂	6h	62
9.	NO ₂	H	Et	3e	H	6i	77
10.	NO ₂	H	Me	3e	PhCH ₂	6j	75

2. táblázat

	δ H	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e	δ C	HMQC
1	4.12, brs	H-9, H-4, H-3, H-9b, OCH ₂ , H-3	68.3	H-9b
3	4.94, d ^a	H-4, H-1, Ar ³ -2' és 6'H	69.4	Ar ³ -2' és 6'H, H-4
3a	-		96.6	H-3, H-4, H-9b
4	5.49, s	Ar ³ -2' és 6'H, Ar ⁴ -2' és 6'H, H-9b	75.2	Ar ⁴ -2' és 6'H, H-9b
9b	4.79 d ^b	H-9, Ar ³ -2' és 6'H, Ar ⁴ -2' és 6'H, H-1	45.6	H-9, H-4, H-1

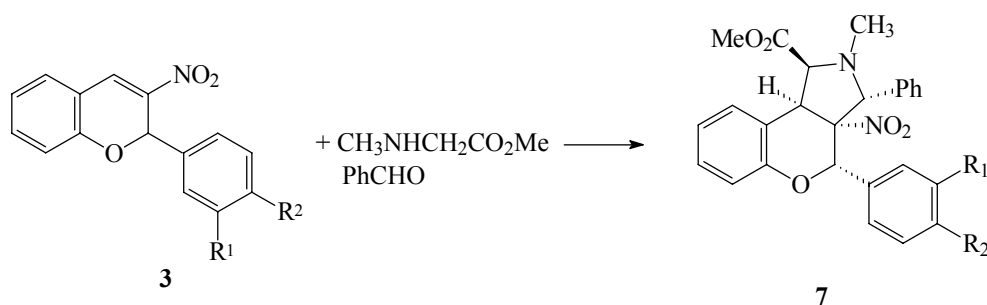
^a J = 7.4 Hz; ^b J = 3.8 Hz;

3. táblázat :A **6c** vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai

Vizsgáltuk a szarkozin metilészteréből és benzaldehidből előállítható azometin-ilidek cikloaddíciós reakcióit is. E reakciót minden esetben toluol forráshőmérsékletén hajtottuk végre és a kromén (**3**) 4-es helyzetében található aromás gyűrűn található helyettesítők minőségétől függően 24-37 óra alatt lejátszódott a várt *3a*-nitro-4-aril-benzopirano[3,4-*c*]-pirrolidineket (**7**) adva termékként (4. ábra). A reakcióban keletkező vizet minden esetben vízleválasztó feltét segítségével távolítottuk el. A reakció feldolgozását követően az éteres digerálás után kapott szilárd anyagot etanolból átkristályosítva nyertük a tiszta cikloadduktokat egy diasztereomerként, közepes termeléssel. Az anyalúgból az izolált termék mellett több más anyag is kimutatható volt vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat segítségével, ezeket azonban nem sikerült tisztán elkülöníteni. Ezek feltehetően az izolált cikloaddukt diasztereomerjei.

	δH	$J_{H,H}(\text{Hz})$	$^1H\{^1H\}$ n.O.e.	δC	HMQC
1	-			72.2	CH ₂ , H-9b, H-2
2 (NH)	2.94, d	7.8	Ar ³ -2',6'H, Bn-2',6'H, H-3, H-9b	-	-
3 ^b	5.09, d	7.8	H-9, Ar ³ -2',6'H, Ar ⁴ -2',6'H, H-4, OMe, H-2, β -CH ₂	67.4	Ar ³ -2',6'H, H-4, H-9b
3a	-			98.5	H-4, H-3, H-2, H-9b.
4	5.55, s		Ar ³ -2',6'H, Ar ⁴ -2',6'H, H-3, β -CH ₂ ; H-6	77.0	
CH ₂ - α	2.81, d	13.7	H-9, Bn-2',6'H, OMe, β -CH ₂	42.2	
CH ₂ - β	2.37, d	13.7	H-9, Bn-2',6'H, H-4, H-3, H-9b, OMe, α -CH ₂		
9b ^b	5.10, s		H-9, Ar ³ -2',6'H, Ar ⁴ -2',6'H, H-4 OMe, H-2, β -CH ₂	49.8	

4. táblázat A **6f** vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai



4. ábra

	R^1	R^2	Kiinduló Anyag	Termék	Reakció idő (h)	Termelés (%)
1.	H	H	3a	7a	24	58
2.	H	Cl	3c	7b	32	63
3.	MeO	MeO	3d	7c	37	52

5. táblázat

A fenti reakciókban a várt *anti-endo* termék keletkezett fő termékként. A vizsgált cikloaddukt legfontosabb NMR adatait a 6. táblázatban foglaltuk össze.

3,4-Dihidroizokinolin vázas azometin-ilidek cikloaddíciója 3-nitro-kromén származékokra

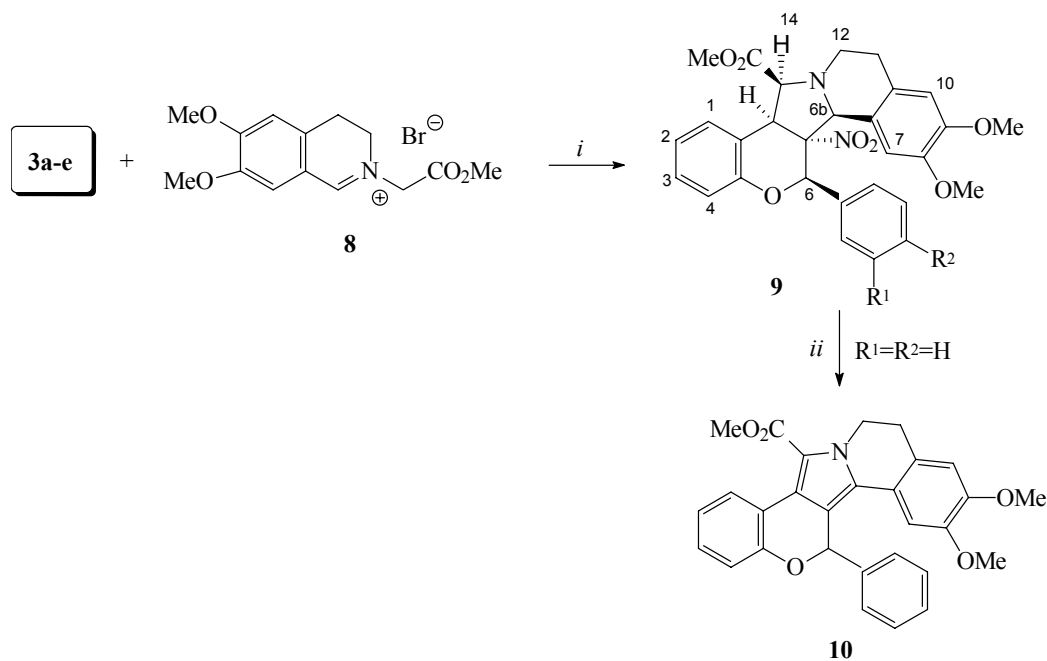
A **7** izokinolinium só dehidrohalogénezésével nyerhető azometin-ilidek cikloaddíciós reakcióit régóta tanulmányozzák már Tanszékünkön.⁷ Ezek reakciója megfelelően elektronhiányos kettőskötést tartalmazó dipolarofilekkel pirrolo[2,1-*a*]izokinolin cikloadduktok (**8**) képződéséhez vezet, általában kvantitatív termeléssel. A vizsgált 3-nitro-kromének is megfelelő dipolarofilnek bizonyultak ezekben a reakciókban, minden vizsgált esetben egy diasztereomer volt izolálható jó termeléssel. Azonban már az első kísérletek során feltűnt hogy levegő jelenlétében – amely az eddig vizsgált cikloaddíciós reakciók során semmilyen problémát nem jelentett – a képződött cikloadduktok bomlásnak indulnak és rövid idő alatt a **9** pirrol származékká alakulnak. Ezért ezen vegyületek előállítását levegő kizárása mellett kell végezni (5.ábra).

	δH	$^1H\{^1H\}$ n.O.e. kapcsolatok	δC	HMQC korreláció
1	3,88, d	H-3, H-9b , NMe;	73,3	H-9b, H-9a, NMe;
3	3,85, s	H-1, H-4 , NMe, Ph ³ -2'és 6'H;	81,8	H-3a, H-4, NMe;
3a	-	-	95,6	H-3, H-4, H-9b;
4	5,16, s	H-3, Ph⁴-2'és 6'H , Ph ³ -2'és 6'H;	76,8	H-3, Ph ⁴ -2'és 6'H,
9b ^b	5,02, s	H-1, Ph⁴-2'and 6'H , H-9;	43,1	H-9, H-4, H-2;

6. táblázat Jellemző 1H és ^{13}C n.m.r. eltolódások, H-H csatolások és n.O.e. valamint HMQC kapcsolatok a **7a** ($R^1=R^2=H$) vegyületben.

	R^1	R^2	Kiindulás anyag	Termék	Termelés (%)
1.	H	H	3a	9a	92
2.	H	MeO	3b	9b	95
3.	MeO	MeO	3d	9d	93

7. táblázat



5. ábra i. Et₃N, EtOH, r.t.; ii. O₂, CDCl₃, r.t.;

A képződött cikloadduktok szerkezetének felderítése újra csak nmr-s módszerek segítségével volt lehetséges. A n.O.e. kísérletek egyértelműen igazolták, hogy a 6, 6b, 14, 14a protonok egymáshoz képest mind cisz helyzetet foglalnak el. A 9b vegyület legfontosabb adatait a 8. táblázatban foglaltuk össze.

	δH	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e	δC	HMQC
6	5.77, s	Ar ⁶ -2' és 6'H, H-7, H-6b, H-14, H-14a	75.8	Ar ⁶ -2' és 6'H, H-6b
6a	-	-	90.4	H-6b
6b	4.86, s	H-7, H-6, H-14, H-14a, H-12 α ,	65.7	H-7, H-12, H-14,
7	6.10, s	H-6, H-6b, 8-OMe	109.8	H-6b
14	4.11, d ^a	-	67.7	H-12, H-14a
14	4.12, d ^a	-	47.2	H-1, H-14
a				

^a J = 11,3 Hz;

8. táblázat A 9b vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai

2. Új, egyedényes eljárás hexahidro-pirrolo[2,1-a]izokinolinok előállítására⁸

A dihidroizokinolin sókból származó azometin-ilidek cikloaddíciós reakcióit régóta tanulmányozzák a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Technológiai Tanszékén működő akadémiai kutatócsoportban. Még a nyolcvanas évek elején kezdve a munkát számos cikloadduktot állítottak elő és azok konfigurációs és konformációs viszonyait behatóan

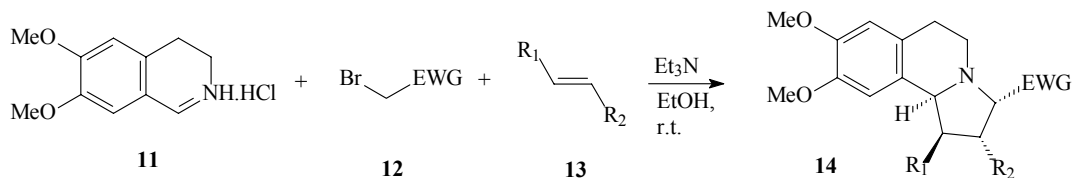
tanulmányozták.⁷ Később felhasználták ezt a minden kétséget kizáróan nagyon praktikus azometin-ilid előállítási módszert olyan módszerek vizsgálatához, ahol a dipól előállítását a dipolarofil partner érzékenysége miatt enyhe körülmények között kellett végezni. Így például elsőként ismertették a nitro-etilén alkalmazhatóságát azometin-ilidekkel szembeni 1,3-dipoláris cikloaddíciókban.⁷ A dihidroizokinolin sókból származó kiterjedt konjugációt tartalmazó azometin-ilidek esetében sikerült első ízben olyan elektrociklizációs reakciót kiváltani, melyben a dipól reagáló szénatomján elektronszívó sajátságú csoport található. És végül de nem utolsósorban dihidroizokinolin származékokon is sikerült kiváltaniuk⁹ olyan azometin-ilid közreműködésével zajló 1,7-elektrociklizációs reakciót melyben egy nitro-csoport is szerepel konjugáló és reagáló partnerként.¹⁰ A reakcióban a kvaterner só dehidrohalogénezésével először egy azometin-ilid keletkezik, melyben minden feltétel adott hogy 8π elektron elmozdulásával, a nitro-csoport részvételével egy instabil oxadiazepin származék alakuljon ki, amelyből a fragmentációt követően (aldehidkilépés) keletkezik az indazol-*N*-oxid végtermék.¹¹

A fenti reakciók mindegyikében azometin-ilid prekursoraként egy kvaterner só szerepel, melyet a megfelelő dihidroizokinolinból állítanak elő. Ez két lépésben történik, először fel kell szabadítani a sójából a dihidroizokinolin bázist, majd ezt az alkilezőszer enyhe feleslegével annak reaktivitásának mértéke szerint szobahőmérsékleten vagy a felett reagáltatni. A kapott termék jó termeléssel keletkezik, de gyakran higroszkópos, nehezen kezelhető anyag.

A fent felsorolt reakciók hasznosságát növelendő az új heterociklusos vegyületek előállításához szükséges lépésszám csökkentése érdekében azt terveztük, hogy az ilyen típusú reakciókat megpróbáljuk a ma divatos kifejezéssel élve „egyedényes” (angolul „one pot”) módszerrel végrehajtani, ugyanis ennek lehetősége meglehetősen kézenfekvő ezen reakciókban. Valószínűnek látszott, hogy a három lépést – bázis felszabadítása, kvaternerezés, cikloaddíció vagy elektrociklizáció – egy lombikban is végre lehet hajtani, amely eljárás megvalósulása esetén számos előnyt kínál:

- 1) az első két lépés oldószere megtakarítható,
- 2) nincs veszteség a bázis felszabadítása során,
- 3) a kvaterner só izolálásával és tárolásával kapcsolatos problémák megszűnnek,
- 4) kevesebb munkával hamarabb juthatunk a kívánt végtermékhez.

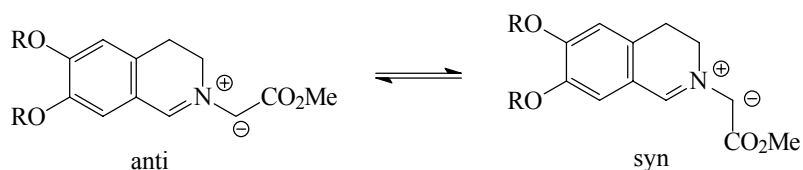
A munkát az 1,3-dipoláris cikloaddíciók vizsgálatával kezdtük. A 3,4-dimetoxi-6,7-dihidroizokinolin hidroklorid sóját etanolban szuszpendáltuk, majd a megfelelő alkilezőszert és egy dipolarofilt adtunk hozzá. A reakció a trietilamin bázis hatására indult.



6. ábra


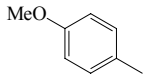
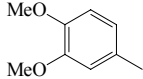
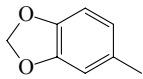
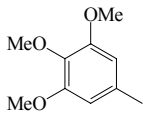
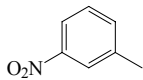
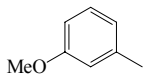


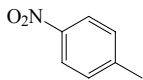

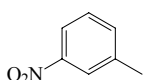
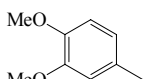
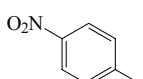
Egy ekvivalens szükséges a dihidroizokinolin bázis sóból történő felszabadításához, míg egy második mólnyi mennyiség a jelenlévő alkilezőszer hatására keletkező kvaterner só dehidrohalogénezéséhez volt szükséges. A reakciót szobahőmérsékleten végezve a reakcióelegy pirosra színeződött és lassan a még be nem oldódott komponensek is oldatba mentek (ez elsősorban a többszörösen helyettesített nitro-sztirolok esetében volt így).

Néhány óra, esetleg egy éjszaka elteltével lassan csapadék kiválása kezdődött meg. Ezt 24 óra kevertetés után szűréssel nyertük ki, etanollal mostuk majd etanolból átkristályosítottuk. A brómcetsav-észtert mint alkilező komponenst tartalmazó cikloadduktok közül néhányat, már korábban tanszékünkön előállítottak, sztereokémiájukat behatóan tanulmányozták. Minden esetben az *anti*-formájából levezethető *endo*-adduktokat lehetett izolálni.

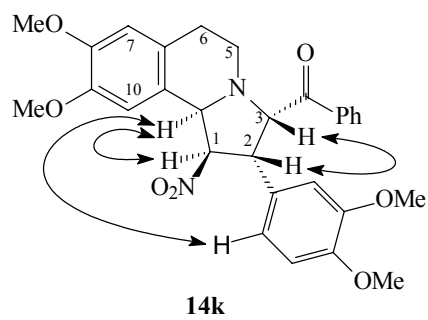


7. ábra

Mivel a fenacil-bromidot még ilyen típusú reakciókban nem használták alkilező komponensként és ilyen cikloadduktokat még nem ismerünk egy kiragadott példán át e heterociklusok sztereokémiai viszonyait is megvizsgáltuk. E vegyületek térszerkezetét is NMR spektroszkópiás módszerrel derítettük fel ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMQC módszerek alkalmazásával. A mért n.O.e. effektusokat a 40. ábrán nyilak segítségével tüntettük fel, míg a legfontosabb adatokat a 10. táblázatban foglaltuk össze.

	EWG	R ₁	R ₂	Termék	Termelés
1.	CO ₂ Me	NO ₂		14a	87 %
2.	CO ₂ Me	NO ₂		14b	92 %
3.	CO ₂ Me	NO ₂		14c	98 %
4.	CO ₂ Me	NO ₂		14d	97 %
5.	CO ₂ Me	NO ₂		14e	95 %
6.	CO ₂ Me	NO ₂		14f	95 %
7.	CO ₂ Me	NO ₂		14g	87 %
8.	CO ₂ Me	NO ₂		14h	86 %
9.	CO ₂ Me	CO ₂ Et		14i	79 %
10.	CO ₂ Me	CO ₂ Et		14j	83 %
11.	COPh	NO ₂		14k	93 %
12.	COPh	NO ₂		14l	92 %
13.	COPh	NO ₂		14m	98 %
14.	COPh	CO ₂ Et		14n	86 %

9. táblázat



8. ábra

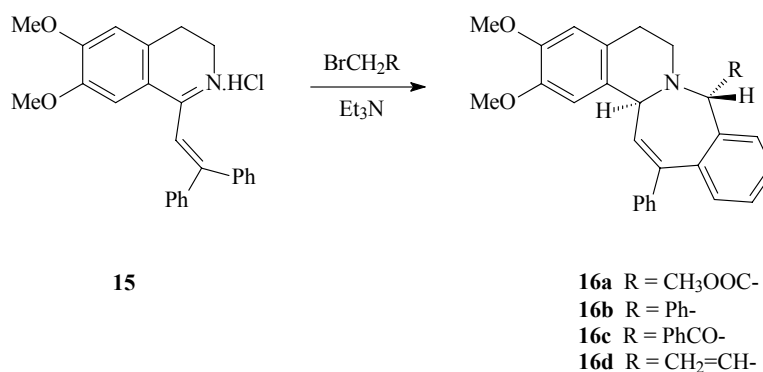
	δH (ppm)	$^1H\{^1H\}$ csatolási állandók	$^1H\{^1H\}$ n.O.e kapcsolatok	δC (ppm)
H-1	5.70 dd	$J_{1,10b} = 7.3$ Hz	H-10b, H-9, Ar ⁴ -6'H	95.5
H-2	4.41 dd	$J_{1,2} = 3.9$ Hz	H-3, H-6 _α , Ph-2' és 6'H, Ar ⁴ -2' és 6'H,	52.1
H-3	5.53 d	$J_{2,3} = 7.2$ Hz	H-2, Ph-2' és 6'H	71.9
H-5 _α	3.28 m			48.5
H-5 _β	3.42 m			
H-6 _α	2.73 m			26.8
H-6 _β	2.88			
H-7	6.62 s		8-OMe, H-6 _α , H-6 _β	111.3
H-10	6.56 s		9-OMe, H-10b, H-1	109.3
H-10b	5.38 d		H-1, Ar ⁴ -2' és 6'H, H-9	63.9

10. táblázat

Az 1,3-dipoláris cikloaddíciók során elért sikeren felbuzdulva hasonló módszerekkel kívántam megvalósítani két dihidroizokinolin származék 1,7-elektrociklizációval járó átalakítását, ezúttal is a kvaterner só kiperparálásának mellőzésével.

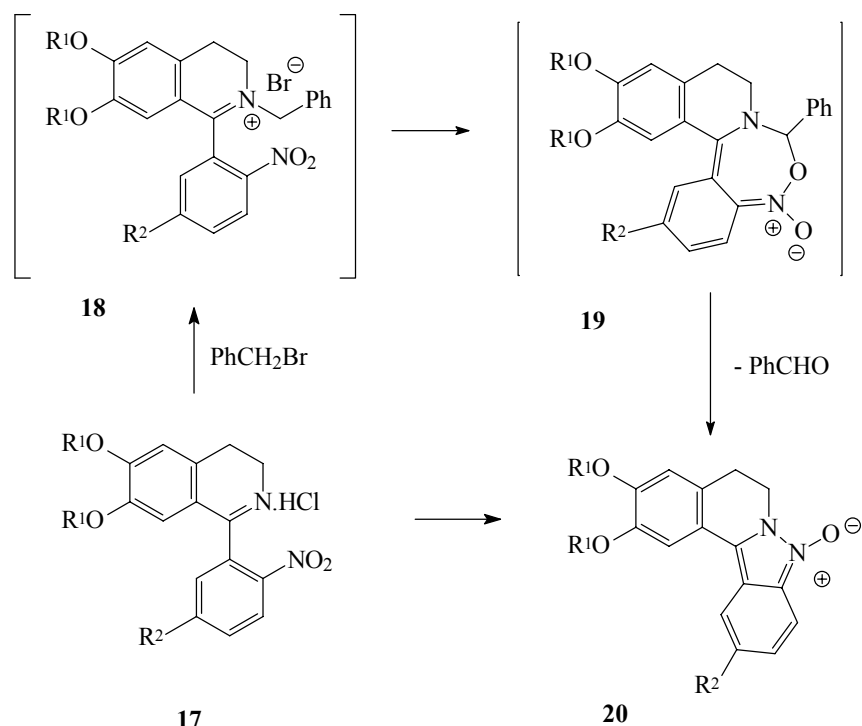
Tetrahidro[5,6]azepino[2,1-a]izokinolinok előállítása 1,7-dipoláris ciklizációval

A cikloaddíciós reakciók kivitelezésével analóg módon itt is a megfelelő dihidroizokinolin hidroklorid sójából indultunk ki, ebben az esetben az volt a különbség, hogy természetesen nem kellett dipolarofilt adni a reakcióelegyhez. Az alkilezőszer jelenlétében felszabadítva a bázist azonnal megjelent az azometin-ilidekre jellemző vörös szín, majd 24 óra szobahőmérsékleten történő kevertetés után a kivált benzazepino-izokinolinok (**16**) egyszerű szűréssel izolálhatóak voltak. A keletkezett termékek spektrális sajátságai megegyeztek a korábban kvaterner són keresztül előállított termékekénél találtakkal, azonban a termelések a 3 lépésre levetítve minden esetben jobbnak bizonyultak az ott leírtaknál.



9. ábra

A tanszéken kidolgozott 1-aryl-dihidroizokinolinokból kiinduló nitro-csoport részvételével zajló 1,7-elektrociklizációs reakcióra is megpróbáltuk adaptálni a fenti esetekben sikerrel alkalmazott egyedényes módszert. Az eredeti eljárás során többféle alkilezőszer is kipróbálásra került, melyek közül mi a benzil-bromid alkalmazása mellett döntöttünk, tekintve, hogy brómcetsav-metilészterrel egy 1,3-dipoláris cikloaddíción keresztül zajló mellékreakció rontja a kitermelést, míg az allil-bromiddal való kvaternersó képzés a tapasztalatok alapján csak magasabb hőmérsékleten hajtható végre.



10. ábra

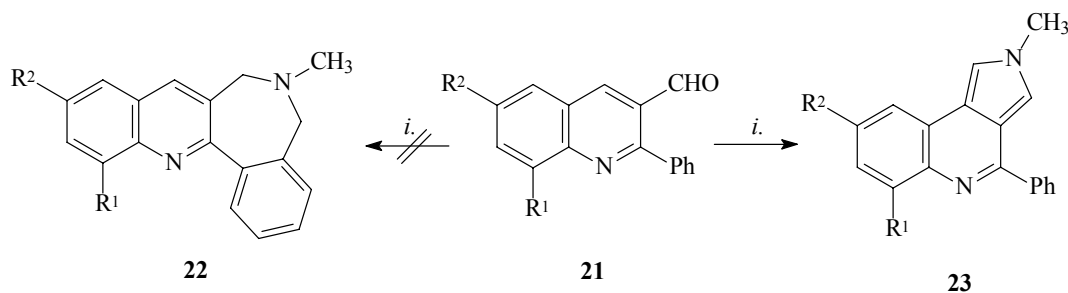
Ennek megfelelően a dihidroizokinolin hidroklorid sóját (17) etanolban szuszpendáltuk, majd a megfelelő alkilezőszert adtuk a reakcióelegyhez, majd két ekvivalens trietilamin bázist. Egy éjszakai kevertetés után lassan narancssárga csapadék kiválása kezdődött meg. Ezt 24 óra kevertetés után szűréssel nyertük ki és etanollal mostuk. Az így kapott indazol-N-oxidok (20) semmilyen további tisztítást nem igényeltek.

	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	Termék	termelés
1	Me	H	20a	89 %
2	Et	H	20b	96 %
3	Me	Cl	20c	94 %
4	Et	Cl	20d	94 %

11. táblázat

3. 1,7-Elektrociklizációs reakciók vizsgálata – azepin gyűrűt tartalmazó indolszármazékok előállítása¹²

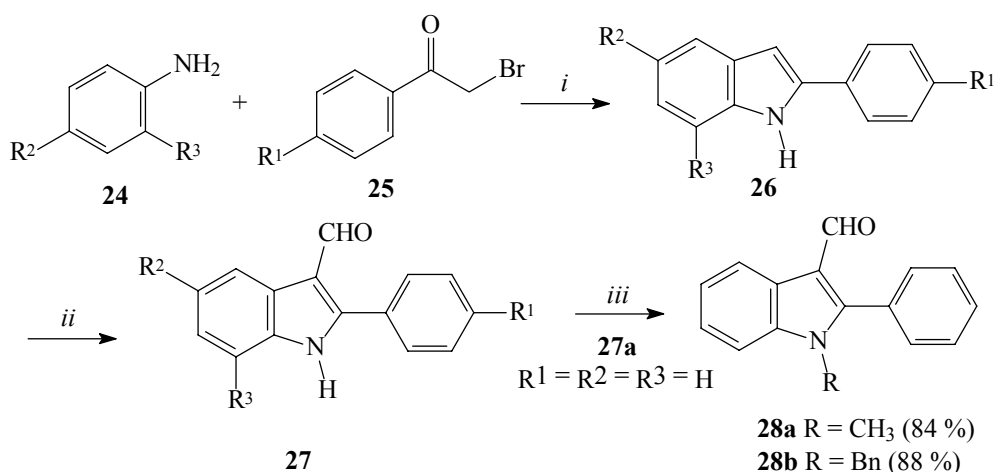
Tovább folytattuk héttagú heterociklusos gyűrűk egylépéses felépítésére alkalmas módszerünk, az azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióinak vizsgálatát. Mint arról korábban már beszámoltunk a fenil-3-formil-kinolin származékok (**21**) esetén a módszer alkalmazása nem hozta meg a várt eredményt a várt azepin-származékok (**22**) helyett egy 1,5-elektrociklizációs folyamatban 1*H*-pirrolo[3,4-*c*]kinolinok (**23**) keletkeztek.¹³



11. ábra *i.* szarkozin, xilol, reflux

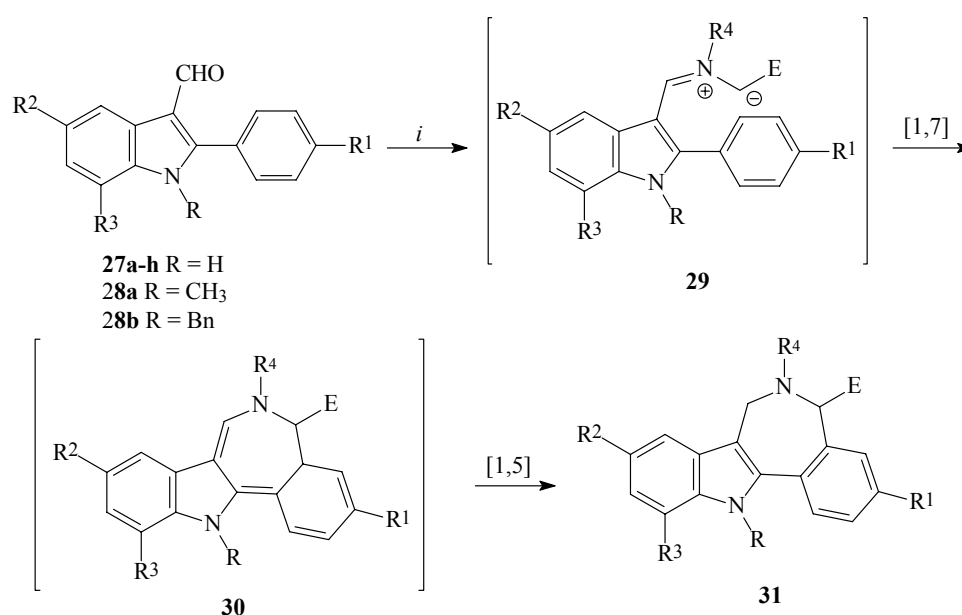
Jelen munkánk során a megfelelő 2-aryl-3-formil-indolokból (**27**) előállítható analóg azometin-ilidek sajátosságait vizsgáltuk. Ezekben a kiterjedt konjugációt tartalmazó dipólokban a fenti 1,5-elektrociklizációs folyamat bekövetkezése nem lehetséges.

A kiindulási anyagokat az egyébként könnyen előállítható 2-aryl-indolokból (**26**) állítottuk elő Vilsmeier-reagens segítségével. A 2-fenil-indol-3-karbaldehid (**27a**) esetében az indol nitrogénjét benzilezéssel és metilezéssel is védtük, de az elektrociklizációs reakciók során nyert tapasztalataink miatt a többi származék esetében ezt a lépést elhagytuk.



12. ábra *i.* *N,N*-Dimetilamin, 170 °C (45 – 62 %); *ii.* POCl₃, DMF, 80 °C (73 – 91%); *iii.* KOBu^t, MeI, ^tBuOH; vagy BnBr, NaH, DMF

A nem-stabilizált azometin-ilideket (**29**, R = H, Me, Bn, R⁴ = CH₃, Bn, E =H) szarkozin vagy *N*-benzil-glicin segítségével állítottuk elő forró xilolban a megfelelő aldehidekből kiindulva. Az 1,7-elektrociklizációt követő 1,5-szigmatróp hidrogén-vándorlás során keletkező termékeket (**31**) oszlopkromatográfiás tisztítást követően elfogadható termeléssel sikerült izolálni. Amint az a termeléseket összefoglaló táblázat adataiból is kitűnik a hozamok a legtöbb esetben közel egyezők, azonban az ennek eléréséhez szükséges reakcióidő nagyban függ az alkalmazott aminosav és indolszarmazék *N*-helyettesítőinek minőségétől. Érdekes módon a leggyorsabb reakciók rendre a nitrogénen védetlen indolszarmazékok esetén voltak megfigyelhetőek. Sikerült megfigyelni észter-stabilizált azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióját (**29**, E = CO₂Me) is, bár ebben az esetben a termelések kifejezetten gyengék voltak. Néhány példán keresztül megvizsgáltuk a 2-aril-csoport helyettesítőinek esetleges szerepét is e reakciókban, azonban ezek jelenléte nem okozott lényeges eltérést sem a reakcióidőben sem a termelésben.



13. ábra i. E = H: szarkozin vagy *N*-benzil-glicin, xilol, reflux; E = CO₂CH₃:CH₃NCH₂CO₂CH₃.HCl, Et₃N, xylene, reflux.

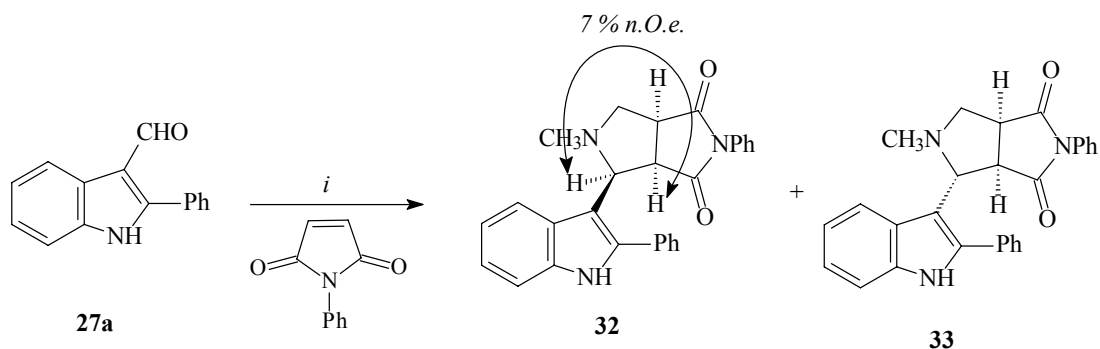
	Kiindukási anyag	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	E	Reakció idő (h)	Termék	Termelés %
1	27a	H	H	H	H	CH ₃	H	6	31a	54
2	27a	H	H	H	H	Bn	H	10	31b	46
3	28a	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	18	31c	46
4	28a	CH ₃	H	H	H	Bn	H	16	31d	38
5	28b	Bn	H	H	H	CH ₃	H	18	31e	40
6	28b	Bn	H	H	H	Bn	H	96	31f	41*

7	27a	H	H	H	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	15	31g	15
8	28a	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	20	31h	18
9	28b	Bn	H	H	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	60	31i	-
10	27b	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	6	31j	52
11	27c	H	Cl	H	H	CH ₃	H	8	31k	58
12	27d	H	CH ₃ O	H	H	CH ₃	H	6	31l	55
13	27e	H	H	CH ₃ O	H	CH ₃	H	6	31m	59
14	27f	H	Br	CH ₃ O	H	CH ₃	H	8	31n	55
15	27g	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	6	31o	54
16	27h	H	Br	H	CH ₃	CH ₃	H	6	31p	61

* ≈ 20 % kiindulási anyag visszanyerve

12. táblázat

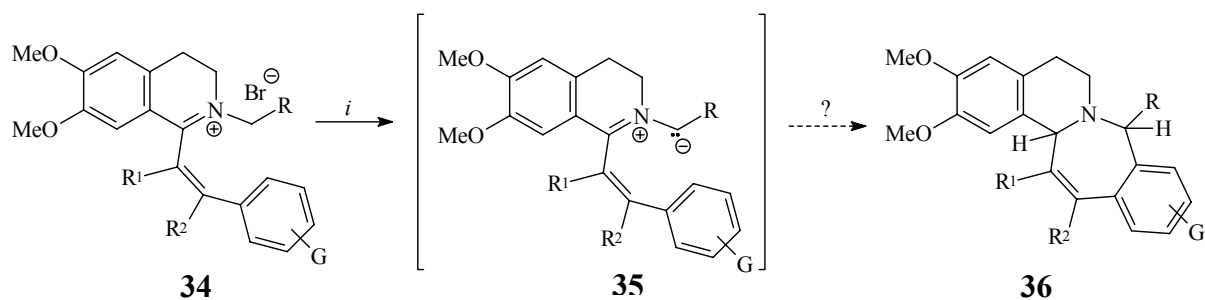
Az azometin-ilidek részvételét ezen reakciókban csapdázási kísérlettel igazoltuk, melyben két diasztereomer cikloaddukt (**32** és **33**) 5:1 arányu elegyének képződése volt megfigyelhető jó termeléssel. A fő izomer (**32**) sztereokémiáját n.O.e. kísérlettel bizonyítottuk.



14. ábra i. szarkozin toluol, reflux; (92 %);

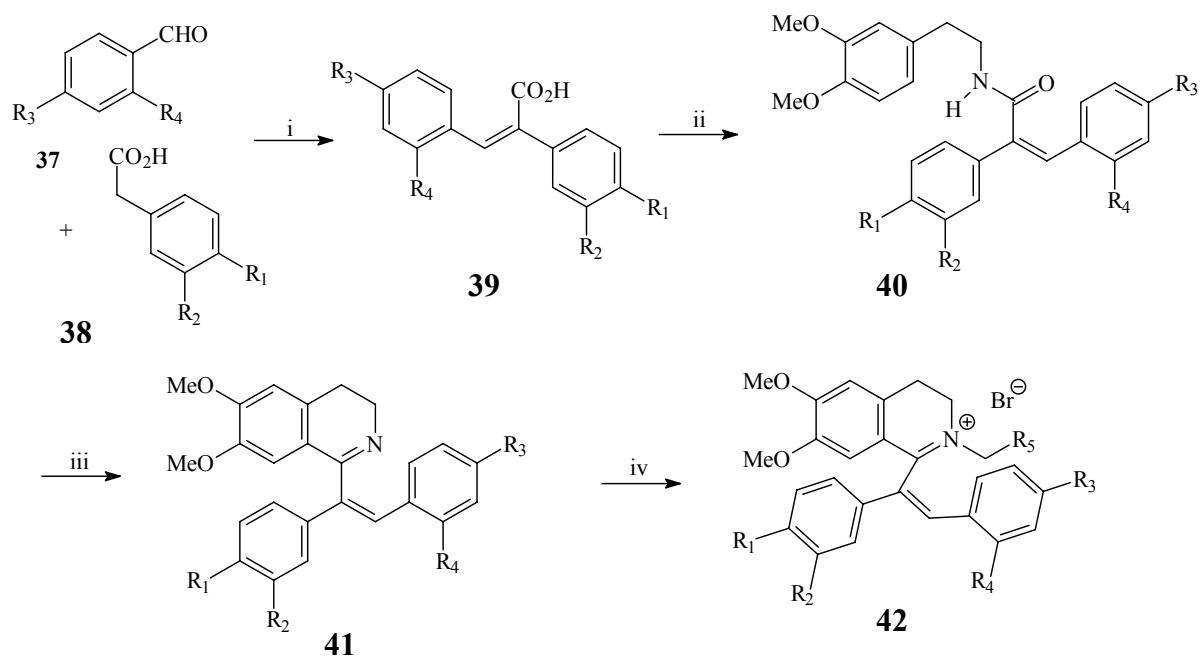
4. Pirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítása azometin-ilidek 1,5-dipoláris ciklizációjával – A lamellarin alkaloidok gyűrűrendszerének egyszerű szintézise

A tetrahydro-benz[5,6]azepino[2,1-*a*]izokinolin 1,7-elektrociklizációs reakcióval történő előállításának vizsgálata során, bár terveztük¹⁴, de a kiindulási anyagok hozzáférhetőségének nehézségei miatt nem vizsgáltuk az elektrociklizációban résztvevő aromás gyűrű helyettesítőinek esetleges befolyását a reakció kimenetelére (1. ábra, R¹ = H, R² = Ph). Azt gondoltuk, hogy a könnyen előállítható sztilbén-savakból a jól bevált úton elkészített izokinolin származékokat felhasználva ezt könnyebben megtehetjük (15. ábra, R¹ = Ph, R² = H).



15. ábra

A sztilbén-savakat (**39**) megfelelő aromás aldehidből (**37**) és aril-ecetsavból (**38**) – irodalomban leírt módszert¹⁵ követve – ecetsavanhidrid és trietilamin keverékében állítottuk elő. Bár **39** mindkét geometriai izomere keletkezik, de a fő komponensként mutatkozó *E*-izomer minden esetben egy, vagy két átkristályosítást követően tisztán kinyerhető volt. Ezt követően az elektro-ciklizációhoz szükséges **42** izokinolinium kvaterner sókat négy lépésben állítottuk elő. A **39** sztilbén-savat tionil-kloriddal savkloriddá alakítottuk, majd azt 3,4-dimetoxifeniletillaminnal reagáltattuk trietilamin savmegkötő jelenlétében. A Bischler-Napieralski ciklizációt követően kapott **41** dihidroizokinolint brómcetsav-metilészterrel, benzil-bromiddal és allil-bromiddal is szobahőmérsékleten, éter oldószerben könnyen a kvaternerezni lehetett (16. ábra).



$R_1=H, MeO; R_2=H, MeO; R_3=H, NO_2, MeO; R_4=H, Oallil; R_5=CO_2Et, Ph, CH_2=CH;$

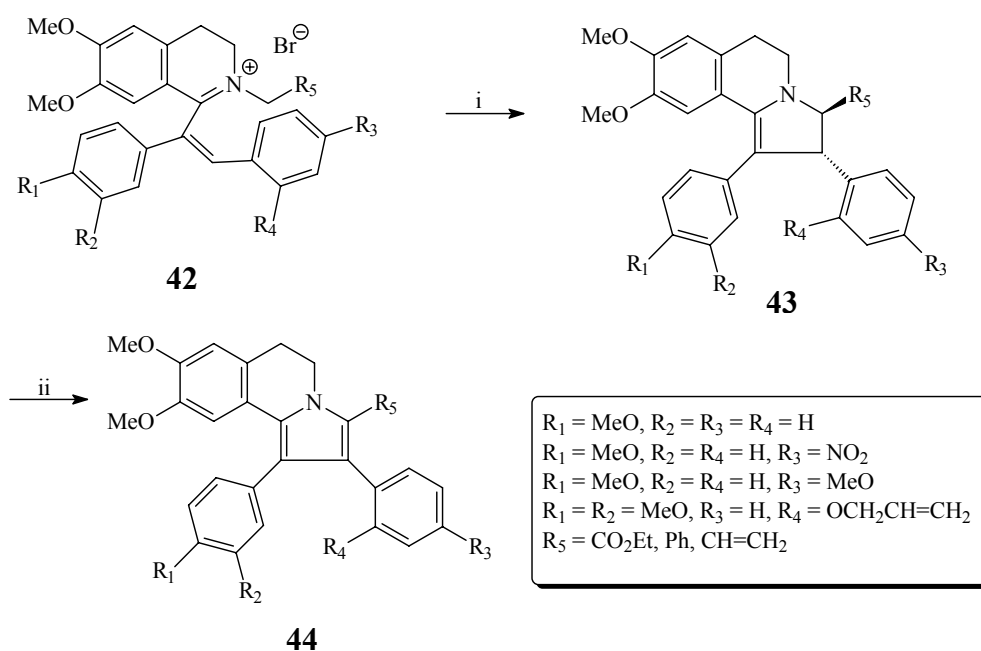
16. ábra: Reagensok és körülmények: i. Ac_2O, Et_3N , forralás (48-66 %); ii. (a) $SOCl_2, CH_2Cl_2$, forralás majd (b) dimetoxi-feniletillamin, $Et_3N, CH_2Cl_2, r.t.$; (90-95 %) iii. $POCl_3, toluol, reflux$ (90-96 %); ii. $R_5-CH_2Br, Et_2O, r.t.$ (95-98 %);

A nem várt fordulat ezután következett: a trietil-amin bázis felhasználásával előállított azometin-ilidek a várt 1,7-elektrociklizációs reakció helyett 1,5-elektrociklizáció útján stabilizálódtak. Amikor bróm-ecetsav metilésztert, vagy allil-bromidot alkalmaztunk kvaternerezőszerként, a bázis hatására lassú átalakulás volt megfigyelhető, majd mintegy 48 – 72 óra elteltével egy pirrol-származék (**44**) volt izolálható, közepes termeléssel. Az *N*-benzil-izokinolinium sók (**42** R₅ = Ph) reakciója már néhány óra lejátszódott, és az NMR-spektrumok tanúbizonysága szerint - az előző esetekben valószínűleg csak instabil intermedierként fellépő - **43** pirrolin-származék keletkezett. Az anyalúgból ha csekély termeléssel is, de a megfelelő **44** pirrolszármazék is izolálható volt (17. ábra).

Ez az eredmény a gátló szterikus faktorok és egy aromás gyűrű elektronrendszerének megbontásához szükséges aktiválási energia érzékeny egyensúlyára világít rá e vizsgált izokinolinium azometin-ilidek esetében.

Bár az eredeti tervünk – az 1,7-elektrociklizációs reakciók szubsztituens-hatásainak vizsgálata – megghiúsult, azonban egy új, széleskörűen variálható pirrolo[2,1-*a*]izokinolin szintézis került a kezünkbe.

Mivel az 1,3-dipoláris-cikloaddíciós reakciók vizsgálata során más úton, számos pirrolo[2,1-*a*]izokinolint előállítottunk már, ezen eredmények a lehetséges hasznosítása számunkra azonnal kézenfekvő volt: a kiindulási anyagok aromás gyűrűjén levő helyettesítők helyes megválasztásával a lamellarin-alkaloidok gyűrűrendszerének előállítása elérhető közelségbe került.

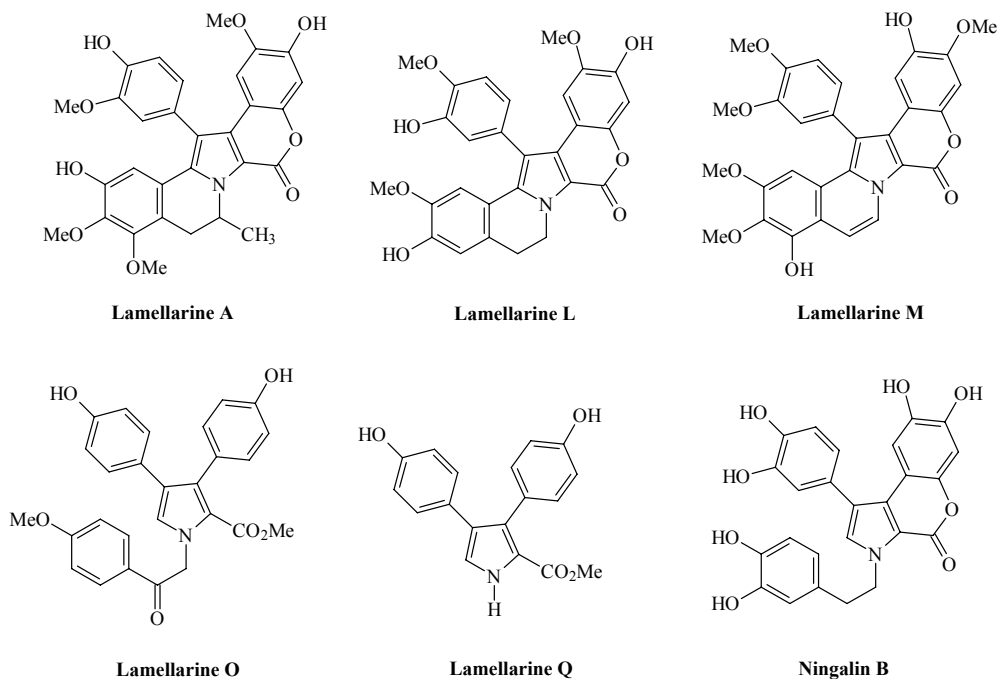


17. ábra: Reagensok és körülmények: i. Et₃N, EtOH, r.t. ii. „O”, oldószer, r.t.;

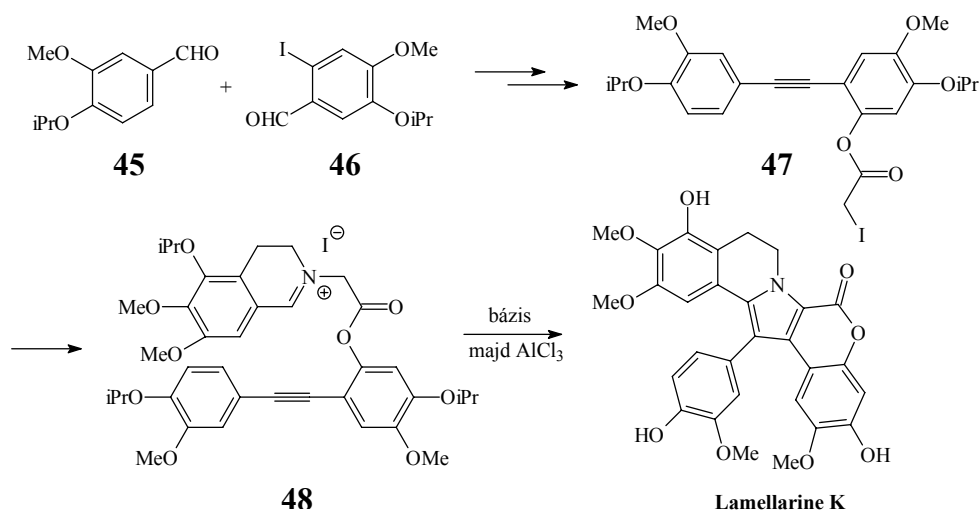
A lamellarin alkaloidokat *Faulkner és munkatársai* izolálták¹⁶ hat féle *Lamellaria* fajhoz tartozó kagylókból, amelyeket a Csendes-óceánon Pápua-új-Guinea közelében gyűjtöttek. A kagylókat 3 éven keresztül 4 °C hőmérsékleten metanolban tárolták, majd a metanos oldatból nyert anyag etil-acetátban és diklórmétánban oldódó részét preparatív vékonyréteggromatográfiásan elválasztották és így négy UV aktív sávot nyertek. Mindegyik sávot még fordított fázisú folyadékkromatográfiás módszerrel tisztították, majd ezt követően a négy anyag szerkezetét meghatározták és a lamellarin A,B,C,D neveket adták nekik. A későbbiekben számos hasonló szerkezetű alkaloid került elő és ma már több mint 50 ilyen vegyület ismert természetes forrásokból.¹⁷ Tulajdonképpen mindegyik egy olyan pirrol-2-karboxilát származék, amely a 3-as és 4-es pozícióban egy aril-csoporttal van szubsztituálva, a nitrogénhez pedig egy feniletil-csoport kapcsolódik – az összekapcsolódások számában és az oxidációs fokban mutatkozik némi eltérés (18. ábra).

E vegyületek igazi jelentőségét biológiai aktivitásuk adja: számos képviselőjük hatásosan gátolja a sejtosztódást, citotoxikus hatású (gyakran több gyógyszerre már rezisztensnek bizonyult sejtvonalak esetén is)¹⁸ HIV-1 integráz¹⁹ és topoizomeráz I inhibitor hatást²⁰ is megfigyeltek néhány esetben.

Korábbi munkáink során már foglalkoztatott minket a gondolat, hogy a kutatócsoportunkban korábban részletesen tanulmányozott 1,3-cikloaddíciós reakciót²¹ felhasználva megfelelő dipolarofil kiválasztásával, vagy a cikloadduktok átalakításával olyan intermediereket nyerjünk, amelyekből ezek az alkaloidok előállíthatóak. Ezirányú vizsgálatainkat az szakította meg, hogy egy ausztrál kutatócsoport közzétett egy új szintézist, amelyben **48** intramolekuláris cikloaddíciójával állították elő a lamellarin K nevű származékot (19. ábra).²² A módszert mások szilárd-fázisú szintézisre is adaptálták és kiterjesztették új, a természetből még nem ismert származékokra is.²³



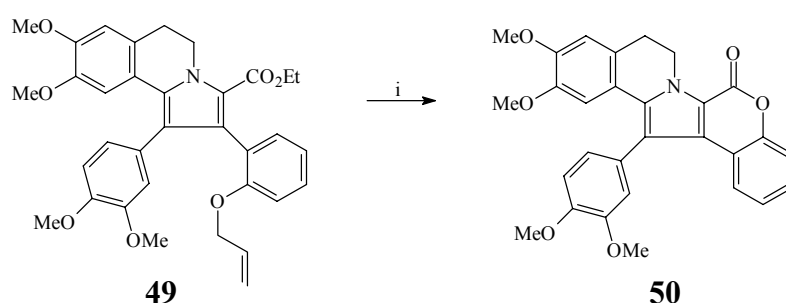
18. ábra Néhány lamellarin alkaloid



19. ábra A lamellarin K szintézise

Bár ezen kívül még 6-7 egymástól többé-kevésbé független stratégiával megvalósított szintézis is ismertté vált az első izolálás óta eltelt alig több mint 20 évben,²⁴ úgy tűnt, hogy a véletlenül ölünkbe hullott módszerünk a variabilitást és az alkalmazott reakciókörülmények könnyű reprodukálhatóságát és alacsony költségét tekintve a legtöbb ismert szintézissel felveheti a versenyt.

E feltételezésünk igazolása érdekében szalicilaldehdből (**37** $R_3=H$, $R_4=OH$) kiindulva annak fenolos hidroxil-csoportját allil-éter formájában megvédtük, majd a fentiek szerint (16. és 17. ábra) öt lépésben, jó termeléssel állítottuk elő a megfelelő pirrol-származékot (**49** $R_1=R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=O$ -allil, $R_5=CO_2Et$). Az allil-csoportot Boss és Scheffold módszerével²⁵ Pd/C katalizátor és p-toluolszulfonsav jelenlétében forró vizes etanolban eltávolítva a laktonizáció az alkalmazott reakciókörülmények között spontán bekövetkezett, s a célul kitűzött **50** pentaciklust adta egyetlen termékként (20. ábra).²⁶

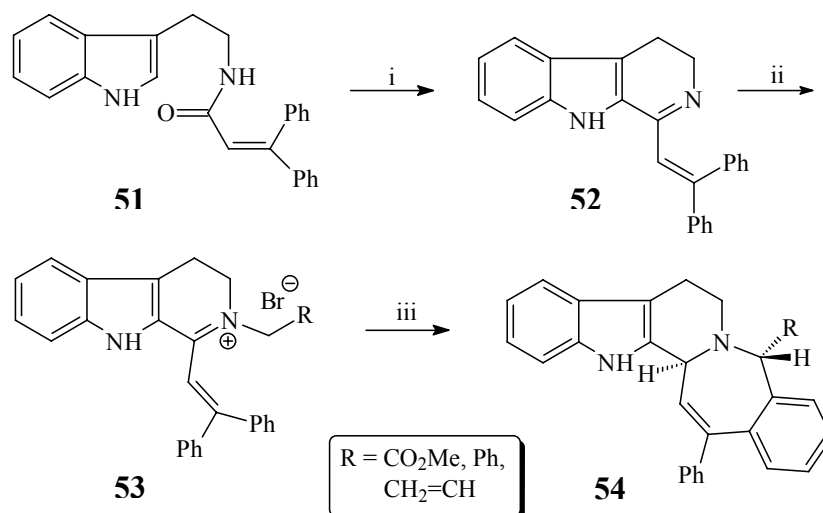


20. ábra Reagensek és körülmények: i. Pd/C, PTSA, EtOH, H₂O, forralás

5. Új β -karbolin-származékok előállítása azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációjával

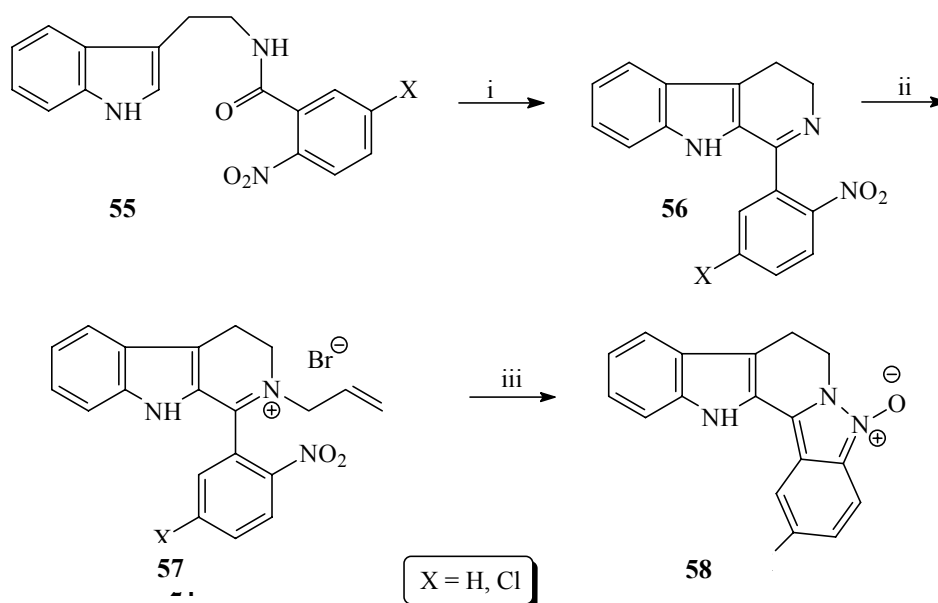
Miként azt már korábban megmutattuk az azometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakciója jól alkalmazható módszer azepin-származékok előállítására.^{1, 27} Ezt a benzazepin-anellálási módszert most β -karbolin származékokra is sikerrel lehetett kiterjeszteni.

Triptaminból három lépésben, a megfelelő dihidro- β -karbolinon (**52**) keresztül előállított kvaterner sók (**53**) a bázikus kezelés hatására, ha csak közepes termeléssel is, de átalakultak a várt 7,8,13,13*b*-tetrahidro-5*H*-benz[5,6]azepino[2,1-*a*]- β -karbolin származékokká (**54**) (21. ábra).²⁸



21. ábra Reagensek és körülmények: i. POCl_3 , toluol, reflux (77 %); ii. $\text{R-CH}_2\text{Br}$, Et_2O , r.t. (88-96 %);
iii. Et_3N , EtOH , r.t. (51-66 %)

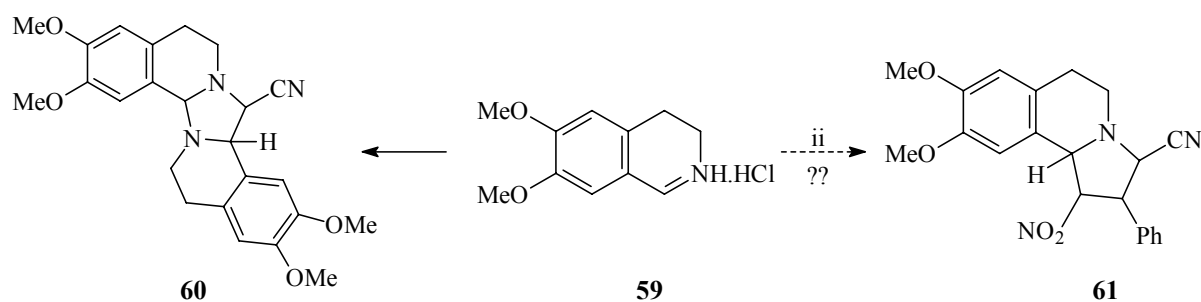
Kutatócsoportunkban elsőként figyelték meg az ometin-ilidek 1,7-elektrociklizációs reakcióját nitro-csoport részvételével, mely reakció eredményeképpen egy fragmentációs lépést követően az instabilis oxadiazepin intermedierek átalakulásával indazol-*N*-oxidok képződnek.²⁹ A reakció az analóg β -karbolin származékokra is kiterjeszhető volt. Triptaminból az 1-(2-nitro-aryl)- β -karbolin (**56**) két lépésben állítható elő, majd a korábbi tapasztalatok alapján, célszerűen allil-bromidos kvaternerezést követően, a kapott **57** sót dehidrohalogénezve jó termeléssel kaptuk az **58** indazol-*N*-oxidot (22. ábra).²⁸



22. ábra Reagensek és körülmények: i. POCl_3 , benzol, reflux (71-85 %); ii. allil-bromid (91-97 %);
iii. Et_3N , MeOH , r.t. (78-81 %)

6. A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin és a 3,4-dihidro- β -karbolin új reakciói dipolarofilekkel

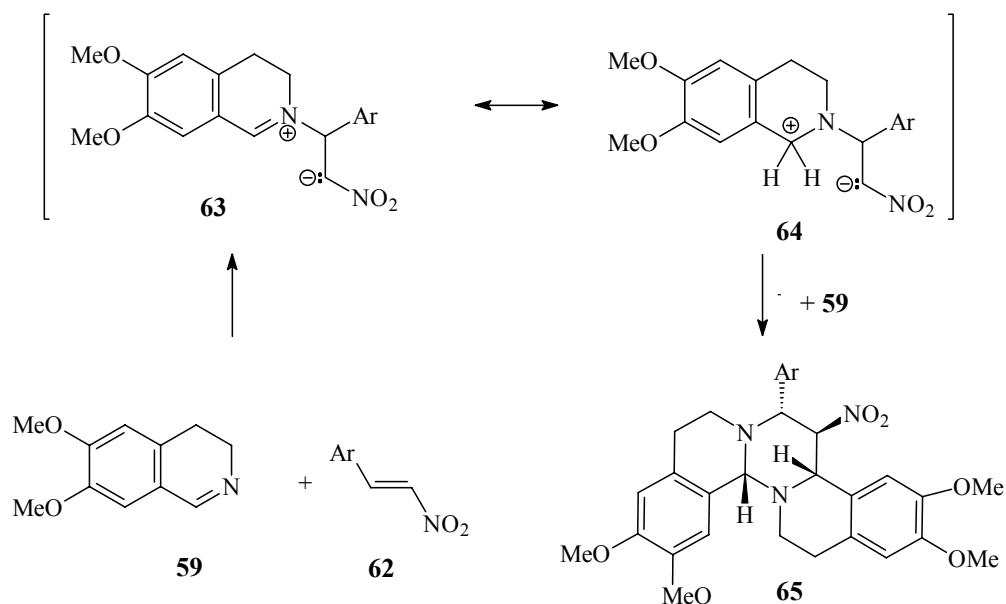
Az előző részjelentésben részletesen tárgyalt pirrolo[2,1-*a*]kinolinok előállításra [8h] szolgáló „egyedényes” kísérleteink végzése közben merült fel bennünk, hogy a módszer alkalmas lehet egy régebbi, ebben a témakörben felmerült probléma kiküszöbölésére. Ugyanis amikor a brómecetsavészternél gyengébb alkilezőképességű halogeniddel próbáljuk kvaternerezni a dihidroizokinolint, akkor a reakció során a képződő kvaterner sőt a még jelenlévő dihidroizokinolin, mint bázis dehidrohalogénezi és a képződő azometin-ilid cikloaddíciós reakcióba lép a dihidroizokinolin C=N kettőskötésével. Azt reméltük, hogy ha az azometin-ilid képződése egy jó dipolarofil, mint például nitro-sztirolok jelenlétében következik be, akkor a dipól az elektronban szegényebb kettőskötéssel fog reagálni (23. ábra).



23. ábra

Első kísérletünk során, amikor β -nitro-sztirolt (**62**), 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin hidrokloridot (**59**) és klór-acetonitrilt etanolban trietilaminnal reagáltattunk a kapott termékről készült NMR-spektrumok azonnal elárulták, hogy egy dimer jellegű termék keletkezett, de ez nem volt azonos a korábban már ismert **60** pentaciklussal. A termék szerkezetének teljes felderítését követően világossá vált, hogy a klór-acetonitril nem vesz részt a reakcióban: a **59** izokinolin addicionálódik a β -nitro-sztirolra (**62**) egy 1,4-dipólt képezve, amely dipoláris cikloaddícióban reagál a **59** izokinolin C=N kettőskötésével (24. ábra). A reakciót további nitro-etilén származékokkal is elvégezve, kivétel nélkül jó termeléssel, sztereoselektív módon kaptuk meg a megfelelő izokino[1',2':2,3]pirimido[6,1-*a*]izokinolinokat (**65**) (13. táblázat). Az egyik cikloaddukt (**65a**) szerkezetigazolás szempontjából legfontosabb NMR-adatait a 14. táblázatban gyűjtöttem össze. E pentaciklusok proton NMR-spektrumainak közös sajátossága, hogy a 6-os helyzetben található aril-csoport jelei – feltehetőleg annak gátolt rotációja miatt – egy eset kivételével, kiszélesedett, finomszerkezet nélküli csúcsként jelentkeznek. A szén spektrumokban az aromás csoportok jelei csak hosszabb idejű felvételek esetén fedezhetők fel, szintén kiszélesedve. A kivétel a **65j** furán-származék (és természetesen

a **65h** triklórmetyl-származék is, de ott a proton spektrumban nincs mit megfigyelni) amelynek teljesen „normális” NMR spektruma van ami a sztérikus faktorok szerepére utal a többi esetben.



24. ábra

	<i>Ar</i> =	Termék	Termelés
1		65a	88 %
2		65b	84 %
3			
4		65d	78 %
5			
6		65f	92 %
7		65g	88 %
8	Cl ₃ C-	65h	65 %
9		65i	78 %
10		65j	69 %

13. táblázat Az előállított **65** izokino[1',2':2,3]pirimido[6,1-a]izokinolinok

65a	δ H	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e	δ C	HMQC
<i>4b</i>	4,67 d ^a	H-13 <i>b</i> , H-6	62,4	H-4, H-5
5	5,04 t ^a	-	90,9	H-4 <i>b</i> , H-6
6	3,99 d ^a	H-4 <i>b</i> , H-13 <i>b</i> , Ph-2' és 6'H	72,1	H-5
<i>13b</i>	4,84 s	H-4 <i>b</i> , H-13, H-6	81,4	H-13

^a $J = 10.0$ Hz;

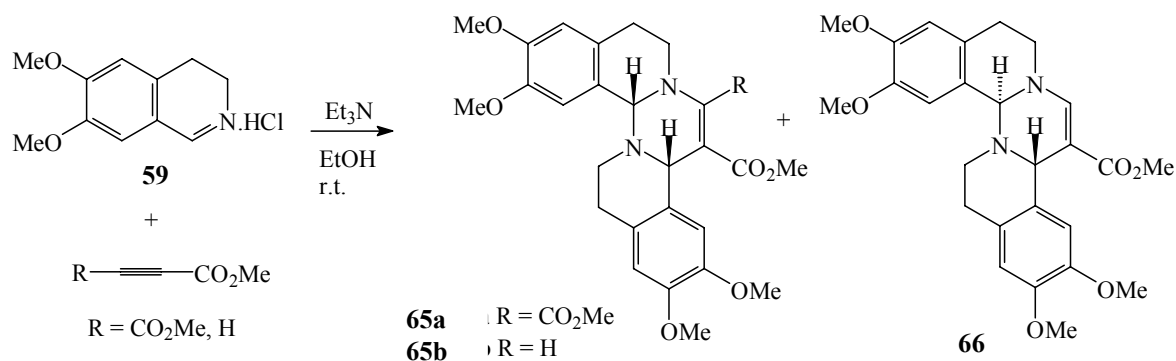
14. táblázat *A 65a vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai*

Az 1,4-dipoláris cikloaddíciók elvi alapjait még *Huisgen* rakta le a hatvanas években, az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciók tanulmányozásával egyidőben.³⁰ Izokinolinból és dihidroizokinolinból kiindulva több **65**-höz hasonló jellegű cikloadduktot is előállítottak³¹, miként azokban az években néhány, alkaloidok előállítását célul tűző csoport is beszámolt hasonló “mellékreakciókról”³², azonban nitro-olefinekkel ilyen reakciót korábban még nem írt le senki. A hatvanas évek elmúltával ez a reakció csaknem feledésbe merült, egy-két szórványosan felbukkanó példán³³ és egy intramolekuláris megoldást leíró közleménysorozaton³⁴ kívül nem található említés felhasználásáról.

Következő kísérletként az izokinolin és dimetil acetiléndikarboxilát (DMAD) reakcióját vizsgáltuk. A nitrogéntartalmú heterociklusok és a DMAD reakciójáról összefoglaló közleményt is olvashatunk³⁵, melyből kiderül, hogy általában e reakciókban a DMAD-ra történő Michael-addíciót követően a legtöbb esetben a képződő 1,4-dipól még egy molekula DMAD-tal reagál. Már *Huisgen* is beszámolt a 3,4-dihidroizokinolin és DMAD reakciójáról, amelyben a képződő 1,4-dipól a rendelkezésre álló DMAD mennyiségétől függően vagy azzal, vagy a dihidroizokinolinnal reagált. Egy másik közleményünkben beszámolnak ennek a dipólnak egy harmadik komponenssel, mint dipolarofillel való reakciójáról, amelyet újabban 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakción alapuló „egyedényes” eljárásokban előszeretettel használnak fel új heterociklusok előállítására.³⁶

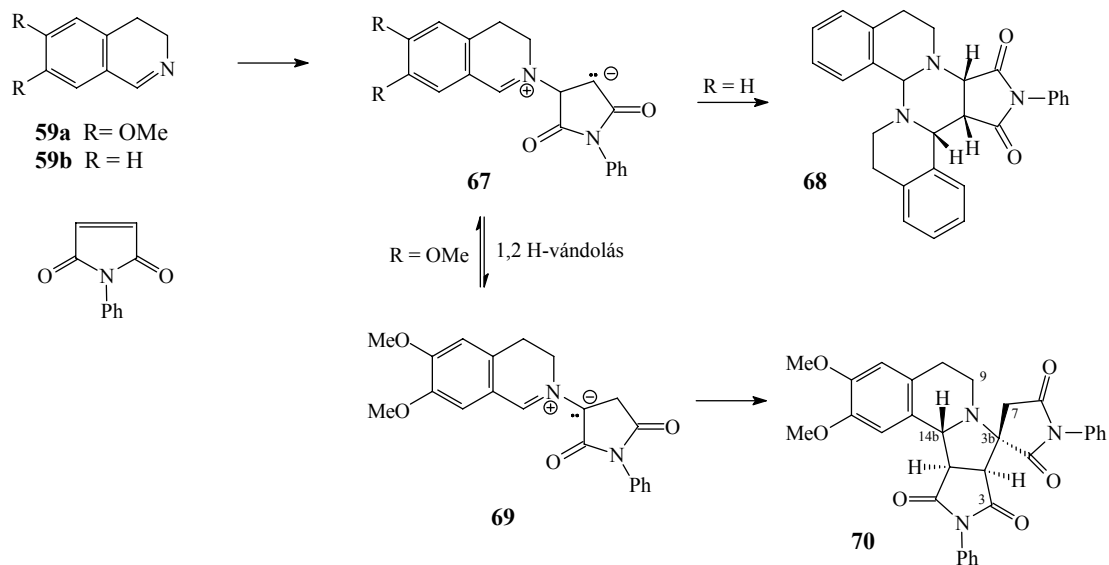
A különböző mennyiségű DMAD jelenlétében végrehajtott reakcióban minden esetben egy terméket izoláltunk – ez az 1,4-dipól dihidroizokinolinra történő addíciójából származott. A közepes hozammal nyert **65a** pentaciklust egyetlen izomerként nyertük ki a reakcióelegyből, szerkezetét NMR-spektroszkópiás módszerek segítségével derítettük fel. Hasonló eredmény született a metil-propiolát és az **59** izokinolin reakciójában, azonban a keletkezett termék a

spektroszkópiai eredmények tanúsága szerint **65b** és **66** sztereoisomerek 1:1 arányú keverékének bizonyult (25. ábra).



25. ábra

A következő, vizsgálataink körébe bevont reakció analógját is vizsgálta már korábban *Huisgen* kutatócsoportja a hatvanas években. Dihidro-izokinolint (**59c**) és *N*-fenil-maleinimidet reagáltatva ők egy 1:2 cikloaddukt keletkezéséről számoltak be, nem túl jó hozammal. Ezzel szemben mi a kísérleteink során azt találtuk, hogy egy érdekes, eddig le nem írt spiro-heterociklus képződik. Keletkezése valószínűleg annak köszönhető, hogy a **59a** izokinolin *N*-fenil-maleimidre történő addícióját követően a képződő 1,4-dipól (**67**) 1,2-protonvándorlás útján átalakul **69** 1,3-dipóllá, amely ezúttal egy 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióban reagál az elektronban szegény *N*-fenil-maleinimid kettőskötésével (26. ábra). Hasonló azometin-ilid képződésre és azt követően analóg spiro-heterociklusok kialakulására csak elvétve található példa a szakirodalomban.³⁷ A **70** cikloaddukt szerkezetigazolás szempontjából legfontosabb NMR-adatait a 15. táblázatban gyűjtöttem össze.



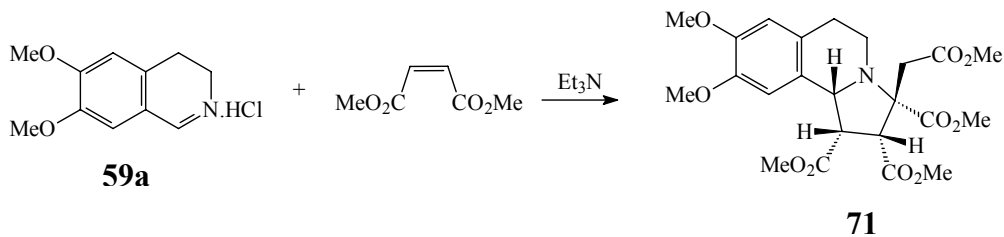
26. ábra

	δ H	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e	δ C	HMQC
<i>3a</i>	4,24 d ^a	H-14c	53,8	H-7, H-14,
<i>3b</i>	-		69,0	H-3a, H-7,
<i>7_α</i>	3,65 m		39,4	H-3a
<i>7_β</i>	3,35 m			
<i>14b</i>	4,53 d ^b	H-7 _α , H-14	62,4	H-3a, H-14, H-14c
<i>14c</i>	3,69 dd ^{a,b}		49,5	H-3a, H-14b

^a $J = 9,8$ Hz; ^a $J = 8,0$ Hz;

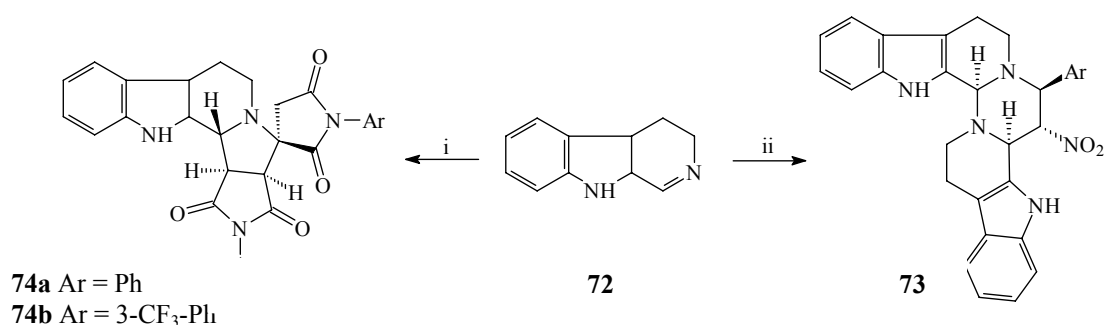
15. táblázat: A **70** vegyület szerkezetfelderítés szempontjából fontos NMR adatai

Az *N*-fenil-maleinimid tulajdonképpen nyíltláncú változatát, maleinsav dimetilésztert használva olefinkomponensként hasonló reakciót tapasztaltunk (27. ábra).



27. ábra

Végül, de nem utolsósorban megpróbáltuk a fenti reakciók némelyikét az analóg β -karbolinra (72) is kiterjeszteni. Ilyen jellegű reaktivitást, a rokon szerkezet mellett, két korábbi megfigyelés alapján is joggal várhattunk: metil-vinilketonnal és származékaival - szintén alkaloidkémiai kutatások során - már korábban is felbukkant 1,4-dipoláris cikloaddícióból származó melléktermék.³⁸ A szokásos körülmények között nitro-olefinekkel reagáltatva újra 2:1 adduktok (73) keletkeztek, míg, *N*-aril-maleinimiddekkkel újfent spiro-heterociklusok (74) alakultak ki (28. ábra).³⁹



28. ábra Reagensek és körülmények: i. *N*-aril-maleinimid (2 eq.) EtOH, r.t. (63 - 72 %); ii. ArCH=CHNO₂, EtOH, r.t

	Ar =	Termék	Termelés
1		73a	72 %
2		73b	66 %
3		73b	69 %
4		73d	75 %
5		73e	58 %

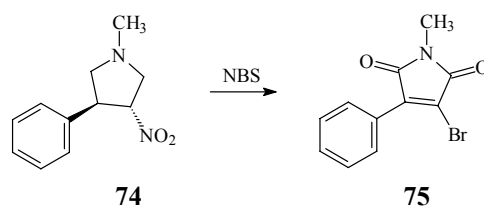
16. táblázat Az előállított 73 β -karbolino[1',2':2,3]pirimido[6,1-a] β -karbolinok

7. Pirrolidin származékok oxidációja *N*-bróm-szukcinimiddal

Az *N*-bróm-szukcinimid mint oxidálószer alkalmazása régen ismert lehetőség, de ilyen irányú alkalmazása viszonylag kevésbé elterjedt.⁴⁰ Elsősorban szulfidok szulfoxiddá⁴¹ és szekunder alkoholok karbonil vegyületté⁴² alakítására alkalmazzák, de találhatunk példákat aldehidek egy lépésben történő átalakítására savbromiddá⁴³ vagy nitrillé⁴⁴ e reagens segítségével. Nagyon kevés eset ismeretes heterociklusos vegyületek oxidálására vagy dehidrogénezésére ezzel a módszerrel: indol származékok izatinná,⁴⁵ 2,3-dihydrobenzofuránok benzofuránná,⁴⁶ izoxazolinek izooxazolinná alakíthatóak át.

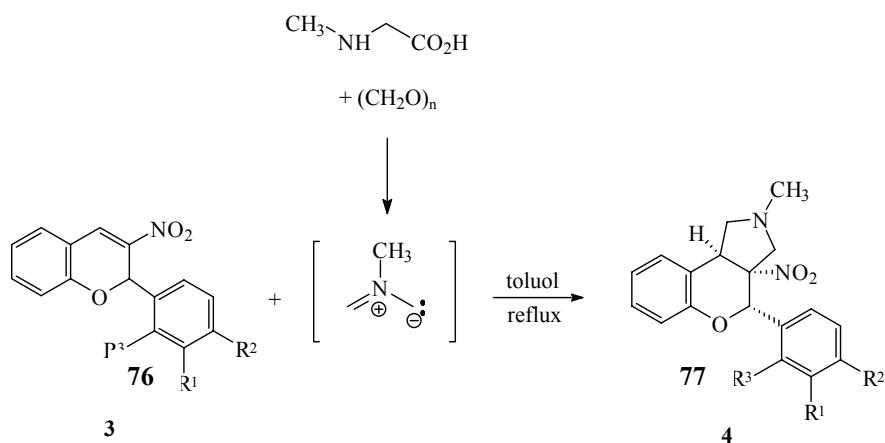
Benzpirano[3,4-*c*]pirrolidin-1,3-dionok előállítása

Indiai kutatók 1996-ban egy rövid közleményt⁴⁷ jelentettek meg pirrolidinek oxidálásáról NBS-del, melynek eredményeképpen szukcinimid származékok keletkeztek (29. ábra).



29. ábra

A reakciót megkíséreltük felhasználni benzpirano[3,4-*c*]pirrolidin-1,3-dionok előállítására. Az alapanyagul szolgáló 4-aryl-2-metil-3-*a*-nitro-benzopirano[3,4-*c*]pyrrolidineket azometinilidek 1,3-dipoláris reakciójával állítottuk elő a csoportunkban kidolgozott módszer segítségével (30. ábra).⁴⁸

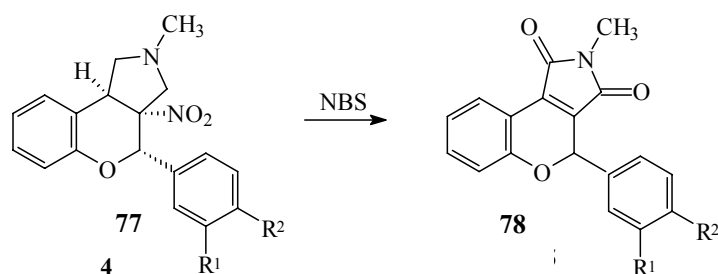


30. ábra

	R^1	R^2	R^3	Termék	Reakcióidő (h)	Termelés (%)
11.	H	H	H	77a	3	93
12.	H	MeO	H	77b	5	94
13.	H	Cl	H	77c	5	89
14.	H	H	MeO	77d	7	79
15.	H	H	Cl	77e	7	71
16.		BnO	H	77f	5	96
17.		OCH ₂ O	H	77g	12	66

17. táblázat

Kloroformban szobahőmérsékleten a megfelelő cikloaddukthoz (77) szilárd NBS-t adva az oldat hamar sárgára színeződik, majd a reakció teljes lejátszódása után egyszerű vizes extrakciót követően nyertük ki a kívánt terméket (31. ábra). Az egyes reakciókhoz tartozó reakcióidőket és termeléseket a 18. táblázatban foglaltuk össze.



31. ábra

	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	<i>R</i> ³	<i>Termék</i>	<i>Termelés</i> (%)
18.	H	H	H	78a	72
19.	H	MeO	H	78b	67
20.	H	Cl	H	78c	80
21.	H	H	MeO	78d	76
22.	H	H	Cl	78e	55
23.	H	BnO	H	78f	59
24.		OCH ₂ O	H	78g	62

18. táblázat

Pirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítása

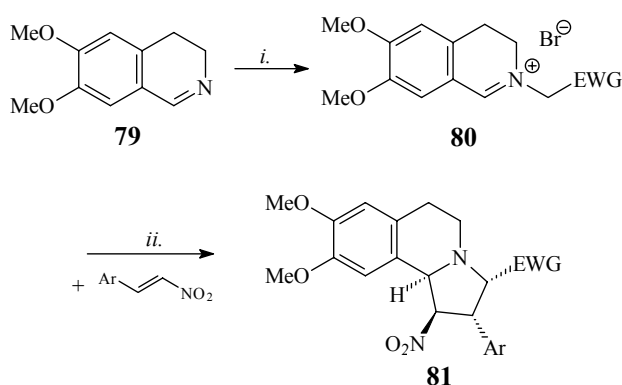
A pirrolo[2,1-*a*]izokinolin származékok előállítása mindig is komoly érdeklődésre tartott számot, mert nem egy képviselőjük figyelemreméltó biológiai aktivitást mutat. A lamellarin alkaloidok közelmúltban történt felfedezése tovább élénkítette a szintetikus vizsgálatokat, tekintve, hogy köztük több származék is hatásos citosztatikumnak bizonyult és némely származék topoizomeráz I gátló hatással is bír.⁴⁹ Számos új szintézis stratégia került kidolgozásra, így előállítottak pirrolo[2,1-*a*]izokinolin származékokat intramolekuláris oxidatív aril-aril kapcsolással,⁵⁰ 4-izoxazolinok termikus átalakításával,⁵¹ intramolekuláris Heck-reakcióval,⁵² de 1- és 2-benzil-izokinolin származékok ciklizációjával is.^{53, 54}

A fent említett módszerek mellett a pirrolok előállítására számos módszer ismeretes, köztük több olyan példával, amelynek során azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójával valamilyen acetilén származékra először egy pirrolin keletkezik, majd ennek dehidrogénezésével kapják meg az aromás heterociklust.⁵⁵ Ezzel szemben a pirrolidin származékok dehidrogénezése, mint elvileg kézenfekvő lehetőség, nem terjedt el, mert nem ismeretes enyhe körülményeket alkalmazó, reaktív funkciócsoportokat is toleráló megfelelő oxidációs módszer ezen átalakítás végrehajtására, mindössze néhány, meglehetősen drasztikus reakciókörülményeket alkalmazó eljárás ismert.⁵⁶

Ilyen előzmények után döntöttünk az 1,2,3,5,6,10*b*-hexahidropirrolo[2,1-*a*]izokinolinok (**81**) oxidációs átalakításainak vizsgálata mellett. Ezek a vegyületek a korábban a Tanszéken kidolgozott eljárás segítségével a megfelelő dihidroizokinolinium sókból (**80**) származó azometin-ilidek cikloaddíciós reakcióiban állíthatók elő.⁵⁷ Ezúttal 6,7-dimetoxi-3,4-

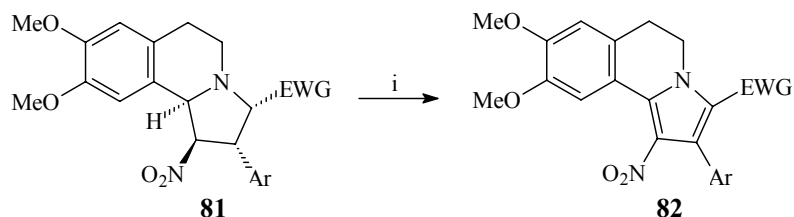
dihidroizokinolint (**79**) választottuk kiindulási anyagként, melyet brómcetsav metilészterrel, vagy valamilyen fenacil bromiddal kvaternereztünk. Ezeket az izokinolínium sókat (**80**) szobahőmérsékleten trietilammal dehidrohalogénezve egy megfelelően választott dipolarofil jelenlétében a megfelelő cikloaddukthoz (**81**) jutottunk minden esetben jó termeléssel (32. ábra).

Néhány, más oxidálószerrel kipróbált sikertelen előkísérletet követően döntöttünk az *N*-bróm-szukcinimid mint, oxidálószer használata mellett.


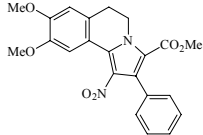
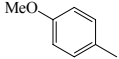
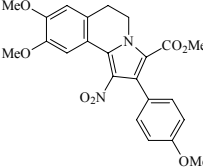
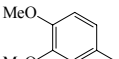
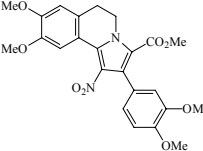
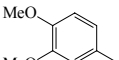
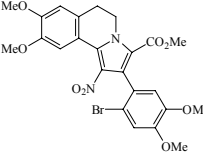
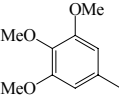
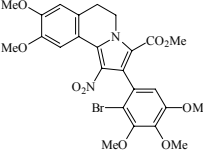
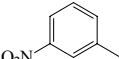
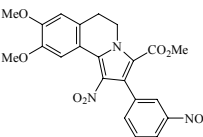
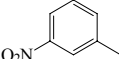
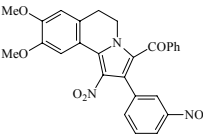

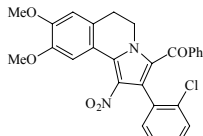


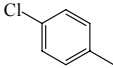
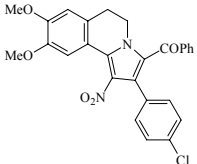

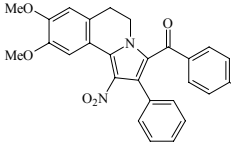
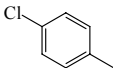
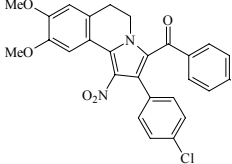

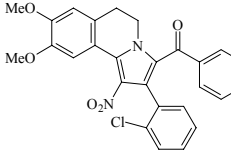

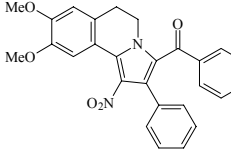
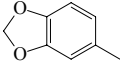
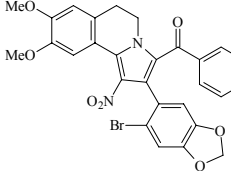
32. ábra: i. EWG-CH₂Br, Et₂O, r.t.; ii. Et₃N, EtOH, r.t.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy a megfelelő cikloaddukt (**81**) kloroformos oldatát *N*-bróm-szukcinimiddel szobahőmérsékleten kezelve a színtelen oldat azonnal sárgára színeződik, majd egy egyszerű vizes kirázást követően majdnem minden esetben jó termeléssel jutottunk a várt 5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]izokinolin származékokhoz (**82**). A reakció maga exoterm, nagyobb méretben végezve a fejlődő hőt külső vizes-jeges hűtéssel kell elvezetni. Azokban az esetekben amikor a pirrolgyűrűhöz kapcsolódó aril-csoport egynél több elektronküldő helyettesítőt tartalmazott a brómozás is fellépett konkurrens reakcióútként, melyet esetenként alacsony hőmérsékleten végrehajtva a reakcót vissza lehetett szorítani (33. ábra, 19. táblázat).



33. ábra: i. NBS, CHCl₃, r.t.

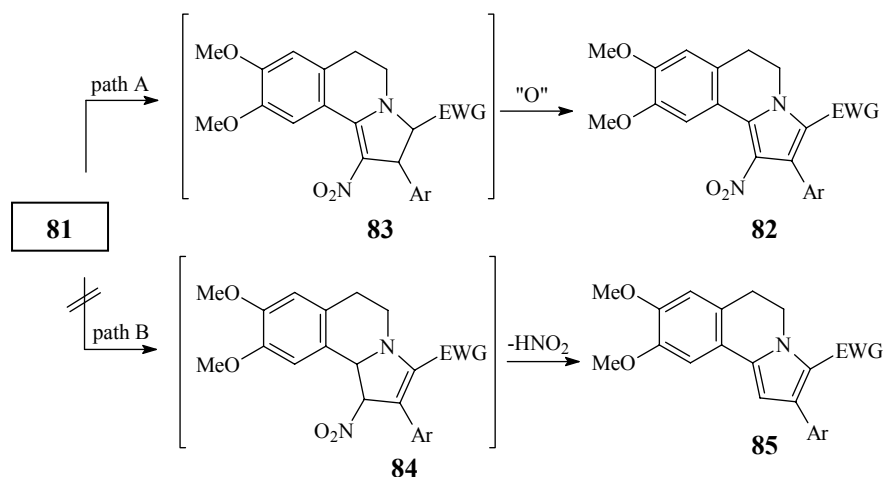
	EWG	Ar	Ciklo- addukt	Pirrol	Reakció- körülmények	Termelés
1.	CO ₂ Me		81a[#]		r.t.	82a (72 %)
2.	CO ₂ Me		81b[#]		r.t.	82b (70 %)
3.	CO ₂ Me		81c[#]		0 °C	82c (81 %)
4.	CO ₂ Me		81d[#]		0 °C → r.t., 3 eq. NBS	82d (77 %)
5.	CO ₂ Me		81e[#]		0 °C → r.t., 3 eq. NBS	82e (60 %)
6.	CO ₂ Me		81f		r.t.	82f (81 %)
7.	PhCO		81g[#]		r.t.	82g (85 %)
8.	PhCO		81h (69 %)		r.t.	82h (58 %)

9.	PhCO		81i (81 %)		r.t.	82i (62 %)
10.	(4-MeO-Ph)CO		81j (70 %)		r.t.	82j (77 %)
11.	(4-MeO-Ph)CO		81k (70 %)		r.t.	82k (68 %)
12.	(4-Br-Ph)CO		81l (73 %)		r.t.	82l (59 %)
13.	(4-Br-Ph)CO		81m (77 %)		r.t.	82m (74 %)
14.	(4-Br-Ph)CO		81n (84 %)		0 °C → r.t., 3 eq. NBS	82l (53 %)

[#] korábban előállított cikloaddukt

19. táblázat

A reakció mechanizmusának vizsgálatára még nem tettünk kísérleteket, de a több korábbi közlemény eredményei alapján szinte biztosan kijelenthető, hogy az első lépés egy pozitív töltésű halogén ion támadása. Ezt követheti a hidrogénbromid spontán eliminációja, amely nagy valószínűséggel az újonnan kialakuló kettőskötés többszörös konjugált helyzetbe való kerülése miatt valósulhat meg. Azt gondoljuk, hogy e lépések során kizárólag a **83** pirrolin származék keletkezik, a 34. ábrán 'A'-val jelölt reakcióútnak megfelelően. A **84** pirrolin származék képződése azért valószínűtlen mert ha az képződne az salétromosav veszteséssel azonnal a **85** pirrol származékká alakulna.⁵⁸ Az utolsó lépés egy spontán aromatisáció amelynek során a reakcióelegyből izolálható pirrolszármazék (**82**) alakul ki (34. ábra).



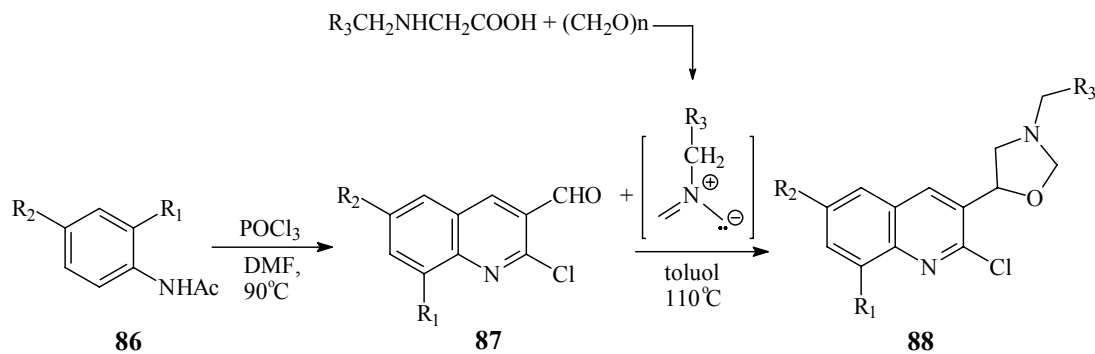
34. ábra

8. Új kinolin származékok előállítása

A kiindulási kinolin-karbaldehid származékokat (**87**) *Meth-Cohn* módszerével állítottuk elő a megfelelő acetamidokból (**86**) Vilsmeier reagens segítségével kiváltott dominó reakció segítségével.⁵⁹

A következő lépésben azt a Tanszékünkön kifejlesztett többkomponensű reakciót használtuk fel melynek segítségével korábban jónéhány 3-metil-5-aril-oxazolidint is előállítottunk.⁶⁰ Ez a lépés az azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddícióját alkalmazza kulcslépésként, ezúttal szén-oxigén kettőskötéssel, mint dipolarofillel reagálva.

Ennek megfelelően amikor a megfelelő **87** kinolin származékot, szarkozint vagy *N*-benzil-glicint és paraformaldehidet toluolban forraltunk a képződő víz folyamatos eltávolítása mellett a várt oxazolinok (**88a-h**) keletkeztek jó termeléssel (20. táblázat). Minden esetben a formaldehid és a glicin származék játszott kizárólagos szerepet az azometin-ilid kialakításában (erre az aromás aldehidek is alkalmasak lennének), amely a kinolin származék $\text{C}=\text{O}$ kettőskötésével reagált mint dipolarofillel (35. ábra).



35. ábra

	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	<i>R</i> ³	<i>Kiindulási anyag</i>	<i>Termék</i>	<i>Termelés %</i>
1.	H	H	H	87a	88a	92
2.	H	H	Ph	87a	88b	84
3.	H	MeO	H	87b	88c	87
4.	H	MeO	Ph	87b	88d	65
5.	Cl	Me	H	87c	88e	95
6.	Cl	Me	Ph	87c	88f	80
7.	Me	H	H	87d	88g	91
8.	Me	H	Ph	87d	88h	78

20. táblázat

9. Pirrolo[2,1-*a*]izokinolinok előállítása azometin-ilidek 1,5-dipoláris ciklizációjával

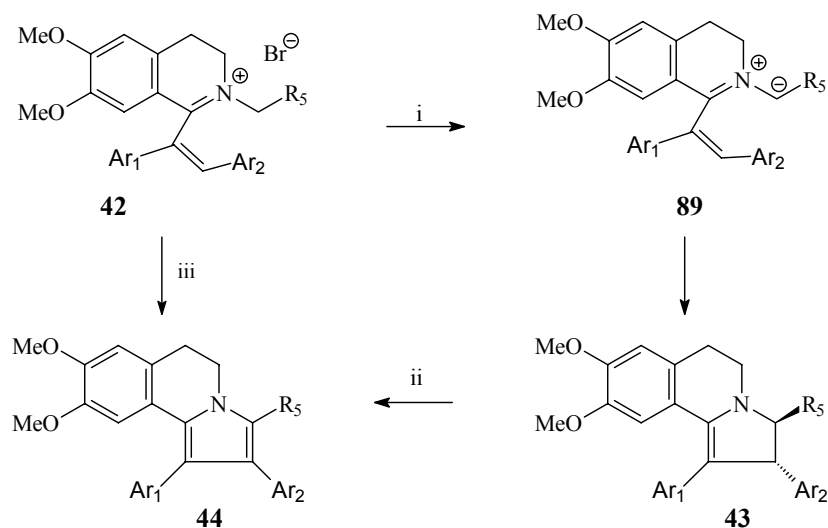
Pirrolo[2,1-*a*]izokinolin gyűrűrendszer jó néhány biológiai aktivitással rendelkező természetes anyagban megtalálható, ezek közül talán legfontosabbak az előző évi részjelentésben már ismertetett lamellarin alkaloidok.

A pirrolo[2,1-*a*]izokinolin gyűrűrendszer a lamellarin alkaloidokon kívül számos más a természetben előforduló és/vagy mesterségesen előállított biológiailag aktív anyagban is fellelhető. Így a legtöbb eritrina⁶¹ valamint a jamtin alkaloid⁶² szerkezete erre a heterociklusra épül, de újabban számos pirrolo[2,1-*a*]izokinolint mint lamellarin analógot előállítva és vizsgálva érdekes biológiai aktivitásokról számolnak be.⁶³

Az idei év során a lamellarinok előállítására kidolgozott módszer javításán és további pirrolo[2,1-*a*]izokinolin származékok előállításán fáradoztunk.

Ahogy arról már korábbi részjelentésünkben is beszámoltunk sztilbénsvából (**39**) kiindulva **44** pirroloizokinolin származékokat állítottunk elő (16. és 17. ábra). Elektrociklizációs reakció során a sztilbénsvából előállított **41** dihidroizokinolinok alkiliezésével képzett 42 kvaterner sók dehidrohalogénezését követően keletkező **89** azometin-ilidek kivétel nélkül 1,5-elektrociklizációs reakcióban stabilizálódtak. A reakció végtermékeként az intermediereként képződő **43** pirrolin származék oxidálódásával a kívánt **44** pirrolo[2,1-*a*]izokinolin-karboxilát származékokat izoláltuk termékként.

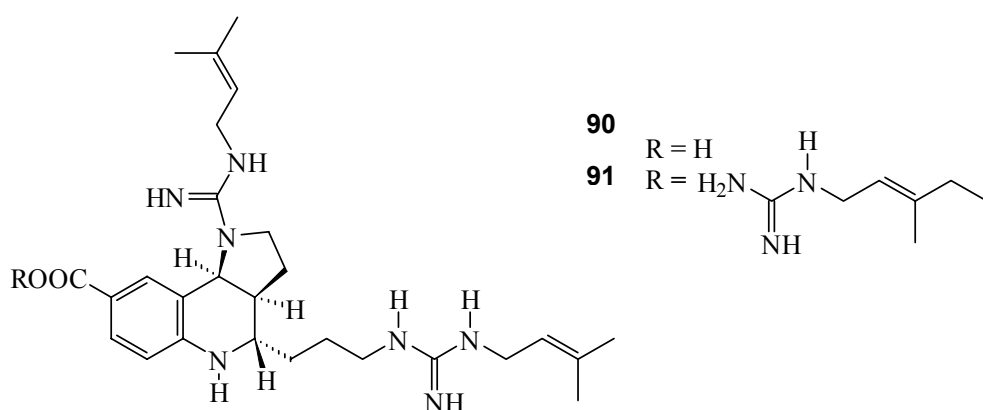
A reakció reprodukálhatóságának és sebességének növelése érdekében mangán-dioxid hozzáadásával segítettük az egyébként lassú oxidációs folyamatot (36. ábra). Így a dehidrohalogénezés – elektrociklizáció – oxidáció hármas kaszkádfolyamatot követően jó termeléssel, sokkal rövidebb reakcióidő alatt jutottunk el a megfelelő aromás gyűrűkkel helyettesített **44** származékokhoz, ezzel tovább fejlesztve a lamellarin alkaloidok előállítására irányuló szintézis utat.



36. ábra: Reagensek és körülmények: i. Et_3N , $EtOH$, r.t. ii. „O”, oldószer, r.t. (A – módszer); iii. Et_3N , MnO_2 , CH_2Cl_2 , r.t. (B – módszer)

10. Új kinolin-származékok előállítása azometin-ilidek intramolekuláris 1,3-dipoláris cikloaddíciójával

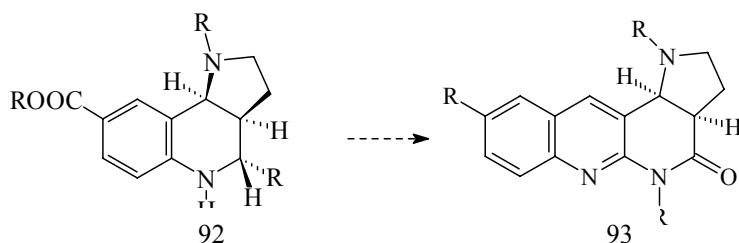
A martinellit (90) és a martinellánsavat (91) egy trópusi növény, a *Martinella iquiotensis* gyökereinek szerves oldószerrel készült kivonatából sikerült először izolálni. Dél-Amerikában ezt a növényt az indiánok a szem betegségeinek kezelésére használták és természetették. Az ebből készült kivonat jó hatású gyulladáscsökkentő, de a baktérium okozta fertőzések kezelésére is kiváló. Későbbi tanulmányok kimutatták a martinellin (90) és martinellánsav (91) bradikinin B₁ és B₂ receptor antagonistá hatását, és hisztaminerg, α₁-adrenerg és izomreceptorokra vonatkozó aktivitását is. A felfedezés jelentőségét növelte, hogy a martinellin és a martinellánsav az egyetlen ez idáig ismerté vált nem-peptid bradikinin antagonisták. Érdekes, hogy a természetben ez idáig sehonnan nem került elő ez a triciklusos pirrolo-kinolin gyűrűrendszer, amely a két alkaloid vázát képezi.⁶⁴



37. ábra

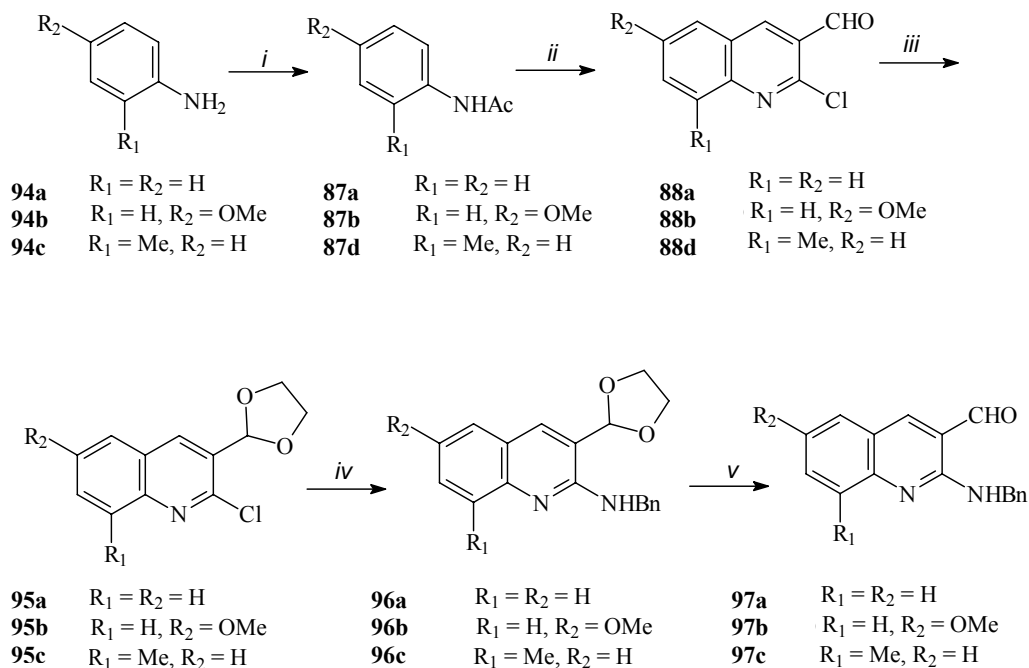
A martinellin (90) és martinellánsav (91) nemrég felfedezett biológiai hatása és új vázszerkezete számos kutatás tárgyát képezte az elmúlt években. A tanszéken működő akadémiai kutatócsoport korábban célul tűzte ki a martinellin és martinellánsav pirrolo[3,2-c]kinolin vázának felépítését intermolekuláris 1,3-dipoláris cikloaddíció felhasználásával, mely célt sikerrel meg is valósítottak.⁶⁵ Célul tűztük ki és meg is valósítottuk az analóg pirrolo[3,4-c]kinolin gyűrűrendszer kialakítását is, mely egyrészt sokkal kevésbé vizsgált terület, másrészt azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióin keresztül viszonylag egyszerűen hozzáférhető volt.⁶⁶

További analóg gyűrűrendszerek előállítását is célul tűztük ki melyek közül ez alkalommal a pirolo[3,2-*c*]kinolin egy piridin gyűrűvel „meghosszabbított” variációját (**93**) állítottuk elő egy intramolekuláris 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciót, mint kulcslépést felhasználva egyszerű anilin származékokból kiindulva (38. ábra).



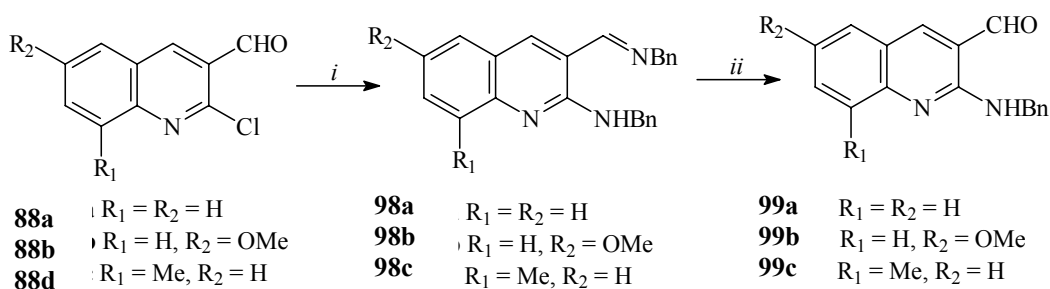
38. ábra

A kiindulási kinolin-karbaldehid származékokat (**88**) *Meth-Cohn* módszerével állítottuk elő a megfelelő acetamidokból (**94**) Vilsmeier reagens segítségével kiváltott dominó reakció segítségével.⁶⁷ A következő lépés a kinolin gyűrű kettes helyzetében található halogén atom amino-funkcióvá történő átalakítása volt, melyre két különböző módszert dolgoztunk ki. Az aldehid csoport ketál formában történő védését követően palládium-katalizátor jelenlétében benzil-amino csoportot vezetünk be, a ketál csoport eltávolítását követően a kívánt amino-aldehidhez jutottunk (39. ábra).



39. ábra: Reagensok és körülmények: *i.* Ac₂O, AcOH, r.t.; *ii.* POCl₃, DMF, 80 °C; *iii.* HOCH₂CH₂OH, PTSA, toluol, forralás; *iv.* PhCH₂NH₂, Pd(OAc)₂, Ph₃P, NaOBu^t, toluol, Ar, forralás; *v.* 5 % HCl, THF, r.t.

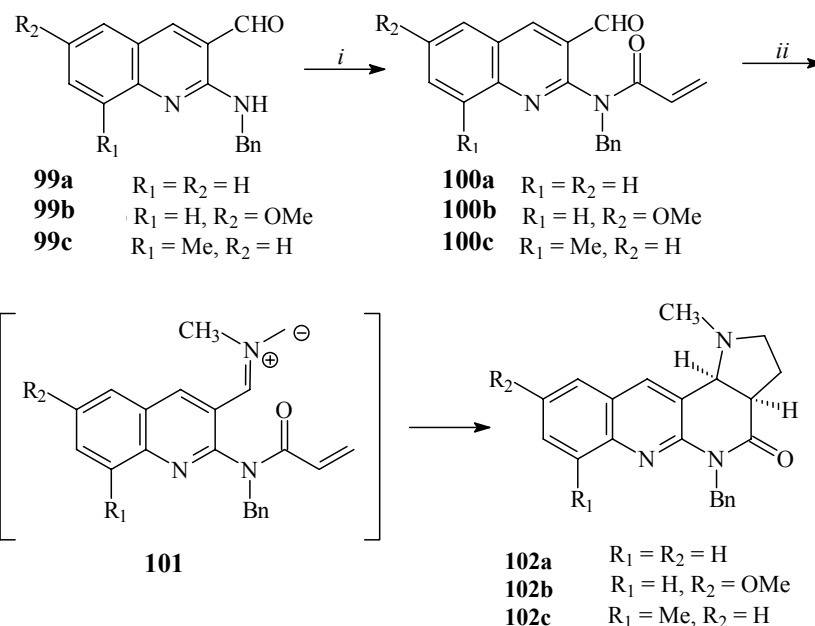
Alternatív módszerként kipróbáltuk a **95** ketál reakcióját magas hőmérsékleten oldószer nélkül is benzilaminnal és azt találtuk hogy a reakció gyorsan és tisztán lejátsszódik, s bár a ketál védőcsoport nem bírta ki az alkalmazott reakciókörülményeket a képződött Schiff bázist (**98**) izolálás nélkül könnyen elhidrolizáltuk a feldolgozás során és így gyorsabban, egyszerűbben és jobb termeléssel jutottunk a célul kitűzött **99** imino-aldehid származékokhoz (40. ábra).



40. ábra Reagensok és körülmények: i. PhCH₂NH₂, 180 °C; ii. 5 % HCl, THF, r.t.;

Az így kapott **99** imino-aldehideket akrilsav kloriddal DMF oldószerben acileztük 80 °C DMAP jelenlétében és így flash kromatográfiás tisztítást követően közepes termeléssel kaptuk a tervezett intramolekuláris 1,3-dipoláris cikloaddíció kiindulási anyagát (**100**). Kipróbáltuk a még **96** ketállal végzett származék acilezését majd az azt követő hidrolízist is, de az így kapott termék mennyisége és minősége is alulmaradt a fent leírt módon kapott termékkel való összehasonlításban.

A szintézis zárólépése az *in situ* képzett nem-stabilizált azometin-ilid (**101**) 1,3-dipoláris cikloaddíciója volt⁶⁸ melyet toluol forráshőmérsékletén hajtottunk végre szarkozint alkalmazva aminosav komponensként a kondenzációs-dekarboxilezéses azometin-ilid képzési lépésben. A várt cikloadduktok (**102**) közepes termeléssel, sztereoselektíven képződtek, melyeket oszlopkromatográfiás tisztítást követően lehetett tisztán izolálni (41. ábra).

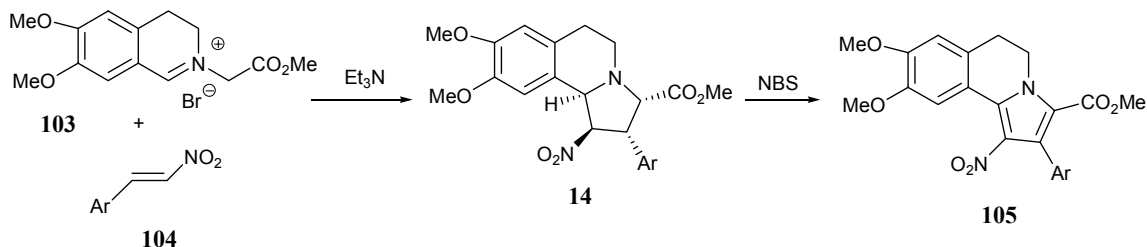


41. ábra Reagensok és körülmények: i. $CH_2=CHCOCl$, Et_3N , $DMAP$, DMF , $80^\circ C$;
ii. $CH_3NHCH_2CO_2H$, toluol, forralás

11. Pirrolo[2,1-*a*]izokinolin vázas lamerralin alkaloidok új szintézise

Az elmúlt néhány évben ezen futó OTKA támogatás felhasználásával kidolgoztunk egy igen hatékony, 1,5-elektrociklázicós reakció felhasználásán alapuló szintézist a pentaciklusos származékok előállítására.⁶⁹

Ugyancsak a közelmúltban számoltunk be egy érdekes oxidatív átalakításról, amelynek során NBS segítségével egy régóta ismert 1,3-dipoláris cikloaddícióban nyert cikloadduktok (**14**) enyhe körülmények között pirrolo[2,1-*a*]dihidroizokinolin származékokká (**105**) alakíthatóak át (42. ábra).⁷⁰

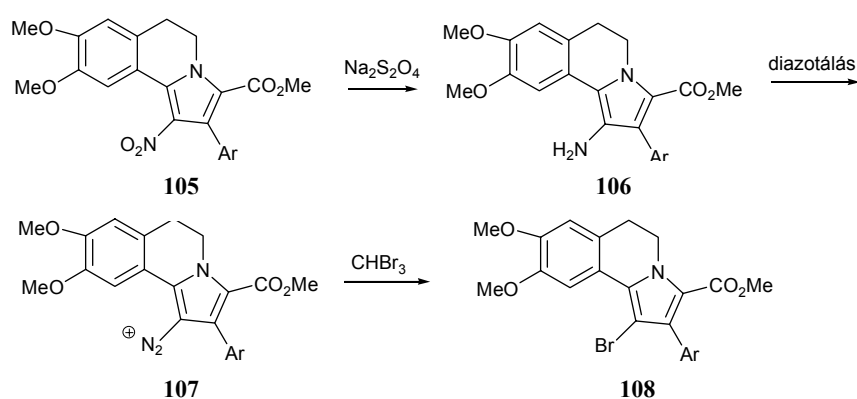


42. ábra

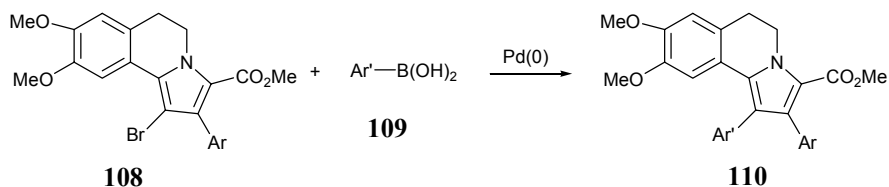
Ez a reakció adta az ötletet az új szintézisünk tervéhez. Azt gondoltuk, hogy a pirrolgyűrűn elhelyezkedő nitro csoportot az aromás vegyületek kémiájában megszokottak mondható átalakítások (redukció, diazotálás, halogénezés) segítségével bromiddá alakítjuk, akkor ehhez

a pozícióhoz gyakorlatilag bármilyen aromás gyűrűt hozzákapcsolhatunk a lamellarin alkaloidok előállításánál is alkalmazott palládium katalizált kapcsolási reakciók segítségével és így egyszerű és variálható szintézisút kerülne a kezünkbe.

A nitro-csoport redukcióját több módszerrel is sikerült megvalósítani (H_2 - Pd/C, $Na_2S_2O_4$, katalitikus transzferhidrogénezés) azonban egyszerűsége miatt végül a nátrium-ditionitos megoldás mellett maradtunk (nincs hidrogénezésre igazán alkalmas eszközünk). Az így előállított aminok (**106**) rendkívül instabilnak bizonyultak oldatban való állás során hamar elbomlanak, így ezeket frissen előállítva azonnal diazotáltuk és bromoformos forralással állítottuk elő a kívánt halogén származékot (**108**) (43. ábra).



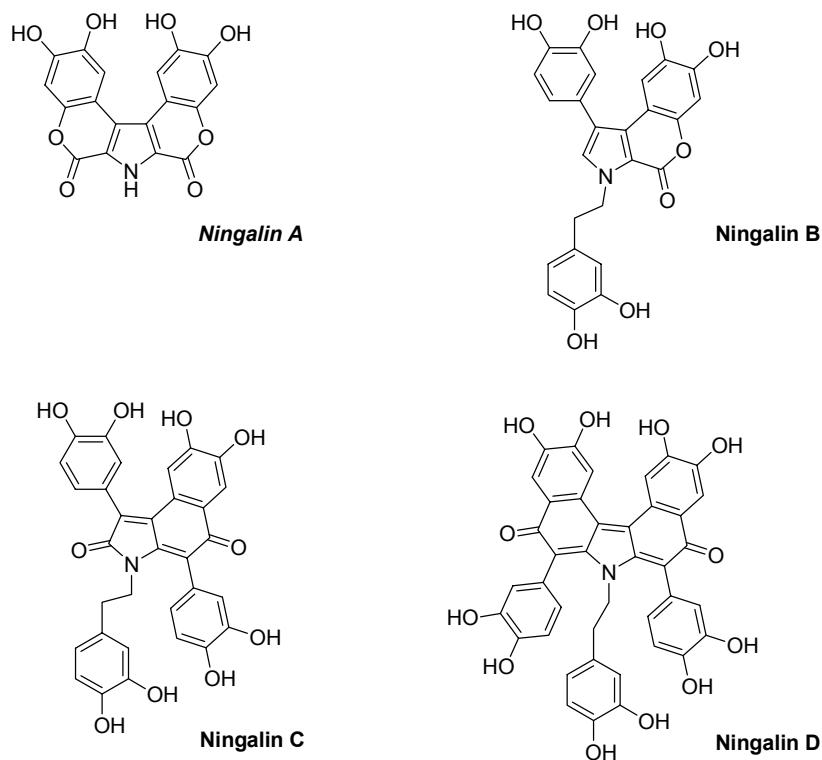
Az így kapott bróm-pirrol származékokat (**108**) különféle aromás boronsavszármazékokkal (**109**) vittük palládium katalizált kapcsolási reakcióba katalizátorként $Pd(OAc)_2 - Ph_3P$ rendszert alkalmazva forrásban lévő toluolban argon atmoszféra alatt. A kívánt terméket (**110**) minden esetben oszlopkromatográfiás tisztítást követően közepes hozammal sikerült megkapnunk. A jövőben tervezzük még a katalizátor – ligand rendszer változtatásával e reakció optimalizálását is (44. ábra).



12. Ningalin (lamellarin alkaloid) intermedierek előállítása 1,5-elektrociklizációs reakcióban

A ningalinokat először Fenical és Kang izolálta és jellemezte 1997-ben.⁷¹ Szerkezetileg hasonlóságot mutatnak a lamellarinokkal tulajdonképpen azok egyszerűbb változatai, így például a Ningalin A akár lamellarin szintézis prekursor is lehet. (45. ábra)

Ezek az alkaloidok közül is számos képviselő bír érdekes biológiai hatással. A Ningalin C és D például ATP-citrát liáz inhibitorok, és ily módon a hiperkoleszterolemia terápiájában lehet szerepük.⁷² Boger és munkatársai kimutatták, hogy a Ningalin A és B és azok származékai hatásosak számos rákos sejtvonallal szemben^{73, 74} valamint képesek visszafordítani nem citotoxikus koncentrációban a multi-drog rezisztenciát is.^{23, 24, 75}



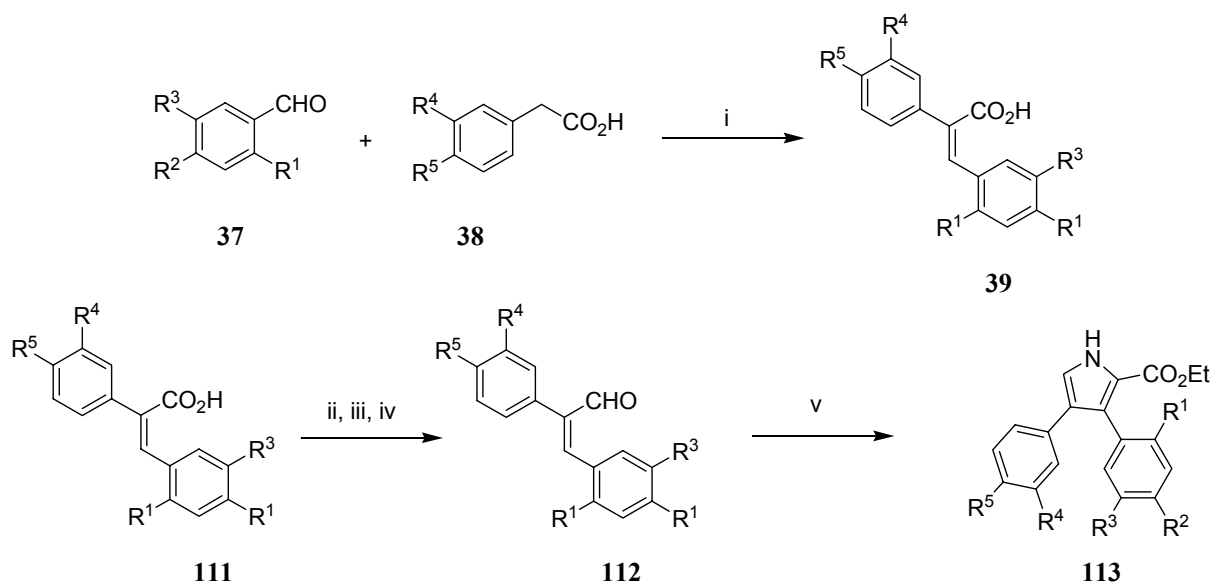
45. ábra: Néhány Ningalin alkaloid

A Ningalin alkaloidok előállítására számos megoldás született az elmúlt években, köztük olyanok^{76, 77} melyek kulcsintermedierjének (113) előállítását most egyszerűbb módon valósítottuk meg.

A formális totálszintézis kivitelezése öt lépésben történt, egy az általunk elsőként leírt 1,5-elektrociklizációs reakció felhasználásával.

Aromás aldehiddől és karbonsavból Perkin reakcióban sztilbénsvat (**39**) állítottunk elő. Majd a karbonsavat három lépésben aldehiddé (**112**) alakítottuk át.

A több Ningalin szintézisben is intermediereként szereplő etil-3,4-diaril-1H-pirrol-2-karboxilát származékokat a **112** aldehid és glicin-etilészter reakciója során *in situ* keletkező Schiff bázisból termikus tautomerizációval képződő azometin-ilid 1,5-elektrociklizációs reakciója során kaptuk meg. (46.ábra)



46. ábra:

Reagensek és körülmények: i. Ac_2O , Et_3N , forralás; ii. $ClCO_2Et$, THF, $0^\circ C$; iii. $NaBH_4$, H_2O , $20^\circ C$; iv. CrO_3 , piridin, CH_2Cl_2 ; v. $NH_2CH_2CO_2Et \cdot HCl$, Et_3N , xilol, forralás.

IRODALOMJEGYZÉK

- ¹ Nyerges, M.; Virányi, A.; Marth G.; Dancsó A.; Blaskó G.; Tőke L.; 3-Nitrochromene Derivatives as 2π Components in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides *Synlett* **2004**, 2761.
- ² (a) M.-C. Yan, Y.-J. Jang, C.-F. Yao, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2717. (b) M.-C. Yan, Y.-J. Jang, W.-Y. Kuo, Z. Tu, K.-H. Shen, T.-S. Cuo, C.-H. Ueng and C.-F. Yao *Heterocycles* **2002**, 57, 1033.
- ³ (a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S. *Chem.Lett.* **1986**, 973. (b) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S. *Bull.Chem.Soc.Jpn.* **1987**, 60, 4079. (c) Nyerges, M.; Balázs, L.; Bitter, I.; Kádas, I.; Kövesdi, I.; Tőke, L. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6783. (d) Joucla, M.; Mortier, J.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 579.
- ⁴ Grigg, R.; Gunaratne, H.Q.N.; Sridharan, V.; Thianpatanagul, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4363.
- ⁵ Grigg, R.; Kemp, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2461.
- ⁶ (a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yoshioka, M.J.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1384. (b) Nyerges, M.; Rudas, M.; Tóth, G.; Herényi, B.; Bitter, I.; Tőke, L. *Tetrahedron* **1995**, 51, 13321. (c) Kanemasa, S.; *Synlett* **2002**, 1371. (d) Longmire, J.M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13400.
- ⁷ (a) Bende, Z.; Simon, K.; Tóth, G.; Tőke, L.; Weber, L. *Liebigs Ann.Chem.* **1982**, 924 (b) Bende, Z.; Bitter, I.; Tőke, L.; Weber, L.; Tóth, G.; Janke, F. *Liebigs Ann.Chem.* **1982**, 2146. (d) Bende, Z.; Tőke, L.; Weber, L.; Tóth, G.; Janke, F.; Csonka, G. *Tetrahedron* **1983**, 40, 369. (e) Tóth, G.; Tischer, T.; Bende, Z.; Szejtli, G.; Tőke, L. *Monatsh. Chem.* **1990**, 121, 529. (f) Janke, F.; Himmelreich, U.; Tóth, G.; Tischer, T.; Bende Z.; Tőke, L. *J. Het.Chem.* **1991**, 28, 867. (g) Fejes I., Nyerges, M., Tőke, L., Pak C.S; *Tetrahedron* **2000**, 56, 639.
- ⁸ Nyerges, M., Somfai, B.; Tóth, J.; Dancsó, A.; Blaskó G.; Tőke L.; A novel one-pot, three component access to hexahydro-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines by an alkylation - dehydrohalogenation - 1,3-dipolar cycloaddition sequence *Synthesis* **2005**, *közlésre elfogadva*.
- ⁹ Nyerges, M.; Virányi, A.; Pintér, Á.; Tőke, L.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 793.
- ¹⁰ Nyerges, M.; Fejes, I.; Virányi, A.; Groundwater, P.W.; Tőke, L.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5081.
- ¹¹ Nyerges, M.; Virányi, A.; Zhang, W.; Groundwater, P.W.; Blaskó, G.; Tőke, L.; *Tetrahedron* **2004**, 60, 9937.
- ¹² Nyerges M., Pintér, Á. Virányi A., Bitter I., Tőke L.; Synthesis of Benz[5,6]azepino[4,3-*b*]indoles by 1,7-Electrocyclisation of Azomethine Ylides *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 377.
- ¹³ Pintér, Á.; Nyerges, M.; Virányi, A.; Tőke, L.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2343.
- ¹⁴ Nyerges, M.; Virányi, A.; Pintér, Á.; Tőke, L.; 1,7-Electrocyclisations of Stabilised Azomethine Ylides *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 793.
- ¹⁵ Bremmer, M.; Khatir, N.; Weinreb, S. M.; *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3661.
- ¹⁶ Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; Cun-heng, H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5492.
- ¹⁷ (a) Rami Reddy, M. V.; Faulkner, D. J.; Venkateswarlu, Y.; Rama Rao, M.; *Tetrahedron* **1997**, 53, 3457. (b) Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Piersens, G. K.; Quinn, R. J.; *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 419. (c) Kang, H.; Fenical, W.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3254. (d) Lindquist, N.; Fenical, W.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4570. (e) Krishnaiah, P.; Reddy, V. L. N.; Venkataramana, G.; Ravinder, K.; Srinivasulu, M.;

- Raju, T. V.; Ravikumar, K.; Chandrasekar, D.; Ramakrishna, S.; Venkateswarlu, Y.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1168.
- ¹⁸ (a) Quesada, A. R.; Gravalos, M. D. G.; Puentes, J. L. F.; *Brit. J. Cancer* **1996**, *74*, 677. (b) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A.; Jin, Q.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54. (c) Vanhuysse, M.; Kluza, J.; Tardy, C.; Otero, G.; Cuevas, C.; Bailly, C.; Lansiaux, A. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9*, 6109S.
- ¹⁹ (a) Rubins, K.; Bushman, F. D.; Venkateswarlu, Y.; Faulkner, D. J.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1901. (b) Ridley, C. P.; Reddy, M. V. R.; Rocha, G.; Bushman, F. D.; Faulkner, D. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3285.
- ²⁰ Tardy, C.; Facompre, M. L.; Laine, W.; Baldeyrou, B.; Garcia-Gravalos, D.; Francesch, A.; Mateo, C.; Pastor, A.; Jimenez, J. A.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1697.
- ²¹ a) Bende, Z.; Simon, K.; Tóth, G.; Tőke, L.; Weber, L. *Liebigs Ann.Chem.* 1982, 924 (b) Bende, Z.; Bitter, I.; Tőke, L.; Weber, L.; Tóth, G.; Janke, F. *Liebigs Ann.Chem.* 1982, 2146. (d) Bende, Z.; Tőke, L.; Weber, L.; Tóth, G.; Janke, F.; Csonka, G. *Tetrahedron* 1983, *40*, 369. (e) Tóth, G.; Tischer, T.; Bende, Z.; Szejtli, G.; Tőke, L. *Monatsh. Chem.* 1990, *121*, 529. (f) Janke, F.; Himmelreich, U.; Tóth, G.; Tischer, T.; Bende Z.; Tőke, L. *J. Het.Chem.* 1991, *28*, 867. (g) Fejes I., Nyerges, M., Tőke, L., Pak C.S; *Tetrahedron* 2000, *56*, 639. (h) Nyerges, M., Somfai, B.; Tóth, J.; Dancsó, A.; Blaskó G.; Tőke L.; *Synthesis* 2005, 2039.
- ²² Banwell, M. G.; Flynn, B. L.; Hamel, E.; Hockless, D. C. R.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1997, 207.
- ²³ (a) Cironi, P.; Manzanares, I.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Org. Lett.* 2003, *5*, 2959. (b) Marfil, M.; Albericio, F.; Alvarez, M.; *Tetrahedron* 2004, *60*, 8659.
- ²⁴ (a) Heim, A.; Terpin, A.; Steglich, W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1997, *36*, 155. (b) Diaz, M.; Guitian, E.; Castedo, L.; *Synlett* 2001, *7*, 1164. (c) Barun, O.; Chakrabarti, S.; Ila, H.; Junjappa, H.; *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 4457. (d) Peshko, C.; Winklhofer, C.; Steglich, W.; *Chem.-Eur. J.* 2000, *6*, 1147. (e) Ishibashi, F.; Miyazaki, Y.; Iwao, M.; *Tetrahedron* 1997, *53*, 5951. (f) Handy, S. T.; Zhang, Y.; Bregman, H.; *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 2362. (g) Ruchirawat, S.; Mutarapat, T.; *Tetrahedron Lett.* 2001, *42*, 1205. (h) Ploypradith, P.; Jinagleung, W.; Pavaro, C.; Ruchirawat, S.; *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 1363. (i) Ploypradith, P.; Mahidol, C.; Sahakitpichan, P.; Wongbundit, S.; Ruchirawat, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, *43*, 866. (j) Ploypradith, P.; Kagan, R. K.; Ruchirawat, S.; *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 5119.
- ²⁵ Boss, R.; Scheffold, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1976, *9*, 558.
- ²⁶ Nyerges, M., Tőke L.; 1,5-Electrocyclisation of azomethine ylides leading to pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines — Concise construction of the lamellarine skeleton *Tetrahedron Lett* 2005, *46*, 7531.
- ²⁷ (a) Groundwater, P.W.; Nyerges, M. *Advances in Heterocycl. Chem.* 1999, *73*, 97. (b) Arany, A.; Groundwater, P.W.; Nyerges, M.; *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 3267. (c) Arany, A.; Bendell, D.; Groundwater, P.W.; Garnett, I.; Nyerges, M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1999, 2605. (d) Nyerges M.; Pintér, Á.; Virányi, A.; Bitter, I.; Tőke, L.; *Tetrahedron Lett.*, 2005, *46*, 377.
- ²⁸ Nyerges, M., Virányi, A.; Tóth J.; Blaskó G.; Tőke L.; Synthesis of new β -carboline derivatives via 1,7-electrocyclisation of azomethine ylides *Synthesis* 2006, *közlésre elfogadva*.

- ²⁹ (a) Nyerges, M.; Fejes, I.; Virányi, A.; Groundwater, P.W.; Töke, L.; *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5081. (b) Nyerges, M.; Virányi, A.; Zhang, W.; Groundwater, P.W.; Blaskó, G.; Töke, L.; *Tetrahedron* 2004, 60, 9937.
- ³⁰ (a) Huisgen, R.; Herbig, K.; *Liebigs Ann. Chem.* 1965, 688, 89. (b) Huisgen, R.; in *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Castle R. Ed; Wiley & Sons: New York, 1969, Chapter 8, 223.
- ³¹ (a) Huisgen, R.; Morikawa, M.; Herbig, K.; Brunn, E.; *Chem. Ber.* 1967, 100, 1094. (b) Huisgen, R.; Morikawa, M.; Breslow, D. S.; Grashey, R.; *Chem. Ber.* 1967, 100, 1602. (c) Huisgen, R.; Morikawa, M.; *Chem. Ber.* 1967, 100, 1616. (d) Huisgen, R.; Herbig, K.; Morikawa, M.; *Chem. Ber.* 1967, 100, 1107.
- ³² (a) Szántay, Cs.; Novák, L.; *Chem. Ber.* 1967, 100, 2038. (b) Whittaker, N.; *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 85.
- ³³ (a) Gothardt, H.; Riegels, M.; *Chem. Ber.* 1988, 121, 1143. (b) Dombrowski, A.; Nieger, M.; Niecke, E.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1996, 1705. (c) Valenciano, J.; Sanchez-Pavon, E.; Cuadro, A. M.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8528.
- ³⁴ (a) Potts, K. T.; Dery, M. O.; *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2884. (b) Potts, K. T.; Rochanapruk, T.; Coats, S. J.; Hadjarapoglou, L.; Padwa, A.; *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3795. (c) Padwa, A.; Harring, S. R.; Semones, M. A.; *J. Org. Chem.* 1998, 63, 44.
- ³⁵ Acheson, R. M.; Elmore, N. F.; *Adv. in Heterocyclic Chem.* 1978, 23, 263.
- ³⁶ (a) Nair, V.; Sreekanth, A. R.; Abhilash, N.; Bhadbhade, M. M.; Gonnade, R. C.; *Org. Lett.* 2002, 3575. (b) Nair, V.; Sreekanth, A. R.; Biju, A. T.; Rath, N. P.; *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 729. (c) Adib, M.; Mollahosseini, M.; Yavari, H.; Sayahi, M. H.; Bijanzadeh, H. R.; *Synthesis* 2004, 861.
- ³⁷ (a) Cookson, R. C.; Isaacs, N. S.; *Tetrahedron* 1963, 19, 1237. (b) Zirngibl, L.; Kunz, G.; Pretsch, E.; *Tetrahedron Lett.* 1971, 4189. (c) Zirngibl, L.; Wagner-Jauregg, T.; Pretsch, E.; Stage, D. J.; Hales, N. J.; Paris, C. W.; *Tetrahedron* 1971, 27, 2203. (d) El-Emam, A. A.; Moustafa, M. A.; Eisa, H. M.; El-Kerdawy, M. M.; *Heterocycles* 1986, 24, 1025. (e) Grigg, R.; McMeekin, P.; Sridharan, V.; *Tetrahedron* 1995, 51, 13331. (f) Mangalagiu, I. I.; Mangalagiu, G. C.; Petrovanu M.; *Heterocycles* 2001, 55, 365.
- ³⁸ (a) Szántay, Cs.; Töke L.; Honthy, K.; Kalas, G.; *J. Org. Chem.* 1967, 32, 423. (b) Winterfeldt, E.; Radunz, H.; *Chem. Ber.* 1967, 100, 1680.
- ³⁹ Nyerges, M., Dancsó, A.; Bitter, I.; Blaskó G.; Töke L.; Novel reactions of 6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline and 3,4-dihydro- β -carboline with dipolarophiles *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6927.
- ⁴⁰ Filler, R. *Chem. Rev.* 1963, 63, 21–43.
- ⁴¹ (a) Ali, M. H.; Hartman, M.; Lamp, K.; Schmitz, C. and Wenczewicz, T.; *Synthetic Commun.* 2006, 36, 1769–1777. (b) Harville, R.; Rees, S. F. Jr.; *J. Org. Chem.* 1968, 33, 3976. (c) More, K. M.; Wemple, J.; *Synthesis* 1977, 791. (c) Surendra, K.; Krishnaveni, N.S.; Kumar V.P.; *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4581–4583.
- ⁴² (a) Jain, S.L.; Sain, B.; *Synthetic Commun.* 2006, 36, 1459–1462. (b) Lee, J.C.; Lee, J.Y.; Lee J.M.; *Synthetic Commun.* 2005, 35, 1911–1914. (c) Sharma V.B.; Jain, S.L.; Sain, B.; *J. Mol. Cat. A* 2005, 227, 47–49. (d) Khurana J. M. and Kandpal, B. M.; *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4909–4912.
- ⁴³ Cheung, Y.F.; *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 3809–3810.
- ⁴⁴ Bandgar, B. P. and Makone, S. S.; *Synthetic Commun.* 2006, 36, 1347–1352.
- ⁴⁵ Tatsugi, J.; Zhiwei, T.; Izawa, Y.; *Arkivoc* 2001, 2, 67.
- ⁴⁶ Suzuki, H.; Tsutsui, H.; Kano, A.; Katoh, S.; Morita, T.; Matsuda, K.; Iibuchi, N.; Ogawa, M.; *Heterocycles* 1997, 45, 1657–1661.

- ⁴⁷ Bajpai L. K. and Bhaduri A. P.; *J. Chem. Res. (S)* 1996, 522-523.
- ⁴⁸ Nyerges, M.; Virányi, A.; Marth G.; Dancsó A.; Blaskó G.; Tőke L.; *Tetrahedron* 2006, 62, 8720.
- ⁴⁹ (a) Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; Cun-heng, H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5492-5495. (b) Cironi, P.; Albericio, F.; Alvarez, M. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G. W., Joule, J. A., Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., 2004, Vol. 16, 1-26.
- ⁵⁰ (a) Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. and Iwao, M.; *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 3755-3757. (b) Fujikawa, N.; Ohta, T.; Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. and Iwao, M.; *Tetrahedron* 2006, 62, 594-604. (c) Iwao, M.; Takeuchi, T.; Fujikawa, N.; Fukuda, T. and Ishibashi, F.; *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4443-4446.
- ⁵¹ (a) Díaz, M.; Guitián, E. and Castedo L.; *Synlett* 2001, 1164-1166. (b) Zhao, B.-X.; Yu, Y. and Eguchi, S.; *Tetrahedron*, 1996, 52, 12049-12060.
- ⁵² Olsen, C. A.; Parera, N.; Albericio, F. and Alvarez, M.; *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2041-2044.
- ⁵³ (a) Ploypradith, P.; Kagan, R.K. and Ruchirawat, S.; *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5119-5125. (b) Ploypradith, P.; Mahidol, C.; Sahakitpichan, P.; Wongbundit, S. and Ruchirawat, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 866-866. (c) Kuo, R.-Y.; Wu, C.-C.; Chang, F.-R.; Yeh, J.-L.; Chen, I.-J. and Wu, Y.-C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 821-823. (d) Ishibashi, F.; Tanabe, S.; Oda, T. and Iwao, M.; *J. Nat. Prod.* 2002, 65, 500-504. (e) Ruchirawat, S. and Mutarapat, T.; *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1205-1208.
- ⁵⁴ Fujita, R.; Watanabe, N. and Tomisawa, H.; *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50, 225-228.
- ⁵⁵ (a) La Porta, P.; Capuzzi, L.; Bettarini, F.; *Synthesis* 1994, 287. (b) DeShong, P.; Kell, D. A.; Sidler, D. R. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2309. (c) Padwa, A.; Norman, B. H. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4801. (a) Cironi, P.; Cuevas, C.; Albericio, F. and Alvarez, M.; *Tetrahedron* 2004, 60, 8669-8675. (b) Cironi, P.; Manzanares, I.; Albericio, F. and Alvarez, M.; *Org. Lett.* 2003, 2959-2962. (c) Ridley, C. P. M.; Reddy, V. R.; Rocha, G.; Bushman, F. D. and Faulkner, D. J.; *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 3285-3290. (d) Banwell, M.; Flynn B. and Hockless, D.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1997, 2259-2260. (e) Poissonnet, G.; Theret-Bettiol, M.-H.; Dodd, R. H.; *J. Org. Chem.* 1996, 61, 2273-2282.
- ⁵⁶ (a) Southwick, P. L.; Sapper, D. I.; Pursglove, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 4940. (b) Cossy, J.; Pete, J.-P.; *Tetrahedron Lett.* 1978, 4941-4944. (c) Cervinka, O. *Chem. Ind. (London)* 1959, 1129. (d) Oussaid, B.; Garrigues, B.; Soufiaoui, M. *Can. J. Chem.* 1994, 72, 2483. (e) Bonnaud, B.; Bigg, D. C. H.; *Synthesis* 1994, 465. (d) Gupta, P.; Bhaduri, A.P. *Synth. Commun.* 1998, 28, 3151.
- ⁵⁷ (a) Bende, Z.; Simon, K.; Tóth, G.; Tőke, L.; Weber, L. *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 924-929. (b) Bende, Z.; Bitter, I.; Tőke, L.; Weber, L.; Tóth, G.; Janke, F. *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 2146-2152. (c) Bende, Z.; Tőke, L.; Weber, L.; Tóth, G.; Janke, F.; Csonka, G. *Tetrahedron* 1983, 40, 369-375. (d) Tischer T., Tőke L., Tóth G.: *Acta Chim. Hung.* 1990, 127, 171-172. (e) Fejes I., Nyerges, M., Tőke, L., Pak C.S. *Tetrahedron* 2000, 56, 639-644. (g) Fejes I.; Nyerges, M.; Szöllőssy Á.; Blaskó, G.; Tőke, L.; *Tetrahedron* 2001, 57, 1129-1137. (h) Nyerges, M., Somfai, B.; Tóth, J.; Dancsó A.; Blaskó G.; Tőke, L. *Synthesis* 2005, 2039-2046.
- ⁵⁸ Fejes I.; Nyerges, M.; Blaskó, G.; Tőke, L.; Pak C.S; *Tetrahedron* 2000, 43, 8545-8553.
- ⁵⁹ (a) Meth-Cohn, O.; Narine, B. *Tetrahedron Lett.* 1978, 19, 2045-2048. (b) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 1520-1530.

- ⁶⁰ (a) Rudas, M.; Fejes, I.; Nyerges, M.; Szöllösy, Á.; Tőke, L.; Groundwater, P. W.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1999, 1167-1172. (b) Nyerges, M.; Fejes, I.; Virányi, A.; Groundwater, P. W.; Tőke, L. *Synthesis* 2001, 1479-1482.
- ⁶¹ (a) Tanaka, H.; Tanaka, T.; Etoh, H.; Goto, S.; Terada, Y. *Heterocycles* 1999, 51, 2759-2764. (b) Dyke, S. F.; Quessy, S. N. In *The Alkaloids*; Rodrigo, R. G. A., Ed.; Academic Press: New York, 1981; Vol. 18, pp 1-98.
- ⁶² Padwa, A.; Danca, M.D.; Hardcastle, K.I.; McClure, M. S.; *J. Org. Chem.* 2003, 68, 929-941.
- ⁶³ Pla, D.; Marchal, A.; Olsen, C.A.; Francesch, A.; Cuevas, C.; Albericio, F.; Álvarez, M.; *J. Med. Chem.* 2006, 49, 3257-3268.
- ⁶⁴ (a) Witherup, K.; Ranson, R.W.; Graham, A.C.; Barnard, A.M.; Salvatore, M.J.; Limma, W.C.; Anderson, P.S.; Pitzenberger, S.M.; Varga, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 6682. (b) Nyerges, M.; Construction of Pyrrolo[3,2-*c*]quinolines - Recent Advances in the Synthesis of the Martinelline Alkaloids *Heterocycles* 2004, 63, 1685.
- ⁶⁵ Virányi, A.; Nyerges, M.; Blaskó, G.; Tőke L.; A Convenient Synthesis of Pyrrolo[3,4-*c*]quinolines *Synthesis* 2003, 2655.
- ⁶⁶ Virányi, A.; Nyerges, M.; Blaskó, G.; Tőke L.; A Convenient Synthesis of Pyrrolo[3,4-*c*]quinolines *Synthesis* 2003, 2655.
- ⁶⁷ (a) Meth-Cohn, O. *Heterocycles* 1993, 35, 539. (b) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; *Tetrahedron Lett.* 1978, 19, 2045 (c) Meth-Cohn, O., Narine, B.; Tarnowsky, B.; *J. C. S. Perkin Trans I* 1981, 1520.
- ⁶⁸ Nyerges, M.; Balázs, L.; Bitter, I.; Kádas, I.; Kövesdi, I.; Tőke, L. *trans*-3-Aryl-4-Nitro-Pyrrolidines via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nonstabilized Azomethine Ylide to β -Nitro-Styrenes *Tetrahedron* 1995, 51, 6783.
- ⁶⁹ (a) Nyerges, M., Tőke L.; 1,5-Electrocyclisation of azomethine ylides leading to pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines — Concise construction of the lamellarine skeleton *Tetrahedron Lett* 2005, 46, 7531. (b) Tóth J.; Nedves, A.; Blaskó G.; Dancsó, A.; Tőke L.; Nyerges, M., Synthesis of Pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines by a Tandem 1,5-Electrocyclisation – Oxidation Process *Synthesis* 2007, 1003.
- ⁷⁰ Tóth J.; Váradi L.; Blaskó G.; Dancsó, A.; Tőke L.; Nyerges, M., Novel oxidation of substituted pyrrolidines by *N*-bromosuccinimide – Rapid synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines – *Synlett*, 2007, 1259.
- ⁷¹ Kang, H.; Fenical W.; *J. Org. Chem.* 1997, 62, 3254.
- ⁷² Chan G, Francis T, Thureen D, Offen P, Pierce N, Westley J, Johnson R, Faulkner J; *J.Org.Chem.* 1993, 58, 2543.
- ⁷³ Boger, D.; Boyce, C.; Labroli, M.; Sehon, C.; Jin, Q.; *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 54.
- ⁷⁴ Boger D, Soenen D, Boyce C, Hedrick M, Jin Q; *J. Org. Chem* 2000, 65, 2479.
- ⁷⁵ Tao H, Hwang I, Boger D; *Bioorg Med Chem Lett* 2004, 14, 5979.
- ⁷⁶ Gupton J, Clough S, Miller R, Lukens J, Henry C, Kanters R, Sikorski J; *Tetrahedron* 2003, 59, 207.
- ⁷⁷ Bullington, J.; Wolff, R.; Jackson, P.; *J. Org. Chem* 2002, 67, 9439.