



1949

**Dominó gyűrűzárási reakciók új heterociklusos alapvázat
tartalmazó kondenzált származékok sztereoszelektív előállítására**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

a szerző neve: Kajtár Mihály
témavezető neve: Dr. Kurtán Tibor
ipari konzulens: Dr. Paczal Attila

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2024

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács Kémiai Tudományok Doktori Iskola K/5 programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Debrecen, 20.

*.....
a jelölt aláírása*

Tanúsítom, hogy Kajtár Mihály doktorjelölt 2020- 2024 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/5 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 20..

*.....
a témavezető aláírása*

Dominó gyűrűzárási reakciók új heterociklusos alapvázat tartalmazó kondenzált származékok sztereoszelektív előállítására

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a kémia tudományágban

Írta: Kajtár Mihály okleveles vegyészmérnök

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok doktori iskolája
(Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája programja) keretében

Témavezető: Dr. Kurtán Tibor
Ipai konzulens: Dr. Paczal Attila

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.
tagok: Dr.
Dr.
Dr.
Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 20...

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Kurtán Tibor tanszékvezető egyetemi tanárnak, valamint Dr. Paczal Attila ipari konzulensemnek, hogy munkámat irányították és értékes szakmai tanácsaikkal segítettek. Köszönöm továbbá, hogy a dolgozatom összeállításában és megírásában is segítségemre voltak.

Köszönöm az E-423/A laboratórium minden korábbi és jelenlegi munkatársának a mindennapi munkám során nyújtott szakmai és baráti segítséget. Külön köszönet illeti Király Sándor Balázst, Kicsák Mátét, Nagy Nikolettet és Katonka Nikolettet, akik a labor hangulatában mindig elengedhetetlen szerepet játszottak.

Dr. Mándi Attilának és Rimóczi Aliznak köszönöm a reakciómechanizmusok, ECD, illetve konformerek számolását, ami az elvégzett szintetikus munka színvonalát és értékét emeli.

Szeretném megköszönni Dr. Kiss Attilának, Dr. Kónya-Ábrahám Anitának, Szabados Annának és a Servier Kutatóintézet Zrt. munkatársainak az analitikai mérésekben nyújtott segítségüket, Dr. Tímári Istvánnak és Dr. Batta Gyulának az NMR mérésekben nyújtott segítségüket, és Dr. Bényei Attilának a röntgendiffrakciós vizsgálatokat.

Köszönettel tartozom az ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportjából Dr. Bősze Szilviának és kutatócsoportjának a farmakológiai mérésekért, amelyek elengedhetetlenek voltak a megjelent publikációkhoz.

A kutatómunka anyagi támogatását szeretném megköszönni Dr. Kotschy Andrásnak és a Servier Kutatóintézet Zrt.-nek, valamint az NKFI KDP-2021 pályázatának.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni *Páromnak* és *Családomnak*, a sok segítséget és biztatást, amivel végig kísérték ezen az úton.

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	2
2. Bevezetés	4
2.1. Célkitűzés.....	6
3. Irodalmi bevezető.....	10
3.1 A Diels-Alder reakció	10
3.2 Hetero Diels-Alder reakció és típusai.....	16
3.3 Oxa-Diels-Alder reakció	17
3.4 Aza-Diels-Alder reakció	19
3.5 Tia-Diels-Alder reakció.....	21
3.6 Versengő formális [2+2] és [4+2] cikloaddíciók.....	22
3.7 Dominó reakciók	25
3.8 Dominó Knoevenagel-intramolekuláris hetero-Diels-Alder reakciók.....	28
3.9 Furán, tiofén és pirrol [4+2] cikloaddíciós reakciói	32
4. Saját kísérleti eredmények	38
4.1. Dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciók sztirol származékokkal.....	38
4.2. Versengő dominó Knoevenagel-[4+2] és [2+2] cikloaddíciók nitriltartalmú aktív metilénsoportot tartalmazó reagensekkel	40
4.2 Többlépéses dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók Meldrum-savval	45
4.3 Furán, tiofén és pirrol alegységet tartalmazó szubsztrátok dominó Knoevenagel-gyűrűzárási szekvenciái gyűrűs β-dikarbonil vegyületekkel	49
4.4 Furán, tiofén és pirrol alegységet tartalmazó szubsztrátok dominó Knoevenagel-gyűrűzárási szekvenciái aciklusos aktív metilénsoportot tartalmazó reagensekkel	56
4.5 Dominó Knoevenagel-intramolekuláris tia-Diels-Alder reakciók furán, pirrol és tiofén alegységet tartalmazó szubsztrátokkal.	62
4.6 Az aromás „E”-benzolgyűrűt nem tartalmazó vegyületek szintézise	64
4.7 Sejtostódásgátló hatás vizsgálatok.....	68
5. Összefoglalás.....	71
6. Summary	75
7. Kísérleti rész.....	79
7.1 Általános kísérleti rész	79
7.2 Részletes kísérleti rész	80
8. Irodalom jegyzék:.....	114
9.2 Dominó reakciók kiindulási anyagainak előállítása	121
9.2.1 Reduktív aminálás általános A-B módszer:.....	123
9.2.2 Az aromás nukleofil szubsztitúció (S _N Ar) általános módszere:	124
9.2.3 Alifás aldehidsoportot tartalmazó kiindulási anyagok (553a,b) szintézise	128
9.2.4 Végtermékek röntgendiffrakciós szerkezetei	129

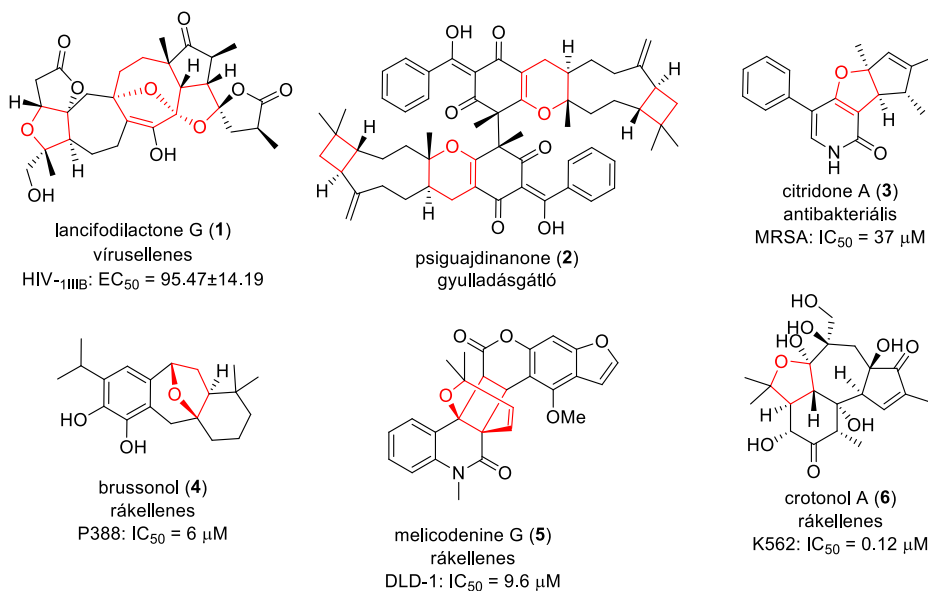
1. Rövidítések jegyzéke

CIP	Cahn-Ingold-Prelog
COSY	CORrelated SpectroscopY
DA	Diels-Alder
DBU	1,8-DiazaBiciklo[5.4.0]Undec-7-én
DFT	Density Functional Theory
DK-IMHDA	Dominó Knoevenagel-Intramolekuláris Hetero-Diels-Alder
DKM	DiKlórMetán
DKSDA	Dominó Knoevenagel-Sztiril-Diels-Alder
DMF	N,N-DiMetilFormamid
DMFDEA	N,N-DiMetilFormamid-DiEtilAcetál
DMSO	DiMetilSzulfOxid
EDDA	EtilénDiamin-DiAcetát
EDG	Electron Donating Group (elektronküldő csoport)
EWG	Electron Withdrawing Group (elektronszívó csoport)
FDA	U.S. Food és Drug Administration (Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala)
FMO	Frontier Molecular Orbital (határmolekulapálya)
HDA	Hetero Diels-Alder
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (legmagasabb energiájú betöltött molekulapálya)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (nagy teljesítményű folyadékkromatográfia)
HRESIMS	High Resolution ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry (nagyfelbontású elektro spray ionizációs tömegspektrometria)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (nagyfelbontású tömegspektrometria)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence

IEDDA	Inverse Electron Demand Diels-Alder (fordított elektronszükségletű Diels-Alder)
IEDHDA	Inverse Electron Demand Hetero-Diels-Alder (fordított elektronszükségletű hetero-Diels-Alder)
IMHDA	IntraMolecular Hetero Diels-Alder (intramolekuláris hetero Diels-Alder)
IMSDA	IntraMolecular Styryl-Diels-Alder (intramolekuláris sztiril-Diels-Alder)
IR	InfraRed (infravörös)
J	csatolási állandó
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (legalacsonyabb energiájú betöltetlen molekulapálya)
MO	Molecular Orbital (molekulapálya)
NEDDA	Normal Electron Demand Diels-Alder (fordított elektronszükségletű Diels-Alder)
NEDHDA	Normal Electron Demand Hetero-Diels-Alder (fordított elektronszükségletű hetero-Diels-Alder)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (mágneses magrezonancia)
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
op.	olvadáspont
oQM	orto-kinon metid
PCM	Polarizable Continuum Model (Poláris Oldószer Modell)
PEH	Potential Energy Hypersurface (Potenciális Energia Hiperfelület)
ROESY	Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy
TDDFT	Time Dependent Density Functional Theory
TFMSA	Trifluormetánszulfonsav
TS	Transition State
VRK	VékonyRéteg Kromatográfia
δ	kémiai eltolódás

2. Bevezetés

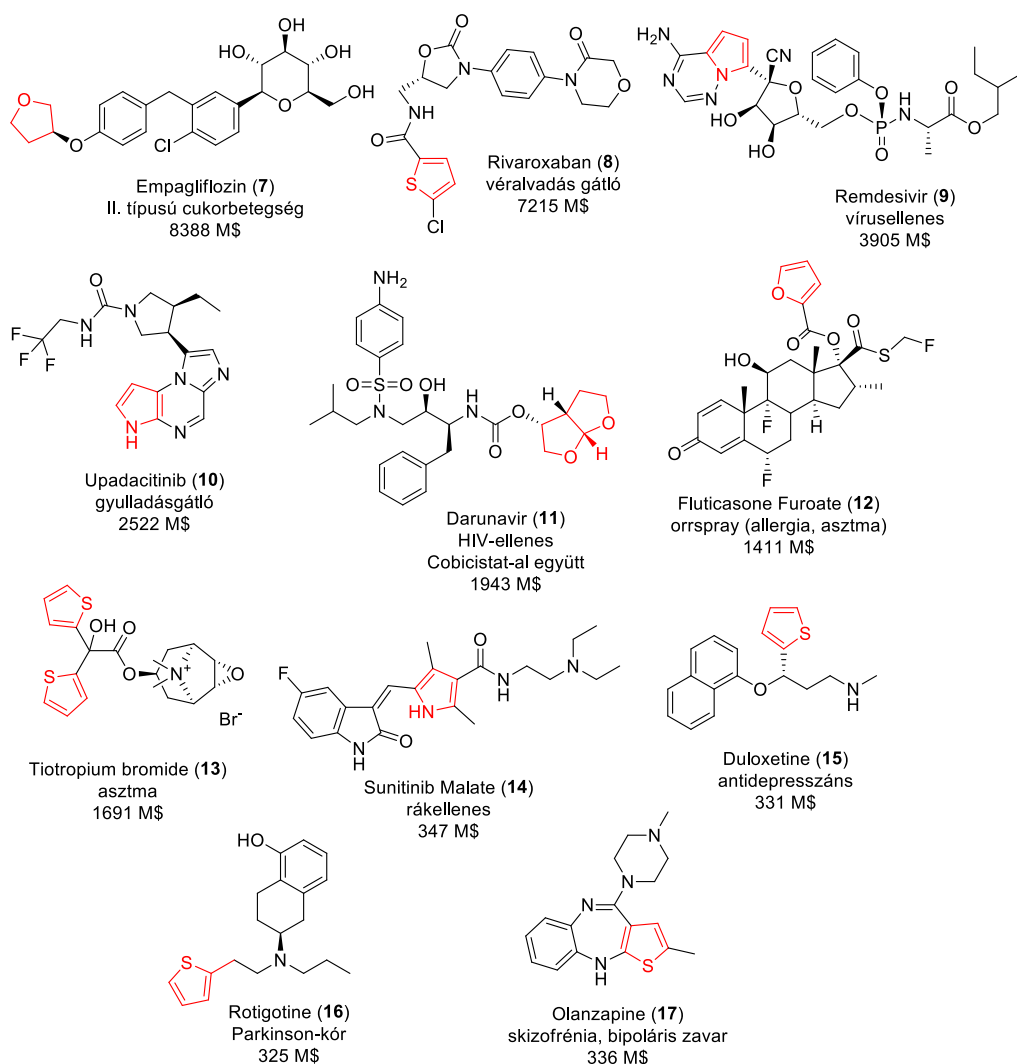
A királis, kondenzált heterociklusok számos természetes vegyületben előforduló szerkezeti elemek, melyek bioaktivitásukat tekintve nagy diverzitást mutatnak.^[1] A 3,4-dihidro-2*H*-pirán, furán, tiofén és pirrol szerkezeti elemek önmagukban ritkán fordulnak elő, legtöbbször benzol-kondenzált vagy telített formájukban találhatók meg a természetben.^[2] Az 1. ábrán néhány jellemző képviselőjüket mutatom be, melyek antibakteriális^[3], antivirális^[4], gyulladáscsökkentő^[5] és a rákellenes hatást^[6] mutatnak, és a heterociklus kondenzált vagy áthidalt formában jelenik meg bennük.



1. ábra: 3,4-dihidro-2*H*-pirán, tetra- és dihidrofurán szerkezeti elemet tartalmazó kondenzált és áthidalt vegyületek.

A természetből izolált vegyületek gyakran szolgálhatnak alapként a gyógyszerhatóanyagok fejlesztésénél és tervezésénél.^[7] A természetes forrásból izolált vegyületeknél a problémát sok esetben nem csak a költséges izolálás jelenti, hanem az, hogy ezeknek a vegyületeknek a módosítása az izolálást követően jelentős kihívást jelent, valamint bonyolultságuk miatt nem mindig lehetséges. Amennyiben az alapvázon, vagy a szubsztitúciós mintázaton változtatni szeretnénk

a hatás javítása érdekében, mindenképpen elő kell állítani a vegyületeket.^[8] Ennek alapján nem meglepő, hogy napjaink gyógyszerkincsét nagyobb részt szintetikus vegyületek alkotják, melyek 90 %-ban kismolekulák és 85 %-ban pedig heterociklusos származékok.^[9] A 2022-ben forgalomba helyezett új gyógyszerhatóanyagok 49 %-a volt kis molekulatömegű szerves molekula, melynek a 72 %-a heterociklusos vegyület is egyben.^[10]

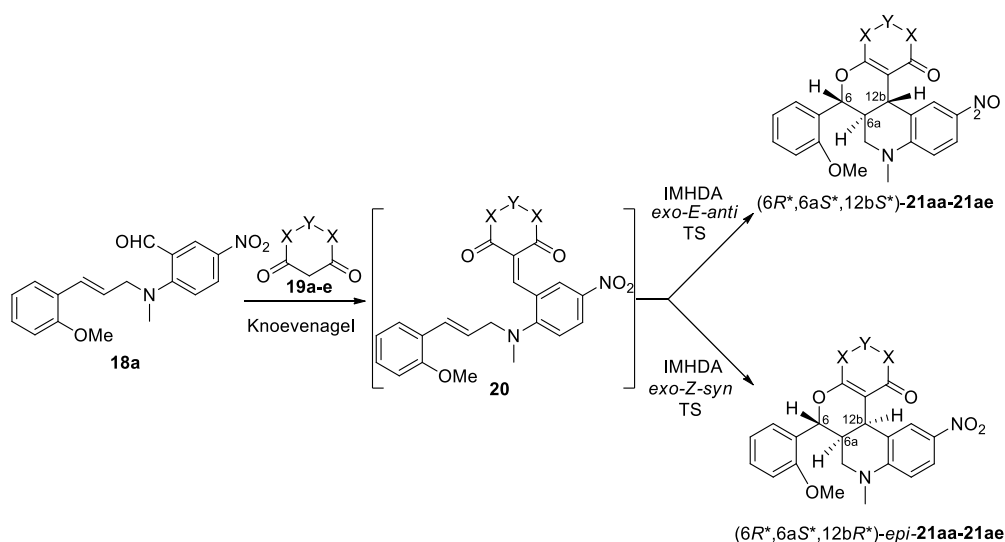


2. ábra: 2022-ben a legnagyobb kereskedelmi forgalmat adó kismolekulás gyógyszerhatóanyagok furán, tiofén és pirrol szerkezeti elemekkel.

2022-ben a 200 legnagyobb kereskedelmi forgalommal rendelkező kismolekula közül 11 tartalmazott valamilyen formában furán, tiofén vagy pirrol heterociklusos alegységet (2. ábra).^[11] A heterociklus alapvázak meghatározó szerepet töltenek be a modern gyógyszerhatóanyagok fejlesztésében, így elengedhetetlen új hatékony módszerek fejlesztése a meglévő és új vegyületek szintézisére egyaránt.

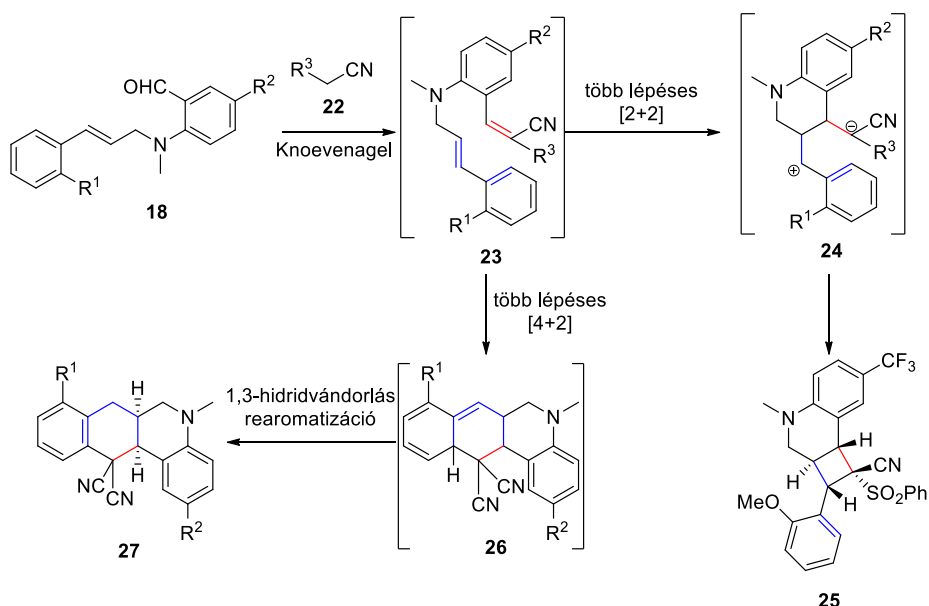
2.1. Célkitűzés

Kutatócsoportunk évek óta foglalkozik királis, kondenzált *O,N*-heterociklusok dominó reakciókkal történő előállításával és ezen vegyületek sejtosztódásgátló hatásának vizsgálatával.^[12] Király Sándor Balázs doktori értekezésében *2H*-kromén és C-2-es pozícióban fenil szubsztituenszt tartalmazó *2H*-kromén származékok dominó Knoevenagel-gyűrűzárási szekvenciáit vizsgálta.^[13] Ezen kutatómunkába bekapcsolódva kezdtem el a BSc^[14] valamint MSc^[15] kutatómunkám keretében *orto*-szubsztituált sztirol alegységet tartalmazó származékok dominó reakcióinak vizsgálatát (3. ábra).



3. ábra: Dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciók szimmetrikus β -dikarbonil származékok (**19**) és aciklusos dienofilek (**18**) között.

Amennyiben gyűrűs β -dikarbonil származékokat (**19**) alkalmaztunk aktív metilénsoportot tartalmazó reagensként, egy dominó Knoevenagel-intramolekuláris hetero Diels-Alder (DK-IMHDA) reakció játszódott le, amely során két diasztereomer (C-12 epimerek, **21** és *epi-21*) keletkezését tapasztaltuk közepes és alacsony hozamokkal. Ha a reagens nyíltlancú aktív metilénsoportot tartalmazott, néhány esetben diasztereoszелеktív volt a DK-IMHDA reakció, amit inkább a reagens (**19**) szerkezete, mintsem a kiindulási szubsztrát (**18**) szubsztitúciós mintázata befolyásolt.

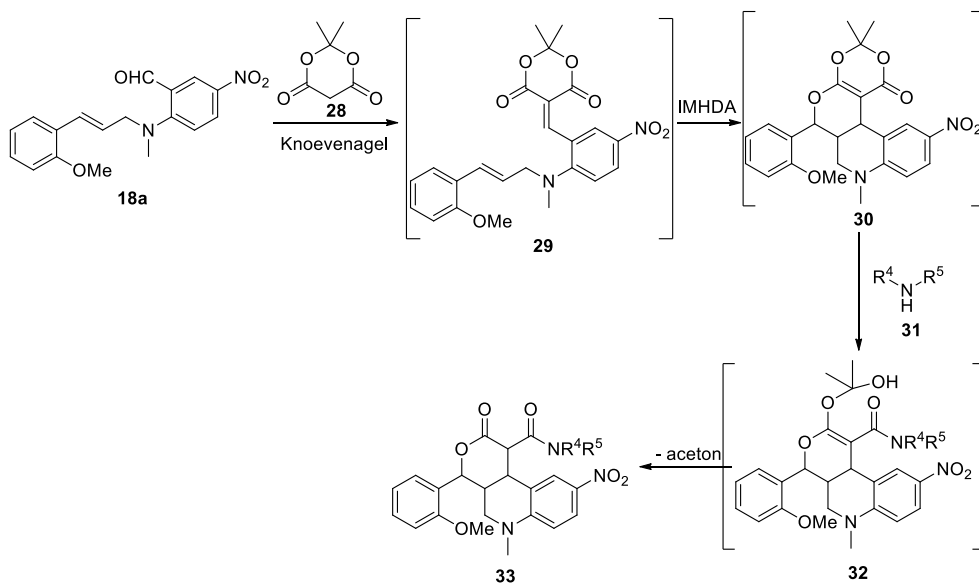


4. ábra: Kísérleti előzmények nitril tartalmú reagensekkel.

Ha a reagens nem tartalmazott karbonilcsoportot (**22**), akkor két alternatív reakcióút jelent meg (4. ábra). Egy intramolekuláris többlépéses [2+2] cikloaddíció a sztirol egység kettőskötése (ábrán kék színnel) és a Knoevenagel kondenzáció során keletkező kettőskötés (ábrán pirossal) részvételével (**18** → **23** → **24** → **25**), valamint egy intramolekuláris, többlépéses [4+2] cikloaddíció (**18** → **23** → **26** → **27**), melyben a benzolgyűrű a dién részét képezte. Tapasztalataink alapján a gyűrűzárási mechanizmust ebben az esetben a szubsztrát (**18**) szubsztitúciós mintázata és a reagens minősége is befolyásolta. Együttműködések keretében vizsgáltuk az előállított vegyületek *in vitro* sejtosztódást gátló hatását és hasonlóan a kutatócsoportban korábban előállított vegyületekhez itt is több esetben sikerült ígéretes, 10 μM alatti IC_{50} értékeket azonosítani.

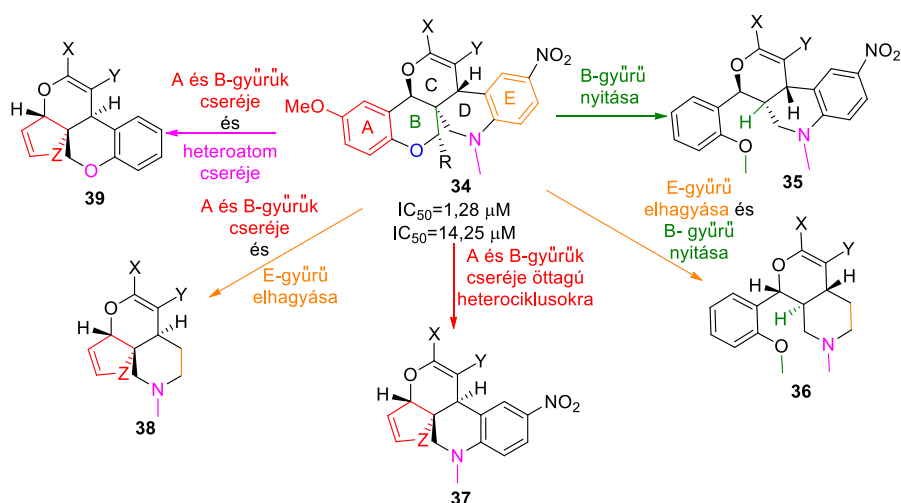
Doktori kutatómunkám során célul tűztük ki a **18** sztirol alegységet tartalmazó vegyületek dominó reakciójának további vizsgálatait olyan reagensekkel, melyek nem tartalmaznak karbonilcsoportot vagy csökkent reaktivitású karbonilcsoportot tartalmaznak. Ilyen reagensekkel az előbb említett formális [2+2] és [4+2] cikloaddícióban tudjuk előállítani a sejtosztódásgátló

hatású vegyületeink további analógjait. Terveztük a korábban végrehajtott reakciók hozamainak javítását és a korábban izomer-keverékként izolált termékek diasztereomereinek elválasztását és karakterizálását. Korábbi kutatómunkánk során azonosítottunk egy többlépéses dominó reakciót (**18a** → **33**) Meldrum-savval (**28**) és vizsgálni terveztük ennek a reakciónak a kiterjeszthetőségét különböző aminokra (**31**) (5. ábra).



5. ábra: Többlépéses dominó reakció Meldrum-savval.

Célul tűztük ki továbbá a kutatócsoportban korábban előállított, ígéretes sejtosztódásgátló hatású **34** általános szerkezetű vegyületek „A” és „B” gyűrűinek cseréjét furán, tiofén és pirrol alegységekre (**34**→**37**).



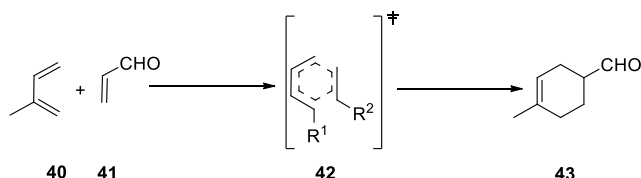
6. ábra: Doktori kutatómunka célkitűzései.

A korábban előállított **35** vegyületeknél, valamint a furán alegységet tartalmazó **37** spiro heterociklusoknál terveztük az aromás „E”-gyűrű elhagyását a **34**→**36** és **34**→**38** útvonalon, ami egyszerűsített alapvázak szintézisét tette lehetővé (6. ábra). A kutatócsoport korábbi eredményei alapján terveztük a heterociklusok *N*-metil alegységét oxigénatomra cserélni (**34**→**39**).

3. Irodalmi bevezető

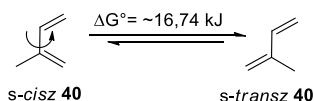
3.1 A Diels-Alder reakció

A doktori kutatómunka során használt dominó reakciók második lépése egy cikloaddíció, melyek közül az alábbiakban a Diels-Alder reakciót szeretném bemutatni. A Diels-Alder (DA) reakció a periciklusos reakciók közé tartozó, egy átmeneti állapoton keresztül megvalósuló [4+2] cikloaddíció, ahol egy konjugált dién (**40**) és egy alkén (**41**) (dienofil) lépnek reakcióba. A reakcióban hat π -elektron vesz részt, melyekből két új σ - és egy π -kötés alakul ki, és a reakció végterméke egy ciklohexén származék (7. ábra).^[16]



7. ábra: Példa a Diels-Alder reakcióra.

A reakció lejátszódásához elengedhetetlen a dién megfelelő konformációja, aminek *s-cisz* konformációjának kell lennie. Az izoprén *s-transz* és *s-cisz* konformerei között az energiakülönbség 16,74 kJ, ami jellemzően a DA reakció aktiválási energiájához járul hozzá (8. ábra.).

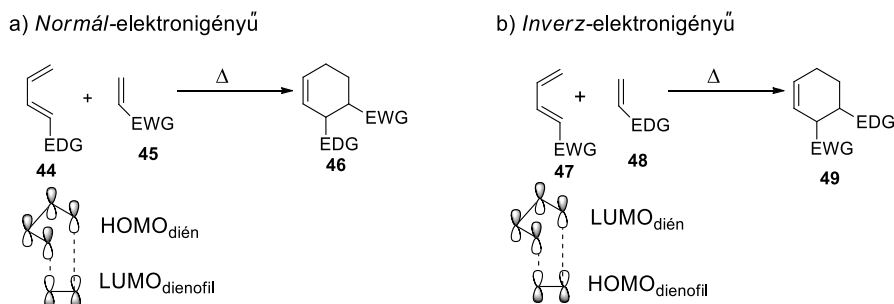


8. ábra: Az izoprén *s-cisz* és *s-transz* konformációja.

A dién szerkezete nagyban befolyásolja azt, hogy reakcióba fog-e lépni az adott dienofillel. Amennyiben a diénen olyan csoportok találhatók, melyek sztérikusan gátolják az *s-cisz* konformer kialakulását, a reakció sokkal nehezebben, vagy egyáltalán nem is játszódik le. Azok a diének, melyekben a kettőskötés helyzete rögzített *s-cisz* konformerben, mint például ciklopenta-1,3-dién, kiemelkedő reaktivitást mutatnak.^[17]

A DA reakció lejátszódása nem csak a dién konformációjától függ, hanem nagyban befolyásolja a dién és dienofil szubsztituenseinek elektronsűrűsége is. Az FMO (határ-molekulapálya) elmélet alapján megkülönböztetünk *normál*- valamint *inverz*-elektronigényű Diels-Alder reakciókat. A *normál*-elektronigényű Diels-Alder reakció (normal electron-demand Diels-Alder = NEDDA) esetében a dién (**44**) HOMO („Highest Occupied Molecule Orbital” = legnagyobb energiájú betöltött molekula pálya) és a dienofil (**45**) LUMO („Lowest Unoccupied Molecule Orbital” = legkisebb be nem töltött molekula pálya) pályáinak az átlapolásával jön

létre a ciklohexén származék (**46**). Ilyenkor a diénen elektronküldő (EDG), a dienofilen elektronvonzó (EWG) csoportok találhatók (9a. ábra).

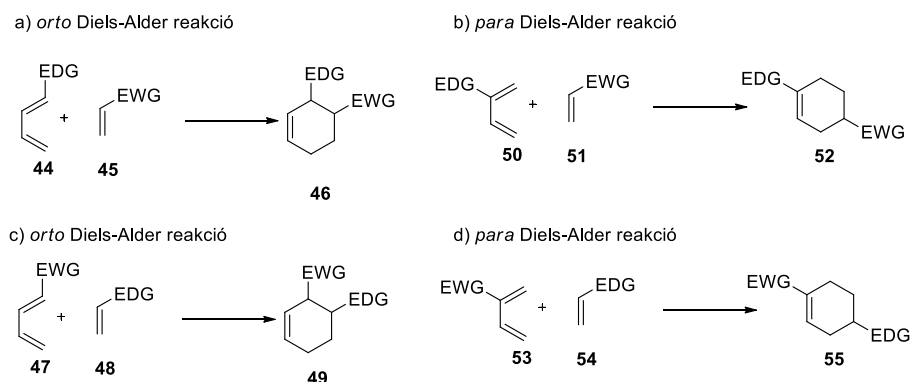


9. Ábra: Normál- és inverz-elektronigényű Diels-Alder reakciók általánosan.

Az *inverz*-elektronigényű Diels-Alder (inverse electron-demand Diels-Alder = IEDDA) reakció abban az esetben valósul meg, ha a diénen (**47**) elektronvonzó szubsztituensek találhatók, a dienofilen (**48**) pedig elektronküldő. Ebben az esetben a dién LUMO pályája fog a dienofil HOMO pályájával átlapolni (9b. ábra). A reakció sebessége nagyban függ az átlapoló HOMO és LUMO pályák energiakülönbségétől. Minél közelebb van a kölcsönható molekulapályák energiaszintje egymáshoz, annál valószínűbb a DA reakció lejátszódása. Amennyiben a szubsztituensek hatása nem elegendő, tehát a HOMO és LUMO pályák közötti energiakülönbség túl nagy, lehetőségünk van Lewis-sav katalízist alkalmazni, mely koordinációval csökkenti a HOMO-LUMO pályák közötti energiakülönbséget, és ezáltal elősegíti a cikloaddíciót.^[17]

A Diels-Alder reakció széles körben alkalmazott módszer természetes vegyületek előállítására,^[18] melynek egyik oka a reakció regioszelektivitása. A regioszelektivitást az *orto-para* szabály írja le. Az *orto-para* elnevezés a benzolgyűrűnél használatos 1,2- és 1,4- pozíciókkal analóg helyzeteket jelöli a ciklohexén termékekben. Az *orto-para* szabály alapján, ha egy DA reakció során lehetőség van 1,3- (*meta*) és 1,2-addukt (*orto*), vagy 1,3- és 1,4-addukt (*para*) keletkezésére is, akkor mindig az 1,2- vagy *orto*-addukt és az 1,4- vagy *para*-addukt keletkezése lesz a kedvezményezett (10. ábra). Ennek az a magyarázata,

hogy a dién nagyobb HOMOoefficiensű vége mindig a dienofil nagyobb LUMOoefficiensű végével fog összekapcsolódni *normál*-elektronigényű DA reakció esetén. Ha az elektronküldő csoport a dién C-1 pozíciójában található, akkor annak hatására a C-4 pozícióban lesz a legnagyobb a dién HOMOoefficiense, míg a dienofilen található elektronvonzó csoport hatására a C-2 pozícióban nagyobb a LUMOoefficiense (10a. ábra). Ennek megfelelően az *orto* termék keletkezése lesz kedvezményezett.

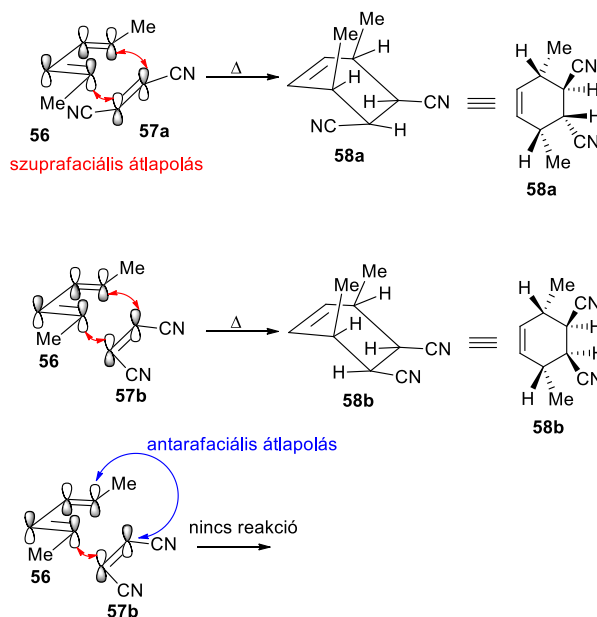


10. ábra: a) *orto*-szabály és b) *para*-szabály megvalósulása *normál*-elektronigényű DA reakcióban, c) *orto*-szabály és d) *para*-szabály megvalósulása *inverz*-elektronigényű DA reakcióban.

Ha az elektronküldő csoport a dién C-2 pozíciójában található, a HOMOoefficiens a C-1 pozícióban lesz a legnagyobb, ezért a *para* termék keletkezése lesz a kedvezményezett (10b. ábra). A *fordított*-elektronigényű DA reakciónál is érvényes az *orto-para* szabály, mert a dién nagyobb LUMOoefficiensű vége mindig a dienofil nagyobb HOMOoefficiensű végével kapcsolódik össze. Több szubsztituens esetén mindig a legnagyobb hozzájárulású csoport fogja meghatározni a regioszelektivitást.^[19]

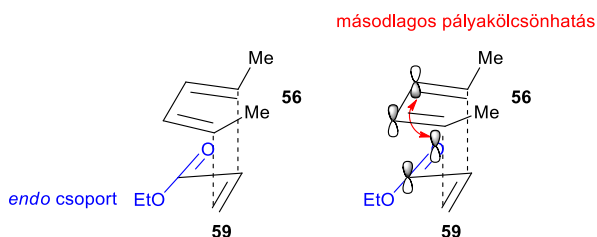
A DA reakció másik nagy előnye a nagyfokú regioszelektivitása mellett a sztereospecifitása. A cikloaddícióban a dién (56) és a dienofil (57a) molekulapályáinak szuprafaciális átlapolása történik meg. A dién és a dienofil konfigurációjában hordozott információ ezért a cikloaddíciót követően megjelenik a termékben (58a) is. Ha egy *E/Z*-konfigurációjú alkénből indulunk ki, úgy annak

csoportjai a keletkező ciklohexénben *transz/cisz* pozícióba fognak kerülni (11. ábra).



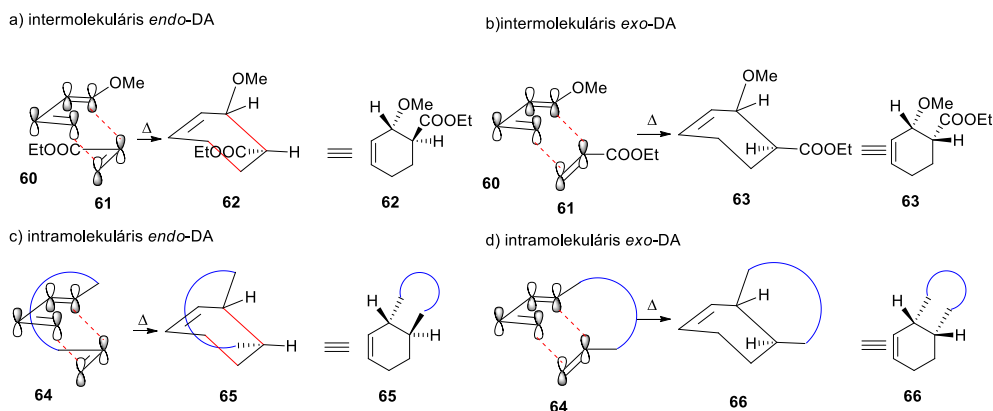
11. ábra: Az átlapolások típusa és a DA reakció sztereospecifitása *normál*-elektronigényű példán bemutatva.

A DA reakció a regioszelektivitása mellett nagyfokú diasztereoszelektivitást is mutat. A reakció diasztereoszelektivitását az *endo*-szabály írja le, ami az átmeneti állapotban a dién és dienofil egymáshoz viszonyított relatív helyzetét adja meg. *Endo*-nak nevezzük azt az átmeneti állapotot (TS), amiben a dienofil Cahn-Ingold-Perlog (CIP) konvenció szerinti legnagyobb prioritású csoportja a dién alatt található és *exo*-nak azt, ahol ez a csoport a dienofilhez képes kifelé mutat (12. ábra.).



12. ábra: Az *endo* szelektivitáshoz vezető másodlagos pálya kölcsönhatások egyik lehetősége.

Az *endo* termékhez vezető átmeneti állapotnak kisebb az aktiválási energiája, de a termékben *cis* pozícióba kerülő szubsztituensek és az így kialakuló szterikus zsúfoltság miatt az *endo* terméknek nagyobb az energiája. Így az *endo* termék a kinetikus termék, míg az *exo* a termodinamikus. Az *endo* átmeneti állapot energiája az abban található másodlagos pálya kölcsönhatások stabilizáló jellege miatt lesz alacsonyabb.^[20] Az *endo/exo* termékek a reakciókban gyakran megjelennek egymás mellett, azonban ez az arány eltolható Lewis-sav katalízissel az *endo* termék irányába, vagy a hőmérséklet jelentős megemelésével az *exo* termék irányába.^[21] Az intramolekuláris DA reakció esetében az *exo/endo* besorolást az összekötő lánc pozíciója fogja meghatározni az átmeneti állapotban.



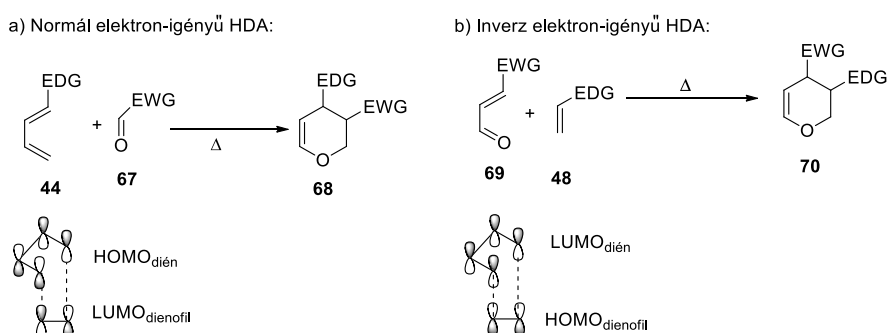
13. ábra: Intra- és intermolekuláris-DA reakció *endo* és *exo* átmeneti állapotainak összehasonlítása.

Intermolekuláris esetben az *endo* átmeneti állapotban a meghatározó szubsztituens a dién alatt helyezkedik el (etoxikarbonil-csoport a 13a. ábrán), míg intramolekuláris esetben akkor *endo* az átmeneti állapot, ha a diént és dienofilt

összekötő lánc a dién alatt található (kék összekötő lánc a 13c. ábrán). Az *exo* átmeneti állapot intermolekuláris esetben az, amikor a meghatározó csoport a diéntől elfele mutat (etoxikarbonil-csoport a 13b. ábrán) és intramolekuláris az összekötő lánc a diénnel ellentétes oldalon található (kék összekötő lánc a 13d. ábrán).

3.2 Hetero Diels-Alder reakció és típusai

A Diels-Alder reakciók egy speciális esete, amikor a dién vagy a dienofil tartalmaz legalább egy heteroatomot, ekkor a cikloaddícióban egy részlegesen telített heterociklus keletkezik. A reakciót ebben az esetben hetero Diels-Alder (HDA) reakciónak nevezzük. A hetero Diels-Alder reakciót széles körben alkalmazzák természetes vegyületek totálszintézisére, és bioaktív heterociklusok előállítására egyaránt.^[22] A Diels-Alder reakciónál ismertetett regio- és diasztereoselektivitás valamint a sztereospecifitás ebben az esetben is érvényes. A cikloaddícióban továbbra is egy átmeneti állapot található, azonban a HDA reakció során ez az átmeneti állapot a legtöbb esetben erős aszinkron jelleget mutat, azaz a két σ -kötés átmeneti állapotban eltérő mértékben alakul ki.^[23] Hasonlóan a korábbiakhoz itt is megkülönböztethetünk *normál*- és *inverz*-elektronigényű reakciókat (14. ábra).

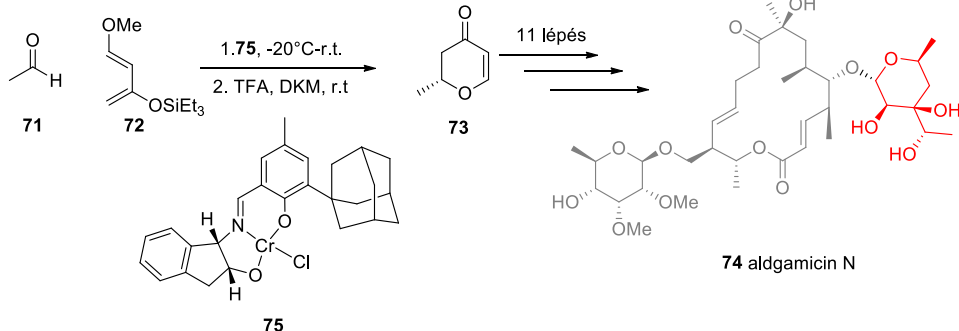


14. ábra: *Normál* és *inverz*-elektronigényű oxa-Diels-Alder reakciók.

A Lewis-sav katalizátor ebben az esetben legtöbbször a karbonilcsoporthoz való koordináción keresztül fogja a dién és a dienofil HOMO-LUMO pályáinak energiakülönbségét csökkenteni, és ezáltal elősegíteni a gyűrűzárási reakciót. A megfelelő Lewis-sav és királis, nem racém ligandum párosításával vagy organokatalizátorokkal enantioszelektívvé is lehet tenni a hetero Diels-Alder reakciót. Erre azonban a legtöbb esetben csak akkor van lehetőség, ha a Lewis-sav vagy organokatalizátor legalább két ponton koordinálódik a reakciópartnerek egyikéhez.^[24]

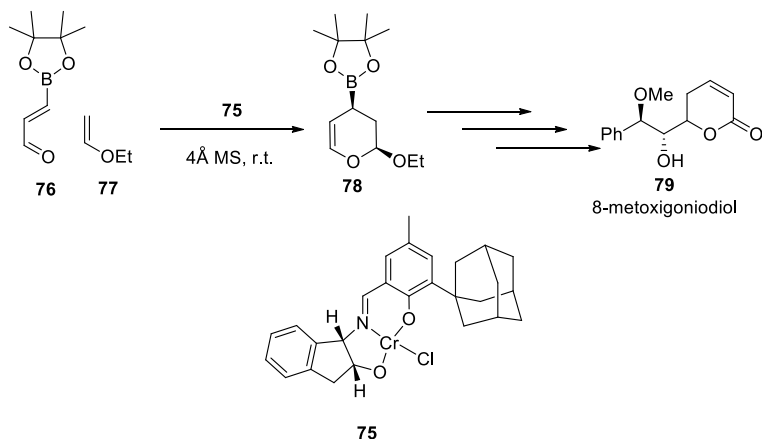
3.3 Oxa-Diels-Alder reakció

A hetero Diels-Alder reakciók leggyakoribb típusa az oxa-DA reakció, amivel szubsztituált 3,4-dihidro-2*H*-pirán származékokat lehet előállítani. Späth és munkatársai enantioszelektív, *normál*-elektronigényű oxa-DA reakció segítségével állították elő az antibakteriális hatású, makrociklusos aldgamicin N (**74**) tetrahidropirán alegységét. Az oldallánc kialakítására acetaldehidet (**71**) és védett Danishefsky-diént (**72**) használtak,^[25] amiket oldószermentes körülmények között egy króm-(III)-központi atomot tartalmazó Lewis-sav (**75**) jelenlétében reagáltattak. Ligandumként királis, nem racém Jacobsen-típusú szalén vegyületet használtak, amivel kitűnő enantiomer felesleget (*ee*% = 93 %) lehetett elérni. A védőcsoport eltávolítását követően további 11 lépésben sikerült a megfelelő oldalláncot kialakítaniuk, amit a későbbiekben hozzákapcsoltak az előállított makrociklusos egységhez (15. ábra).^[26]



15. ábra: Aldgamicin N pirán oldalláncának előállítása enantioszelektív *normál*-elektronigényű HDA reakcióval.

Az irodalmat áttekintve megállapítható, hogy az oxa-DA reakciók többnyire *inverz*-elektronigényűek. Ennek az oka feltehetőleg az, hogy az α,β -telítetlen oxo-vegyületek könnyebben hozzáférhetőek, mint az elektronban gazdag butadiének, valamint szubsztitúciós mintázatuk is szabadabban változtatható.^[22] *Inverz*-elektronigényű oxa-DA reakcióval állították elő a rákellenes aktivitást mutató 8-metoxigoniodiol **78** kulcs intermedierét is (16. ábra).^[27]

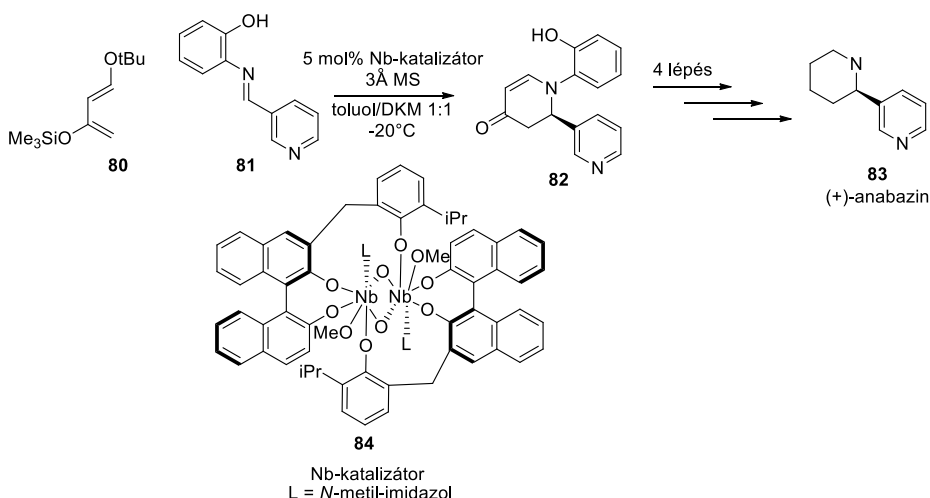


16. ábra: Enantioszelektív Lewis-sav katalizált NEDHDA reakció.

A reakcióban a **77** vinil-éter és a **76** akrolein-származék *inverz*-elektronigényű enantioszelektív HDA reakcióját a már korábban bemutatott Jacobsen-típusú katalizátorral (**75**) hajtották végre.

3.4 Aza-Diels-Alder reakció

Az aza-DA reakciókkal di- és tetrahidropiridin származékokat lehet előállítani, és megfelelő Lewis-savval vagy organokatalizátorral akár enantioszelektíven is kivitelezhetők. Az aza-DA reakciók esetében is lehetőség van *normál*- és *fordított*-elektronigényű cikloaddíciókra is. *Normál*-elektronigényű reakciók esetében egy imin vagy imin-származék^[28] lép reakcióba a reaktív diénnel, például a Danishefsky-diénnel (17. ábra).^[29]

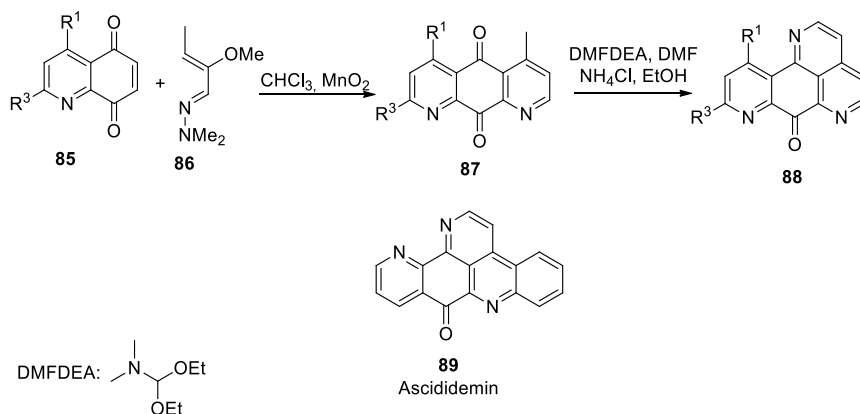


17. ábra: (+)-Anabazin prekursorának egyik előállítási lehetősége enantioszelektív aza-DA reakcióval.

Václav és kutatócsoportja egy egyedi nióbium-tartalmú Lewis-sav katalizátort (84) fejlesztett ki az aza-DA reakcióra, mely során egy védett Danishefsky-diénből (80) és a 81 aromás iminből állították elő a 82 gyűrűs prekuzort. A 82 vegyületet ezután négy lépésben lehetett a (+)-anabazinná (83) alakítani, ami a dohányzás során szervezetbe kerülő nikotinnak egy metabolitja, és a dohányfában is megtalálható alkaloid.^[30]

Az ascididemin (89) egy rákellenes hatású, topoizomeráz II gátló természetes alkaloid, amit egy tengeri szivacsból izoláltak.^[31] Az alkaloid szerkezet-hatás összefüggéseinek felderítése érdekében Evelyné és munkatársai

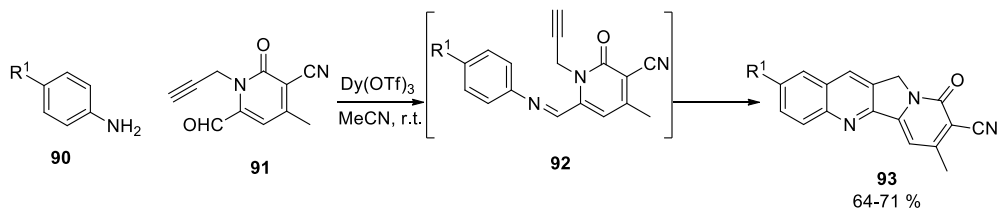
egy *normál*-elektronigényű aza-DA reakciót alkalmazó szintézisutat dolgoztak ki a természetes vegyület és származékainak előállítására, ahol a nitrogén a heterodién **(86)** része volt (18. ábra).^[32]



18. ábra: Ascididemin analógjainak szintézise *inverz*-elektronigényű aza-DA reakcióval.

A reakcióban szubsztituált *para*-kinon származékokat (**85**) és konjugált imint (**86**) használtak a tetrahidro-piridin gyűrű előállítására, amit mangán-dioxid *in situ* oxidált piridinné.

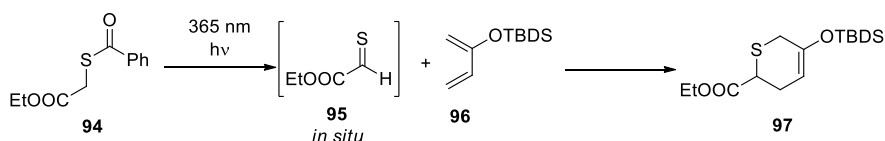
A loutonin A vírus- és rákellenes hatású *N*-heterociklusos vegyület.^[33] Heather és munkatársai loutidin A-t egy speciális aza-DA reakcióban, Povarov reakcióban állították elő (19. ábra). A Povarov reakcióhoz a heterodiént (**92**) szubsztituált anilinekkel (**90**) és **91** aldehidekkel állították elő. A dominó reakció során a molekulában megtalálható alkin oldallánc az imin képzést követően lépett intramolekuláris aza-Diels-Alder reakcióba, melyben a benzolgyűrű a heterodién részét képezte (19. ábra).



19. ábra: Povarov reakció alkalmazása a loutidin A származékainak szintézisére.

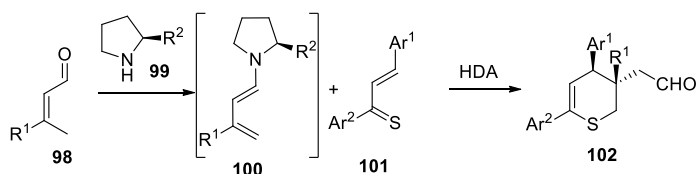
3.5 Tia-Diels-Alder reakció

A tia-Diels-Alder reakció olyan cikloaddíció, mely során a kénatom a dién, vagy a dienofil részét képezi. A tia-keetonok és -aldehidek jellemzően nagyon reaktívak és ebből következően instabilak. A reakcióikat legtöbbször *in situ* generált tio-aldehidekkel vagy keetonokkal szokták végrehajtani, melyek sokszor vannak aromás csoportokkal konjugációban.^[34] Sachse és munkatársai az instabil tioaldehideket *in situ* generálták egy fénnel megvilágított folyamatos üzemű csőreaktorban. Az így keletkező tioaldehid (**95**) egy elektronban gazdag diénnel (**96**) *normál*-elektronigényű tia-DA reakcióban reagálva eredményezte a 3,6-dihidro-2*H*-tiopirán származékot (**97**) (20. ábra).^[35]



20. ábra: Tia-DA *in situ* generált tioaldehiddel.

Az *inverz*-elektronigényű reakcióhoz egy kéntartalmú heterodiénre van szükség, melyre jó lehetőséget nyújtanak a tiokalkonok. A tiokalkonok stabilitása jelentősen nagyobb a tioaldehidekhez és tioketonokhoz képest, ugyanakkor a tia-DA reakciókban kiemelkedően reaktív partnernek bizonyulnak.^[34b, 34c] Az első organokatalizált tia-DA reakciót Mloston és kutatócsoportja hajtotta végre, melyben különböző szubsztituált tiokalkonok (**101**) reakcióit vizsgálták királis, nem racém pirrolidin katalizátor (**99**) mellett (21. ábra). Az optimalizált körülményekkel 17 új királis, nem racém 3,4-dihidro-2*H*-tiopiránt (**102**) állítottak elő enantioszelektíven.^[34b, 34c]

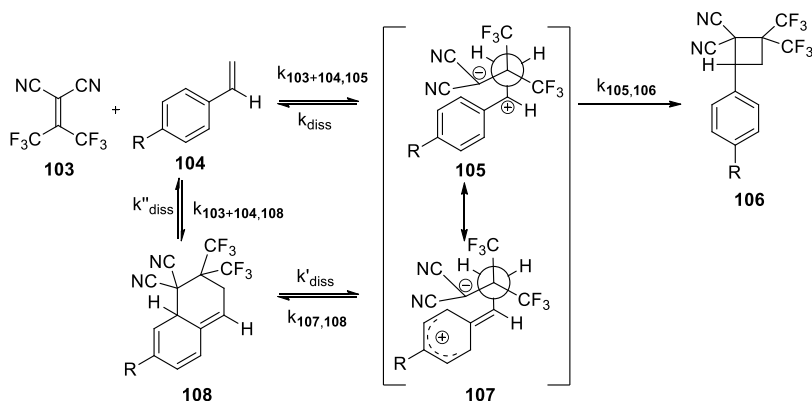


21. ábra: Inverz-elektronigényű tia-Diels-Alder reakciók tiokalkonokkal.

3.6 Versengő formális [2+2] és [4+2] cikloaddíciók

Ha egy reakció során több különböző elektronsűrűségű konjugált kötés is megtalálható a reagáló partnerekben, lehetőség van több versengő cikloaddíció lejátszódására is.^[36] Ezek a legtöbb esetben irányíthatóak Lewis-savakkal,^[37] nyomással,^[38] vagy a reagáló partnerek szubsztitúciós mintázatával.^[39] A doktori kutatómunkám során formális [2+2] és [4+2] cikloaddíciók versengését azonosítottuk, így az alábbiakban ennek irodalmi háttérét szeretném ismertetni.

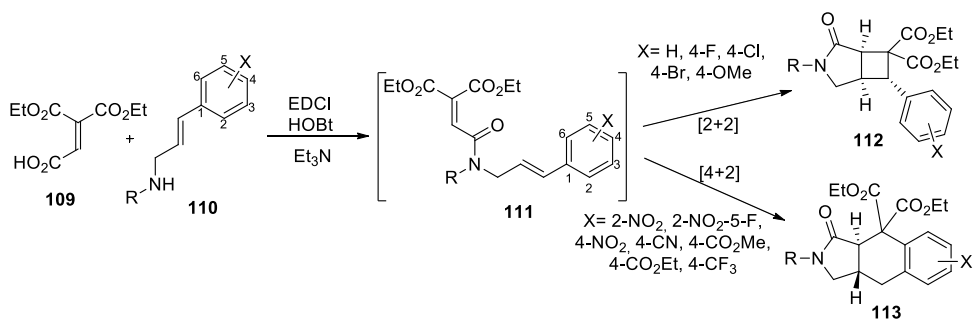
Reinhard és kutatócsoportja a **104** sztirol származék és 2,2-bisz-(trifluormetil)-etilén-1,1-dikarbonitril (**103**) reakcióját vizsgálták, mely során formális [2+2] és [4+2] cikloaddíciókat figyeltek meg. A kutatómunkájuk során vizsgálták a sztirolon található szubsztituensek hatását a gyűrűzárási reakcióra, valamint mechanizmus javaslatot tettek a versengő cikloaddíciókra (22. ábra).



22. ábra: Versengő formális [2+2] és [4+2] cikloaddíciók.

A sztirol származék és a **103** vegyület reakciójában először a **105** ikerionos intermedier keletkezik benzilhelyzetű pozitív töltéssel, melyből a **106** ciklobután származék irreverzibilisen keletkezhethet. A formális [4+2] cikloaddíció (**108**) termék kialakulása a **107** határszerkezeti formából megy végbe, ami egy egyensúlyi reakcióban vissza tud alakulni a kiindulási anyaggá. Az elvégzett kísérletekből megállapítható, hogy amennyiben az aromás gyűrűn elektronküldő csoportok találhatóak (pl. R = OMe, Me, tBu) a [2+2] cikloaddíció lesz a preferált, míg elektronvonzó csoportok esetében (pl.: R = F, Cl, Br) a [4+2] cikloaddíció.

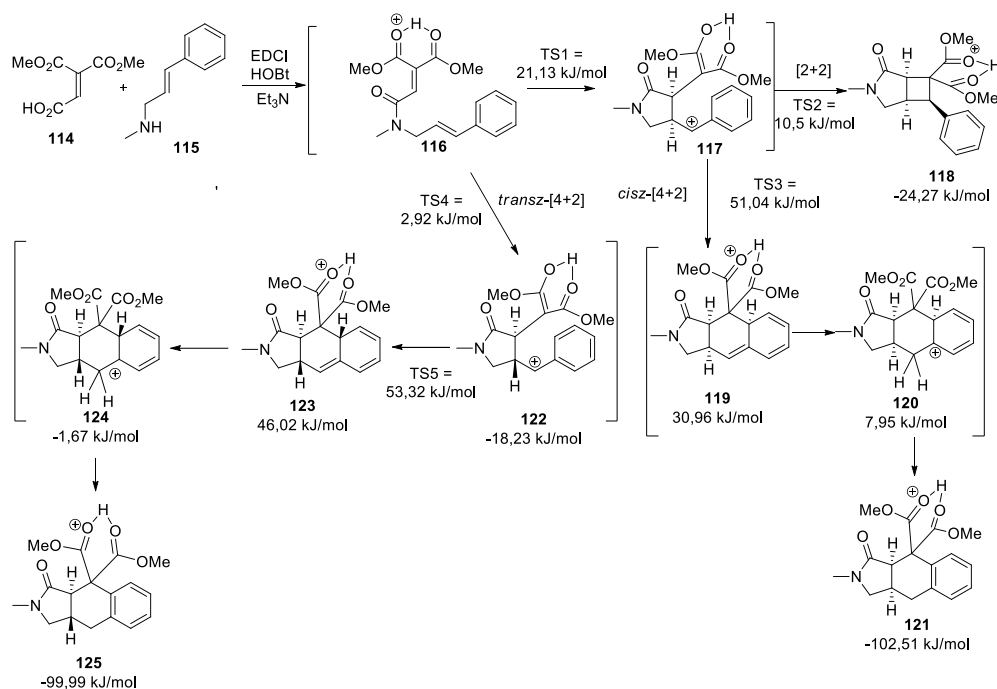
Yamazaki és kutatócsoportja számos közleményben vizsgálta a versengő intramolekuláris, ionos mechanizmusú [2+2] és [4+2] cikloaddíciókat.^[39] A reakcióikhoz egy elektronhiányos alként (**109**) és változatosan szubsztituált fahéjaminokat (**110**) használtak, melyeket amidkötéssel kapcsoltak össze. Az egylombikos, intramolekuláris gyűrűzárási reakciók során azt tapasztalták, hogy a benzolgyűrű szubsztituenseivel a gyűrűzárási reakció hangolható. Erősen elektronhiányos benzolgyűrű esetében a formális [4+2] cikloaddíció volt a kedvezményezett (**111** → **113**), melynél a benzolgyűrű a dién részét képezte. Halogén szubsztituens és elektronküldő csoportok jelenlétében az ionos mechanizmusú [2+2] cikloaddíció (**111** → **112**) játszódtott le (23. ábra).^[40]



23. ábra: Ionos mechanizmusú, versengő intramolekuláris [2+2] és [4+2] cikloaddíciók.

A gyűrűzárási reakciók mechanizmusát kvantumkémiiai számításokkal is vizsgálta a kutatócsoport (24. ábra). A mechanizmus számítások során kiderült,

hogy amennyiben nem található szubsztituens a benzolgyűrűn, a [2+2] cikloaddícióhoz vezető átmeneti állapotoknak (TS1, TS2) jelentősen alacsonyabb az energiája, mint a formális [4+2] cikloaddícióhoz vezető útvonalaknak az aktiválási energiája (TS3-TS5). A reakció során a **118** ciklobután származék keletkezése kinetikus kontrollal kedvezményezett, a formális [4+2] cikloaddícióban keletkező **121** és **125** vegyületek pedig termodinamikus kontroll körülményei között keletkezhetnek.



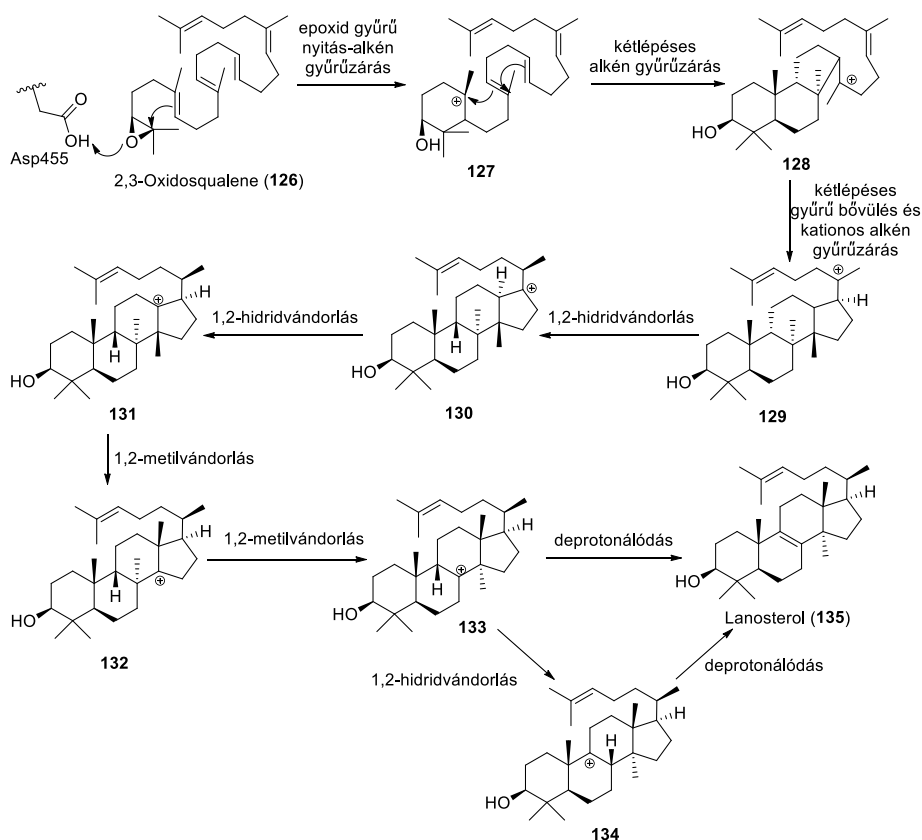
24. ábra: Versengő ionos [2+2] és [4+2] cikloaddíció vizsgálata kvantumkémiai számításokkal.

Ha a fahéjamine (**115**) aromás gyűrűje *orto* pozícióban erős elektronvonzó csoportot (pl. nitro) tartalmazott, [4+2] cikloaddíciós termék (**121** vagy **125**) volt a meghatározó. Későbbi kutatómunkájuk során megállapították, hogy az ionos [4+2] cikloaddíció során a *transz* termék (**125**) keletkezése szubsztitúciós mintázattól függetlenül kedvezőbb.^[41] A versengő [2+2] és [4+2] reakciókat tovább vizsgálva az is kiderült, hogy a ciklobután származékokat SnCl₄ jelenlétében szelektíven elő

lehet állítani. A mechanizmus számítások mellett ez egy kísérletes igazolása annak, hogy a [2+2] cikloaddíció kinetikus kontrollal kedvezményezett útvonal.

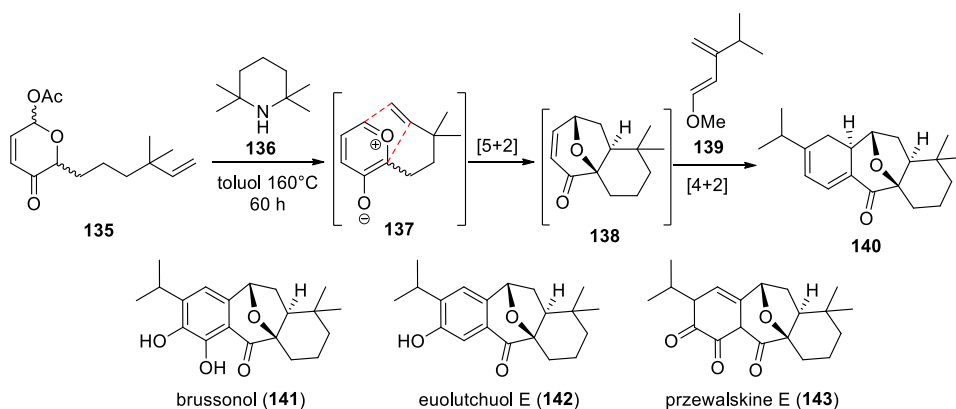
3.7 Dominó reakciók

A királis, kondenzált heterociklusok előállítása gyakran soklépéses és bonyolult, konvergens szintézisutakat igényel.^[42] Ezekhez többnyire költséges katalizátorokat, vagy védőcsoportokat kell alkalmazni, ami a szintetikus lépések és tisztítási eljárások számát is jelentősen megnöveli. Erre a problémára nyújthatnak megoldási lehetőséget a dominó reakciók. A dominó reakciók során több kötés kialakítási lépés játszódik le azonos körülmények között úgy, hogy a reagáló kötések mindig a megelőző lépésben alakulnak ki. Ennek köszönhetően a dominó reakciókkal idő-, lépés- és atomhatékonyan tudunk könnyen hozzáférhető reagensekből komplex heterociklusokat előállítani.^[43] A dominó reakció alkalmas molekulakönyvtárak létrehozására és a természet is alkalmazza, például a lanoszterol bioszintézisében (25. ábra).^[44]



25. ábra: Lanoszterol bioszintézisére dominó reakcióval.

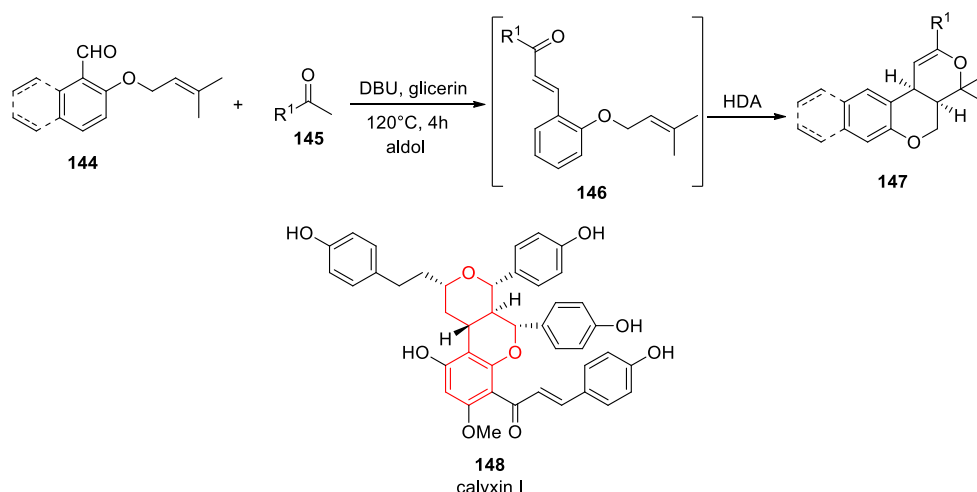
Cikloaddíciós dominó reakciók segítségével állították elő például a brussonol,^[45] przewalskine E^[46] és euolutchuol E^[47] természetes anyagokat, amik szerkezetileg a diterpenoidokkal analóg icetexane vegyületek közé tartoznak (26. ábra).^[48] A vegyületek közös szerkezeti eleme egy triciklusos, oxigénnel áthidalt alapváz (140), aminek szintézisét Jing és kutatócsoportja egy dominó [5+2]-[4+2] cikloaddícióval oldotta meg.



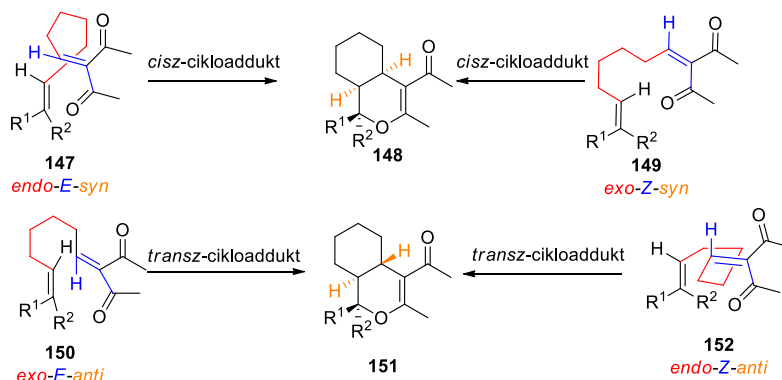
26. ábra: Dominó [5+2]-[4+2] cikloaddíció természetes vegyületek triciklusos alapvázának előállítására.

A reakció során első lépésben a **135** vegyületből a 2,2,6,6-tetrametilpiperidin (**136**) bázis hatására kialakul a **137** oxidopirílium intermedier, ami intramolekuláris [5+2] cikloaddícióban lép reakcióba a láncvégi alkén kettőskötéssel.^[49] Ezzel kialakul a héttagú áthidalt szerkezeti egység (**138**), melynek alkén kettőskötése intermolekuláris *normál*-elektronigényű Diels-Alder reakcióba lép a **139** butadién származékkal. Az így kapott **140** vegyületekből ezt követően 9 és 10 lépésben alakították ki a kívánt természetes heterociklusokat.^[50]

Bhagyashri és kutatócsoportjának célja a rákellenes hatású calyxin I (**148**) alapvázának szintézise volt. A calyxin I egy Kínában őshonos fából, az *Alpinia blepharocalyx*-ből izolált, kondenzált kromán alapvázat tartalmazó vegyület, ami több humán rákos sejtvonalon mutatott sejtosztódásgátló aktivitást.^[51] A kutatócsoport célja a triciklusos alapváz szintézise, valamint analógjainak előállítása volt szerkezet-hatás összefüggések feltárása érdekében.^[52] A kromán és szubsztituált kromán alapvázakat a megfelelő 2-naftaldehid vagy benzaldehid származékokból állították elő diasztereoselektív dominó aldol-hetero-Diels-Alder reakciókban.^[53]



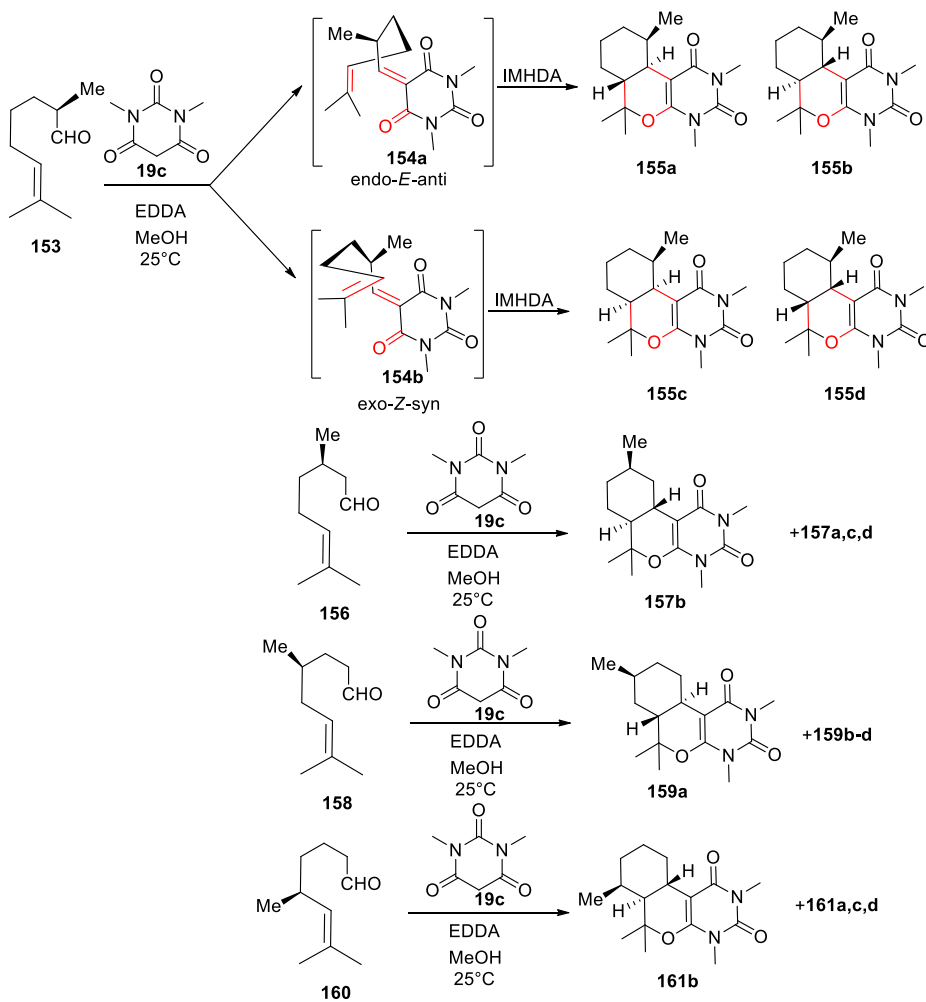
részletezték a reakció diasztereoselektivitását, valamint az azt befolyásoló tényezőket.^[56] Számításokkal igazolták, hogy milyen átmeneti állapotok lehetségesek, és azok milyen diasztereomerekhez vezetnek, valamint bevezettek egy nevezéktani módszert az átmeneti állapotok megkülönböztetésére (28. ábra).^[57]



28. ábra: Az intramolekuláris hetero Diels-Alder reakció lehetséges átmeneti állapotai és termékei.

Az IMHDA reakcióban a *cis*-termék keletkezhet az *endo-E-syn* és *exo-Z-syn* átmeneti állapotokból, míg a *trans*-vegyületek az *exo-E-anti* és *exo-Z-anti* átmeneti állapotokból. Az elnevezésben az *endo/exo* kifejezések a heterodiént és dienofilt összekötő lánc (28. ábra pirossal jelölt részek) pozícióját írják le. *Endo* esetben az összekötő lánc a heterodién alatt található, míg *exo* esetben az összekötő lánc a heterodiéntől elfele mutat. Az *E/Z* elnevezés a heterodién egység szén-szén kettőskötésének konfigurációjára utal, azzal a kikötéssel, hogy a reagáló karbonilcsoport a nagyobb prioritású, CIP konvenciótól függetlenül (28. ábrán kékkel jelölt részek). A *syn/anti* elnevezések az új C-C kötést kialakító szénatomokon található hidrogének relatív konfigurációjára utalnak, de az elnevezés általánosítható egyéb szubsztituensekre is (28. ábra narancssárga csoportok). Ez *syn*, ha ezek a kialakuló gyűrűrendszer azonos oldalán találhatóak és *anti*, ha annak ellentétes oldalán helyezkednek el.^[22a] A kutatócsoport számításokkal igazolta, hogy a *transz* vegyület keletkezése csak az *exo-E-anti* átmeneti állapotból lehetséges, mert az *exo-Z-anti* átmeneti állapot minden esetben

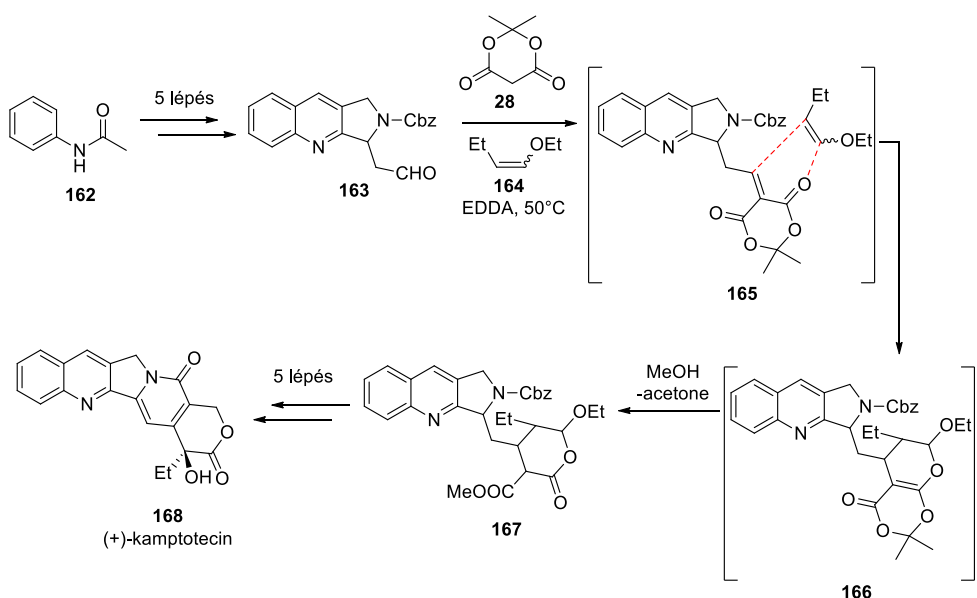
jelentősen magasabb energiájú.^[57b] Tietze és kutatócsoportja szintén vizsgálta, hogy az összekötő lánc szubsztituensének elhelyezkedése milyen hatással van a HDA reakció diasztereoszelektivitására (29. ábra).



Diasztereomerek	a (%)	b (%)	c (%)	d (%)
155	98	0	0	2
157	3,6	95,2	0,5	0,7
159	94,1	4,7	0,6	0,6
161	0	98,3	0,9	0,8

29. ábra: Szubsztitúció hatása a DK-IMHDA reakció diasztereoszelektivitására.

Ehhez királis, nem racém aldehideket (**153**, **156**, **158**, **160**) használtak, melyeket *N,N*-dimetilbarbitursavval (**19c**) reagáltattak katalitikus mennyiségű EDDA jelenlétében. A reakciók során kiderült, hogy azokban az esetekben, amikor a kiralitáscentrum közel helyezkedett el az aldehid funkciócsoporthoz vagy a dienofil egységhez az egyik diasztereomer keletkezett nagyobb mennyiségben. Ha metilcsoport távolabb volt a gyűrűzárási reakcióban kialakuló kiralitáscentrumoktól, mind a négy diasztereomer keletkezését észlelték, de ezekben az esetekben is a *transz* termékek keletkezése volt a jellemző. Ennek egyik oka a metil csoport szterikus hatása a diénnel és a dienofillel, abban az esetben, amikor azokhoz képest α pozícióban található. A másik ok a metil csoport úgynevezett 1,3-diaxiális kölcsönhatása. Ez a kölcsönhatás a metil csoport és a hozzá képest 3-as pozícióban található metilén csoportokon található axiális helyzetű hidrogének közötti taszítás az átmeneti állapotban. Ennek köszönhetően egyes konformációk kedvezőtlenek lesznek az átmeneti állapotban és kiváló diasztereoszelektivitást eredményez.^[57a] A kutatócsoport ezt követően számos természetes vegyület totálszintéziséhez használta a DK-IMHDA reakciókat.^[58] A vírusellenes hatású (+)-kamptotecin (**168**) szintéziséhez egy többlépéses dominó Knoevenagel-IMHDA reakciót használtak (30. ábra).



30. ábra: Dominó Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reakció és a (+)-kamptotecin szintézise.

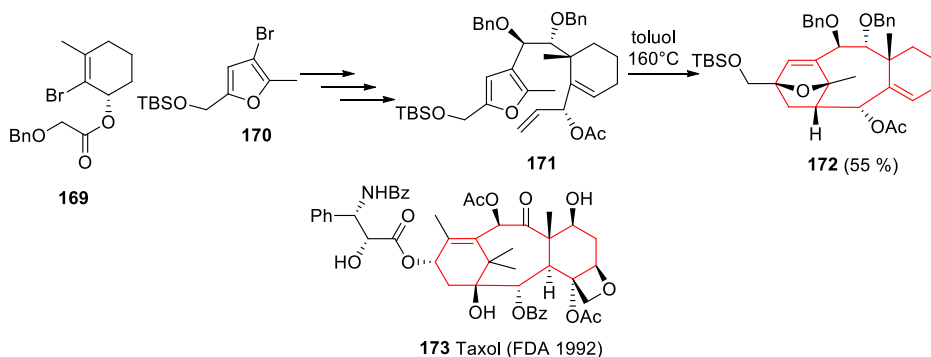
A totálszintézishez *N*-acetil-anilinnél (**162**) indultak ki, amiből öt lépésben állították elő az alifás aldehidet tartalmazó **163** kulcsintermediert. A dominó reakció során a **163** vegyület formilcsoportjával a Meldrum-sav (**28**) Knoevenagel kondenzációba lépett kialakítva ezzel a **165** intermediert. A kialakult heterodién a reakcióelegyben lévő **164** enoléterrel lépett hetero Diels-Alder reakcióba és ezt követően a metanol oldószer felnyitotta a Meldrum-sav acetál alegységét. Aceton vesztéssel jött létre a **167** vegyületet, melyből további öt lépésben tudták előállítani a (+)-kamptotecint.^[59]

3.9 Furán, tiofén és pirrol [4+2] cikloaddíciós reakciói

A doktori kutatómunkám során vizsgált, [4+2] cikloaddíciókban résztvevő szubsztrátok jelentős része tartalmazott dienofilként vagy diénként furán, tiofén és pirrol alegységeket, így az alábbiakban ezeknek a heterociklusoknak a cikloaddíciós reakciókban betöltött szerepét mutatom be.

A furán már enyhe körülmények között is Diels-Alder reakcióba léphet, míg a tiofénnek ehhez magas hőmérsékletre vagy nyomásra van szüksége. A pirrolra

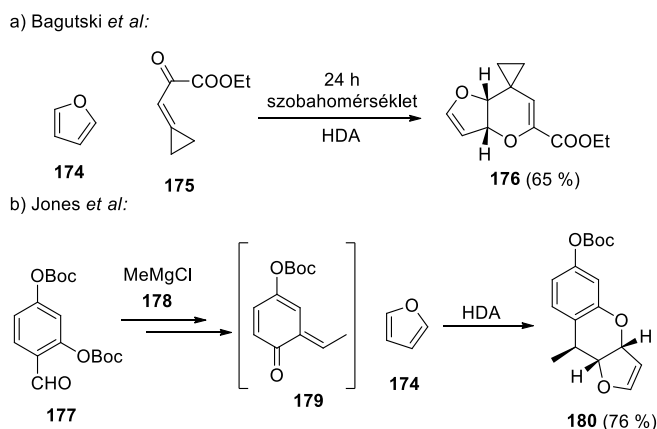
nem jellemző, hogy cikloaddíciós reakciókban vegyen részt.^[60] A furán és tiofén a Diels-Alder reakciókban jellemzően diénként vesz részt, és reakcióikat számos természetes és bioaktív vegyület totálszintézisében használták fel az elmúlt években.^[61] Furán intramolekuláris Diels-Alder reakcióját használta fel Hu és kutatócsoportja a kemoterápiában közismert taxol alapvázának szintézisére (31. ábra).



31. ábra: Taxol alapvázának szintézise intramolekuláris Diels-Alder reakcióval.

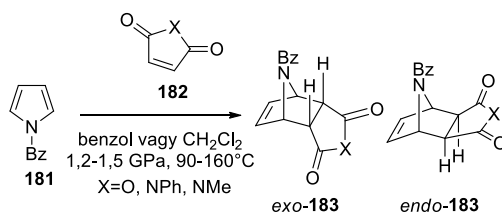
A reakcióhoz a **169** és **170** vegyületekből indultak ki, melyekből hét lépésben állították elő a **171** kulcs intermediert. A **171** vegyület diasztereoselektív intramolekuláris Diels-Alder reakcióját 160 °C-on, zárt edényben sikerült végrehajtaniuk.^[62] A hetero Diels-Alder reakciók esetén ismert, hogy a furán nem csak diénként, hanem dienofilként is részt vehet a gyűrűzárási reakcióban. Ahhoz, hogy a furán a dienofil szerepét töltsse be, a HDA reakcióban kiemelkedő reaktivitású vagy szterikusan zsúfolt heterodiénre van szükség.^[63] Bagutski és munkatársai a **175** ciklopropilidén alegységet tartalmazó heterodiént használták, és a HDA reakciót oldószermentes körülmények között furánban hajtották végre. A reakció során közepes hozammal sikerült előállítaniuk a **176** vegyületet, melynek keletkezése során a furán dienofilként viselkedett (32a. ábra).^[64] Jones és kutatócsoportja védett szalicilaldehid-származékokat (**177**) használt, melyekből *in situ* metilmagnézium-kloriddal hozták létre a reaktív *orto*-kinonmetideket (*o*-QM). A Grignard-reagens reagált az **178** vegyület aldehidcsoportjával, aminek alkoxid

intermediere a szomszédos Boc-védőcsoporttal lépett reakcióba. Az ezt követő β -eliminációban kapták az *orto*-kinonmetidet (**179**), ami HDA reakcióba lépett az oldószerként használt furánnal (31b. ábra).^[65]



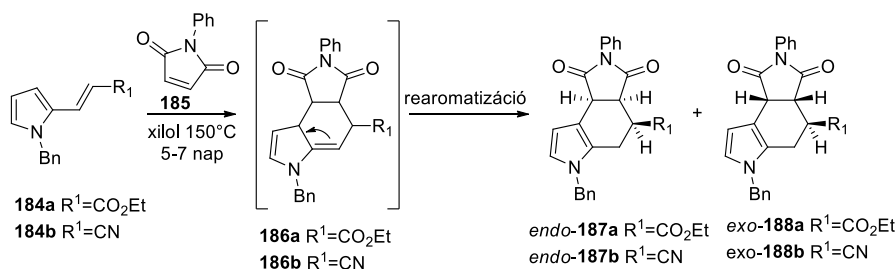
32. ábra: a) Sztérikusan aktivált heterodién és b) *orto*-kinonmetid reakciója furánnal mint dienofillel.

A vizsgált heterociklusos alapvázak közül a pirrol a legkevésbé reaktív cikloaddíciós reakciókban. Az irodalmat áttekintve megállapíthatjuk, hogy pirrol csak azokban az esetekben lép Diels-Alder reakcióba, ha a reagáló partner nagyon reaktív,^[66] vagy ha magas hőmérsékletet és nyomást biztosítunk a gyűrűzáráshoz (32. ábra). Drew és kutatócsoportja sikeresen reagáltatta a pirrolt Diels-Alder reakcióban maleinsav-anhidriddel és *N*-metil-maleimiddel, melynek során 1,2-1,5 GPa túlnyomást használtak a pirrol aktiválásához. A furánnal végrehajtott reakciókhoz hasonlóan itt is *endo* és *exo* termékek keveréke keletkezett (33. ábra).^[67]



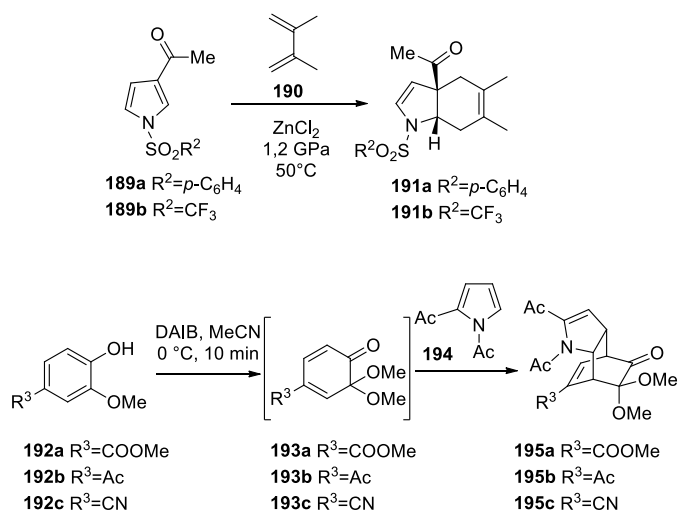
33. ábra: Diels-Alder reakció *N*-benzoilpirrollal mint diénnel.

A pirrolnak is ismertek olyan cikloaddíciós reakciói, melyekben egy π -elektronpárjával vesz részt, de ezekben az esetekben erős elektronvonzó csoportnak kell lennie a pirrol nitrogénatomján,^[68] vagy a reakcióban résztvevő kettőskötésnek konjugációban kell lennie a pirrolgyűrűvel.



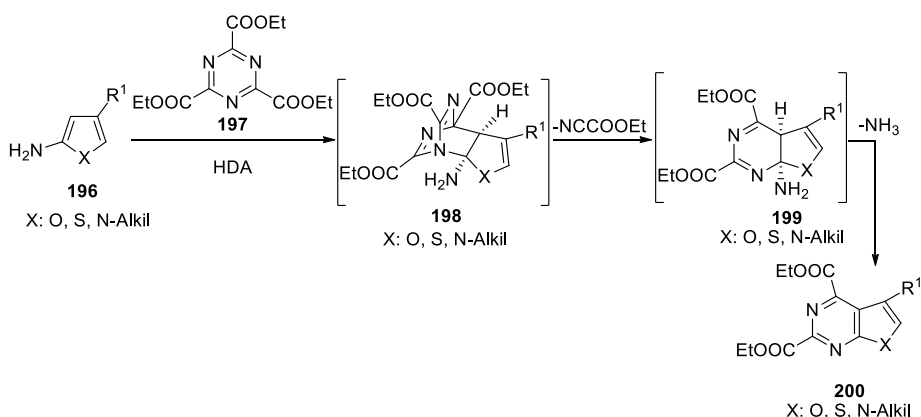
34. ábra: Diels-Alder reakció a pirrol egyik kettőskötésének részvételével.

Escalante és kutatócsoportja olyan pirrol alegységet tartalmazó vegyületek Diels-Alder reakcióit vizsgálták, melyekben a pirrol konjugációban volt egy alkén kettőskötéssel (34. ábra). A reakciók során a pirrol egyik formális kettőskötésével vett részt a Diels-Alder reakcióba, mely során a reakció hajtóereje a második lépésben lejátszódó rearomatizáció volt.^[69] Azok a Diels-Alder reakciók, melyekben a pirrol dienofilként vesz részt, csak korlátozott számban ismertek a szakirodalomban. Ezt vizsgálták Chrétien valamint Hsieh és kutatócsoportjai. Kutatómunkájuk során a nitrogénen acetil-, vagy szulfonilcsoportot tartalmazó pirrol származékokat (**189** és **194**) alkalmaztak. Ahhoz, hogy a pirrol dienofilként viselkedjen, az egyik esetben nagy nyomásra és Lewis-sav katalizátorra volt szükség, míg a másik esetben egy *in situ* előállított, reaktív ciklohexadiénon származékra (35. ábra).^[70]



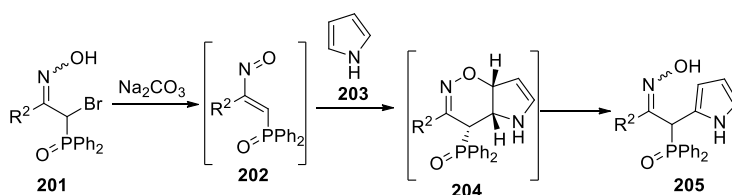
35. ábra: Diels-Alder reakciók *N*-szubsztituált pirrol származékokkal.

A furánnak, tiofénnek és a pirrolnak is ismert HDA reakciója a szakirodalomban, melyet 1,3,5-triazol reagensekkel (**197**) figyeltek meg. A cikloaddícióban dienofilként vesznek részt, melynek során először egy áthidalt intermediér (**198**) keletkezik. A **198** intermediérből egy etil-cianoformiát és ammónia kilépését követően kapjuk a **200** kondenzált furán, pirrol és tiofén heterociklusokat (36. ábra).^[71]



36. ábra: 2-Amino-furán, -tiofén és -pirrol származékok aza-Diels-Alder reakciói 1,3,5-triazin származékkal.

Santos és kutatócsoportja *in situ* előállított nitrozo-alkének (202) hetero Diels-Alder reakcióját vizsgálta pirrollal (203). A cikloaddícióban keletkező kondenzált 2,3-dihidro-pirrol (204) nem volt stabil, és a gyűrűzárást követően gyűrűnyitással rearomatizálódott. Kutatómunkájuk során számításokkal igazolták, hogy a cikloaddíció koncertikus, de erősen aszinkron mechanizmusú.

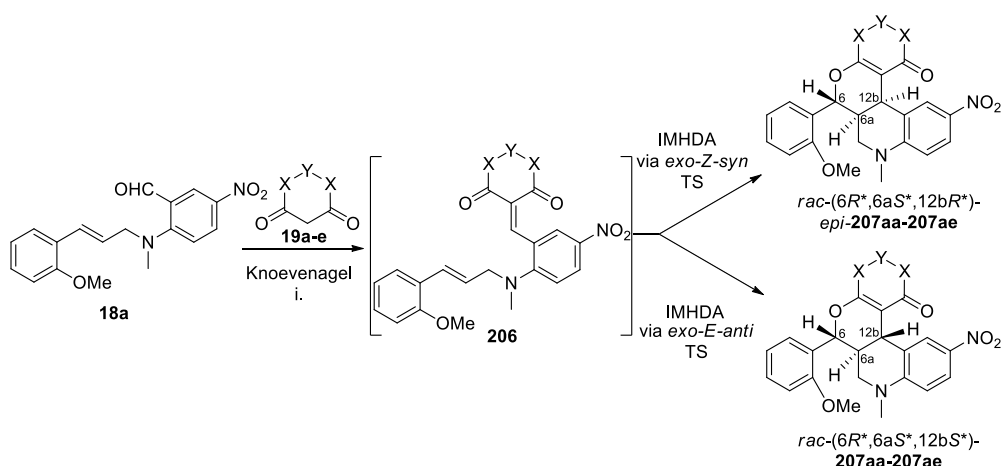


37. ábra: Pirrol és nitrozo-alkének hetero Diels-Alder reakciója.

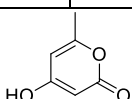
4. Saját kísérleti eredmények

4.1. Dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciók sztirol származékokkal

A dominó Knoevenagel-gyűrűzárási szekvenciák sztirol alegységet tartalmazó kiindulási anyagait az aromás gyűrűn *orto*-szubsztituált fahéj-aldehidekből kiindulva állítottuk elő két lépésben. Az **F1a-c** aldehideket metilaminnal reagáltattuk és redukzív aminálással alakítottuk a megfelelő **F3a-c** szekunder aminokká. A szekunder aminokat aromás nukleofil szubsztitúcióban alakítottuk a dominó reakciók kiindulási anyagaivá közepes és jó hozamokkal (F1. ábra). Korábbi BSc és MSc kutatómunkám során vizsgáltuk a **18a-c** kiindulási anyagok reakcióit gyűrűs és nyílt láncú aktív metilénsoportot tartalmazó vegyületekkel. A reakciók alacsony és közepes diasztereoselektivitással eredményezték a kondenzált heterociklusos származékokat, viszont a hozamok alacsonyak voltak, így először ezen reakciók optimalizálását, a hozamok javítását és a reakciókörülmények diasztereoselektivitásra gyakorolt hatását terveztük vizsgálni. A reakciókat korábban vízmentes toluolban refluxáltatva hajtottuk végre, a kondenzáció elősegítéséhez az oldószert etanolra cseréltük, a mellékreakciók és bomlás elkerülése érdekében a hőmérsékletet szobahőmérsékletre csökkentettük. Ezekkel a körülményekkel a gyűrűzárási reakciók hozama javult, azonban a diasztereoselektivitást sem az oldószer, sem a hőmérséklet megváltoztatása nem befolyásolta.



1. Táblázat: **18a** és β -dikarbonil vegyületek DK-IMHDA reakciói.

Sor	19a-e	X	Y	Termék	Korábbi hozamok ^[14] (%)	Aktuális hozamok (%)	diasztereomer arány
1.	19a	CH ₂	CH ₂	207aa/epi-207aa	51	50	1:1 ^a
2.	19b	CH ₂	-	207ab/epi-207ab	13	60	3:1 ^a
3.	19c	NMe	C=O	207ac/epi-207ac	37	69	2:1 ^a
4.	19d	NEt	C=S	207ad/epi-207ad	75	85	2:1 ^a
5.	19e			207ae/epi-207ae	30	92	3:2 ^b

i. piperidin, etanol, szobahőmérséklet, 16 óra. a) (6R*,6aS*,12bR*) és (6R*,6aS*,12bS*) aránya ¹H-NMR mérések alapján b) izolált diasztereomer arány.

A gyűrűs β -dikarbonil vegyületek, akárcsak korábbi kutatómunkánk során, egy dominó Knoevenagel-intramolekuláris hetero-Diels-Alder reakcióban alakították ki a **207aa/epi-207aa–207ad/epi-207ad** királis, kondenzált O,N-heterociklusokat. Az egyes diasztereomereket a kristályosítással történő izolálást követően flash-oszlopkromatográfiával próbáltuk elválasztani, azonban ez csak a **207ae/epi-207ae** esetben volt sikeres. Az elválasztást nagyban megnehezítette a végtermékek rossz oldhatósága, a kromatográfiás oszlopon való kristályosodást az eluenshez hozzáadott 10-50 % diklórmétánnal, vagy kloroformmal tudtuk elkerülni, ami sajnos nagyban rontotta a diasztereomerek elválását. A 4-hidroxi-6-

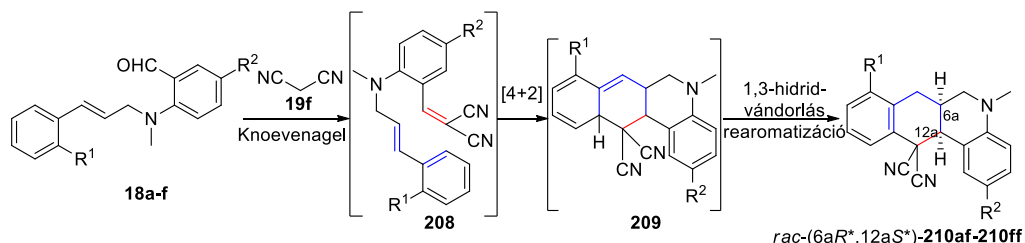
metil-2*H*-pirán-2-on (**19e**) esetében két regioizomer termék keletkezésére is volt lehetőség, melyek a hetero Diels-Alder reakció során vagy a keton, vagy a lakton karbonil részvételével keletkezhetnek. Az általunk elvégzett dominó reakció során szelektíven a keton karbonilcsoport vett részt a hetero Diels-Alder reakcióban és eredményezte a **207ae/epi-207ae** vegyületek keverékét. Az epimerek keverékét ebben az esetben sikerült egymástól kristályosítást követően flash oszlopkromatográfiával elválasztanunk.

Az előállított diasztereomerek relatív konfigurációját a 12b-H és 6a-H protonok háromkötéses csatolási állandói alapján tudtuk megállapítani. Ha a 12b-H és 6a-H hidrogének térállása *cisz-axiális/ekvatoriális*, a háromkötéses csatolási állandók $^3J_{6a-H-12b-H} = 4,0-8,0$ Hz közé estek, míg abban az esetben, ha *transz-diaxiális* volt az elrendezésük, ez az érték 10,0 Hz feletti volt. Amikor az ^1H -NMR spektrumban található jelátfedések nem tették lehetővé a csatolási állandó leolvasását, 2D-NOESY spektrumokból állapítottuk meg a relatív konfigurációt.

4.2. Versengő dominó Knoevenagel-[4+2] és [2+2] cikloaddíciók nitriltartalmú aktív metilénecsoporthoz tartozó reagensekkel

A nyíltláncú aktív metilénecsoporthoz tartozó reagensek esetében azt tapasztaltuk, hogy amennyiben nincs jelen a reagensben karbonilcsoport, egy feltehetően ionos mechanizmusú, két lépéses [4+2] cikloaddíció követi a Knoevenagel kondenzációt (2. táblázat), amit a szakirodalom sztiril Diels-Alder reakciónak hív. A sztiril Diels-Alder reakció után [1,3]-hidridvándorlás és rearomatizáció után keletkeztek a kondenzált tetralin végtermékek (**210**). Fontos kiemelni, hogy Yamazaki és kutatócsoportjának munkáival ellentétben ez nem konszekutív, hanem dominó reakció, mivel esetünkben a dienofil kettőskötés kialakulása és a gyűrűzárás egylobbikos folyamatban megy végbe. Az irodalomban leírt példánál a dienofil kettőskötést egy korábbi lépésben alakítják

ki, és a többkomponensű reakcióban csupán a dién és dienofil egységek összekapcsolása, majd ezt követő gyűrűzárás megy végbe.^[40-41]



2. Táblázat: Dominó Knoevenagel-formális [4+2] cikloaddíció nitrilszármazékokkal.

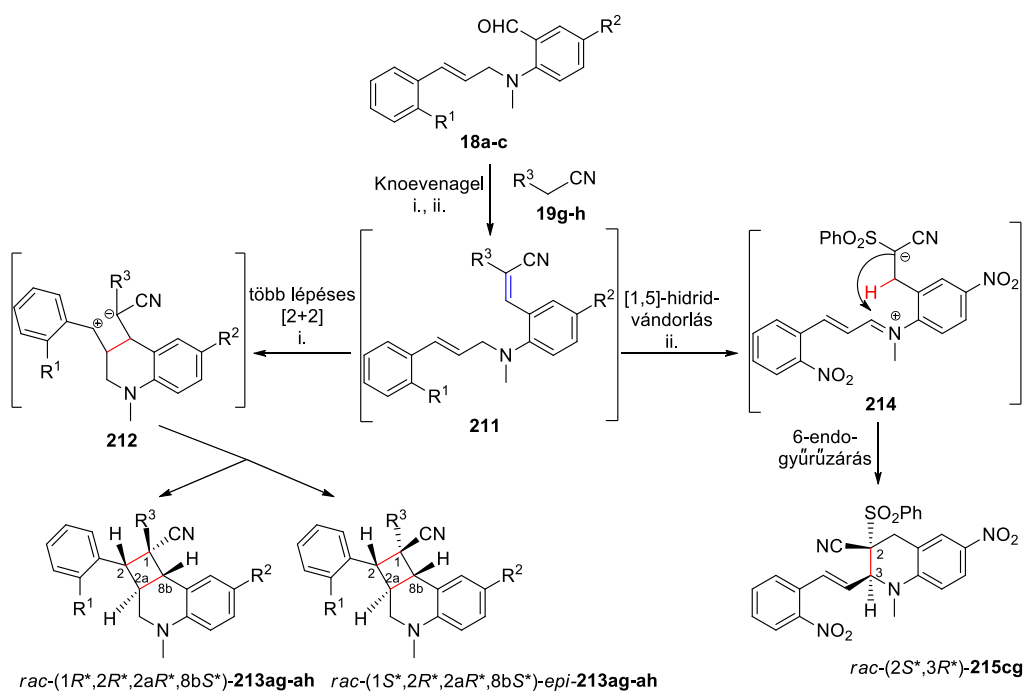
Sor	18a-f	R ¹	R ²	Termék	Hozam (%)	diasztereomer arány
1.	18a	OMe	NO ₂	210af	65	1:0
2.	18b	H	NO ₂	210bf	64	1:0
3.	18c	NO ₂	NO ₂	210cf/epi-210cf	57	1:1 ^{a,b}
4.	18d	OMe	CF ₃	210df	92	1:0
5.	18e	H	CF ₃	210ef	61	1:0
6.	18f	OMe	H	210ff	33	1:0

a) (6aR*,12aS*) és (6aR*,12aR*) aránya ¹H-NMR mérések alapján b) szobahőmérséklet 16 óra helyett 60 °C, 4 óra.

A közepes és gyenge hozamok miatt ebben az esetben is enyhébb körülményeket alkalmaztunk, a korábban alkalmazott vízmentes toluol, dimetilamin-hidroklorid és reflux hőmérséklet helyett etanolban, piperidin bázissal szobahőmérsékleten végeztük a reakciókat, ami a szubsztitúciós mintázattól függetlenül a hozamok javulását eredményezte. Az előállított vegyületek relatív konfigurációját a 6a-H és 12a-H protonok háromkötéses csatolási állandóinak leolvasásával tudtuk meghatározni, melyek minden esetben ³J_{6a-H-12a-H} = 2,4-4,0 Hz közé estek. A **210bf** (CCDC no. 2283894) és **210df** (CCDC no. 2283895) esetében a csatolási állandók mellett egykristály röntgendiffrakció is alátámasztotta a keletkező vegyületek szerkezetét és relatív konfigurációját. A **18c** kiindulási anyaggal végrehajtott dominó Knoevenagel-sztiril-Diels-Alder (DKSDA) reakciónál azt tapasztaltuk, hogy a gyűrűzárási reakció csak 60 °C-on játszódott le és diasztereomerek keverékét lehetett izolálni. Ebben az esetben a *transz* relatív konfigurációjú *epi-210cf* jelenlétét a keverék ¹H-NMR spektrumában található ³J_{6a-}

$H_{12a-H} = 12,1$ Hz-es csatolási állandójú 12a-H proton jelenléte igazolta. Yamazaki és kutatócsoportjának mechanizmus számításai alapján azt mondhatjuk, hogy az eltérő szelektivitás oka feltehetőleg az, hogy a nitrocsoporthoz jelenlétében a koncertikus aszinkron folyamatból egy ionos több lépéses mechanizmus lesz, amiben a rearomatizáció során lehetőség van mind a két diasztereomernek a keletkezésére.

A dominó reakciókat elvégeztük 2-(fenilszulfonil)acetonitrillel (**19g**) és 2-(2-piridil)acetonitrillel (**19h**) is és azt tapasztaltuk, hogy az aromás gyűrűn elektronküldő csoportot tartalmazó **18a** és **18d** vegyületekkel a Knoevenagel kondenzáció után egy kétlépéses, ionos mechanizmusú [2+2]-cikloaddícióban vettek részt, ami kondenzált ciklobután termékeket eredményezett, melyben négy szomszédos kiralitáscentrum alakult ki (3. táblázat).



3. Táblázat Dominó Knoevenagel-[2+2] cikloaddíció és [1,5]-hidridvándorlás-6-endo-gyűrűzárás reakciók.

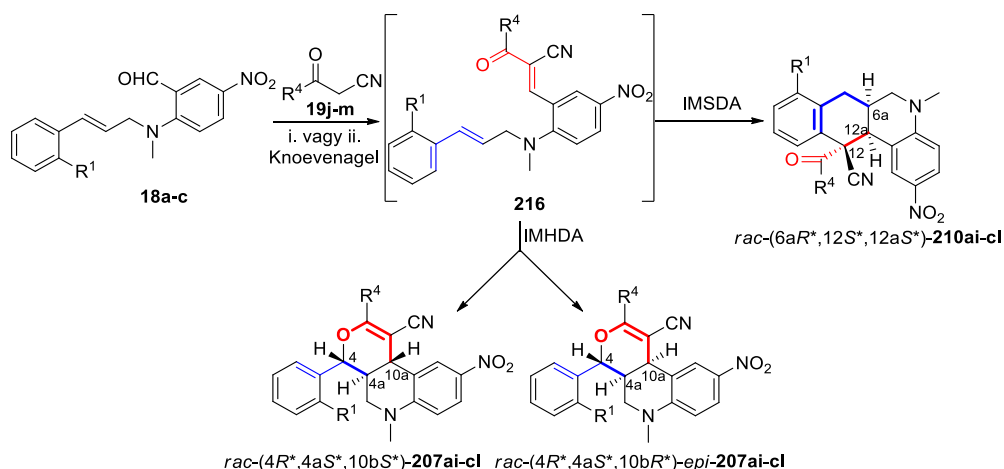
Sor	18a-d	R ¹	R ²	19g-h	R ³	Termék (hozam (%))	diasztereomer arány
-----	-------	----------------	----------------	-------	----------------	-----------------------	------------------------

1.	18a	OMe	NO ₂	19g	SO ₂ Ph	213ag/epi-213ag (31) ^{i.}	1:1 ^a
2.	18c	NO ₂	NO ₂	19g	SO ₂ Ph	215cg (28) ^{ii.}	1:0 ^a
3.	18d	OMe	CF ₃	19g	SO ₂ Ph	213dg (30) ^{i.}	1:0 ^a
4.	18a	OMe	NO ₂	19h	2-(piridil)-	213ah/epi-213ah (39) ^{ii.}	1:1 ^b

i.: piperidin, AcOH, reflux 4 óra, vagy szobahőmérséklet 16 óra, ii.: piperidin, AcOH, vízm. EtOH, 4 óra reflux, a) 4 óra reflux, b) 16 óra szobahőmérséklet.

A gyűrűzárási reakciókat követően a **213ag/epi-213ag** és **213ah/epi-213ah** vegyületeket C-1 epimerek keverékeként tudtuk izolálni, míg a **213dg** vegyületet diasztereoszелеktíven. A reakció során észleltük több komponens keletkezését is, azonban az alkalmazott izolálási körülmények között csak a **213dg** vegyületet tudtunk izolálni a többi komponens bomlása miatt. Ha a reakciót az **18c** kiindulási anyaggal hajtottuk végre, csak több órás forralást követően ment végbe a gyűrűzárási reakció. Ebben az esetben a nitrocsoport erős elektronvonzó tulajdonságának köszönhetően nem volt lehetőség a Knoevenagel kondenzáció után sem sztiril Diels-Alder, sem ionos [2+2]-cikloaddícióra. A **18c** és **19g** vegyület dominó reakciójában a Knoevenagel kondenzáció után egy [1,5]-hidridvándorlás-6-*endo* gyűrűzárási reakció játszódott le, ami diasztereoszелеktíven eredményezte a **215cg** tetrahidrokinolin származékot.

A sejtszótódásgátló hatás vizsgálatokhoz, valamint a gyűrűzárási reakció kiterjesztheségének vizsgálatához előállítottuk a **210** vegyület további analógjait. Ehhez csökkent reaktivitású karbonilcsoportot (észter és amid) tartalmazó cianoecetsav-származékokat használtunk (4. táblázat).



4. Táblázat: Dominó Knoevenagel-hetero és -sztiril-Diels-Alder reakciók 2-cianoacetamidokkal

Sor	18a-c	R ¹	19j-m	R ³	Termék	Hozam (%)	diasztereomer arány
1.	18a	OMe	19i	OEt	207ai	50 ^{ii.}	1:0
					210ai	18 ^{ii.}	1:0
2.	18b	H	19i	OEt	<i>epi</i> - 207bi	46 ^{ii.}	1:0
					210bi	36 ^{ii.}	1:0
3.	18c	NO ₂	19i	OEt	207ci/epi-207ci	26 ^{ii.}	3:1
					210ci/epi-210ci	33 ^{ii.}	3:1
4.	18a	OMe	19j	NH ₂	210aj	66 ^{i.}	1:0
5.	18b	H	19j	NH ₂	210bj	74 ^{i.}	1:0
6.	18c	NO ₂	19j	NH ₂	207cj	60 ^{ii.}	1:0
7.	18a	OMe	19k	NHMe	210ak	67 ^{i.}	1:0
8.	18b	H	19k	NHMe	210bk	76 ^{i.}	1:0
9.	18c	NO ₂	19k	NHMe	nincs reakció ^{ii.}		
10.	18a	OMe	19l	NMe ₂	207al	50 ^{i.}	1:0
					210al	20 ^{i.}	1:0
11.	18b	H	19l	NMe ₂	bomlástermékek ^{i.}		
12.	18c	NO ₂	19l	NMe ₂	207cl/epi-207cl	24/24 ^{ii.}	1:1 ^b
					210cl	17 ^{ii.}	1:0

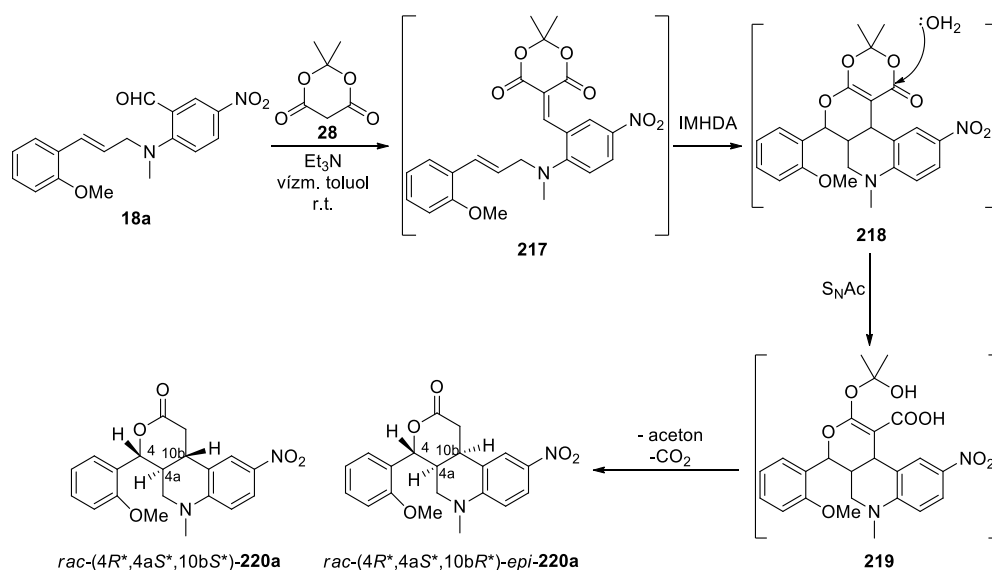
i. Piperidin, AcOH, vízmentes EtOH 16 óra szobahőmérséklet., ii. piperidin, AcOH, vízmentes EtOH 4 óra reflux, a) epimerek aránya ¹H-NMR mérések alapján, b) epimerek aránya izolált hozamok alapján.

Etil-cianoacetáttal (**19i**) elvégezve a reakciót, azt tapasztaltuk, hogy a szubsztitúciós mintázattól függetlenül két termék keletkezett, hetero Diels-Alder, illetve sztiril-Diels-Alder gyűrűzárási reakciókkal. A Knoevenagel kondenzációt követő hetero Diels-Alder és sztiril-Diels-Alder gyűrűzárási reakciók az **18a** és **18b**

szubsztrátok esetén teljes diasztereoselektivitással játszódtak le, míg az **18c** elektronhiányos szubsztrát alkalmazása során, korábbi eredményeinkkel összhangban, a két különböző heterociklusos származékot csak alacsony szelektivitással, diasztereomerek keverékeként tudtuk izolálni. A korábbiakhoz hasonlóan ebben az esetben is a nitrocsoport jelenléte miatt egy más típusú gyűrűzárási mechanizmus lehet a felelős a diasztereoselektivitás elvesztéséért. Szubsztituálatlan 2-cianoacetamiddal (**19j**) elvégezve a reakciót a **18a** és **18b** szubsztrátoknál szelektíven a dominó Knoevenagel-sztiril-Diels-Alder reakció játszódtott le, míg az **18c** szubsztrát esetében a **207ck** vegyület keletkezett diasztereoselektíven hetero Diels-Alder reakcióban. Az *N*-metil-2-cianoacetamid (**19k**) a primer amidhoz hasonlóan reagált, azzal a különbséggel, hogy a **18c** szubsztrát esetében nem sikerült gyűrűzárási reakciót végrehajtanunk, ami a nitrocsoport sztiril Diels-Alder reakcióban mutatott dezaktiváló hatása miatt lehet. *N,N*-Dimetil-2-cianoacetamiddal (**19l**) elvégezve a reakciót **18a** és **18c** szubsztrátok esetében lejátszódtott mindkét gyűrűzárási reakció két terméket eredményezve, míg a szubsztituálatlan **18b** szubsztráttal csak bomlástermékek megjelenését tudtuk azonosítani, ami ebben az esetben az ionos mechanizmusú [2+2] és IMSDA reakciók termékeinek alacsony stabilitásával magyarázható. A dominó reakciókat megvizsgálva elmondhatjuk, hogy a gyűrűzárási lépés hozama és kemoselektivitása érzékeny a szubsztrát aromás gyűrűin található szubsztituensekre. Elektronküldő csoport jelenléte kedvező mind a sztiril-Diels-Alder mind az ionos [2+2] cikloaddíció számára. Szubsztituált ciánecetsav származékok esetén a kemoselektivitást inkább a reagens szubsztitúciós mintázata és annak elektronikus sajátosságai fogják befolyásolni a szubsztrát alapvázának szubsztituensei helyett.

4.2 Többlépéses dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók Meldrum-savval

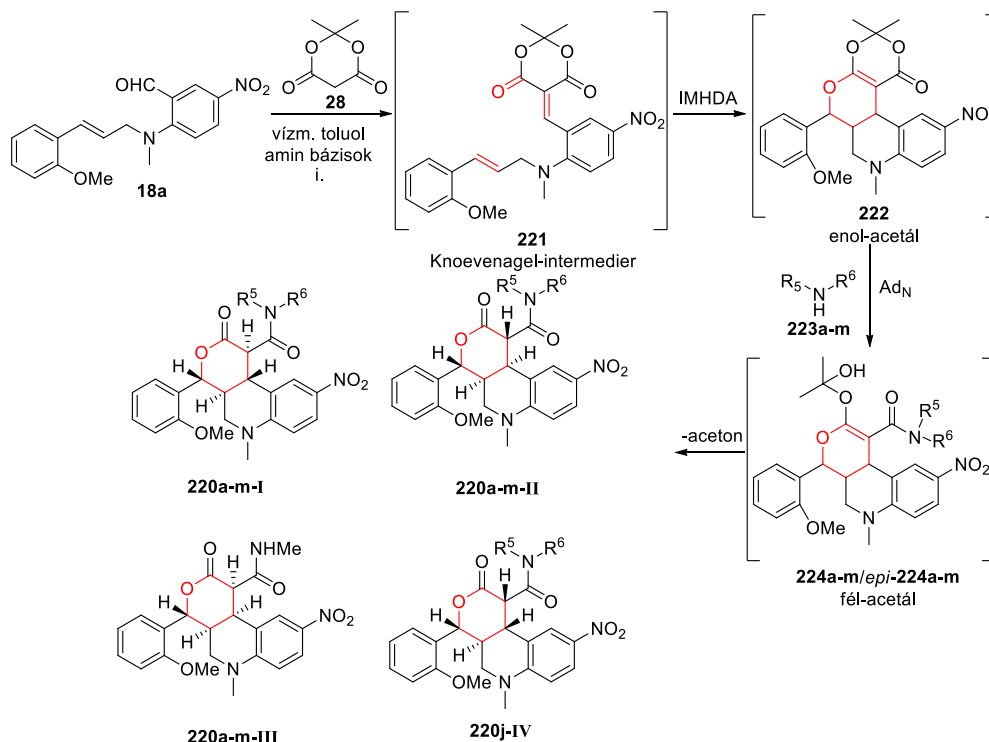
Korábbi kutatómunkánk során egy többlépéses gyűrűzárási szekvenciát azonosítottunk Meldrum-sav (**28**) reagens reakciójában, és a várt tetraciklusos termék helyett egy triciklusos laktonszármazékot (**220a**) sikerült előállítanunk (38. ábra). Ismert, hogy a dominó gyűrűzáras során a hetero Diels-Alder termék (**218**) enolacetál egysége felnyílhat, és a Tietze és kutatócsoportja által már korábban leírt szekvencia játszódik le ebben az esetben is. A kialakuló **218** intermedier a Knoevenagel kondenzáció során keletkező vízzel acil nukleofil szubsztitúciós reakcióba lép, és a kapott félacetál (**219**) acetonvesztést és dekarboxilezést követően a **220a/epi-220a** diasztereomerek keverékét adja. Az epimer keveréket sem kristályosítással, sem oszlopkromatográfiás tisztítással nem sikerült elválasztanunk.



38. ábra: Többlépéses dominó reakció mechanizmusa Meldrum-savval trietil-amin katalízis mellett.

A reakciót szerettük volna elvégezni különböző szekunder és primer aminok jelenlétében is, mivel ebben az esetben lehetőség van arra, hogy ne a kondenzáció során keletkező vízzel történjen meg a nukleofil szubsztitúció, hanem az aminok beépülésével. Ez lehetőséget nyújt a C-1-es pozícióban különböző amid oldalláncok kiépítésére. Ennek a dominó szekvenciának az a jelentősége, hogy a

segítségével olyan származékok is előállíthatóak, melyek közvetlen IMHDA reakcióval nem hozzáférhetők a megfelelő malonsav-amidok alacsony reaktivitása miatt.



5. Táblázat: Dominó Knoevenagel-IMHDA- Ad_N -acetonvesztés szekvencia különböző aminok jelenlétében.

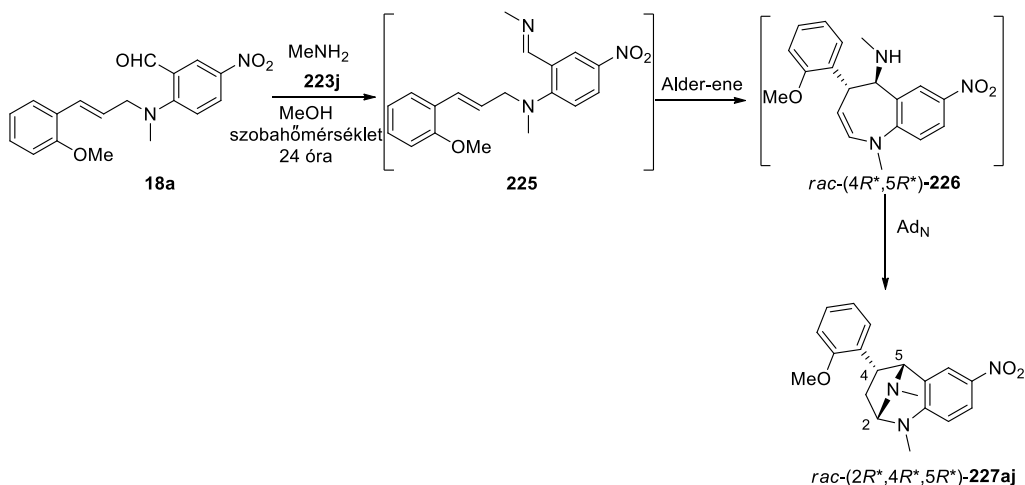
Sor	Amin bázis	Termék	Hozam (%)	d.r.	Relatív konfiguráció (I-IV)
1	223a piperidin	220a-I 220a-II	65	5:4:0:0 ^a	<i>rac</i> -(1R*,4R*,4aS*,10bR*) <i>rac</i> -(1S*,4R*,4aS*,10bS*)
2	223b pirrolidin	220b-I 220b-II	3 18	1:6:0:0	<i>rac</i> -(1R*,4R*,4aS*,10bR*) <i>rac</i> -(1S*,4R*,4aS*,10bS*)
3	223c morfolin	220c-I 220c-II	16 9	7:4:0:0	<i>rac</i> -(1R*,4R*,4aS*,10bR*) <i>rac</i> -(1S*,4R*,4aS*,10bS*)
4	223d N-metil-piperazin	220d	bomlástermékek	-	-
5	223e dimetil-amin	220e-II	38	0:1:0:0	<i>rac</i> -(1S*,4R*,4aS*,10bS*)
6	223f diizopropil-amin	220f	bomlástermékek	-	-

7	223g Et ₃ N	220g <i>epi</i> -220g	46	2:1 ^a	<i>rac</i> -(4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *) <i>rac</i> -(4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bR</i> *)
8	223h etanolamin	epi-220h	46	0:1	<i>rac</i> -(4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bR</i> *)
9	223i benzil-amin	220i-I 220i-II	21 4	5:1:0:0	<i>rac</i> -(1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bR</i> *) <i>rac</i> -(1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *)
10	223j metil-amin	220j-III 220j-IV	24 24	1:0:0:1	<i>rac</i> -(1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *) <i>rac</i> -(1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bR</i> *)
11	223k ciklohexil-amin	220k	bomlástermékek	-	-
12	223l allil-amin	220l-III	37	-	<i>rac</i> -(1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *)
13	223m propargil-amin	220m	bomlás-termékek	-	-

a) Diasztereomerek aránya ¹H-NMR spektrumok alapján. i. szobahőmérséklet, 4 nap.

A dominó reakciót elvégeztük gyűrűs (**223a-d**) és nyíltláncú (**223e-m**) aminok jelenlétében is. Gyűrűs aminok esetében azt tapasztaltuk, hogy piperidin, pirrolidin és morfolin esetében két diasztereomer termék (I-II) keletkezett, melyeket **220a-I-II** kivételével sikeresen választottunk el oszlopkromatográfiásan. *N*-Metilpiperazinnal elvégezve a reakciót csak bomlástermékek keletkezését sikerült azonosítanunk. Nyíltláncú aminok esetében előtérbe kerültek a bomlási reakciók, valamint a trietil-aminnal előállított termék keletkezése, amit ezeknél a reakcióknál már nem izoláltunk. A többlépéses dominó szekvenciát etanolamin (**223h**), dimetil-amin (**223e**), metilamin (**223j**), allilamin (**223l**) és benzilaminnal (**223i**) sikerült elvégezni. Az etanolamin, allilamin és dimetilamin esetében diasztereoszelektíven sikerült az *epi*-**220a**, **220l-III**, valamint **220e-II** vegyületeket előállítani. Metil-aminnal elvégezve a reakciót azt tapasztaltuk, hogy ha az amint a hidroklorid sójából *in situ* a reakciólombikban szabadítjuk fel, akkor a korábban látott többlépéses domino reakció játszódik le, és a **220j-III** és **220j-IV** vegyületeket tudtuk izolálni. Amennyiben a metilamint metanos oldatából adjuk a reakció elegyhez, a Meldrum-sav nem vesz részt a dominó reakcióban, hanem a metilaminnal kialakuló imin lép intramolekuláris Alder-ene reakcióba (39. ábra),

ami az amin intramolekuláris nukleofil addícióját követően nitrogén-áthidalt végterméket (**227**) eredményezett.



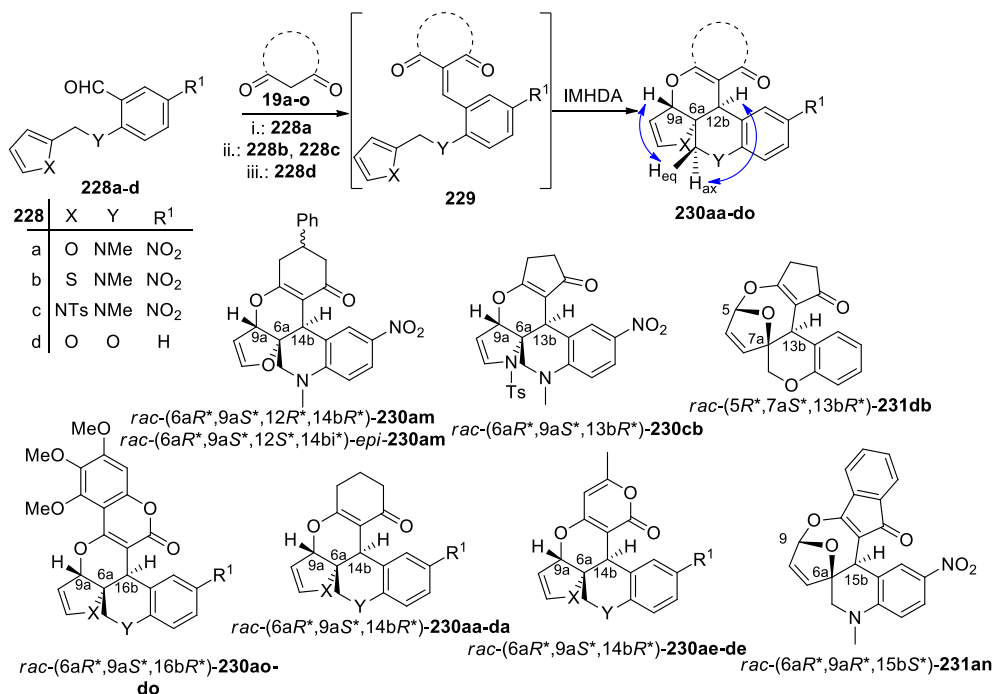
39. Ábra: Dominó Ad_N-Alder-ene-Ad_N reakció mechanizmusa.

E versengő reakcióút megjelenése a metilamin hozzáadásakor a rendszerbe kerülő alkoholnak köszönhető, aminek jelenlétében kedvezőbb lesz a **225** imin kialakulása, mint a **221** intermedier képződése. Az irodalmat áttekintve a dominó Ad_N-Alder-ene-Ad_N reakció ismert és a megfelelő reakciókörülmények mellett (sav katalízis, apoláros oldószer, magas hőmérséklet) a reakció változatosan szubsztituált anilinekkel működik, míg alifás aminokra csak egyetlen példa van.^[72] A primer aminokkal végzett kísérletek során tapasztalt alacsony hozam a nagy polaritású bomlástermékek keletkezése mellett feltehetőleg a reakciók során keletkező, de tisztán nem izolálható **220g** és *epi*-**220g** vegyületek képződésének köszönhető.

4.3 Furán, tiofén és pirrol alegységet tartalmazó szubsztrátok dominó Knoevenagel-gyűrűzárási szekvenciái gyűrűs β-dikarbonil vegyületekkel

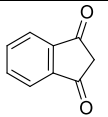
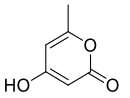
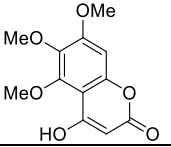
A dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciókat ezután kiterjesztettük olyan szubsztrátokra, melyek a sztirol alegység helyett öttagú heteroaromás gyűrűt tartalmaznak. Ehhez először három lépésben előállítottuk a megfelelő furán, tiofén és pirrol alegységeket tartalmazó szubsztrátokat furfurálból, tiofén-2-karbaldehidből és *N*-tozilpirrol-2-karbaldehidből^[73] kiindulva (F1.-F2. ábra). Kutatócsoportunkban korábban előállított kondenzált, hattagú heterocikloalkén-származékoknál tapasztaltuk, hogy ha az összekötő láncban az *N*-metil alegységet egy éteres oxigénre cseréltük, a sejtosztódásgátló aktivitás egyes esetekben javítható. Ezt a kiindulási anyagot furfuril-alkoholból kiindulva két lépésben sikerült előállítanunk alacsony hozammal (F3. ábra). Az alacsony hozam fő oka a furán gyűrű savérzékenysége volt. A dominó gyűrűzárási reakciókat először gyűrűs β -dikarbonil származékokkal hajtottuk végre, mely során azt tapasztaltuk, hogy a π -elektronfeleslegű heterociklusok hetero Diels-Alder reakcióban dienofilként reagáltak a kialakuló α,β -telítetlen karbonil alegységgel (6. táblázat). A gyűrűzárási reakciókat a **228a** szubsztrát esetében Et₃N jelenlétében 1,2-diklóretánban szobahőmérsékleten hajtottuk végre a szubsztrát és a termékek alkohol okozta bomlása miatt. A **228b** és **228c** dominó reakciói esetében sem a szubsztrátok sem a termékek nem mutattak számottevő bomlást etanol jelenlétében, azonban a pirrol és tiofén cikloaddíciókban mutatott csökkent reaktivitása miatt ebben az esetben már reflux hőmérsékletet kellett használni, piperidin jelenlétében. A **228d** kiindulási anyaggal végrehajtott reakciókban a reagens Michael-addícióját a Knoevenagel intermedierre ecetsav adagolásával sikerült elkerülnünk, amivel lehetőség nyílt a HDA gyűrűzárási reakciókra. Az optimalizálások során az **228d** szubsztrát nem mutatott jelentős savérzékenységet, ellentétben a nitrogén-tartalmú **228a** analógiával. A gyűrűs β -dikarbonil származékokkal egy diasztereoszelektív dominó Knoevenagel-intramolekuláris hetero-Diels-Alder reakcióban sikerült előállítanunk a **230aa-230do** királis, kondenzált heterociklusokat, melyeknek szerkezetét minden esetben 2D-NMR módszerekkel (COSY, HSQC, HMBC)

igazoltunk. A hetero Diels-Alder reakció során az öttagú heteroaromás alegységek dienofilként reagáltak, ami nem a szakirodalomban és tankönyvekben leírt, szokványos reaktivitásuknak felel meg. Az ilyen típusú HDA reakciót csak a furán esetében írtak le, és ott is csak intermolekulás esetek ismertek, ahol kiemelkedő reaktivitású diénre van szükség. A tiofén és a pirrol esetében kutatócsoportunkban sikerült először α,β -telítetlen karbonil heterodiénnel oxa-HDA reakciókat végrehajtani, melyekben a π -elektronfeleslegű heterociklusok dienofilként vettek részt.



6. Táblázat: Dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciók furán, tiofén és pirrol származékokkal

Sor	228a-d	19a-o	Reagens szerkezete	Termék	Hozam (%)
1	228a	19a		230aa	87 ^{i.}
2	228b			230ba	62 ^{ii.}
3	228c			230ca	83 ^{ii.}
4	228d			230da	82 ^{iii.}
5	228a	19m		230am, <i>epi</i> -230am	68 ^{i.}
6	228a	19b		-	0 ^{i.}
7	228c			230cb	41 ^{ii.}

8	228d			231db	12 ^{iii.}
9	228a	19n		231an	60 ^{i.}
10	228a	19e		230ae	55 ^{i.}
11	228c			230ce	77 ^{ii.}
12	228d			230de	97 ^{ii.}
13	228a	19o		230ao	44 ^{i.}
14	228c			230co	69 ^{ii.}
15	228d			230do	35 ^{iii.}

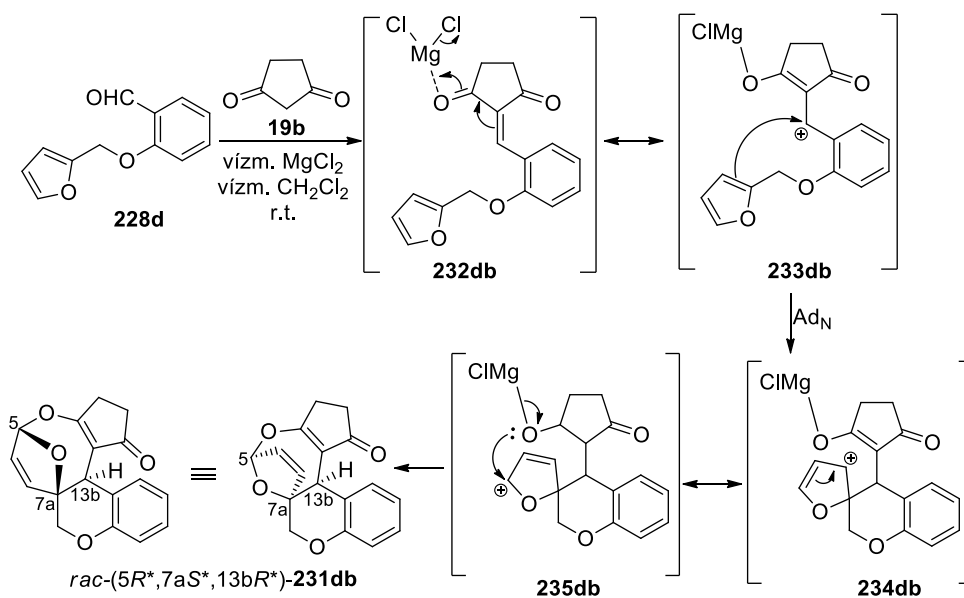
i. Et₃N, vízm. 1,2-diklóretán, szobahőmérséklet 16 óra, ii. piperidin, vízm. EtOH, szobahőmérséklet 16 óra, vagy reflux 4 óra, iii. AcOH, diklórmétán, szobahőmérséklet 16 óra.

A gyűrűs β-dikarbonil vegyületek közül a ciklohexán-1,3-dionnal (**19a**) jó hozamok mellett sikerült izolálni a gyűrűzárt végtermékeket függetlenül a heteroaromás alegységtől, valamint az összekötő heteroatomtól. A tiofént tartalmazó **228b** szubsztrát csak az 1,3-ciklohexándion (**19a**) reagenssel lépett IMHDA reakcióba. A reakciót elvégeztük a többi aktív metilénsoportot tartalmazó reagenssel is, azonban ezekben az esetekben csak a kiindulási anyagot sikerült visszanyernünk és nem sikerült számottevő átalakulást előidézniük sem mikrohullámú aktiválással, sem más bázisok vagy Lewis-savak alkalmazásával.

5-Fenil-ciklohexán-1,3-dion (**19m**) és **228a** reakciójában deszimmetrizálást kíséreltünk meg elvégezni, azonban ebben az esetben C-12 epimerek keverékét tudtuk izolálni. Az epimerek aránya 2:1-nek adódott az ¹H-NMR spektrumok integrálértékei alapján. A C-12 epimerek képződésének az lehetett az oka, hogy a cikloaddíció során kialakuló új kiralitáscentrumok túl messze vannak a fenilcsoport mellett lévő kiralitáscentrumtól, így annak kialakulására elhanyagolható hatást gyakorolnak. Indán-1,3-dionnal (**19n**) elvégezve a reakciót csak a furán származék (**228a**) mutatott kellő reaktivitást ahhoz, hogy HDA gyűrűzárási reakciót tudjunk végrehajtani. Nem szimmetrikus reagensekkel [4-hidroxi-6-metil-2H-pirán-2-on (**19e**) és 4-hidroxi-5,6,7-trimetoxikumarin (**19o**)] elvégezve a gyűrűzárási reakciókat, a Knoevenagel intermedierek (**229**) lehetősége van HDA reakcióba lépni a lakton és a keton karbonilcsoportokkal is. Az általunk vizsgált dominó

reakciókban azonban teljes regioszelektivitás mellett csak a keton karbonilcsoport cikloaddíciós reakcióját figyeltük meg.

Ciklopentán-1,3-dion reagenssel csak a **228d** és **228c** szubsztrátok léptek gyűrűzárási reakcióba, de eltérő mechanizmussal, a furán alegységet tartalmazó **228a** szubsztrát esetében még 0°C-on is a kiindulási anyag bomlását figyeltük meg. Az **228c** vegyülettel a DK-IMHDA reakció valósult meg, azonban érdekes módon az **228d** vegyület esetében a Knoevenagel kondenzációt egy formális [4+4] cikloaddíció követte (7. táblázat). A [4+4] cikloaddíció az FMO elmélet alapján termikusan nem megengedett, így csak többlépéses, ionos mechanizmus volt feltételezhető. Elmondható továbbá, hogy a dominó Knoevenagel-[4+4] cikloaddíció alacsony 12 %-os hozama miatt indokolt volt a gyűrűzárási reakció optimalizálása (7. táblázat).



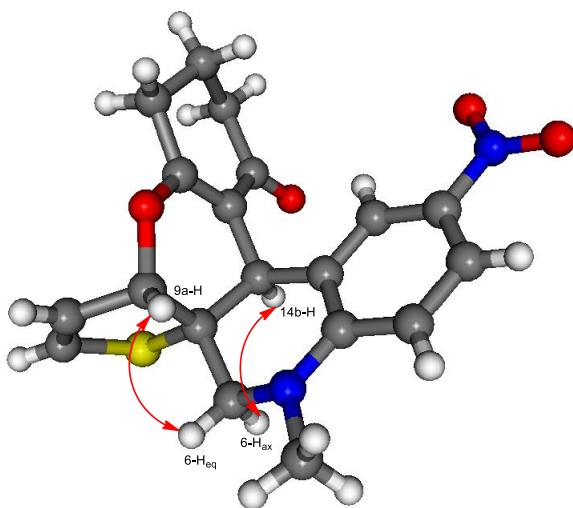
7. Táblázat: **231db** keletkezésének mechanizmusa és gyűrűzárási reakció optimalizálása.

Sor	Katalizátor	Oldószer	Izolált hozam (%)
1	<i>rac</i> -1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogénfoszfát ^[74] (0,5 ekv.)	vízm. toluol	18
2	<i>rac</i> -1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogénfoszfát (0,5 ekv.)	vízm. CH ₂ Cl ₂	bomlástermékek
3	<i>rac</i> -1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogénfoszfát (0,5 ekv.)	vízm. ACN	nincs reakció

Sor	Katalizátor	Oldószer	Izolált hozam (%)
	ekv.)		
4	<i>rac</i> -1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogénfoszfát (0,5 ekv.)	vízm. DMSO	nincs reakció
5	TFA (1,2 ekv.)	vízm. CH ₂ Cl ₂	bomlástermékek
6	pTSA (1,2 ekv.)	vízm. toluol	35
7	pTSA (1,2 ekv.)	vízm. ACN	17
8	TFMSA (1,0 ekv.)	vízm. toluol	bomlástermékek
9	TFMSA (1,0 ekv.)	vízm. ACN	bomlástermékek
10	Amberlyst 15 (20 mg)	vízm. CH ₂ Cl ₂	nincs reakció
11	NH ₄ Cl (1 ekv.)	vízm. CH ₂ Cl ₂	31
12	NaH ₂ PO ₄ (1 ekv.)	vízm. CH ₂ Cl ₂	42
13	vízm. MgCl₂ (1,5 ekv.)	vízm. CH₂Cl₂	47
14	vízm. NiCl ₂ (1,5 ekv.)	vízm. CH ₂ Cl ₂	29
15	vízm. InCl ₃ (1,5 ekv.)	vízm. CH ₂ Cl ₂	23
16	vízm. Sc(OTf) ₃ (1,5 ekv.)	vízm. CH ₂ Cl ₂	bomlástermékek

A [4+4] cikloaddíció ionos mechanizmusát, valamint a reakció optimalizálását először benzo[c]furán származékokon Wang és munkatársai írták le.^[75] A közlemény alapján mi is elvégeztük a reakciókörülmények optimalizálását és kiderült, hogy a **228d** szubsztrát érzékeny az erős Brönsted- és Lewis-savakra is, ami miatt számos esetben csak bomlástermékek keletkezését tudtuk detektálni. Az optimális körülményeknek végül a vízmentes diklórometán oldószerben vízmentes magnézium-klorid alkalmazása bizonyult. A mechanizmusra tettünk egy javaslatot, mely a Knoevenagel kondenzációval indul, amiben a **230db** intermediert kapjuk. Ehhez az intermedierhez fog koordinálni a magnézium-klorid és a **233db** határszerkezeti formán keresztül egy Ad_N reakcióban a heteroaromás gyűrű α -szénatomjával fogja kialakítani a **234db** arénium ion intermediert, aminek tautomerizációját követő gyűrűzárásával keletkezik a **231db** vegyületet. A mechanizmust még a **228a** és **230n** dominó reakciója esetén sikerült azonosítanunk, ahol már a reakció körülmények optimalizálása nélkül is jó hozammal sikerült izolálnunk az áthidalt **231an** vegyületet. A relatív konfiguráció a kiralitás centrumok ¹H- és ¹³C-NMR kémiai eltolódását figyelembe véve azonosnak tekinthető a **231db** esetével, de a molekulák számozása eltér.

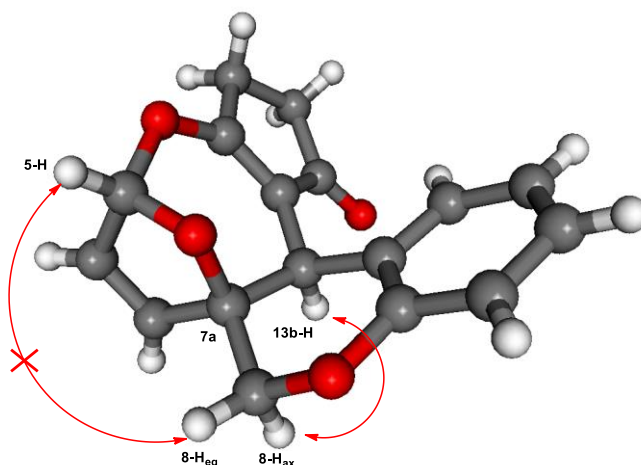
A [4+2] reakciók során három szomszédos kiralitáscentrum alakult ki, melyekből a C-6a egy kvaterner spiro szénatom. A C-6a pozíció miatt szükséges volt a relatív konfiguráció meghatározáshoz 2D-NOESY illetve -ROESY spektrumok felvétele. A NOESY és ROESY spektrumokban azonosított 6-H_{ekv}/9a-H és 6-H_{ax}/14b-H keresztcsúcsok alapján (6. táblázat ábráján kék nyilakkal jelölt NOE kölcsönhatások) a 9a-H és 14b-H protonok a kialakult gyűrűrendszer ellentétes oldalán helyezkednek el. Figyelembe véve, hogy a 9a-H-nak és C-6-nak a hetero Diels-Alder reakció sztereospecifitása miatt azonos oldalon kell elhelyezkednie, a (6a*R**,9a*S**,14b*R**) relatív konfigurációt rendeltük hozzá az egyes végtermékekhez. A relatív konfigurációt a **230ba** valamint **230ce** származékok esetén röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat is alátámasztotta, ami egyértelműen igazolta a NOESY mérések alapján meghatározott relatív konfigurációkat (40. ábra, F9.-ábra).



40. ábra: **230ba** röntgen diffrakciós szerkezete és a karakterisztikus NOE effektusok.

A [4+4] reakcióban keletkezett **231db** vegyület planáris szerkezetét 1- és 2D-NMR mérésekkel sikerült meghatározni, azonban a relatív konfiguráció meghatározása az 5-H–8-H_{eq} NOE effektus (piros nyíl 41. ábra) hiányában nem volt lehetséges NMR mérésekkel. A **231db** vegyület relatív konfigurációját

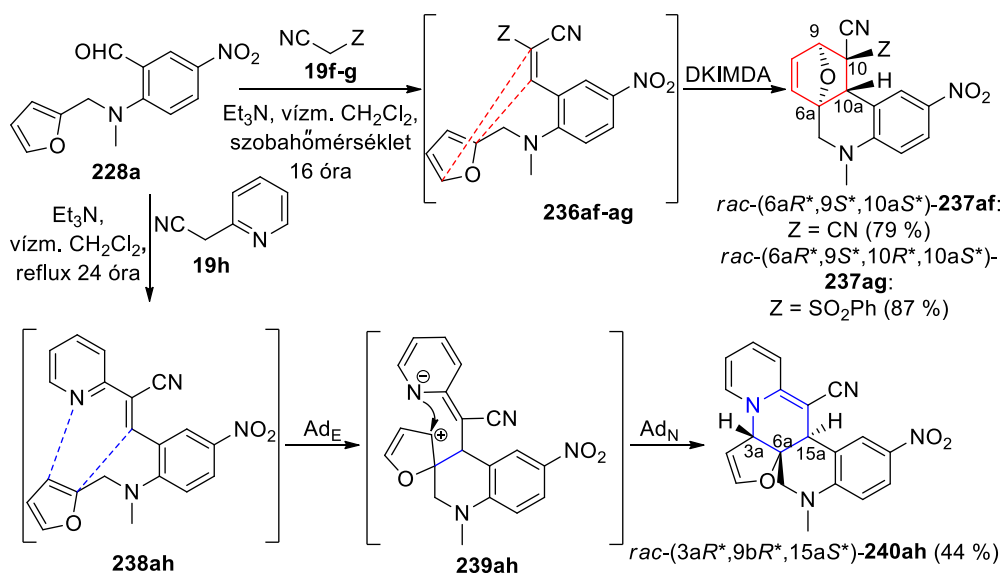
egykristály röntgen diffrakcióval sikerült igazolni, ami a korábban NMR mérésekkel meghatározott szerkezetet is alátámasztotta (41. ábra).



41. ábra: *rac*-(5R*,7aS*,13bR*)-231db vegyület egykristály röntgendiffrakciós szerkezete a relatív konfiguráció meghatározásához szükséges NOE effektusokkal (piros nyilak).

4.4 Furán, tiofén és pirrol alegységet tartalmazó szubsztrátok dominó Knoevenagel-gyűrűzárási szekvenciái aciklusos aktív metilénsoportot tartalmazó reagensekkel

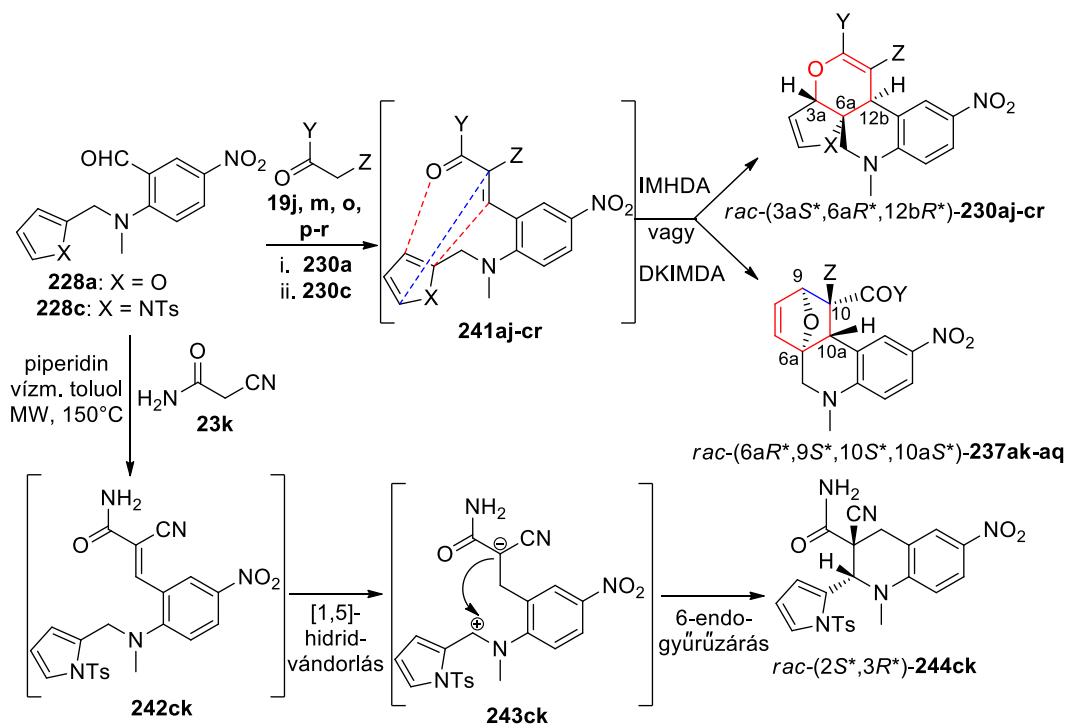
A nyíltláncú aktív metilénsoportot tartalmazó reagensek közül kísérleteinket malonitrillel és 2-(fenilszulfonil)-acetonitrillel kezdtük, melyek nem tartalmaznak karbonilcsoportot (42.ábra). Malonitrillel (**19f**) és 2-(fenilszulfonil)acetonitrillel (**19g**) elvégezve a reakciót diasztereoselektív dominó Knoevenagel-intramolekuláris Diels-Alder (DK-IMDA) reakció játszódott le, ahol a furán alegység szokásos reaktivitásának megfelelően diénként reagált a kialakuló elektronhiányos szén-szén kettőskötéssel, oxigén-áthidalt termékeket eredményezve.



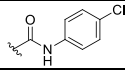
42. ábra: Dominó Knoevenagel-Diels-Alder reakciók valamint a kétlépéses aza-[4+2] cikloaddíció

A DA reakcióban keletkező két áthidalt **237af** és **237ag** vegyületek relatív konfigurációját csak egykristály röntgen diffrakcióval sikerült azonosítanunk (F5.-6. ábra), ugyanis a mért NOESY spektrumokban nem található a relatív konfiguráció azonosítására alkalmas effektus a 9-H protonokra. Szerettünk volna további áthidalt származékokat előállítani ezért elvégeztük a reakciót a 2-(piridin-2-il)-acetonitrillel (**19h**), azonban a dominó reakcióban nem a várt áthidalt származékot kaptuk, a **240ah** vegyületet izoláltuk diasztereoegységes formában. A **240ah** vegyület keletkezése feltehetőleg egy kétlépéses, formális aza-[4+2] cikloaddícióval értelmezhető, melyben a piridingyűrű a heterodién része. A reakció első lépése a Knoevenagel intermedier (**238ah**) intramolekuláris Ad_E reakciója a furángyűrű α-pozíciójába, amit a piridin nukleofil nitrogénjének addíciója követ a β-szénatomra. A **240ah** végtermék szerkezetét és relatív konfigurációját a 2D-NMR mérések mellett sikerült egykristály röntgendiffrakcióval (F7. ábra) is alátámasztanunk. Az oxa-DA reakciókhoz hasonlóan a 3a-H és 15a-H protonok a gyűrűrendszer ellentétes oldalán helyezkednek el.

A reakciókat elvégeztük további nyíltláncú, aktív metilénsoportot tartalmazó vegyületekkel, melyek már tartalmaztak karbonilcsoportot is (8. táblázat).



8. Táblázat: Dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók nyíltláncú aktív metilénsoportot tartalmazó reagensekkel.

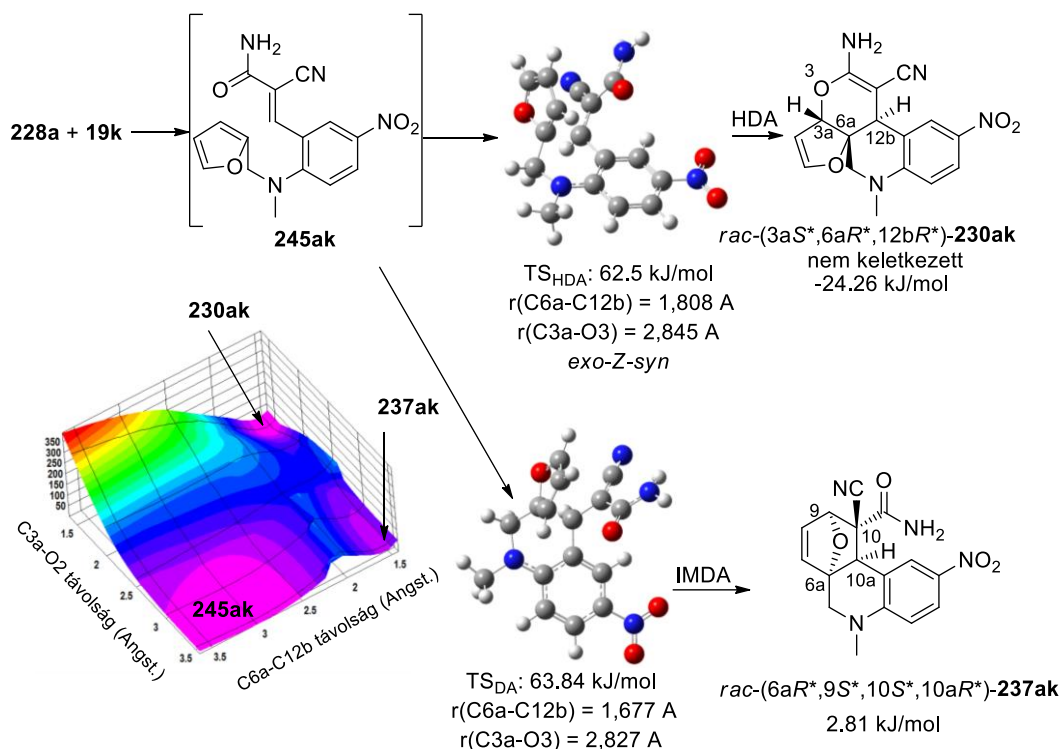
Sor	228a-c	19j-r	Y	Z	Termék	Hozam (%) ^a
1	228a	19p	Ph	CN	230ap	80 ⁱ
2	228c				230cp	85 ⁱⁱ
3	228a	19k	NH ₂	CN	237ak	93 ⁱ
4 ^b	228c				244ck	39 ^{b)}
5	228a	19m	NMe ₂	CN	237am	73 ⁱ
6	228a	19j	OE _t	CN	237aj	84 ⁱ
7	228a	19q	OMe	COMe	237aq	23 ⁱ
8	228c		Me	COOMe	230cq	63 ⁱⁱ
9	228c	19r	Me		230cr	55 ⁱⁱ
10	228c	19s	Me	SO ₂ Ph	230cs	81 ⁱⁱ

a) Izolált hozamok, b) piperidin, vízm., toluol, mikrohullámú besugárzás, 150°C, i. Et₃N, vízm., 1,2-diklóretán, szobahőmérséklet 16 óra, ii. piperidin, vízm., EtOH, szobahőmérséklet 16 óra, vagy reflux 4 óra.

A nitriltartalmú reagensek, amennyiben keton karbonilcsoportot tartalmaztak, DK-IMHDA reakcióba léptek a **228a** és **228c** szubsztrátokkal a **230aj-cs** terméket eredményezve. Azokban az esetekben, amikor a reagens észter, vagy amid karbonilcsoportot tartalmazott (**19k-q**) a **228a** szubsztrát a már korábban **19f-g** reagenseknél látott DK-IMDA reakcióban eredményezte a **237ak-aq** áthidalt vegyületeket diasztereoselektíven. A **237ag** vegyülethez hasonlóan a **237aq** és **237aj** termékek NOESY spektrumaiban sem található olyan kölcsönhatás, aminek segítségével a relatív konfiguráció meghatározható lett volna a C-10 pozícióra. Azonban a **237ak** és **237am** termékek relatív konfigurációját a NOESY spektrumokban található NH/9 és NMe/9 keresztesúcsok alapján meghatározható volt és *rac*-(6aR*,9S*,10S*,10aS*)-nek adódott. A 2-cianoacetamid (**19k**) és **228c** pirrol tartalmú szubsztrát esetében megkíséreltük a gyűrűzárási reakciót mikrohullámú aktiválással végrehajtani, de ebben az esetben nem a pirrol gyűrű lépett gyűrűzárási reakcióba, hanem egy [1,5]-hidridvándolást követő 6-*endo* gyűrűzárási reakcióban diasztereoselektíven kaptuk a **244ck** tetrahidrokinolin származékot. A dominó Knoevenagel-[1,5]-hidridvándorlás-6-*endo*-gyűrűzárási reakció a HDA gyűrűzárással versengő reakció a tercier-amin összekötő elemet tartalmazó vegyületeink között a kutatócsoportunkban. Túlnyomórészt utóbbi a kedvezményezett, előbbi jellemzően akkor fordul elő, amikor minden más reakcióút kedvezőtlen. Az amid (**19r**) és szulfon (**19s**) oldalláncot tartalmazó reagensek csak a pirrolszármazékkal léptek DK-IMHDA reakcióba, míg a **228a** vegyület esetében nem történt átalakulás. Az összekötő láncban a nitrogént oxigénre cserélve azt tapasztaltuk, hogy a szubsztrát reaktivitása annyira lecsökkent, hogy nem sikerült nyíltláncú, aktív metilencsoportot tartalmazó reagensekkel reakcióba vinnünk. A dominó reakciókat kipróbáltuk a tiofén tartalmú szubsztráttal is, de ezekben az esetekben csak a kiindulási anyag bomlását tudtuk elérni a több különböző alkalmazott reagens és körülmény ellenére is. Az előállított vegyületek szerkezetét ebben az esetben is 2D-NMR mérésekkel igazoltuk,

valamint a relatív konfigurációt NOESY mérésekkel határoztuk meg. A **230ap** vegyületnek a szerkezetet és relatív konfigurációját egykristály röntgendiffrakció is igazolta (F1. ábra). A megváltozott gyűrűrendszer miatt a molekulák számozása is eltér, így a relatív konfiguráció *rac*-(3a*S**,6a*R**,12b*R**)-nek adódott, ugyanakkor a hetero Diels-Alder reakció diasztereoselektivitásáról elmondhatjuk, hogy megegyezett a korábban gyűrűs reagenseknél ismertetettel.

A furán és a pirrol, eltekintve a **228a** malonitrillel és 2-(fenilszulfonil)acetonitrillel végrehajtott reakcióitól, dienofilként viselkedett a hetero Diels-Alder reakciók során. A furánnak ismert az irodalomban számos olyan reakciója, amelyben nitril- vagy amidcsoportot tartalmazó, elektronhiányos alkénnel szemben diénként viselkedik. Ilyenkor egy intermolekuláris Diels-Alder reakcióban oxigén-áthidalt vegyületek keletkeznek.^[76] Ezt a reaktivitást figyelembe véve nem meglepő, hogy a ciánecetsav-származékoknál az áthidalt szerkezeti elemet tartalmazó vegyületek keletkezése volt a preferált. Ennek a szelektivitásnak a vizsgálata érdekében kutatócsoportunkban mechanizmusszámításokat végeztek a **228a** és 2-cianoacetamid reakciójára (43. ábra).



43. ábra: **228a** és **19k** reakciójának mechanizmus számolása

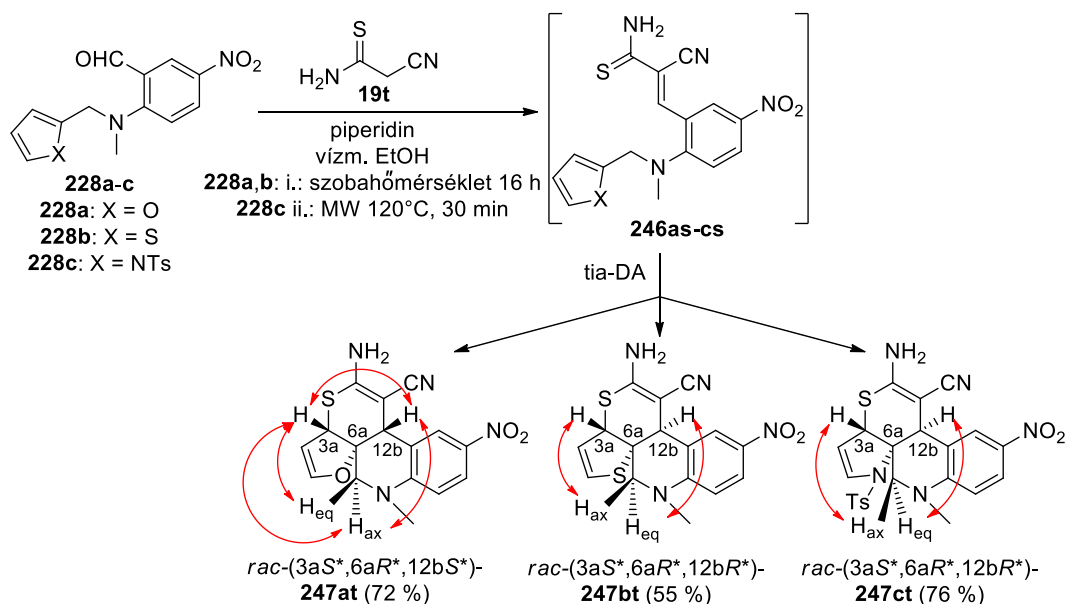
A kvantumkémiai számítások elején azzal a feltételezéssel éltünk, hogy a **230ak** vegyület keletkezett a gyűrűzárási reakció során, mert az ^1H - és ^{13}C -NMR jeleltolódások és a multiplicitás közel azonos. A számítások során a Knoevenagel intermedierből (**245ak**) és a termékből (**230ak**) kiindulva C-3a–O-3 és C-6a–O-12b kötéseket $0,1 \text{ \AA}$ értékkel változtatva B3LYP/6-31G(d) számítási szinten, gázfázisban felvettük a potenciális energia hiperfelületet (PEH) (43. ábra). A PEH-en három minimum régió található: a 43. ábrán a nagyobb kötéstávolságoknál (bal alsó sarokban) található a Knoevenagel intermedier (**245ak**), aminek átalakulása esetén a PEH-en két végterméket találunk, az áthidalt *rac*-(6aR*,9S*,10S*,10aR*)-**237ak** származékot és a *rac*-(3aS*,6aR*,12bR*)-**230ak** vegyületet. Az átmeneti állapotokat M06-2X/TZVP PCM/1,2-diklóretán szinten optimalva mindkét reakcióútra meghatároztuk az átmeneti állapotok energiáját, ami 62,5 kJ/mol-nak adódott az IMHDA reakcióra és 63,84 kJ/mol-nak az IMDA reakcióra. Az átmeneti

állapotok számolása során megállapítható volt az is, hogy a lejátszódó hetero Diels-Alder reakció koncertikus, mert sem ionos, sem gyökös intermediert nem azonosítottunk, de erősen aszinkron folyamat. Az átmeneti állapotban a C–C kötés jóval nagyobb mértékben alakult ki (1,808 Å a kötéstávolság TS_{HDA}-ban és 1,521 Å **230ak**-ban; 118,9 %), mint a C–O kötés (2,845/1,455 Å TS_{HDA}/**230ak**-ban; 195,5 %). Tietze és munkatársai által kidolgozott nevezéktan alapján ez az átmeneti állapot *exo-Z-syn*. A termékek relatív energiája –24,26 kJ/mol **230ak** esetén és 2,82 kJ/mol az **237ak** esetén, ami alapján kijelenthető, hogy a **230ak** vegyületnek a keletkezése termodinamikailag jelentősen kedvezőbb az áthidalt származékkal szemben. A későbbi HMBC és NOESY mérések alapján megállapítottuk, hogy a *rac*-(6aR*,9S*,10S*,10aS*)-**237ak** vegyületet sikerült izolálni ellenben a kezdeti feltételezéseinkkel. Ezen vegyületnek a keletkezése azzal magyarázható, hogy a Knoevenagel kondenzáció során a kialakuló kettőskötés konfigurációja *E*. Az irodalmat megvizsgálva van lehetőség a *Z* konfigurációjú kettőskötés kialakítására is, azonban ebben az esetben Lewis-sav katalízis szükséges. Az *E*-konfigurációjú Knoevenagel intermediereiből a lehetséges termékek és a hozzájuk vezető reakció utak energiája is megváltozik és ennek eredményeként kapható az általunk izolált *rac*-(6aR*,9S*,10S*,10aS*)-**237ak** vegyület is. Ennek tekintetében a DFT számolásokból kiderül, hogy amennyiben a *Z* konfigurációjú Knoevenagel intermediert tudnánk előállítani a gyűrűzárási lépés kedvezményezett terméke az IMHDA termék, aminek jelentősen kisebb az energiája, mint az áthidalt IMDA terméké.

4.5 Dominó Knoevenagel-intramolekuláris tia-Diels-Alder reakciók furán, pirrol és tiofén alegységet tartalmazó szubsztrátokkal.

A heterociklusos alapváz további módosításainak érdekében az oxa-Diels-Alder reakció helyett tia-Diels-Alder reakciót hajtottunk végre a dominó

szekvenciában. Ehhez a megfelelő 2-cianotioacetamidot (**19t**) használtuk reagensként, amit reagáltattuk a furán, tiofén és pirrol alegységet tartalmazó szubsztrátjainkkal (44. ábra).



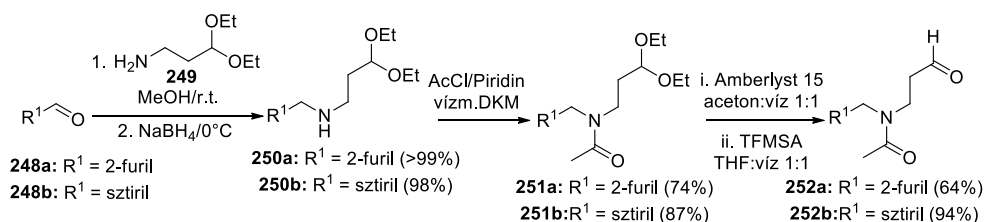
44. Ábra: Dominó Knoevenagel-tia-Diels-Alder reakciók furán, tiofén és pirrol származékokkal

Függetlenül attól, hogy milyen heteroaromás alegységet tartalmazott a szubsztrátunk, jó termeléssel állítottuk elő a **247at-ct** kondenzált heterociklusos célvegyületeket. A Knoevenagel intermedierekben található tio-1,3-butadiénről ismert, hogy kiemelkedő reaktivitású heterodién,^[34b, 34c] aminek köszönhetően a tiofén is reakcióba vihető volt, bár a terméket alacsonyabb, 55%-os kitermeléssel izoláltuk. A pirrol HDA reakcióban mutatott csökkent reaktivitása itt is megmutatkozott, furán és a tiofén esetében a dominó reakcióhoz már a szobahőmérséklet is elegendőnek bizonyult, azonban a pirrol esetében szükség volt a mikrohullámú besugárzásra. A tia-Diels-Alder reakció mind a három esetben diasztereoselektíven játszódtott le, azonban a furán esetében eltérő sztereoizomert tudtuk izolálni, mint a pirrol és tiofén esetében. A relatív konfigurációkat a 43. ábrán nyilakkal jelölt NOE kölcsönhatások alapján rendeltük hozzá, és a **247bt** esetében röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat is alátámasztotta a meghatározott

relatív konfigurációt (F11. ábra). Az eltérő diasztereoselektivitásnak feltehetően a heteroatomok eltérő mérete, vagy a velük kialakuló másodlagos pályakölcsönhatások eltérő erőssége lehetett az oka, ugyanis a molekula minden egyéb része megegyezik.

4.6 Az aromás „E”-benzolgyűrűt nem tartalmazó vegyületek szintézise

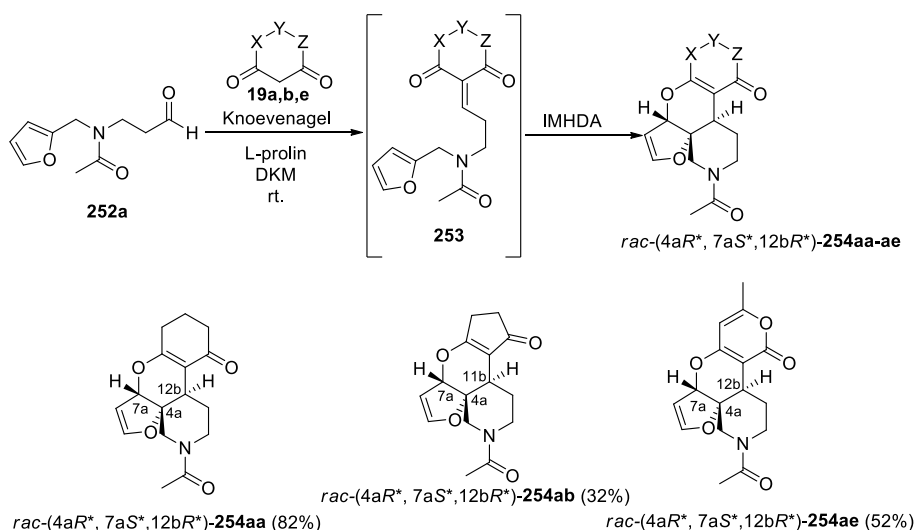
A biológiai aktivitás és a reakció kiterjeszthetőségének vizsgálatához célunk volt a kondenzál aromás „E”-benzolgyűrű elhagyásával egyszerűsített célvegyületek előállítása is. A **252a,b** vegyületek furfuralból (**248a**) és fahéjaldehidből (**248b**) kiindulva elméletben számos szintetikus módon megközelíthetők, melyek közül a redukciós és oxidációs útvonalakat is kipróbáltunk. A reakciók során kiderült, hogy a nitrogént amidként kell tartalmaznia a kiindulási anyagnak, hogy a **252a,b** aldehideket előállíthatssuk. Ellenkező esetben az aldehidcsoport kialakítása során minden esetben bomlást tapasztaltunk. A számos körülményt és szintézisutat kipróbálva végül a kiindulási vegyületek előállítását fahéjaldehidből (**248b**), valamint furfuralból (**248a**) három lépésben hajtottuk végre, mely során a dominó reakciókhoz szükséges formilcsoportot acetálként, védett formában vittük be (45. ábra).



45. Ábra: Aromás „E”-benzolgyűrűt nem tartalmazó kiindulási anyagok szintézise.

Első lépésben redukatív aminálást hajtottunk végre 3,3'-dietoxi-propán-1-aminnal (**249**), amiben megkaptuk a megfelelő szekunder aminokat (**250a,b**). A **250a,b** aminokat *N*-acileztük és az acetál védőcsoportjukat hasítva kaptuk meg a

dominó reakciók aciklusos kiindulási anyagait. A sztiril alegységet tartalmazó szubsztrát esetében az acetál védőcsoport hasítása ekvimoláris trifluormetánszulfonsav (TFMSA) alkalmazásával volt optimális, mivel a szubsztrát nem mutatott jelentős savérzékenységet. A furán alegységet tartalmazó szubsztrát esetében korábbi eredményeinkből ismert volt, hogy az ecetsavtól erősebb savat csak rövid ideig bírja jelentős bomlás nélkül, így az Ambelyst 15 gyantával történő hasítás bizonyult ideálisnak. A kiindulási anyagokkal a kezünkben először elvégeztük a reakciót a **252a** furán alegységet tartalmazó szubsztráttal és gyűrűs β -dikarbonil származékokkal (46.ábra).

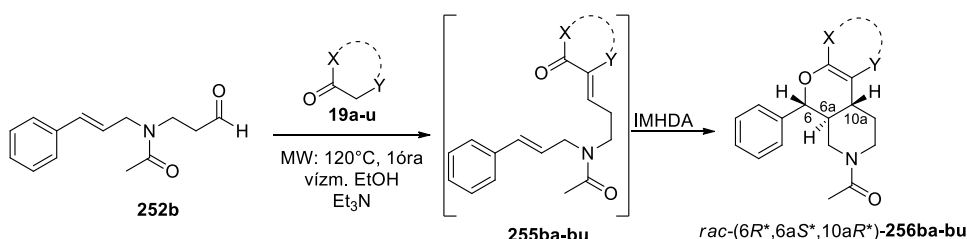


46. Ábra: Dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciók gyűrűs β -dikarbonil származékokkal és **252a**-val.

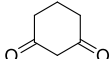
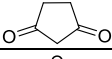
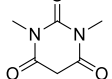
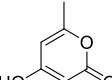
A dominó gyűrűzárási reakciót először a korábban benzaldehyd-származékokra alkalmazott körülmények között hajtottuk végre, de ebben az esetben mindig az aktív metilén-csoportot tartalmazó reagensnek a Michael-addíciója játszódott le a keletkező Knoevenagel intermediérral. Ennek elkerülése érdekében a trietil-amint lecseréltük L-prolinra, amivel teljesen sikerült visszaszorítanunk a Michael-addíciót. A reakciók minden esetben teljes diasztereoselektivitással játszódtak le. A **254aa,ab,ae** esetében a 2D-NMR

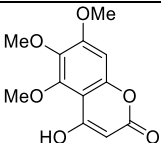
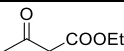
mérések mellett egykristály röntgendiffrakció is alátámasztotta a vegyület szerkezetét és relatív konfigurációját (F10. ábra). A reakciót elvégeztük a korábbi fejezetekben már bemutatott gyűrűs és aciklusos reagensekkel is, azonban ezekben az esetekben gyűrűzárási reakciót nem figyeltünk meg. Ha Lewis-sav katalizátort alkalmaztunk, vagy oldószercserét és/vagy melegítést hajtottunk végre a gyűrűzárási reakció elősegítése érdekében, csak a kiindulási anyagunk bomlását tudtuk előidézni. Ennek oka a formilcsoporttal konjugálódó aromás gyűrű hiánya, aminek következtében a Knoevenagel kondenzáció nehezebben játszódik le, és a kialakuló intermedierek kevésbé stabil.

A sztiril egységet tartalmazó **252b** vegyülettel elvégezve a dominó reakciót szintén azt tapasztaltuk, hogy az aromás benzolgyűrű nélkül csökkent a reaktivitás. A gyűrűzárási reakciókörülmények ebben az esetben már mikrohullámú besugárzást igényeltek, mikrohullámú aktiválás nélkül, refluxhőmérsékleten hosszú reakcióidő alkalmazásával is csak a kondenzációs lépés játszódott le, **255ba-bu** intermedierek keletkeztek.



9. Táblázat: Kondenzált „E”-benzolgyűrűt nem tartalmazó **252b** vegyület DK-IMHDA reakciói

Sor	19a-u	Reagens	Termék	Hozam (%)
1	19a		256ba	92
2	19b		256bb	42
3	19c		256bc	16
4	19e		256be	37

5	19o		256bo	21
6	19p		256bp	48
7	19u		256bu	63

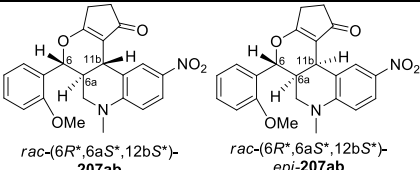
A reakciónak az optimalizációját ciklohexán-1,3-dionra (**19a**) hajtottuk végre, melynek a termelése kitűnőnek bizonyult. A többi vegyület esetében jelentős mennyiségű nagy polaritású bomlástermék megjelenését észleltük, melyeket az oszlopkromatográfiás tisztítás során izoláltunk (kloroform/metanol 4:1 eluenssel), de NMR mérések alapján nem sikerült karakterizálnunk a nagymennyiségű, jelentősen átfedő alifás jelek miatt. Megkíséreltük ezekben az esetekben a reakciót alacsonyabb hőmérsékleten is végre hajtani, azonban ilyenkor csak a reakció idő jelentős megnövelésével sikerült teljes konverziót elérni és a kívánt végtermékeket csak kis mennyiségben lehetett izolálni a már korábban említett nagymennyiségű bomlástermékek megjelenése miatt. Gyűrűzárási reakciókat csak abban az esetben sikerült végrehajtanunk, ha a reagens karbonilcsoportot tartalmazott, és így végbemehetett az IMHDA gyűrűzárási reakció. Ennek hiányában egy komplex reakcióelegyet kaptunk, melyből csak bomlástermékeket tudtunk izolálni, a SDA reakciónak megfelelő termék keletkezését egy esetben sem tapasztaltuk. Az egyes termékek közepes és alacsony hozamok mellett keletkeztek, aminek oka feltehetőleg az aromás gyűrű hiánya, és a korábban már említett kevésbé stabilis Knoevenagel intermedier. A DK-IMHDA reakciók diasztereoselektíven játszódtak le ellentétben a korábban bemutatott, sztirol alegységet tartalmazó szubsztrátok reakcióival, ahol C-10b epimerék keverékét izoláltuk. A **252b** szubsztráttal végrehajtott gyűrűzárási reakcióknál megjelenő diasztereoselektivitás feltehetőleg a diént és dienofilt összekötő flexibilisebb, alifás oldalláncnak köszönhető. A flexibilis oldallánccal a Knoevenagel intermedier az IMHDA

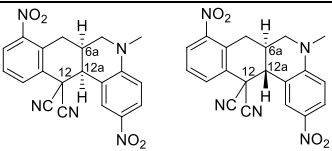
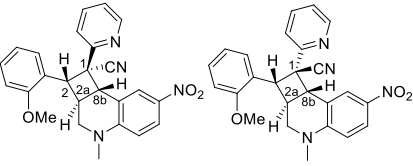
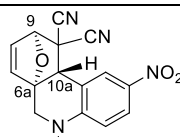
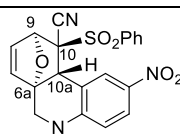
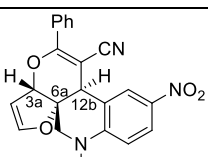
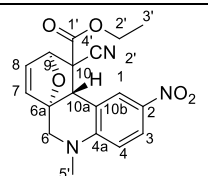
átmeneti állapotában olyan konformációt vehet fel ami energetikailag jelentősen kedvezőbb lesz, mint a benzolkondenzált szubsztrátok esetében. A kialakuló vegyületek szerkezetét és relatív konfigurációját 2D-NMR mérésekkel határoztuk meg, amit **256ba** esetében egykristály röntgendiffrakcióval is megerősítettünk (F8. ábra).

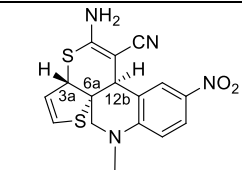
4.7 Sejtosztódásgátló hatás vizsgálatok

A kutatócsoportunkban korábban előállított kromán alegységet tartalmazó vegyületek ígéretes sejtosztódásgátló hatást mutattak több humán rákos sejtvonalon. A furán, tiofén, pirrol, valamint 3,4-dihidro-2H-pirán alegységgel rendelkező vegyületek számos biológiai folyamatban mutatott aktivitása közül kiemelkedő a sejtosztódás aktivitásuk, így az előállított vegyületeinket mi is ilyen sejtvonalakon teszteltük együttműködések keretében. A PhD kutatómunkám során előállított vegyületek egy részének sejtosztódásgátló hatását az ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportjában vizsgálták humán U87 glioblasztóma (agydaganat) és HepG2 tüdőrákos sejtvonalakon valamint a kutatómunka korai szakaszában előállított vegyületeket Quindao-ban az Ocean University of China egyetemén Dr. Dehai Li és kutatócsoportja vizsgálta HL60 (leukémia), A2780 (petefészekrák), HELA (méhnyakrák) és BEL-7402 (májrák) sejtvonalakon ahol pozitív kontrollként Doxorubicint használtak.

10. Táblázat: A PhD kutatómunka alatt előállított vegyületek IC₅₀ értékei az U87 és HepG2 sejtvonalakon

Vegyület	IC ₅₀ (μM)					
	U87	HepG2	HL60	A2780	HELA	BEL-7402
 <i>rac</i>-(6R*,6aS*,12bS*)-207ab <i>rac</i>-(6R*,6aS*,12bS*)-<i>epi</i>-207ab	-	-	10,3	18,5	>30	>30

 <i>rac</i>-(6aR*,12aS*)-210cf <i>rac</i>-(6aR*,12aS*)-<i>epi</i>-210cf	-	-	>30	6,0	6,9	6,1
 <i>rac</i>-(1R*,2S*,2aR*,8bS*)-213ah <i>rac</i>-(1S*,2S*,2aR*,8bS*)-<i>epi</i>-213ah	33,7	-	-	-	-	-
 <i>rac</i>-(6aR*,9S*,10aS*)-237af	-	9,8	-	-	-	-
 <i>rac</i>-(6aR*,9S*,10R*,10aS*)-237ag	1,8	4,1	-	-	-	-
 <i>rac</i>-(3aS*,6aR*,12bR*)-230ap	9,9	-	-	-	-	-
 <i>rac</i>-(6aR*,9S*,10aS*)-237ai	8,3	12,9	-	-	-	-

 (3aS*,6aR*,12bR*)- 250bt	45	-	-	-	-	-
--	----	---	---	---	---	---

Legjobb eredményt a furán-származékok mutatták, mind a kondenzált (**230**), mind az áthidalt (**237**) gyűrűs vegyületek között található ígéretes sejtsztódásgátló hatású vegyület, alacsony mikromólos IC₅₀ értékekkel. A megfelelő pirrol és tiofén analógjaik inaktívnak bizonyultak a vizsgált sejtvonalakon (IC₅₀ > 50 μM). A DK-IMHDA reakciókkal előállított vegyületek közül a **230ao** szelektíven az U87-es sejtvonalon volt aktív, míg az azonos reakcióban előállított **230ai** vegyület mind a két vizsgált sejtvonalon mutatott aktivitást. A tia-HDA gyűrűzárásban kapott vegyületeink közül mérsékeltebb aktivitást mutatott a tiofén alegységet tartalmazó **247bt** vegyület. Legjobb aktivitás értékeket az áthidalt **237af** és **237ag** vegyületek adtak. Ez utóbbi a kutatócsoportban eddig előállított vegyületekkel azonos nagyságrendű 1,8 μM-os IC₅₀ értéket mutatott az U87-es sejtvonalon. Az U87-es glioblastoma sejtvonalon a temozolomid, míg a HepG2 sejtvonalon etopozid (IC₅₀ = 30.50 μM) volt a pozitív kontroll.^[77] A temozolomid egy 100-250 μM-os IC₅₀ értéket adó, forgalomban lévő kemoterápiás gyógyszerhatóanyaga glioblasztóma kezelésében.^[78] Jelenleg nincsenek igazán hatékony készítmények a glioblasztóma kemoterápiás kezelésére, így elengedhetetlen új hatékony alapvázak előállítása, melyek vezérmolekulaként szolgálhatnak a további fejlesztésekhez.

5. Összefoglalás

A doktori kutatómunkám során szubsztituált sztirol, furán, tiofén és pirrol szerkezeti elemeket tartalmazó szubsztrátokkal dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciókat hajtottam végre új alapvázú kondenzált- és spirociklusos heterociklusok előállítására. A reakciókban vizsgáltuk a kiindulási szubsztrátok szubsztituenseinek, a heterociklusos alegységeinek és az alkalmazott reagenseknek a dominó reakciók mechanizmusára, regio- és diasztereoselektivitására gyakorolt hatását. Az előállított vegyületek *in vitro* sejtosztódásgátló aktivitását együttműködés keretében vizsgáltuk. A kutatómunka eredményei az alábbi pontokban foglalható össze:

1. A szubsztituált *N*-arilfahéjamin szubsztráttal végrehajtott DKIMHDA reakciók hozamát a körülmények optimalizálásával javítottuk, és egy esetben oszlopkromatográfiával elválasztottuk a keletkező diasztereomereket.
2. Ha az *N*-arilfahéjamin szubsztrátot olyan aktív metilén reagenssel reagáltattuk, ami nem tartalmazott karbonilcsoportot, versengő ionos mechanizmusú [2+2] cikloaddíciót és [4+2] sztirol DA reakciót figyeltünk meg. A dominó reakciókat optimalizáltuk és vizsgáltuk a szubsztrátok szubsztituenseinek a reakció mechanizmusára gyakorolt hatását. A [4+2] cikloaddícióval hat, a formális [2+2] cikloaddícióval három vegyületet állítottunk elő.
3. A cikloaddíciós gyűrűzárási reakciók versengését azonosítottuk amid és észter karbonilcsoportot tartalmazó reagensek alkalmazásánál, azonban ekkor a HDA és a formális [4+2] cikloaddíció versengett. Ezeknek a versengő reakcióknak a vizsgálata során kilenc vegyületet állítottunk elő [4+2] cikloaddícióval, és hat vegyületet DK-IMHDA reakcióval. A

reakciók kemo- és diasztereoselektivitását jelentősen befolyásolta a reagens és a szubsztrát szubsztitúciós mintázata.

4. Vizsgáltuk a Meldrum-savval végrehajtott többlépéses dominó szekvencia kiterjeszthetőségét különböző aminosavakkal. A dominó reakciók során négy új kiralitáscentrum épült ki, ami miatt több esetben is diasztereomerek keveréke keletkezett. A diasztereomer keverékeket egy esettől eltekintve elválasztottuk oszlopkromatográfiával. Különböző aminosav reagenset alkalmazva hat királis, kondenzált heterociklusos vegyületet állítottunk elő különböző amid oldalláncokkal a heterociklusos alapvázon.
5. Furán, tiofén és pirrol alegységet tartalmazó szubsztrátokkal és gyűrűs β -dikarbonil reagensekkel DK-IMHDA reakciót hajtottunk végre kondenzált dihidrofurán, tiofén és pirrol alegységet tartalmazó termékek előállítására, mely során három új kiralitáscentrum alakult ki diasztereoselektíven. A dominó reakciókban 12 vegyületet sikerült előállítani, melyek keletkezése során az intramolekuláris HDA reakcióban a heteroaromás alegységek a dienofilként reagáltak. Ez szakirodalmat figyelembe véve a furán, tiofén és pirrol esetében új reakcióutakat nyit meg kondenzált származékaik előállítására.
6. Ciklopentán-1,3-dion reagens és **228d** szubsztrát, valamint indán-1,3-dion és **228a** szubsztrát reakciójában egy váratlan, ionos mechanizmusú [4+4] cikloaddíciót azonosítottunk, ami két áthidalt furán származékot eredményezett (**231db**, **231an**). A reakciót a **228d** esetén optimalizáltuk, amivel a hozamot 47 %-ra javítottuk.
7. Ha az aktív metilén reagens nem tartalmazott karbonilcsoportot, csak a furán alegységet tartalmazó szubsztrát reagált, és két eltérő gyűrűzárási mechanizmust azonosítottunk. A furán alegység az egyik esetben a dién szerepét töltötte be a cikloaddícióban, ami két oxigén-áthidalt terméket eredményezett. 2-(Piridin-2-il)-acetonitril reagenssel aza-DA gyűrűzárási

reakció játszódott le, mely során a piridin gyűrű formálisan a dién részét képezte.

8. Nyíltláncú, aktív metilénsoportot tartalmazó reagensekkel azt tapasztaltuk, hogy ha a reagens tartalmazott keton karbonilsoportot, a furán és pirrol származék DK-IMHDA reakcióban reagált. Az észter és amid karbonilsoportnak kisebb a reaktivitása, így ebben az esetben csak a **228a**, furán tartalmú szubsztrát lépett DK-IMDA reakcióba. Ezekkel a reagensekkel összesen további kilenc vegyületet állítottunk elő.
9. A furán, tiofén és pirrol alegységet tartalmazó szubsztrátokat reagáltattuk 2-ciano-tioacetamid reagenssel, melynek során diasztereoszelektív dominó Knoevenagel-tia-Diels-Alder reakció játszódott le. A gyűrűzárási reakció a tiofént és pirrolt tartalmazó szubsztrátok esetében diasztereoszelektíven játszódott le azonos relatív konfigurációjú terméket adva. A furánt tartalmazó szubsztrát esetében a gyűrűzárás szintén diasztereoszelektív volt, de eltérő relatív konfigurációjú sztereoizomer keletkezett.
10. A célvegyületek szerkezetének egyszerűsítésére olyan kiindulási anyagokat állítottunk elő dominó gyűrűzárási reakciókhoz, melyek nem tartalmazták az egyik kondenzált benzolgyűrűt. A DK-IMHDA reakciókban a szubsztrát reaktivitásának csökkenését figyeltük meg. Tíz egyszerűsített szerkezetű, kondenzált heterociklusos vegyületet állítottunk elő sztirol és furán alegységet tartalmazó kiindulási anyagokból.
11. A dominó reakciókban, nyolc különböző gyűrűzárási mechanizmussal előállított 63 királis, kondenzált heterociklus szerkezetét 2D-NMR mérésekkel határoztuk meg (COSY, HSQC, HMBC). Elvégeztük a vegyületek teljes jelhozzárendelését és a háromkötéses proton-proton csatolási állandók vagy NOESY/ROESY mérések alapján meghatároztuk a relatív konfigurációkat. Az új alapvázat képviselő vegyületsaládok

legalább egy tagjánál egykristály röntgendiffrakciót is alkalmaztunk a szerkezet igazolására.

12. Az előállított célvegyületek *in vitro* sejtosztódásgátló aktivitás vizsgálatát az HUN-REN-ELTE PeptidKémiai Kutatócsoportja két humán rákos sejtvonalon végezte el. Hat származékunk mutatott ígéretes ($IC_{50} < 10 \mu M$) sejtosztódásgátló aktivitást glioblasztóma vagy HepG2 tüdőrákos sejtvonalakon alacsony mikromólos IC_{50} értékekkel.

6. Summary

In my PhD research work, I synthesised condensed spirocyclic heterocycles of novel skeletons with domino Knoevenagel-cyclization sequences from substrates containing substituted styryl, furan, thiophene and pyrrole subunits. I examined the effects of the substituents and heterocyclic subunits of the substrate and the applied reagents on the regio- and diastereoselectivity in the reactions. The *in vitro* antiproliferative activities of the target molecules were tested in the frame of collaborations. The results of the research work are summarized in the following points:

1. The yields of the DKIMHDA reactions performed with substituted *N*-arylcinnamylamine substrates were improved by optimizing the reaction conditions. In one case, the resultant diastereomers were separated by column chromatography.
2. If the *N*-arylcinnamylamine substrate were reacted with active methylene reagents lacking the carbonyl group, competing polar [2+2] and [4+2] styryl Diels-Alder reactions were observed. These domino cyclization reactions were optimized and the effect of substituents on the reaction mechanism was examined. We prepared six target compounds with the [4+2] cycloaddition and three ones with the [2+2] cycloaddition.
3. The competition of cycloaddition reactions was observed when the reagent contained amide or ester groups, although in this case, the HDA and polar [4+2] cycloaddition were the competing. Nine analogous were synthesized with [4+2] cycloaddition and six ones with DK-IMHDA when examining these competing cycloadditions. The chemo and diastereoselectivity of the reactions were affected significantly by the substitution pattern of the substrate.

4. The extension of the multi-step domino sequence performed with Meldrum's acid was examined with different amines. In the domino reactions, four new chirality centers were established and thus diastereomeric mixtures formed in several cases. Except for one case, the resultant diastereomers were separated successfully. By utilizing different amine reagents, six chiral condensed heterocyclic target molecules were prepared with different amide side chains on the heterocyclic scaffold.
5. Substrates with furan, thiophene and pyrrole subunits were utilized in DK-IMHDA reactions with cyclic β -dicarbonyl reagents affording condensed dihydrofuran, -thiophene és -pyrrole products with three new chirality centres, which formed diastereoselectively. In the domino cyclization reactions, 13 new molecules were prepared and the heterocyclic subunits acted as dienophiles in the intramolecular HAD reactions. According to the literature data, these results open up new reaction paths for the production of condensed derivatives of furan, thiophene and pyrrole.
6. In the reaction of cyclopentane-1,3-dione and the substrate **228d**, an unexpected ionic [4+4] cycloaddition was identified affording a bridged furan derivative **231db** as final product. The reaction was optimized and the yield was improved to 47%.
7. If the active methylene reagents did not contain a carbonyl group, only the substrate containing a furan subunit could react and two different mechanisms were identified. The furan subsunit could react as a diene in the cycloaddition, which resulted in two oxygen-bridged products. With the 2-(pyridin-2-yl)acetonitrile reagent, an aza-DA cyclization reaction took place, in which the pyridine ring was formally part of the diene.
8. With acyclic active methylene reagents, we found that the furan and pyrrole derivative reacted in DK-IMHDA reactions if the reagent contained a ketone carbonyl group. Since the ester and amide carbonyls have lower

reactivity, only reagents the furan containing **228a** substrate in DK-IMDA reactions. Nine further derivatives were prepared with these reagents.

9. The substrates containing a furan, thiophene or pyrrole subunit were reacted with 2-cyanoacetamide when a diastereoselective domino Knoevenagel-thia-Diels-Alder reaction occurred. The cyclization reactions were diastereoselective with the substrates containing thiophene or pyrrole subunit and they provided products with the same relative configuration. The reaction was also diastereoselective with the furan-containing substrate but a stereoisomer with different relative configuration formed as the product of the cycloaddition.
10. For the simplification of the structures of the target molecules, substrates were prepared for the domino cyclization reactions, which did not contain one of the condensed benzene rings. Lower reactivity of these substrates was observed in the DK-IMHDA reactions. From substrates containing styrene or furan subunits, ten target molecules with simplified structure were prepared.
11. Structures of the 63 chiral condensed heterocycles, obtained in eight different cyclization mechanisms of domino reactions, were characterized by 2D-NMR methods (COSY, HSQC, HMBC). The full assignation of signals was achieved and the relative configuration was determined on the basis of three-bond coupling constants or NOESY/ROESY correlations. For at least one member of the new compound families bearing a novel scaffold, the new scaffolds were also confirmed with single crystal X-ray analysis.
12. The *in vitro* antiproliferative activity analysis of the target compounds was carried out on two human cancer cell lines by the HUN-REN-ELTE Research Group of Peptide Chemistry. Six molecules had promising ($IC_{50} <$

10 μ M) antiproliferative activity on glioblastoma or HepG2 lung carcinoma cell lines with low micromolar IC₅₀ values.

7. Kísérleti rész

7.1 Általános kísérleti rész

A vegyszereket puriss p.A. minőségben, kereskedelmi forgalomból szereztük be, az oldószereket használat előtt desztillációval tisztítottuk. Vékonyréteg-kromatográfiához (VRK) Merck 60 F254 lapokat használtunk, és 254 nm-en, UV fénnel detektáltunk. Oszlopkromatográfiához Merck 60 szilika gélt (63–200 μm részecskeméret), az izomerek elválasztásához Merck Flash szilikagélt (40–63 μm részecskeméret) használtunk. Az olvadáspontokat Kofler készülékkel mértük, és korrekció nélkül adtuk meg. Az NMR spektrumokat Bruker Avance DRX 360 MHz (^1H : 360 MHz; ^{13}C : 90 MHz), Bruker Avance II 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) és Bruker Avance II 500 MHz (^1H : 500 MHz, ^{13}C : 125 MHz) spektrométerekkel rögzítettük, belső standardként kloroform-*d* esetén TMS-t, egyéb oldószerek esetén magát az oldószert használtuk. A δ kémiai eltolódásokat ppm-ben, a $^3J_{\text{H,H}}$ csatolási állandókat Hz-ben tüntettük fel. Az IR spektrumokat JASCO FT/IR-4100 spektrométerrel vettük fel, az abszorpciós sávokat hullámszámként cm^{-1} -ben tüntettük fel. Az Electrospray Quadrupole Time-of-Flight HRMS méréseket Bruker ESI ionforrással ellátott MicroTOF-Q típusú QqTOF MS készülékkel vettük fel (Bruker Daltonics, Bréma, Németország).

A mikrohullámú kísérleteket egy CEM Explorer automatizált adagolóval ellátott CEM Discover rendszeren végeztük el, a tanszékünkön korábban kidolgozott eljárás alapján.^[79]

A sejtsztódás-gátló hatásvizsgálatokat az ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportja végezte Dr. Bősze Szilvia vezetésével. Az EBC-1 tüdő laphám karcinóma (RRID: CVCL_2891)^[80] és U87 agydaganatos (glioblastoma) (ATCC HTB-14)^[81] sejteket Dr. Tóvári Józseftől (Onkológiai Kutató Központ Kísérletes Farmakológiai Osztály) kapta az ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport. A sejtek kezeléséhez DMEM (Lonza, Basel, Svájc) táptalajt 10% FBS (Biosera, Nuaille, Franciaország), 2 mM L-glutamint, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ penicillin/streptomycint (50 IU/ml) és 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Gibco (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) 1mM piroszölösavat, és 1% nem esszenciális aminosavat (CM DMEM) használtak. A sejt kultúrákat 37 °C-on nedves levegőben 5% CO_2 atmoszférában tartották. MTT vizsgálat: a sejteket az exponenciális növekedés szakaszában, egy nappal a kísérletek előtt oltották be. A sejteket 96-lyukú (Sarstedt, Nümvrecht, Németország) lemezen 5000 sejt/100 μl /lyuk kiosztással tenyésztették CM DMEM-ben citosztázis esetén. Ezt követően a sejtek az egyes vizsgált komponensek DMSO-s törzsoldatával ($c = 20 \text{ mM}$) voltak kezelve és hígították DMEM-el nem teljes médiummal (ICM) (vég koncentráció $c = 1 \%$ (v/v) DMSO tartalomra) $2,56 \times 10^{-3} - 100 \mu\text{M}$ koncentráció tartományra. A sejtek 24 órás kezelést kaptak az egyes vizsgálati anyagokból. Kontrollként ICM és ICM 1 % (v/v) DMSO tartalmú oldatát használták. A sejtek az inkubációt követően háromszor voltak kezelve ICM-el és utolsó lépésben CM-et adtak az oldathoz. A 72 órás tenyésztést követően 45 μl steril, szűrt MTT (Millex 0.22 μm szűrő, Millipore, Cork, Írország) adtak hozzá (2 mg/ml ICM-ben oldva). A mitokondriális enzimek az MTT-t formazánná redukálták. Pozitív kontrollként etopozidot használtak. Az inkubált lemezek 3,5 óra elteltével centrifugálták (2000 rpm, 5 perc), majd eltávolították a felülúszót és a formazán kristályokat DMSO-ban oldották fel. Az abszorbanciákat ELISA lemezolvasóval (Labsystems iEMS reader, Helsinki, Finnország) $\lambda = 540$ és 620 nm hullámhosszakon mérték le. A 620 nm-en mért abszorbancia értékből kivonták az 540 nm-en mért abszorbancia értéket és a citosztázist az alábbi képlettel számolták: $\text{citosztázis}\% = 100 \times (1 - A_{\text{kezelt sejtek}}/A_{\text{kontroll sejtek}})$, ahol az $A_{\text{kezelt sejtek}}$ és az $A_{\text{kontroll sejtek}}$ az átlagos abszorbancia értékei a kezelt és kontroll sejteknek. Az 50 %-os inhibitor koncentrációk (IC_{50}) értékeit a meghatározott dóziszfüggő görbékkel határozták meg. Az egyes görbék Microcal OriginPro (verzió: 2018) szoftverrel (OriginLab, Northampton, MA, USA) voltak számolva.

7.2 Részletes kísérleti rész

A-B módszer: Egy CaCl_2 -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú gömblombikba bemértünk 100 mg benzaldehid származékot (**18a-f** vagy **228a-c**) és az aktív metilénsoportot tartalmazó reagenst (**19a-f, j, o, q-t, u**) (1,2 ekvivalens), majd feloldottuk 5 ml vízmentes etanolban. Piperidint (1 ekvivalens) adunk a reakcióelegyhez, amit egy éjszakán keresztül kevertettünk szobahőmérsékleten (A módszer) vagy 4 órán keresztül refluxáltattunk (B módszer). A kristálykiválást, amennyiben volt, kiszűrtük és 5 ml hideg etanollal mostuk. A szűrletet, és amennyiben nincs kristály kiválás a reakció elegyet, bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

C-D módszer: Egy CaCl_2 -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú gömblombikba bemértünk 100 mg benzaldehid származékot (**18a-c**) és az aktív metilénsoportot tartalmazó reagenst (**19g-l**) (1,2 ekvivalens), majd feloldottuk 5 ml vízmentes etanolban. Piperidint (1 ekvivalens) és ecetsavat (1 ekvivalens) adtunk a reakcióelegyhez, amit egy éjszakán keresztül kevertettünk szobahőmérsékleten (C módszer) vagy 4 órán keresztül refluxáltattunk (D módszer). A kristálykiválást, amennyiben van, szűrtük és 5 ml hideg etanollal mostuk. A szűrletet, és amennyiben nincs kristály kiválás a reakció elegyet, bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

E-F módszer: Egy CaCl_2 -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú gömblombikba bemértünk 100 mg benzaldehid származékot (**228a**) és az aktív metilénsoportot tartalmazó reagenst (**19a,e-s**) (1,2 ekvivalens), majd feloldottuk 5 ml vízmentes 1,2-diklóretánban. Trietilamint (1 ekvivalens) adtunk a reakcióelegyhez, amit egy éjszakán keresztül kevertettünk szobahőmérsékleten (E módszer) vagy 4 órán keresztül refluxáltattunk (F módszer). A reakcióelegyet bepároltuk és hideg aceton:éter 1:4 elegyével eldörzsöltük. A kivált kristályokat szűrtük, majd az anyalúgot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

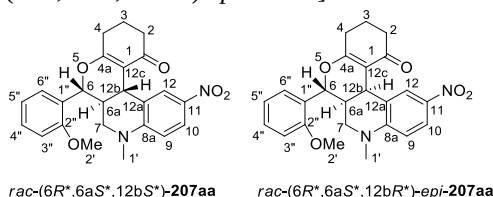
G-H módszer: Egy CaCl_2 -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú gömblombikba bemértünk 100 mg benzaldehid származékot (**228d** vagy **252a**) és az aktív metilénsoportot tartalmazó reagenst (**19a, b, e**) (1,2 ekvivalens), majd feloldottuk 5 ml vízmentes diklóretánban. Ecetsavat (5 ekvivalens) (G módszer) vagy L-prolint (H módszer) adtunk a reakcióelegyhez, amit egy éjszakán keresztül kevertettünk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet, bepároltuk és hideg éterrel eldörzsöltük. A kivált kristályokat szűrtük, majd az anyalúgot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Amennyiben nem tapasztaltunk kristályosodást éterrel, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

I módszer: A reakciót egy CEM Discover mikrohullámú készülékkel dinamikus üzemmódban hajtottuk végre. A reakcióidő a kívánt célhőmérséklet elérésétől a lehűtésig tartott, mely során intenzív kevertetést alkalmaztunk (rpm 700). Standard 10 ml-es Pyrex mikrócsőbe (belső átmérő 12 mm) bemértünk 100 mg **552b-t** vagy **228c-t** és az aktív metilénsoportot tartalmazó reagenst (**19a-c, e-s**), amit 2 ml vízmentes etanolban feloldottunk. Trietilamint (1 ekvivalens) adtunk a reakcióelegyhez, majd egy PEEK pattintos kupakkal, melynek közepén egy PTFE szeptum található, lezártuk. A belső hőmérsékletet a készülék saját IR hőmérőjével követtük. A nyomás monitorozása egy hidraulikus belső nyomásmérővel történt. A reakcióidő lejártát követően a reakció elegy lehűtését sűrített levegővel hajtottuk végre, ezt követően a reakcióelegyet bepároltuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

J módszer: Egy CaCl_2 -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú gömblombikba bemértünk 100 mg benzaldehid származékot (**18a**) és 28 mg Meldrum-savat (1,2 ekvivalens), majd feloldottuk 5 ml vízmentes toluolban. A különböző aminokat **223a-m** (1 ekvivalens) hozzáadtuk a reakció

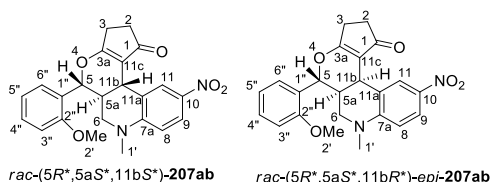
elegyekhez, amit négy napon keresztül kevertettünk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet bepároltuk és a nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

rac-(6*R**,6*aS**,12*bS**)- és *rac*-(6*R**,6*aS**,12*bR**)-6-(2-metoxifenil)-8-metil-11-nitro-2,3,4,6,6*a*,7,8,12*b*-oktahidro-1*H*-kromeno[3,4-*c*]kinolin-1-on [*rac*-(6*R**,6*aS**,12*bS**)-**207aa** és *rac*-(6*R**,6*aS**,12*bR**)-*epi*-**207aa**]:



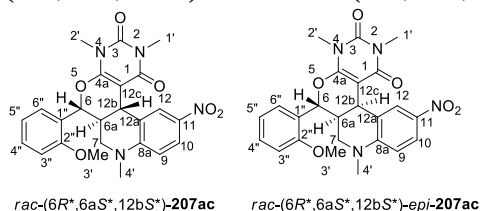
keverékét, sárga por (50 %). Diasztereomer arány 1:1 ¹H-NMR integrálok alapján. *R*_f = 0.11 (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.90-2.04 (m, 4 H, 2*x*3-H), 2.23 (bs, 1 H, 6*a*-H), 2.33-2.47 (m, 5 H, 2*x*2-H, 2*x*4-H, 6*a*-H), 2.65-2.75 (m, 2 H, 2*x*7-H_b), 2.88 és 2.90 (s, 3 H, 2'-H), 3.38 (bs, 1 H, 7-H_a) 3.49 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H, 12*b*-H), 3.66-3.72 (m, 1 H, 7-H_a), 3.73 (s, 3 H, 1'-H), 3.80 (bs, 3 H, 1'-H), 4.07 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, 12*b*-H), 5.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, 6-H), 5.20-5.38 (bs, 1 H, 6-H), 6.67 (m, 2 H, 2*x*4-H), 6.99 és 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 5''-H), 7.08 (m, 2 H, 2*x*3''-H), 7.32-7.46 (m, 4 H, 2*x*4''-H, 2*x*6''-H), 7.60 (dd, *J* = 2.6, 1.3 Hz, 1 H, 1-H), 7.91-8.00 (m, 3 H, 1-H, 2*x*3-H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 19.2 és 20.6 (C-3), 28.2 és 28.8 (C-4), 29.7 (C-12*b*), 33.8 (C-6*a*), 35.4 (C-12*b*), 36.4 és 36.4 (C-2), 37.8 és 38.8 (C-2'), 42.5 (C-6*a*), 50.1 és 51.8 (C-7) 55.7 (C-1'), 72.5 és 73.5 (C-6), 109.3 és 109.7 (C-9), 111.2 (C-3''), 111.8 és 113.7 (C-12*c*), 120.8 (C-5''), 120.9 (C-6''), 122.2 (C-12*a*), 124.1 és 124.4 (C-10), 125.0 és 125.4 (C-1'), 125.5 (C-12), 128.2 (C-6''), 130.1 (C-4''), 135.5 és 135.6 (C-11), 149.3 és 152.2 (C-8*a*), 157.0 (C-2''), 172.4 és 175.6 (C-4*a*), 196.3 és 197.1 (C-1). IR (KBr) ν: 2945, 2839, 2371, 2320, 1648, 1609, 1307, 1283. HRMS: C₂₄H₂₄N₂NaO₅ [*M*+Na]⁺-ra számolt: 443.1583, mért 443.1577.

rac-(5*R**,5*aS**,11*bS**)- és *rac*-(5*R**,5*aS**,11*bR**)-5-(2-metoxifenil)-7-metil-10-nitro-2,3,5,5*a*,6,7-hexahidrociklopenta[5,6]pirano[3,4-*c*]kinolin-1(11*bH*)-on [*rac*-(5*R**,5*aS**,11*bS**)-**207ab** és *rac*-(5*R**,5*aS**,11*bR**)-*epi*-**207ab**]:



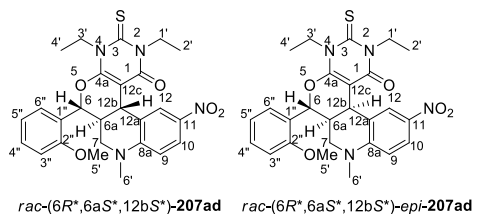
A terméket **18a** és **19b** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakció elegyből és hideg etanollal mostuk. A szűrletet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 3:1). Az oszlopkromatográfiával nyert terméket egyesítve a kiszűrt kristályokkal kaptuk **207ab/epi-207ab** keverékét, sárga por (60 %). Diasztereomer arány 3:1 ¹H-NMR integrálok alapján. *R*_f = 0.15 (hexán/aceton 3:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.19 (bs, 1 H, 5*a*-H), 2.53-2.71 (m, 2 H, 2-H), 2.71-2.85 (m, 3 H, 3-H, 6-H_b), 2.86 és 2.92 (s, 3 H, 1'-H), 3.37 (bs, 1 H, 6-H_a), 3.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H, 11*b*-H), 3.82 és 3.90 (s, 3 H, 2'-H), 5.55 (bs, 1 H, 5-H), 6.42-6.56 (m, 2 H, 2*x*8-H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 3''-H), 7.01-7.10 (m, 1 H, 5''-H), 7.33-7.49 (m, 2 H, 4''-H, 6''-H), 7.95-8.05 (m, 2 H, 9-H), 8.15-8.21 és 8.23-8.38 (m, 1 H, 11-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 26.6 és 27.1 (C-3), 31.0 (C-11*b*), 33.6 és 33.7 (C-2), 35.7 (C-11*b*), 38.2 és 39.3 (C-1'), 42.3 (C-5*a*), 50.9 és 52.0 (C-6), 55.8 (C-2'), 75.7 (C-5), 109.3 (C-8), 111.0 (C-3''), 115.3 és 118.2 (C-11*c*), 121.3 és 121.5 (C-5''), 122.5 (C-11), 123.8 (C-11*a*), 124.7 és 124.8 (C-9), 125.1 (C-11*a*), 127.0 és 127.3 (C-6''), 130.5 és 130.7 (C-4''), 137.6 (C-10), 148.9 és 151.6 (C-7*a*), 156.7 (C-2''), 184.6 és 186.9 (C-3*a*), 203.1 és 203.9 (C-1). IR (KBr) ν: 2923, 2838, 2234, 1690, 1616, 1310, 1280, 1251. HRMS: C₂₃H₂₂N₂O₅Na [*M*+Na]⁺-ra számolt: 429.1426, mért: 429.1421.

rac-(6*R**,6*aS**,12*bS**)- és *rac*-(6*R**,6*aS**,12*bR**)-6-(2-metoxifenil)-2,4,8-trimetil-11-nitro-4,6,6*a*,7,8,12*b*-hexahidro-1*H*-pirimido[5',4':5,6]pirano[3,4-*c*]kinolin-1,3(2*H*)-dion [*rac*-(6*R**,6*aS**,12*bS**)-**207ac** és *rac*-(6*R**,6*aS**,12*bR**)-*epi*-**207ac**]:



A terméket **18a** és **19c** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakció elegyből és hideg etanollal mostuk. A szűrletet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). Az oszlopkromatográfiával nyert terméket egyesítve a kiszűrt kristályokkal kaptuk **207ac/epi-207ac** keverékét, sárga por (69 %). Diasztereomer arány 2:1 ¹H-NMR integrálok alapján. *R_f* = 0.03 (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.30 és 2.54 (bs, 1 H, 6*a*-H), 2.70 (dd, *J* = 13.5, 1.7 Hz, 1 H, 7-*H_b*), 2.74 (dd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, 1 H, 7-*H_b*), 2.90 és 2.93 (s, 1 H, 4'-H), 3.15 és 3.20 (s, 3 H, 2'-H), 3.28 (s, 3 H, 1'-H), 3.40-3.49 (m, 1 H, 7-*H_a*), 3.68 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, 12*b*-H), 3.75 (s, 3 H, 3'-H), 3.76-3.82 (m, 1 H, 7-*H_a*), 3.84 (s, 3 H, 3'-H), 4.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, 12*b*-H), 5.40 és 5.56 (bs, 1 H, 6-H), 6.68-6.73 (m, 2 H, 2*x*9-H), 7.00-7.09 (m, 2 H, 5''-H), 7.09-7.15 (m, 2 H, 2*x*3''-H), 7.38-7.45 (m, 1 H, 4''-H), 7.46-7.52 (m, 1 H, 6''-H), 7.52-7.54 és 7.83-7.88 (m, 1 H, 12-H), 7.94-7.98 és 7.99-8.01 (m, 1 H, 10-H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 27.8 és 27.9 (C-1'), 28.6 és 28.7 (C-2'), 30.9 (C-12*b*), 35.0 (C-6*a*), 35.7 (C-12*b*), 37.8 és 38.8 (C-4'), 49.8 (C-7), 51.6 (C-7), 55.7 és 55.8 (C-3'), 75.6 és 75.9 (C-6), 86.7 és 89.1 (C-12*c*), 109.5 és 109.9 (C-9), 111.3 és 111.5 (C-3''), 121.0 (C-5''), 121.0 (C-12), 121.7 (C-12*a*), 124.2 (C-10), 124.4 (C-1''), 124.6 (C-10), 125.8 (C-12), 128.3 (C-6''), 130.5 (C-4''), 135.7 és 135.8 (C-11), 149.3 (C-8*a*), 150.4 (C-3), 152.1 (C-8*a*), 156.5 (C-4*a*), 157.5 (C-2'') 158.9 (C-4*a*), 162.0 (C-1), 162.9 (C-1). IR (KBr) *v*: 2950, 2839, 2371, 2319, 1704, 1644, 1309, 1284, 1250. HRMS: C₂₄H₂₄N₄O₆Na [*M*+Na]⁺-ra számolt: 487.1594, mért: 487.1588.

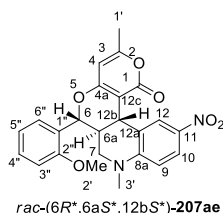
rac-(6*R**,6*aS**,12*bS**)- és *rac*-(6*R**,6*aS**,12*bR**)-2,4-dietil-6-(2-metoxifenil)-8-metil-11-nitro-3-tioxo-2,3,4,6,6*a*,7,8,12*b*-octahidro-1*H*-pirimido[5',4':5,6]pirano[3,4-*c*]kinolin-1-on [*rac*-(6*R**,6*aS**,12*bS**)-**207ad** és *rac*-(6*R**,6*aS**,12*bR**)-*epi*-**207ad**]:



A terméket a **18a** és **19d** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakció elegyből és hideg etanollal mostuk. A szűrletet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). Az oszlopkromatográfiával nyert terméket egyesítve a kiszűrt kristályokkal kaptuk **207ad/epi-207ad** keverékét, sárga por (85 %). Diasztereomer arány 2:1 ¹H-NMR integrálok alapján. *R_f* = 0.17 (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.32 (m, 6 H, 2*x*4'-H), 1.42 (m, 6 H, 2*x*2'-H), 2.29 és 2.81 (bs, 1 H, 6*a*-H), 2.82 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H, 7-*H_b*), 2.91 és 2.94 (s, 3 H, 6'-H), 3.42 (bs, 1 H, 12*b*-H), 3.70 (dd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 1 H, 7-*H_a*), 3.81 és 3.89 (s, 3 H, 5'-H), 4.33-4.40 (m, 2 H, 1'-H), 4.41 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H, 12*b*-H), 4.57-4.67 (m, 2 H, 1'-H), 4.67-4.79 (m, 2 H, 3'-H), 5.56-5.68 (m, 1 H, 6-H), 6.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 3''-H), 7.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 5''-H), 7.34 (bs, 1 H, 6''-H), 7.43 (m, 1 H, 4''-H), 7.65 (bs, 1 H, 12-H), 7.98-8.04 (m, 2 H, 12-H, 10-H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 11.9 (C-2'), 12.7 és 12.9 (C-4'), 31.7 és 36.7 (C-12*b*), 38.1 és 39.2 (C-6'), 43.8 és 44.0 (C-1'), 44.5 (C-3'), 50.6 és 52.1 (C-7), 55.7 és 55.8 (C-5'), 76.3 (C-6), 94.9 (C-12*c*), 109.4 és 109.8 (C-9), 111.1 és 111.3 (C-3''), 121.4 (C-12*a*), 121.4 (C-12), 121.5 (C-5''), 124.0 (C-1''), 124.7 és 125.0 (C-10), 126.6 (C-12, C-6''), 130.8 és 131.1 (C-4''), 137.6 és 137.9 (C-11), 148.9 és 151.8 (C-8*a*), 156.4 és 156.5 (C-3), 160.5 és 161.6 (C-4*a*), 175.5 és 175.6 (C-1).

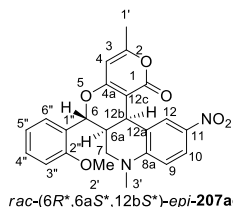
IR (KBr) ν : 2979, 2933, 2370, 2319, 1667, 1625, 1464, 1306, 1280, 1249, 1109. HRMS: $C_{26}H_{28}N_4O_5SNa$ $[M+Na]^+$ -ra számolt 531.1678, mért: 531.1673.

rac-(6*R**,6*aS**,12*bS**)- és *rac*-(6*R**,6*aS**,12*bR**)-6-(2-metoxifenil)-3,8-dimetil-11-nitro-6,6*a*,7,8-tetrahidropirano[3',4':5,6]pirano[3,4-*c*]kinolin-1(12*bH*)-on [*rac*-(6*R**,6*aS**,12*bS**)-207*ae*]:



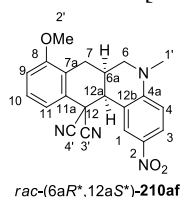
A terméket **18a** és **19e** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6*R**,6*aS**,12*bS**)-207*ae* amorf narancssárga por. $R_f = 0.35$ (hexán/kloroform/etil-acetát 5:5:1). ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.28 (s, 3 H, 1'-H), 2.40 (bs, 1 H, 6*a*-H), 2.75 (bdd, $J = 10.7, 5.3$ Hz, 1 H, 7- H_b), 2.92 (s, 3 H, 3'-H), 3.37 (bs, 1 H, 7- H_a), 3.65-3.78 (m, 1 H, 12*b*-H), 3.79 (bs, 3 H, 2'-H), 5.47 (bs, 1 H, 6-H), 6.17-6.22 (m, 1 H, 4-H), 6.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 9-H), 7.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.36-7.48 (m, 2 H, 4''-H, 6''-H), 7.59 (dd, $J = 2.6, 1.0$ Hz, 1 H, 12-H), 8.00 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1 H, 10-H). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 19.2 (C-1'), 35.4 (C-12*b*), 37.8 (C-3'), 41.5 (C-6*a*), 51.8 (C-7), 55.8 (C-2'), 73.3 (C-6), 97.7 (C-12*c*), 99.5 (C-4), 100.3 (C-9), 110.0 (C-3''), 111.4 (C-12), 120.6 (C-5''), 120.9 (C-12*a*), 123.6 (C-10), 124.3 (C-6''), 130.4 (C-4''), 135.6 (C-11), 152.3 (C-8*a*), 157.1 (C-2''), 161.9 (C-3), 162.9 (C-4*a*), 168.3 (C-1). IR (KBr) ν : 2993, 2921, 2887, 2838, 1715, 1654, 1601, 1572, 1307, 1278, 1253. HRMS: $C_{24}H_{22}N_2O_6Na$ $[M+Na]^+$ -ra számolt: 457.1376, mért: 457.1370.

rac-(6*R**,6*aS**,12*bS**)- és *rac*-(6*R**,6*aS**,12*bR**)-6-(2-metoxifenil)-3,8-dimetil-11-nitro-6,6*a*,7,8-tetrahidropirano[3',4':5,6]pirano[3,4-*c*]kinolin-1(12*bH*)-on [*rac*-(6*R**,6*aS**,12*bS**)-*epi*-207*ae*]:



A terméket a **18a** és **19e** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük és hideg etanollal mostuk. A szűrletet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/etil-acetát 5:5:1). A szűrletet oszlopkromatográfiás tisztításából kapott *rac*-(6*R**,6*aS**,12*bR**)-*epi*-207*ae* narancssárga por (36 %), op. 259-261 °C $R_f = 0.04$ (hexán/kloroform/etil-acetát 5:5:1). ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.28 (s, 3 H, 1'-H), 2.66 (bs, 1 H, 6*a*-H), 2.70 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, 7- H_b), 2.92 (s, 3 H, 3'-H), 3.73-3.79 (m, 4 H, 2'-H, 7- H_a), 4.16 és 4.31 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, 12*b*-H), 5.42 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, 6-H), 6.26 (s, 1 H, 4-H), 6.71 (bd, $J = 9.3$, 1 H, 9-H), 7.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.41-7.45 (m, 1 H, 6''-H), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.83 (dd, $J = 2.5, 1.2$ Hz, 1 H, 12-H), 8.00 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1 H, 10-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 18.6 (C-1'), 30.1 (C-12*b*), 33.6 (C-6*a*), 38.9 (C-3'), 49.7 (C-7), 55.8 (C-2'), 101.5 (C-12*c*), 109.6 (C-9), 111.3 (C-3''), 111.8 (C-4), 120.8 (C-4''), 121.2 (C-12*a*), 123.9 (C-1''), 124.6 (C-10), 125.8 (C-12), 130.0 (C-5''), 130.7 (C-6''), 135.8 (C-11), 149.1 (C-8*a*), 157.1 (C-2''), 161.2 és 161.5 (C-3), 163.4 (C-1), 179.0 és 179.1 (C-4*a*). IR (KBr) ν : 2921, 2851, 1698, 1671, 1603, 1585, 1307 1286 1253. HRMS: $C_{24}H_{22}N_2O_6Na$ $[M+Na]^+$ -ra számolt: 457.1376, mért: 457.1370.

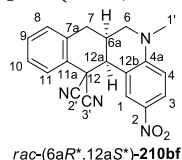
rac-(6*aR**,12*aS**)-8-metoxi-5-metil-2-nitro-5,6,6*a*,7-tetrahidrobenzo[*j*]fenantridin-12,12(12*aH*)-dikarbonitril [*rac*-(6*aR**,12*aS**)-210*af*]:



A terméket **18a** és **19f** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6*aR**,12*aS**)-**3ag** sárga por (65 %). op. 290-292 °C. $R_f = 0.17$ (hexán/acetón 3:1). ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.76-2.85 (m, 1 H, 6*a*-H), 2.91 (bs, 2 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 1'-H), 3.29 (t, $J = 13.4$ Hz, 1 H, 6- H_a), 3.53 (dd, $J = 13.4, 5.8$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.87 (s, 3 H, 2'-H), 4.15 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H, 12*a*-H), 6.87 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 4-H), 7.17

(d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 9-H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.48 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 10-H), 8.13 (ddd, $J = 9.3, 2.7, 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 8.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 1-H). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 24.0 (C-7), 27.2 (C-6a), 38.6 (C-1'), 41.5 (C-12a), 50.8 (C-6), 56.4 (C-2'), 111.0 (C-4), 112.5 (C-9), 115.8 (C-3'), 116.9 (C-4'), 117.8 (C-12b), 121.0 (C-11), 122.8 (C-7a), 124.5 (C-11a), 126.0 (C-3), 127.2 (C-1), 129.5 (C-10), 135.4 (C-2), 151.1 (C-4a), 157.8 (C-8). IR (KBr) ν : 2924, 2853, 2373, 2318, 1731, 1609, 1468, 1376, 1329, 1307, 1294. HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 397.1277, mért: 397.1271.

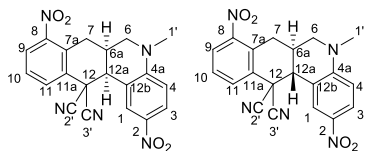
rac-(6a*R**,12a*S**)-5-metil-2-nitro-5,6,6a,7-tetrahidrobenzo[*j*]fenantridin-12,12(12a*H*)-dikarbonitril [*rac*-(6a*R**,12a*S**)-**210bf**]:



rac-(6a*R**,12a*S**)-**210bf**

A terméket a **18b** és **19f** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6a*R**,12a*S**)-**210bf** sárga por (64 %), bomlás 160 °C felett. $R_f = 0.33$ (hexán/aceton 3:1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.77-2.89 (m, 1 H, 6a-H), 2.93 (d, $J = 17.8$ Hz, 1 H, 7- H_a), 3.05 (s, 3 H, 1'-H), 3.31-3.47 (m, 2 H, 7- H_b , 6- H_a), 3.52-3.71 (m, 2 H, 6- H_b , 12a-H), 6.70 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 7.27 (bs, 1 H, 8-H), 7.44 (bs, 2 H, 9-H, 10-H), 7.70 (dd, $J = 5.5, 3.6$ Hz, 1 H, 11-H), 8.20 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1 H, 3-H), 8.29 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 1-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.7 (C-6a), 30.5 (C-7), 38.7 (C-1'), 40.1 (C-12), 44.1 (C-12a), 50.9 (C-6), 110.5 (C-4), 115.0 (C-2'), 116.3 (C-3'), 116.9 (C-12b), 124.2 (C-11a), 126.2 (C-1), 127.4 (C-3), 129.0 (C-9), 130.2 (C-11), 130.4 (C-8), 131.0 (C-10), 132.2 (C-7a), 137.1 (C-4a), 150.4 (C-2). IR (KBr) ν : 2918, 2853, 1609, 1575, 1486, 1289, 1267. HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 367.1171, mért: 367.1165.

rac-(6a*R**,12a*S**)- és *rac*-(6a*R**,12a*R**)-5-metil-2,8-dinitro-5,6,6a,7-tetrahidrobenzo[*j*]fenantridin-12,12(12a*H*)-dikarbonitril [*rac*-(6a*R**,12a*S**)-**210cf** és *rac*-(6a*R**,12a*R**)-*epi*-**210cf**]:

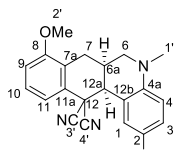


rac-(6a*R**,12a*S**)-**210cf**

rac-(6a*R**,12a*R**)-*epi*-**210cf**

A terméket a **18c** és **19f** reakciójában a B általános módszer alapján állítottuk elő 60°C-on. A kristályokat kiszűrtük és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6a*R**,12a*S**)-**210cf** és *rac*-(6a*R**,12a*R**)-*epi*-**210cf** sárga por (57 %), $R_f = 0.18$ (hexán/kloroform/etil-acetát 5:5:1). Diasztereomer arány 1:1 ^1H -NMR integrálok alapján ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.14-2.27 és 2.82-2.92 (m, 1 H, 6a-H), 2.95 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, 7- H_b), 3.00 (s, 3 H, 1'-H), 3.11 (d, $J = 5.5$ Hz, 4 H, 1'-H, 7- H_a), 3.18 (dd, $J = 17.6, 4.0$ Hz, 1 H, 7- H_b), 3.26 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.37-3.48 (m, 2 H, 7- H_a , 6- H_b), 3.48-3.55 (m, 1 H, 6- H_a), 3.63 (dd, $J = 12.6, 4.2$ Hz, 1 H, 6- H_a), 4.29 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, 12a-H), 4.32 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, 12a-H), 6.83-6.93 (m, 2 H, 4-H), 7.74-7.83 (m, 2 H, 10-H), 8.10-8.23 (m, 5 H, 11-H, 1-H, 3-H, 9-H), 8.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 9-H), 8.81 (dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz, 1 H, 1-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 26.1 (C-7), 26.6 (C-6a), 28.9 (C-7), 29.9 (C-6a), 38.2 és 39.0 (C-1'), 40.6 és 41.7 (C-12a), 49.9 és 53.3 (C-6), 110.7 és 111.4 (C-4), 114.0 (C-2'), 114.8 (C-3'), 116.0 (C-2'), 116.9 és 117.0 (C-12b), 117.5 (C-3'), 122.6 (C-1), 125.4 és 125.6 (C-3), 126.0 (C-7a), 126.7 (C-1), 126.9 és 127.0 (C-11), 128.7 (C-7a), 129.1 és 129.4 (C-10), 129.9 és 130.5 (C-11a), 134.6 és 134.7 (C-9), 135.0 és 135.5 (C-2), 149.4 és 150.1 (C-8), 150.6 és 151.8 (C-4a). IR (KBr) ν : 2853, 1607, 1534, 1318, 1294. HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 412.1022, mért: 412.1016.

rac-(6a*R**,12a*S**)-8-metoxi-5-metil-2-(trifluormetil)-5,6,6a,7-tetrahidrobenzo[*j*]fenantridine-12,12(12a*H*)-dikarbonitril [*rac*-(6a*R**,12a*S**)-**210df**]:

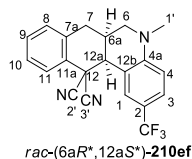


rac-(6a*R**,12a*S**)-**210df**

A terméket a **18d** és **19f** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6a*R**,12a*S**)-**210df**

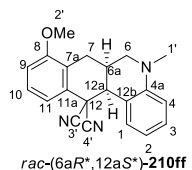
fehér por (92 %), op. 219-223 °C. $R_f = 0.33$ (hexán/aceton 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.78-2.86 (m, 1 H, 6a-H), 2.92 (dd, $J = 18.5, 6.7$ Hz, 1 H, 7-H_b), 2.95 (s, 3 H, 1'-H), 3.01 (d, $J = 18.5$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.23-3.35 (m, 1 H, 6-H_b), 3.49 (t, $J = 12.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.53 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, 12a-H), 3.88 (s, 3 H, 2'-H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 9-H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 11-H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 10-H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1 H, 3-H), 7.57 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 1-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 24.6 (C-7), 28.3 (C-6a) 38.2 (C-1') 43.8 (C-12a) 50.9 (C-6) 55.8 (C-2') 110.9 (C-4) 111.3 (C-9) 115.2 (C-3') 116.7 (C-4') 117.3 (C-12b) 121.4 (C-11) 122.3 (C-11a) 125.2 (C-7a) 126.8 (C-1) 127.8 (C-3) 129.0 (C-10) 148.0 (C-4a), 157.7 (C-8). IR (KBr) ν : 2920, 2845, 1618, 1470, 1330, 1105. HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 420.1300, mért: 420.1294.

rac-(6aR*,12aS*)-5-metil-2-(trifluorometil)-5,6,6a,7-tetrahidrobenzo[j]fenantridine-12,12(12aH)-dikarbonitril [*rac*-(6aR*,12aS*)-**210ef**]:



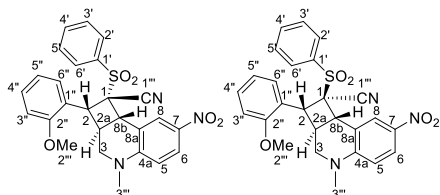
A terméket a **18e** és **19f** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6aR*,12aS*)-**210ef** halvány sárga por (61 %), op. 252-253 °C. $R_f = 0.36$ (hexán/aceton 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.75-2.84 (m, 1 H, 6a-H), 2.91 (d, $J = 17.7$ Hz, 1 H, 7-H_b), 2.97 (s, 3 H, 1'-H), 3.29-3.36 (m, 2 H, 6-H_b, 7-H_a), 3.51 (t, $J = 12.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.60 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, 12a-H), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 7.23-7.27 (m, 1 H, 8-H), 7.40-7.44 (m, 2 H, 9-H, 10-H), 7.51 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1 H, 3-H), 7.58 (bs, 1 H, 1-H), 7.70 (dd, $J = 5.5, 3.7$ Hz, 1 H, 11-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 29.0 (C-6a), 30.8 (C-7), 38.3 (C-1'), 40.5 (C-12), 44.3 (C-12a), 50.6 (C-6), 111.1 (C-4), 115.2 (C-2'), 116.7 (C-3'), 117.3 (C-12b), 124.5 (C-11a), 126.8 (C-1), 127.9 (C-3), 128.8 (C-9), 130.2 (C-11), 130.4 (C-10), 130.8 (C-8), 132.7 (C-7a), 147.9 (C-4a). IR (KBr) ν : 2915, 2848, 2243, 1620, 1529, 1328, 1140, 1108. HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 390.1194, mért: 390.1189.

rac-(6aR*,12aS*)-8-metoxi-5-metil-5,6,6a,7-tetrahidrobenzo[j]fenantridine-12,12(12aH)-dikarbonitril [*rac*-(6aR*,12aS*)-**210ff**]:



A terméket a **18f** és **19f** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 5:1) *rac*-(6aR*,12aS*)-**210ff**, narancssárga olaj (33 %), $R_f = 0.23$ (hexán/aceton 5:1). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.80-2.87 (m, 1 H, 6a-H), 2.91 (s, 3 H, 1'-H), 2.99 (dd, $J = 18.4, 1.5$ Hz, 1 H, 7-H), 3.22 (ddd, $J = 12.5, 5.6, 1.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.41 (t, $J = 12.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.51 (dd, $J = 4.0, 1.3$ Hz, 1 H, 12a-H), 3.87 (s, 3 H, 2'-H), 6.68-6.74 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 6.90-6.93 (m, 1 H, 9-H), 7.23-7.31 (m, 2 H, 4-H, 10-H), 7.35 (bs, 2 H, 1-H, 11-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 24.9 (C-7), 28.7 (C-6a), 38.2 (C-1'), 40.7 (C-12), 43.9 (C-12a), 51.0 (C-6), 55.8 (C-2'), 111.1 (C-9), 111.6 (C-2), 115.4 (C-3'), 116.1 (C-3), 117.3 (C-4'), 117.8 (C-12b), 121.4 (C-4), 122.8 (C-11a), 125.7 (C-7a), 128.7 (C-11), 129.7 (C-1), 130.5 (C-10), 145.79 (C-4a), 157.69 (C-8). IR (KBr) ν : 2938, 2907, 2838, 2243, 1605, 1509, 1467, 1260. HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 352.1426, mért: 352.1420.

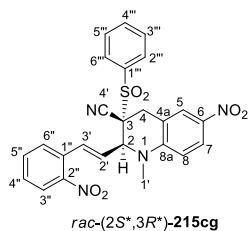
rac-(1R*,2R*,2aR*,8bS*)- és *rac*-(1S*,2R*,2aR*,8bS*)-2-(2-metoxifenil)-4-metil-7-nitro-1-(fenilszulfonil)-1,2,2a,3,4,8b-hexahidrociklobuta[c]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(1R*,2R*,2aR*,8bS*)-**213ag** és *rac*-(1S*,2R*,2aR*,8bS*)-*epi*-**213ag**]:



A terméket **18a** és **19g** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakció elegyből és hideg etanollal mostuk. A szűrletet oszlopkromatográfiásan

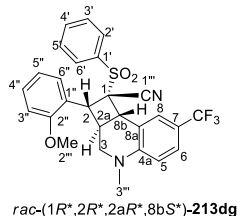
tisztítottuk (hexán/kloroform/etil-acetát 5:5:1). Az oszlopkromatográfiával nyert terméket egyesítve a kiszűrt kristályokkal kaptuk *rac*-(1*R**,2*R**,2*aR**,8*bS**)-**213ag** és *rac*-(1*S**,2*R**,2*aR**,8*bS**)-*epi*-**213ag** narancssárga por (31 %), $R_f = 0.37$ (hexán/kloroform/etil-acetát 5:5:1). Diasztereomer arány 3:1 $^1\text{H-NMR}$ integrálok alapján. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.51-2.62 (m, 1 H, 2*a*-H), 3.01 és 3.10 (s, 3 H, 3'''-H), 3.20 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.27 (dd, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1 H, 3-H_a), 3.56 (dd, $J = 11.1, 5.1$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.61 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 8*b*-H), 3.85 (s, 3 H, 2'''-H), 3.90 (t, $J = 11.2$ Hz, 1 H, 3-H_a), 4.05-4.14 (m, 1 H, 2*a*-H), 4.19 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 8*b*-H), 4.52 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H, 2-H), 4.86 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 2-H), 6.11 (dd, $J = 2.6, 1.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 6.68 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 5-H), 6.90-7.01 (m, 2 H, 3''-H, 6''-H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.33-7.40 (m, 1 H, 5''-H), 7.42-7.50 (m, 3 H, 4''-H, 3'-H, 5'-H), 7.68-7.73 (m, 1 H, 8-H), 7.73-7.79 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.86-7.94 (m, 2 H, 6-H, 4'-H), 8.05-8.08 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.10 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1 H, 5''-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 32.8 és 35.5 (C-2*a*), 38.8 (C-2), 39.0 (C-2'''), 40.4 (C-8*b*), és (C-8*b*), 47.1 (C-2), 49.4 (C-3), 53.9 (C-1'''), 55.2 (C-3), 55.3 (C-1'''), 67.0 és 70.0 (C-1), 110.1 és 110.3 (C-5), 110.8 és 112.5 (C-6''), 113.5 és 115.5 (C-1'''), 117.4 (C-8), 117.7 (C-1''), 119.6 (C-8*a*), 120.1 és 120.2 (C-3''), 120.8 (C-8*a*), 122.2 (1''), 125.0 (C-6, C-5''), 126.8 (C-8), 127.7 (C-4'), 128.2 (C-4''), 129.0 (C-3', C-5'), 129.4 (C-2', C-6'), 129.6 (C-3', C-5'), 130.0 (C-5''), 130.4 (C-2', C-6'), 134.6 (C-7), 134.8 és 135.1 (C-1'), 136.2 (C-7), 136.9 (C-4'), 151.1 (C-4*a*), 152.5 és 157.0 (C-2''), 157.6 (C-4*a*). IR (KBr) ν : 2839, 1607, 1582, 1494, 1320, 1264. HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ -ra számolt: 512.1256, mért: 512.1251.

rac-(2*S**,3*R**)-1-metil-6-nitro-2-((*E*)-2-nitrosztiril)-3-((fenilszulfonil)metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-3-karbonitril [*rac*-(2*S**,3*R**)-**215cg**]:



A terméket **18c** és **19g** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A nyerste-terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/acetón 3:1), *rac*-(2*S**,3*R**)-**215cg** narancssárga olaj (28 %), $R_f = 0.27$ (hexán/acetón 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.16 (s, 3 H, 1'-H), 3.53-3.66 (m, 1 H, 4-H_b), 3.88 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H, 4-H_a), 4.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 2-H), 6.35 (dd, $J = 15.4, 7.9$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.89 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 8-H), 7.01 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.53-7.59 (m, 1 H, 4''-H), 7.68-7.76 (m, 2 H, 5''-H, 6''-H), 7.81 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.92-7.97 (m, 1 H, 4'''-H), 7.97-8.02 (m, 1 H, 3''-H), 8.03-8.08 (m, 3 H, 7-H, 2'''-H, 6'''-H), 8.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 5-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 28.2 (C-4), 37.7 (C-1'), 62.1 (C-2), 62.4 (C-3), 111.3 (C-8), 115.4 (C-4*a*), 116.1 (C-4'), 124.4 (C-3''), 125.0 (C-7), 125.6 (C-2'), 125.8 (C-5), 129.2 (C-6''), 129.5 (C-4''), 130.0 (C-3'''), C-5'''), 130.4 (C-3'), 130.6 (C-2''', C-6'''), 130.8 (C-1''), 133.7 (C-1'''), 133.7 (C-5''), 136.2 (C-4'''), 137.4 (C-6), 147.6 (C-2''), 148.0 (C-8*a*). IR (KBr) ν : 3068, 2923, 2853, 2240, 1704, 1605, 1586, 1522, 1333, 1314, 1279, 1158. HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ -ra számolt: 527.1001, mért: 527.0996.

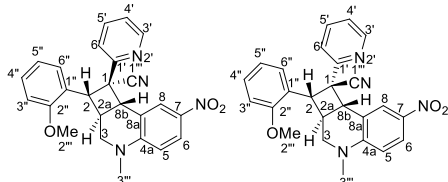
rac-(1*R**,2*R**,2*aR**,8*bS**)-2-(2-metoxifenil)-4-metil-1-(fenilszulfonil)-7-(trifluormetil)-1,2,2*a*,3,4,8*b*-hexahidrociklobuta[c]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(1*R**,2*R**,2*aR**,8*bS**)-**213dg**]:



A terméket **18d** és **19g** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakció elegyből és hideg etanollal mostuk, *rac*-(1*R**,2*R**,2*aR**,8*bS**)-**213dg**, fehér por (30 %), op. 189-192 °C. $R_f = 0.31$ (hexán/acetón 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.43-2.58 (m, 1 H, 2*a*-H), 2.96 (s, 3 H, 3'''-H), 3.39 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, 8*b*-H), 3.43-3.52 (m, 1 H, 3-H_b), 3.73 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H, 3-H_a), 3.91 (s, 3 H, 2'''-H), 4.94 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.49 (s, 1 H, 8-H), 6.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.92 (d, $J = 7.5$

Hz, 1 H, 6''-H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.21-7.30 (m, 1 H, 6-H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.79 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H, 6'-H, 2'-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 37.5 (C-2a), 38.6 (C-3'''), 42.2 (C-8b), 48.1 (C-2), 55.5 (C-3), 55.5 (C-2'''), 70.0 (C-1), 110.6 (C-6'', C-5), 113.5 (C-1'''), 117.42 (d, $J = 32.8$ Hz, C-7), 118.9 (C-8), 120.7 (C-4''), 121.2 (C-8a), 122.7 (C-1''), 125.6 (C-6), 128.3 (C-3''), 130.1 (C-5'', C-5', C-3'), 130.2 (C-2', C-6'), 135.8 (C-1'), 135.9 (C-4'), 147.9 (C-4a), 157.5 (C-2''). IR (KBr) ν : 2907, 2842, 2319, 2238, 1624, 1508, 1496, 1464, 1331, 1281, 1159, 1092. HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 535.1279, mért: 535.1274.

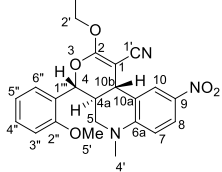
rac-(1*R**,2*S**,2*aR**,8*bS**)- és *rac*-(1*S**,2*S**,2*aR**,8*bS**)-2-(2-metoxifenil)-4-metil-7-nitro-1-(piridin-2-il)-1,2,2*a*,3,4,8*b*-hexahidrociklobuta[c]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(1*R**,2*S**,2*aR**,8*bS**)-**213ah** és *rac*-(1*S**,2*S**,2*aR**,8*bS**)-*epi*-**213ah**]:



rac-(1*R**,2*S**,2*aR**,8*bS**)-**213ah** *rac*-(1*S**,2*S**,2*aR**,8*bS**)-*epi*-**213ah**

K₂CO₃-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig kevertetjük szobahőmérsékleten, majd a reakció elegyet 30 ml vízre öntöttük és diklórmetánnal (3x15 ml) extraháltuk. A bepárolt nyersteget 3 ml hideg metanolon eldörzsöltük és a kivált kristályokat szűrtük és hideg metanollal mostuk *rac*-(1*R**,2*S**,2*aR**,8*bS**)-**213ah** és *rac*-(1*S**,2*S**,2*aR**,8*bS**)-*epi*-**213ah** narancssárga por (39 %), $R_f = 0.30$ (diklórmetán). Diasztereomer arány 1:1 ^1H -NMR integrálok alapján. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.23-2.36 (m, 1 H, 2*a*-H), 2.59 (dd, $J = 11.3, 5.8$ Hz, 1 H, 3-*H_a*), 2.72-2.82 (m, 2 H, 2*a*-H, 3-*H_a*), 2.87 (d, $J = 4.1$ Hz, 6 H, 3'''-H), 2.99-3.06 és 3.06-3.13 (m, 1 H, 3-*H_b*), 3.50 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 8*b*-H), 3.63 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, 8*b*-H), 3.71 és 3.91 (s, 3 H, 2'''-H), 4.42 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 5.20 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 2-H), 5.58-5.69 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 6.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 3'-H), 6.44-6.53 (m, 3 H, 5-H, 3'-H), 6.71-6.81 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.03-7.16 (m, 6 H, 6'-H 5''-H, 3''-H), 7.23-7.29 (m, 1 H, 6''-H), 7.41-7.52 (m, 2 H, 4''-H), 7.98 (dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 2 H, 6-H), 8.65 (bs, 1 H, 8-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 36.8 (C-2*a*), 36.9 és 37.2 (C-8*b*), 38.3 és 38.3 (C-3'''), 40.9 (C-2*a*), 53.8 és 54.5 (C-3), 55.6 és 55.9 (C-2'''), 57.9 (C-2), 64.0 és 64.5 (C-1), 68.1 (C-2), 105.5 (C-4'), 105.9 (C-5'), 109.3 és 109.5 (C-5), 111.6 és 111.8 (C-3''), 120.9 (C-1''), 121.2 és 121.2 (C-8), 121.3 és 121.4 (C-5''), 121.5 és 122.1 (C-6'), 122.4 (C-1''), 124.0 és 124.5 (C-1'''), 124.6 és 124.7 (C-6), 125.3 és 125.5 (C-8*a*), 128.4 (C-6''), 131.1 és 131.8 (C-4''), 132.2 (C-4'), 132.2 (C-5'), 132.9 (C-6''), 134.0 és 134.6 (C-3'), 137.5 és 137.6 (C-7), 151.7 és 151.8 (C-4*a*), 152.8 és 153.5 (C-1'), 157.7 és 158.2 (C-2''). IR (KBr) ν : 2923, 2839, 2319, 2157, 1637, 1601, 1583, 1544, 1516, 1492, 1465, 1315, 1285. HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 449.1590, mért: 449.1584.

rac-(4*R**,4*aS**,10*bS**)-2-etoxi-4-(2-metoxifenil)-6-metil-9-nitro-4*a*,5,6,10*b*-tetrahidro-4*H*-pirano[3,4-*c*]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(4*R**,4*aS**,10*bS**)-**207ai**]

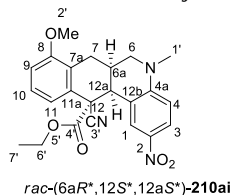


rac-(4*R**,4*aS**,10*bS**)-**207ai**

A terméket **18a** és **19i** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakció elegyből és hideg etanollal mostuk, *rac*-(4*R**,4*aS**,10*bS**)-**207ai**, sárga por (50 %), op. 244-247 °C. $R_f = 0.15$ (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28-1.39 (m, 3 H, 3'-H), 2.14 (bs, 1 H, 4*a*-H), 2.77 (dd, $J = 11.0, 5.2$ Hz, 1 H, 5-*H_b*), 2.91 (s, 3 H, 4'-H), 3.33 (t, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 5-*H_a*), 3.55 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 10*b*-H), 3.89 (s, 3 H, 5'-H), 4.15-4.28 (m, 2 H, 2'-H), 5.54 (bs, 1 H, 4-H), 6.48 (dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz, 1 H, 7-H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 6''-H),

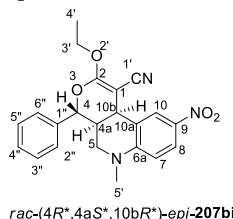
7.25-7.32 (m, 1 H, 5''-H), 7.40 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.97-8.04 (m, 1 H, 8-H), 8.51 (bs, 1 H, 10-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 15.0 (C-1'), 37.0 (C-10b), 38.3 (C-4'), 39.8 (C-4a), 51.8 (C-5), 55.8 (C-5'), 60.0 (C-1), 65.2 (C-2'), 74.7 (C-4), 109.4 (C-7), 111.1 (C-3''), 119.4 (C-1'), 120.3 (C-10), 121.4 (C-6''), 123.7 (C-1''), 124.5 (C-10a), 125.0 (C-8), 126.7 (C-5''), 130.7 (C-4''), 137.6 (C-9), 151.1 (C-6a), 156.7 (C-2''), 168.8 (C-2). IR (KBr) ν : 2926, 2321, 2199, 1742, 1619, 1495, 1285, 1245, 1206. HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 444.1535, mért: 444.1532.

rac-(6aR*,12S*,12aS*)-etil-12-ciano-8-metoxi-5-metil-2-nitro-5,6,6a,7,12,12a-hexahidrobenczo[*j*]fenantridin-12-karboxilát [*rac*-(6aR*,12S*,12aS*)-**210ai**]:



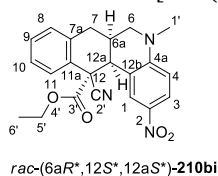
A terméket **18a** és **19i** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/acetón 10:5:1) *rac*-(6aR*,12S*,12aS*)-**210ai** sárga amorf kristály (18 %), $R_f = 0.17$ (hexán/kloroform/acetón 10:5:1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 7'-H), 2.72-2.80 (m, 1 H, 6a-H), 2.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H, 7-H), 3.04 (s, 3 H, 1'-H), 3.27-3.36 (m, 1 H, 6-H_a), 3.63 (t, $J = 13.0$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.86 (s, 3 H, 2'-H), 3.91 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, 12a-H), 4.36-4.48 (m, 2 H, 5'-H), 6.63 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 9-H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 11-H), 7.26 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 10-H), 7.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 1-H), 8.10 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1 H, 3-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2 (C-6'), 24.5 (C-7), 27.8 (C-6a), 38.6 (C-1'), 41.8 (C-12a), 51.6 (C-6), 52.1 (C-12), 55.6 (C-2'), 64.2 (C-5'), 110.0 (C-4), 110.3 (C-9), 118.5 (C-3'), 119.3 (C-12b), 119.9 (C-11), 122.2 (C-11a), 124.9 (C-1), 126.7 (C-3), 128.5 (C-10), 128.6 (C-7a), 136.2 (C-2), 150.8 (C-4a), 157.7 (C-8), 168.8 (C-4'). IR (KBr) ν : 2933, 2842, 2367, 2310, 174, 1604, 1469, 1321, 1299, 1272. HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 444.1535, mért: 444.1530.

rac-(4R*,4aS*,10bR*)-2-etoxi-6-metil-9-nitro-4-fenil-4a,5,6,10b-tetrahidro-4H-pirano[3,4-*c*]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(4R*,4aS*,10bR*)-*epi*-**207bi**]:



A terméket **18b** és **19i** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/etil-acetát 10:5:1) *rac*-(4R*,4aS*,10bR*)-*epi*-**207bi** sárga por op. 154-156 °C, $R_f = 0.25$ (hexán/kloroform/etil-acetát 10:5:1). ^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.18-1.30 (m, 3 H, 3'-H), 2.62-2.70 (m, 1 H, 4a-H), 2.87 (dd, $J = 13.0, 5.2$ Hz, 1 H, 5-H_b), 2.96 (s, 3 H, 5'-H), 3.61 (dd, $J = 13.0, 3.8$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, 10b-H), 4.16-4.25 (m, 2 H, 2'-H), 5.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.76 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 7-H), 7.37-7.42 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.42-7.53 (m, 3 H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 8.01 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1 H, 8-H), 8.19 (bs, 1 H, 10-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.7 (C-3'), 31.8 (C-10b), 33.6 (C-4a), 38.9 (C-5'), 49.3 (C-5), 61.9 (C-1), 64.5 (C-2'), 80.5 (C-4), 110.4 (C-7), 119.7 (C-1'), 121.7 (C-10a), 124.7 (C-8), 125.2 (C-10), 126.4 (C-2'', C-6''), 128.9 (C-3'', C-4'', C-5''), 135.9 (C-1'), 136.9 (C-9), 149.6 (C-6a), 164.8 (C-2). IR (KBr) ν : 2996, 2920, 2853, 2185, 1614, 1494, 1324, 1303, 1287. HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 414.1430, mért: 414.1424.

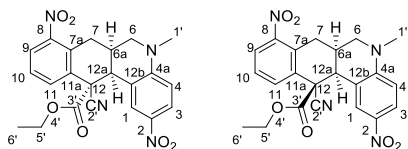
rac-(6aR*,12S*,12aS*)-etil-12-ciano-5-metil-2-nitro-5,6,6a,7,12,12a-hexahidrobenczo[*j*]fenantridin-12-karboxilát [*rac*-(6aR*,12S*,12aS*)-**210bi**]



A terméket **18b** és **19i** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/etil-acetát 10:5:1) *rac*-(6aR*,12aS*)-**210bi** narancssárga por op. 194-196 °C, $R_f = 0.08$ (hexán/kloroform/etil-acetát 10:5:1). ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 6'-H), 2.66-2.76 (m, 1 H, 6a-

H), 2.88 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.04 (s, 3 H, 1'-H), 3.30-3.41 (m, 2 H, 6-H_b, 7-H_a), 3.62 (t, $J = 13.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.98 (dd, $J = 4.0, 1.4$ Hz, 1 H, 12a-H), 4.42 (dd $J = 7.1, 1.9$ Hz, 2 H, 5'-H), 6.64 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 4-H), 7.26-7.35 (m, 2 H, 10-H, 9-H), 7.38 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.78-7.83 (m, 1 H, 1-H), 8.10 (dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1 H, 3-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (C-6'), 28.6 (C-6a), 30.9 (C-7), 38.7 (C-1'), 42.2 (C-12a), 51.3 (C-6), 52.2 (C-12), 64.3 (C-5'), 110.1 (C-4), 118.5 (C-2'), 119.4 (C-12b), 124.9 (C-1), 126.7 (C-3), 127.7 (C-11a), 128.2 (C-11), 128.5 (C-9), 129.6 (C-10), 130.3 (C-8), 132.6 (C-7a), 136.3 (C-2), 150.7 (C-4a), 168.7 (C-3'). IR (KBr) ν : 2922, 2310, 1743, 1602, 1317, 1284, 1268, 1230. HRMS: C₂₂H₂₁N₃O₄Na [M+Na]⁺ -ra számolt: 414.1430, mért: 414.1424.

rac-(6aR*,12S*,12aS*)- és *rac*-(6aR*,12S*,12aS*)- ethil-12-ciano-5-metil-2,8-dinitro-5,6,6a,7,12,12a-hexahidrobenczo[j]fenantridin-12-karboxilát [*rac*-(6aR*,12S*,12aS*)-**210ci** és *rac*-(6aR*,12R*,12aS*)-*epi*-**210ci**]:

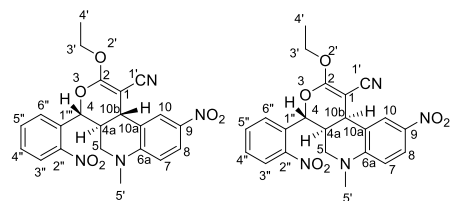


rac-(6aR*,12S*,12aS*)-**210ci**

rac-(6aR*,12R*,12aS*)-*epi*-**210ci**

A terméket **18c** és **19i** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakció elegyből és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6aR*,12S*,12aS*)-**210ci** és *rac*-(6aR*,12R*,12aS*)-*epi*-**210ci** sárga por (33 %), $R_f = 0.18$ (hexán/kloroform/aceton 10:7:1). Diasztereomer arány 3:1 ¹H-NMR integrálok alapján. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 és 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 6'-H), 2.15-2.26 (m, 1 H, 6a-H), 2.73-2.82 (m, 1 H, 6a-H) 2.99 (s, 3 H, 1'-H), 3.04-3.12 (m, 2 H, 7-H_b), 3.28 (t, $J = 13.3$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.42-3.53 (m, 2 H, 7-H_a, 6-H_a), 3.57-3.64 (m, 1 H, 6-H_b), 3.98 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, 12a-H), 4.02 (bs, 1 H, 12a-H), 4.33-4.42 és 4.46-4.61 (m, 2 H, 5'-H), 6.83 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H, 2x4-H), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 10-H), 7.64-7.70 (m, 1 H, 11-H), 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 9-H), 7.81-7.86 (m, 1 H, 1-H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 3-H), 8.04-8.11 (m, 2 H, 1-H, 3-H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 13.5 és 13.8 (C-6'), 26.5 (C-7), 26.8 (C-6a), 29.4 (C-7), 29.6 (C-6a), 38.2 (C-1'), 40.6 és 41.9 (C-12a), 50.1 és 51.8 (C-6), 53.3 és 53.6 (C-12), 64.2 és 64.8 (C-5'), 110.4 és 111.1 (C-4), 117.2 és 117.9 (C-2'), 118.6 (C-12b), 122.7 és 124.8 (C-11), 125.8 (C-1), 126.3 (C-3), 128.1 (C-11a), 128.9 (C-10), 130.0 (C-7a), 132.0 (C-9), 133.1 (C-2), 133.6 (C-9), 134.7 (C-2), 149.9 és 150.3 (C-4a), 150.7 és 152.0 (C-8), 167.9 és 168.6 (C-3'). IR (KBr) ν : 2912, 2244, 1738, 1607, 1530, 1320, 1295, 1275. HRMS: C₂₂H₂₀N₄O₆Na [M+Na]⁺ -ra számolt: 459.1281, mért: 459.1275.

rac-(4R*,4aS*,10bS*)- és *rac*-(4R*,4aS*,10bR*)-2-etoxi-6-metil-9-nitro-4-(2-nitrofenil)-4a,5,6,10b-tetrahidro-4H-pirano[3,4-c]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(4R*,4aS*,10bS*)-**207ci** és *rac*-(4R*,4aS*,10bR*)-*epi*-**207ci**]:



rac-(4R*,4aS*,10bS*)-**207ci**

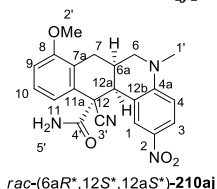
rac-(4R*,4aS*,10bR*)-*epi*-**207ci**

A terméket **18c** és **19i** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersanyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/etil-acetát 10:5:1) *rac*-(4R*,4aS*,10bS*)-**207ci** és *rac*-(4R*,4aS*,10bR*)-*epi*-**207ci** (26 %), sárga amorf por, $R_f = 0.06$ (hexán/kloroform/etil-acetát 10:5:1). Diasztereomer

arány 3:1 ¹H-NMR integrálok alapján. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 2.66-2.72 (m, 1 H, 4a-H), 2.77 (dd, $J = 11.4, 5.5$ Hz, 1 H, 5-H_b), 2.93 és 3.02 (s, 3 H, 4'-H), 3.20-3.29 (m, 1 H, 5-H_a), 3.57-3.63 (m, 3 H, 5-H_a, 5-H_b, 10b-H), 3.67 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H, 10b-H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 2'-H), 5.77 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H, 4-H), 5.96 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H, 4-H), 6.51 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 7-H), 6.57 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.61-7.69

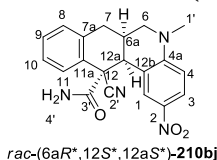
(m, 1 H, 4''-H), 7.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 5''-H), 8.03 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1 H, 8-H), 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 3''-H), 8.12-8.17 (m, 1 H, 10-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 15.1 (C-3'), 31.9 (C-10b), 34.5 (C-4a), 39.1 (C-4'), 49.9 és 51.6 (C-5), 63.7 és 65.3 (C-2'), 77.3 és 77.4 (C-4), 110.1 (C-7), 118.3 (C-1'), 120.1 (C-10a), 125.8 (C-8), 125.8 (C-4''), 126.6 (C-10), 127.7 (C-6''), 130.4 (C-3''), 132.6 (C-1''), 134.4 (C-5), 137.5 (C-9), 147.5 (C-2''), 149.2 (C-6a), 164.1 (C-2). IR (KBr) ν : 2921, 2200, 1735, 1622, 1605, 1528. HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 459.1281, mért: 459.1275.

rac-(6a*R**,12*S**,12a*S**)-12-ciano-8-metoxi-5-metil-2-nitro-5,6,6a,7,12,12a-hexahidrobenczo[*j*]fenantridin-12-karboxamid [*rac*-(6a*R**,12*S**,12a*S**)-210a*j*]:



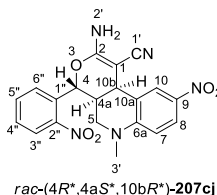
A terméket **18a** és **19j** reakciójában a C általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakció elegyből és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6a*R**,12*S**,12a*S**)-210a*j* sárga por (66 %), op. 208-210 °C. $R_f = 0.39$ (hecán/aceton 1:1). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.62-2.71 (m, 1 H, 6a-H), 2.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H, 7-H), 3.30-3.37 (m, 4 H, 1'-H, 6-H_b), 3.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.84 (s, 4 H, 2'-H, 12a-H), 6.78 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 6.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 9-H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 10-H), 7.69 (s, 1 H, 5'-H_b), 7.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 1-H), 7.96 (s, 1 H, 5'-H_a), 8.01-8.06 (m, 1 H, 3-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 23.88 (C-7), 27.09 (C-6a), 38.24 (C-1'), 40.25 (C-12a), 50.88 (C-6), 53.07 (C-12), 55.62 (C-2'), 110.05 (C-4), 110.21 (C-9), 119.60 (C-3'), 119.71 (C-11), 119.77 (C-12b), 122.33 (C-7a), 124.66 (C-1), 125.98 (C-3), 127.98 (C-10), 129.29 (C-11a), 134.76 (C-2), 150.89 (C-4a), 157.04 (C-8), 169.29 (C-4'). IR (KBr) ν : 3402, 3330, 2906, 2844, 2237, 1706, 1673, 1604, 1493, 1468, 1437, 1322, 1306, 1283, 1262. HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 415.1382, mért: 415.1377.

rac-(6a*R**,12*S**,12a*S**)-12-ciano-5-metil-2-nitro-5,6,6a,7,12,12a-hexahidrobenczo[*j*]fenantridin-12-karboxamid [*rac*-(6a*R**,12*S**,12a*S**)-210b*j*]:



A terméket **18b** és **19j** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakció elegyből és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6a*R**,12*S**,12a*S**)-210b*j* sárga por (74 %), op. 256-258 °C. $R_f = 0.13$ (hexán/aceton 3:1). ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.60-2.71 (m, 1 H, 6a-H), 2.85 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.00 (s, 3 H, 1'-H), 3.36-3.42 (m, 2 H, 7-H_a, 6-H_a), 3.45 (dd, $J = 13.2, 5.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.91 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H, 12a-H), 6.80 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 4-H), 7.26-7.38 (m, 4 H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H), 7.74 (s, 2 H, 4'-H), 7.99 (s, 1 H, 1-H), 8.04 (dd, $J = 9.4, 2.7$ Hz, 1 H, 3-H). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 27.8 (C-6a), 29.9 (C-7), 38.3 (C-1'), 40.8 (C-12a), 50.6 (C-6), 53.2 (C-12), 110.1 (C-4), 119.7 (C-2'), 119.9 (C-12b), 124.6 (C-9), 126.0 (C-11), 127.6 (C-1), 128.1 (C-3), 128.5 (C-7a), 129.0 (C-8), 130.0 (C-10), 133.4 (C-11a), 134.8 (C-2), 150.9 (C-4a), 169.3 (C-3'). IR (KBr) ν : 3402, 3330, 2920, 2857, 2237, 2168, 1707, 1674, 1604, 1576, 1527, 1488, 1312, 1269, 1222. HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 385.1277, mért: 385.1271.

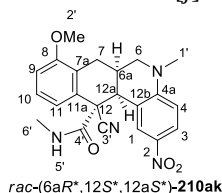
rac-(4*R**,4a*S**,10b*R**)-2-amino-6-metil-9-nitro-4-(2-nitrofenil)-4a,5,6,10b-tetrahidro-4*H*-pirano[3,4-*c*]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(4*R**,4a*S**,10b*R**)-207c*j*]:



A terméket **18c** és **19j** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 5:1), *rac*-(4*R**,4a*S**,10b*R**)-207c*j* sárga por (60 %), op. 130-132 °C $R_f = 0.08$ (hexán/aceton 3:1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.57-2.67 (m, 1 H, 4a-H), 3.04 (s, 3 H, 3'), 3.35 (dd, $J = 12.3, 9.1$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1

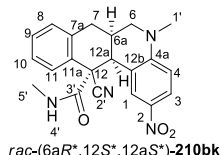
H, 10b-H), 3.55 (dd, $J = 12.3, 4.7$ Hz, 1 H, 5-H_a), 4.78 (s, 2 H, 2'-H), 5.93 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H, 4-H), 6.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.57-7.64 (m, 1 H, 5''-H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1 H, 4''-H), 8.02 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1 H, 8-H), 8.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 10-H), 8.10 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1 H, 3''-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.5 (C-10b), 34.1 (C-4a), 39.0 (C-3'), 50.0 (C-5), 58.5 (C-1), 75.9 (C-4), 109.8 (C-7), 120.3 (C-1'), 120.4 (C-10a), 125.8 (C-3''), 125.8 (C-10), 126.6 (C-8), 127.8 (C-6''), 130.0 (C-4''), 133.5 (C-1''), 134.5 (C-5''), 137.2 (C-9), 147.2 (C-2''), 149.5 (C-6a), 161.5 (C-2). IR (KBr) ν : 3368, 2924, 2854, 2371, 2319, 2183, 1703, 1630, 1604, 1526, 1304, 1281. HRMS: C₂₀H₁₇N₅O₅Na [M+Na]⁺ -ra számolt: 430.1127, mért: 430.1122.

rac-(6aR*,12S*,12aS*)-12-ciano-8-metoxi-*N*,5-dimetil-2-nitro-5,6,6a,7,12,12a-hexahidrobenczo[*j*]fenantridin-12-karboxamid [*rac*-(6aR*,12S*,12aS*)-**210ak**]:



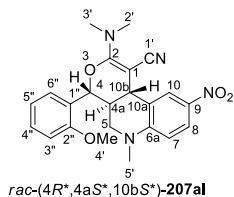
A terméket az **18a** és **19k** reakciójában az C általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakció elegyből és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6aR*,12S*,12aS*)-**210ak** sárga por (67 %), bomlás 240 °C felett, $R_f = 0.33$ (hexán/aceton 3:1) ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.66-2.72 (m, 4 H, 6'-H, 6a-H), 2.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H, 7-H), 3.00 (s, 3 H, 1'-H), 3.38 (t, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.45 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.84 (s, 4 H, 2'-H, 12a-H), 6.77-6.83 (m, 2 H, 4-H, 9-H), 6.98-7.04 (m, 2 H, 11-H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 10-H), 7.59 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 1-H), 8.01-8.04 (m, 1 H, 1-H), 8.17 (q, $J = 4.1$ Hz, 1 H, 5'-H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 23.9 (C-7), 27.0 (C-6a), 27.1 (C-6'), 38.3 (C-1'), 40.6 (C-12a), 51.0 (C-6), 52.4 (C-12), 55.6 (C-2'), 110.0 (C-4), 110.2 (C-9), 119.5 (C-12b, C-3'), 119.7 (C-11), 122.4 (C-7a), 124.7 (C-1), 125.9 (C-1), 128.1 (C-3), 129.4 (C-10), 132.7 (C-11a), 134.7 (C-2), 150.8 (C-4a), 157.1 (C-8), 167.7 (C-4'). IR (KBr) ν : 3372, 3333 2908, 2840, 2228 2180, 1675, 1603, 1578, 1525, 1320, 1300. HRMS: C₂₂H₂₂N₄O₄Na [M+Na]⁺ -ra számolt: 429.1539, mért: 429.1533.

rac-(6aR*,12S*,12aS*)-12-ciano-*N*,5-dimetil-2-nitro-5,6,6a,7,12,12a-hexahidrobenczo[*j*]fenantridin-12-karboxamid [*rac*-(6aR*,12S*,12aS*)-**210bk**]:



A terméket **18b** és **19k** reakciójában a C általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakció elegyből és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6aR*,12S*,12aS*)-**210bk** sárga por (76 %), op. 288-291 °C, $R_f = 0.12$ (hexán/kloroform/etilacetát 10:5:2). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.61-2.69 (m, 1 H, 6a-H), 2.73 (d, $J = 4.1$ Hz, 3 H, 5'-H), 2.87 (d, $J = 16.6$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.00 (s, 3 H, 1'-H), 3.29-3.38 (m, 1 H, 7-H_a), 3.38-3.49 (m, 2 H, 6-H_a, 6-H_b), 3.92 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, 12a-H), 6.79 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 4-H), 7.19-7.41 (m, 4 H, 11-H, 10-H, 9-H, 8-H), 7.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 1-H), 7.99-8.09 (m, 1 H, 3-H), 8.24 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, 4'-H). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 27.2 (C-5'), 27.8 (C-6a), 30.8 (C-6a), 32.5 (C-7), 38.3 (C-1'), 42.6 (C-12a), 52.6 (C-6), 54.4 (C-12), 110.8 (C-4), 118.9 (C-2'), 119.6 (C-12b), 124.7 (C-1), 125.9 (C-3), 127.4 (C-9), 128.2 (C-11), 128.6 (C-11a), 129.0 (C-8), 130.0 (C-10), 133.5 (C-7a), 135.6 (C-2), 152.2 (C-4a), 168.5 (C-3'). IR (KBr) ν : 3380, 3326, 2923, 2851, 1671, 1603, 1526, 1495, 1317, 1284. HRMS: C₂₁H₂₀N₄O₃Na [M+Na]⁺ -ra számolt: 399.1433, mért: 399.1428.

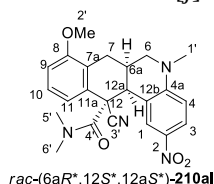
rac-(4R*,4aS*,10bS*)-2-(dimetilamino)-4-(2-metoxifenil)-6-metil-9-nitro-4a,5,6,10b-tetrahidro-4H-pirano[3,4-*c*]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(4R*,4aS*,10bS*)-**207al**]



A terméket **18a** és **19l** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 3:1), *rac*-(4R*,4aS*,10bS*)-**207al** sárga por (50%), op. 130-132 °C. $R_f =$

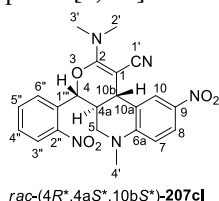
0.22 (hexán/aceton 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03 (bs, 1 H, 4a-H), 2.77 (dd, $J = 11.5, 5.6$ Hz, 1 H, 5-H_b), 2.92 (s, 3 H, 5'-H), 3.13 (s, 6 H, 2'-H, 3'-H), 3.39 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.63 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 10b-H), 3.90 (s, 3 H, 4'-H), 5.46 (bs, 1 H, 4-H), 6.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.03 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.34-7.43 (m, 1 H, 5''-H), 8.04 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1 H, 8-H), 8.36 (dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz, 1 H, 10-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 38.3 (C-5'), 39.7 (C-10b), 39.9 (C-2', C-3'), 43.1 (C-4a) 52.3 (C-5), 53.4 (C-1), 55.7 (C-4'), 75.3 (C-4), 109.1 (C-7), 110.9 (C-3''), 120.3 (C-10), 121.3 (C-4''), 122.6 (C-1'), 124.7 (C-2''), 125.0 (C-8), 126.0 (C-10a), 127.5 (C-6''), 130.2 (C-5''), 137.5 (C-9), 151.0 (C-6a), 156.7 (C-1''), 167.4 (C-2). IR (KBr) ν : 2928, 2837, 2167, 1605, 1525, 1493, 1465, 1396, 1310, 1282, 1248. HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 443.1695, mért: 443.1690.

rac-(6aR*,12S*,12aS*)-12-ciano-8-metoxi-*N,N*,5-trimetil-2-nitro-5,6,6a,7,12,12a-hexahidrobenczo[*j*]fenantridin-12-karboxamid [*rac*-(6aR*,12S*,12aS*)-210al]:



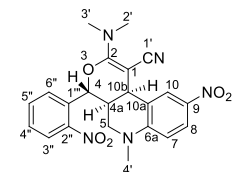
A terméket **18a** és **19l** reakciójában a D általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 3:1), *rac*-(6aR*,12S*,12aS*)-210al sárga por (20 %), op. 270-272 °C op. $R_f = 0.09$ (hexán/aceton 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.65 (s, 3 H, 5'-H), 2.76-2.86 (m, 1 H, 6a-H), 2.91 (dd, $J = 18.3, 6.9$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.05 (s, 3 H, 1'-H), 3.10 (s, 3 H, 4'-H), 3.11-3.21 (m, 1 H, 7-H), 3.34 (dd, $J = 12.6, 5.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.53-3.61 (m, 1 H, 12a-H), 3.76 (t, $J = 12.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.89 (s, 3 H, 2'-H), 6.63 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 9-H), 6.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 11-H), 7.25-7.35 (m, 1 H, 10-H), 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1-H), 8.09 (dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 1 H, 3-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 24.5 (C-7), 28.3 (C-6a), 38.0 (C-5'), 38.4 (C-4'), 38.6 (C-1'), 40.6 (C-12a), 51.8 (C-6), 55.3 (C-12), 55.7 (C-2'), 110.0 (C-4), 110.1 (C-9), 118.4 (C-12b), 119.1 (C-3'), 120.2 (C-11), 120.9 (C-7a), 126.1 (C-1), 126.7 (C-3), 129.1 (C-10), 129.8 (C-10a), 136.2 (C-2), 150.9 (C-4a), 157.6 (C-8), 166.8 (C-4'). IR (KBr) ν : 2944, 2844, 1649, 1604, 1468, 1321, 1299, 1279, 1261. HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 443.1695, mért: 443.1690.

rac-(4R*,4aS*,10bS*)-2-(dimetilamino)-6-metil-9-nitro-4-(2-nitrofenil)-4a,5,6,10b-tetrahidro-4*H*-pirano[3,4-*c*]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(4R*,4aS*,10bS*)-207cl]



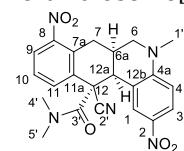
A terméket az **18c** és **19l** reakciójában az D általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/aceton 10:5:1), *rac*-(4R*,4aS*,10bS*)-207cl narancssárga olaj (24 %), $R_f = 0.09$ (hexán/kloroform/aceton 5:5:1). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.32-2.41 (m, 1 H, 4a), 2.82 (dd, $J = 11.8, 5.3$ Hz, 1 H, 5-H_b), 2.92 (s, 3 H, 4'-H), 3.00 (s, 6 H, 2'-H, 3'-H), 3.54 (t, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.72 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 10b-H), 5.57 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, 4-H), 6.69 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.67-7.72 (m, 1 H, 4''-H), 7.77-7.81 (m, 1 H, 5''-H), 7.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.99-8.04 (m, 2 H, 8-H, 3''-H), 8.23 (dd, $J = 2.6, 1.3$ Hz, 1 H, 10-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, DMSO-d_6) δ 38.0 (C-4'), 38.2 (C-10b), 39.3 (C-2', C-3'), 40.4 (C-4a), 51.5 (C-5), 53.2 (C-1), 75.4 (C-4), 109.5 (C-7), 119.3 (C-10), 121.9 (C-1'), 124.3 (C-8), 124.8 (C-3''), 125.0 (C-10a), 129.3 (C-1''), 129.8 (C-6''), 130.5 (C-4''), 133.6 (C-5''), 135.6 (C-9), 149.2 (C-2''), 151.1 (C-6a), 166.2 (C-2). IR (KBr) ν : 2923, 2852, 1725, 1604, 1295. HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 458.1440, mért: 458.1435.

rac-(4R*,4aS*,10bR*)-2-(dimetilamino)-6-metil-9-nitro-4-(2-nitrofenil)-4a,5,6,10b-tetrahidro-4*H*-pirano[3,4-*c*]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(4R*,4aS*,10bR*)-epi-207cl]



A terméket **18c** és **19l** reakciójában az D általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/aceton 10:5:1), *rac*-(4*R**,4*aS**,10*bR**)-*epi*-**207cl** amorf narancssárga por (24 %), $R_f = 0.25$ (hexán/kloroform/aceton 5:5:1). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.71-2.76 (m, 1 H, 4*a*-H), 2.97 (s, 3 H, 4'-H), 2.98 (s, 6 H, 2'-H, 3'-H), 3.02-3.09 (m, 1 H, 5-H_b), 3.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.65 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H, 10*b*-H), 5.67 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.72 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 7-H), 7.65-7.73 (m, 2 H, 6''-H, 4''-H), 7.85-7.91 (m, 1 H, 5''-H), 7.99 (dd, $J = 9.4, 2.7$ Hz, 1 H, 8-H), 8.08 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1 H, 3''-H), 8.11-8.16 (m, 1 H, 10-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 32.9 (C-10*b*), 33.7 (C-4), 38.6 (C-4'), 39.3 (C-2', C-3'), 49.3 (C-5), 57.3 (C-1), 75.0 (C-4), 110.0 (C-7), 121.7 (C-10*a*), 122.3 (C-1'), 124.9 (C-8), 125.1 (C-3''), 125.5 (C-10), 128.4 (C-6''), 130.1 (C-4''), 132.2 (C-1''), 134.2 (C-5''), 135.5 (C-9), 147.7 (C-2''), 149.7 (C-6*a*), 161.9 (C-2). IR (KBr) ν : 2922, 2853, 2176, 1603, 1526, 1491, 1304, 1280. HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 458.1440, mért: 458.1435.

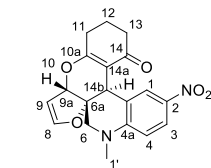
rac-(6*aR**,12*S**,12*aS**)-12-ciano-*N,N*,5-trimetil-2,8-dinitro-5,6,6*a*,7,12,12*a*-hexahidrobenzo[*j*]fenantridin-12-karboxamid [*rac*-(6*aR**,12*S**,12*aS**)-**210cl**]:



rac-(6*aR**,12*S**,12*aS**)-**210cl**

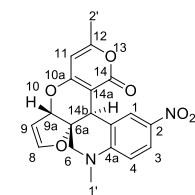
A terméket **18c** és **19l** reakciójában az D általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/aceton 10:5:1), *rac*-(6*aR**,12*S**,12*aS**)-**210cl** narancssárga olaj (17 %), $R_f = 0.25$ (hexán/kloroform/aceton 5:5:1). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.59 (s, 3 H, 1'-H), 2.74-2.83 (m, 1 H, 6*a*-H), 2.98 (s, 6 H, 4'-H, 5'-H), 3.19 (d, $J = 18.2$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.37 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.40-3.52 (m, 2 H, 7-H_a, 6-H_a), 3.86 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, 12*a*-H), 6.80 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 4-H), 7.55-7.60 (m, 2 H, 1-H, 11-H), 7.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 10-H), 8.03-8.08 (m, 2 H, 3-H, 9-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 26.3 (C-7), 27.1 (C-6*a*), 37.6 (C-1'), 37.7 (C-12*a*), 38.1 (C-4'), 38.2 (C-5'), 50.5 (C-6), 55.2 (C-12), 110.1 (C-4), 118.2 (C-12*b*), 119.0 (C-3'), 125.5 (C-3), 126.1 (C-1), 126.1 (C-9), 127.2 (C-7*a*), 129.3 (C-10), 130.9 (C-11*a*), 133.0 (C-11), 134.7 (C-2), 150.2 (C-8), 150.9 (C-4*a*), 165.3 (C-4'). IR (KBr) ν : 2922, 2852, 1648, 1604, 1531, 1319, 1294, 1272. HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt: 458.1440, mért: 458.1435.

rac-(6*aR**,9*aS**,14*bR**)-5-metil-2-nitro-5,6,11,12,13,14*b*-hexahidrofuro[3',2':2,3]kromen[3,4-*c*]kinolin-14(9*a*H)-on [*rac*-(6*aR**,9*aS**,14*bR**)-**230aa**]:



rac-(6*aR**,9*aS**,14*bR**)-**230aa**

A terméket **228a** és **19a** reakciójában az E általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket hideg acetone/éter 1:4 elegyével eldörzsöltük majd hideg éterrel mostuk, *rac*-(6*aR**,9*aS**,14*bR**)-**230aa** sárga por (87 %), op. 199-202 °C R_f : 0.19 (hexán/acetone 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.91-2.09 (m, 2 H, 12-H), 2.32-2.38 (m, 2 H, 11-H), 2.39-2.51 (m, 1 H, 13-H_a), 2.58-2.68 (m, 1 H, 13-H_b), 3.11 (s, 3 H, 1'-H), 3.20 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.51 (s, 1 H, 14*b*-H), 5.13-5.25 (m, 2 H, 9*a*-H, 9-H), 6.54-6.65 (m, 2 H, 8-H, 4-H), 7.68 (bs, 1 H, 1-H), 7.97 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1 H, 3-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 20.8 (C-12), 29.7 (C-11), 32.5 (C-14*b*), 36.5 (C-13), 39.6 (C-1'), 55.1 (C-6), 83.6 (C-9*a*, C-6*a*), 101.8 (C-9), 110.0 (C-4), 116.1 (C-14*a*), 123.2 (C-14*c*), 124.4 (C-3), 125.3 (C-1), 138.6 (C-2), 149.8 (C-4*a*), 151.2 (C-8), 173.0 (C-10*a*), 197.5 (C-14). IR (KBr) ν : 3112, 2954, 1624, 1602, 1514, 1494, 1382, 1327, 1301, 1228, 1177. HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 355.1293, mért: 355.1291.

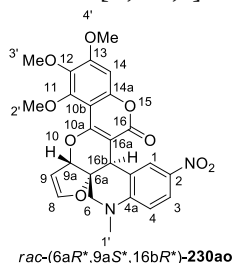


rac-(6*aR**,9*aS**,14*bR**)-**230ae**

rac-(6*aR**,9*aS**,14*bR**)-5,12-dimetil-2-nitro-9*a*,14*b*-dihidro-5H-furo[3',2':2,3]pirano[3',4':5,6]pirano[3,4-*c*]kinolin-14(6H)-on [*rac*-(6*aR**,9*aS**,14*bR**)-**230ae**]:

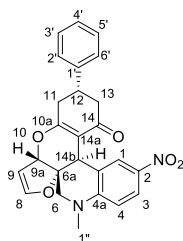
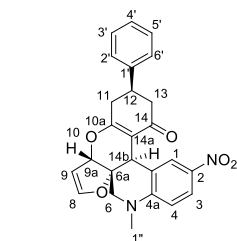
A terméket **228a** és **19a** reakciójában az E általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket 3 ml hideg etanollal eldörzsöltük majd 2 ml hideg etanollal mostuk, *rac*-(6aR*,9aS*,14bR*)-**230ae** sárga por (55 %), 188 °C felett bomlik, R_f: 0.28 (hexán/aceton 3:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (s, 3 H, 2'-H), 3.13 (s, 3 H, 1'-H), 3.22 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.68 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.58 (s, 1 H, 14b-H), 5.22 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, 9-H), 5.27 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, 9a-H), 5.76 (s, 1 H, 11-H), 6.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 6.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 7.94 (dd, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1 H, 1-H), 8.02 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1 H, 3-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.2 (C-2'), 34.5 (C-14b), 39.8 (C-1'), 55.1 (C-6), 83.2 (C-6a), 84.2 (C-9a), 101.6 (C-11), 101.8 (C-9), 102.6 (C-14a), 110.4 (C-4), 122.1 (C-14c), 124.9 (C-3), 125.6 (C-1), 139.0 (C-2), 149.8 (C-4a), 151.6 (C-8), 162.2 (C-12), 165.4 (C-14), 165.9 (C-10a). IR (KBr) ν: 3097, 2915, 2496, 1705, 1581, 12 1330, 1302, 1264. HRMS: C₁₉H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺ -ra számolt: 369.1086, mért: 369.1081.

rac-(6aR*,9aS*,16bR*)-11,12,13-trimetoxi-5-metil-2-nitro-9a,16b-dihidro-5H-kromeno[3',4':5,6]furo[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-16(6H)-on [*rac*-(6aR*,9aS*,16bR*)-**230ao**]:



A terméket **228a** és **19o** reakciójában az E általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 2:1), *rac*-(6aR*,9aS*,16bR*)-**230ao** sárga por op. 137-140 °C. R_f: 0.21 (hexán/aceton 2:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.16 (s, 3 H, 1'-H), 3.30 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.77 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.82 (s, 3 H, 3'-H), 3.85 (s, 3 H, 2'-H), 3.93 (s, 3 H, 4'-H), 4.72 (s, 1 H, 16b-H), 5.29 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H, 9-H), 5.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, 9a-H), 6.56-6.66 (m, 2 H, 8-H, 4-H), 6.72 (s, 1 H, 14-H), 7.82 (dd, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1 H, 1-H), 7.97 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1 H, 3-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 35.0 (C-16a), 39.6 (C-1'), 54.9 (C-6), 56.4 (C-4'), 61.2 (C-3'), 62.1 (C-2'), 83.4 (C-6a), 84.9 (C-9a), 96.7 (C-14), 101.5 (C-9), 103.7 (C-16a), 104.7 (C-10b), 110.3 (C-4), 121.9 (C-16c), 124.8 (C-3), 124.9 (C-1), 138.6 (C-2), 140.1 (C-12), 149.9 (C-4a), 150.5 (C-11), 150.6 (C-14a), 151.9 (C-8), 157.1 (C-13), 162.8 (C-10a), 163.3 (C-16). IR (KBr) ν: 3083, 2940, 1708, 1636, 1613, 1398, 1301, 1050. HRMS: caclcd for. C₂₅H₂₃N₂O₉ [M+H]⁺ -ra számolt: 495.1403, mért: 495.1400.

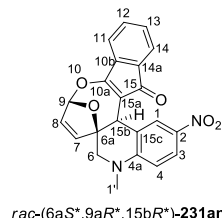
rac-(6aR*,9aS*,12R*,14bR*)- és *rac*-(6aR*,9aS*,12S*,14bR*)-5-metil-2-nitro-12-fenil-5,6,11,12,13,14b-hexahidrofuro[3',2':2,3]kromeno[3,4-c]kinolin-14(9aH)-on [*rac*-(6aR*,9aS*,12R*,14bR*)-**230am** és *rac*-(6aR*,9aS*,12S*,14bR*)-*epi*-**230am**]:



rac-(6aR*,9aS*,12R*,14bR*)-**230am** *rac*-(6aR*,9aS*,12S*,14bR*)-*epi*-**230am** (6aR*,9aS*,12S*,14bR*)-*epi*-**230am** sárga por (68 %) R_f: 0.23 (hexán/aceton 3:1). Diasztereomer arány 2:1 ¹H-NMR integrálok alapján. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.54-2.64 és 2.64-2.71 (m, 2 H, 11-H), 2.71-2.78 és 2.82-2.93 (m, 2 H, 13-H), 3.10 és 3.12 (s, 3 H, 1'-H), 3.15-3.23 (m, 2 H, 6-H_b), 3.27-3.39 (m, 1 H, 12-H), 3.46-3.56 (m, 1 H, 12-H), 3.61-3.72 (m, 2 H, 6-H_a), 4.57 (s, 1 H, 14b-H), 5.20 (bs, 2 H, 9-H, 9a-H), 5.24 (bs, 1 H, 9-H), 6.61 (d, *J* = 9.4 Hz, 4 H, 4-H, 8-H), 7.18-7.39 (m, 9 H, Ph-H), 7.61 (bs, 1 H, 1-H), 7.79 (bs, 1 H, 1-H), 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 8.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 3-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 32.8 (C-14b), 36.4 és 37.5 (C-11), 38.0 és 38.2 (C-12), 39.7 (C-1'), 43.2 és 43.7 (C-13), 55.2 (C-6), 83.3 és 83.8 (C-6a), 83.8 és 84.0 (C-9), 101.8 és 102.2 (C-9a), 110.1 és 110.2 (C-4), 116.0 (C-14a), 123.0 és 123.3 (C-14c), 124.5 és 124.6 (C-3), 125.5 és 125.7 (C-1), 126.9 (C-2', C-

6'), 127.1 és 127.2 (C-4'), 128.9 (C-3', C-5'), 138.9 és 139.0 (C-2), 142.3 és 142.5 (C-1'), 149.8 és 149.9 (C-4a), 151.3 és 151.4 (C-8), 171.6 és 172.2 (C-10a), 196.6 és 196.7 (C-14). IR (KBr) ν : 2954, 2898, 1625, 1602, 1581, 1331, 1297, 1229. HRMS: $C_{25}H_{23}N_2O_5$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 431.1606, mért: 431.1602.

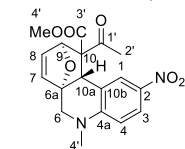
rac-(6a*S**,9a*R**,15b*R**)-5-metil-2-nitro-9a,15b-dihidro-5H-furo[3',2':2,3]indeno[2',1':5,6]pirano[3,4-c]kinolin-15(6H)-on [*rac*-(6a*S**,9a*R**,15b*R**)-231an]:



rac-(6a*S**,9a*R**,15b*R**)-231an

A terméket **228a** és **19n** reakciójában az E általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersteget 3 ml hideg acetonnal eldörzsöltük majd 5 ml hideg éterrel mostuk, *rac*-(6a*S**,9a*R**,15b*R**)-231an sárga por (60 %), op. 189-190 °C. R_f : 0.14 (hexán/aceton 3:1). ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.10 (s, 3 H, 1'-H), 3.35 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.22 (s, 1 H, 15b-H), 6.05 (d, J = 5.8 Hz, 1 H, 8-H), 6.47 (d, J = 5.8 Hz, 1 H, 7-H), 6.53-6.64 (m, 2 H, 9-H, 4-H), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 1 H, 11-H), 7.30-7.35 (m, 1 H, 13-H), 7.35-7.41 (m, 1 H, 12-H), 7.51 (d, J = 6.8 Hz, 1 H, 14-H), 7.68 (bs, 1 H, 1-H), 8.03 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 3-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 38.9 (C-1'), 43.7 (C-15b), 56.3 (C-6), 88.4 (C-6a), 107.7 (C-9), 109.3 (C-4), 110.8 (C-15a), 119.2 (C-11), 121.4 (C-15c), 121.8 (C-14), 124.9 (C-1), 125.0 (C-3), 125.6 (C-8), 130.1 (C-13), 131.6 (C-14a), 133.0 (C-12), 137.9 (C-2) 138.1 (C-7), 140.3 (C-10b), 149.5 (C-4a), 169.0 (C-10a), 195.7 (C-15). IR (KBr) ν : 3093, 2905, 1692, 1603, 1578, 1389, 1295, 1264. HRMS: $C_{22}H_{17}N_2O_5$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 388.1059, mért: . 388.1062.

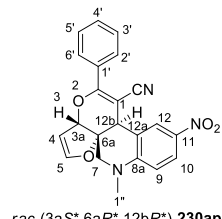
rac-(6a*S**,9*R**,10a*R**)-2-metoxi-8-metil-11-nitro-3a,7,8,12b-tetrahidrofuro[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-1-il)etanon [*rac*-(6a*S**,9*R**,10a*R**)-237aq]



rac-(6a*R**,9*S**,10a*R**)-237aq

A terméket **228a** és **19q** reakciójában az E általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 3:1), *rac*-(3a*S**,6a*R**,12b*R**)-237aq amorf sárga por (23 %), R_f : 0.11 (hexán/aceton 3:1). ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.25 (s, 3 H, 4'-C), 3.09 (s, 3 H, 4'-H), 3.41 (s, 3 H, 2'-H), 3.73 (d, J = 13.1 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.81 (d, J = 13.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.01 (s, 1 H, 10a-H), 5.38 (s, 1 H, 9-H), 6.41 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, 8-H), 6.51 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, 7-H), 6.63 (d, J = 9.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.89 (bs, 1 H, 1-H), 7.93-8.04 (m, 1 H, 3-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 28.4 (C-2'), 40.2 (C-4'), 45.0 (C-10a), 51.6 (C-6), 52.7 (C-3'), 75.5 (C-10), 82.0 (C-9), 86.8 (C-6a), 111.4 (C-4), 119.6 (C-10b), 124.4 (C-9), 127.0 (C-1), 133.9 (C-8), 137.6 (C-2), 140.0 (C-8), 151.1 (C-4a), 169.5 (C-3'), 199.3 (C-1'). IR (KBr) ν : 2990, 1747, 1712, 1603, 1579, 1474, 1317, 1292. HRMS: $C_{18}H_{19}N_2O_6$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 359.1243 mért: 359.1239.

rac-(3a*S**,6a*R**,12b*R**)-8-metil-11-nitro-2-fenil-3a,7,8,12b-tetrahidrofuro[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinoline-1-karbonitril [*rac*-(3a*S**,6a*R**,12b*R**)-230ap]:

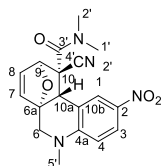


rac-(3a*S**,6a*R**,12b*R**)-230ap

A terméket **18a** és **19p** reakciójában az E általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersteget 5 ml hideg éterrel eldörzsöltük majd 5 ml hideg éterrel mostuk, *rac*-(3a*S**,6a*R**,12b*R**)-230ap (80 %), op. 105-108 °C. R_f : 0.13 (hexán/aceton 3:1). ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.14 (s, 3 H, 1''-H), 3.34 (d, J = 12.3 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.68 (d, J = 12.3 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.06 (s, 1 H), 5.34 (s, 2 H, 3a-H, 4-H), 6.64 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 9-H), 6.68 (s, 1 H, 5-H), 7.35-7.51 (m, 3 H, 3'-H, 5'-H, 4'-H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 10-H), 8.23-8.27 (m, 1 H, 12-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 39.7 (C-1''), 41.0 (C-12b), 54.8 (C-7), 84.83 (C-6a), 86.1 (C-3a), 89.4 (C-1), 100.9 (C-4), 110.5 (C-9), 120.0 (C-CN), 120.8 (C-12a), 124.9 (C-12), 125.4 (C-10), 128.4 (C-3', C-5'), 128.7 (C-2', C-6'), 131.8

(C-4'), 132.4 (C-1'), 138.7 (C-11), 149.8 (C-8a), 152.1 (C-5), 167.1 (C-2). IR (KBr) ν : 2952, 2913, 2854, 2206, 1620, 1601, 1580, 1517, 1493, 1331, 1296, 1255. HRMS: $C_{22}H_{18}N_3O_4$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 388.1297 mért: 388.1294.

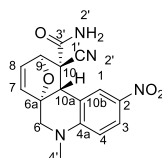
rac-(6aR*,9S*,10S*,10aS*)-2-(dimetilamino)-8-metil-11-nitro-3a,7,8,12b-tetrahidrofuro[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(6aR*,9S*,10S*,10aS*)-**237al**]:



rac-(6aR*,9S*,10S*,10aS*)-**237al**

A terméket **228a** és **19l** reakciójában az F általános módszer alapján állítottuk elő. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 3:1), *rac*-(6aR*,9S*,10S*,10aS*)-**237al** (73 %), 124-126 °C. R_f: 0.05 (hexán/aceton 3:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (s, 3 H, 1'-H), 3.10 (s, 3 H, 5'-H), 3.39 (s, 3 H, 2'-H), 3.72 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.86 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.37 (s, 1 H, 10a-H), 5.54 (bs, 1 H, 9-H), 6.28 (dd, J = 5.8, 1.5 Hz, 1 H, 7-H), 6.60 (d, J = 5.8 Hz, 1 H, 8-H), 6.70 (d, J = 9.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.93 (dd, J = 2.6, 1.0 Hz, 1 H, 1-H), 8.05 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1 H, 3-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 38.1 (C-1'), 38.3 (C-2'), 40.0 (C-5'), 48.6 (C-10a), 51.3 (C-6), 84.2 (C-9), 87.3 (C-6a), 111.6 (C-4), 117.7 (C-4'), 119.5 (C-10b), 119.6 (C-10), 125.0 (C-3), 128.1 (C-1), 131.7 (C-7), 138.3 (C-2), 140.3 (C-8), 150.3 (C-4a), 162.6 (C-3'). IR (KBr) ν : 2955, 2908, 2233, 1655, 1604, 1579, 1519, 1492, 1318, 1296, 1261, 1209, 1158, 1128, 1084. HRMS: $C_{18}H_{19}N_4O_4$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 355.1406, mért: 355.1401.

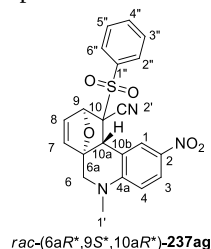
rac-(6aR*,9S*,10S*,10aS*)-2-amino-8-metil-11-nitro-3a,7,8,12b-tetrahidrofuro[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(6aR*,9S*,10S*,10aS*)-**237aj**]:



rac-(6aR*,9S*,10S*,10aS*)-**237aj**

A terméket a **228a** és **19j** reakciójában az F általános módszer alapján állítottuk elő. A nyerterméket 5 ml hideg éterrel eldörzsöltük majd 5 ml hideg éterrel mostuk, *rac*-(6aR*,9S*,10S*,10aS*)-**237aj** (93 %), op. 148-150 °C. R_f: 0.11 (hexán/acetone 2:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.07 (s, 3 H, 4'-H), 3.72-3.80 (m, 2 H, 10a-H, 6-H_b), 3.97 (d, J = 13.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 5.67 (bs, 1 H, 9-H), 6.47 (dd, J = 5.7, 1.4 Hz, 1 H, 7-H), 6.72-6.76 (m, 1 H, 8-H), 6.83 (d, J = 9.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.79-7.82 (m, 1 H, 1-H), 7.85 (s, 1 H, 2'-H), 7.97-8.04 (m, 1 H, 3-H), 8.17 (s, 1 H, 2'-H). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 39.2 (C-4'), 45.6 (C-10a), 50.1 (C-6), 59.5 (C-10), 83.5 (C-9), 87.0 (C-6a), 111.4 (C-4), 119.4 (C-1'), 119.7 (C-10b), 124.4 (C-1), 127.1 (C-1), 132.6 (C-7), 136.2 (C-2), 140.8 (C-8), 150.6 (C-4a), 165.1 (C-3'). HRMS: $C_{16}H_{15}N_4O_4$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 327.1093, mért: 327.1087.

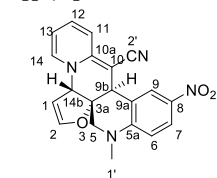
rac-(6aR*,9S*,10aR*)-5-metil-2-nitro-10-(fenilszulfonil)-6,9,10,10a-tetrahidro-5H-6a,9-epoxifenantridin-10-karbonitril [*rac*-(6aR*,9S*,10aR*)-237ag]:



rac-(6aR*,9S*,10aR*)-237ag

A terméket **228a** és **19g** reakciójában az E általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersteget 3 ml hideg éterrel eldörzsöltük majd 5 ml hideg éterrel mostuk, *rac*-(6aR*,9S*,10aR*)-237ag, sárga por (87 %), op. 175-178 °C. R_f: 0.20 (hexán/aceton 2:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.06 (s, 3 H, 1'-H), 3.83 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.91 (s, 1 H, 10a-H), 4.03 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 5.24 (s, 1 H, 9-H), 6.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 4-H, 7-H, 8-H), 7.78-7.86 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.94-8.00 (m, 1 H, 4''-H), 8.03 (dd, *J* = 9.3, 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H), 8.13 (s, 1 H, 1-H). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 39.2 (C-1'), 46.4 (C-10a), 50.0 (C-6), 74.9 (C-6a), 84.0 (C-9), 88.7 (C-10), 111.8 (C-4), 116.3 (C-2'), 117.5 (C-10b), 124.8 (C-3), 128.1 (C-1), 129.8 (C-2'', C-6''), 130.3 (C-3'', C-5''), 132.8 (C-7), 134.8 (C-1'), 136.1 (C-4''), 136.5 (C-2), 139.8 (C-8), 150.8 (C-4a). IR (KBr) ν: 3097, 3073, 2897, 2240, 1581, 1522, 1493, 1476, 1320, 1158, 1082. HRMS: C₂₁H₁₇N₃O₅S [M+H]⁺ -ra számolt: 424.0967, mért: 424.0964.

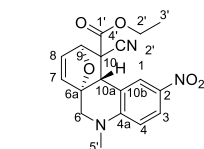
rac-(3aR*,9bR*,15aS*)-5-metil-8-nitro-4,5,9b,15a-tetrahidrobenzo[f]furo[2,3-j]pirido[1,2-b][2,7]naftiridin-10-karbonitril [*rac*-(3aR*,9bR*,15aS*)-240ah]:



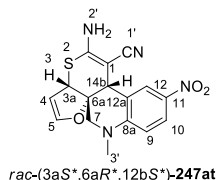
rac-(3aR*,9bR*,15aS*)-240ah

A terméket **228a** és **19h** reakciójában az F általános módszer alapján állítottuk elő és hat napig kevertettük. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 2:1), *rac*-(3aR*,9bR*,15aS*)-240ah narancssárga por op. 145-148 °C. (44 %), R_f: 0.05 (hexán/aceton 2:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.09 (s, 3 H, 1'-H), 3.45 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, 4-H_a), 3.60 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.93 (s, 1 H, 9b-H), 4.90 (s, 1 H, 14b-H), 5.39 (t, *J* = 2.5 Hz, 1 H, 1-H), 5.89-5.98 (m, 1 H, 13-H), 6.71-6.82 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 11-H), 6.84-6.94 (m, 1 H, 12-H), 7.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 14-H), 7.96 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1 H, 7-H), 8.10 (dd, *J* = 2.7, 1.0 Hz, 1 H, 9-H). ¹³C-NMR (100 Hz, DMSO-d₆) δ 37.3 (C-9b), 38.9 (C-1'), 54.2 (C-4), 64.0 (C-10), 66.2 (C-14b), 82.2 (C-3a), 103.6 (C-1), 107.1 (C-13), 110.2 (C-6), 119.9 (C-11), 122.2 (C-9a), 123.6 (C-2'), 124.2 (C-9), 124.7 (C-7), 133.3 (C-12), 136.5 (C-8), 137.5 (C-14), 149.1 (C-2), 149.5 (C-10a), 150.1 (C-5a). IR (KBr) ν: 2993, 2923, 2163, 1637, 1603, 1579, 1550, 1524, 1492, 1301, 1160. HRMS: C₂₀H₁₇N₄O₃ [M+H]⁺ -ra számolt: 361.1300, mért: 361.1297.

rac-(6aS*,9R*,10aR*)-2-etoxi-8-metil-11-nitro-3a,7,8,12b-tetrahidrofuro[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(6aS*,9R*,10aR*)-237ai]:



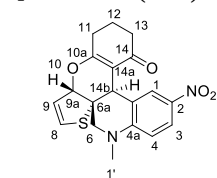
rac-(3aS*,6aR*,12bS*)-2-amino-8-metil-11-nitro-3a,7,8,12b-tetrahidrofuro[3',2':2,3]tiopirano[3,4-c]kinolin-1-karbonitril [*rac*-(3aS*,6aR*,12bS*)-**247at**]:



rac-(3aS*,6aR*,12bS*)-**247at**

A terméket **228a** és **19t** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakcióelegyből és hideg etanollal mostuk, *rac*-(3aS*,6aR*,12bS*)-**247at**, sárga por (72 %), op. 222-225 °C. R_f: 0.24 (hexán/aceton 2:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.09 (s, 3 H, 3'-H), 3.54 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.72 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.87 (s, 1 H, 12b-H), 4.38 (s, 1 H, 3a-H), 5.00-5.09 (m, 1 H, 4-H), 6.57 (s, 1 H, 5-H), 6.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, 9-H), 6.91 (s, 2 H, 2'-H), 7.96-8.04 (m, 1 H, 12-H), 8.15 (s, 1 H, 10-H). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 39.1 (C-3'), 43.1 (C-12b), 55.8 (C-7), 56.5 (C-3a), 70.8 (C-1), 86.0 (C-6a), 103.0 (C-4), 109.9 (C-9), 118.7 (C-12a), 118.8 (C-1'), 124.1 (C-12), 125.3 (C-10), 135.3 (C-11), 147.5 (C-5), 150.3 (C-8a), 162.0 (C-2). IR (KBr) ν: 3451, 3300, 3205, 2923, 2188, 1628, 1606, 1578, 1558, 1524, 1491, 1294, 1265, 1251, 1156. HRMS: C₁₆H₁₅N₄O₃S [M+H]⁺ -ra számolt: 343.0864, mért: 343.0860.

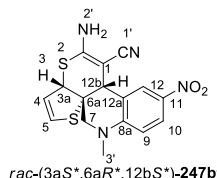
rac-(6aR*,9aS*,14bR*)-5-metil-2-nitro-5,6,11,12,13,14b-hexahidrotieno[3',2':2,3]kromeno[3,4-c]kinolin-14(9aH)-on [*rac*-(6aR*,9aS*,14bR*)-**230ba**]:



rac-(6aR*,9aS*,14bR*)-**230ba**

A terméket **228b** és **19a** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakcióelegyből és hideg etanollal mostuk, *rac*-(6aR*,9aS*,14bR*)-**230ba**, sárga por (62 %), op. 215-217 °C. R_f: 0.25 (hexán/aceton 3:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.71-1.81 (m, H, 11-H_a), 1.90-2.01 (m, 2 H, 11-H_b), 2.29-2.55 (m, 4 H, 13-H, 12-H), 3.08 (s, 3 H, 1'-H), 3.41 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.09 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.51 (s, 1 H, 14b-H), 5.17 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, 9a-H), 5.78 (dd, *J* = 5.9, 3.0 Hz, 1 H, 9-H), 6.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.89 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.58 (s, 1 H, 1-H), 7.93 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1 H, 3-H). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 20.0 (C-11), 28.8 (C-12), 30.7 (C-14b), 36.1 (C-13), 38.8 (C-1'), 56.9 (C-6a), 83.9 (C-9a), 110.5 (C-4), 113.8 (C-14a), 120.89 (C-9), 122.9 (C-14c), 124.1 (C-3), 124.7 (C-1), 135.0 (C-8), 136.5 (C-2), 149.7 (C-4a), 174.8 (C-10a), 196.7 (C-14). IR (KBr) ν: 3067, 2952, 2924, 2883, 2861, 1644, 1618, 1600, 1579, 1517, 1495, 1330, 1289, 1246, 1169. HRMS: C₁₉H₁₉N₂O₄S [M+H]⁺ -ra számolt: 371.1065, mért: 371.1065

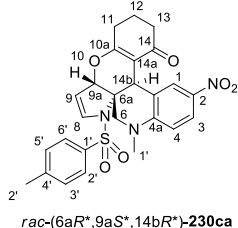
rac-(3aS*,6aR*,12bS*)-2-amino-8-metil-11-nitro-3a,7,8,12b-tetrahidrotieno[3',2':2,3]tiopirano[3,4-c]kinoline-1-karbonitril [*rac*-(3aS*,6aR*,12bS*)-**247bt**]:



rac-(3aS*,6aR*,12bS*)-**247bt**

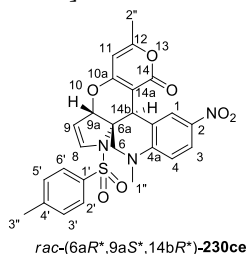
A terméket **228b** és **19t** reakciójában az A általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakcióelegyből és hideg etanollal mostuk, *rac*-(3aS*,6aR*,12bS*)-**247bt**, narancssárga por, (55 %), op. 167-169 °C. R_f: 0.24 (hexán/aceton 2:1). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.12 (s, 3 H, 3'-H), 3.71 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.99 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.11 (s, 1 H, 12b-H), 4.57-4.64 (m, 1 H, 3a-H), 5.46 (dd, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.41 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.77 (dd, *J* = 9.5, 2.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.15 (s, 2 H, 2'-H), 8.00 (dd, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 1 H, 10-H), 8.12 (dd, *J* = 2.8, 2.1 Hz, 1 H, 12-H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 39.7 (C-3'), 45.9 (C-12b), 60.3 (C-7), 61.1 (C-3a), 64.7 (C-6a), 73.9 (C-1), 110.4 (C-9), 118.8 (C-1'), 119.1 (C-12a), 124.2 (C-4), 124.6 (C-10), 125.1 (C-12), 127.6 (C-5), 135.6 (C-11), 150.2 (C-8a), 162.8 (C-2). IR (KBr) ν: 3412, 3308, 3191, 3078, 2896, 2178, 1602, 1574, 1542, 1518, 1487, 1471, 1284, 1268, 1234, 1173, 1136. HRMS: C₂₃H₂₂N₅O₄S₂ [M+H]⁺ -ra számolt: 496.1113, mért: 496.1109.

rac-(6aR*,9aS*,14bR*)-5-metil-2-nitro-7-tozil-7,9a,11,12,13,14b-hexahidro-5H-pirrolo[3',2':2,3]kromeno[3,4-c]kinolin-14(6H)-on [*rac*-(6aR*,9aS*,14bR*)-**230ca**]:



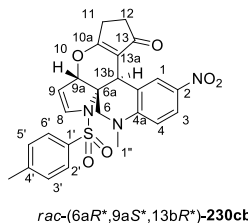
A terméket **228c** és **19a** reakciójában a B általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakcióelegyből és hideg etanollal mostuk. A szűrletet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). Az oszlopkromatográfiával nyert terméket egyesítve a kiszűrt kristályokkal kaptuk *rac*-(6aR*,9aS*,14bR*)-**230ca**, sárga por (83 %), op. 220-223 °C. R_f: 0.24 (hexán/aceton 2:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.65-1.86 (m, 3 H, 12-H, 13-H_b), 2.12-2.23 (m, 2 H, 11-H), 2.26-2.36 (m, 1 H, 13-H_a), 2.43 (s, 3 H, 2'-H), 3.08 (s, 3 H, 1'-H), 3.18 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.31 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 5.10 (s, 1 H, 14b-H), 5.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, 9a-H), 5.29 (ddd, *J* = 4.1, 3.0, 0.8 Hz, 1 H, 9-H), 6.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.85 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.70 (dd, *J* = 2.6, 1.3 Hz, 1 H, 1-H), 7.96 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1 H, 3-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.3 (C-12), 21.6 (C-2'), 29.3 (C-11), 29.4 (C-14b), 36.1 (C-13), 39.5 (C-1'), 55.0 (C-6), 68.5 (C-6a), 83.7 (C-9a), 105.5 (C-9), 110.1 (C-4), 114.7 (C-14a), 123.2 (C-14c), 124.3 (C-3), 125.8 (C-1), 127.2 (C-2', C-6'), 130.0 (C-3', C-6'), 135.8 (C-8), 137.2 (C-1'), 138.7 (C-2), 144.0 (C-4'), 149.3 (C-4a), 172.1 (C-10a), 196.4 (C-14). IR (KBr) ν: 2889, 1624, 1604, 1580, 1494, 1329, 1304, 1275, 1260, 1162, 1129. HRMS: C₂₆H₂₆N₃O₆S [M+H]⁺ -ra számolt: 508.1542, mért: 508.1539.

rac-(6aR*,9aS*,14bR*)-5,12-dimetil-2-nitro-7-tozil-5,6,9a,14b-tetrahidropirano[3',4':5,6]pirrolo[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-14(7H)-on [*rac*-(6aR*,9aS*,14bR*)-**230ce**]:



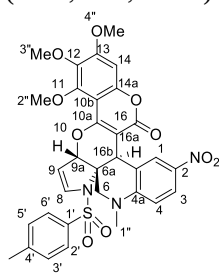
A terméket **228c** és **19e** reakciójában a B általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakcióelegyből és hideg etanollal mostuk. A szűrletet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). Az oszlopkromatográfiával nyert terméket egyesítve a kiszűrt kristályokkal kaptuk *rac*-(6aR*,9aS*,14bR*)-**230ce**, sárga por (77 %), bomlás 225 °C felett, R_f: 0.45 (hexán/kloroform/aceton 5:5:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.12 (s, 3 H, 2''-H), 2.40 (s, 3 H, 3''-H), 3.07 (s, 3 H, 1''-H), 3.29 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.04 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 5.04 (s, 1 H, 14b-H), 5.30 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H, 9a-H), 5.44-5.50 (m, 1 H, 9-H), 5.96 (s, 1 H, 11-H), 6.80 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.14 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.75 (dd, *J* = 2.6, 1.3 Hz, 1 H, 1-H), 7.96 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1 H, 3-H). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 19.2 (C-2''), 21.1 (C-3''), 30.7 (C-14b), 38.9 (C-1''), 53.7 (C-6), 67.5 (C-6a), 83.9 (C-9a), 100.3 (C-11), 100.8 (C-14a), 106.4 (C-9), 111.0 (C-4), 121.3 (C-14c), 124.0 (C-1), 124.5 (C-3), 126.3 (C-3', C-5'), 129.8 (C-2', C-6'), 136.0 (C-8), 136.7 (C-4'), 136.9 (C-2), 143.9 (C-1'), 149.6 (C-4a), 162.5 (C-12), 163.7 (C-14), 164.7 (C-10a). IR (KBr) ν: 3111, 2925, 1703, 1650, 1604, 1579, 1523, 1497, 1301, 1267, 1160, 1134. HRMS: C₂₆H₂₄N₃O₇S [M+H]⁺ -ra számolt: 522.1334, mért: 522.1330.

rac-(6aR*,9aS*,13bR*)-5-metil-2-nitro-7-tozil-5,6,9a,11,12,13b-hexahidrociklopenta[5,6]pirrolo[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-13(7H)-on [*rac*-(6aR*,9aS*,13bR*)-**230cb**]:



terméket egyesítve a kiszűrt kristályokkal kaptuk *rac*-(6a*R**,9a*S**,13b*R**)-**230cb**, sárga por (41 %), bomlás 210 °C felett. *R*_f: 0.24 (hexán/kloroform/aceton 5:5:1). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.74-1.82 (m, 1 H, 12-H_b), 2.14-2.22 (m, 2 H, 11-H), 2.35-2.39 (m, 1 H, 12-H_a), 2.41 (s, 3 H, 2''-H), 3.05 (s, 3 H, 1''-H), 3.31 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.80 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.84 (s, 1 H, 13b-H), 5.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H, 9a-H), 5.61-5.66 (m, 1 H, 9-H), 6.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.95 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.17 (dd, *J* = 2.6, 1.0 Hz, 1 H, 1-H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 21.0 (C-2'), 26.2 (C-11), 28.9 (C-13b), 32.4 (C-12), 38.8 (C-1'), 54.1 (C-6), 65.8 (C-6a), 84.9 (C-9a), 106.4 (C-9), 111.3 (C-4), 114.1 (C-13c), 122.7 (C-13a), 124.0 (C-3), 125.3 (C-1), 126.2 (C-2', C-6'), 130.1 (C-3', C-5'), 135.3 (C-8), 136.8 (C-1'), 137.4 (C-2), 143.8 (C-4'), 149.1 (C-4a), 182.2 (C-10a), 201.9 (C-13a). IR (KBr) ν: 2922, 2851, 1686, 1627, 1602, 1496, 1300, 1273, 1159, 1130, 1084. HRMS: C₂₅H₂₄N₃O₆S [M+H]⁺ -ra számolt: 494.1385, mért: 494.1381.

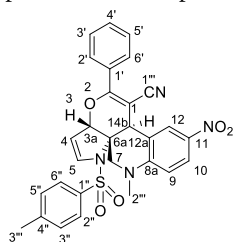
rac-(6a*R**,9a*S**,16b*R**)-11,12,13-trimetoxi-5-metil-2-nitro-7-tozil-5,6,9a,16b-tetrahidrokromeno[3',4':5,6]pirrolo[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-16(7H)-on [*rac*-(6a*R**,9a*S**,16b*R**)-**230co**]:



rac-(6a*R**,9a*S**,13b*R**)-**230co**

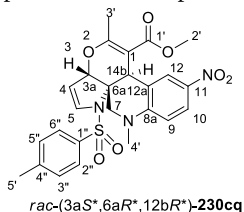
A terméket **228c** és **19o** reakciójában a B általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakcióelegyből és hideg etanollal mostuk. A szűretet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). Az oszlopkromatográfiával nyert terméket egyesítve a kiszűrt kristályokkal kaptuk *rac*-(6a*R**,9a*S**,16b*R**)-**230co**, sárga por (69 %), op. 231-233 °C. *R*_f: 0.15 (hexán/kloroform/aceton 5:5:1). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.37 (s, 3 H, 2''-H), 3.11 (s, 3 H, 1''-H), 3.69 (s, 3 H, 5''-H), 3.70 (s, 3 H, 4''-H), 3.90 (s, 3 H, 3''-H), 4.14 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, 6H_a-H), 5.22 (s, 1 H, 16b-H), 5.50 – 5.52 (m, 1 H, 9a-H), 5.52 – 5.55 (m, 1 H, 9-H), 6.83 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, 4-H), 6.92 (s, 1 H, 14-H), 7.11 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 3'-H és 5'-H), 7.61 – 7.69 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.97 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1 H, 3-H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 21.0 (C-2''), 31.8 (C-16b), 38.9 (C-1''), 53.5 (C-6), 56.6 (C-3''), 60.7 (C-5''), 62.0 (C-4''), 67.8 (C-6a), 84.9 (C-9a), 96.9 (C-14), 102.5 (C-16a), 103.1 (C-10b), 106.6 (C-9), 111.0 (C-4), 121.3 (C-16c), 123.8 (C-1), 124.5 (C-3), 126.4 (C-2' és C-6'), 129.8 (C-3', és C-5'), 136.3 (C-8), 136.7 (C-12a), 136.9 (C-2), 139.6 (C-13), 144.1 (C-4'), 149.8 (C-4a), 149.9 (C-12), 157.0 (C-11), 161.8 (C-10a), 161.9 (C-16). IR: (KBr) ν: 2990, 2940, 1697, 1603, 1495, 1451, 1332, 1307, 1291, 1275, 1260, 1157, 1136, 1096, 1036, 997. HRMS: C₃₂H₂₉N₃O₁₀S [M+Na]⁺ -ra számolt: 670.1471, mért: 670.1475.

rac-(3a*S**,6a*R**,12b*R**)-8-metil-11-nitro-2-fenil-6-tozil-6,7,8,12b-tetrahidro-3aH-pirrolo[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinoline-1-karbonitril [*rac*-(3a*S**,6a*R**,12b*R**)-**230cp**]:



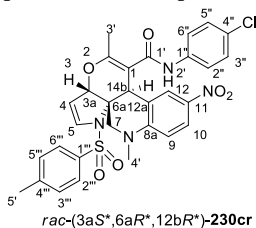
(C-3'''), 38.4 (C-12b), 39.1 (C-2'''), 52.7 (C-7), 69.5 (C-6a), 87.2 (C-3a), 89.5 (C-1), 106.4 (C-4), 111.0 (C-9), 119.6 (C-1'''), 121.6 (C-12a), 122.9 (C-12), 124.7 (C-10), 126.8 (C-2'', C-6''), 127.9 (C-3', C-5'), 128.8 (C-2', C-6'), 130.3 (C-3'', C-5''), 131.8 (C-1'), 131.8 (C-4'), 136.8 (C-5), 136.8 (C-1''), 136.9 (C-3), 144.6 (C-4''), 150.2 (C-8a), 166.6 (C-2). IR (KBr) ν : 3120, 2893, 2199, 1626, 1614, 1601, 1581, 1519, 1496, 1291, 1252, 1165, 1077. HRMS: $C_{29}H_{25}N_4O_5S$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 541.1545, mért: 541.1541.

rac-(3aS*,6aR*,12bR*)-metil 2,8-dimetil-11-nitro-6-tozil-6,7,8,12b-tetrahidro-3aH-pirrolo[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-1-karboxilát [*rac*-(3aS*,6aR*,12bR*)-230cq]:



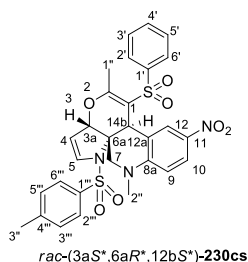
A terméket **228c** és **19q** reakciójában a B általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakcióelegyből és hideg etanollal mostuk. A szűretet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). Az oszlopkromatográfiával nyert terméket egyesítve a kiszűrt kristályokkal kaptuk *rac*-(3aS*,6aR*,12bR*)-**230cq**, sárga por (63 %), op. 168-170 °C. R_f : 0.23(hexán/kloroform/aceton 10:5:1). ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.03 (s, 3 H, 3'-H), 2.42 (s, 3 H, 5'-H), 3.05 (s, 3 H, 4'-H), 3.21 (d, J = 12.2 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.65 (s, 3 H, 2'-H), 4.12 (d, J = 12.2 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.88 (s, 1 H, 12b-H), 5.19 (d, J = 2.7 Hz, 1 H, 3a-H), 5.29-5.36 (m, 1 H, 4-H), 6.77 (d, J = 9.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.68-7.73 (m, 3 H, 2''-H, 6''-H, 12-H), 7.95 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1 H, 10-H). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 20.8 (C-3'), 21.0 (C-5'), 35.1 (C-12b), 39.0 (C-4'), 51.5 (C-2'), 53.4 (C-7), 69.6 (C-6a), 84.6 (C-3a), 106.8 (C-4), 109.1 (C-1), 110.4 (C-9), 123.2 (C-12a), 123.6 (C-12), 124.1 (C-10), 126.5 (C-3'', C-5''), 130.0 (C-2'', C-6''), 135.9 (C-5), 136.8 (C-11), 137.1 (C-1'), 144.0 (C-4''), 150.2 (C-8a), 167.0 (C-1'), 167.1 (C-2). IR (KBr) ν : 2949, 1705, 1625, 1600, 1579, 1519, 1491, 1299, 1255, 1232, 1184, 1159, 1129, 1093, 1062, 1007. HRMS: $C_{25}H_{26}N_3O_7S$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 512.1491, mért: 512.1489.

rac-(3aS*,6aR*,12bR*)-N-(4-klorofenil)-2,8-dimetil-11-nitro-6-tozil-6,7,8,12b-tetrahidro-3aH-pirrolo[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-1-karboxamid [*rac*-(3aS*,6aR*,12bR*)-230cr]:



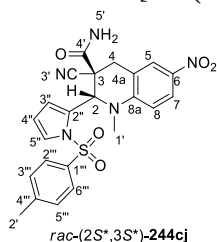
A terméket **228c** és **19r** reakciójában a B általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakcióelegyből és hideg etanollal mostuk. A szűretet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). Az oszlopkromatográfiával nyert terméket egyesítve a kiszűrt kristályokkal kaptuk *rac*-(3aS*,6aR*,12bR*)-**230cr**, sárga por, (55 %), op. 95-96 °C. R_f : 0.02 (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.92 (s, 3 H, 3'-H), 2.03 (s, 3 H, 5'-H), 3.07 (s, 3 H, 4'-H), 3.25 (d, J = 12.2 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.18 (d, J = 12.2 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.63 (s, 1 H, 12b-H), 5.20 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, 3a-H), 5.27-5.33 (m, 1 H, 4-H), 6.76 (d, J = 9.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.06 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.67-7.78 (m, 4 H, 2''-H, 6''-H, 2''-H, 6''-H), 7.95 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1 H, 10-H), 8.26-8.37 (m, 1 H, 12-H), 9.34 (s, 1 H, 2'-H). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 20.4 (C-5'), 20.7 (C-3'), 36.3 (C-12b), 39.0 (C-4'), 54.0 (C-7), 70.8 (C-6a), 84.7 (C-3a), 106.5 (C-4), 110.2 (C-9), 115.0 (C-1), 121.1 (C-2'', C-6''), 124.0 (C-10), 124.3 (C-12a), 125.3 (C-1'), 126.6 (C-12), 126.7 (C-2''', C-6'''), 128.4 (C-3'', C-5''), 129.9 (C-3''', C-5'''), 136.0 (C-5), 136.8 (C-1'''), 137.1 (C-11), 138.5 (C-4''), 143.8 (C-4'''), 150.6 (C-8a), 160.4 (C-2), 166.5 (C-1'). IR (KBr) ν : 2921, 1648, 1598, 1515, 1490, 1295, 1160. HRMS: $C_{30}H_{28}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 607.1418, mért: 607.1412.

rac-(3aS*,6aR*,12bS*)-2,8-dimetil-11-nitro-1-(fenilszulfonil)-6-tozil-6,7,8,12b-tetrahidro-3aH-pirrolo[3',2':2,3]pirano[3,4-c]kinolin [*rac*-(3aS*,6aR*,12bS*)-230cs]:



A terméket **228c** és **19s** reakciójában a B általános módszer alapján állítottuk elő. A kristályokat kiszűrtük a reakcióelegyből és hideg etanollal mostuk. A szűrletet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). Az oszlopkromatográfiával nyert terméket egyesítve a kiszűrt kristályokkal kaptuk *rac*-(3aS*,6aR*,12bS*)-**230cs**, sárga por (81 %), op. 200-203 °C. R_f: 0.06 (hexán/kloroform/aceton 10:5:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.98 (s, 3 H, 1''), 2.40 (s, 3 H, 3''-H), 2.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 7-H_b), 2.89 (s, 3 H, 2''-H), 4.06 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 7-H_a), 5.19 (s, 1 H, 12b-H), 5.21 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 4-H), 5.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 3a-H), 6.77 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, 9-H), 6.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 4'-H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.98 (dd, *J* = 9.4, 2.5 Hz, 1 H, 10-H), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.19 (s, 1 H, 12-H). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 20.0 (C-1''), 21.0 (C-3''), 39.2 (C-2''), 39.3 (C-12b), 52.3 (C-7), 70.2 (C-6a), 86.8 (C-3a), 108.0 (C-4), 110.9 (C-9), 122.3 (C-1), 123.1 (C-12a), 124.3 (C-12), 124.5 (C-10), 126.9 (C-2''', C-6'''), 127.2 (C-2', C-6'), 129.4 (C-3', C-5'), 130.1 (C-3''', C-5'''), 133.5 (C-4'), 136.4 (C-5), 137.3 (C-11, C-1'''), 141.9 (C-1'), 144.4 (C-4'''), 150.5 (C-8a), 166.3 (C-2). IR (KBr) ν: 2920, 1625, 1602, 1582, 1498, 1287, 1150. HRMS: C₂₉H₂₈N₃O₇S₂ [M+H]⁺-ra számolt: 594.1368, mért: 594.1366.

rac-(2S*,3S*)-3-ciano-1-metil-6-nitro-2-(1-tozil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-3-karboxamid [*rac*-(2S*,3S*)-**244cj**] (KM-488-2)

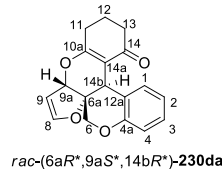


A terméket **228c** és **19j** reakciójában az I általános módszer alapján állítottuk elő. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (kloroform/aceton 40:1), *rac*-(2S*,3S*)-**244cj**, sárga por (39 %), op. 122-125 °C. R_f: 0.46 (kloroform/aceton 20:1). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37 (s, 3 H, 2'-H), 2.47 (s, 3 H, 1'-H), 3.20 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.75 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, 4-H_a), 5.77 (s, 1 H, 2-H), 6.16 (dd, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 1 H, 3''-H), 6.37 (t, *J* = 3.4 Hz, 1 H, 4''-H), 6.68 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.47-7.50 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.57 (dd, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 1 H, 5''-H), 7.70 (s, 1 H, 5'-H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.87-7.89 (m, 1 H, 5-H), 7.95-8.00 (m, 2 H, 7-H, 5'-H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 21.1 (C-2'), 30.4 (C-4), 37.4 (C-1'), 44.8 (C-3), 57.1 (C-2), 110.0 (C-8), 112.8 (C-4''), 116.0 (C-4a), 116.6 (C-3''), 117.9 (C-3'), 124.4 (C-5), 125.0 (C-5''), 125.2 (C-7), 126.9 (C-2''', C-6'''), 130.5 (C-3''', C-5'''), 131.2 (C-2''), 135.5 (C-5'''), 136.4 (C-6), 146.0 (C-1'''), 148.8 (C-8a), 164.8 (C-4'). IR (KBr) ν: 3114, 2922, 2360, 1690, 1603, 1584, 1513, 1493, 1363, 1314, 1287, 1273, 1195, 1176. HRMS: calcd for C₂₃H₂₂N₅O₅S [M+H]⁺-ra számolt: 480.1341, mért: 480.1343.

rac

H). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 21.1 (C-3'), 39.3 (C-4'), 44.3 (C-12a), 54.9 (C-3a), 55.1 (C-7), 69.7 (C-1), 70.9 (C-6a), 110.3 (C-4, C-9), 110.4 (C-1'), 120.8 (C-12), 122.1 (C-10), 124.0 (C-12a), 124.3 (C-2'', C-6''), 126.8 (C-3'', C-5''), 130.1 (C-5), 131.5 (C-11), 137.1 (C-1'), 137.4 (C-7''), 144.1 (C-4''), 151.5 (C-8a), 158.5 (C-2). IR (KBr) ν : 3418, 3318, 3210, 3099, 2320, 2175, 1623, 1602, 1579, 1561, 1517, 1488, 1467, 1314, 1291, 1157. HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 496.1113, mért: 496.1109.

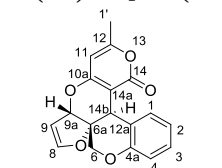
rac-(6aR*,9aS*,14bR*)-11,12,13,14b-tetrahidro-6H-kromeno[3,4-c]furo[3,2-b]kromén-14(9aH)-on [*rac*-(6aR*,9aS*,14bR*)-230da]:



rac-(6aR*,9aS*,14bR*)-230da

A terméket **228d** és **19a** reakciójában a G általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket 3 ml hideg éterrel eldörzsöltük és 2 ml hideg éterrel mostuk, *rac*-(6aR*,9aS*,14bR*)-230da fehér por, (82 %), op. 75-78 °C. R_f : 0.16 (hexán/etil-acetát 5:1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.79-1.93 (m, 1 H, 12-H_b), 1.94-2.04 (m, 1 H, 12-H_a), 2.28-2.36 (m, 2 H, 11-H), 2.37-2.48 (m, 1 H, 13-H_b), 2.51-2.61 (m, 1 H, 13-H_a), 3.98 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.04 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.57 (s, 1 H, 14b-H), 5.20 (t, J = 2.5 Hz, 1 H, 9-H), 5.38 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, 9a-H), 6.56 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 6.81-6.90 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, 3-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.1 (C-12), 29.7 (C-11), 31.0 (C-14b), 36.7 (C-13), 67.2 (C-6), 82.1 (C-9a), 82.9 (C-6a), 101.9 (C-9), 114.9 (C-14a), 116.3 (C-4), 122.0 (C-2), 123.8 (C-14c), 127.9 (C-3), 129.5 (C-1), 151.1 (C-8), 153.1 (C-4a), 172.6 (C-10a), 198.0 (C-14a). IR (KBr) ν : 2925, 2873, 2373, 2319, 1649, 1620, 1579, 1486, 1390, 1223, 1050. HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 297.1126, mért: 297.1122.

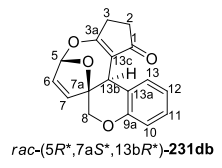
rac-(6aR*,9aS*,14bR*)-12-metil-9a,14b-dihidrofuro[3',2':2,3]pirano[3',4':5,6]pirano[3,4-c]lromén-14(6H)-on [*rac*-(6aR*,9aS*,14bR*)-230de]:



rac-(6aR*,9aS*,14bR*)-230de

A terméket **228d** és **19e** reakciójában a G általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(6aR*,9aS*,14bR*)-230de halvány sárga olaj, (97 %), R_f : 0.34 (hexán/etil-acetát 3:1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.17-2.24 (m, 3 H, 1'-H), 4.01 (d, J = 10.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.06 (d, J = 10.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.61 (s, 1 H, 14b-H), 5.20-5.25 (m, 1 H, 9-H), 5.48 (d, J = 2.7 Hz, 1 H, 9a-H), 5.74 (s, 1 H, 11-H), 6.57 (dd, J = 2.7, 0.6 Hz, 1 H, 8-H), 6.83-6.93 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 7.10-7.17 (m, 1 H, 3-H), 7.23-7.29 (m, 1 H, 1-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.0 (C-1'), 32.7 (C-14b), 67.0 (C-6), 82.3 (C-6a), 82.6 (C-9a), 101.4 (C-11), 101.5 (C-14a), 101.8 (C-9), 116.5 (C-4), 122.2 (C-2), 122.6 (C-14c), 128.4 (C-3), 129.3 (C-1), 151.4 (C-8), 153.0 (C-4a), 161.4 (C-12), 165.5 (C-10a), 165.8 (C-14). IR (KBr) ν : 2923, 2350, 2319, 1688, 1577, 1487, 1451, 1274, 1260. HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 311.0919, mért: 311.0915.

rac-(5R*,7aS*,13bR*)-2,3,8,13b-tetrahidro-5,7a-epoxiciklopenta[2,3]oxocino[5,4-c]kromén-1(5H)-on [*rac*-(5R*,7aS*,13bR*)-231db]:

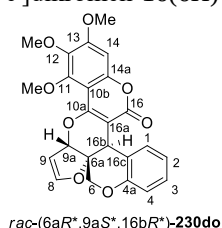


rac-(5R*,7aS*,13bR*)-231db

Egy CaCl_2 -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú gömblombikba bemértünk 100 mg **288d** benzaldehid származékot és feloldottuk 5 ml vízmentes diklórmetánban. Hozzáadtunk 57 mg (1,2 ekvivalens) vízmentes MgCl_2 -t és 60 mg (1,2 ekvivalens) ciklopenta-1,3-diont (**19b**). A reakcióelegyet 48 óráig szobahőmérsékleten kevertettük, majd az oldószert eltávolítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(5R*,7aS*,13bR*)-231db, fehér por (47 %), op. 174-176 °C. R_f : 0.11(hexán/etil-acetát 3:1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.45-2.58 (m, 2 H, 2-H), 2.58-2.72 (m, 2 H, 3-H), 4.20 (d, J = 11.6 Hz, 1 H, 8-H_b), 4.30 (s,

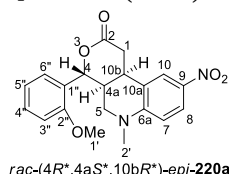
1 H, 13b-H), 4.37 (dd, $J = 11.6, 1.0$ Hz, 1 H, 8-H_a), 6.02 (dd, $J = 5.9, 1.3$ Hz, 1 H, 6-H), 6.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, 7-H), 6.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H, 5-H), 6.81-6.90 (m, 2 H, 12-H, 10-H), 6.97-7.01 (m, 1 H, 13-H), 7.09-7.16 (m, 1 H, 11-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.2 (C-3), 33.4 (C-2), 42.6 (C-13b), 68.7 (C-8), 88.1 (C-7a), 106.9 (C-5), 116.5 (C-10), 119.2 (C-13c), 121.3 (C-12), 121.4 (C-13a), 126.0 (C-6), 128.2 (C-13), 129.0 (C-11), 137.0 (C-7), 152.70 (C-9a), 179.9 (C-3a), 207.44 (C-1). IR (KBr) ν : 2924, 2853, 2349, 2318, 1681, 1610, 1486, 1377, 1348, 1254. HRMS: C₁₇H₁₅O₄ [M+H]⁺ -ra számolt: 283.0970, mért: 283.0967.

rac-(6aR*,9aS*,16bR*)-11,12,13-trimetoxi-9a,16b-dihidrofuro[2',3':5,6]pirano[3,2-c:5,4-c']dikromén-16(6H)-on [*rac*-(6aR*,9aS*,16bR*)-**230do**]:



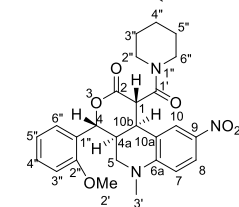
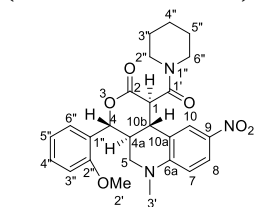
A terméket **228d** és **19o** reakciójában a G általános módszer alapján állítottuk elő. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(6aR*,9aS*,16bR*)-**230do**, színtelen olaj, (35 %), R_f : 0.16 (hexán/etil-acetát 3:1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (s, 3 H, 1'-H), 3.85 (s, 3 H, 2'-H), 3.91 (s, 3 H, 3'-H), 4.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.77 (s, 1 H, 16b-H), 5.28-5.33 (m, 1 H, 9-H), 5.74 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 9a-H), 6.57-6.62 (m, 1 H, 8-H), 6.69 (s, 1 H, 14-H), 6.80-6.90 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 7.08-7.14 (m, 1 H, 3-H), 7.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 1-H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 33.4 (C-16b), 56.4 (C-3'), 61.3 (C-1'), 62.3 (C-2'), 67.1 (C-6), 82.7 (C-6a), 83.5 (C-9a), 96.6 (C-14), 101.6 (C-9), 102.8 (C-16c), 104.8 (C-14a), 116.6 (C-2), 122.2 (C-4), 122.5 (C-16a), 128.4 (C-3), 129.2 (C-1), 140.2 (C-12), 150.6 (C-11), 151.8 (C-8), 153.3 (C-4a), 156.9 (C-13), 162.5 (C-10a), 163.8 (C-16). IR (KBr) ν : 2989, 2349, 2310, 1704, 1608, 1396, 1276, 1260. HRMS: C₂₄H₂₁O₈ [M+H]⁺ -ra számolt: 437.1236, mért: 437.1234.

rac-(4R*,4aS*,10bR*)-4-(2-metoxifenil)-6-metil-9-nitro-4,4a,5,6-tetrahidro-1H-pirano[3,4-c]kinolin-2(10bH)-on [*rac*-(4R*,4aS*,10bR*)-*epi*-**220a**]:



A terméket **18a** és **28** reakciójában a J általános módszer alapján állítottuk elő. A reakció során etanolamin (**223h**) volt a bázis. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(4R*,4aS*,10bR*)-*epi*-**220a** sárga olaj (45 %), $R_f = 0.2$ (hexán/etil-acetát 1:1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.65-2.74 (m, 2 H, 4a-H, 1-H_b), 2.93-3.01 (m, 1 H, 1-H_a), 3.07 (s, 3 H, 2'-H), 3.27-3.34 (m, 1 H, 10b-H), 3.43 (dd, $J = 12.6, 8.7$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.52 (dd, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.85 (s, 3 H, 1'-H), 5.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, 4-H), 6.56-6.62 (m, 1 H, 7-H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.02-7.07 (m, 1 H, 5''-H), 7.21-7.26 (m, 1 H, 6''-H), 7.36 (tt, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.85-7.89 (m, 1 H, 10-H), 8.03 (ddd, $J = 9.2, 2.7, 0.9$ Hz, 1 H, 8-H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 31.06 (C-10b), 34.55 (C-1), 34.91 (C-4a), 39.09 (C-2'), 50.10 (C-5), 55.69 (C-1'), 77.66 (C-4), 109.83 (C-7), 111.07 (C-3''), 121.09 (C-5''), 122.25 (C-10a), 124.39 (C-10), 125.44 (C-8), 126.77 (C-1'), 127.21 (C-6''), 130.00 (C-4''), 137.40 (C-9), 150.10 (C-6a), 155.91 (C-2''), 169.57 (C-2). IR (KBr) ν : 2939, 2840, 2371, 2320, 1735, 1603, 1495, 1316, 1296, 1249. HRMS: C₂₀H₂₀N₂O₅Na [M+Na]⁺ -ra számolt: 391.1270, mért: 391.1264.

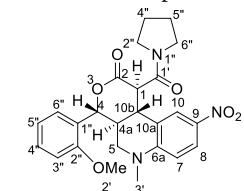
rac-(1S*,4R*,4aS*,10bR*)- és *rac*-(1R*,4R*,4aS*,10bS*)-4-(2-metoxifenil)-6-metil-9-nitro-1-(piperidin-1-karbonil)-4,4a,5,6-tetrahidro-1H-pirano[3,4-c]kinolin-2(10bH)-on [*rac*-(1R*,4R*,4aS*,10bR*)-**220a-I** és *rac*-(1S*,4R*,4aS*,10bS*)-**220a-II**]:



A terméket **18a**, **28** és **223a** reakciójában, a J általános módszer alapján állítottuk elő. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-

(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bR**)-**220a-I** és *rac*-(1*S**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-**220a-II**, sárga olaj (65 %), $R_f = 0.49$ (hexán/etil-acetát 1:2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.39-1.67 (m, 4 H, 5''-H, 4''-H), 2.05-2.15 (m, 4 H, 5''-H, 3''-H), 2.17-2.24 (m, 1 H, 4*a*-H), 2.41-2.51 (m, 1 H, 4*a*-H), 2.93 (s, 3 H, 3'-H), 3.08 (s, 3 H, 3'-H), 3.17-3.26 (m, 2 H, 6''-H), 3.36-3.47 (m, 2 H, 6''-H), 3.52 (dd, $J = 12.7, 10.1$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.61 (dd, $J = 12.8, 5.8$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.63-3.69 (m, 1 H, 5-H_b), 3.72-3.79 (m, 1 H, 5-H_a), 3.82-3.87 (m, 6 H, 2*x*2'-H), 3.88 (d, $J = 9.7$ Hz, 2 H, 1-H, 2''-H_a), 3.92 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, 10*b*-H), 3.96 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.03 (t, $J = 11.2$ Hz, 1 H, 10*b*-H), 4.08-4.17 (m, 1 H, 1-H), 5.74 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, 2''-H_a), 5.84 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.57 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 7-H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 3'''-H), 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 3'''-H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 5'''-H), 7.30-7.39 (m, 3 H, 2*x*4'''-H, 6'''-H), 7.54 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H, 6'''-H), 7.72-7.76 (m, 1 H, 10-H), 7.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 10-H), 7.93-7.99 (m, 1 H, 8-H), 8.01 (ddd, $J = 9.2, 2.6, 1.1$ Hz, 1 H, 8-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 24.37 és 24.66 (C-5''), 25.59 (C-4''), 26.10 és 26.28 (C-3''), 33.93 (C-4*a*), 34.20 (C-10*b*), 37.41 (C-4*a*), 38.46 (C-10*b*), 38.98 és 39.27 (C-3'), 43.95 (C-4''), 46.83 (C-1), 47.00 (C-2''), 47.72 (C-2''), 48.01 (C-5), 50.37 és 51.61 (C-6''), 51.70 (C-1), 55.58 és 55.82 (C-2'), 77.67 és 78.86 (C-4), 109.31 és 109.54 (C-7), 110.41 és 111.31 (C-3'''), 121.20 és 121.25 (C-5'''), 121.35 (C-10*a*), 121.78 (C-10), 122.22 (C-10*a*), 124.62 (C-1'''), 124.86 (C-10), 125.23 és 125.56 (C-8), 126.18 (C-1'''), 127.69 és 128.29 (C-6'''), 129.77 és 130.65 (C-4'''), 137.04 és 137.09 (C-9), 149.55 és 150.31 (C-6*a*), 155.36 és 157.13 (C-2'''), 165.96 és 166.77 (C-1'), 166.84 és 167.08 (C-2). IR: (KBr) ν : 3005, 2989, 2936, 2848, 2169, 1574, 1530, 1492, 1453, 1437, 1300, 1275, 1260, 1178, 1112, 1077, 1051. HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 461.2188, mért: 461.2187.

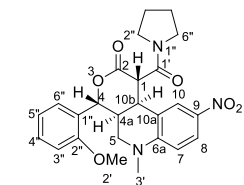
rac-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bR**)-4-(2-metoxifenil)-6-metil-9-nitro-1-(pirrolidin-1-karbonil)-4,4*a*,5,6-tetrahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]kinolin-2(10*b*H)-on [*rac*-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bR**)-**220b-I**]:



rac-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bR**)-**220b-I**

A terméket **18a** és **28** reakciójában a J általános módszer alapján állítottuk elő. A reakció során pirrolidin (**223b**) volt a bázis. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bR**)-**220b-I**, narancssárga olaj (3 %). $R_f = 0.46$ (hexán/etil-acetát 1:2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.00-2.26 (m, 4 H, 3''-H, 4''-H), 2.39-2.51 (m, 1 H, 4*a*-H), 2.89-3.00 (m, 4 H, 5-H_b, 3'-H), 3.42 (t, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.63-3.72 (m, 1 H, 2''-H_a), 3.72-3.81 (m, 1 H, 2''-H_b), 3.86 (s, 5 H, 5''-H_a, 2'-H), 3.96 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, 1-H), 4.05 (t, $J = 11.2$ Hz, 1 H, 10*b*-H), 4.09-4.19 (m, 1 H, 5''-H_b), 5.76 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, 4-H), 6.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.96 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1 H, 3'''-H), 6.98-7.08 (m, 1 H, 5'''-H), 7.32-7.43 (m, 2 H, 4'''-H és 6'''-H), 7.77 (dd, $J = 2.6, 1.4$ Hz, 1 H, 10-H), 8.01 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1 H, 8-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 24.68 (C-4''), 26.13 (C-3''), 37.46 (C-4*a*), 38.50 (C-10*b*), 39.30 (C-3'), 47.03 (C-5''), 47.75 (C-2''), 51.64 (C-5), 51.72 (C-1), 55.84 (C-2'), 78.78 (C-4), 109.32 (C-7), 111.31 (C-3'''), 121.28 (C-5'''), 121.81 (C-10), 122.24 (C-10*a*), 124.63 (C-1'''), 125.28 (C-8), 128.31 (C-6'''), 130.67 (C-4'''), 137.15 (C-9), 150.30 (C-6*a*), 157.14 (C-2'''), 166.75 (C-1'), 166.85 (C-2). IR: (KBr) ν : 2920, 1632, 1599, 1526, 1495, 1461, 1430, 1299, 1274, 1257, 1220, 1181, 1107, 1097. HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 447.2032, mért: 447.2027.

rac-(1*S**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-4-(2-metoxifenil)-6-metil-9-nitro-1-(pirrolidin-1-karbonil)-4,4*a*,5,6-tetrahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]kinolin-2(10*b*H)-on [*rac*-(1*S**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-**220b-II**]:

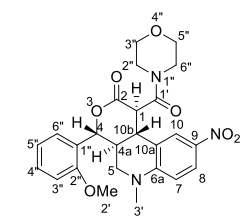


rac-(1*S**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-**220b-II**

A terméket **18** és **28** reakciójában a J általános módszer alapján állítottuk elő. A reakció során pirrolidin (**223b**) volt a bázis. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(1*S**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-**220b**, narancssárga olaj (18 %), $R_f = 0.46$

(hexán/etil-acetát 1:2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.78 (m, 2 H, 4''-H), 1.80-1.91 (m, 2 H, 3''-H), 2.61-2.73 (m, 3 H, 2''-H, 4a-H), 3.10 (d, $J = 2.9$ Hz, 3 H, 3'-H), 3.47-3.67 (m, 7 H, 2''-H, 5''-H, 5-H, 1-H), 3.84 (s, 3 H, 2'-H), 3.84-3.89 (m, 1 H, 10b-H), 5.86 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.90 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1 H, 3'''-H), 7.13 (ddd, $J = 7.6, 6.8, 1.1$ Hz, 1 H, 5'''-H), 7.34 (td, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1 H, 4'''-H), 7.58 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1 H, 6'''-H), 7.74-7.80 (m, 1 H, 10-H), 8.02 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1 H, 8-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 24.54 (C-4''), 25.95 (C-3''), 33.70 (C-4a), 34.19 (C-10b), 39.05 (C-3'), 46.44 (C-2''), 47.36 (C-5''), 49.82 (C-1), 50.35 (C-5), 55.60 (C-2'), 77.74 (C-4), 109.54 (C-7), 110.39 (C-3''), 121.17 (C-10a), 121.29 (C-5'''), 124.56 (C-10), 125.60 (C-8), 126.15 (C-1'''), 127.77 (C-6'''), 129.80 (C-4'''), 137.01 (C-9), 149.55 (C-6a), 155.33 (C-2'''), 166.20 (C-1'), 167.01 (C-2). IR: (KBr) ν : 2922, 1635, 1601, 1528, 1490, 1466, 1432, 1299, 1274, 1259, 1221, 1181, 1107, 1097. HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 447.2032, mért: 447.2029.

rac-(1*R**,4*R**,4a*S**,10*bR**)-4-(2-metoxifenil)-6-metil-1-(morfoline-4-karbonil)-9-nitro-4,4a,5,6-tetrahydro-1*H*-pirano[3,4-*c*]kinolin-2(10*bH*)-on [*rac*-(1*R**,4*R**,4a*S**,10*bR**)-220*c-I*]:

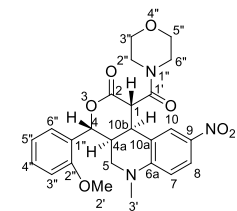


rac-(1*R**,4*R**,4a*S**,10*bR**)-220*c-I*

A terméket **18a** és **28** reakciójában a J általános módszer alapján állítottuk elő. A reakció során morfolin (**223c**) volt a bázis. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(1*R**,4*R**,4a*S**,10*bR**)-220*c-I* narancssárga olaj (16 %), $R_f = 0.51$ (hexán/etil-acetát 1:2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.43-2.53 (m, 1 H, 4a-H), 2.91-2.99 (m, 4 H, 3'-H, 5-H_b), 3.42 (t, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.81-3.89 (m, 5 H, 2'-H, 2''-H), 3.88-4.01 (m, 6 H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 4.07-4.18 (m, 2 H, 10b-H, 1-H), 5.73 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, 4-

H), 6.46 (dd, $J = 9.3, 1.4$ Hz, 1 H, 7-H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 3'''-H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 5'''-H), 7.33 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1 H, 6'''-H), 7.35-7.42 (m, 1 H, 4'''-H), 7.68-7.77 (m, 1 H, 10-H), 7.92-8.06 (m, 1 H, 8-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 37.41 (C-4a), 38.36 (C-10b), 39.29 (C-3'), 43.56 (C-6''), 47.69 (C-2''), 48.60 (C-1), 51.66 (C-5), 55.87 (C-2'), 66.62 (C-3'' és C-5''), 78.89 (C-4), 109.36 (C-7), 111.37 (C-3'''), 121.33 (C-5'''), 121.58 (C-10), 122.05 (C-10a), 124.48 (C-1'''), 125.40 (C-8), 128.29 (C-6'''), 130.77 (C-4'''), 137.10 (C-9), 150.33 (C-6a), 157.15 (C-2'''), 166.44 (C-1'), 166.92 (C-2). IR: (KBr) ν : 3004, 2988, 2848, 2348, 2175, 1602, 1570, 1522, 1491, 1457, 1431, 1397, 1361, 1311, 1275, 1260, 1232, 1220, 1177, 1114. HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 463.1981, mért: 463.1975.

rac-(1*S**,4*R**,4a*S**,10*bS**)-4-(2-metoxifenil)-6-metil-1-(morfoline-4-karbonil)-9-nitro-4,4a,5,6-tetrahydro-1*H*-pirano[3,4-*c*]kinolin-2(10*bH*)-on [*rac*-(1*S**,4*R**,4a*S**,10*bS**)-220*c-II*]:

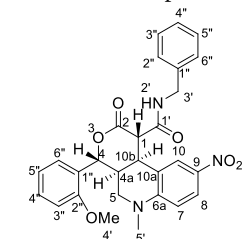


rac-(1*S**,4*R**,4a*S**,10*bS**)-220*c-II*

A terméket a **18a** és **28** reakciójában az J általános módszer alapján állítottuk elő. A reakció során morfolin (**223c**) volt a bázis. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(1*S**,4*R**,4a*S**,10*bS**)-220*c-II*, narancssárga olaj (9 %), $R_f = 0.6$ (hexán/etil-acetát 1:2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.69-2.76 (m, 1 H, 4a-H), 3.10-3.16 (m, 4 H, 6''-H_b, 3'-H), 3.19-3.25 (m, 1 H, 5''-H_b), 3.43-3.70 (m, 4 H, 5-H, 5''-H_a, 6''-H_a), 3.71-3.79 (m, 4 H, 3''-H, 2''-H), 3.83 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, 1-H), 3.86 (s, 3 H, 2'-H), 3.98 (dd, $J = 9.8, 4.7$ Hz, 1 H, 10b-H), 5.88 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 4-H), 6.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 3'''-H), 7.09-7.18 (m, 1 H, 5'''-H), 7.35-7.40 (m, 1 H, 4'''-H), 7.46-7.56 (m, 1 H, 6'''-H), 7.77-7.82 (m, 1 H, 10-H), 8.04 (ddd, $J = 9.2, 2.7, 0.7$ Hz, 1 H, 8-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 33.91 (C-4a), 33.99 (C-10b), 39.01 (C-3'), 43.18 (C-2''), 46.75 (C-1), 47.22 (C-6''), 50.40 (C-5), 55.64 (C-2'), 66.50 (C-5''), 66.83 (C-3''), 77.92 (C-4), 109.69 (C-

7), 110.55 (C-3'''), 121.21 (C-10a), 121.26 (C-5'''), 124.84 (C-10), 125.69 (C-8), 126.03 (C-1'''), 127.54 (C-6'''), 129.94 (C-4'''), 137.22 (C-9), 149.53 (C-6a), 155.40 (C-2'''), 166.29 (C-1'), 166.85 (C-2). IR: (KBr) ν : 3001, 2989, 2847, 2345, 2174, 1600, 1579, 1522, 1492, 1458, 1430, 1398, 1360, 1310, 1277, 1261, 1234, 1219, 1179, 1111. HRMS: $C_{25}H_{27}N_4O_5$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 463.1981, mért: 463.1977.

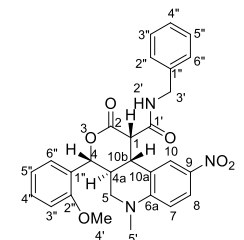
rac-(1S*,4R*,4aS*,10bS*)-N-benzil-4-(2-metoxifenil)-6-metil-9-nitro-2,4,4a,5,6,10b-hexahidro-1H-pirano[3,4-c]kinolin-1-karboxamid [*rac*-(1S*,4R*,4aS*,10bS*)-**220i-II**]:



rac-(1S*,4R*,4aS*,10bS*)-**220i-II**

A terméket a **18a** és **28** reakciójában a J általános módszer alapján állítottuk elő. A reakció során benzil-amin (**223i**) volt a bázis. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(1S*,4R*,4aS*,10bS*)-**220i-II**, narancssárga olaj (4 %), $R_f = 0.43$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.83-2.89 (m, 1 H, 4a-H), 3.08 (s, 3 H, 5'-H), 3.33 (dd, $J = 12.8, 7.6$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.62-3.68 (m, 1 H, 5-H_a), 3.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H, 1-H), 3.80 (s, 3 H, 4'-H), 4.00-4.05 (m, 1 H, 10b-H), 4.46-4.53 (m, 1 H, 3''-H_b), 4.59-4.65 (m, 1 H, 3''-H_a), 5.70 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, 4-H), 6.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.83-6.89 (m, 1 H, 4''-H), 6.91-6.96 (m, 1 H, 3'''-H), 7.00-7.08 (m, 1 H, 5'''-H), 7.22-7.26 (m, 1 H, 6'''-H), 7.26-7.31 (m, 3 H, 3''-H, 5''-H), 7.31-7.36 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.36-7.40 (m, 1 H, 4'''-H), 7.97-8.03 (m, 1 H, 10-H), 8.03-8.11 (m, 2 H, 8-H, 2'-H). ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 32.85 (C-4a), 32.98 (C-10b), 39.08 (C-5'), 44.47 (C-5), 50.63 (C-3'), 51.05 (C-1), 55.63 (C-4'), 78.54 (C-4), 109.59 (C-7), 111.00 (C-3'''), 120.26 (C-10a), 121.20 (C-5'''), 124.17 (C-4'), 125.60 (C-1'''), 125.67 (C-6'''), 127.87 (C-2'' és C-6''), 128.92 (C-1''), 130.13 (C-3'' és C-5''), 130.26 (C-4''), 137.66 (C-9), 149.99 (C-6a), 156.10 (C-2'''), 165.27 (C-1'), 168.16 (C-2). IR: (KBr) ν : 2922, 2855, 1749, 1677, 1649, 1601, 1520, 1497, 1469, 1439, 1360, 1325, 1300, 1279, 1260, 1186, 1107. HRMS: $C_{27}H_{25}N_4O_4$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 469.1875, mért: 469.1871.

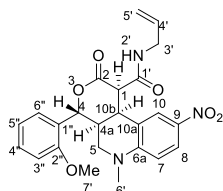
rac-(1S*,4R*,4aS*,10bR*)-N-benzil-4-(2-metoxifenil)-6-metil-9-nitro-2,4,4a,5,6,10b-hexahidro-1H-pirano[3,4-c]kinolin-1-karboxamid [*rac*-(1S*,4R*,4aS*,10bR*)-**220i-I**]:



rac-(1S*,4R*,4aS*,10bR*)-**220i-I**

A terméket **18a** és **28** reakciójában a J általános módszer alapján állítottuk elő. A reakció során benzil-amin (**223i**) volt a bázis. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(1S*,4R*,4aS*,10bR*)-**220i-I**, narancssárga olaj (21 %), $R_f = 0.18$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2.66 (dd, $J = 9.3,$

rac-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-*N*-allil-4-(2-metoxifenil)-6-metil-9-nitro-2-oxo-2,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]kinoline-1-carboxamid [*rac*-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-220I]:

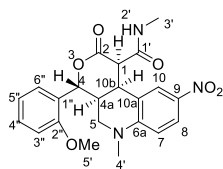


rac-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-220I-III

A terméket **18a** és **28** reakciójában a J általános módszer alapján állítottuk elő. A reakció során allil-amin (**223I**) volt a bázis. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-220I-III, narancssárga olaj (37 %), $R_f = 0.12$ (hexán/etil-acetát 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 2.77 (dt, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1 H, 4*a*-H), 3.15 (s, 3 H, 7'-H), 3.54 (dd, $J = 12.9, 9.6$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.75 (dd, $J = 13.0, 5.3$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H, 3'-H_a), 3.84 (ddd, $J = 7.2, 3.6, 1.4$ Hz, 1 H, 3'-H_b), 3.88 (s, 3 H, 7'-H), 3.89 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 1 H, 1-H), 4.94 – 5.01 (m, 1 H, 10*b*-H), 5.08 – 5.15 (m, 1 H, 5'-H_b), 5.73 – 5.82 (m, 1 H, 5'-H_a), 5.83 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.76 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 7.03 – 7.13 (m, 1 H, 7-H), 7.38 (td, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.48 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.95 – 8.01 (m, 2 H, 10-H, 8-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 32.7 (C-4*a*), 33.1 (C-1), 39.1 (C-6'), 42.7 (C-5), 50.6 (C-10*b*), 50.9 (C-3'), 55.6 (C-7'), 78.5 (C-4), 109.5 (C-7), 110.9 (C-3'), 117.0 (C-5'), 120.1 (C-1'), 121.1 (C-5''), 124.1 (C-10), 125.5 (C-10*a*), 125.6 (C-8), 127.9 (C-6''), 130.2 (C-4''), 133.5 (C-4'), 137.1 (C-9), 149.9 (C-6*a*), 156.1 (C-2''), 165.3 (C-1'), 168.2 (C-2). IR: (KBr) ν : 2920, 2849, 1745, 1682, 1648, 1600, 1525, 1499, 1469, 1430, 1355, 1317, 1304, 1276, 1260, 1189, 1101. HRMS: C₂₄H₂₆N₃O₆ [M+H]⁺ -ra számolt: 452.1821, mért: 452.1825.

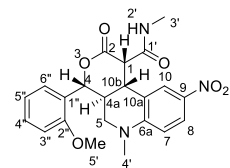
rac-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-4-(2-metoxifenil)-*N*,6-dimetil-9-nitro-2-oxo-2,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]kinolin-1-carboxamid [*rac*-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-220j-III]:



rac-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-220j-III

A terméket **18a** és **28** reakciójában a J általános módszer alapján állítottuk elő. A reakció során metilamin (**223j**) volt a bázis amit metilamin hidrokloridból szabadítottunk fel 1 ekvivalens K₂CO₃-al. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bS**)-220j-III, narancssárga olaj (24 %), $R_f = 0.19$ (hexán/etil-acetát 1:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 3 H, 3'-H), 2.66 (dd, $J = 8.6, 4.7$ Hz, 1 H, 4*a*-H), 2.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, 1-H), 3.04 (s, 3 H, 4'-H), 3.32 (dd, $J = 13.3, 8.6$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.58 (dd, $J = 8.4, 4.6$ Hz, 1 H, 10*b*-H), 3.64 (dd, $J = 13.2, 4.9$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.80 (s, 3 H, 5'-H), 5.72 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, 4-H), 6.74 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 7-H), 7.04 – 7.10 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.37 – 7.43 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 7.70 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 10-H), 7.97 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1 H, 8-H), 8.11 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, 2'-H). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.0 (C-4*a*), 33.7 (C-4'), 36.8 (C-10*b*), 49.6 (C-5), 50.8 (C-3'), 53.0 (C-1), 55.6 (C-5'), 76.1 (C-4), 109.6 (C-3''), 109.7 (C-5''), 110.0 (C-7), 111.1 (C-10), 120.0 (C-10*a*), 120.5 (C-8), 125.4 (C-4''), 126.6 (C-1''), 127.2 (C-6''), 135.3 (C-9), 150.2 (C-6*a*), 155.6 (C-1'), 166.9 (C-2''), 167.7 (C-2). IR: (KBr) ν : 2990, 1716, 1650, 1599, 1484, 1460, 1279, 1242, 1182, 1137, 1080. HRMS: C₂₂H₂₄N₃O₆ [M+H]⁺ -ra számolt: 426.1665, mért: 426.1664.

rac-(1*R**,4*R**,4*aS**,10*bR**)-4-(2-metoxifenil)-*N*,6-dimetil-9-nitro-2-oxo-2,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]kinolin-1-carboxamid [*rac*-(1*S**,4*R**,4*aS**,10*bR**)-220j-IV]:

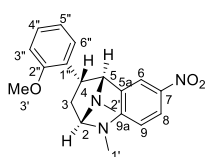


rac-(1*S**,4*R**,4*aS**,10*bR**)-220j-IV

A terméket **18a** és **28** reakciójában a J általános módszer alapján állítottuk elő. A reakció során metilamin (**223j**) volt a bázis amit metilamin hidrokloridból szabadítottunk fel 1 ekvivalens K₂CO₃-al. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(1*S**,4*R**,4*aS**,10*bR**)-220j-IV, narancssárga olaj (24 %), $R_f = 0.35$ (hexán/etil-acetát 1:1).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.65 (d, $J = 4.6$ Hz, 3 H, 3'-H), 2.71 (dq, $J = 10.1, 5.1$ Hz, 1 H, 4a-H), 2.84 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, 1-H), 3.05 (s, 3 H, 4'-H), 3.31 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.61 – 3.68 (m, 2 H, 5-H_a, 10b-H), 3.83 (s, 3 H, 5'-H), 5.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.75 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.05 – 7.10 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.35 – 7.42 (m, 1 H, 4''-H), 7.42 – 7.47 (m, 1 H, 6''-H), 7.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 10-H), 7.96 – 8.03 (m, 2 H, 8-H, 2'-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 25.5 (C-4a), 32.9 (C-4'), 33.7 (C-1), 38.4 (C-10b), 49.5 (C-5), 50.7 (C-3'), 55.5 (C-5'), 75.9 (C-4), 109.7 (C-3''), 111.1 (C-7), 120.0 (C-10a), 120.3 (C-5''), 123.5 (C-10), 124.8 (C-8), 126.5 (C-1'), 127.0 (C-4''), 129.5 (C-6''), 135.4 (C-9), 150.1 (C-6a), 155.6 (C-1'), 166.6 (C-2''), 167.4 (C-2). IR: (KBr) ν : 2994, 1719, 1652, 1602, 1489, 1462, 1288, 1245, 1180, 1139, 1077. HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 426.1665, mért: 426.1668.

rac-(2*R**,4*R**,5*R**)-4-(2-metoxifenil)-1,10-dimetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2,5-epiminobenzo[b]azepin [*rac*-(2*R**,4*R**,5*R**)-227j]:

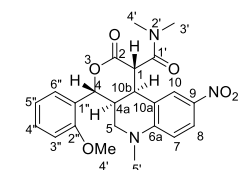


rac-(2*R**,4*R**,5*R**)-227j

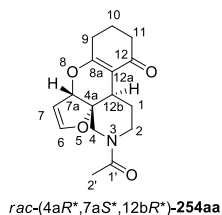
A terméket **18a** és **28** reakciójában a J általános módszer alapján állítottuk elő.

A reakció során metil-amin (**223j**) volt a bázis, amit 6*M*-os metanolos oldatként adtunk hozzá a reakcióelegyhez. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(2*R**,4*R**,5*R**)-227j, sárga olaj (16 %), $R_f = 0.30$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (dt, $J = 13.1, 5.0$ Hz, 1 H, 3-H_b), 2.32 (s, 3 H, 2'-H), 2.50 (dd, $J = 13.1, 9.3$ Hz, 1 H, 3-H_a), 3.05 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H, 5-H), 3.80 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H, 4-H), 3.83 (s, 3 H, 3'-H), 4.29 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, 2-H), 6.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 9-H), 6.86 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1 H, 3''-H), 6.97 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.49 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.85 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 6-H), 8.06 (dt, $J = 9.1, 1.8$ Hz, 1 H, 8-H). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 34.14 (C-2'), 36.05 (C-1'), 42.72 (C-3), 45.94 (C-4), 55.52 (C-3'), 69.72 (C-5), 81.53 (C-2), 107.82 (C-9), 110.28 (C-3''), 120.80 (C-5''), 122.89 (C-8), 123.35 (C-5a), 125.53 (C-6), 126.12 (C-6''), 127.50 (C-4''), 133.41 (C-1'), 137.08 (C-7), 148.26 (C-9a), 156.52 (C-2''). IR: (KBr) ν : 2938, 1603, 1575, 1518, 1488, 1459, 1440, 1306, 1276, 1238, 1169, 1108, 1050, 1024. HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 340.1661, mért: 340.1665.

rac-(1*S**,4*R**,4a*S**,10b*S**)-4-(2-metoxifenil)-*N,N,N*,6-trimetil-9-nitro-2-oxo-2,4,4a,5,6,10b-hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]kinolin-1-karboxamid [*rac*-(1*S**,4*R**,4a*S**,10b*S**)-220e-II]:

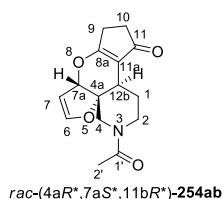


rac-(4a*R**,7aS*,12b*R**)-3-acetil-1,3,4,7a,9,10,11,12b-oktahidrofuro[3',2':2,3]kromeno[3,4-c]piridin-12(2H)-on [*rac*-(4a*R**,7aS*,12b*R**)-254aa]:



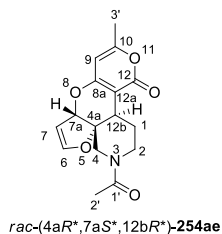
A terméket **252a** és **19a** reakciójában a H általános módszer alapján állítottuk elő. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 1:1), *rac*-(4a*R**,7aS*,12b*R**)-**254aa**, halvány sárga olaj (82 %), $R_f = 0.44$ (hexán/aceton 1:1). ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ 1.26 – 1.40 (m, 2 H, 1- H_a), 1.71 – 1.85 (m, 5 H, 10-H, 1- H_b), 1.90 – 1.99 (m, 2 H, 10-H), 2.11 (s, 6 H, 2x2'-H), 2.25 (dd, $J = 8.3, 5.1$ Hz, 4 H, 11-H), 2.28 – 2.37 (m, 4 H, 9-H), 2.66 (d, $J = 13.0$ Hz, 2 H, 4- H_b), 3.16 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 2 H, 12b-H), 3.21 – 3.32 (m, 2 H, 2- H_b), 3.92 – 4.02 (m, 2 H, 2- H_a), 4.56 (dd, $J = 13.0, 1.8$ Hz, 2 H, 4- H_a), 5.01 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 7a-H), 5.15 – 5.20 (m, 1 H, 7-H), 6.68 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 6-H). ^{13}C NMR (100 MHz, Aceton- d_6) δ 21.3 (C-10), 21.3 és 21.4 (C-2'), 31.7 (C-1), 31.8 (C-12b), 37.1 (C-11), 41.4 és 46.1 (C-4), 46.6 és 51.2 (C-2), 83.1 (C-7a), 86.8 (C-4a), 102.3 (C-7), 115.5 (C-12a), 152.0 és 152.2 (C-6), 169.7 (C-1'), 172.4 (C-8a), 195.7 (C-12). IR: (KBr) ν : 2945, 1623, 1425, 1390, 1367, 1276, 1261, 1185, 1160, 1060. HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 290.1392, mért: 290.1388.

rac-(4a*R**,7aS*,11b*R**)-3-acetil-3,4,7a,9,10,11b-hexahidro-1H-ciklopenta[5,6]furo[3',2':2,3]pirano[3,4-c]piridin-11(2H)-on [*rac*-(4a*R**,7aS*,11b*R**)-254ab]:



A terméket **252a** és **19b** reakciójában a H általános módszer alapján állítottuk elő. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 1:1) *rac*-(4a*R**,7aS*,11b*R**)-**254ab**, halvány sárga olaj (32 %), $R_f = 0.25$ (hexán/aceton 1:1). ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ 1.33 – 1.54 (m, 2 H, 1-H), 1.81 – 1.95 (m, 2 H, 1-H), 2.04 – 2.07 (m, 6 H, 2x2'-H), 2.29 – 2.35 (m, 2 H, 10-H), 2.39 – 2.45 (m, 1 H, 9- H_a), 2.46 – 2.51 (m, 1 H, 9- H_b), 2.51 – 2.59 (m, 1 H, 2- H_b), 2.85 – 2.96 (m, 1 H, 11b-H), 3.02 (d, $J = 13.9$ Hz, 1 H, 4- H_b), 3.07 – 3.18 (m, 1 H, 2- H_b), 3.66 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H, 4- H_b), 3.86 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H, 4- H_a), 3.89 – 4.01 (m, 1 H, 2- H_a), 4.52 – 4.65 (m, 2 H, 4- H_a és 2- H_a), 5.96 – 6.06 (m, 1 H, 7-H), 6.44 (s, 1 H, 7a-H), 6.49 – 6.58 (m, 3 H, 7a-H, 2x 6-H). ^{13}C NMR (100 MHz, Aceton- d_6) δ 21.4 és 21.6 (C-2'), 28.1 és 28.2 (C-9), 28.8 (C-1), 33.9 (C-10), 41.3 (C-2), 44.3 (C-11b), 45.9 (C-2), 47.1 és 52.6 (C-4), 90.8 és 91.2 (C-4a), 107.6 és 107.9 (C-7a), 119.6 és 119.8 (C-11a), 125.3 és 125.5 (C-7), 139.7 és 140.0 (C-6), 169.1 és 169.4 (C-1'), 177.9 és 178.1 (C-8a), 205.1 és 205.1 (C-11). IR: (KBr) ν : 2926, 1682, 1641, 1608, 1467, 1448, 1394, 1358, 1307, 1270, 1256, 1197, 1124, 1070. HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ -ra számolt: 276.1235, mért: 276.1231.

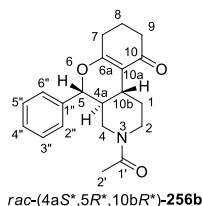
rac-(4a*R**,7aS*,12b*R**)-3-acetil-10-metil-3,4,7a,12b-tetrahidro-1H-furo[3',2':2,3]pirano[3',4':5,6]pirano[3,4-c]piridin-12(2H)-on [*rac*-(4a*R**,7aS*,12b*R**)-254ae]:



A terméket **252a** és **19e** reakciójában a H általános módszer alapján állítottuk elő. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 2:1) *rac*-(4a*R**,7aS*,12b*R**)-**254ae**, halvány sárga olaj (52 %), $R_f = 0.11$ (hexán/aceton 1:1). ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ 1.40 – 1.52 (m, 2 H, 1- H_b), 1.91 – 1.99 (m, 2 H, 1- H_a), 2.13 (s, 6 H, 2x2'-H), 2.15 (s, 6 H, 2x3'-H), 2.74 (d, $J = 13.1$ Hz, 2 H, 4- H_b), 3.12 – 3.23 (m, 2 H, 12b-H), 3.27 – 3.40 (m, 2 H, 2- H_b), 3.98 – 4.09 (m, 2 H, 2- H_a), 4.56 – 4.67 (m, 2 H, 4- H_a), 5.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 7a-H), 5.20 – 5.25 (m, 1 H, 7-H), 5.90 (s, 1 H, 9-H), 6.73 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 6-H). ^{13}C NMR (100 MHz, Aceton- d_6) δ 19.68 (C-3'), 21.33 (C-2'), 30.99 (C-1),

33.45 (C-12b), 41.17 (C-4), 45.90 (C-4), 46.36 (C-2), 50.94 (C-2), 83.30 (C-7a), 83.58 (C-7a), 86.15 (C-4a), 101.36 (C-9), 102.06 (C-12a), 102.30 (C-7), 152.41 (C-6), 152.62 (C-6), 161.84 (C-10), 163.63 (C-12), 165.98 (C-8a), 169.86 (C-1'). IR: (KBr) ν : 2922, 2853, 1707, 1645, 1611, 1587, 1448, 1408, 1275, 1051, 1030. HRMS: $C_{16}H_{18}NO_5$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 304.1184, mért: 304.1183.

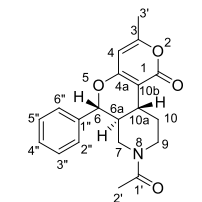
rac-(4a*S**,5*R**,10b*R**)-3-acetil-5-fenil-3,4,4a,5,7,8,9,10b-oktahidro-1H-kromeno[3,4-c]piridin-10(2H)-on [*rac*-(4a*S**,5*R**,10b*R**)-256ba]:



rac-(4a*S**,5*R**,10b*R**)-256b

A terméket **252b** és **19a** reakciójában az I általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (kloroform/aceton 10:1 *rac*-(4a*S**,5*R**,10b*R**)-256ba, halvány sárga olaj (92 %), R_f = 0.23 (kloroform/aceton 10:1). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 – 1.13 (m, 2 H, 1'-H), 1.70 (s, 3 H, 2'-H), 1.71 – 1.82 (m, 2 H, 4a-H), 1.88 – 2.00 (m, 4 H, 2x9-H), 2.04 (s, 3 H, 2'-H), 2.21 – 2.28 (m, 1 H, 10b-H), 2.28 – 2.36 (m, 1 H, 10b-H), 2.36 – 2.56 (m, 8 H, 2x7-H, 2x8-H), 2.57 – 2.67 (m, 1 H, 1-H_a), 2.67 – 2.76 (m, 1 H, 4-H_b), 2.89 – 3.04 (m, 2 H, 4-H_a, 4-H_b), 3.09 – 3.23 (m, 2 H, 2-H_a, 2-H_b), 3.78 – 3.91 (m, 1 H, 2-H_a), 4.10 – 4.19 (m, 1 H, 4-H_a), 4.59 (d, J = 10.3 Hz, 2 H, 2x5-H), 4.65 – 4.74 (m, 1 H, 4-H_a), 7.29 – 7.36 és 7.39 – 7.49 (m, 2x5 H, 2x Ph). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 20.3 és 21.2 (C-7), 21.7 és 29.0 (C-2'), 29.0 és 29.4 (C-1), 30.0 (C-8), 37.3 és 37.4 (C-10), 37.4 és 37.5 (C-9b), 42.0 és 43.2 (C-4), 43.7 és 45.6 (C-4a), 46.7 és 48.3 (C-2), 81.1 és 82.0 (C-5), 113.9 és 114.2 (C-9a), 126.9, 127.2, 129.1, 129.4 és 129.5 (2xPh), 136.5 és 136.9 (C-1'), 168.9 és 169.3 (C-1'), 172.0 és 172.5 (C-6a), 197.7 és 198.0 (C-10). IR: (KBr) ν : 2924, 2854, 1646, 1604, 1454, 1387, 1277, 1256, 1228, 1188, 1162, 1084. HRMS: $C_{20}H_{24}NO_3$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 326.1756, mért: 326.1758.

rac-(6*R**,6a*S**,10a*R**)-8-acetil-3-metil-6-fenil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidropirano[3',4':5,6]pirano[3,4-c]piridin-1(6H)-on [*rac*-(6*R**,6a*S**,10a*R**)-256be]:

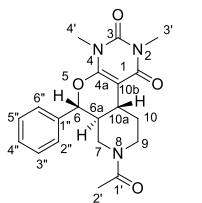


rac-(6*R**,6a*S**,10a*R**)-256be

A terméket **252b** és **19e** reakciójában az I általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (kloroform/etil-acetát 10:1 *rac*-(6*R**,6a*S**,10a*R**)-256be, halvány sárga olaj (37 %), R_f = 0.37 (kloroform/etil-acetát 10:1). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 – 1.28 (m, 2 H, 2x10-H_b), 1.74 – 1.87 (m, 2 H, 2x10a-H), 1.94 – 2.10 (m, 4 H, 2'-H és 7-H_b), 2.15 – 2.23 (m, 6 H, 2'-H és 3'-H), 2.54 – 2.71 (m, 2 H, 10-H_a és 7-H_b), 2.71 – 2.81 (m, 1 H, 9-H_b), 3.06 – 3.18 (m, 1 H, 9-H_b), 3.18 – 3.30 (m, 1 H, 9-H_a), 3.85 – 3.97 (m, 1 H, 9-H_a), 4.16 – 4.26 (m, 1 H, 7-H_a), 4.74 (d, J = 10.4 Hz, 2 H, 2x-6-H), 5.78 (s, 1 H, 4-H), 7.28 – 7.53 (m, 10 H, 2xPh). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 19.7 (C-2'), 21.0 és 21.5 (C-3'), 28.0 és 28.7 (C-10), 30.8 és 36.8 (C-10a), 41.7 (C-7), 42.8 (C-6a), 42.9 (C-7), 44.7 (C-6a), 46.4 és 47.9 (C-9), 81.2 és 82.0 (C-6), 99.6 (C-10b), 100.0 és 100.2 (C-4), 126.2, 126.8, 127.1, 128.5, 129.0, 129.1, 129.5, 129.6, 131.6, 136.0 és 136.3 (2xPh), 161.0 (C-1), 163.3 és 165.7 (C-4a), 168.8 és 169.2 (C-1').

IR: (KBr) ν : 3063, 2922, 2172, 1705, 1648, 1572, 1496, 1446, 1407, 1360, 1283, 1230, 1144, 1034. HRMS: $C_{20}H_{22}NO_4$ $[M+H]^+$ -ra számolt: 340.1548, mért: 340.1552.

rac-(6*R**,6a*S**,10a*R**)-8-acetil-2,4-dimetil-6-fenil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-oktahidro-1H-pirido[4',3':4,5]pirano[2,3-d]pirimidin-1,3(2H)-dion [*rac*-(6*R**,6a*S**,10a*R**)-256bc]:

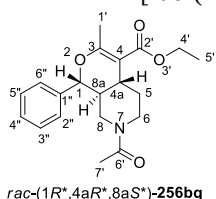


rac-(6*R**,6a*S**,10a*R**)-256bc

A terméket **252b** és **19c** reakciójában az I általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (kloroform/etil-acetát 5:1 *rac*-(6*R**,6a*S**,10a*R**)-256bc, halvány sárga olaj (16 %), R_f = 0.07 (kloroform/etil-acetát 5:1). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 – 1.60 (m, 1

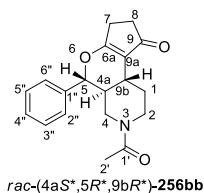
H, 10-H_b), 2.12 (s, 3 H, 2'-H), 2.14 – 2.17 (m, 3 H, 2'-H), 2.27 – 2.41 (m, 2 H, 2x10-H_a), 2.62 (t, $J = 13.0$ Hz, 1 H, 7-H_b), 2.73 – 2.81 (m, 1 H, 7-H_a), 3.03 – 3.10 (m, 2 H, 2x10a-H), 3.17 (t, $J = 13.3$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.23 (s, 3 H, 3'-H), 3.25 – 3.31 (m, 4 H, 3'-H, 9-H_b), 3.31 – 3.36 (m, 7 H, 2x 4'-H, 9-H_a), 3.42 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H, 10-H_b), 3.85 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H, 9-H_b), 4.27 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, 9-H_a), 4.68 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, 7-H_a), 5.18 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, 6-H), 5.26 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 6-H), 7.27 – 7.56 (m, 10 H, 2xPh). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.0 és 21.7 (C-2'), 28.0 (C-4'), 28.3 (C-10), 28.8 (C-3'), 29.3 (C-10), 29.8 és 30.1 (C-10a), 37.5 és 38.1 (C-6a), 41.3 (C-7), 46.2 (C-9), 80.2 és 80.8 (C-6), 90.1 és 90.8 (C-10b), 127.0, 127.6, 128.1, 128.7, 129.4, 129.9, 130.3, 136.1 és 136.9 (2xPh), 151.0 (C-3), 155.7 (C-10), 162.4 (C-4a), 169.2 és 169.8 (C-1'). IR: (KBr) ν : 2920, 1704, 1629, 1487, 1427, 1372, 1301, 1261, 1244, 1185. HRMS: C₂₀H₂₄N₃O₄ [M+H]⁺ -ra számolt: 370.1766, mért: 370.1771.

rac-(1*R**,4*aR**,8*aS**)-etil 7-acetil-3-metil-1-fenil-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridine-4-karboxilát [*rac*-(1*R**,4*aR**,8*aS**)-**256bq**]:



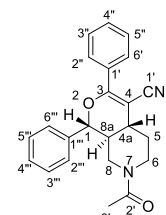
A terméket **252b** és **19q** reakciójában az I általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (kloroform/etil-acetát 10:4 *rac*-(1*R**,4*aR**,8*aS**)-**256bq**, halvány sárga olaj (63 %), $R_f = 0.49$ (kloroform/etil-acetát 10:4). ¹H NMR (500 MHz, Aceton-*d*₆) δ 0.95 – 1.06 (m, 1 H, 5-H_b), 1.09 – 1.20 (m, 1 H, 5-H_b), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H, 2x5'-H), 1.60 – 1.68 (m, 4 H, 7'-H, 8a-H), 1.74 – 1.83 (m, 1 H, 8a-H), 1.98 (s, 3 H, 7'-H), 2.04 – 2.12 (m, 1 H, 6-H_b), 2.13 – 2.17 (m, 3 H, 1'-H), 2.20 – 2.32 (m, 1 H, 6-H_b), 2.32 – 2.38 (m, 2 H, 2x5-H_a), 2.50 – 2.66 (m, 1 H, 4a-H), 2.85 (t, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 8-H_b), 3.07 – 3.15 (m, 1 H, 8-H_b), 3.21 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, 8-H_a), 3.96 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H, 8-H_a), 4.06 – 4.13 (m, 1 H, 6-H_a), 4.16 – 4.28 (m, 4 H, 2x4'-H), 4.62 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.74 – 4.79 (m, 2 H, 2x1-H), 7.30 – 7.65 (m, 10 H, 2xPh). ¹³C NMR (125 MHz, Aceton-*d*₆) δ 14.7 (C-2x5'), 19.7 (C-2x1'), 21.1 és 21.6 (C-7'), 30.6 és 31.3 (C-5), 39.3 (C-2x4a), 42.0 és 43.3 (C-6), 44.4 és 45.6 (C-8a), 46.9 és 48.5 (C-8), 60.1 (C-4'), 80.8 és 81.4 (C-1), 106.5 és 106.7 (C-4), 128.0, 2x129.4, 129.5, 129.6, és 2x139.0 (2xPh) 161.6 és 161.7 (C-3), 167.9 és 168.0 (C-2'), 168.5 és 168.9 (C-6'). IR: (KBr) ν : 3033, 2979, 2926, 2863, 1955, 1884, 1704, 1645, 1446, 1368, 1263, 1166, 1090, 1024. HRMS: C₂₀H₂₆NO₄ [M+H]⁺ -ra számolt: 344.1861, mért: 344.1860.

rac-(4*aS**,5*R**,9*bR**)-3-acetil-5-fenil-1,3,4,4*a*,5,7,8,9*b*-oktahidrociklopenta[5,6]pirano[3,4-*c*]piridin-9(2*H*)-on [*rac*-(4*aS**,5*R**,9*bR**)-**256bb**]:



A terméket a **252b** és **19b** reakciójában az I általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (kloroform/aceton 10:1 *rac*-(4*aS**,5*R**,9*bR**)-**256bb**, halvány sárga olaj (42 %), $R_f = 0.29$ (kloroform/aceton 10:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.13 – 1.32 (m, 2 H, 1-H_a, 1-H_b), 1.68 – 1.77 (m, 4 H, 2'-H, 4a-H), 2.04 (s, 3 H, 2'-H), 2.16 – 2.26 (m, 1 H, 4-H_b), 2.41 – 2.54 (m, 6 H, 2x7-H, 2x9b-H), 2.54 – 2.64 (m, 4 H, 2x8-H), 2.70 – 2.78 (m, 2 H, 2-H_a, 1-H_b), 2.78 – 2.92 (m, 1 H, 1-H_a), 3.03 – 3.13 (m, 1 H, 2-H_b), 3.17 – 3.31 (m, 1 H, 2-H_b), 3.84 – 3.95 (m, 1 H, 2-H_a), 4.17 – 4.28 (m, 1 H, 4-H_a), 4.69 – 4.80 (m, 1 H, 4-H_a), 4.80 – 4.91 (m, 2 H, 2x5-H), 7.25 – 7.55 (m, 10 H, 2xPh). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.1 és 21.7 (C-2'), 26.1 és 26.2 (C-8), 27.4 és 28.1 (C-1), 33.8 és 36.0 (C-7), 36.1 (C-9b), 41.6 és 42.3 (C-4), 42.9 és 44.2 (C-4a), 46.5 és 47.9 (C-2), 83.5 és 84.4 (C-5), 115.8 és 116.1 (C-9a), 126.9, 127.2, 129.1, 129.2, 129.3, 129.6, 129.7, 136.1, 136.5 (2xPh), 168.9 és 169.3 (C-1'), 184.0 és 184.5 (C-6a), 203.1 és 203.3 (C-9). IR: (KBr) ν : 2923, 1681, 1618, 1425, 1396, 1280, 1248, 1224, 1131, 1063. HRMS: C₁₉H₂₂NO₃ [M+H]⁺ 312.1599, mért: 312.1602.

rac-(1*R**,4*aR**,8*aS**)-7-acetil-1,3-difenil-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridin-4-karbonitril [*rac*-(1*R**,4*aR**,8*aS**)-**256bp**]:



rac-(1*R**,4*aR**,8*aS**)-**256bp**

A terméket **252b** és **19p** reakciójában az I általános módszer alapján állítottuk elő. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (kloroform/etil-acetát 10:1 *rac*-(1*R**,4*aR**,8*aS**)-**256bp**, halvány sárga olaj (48 %), $R_f = 0.28$ (kloroform/etil-acetát 10:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 – 1.55 (m, 2 H, 2x 5- H_a), 1.71 – 1.82 (m, 5 H, 3'-H, 2x9a-H), 2.06 (s, 3 H, 3'-H), 2.13 – 2.23 (m, 1 H, 8- H_b), 2.23 – 2.36 (m, 2 H, 2x5- H_b), 2.46 – 2.63 (m, 3 H, 2x4a-H, 8- H_b), 2.65 – 2.79 (m, 1 H, 6- H_b), 3.02 – 3.16 (m, 1 H, 6- H_b), 3.20 – 3.34 (m, 1 H, 6- H_a), 3.89 – 4.04 (m, 1 H, 8- H_a), 4.22 – 4.36 (m, 1 H, 8- H_a), 4.87 (d, $J = 10.3$ Hz, 2 H, 2x1-H), 7.29 – 7.48 (m, 14 H, 2xPh), 7.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H, 2x4'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.2 és 21.7 (C-3'), 29.7 és 30.5 (C-5), 38.2 (C-4a), 41.4 (C-8a), 41.7 (C-8), 42.7 (C-8a), 43.4 (C-8), 46.1 és 47.7 (C-6), 81.8 és 82.7 (C-1), 86.2 és 86.8 (C-4), 118.3 és 118.6 (C-1'), 126.8, 127.1, 128.1, 128.4, 129.1, 129.2, 129.5, 129.6, 130.9, 131.0, 132.7, 132.8, 136.2 és 136.5 (4xPh), 165.2 és 165.5 (C-3), 169.0 és 169.3 (C-2'). IR: (KBr) ν : 3055, 3037, 3016, 3002, 2961, 2906, 2863, 2192, 1642, 1606, 1448, 1425, 1359, 1267, 1227, 1152, 1028. HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ - ra számolt: 359.1759, mért: 359.1755.

8. Irodalom jegyzék:

- [1] a) Łowicki, D. and Przybylski, P. Tandem construction of biological relevant aliphatic 5-membered N-heterocycles. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 235, 114303; b) Li, G.; Wu, J.-Q.; Cai, X.; Guan, W.; Zeng, Z.; Ou, Y.; Wu, X.; Li, J.; Fang, X.; Liu, J.; Zhang, Y.; Wang, H.; Yin, C. and Yao, H. Design, synthesis, and biological evaluation of diaryl heterocyclic derivatives targeting tubulin polymerization with potent anticancer activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 252, 115284; c) Tan, L.; Wu, C.; Zhang, J.; Yu, Q.; Wang, X.; Zhang, L.; Ge, M.; Wang, Z.; Ouyang, L. and Wang, Y. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Heterocyclic-Fused Pyrimidine Chemotypes Guided by X-ray Crystal Structure with Potential Antitumor and Anti-multidrug Resistance Efficacy Targeting the Colchicine Binding Site. *J. Med. Chem.* **2023**, 66, (5), 3588-3620; d) Wang, S.-J.; Zhang, J.; Zhang, J.-Z.; Ning, R.-N.; Li, C.-C.; Xu, X.; Jiang, M. and Qiu, W.-W. Synthesis and Biological Evaluation of Heterocyclic Ring-Fused 20(S)-Protopanaxadiol Derivatives as Potent Antiosteoporosis Agents. *J. Med. Chem.* **2023**, 66, (17), 11965-11984.
- [2] Graening, T. and Thrun, F., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (Eds.: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor), Elsevier, Oxford, **2008**, pp. 497-569.
- [3] Fukuda, T.; Shimoyama, K.; Nagamitsu, T. and Tomoda, H. Synthesis and biological activity of Citridone A and its derivatives. *J. Antibiot.* **2014**, 67, (6), 445-450.
- [4] Xiao, W.-L.; Zhu, H.-J.; Shen, Y.-H.; Li, R.-T.; Li, S.-H.; Sun, H.-D.; Zheng, Y.-T.; Wang, R.-R.; Lu, Y.; Wang, C. and Zheng, Q.-T. Lancifodilactone G: A Unique Nortriterpenoid Isolated from *Schisandra lancifolia* and Its Anti-HIV Activity. *Org. Lett.* **2005**, 7, (11), 2145-2148.
- [5] Ning, S.; Liu, Z.; Wang, Z.; Liao, M. and Xie, Z. Biomimetic Synthesis of Psiguajdianone Guided Discovery of the Meroterpenoids from *Psidium guajava*. *Org. Lett.* **2019**, 21, (21), 8700-8704.
- [6] a) Aoyagi, Y.; Takahashi, Y.; Fukaya, H.; Takeya, K.; Aiyama, R.; Matsuzaki, T.; Hashimoto, S. és Kurihara, T. Semisynthesis of Isetexane Diterpenoid Analogues és Their Cytotoxic Activity. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, (11), 1602-1604; b) Yang, P.; Jia, Q.; Song, S. és Huang, X. [2 + 2]-Cycloaddition-derived cyclobutane natural products: structural diversity, sources, bioactivities, és biomimetic syntheses. *Nat. Prod. Rep.* **2023**; c) Wang, J.; Qin, L.; Zhao, B.; Cai, L.; Zhong, Z.; Liu, Y. és Zhou, X. Crotonols A és B, two rare tiglane diterpenoid derivatives against K562 cells from *Croton glabrum*. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, (1), 195-202.
- [7] a) Kinghorn, A. D.; Pan, L.; Fletcher, J. N. and Chai, H. The Relevance of Higher Plants in Lead Compound Discovery Programs. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, (6), 1539-1555; b) Antoszczak, M. and Huczyński, A. Salinomycin and its derivatives – A new class of multiple-targeted “magic bullets”. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 176, 208-227; c) Lee, K.-H. Discovery and Development of Natural Product-Derived Chemotherapeutic Agents Based on a Medicinal Chemistry Approach. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, (3), 500-516.
- [8] Atanasov, A. G.; Zotchev, S. B.; Dirsch, V. M.; Orhan, I. E.; Banach, M.; Rollinger, J. M.; Barreca, D.; Weckwerth, W.; Bauer, R.; Bayer, E. A.; Majeed, M.; Bishayee, A.; Bochkov, V.; Bonn, G. K.; Braid, N.; Bucar, F.; Cifuentes, A.; D’Onofrio, G.; Bodkin, M.; Diederich, M.; Dinkova-Kostova, A. T.; Efferth, T.; El Bairi, K.; Arkells, N.; Fan, T.-P.; Fiebig, B. L.; Freissmuth, M.; Georgiev, M. I.; Gibbons, S.; Godfrey, K. M.; Gruber, C. W.; Heer, J.; Huber, L. A.; Ibanez, E.; Kijjoo, A.; Kiss, A. K.; Lu, A.; Macias, F. A.; Miller, M. J. S.; Mocan, A.; Müller, R.; Nicoletti, F.; Perry, G.; Pittalà, V.; Rastrelli, L.; Ristow, M.; Russo, G. L.; Silva, A. S.; Schuster, D.; Sheridan, H.; Skaliczka-Woźniak, K.; Skaltsounis, L.; Sobarzo-Sánchez, E.; Bredt, D. S.; Stuppner, H.; Sureda, A.; Tzvetkov, N. T.; Vacca, R. A.; Aggarwal, B. B.; Battino, M.; Giampieri, F.; Wink, M.; Wolfender, J.-L.; Xiao, J.; Yeung, A. W. K.; Lizard, G.; Popp, M. A.; Heinrich, M.; Berindan-Neagoe, I.; Stadler, M.; Daglia, M.; Verpoorte, R.; Supuran, C. T. and the International

- Natural Product Sciences, T. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery* **2021**, 20, (3), 200-216.
- [9] a) Heravi, M. M. and Zadsirjan, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Adv.* **2020**, 10, (72), 44247-44311; b) Lu, B. and Atala, A., in *In Situ Tissue Regeneration* (Eds.: S. J. Lee, J. J. Yoo, A. Atala), Academic Press, Boston, **2016**, pp. 87-110.
- [10] Mullard, A. 2022 FDA approvals. *Nature reviews. Drug discovery* **2023**, 22, (2), 83-88.
- [11] McGrath, N. A.; Brichacek, M. and Njardarson, J. T. A Graphical Journey of Innovative Organic Architectures That Have Improved Our Lives. *J. Chem. Educ.* **2010**, 87, (12), 1348-1349.
- [12] a) Balázs Király, S.; Tóth, L.; Kovács, T.; Bényei, A.; Lisztes, E.; István Tóth, B.; Bíró, T.; Kiss-Szikszai, A.; Kövér, K. E.; Mándi, A. and Kurtán, T. Multifaceted Domino Knoevenagel-Cyclization Reactions; Four Movements for 2H-Chromenes and Chromans. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365, (19), 3301-3319; b) Kiraly, S. B.; Benyei, A.; Lisztes, E.; Biro, T.; Toth, B. I. and Kurtan, T. Knoevenagel-Cyclization Cascade Reactions of Substituted 5,6-Dihydro-2H-Pyran Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, (45), 6161-6170.
- [13] Balázs, K. S., *Dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók sejtszétoldó hatású, királis heterociklusok előállítására*, Debreceni Egyetem, Debrecen, **2023**.
- [14] Mihály, K., *O,N-heterociklusok előállítása fahéjaldehid származékokból domino reakciókkal*, Debreceni Egyetem, Debrecen, **2017**.
- [15] Mihály, K., *Domino gyűrűzárási reakciók vizsgálata királis N- and O,N-heterociklusok előállítására*, Debreceni Egyetem, Debrecen, **2019**.
- [16] Thomas Laue, A. P., *Named Organic Reactions*, Vol. 2, Wiley, **2005**.
- [17] Grossman, R. B., in *The Art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanisms* (Ed.: R. B. Grossman), Springer International Publishing, Cham, **2019**, pp. 193-281.
- [18] a) Min, L.; Hu, Y.-J.; Fan, J.-H.; Zhang, W. and Li, C.-C. Synthetic applications of type II intramolecular cycloadditions. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, (19), 7015-7043; b) Funel, J.-A. and Abele, S. Industrial Applications of the Diels–Alder Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, (14), 3822-3863.
- [19] Li, J. J., *Name Reactions for Carbocyclic Ring Formations*, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, **2010**.
- [20] Baki, S.; Maddaluno, J.; Derdour, A. and Chaquin, P. Diels–Alder Reactions of Symmetrically 1,4-Disubstituted Dienes: Theoretical Study on the Influence of the Configuration of the Double Bonds on the Regio- and Endoselectivity. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, (18), 3200-3208.
- [21] Chen, I. H.; Young, J.-N. and Yu, S. J. Recyclable organotungsten Lewis acid and microwave assisted Diels–Alder reactions in water and in ionic liquids. *Tetrahedron* **2004**, 60, (51), 11903-11909.
- [22] a) Tietze, L. F. and Kettschau, G. Hetero Diels-Alder reactions in organic chemistry. *Stereoselective Heterocyclic Synthesis I* **1997**, 189, 1-120; b) Heravi, M. M.; Ahmadi, T.; Ghavidel, M.; Heidari, B. and Hamidi, H. Recent applications of the hetero Diels–Alder reaction in the total synthesis of natural products. *RSC Adv.* **2015**, 5, (123), 101999-102075.
- [23] Yang, Y.; Zhang, X.; Zhong, L.-P.; Lan, J.; Li, X.; Li, C.-C. and Chung, L. W. Unusual KIE and dynamics effects in the Fe-catalyzed hetero-Diels-Alder reaction of unactivated aldehydes and dienes. *Nat. Commun.* **2020**, 11, (1), 1850.
- [24] Laina-Martin, V.; Fernández-Salas, J. A. and Alemán, J. Organocatalytic Strategies for the Development of the Enantioselective Inverse-electron-demand Hetero-Diels-Alder Reaction. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, (49), 12509-12520.
- [25] a) Kuttruff, C. A.; Geiger, S.; Cakmak, M.; Mayer, P. and Trauner, D. An Approach to Aminonaphthoquinone Ansamycins Using a Modified Danishefsky Diene. *Org. Lett.* **2012**, 14, (4), 1070-1073; b) Zhao, B. and Loh, T.-P. Asymmetric Hetero-Diels–Alder Reaction of Danishefsky's Dienes with α -Carbonyl Esters Catalyzed by an Indium(III)–PyBox Complex. *Org. Lett.* **2013**, 15, (12), 2914-2917; c) Hu, Y.; Xu, K.; Zhang, S.; Guo, F.; Zha, Z. and Wang, Z. Copper-Catalyzed

Enantioselective Hetero-Diels–Alder Reaction of Danishefsky’s Diene with β,γ -Unsaturated α -Ketoesters. *Org. Lett.* **2014**, 16, (13), 3564-3567.

[26] Späth, G. and Fürstner, A. Scalable De Novo Synthesis of Aldgarose and Total Synthesis of Aldgamycin N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, (14), 7900-7905.

[27] Lan, Y.-H.; Chang, F.-R.; Yu, J.-H.; Yang, Y.-L.; Chang, Y.-L.; Lee, S.-J. and Wu, Y.-C. Cytotoxic Styrylpyrones from *Goniiothalamus amuyon*. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, (4), 487-490.

[28] Wangweerawong, A.; Hummel, J. R.; Bergman, R. G. and Ellman, J. A. Preparation of Enantiomerically Pure Perfluorobutanesulfinamide and Its Application to the Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, (4), 1547-1557.

[29] Jurčík, V.; Arai, K.; Salter, M. M.; Yamashita, Y. and Kobayashi, S. Niobium-Catalyzed Highly Enantioselective Aza-Diels–Alder Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, (5), 647-651.

[30] DeBoer, K. D.; Lye, J. C.; Aitken, C. D.; Su, A. K. K. and Hamill, J. D. The A622 gene in *Nicotiana glauca* (tree tobacco): evidence for a functional role in pyridine alkaloid synthesis. *Plant Mol. Biol.* **2009**, 69, (3), 299-312.

[31] Dassonneville, L.; Wattez, N.; Baldeyrou, B.; Mahieu, C.; Lansiaux, A.; Banaigs, B.; Bonnard, I. and Bailly, C. Inhibition of topoisomerase II by the marine alkaloid ascididemin and induction of apoptosis in leukemia cells. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, 60, (4), 527-537.

[32] Delfourne, E.; Kiss, R.; Corre, L. L.; Dujols, F.; Bastide, J.; Collignon, F.; Lesur, B.; Frydman, A. and Darro, F. Synthesis and in Vitro Antitumor Activity of Phenanthroline-7-one Derivatives, Analogues of the Marine Pyridoacridine Alkaloids Ascididemin and Meridine: Structure–Activity Relationship. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, (16), 3536-3545.

[33] a) Masdeu, C.; de los Santos, J. M.; Palacios, F. and Alonso, C. The Intramolecular Povarov Tool in the Construction of Fused Nitrogen-Containing Heterocycles. *Top. Curr. Chem.* **2023**, 381, (4), 20; b) Hao, Y.; Wang, K.; Wang, Z.; Liu, Y.; Ma, D. and Wang, Q. Luotonin A and Its Derivatives as Novel Antiviral and Antiphytopathogenic Fungus Agents. *J. Agric. Food. Chem.* **2020**, 68, (33), 8764-8773.

[34] a) Davison, E. K.; Hume, P. A. and Sperry, J. Total Synthesis of an *Isatis indigotica*-Derived Alkaloid Using a Biomimetic Thio-Diels–Alder Reaction. *Org. Lett.* **2018**, 20, (12), 3545-3548; b) Młostoń, G.; Urbaniak, K.; Urbaniak, P.; Marko, A.; Linden, A. and Heimgartner, H. First thia-Diels–Alder reactions of thiochalcones with 1,4-quinones. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 1834-1839; c) Młostoń, G.; Urbaniak, K.; Jasiński, M.; Würthwein, E.-U.; Heimgartner, H.; Zimmer, R. and Reissig, H.-U. The [4+2]-Cycloaddition of α -Nitrosoalkenes with Thiochalcones as a Prototype of Periselective Hetero-Diels–Alder Reactions—Experimental and Computational Studies. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, (1), 237-248.

[35] Sachse, F.; Gebauer, K. and Schneider, C. Continuous Flow Synthesis of 2H-Thiopyrans via thia-Diels–Alder Reactions of Photochemically Generated Thioaldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, (1), 64-71.

[36] Sufi, B. A.; Bates, R. B.; Padias, A. B. and Hall, H. K. An Anomaly Resolved: Corrected Structure of the Cycloadducts Accompanying the Spontaneous Copolymerization of Styrene and Vinylidene Cyanide. *Macromolecules* **2001**, 34, (26), 9205-9207.

[37] a) Xiong, Q.; Lin, L.; Zhao, X.; Lang, J.; Liu, X. and Feng, X. Zinc(II)-Catalyzed Asymmetric Diels–Alder Reaction of (E)-1-Phenyl Dienes with β,γ -Unsaturated α -Ketoesters. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, (20), 12527-12534; b) Donckele, E. J.; Finke, A. D.; Ruhlmann, L.; Boudon, C.; Trapp, N. and Diederich, F. The [2 + 2] Cycloaddition–Retroelectrocyclization and [4 + 2] Hetero-Diels–Alder Reactions of 2-(Dicyanomethylene)indan-1,3-dione with Electron-Rich Alkynes: Influence of Lewis Acids on Reactivity. *Org. Lett.* **2015**, 17, (14), 3506-3509; c) Çelebi-Ölçüm, N.; Ess, D. H.; Aviyente, V. and Houk, K. N. Lewis Acid Catalysis Alters the Shapes and Products of Bis-Pericyclic Diels–Alder Transition States. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, (15), 4528-4529; d) Lv, J.; Zhang, L.; Hu, S. S.; Cheng, J. P. and Luo, S. Z. Asymmetric Binary-Acid Catalysis with InBr₃ in the Inverse-Electron-Demanding Hetero-Diels–Alder Reaction of Mono- and Bis-Substituted Cyclopentadienes: Remote Fluoro-Effect on Stereocontrol. *Eur. J. Chem.* **2012**, 18, (3), 799-803; e)

- Bongini, A.; Panunzio, M. and Venturini, A. Silyloxyazadienes: one intermediate and two competitive pericyclic reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, (19), 5067-5073; f) Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M.; Piccinini, F. and Toscanini, M. Pybox/lanthanide-catalysed Diels-Alder reactions with an unsaturated α -oxo ester or 3-alkenoyl-2-oxazolidinone as dienophile: The sense of stereoinduction in five- or six-membered bidentate reagent coordination. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, (9), 1529-1534.
- [38] Aben, R. W. M.; de Gelder, R. and Scheeren, H. W. High-pressure promoted cycloadditions of enol ethers and 3-aryl-2-cyano-2-propenoates. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, (18), 3126-3132.
- [39] Reinhard Brückner, R. H. 2,2-bis(trifluoromethyl)ethylene-1,1-dicarbonitrile and styrenes the concertedness of the [2 + 4] cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, (49), 7133-7136.
- [40] Yamazaki, S.; Sugiura, H.; Ohashi, S.; Ishizuka, K.; Saimu, R.; Mikata, Y. and Ogawa, A. Intramolecular 2+2 and 4+2 Cycloaddition Reactions of Cinnamylamides of Ethenetricarboxylate in Sequential Processes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, (22), 10863-10886.
- [41] Sugiura, H.; Yamazaki, S.; Go, K. and Ogawa, A. Intramolecular Cyclization of 3,3-Diarylpropenylamides of Electron-Deficient Alkenes: Stereoselective Synthesis of Functionalized Hexahydrobenzo f isoindoles. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, (1), 204-220.
- [42] Renzi, P.; Scarfiello, J.; Lanfranco, A. and Deagostino, A. Light-Induced Domino and Multicomponent Reactions: How to Reach Molecular Complexity without a Catalyst. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, (41), e202300713.
- [43] Tietze, L. F., *Domino Reactions*, Vol. 1, 1 ed., Wiley, **2014**.
- [44] a) Diao, H.; Chen, N.; Wang, K.; Zhang, F.; Wang, Y.-H. and Wu, R. Biosynthetic Mechanism of Lanosterol: A Completed Story. *ACS Catalysis* **2020**, *10*, (3), 2157-2168; b) Wendt, K. U. Enzyme Mechanisms for Triterpene Cyclization: New Pieces of the Puzzle. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, (26), 3966-3971.
- [45] Fraga, B. M.; Díaz, C. E.; Guadaño, A. and González-Coloma, A. Diterpenes from *Salvia broussonetii* Transformed Roots and Their Insecticidal Activity. *J. Agric. Food. Chem.* **2005**, *53*, (13), 5200-5206.
- [46] Jiao, Z.-W.; Tu, Y.-Q.; Zhang, Q.; Liu, W.-X.; Zhang, S.-Y.; Wang, S.-H.; Zhang, F.-M. and Jiang, S. Tandem C-H oxidation/cyclization/rearrangement and its application to asymmetric syntheses of (–)-brussonol and (–)-przewalskine E. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, (1), 7332.
- [47] Inaba, Y.; Hasuda, T.; Hitotsuyanagi, Y.; Aoyagi, Y.; Fujikawa, N.; Onozaki, A.; Watanabe, A.; Kinoshita, T. and Takeya, K. Abietane Diterpenoids and a Sesquiterpene Pyridine Alkaloid from *Euonymus lutchuensis*. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, (6), 1085-1090.
- [48] Simmons, E. M. and Sarpong, R. Structure, biosynthetic relationships and chemical synthesis of the icetexane diterpenoids. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, (9), 1195-1217.
- [49] Ghosh, A. K. and Yadav, M. Highly Diastereoselective Intramolecular Asymmetric Oxidopyrylium-olefin [5 + 2] Cycloaddition and Synthesis of 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-3-enone Containing Ring Systems. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, (12), 8127-8142.
- [50] Zhang, J.; Jin, Y. and Qiu, F. G. Tandem [5 + 2]/[4 + 2] Cycloadditions To Construct the [6–7–6] Tricyclic Skeleton of Icetexane Diterpenes: Total Synthesis of Euolutchuol E, Przewalskine E and Brussonol. *Org. Lett.* **2020**, *22*, (19), 7415-7418.
- [51] Gewali, M. B.; Tezuka, Y.; Banskota, A. H.; Ali, M. S.; Saiki, I.; Dong, H. and Kadota, S. Epicalyxin F and Calyxin I: Two Novel Antiproliferative Diarylheptanoids from the Seeds of *Alpinia blepharocalyx*. *Org. Lett.* **1999**, *1*, (11), 1733-1736.
- [52] Kumar, D.; Singh, G.; Sharma, P.; Qayum, A.; Mahajan, G.; Mintoo, M. J.; Singh, K. S.; Mondhe, M. D.; Bedi, P. M. S.; Jain, K. S. and Gupta, K. G. 4-aryl/heteroaryl-4H-fused Pyrans as Anti-proliferative Agents: Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2018**, *18*, (1), 57-73.
- [53] Parmar, B. D.; Sutariya, T. R.; Brahmbhatt, G. C.; Parmar, N. J.; Kant, R. and Gupta, V. K. A Base-Catalyzed, Domino Aldol/hetero-Diels–Alder Synthesis of Tricyclic Pyrano[3,4-c]chromenes in Glycerol. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, (12), 4955-4964.

- [54] a) Pena, R.; Martin, P.; Feresin, G. E.; Tapia, A.; Machin, F. and Estevez-Braun, A. Domino Synthesis of Embelin Derivatives with Antibacterial Activity. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, (4), 970-977; b) Padmaja, P.; Subba Reddy, B. V.; Jain, N.; Mutheneni, S. R.; Bollepelli, P.; Polepalli, S.; Rambabu, G. and Reddy, P. N. Synthesis, molecular docking and in vitro antiproliferative activity of novel pyrano[3,2-c]carbazole derivatives. *New J. Chem.* **2016**, 40, (10), 8305-8315; c) Jiménez-Alonso, S.; Pérez-Lomas, A. L.; Estévez-Braun, A.; Martínez, F. M.; Orellana, H. C.; Ravelo, A. G.; Gamarro, F.; Castanys, S. and López, M. Bis-pyranobenzoquinones as a New Family of Reversal Agents of the Multidrug Resistance Phenotype Mediated by P-Glycoprotein in Mammalian Cells and the Protozoan Parasite *Leishmania*. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, (22), 7132-7143; d) Jiménez-Alonso, S.; Orellana, H. C.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Pérez-Sacau, E. and Machín, F. Design and Synthesis of a Novel Series of Pyranonaphthoquinones as Topoisomerase II Catalytic Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, (21), 6761-6772.
- [55] a) Bakthadoss, M. and Kannan, D. A novel synthesis of tetra and pentacyclic quinolinopyran tethered pyrazole/coumarin scaffolds via a solid state melt reaction. *RSC Adv.* **2014**, 4, (23), 11723-11731; b) Bakthadoss, M.; Vinayagam, V.; Agarwal, V. and Sharada, D. S. Three Component, One-Pot Synthesis of Multifunctional Quinolinopyranpyrazoles via Catalyst-Free Multicomponent Reaction. *ChemistrySelect* **2019**, 4, (27), 7996-7999.
- [56] Tietze, L.-F. and Kiedrowski, G. v. Syntheses of enantiomeric dihydropyrans through stereocontrolled intramolecular cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, (3), 219-222.
- [57] a) Tietze, L. F.; Brand, S.; Brumby, T. and Fennen, J. Intramolecular Hetero-Diels–Alder Reactions of Oxadienes: Influence of Substituents of the Tether on the Diastereoselectivity. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, (6), 665-667; b) Tietze, L. F.; Geissler, H.; Fennen, J.; Brumby, T.; Brand, S. and Schulz, G. Simple and induced diastereoselectivity in intramolecular hetero-Diels–Alder reactions of 1-oxa-1,3-butadienes. Experimental data and calculations. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, (1), 182-191.
- [58] a) Tietze, L. F.; Rackelmann, N. and Müller, I. Enantioselective Total Syntheses of the Ipecacuanha Alkaloid Emetine, the Alangium Alkaloid Tubulosine and a Novel Benzoquinolizidine Alkaloid by Using a Domino Process. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, (11), 2722-2731; b) Tietze, L. F. and Zhou, Y. Highly Efficient, Enantioselective Total Synthesis of the Active Anti-Influenza A Virus Indole Alkaloid Hirsutine and Related Compounds by Domino Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, (13-14), 2045-2047; c) Tietze, L. F.; Dietz, S.; Böhnke, N.; Düfert, M. A.; Objartel, I. and Stalke, D. Three-Component Domino Knoevenagel/Hetero-Diels–Alder Reaction for the Synthesis of the Amino Sugars 2-Acetoxyforosamine and 2-Acetoxyosamine – Experimental and Theoretical Results. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, (32), 6574-6580.
- [59] Tietze, L. F.; Bischoff, M.; Khan, T. A. and Liu, D. Synthesis of indolizinoquinolinones through three- and four-component domino Knoevenagel / hetero-Diels–Alder reactions: novel access to (+)-camptothecin. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2017**, 53, (4), 434-445.
- [60] Theophil Eicher, S. H., Andreas Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2003**.
- [61] a) Lozama, A.; Cunningham, C. W.; Caspers, M. J.; Douglas, J. T.; Dersch, C. M.; Rothman, R. B. and Prisinzano, T. E. Opioid Receptor Probes Derived from Cycloaddition of the Hallucinogen Natural Product Salvinorin A. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, (4), 718-726; b) Hughes, J. M. E. and Gleason, J. L. A Concise Enantioselective Total Synthesis of (–)-Virosaine A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, (36), 10830-10834; c) Ninomiya, M.; Ando, Y.; Kudo, F.; Ohmori, K. and Suzuki, K. Total Synthesis of Actinorhodin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, (13), 4264-4270; d) Nakayama, J. and Kuroda, K. Synthesis and reactivities of a highly strained thiophene with two fused four-membered rings, 1,2,4,5-tetrahydrodicyclobuta[b,d]thiophene. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, (11), 4612-4617.
- [62] Hu, Y.-J.; Fan, J.-H.; Li, S.; Zhao, J. and Li, C.-C. Synthetic Study toward the Total Synthesis of Taxezopidines A and B. *Org. Lett.* **2018**, 20, (18), 5905-5909.

- [63] Zhang, Y.; Wei, Y. and Shi, M. A silver-catalyzed domino inverse electron-demand oxo-Diels–Alder reaction of 3-cyclopropylideneprop-2-en-1-ones with 2,3-dioxopyrrolidines via cyclobutane-fused furan. *Chem. Comm.* **2021**, 57, (29), 3599-3602.
- [64] Bagutski, V. and de Meijere, A. Cyclopropyl Building Blocks for Organic Synthesis, 139. Ethyl Cyclopropylidenepyruvate as a Novel Multifunctional Cyclopropyl Building Block: Facile Preparation and Basic Reaction Patterns. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, (7), 1247-1255.
- [65] Jones, R. M.; Selsenski, C. and Pettus, T. R. R. Rapid Syntheses of Benzopyrans from o-OBoc Salicylaldehydes and Salicyl alcohols: A Three-Component Reaction. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, (20), 6911-6915.
- [66] Murray, A. T.; Packard, E.; Nortcliffe, A.; Lewis, W.; Hamza, D.; Jones, G. and Moody, C. J. Synthesis of Epibatidine Analogues by Pyrrole Diels–Alder Reactions: Rapid Access to Azabicyclo[2.2.1]heptane and 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octane Scaffolds for Library Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, (1), 138-148.
- [67] Drew, M. G. B.; George, A. V.; Isaacs, N. S. and Rzepa, H. S. High-pressure synthesis, structures, and conformational properties of some derivatives of 7-azabicyclo[2.2.1] heptane. X-Ray determination of endo-10-benzoyl-4-phenyl-4,10-diazatricyclo[5.2.1.0]dec-8-ene-3,5-dione and exo-10-acetyl-4-phenyl-4,10-diazatricyclo[5.2.1.0]decane-3,5-dione. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1985**, (0), 1277-1284.
- [68] El Ghoulani, M.; Barhoumi, A.; Elkacmi, R.; Ouled Aitouna, A.; Zeroual, A. and El Idrissi, M. Mechanistic Study of Hetero-Diels–Alder [4 + 2] Cycloaddition Reactions Between 2-Nitro-1H-Pyrrole and Isoprene. *Chemistry Africa* **2020**, 3, (4), 901-909.
- [69] Escalante, C. H.; Martínez-Mora, E. I.; Espinoza-Hicks, C.; Camacho-Dávila, A. A.; Ramos-Morales, F. R.; Delgado, F. and Tamariz, J. Highly selective Diels–Alder and Heck arylation reactions in a divergent synthesis of isoindolo- and pyrrolo-fused polycyclic indoles from 2-formylpyrrole. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 1320-1334.
- [70] a) Chrétien, A.; Chataigner, I. and Piettre, S. R. 1-Triflylpyrroles as efficient dienophiles in normal electron demand [4+2] cycloaddition reactions under pressure. *Chem. Comm.* **2005**, (10), 1351-1353; b) Hsieh, M.-F.; Peddinti, R. K. and Liao, C.-C. Highly selective and facile Diels–Alder reactions of masked o-benzoquinones with pyrroles. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, (32), 5481-5484.
- [71] Xu, G.; Bai, X. and Dang, Q. Aromatic Heterocycles as Productive Dienophiles in the Inverse Electron-Demand Diels–Alder Reactions of 1,3,5-Triazines. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, (4), 773-781.
- [72] Zhang, Y.; Zhu, Y.; Zheng, L.; Zhuo, L.-G.; Yang, F.; Dang, Q.; Yu, Z.-X. and Bai, X. On-Demand Selection of the Reaction Path from Imino Diels–Alder to Ene-Type Cyclization: Synthesis of Epiminopyrimido[4,5-b]azepines. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, (3), 660-669.
- [73] Yu, L.; Huang, S.; Cai, T.; Du, K.; Wu, C.; Dong, H. and Shen, R. Diastereoselective Access to Triazolo[1,2-a]indolines via a Bio-Inspired Oxidative Cyclization of NH-Indoles. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, (22), 15114-15119.
- [74] Lalli, C.; Dumoulin, A.; Lebée, C.; Drouet, F.; Guérineau, V.; Touboul, D.; Gandon, V.; Zhu, J. and Masson, G. Chiral Calcium–BINOL Phosphate Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Synthesis of syn-1,2-Disubstituted 1,2-Diamines: Scope and Mechanistic Studies. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, (4), 1704-1712.
- [75] Wang, H. K.; Zeng, T. L.; Li, X. H.; Wang, S. M.; Xiao, W. G.; Liu, L. Y.; Chang, W. X. and Li, J. Cocatalyst-controlled divergent cascade cycloaddition reaction of arylalkynols and dioxopyrrolidines: access to spiroketals and oxa-bridged eight-membered cyclic ethers. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, (14), 1809-1816.
- [76] Scodeller, I.; Mansouri, S.; Morvan, D.; Muller, E.; de Oliveira Vigier, K.; Wischert, R. and Jérôme, F. Synthesis of Renewable meta-Xylylenediamine from Biomass-Derived Furfural. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, (33), 10510-10514.
- [77] Pingaew, R.; Mandi, P.; Nantasenamat, C.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S. and Prachayasittikul, V. Design, synthesis and molecular docking studies of novel N-benzenesulfonyl-

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-based triazoles with potential anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 192-203.

[78] Munoz, J. L.; Rodriguez-Cruz, V.; Greco, S. J.; Nagula, V.; Scotto, K. W. and Rameshwar, P. Temozolomide Induces the Production of Epidermal Growth Factor to Regulate MDR1 Expression in Glioblastoma Cells. *Mol. Cancer Ther.* **2014**, *13*, (10), 2399-2411.

[79] Sipos, Z. and Kónya, K. Synthesis of 1,3-Azol-2-yl O-Heterocycles by Microwave-Irradiation-Assisted Direct C–H Functionalization. *Synlett* **2018**, *29*, (18), 2412-2416.

[80] Hiraki S., M. M., Seto T., Tamura T., Watanabe Y., Ozawa S., Ikeda H., Nakata Y., Ohnoshi T., Kimura I. Establishment of Human Continuous Cell Lines from Squamous Cell, Adeno-and Small Cell Carcinoma of the Lung and the Results of Heterotransplantation. *Haigan* **1982**, *22*, (1), 53-58.

[81] a) Schulz, J. A.; Rodgers, L. T.; Kryscio, R. J.; Hartz, A. M. S. and Bauer, B. Characterization and comparison of human glioblastoma models. *BMC Cancer* **2022**, *22*, (1), 844; b) Ponten, J. and Macintyre, E. H. Long term culture of normal and neoplastic human glia. *Acta Pathol Microbiol Scand* **1968**, *74*, (4), 465-486.

[82] Feng, Z.; Ma, J.-A. and Cheung, C. W. Ni-Catalysed intramolecular reductive aminocarbonylation of 2-haloaryl-tethered nitroarenes for the synthesis of dibenzazepine-based heterocycles. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, (14), 3869-3875.

9. Függelék

9.1 Publikációk

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

1. M. Kajtár, S. B. Király, A. Bényei, A. Kiss-Szikszai, A. Kónya-Ábrahám, N. Zhang, L. B. Horváth, Sz. Bősze, D. Li, A. Kotschy, A. Paczal, and T. Kurtán: Competing Domino Knoevenagel-Cyclization Sequences with *N*-Arylcinnamylamines, *J. Org. Chem.* **2024**, 89 (10), 6937-6950.
2. M. Kajtár, S. B. Király, A. Bényei, A. Kiss-Szikszai, A. Kónya-Ábrahám, L. B. Horváth, Sz. Bősze, A. Kotschy, A. Paczal, T. Kurtán: Knoevenagel-IMHDA and -IMSDA sequences for the synthesis of chiral condensed *O,N*-, *S,N*- and *N*-heterocycles, *RSC Advances*; **2025**, közlésre elfogadva, közlemény azonosító: RA-ART-11-2024-008353.R1.
3. M. Kajtár, S. B. Király, Sz. Bősze, A. Paczal, A. Kotschy, T. Kurtán: Domino Knoevenagel-intramolecular cyclization reactions using five-membered aromatic heterocycles with one heteroatom as a dienophile, szabadalmi elsőbbségi bejelentés, **2024**, 138028-1423 TEP.
4. M. Kajtár, S. B. Király, A. Mándi, Sz. Bősze, A. Paczal, A. Kotschy, T. Kurtán: Domino Knoevenagel-intramolecular cyclization reactions using five-membered aromatic heterocycles with one heteroatom as a diene, szabadalmi elsőbbségi bejelentés, **2024**, 138029-1423 TEP.
5. M. Kajtár, S. B. Király, A. Rimóczi, A. Mándi, A. Bényei, A. Kiss, L. B. Horváth, Sz. Bősze, A. Paczal, A. Kotschy, T. Kurtán: The Janus-faced reactivity of π -excessive five-membered heterocycles in domino Knoevenagel-cyclization reactions, **2025**, beküldés előtt.

Egyéb közlemények

1. S. B. Király, M. Kajtár, A. Bényei, E. Lisztes, B. I. Tóth, T. Bíró, G. Vasvári, M. Vecsernyés, T. Kurtán: Regio- and diastereoselectivity of domino Knoevenagel-hetero Diels-Alder reactions with 4-hydroxycoumarins and related derivatives as reagents, **2025**, beküldés előtt.

Szakmai előadások:

1. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Mándi Attila, György Péter Vendel, Kurtán Tibor: Domino-Knoevenagel gyűrűzárási reakciók vizsgálata szubsztituált N-(3-arilprop-2-

én-1-il)anilin származékokkal, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság Ülése (Mátrafüred, 2020.10.01-02).

2. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor: Domino gyűrűzárási reakciók vizsgálata kondenzált heterociklusok diasztereoselektív előállítására, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság Patonay Tamás-díj emlékülése (Budapest, 2021.09.02).

3. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Mándi Attila, Kovács Tibor, Kurtán Tibor: Domino gyűrűzárási reakciók új alapvázát képviselő kondenzált heterociklusok előállítására, Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Herceghalom, 2021.09.20-21.).

4. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Vajnay Dorottya, Kurtán Tibor: Domino gyűrűzárási reakciók vizsgálata kondenzált heterociklusok diasztereoselektív előállítására, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2021.10.07-08).

5. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor: Királis, Kondenzált Heterociklusok Előállítása Domino Gyűrűzárási Szekvenciákkal, Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2022.05.23-25).

6. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor: Királis, kondenzált heterociklusok előállítása domino gyűrűzárási szekvenciákkal. MKE Vegyészkonferencia (Eger, 2022.06.15-17.).

7. Kajtár Mihály, Kurtán Tibor: Domino ring-closure reactions with furan, thiophene and pyrrole derivatives, 19th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry (Bratislava, 2022.08.22-24.).

8. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Domino gyűrűzárási reakciók furán, tiofén és pirrol származékokkal, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2022.10.06-07).

9. Kajtár Mihály, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Sejtostrogén hatású királis, kondenzált heterociklusok domino szintézise, Zechmeister László előadói díj-2022 (Budapest, 2022.11.18.).

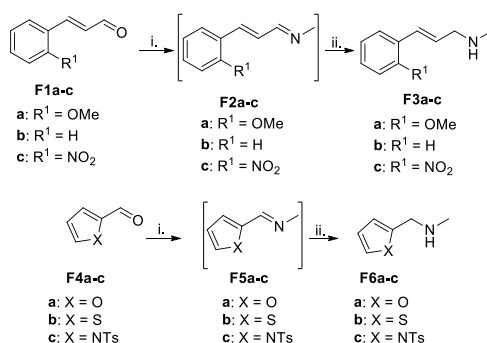
10. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Rimóczi Alíz, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Intramolekuláris domino cikloaddíciós reakciók π -elektron feleslegű heterociklusokkal, Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2023.05.31-06.01).

11. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Rimóczi Alíz, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók heterociklusok előállítására, Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Herceghalom, 2023.09.12-13.).

12. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Rimóczi Alíz, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Domino Knoevenagel gyűrűzárási reakciók π -elektonfeleslegű heterociklusokkal, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2023.10.05-06).

13. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Synthesis of antiproliverative, condensed, chiral heterocycles with domino Knoevenagel sequences. Pan-Balkan Alliance of Natural Products and Drug Discovery Associations. (China, Shanghai, 2023.11.29.-12.03.).

9.2 Dominó reakciók kiindulási anyagainak előállítása



F1. ábra: A dominó reakciók kiindulási anyagaihoz szükséges aminok szintézise i) vízmentes MeOH, MeNH₂, szobahőmérséklet ii) NaBH₄, MeOH, 0 °C → szobahőmérséklet.

9.2.1 Reduktív aminálás általános A-B módszer:

Egy CaCl₂-os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú lombikban feloldottuk az aldehid származékot (**F1a-c** vagy **F4a-c**) (20 mmol) 20 ml vízmentes metanolban. Metil-amin 9,8 M-os metanolos oldatát (1 ekvivalens, 20 mmol) adtuk az oldathoz és egy éjszakán át (A módszer), vagy 3 órán keresztül (B módszer) kevertettük a reakciót szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezt követően 0 °C-ra hűtöttük és hozzáadtuk a nátrium-tetrahidroborátot (1,25 ekvivalens, 25 mmol) és további két órán át kevertettük a reakció elegyet. Ezt követően a reakcióelegyet egy celite rétegen átszűrtük, amit metanollal mostunk. A szűrletet bepároltuk, majd feloldottuk 30 ml diklórmetánban, amit 3x15 ml 10%-os sósavoldattal (A módszer) vagy 3x 15 ml vízzel (B módszer) extraháltunk. A sósavas extraktumot ezt követően szilárd K₂CO₃-al 9-es pH-ra állítottuk és 3x15 ml diklórmetánnal extraháltuk. Az egyesített diklórmetános fázisokat MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. Az így kapott nyersterméket ezt követően további tisztítás nélkül közvetlenül használtuk fel az S_NAr reakciókban.

(*E*)-3-(2-metoxifenil)-*N*-metilprop-2-én-1-amin (**F3a**):

F3a-t 2-metoxi-fahéjaldehidből állítottuk elő az A általános reduktív aminálási módszer alapján. **F3a** narancssárga olaj (70 %), R_f = 0.13 (hexán/etil-acetát 3:1 és 1% Et₃N).

(*E*)-*N*-metil-3-fenilprop-2-én-1-amin (**F3b**):

F3b-t fahéjaldehidből állítottuk elő az A általános redukzív aminálási módszer alapján. **F3b** narancssárga olaj (58 %), $R_f = 0.15$ (hexán/etil-acetát 3:1 és 1% Et_3N).

(*E*)-*N*-metil-3-(2-nitrofenil)prop-2-én-1-amin (**F3c**):

F3c-t 2-nitro-fahéjaldehidből állítottuk elő az A általános redukzív aminálási módszer alapján. **F3c** narancssárga olaj (60 %), $R_f = 0.07$ (hexán/etil-acetát 3:1 és 1% Et_3N).

1-(furán-2-il)-*N*-metilmetánamin (**F6a**):

F6a-t frissen vákuumdesztillált furfurálból állítottuk elő a B általános redukzív aminálási módszer alapján. **F6a** halvány sárga olaj (72 %), $R_f = 0.33$ (hexán/acetón 3:1 és 1% Et_3N).

N-metil-1-(tiofén-2-il)metánamin (**F6b**):

F6b-t tiofén-2-karbaldehidből állítottuk elő a B általános redukzív aminálási módszer alapján. **F6b** halvány sárga olaj (85 %), $R_f = 0.60$ (hexán/acetón 3:1 és 1% Et_3N).

N-metil-1-(1-tozil-1*H*-pirrol-2-il)metánamin (**F6c**):

F6c-t *N*-tozil-pirrol-2-karbaldehidből állítottuk elő a B általános redukzív aminálási módszer alapján. **F6c** narancssárga olaj (89 %), $R_f = 0.07$ (hexán/etil-acetát 3:1 és 1% Et_3N).

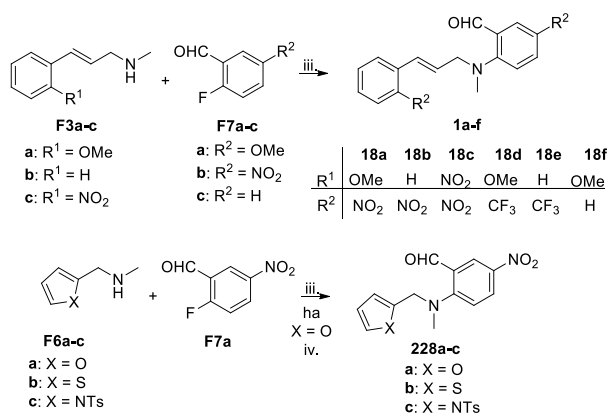
3,3-dietoxi-*N*-(furán-2-ilmetil)propán-1-amin (**251a**):

250a-t furfurál és 3,3-dietoxi-propán-1-amin reakciójában a B általános redukzív aminálási módszer alapján állítottuk elő. **251a** narancssárga olaj (>99 %), $R_f = 0.42$ (hexán/etil-acetát 3:1 és 1% Et_3N).

(*E*)-*N*-(3,3-dietoxipropil)-3-fenilprop-2-én-1-amine (**251b**):

250b-t fahéjaldehid és 3,3-dietoxi-propán-1-amin reakciójában az A általános redukzív aminálási módszer alapján állítottuk elő. **251b** narancssárga olaj (98 %), $R_f = 0.15$ (hexán/etil-acetát 3:1 és 1% Et_3N).

9.2.2 Az aromás nukleofil szubsztitúció ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) általános módszere:

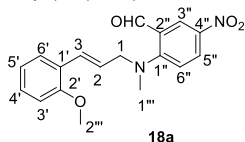


F2. ábra: Aromás nukleofil szubsztitúciós módszerek iii) K_2CO_3 , víz, szobahőmérséklet, iv) izzított K_2CO_3 , vízmentes toluol 60 °C.

Egy háromnyakú lombikban bemértük a szekunder aminokat (**F3a-c** vagy **F6b,c**) (10 mmol) és 10 ml vizet adtunk hozzájuk. A szuszpenzióhoz hozzáadtuk a K_2CO_3 -t és a benzaldehyd

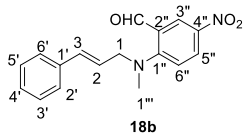
származékokat (**F7a-c**), majd a reakciót egy éjszakán át kevertettük. Ezt követően a reakció elegyet 50 ml vízzel hígítottuk és háromszor 15 ml diklórmétánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket hideg éterrel eldörzsöltük, majd a kiszűrt kristályokat hideg éterrel mostuk és szárítottuk.

2-{[(2*E*)-3-(2-metoxifenil)prop-2-én-1-il](metil)amino}-5-nitrobenzaldehyd (**18a**):

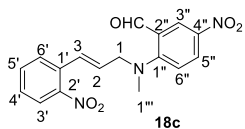


Az **18a-t F3a** és **F4a** reakciójával állítottuk elő az aromás nukleofil szubsztitúció általános módszere alapján, **18a** sárga por (61 %), op. 92-94 °C. $R_f = 0.45$ (hexán/aceton 3:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.10 (s, 3 H, 1'''-H), 3.83 (s, 3 H, 2'''-H), 4.16 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H, 1-H), 6.19-6.36 (m, 1 H, 2-H), 6.82-6.98 (m, 3 H, 3-H, 5'-H, 6''-H), 7.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 6'-H), 8.18 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1 H, 5''-H), 8.57 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 3''-H), 10.03 (s, 1 H, CHO). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 41.2 (C-1'''), 55.5 (C-2'''), 59.6 (C-1), 110.9 (C-6''), 116.8 (C-5'), 120.7 (C-3'), 123.3 (C-2''), 123.7 (C-2), 124.9 (C-1''), 127.0 (C-3''), 128.8 (C-6'), 129.0 (C-3), 129.2 (C-5''), 129.6 (C-4'), 138.7 (C-4''), 156.7 (C-2'), 156.7 (C-1'), 188.2 (CHO). IR: (KBr) ν : 2961, 2901, 2835, 1679, 1572, 1241, 1115, 1076. HRMS: C₁₈H₁₈N₂O₄Na [M+Na]⁺ 349.1164, mért: 349.1168.

2-{metil[(2*E*)-3-fenilprop-2-én-1-il]amino}-5-nitrobenzaldehyd (**18b**):



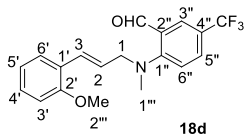
Az **18b-t F3b** és **F4a** reakciójával állítottuk elő az aromás nukleofil szubsztitúció általános módszere alapján, **18b** sárga por (66 %), op. 87-89 °C. $R_f = 0.61$ (hexán/etil-acetát 3:1). ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 3.18 (s, 3 H, 1'''-H), 4.23 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H, 1-H), 6.26-6.44 (m, 1 H, 2-H), 6.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 3-H), 7.10 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.26-7.57 (m, 5 H, Ph-H), 8.26 (dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 1 H, 5''-H), 8.66 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 3''-H), 10.11 (s, 1 H, CHO-H). ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 41.3 (C-1'''), 59.1 (C-1), 116.8 (C-6''), 123.3 (C-2), 123.4 (C-2''), 126.5 (C-2', C-6'), 128.2 (C-3''), 128.7 (C-3', C-5'), 128.9 (C-4'), 129.8 (C-5''), 133.9 (C-3), 135.9 (C-1'), 138.9 (C-4''), 156.6 (C-1''), 188.2 (CHO). IR (KBr) ν : 2884, 1686, 1597, 1571, 1497, 1323, 1259 1168. HRMS: C₁₇H₁₆N₂O₃Na [M+Na]⁺ 319.1058, mért: 319.1063.



2-{[(2*E*)-3-(2-nitrofenil)prop-2-én-1-il](metil)amino}-5-nitrobenzaldehyd (**18c**):

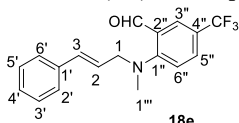
Az **18c-t F3c** és **F4a** reakciójával állítottuk elő az aromás nukleofil szubsztitúció általános módszere alapján, **18c** sárga por (40 %), op. 110-113 °C. $R_f = 0.35$ (hexán/aceton 3:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.15 (s, 3 H, 1'''-H), 4.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H, 1-H), 6.19-6.33 (m, 1 H, 2-H), 7.08-7.13 (m, 2 H, 3-H, 3'-H), 7.42-7.48 (m, 1 H, 6''-H), 7.55-7.69 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 8.25 (dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1 H, 5''-H), 8.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, 3''-H), 10.06 (s, 1 H, CHO). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 41.1 (C-1'''), 58.7 (C-1), 116.8 (C-6''), 123.4 (C-3'), 124.5 (C-4''), 128.5 (C-2), 128.5 (C-3), 128.8 (C-6'), 129.5 (C-5''), 129.8 (C-4'), 132.0 (C-2'), 133.2 (C-5'), 139.0 (C-2''), 147.4 (C-1'), 156.3 (C-1''), 188.0 (CHO). IR (KBr) ν : 2966, 2878, 2812, 1676, 1598, 1569, 1517, 1493, 1326, 1260, 1173, 1074. HRMS: C₁₇H₁₅N₃O₅Na [M+Na]⁺ 364.0909, mért: 364.0913.

2-{[(2*E*)-3-(2-metoxifenil)prop-2-én-1-il](metil)amino}-5-(trifluorometil)benzaldehyd (**18d**):



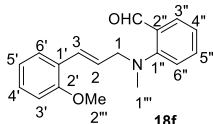
Az **18d**-t **F3a** és **F4b** reakciójával állítottuk elő az aromás nukleofil szubsztitúció általános módszere alapján, **18d** sárga por (56 %), op. 74-77 °C. $R_f = 0.66$ (hexán/etil-acetát 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 2.99 (s, 3 H, 1'''-H), 3.84 (s, 3 H, 2'''-H), 3.95-4.08 (m, 2 H, 1-H), 6.19-6.35 (m, 1 H, 2-H), 6.79-7.01 (m, 3 H, 3-H, 5'-H, 6'-H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 5''-H), 8.03 (s, 1 H, 3''-H), 10.19 (s, 1 H, CHO). $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 40.9 (C-1'''), 55.5 (C-2'''), 61.2 (C-1), 111.0 (C-3''), 118.4 (C-6'), 120.8 (C-4'), 125.0 (C-3), 125.3 (C-1''), 125.7 (C-2'), 127.1 (C-3'), 128.6 (C-4''), 128.8 (C-2), 129.1 (C-5'), 130.8 (C-6''), 156.8 (C-2'), 189.7 (CHO). IR (KBr) ν : 2957, 2937, 2903, 2834.85, 1680, 1613, 1507, 1491, 1468, 1177, 1156, 1105. HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 356.1238, mért: 356.1242.

2-{metil[(2E)-3-fenilprop-2-én-1-il]amino}-5-(trifluorometil)benzaldehyd (**18e**):



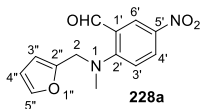
Az **18e**-t **F3b** és **F4b** reakciójával állítottuk elő az aromás nukleofil szubsztitúció általános módszere alapján és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán/etil-acetát 10:1) **18e** sárga olaj (30 %), $R_f = 0.65$ (hexán/etil-acetát 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 2.99 (s, 3 H, 1'''-H), 4.01 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H, 1-H), 6.21-6.34 (m, 1 H, 2-H), 6.61 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, 3-H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.23-7.48 (m, 5 H, Ph), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 5''-H), 8.03 (s, 1 H, 3''-H), 10.19 (s, 1 H, CHO). $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 40.9 (C-1'''), 60.7 (C-1), 118.3 (C-6'), 124.5 (C-1), 126.6 (C-2', C-6'), 128.1 (C-4'), 128.8 (C-3', C-5'), 129.0 (C-5''), 130.9 (C-3''), 133.6 (C-3), 136.3 (C-1'), 156.5 (C-1''), 189.6 (CHO). IR (KBr) ν : 2858, 1686, 1616, 1508, 1332, 1263, 1226, 1163. HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 342.1081, mért: 342.1086.

2-[(2E)-3-(2-metoxifenil)prop-2-én-1-il](metil)aminobenzaldeid (**18f**):



Az **18f**-t **F3a** és **F4c** reakciójával állítottuk elő az aromás nukleofil szubsztitúció általános módszere alapján és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán/etil-acetát 20:1) **18f** sárga olaj (48 %), $R_f = 0.64$ (hexán/etil-acetát 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.94 (s, 3 H, 1'''-H), 3.87 (s, 3 H, 2'''-H), 3.94 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H, 1-H), 6.35 (dt, $J = 16.0, 6.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 5''-H), 6.94-7.00 (m, 2 H, 4''-H, 3-H), 7.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.21-7.32 (m, 1 H, 4'-H), 7.46-7.55 (m, 2 H, 6''-H, 6'-H), 7.86 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1 H, 3'-H), 10.39 (s, 1 H, CHO). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 41.0 (C-1'''), 55.4 (C-2'''), 62.1 (C-1), 110.9 (C-3''), 119.0 (C-6'), 120.7 (C-6''), 121.2 (C-4'), 125.6 (C-2'), 126.1 (C-2), 126.9 (C-3), 127.9 (C-1''), 127.9 (C-5''), 128.8 (C-4''), 130.2 (C-3'), 134.6 (C-5'), 155.6 (C-1'), 156.6 (C-2'), 191.3 (CHO). IR (KBr) ν : 2938, 2835, 1682, 1596, 1487, 1462, 1289, 1243. HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 304.1313, mért: 304.1318.

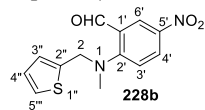
2-[(furán-2-ilmetil)(metil)amino]-5-nitrobenzaldehyd (**228a**):



Egy CaCl_2 -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú lombikban feloldottuk a **F6a** szekunder amint 15 ml vízmentes toluolban és hozzáadtuk az izzított K_2CO_3 -t. A keveréket intenzív kevertetés mellett 60 °C-ra előmelegítettük és hozzáadtuk az **F7a** benzaldehidszármazékot. A reakciót ezt követően további 2 órán át kevertettük. Két óra elteltével a toluolt bepároltuk és 5 ml hideg

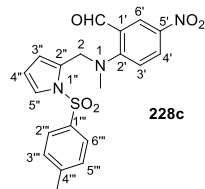
éterrel a nyersteget egy éjszakára -15 °C-os fagyasztóba tettük. A fagyasztóban kiváló kristályokat szűrtük, majd hideg éterrel mostuk. A szűretet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk Brockmann 1, neutrális Al₂O₃ állófázison (hexán/etil-acetát 20:1). Az oszlopkromatográfiával és kristályosítással nyert termék **228a** sárga por (54 %), op. 40-41 °C. R_f = 0.28 (hexán/etil-acetát 3:1). Tárolás -15 °C-os fagyasztóban. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 3 H, NCH₃), 4.53 (s, 2 H, 2-H), 6.29-6.33 (m, 1 H, 3''-H), 6.36 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1 H, 4''-H), 7.14 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, 3'-H), 7.39 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1 H, 5''-H), 8.23 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1 H, 4'-H), 8.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 6'-H), 10.12 (s, 1 H, CHO). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 41.0 (NCH₃), 53.7 (C-2), 109.62 (C-3'), 110.5 (C-3''), 117.7 (C-4''), 124.2 (C-1'), 128.9 (C-6'), 129.3 (C-4'), 139.6 (C-5'), 143.0 (C-5''), 149.5 (C-2''), 156.7 (C-2'), 188.4 (CHO). IR (KBr) ν: 3070, 2849, 1680, 1598, 1497, 1321, 1265. HRMS: C₁₃H₁₃N₂O₄ [M+H⁺] 261.0875, mért: 261.0870.

2-[metil(tiofén-2-ilmetil)amino]-5-nitrobenzaldehyd (**228b**):



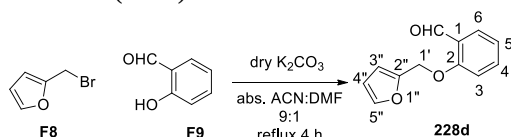
Az **228b**-t **F6b** és **F7a** reakciójával állítottuk elő az aromás nukleofil szubsztitúció általános módszere alapján és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán/etil-acetát 20:1) **228b** sárga olaj (77 %), R_f = 0.27 (hexán/acetón 5:1). Tárolás -15 °C-os fagyasztóban. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (s, 3 H, NCH₃), 4.75 (s, 2 H, 2-H), 6.97 (s, 2 H, 3''-H, 4''-H), 7.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 3'-H), 7.26 (bs, 1 H, 5''-H), 8.18-8.27 (m, 1 H, 4'-H), 8.60 (s, 1 H, 6'-H), 10.10 (s, 1 H, CHO). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 41.1 (NCH₃), 55.5 (C-2), 117.6 (C-3'), 124.0 (C-1'), 125.5 (C-3''), 126.5 (C-5''), 126.6 (C-4''), 128.6 (C-6'), 129.0 (C-4), 138.3 (C-5'), 139.3 (C-2''), 156.3 (C-2'), 188.0 (CHO). IR (KBr) ν: 2945, 2867, 1599, 1541, 1432, 1297, 1268. HRMS: C₁₃H₁₃N₂O₃S [M+H⁺] 277.0646, mért: 277.0643

2-{metil[(1-tozil-1*H*-pirrol-2-il)metil]amino}-5-nitrobenzaldehyd (**228c**):



Az **228c**-t **F6c** és **F7a** reakciójával állítottuk elő az aromás nukleofil szubsztitúció általános módszere alapján **228c** sárga por (69 %), op. 116-117 °C, R_f = 0.28 (hexán/etil-acetát 3:1). Tárolás -15 °C-os fagyasztóban. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.45 (s, 3 H, C-CH₃), 3.02 (s, 3 H, N-CH₃), 4.66 (s, 2 H, 2-H), 6.14 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1 H, 3''-H), 6.27 (t, *J* = 3.3 Hz, 1 H, 4''-H), 6.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, 3'-H), 7.31-7.38 (m, 3 H, 5''-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.55-7.62 (m, 2 H, 3'''-H, 6'''-H), 8.08 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1 H, 4'-H), 8.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 6'-H), 9.85 (s, 1 H, CHO). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 21.7 (C-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 111.9 (C-2), 114.9 (C-4''), 116.9 (C-3'), 123.3 (C-3''), 124.1 (C-1'), 126.6 (C-5''), 128.7 (C-2''', C-6'''), 128.7 (C-1'''), 129.4 (C-6'), 129.4 (C-4'), 130.4 (C-3''', C-5'''), 135.7 (C-2''), 139.0 (C-5''), 145.8 (C-4'''), 156.3 (C-2'), 188.0 (CHO). IR (KBr) ν: 2968, 2886, 1675, 1594, 1574, 1328, 1263, 1169, 1149. HRMS: C₂₀H₁₉N₃O₅SNa [M+Na⁺] 436.0943, mért: 436.0940.

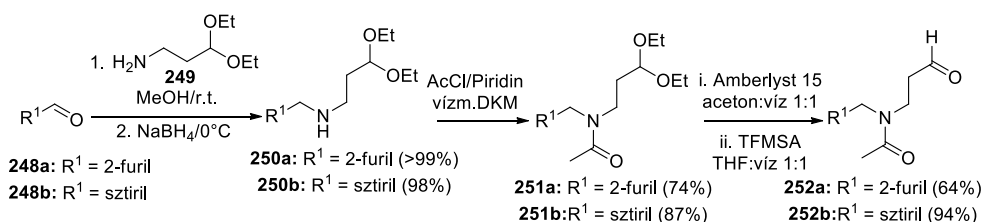
2-(furán-2-ilmetoxi)benzaldehyd (**228d**):



F3. ábra: **228d** előállítása Williamson éterszintézissel.

Egy CaCl_2 -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú lombikban feloldottunk 5 g (31 mmol) frissen készített 2-(brómmetil)-furánt^[82] (**F8**) 20 ml vízmentes ACN:DMF 9:1 elegyében, majd hozzáadtuk az izzított K_2CO_3 -t (3 ekvivalens) és szalicil-aldehidet (**F9**) (1.5 ekvivalens). A reakciót ezt követően 2 órán keresztül refluxáltattuk. Ezt követően egy celite rétegen szűrtük és acetonitrillel mostuk, majd bepároltuk az oldószer elegyet. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 9:1) **228d** barna olaj (47 %), $R_f = 0.37$ (hexán/etil-acetát 9:1). Tárolás 4 °C-on hűtőben. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.10 (s, 2 H, 1'-H), 6.37 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1 H, 4''-H), 6.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 5-H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 3-H), 7.43 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1 H, 5''-H), 7.52 (ddd, $J = 8.4, 7.5, 1.8$ Hz, 1 H, 4-H), 7.81 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1 H, 6-H), 10.44 (s, 1 H, CHO). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 63.1 (C-1'), 110.5 (C-3''), 110.6 (C-4''), 113.4 (C-3), 121.3 (C-5), 125.5 (C-1), 128.3 (C-6), 135.8 (C-4), 143.4 (C-5''), 149.4 (C-2''), 160.8 (C-2), 189.0 (CHO). IR (KBr) ν : 2867, 1681, 1594, 1480, 1461, 1448, 1286, 1233. HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 225.0527, mért: 225.0522.

9.2.3 Alifás aldehidsoportot tartalmazó kiindulási anyagok (252a,b) szintézise



47. ábra: **252a,b** szintézise furfuralból és fahéjaldehidből

(E)-N-(3,3-dietoxipropil)-N-[3-(fenil)allil]acetamid (**251b**):

Egy CaCl_2 -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú lombikban feloldottunk 1 g (3.80 mmol) **250b**-t 10 ml vízmentes diklórmetánban, majd hozzáadtunk 918 μl vízmentes piridint (3 ekvivalens, 11.4 mmol). Az előre kimért 323 μl acetyl-kloridot (1.2 ekvivalens 4.56 mmol) feloldottuk 1 ml vízmentes diklórmetánban, majd egy fecskendővel szeptumon keresztül óvatosan hozzácepegettük az oldathoz. A reakciót ezt követően további egy órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejártszódását követően a reakcióelegyet 2x35ml telített NaHCO_3 oldattal és 1x 20 ml vízzel extraháltuk. A diklórmetános fázist MgSO_4 -on szárítottuk, majd bepároltuk és az így kapott nyerterméket ezt követően további tisztítás nélkül közvetlenül használtuk fel az acetál védőcsoport hasításához, **251b** narancssárga olaj 1.01 g (87 %), $R_f = 0.20$ (hexán/etil-acetát 3:1 és 1% Et_3N).

N-(3,3-dietoxipropil)-N-(furan-2-ilmetil)acetamid (**251a**):

Egy CaCl_2 -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú lombikban feloldottunk 300 mg (3.80 mmol) **250a**-t 5 ml vízmentes diklórmetánban, majd hozzáadtunk 319 μl vízmentes piridint (3 ekvivalens, 11.4 mmol). Az előre kimért 112 μl acetyl-kloridot (1.2 ekvivalens 4.56 mmol) feloldottuk 500 μl vízmentes diklórmetánban, majd egy fecskendővel szeptumon keresztül óvatosan hozzácepegettük az oldathoz. A reakciót ezt követően további egy órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejártszódását követően a reakcióelegyet 3x35ml vízzel extraháltuk. A diklórmetános fázist MgSO_4 -on szárítottuk, majd bepároltuk és az így kapott nyerterméket ezt követően további tisztítás nélkül közvetlenül használtuk fel az

acetál védőcsoport hasításához, **251b** 264 mg (74 %), halvány sárga olaj, $R_f = 0.19$ (hexán/etil-acetát 3:1 és 1% Et₃N).

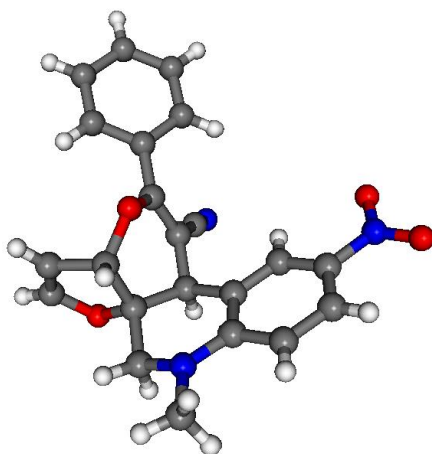
N-(3-fenil-allil)-*N*-(3-oxopropil)acetamid (**252b**):

Háromnyakú gömblombikba bemértünk 150 mg **251b**-t, majd feloldottuk 2 ml THF-ben és hozzáadtunk 2 ml vizet. A reakcióelegyhez kevertetés mellett óvatosan, cseppenként adtuk hozzá a 87 µl trifluor-metánszulfonsavat és a reakcióelegyet további 2 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyhez adtunk 30 ml etil-acetátot és 3x35ml telített NaHCO₃ oldattal extraháltuk. Az etil-acetátos fázist MgSO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk és az így kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán:aceton 3:1), **252b** 107 mg (97 %) színtelen olaj, $R_f = 0.15$ (hexán/aceton 3:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.10 (s, 3 H, 2''-H), 2.70 - 2.84 (m, 2 H, 2'-H), 3.59 - 3.72 (m, 2 H, 1'-H), 3.95 - 4.21 (m, 2 H, 1-H), 5.99 - 6.23 (m, 1 H, 2-H), 6.37 - 6.55 (m, 1 H, 3-H), 7.14 - 7.45 (m, 5 H, Ph-H), 9.76 (s, 1 H, CHO). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.6 (C-2''), 40.3 (C-2'), 42.9 (C-1'), 51.5 (C-1), 124.0 és 126.4 (C-3''' és C-5'''), 128.0 (C-4'''), 128.6 és 128.7 (C-2''' és C-6'''), 132.0 (C-4'''), 136.0 (C-1'''), 171.1 (C-1''), 200.9 (CHO). IR: (KBr) ν: 2932, 2348, 2309, 1716, 1622, 1475, 1418, 1361, 1231, 1170, 1131, 1063, 1030. HRMS: C₁₄H₁₈NO₂ [M+H⁺] 232.1337, mért: 232.1339.

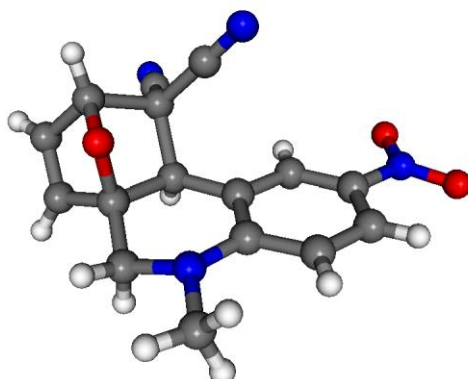
N-(furan-2-ilmetil)-*N*-(3-oxopropil)acetamid (**252a**):

Háromnyakú gömblombikba bemértünk 1,027 g **251a**-t, majd feloldottuk 25 ml acetonban és hozzáadtunk 375 µl vizet és 200 mg Amberlyst 15 gyantát. A reakcióelegyet 7 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet egy Celite dugón szűrtük, majd 50 ml acetonnal mostuk, bepároltuk és az így kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán:aceton 2:1), **252b** színtelen olaj 58 mg (64 %), $R_f = 0.15$ (hexán/aceton 3:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.16 és 2.20 (s, 3 H, 2''-H), 2.65 - 2.78 (m, 2 H, 2'-H), 3.57 - 3.69 (m, 2 H, 1'-H), 4.49 (s, 2 H, 1-H), 4.56 (s, 1 H, 1-H), 6.22 - 6.28 (m, 1 H, 2'''-H), 6.31 - 6.37 (m, 1 H, 3'''-H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H, 4'''-H), 9.70 - 9.82 (m, 1 H, CHO). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7 (C-2''), 40.3 és 41.5 (C-2'), 42.6 és 42.8 (C-1'), 46.5 (2xC-1), 108.1 és 108.7 (C-2'''), 110.4 és 110.5 (C-3'''), 142.7 (C-4'''), 150.1 (C-1'''), 171.0 (C-1''), 199.4 és 200.9 (CHO). IR: (KBr) ν: 2935, 1719, 1636, 1473, 1420, 1372, 1267, 1209, 1165, 1146, 1071, 1010. HRMS: C₁₂H₁₅NO₃ [M+H⁺] 222.1130, mért: 222.1131.

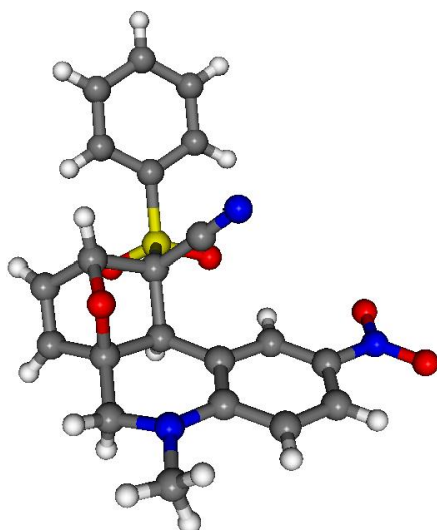
9.2.4 Végtermékek röntgendiffrakciós szerkezetei



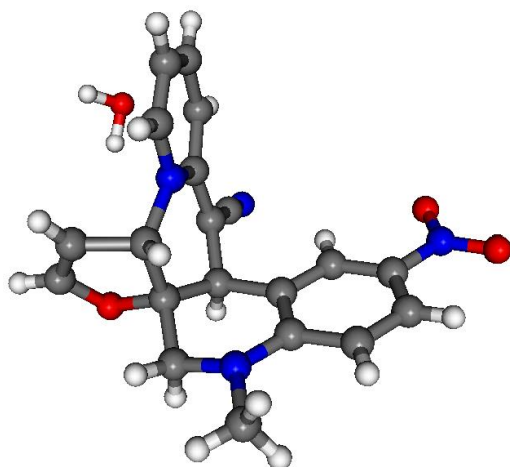
F4. ábra: *rac*-(3a*S**,6a*R**,12b*R**)-230**ap** röntgendiffrakciós szerkezete



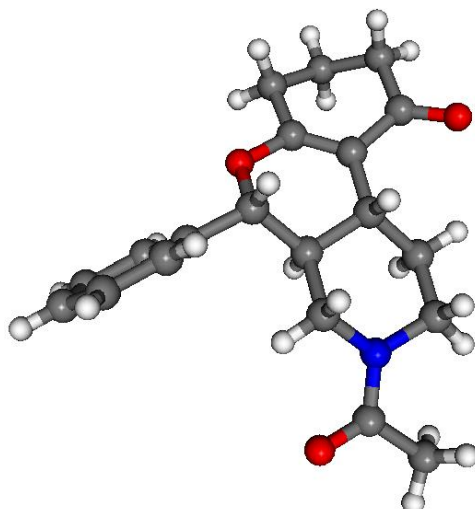
F5. ábra: *rac*-(6a*R**,9*S**,10a*S**)-237**af** röntgendiffrakciós szerkezete



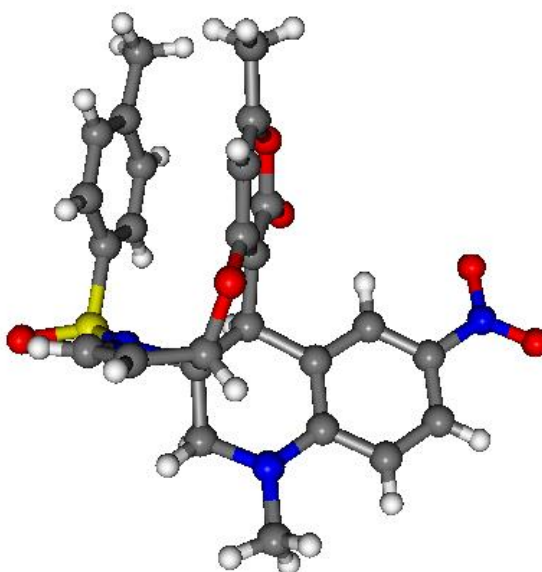
F6. ábra: *rac*-(6aR*,9S*,10aR*)-237ag röntgendiffrakciós szerkezete



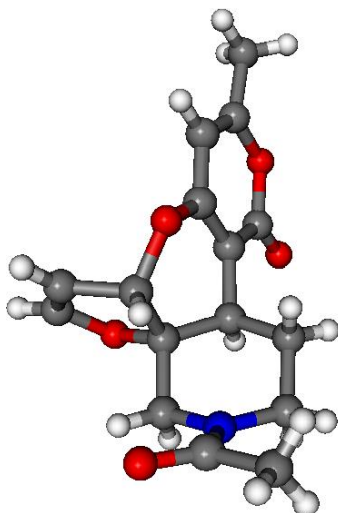
F7. ábra: *rac*-(3aR*,9bR*,15aS*)-240ah röntgendiffrakciós szerkezete



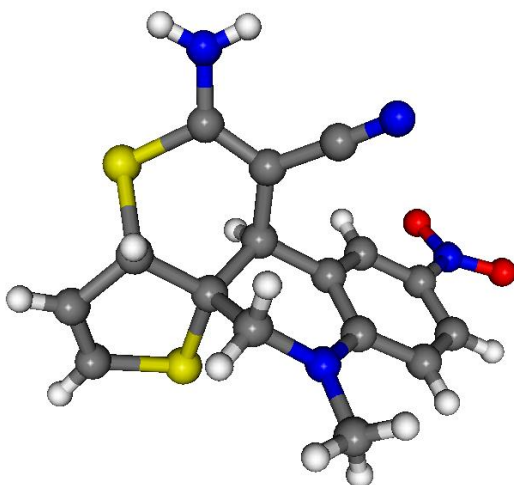
F8. ábra *rac*-(4a*S**,5*R**,10b*R**)-**256ba** röntgendiffrakciós szerkezete



F9. ábra: *rac*-(6a*R**,9a*S**,14b*R**)-**230ce** röntgendiffrakciós szerkezete



F10. ábra *rac*-(4a*R**,7a*S**,12b*R**)-254ae röntgendiffrakciós szerkezete



F11. ábra: *rac*-(3a*S**,6a*R**,12b*S**)-247bt röntgendiffrakciós szerkezete