



1949

**Dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók sejtosztódásgátló
hatású, királis heterociklusok előállítására**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

a szerző neve: Király Sándor Balázs
témavezető neve: Dr. Kurtán Tibor

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2023

*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, 2023

a jelölt aláírása

*Tanúsítom, hogy Király Sándor Balázs doktorjelölt 2015- 2018 között a fent megnevezett
Doktori Iskola K/5 programjának keretében irányítással 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, 2023

a témavezető aláírása

Dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók sejtosztódásgátló hatású, királis heterociklusok előállítására

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a kémia tudományágban

Írta: Király Sándor Balázs okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok doktori iskolája (K/5)
programja
(Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája) keretében

Témavezető: Dr. Kurtán Tibor, egyetemi tanár

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr. Kéki Sándor
tagok: Dr. Mátyus Péter
Dr. Kövér E. Katalin

A doktori szigorlat időpontja: 2019. január 30.

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.
tagok: Dr.
Dr.
Dr.
Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2023.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Kurtán Tibor tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkámat irányította és értékes szakmai tanácsaival segítette. Köszönöm továbbá, hogy a dolgozatom összeállításában és megírásában is segítségemre volt.

Köszönöm az E-423/A laboratórium minden korábbi és jelenlegi munkatársának a mindennapi munkám során nyújtott szakmai és baráti segítséget. Külön köszönet illeti Tóth Lászlót, Nagy Nikolettet és Szappanos Ádámot.

Dr. Mándi Attilának és Kovács Tibornak köszönöm a reakciómechanizmusok, ECD és NMR spektrumok, illetve konformerek számolását, ami az elvégzett szintetikus munka színvonalát és értékét emeli.

Szeretném megköszönni Dr. Kiss Attilának, Dr. Kónya-Ábrahám Anitának és Szabados Annának az analitikai mérésekben nyújtott segítségüket, Prof. Dr. Kövér E. Katalinnak, Dr. Tímári Istvánnak és Dr. Gyöngyösi Tamásnak az NMR mérésekben nyújtott segítségüket, és Dr. Bényei Attilának a röntgendiffrakciós vizsgálatokat.

A Debreceni Egyetem Élettani Intézetéből Dr. Tóth István Balázsnak és Herczeg-Lisztos Erikának, illetve a Gyógyszertechnológiai Tanszékből Dr. Vasvári Gábornak köszönöm a publikációkhoz elengedhetetlen sejtostódásgátló hatás vizsgálatokat.

A kutatás részben a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

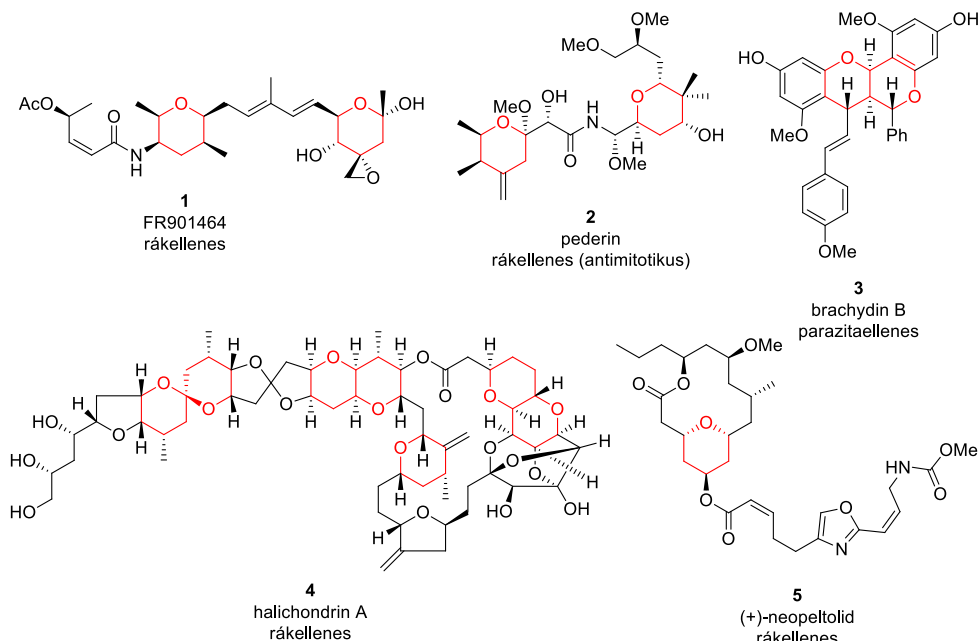
Tartalom

1. Bevezetés és célkitűzések.....	1
2. Irodalmi előzmények.....	5
2.1 Diels-Alder-reakció.....	5
2.2 Hetero Diels-Alder-reakció	9
2.2.1 Hetero Diels-Alder-reakció pirán dienofilekkel.....	12
2.2.2 Nitro-Diels-Alder-reakció.....	13
2.3 Reinhoudt-reakció	13
2.4 Cadogan-típusú gyűrűzárás	15
2.5 Dominó reakciók.....	17
2.5.1 Dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder-reakció	19
3. Saját kísérleti munka.....	22
3.1 IMHDA reakció gyűrűs aktív metilén reagensekkel.....	22
3.2 Dominó reakciók dihidropirán-származékokkal.....	29
3.3 Többlépéses dominó reakció nitrovegyületekkel.....	31
3.4 Reakció nyílt láncú aktív metilén reagensekkel.....	36
3.5 Kondenzált ciklobután-származékok előállítása.....	40
3.6 Dominó reakciók gyűrűs, nem szimmetrikus aktív metilén reagensekkel	43
3.7 Dominó Knoevenagel-Reinhoudt-reakció vizsgálata.....	47
3.8 Sejtosztódásgátló hatás vizsgálata	51
4. Összefoglalás	54
5. Summary	57
6. Kísérleti rész.....	59
6.1 Általános kísérleti rész	59
6.2 Részletes kísérleti rész.....	60
Általános leíratok dominó Knoevenagel-gyűrűzási reakciókra:	60
7. Rövidítések jegyzéke	111
8. Hivatkozások	113
9. Függelék.....	1
9.1 Publikációk	1
9.2 Dominó reakciók kiindulási vegyületeinek előállítása.....	5
<i>rac</i> -12a előállítása	5
Optikailag aktív (<i>R</i>)-12a előállítása	6

Akirális 12b-c, e előállítása	7
Akirális 12d előállítása	9
151a-b kromán-származékok előállítása	10
122a-b előállítása	11
122c előállítása.....	12
9.3 Kondenzált heterociklusok sejtosztódásgátló hatása.....	13

1. Bevezetés és célkitűzések

A pirán heterociklus gyakori szerkezeti egység természetes vegyületekben. A 2*H*- és 4*H*-pirán-származékok általában nem stabilisak, ezért telített formában, tetrahidropiránként fordulnak elő, vagy benzol-kondenzált heterociklus formájában. Izolált heterociklusként (**1**, **2**) viszonylag ritkán fordul elő,^[1] és leggyakrabban valamilyen más heterociklussal (**4**)^[2] vagy benzolgyűrűvel (**3**)^[3] kondenzált, illetve makrociklusos gyűrű részeként (**5**)^[4] van jelen (1. ábra). A változatos szerkezetekből adódóan a biológiai hatásuk is sokféle lehet; vannak közöttük antivirális,^[2a, 5] parazitaellenes,^[3a] antifungális,^[4a] rovarirtó^[3b] és antioxidáns (E-vitamin) hatásúak, de legnagyobb számban rákellenes hatást mutatnak. A rákellenes hatású származékokat különböző alcsoportokba sorolhatjuk be hatásmechanizmusuk alapján; lehetnek DNS topoizomeráz enzim gátlók,^[3e, 6] aktinhoz kötő,^[7] szelektív proteináz enzim blokkoló,^[3c] vagy mikrotubulushoz kötődő^[8] vegyületek.

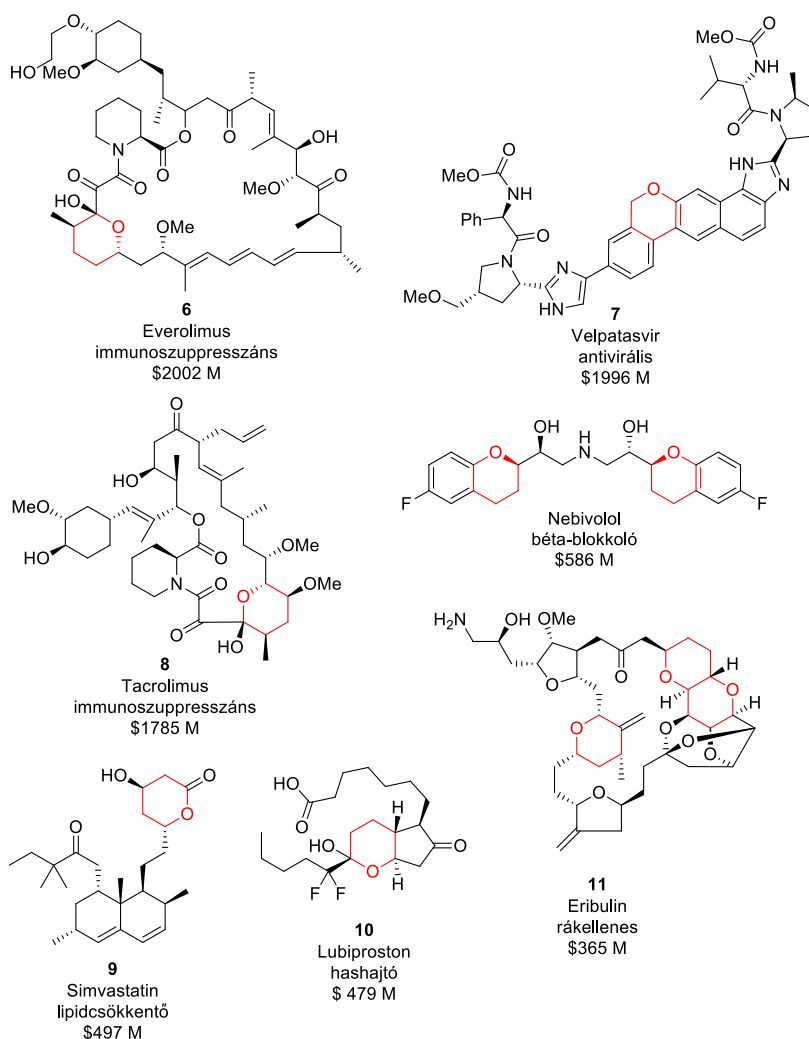


1. ábra: Tetrahidropirán-gyűrűt tartalmazó természetes vegyületek.

A természetes vegyületek mellett szintetikus származékokban is gyakran megtalálható a tetrahidropirán-gyűrű. Ez többnyire valamilyen természetes vegyület analógjainak előállítását jelenti a totálszintézis során, vagy a reagensek módosításával eltérő szubsztitúciójú vegyületek sorozata állítható elő. Ezen származékok előállítása történhet a szerkezet-hatás összefüggés felderítése céljából,^[9] illetve hatékonyabb,^[10] könnyebben

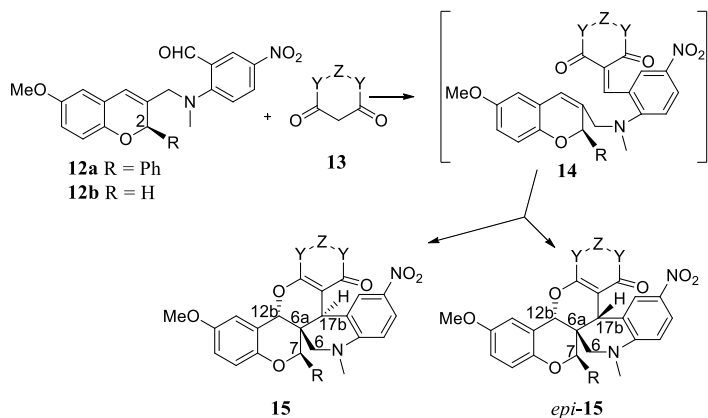
előállítható,^[11] vagy metabolikusan stabilabb^[10-12] vegyületek vizsgálatára. A szintetikus úton történő előállításra azért is szükség van, mert a természetes forrásból történő izolálás nem minden esetben oldható meg gazdaságosan, vagy megfelelő mennyiségben, illetve az analógok, ha jobbnak bizonyulnak valamilyen szempontból az alapvegyülethez, csak szintetikusan állíthatóak elő.

A vegyületcsalád jelentőségét mutatja, hogy képviselőik gyógyszerhatóanyagokban is gyakran megtalálhatóak. Egy 2018-as statisztika szerint^[13] a 200 legnagyobb árbevételű kismolekulás gyógyszer közül 29 tartalmaz *O*-heterociklust, melyből 14 tetrahidropirán (ebből 7 szénhidrát-származék) vagy kromángyűrű (2. ábra). A nitrogén heterociklusokra ez a szám 141.



2. ábra: Tetrahidropirán és kromán gyógyszerhatóanyagok és nettó árbevételük 2018-ban.

Kutatócsoportunkban régóta foglalkoznak *O*-heterociklusok szintézisével, reakcióival és kiroptikai vizsgálatával. Tóth László doktori munkája során racém *2H*-kromén-származékok (**12a**) dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakcióit vizsgálta (**12a** + **13** → **14** → **15**). MSc diplomamunkám során ebbe a kutatásba kapcsolódtam be a C-2-es helyzetben szubsztituátlan, akirális származék (**12b**) reakcióinak vizsgálatával (3. ábra).^[14] Szimmetrikus, gyűrűs β-dikarbonil reagensekkel (**13**) egy új kondenzált, királis *O,N*-heterociklusos gyűrűrendszer (**15** és *epi-15*) alakult ki, és a termékek jó és kiváló hozamokkal diasztereoselektíven keletkeztek. A szelektivitást főként a reagens, de kisebb mértékben a szubsztrát is befolyásolja.

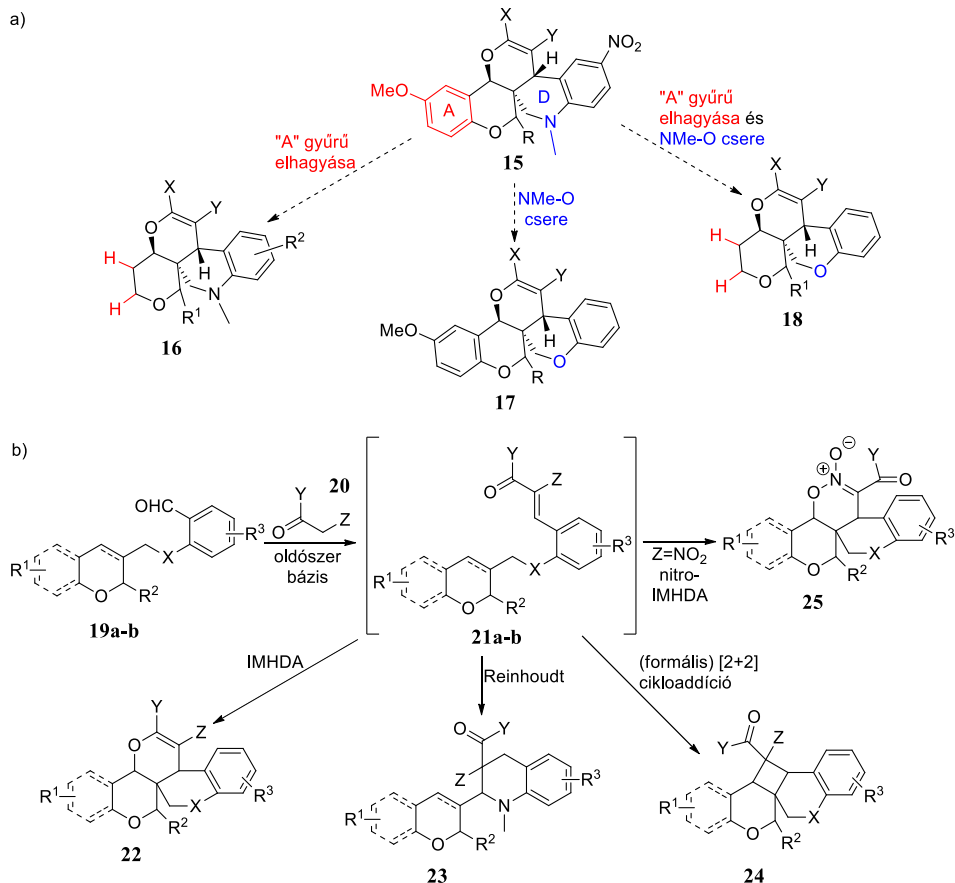


3. ábra: Kísérleti előzmények racém és akirális *2H*-kromén-származékok dominó Knoevenagel-intramolekuláris hetero Diels-Alder (IMHDA) reakciójára.

Doktori munkám során célul tűztük ki, hogy a dominó reakció kiterjesztheségét vizsgáljuk mind a reagens, mind pedig a *2H*-kromén szubsztrát szerkezetének változtatásával. A kiindulási anyag vonatkozásában terveztük a kondenzált „A” benzolgyűrű elhagyását (**16**), a „D” gyűrűben lévő nitrogén cseréjét oxigénre (**17**), illetve mindkét változtatást egyszerre végrehajtani (**18**) (4a. ábra). A reagens körét terveztük kiterjeszteni nyílt láncú és nem szimmetrikus aktív metilén vegyületekre (**20**), és vizsgálni kívántuk a reagens és a kiindulási anyag szerkezete, és a gyűrűzárás mechanizmusa közötti összefüggést (4b. ábra).

Korábbi tapasztalataink alapján a gyűrűzárás legvalószínűbb mechanizmusa az intramolekuláris hetero Diels-Alder-reakció (IMHDA) (**21**→**22**), ahol a *2H*-kromén vagy 5,6-dihidro-*2H*-pirán kettőskötése a dienofil-egység. A dienofil kettőskötés hiányában Reinholdt-reakció (**21**→**23**) megy végbe, amikor a Knoevenagel-intermedier [1,5]-hidridvándorlás-gyűrűzárás szekvenciában reagál tovább. Ezen kívül egy formális [2+2] cikloaddíció (**21**→**24**) is lejátszódhat, ha a reagens nem tartalmaz olyan karbonilcsoportot,

ami aktív része lehet a heterodiénnek. Nitrosoportot tartalmazó aktív metilén reagens ($Z=NO_2$) esetén a nitrosoport $N=O$ egysége a heterodién részeként részt vehet a Diels-Alder-reakcióban, és egy reaktív nitronát-származék (25) keletkezhet, ami további dominó reakcióban vehet részt.



4. ábra: a) Tervezett változtatások a kiindulási anyagon és b) lehetséges mechanizmusok vizsgálata a reagens szerkezetének függvényében.

A reakció mechanizmusa mellett vizsgálni kívántuk a reakció diasztereo-, és nem szimmetrikus reagens esetén regioszelektivitását is. A kutatócsoportban korábban előállított származékok közül néhány vegyület alacsony μM -os IC_{50} értéket mutatott humán rákos sejtvonalakon sejtosztódásgátló vizsgálatokban, ezért az új származékok antiproliferatív hatását, és az analógok összehasonlításával a szerkezet-hatás összefüggést terveztük vizsgálni. A továbbiakban az általam alkalmazott gyűrűzárási reakciókat, alkalmazhatóságukat, és a dominó reakciókat ismertetem.

2. Irodalmi előzmények

2.1 Diels-Alder-reakció

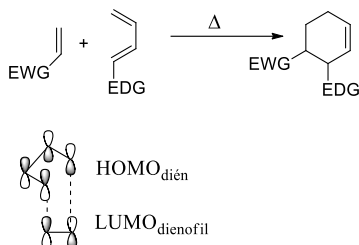
A Diels-Alder-reakció egy [4+2] típusú cikloaddíciós reakció, amit Otto Diels és Kurt Alder fedezett fel 1928-ban, amiért 1950-ben kémiai Nobel-díjban részesültek. A reakcióban egy konjugált dién (4 π -elektron) és egy dienofil (2 π -elektron) reagál egymással. Az utóbbi legtöbb esetben egy C-C kettős- vagy hármaskötés. A reakció koncertikus, azaz egy aromás jellegű, gyűrűs átmeneti állapoton keresztül, egy lépésben megy végbe, és a két új σ -kötés egyidejűleg alakul ki a két reagáló π -kötésből (szinkron folyamat). A reakció sztereoselektivitását sokáig nem tudták értelmezni, és csak 37 évvel a felfedezése után, a Woodward és Hoffmann által kidolgozott pálya-szimmetria megmaradási elmélet írta le hatékonyan.^[15] A Woodward-Hoffmann szabályok alapján a reakció pontos besorolása [$\pi 4_s + \pi 2_s$], termikusan megengedett reakció. A 4 és 2 a résztvevő elektronok számát, a π az elektronokat tartalmazó molekulapálya (MO) típusát, míg az „s” a reakcióban résztvevő két MO szimmetriáját jelöli. A dién illetve dienofil molekulapályáinak kölcsönhatása szuprafaciális (s), ha a dién/dienofil azonos oldalán történik az új kötés kialakítása, és antarafaciális (a), ha ellentétes oldalról (5. ábra).^[16]



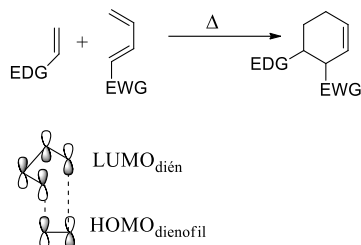
5. ábra: a) Szuprafaciális és b) antarafaciális megközelítés diéne és dienofil.

A határ-molekulapálya (FMO) elmélet alapján a legnagyobb hozzájárulása a legmagasabb energiájú betöltött (HOMO) és a legalacsonyabb energiájú betöltetlen (LUMO) molekulapályáknak van. Annak függvényében, hogy melyik reakciópartner melyik molekulapályájával vesz részt a reakcióban, megkülönböztethetünk *normál*- és *inverz-elektronigényű* Diels-Alder-reakciót.

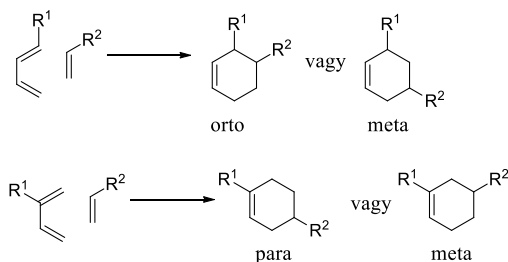
a) Normál elektronigényű



b) Inverz elektronigényű

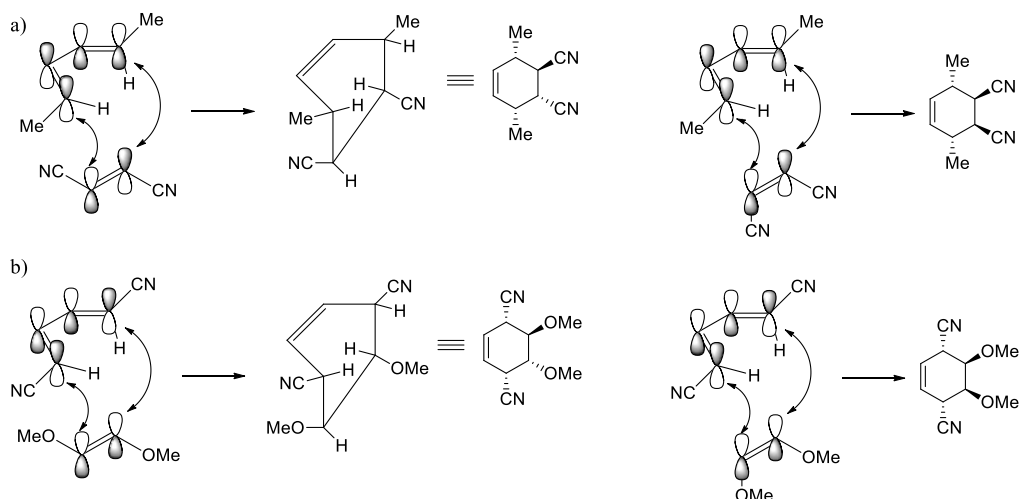
6. ábra: a) *normál*- és b) *inverz*-elektronigényű Diels-Alder reakció.

Normál elektronigényű reakció esetén a dién HOMO és a dienofil LUMO pályájának kölcsönhatása eredményezi a reakciót. A két molekulapálya energiájának különbsége határozza meg az aktiválási energia értékét, így a reakciónak kedvez, ha a diénen elektronküldő (EDG, +M effektusú), és/vagy a dienofilen elektronvonzó (EWG, -M effektusú) csoportok vannak (6a. ábra). Fordított elektronigényű Diels-Alder-reakciónál (IEDDA) a dién LUMO és dienofil HOMO pályája vesz részt a reakcióban. Ennek megfelelően a diénen elektronvonzó, és/vagy a dienofilen elektronküldő csoportok kedveznek a reakciónak (6b. ábra).^[17]



7. ábra: Diels-Alder reakció regioszelektivitása.

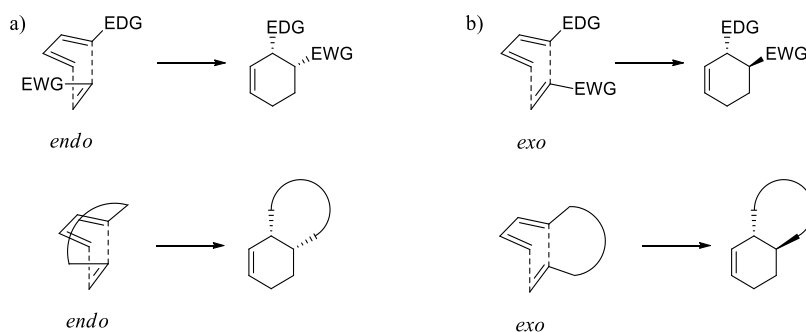
A reakció előnye többek között, hogy regioszelektív, sztereoszelektív és sztereospecifikus. A regioszelektivitást, az FMO elmélet alapján, az egyes atomokon lévő π pályakoefficiensok határozzák meg. Átmeneti állapotban a hasonló koefficiensú atomok közelednek egymáshoz, C1-szubsztituált dién esetén az 'orto', míg C2-szubsztituált esetben a 'para' elrendeződés a kedvezményezett. Ez a Diels-Alder reakciók úgynevezett *orto/para* szabálya (7. ábra). Nem monoszubsztituált reagensek esetén a két legnagyobb hozzájárulási csoportra érvényes a szabály.^[18]



8. ábra: a) Normál- és b) inverz-elektronigényű Diels-Alder-reakció sztereospecifitása

A határ-molekulapályák határozzák meg a reakció sztereospecifitását is. A dién és dienofil úgy közelít egymáshoz, hogy a π -rendszer terminusain lévő pályakölcsönhatás pozitív legyen. Ez akkor valósul meg, ha mindkét reagens szuprafaciálisan reagál. Szuprafaciális reakció esetén a szubsztituensek sztereokémiája megmarad a termékben is. A dién esetén a két „kifelé” néző csoport *cisz* lesz a termékben, míg a dienofil esetén megmarad az alkén konfigurációja a termékben. *Cisz*-alkénből kiindulva a termékben is *cisz* lesz az alkén két szubsztituensének relatív konfigurációja, *transz*-alkénből kiindulva pedig *transz* (8. ábra).^[17]

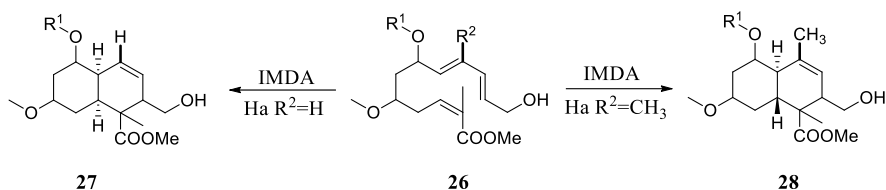
A reakció diasztereoszelektivitását az *endo*-szabály (vagy Alder-szabály) írja le.^[16] A dienofil megközelítheti a diént annak mindkét oldaláról, ha a szubsztituens a dién alatt van *endo*, ha kifelé néz *exo* átmeneti állapotról beszélhetünk (9. ábra). Nem monoszubsztituált dienofilek esetén az *endo/exo* besorolás nem ilyen egyértelmű. Intermolekuláris reakció esetén a Cahn-Ingold-Prelog konvenció szerint vett legnagyobb prioritású csoport elhelyezkedése, míg intramolekuláris reakcióban a dién és dienofil-egységet összekötő lánc pozíciója a meghatározó, a CIP prioritástól függetlenül.



9. ábra: a) *endo*- és b) *exo* átmeneti állapotok inter- (felső) és intramolekuláris (alsó) reakcióban

Kinetikus kontrol esetén az *endo* termék a kedvezményezett az átmeneti állapotban megjelenő, másodlagos pályakölcsönhatások miatt. Ez a diénen lévő elektronvonzó csoport (leggyakrabban karbonilcsoport) és a dién C-2 szénatomjának molekulapályái között fellépő kölcsönhatás. Lewis-sav alkalmazása szintén az *endo* termék képződésének kedvez, mivel koordinációja révén csökkenti a HOMO-LUMO energiakülönbséget, és így az aktiválási energiát. Termodinamikusan körülményei között az alacsonyabb energiájú *exo* termék a főtermék, mivel itt kisebb a szterikus taszító kölcsönhatás a csoportok *transz* elhelyezkedése miatt. Intramolekuláris reakciókban meghatározó szerepet kap a molekula konformációja, ami felülírhatja az *endo*-szabályt.^[17, 19]

Ezt szemlélteti, hogy a verongidolid természetes makrolakton szintézisének a **28** származék dekalinyűrűje szelektíven *transz* konfigurációval alakul ki az intramolekuláris Diels-Alder-reakcióban, ami *exo* átmeneti állapotban keresztül valósul meg. A rokon szerkezetű superstolide-A totálszintézisének viszont a *cisz* dekalin-származékot (**27**) kapták főtermékként (10. ábra). A fő különbség a két célvegyület között egy metil szubsztituens jelenléte vagy hiánya a dienofil-egységen (R^2), aminek hatását az átmeneti állapotra DFT számolással vizsgálták. A termékek energiaszintjei között nem találtak számottevő különbséget (0,3 kcal/mol), és így a szelektivitást, a magas hőmérséklet (200 °C) ellenére, a kinetikai kontrollal értelmezték. Metilcsoport nélkül ($R^2 = H$, **26** → **27** átalakítás), az *endo* átmeneti állapot energiája alacsonyabb (2,2 kcal/mol), míg metilcsoport jelenlétében ($R^2 = Me$) már az *exo* átmeneti állapot kedvezőbb (1,3 kcal/mol). Ennek oka a metilcsoport, illetve a dién és dienofil-egységet összekötő alkil lánc axiális hidrogénjei között, az *endo* átmeneti állapotban fellépő kedvezőtlen szterikus kölcsönhatás.^[20]

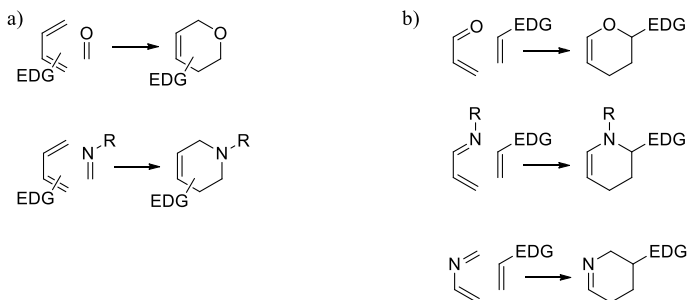


10. ábra: *Cis* és *trans* dekalin-származékok képződése IMDA reakciókban.

Katalitikus Diels-Alder-reakciók kivitelezhetők Lewis-savval,^[21] vagy organokatalizátorral^[22] és enzimatikusan is. Számos természetes vegyület bioszintézisének feltételeznek enzim-katalizált Diels-Alder-reakciót, de ezt még csak néhány esetben sikerült egyértelműen bizonyítani.^[23] Az enzimek katalitikus centrumának vizsgálatával kimutatták, hogy a hidrogén-kötések, Lewis-sav koordináció és elektrosztatikus kölcsönhatások mellett fontos szerepe van az úgynevezett „entropy trap” hatásnak, ami a reaktánsokat olyan helyzetbe kényszeríti, hogy csak a reakció lejátsszódása után képesek kiszabadulni az aktív centrumból. Az aktív centrum szerkezete olyan, hogy a reakció lejátsszódása közben fellépő szerkezetváltozást (sp^2 -ből sp^3 hibridállapot) megengedje.^[23b]

2.2 Hetero Diels-Alder-reakció

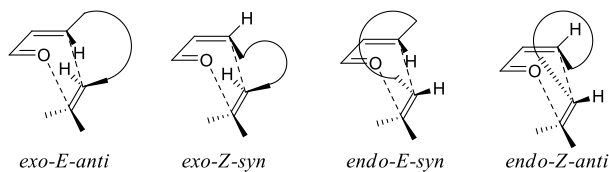
A hetero Diels-Alder (HDA) reakció olyan [4+2]-es cikloaddíció, ahol a dién vagy dienofil (vagy mindkettő) tartalmaz valamilyen heteroatomot. A két legfontosabb csoportja, a heteroatom minősége alapján, az oxa- és aza-Diels-Alder reakció. A heterodienofilek elektronhiányos dienofileknek tekinthetők, ezért a reakcióban a LUMO pályájukkal vesznek részt. A dién valamilyen aktivált, elektronküldő csoportot tartalmazó reakciópartner, és így a reakció *normál*-elektronigényű. Heterodiének esetében *inverz*-elektronigényű reakció megy végbe, a reakciópartner aktivált, elektronban gazdag dienofil, általában enoléter vagy énamin. A reakcióban dihidropirán- illetve tetrahidropiridin-származékok keletkeznek (11. ábra).



11. ábra: a) Normál és b) fordított elektronigényű oxa- illetve aza-Diels-Alder-reakciók.

A Diels-Alder-reakcióra jellemző regio- és diasztereoselektivitás, illetve diasztereospecifitás érvényes a hetero Diels-Alder-reakciókra is, azonban a gyűrűzárás általában aszinkron folyamat. Ez azt jelenti, hogy a reakció koncertikus, de az átmeneti állapotban a kialakuló két új σ -kötés eltérő hosszúságú, és a kialakulásuk nem egyszerre megy végbe.^[24] A heterodién illetve heterodienofil szerkezetétől függően olyan, kétlépéses HDA reakció is lejátszódhat, ahol a két új kötés külön lépésben alakul ki, ikerionos intermedierrel.^[24]

Tietze és kutatócsoportja vizsgálta elsőként oxabutadiének és alkének intramolekuláris HDA reakciójának (IMHDA) aszinkron jellegét, és ennek hatását a reakció sztereoselektivitására. Az általuk vizsgált reakciók *transz*-szelektivitást mutattak, ami a mechanizmus szempontjából *exo-E-anti* átmeneti állapotot jelent a fő izomer keletkezésére. Az *endo/exo* elnevezés intramolekuláris reakcióban a Diels-Alder reakcióval azonos módon adható meg, és a két egységet összekötő lánc helyzetére utal. Intermolekuláris esetben azon az atomon lévő, CIP konvenció szerinti legmagasabb prioritású csoport helyzete számít, amely a termékben a heterodién terminális heteroatomjához kapcsolódik. Az E/Z a dién C-C kettőskötésének konfigurációját jelöli, a *syn/anti* pedig az új kötések mentén jelöli a hidrogének relatív térállását az átmeneti állapotban (12. ábra).^[25] A diasztereoselektivitást sztérikus és elektrosztatikus kölcsönhatások, illetve konformációs hatások befolyásolják. Ha a szubsztituens a dién vagy dienofilhez képest α -helyzetben van akkor a sztérikus, ha pedig β -helyzetben, akkor a konformációs hatások a meghatározóak. Mindkét esetben a csoport ekvatoriális elhelyezkedése kedvezményezett az átmeneti állapotban. A *cisz/transz* izomerek arányát az *endo*- illetve *exo* átmeneti állapotokban fellépő eltérő mértékű aszimmetria, azaz a C-C és C-O kötések különböző átmeneti állapotbeli kötésrendje okozza. A dién és dienofil egymáshoz 109° -ban, egymás felé megdőlvé közelít, így minimalizálva a kedvezőtlen sztérikus hatásokat, és maximalizálva a pályaátlapolásokat, mind *endo*, mind *exo* átmeneti állapotban.^[26] A sztérikus hatások jelentőségét mutatja, hogy akrolein és etén reakciójában (szubsztituálatlan reagensek) az átmeneti állapotban a dién és dienofil síkja 50° -os szöget zár be.^[27] A számítások a reakció koncertikus jellegét is igazolják, az ikerionos és kettősgyök típusú intermedierek kizárhatóak.^[28]



12. ábra: IMHDA reakció lehetséges átmeneti állapotai és jelölésük.

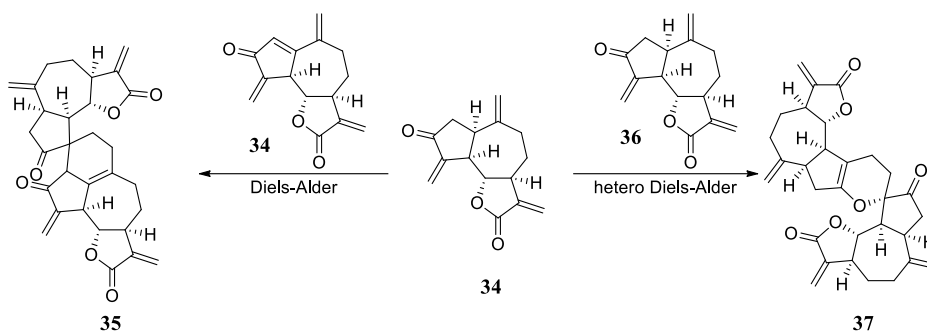
29 $\xrightarrow{\text{eupfF}}$ 30

30 $\xrightarrow[\text{(hetero Diels-Alderáz)}]{\text{eupfF}}$ 33

31 $\xrightarrow[2. [\text{O}]]{1. \text{terpén cikláz}}$ 32

Neosetophomone B

Hasonló exo-metilén keton intermediereket feltételeznek az őszirózsafélék családjába tartozó *Ainsliaea fragrans*-ból izolált, tetramer szeszkviterpenoid ainsliatetramer A és B bioszintézisében. A javasolt bioszintetikus útvonal szerint a **34** és **36** monomeregységek Diels-Alder- illetve hetero Diels-Alder-reakcióban dimerizálnának (14. ábra), majd a két dimer (**35** és **37**) Michael-addícióval alakítja ki a tetramer szerkezetet.^[29c]

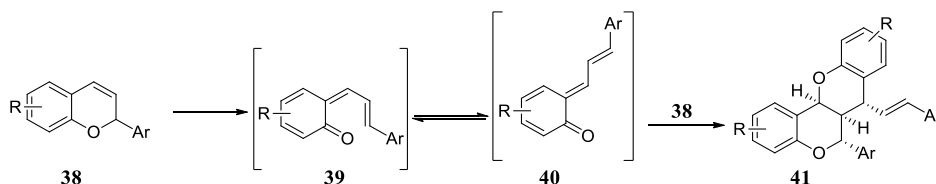


14. ábra: Szeszkviterpén dimerek feltételezett bioszintézise Diels-Alder- illetve hetero Diels-Alder-reakcióban.

Lewis-sav katalizált^[32] és organokatalitikus^[33] átalakítások itt is ismertek, és a megfelelő katalizátor alkalmazásával a termékek enantioszelektíven előállíthatóak. A katalitikus enantioszelektív reakcióknak köszönhetően a HDA reakció természetes anyagok totálszintézisének is jól alkalmazható.^[34]

2.2.1 Hetero Diels-Alder-reakció pirán dienofilekkel

Pirano[2,3-b]pirán-^[35] és pirano[4,3-b]pirán- gyűrűrendszerek^[3a, d] a természetben is előfordulnak, és előállításukra kézenfekvő megoldást nyújthat a hetero Diels-Alder-reakció, ahol a dienofil egy dihidropirán vagy kromén-származék, a dién pedig egy α,β -telítetlen karbonilvegyület. Ennek ellenére kevés példa ismert *2H*-kroménok illetve 5,6-dihidro-*2H*-piránok hetero Diels-Alder reakcióira. Az enoléter-egységet tartalmazó 3,4-dihidro-*2H* pirán elektronban gazdag, reaktív dienofil, és a HDA reakciók megfelelően aktivált diénekkal és/vagy Lewis-sav katalízissal enyhe körülmények között végbemennek.^[36] A *2H*-kroménok, mint dienofilek leggyakrabban dimerizációs reakcióban vesznek részt, ahol a heterodién egy másik *2H*-kroménból származó *orto*-kinon metid (oQM) típusú vegyület.^[37] Ez a dién leggyakrabban Brønsted- vagy Lewis-sav katalizált gyűrűfelnyílással képződik (15. ábra).^[38]



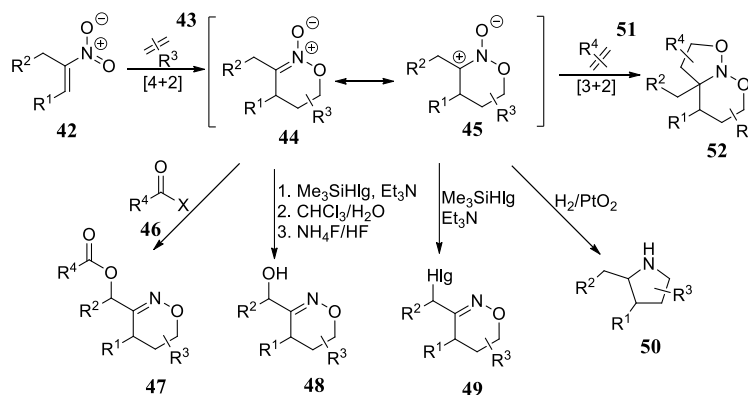
15. ábra: *2H*-kromén-származékok dimerizációs reakciója.

Az oQM reagens származhat más forrásból is, valamilyen megfelelően szubsztituált *o*-fenolból oxidációs illetve eliminációs reakcióval.^[39] Hátrányuk az alacsony stabilitás, ezért az előállításuk *in situ* történik. Más típusú heterodiénnel [4+2] cikloaddíciós reakciójuk nem

ismert. Ezt a reakciót természetes vegyületek, mint például a maláriaellenes dependensin,^[40] vagy a parazitaellenes sefflon^[41] biomimetikus szintézisére is használták.

2.2.2 Nitro-Diels-Alder-reakció

A hetero Diels-Alder-reakció játszódhat több heteroatomot tartalmazó heterodiénnel/heterodienofillel is. Ilyenek például az α,β -telítetlen nitrozo- vagy nitrovegyületek és elektronban gazdag alkének között végbemenő hetero Diels-Alder-reakciók.^[42] Reakcióikban a nitroalkének leggyakrabban mint elektronhiányos dienofilek vesznek részt, de megfelelő reakciókörülmények között diénként is reakcióba léphetnek. A nitroalként Lewis-savval^[43] vagy nyomással aktiválják, de ismert termikusan lejátszódó reakció is.^[42c, 44] Hasonlóan az előbbieken tárgyalt hetero Diels-Alder-reakciókhoz, a nitroalkének reakciója is koncertikus, de nagymértékben aszinkron folyamat. A kedvező HOMO-LUMO kölcsönhatást elektronban gazdag dienofil ($R^3=EDG$) reagens biztosítja, mivel a nitroalkén elektronhiányos heterodién (IEDDA). Nitroalkének (42) HDA reakcióit Denmark vizsgálta részletesen, ahol a reakció lejátszódását $SnCl_4$ -al segítették elő.^[45] A termékek gyűrűs nitronátok (44, 45), melyek a megfelelő körülmények között izolálhatóak, de az ikerionos szerkezet miatt könnyen további reakcióba vihetőek (16. ábra).^[45-46]

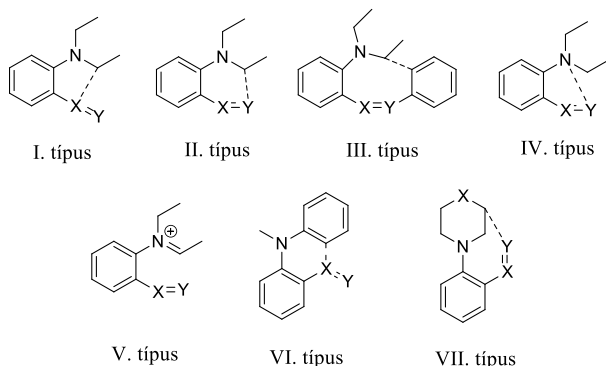


16. ábra: α,β -telítetlen nitrovegyület HDA reakciója alkénnel és a kapott nitronát-intermedier további átalakítása.

2.3 Reinhoudt-reakció

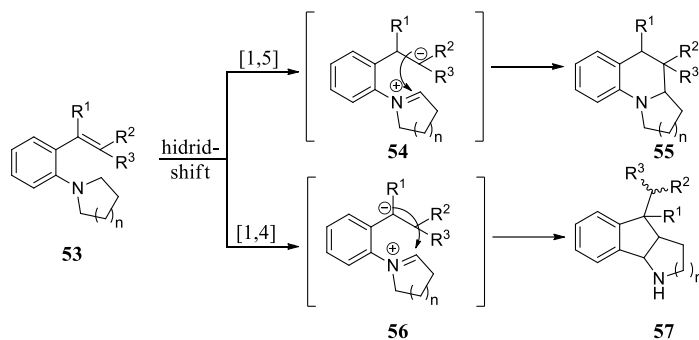
A Reinhoudt-reakció az úgynevezett tercier-amino effektusú gyűrűzárások közé tartozik, melynek fogalmát 1972-ben vezették be *orto*-helyzetben valamilyen kettőskötésű szubsztituenst tartalmazó *N,N*-diszubsztituált anilinek gyűrűzárási reakciójára.^[47] Az első ismert példa Pinnow 1895-ös reakciója volt. A gyűrűzárás mechanizmusa alapján 7 altípust azonosítottak (17. ábra). A szubsztrát szerkezete alapján pedig két csoportra oszthatók: a

Meth-Cohn-reakcióban az *orto* szubsztituens valamelyik atomja heteroatom a kettőskötésben, Reinhoudt-reakcióról pedig *orto*-vinil anilin-származékoknál beszélhetünk.



17. ábra: *tercier*-Amino-reakció altípusai

A reakció mechanizmusa egy intramolekuláris hidridvándorlással indul, a *tercier*-nitrogén melletti szénről a kettőskötés valamely atomjára. Ezt Reinhoudt deutérium-jelzett reakcióban igazolta.^[48] Az így keletkező ikerionos köztitermékben a két ellentétes töltésű (szén)atom kapcsolódása alakítja ki az *N*-heterociklust. Az alkén részen található elektronszívó csoportok száma és helyzete meghatározza a hidridvándorlási lépés regioszelektivitását, és így a kialakuló heterociklus gyűrűtagszámát. Ha α -helyzetben elektronvonzó csoport található ($R^1 = \text{EWG}$), akkor [1,4]-hidridvándorlással öttagú (57, I. típus), ha két β -helyzetű elektronvonzó csoport ($R^2 = \text{EWG}$, $R^3 = \text{EWG}$) van, akkor [1,5]-hidridvándorlással hattagú gyűrű (55, II. típus) képződik (18. ábra).

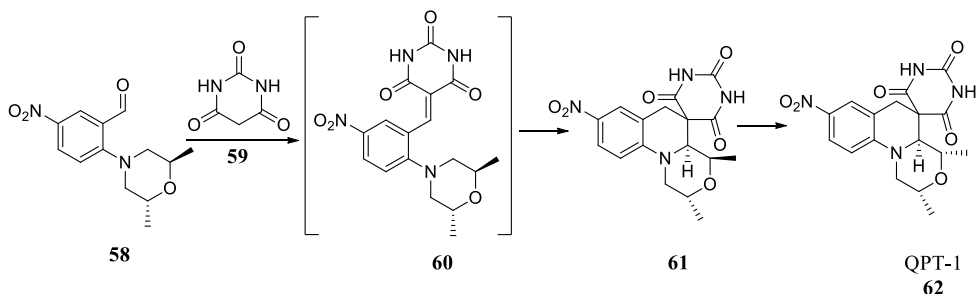


18. ábra: Hidridvándorlás regioszelektivitása.

Ha az anilin-származék nem szimmetrikusan diszubsztituált, a regioszelektivitás az α -helyzetű csoportok elektronikus tulajdonságaitól függ. Elektronküldő csoportok (alkil, aril) stabilizálják a hidridvándorlást követően kialakuló imínium kettőskötést, így a gyűrűzárás szelektíven arra a szénatomra történik, ahol az elektronküldő csoport található. Ha a csoport nem elektronküldő (pl. metoxi), a gyűrűzárás nem regioszelektív. Reinhoudt és munkatársai

bizonyították a reakció sztereoselektivitását is; a karbanion arról az oldalról közelíti meg az imínium kettőskötést, amelyik oldalról a hidridvándorlás történt, és az ikerionos intermedierben nem történik meg a karbanion átfordulása.^[49]

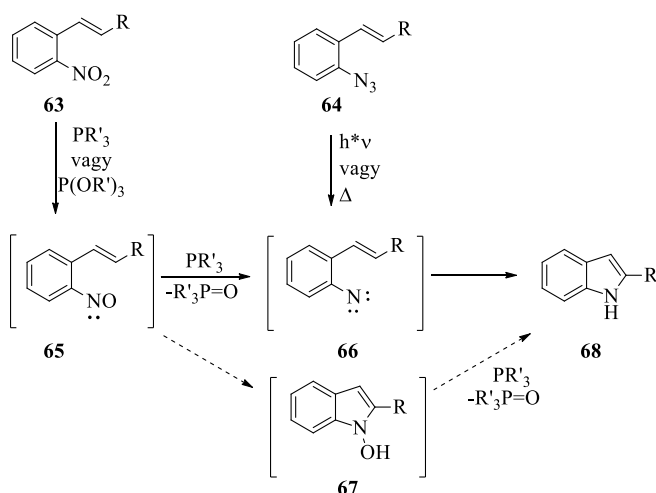
A reakciónak ezt a szelektivitását használták ki a QPT-1 (**62**) és analógjainak enantioszelektív szintéziséénél,^[50] melyek újfajta hatásmechanizmusú, antibakteriális származékok, és antibiotikum-rezisztens fajok ellen is mutattak aktivitást.^[51] Ezen vegyületek előállításának kulcslépése a tercier-amino effektusú gyűrűzárás (**60**→**61**), melynek során az spirotetra ciklusos alapváz és az ebben található kiralitáscentrum kiépül. A morfolingyűrűn lévő metilcsoportok felelősek a termék diasztereoselektív képződéséért (szubsztrát-kontrollált sztereoselektív reakció). *Cisz* konfigurációjú, akirális kiindulási vegyületből a termék racém formában képződik, azonban enantiomertiszta *transz* származékból (**58**) kiindulva a terméknek csak a hasznos diasztereomere képződik, a morfolingyűrű kiralitáscentrumainak izomerizációját (**61**→**62**) követően (19. ábra).



19. ábra: QPT-1 (**62**) előállítása diasztereoselektív [1,5]-hidridvándorlás-gyűrűzárás reakcióban.

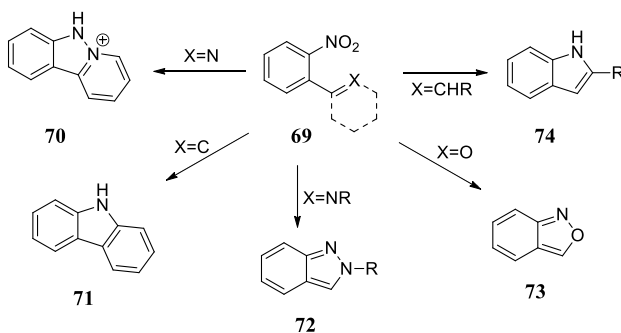
2.4 Cadogan-típusú gyűrűzárás

A Cadogan-Sundberg indolszintézis egy α,β -telítetlen nitrovegyület (**63**, Cadogan) vagy -azid (**64**, Sundberg) redukív gyűrűzárási reakciója aromás vagy heteroaromás gyűrűre.^[52] A két reakció mechanizmusában azonos, hogy nitrén-intermedieren (**66**) keresztül játszódik le a gyűrűzárás, ami nitrovegyületek esetén trialkil-foszfittal történő redukcióval keletkezik, míg azidok esetén termikus vagy fotokémiai nitrogénvesztéssel. A Cadogan-reakció esetén először nitrozovegyület (**63** → **65**) keletkezik, majd ez alakul tovább redukcióval a nitrén-intermedierré (**65** → **66**) (20. ábra). A reakció felfedezésekor még Cadogan is feltételezett egy alternatív gyűrűzárási útvonalat (**63** → **65** → **67** → **68**), ahol a gyűrűzárás a nitrozo-származékból történik, majd az így képződő hidroxiindolt (**67**) a jelen lévő foszfit redukálja indollá, azonban mára általánosan elfogadott a nitrénen keresztül történő gyűrűzárási mechanizmus.



20. ábra: Cadogan-Sundberg-reakció mechanizmusa

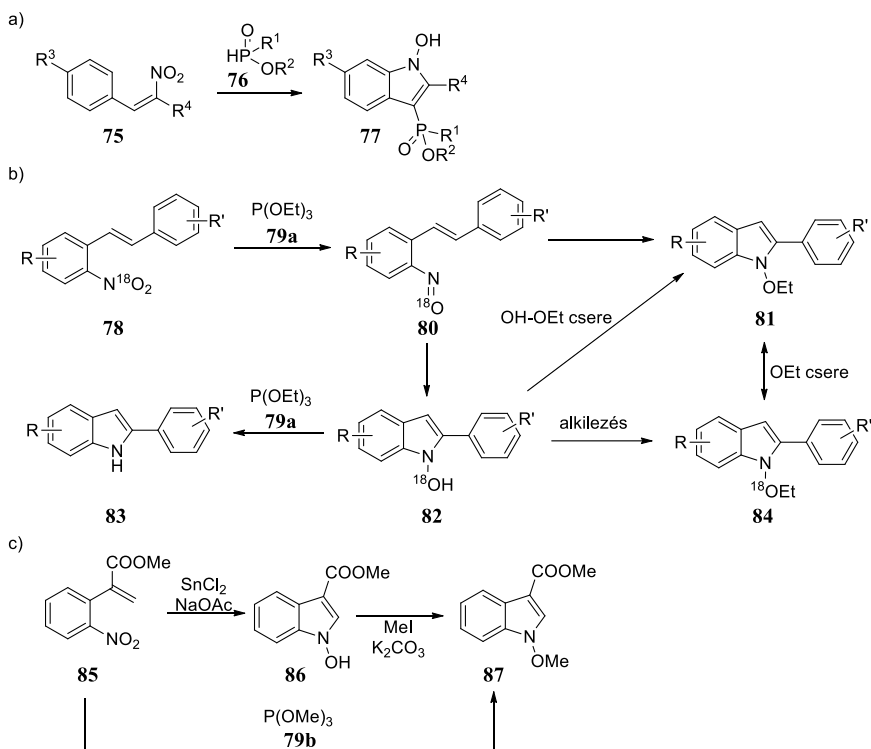
A reakció kiindulási anyaga általában 2-nitrosztírol, 2-nitrobifenil vagy más heteroaromás gyűrűt tartalmazó biaril-származék (**69**), de ismert 2-nitrobenzaldehyd, vagy (2-nitrobenzildén)imineek gyűrűzárási reakciója is, és így alkalmazható számos kondenzált *N*-heterociklus (**70-74**) előállítására (21. ábra).^[53]



21. ábra: Cadogan gyűrűzárási reakció kondenzált *N*-heterociklusok előállítására.

Az indol-származékok előállítására egy másik lehetőség β -nitrosztírol redukív gyűrűzárási reakciója. A redukálószer itt is lehet valamilyen foszfit reagens,^[54] de gyakoribb a szén-monoxid alkalmazása valamilyen fém-karbonil komplex formájában.^[55] Ezeknél a reakcióknál a gyűrűzárást az α,β -telítetlen nitrozovegyületen keresztül feltételezik, az indol-származék egy további redukciós lépést követően alakul ki. Ezt a feltételezést támasztja alá, hogy bizonyos esetekben a hidroxindol termék izolálható a reakcióelegyből megfelelő körülmények alkalmazásával. Zhang és munkatársai egy ekvivalens dialkylfoszfináttal $[(RO)_2HP=O]$ (**76**) redukáltak β -nitrosztírol-származékokat (**75**), és így hidroxindol (**77**)

képződését tapasztalták (22a. ábra), míg a megfelelő redukált indol-származék nem volt izolálható.^[56]



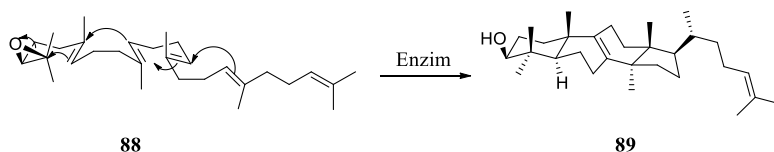
22. ábra: Hidroxiindol-származékok előállítása a-b) β -nitrosztirolokból, c) 2-nitrosztirolból kiindulva.

Peet és munkatársai izotóp-jelzett kísérletekkel igazolták a nitroso-intermedieren keresztül történő gyűrűzárást.^[57] ^{18}O -izotóppal jelzett *orto*-nitrosztírol (78) és nem izotóp-jelzett trietil-foszfít (79a) reakciójában indol- (83) és alkoxiindol-származékok (84) képződtek. Az alkoxiindol-termékben a jelzett oxigén izotóparánya megegyezik a kiindulási anyagban mérttel (22b. ábra). Ez igazolja, hogy a gyűrűzárásban a nitroso intermedier (80) is részt vehet, aminek további redukciója vezet a nitrogénen szubsztituálatlan indolszármazékhoz (83). A foszfít mennyiségének növelésével a reakció az indolszármazék képződése felé tolható el. Ilyen enyhe redukciós közeg alkalmazható például a wasabiban található fitoalexin (87) előállítására (22c. ábra).^[58]

2.5 Dominó reakciók

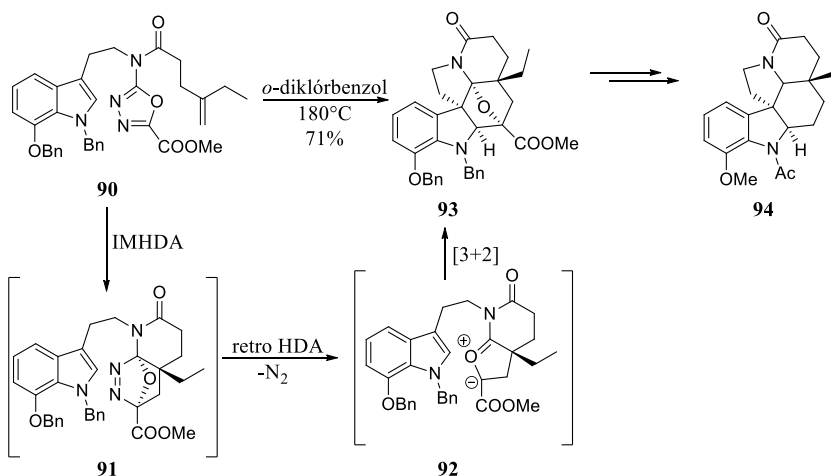
A modern szerves szintézisek egyik fő kihívása, hogy a kívánt terméket ne csak szelektíven, de kevesebb hulladék képződése mellett, anyag-, idő- és költséghatékonyan állítsuk elő. Ennek egyik módja az úgynevezett dominó reakció lehet, melynek fogalmát Lutz F. Tietze vezette be 1993-ban.^[59] A Tietze-féle definíció szerint dominó reakciónak

nevezzük azokat a reakciókat, amikor több kötés-kialakítási lépés megy végbe azonos körülmények között, és a reagáló funkciók csoportok a megelőző lépésekben alakulnak ki. Mivel egyszerre több reakció is lejátszódik, összességében kevesebb lépésre van szükség, ami növeli a reakciósor összhozamát, csökkenti az izoláláshoz, illetve tisztításhoz használt vegyszermennyiséget és a termék előállításához szükséges időt. Másik nagy előnye, hogy olyan reakciók is végrehajthatóak, melyek egy lépéses reakciókban nem, vagy csak nehezen lennének kivitelezhetőek, mivel a köztermékek lehetnek kevésbé stabil származékok, amelyek a képződést követően azonnal továbbalakulnak. A módszer alkalmazhatóságát jól mutatja, hogy a természetben is előfordulnak ilyen folyamatok, például a lanoszterol (**89**) bioszintézisének négy gyűrű és hat kiralitáscentrum alakul ki egy dominó reakcióban (23. ábra).^[60]



23. ábra: Lanoszterol bioszintézise.

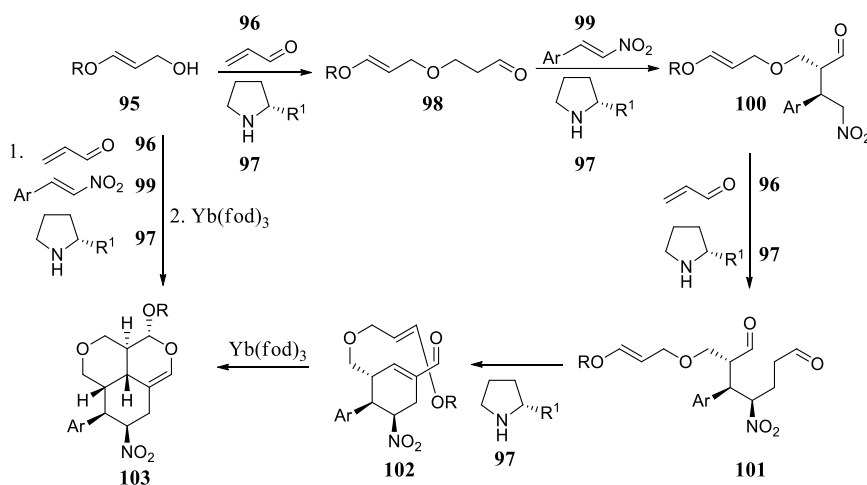
Az elmúlt években számos természetes anyag totálszintézisét valósították meg dominó reakcióval. A komplex szerkezet, és soklépéses reakciótak miatt jól alkalmazható, és így gyorsabb és hatékonyabb szintézisek valósíthatók meg. Jó példa erre az aspidospermán és rokon alkaloidok (**94**) totálszintézise, ahol a központi gyűrűrendszer egy háromlépéses dominó reakcióban épül ki teljes sztereoselektivitással és jó hozammal (24. ábra).



24. ábra: Aspidospermán totálszintézisének reakciólépései a dominó szekvenciában.

Az első lépés egy [4+2]-es cikloaddíció az alkén és az oxadiazol-gyűrű között (**90** → **91**), amit egy retro HDA reakció követ (**91** → **92**), és az így kapott intermedier (**92**) egy 1,3-dipoláros cikloaddícióval alakítja ki az alapvázat.^[61]

Egy kitűnő példa a dominó reakciók alkalmazhatóságára az a négykomponensű, ötlépéses dominó reakció, melyet Enders és munkatársai fejlesztettek ki triciklusos *O*-heterociklusok előállítására.^[62] Ennek során egy oxa-Michael, két Michael és egy aldol kondenzációs lépés játszódott le azonos körülmények között ugyanazon organokatalizátorral. Az ötödik lépés egy IMHDA reakció, ami Lewis-sav katalizátor hozzáadását igényelte, így az klasszikus értelemben nem nevezhető dominó reakciónak, de a köztitermék izolálása nélkül, egylombikos reakcióban végbement. Az öt reakciólépés után így egy tisztítási/izolálási lépésre volt szükség a termék kinyeréséhez (25. ábra).



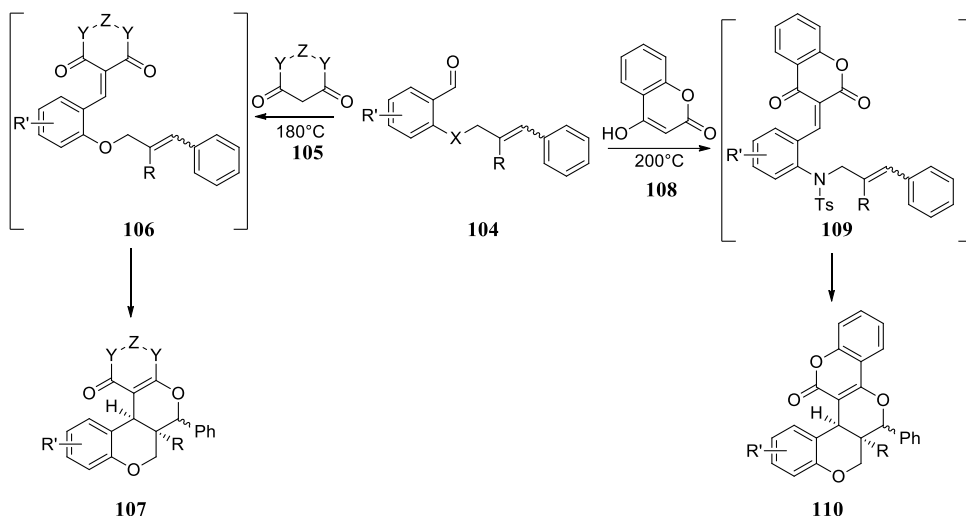
25. ábra: Négykomponensű dominó reakció.

2.5.1 Dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder-reakció

A hetero Diels-Alder-reakció egyszerűen kombinálható Knoevenagel-kondenzációval dominó reakcióban. A Knoevenagel-reakcióban a karbonilvegyület egy 1,3-dikarbonil vegyülettel vagy α helyzetben egyéb elektronvonzó csoportot tartalmazó karbonil-származékkal reagálva egy oxabutadién-egységet alakít ki. Ez heterodiénként *inverz*-elektronigényű HDA reakcióba léphet az aktivált, elektrongazdag alkénnel. A 3-as helyzetben lévő elektronvonzó csoport nem csak a kondenzációs lépést segíti, de a heterodién LUMO energiájának csökkentésével a cikloaddíciós reakciónak is kedvez.^[63]

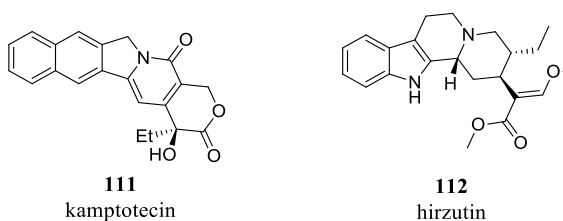
Bakthadoss és munkatársai olvadékfázisú dominó Knoevenagel-intramolekuláris hetero Diels-Alder-reakcióban állítottak elő tetra- (**107**) és pentaciklusos (**110**) *O*- és *O,N*-

heterociklusokat. Oldatfázisban termék képződését nem tapasztalták, olvadékban viszont kvantitatívan végbement a reakció katalizátor alkalmazása nélkül is (26. ábra). A reakciók teljes mértékben diasztereoselektíven mentek végbe, a *cis* helyzetű csoportok *syn*, a *transz* helyzetűek pedig *anti* pozícióban helyezkednek el a termékben.^[64]



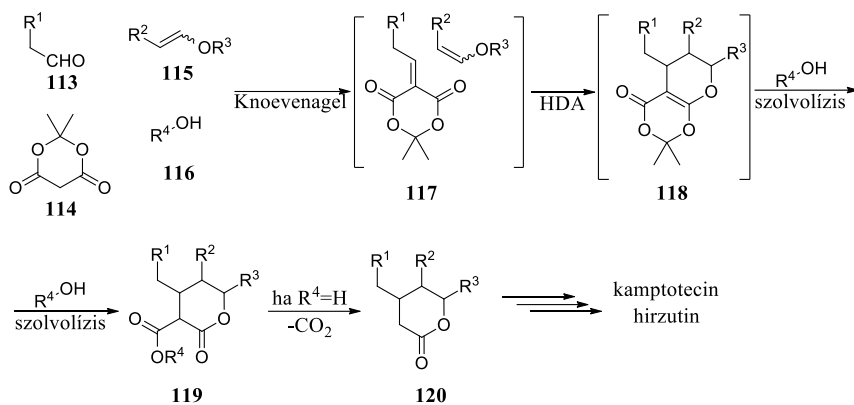
26. ábra: Dominó Knoevenagel-intramolekuláris hetero Diels-Alder-reakciók olvadékfázisban.

Tietze és csoportja számos természetes anyag, köztük a rákellenes hatású kamptotecin (**111**)^[65] és az antivirális hirzutin (**112**)^[66] (27. ábra) szintézisét valósította meg dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder-reakcióban.^[67]



27. ábra: Hirzutine és kamptotecin szerkezete.

Mindkét vegyület előállításánál egy megfelelően szubsztituált aldehidből (**113**) kiindulva Meldrum-savval (**114**) Knoevenagel-kondenzációban keletkezett a heterodién (**117**), mely a reakcióelegyben lévő enol-éterrel (**115**) intermolekuláris hetero Diels-Alder-reakcióba lépve alakította ki a dihidropirán-gyűrűt (**118**). Az így kapott intermedier gyűrűje nukleofilekkel felnyílik, ami lehet víz vagy alkohol (**116**). Gyűrűfelnyílás után az acetone kilép a molekulából, mely tautomerizációt követően alakítja ki a lakton formát (**119**). Ha a gyűrűfelnyílás vízzel ment végbe, a kapott β -oxokarbonsav az alkalmazott reakciókörülmények között könnyen dekarboxileződik (28. ábra).



28. ábra: Dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder-szolvolízis szekvencia.

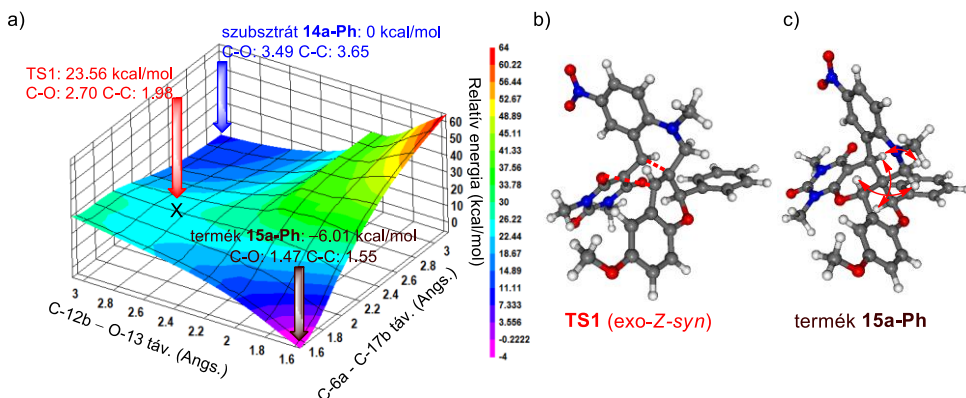
1. Táblázat: 2H-kromén-származékok (**12a-d**) és gyűrűs aktív metilén származékok (**13a-f**) dominó Knoevenagel-IMHDA reakciója.

Sorszám	12a-d	13a-f	Y	Z	Termék	Hozam ^a	15/epi-15^b
1	(R)- 12a	13a	NMe	C=O	15a-Ph	84%	100:0
2	12b	13a	NMe	C=O	15a	75%	100:0
3	12d	13a	NMe	C=O	15a-O	76%	100:0
4	(R)- 12a	13b	NEt	C=S	15b-Ph	96%	100:0
5	12b	13b	NEt	C=S	15b	79%	100:0
6	12d	13b	NEt	C=S	15b-O	88%	100:0
7	(R)- 12a	13c	CH ₂	CH ₂	15c-Ph, epi-15c-Ph	92%	58:42
8	12b	13c	CH ₂	CH ₂	15c	64%	100:0
9	12c	13c	CH ₂	CH ₂	15c-CF₃	32%	100:0
10	12d	13c	CH ₂	CH ₂	15c-O, epi-15c-O	83%	77:23
11	(R)- 12a	13d	CH ₂	CH-Ph	15d-Ph,^e epi-15d-Ph^f	98%	56:44
12	12b	13d	CH ₂	CH-Ph	15d^g	54%	100:0
13	12d	13d	CH ₂	CH-Ph	15d-O,^e epi-15d-O^h	82%	85:15
14	(R)- 12a	13e	CH ₂	-	15e-Ph,ⁱ epi-15e-Phⁱ	72%	52:48
15	12b	13e	CH ₂	-	15e,ⁱ epi-15eⁱ	67%	53:47
16	12d	13e	CH ₂	-	15e-O,ⁱ epi-15e-Oⁱ	46%	60:40
17	(R)- 12a	13f^c	1,2-fenilén ^d		15f-Ph^j	77%	100:0
18	12b	13f^c	1,2-fenilén ^d		15f,^j epi-15f^j	69%	78:22 ^c
19	12d	13f^c	1,2-fenilén ^d		15f-O^j	42%	100:0

a) izolált hozam b) epimer aránya izolált hozamok alapján c) keverékként izolálva, arány NMR alapján d) **13f**: 1,3-indándion reagens e) C-15 epimer ~1:1 keverék f) C-15 epimer elválasztva, ~ 1:1 arány g) C-15 epimer 65:35 arányban h) csak egy C-15 epimer izolálva i) C-17b centrum számozása C-16b-re változik j) C-17b centrum számozása C-18b-re változik.

Barbitursav-származékok (**13a-b**) esetén, a szubsztrát szerkezetétől függetlenül diasztereoegységes termékek keletkeztek jó és kiváló hozammal (1. táblázat, 1-6. sor). Az akirális **12b-d** szubsztrátból racém formában kaptuk a terméket diasztereoselektív reakcióban, míg az optikailag aktív **12a**-ból egy sztereoegységes termék keletkezett magas enantiomerfelesleggel. A relatív konfigurációt (**15a-Ph** és **15b-Ph** esetén abszolút konfigurációt) NOESY méréssel határoztuk meg. Az optikailag aktív **15a-Ph** és **15b-Ph** esetén a karakterisztikus 7a-H_{ax}/17b-H_{ax}, 6-H_{ax}/17b-H_{ax} és 6-H_{eq}/12b-H_{eq} NOE korrelációk alapján az abszolút konfiguráció (6a*S*,7*R*,12*bR*,17*bS*), amit **15a-Ph** esetében alátámasztott az ECD spektrum egyezése a (6a*S*,7*R*,12*bR*,17*bS*) enantiomerre számolt TDDFT-ECD spektrummal. Az akirális analógok esetén ugyanezek az effektusok voltak a meghatározóak, és a relatív konfiguráció így (6a*S**,12*bR**,17*bS**) illetve (6a*S**,12*bR**,17*bR**) a nitrogén illetve az oxigén analógok esetén. A relatív konfigurációban való eltérést csak a C-17b

centrumhoz kapcsolódó csoportok eltérő CIP prioritási sorrendje okozza, a térszerkezetben nincs különbség. Az így kapott geometria alapján a két új σ -kötés a 2H-kroménygyűrűnek azonos oldalán alakul ki, és ha van 2-es helyzetben fenilcsoport, akkor a gyűrűzárás azzal ellentétes oldalról történik.

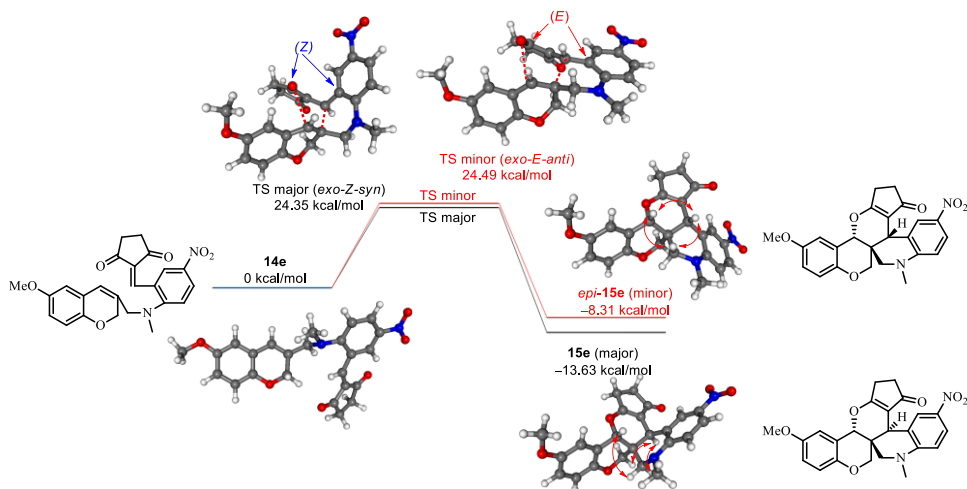


29. ábra: a) **14a-Ph** IMHDA reakciójának potenciális energiafelülete b) átmeneti állapot és c) termék szerkezete és a karakterisztikus NOE effektusok

A mechanizmus pontosabb megismeréséhez és a diasztereoselektivitás értelmezéséhez a gyűrűzárási lépés (**14a-Ph**→**15a-Ph**) potenciális energia felületét Dr. Mándi Attila és Kovács Tibor kvantumkémiai számításokkal meghatározták (29. ábra). A számítások alapján a gyűrűzárás koncertikus, mivel sem ionos, sem gyökös intermedier nem azonosítható, azonban jelentős mértékben aszinkron folyamat, a C-C kötés nagyobb mértékben alakult ki az átmeneti állapotban, mint a C-O kötés. Átmeneti állapotban a dién és dienofil-egységeket összekötő lánc nem a heterodién alatt helyezkedik el, így a Tietze-féle besorolás alapján *exo*, annak ellenére, hogy a barbitursav és 2H-kroménygyűrű egymással átlapol, ami a másodlagos pályakölcsönhatásoknak kedvez, tehát a klasszikus definíció szerint *endo* lenne. A gyűrűzárási reakcióban résztvevő karbonilcsoport és a nagyobb prioritású arilcsoport a heterodién C-C kettőskötésének azonos oldalán helyezkedik el, így *Z* besorolást kap. Az újonnan kialakuló C-C kötésen lévő csoportok (C-17b-n a hidrogén, C-6a-n a 2H-kromén C-7 metilencsoportja) *syn* relatív térállásúak, ezért az átmeneti állapot elnevezése *exo-Z-syn*, ami összhangban van a termék *transz* relatív konfigurációjával.^[26b]

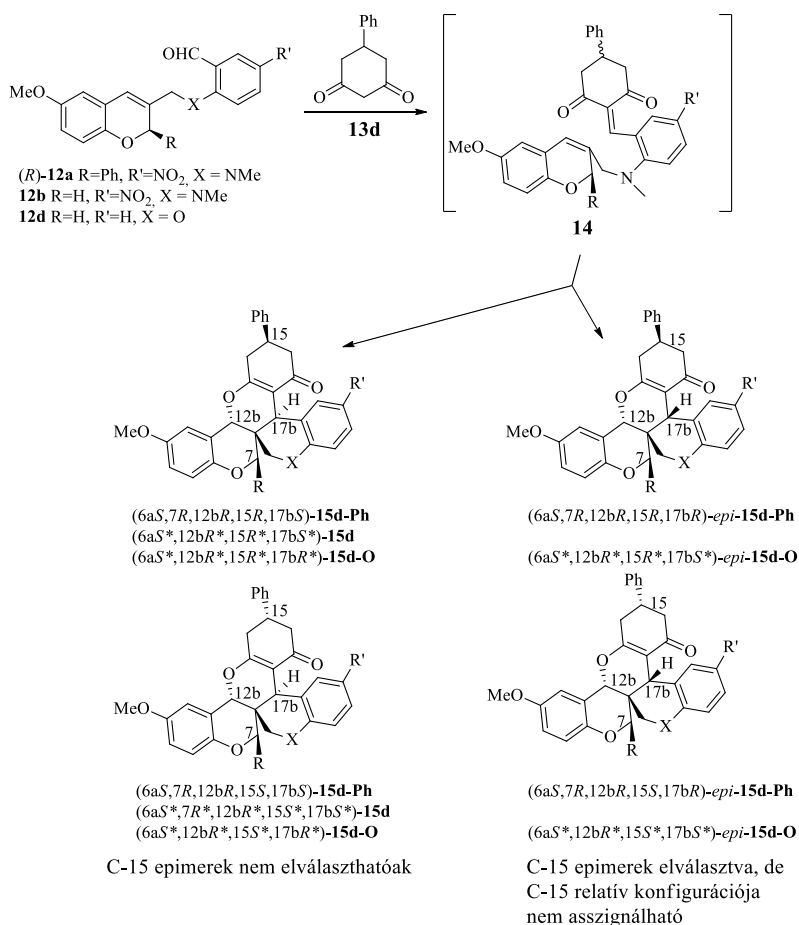
Ciklopentán-1,3-dion (**13e**) reagenssel mindhárom szubsztrát esetében két diasztereomer keletkezett közel azonos mennyiségben (14-16. sor). A kisebb mennyiségben keletkező diasztereomer a 6- H_{ax} /12b- H_{ax} , 6- H_{ax} /17b- H_{ax} és 12b- H_{ax} /17b- H_{ax} karakterisztikus NOE korrelációkat adta, melyek alapján a relatív konfiguráció (6a S^* ,12b R^* ,17b R^*) volt az *epi-15e* illetve (6a S^* ,12b R^* ,17b S^*) az *epi-15e-O* termékre. Az alacsony

diasztereoselektivitás értelmezésére Kovács Tibor DFT számításokkal meghatározta a két diasztereomerhez vezető átmeneti állapotok és termékek szerkezetét és relatív energiáját (30. ábra). A kisebb mennyiségben keletkező izomerhez a számítások alapján *exo-E-anti* átmeneti állapot (TS minor) tartozik, és a meghatározó különbség a 17b-H és C-7 *anti* térállása, ami összhangban van a termék ellentétes C-17 relatív konfigurációjával. A kapott közel azonos aktiválási energia értékek (24,35 és 24,49 kcal/mol) összhangban vannak az 1:1 termékaránytal, és a főtermék energiája némileg alacsonyabb a melléktermékénél.



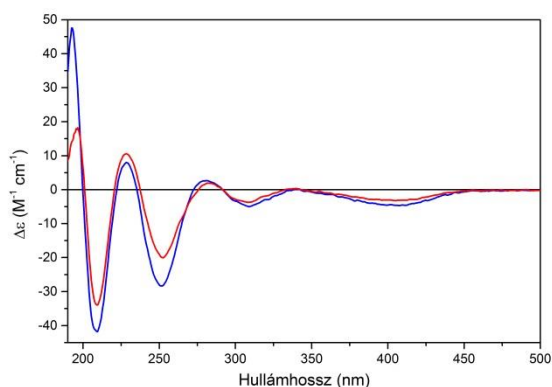
30. ábra: **14e** IMHDA gyűrűzárási reakciójának (**14e** → **15e** + *epi-15e*) energiaprofilja és az átmeneti állapotok szerkezetei.

Ciklohexán-1,3-dion (**13c**) és 5-fenil analógja (**13d**) az előzőekkel szemben szubsztrátfüggő diasztereoselektivitást mutatott. **12a** és **12d** esetén két diasztereomer keletkezett (7. és 10. sor), **12b-c** származékok azonban diasztereoegységes terméket adtak a reakcióban (8, 9. sor). A fenil-analóg reagens (**13d**) esetén egy másik kiralitáscentrum is kiépül a C-15 pozícióban a reagens deszimmetrizációjának köszönhetően (31. ábra). A C-15 epimerek ~1:1 arányban keletkeztek, melyek a fő diasztereomer esetén nem voltak elválaszthatóak, a minor izomer esetén azonban sikerült egymástól elválasztani a két epimert. A 15-H hidrogén atom a gyűrű konfigurációját meghatározó centrumok hidrogénjeitől távol van, így egyik epimer esetén sem tapasztaltunk olyan NOE effektust, ami alapján a relatív konfiguráció a C-15 centrumra meghatározható lenne.



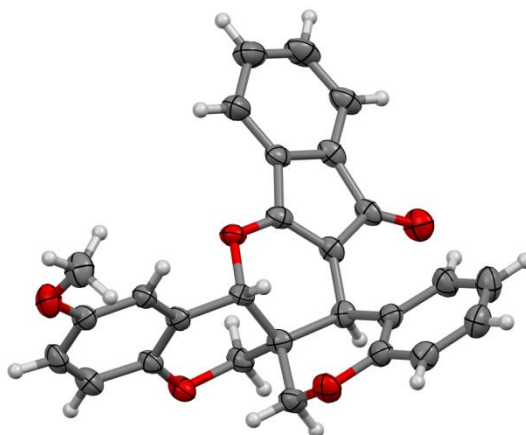
31. ábra: IMHDA reakció és deszimmetrizáció 5-fenilciklohexán-1,3-dionnal (**13d**).

Az optikailag aktív *epi*-**15d-Ph** elválasztott izomereinek ECD spektrumát felvettük, azonban ezek csak minimális, intenzitásbeli különbséget mutattak, így a teljes relatív konfigurációt ezzel a módszerrel sem tudjuk meghatározni (32. ábra).



32. ábra: *epi*-**15d-Ph** elsőként (kék) és másodikként (piros) eluálódó izomerének ECD spektruma

A fentiekkel ellentétes szelektivitást mutatott az indán-1,3-dion (**13f**), ahol **12a** és **12d** diasztereoegységes terméket adott (17. és 19. sor), míg **12b** reakciójában két diasztereomer keverékét izoláltuk (18. sor). A korábban meghatározott relatív konfigurációt **15f-O** esetében alátámasztottuk egykristály röntgendiffrakcióval is (33. ábra).

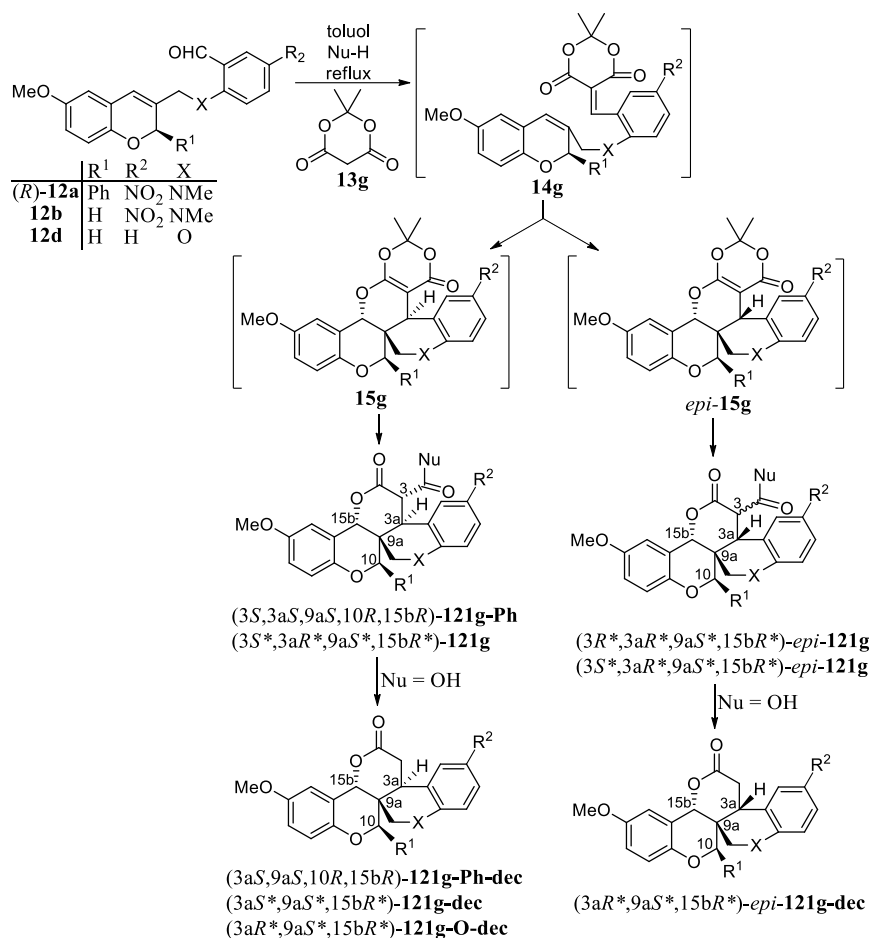


33. ábra: (6aS*,12bR*,18bR*)-**15f-O** ORTEP szerkezete.

Meldrum-savval (**13g**) végezve a reakciót ismert, hogy gyűrűzárás után a kondenzált dioxángyűrű nukleofilek hatására felnyílik, és acetonvesztés valamint tautomerizáció után a megfelelő **121** és *epi*-**121** lakton-származékokat kapjuk.^[67a] Ha a reakciót vízmentes közegben, piperidin bázis jelenlétében végeztük el, a gyűrűfelnyílást a piperidin támadása indította, acetonvesztés és tautomerizáció után a megfelelő *tercier* amid képződött. A gyűrűfelnyílás elkerülésére próbálkoztunk *tercier* amint alkalmazni, ekkor viszont a reakcióelegyben jelen lévő víz indítja a gyűrűfelnyílást, és a kialakuló β -oxokarbonsav a reakció körülményei között spontán dekarboxileződik, így α -helyzetben szubsztituálatlan δ -lakton képződik (**121-dec** és *epi*-**121-dec**, 2. táblázat ábrája).

Az (*R*)-**12a** szubsztrát és Meldrum-sav (**13g**) gyűrűzárási reakciója diasztereoselektíven ment végbe, az amid és a dekarboxilezett származék is diasztereoegységesen keletkezett (20, 21. sor). Az akirális **12b** reakciójában viszont nem tapasztaltunk diasztereoselektivitást, és az amid-származékból két diasztereomer volt izolálható ~1:1 arányban (**121g** és *epi*-**121g**) (22. sor) piperidin bázis jelenlétében. Trietil-aminnal a dekarboxileződött származék (**121g-dec** és *epi*-**121g-dec**) 2:1 arányú keverékként volt izolálható (23. sor). Mivel a gyűrűfelnyílás és az azt követő lépések a gyűrű konfigurációját nem változtatják meg, az eltérő izomer arány csak az izolálási különbségből adódik (kristályosítás kromatográfia helyett). Hasonlóan a korábbi tapasztalatokhoz, a **12d** oxigén analóg a **12a**-val azonos szelektivitást mutatott, és szelektíven egy diasztereomer (**121-O-dec**) keletkezett a reakcióban (23. sor). A

gyűrűfelnyílást követő tautomerizációs lépésben kialakul egy új kiralitáscentrum (C-3), ami a **121g-Ph** és **121g** esetén diasztereoselektíven jön létre. A 3-H és 3a-H mindkét esetben *transz*, amit a $^3J_{3\text{-H-}3\text{a-H}}$ csatolási állandóból határoztunk meg (11,0 és 11,3 Hz). A **12b** szubsztrátból keletkező *epi-121g* minor diasztereomer esetén C-3 epimer keverék volt izolálható *transz:cisz* ~2:1 arányban.



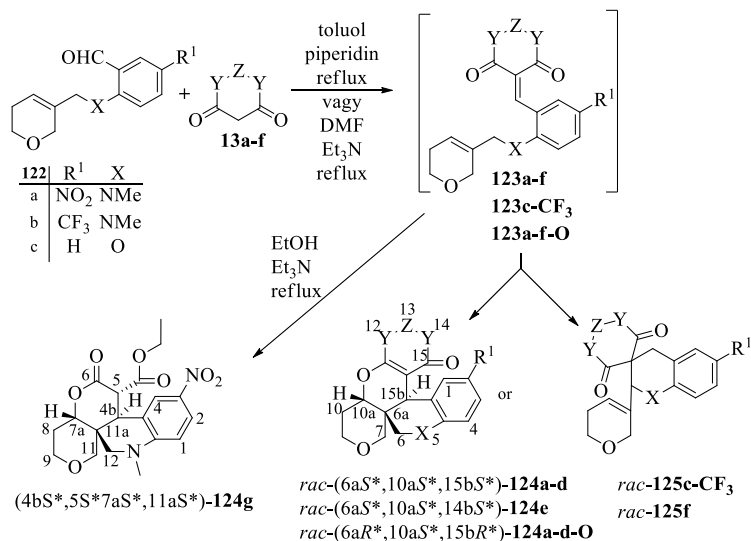
2. Táblázat: Dominó Knoevenagel-IMHDA-gyűrűfelnyílás szekvencia Meldrum-savval és nukleofillel.

Sorszám	12b-d	X	HNu	Termék ^a	Hozam ^b	121:epi-121^c
20	(<i>R</i>)- 12a	NMe	Piperidin ^e	121g-Ph	66%	100:0
21	(<i>R</i>)- 12a	NMe	H ₂ O ^f	121g-Ph-dec	50%	100:0
22	12b	NMe	Piperidin ^e	121g/epi-121g	42%	48:52 ^d
23	12b	NMe	H ₂ O ^f	121g-dec, epi-121g-dec^g	85%	63:37
24	12d	O	H ₂ O ^f	121g-O-dec	26%	100:0

a) konfiguráció az ábrán b) izolált hozam c) epimerek aránya izolált hozam alapján d) keverékként izolálva, arány NMR alapján e) reakció körülmények: toluol, piperidin (1 ekv.), Δ f) reakció körülmények: toluol, NEt₃ (1 ekv.), Δ g) C-3 epimerek 2:1 keveréke.

3.2 Dominó reakciók dihidropirán-származékokkal

Az aromás „A” gyűrű nélküli analóg gyűrűzárt célvegyületek előállításához a dominó reakciók kiindulási anyagát, az 5,6-dihidro-2H-pirán-egységet tartalmazó **122a-c** benzaldehid-származékokat 3-formil-5,6-dihidropiránból kiindulva állítottuk elő a 2H-kromén-származékokkal analóg reakciósorban (F6-7 ábra).



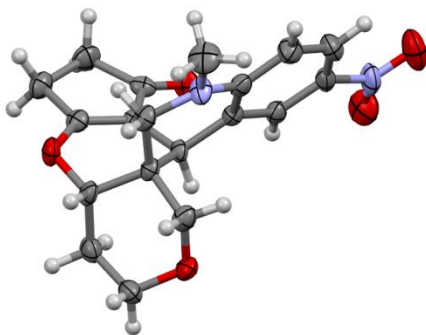
3. Táblázat: 5,6-Dihidro-2H-pirán-származékok (**122a-c**) dominó Knoevenagel-IMHDA reakciója.

Sorszám	122a-c	13a-f	Y	Z	Termék	Hozam ^a
25	122a	13a	NMe	C=O	124a	45%
26	122c	13a	NMe	C=O	124a-O	25%
27	122a	13b	NEt	C=S	124b	78%
28	122c	3b	NEt	C=S	124b-O	37%
29	122a	13c	CH ₂	CH ₂	124c	82%
30	122b	13c	CH ₂	CH ₂	124c-CF ₃	48%
					125c-CF ₃	30%
31	122c	13c	CH ₂	CH ₂	124c-O	18%
32	122a	13d	CH ₂	CH-Ph	124d ^b	89%
33	122c	13d	CH ₂	CH-Ph	124d-O ^b	19%
34	122a	13e	CH ₂	-	124e	40%
35	122c	13e	CH ₂	-	123e-O	67%
36	122a	13f ^c	1,2-fenilén ^c		123f→125f ^d	53%
37	122c	13f ^c	1,2-fenilén ^c		123f-O	88%
38	122a	13g ^f	O	CMe ₂	124g ^e	23%

a) izolált hozam, b) C-13 epimerek 1:1 arányban, c) **13f**: 1,3-indándion reagens, d) MW, 150°C, toluol e) EtOH, Et₃N, reflux. f) **13g**: Meldrum-sav.

Az aril-amin-egységet tartalmazó **122a-b** származékok esetén a gyűrűzárási reakciók a korábban alkalmazott körülmények között, piperidinnel, toluolban refluxáltatva mentek végbe. A **122c** (*o*-formilfenil)-éter-származék esetén azonban hosszú reakcióidő után is csak a Knoevenagel-intermediér (**123a-f-O**) volt izolálható. A Knoevenagel-termék gyűrűzárási reakciója DMF-ben refluxáltatva ment végbe alacsony és közepes hozammal. A dominó reakció is végrehajtható volt DMF-ben, de számottevő javulást nem eredményezett a hozamokban.

A *2H*-kromén-származékok (**12a-d**) reakcióival szemben, ahol a különböző aktív metilén reagensek eltérő szelektivitást mutattak, a dihidropirán-származékok minden esetben diasztereoegységes terméket adtak. Legtöbb esetben a gyűrűzárási IMHDA reakcióval ment végbe, néhány esetben azonban *tercier*-amino effektusú (Reinhoudt) gyűrűzárási is végbement (30. és 36. sor, 3. táblázat ábrája), melynek során [1,5]-hidridvándorlás-gyűrűzárási szekvencia valósul meg a Knoevenagel-intermediéren. 1,3-Indándionnal (**13f**) csak a Knoevenagel-intermediert (**123f**) sikerült izolálnunk, ami mikrohullámú aktiválás hatására eredményezte a gyűrűzárt származékot (*rac*-**125f**). A reakció érdekessége, hogy az apoláris oldószer és a dienofil jelenléte ellenére is *tercier*-amino effektusú gyűrűzárási ment végbe, míg *2H*-kromén-származékoknál csak a dienofil hiányában volt lehetőség erre a gyűrűzárási mechanizmusra (lásd később). A két reakció versengését mutatja, hogy a **122b** trifluorometil-szubsztituált származék és ciklohexán-1,3-dion (**13c**) reakciójában két termék keletkezett; az egyik IMHDA (**124c-CF₃**), a másik Reinhoudt-reakcióban (**125c-CF₃**) (6. sor). Ez a reakció igazolja, hogy a heterodién-egységgel konjugálódó aromás gyűrű szubsztitúciója hatással van a gyűrűzárási reakció mechanizmusára. A nitrobenzaldehyd-egységet tartalmazó **122a** származék csak IMHDA reakcióban vett részt, és *tercier*-amino effektusú gyűrűzárást nem tapasztaltunk (5. sor).



34. ábra: (6a*S**,10a*S**,15b*S**)-**124e** ORTEP szerkezete.

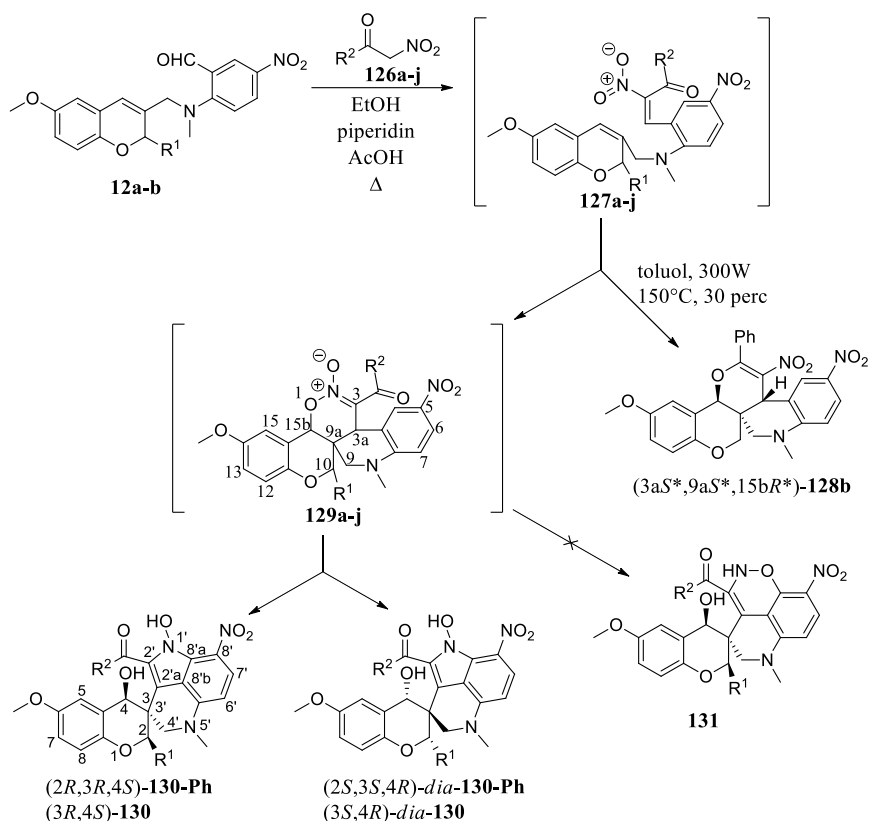
Az IMHDA-termékek (**124a-d**) (6aS*,10aS*,15bS*) relatív konfigurációját ebben az esetben is NOESY mérésekkel határoztuk meg a 10a-H_{ax}/6-H_{eq} és 15b-H_{ax}/7-H_{eq} karakterisztikus NOE effektusok alapján. Az 1,3-ciklohexándionnal keletkező **124e** termék esetén a jelátfedések miatt nem volt egyértelműen hozzárendelhető a relatív konfiguráció, így azt egykristály röntgendiffrakcióval határoztuk meg (34. ábra).

3.3 Töblépéses dominó reakció nitrovegyületekkel

Nyíltláncú reagensek, mint például nitroecetsav-származékok esetén, a korábban alkalmazott körülmények (toluol, piperidin) között nem tapasztaltunk átalakulást, helyette etanolt és egy piperidin/ecetsav puffert használtunk a dominó reakciókhoz. Ha a reakciót a **126** nitrocsoportot tartalmazó aktív metilén vegyülettel végezzük, a Knoevenagel-intermedierben egy oxabutadién és egy nitroalkén heterodién is megtalálható, melyek elvileg egyaránt IMHDA reakcióba léphetnek a szén-szén kettőskötéssel.

A **12b** szubsztrát és **126a** metil-nitroacetát reakciójában sem az oxa-IMHDA reakcióval keletkező **128a** pirán (4. táblázat ábrája, **128b**-vel analóg szerkezetű), sem a nitrocsoport résztvételével képződő **129** nitronát-származékot nem tudtuk izolálni. A HRESIMS alapján egy C₂₂H₂₁N₃O₈ összegképletű vegyületet kaptunk (4. táblázat ábrája), melynek a szerkezet-meghatározása nem volt triviális. Az NMR mérések alapján a gyűrűzárási reakció végbement, a termékben lévő C-4-O és C-3-C-2' kötések az IMHDA reakcióban alakultak ki. A karbonilcsoport változatlanul megmaradt ($\delta_{\text{C=O}}$: 161.9 ppm) a termékben, ezért a nitroalkén-egység vett részt heterodiénnként az IMHDA gyűrűzárási lépésben, ami a **129** gyűrűs nitronát-származékot eredményezte. Ez a reaktív intermedier a reakció körülményei között tovább is reagált. A termék ¹H-NMR spektrumában megjelent egy a 4-H-val csatoló jel, ami a C-4-en lévő hidroxilcsoport dublett jele volt, és a nitrongyűrűjének felnyílására utalt. Az aromás 8'a-H jele hiányzott a ¹H-NMR spektrumból, és a ¹³C-NMR spektrumban megjelent egy kvaterner szénatom, ami HMBC keresztcúscot ad 7'-H-val. Ez arra utalt, hogy a nitroaril-egység aromás gyűrűjére is történt gyűrűzárás. Emellett ¹H-NMR spektrumban megjelent egy széles, elnyúlt jel 11 ppm felett, ami egy kelátos hidrogénkötésben lévő, heteroatomhoz kapcsolódó hidrogén jele volt. Ezen megállapítások alapján két lehetséges szerkezetre szűkítettük le a terméket, melyek a **130** hidroxiiindol-származék és a **131** 1,2-oxazin-származékok voltak. A két szerkezet között ¹⁵N-HMBC alapján tettünk különbséget; a N-1'-7'-H keresztcúscs alapján a **130** hidroxiiindol-gyűrű alakult ki, mert a **131** oxazin-származékban az öt kötések távolság miatt nem tapasztalnánk ilyen effektust. A szerkezetet ¹³C-NMR DFT számítással is alátámasztottuk, melynél a C-2'a valamint C-8'b kémiai eltolódásértékei sokkal jobb egyezést mutattak a

hidroxiindolra számolt értékekkel, mint az oxazinra számolttal (a különbségek C-2'-a-ra 6.41 illetve 24.31 ppm, C-8'-b-re pedig 0.52 illetve 31.96 ppm)^[69].



4. táblázat: Többlépéses dominó Knoevenagel-nitro DA-gyűrűfelnyílás-gyűrűzárás szekvencia **12a,b** és nitrogyűleletek (**126a-j**) reakciójában.

Sorszám	12a-b	126a-j	R ²	Termék (hozam) ^a	130/dia-130 ^e
39	12b	126a	OMe	130a ^b (55%)	50:50 ^f
40	12b	126b	Ph	130b ^{b,c} (70%)	50:50 ^f
41	(rac)- 12a	126a	OMe	130a-Ph ^d (49%)	50:50 ^f
42	(rac)- 12a	126b	Ph	130b-Ph ^d (34%)	50:50 ^f
43	12b	126c	NH ₂	130c ^b (65%)	50:50 ^f
44	12b	126d		130d ^b (74%)	50:50 ^f
45	12b	126e		130e ^b (58%)	50:50 ^f
46	12b	126f		130f ^b (91%)	50:50 ^f
47	12b	(S)- 126g		(3R,4S,3''S)- 130g (3S,4R,3''S)-dia- 130g (68%)	51:49

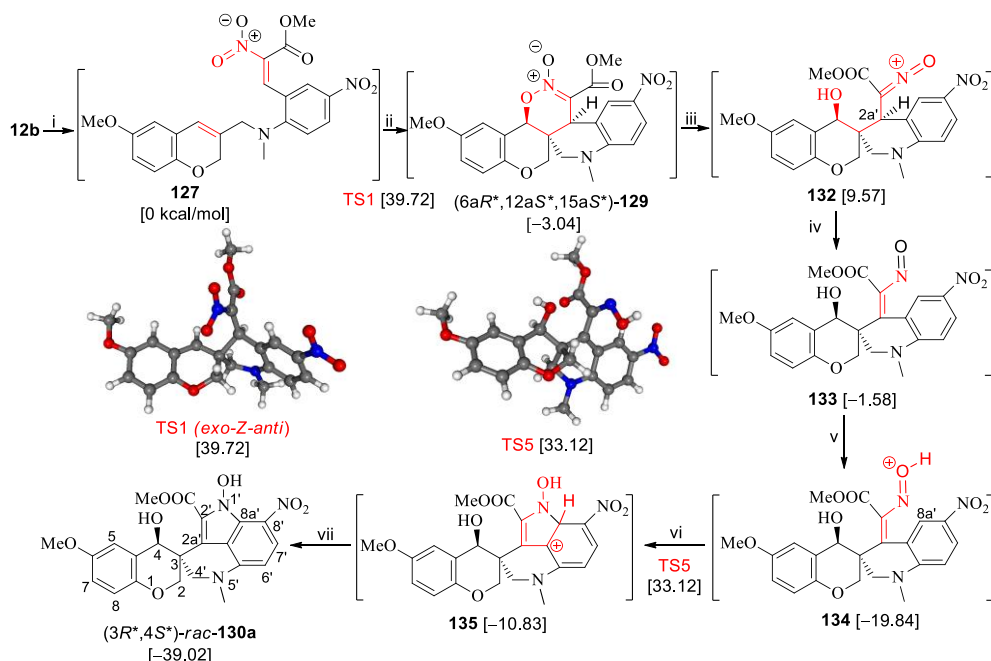
Sorszám	12a-b	126a-j	R ²	Termék (hozam) ^a	130/dia-130 ^e
48	12b	(R)-126g		(3R,4S,3''R)-130g (3S,4R,3''R)-dia-130g (36%)	53:47
49	12b	(S)-126h		(3R,4S,3''S)-130h (3S,4R,3''S)-dia-130h (18%)	54:46
50	12b	(S)-126i		(3R,4S,3''S)-130i (3S,4R,3''S)-dia-130i (40%)	51:49
51	12b	(R)-126i		(3R,4S,3''R)-130i (3S,4R,3''R)-dia-130i (54%)	51:49
52	12b	(S)-126j		(3R,4S,3''S)-130j (3S,4R,3''S)-dia-130j (59%)	n.d.

a) izolált hozam b) (3R*,4S*) diasztereomer racém formában c) ¹H-NMR jelduplikáció 54:46 arányban az acilcsoport rotációja miatt d) (2R*,3S*,4S*) diasztereomer racém formában e) epimerek aránya NMR integrálok alapján f) enantiomer párok

A termék szerkezetének ismeretében a gyűrűrendszer kialakulásának mechanizmusát terveztük felderíteni (35. ábra). A Knoevenagel kondenzációt (i) a nitrocsoport részvételével megvalósuló IMHDA reakció (ii) követi, ahol heterodiénként a reakcióban a β -nitrosztirol-egység vesz részt. Nitroalkének hasonló a reakciói ismertek az irodalomban, bár aktiválatlan dienofilekkel Lewis-sav katalízist szoktak alkalmazni.^[42b, 43] Ebben a lépésben kialakul a C-4–O kötés, a spiro gyűrűt eredményező C-3–C-2' kötés, illetve a kvaterner C-3 kiralitáscentrum. B3LYP/6-31G(d) számítások alapján a gyűrűzárási reakció koncertikus, de nagymértékben aszinkron, a C-C kötés kialakulása jóval előrehaladottabb az átmeneti állapotban, mint a C-O kötés. A C-C kötés hossza a végállapot 109,7%-a az átmeneti állapotban, míg a C-O kötést kialakító atomok távolsága ennél jóval nagyobb, a végállapot kötéstávolságának 206,2%-a. Ez összhangban van más nitroalkének és alkén dienofilek gyűrűzárási reakcióinál tapasztaltakkal.^[70]

A számítások azt is megmutatták, hogy a gyűrűfelnyílási lépés csak a protonált származékból kedvezményezett, mivel a nitronát (1,2-oxazin) gyűrű közvetlen felnyílásának aktiválási energiája túl magas volt. Ez magyarázta azt is, hogy ebben az esetben miért ment végbe a **129** $\rightarrow$ **132** gyűrűfelnyílás, szemben az irodalomban leírt analóg reakciókkal, ahol Lewis-sav katalízis mellett a nitron-származékot izolálták.^[42b, 43] Az aromás szubsztitúcióval megvalósuló gyűrűzárási lépés a számítások alapján a **134** intermedierből kedvezményezett, ami a C-2'-a deprotonálódásával és a nitrozo oxigén protonálódásával jött létre. A gyűrűzárási indító lépése irodalmi analógia alapján valószínűleg elektrofil addíció.^[71] Egyéb lehetséges intermedierekből vagy túl magas aktiválási energia tartozott a gyűrűzáráshoz, vagy más

regioizomer származékok képződése volt tapasztalható. A szekvencia utolsó lépése a **135** arénium ion rearomatizációja volt, ami a **130a** hidroxiindol-származékot eredményezte. A DFT számítások szerint a spirocilusos **130a** végtermék relatív energiája 39.02 kcal mol⁻¹ értékkel alacsonyabb a **127** Knoevenagel intermedierénél, ami jó hajtóerőt biztosít a soklépéses szekvenciának.



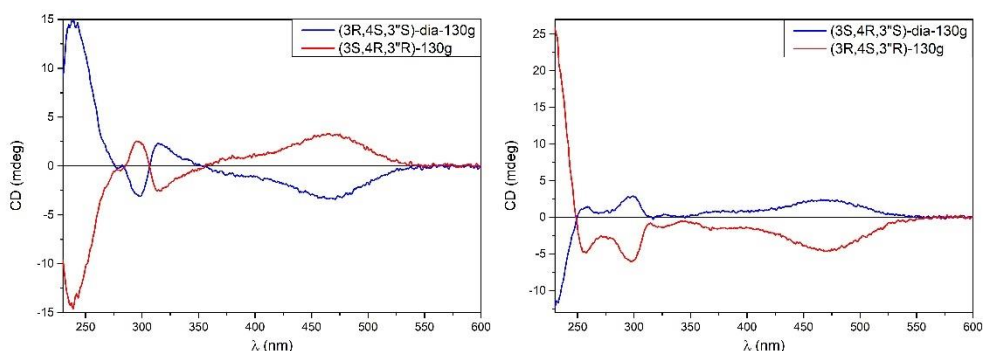
35. ábra: **(3R*,4S*)-rac-130a** keletkezésének javasolt mechanizmusa (ΔG_{rel} energiák kcal mol⁻¹-ban). i: piperidin/AcOH, EtOH, reflux, Knoevenagel kondenzáció. ii: aza-IMHDA reakció. iii: oxazin oxigén protonálódása és spontán gyűrűfelnylás. iv: deprotonálódás benzil helyzetben. v: nitrozo oxigén protonálódása. vi: gyűrűzárás. vii: deprotonálás.

A **130a** termék keletkezése egy új, soklépéses dominó gyűrűzárási szekvencia, aminek meghatározó motívuma a **127** Knoevenagel-intermedier nitrosztírol-egységének átalakulása kondenzált *N*-hidroxiindol vázá. A nitrosztírol-származékok indollá történő közvetlen átalakítására a Cadogan-reakciót használják, melynek során a nitrocsoport oxigénjeit erélyes körülmények között redukciósan eltávolítva, feltehetően nitrén-intermedieren keresztül valósul meg a gyűrűzárás.^[53, 57] A dominó szekvenciánkban a nitrocsoport aktiválását a Cadogan-típusú gyűrűzáráshoz az IMHDA reakcióban keletkező **129** gyűrűs nitronát felnyílása végzi enyhe körülmények között. A gyűrűzárási lépéshez a számítások alapján szükséges a **129** intermedier előzetes deprotonálódása és az ezt követő protonálódás a nitrocsoport oxigénjén. A dominó reakciónál alkalmazott piperidin/ecetsav puffer lehetővé teszi mindkét protontranszfer folyamatot. A dominó szekvenciánk egy enyhe

körülmények között kivitelezett Cadogan-típusú gyűrűzárást tartalmaz, ami kondenzált, új alapvázú hidroxiindol-származékok előállítását tette lehetővé. Érdekesnek tartottuk a reakció kiterjesztheségét vizsgálni mind a reagensek és a szubsztrátok vonatkozásában.

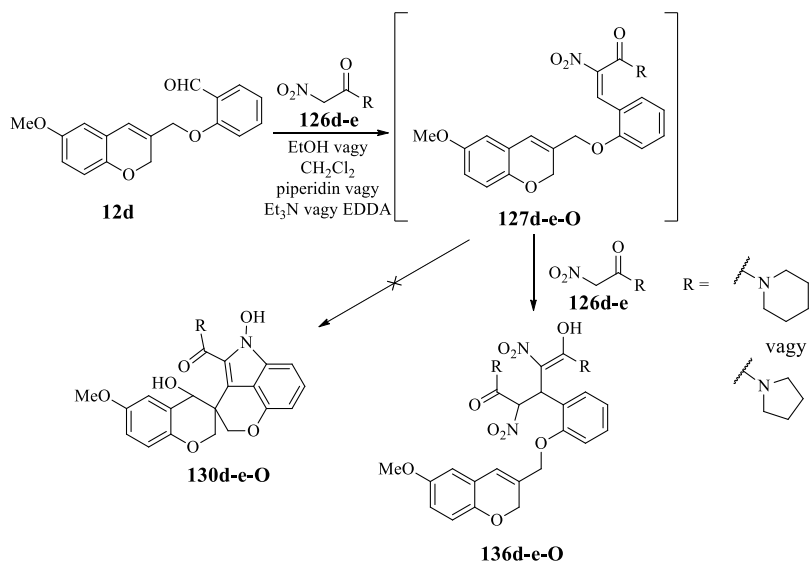
A reakciót kiterjesztettük a benzoil-nitrometánra (**126b**), nitroacetamidra (**126c**) és akirális (**126d-f**) és királis, nem racém amid-származékokra (**126g-j**) is (4. táblázat). Érdekes módon benzoil-nitrometán reagenssel (**126b**), ami tartalmaz egy keton karbonilcsoportot, szintén a nitro-IMHDA reakció és az azt követő Cadogan-típusú szekvencia ment végbe az α,β -telítetlen keton oxa-Diels-Alder-reakciója helyett (40. sor). A reakciót megismétltem, és a termék izolálása előtt a nyersteget toluolban oldva, mikrohullámú aktiválással 150°C-on fél órát kevertettem. A **130b** hidroxiindol-származék változatlanul megmaradt a reakcióelegyben, de keletkezett a **128b** oxa-Diels-Alder-termék is alacsony hozammal. Ez azt mutatja, hogy mindkét heterodién alkalmas az IMHDA reakcióra, melyek a reakciókörülményektől függően versengenek egymással. A gyűrűzárási reakció minden esetben diasztereoselektíven ment végbe. A racém **130b** termék esetén az NMR-ben két jelcsoportot észleltünk, de azok jelei azonos NOE effektusokat mutattak a királításcentrumokra. Így a két jelcsoport nem diasztereomerektől, hanem konformációs izomerektől származott.

Királis, nem racém amidokkal a **130** és *dia*-**130** diasztereomerek ~1:1 arányban keletkeztek a reakcióban, melynek alapján az optikailag aktív amid-egység nem okozott számottevő diasztereoselektivitást. A reakcióban keletkező vegyületepárokat normál oszlopkromatográfiás módszerrel nem lehetett elválasztani, de a két diasztereomer a keverékben azonos NOESY keresztcsúcsokat adott, melynek alapján a 4-hidroxikromán-egység relatív konfigurációja a két diasztereomerben azonos volt. A diasztereomerekben az amid rész konfigurációja azonos, míg a 4-hidroxikromán rész királításcentrumaiban ellentétes az abszolút konfiguráció. Ezt on-line HPLC-ECD mérésekkel is igazoltuk, melynek során a diasztereomereket királis állófázisú HPLC kolonnán elválasztottuk, és az áramlást leállítva lemértük az ECD spektrumokat az elválasztott diasztereomerekre. A **130g** és *dia*-**130g** diasztereomerek páronként tükörképi HPLC-ECD spektrumokat adtak (36. ábra). Az diasztereomerek abszolút konfigurációját egy egyszerűsített modellvegyületre számolt TDDFT-ECD spektrummal összehasonlítva határoztuk meg.



36. ábra: **130g** és *dia-130g* izomereinek tükörképi HPLC-ECD spektrumai.

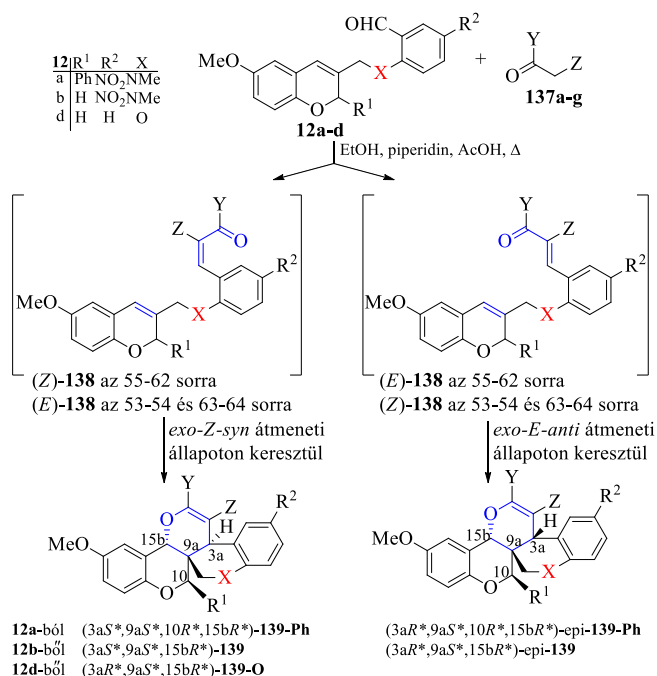
A kondenzált aromás „A” gyűrűt nem tartalmazó **122a** szubsztrátnál nem tapasztaltuk a hidroxiindol-gyűrű keletkezését, és főterméket sem sikerült izolálni a keletkező sok termékből. A **12d** oxigén analóg reakciójában a kezdeti IMHDA reakció helyett a Knoevenagel-kondenzációt követően egy Michael-addíció ment végbe egy második reagens molekulával (**127d-e-O** → **136d-e-O**) (37. ábra). Ezt a reakciót oldószerváltással, illetve más segédanyagok alkalmazásával sem sikerült háttérbe szorítani.



37. ábra: Dominó Knoevenagel-Michael-reakció **12d** és nitroacetamidok (**126d-e**) reakciójában.

3.4 Reakció nyílt láncú aktív metilén reagensekkel

Ha a dominó reakció aktív metilén reagense nem tartalmaz nitrocsoporthoz, akkor a Knoevenagel intermedier α,β -telítetlen karbonilcsoportja vesz részt az IMHDA reakcióban, ami kondenzált 3,4-dihidro-2*H*-pirán-gyűrű kialakulását eredményezi.



5. táblázat: 2*H*-kromén-származékok Dominó Knoevenagel-IMHDA reakciói nyílt láncú reagensekkel.

Sorszám	12a-d	137a-g	Y	Z	Termék (hozam) ^a	139/epi-139 ^b
53	(rac)-12a	137a	CH ₃	COOMe	139a-Ph (67%)	100:0
54	12b	137a	CH ₃	COOMe	139a , epi- 139a (30%)	64:36 ^c
55	(rac)-12a	137b		Ac	139b-Ph (52%)	100:0
56	12b	137b		Ac	139b (47%)	100:0
57	12b	137c	OEt	COOEt	139c (64%)	100:0
58	(rac)-12a	137d	Ph	CN	epi- 139d-Ph (77%)	0:100
59	12b	137d	Ph	CN	139d , epi- 139d (92%)	51:49 ^c
60	12d	137d	Ph	CN	139d-O (53%)	100:0
61	(rac)-12a	137e	OEt	CN	139e-Ph , epi- 139e-Ph (63%)	51:49 ^c
62	12b	137e	OEt	CN	139e (88%)	100:0
63	12b	137f	OMe	SO ₂ Ph	139f (75%)	100:0
64	12b	137g	Me	SO ₂ Ph	139g (76%)	100:0

a) izolált hozam b) epimerek aránya izolált hozamok alapján c) keverékként izolálva, arány NMR alapján.

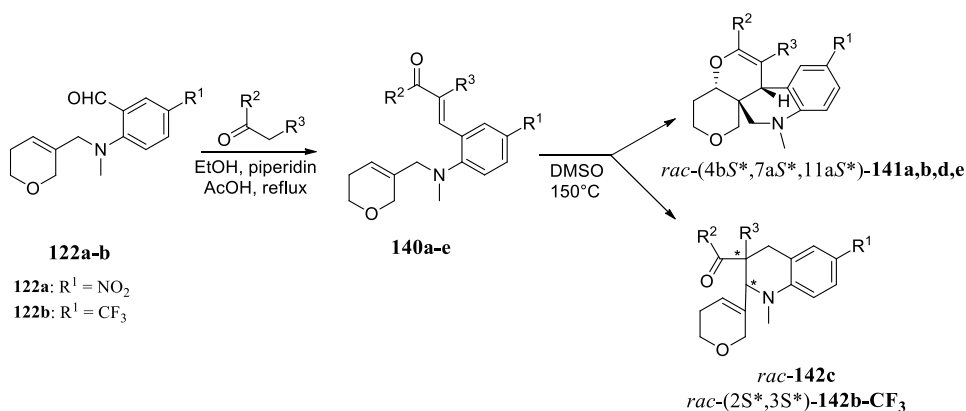
A **12a-b** (o-formilaril)-amin szubsztátokkal a megfelelő kondenzált O,*N*-heterociklusokat kaptuk, és a gyűrűzárási lépés a legtöbb esetben diasztereoselektíven játszódott le (5. táblázat ábrája). A **12d** (o-formilaril)-éter-származék (X = O) azonban csak

benzoil-acetonitrillel eredményezett gyűrűzárt terméket (60. sor), egyéb reagensekkel vagy a nitroacetamidoknál is tapasztalt Knoevenagel-Michael-szekvencia játszódott le, vagy a kiindulási anyag bomlott el. A gyűrűs reagensek reakcióihoz hasonlóan itt is a reagens és a 2*H*-kromén szubsztitúciója együttesen határozta meg a sztereoselektivitást. Metil-acetoacetáttal (**137a**) a két oxabutadién (α,β -telítetlen észter és keton) közül a reaktívabb keton karbonil vett részt az IMHDA reakcióban, és *rac*-**12a** esetén diasztereoselektíven (53. sor), **12b** esetén alacsony szelektivitással kaptuk a terméket (54. sor). 4'-klóracetecetanilid (**137b**) mindkét esetben egy diasztereomer IMHDA terméket adott a reakcióban, de érdekes módon a kevésbé reaktív, amid karbonilcsoport vett részt az IMHDA reakcióban (55-56. sor). Ennek oka a szekunder amid N-H és a keton karbonil oxigénje között a Knoevenagel intermedierekben kialakuló intramolekuláris hidrogénkötés ($\delta_{\text{N-H}} = 13.53$ illetve 13.85 ppm a végtermékekben), ami miatt csak az amid karbonilcsoport van a gyűrűzáráshoz kedvező *s-cisz* konformációban. Amid karbonilcsoport részvétele HDA reakciókban csak gyűrűs amidok (laktámok) esetén ismert, mint például a barbitursav^[25, 64b, 72] illetve a 4-hidroxikinolin-2(1*H*)-on^[73] és származékaik, ahol az amid karbonilcsoport melletti szénatomon kialakuló kettőskötéssel az *s-cisz* konformáció biztosított. Nyílt láncú amidok részvételére HDA reakciókban nem található példa az irodalomban. Dietil-malonát reagenssel (**137c**) csak az akirális **12b** esetén volt IMHDA termék (**139c**) izolálható (57. sor), míg a *rac*-**12a** reakciójában csak a Knoevenagel-intermedierek keletkezett, amit mikrohullámú aktiválással lehetett gyűrűzárási reakcióba vinni. Az IMHDA gyűrűzárási reakció a reakcióidő növelésével sem játszódott le teljes mértékben, és a terméket nem sikerült elválasztani a Knoevenagel köztterméktől.

A **137d** és **137e** nitril reagensek esetén a különböző szubsztrátok eltérő szelektivitást mutattak (58-62. sor). A *rac*-**12a** és **12d** szubsztrátok benzoil-acetonitrillel (**137d**) szelektíven egy-egy diasztereomert adtak (58. és 60. sor) eltérő relatív konfigurációval, míg a **12b** és **137d** reakciójában két diasztereomer 1:1 arányú keverékét azonosítottuk (59. sor). A **12d** és **137d** reakciójában esetében a várt relatív konfigurációjú diasztereomer keletkezett, de a *rac*-**12a** esetén viszont érdekes módon a (3*aR**,9*aS**,10*R**,15*bR**)-*epi*-**139d-Ph** izomer keletkezett. Ez a diasztereomer *exo-E-anti* átmeneti állapoton keresztül alakult ki, és az eddigi reakciókban csak minor izomerként keletkezett, mivel mindig az *exo-Z-syn* átmeneti állapot volt a kedvezményezett. Az eltérő diasztereoselektivitás oka valószínűleg a két fenilcsoport kedvezőtlen kölcsönhatása az *exo-Z-syn* átmeneti állapotban, ami meggátolja a (3*aS**,9*aS**,10*R**,15*bR**)-**139d-Ph** izomer keletkezését. Ezzel szemben etil-cianoacetát (**137e**) és **12b** reakciója diasztereoselektív volt

(62. sor), míg *rac*-**12a** két diasztereomer 1:1 arányú keverékét adta (61. sor). A **137f** és **137g** szulfanil-származékok és **12b** gyűrűzárási reakciója diasztereoselektíven ment végbe (63. és 64. sor), és mindkét esetben a karbonilsoport részvételével valósult meg az IMHDA reakció.

A kondenzált, aromás „A” gyűrűt nem tartalmazó 3,4-dihidro-2*H*-pirán szubsztrátokkal (**122a**, **122b**) a dominó gyűrűzárási reakció csak **122a** és benzil-acetonitril (**137d**) reakciójában játszódott le a korábban alkalmazott körülmények között (69. sor), és a többi reagens esetén a Knoevenagel-intermediert (**140a-e**) izoláltuk. A **122a** és **122b** (*o*-formilaril)-amin-származékok esetén az izolált Knoevenagel-termék gyűrűzárását DMSO-ban, 150 °C-on kevertetve tudtuk kivitelezni (6. táblázat ábrája), míg a **122c** (*o*-formilaril)-éter szubsztrát esetén csak bomlást tapasztaltunk.



6. táblázat: Dihidropirán-származékok reakciója nyíltláncú reagensekkel.

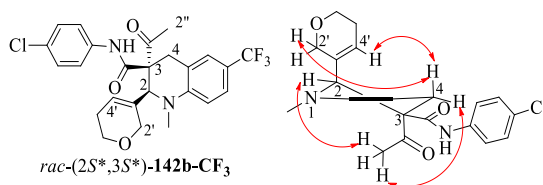
Sorszám	122a-b	137a-e	R ²	R ³	140a-e	Hozam ^a	Termék	Hozam ^b
65	122a	137a	CH ₃	COOMe	140a	72%	141a	55%
66	122a	137b		Ac	140b	75%	141b	41%
67	122b	137b		Ac	140c-CF₃	48%	142b-CF₃	40%
68	122a	137c	OE <i>t</i>	COOE <i>t</i>	140c	60%	142c	50%
69	122a	137d	Ph	CN	-	-	141d	84%
70	122a	137e	OE <i>t</i>	CN	140e	64%	141e	25%

a) izolált hozam az első lépésre, b) összhozam a két lépésre

Acetecetészter (**137a**) és etil-cianoacetát reagensek (**137e**) esetén a **140a** és **140e** Knoevenagel-termékek IMHDA reakciója ment végbe, és a termékek közepes hozammal, diasztereoselektíven képződtek (65. és 70. sor). Az *N*-(4-klórifenil)-3-oxobutanamid (**137b**) reagens és **122b** szubsztrát reakciójában kapott **140b-CF₃** Knoevenagel termék gyűrűzárása

tercier-amino effektussal a **142b-CF₃** tetrahidrokinolin-származékot eredményezte (67. sor). Az aromás gyűrű szubsztitúciójának ebben az esetben is kimutatható a gyűrűzárás mechanizmusára gyakorolt hatása. A **137b** reagenssel kapott **140b** és **140b-CF₃** Knoevenagel-származékok közül az aril-egységen nitrocsoportot tartalmazó **140b** IMHDA, a trifluorometil szubsztituált **140b-CF₃** pedig Reinhoudt reakcióban zárt gyűrűt azonos reakciókörülmények között (6. táblázat, 66-67. sor).

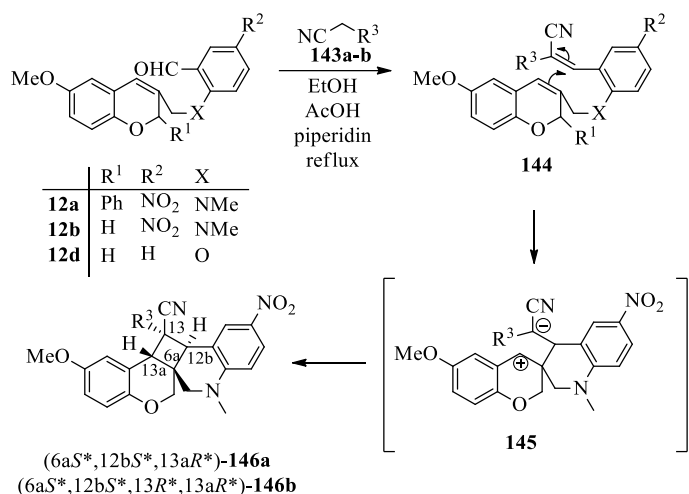
A **142b-CF₃** termék diasztereoszелеktíven keletkezett, és a relatív konfigurációjának meghatározását NOE méréssel végeztük. A 4'-H/4-H_{ax} és 2'-H/4-H_{ax} keresztcúcsokból, valamint a 2-H/4-H_{ax} hiányából megállapítható, hogy a C-2 szénatomon lévő 5,6-dihidro-2H-pirángyűrű *axiális* térállású és a 4-H_{ax} protonnal azonos oldalon helyezkedik el (38b. ábra). Az acetylsoport 2''-H/2-H_{eq} és 2''-H/4-H_{eq} NOE effektusaiból következik, hogy az 5,6-dihidro-2H-pirán-3-il- és acetylsoportok *transz-diaxiális* térállásúak, tehát a **142b-CF₃** relatív konfigurációja (2*S**,3*S**).



38. ábra: *rac*-(2*S**,3*S**)-**142b**-CF₃ a) szerkezete és b) alacsony energiájú, preferált konformációja, valamint karakterisztikus NOE effektusok.

3.5 Kondenzált ciklobután-származékok előállítása

Ha az aktív metilén reagensben lévő két elektronvonzó csoport közül egyik sem tartalmaz karbonil- vagy nitrocsoportot, a Knoevenagel-intermedierien nem lehetséges az IMHDA reakció. Ekkor vagy [1,5]-hidridvándorlás-gyűrűzárás szekvencia (Reinhoudt-reakció), vagy egy formális [2+2] cikloaddició játszódhat le. A *rac*-**12a** és **12d** szubsztrátok reakciója malonitrillel (**143a**) és (fenilszulfonil)acetonitrillel (**143b**) csak a **144a-Ph** és **144a-O** Knoevenagel-intermediereket eredményezte, és gyűrűzárás egyik mechanizmussal sem ment végbe (7. táblázat). A Knoevenagel-köztitermékeket próbáltuk mikrohullámú aktiválással gyűrűzárási reakcióba vinni, de **144a-Ph** dimerképzés közben bomlott, **144a-O** pedig változatlan maradt a reakcióelegyben. A **12b** szubsztrát reakciója malonitril (**143a**) és (fenilszulfonil)acetonitril (**143b**) reagensekkel a **146a** és **146b** kondenzált ciklobután-származékokat adta három, illetve négy kiralitáscentrum diasztereoszелеktív kialakulásával (7. táblázat ábrája).

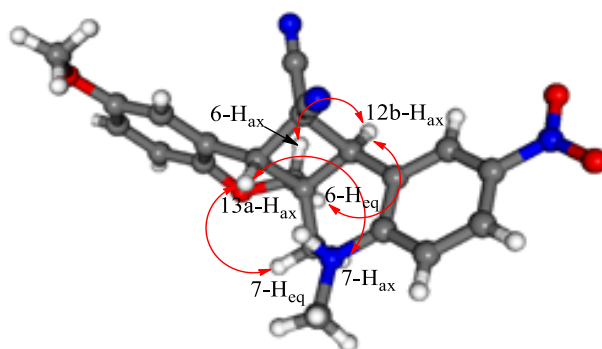


7. táblázat: A **12a-d** 2*H*-kromén-származékok reakciója malonitrillel (**143a**) és (fenilszulfonil)acetonitrillel (**143b**).

Sorszám	12	143	R ³	Termék (Hozam)
71	<i>rac</i> - 12a	143a	CN	144a-Ph (50%)
72	12b	143a	CN	146a (83%)
73	12d	143a	CN	144a-O (77%)
74	12b	143b	SO ₂ Ph	146b (65%)

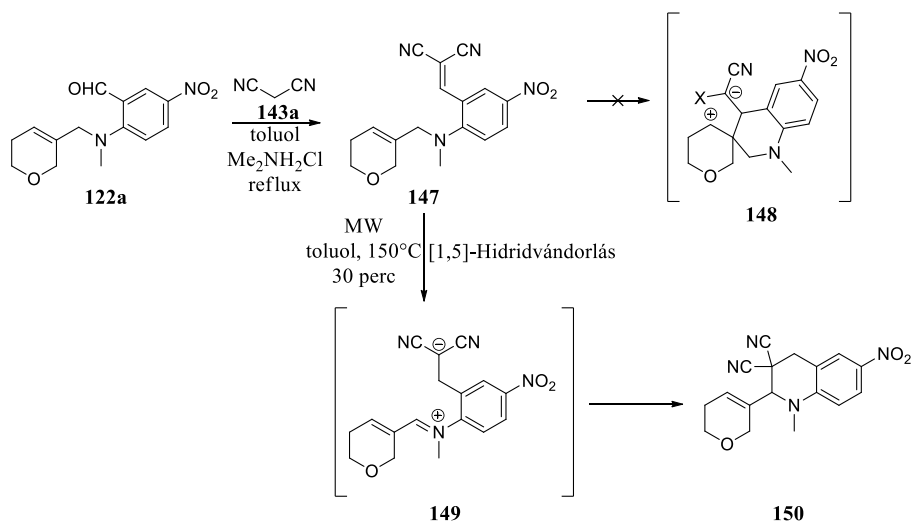
Mivel a [2+2]-es cikloaddíció termikusan nem megengedett, a gyűrűzárás nem koncertikus folyamat, hanem egy kétlépéses, ionos mechanizmusú reakció. Intermolekuláris analóg reakciók irodalmi példái^[74] alapján a reakció első lépése egy elektronhiányos alkenre történő addíció, melynek során kialakul C-6a–C-12b szigmatkötés, és a **145** ikerionos, spirociklusos köztitermék keletkezik két kiralitáscentrum kialakulása mellett. Az ikerionos intermedierben a benzilhelyzetű karbokationt az aromás gyűrű, a karbaniont a két elektronvonzó csoport stabilizálja. A következő lépésben az ellentétes töltésű szénatomok kapcsolódása révén jön létre a kondenzált ciklobutángyűrű. A reakció mechanizmusát a kutatócsoportban DFT számításokkal vizsgálták, ami igazolta, hogy a két szén-szén szigmatkötés két egymást követő lépésben, az ikerionos intermedieren keresztül alakul ki.

A (6a*S**,12b*S**,13a*R**)-**146a** relatív konfigurációt egykristály röntgendiffrakcióval, és NOESY mérésel határoztuk meg (39. ábra). A **146b** termék esetén a két eltérő elektronvonzó csoport miatt C-13 is kiralitáscentrum. A C-13 relatív konfigurációját a fenilszulfonil-csoport 2'-H protonja és a 12b-H NOE korrelációja alapján határoztuk meg, ami arra utalt, hogy a fenilszulfonil-csoport és 12b-H azonos oldalon helyezkednek el, és a relatív konfiguráció (6a*S**,12b*S**,13*R**,13a*R**).



39. ábra: (6aS,12bS,13aR)-**146a** ORTEP szerkezete a egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatból és a karakterisztikus NOE effektusok.

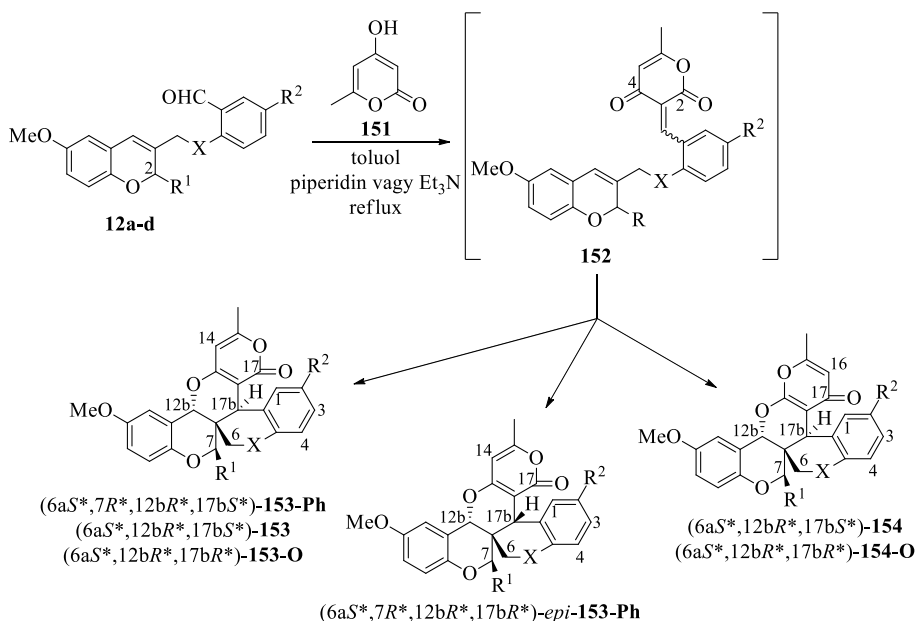
A **122a** 5,6-dihidro-2H-pirán-származék és malonitril (**143a**) reakciójában a **147** Knoevenagel-intermedier keletkezett, és gyűrűzárás csak mikrohullámú aktiválás hatására ment végbe. A gyűrűzárási reakció ebben az esetben [1,5]-hidridvándorlás-gyűrűzárás mechanizmussal játszódott le, és a formális [2+2] mechanizmusnak megfelelő terméket nem azonosítottunk. Ennek oka valószínűleg az, hogy a **148** ikerionos intermedierben lévő karbokation nem benzil helyzetű lenne, ezért megnő ezen reakcióút aktiválási energiája, és így a Reinhoudt reakció (**147** → **149** → **150**) lesz energetikailag kedvezőbb (40. ábra).



40. ábra: Gyűrűzárási lehetőségek a **122a** szubsztrátból és a malonitrilből kapott **147** Knoevenagel-termékből.

3.6 Dominó reakciók gyűrűs, nem szimmetrikus aktív metilén reagensekkel

A dominó gyűrűzárási reakciót elvégeztük nem szimmetrikus, gyűrűs dikarbonil-származékokkal is mint például a 4-hidroxi-6-metil-2-piron reagens. E vegyület C-3 szénatomja a szén nukleofil centrum, és a **152** Knoevenagel intermedierekben a keton és észter karbonilcsoportok egyaránt részei lehetnek a heterodién-egységnek. A nyílt láncú reagensekkel szemben, ahol a reakció minden esetben regioszelektíven ment végbe, itt a reagenstől és szubsztráttól függően eltérő regioszelektivitással mentek végbe a gyűrűzárási reakciók. A **151** 4-hidroxi-2-piron-származékkal változó hozammal mentek végbe a gyűrűzárási reakciók, és a szelektivitást a 2*H*-kromén-gyűrű szubsztitúciója határozta meg (8. táblázat ábrája).



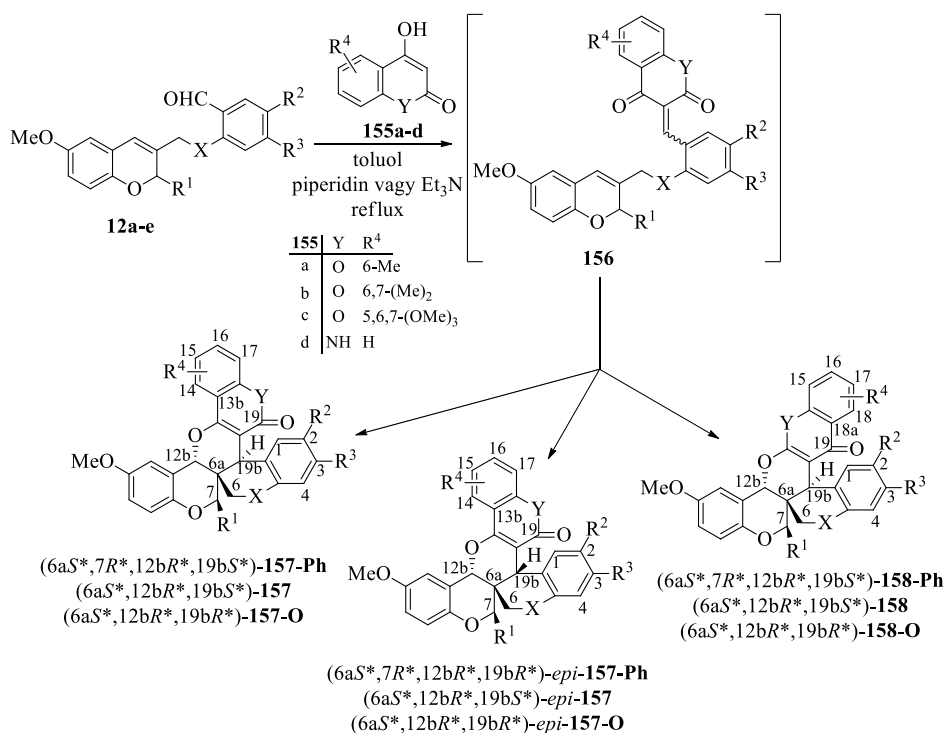
8. táblázat: 2*H*-kromén-származékok és 4-hidroxi-6-metil-2-piron (**151**) dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciói.

Sorszám	Szubsztrát	R ¹	R ²	X	Termék (hozam) ^b
75	<i>rac</i> - 12a	Ph	NO ₂	NMe	153-Ph (32%) <i>epi</i> - 153-Ph (14%)
76	12b	H	NO ₂	NMe	153 (34%) <i>epi</i> - 153 (27%) 154 (36%)
77 ^a	12b	H	NO ₂	NMe	153 (37%) <i>epi</i> - 153 (14%) 154 (27%)
78	12d	H	H	O	153-O (10%) 154-O (26%)

a) a reakciót szobahőn végeztük. b) izolált hozam.

A **rac-12a** reakciójában kemoszelektíven a C-4 keton karbonilcsoport vett részt a gyűrűzárási reakcióban, és a **153-Ph** és **epi-153-Ph** diasztereomereket izoláltuk közel 2:1 arányban (75. sor). A **12d** éterszármazék reakciójában viszont mindkét karbonilcsoport részvételével végbement gyűrűzárási reakció, a **153-O** és **154-O** regioizomerek keletkeztek teljes diasztereoselektivitással (77. sor). A **12b** 2-es helyzetben szubsztituátlan ($R^1 = H$) aminszármazék reakciójában nem tapasztaltunk számottevő kemo- illetve diasztereoselektivitást, ebben az esetben három izomer keletkezett. A keton illetve észter karbonilcsoport egyaránt részt vett a gyűrűzárási reakcióban, és a keton karbonillal történő gyűrűzés két diasztereomert eredményezett. Az észter karbonilcsoporttal történt gyűrűzés itt is diasztereoselektív volt. A reakciót elvégeztük szobahőmérsékleten is, hogy megvizsgáljuk a szelektivitás hőmérsékletfüggését. A kemoszelektivitás változatlan volt, mindkét esetben ~2:1 a **153** izomer javára. A diasztereoselektivitás viszont jelentősen megváltozott, alacsonyabb hőmérsékleten az epimer (**epi-153**) keletkezése háttérbe szorult (közel 1:1 arányról ~3:1-re nőtt a **153** aránya).

A dominó reakciót elvégeztük három különböző szubsztitúciójú 4-hidroxikumarin-származékkal és egy 4-hidrox-2-kinolon-származékkal is, azonban nem találtunk egyértelmű összefüggést a regio- és diasztereoselektivitás és a reagens vagy szubsztrát szubsztitúciója között (9. táblázat). A 4-hidrox-6-metil-kumarin (**155a**) reakciójában minden esetben eltérő szelektivitást tapasztaltunk; a **12a,b** szubsztrátoknál mindhárom izomer keletkezett (79-80. sor), míg a **12d** reakciójában csak a **157** és **158** regioizomerek keletkeztek (81. sor). 4-hidrox-6,7-dimetil-kumarin (**155b**) egységesebb szelektivitást mutatott; a főtermék mindhárom szubsztrát esetén a **157** volt, és a **158** regioizomer minor termékként volt izolálható (82-84. sor). Az **epi-157** terméket csak egy esetben tudtuk izolálni (82. sor). A 4-hidrox-5,6,7-trimetoxikumarin (**155c**) és **rac-12a** reakciójában regioszelektíven a **157c** és **epi-157c-Ph** diasztereomerek keletkeztek, és a korábbi tapasztalatoknak megfelelően a hőmérséklet változtatásával a szelektivitás befolyásolható volt (85-86. sor). Szobahőmérsékleten az **epi-157c-Ph** volt a főtermék. A **12b-e** származékok reakcióiban három izomer keletkezett, melyeket **12b** és **12d** esetében izolálni tudtunk (87. és 91. sor), **12c** és **12e** esetén csak a főtermék volt izolálható (89-90. sor), de a reakcióelegyből detektálható volt a másik két izomer. **12b** esetén a reakciót elvégeztük szobahőmérsékleten is, ebben az esetben azonban nem tapasztaltunk jelentős változást a termékarányokban (88. sor). A 4-hidroxikinolin-2-on szubsztrát (**155d**) reakciójában a szelektivitást a 2H-kromén szubsztitúciója határozta meg (92-94. sor).



9. táblázat: 2*H*-kromén (**12a-e**) és 4-hidroxikumarin (**155a-c**) származékok vagy 2,4-dihidroxikinolin (**155d**) dominó Knoevenagel-IMHDA reakciója.

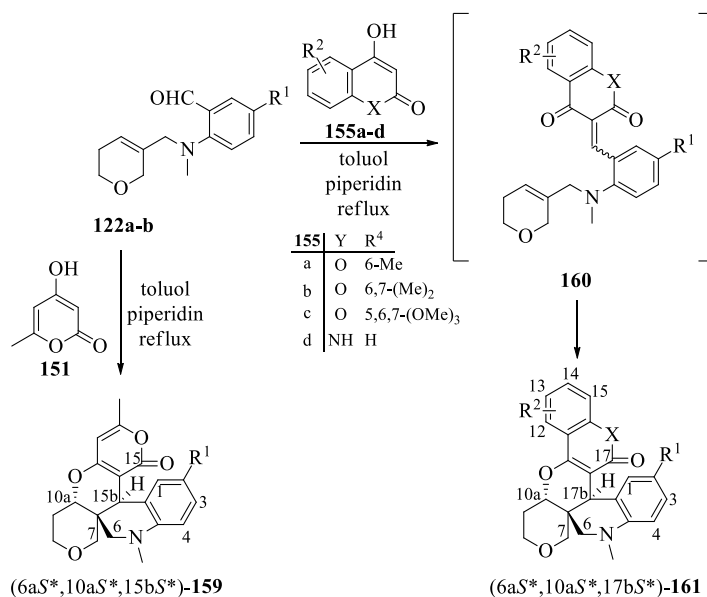
	12	R ¹	R ²	R ³	X	Reagents	Y	R ⁴	Termék (hozam)
79	<i>rac</i> - 12a	Ph	NO ₂	H	NMe	155a	O	15-Me	157a-Ph (28%) ^c 158a-Ph (14%) ^c <i>epi</i> - 157a-Ph (14%) ^b
80	12b	H	NO ₂	H	NMe	155a	O	15-Me	157a (35%) ^b 158a (14%) ^b <i>epi</i> - 157a (29%) ^b
81	12d	H	H	H	O	155a	O	15-Me	157a-O (30%) ^b 158a-O (18%) ^b
82	<i>rac</i> - 12a	Ph	NO ₂	H	NMe	155b	O	15,16-(Me) ₂	157b-Ph (31%) ^c 158b-Ph (16%) ^c <i>epi</i> - 157b-Ph (14%) ^b
83	12b	H	NO ₂	H	NMe	155b	O	15,16-(Me) ₂	157b (54%) ^c 158b (19%) ^c
84	12d	H	H	H	O	155b	O	15,16-(Me) ₂	157b-O (28%) ^b 158b-O (18%) ^b
85	<i>rac</i> - 12a	Ph	NO ₂	H	NMe	155c	O	14,15,16-(OMe) ₃	157c-Ph (19%) ^b <i>epi</i> - 157c-Ph (10%) ^b
86 ^a	<i>rac</i> - 12a	Ph	NO ₂	H	NMe	155c	O	14,15,16-(OMe) ₃	157c-Ph (12%) ^b <i>epi</i> - 157c-Ph (34%) ^b
87	12b	H	NO ₂	H	NMe	155c	O	14,15,16-(OMe) ₃	157c (49%) ^b 158c (25%) ^b <i>epi</i> - 157c (16%) ^b

	12	R ¹	R ²	R ³	X	Reagens	Y	R ⁴	Termék (hozam)
88 ^a	12b	H	NO ₂	H	NMe	155c	O	14,15,16-(OMe) ₃	157c (21%) ^b 158c (13%) ^b <i>epi</i> - 157c (10%) ^b
89	12c	H	H	CF ₃	NMe	155c	O	14,15,16-(OMe) ₃	157c -CF ₃ (42%) ^b
90	12e	H	H	H	NMe	155c	O	14,15,16-(OMe) ₃	157c -H (32%) ^b
91	12d	H	H	H	O	155c	O	14,15,16-(OMe) ₃	157c -O (34%) ^b 158c -O (12%) ^b <i>epi</i> - 157c -O (13%) ^b
92	<i>rac</i> - 12a	Ph	NO ₂	H	NMe	155d	NH	H	157d -Ph (60%) ^b <i>epi</i> - 157d -Ph (17%) ^b
93	12b	H	NO ₂	H	NMe	155d	NH	H	157d (29%) ^c 158d (7%) ^c <i>epi</i> - 157d (10%) ^c
94	12d	H	H	H	O	155d	NH	H	157d -O (24%) ^b

a) a reakciót szobahőmérsékleten végeztük. b) izolált hozam. c) keverékként izolálva, hozam ¹H-NMR alapján.

A relatív konfiguráció meghatározását az NOE keresztcsúcsok alapján végeztük a korábban is használt karakterisztikus NOE effektusok révén. A konstitúció meghatározásához, az eltérő karbonilcsoportok miatt (keton és észter/amid), elméletileg elegendő lenne a reakcióban nem résztvevő karbonilcsoport ¹³C-eltolódása, azonban ez nem minden esetben volt egyértelmű. A 4-hidroxi-2-piron reagenssel kapott **153** és **154** regioizomerek megkülönböztetése a C-14 vagy C-16 metin szénatom ¹³C kémiai eltolódása alapján lehetséges. Ennek értéke a **153** és *epi*-**153** diasztereomerek esetén ~100 ppm, és **154** regioizomernél ~112 ppm. A 4-hidroxikumarin reagensekkel kapott **157** és **158** regioizomerek esetén a C-13b és C-18a kvaterner szénatomok eltolódása alapján lehetett a szerkezetet azonosítani. A **157** és *epi*-**157** esetén C-13b kémiai eltolódása ~103 (**157c**) illetve 112-114 ppm (**157a-b**), a **158** regioizomer esetén pedig a hasonló helyzetű C-18a kémiai eltolódása ~111 (**158c**), illetve 120-122 ppm (**158a-b**). Az NMR spektrumoktól függetlenül a regioizomereket IR spektroszkópiás módszerrel, a karbonilcsoport δ_{C=O} vegyértékrezgései alapján is megkülönböztetjük; a **157** és *epi*-**157** izomerek esetén egy gyűrűs, konjugált észter karbonilcsoport marad gyűrűzárás után 1705±8 cm⁻¹ között található karakterisztikus vegyértékrezgéssel, míg a **154** és **158** regioizomereknél a konjugált ketonkarbonil vegyértékrezgése 1668±1 illetve 1621±5 cm⁻¹ között található.

Az „A” gyűrűt nem tartalmazó **122a,b** 5,6-dihidro-2*H*-pirán-származékok reakciói teljes regio- és diasztereoszelektivitással játszódtak le, és minden esetben egy izomer keletkezett (10. táblázat ábrája). Az IMHDA reakcióban a keton karbonilcsoportja vett részt, és a termékek három kiralitáscentruma diasztereoszelektíven alakult ki.

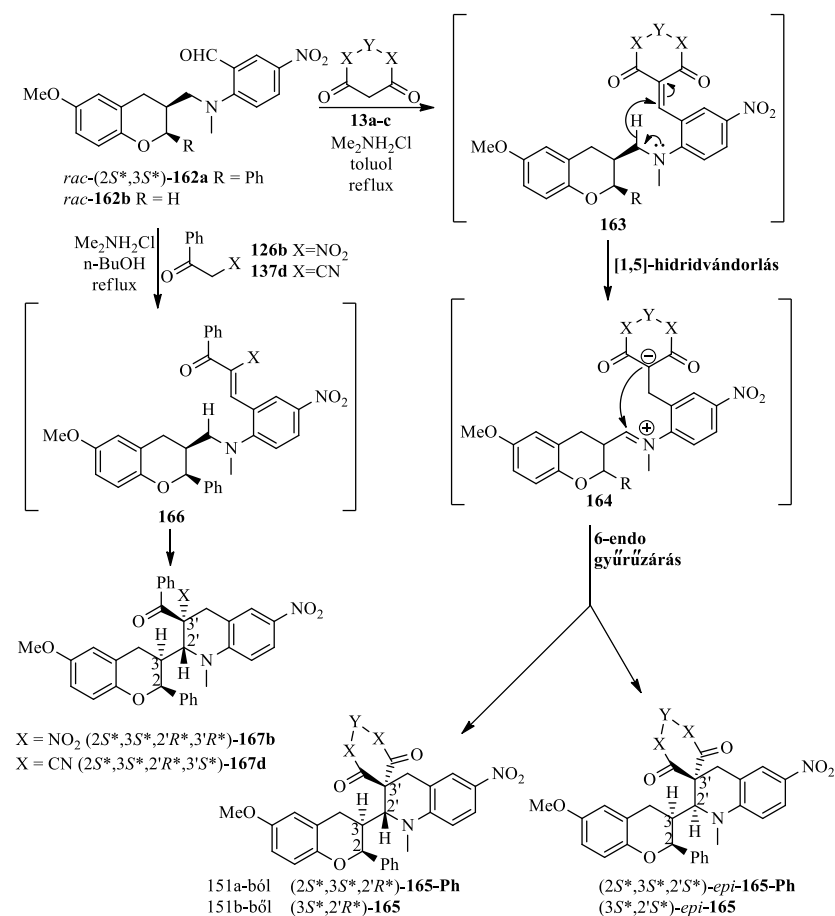


10. Táblázat: 5,6-Dihidro-2*H*-pirán-származékok dominó Knoevenagel-IMHDA reakciói 4-hidroxi-2-piron, 4-hidroxikumarin vagy 4-hidroxi-2-kinolon reagensekkel.

Sorszám	122	R ¹	Reagens	X	R ²	Termék (hozam)
95	122a	NO ₂	151	-	-	159 (42%)
96	122a	NO ₂	155a	O	13-Me	161a (44%)
97	122a	NO ₂	155b	O	13,14-(Me) ₂	161b (57%)
98	122a	NO ₂	155c	O	12,13,14-(OMe) ₃	161c (77%)
99	122b	CF ₃	155c	O	12,13,14-(OMe) ₃	161c-CF ₃ (52%)
100	122a	NO ₂	155d	NH	H	161d (42%)

3.7 Dominó Knoevenagel-Reinhoudt-reakció vizsgálata

Reinhoudt-reakciót a szubsztrát dienofil kettőskötésének jelenlétében csak a **122a** 5,6-dihidro-2*H*-pirán-származék reakcióiban tapasztaltunk, és a 2*H*-kromén-származékok esetében ez a mechanizmus nem valósult meg. A Reinhoudt-reakció elősegítésére a Δ^{3-4} kettőskötést nem tartalmazó **162a-b** kromán analógokat állítottunk elő és vizsgáltuk a dominó gyűrűzárási reakcióikat. Itt a dienofil hiánya miatt elvi lehetőség sincs hetero Diels-Alder-reakcióra és formális [2+2] cikloaddícióra.



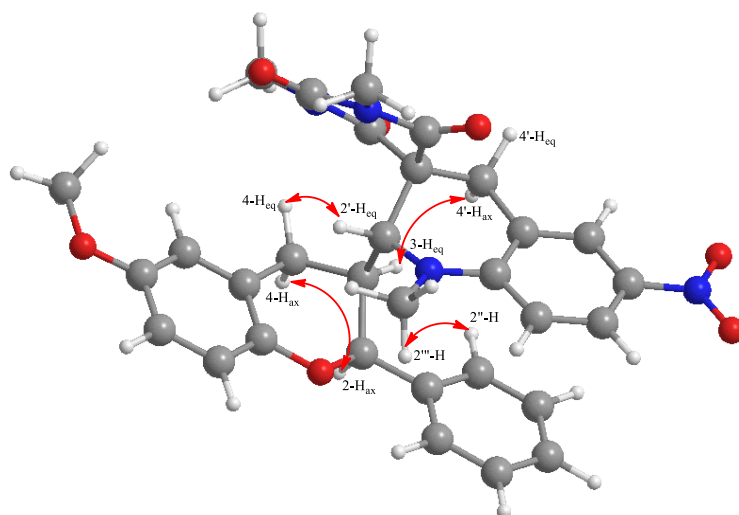
41. ábra: Dominó Knoevenagel-[1,5]-hidridvándorlás-6-endo gyűrűzárás reakció kromán-származékokkal.

11. táblázat: Kromán-származékok dominó Knoevenagel-Reinhoudt reakciója.

Sorszám	Szubsztrát	Reagens	X	Y	Oldószer	Termék (Hozam) ^a	165 / <i>epi</i> - 165 ^b
101	162a	13a	NMe	C=O	toluol	165a-Ph (78%)	100:0
102	162b	13a	NMe	C=O	toluol	165a , <i>epi</i> - 165a (42%)	n.d.
103	162a	13b	NEt	C=S	toluol	165b-Ph (83%)	100:0
104	162b	13b	NEt	C=S	toluol	165b , <i>epi</i> - 165b (69%)	n.d.
105	162a	13c	CH ₂	CH ₂	toluol	165c-Ph , <i>epi</i> - 165c-Ph (62%)	58:42
106	162a	126b	NO ₂	-	n -BuOH	167b-Ph (59%)	100:0
107	162a	137d	CN	-	n -BuOH	167d-Ph (80%)	100:0

a) izolált hozam, b) izomerek aránya NMR alapján

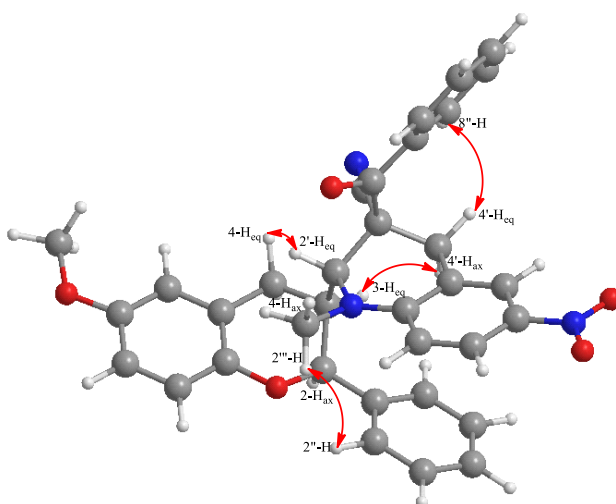
M.Sc. diplomamunkám során már vizsgáltuk *rac*-**162b** és **13a** reakcióját, ahol a terméket diasztereomer keverék (**165a** és *epi*-**165a**) formájában izoláltuk. A reakciót további reagensekkel is elvégezve egyik esetben sem tapasztaltunk számottevő szelektivitást. Az izomereket kromatográfiásan és kristályosítással is próbáltuk elválasztani, de egyik módszer sem bizonyult sikeresnek. A reakciót ezért a **162a** 2-fenil analóggal is elvégeztem, és a reakciók ekkor diasztereoszelektíven mentek végbe a ciklohexán-1,3-dion reagens kivételével, ahol nem tapasztaltunk számottevő szelektivitást (41. ábra, 11. táblázat). A gyűrűs reagensek (**13a-c**) esetén, hasonlóan a 2*H*-kromén-származékok reakciójához, végbement a dominó gyűrűzárási reakció toluolban, de a **126b** és **137d** nyílt láncú reagensek esetén a kondenzációs lépéshez alkohol oldószerre volt szükség. Etanolban végbement a Knoevenagel-lépés, azonban a gyűrűzárást csak oldószer váltással, toluolban refluxáltatva tudtuk végrehajtani. A termékek ekkor alacsony hozammal keletkeztek, és tisztításuk csak több kromatográfiás lépéssel, vagy kromatográfia és kristályosítás együttes alkalmazásával volt megoldható. A reakciót ezért *n*-butanolban végeztük, így már a teljes dominó szekvencia lejátszódott, és jó hozammal, diasztereoszelektíven kaptuk a gyűrűzárt termékeket.



42. ábra: (2*S*,3*S*,3'*R*)-**165a-Ph** sztereoizomer legalacsonyabb energiájú B97D/TZVP oldatkonformere és a karakterisztikus NOE effektusok.

A termékek relatív konfigurációjának meghatározását ebben az esetben megnehezítette a C-3–C-2' egyszeres kötés mentén történő szabad rotáció. A kromángyűrűben lévő két centrum (C-2 és C-3) a kiindulási aldehid-származékban *cis*z relatív konfigurációjú ($J_{2-H/3-H} = 1,4$ Hz) volt, és a gyűrűzárás során ez változatlan marad. A harmadik centrum, ami a gyűrűzárás során alakult ki (C-2'), a konformációtól függően lehet

*cis*z és *transz* is a C-3-hoz képest. A relatív konfiguráció meghatározásához az oldatkonformerek szerkezetének meghatározására volt szükség. A számításokat Mándi Attila végezte B97D/TZVP módszerrel CH₂Cl₂ oldószerre, és a legalacsonyabb energiájú konformerekben a 3-H–C-3–C-2'–2'-H diéderes szög ~151° illetve ~83° a 3/2'-*cis*z illetve 3/2'-*transz* diasztereomerekben. A konformerek szerkezetének ismeretében NOESY keresztcsúcsok alapján már megmondható a vegyületek relatív konfigurációja. A konfiguráció meghatározásához a karakterisztikus 4-H_{ax}/2-H_{ax}, 4-H_{eq}/2'-H_{eq}, 4'-H_{ax}/3-H_{eq} és 2''-H/2'''-H NOE effektusok effektusokat használtuk (42. ábra), melyek a (2S,3S,3'R)-**165a-Ph** sztereoizomer legalacsonyabb energiájú számolt konformerével voltak összhangban lehetővé téve a hozzárendelést. Az analóg **165b-Ph** esetén ugyanezeket az NOE effektusokat mértük, és azonos konformációt feltételezve a relatív konfigurációt hasonlóan hozzárendeltük.



43. ábra: (2S*,3S*,2'R*3'S*)-**167d-Ph** legalacsonyabb energiájú CAM-B3LYP/TZVP oldatkonformere és karakterisztikus NOE effektusai.

Ha a reagens két elektronvonzó csoportja eltérő volt (**126b** és **137d**), a reagens metilén szénatomja (C-3) is sztereogén centrummá vált a termékben, és ez mindkét esetben diasztereoszelektíven alakult ki. Az előzőekben tárgyalt vegyületekkel azonos NOE effektusokat tapasztaltunk, így a C-2, C-3 és C-2' centrumok relatív konfigurációja azonosnak mutatkozott. A 4'-H_{eq}/8''-H keresztcsúcs alapján a C-3 benzoilcsoportja és a 2'-H azonos oldalon találhatóak, és így a relatív konfigurációt hozzárendelhetjük; (2S*,3S*,2'R*3'S*)-**167d-Ph** és (2S*,3S*,2'R*3'R*)-**167b-Ph** (43. ábra). Az eltérő C-3' relatív konfigurációk azonos térszerkezetet jelölnek, mivel a különbség csak a nitril- és a nitrocsoporthoz tartozó eltérő CIP prioritásából adódik.

3.8 Sejtosztódásgátló hatás vizsgálata

Az M.Sc. diplomamunkám során előállított, kondenzált *O,N*-heterociklusok közül több vegyület jó sejtosztódásgátló hatást mutatott CaCo2 humán vastagbélrákos sejtvonalon, és egy 4,0 μM -os IC_{50} értékű származékot sikerült azonosítanunk. A doktori munkám során, dominó gyűrűzárási reakciókkal előállított, új heterociklusos alapvázat tartalmazó vegyületek antiproliferatív hatását a Debreceni Egyetem Élettani Intézetében vizsgálták humán petefészek karcinoma (A2780) és humán melanoma (WM35) sejtvonalakon.

A vegyületek sejtosztódásgátló hatását először 50 μM -os koncentrációban vizsgálták (F8-F17 ábra), majd ahol ígéretes aktivitást tapasztaltunk, ott az IC_{50} értékeket is meghatározták (12. táblázat). Általánosságban megállapítható, hogy a sejtosztódásgátló hatás egyaránt függ az alkalmazott reagens és a kiindulási anyag szerkezetétől, illetve néhány kivételtől eltekintve a relatív konfigurációtól is, de egyértelmű szerkezet-hatás összefüggést nem tudtunk azonosítani a vizsgált vegyületekre. A két különböző sejtvonal között azonban egyértelmű szelektivitást tapasztaltunk: az előállított származékok az A2780 sejtvonalon erősebb aktivitást mutattak, mint a WM35 sejtvonalon.

Legaktívabbnak az *N,N*-dimetilbarbitursav (**13a**) reagens és az *O*-aril oldalláncot tartalmazó **12d** *2H*-kromén szubsztrát reakciójában keletkezett **15a-O** bizonyult, míg a többi barbitursav-analóg (**15a**, **15a-Ph**, és **124a**), vagy a tiobarbitursav-származékok (**15b**, **15b-Ph**, **15b-O** és **124b**) csak minimális aktivitást mutattak 50 μM -os koncentrációban. A *rac*-**15a-O** enantiomerjeit preparatív királis HPLC kolonnán elválasztottuk, és az enantiomerek antiproliferatív aktivitását külön-külön is vizsgáltuk. (6a*R*,12b*S*,17b*S*)-**15a-O** enantiomer mindkét sejtvonalon jobb aktivitást mutatott (eutomer), és a két enantiomer aktivitása közötti különbség háromszoros illetve ötszörös volt az A2780 és a WM35 sejtvonalakon. A vegyületek szelektivitását az egészséges HaCaT humán keratinocita sejtvonalon mért aktivitással jellemeztük. Ennek alapján a *rac*-**15a-O** vegyület és enantiomerei nem mutattak számottevő szelektivitást az egészséges és rákos sejtvonalak között.

12. Táblázat: Kondenzált heterociklusok IC₅₀ értékei három sejtvonalon mért sejtosztódásgátló hatás vizsgálatokban.

Vegyület	IC ₅₀ (A2780, μ M)	IC ₅₀ (WM35, μ M)	IC ₅₀ (HaCaT, μ M)
<i>rac</i> - 15a-O	1.62	6.29	3.29
(6 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i> ,17 <i>bS</i>)- 15a-O	2.31	0.99	0.55
(6 <i>aS</i> ,12 <i>bR</i> ,17 <i>bR</i>)- 15a-O	6.54	5.53	15.5
15c-CF₃	13.9	-	-
15c-O	18.7	7.41	-
<i>epi</i> - 15c-O	4.76	5.99	-
15e	9.94	-	2.95
<i>epi</i> - 15e	1.28	14.3	18.7
15e-O	34.8	32.9	-
<i>epi</i> - 15e-O	37.7	35.3	-
124d	3.15	2.99	12.6
(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,3'' <i>S</i>)- 130g (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,3'' <i>S</i>)- <i>dia</i> - 130g	13.4	-	-
(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,3'' <i>R</i>)- 130i (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,3'' <i>R</i>)- <i>dia</i> - 130i	3.96	2.28	5.29
139a/epi-139a	6.17	6.36	-
139d-O	33.9	36.4	-
139e	4.48	9.27	-
141a	10.2	-	11.3
141e	3.17	30.7	19.0
146a	5.98	23.7	18.8

Jelentős sejtosztódásgátló aktivitást mutattak a ciklohexán-1,3-dion reagens (**13c**) reakcióiban előállított **15c-CF₃**, **15c-O** és *epi*-**15c-O** heterociklusok is, és a **15c-O**, *epi*-**15c-O** *O*-heterociklusok aktívabbnak bizonyultak a **15c**, **15c-Ph** és *epi*-**15c-Ph** nitrogén analógoknál (50 μ M-os vizsgálatok, F8-9 ábra). A **15c-O** és *epi*-**15c-O** diasztereomerek között számottevő különbség mutatkozott A2780 sejtvonalon, míg a WM35 sejtvonalon közel azonos aktivitást tapasztaltunk. Az 5-fenilciklohexán-1,3-dion reagens (**13d**) reakciójában keletkezett C-15 fenil analógok (**15d**, **15d-Ph**, *epi*-**15d-Ph**, **15d-O** és *epi*-**15d-O**) rendre gyengébb aktivitást mutattak a C-15-ös pozícióban szubsztituálatlan származékokhoz (**15c**, **15c-Ph**, *epi*-**15c-Ph**, **15c-O** és *epi*-**15c-O**) képest (50 μ M-os vizsgálatok, F8-9 ábra). Érdekes módon az „A” benzolgyűrűt nem tartalmazó **124c-d** származékoknál a **124d** C-13 fenil analóg mutatott aktivitást, míg a szubsztituálatlan **124c** hatástalannak bizonyult (F10-11 ábra).

Ciklopentán-1,3-dion (**13e**) reagenssel kapott származékoknál fordított tendenciát tapasztaltunk: **15e** és *epi-15e* *O,N*-heterociklusok az oxigén analógoknál (**15e-O** és *epi-15e-O*) jobb aktivitást mutattak. A két diasztereomer közül ebben az esetben is a minor *epi-15e* volt a hatékonyabb.

130a-j hidroxiindol-származékok többsége kiváló aktivitást mutatott A2780 sejtvonalon, de a WM35 sejtvonalon csak a (3*R*,4*S*,3''*R*)-**130i**/(3*S*,4*R*,3''*R*)-*dia-130i* keverék volt aktív (F12-13 ábra). Az aktivitásért ebben az esetben valószínűleg a hidroxiindol-egység felelős, mivel az irodalomban ismertek különböző hatásmechanizmusú, sejtosztódásgátló hatású hidroxi- és alkoxiindol-származékok.^[75] A nyílt láncú reagensek közül a benzoil-acetonitril (**137a**) és etil-cianoacetát (**137e**) származékai mutattak kiemelkedő aktivitást, a 2*H*-kromén (**139a,e**) és pirán (**141a,e**) heterociklusok közül egyaránt. A **146a** kondenzált ciklobután-származék szintén kiemelkedő aktivitást mutatott az A2780 sejtvonalon (F14-15 ábra).

Piron- és kumarin-származékok IC₅₀ értékeinek meghatározása még folyamatban van, de az előzetes 50 µM-os vizsgálatok alapján a 4-hidroxi-6-metil-2*H*-pirán-2-on (**151**) és a 2,4-dihidroxikumarin (**155d**) származékai mutatták a legjobb aktivitást mind a négy szubsztrát esetén (F16-17 ábra).

4. Összefoglalás

Doktori munkám során 2*H*-kromén vagy 5,6-dihidro-2*H*-pirán szerkezeti egységet tartalmazó (*orto*-formilaril)-aminok és -éterek dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakcióit tanulmányoztuk aktív metilénsoportot tartalmazó reagensekkel új alapvázú, kondenzált és spirociklusos heterociklusok előállítására. Vizsgáltuk a reakciókban az aktív metilén reagens és a szubsztrát szubsztitúciójának hatását a reakció mechanizmusára, a regio- és sztereoszelektivitására és a heterociklusos termékek sejtosztódásgátló aktivitására. A kutatás során az alábbi eredményeket értük el:

- Knoevenagel-IMHDA dominó szekvenciákkal előállítottunk összesen 58 2*H*-kromén és 21 dihidropirán-származékot, melyek kondenzált, királis *O*- vagy *O,N*-heterociklusos gyűrűrendszere egy spirociklusos alegységet tartalmaz. A dominó reakciókban kialakuló, három kondenzált heterocikusból álló központi gyűrűrendszerek, és az aromás gyűrűkkel kondenzált tetra-, penta- illetve hexaciklusos gyűrűrendszerek egyaránt új, a szakirodalomban eddig nem ismert heterociklusos alapvázak.
- Az IMHDA reakcióban három új kiralitáscentrum alakul ki, melyek közül az egyik egy kvaterner anellációs pont. A **12a-d** 2*H*-kromén-származékok reakciói legtöbb esetben jó vagy kiváló diasztereoszelektivitással, a **122a-c** dihidropirán-származékok reakciói pedig minden esetben teljes szelektivitással mentek végbe. Kvantumkémiai számításokkal magyaráztuk a tapasztalt diasztereoszelektivitást, és meghatároztuk a fő és minor diasztereomerekhez vezető átmeneti állapotok szerkezetét és relatív energiáját. A Tietze és csoportja által bevezetett nevezéktan alapján a fő diasztereomer *exo-Z-syn*, a minor pedig *exo-E-anti* átmeneti állapoton keresztül alakul ki.
- A **122a,b** pirán-származékoknál az IMHDA reakció mellett, az aktív metilénsoportot tartalmazó reagens szerkezetétől függően egy [1,5]-hidridvándorlás-6-endo-gyűrűzárás (Reinhoudt) szekvencia is lejátszódhat. Ezzel a reakcióval öt dihidropirán-tetrahidrokinolin hibridet állítottunk elő.
- Nitrocsoportot tartalmazó aktív metilén reagensek (**126a-j**) és (*orto*-formilaril)-aminok (**12a-b**) reakciójában egy új, többlépéses dominó szekvenciát azonosítottunk, ami spirociklusos hidroxiindol termékeket eredményezett. Enyhe körülmények (ecetsav/piperidin puffer, 80°C) között egy Knoevenagel–nitro-IMHDA–gyűrűfelfnyílás–Cadogan-típusú S_EAr szekvencia valósult meg, és egy

kromán-pirrolokinolin spirociklusos gyűrűrendszer alakult ki, ami a szakirodalomban nem ismert.

- A dominó reakciósor pontos mechanizmusát DFT kvantumkémiai számolásokkal meghatároztuk, és igazoltuk, hogy másik útvonalon, vagy eltérő lépéssorrenddel a reakció nem mehet végbe. A kulcslépésekhez tartozó átmeneti állapotok szerkezetét és a reakciósor energiaprofilját is meghatároztuk, ami alapján a dominó szekvencia hajtóereje az alacsony energiájú pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin-gyűrűrendszer kialakulása.
- Vizsgáltuk a dominó szekvencia alkalmazhatóságát a reagens és szubsztrát szubsztitúciójától függően, és előállítottunk 15 kondenzált hidroxiindol-származékot. Megállapítottuk, hogy keton, észter és amid reagensok is alkalmazhatóak, de a szubsztrátban a 2*H*-kromén-gyűrű és az (*orto*-formilaril)-amin-egység egyaránt szükséges dominó szekvencia biztosításához.
- Karbonil- és nitrocsoportot nem tartalmazó reagensok esetén egy kétlépéses, formális [2+2] cikloaddíciós reakcióban két ciklobután-származékot állítottunk elő, melyekben a ciklobutángyűrű kromán és tetrahidrokinolin-egységekkel kondenzált. A központi heterociklusos, illetve a benzolgyűrűkkel kondenzált gyűrűrendszer ebben az esetben is új szerkezeti egységet képvisel.
- Figyelembe véve, hogy a 2*H*-kromének-származékoknál, a dihidropirán analógokkal ellentétben, nem tapasztaltunk *tercier*-amino effektusú gyűrűzárást, előállítottuk a dienofil kettőskötést nem tartalmazó **162a-b** kromán-származékokat. E krománok és aktív metilén reagensok dominó Knoevenagel-Reinholdt reakcióiban hét új kromán-tetrahidrokinolin hibridet állítottunk elő. A diasztereoselektivitásért ebben az esetben a kromán C-2 szubsztituense felel, annak hiányában nem tapasztalható szelektivitás.
- A négy különböző dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakcióban előállított, összesen 101 vegyület szerkezetét és relatív konfigurációját minden esetben 2D-NMR módszerekkel (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) igazoltuk, és a teljes jelhozzárendelést elvégeztük. Néhány esetben a vegyületek szerkezetét és relatív konfigurációját, független módszerrel, egykristály röntgendiffrakciós méréssel is igazoltuk. Az optikailag aktív **15-Ph** származékok esetén ECD, a **15** enantiomerei esetén pedig HPLC-ECD mérésekkel, és TDDFT-ECD számításokkal határoztuk meg az abszolút konfigurációt.
- A kondenzált heterociklusos származékok sejtosztódásgátló hatását a Debreceni Egyetem Élettani Intézetében, két humán rákos sejtvonalon vizsgálták. Mindhárom vegyületcsaládban volt olyan származék, amire 10 µM alatti IC₅₀ értéket határoztak

meg. Az 50 μ M-os vizsgálatok alapján a szubsztitúciós mintázat és az antiproliferatív hatás között azonosítottunk tendenciákat, azonban egyértelmű szerkezet-hatás összefüggést nem tudtunk felállítani.

5. Summary

During my doctoral research work, we studied the dominó Knoevenagel-cyclization reactions of (*ortho*-formylaryl)-amines and -ethers containing a 2*H*-chromene or 5,6-dihydro-2*H*-pyran moiety with active methylene reagents to result in condensed and spirocyclic heterocycles with new skeletons. The effect of the structures of the reagent and substrate on the cyclization mechanism, as well as on the regio- and diastereoselectivity and the antiproliferative activity of the heterocyclic products were examined. In the frame of the research, the following results were obtained:

- In Knoevenagel-IMHDA dominó sequences, 58 2*H*-chromene and 21 dihydropyran derivatives were prepared, the chiral condensed *O*- and *O,N*-heterocyclic ring-system of which contained a spirocyclic subunit. Both the central heterocyclic core and the benzene-condensed tetra- penta- and hexacyclic ring systems are new and unreported entities.
- In the IMHDA step, three new contiguous chiral centers are established, one of which is a quaternary bridgehead carbon atom. The dominó reactions of **12a-d** 2*H*-chromene substrates took place with good to excellent diastereoselectivities, while reactions with **122a-c** substrates afforded products as a single diastereomer. The observed selectivities were explained by using quantum chemical DFT calculations and the transition states leading to the major and minor diastereomers were computed. According to the nomenclature introduced by Tietze's group, the transition states were assigned as *exo-Z-syn* and *exo-E-anti* for the formation of the major and minor diastereomers, respectively.
- Besides the IMHDA cyclization, a competing [1,5]-hydride shift-6-endo-cyclization (Reinholdt) sequence was identified in the reactions of **122a-b** pyran derivatives depending on the structure of the active methylene reagent. By using this reaction, five dihydropyran-tetrahydroquinoline hybrids were prepared.
- In the reactions of active methylene reagents **126a-j** containing a nitro group and (*ortho*-formylaryl)-amine substrates **12a-b**, a new multi-step dominó sequence was discovered resulting in spirocyclic hydroxyindole products. Under mild conditions (acetic acid/piperidine buffer, 80°C), a Knoevenagel–nitro-IMHDA–ring-opening–Cadogan-type S_EAr sequence took place, affording chroman-pyrroloquinoline spirocyclic ring system, which also represents a novel heterocyclic scaffold.

- The reaction mechanism of the dominó sequence was determined by DFT quantum chemical calculations, and other pathways or different order of the reaction steps were excluded. The structures of transition states for key steps and the energy profile were computed, which shows that the driving force of the reaction is the formation of the low-energy pyrrolo[4,3,2-*de*]quinoline ring system.
- The applicability of dominó reaction was studied regarding the substitution pattern of the reagent and substrate and 15 condensed hydroxyindole derivatives were prepared. The reagent tolerates both ketone, ester and amide functionalities but the substrate needs to contain both the 2*H*-chromene and the (*ortho*-formylaryl)-amine moieties.
- In the reactions of active methylene reagents containing neither carbonyl nor nitro groups, a two-step formal [2+2] cycloaddition reaction took place with ionic mechanism, affording cyclobutane derivatives with chroman and tetrahydroquinoline subunits. Both the central tricyclic and the benzene condensed pentacyclic ring-systems represent new structural motifs.
- Considering that 2*H*-chromenes do not undergo cyclization with *tert*-amino effect mechanism, the **162a-b** chroman derivatives lacking the dienophile double bond were prepared. In the dominó Knoevenagel-Reinholdt reactions of these chromans with active methylene reagents, seven new chroman-tetrahydroquinoline hybrids were prepared. The C-2 substituent of the chroman moiety is responsible for the diastereoselectivity and in the absence of that no selectivity was observed.
- The planar structures and relative configurations of the 101 compounds prepared with the four different dominó cascades were determined by using 2D-NMR methods (COSY, HSQC, HMBC, NOESY). In a few cases, the structure and relative configuration were determined independently using single crystal X-ray diffraction analysis. The absolute configurations of optically active **15-Ph** and separate enantiomers of **15** derivatives were determined by the comparison of experimental ECD or HPLC-ECD spectra with the ones calculated by TDDFT methods.
- The antiproliferative activities of the condensed heterocycles were studied on two human cancer cell lines at the Department of Physiology, University of Debrecen. All the three ring systems had representatives with IC₅₀ values under 10 μM. Based on the 50 μM studies, we identified tendencies between the substitution pattern and the activities, but definite structure-activity relationship could not be identified.

6. Kísérleti rész

6.1 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 gél (63–200 μm részecskeméret), az izomerek elválasztásához Merck Flash szilikagél (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 stésardként kloroform-*d* esetén TMS-t, egyéb oldószerek esetén magát az oldószert használtuk. A δ kémiai eltolódásokat ppm-ben, a $^3J_{\text{H,H}}$ csatolási állésókat 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).

Királis HPLC elválasztás és ECD mérések: **130g-i** és **epi-130g-i** izomereinek elválasztását JASCO HPLC rendszeren, Chiralpak-IA kolonnán (3 μm , 250 $\times$ 4.6 mm, hexán/diklórmétán elunes, 1 ml min^{-1} áramlási sebesség) végeztük, a HPLC-ECD spektrumokat megállított áramlás mellett, JASCO J-810 elektronikus cirkuláris dikroizmus spektropolariméterrel, 10 mm-es HPLC átfolyócellával rögzítettük. Az ECD ellipticitás (ϵ) értékeket nem normáltuk a koncentrációra. Egy HPLC-ECD spektrumhoz három egymást követő spektrumot vettünk fel 2 nm sáv szélességgel, 1 s válaszdővel, normál érzékenységgel, és ezeket átlagoltuk. Az eluens HPLC-ECD spektrumát azonos paraméterekkel mértük, és ezt használtuk háttérként. Az injektált minta koncentrációját (~1 mg/ml) úgy állítottuk be, hogy a HT csatornán detektált jel értéke ne haladja meg az 500 V-ot 230 nm-ig.

A mikrohullámú kísérleteket egy CEM Explorer automatizált adagolóval ellátott CEM Discover rendszeren végeztük el, a tanszékünkön korábban kidolgozott eljárás alapján.^[76]

A sejtosztódás-gátló hatás meghatározását a Debreceni Egyetem Élettani Intézetében végezték. *MTT vizsgálat:* A2780 és WM35 sejtek a Sigma-tól (St. Louis, MO, USA) és ATCC-től (Manassas, VA, USA) származnak. A sejtszámot indirekt módszerrel, az MTT tetrazólium-sóból [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium-bromid, Sigma-Aldrich] mitokondriális dehidrogenáz hatására kialakult formazán mennyiségét mérték. A sejteket 96-lyukú lemezen (10,000 sejt lyukanként) tenyésztették, mintánként négy párhuzamos sorozattal, három napig, naponta új reagenssel kezeltük. A negatív kontrol sejteket azonos mennyiségű mintaoldószert (DMSO) tartalmazó oldattal, a pozitív kontrol sejteket 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ doxorubicinnel tenyésztették. A sejteket 5 mg/ml MTT-vel 3 órát inkubáltuk, a kivált formazánt savas 2-propanolban (10% 1 M HCl 2-propanolban, 10% Triton X 100-al) oldottuk, a formazán koncentrációját kolorimetriásan határoztuk meg, az 565 nm-en mért abszorbanciából.

IC_{50} értékek meghatározása: A dózisfüggő görbéket a $y=A_2+(A_1-A_2)/(1+(x/x_0)^p)$ egyenlettel illesztettük, ahol: A_1 a kezdeti érték (y_{min}), A_2 : végső érték (y_{max}), x_0 : közép (EC/ IC_{50}) és p a számolt kitevő. Az illesztéseket és a paraméterek számolását Origin 8.6 programmal (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA) végeztük.

6.2 Részletes kísérleti rész

Általános leíratok dominó Knoevenagel-gyűrűarási reakciókra:

A módszer: Egynyakú gömblombikban feloldottunk 100 mg 2*H*-kromén (**12a-d**) vagy dihidropirán (**122a-c**) származékot és aktív metilén reagenst (**13c-g**) (1,2 ekvivalens) 5 ml toluolban, hozzáadtunk 1 ekvivalens piperidint és három órán át refluxáltattuk. Az elegyet szobahőre hűtöttük, a kivált terméket szűrtük és hideg éterrel mostuk. Az anyalúgot, vagy ha nem volt kiválás a teljes reakcióelegyet, bepároltuk és kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát eluens).

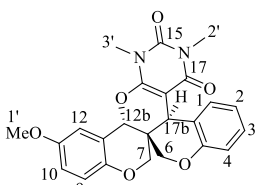
B módszer: Egynyakú gömblombikban feloldottunk 100 mg dihidropirán-származékot (**122c**) és aktív metilén reagenst (**13c-g**) (1,2 ekvivalens) 5 ml DMF-ben, hozzáadtunk 1 ekvivalens trietilamint és öt órán át refluxáltattuk. A reakcióelegyet vízre öntöttük, diklórmetánnal extraháltuk és MgSO₄-on szárítottuk. A szárítószert kiszűrtük, a szűrletet bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát eluens).

C módszer: Egynyakú gömblombikban feloldottunk 100 mg 2*H*-kromén- (**12a-d**) vagy dihidropirán-származékot (**122a-c**) és nyílt láncú aktív metilén reagenst (**137a-g**) (1,2 ekvivalens) 3 ml etanolban, hozzáadtunk 1 ekvivalens piperidint és 1 ekvivalens ecetsavat és három órán át refluxáltattuk. Az elegyet szobahőre hűtöttük, a kivált terméket szűrtük és hideg éterrel mostuk. Az anyalúgot, vagy ha nem volt kiválás a teljes reakcióelegyet, bepároltuk és kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát eluens).

D módszer: Egynyakú gömblombikban feloldottunk 100 mg 2*H*-kromén-származékot (**12a-b**) és nitrovegyületet (**126a-j**) (1,2 ekvivalens) 3 ml etanolban, hozzáadtunk 1 ekvivalens piperidint és 1 ekvivalens ecetsavat és öt órán át refluxáltattuk. Az elegyet szobahőre hűtöttük, a kivált terméket szűrtük és hideg éterrel mostuk. Az anyalúgot, vagy ha nem volt kiválás a teljes reakcióelegyet, bepároltuk és kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton eluens).

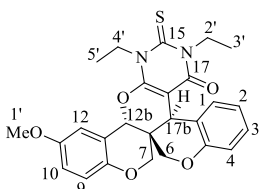
E módszer: Egynyakú gömblombikban feloldottunk 100 mg kromán-származékot (**151a-b**), aktív metilén reagenst (**13a-c**, **126b** vagy **137d**) (1,2 ekvivalens), és dimetilamin hidrokloridot (1,5 ekvivalens) 5 ml toluolban (**13a-c**) vagy *n*-butanolban (**126b** és **137d**), és öt órán át refluxáltattuk. Az elegyet szobahőre hűtöttük, a kivált terméket szűrtük és hideg éterrel mostuk. Az anyalúgot, vagy ha nem volt kiválás a teljes reakcióelegyet, bepároltuk és kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát eluens).

rac-(6aS*,12bR*,17bR*)-11-metoxi-14,16-dimetil-14,17b-dihidro-12bH,15H-dikromeno[3',4':5,6.4'',3'':4,5]pirano[2,3-d]pirimidin-15,17(16H)-dion [*rac*-(6aS*,12bR*,17bR*)-15a-O]



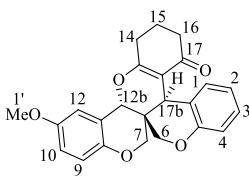
A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **13a** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(6aS*,12bR*,17bR*)-15a-O fehér kristály (76%), op: 209-212°C. $R_f = 0.12$ (hexán/etil-acetát 3:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.23 (s, 3 H, 2'-H), 3.43 (s, 3 H, 3'-H), 3.79 (s, 3 H, 1'-H), 3.90 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.94 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 7-H_b), 4.08 (d $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.20 (s, 1 H, 17b-H), 4.24 (d $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 5.31 (s, 1 H, 12b-H), 6.80 (d $J = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.84-6.95 (m, 3 H, 2-H, 9-H és 12-H), 6.96 (dd $J = 8.9$ és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.14 (m, 1 H, 3-H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 1-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.4 (C-2'), 28.9 (C-3'), 31.3 (C-17b), 45.1 (C-6a), 55.8 (C-1'), 66.0 (C-7), 68.1 (C-6), 73.5 (C-12b), 87.9 (C-17a), 115.4 (C-2), 116.8 (C-4), 117.4 (C-17c), 118.1 (C-9), 118.4 (C-10), 122.1 (C-12), 123.1 (C-12a), 128.3 (C-3), 130.0 (C-1), 146.6 (C-8a), 150.8 (C-15), 152.2 (C-13a), 153.1 (C-4a), 154.1 (C-11), 164.0 (C-17). IR (KBr) ν : 756, 1042, 1229, 1277, 1497, 1640, 1702, 2834, 2898, 2928, 2954, 3006 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ [M+Na]⁺-ra számolt 457.1370, mért 457.1373.

rac-(6aR*,12bS*,17bR*)-14,16-dietil-11-metoxi-15-tioxo-14,15,16,17b-tetrahidro-12bH,17H-dikromeno[3',4':5,6.4'',3'':4,5]pirano[2,3-d]pirimidin-17-on [*rac*-(6aR*,12bS*,17bR*)-15b-O]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **13b** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6aR*,12bS*,17bR*)-15b-O narancssárga kristály (88%), op: 204-206°C. $R_f = 0.15$ (hexán/etil-acetát 3:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (t $J = 6.9$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 5'-H), 3.80 (s, 3 H, 1'-H), 3.89 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.93 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 7-H_b), 4.09 (d $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.25 (m, 2 H, 17b-H és 6-H_b), 4.36 – 4.54 (m, 2 H, 2'-H), 4.66 (m, 2 H, 4'-H), 5.33 (s, 1 H, 12b-H), 6.82 (d $J = 8.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.85-7.01 (m, 4 H, 2-H, 9-H, 10-H és 12-H), 7.16 (m, 1 H, 3-H), 7.37 (d $J = 7.8$ Hz, 1 H, 1-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 11.8 (C-3'), 12.6 (C-5'), 30.7 (C-6a), 31.5 (C-17b), 43.9 (C-2'), 44.5 (C-4'), 55.8 (C-1'), 66.1 (C-7), 68.0 (C-6), 73.6 (C-12b), 92.6 (C-17a), 115.4 (C-2), 116.9 (C-4), 117.2 (C-17c), 118.2 (C-9), 118.5 (C-10), 122.2 (C-12), 122.4 (C-12a), 128.5 (C-3), 130.0 (C-1), 146.6 (C-8a), 152.3 (C-13a), 152.8 (C-4a), 154.2 (C-11), 161.9 (C-17), 175.3 (C-15). IR (KBr) ν : 758, 1043, 1111, 1217, 1279, 1489, 1637, 1672, 2928, 2981 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$ [M+Na]⁺-ra számolt 501.1455, mért 501.1457.

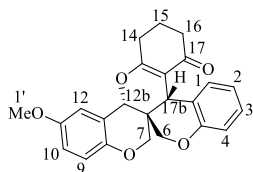
rac-(6aS*,12bR*,17bR*)-11-metoxi-14,15,16,17b-tetrahidro-12bH,17H-dikromeno[4,3-b:3',4'-c]kromén-17-on [*rac*-(6aS*,12bR*,17bR*)-15c-O]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **13c** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6aS*,12bR*,17bR*)-15c-O halványsárga kristály (58%), op: 189-191°C. $R_f = 0.38$ (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.00 (m, 2 H, 15-H), 2.42 (m, 3 H, 16-H és 14-H_a), 2.61 (m, 1 H, 14-H_b), 3.78 (s, 3 H, 1'-H), 3.82 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.87 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 7-H_b), 4.02 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.06 (s, 1 H, 17b-H), 4.22 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 5.05 (s, 1 H, 12b-H), 6.79 (d $J = 8.0$ Hz, 1 H, 4-H), 6.83 – 6.86 (m, 2 H, 2-H és 9-H), 6.88 – 6.95 (m, 2 H, 10-H és 12-H), 7.12 (m, 2 H, 1-H és 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.5

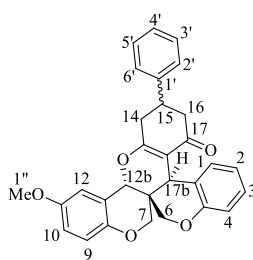
(C-15), 28.9 (C-14), 29.8 (C-17b), 30.2 (C-6a), 37.0 (C-16), 55.8 (C-1'), 66.3 (C-7), 68.5 (C-6), 70.6 (C-12b), 112.3 (C-17a), 115.5 (C-2), 116.7 (C-4), 117.8 (C-9), 118.1 (C-10), 118.6 (C-17c), 121.8 (C-12), 123.5 (C-12a), 127.8 (C-3), 130.1 (C-1), 146.6 (C-8a), 152.4 (C-4a), 154.0 (C-11), 168.9 (C-13a), 198.5 (C-17). IR (KBr) ν : 755, 943, 1042, 1216, 1381, 1497, 1612, 1650 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 413.1359, mért 413.1361.

rac-(6aR*,12bS*,17bR*)-11-metoxi-14,15,16,17b-tetrahidro-12bH,17H-dikromeno[4,3-*b*:3',4'-*c*]kromén-17-on [*rac*-(6aR*,12bS*,17bR*)-*epi*-15c-O]



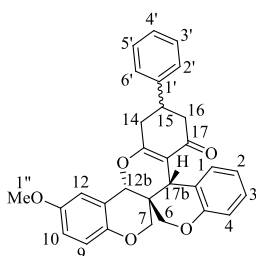
A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **13c** reakciójával állítottuk elő, a nyerstegetéket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6aR*,12bS*,17bR*)-*epi*-15c-O halványásárga por (25%), op: 120-123°C. R_f = 0.14 (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03 (m, 2 H, 15-H), 2.39 (m, 2 H, 16-H_a és 14-H_a), 2.48 (m, 1 H, 14-H_b), 2.68 (d, J = 17.7 Hz, 1 H, 16-H_b), 3.44 (d, J = 11.4 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.80 (m, 4 H, 1'-H és 7-H_b), 3.88 (d, J = 10.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.11 (s, 1 H, 17b-H), 4.17 (d, J = 10.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.62 (s, 1 H, 12b-H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, 1-H), 6.78 – 6.82 (m, 2 H, 12-H és 9-H), 6.86 (m, 2 H, 2-H és 4-H), 6.91 (dd, J = 8.9 és 2.9 Hz, 1 H, 10-H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.5 (C-15), 29.1 (C-14), 34.6 (C-17b), 35.5 (C-6a), 36.9 (C-16), 55.8 (C-1'), 63.1 (C-7), 69.5 (C-6), 74.8 (C-12b), 110.9 (C-17a), 114.7 (C-12), 116.3 (C-4), 117.6 (C-9), 117.7 (C-17c), 118.3 (C-10), 120.6 (C-2), 123.1 (C-12a), 126.6 (C-1), 127.9 (C-3), 148.5 (C-8a), 153.5 (C-4a), 154.5 (C-11), 170.9 (C-13a), 196.7 (C-17). IR (KBr) ν : 757, 1006, 1041, 1220, 1276, 1377, 1454, 1613, 1654 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 413.1359, mért 413.1360.

rac-(6aS*,12bR*,15R*,17bR*) és *rac*-(6aS*,12bR*,15S*,17bR*)-11-metoxi-15-fenil-14,15,16,17b-tetrahidro-12bH,17H-dikromeno[4,3-*b*:3',4'-*c*]kromén-17-on [*rac*-(6aS*,12bR*,15R*,17bR*)-15d-O és *rac*-(6aS*,12bR*,15S*,17bR*)-15d-O]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **13d** reakciójával állítottuk elő, a nyerstegetéket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(6aS*,12bR*,15R*,17bR*)-2d-O és *rac*-(6aS*,12bR*,15S*,17bR*)-2d-O keveréke sárga amorf szilárd anyag (70%). R_f = 0.61 (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.61 – 2.78 (m, 4 H, 14-H és 16-H), 2.85 – 2.98 (m, 2 H, 14-H), 3.34 – 3.47 (m, 1 H, 15-H), 3.80 (s, 3 H, 1'-H), 3.85 – 3.93 (m, 2 H, 7-H), 3.98 – 4.04 (m, 1 H, 7-H_b), 4.07 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.13 és 4.15 (s, 1 H, 17b-H), 4.27 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 5.12 és 5.16 (s, 1 H, 12b-H), 6.82 – 6.88 (m, 1 H, 4-H), 6.88 – 6.93 (m, 2 H, 9-H és 10-H), 6.92 – 7.01 (m, 2 H, 2-H és 12-H), 7.13 – 7.22 (m, 2 H, 3-H és 4'-H), 7.22 – 7.32 (m, 3 H, 2'-H, 6'-H és 1-H), 7.32 – 7.42 (m, 2 H, 3'-H és 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 29.9 és 30.0 (C-17b), 30.2 és 30.4 (C-6a), 36.1 és 36.3 (C-16), 38.1 és 39.4 (C-15), 44.0 és 44.2 (C-14), 55.8 (C-1''), 66.2 és 66.3 (C-7), 68.5 és 68.5 (C-6), 70.9 és 71.0 (C-12b), 112.1 és 112.2 (C-17a), 115.5 és 115.5 (C-2), 116.8 (C-4), 117.9 (C-9), 118.2 és 118.3 (C-10), 118.5 és 118.5 (C-17c), 121.8 és 122.0 (C-12), 123.2 és 123.4 (C-12a), 126.7 (C-2' és C-6'), 127.2 (C-1), 128.0 (C-3), 128.8 és 128.9 (C-3' és C-5'), 130.1 (C-4'), 142.3 és 142.4 (C-1'), 146.6 (C-8a), 152.4 és 152.5 (C-4a), 154.0 (C-11), 167.8 és 168.3 (C-13a), 197.5 és 198.1 (C-17). IR (KBr) ν : 700, 758, 1042, 1217, 1497, 1619 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 489.1672, mért 489.1674.

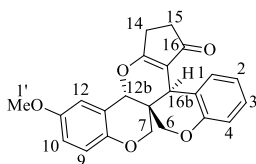
rac-(6aS*,12bR*,15R*,17bS*) és *rac*-(6aS*,12bR*,15S*,17bS*)-11-metoxi-15-fenil-14,15,16,17b-tetrahidro-12bH,17H-dikromeno[4,3-*b*:3',4'-*c*]kromén-17-on [*rac*-(6aS*,12bR*,15R*,17bS*)-*epi*-15d-O és *rac*-(6aS*,12bR*,15S*,17bS*)-*epi*-15d-O]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **13d** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 4:1), *rac*-(6aS*,12bR*,15S*,17bS*)-*epi*-**15d-O** és *rac*-(6aS*,12bR*,15S*,17bS*)-*epi*-**15d-O** keveréke sárga amorf szilárd anyag (12%). A keveréket flash kromatográfiával elválasztottuk, de csak a másodjára eluálódó komponnst tudtuk izolálni.

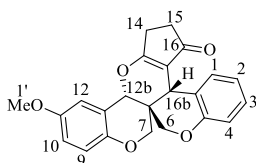
epi-**15d-O** másodjára eluálódó izomere sárga amorf szilárd anyag (6,5%). $R_f = 0.32$ (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.57 – 2.77 (m, 3 H, 16-H és 14-H_a), 2.92 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 3.49 (m, 2 H, 15-H és 7-H_a), 3.79 (s, 3 H, 1'-H), 3.86 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.91 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.16 (s, 1 H, 17b-H), 4.20 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.67 (s, 1 H, 12b-H), 6.73 – 6.85 (m, 2 H, 2-H és 12-H), 6.85 – 7.00 (m, 3 H, 4-H, 9-H és 10-H), 7.10 – 7.23 (m, 1 H, 4'-H), 7.23 – 7.34 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 5'-H és 6'-H), 7.32 – 7.45 (m, 2 H, 1-H és 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 29.8 (C-6a), 34.8 (C-17b), 35.6 (C-6a), 36.8 (C-16), 37.5 (C-15), 44.1 (C-14), 55.9 (C-1'), 63.2 (C-7), 69.6 (C-6), 75.2 (C-12b), 110.9 (C-17a), 114.9 (C-2), 116.4 (C-4), 117.7 (C-17c), 117.8 (C-9), 118.5 (C-10), 120.8 (C-12), 123.1 (C-12a), 126.7 (C-3), 126.8 (C-2' és C-6'), 127.3 (C-1), 128.2 (C-4'), 129.0 (C-3' és C-5'), 142.2 (C-1'), 148.7 (C-8a), 153.6 (C-4a), 154.6 (C-11), 170.4 (C-13a), 195.8 (C-17). IR (KBr) ν : 1045, 1222, 1497, 1611, 1710, 2854, 2925 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ [M+Na]⁺-ra számolt 489.1672, mért 489.1672.

rac-(6aS*,12bR*,16bR*)-11-metoxi-14,16b-dihidro-12bH-kromeno[3',4':3,4]ciklopenta[5,6]pirano[3,2-c]kromén-16(15H)-on [*rac*-(6aS*,12bR*,16bR*)-**15e-O**]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **13e** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:2), *rac*-(6aS*,12bR*,16bR*)-**15e-O** halványsárga amorf szilárd anyag (28%). $R_f = 0.39$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.54 (m, 4 H, 14-H és 15-H), 3.73 (s, 1 H, 16b-H), 3.80 – 3.83 (m, 4 H, 1'-H és 7-H_a), 3.91 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.95 (d $J = 11.7$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.25 (d $J = 11.7$ Hz, 1 H, 6-H_b), 5.17 (s, 1 H, 12b-H), 6.81 (d $J = 8.3$ Hz, 1 H, 4-H), 6.88 (m, 2 H, 9-H és 10-H), 6.94 (m, 2 H, 2-H és 12-H), 7.14 (m, 1 H, 3-H), 7.66 (d $J = 7.8$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.3 (C-14), 30.8 (C-16b), 31.1 (C-6a), 33.6 (C-15), 55.8 (C-1'), 66.1 (C-7), 68.5 (C-6), 73.5 (C-12b), 115.1 (C-9), 116.1 (C-16a), 116.9 (C-4), 117.9 (C-10), 118.1 (C-12a), 118.4 (C-2), 122.2 (C-12), 123.0 (C-16c), 128.1 (C-3), 130.7 (C-1), 146.6 (C-8a), 152.3 (C-4a), 154.1 (C-11), 180.5 (C-13a), 204.3 (C-17). IR (KBr) ν : 1213, 1236, 1271, 144, 1455, 1489, 1498, 1555, 1629, 1726, 1748 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ [M+Na]⁺-ra számolt 399.1203, mért 399.1204.

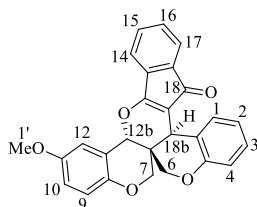
rac-(6aS*,12bR*,16bS*)-11-metoxi-14,16b-dihidro-12bH-kromeno[3',4':3,4]ciklopenta[5,6]pirano[3,2-c]kromén-16(15H)-on [*rac*-(6aS*,12bR*,16bS*)-*epi*-**15e-O**]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **13e** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:2), *rac*-(6aS*,12bR*,16bS*)-*epi*-**15e-O** halványsárga kristály (18%), op: 178-181°C. $R_f = 0.22$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.57 (m, 2 H, 14-H), 2.66 (m, 2 H, 15-H), 3.69 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.77 (d $J = 11.8$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.81 (s, 3 H, 1'-H), 3.87 (d $J = 10.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.18 (m, 2 H, 16b-H és 6-H_b), 4.82 (s, 1 H, 12b-H), 6.85 (m, 3 H, 4-H, 9-H és 10-H), 6.94 (m, 2 H, 2-H és 12-H), 7.19 (t $J = 7.7$ Hz, 1 H, 3-H), 7.74 (d $J = 7.7$ Hz, 1 H, 1-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.6 (C-14), 33.5 (C-15), 33.8 (C-6a), 35.6 (C-16b), 55.8 (C-1'),

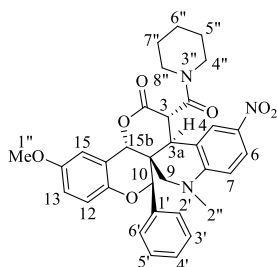
62.4 (C-7), 68.8 (C-6), 76.9 (C-12b), 113.0 (C-16a), 114.7 (C-9), 115.5 (C-12a), 116.1 (C-4), 117.6 (C-10), 118.0 (C-16c), 118.6 (C-12), 121.2 (C-2), 128.5 (C-3), 128.6 (C-1), 148.2 (C-8a), 153.7 (C-4a), 153.8 (C-11), 182.2 (C-13a), 202.4 (C-17). IR (KBr) ν : 760, 1046, 1218, 1281, 1387, 1498, 1620, 1691, 2925, 3060 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 399.1203, mért 399.1204.

rac-(6aS*,12bR*,18bR*)-11-metoxi-12bH-kromeno[3',4':3,4]indeno[2',1':5,6]pirano[3,2-c]kromén-18(18bH)-on [*rac*-(6aS*,12bR*,18bR*)-15f-O]



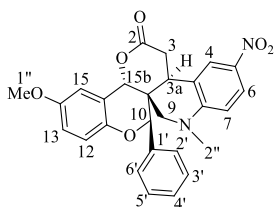
A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **13f** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(6aS*,12bR*,18bR*)-15f-O narancssárga por (42%), op: 214-217°C. R_f = 0.46 (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.86 (s, 4 H, 1'-H és 18b-H), 3.91 (dd J = 11.6 és 1.9 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.01 (d J = 11.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.13 (d J = 11.6 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.32 (d J = 11.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 5.34 (s, 1 H, 12b-H), 6.85 (d J = 8.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.90 (m, 1 H, 10-H), 6.99 (m, 3 H, 2-H, 9-H és 12-H), 7.14 (m, 2 H, 3-H és 16-H), 7.29 (m, 2 H, 15-H és 17-H), 7.48 (m, 1 H, 14-H), 7.68 (d J = 7.9 Hz, 1 H, 1-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 30.7 (C-18b), 32.0 (C-6a), 55.8 (C-1'), 66.3 (C-7), 68.7 (C-6), 73.9 (C-12b), 108.5 (C-18a), 115.4 (C-9), 116.9 (C-4), 117.9 (C-10), 118.1 (C-18c), 118.3 (C-12), 118.6 (C-16), 121.3 (C-14), 122.1 (C-2), 122.8 (C-12a), 128.1 (C-3), 130.4 (C-17), 131.1 (C-1), 132.2 (C-15), 133.1 (C-17a), 137.0 (C-13b), 146.7 (C-8a), 152.5 (C-4a), 154.0 (C-11), 170.3 (C-13a), 193.8 (C-17). IR (KBr) ν : 1217, 1410, 1497, 1592, 1631, 1696 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 447.1203, mért 447.1205.

(3S,3aS,9aS,10R,15bR)-14-metoxi-8-metil-5-nitro-10-fenil-3-(piperidin-1-ilkarbonil)-3,3a,8,9-tetrahidro-2H,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-2-on [(3S,3aS,9aS,10R,15bR)-121g-Ph]



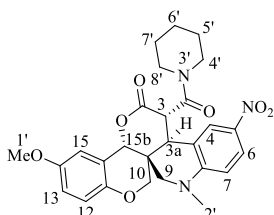
A terméket az A általános módszerrel, (*R*)-**12a** és **13g** reakciójával állítottuk elő, a reakció lejárásodása után az elegyet egy éjszakát szobahőn kevertettük, hogy beálljon a C-3 epimerizáció egyensúly. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), (3S,3aS,9aS,10R,15bR)-121g-Ph sárga por (66%), op: 245-248°C. R_f = 0.21 (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80 (dd J = 12.3 és 6.1 Hz, 1 H, 7''-H_a), 1.51 (m, 5 H, 5''-H, 6''-H, 7''-H_b), 3.00 (s, 3 H, 2''-H), 3.04 (s, 2 H, 9-H_a és 8''-H_a), 3.38 (m, 3 H, 4''-H_a, 8''-H_b és 9-H_b), 3.71 (d J = 13.0 Hz, 1 H, 4''-H_b), 3.81 (s, 3 H, 1''-H), 3.84 (d J = 11.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.13 (d J = 10.7 Hz, 1 H, 3a-H), 5.04 (s, 1 H, 10-H), 5.40 (s, 1 H, 15b-H), 6.70 (d J = 9.1 Hz, 1 H, 7-H), 6.93 (m, 2 H, 12-H és 13-H), 7.05 (s, 1 H, 15-H), 7.19 (m, 2 H, 2'-H és 6'-H), 7.31 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H és 5'-H), 7.81 (d J = 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 8.04 (dd J = 9.1 és 2.1 Hz, 1 H, 6-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.2 és 24.5 (C-6''), 25.4 és 25.5 (C-5''), 26.2 és 26.4 (C-7''), 37.5 (C-9a), 38.2 (C-3a), 39.2 (C-2''), 42.5 és 43.8 (C-4''), 47.5 és 47.7 (C-8''), 49.4 (C-3), 51.9 (C-9), 55.8 (C-1''), 74.9 (C-15b), 79.0 (C-10), 110.4 (C-7), 112.6 (C-15), 117.9 (C-13), 118.2 (C-12), 118.5 (C-15a), 122.1 (C-3b), 125.2 (C-6), 126.0 (C-4), 127.4 (C-2' és C-6'), 128.7 (C-3' és C-5'), 129.0 (C-4'), 136.0 (C-1'), 138.5 (C-5), 147.2 (C-11a), 150.6 (C-7a), 154.5 (C-14), 164.6 (C-2), 166.4 (C=O). IR (KBr) ν : 1013, 1034, 1127, 1231, 1298, 1498, 1605, 1644, 1726 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 606.2211, mért 606.2214. CD $[\text{nm}$ ($\Delta\epsilon$), ACN] (195.0 $\mu\text{g}/4$ ml): 383 (-4.36), 300.5 (2.47), 249.5sh (3.11), 222 (13.51), 208 (-11.28), 199.5 (4.90), 191.5 (-45.90). $[\alpha]_D^{20}$ = -129.2° (c =1.03 g/100 ml in CHCl_3).

(3aS,9aS,10R,15bR)-14-metoxi-8-metil-5-nitro-10-fenil-3,3a,8,9-tetrahidro-2H,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-2-on [(3aS,9aS,10R,15bR)-**121g-Ph-dec**]



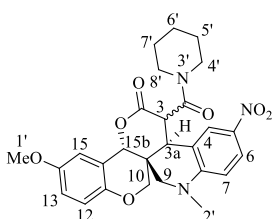
A terméket az A általános módszerrel, (R)-**12a** és **13g** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyerste-terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), (3aS,9aS,10R,15bR)-**121g-Ph-dec** sárga por (50%), op: 250-253°C. $R_f = 0.18$ (hexán/etil-acetát 2:1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.74 (dd $J = 16.9$ és 11.7 Hz, 1 H, 3- H_a), 2.89 (m, 1 H, 3- H_b), 2.95 (s, 3 H, 2''-H), 3.29 (m, 2 H, 9-H), 3.39 (m, 1 H, 3a-H), 3.81 (s, 3 H, 1''-H), 4.98 (s, 1 H, 15b-H), 5.12 (s, 1 H, 10-H), 6.43 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.96 (s, 2 H, 12-H és 13-H), 7.02 (s, 1 H, 15-H), 7.22 (m, 5 H, Ph), 7.89 (m, 2 H, 4-H és 6-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 35.2 (C-3a), 37.2 (C-3), 38.7 (C-9a), 39.3 (C-2''), 50.2 (C-9), 56.1 (C-1''), 76.0 (C-10), 79.5 (C-15b), 110.5 (C-7), 113.4 (C-15), 118.1 (C-15a), 118.4 (C-13), 118.7 (C-12), 121.8 (C-3b), 125.0 (C-6), 125.3 (C-4), 127.5 (C-2' és C-6'), 128.1 (C-3' és C-5'), 129.1 (C-4'), 135.8 (C-1'), 138.4 (C-5), 148.0 (C-11a), 149.9 (C-7a), 154.9 (C-14), 170.1 (C-2). IR (KBr) ν : 1299, 1498, 1604, 1750, 2925, 3064 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 495.1527, mért 495.1528. CD [nm ($\Delta\epsilon$), ACN] (163.1 $\mu\text{g}/4$ ml): 410.5 (0.56), 363 (-0.61), 310 (-2.32), 255.5 (2.34), 223.5 (11.80), 208.5 (-23.05), 199 (8.30), 191 (-39.35). $[\alpha]_D = -84.4^\circ$ ($c=1.02$ g/100 ml in CHCl_3).

rac-(3S*,3aS*,9aS*,15bR*)-14-metoxi-8-metil-5-nitro-3-(piperidin-1-ilkarbonil)-3,3a,8,9-tetrahidro-2H,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-2-on [*rac*-(3S*,3aS*,9aS*,15bR*)-**121g**]



A terméket az A általános módszerrel, **12b** és **13g** reakciójával állítottuk elő, a reakció lejárásdósa után az elegyet egy éjszakát szobahőn kevertettük, hogy beálljon a C-3 epimerizációs egyensúly. A nyerste-terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/etil-acetát 5:5:1), *rac*-(3S*,3aS*,9aS*,15bR*)-**121g** sárga por (20%), op: 239-242°C. $R_f = 0.39$ (hexán/etil-acetát 1:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ 0.60 – 0.75 (m, 1 H, 7'- H_a), 1.10 – 1.24 (m, 1 H, 5'- H_a), 1.41 – 1.54 (m, 4 H, 6'-H, 5'- H_b és 7'- H_b), 3.08 – 3.25 (m, 5 H, 2'-H, 8'- H_a és 4'- H_a), 3.26 – 3.38 (m, 2 H, 9- H_a és 8'- H_b), 3.71 – 3.85 (m, 4 H, 4'- H_b és 1'-H), 3.95 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 3a-H), 3.97 – 4.10 (m, 3 H, 10-H és 9- H_b), 4.25 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 3-H), 5.66 (s, 1 H, 15b-H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 12-H), 6.88 – 6.95 (m, 2 H, 7-H és 13-H), 7.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 15-H), 7.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H), 8.09 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1 H, 6-H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, acetone- d_6) δ 25.2 (C-6'), 26.5 (C-5'), 27.2 (C-7'), 33.1 (C-9a), 37.0 (C-3a), 39.3 (C-2'), 44.1 (C-4'), 47.2 (C-3), 48.0 (C-8'), 52.8 (C-9), 56.1 (C-1'), 69.3 (C-10), 77.1 (C-15b), 111.2 (C-7), 113.9 (C-15), 117.5 (C-13), 118.5 (C-12), 121.2 (C-3b), 122.0 (C-15a), 126.1 (C-6), 126.9 (C-4), 138.0 (C-5), 148.4 (C-11a), 150.9 (C-7a), 155.6 (C-14), 166.0 (C=O), 166.6 (C-2). IR (KBr) ν : 1051, 1185, 1215, 1294, 1323, 1498, 1604, 1630, 1738, 3453, 3584 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 530.1898, mért 530.1895.

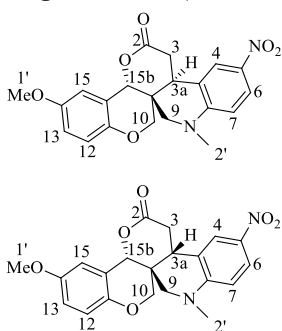
rac-(3R*,3aR*,9aS*,15bR*)- és *rac*-(3S*,3aR*,9aS*,15bR*)-14-metoxi-8-metil-5-nitro-3-(piperidin-1-ilkarbonil)-3,3a,8,9-tetrahidro-2H,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-2-on [*rac*-(3R*,3aS*,9aS*,15bR*)-*epi*-**121g** és *rac*-(3S*,3aS*,9aS*,15bR*)-*epi*-**121g**]



A terméket az A általános módszerrel, **12b** és **13g** reakciójával állítottuk elő, a reakció lejártszódása után az elegyet egy éjszakát szobahőn kevertettük, hogy beálljon a C-3 epimerizációs egyensúly. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/kloroform/etil-acetát 5:5:1), *rac*-(3*R**,3*aS**,9*aS**,15*bR**)-*epi*-**121g** és *rac*-(3*S**,3*aS**,9*aS**,15*bR**)-*epi*-**121g** keveréke sárga por (22%), op: 302-305°C. $R_f = 0.31$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 1.49 – 1.99 (m, 6 H, 5'-H, 6'-H és 7'-H), 2.69 (dd, $J = 15.1, 12.5$ Hz, 1 H, 7'-H_a), 2.87 – 3.01 (m, 2 H, 3a-H és 7'-H_b), 3.08 és 3.10 (s, 3 H, 2'-H), 3.12 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.27 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H, 9-H_b), 3.32 – 3.43 (m, 4 H, 9-H és 8'-H), 3.47 – 3.57 (m, 2 H, 4'-H), 3.69 – 3.77 (m, 2 H, 8'-H_a és 10-H_a), 3.79 (s, 3 H, 1'-H), 3.83 (dd, $J = 11.4, 1.4$ Hz, 1 H, 10-H_a), 3.89 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 10-H_b), 3.92 – 3.97 (m, 2 H, 10-H_b és 8'-H_b), 4.00 (d, $J = 11.3$ Hz, 2 H, 3-H és 4'-H_b), 4.49 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 3a-H), 4.93 és 5.08 (s, 1 H, 15b-H), 6.55 és 6.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.82 – 6.86 (m, 2 H, 12-H és 15-H), 6.87 – 6.96 (m, 2 H, 13-H és 15-H), 7.68 – 7.72 (m, 1 H, 4-H), 8.02 – 8.11 (m, 1 H, 6-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.5 (C-5'), 25.2 (C-6'), 25.5 (C-6'), 25.8 (C-7'), 26.4 (C-5'), 29.7 és 31.6 (C-9a), 34.2 (C-3a), 36.8 (C-7'), 38.7 (C-3a), 39.4 (C-2'), 42.5 (C-4'), 43.8 (C-3), 44.3 (C-4'), 47.4 és 48.2 (C-8'), 50.7 és 53.9 (C-9), 55.8 (C-1'), 61.7 és 66.8 (C-10), 74.8 és 78.3 (C-15b), 109.2 és 111.0 (C-7), 113.7 és 114.6 (C-15), 117.6 és 117.8 (C-15a), 118.0 (C-12), 118.2 (C-13), 118.4 (C-12), 118.9 (C-3b), 119.0 (C-13), 120.9 (C-3b), 121.7 (C-4), 125.0 és 125.6 (C-6), 137.4 és 138.6 (C-5), 147.4 és 147.7 (C-11a), 149.5 és 150.1 (C-7a), 154.2 és 154.6 (C-14), 164.5 (C-2), 165.2 (C=O), 170.1 (C-2). IR (KBr) ν : 1051, 1185, 1215, 1294, 1323, 1498, 1604, 1630, 1738, 3453, 3584 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 530.1898, mért 530.1895.

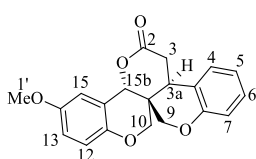
rac-(3*aS**,9*aR**,15*bS**)- és (3*aS**,9*aR**,15*bR**)-14-metoxi-8-metil-5-nitro-3,3a,8,9-tetrahidro-2*H*,15*bH*-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-2-on [*rac*-(3*aS**,9*aR**,15*bS**)-**121g-dec** és *rac*-(3*aS**,9*aR**,15*bR**)-*epi*-**121g-dec**]



A terméket az A általános módszerrel, **12b** és **13g** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyersteget metanolból átkristályosítottuk, *rac*-(3*aS**,9*aR**,15*bS**)-**121g-dec** és *rac*-(3*aS**,9*aR**,15*bR**)-*epi*-**121g-dec** keveréke sárga por (85%). $R_f = 0.46$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.78 (m, 1 H, 3-H_a), 2.93 (m, 1 H, 3-H_b), 3.05 (m, 5 H, 9-H_a, 2'-H és 3a-H), 3.13 (d $J = 12.8$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.68 (m, 1 H, 9-H_b), 3.56 (d $J = 12.0$ Hz, 1 H, 10-H_a), 3.61 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_a), 3.72 (m, 4 H, 3a-H és 1'-H), 3.88 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_b), 3.96 (d $J = 12.0$ Hz, 1 H, 10-H_b), 5.18 és 5.20 (s, 1 H, 15b-H), 6.75 és 6.84 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.92 (m, 3 H, 12-H, 13-H és

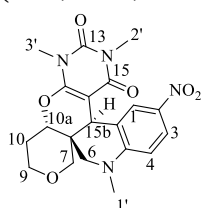
15-H), 7.79 (s, 1 H, 4-H), 8.00 (m, 1 H, 6-H), 8.09 (d $J = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 29.9 és 30.8 (C-3), 33.4 és 34.6 (C-3a), 35.6 és 36.7 (C-9a), 39.6 és 40.7 (C-2'), 49.7 és 53.0 (C-9), 56.0 (C-1'), 61.2 és 66.6 (C-10), 73.7 és 77.4 (C-15b), 109.9 és 111.6 (C-7), 114.6 és 115.5 (C-15), 117.7-118.4 (C-12 és C-13), 119.3 és 119.4 (C-15a), 120.3 és 121.7 (C-3b), 122.1 (C-4), 124.8 és 125.5 (C-6), 126.1 (C-4), 136.4 és 137.3 (C-5), 147.7 és 147.9 (C-11a), 150.1 és 151.0 (C-7a), 154.0 és 154.2 (C-14), 167.9 és 171.0 (C-2). IR (KBr) ν : 1292, 1323, 1498, 1604, 1764 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 419.1214, mért 419.1213.

rac-(3*aS**,9*aR**,15*bR**)-14-metoxi-3,3a-dihidro-2*H*,15*bH*-pirano[3,2-*c*:3,4-*c'*]dikromén-2-on [*rac*-(3*aS**,9*aR**,15*bR**)-**121g-O-dec**]



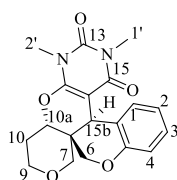
A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **13g** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(3aS*,9aR*,15bR*)-**121g-O-dec** narancssárga por (26%), op: 126-128°C. $R_f = 0.47$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.77-2.84 (m, 2 H, 3a-H és 3-H_a), 3.07 (d $J = 12.4$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.73-3.79 (m, 2 H, 10-H_a és 9-H_a), 3.80 (s, 3 H, 1'-H), 4.10 (d $J = 11.2$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.17 (d $J = 11.2$ Hz, 1 H, 9-H_b), 4.82 (s, 1 H, 15b-H), 6.91 (m, 3 H, 15-H, 13-H és 12-H), 6.99 (d $J = 8.1$ Hz, 1 H, 7-H), 7.05 (t $J = 7.5$ Hz, 1 H, 5-H), 7.25 (m, 2 H, 4-H és 6-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 33.1 (C-3a), 36.6 (C-3), 37.3 (C-9a), 55.8 (C-1'), 64.1 (C-10), 65.3 (C-9), 73.1 (C-15b), 114.0 (C-12), 117.0 (C-15a), 117.7 (C-7), 118.4 (C-13), 118.7 (C-15), 121.4 (C-3b), 122.3 (C-5), 128.6 (C-4), 129.2 (C-6), 148.1 (C-11a), 154.3 (C-7a), 154.3 (C-14), 171.3 (C-2). IR (KBr) ν : 1226, 1281, 1498, 1697, 1748 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 361.1046, mért 361.1048.

rac-(6aS*,10aS*,15bS*)-5,12,14-trimetil-2-nitro-10,10a,12,15b-tetrahidro-6H,9H-pirano[4',3':2,3]pirimido[5',4':5,6]pirano[3,4-c]kinolin-13,15(5H,14H)-dion [*rac*-(6aS*,10aS*,15bS*)-**124a**]:



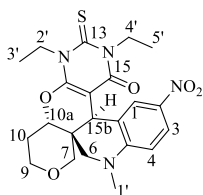
A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **13a** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 1:1), *rac*-(6aS*,10aS*,15bS*)-**124a** narancssárga por (45%), op: 296-299°C. $R_f = 0.20$ (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.94 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.15 – 2.23 (m, 1 H, 10-H_b), 3.07 (s, 3 H, 1'-H), 3.36 (s, 3 H, 2'-H), 3.43 (s, 5 H, 3'-H és 7-H), 3.51 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.60 (t, $J = 11.9$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.76 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.90 (bs, 2 H, 15b-H és 9-H_b), 4.53 (bs, 1 H, 10a-H), 6.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 4-H), 7.91 (bd, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 3-H), 8.03 (s, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (C-10), 28.4 (C-2'), 28.7 (C-3'), 31.7 (C-6a), 33.3 (C-15b), 39.7 (C-1'), 55.8 (C-6), 62.5 (C-9), 69.1 (C-7), 74.5 (C-10a), 88.0 (C-15a), 110.3 (C-4), 122.7 (C-15c), 124.4 (C-3), 126.7 (C-1), 138.6 (C-2), 149.0 (C-11a), 150.7 (C-13), 154.6 (C-4a), 163.7 (C-15); IR (KBr) ν : 2945, 2859, 1706, 1637, 1496, 1300, 1128, 1078 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 437.1431, mért 437.1432.

rac-(6aR*,10aS*,15bR*)-12,14-dimetil-10,10a,12,15b-tetrahidro-9H,13H-kromeno[4',3':4,5]pirano[3',4':5,6]pirano[2,3-d]pirimidin-13,15(14H)-dion [*rac*-(6aR*,10aS*,15bR*)-**124a-O**]:



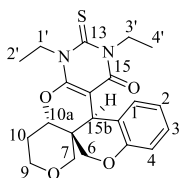
A terméket a B általános módszerrel, **122c** és **13a** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket hideg éteren eldörszöltük, a kivált terméket szűrtük. *rac*-(6aR*,10aS*,15bR*)-**4a-O** fehér por (25%), op: 189-192°C. $R_f = 0.40$ (hexán/etil-acetát 3:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.97 (bd, $J = 15.0$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.42 (m, 1 H, 10-H_b), 3.38 (s, 3 H, 1'-H), 3.45 (s, 5 H, 2'-H és 7-H), 3.62 (t, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.90 (s, 1 H, 15b-H), 3.95 (dd, $J = 11.8$ és 5.2 Hz, 1 H, 9-H_b), 4.01 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.78-4.81 (m, 2 H, 10a-H és 6-H_b), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.90 (m, 1 H, 2-H), 7.13 (m, 1 H, 3-H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (C-10), 28.4 és 28.8 (C-1' és C-2'), 31.6 (C-6a), 32.1 (C-15b), 62.6 (C-9), 67.7 (C-7), 69.5 (C-6), 73.6 (C-10a), 88.5 (C-15a), 116.7 (C-4), 122.0 (C-2), 123.6 (C-15c), 128.1 (C-3), 130.4 (C-1), 150.7 (C-13), 152.2 (C-11a), 154.7 (C-4a), 164.1 (C-15); IR (KBr) ν : 2946, 2873, 2856, 1709, 1628, 1489, 1226, 1056 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 379.1264, mért 379.1264.

rac-(6aS*,10aS*,15bS*)-12,14-dietil-5-metil-2-nitro-13-tioxo-5,6,10,10a,12,13,14,15b-oktahidro-9H,15H-pirano[4',3':2,3]pirimido[5',4':5,6]pirano[3,4-c]kinolin-15-on [*rac*-(6aS*,10aS*,15bS*)-**124b**]:



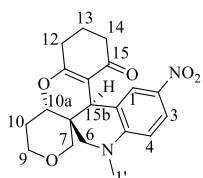
A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **13b** reakciójával állítottuk elő, szobahőre hűtve a termék kiválik, szűrtük és hideg étterrel mostuk. A szűrletet bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 1:1), *rac*-(6aS*,10aS*,15bS*)-**124b** sárga por (78%), op: 307-311°C. $R_f = 0.71$ (hexán/etil-acetát 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.98 (bd, $J = 15.0$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.24 (m, 1 H, 10-H_b), 3.10 (s, 3 H, 1'-H), 3.41 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.52 (m, 2 H, 7-H_b és 6-H_a), 3.64 (td, $J = 12.4$ és 2.0 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.80 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.95 (m, 1 H, 9-H_b), 4.00 (s, 1 H, 15b-H), 4.47 (dd, $J = 13.5$ és 7.0 Hz, 1 H, 2'-H_a), 4.57 (bs, 1 H, 10a-H), 4.68 (m, 3 H, 4'-H és 2'-H_b), 6.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.93 (dd, $J = 9.2$ és 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.07 (bs, 1 H, 1-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 11.6 (C-3'), 12.9 (C-5'), 27.5 (C-10), 31.4 (C-6a), 33.4 (C-15b), 39.8 (C-1'), 43.9 (C-2'), 44.3 (C-4'), 55.6 (C-6), 62.7 (C-9), 69.0 (C-7), 74.7 (C-10a), 93.0 (C-15a), 110.4 (C-4), 122.0 (C-15c), 124.4 (C-3), 126.7 (C-1), 138.7 (C-2), 148.9 (C-11a), 154.4 (C-4a), 161.7 (C-15), 175.2 (C-13); IR (KBr) ν : 2978, 2933, 2871, 1698, 1632, 1604, 1393, 1319, 1286, 1110 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 481.1516, mért 481.1516.

rac-(6aR*,10aS*,15bR*)-12,14-dietil-13-tioxo-10,10a,12,13,14,15b-hexahidro-9H,15H-kromeno[4',3':4,5]pirano[3',4':5,6]pirano[2,3-d]pirimidin-15-on [*rac*-(6aR*,10aS*,15bR*)-**124b-O**]:



A terméket a B általános módszerrel, **122c** és **13b** reakciójával állítottuk elő, a nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 4:1), *rac*-(6aR*,10aS*,15bR*)-**124b-O** fehér por (37%), op: 262-266°C. $R_f = 0.52$ (hexán/etil-acetát 5:2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 1'-H), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.97 (bd, $J = 15.1$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.41 (m, 1 H, 10-H_b), 3.43 (m, 2 H, 7-H), 3.61 (td, $J = 12.4$ Hz és 2.1 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.89 - 4.04 (m, 3 H, 15b-H, 9-H_b és 6-H_a), 4.47 (m, 1 H, 4'-H_a), 4.59 - 4.73 (m, 3 H, 2'-H és 4'-H_b), 4.74 - 4.84 (m, 2 H, 10a-H és 6-H_b), 6.80 (bd, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.88 (m, 1 H, 2-H), 7.12 (m, 1 H, 3-H), 7.37 (bd, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 1-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 11.8 (C-1'), 13.0 (C-3'), 27.4 (C-10), 31.4 (C-6a), 32.2 (C-15b), 43.9 (C-2'), 44.4 (C-4'), 62.7 (C-9), 67.7 (C-7), 69.3 (C-6), 73.8 (C-10a), 93.3 (C-15a), 116.8 (C-4), 122.1 (C-2), 123.0 (C-15c), 128.3 (C-3), 130.3 (C-1), 152.3 (C-11a), 154.5 (C-4a), 162.0 (C-15), 175.2 (C-13); IR (KBr) ν : 2980, 2931, 2860, 1656, 1632, 1471, 1267, 1228, 1108, 765 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 423.1349, mért 423.1346.

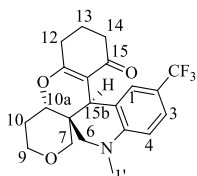
rac-(6aS*,10aS*,15bS*)-5-metil-2-nitro-5,6,10,10a,12,13,14,15b-oktahidro-9H,15H-pirano[4',3':2,3]kromeno[3,4-c]kinolin-15-on [*rac*-(6aS*,10aS*,15bS*)-**124c**]:



A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **13c** reakciójával állítottuk elő, a nyersteget diklórmetánban oldottuk és hideg hexánnal kicsaptuk, a kivált terméket szűrtük. *rac*-(6aS*,10aS*,15bS*)-**4c** sárga por (82%), op: 266-268°C. $R_f = 0.15$ (hexán/etil-acetát 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.83 (bd, $J = 14.3$ Hz, 1 H, 13-H_a), 2.08 (m, 3 H, 10-H és 13-H_b), 2.48 (m, 3 H, 14-H és 12-H_a), 2.64 (m, 1 H, 12-H_b), 3.06 (s, 3 H, 1'-H), 3.33 (bs, 2 H, 7-H), 3.42 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.58 (t, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.71 (m, 2 H, 15b-H és 6-H_b), 3.85 (m, 1 H, 9-H_b), 4.24 (bs, 1 H, 10a-H), 6.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.74 (bs, 1 H, 1-H), 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 3-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 20.6 (C-10), 27.5 (C-13), 28.5 (C-14), 31.3 (C-

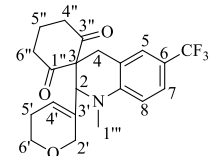
6a), 32.0 (C-15b), 36.7 (C-12), 39.7 (C-1'), 56.1 (C-6), 62.8 (C-9), 69.6 (C-7), 71.3 (C-10a), 109.9 (C-4), 112.5 (C-15a), 123.0 (C-15c), 124.2 (C-3), 126.5 (C-1), 138.2 (C-2), 149.1 (C-4a), 170.8 (C-11a), 198.2 (C-15); IR (KBr) ν : 2947, 2858, 1617, 1603, 1300, 1233, 1186, 1134, 1081 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 393.1421, mért 393.1419.

rac-(6a*S**,10a*S**,15b*S**)-5-metil-2-(trifluorometil)-5,6,10,10a,12,13,14,15b-oktahidro-9*H*,15*H*-pirano[4',3':2,3]kromeno[3,4-*c*]kinolin-15-on [*rac*-(6a*S**,10a*S**,15b*S**)-124c- CF_3]:



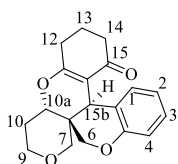
A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **13a** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6a*S**,10a*S**,15b*S**)-124c- CF_3 sárga kristály (48%), op: 235-240°C. R_f = 0.20 (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.84 (bd, J = 14.6 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.10 (m, 3 H, 13-H és 10-H_b), 2.49 (m, 3 H, 12-H és 14-H_a), 2.64 (dt, J = 16.7 és 5.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 2.99 (s, 3 H, 1'-H), 3.34 (m, 3 H, 7-H és 6-H_a), 3.61 (m, 2 H, 9-H_a és 6-H_b), 3.71 (s, 1 H, 15b-H), 3.87 (dd, J = 11.6 és 5.1 Hz, 1 H, 9-H_b), 4.35 (bs, 1 H, 10a-H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.15 (bs, 1 H, 1-H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.6 (C-13), 27.5 (C-10), 28.6 (C-12), 31.9 (C-6a), 32.2 (C-15b), 36.8 (C-14), 39.6 (C-1'), 56.4 (C-6), 62.8 (C-9), 69.6 (C-7), 71.6 (C-10a), 110.9 (C-4), 112.8 (C-15a), 119.2 és 119.5 (C-2), 123.9 (C-15c), 124.5 (C-3), 126.9 (C-1), 147.1 (C-4a), 170.8 (C-11a), 198.4 (C-15); IR (KBr) ν : 2953, 2871, 2856, 1650, 1621, 1524, 1389, 1330, 1234, 1146, 1093, 1077 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 416.1444, mért 416.1441.

rac-2'-(5,6-dihidro-2*H*-pirán-3-il)-1'-metil-6'-(trifluorometil)-1',4'-dihidro-2*H*,2'*H*,6*H*-spiro[cyclohexán-1,3'-kinolin]-2,6-dion (*rac*-125c- CF_3):



A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **13a** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-125c- CF_3 fehér por (30%), op: 174-176°C. R_f = 0.10 (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (m, 1 H, 5''-H_a), 2.04 (bd, J = 17.9 Hz, 1 H, 5''-H_a), 2.23 (m, 2 H, 5''-H_b és 5'-H_b), 2.61 (bd, J = 13.7 Hz, 1 H, 4''-H_a), 2.71 (bd, J = 15.0 Hz, 1 H, 6''-H_a), 2.82 (m, 1 H, 6''-H_b), 2.93 (s, 3 H, 1'''-H), 2.98 (d, J = 17.5 Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.09 (td, J = 13.7 és 6.5 Hz, 1 H, 4''-H_b), 3.25 (d, J = 17.5 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.56 (m, 2 H, 6'-H_a és 2'-H_a), 3.72 (m, 1 H, 6'-H_b), 3.86 (bd, J = 15.5 Hz, 1 H, 2'-H_b), 4.39 (s, 1 H, 2-H), 5.70 (bs, 1 H, 4'-H), 6.56 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.33 (s, 1 H, 5-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 18.6 (C-5''), 25.4 (C-5' és C-4), 36.4 (C-4''), 38.5 (C-1'''), 38.8 (C-6''), 63.9 (C-6'), 63.3 (C-2'), 68.7 (C-2), 69.0 (C-3), 110.0 (C-8), 120.9 (C-4a), 124.2 (C-7), 125.3 (C-4'), 125.8 (C-5), 134.1 (C-3'), 145.6 (C-8a), 203.5 (C-3''), 204.3 (C-1''); IR (KBr) ν : 2952, 2926, 2854, 1697, 1616, 1520, 1330, 1141, 1103 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 416.1444, mért 416.1444.

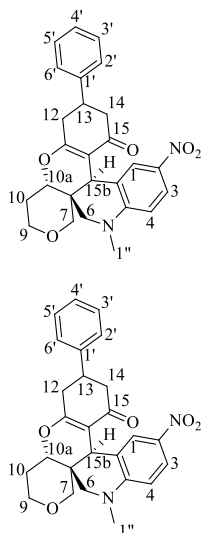
rac-(6a*R**,10a*S**,15b*R**)-10,10a,12,13,14,15b-hexahidro-9*H*,15*H*-kromeno[3,4-*c*]pirano[4,3-*b*]kromén-15-on [*rac*-(6a*R**,10a*S**,15b*R**)-124c-**O**]:



A terméket a B általános módszerrel, **122c** és **13c** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 4:1), *rac*-(6a*R**,10a*S**,15b*R**)-124c-**O** halványsárga por (18%), op: 148-151°C. R_f = 0.56 (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.85 (bd, J = 14.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.02 (m, 2 H, 13-H), 2.29 (m, 1 H, 10-H_b), 2.44 (m, 3 H, 10-H és 14-H_a), 2.59 (m, 1 H, 14-H_b), 3.34 (bs, 2 H, 7-H), 3.60 (dd, J = 11.7 és 2.1 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.75 (s, 1 H, 15b-H), 3.87 (dd, J = 11.7 és 5.2 Hz, 1 H, 9-H_b), 3.92 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.50 (bs, 1 H, 10a-H), 4.74 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.85 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, 2-

H), 7.08 (m, 2 H, 1-H és 3-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.6 (C-13), 27.5 (C-10), 28.6 (C-12), 30.7 (C-15b), 31.3 (C-6a), 37.0 (C-14), 62.8 (C-9), 68.1 (C-7), 69.8 (C-6), 70.3 (C-10a), 112.8 (C-15a), 116.6 (C-4), 121.7 (C-2), 123.9 (C-15c), 127.6 (C-3), 130.3 (C-1), 152.4 (C-4a), 170.8 (C-11a), 198.7 (C-15); IR (KBr) ν : 2951, 2869, 1647, 1609, 1227 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 335.1254, mért 335.1252.

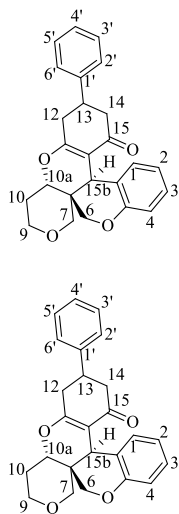
rac-(6aS*,10aS*,13S*,15bS*) és *rac*-(6aS*,10aS*,13R*,15bS*)-5-metil-2-nitro-13-fenil-5,6,10,10a,12,13,14,15b-oktahidro-9H,15H-pirano[4',3':2,3]kromeno[3,4-c]kinolin-15-on [*rac*-(6aS*,10aS*,13S*,15bS*)-124d és *rac*-(6aS*,10aS*,13R*,15bS*)-124d]:



A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **13d** reakciójával állítottuk elő, a nyersteget diklórmetánban oldottuk és hideg hexánnal kicsaptuk, a kivált terméket szűrtük. *rac*-(6aS*,10aS*,13S*,15bS*)-4d és *rac*-(6aS*,10aS*,13R*,15bS*)-4d keveréke sárga por (89%), op: 154-158°C. R_f = 0.27 (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.85 (bd, J = 14.3 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.15 (m, 1 H, 10-H_b), 2.67-2.97 (m, 4 H, 12-H és 14-H), 3.08 és 3.09 (s, 3 H, 1''-H), 3.34 (m, 1 H, 7-H_a), 3.47 (m, 3 H, 6-H_a, 7-H_b és 13-H), 3.64 (m, 1 H, 9-H_a), 3.77 (m, 2 H, 6-H_b és 15b-H), 3.89 (m, 1 H, 9-H_b), 4.27 és 4.32 (bs, 1 H, 10a-H), 6.53 (m, 1 H, 4-H), 7.31 (m, 5 H, Ph), 7.79 és 7.94 (s, 1 H, 1-H), 7.94 (m, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.5 (C-10), 29.7 és 31.4 (C-6a), 32.0 és 32.2 (C-15b), 35.9 és 36.1 (C-14), 37.9 és 39.2 (C-13), 39.7 (C-1''), 43.5 és 43.6 (C-12), 56.0 (C-6), 62.8 (C-9), 69.4 és 69.7 (C-7), 71.6 (C-10a), 110.0 és 110.1 (C-4), 112.4 és 112.5 (C-15a), 122.8 (C-15c), 124.2 (C-1), 126.6 (C-4'), 126.7 (C-2' és C-6'), 127.1 (C-3), 128.8 (C-3' és C-5'), 138.2 (C-2), 142.3 (C-1'), 149.1 (C-4a), 169.4 és 170.0 (C-11a), 197.0 és 197.6 (C-15); IR (KBr) ν : 2921, 2869, 1621, 1601, 1298, 1229 1134, 1078, 1045 cm^{-1} ;

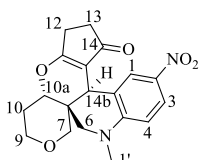
HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 469.1734, mért 469.1733.

rac-(6aS*,10aR*,13S*,15bS*) és *rac*-(6aS*,10aR*,13R*,15bS*)-13-fenil-10,10a,12,13,14,15b-hexahidro-9H,15H-kromeno[3,4-c]pirano[4,3-b]kromén-15-on [*rac*-(6aS*,10aR*,13S*,15bS*)-124d-O és *rac*-(6aS*,10aR*,13R*,15bS*)-124d-O]:



A terméket a B általános módszerrel, **122c** és **13d** reakciójával állítottuk elő, a nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/acetón 3:1), *rac*-(6aS*,10aR*,13S*,15bS*)-124d-O és *rac*-(6aS*,10aR*,13R*,15bS*)-124d-O keveréke fehér por (19%), op: 108-112°C. R_f = 0.42 (hexán/acetón 3:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (bd, J = 14.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 2.30 (m, 1 H, 10-H_b), 2.61 - 2.90 (m, 4 H, 12-H és 14-H), 3.28 - 3.52 (m, 3 H, 7-H és 13-H), 3.56 és 3.65 (m, 1 H, 9-H_a), 3.77 és 3.81 (s, 1 H, 15b-H), 3.84 - 3.91 (m, 1 H, 9-H_b), 3.93 és 3.94 (d, J = 11.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.52 és 4.56 (bs, 1 H, 10a-H), 4.76 és 4.77 (d, J = 11.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 6.79 (m, 1 H, 4-H), 6.83 és 6.90 (m, 1 H, 2-H), 7.10 (m, 2 H, 1-H és 3-H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, 1-H), 7.25 - 7.38 (m, 5 H, Ph); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.4 és 27.5 (C-10), 30.8 és 30.9 (C-15b), 31.3 és 31.4 (C-6a), 35.9 és 36.2 (C-12), 38.0 és 39.8 (C-13), 43.8 és 44.4 (C-14), 62.8 és 62.8 (C-9), 67.9 és 68.1 (C-7), 69.7 és 69.8 (C-6), 70.7 és 70.7 (C-10a), 112.6 és 112.7 (C-15a), 116.6 és 116.7 (C-4), 121.7 és 121.8 (C-2), 123.7 és 123.8 (C-15c), 126.7 és 126.7 (C-3' és C-5'), 127.1 (C-4'), 127.7 és 127.8 (C-3), 128.8 (C-2' és C-6'), 130.3 és 130.4 (C-1), 142.4 és 142.5 (C-1'), 152.4 és 152.5 (C-4a), 169.5 és 170.1 (C-11a), 197.6 és 198.3 (C-15); IR (KBr) ν : 2953, 2863, 1580, 1488, 1393, 1228, 1052 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 411.1567, mért 411.1567.

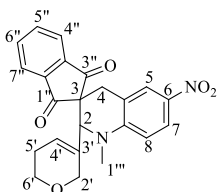
rac-(6aS*,10aS*,14bS*)-5-metil-2-nitro-5,10,10a,12,13,14b-hexahidro-9H-cyclopenta[5,6]pirano [4,3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-14(6H)-on [*rac*-(6aS*,10aS*,14bS*)-**124e**]:



A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **13e** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 1:2), *rac*-(6aS*,10aS*,14bS*)-**124e** sárga por (61%), op: 312-315°C. $R_f = 0.11$ (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 330 K) δ 1.84 (m, 2 H, 10-H), 2.36 (bs, 2 H, 12-H), 2.56 (bs, 2 H, 13-H), 3.06 (s, 3 H, 1'-H), 3.31 (s, 3 H, 6-H és 14b-H), 3.70 (bs, 4 H, 7-H és 9-H), 4.40 (bs, 1 H, 10a-H), 6.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.91 (dd, $J = 9.2$ és 2.2 Hz, 1 H, 3-H), 8.32 (s, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 23.8 (C-10), 26.3 (C-12), 28.7 (C-14b), 28.8 (C-1'), 32.2 (C-13), 45.7 (C-6a), 60.5 (C-6), 65.1 (C-9), 68.0 (C-7), 118.5 (C-14a), 122.8 (C-4), 123.5 (C-3), 126.6 (C-1), 136.0 (C-14c), 140.2 (C-2), 143.7 (C-4a), 159.0 (C-13a), 201.7 (C-14); IR (KBr) ν : 2980, 2946, 2925, 2853, 1689, 1621, 1496, 1299 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 379.1264, mért 379.1264.

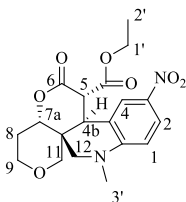
rac-**124e** (6aS*,10aS*,14bS*) relatív konfigurációját egykristály röntgen diffrakciós méréssel egyértelműen meghatároztuk, **124e** szerkezetét a Cambridge Structural Database-be 2114249-es számmal feltöltöttük.

rac-2'-(5,6-dihidro-2H-pirán-3-il)-1'-metil-6'-nitro-1',4'-dihidro-2'H-spiro[indene-2,3'-kinolin]-1,3-dion (*rac*-**5f**):



A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **13f** reakciójával állítottuk elő, hagyományos fűtés helyett mikrohullámú aktiválással (150°C, 30 perc), a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-**125f** sárgásbarna por (53%), op: 139-142°C. $R_f = 0.37$ (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.96 (bd, $J = 17.9$ Hz, 1 H, 5'-H_a), 2.19 (m, 1 H, 5'-H_b), 3.03 (m, 5 H, 1'''-H és 4-H), 3.40 (m, 1 H, 6'-H_a), 3.68 (m, 1 H, 6'-H_b), 3.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, 2'-H_a), 3.90 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, 2'-H_b), 3.96 (s, 1 H, 2-H), 5.68 (bs, 1 H, 4'-H), 6.70 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.89 (m, 3 H, 5''-H, 6''-H és 5-H), 7.96 (m, 2 H, 4''-H és 7''-H), 8.09 (dd, $J = 9.2$ és 2.2 Hz, 1 H, 7-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.3 (C-5'), 30.8 (C-4), 37.3 (C-1'''), 53.2 (C-3), 64.1 (C-6'), 66.0 (C-2'), 66.0 (C-2), 110.0 (C-8), 118.2 (C-4a), 123.6 és 123.9 (C-4'' és C-7''), 124.7 és 124.9 (C-5 és C-7), 127.2 (C-4'), 134.0 (C-3'), 136.3 és 136.4 (C-5'' és C-6''), 137.5 (C-6), 140.4 (C-3''a), 141.3 (C-7''a), 150.6 (C-8a), 198.7 (C-3''), 199.3 (C-1''); IR (KBr) ν : 2925, 2854, 1707, 1604, 1516, 1496, 1312, 1262, 1105 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 427.1264, mért 427.1264.

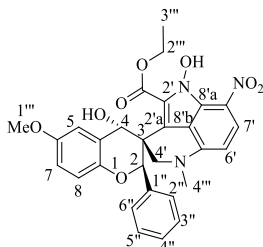
rac-etil (4bS*,5S*7aS*,11aS*)-13-metil-3-nitro-6-oxo-5,6,8,9,12,13-hexahidro-4bH,7aH-pirano [4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-5-karboxilát [*rac*-(4bS*,5S*7aS*,11aS*)-**124g**]:



A terméket a C általános módszerrel, **122a** és **13f** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 1:2), *rac*-(4bS*,5S*7aS*,11aS*)-**124g** sárga por (23%), op: 235-239°C. $R_f = 0.26$ (hexán/etil-acetát 1:2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 2'-H), 2.23 (m, 2 H, 8-H), 2.95 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 12-H_a), 3.09 (s, 3 H, 3'-H), 3.14 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, 11-H_a), 3.42 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, 5-H), 3.50 (m, 1 H, 9-H_a), 3.68 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, 11-H_b), 3.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.03 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, 4b-H), 4.13 (bd, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 9-H_b), 4.30 (m, 2 H, 1'-H), 4.45 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 7a-H), 6.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 1-H), 7.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 4-H), 8.09 (dd, $J = 9.2$ és 2.2 Hz, 1 H, 2-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.1 (C-2'), 30.3 (C-8), 34.4 (C-11a), 35.8 (C-4b), 38.9 (C-3'), 52.4 (C-12), 52.5 (C-5), 62.6

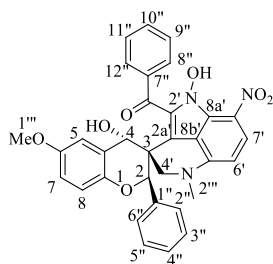
(C-1'), 66.6 (C-9), 71.4 (C-11), 79.0 (C-7a), 110.1 (C-1), 119.4 (C-4a), 125.8 (C-4), 125.9 (C-2), 137.7 (C-3), 148.4 (C-13a), 164.9 (C-6), 168.0 (COO); IR (KBr) ν : 2956, 2926, 2857, 1749, 1717, 1604, 1294, 1178 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 413.1319, mért 413.1318.

rac-etil (2*R**,3*R**,4*R**)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-2-fenil-4',5'-dihidro-1'*H*,4*H*-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin]-2'-karboxilát [*rac*-(2*R**,3*R**,4*R**)-130a-Ph]



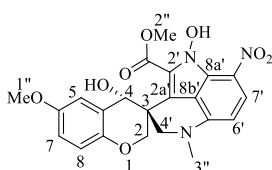
A terméket a D általános módszerrel, *rac*-12a és 126a reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 2:1), *rac*-(2*R**,3*R**,4*R**)-130a-Ph piros por (49%), 100°C-on amorf szilárd anyaggá alakul. A főtermék az átészteressítéssel kapott etil észter, mellette minor termékként a metil-észter van. $R_f = 0.27$ (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (t $J = 7.1$ Hz, 3 H, 3'''-H), 3.04 (s, 3 H, 4'''-H), 3.23 (d $J = 13.1$ Hz, 2 H, 4''-H_a), 3.81 (s, 3 H, 1'''-H), 3.91 (m, 1 H, 4''-H_b), 4.52 (m, 2 H, 2'''-H), 4.62 (d $J = 10.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.12 (d $J = 8.9$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.46 (s, 1 H, 2-H), 6.87 – 7.01 (m, 3 H, 5-H, 7-H és 8-H), 7.18–7.50 (m, 6 H, Ph és C-OH), 8.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 7'-H), 10.22 (s, 1 H, N-OH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.5 (C-3'''), 37.9 (C-4'''), 47.7 (C-3/3'), 53.2 (C-4'), 55.8 (C-1'''), 62.2 (C-2'''), 69.1 (C-4), 75.1 (C-2), 99.1 (C-6'), 114.7 (C-8), 117.0 (C-7), 117.4 (C-2'), 118.1 (C-5), 119.5 (C-2'a), 122.7 (C-8'b), 123.4 (C-8'a), 123.6 (C-4a), 125.7–128.3 (C-7' és Ph), 129.0 (C-8'), 137.0 (C-1''), 147.2 (C-5'a), 149.6 (C-8a), 154.5 (C-6), 162.7 (C=O). IR (KBr) ν : 1235, 1494, 1604, 3432 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 552.1765, mért 552.1771.

rac-[(2*R**,3*R**,4*R**)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-2-fenil-4',5'-dihidro-1'*H*,4*H*-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin]-2'-il](fenil)methanon [*rac*-(2*R**,3*R**,4*R**)-130b-Ph]



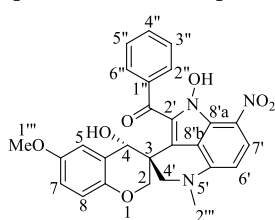
A terméket a D általános módszerrel, *rac*-12a és 126b reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 2:1), *rac*-(2*R**,3*R**,4*R**)-130b-Ph piros amorf szilárd anyag (34%). $R_f = 0.35$ (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.08 (s, 3 H, 2'''-H), 3.48 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.68 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.80 (s, 1 H, 1'''-H), 4.58 (s, 1 H, 4-H), 5.69 (s, 1 H, 2-H), 6.13 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.69 (m, 2 H, 7-H és 8-H), 6.96 (d $J = 2.7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.10 (m, 2 H, 3''-H és 5''-H), 7.16 (m, 1 H, 4''-H), 7.25 (m, 3 H, 2''-H, 6''-H és C-OH), 7.50 (m, 2 H, 9''-H és 11''-H), 7.64 (m, 1 H, 10''-H), 7.88 (d $J = 7.7$ Hz, 2 H, 8''-H és 12''-H), 8.10 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7'-H), 11.41 (s, 1 H, N-OH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 37.9 (C-2'''), 46.4 (C-3/3'), 54.4 (C-4'), 55.8 (C-1'''), 68.9 (C-4), 77.4 (C-2), 100.3 (C-6'), 112.6 (C-8'b), 112.8 (C-8'a), 113.6 (C-5), 116.9 (C-8), 117.9 (C-7), 123.3 (C-4a), 123.4 (C-2'a), 124.3 (C-2'), 127.7 (C-2'' és C-6''), 127.8 (C-3'' és C-5''), 128.3 (C-4''), 128.4 (C-9'' és C-11''), 128.6 (C-8'), 130.1 (C-8'' és C-12''), 130.6 (C-7'), 133.9 (C-10''), 136.8 (C-7''), 137.3 (C-1''), 147.1 (C-5'a), 149.8 (C-8a), 154.5 (C-6), 190.1 (C=O). IR (KBr) ν : 1292, 1496, 1604, 3458 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 600.1741, mért 600.1741.

rac-metil (3*S**,4*R**)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'*H*,4*H*-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin]-2'-karboxilát [*rac*-(3*S**,4*R**)-130a]



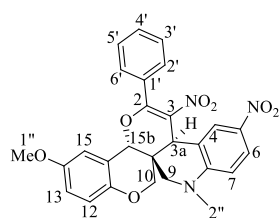
A terméket a D általános módszerrel, **12b** és **126a** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/acetón 2:1), *rac*-(3S*,4R*)-**130a** piros por (55%), 240°C-on elbomlik. $R_f = 0.53$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.97 (s, 3 H, 3''-H), 3.11 (d $J = 13.0$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.52 (d $J = 13.0$ Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.69 (s, 3 H, 1''-H), 3.77 (s 3 H, 2''-H), 4.04 (d $J = 11.0$ Hz, 1 H, 2-H_a), 4.22 (d $J = 5.4$ Hz, 1 H, 4-H), 4.69 (d $J = 11.0$ Hz, 1 H, 2-H_b), 5.66 (d $J = 5.4$ Hz, 1 H, C-OH), 6.37 (d $J = 8.9$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.88 – 6.75 (m, 3 H, 5-H, 7-H és 8-H), 8.01 (d $J = 8.8$ Hz, 1 H, 7'-H), 11.37 (s, 1 H, N-OH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 38.3 (C-3''), 41.9 (C-3/3'), 52.5 (C-2''), 55.8 (C-1''), 52.0 (C-4'), 66.3 (C-4), 66.9 (C-2), 99.4 (C-6'), 111.3 (C-8'b), 112.7 (C-2'), 115.9 (C-8), 116.1 (C-7), 117.5 (C-5), 125.0 (C-8'a), 125.4 (C-4a), 126.2 (C-2'a), 127.6 (C-8'), 127.9 (C-7'), 146.8 (C-5'a), 148.6 (C-8a), 153.9 (C-6), 161.9 (C=O). IR (KBr) ν : 1211, 1278, 1496, 1593, 3444 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 478.1221, mért 478.1220.

rac-(3S*,4R*)-{1',4'-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-il}(fenil)metanon [*rac*-(3S*,4R*)-**130b**]



A terméket a D általános módszerrel, **12b** és **126b** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/acetón 2:1), *rac*-(3S*,4R*)-**130b** piros amorf szilárd anyag (70%). $R_f = 0.15$ (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.03 és 3.20 (s, 3 H, 2'''-H), 3.41 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.50 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3.61 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.72 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.76 és 3.79 (s, 3 H, 1'''-H), 3.97 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, 2-H_a), 4.05 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 2-H_a), 4.12 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.41 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.61 (brs, 1 H, 4-H), 5.03 (s, 1 H, 4-H), 6.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 8-H), 6.58 (dd, $J = 9.0$ és 3.0 Hz, 1 H, 7-H), 6.63 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.88 (m, 1 H, 5-H), 6.90-7.05 (m, 3 H, 5-H, 7-H és 8-H), 7.32-7.91 (m, 5 H, Ph), 8.07 (m, 1 H, 7-H), 8.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 7'-H), 11.42 (s, 1 H, N-OH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 38.2 és 39.5 (C-2'''), 42.6 (C-3/3'), 54.1 (C-4'), 55.7 és 55.8 (C-1'''), 57.8 (C-4'), 67.6 (C-4), 67.9 és 68.1 (C-2), 73.2 (C-4), 100.7 és 110.3 (C-6'), 111.5 és 112.8 (C-8'b), 113.7 (C-7 és C-8), 114.6 (C-5), 116.4 (C-7), 117.5 (C-8), 118.2 (C-5), 119.3 (C-8'a), 123.8 (C-4a), 123.9 (C-2'), 124.2 (C-4a), 125.4 és 125.9 (C-7'), 128.0-134.1 (Ph), 128.6 és 129.3 (C-2'a), 132.6 (C-8'), 136.9 és 138.3 (C-1''), 146.6 és 147.0 (C-5'a), 148.9 és 150.1 (C-8a), 154.4 és 154.5 (C-6), 189.3 (C=O). IR (KBr) ν : 1210, 1238, 1273, 1297, 1320, 1496, 1603, 3421 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 524.1428, mért 524.1431.

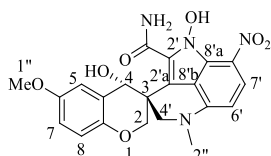
rac-(3aR*,9aR*,15bS*)-14-metoxi-8-metil-3,5-dinitro-2-fenil-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin [*rac*-(3aR*,9aR*,15bS*)-**128b**]



A terméket a D általános módszerrel, **12b** és **126b** reakciójával állítottuk elő, a reakcióelegyet bepároltuk majd feloldottuk 2 ml toluolban. Az oldatot mikrohullámú aktiválással, 30 percig 150°C-ra melegítettük, majd szobahőre hűtöttük és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(3aR*,9aR*,15bS*)-**128b** pirosasbarna por (12%), op: 98-101°C. $R_f = 0.55$ (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.00 (s, 3 H, 2'-H), 3.38 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.57 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 9-H_b), 3.73 (s, 3 H, 1'-H), 4.02 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.09 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.45 (s, 1 H, 3a-H), 5.00 (s, 1 H,

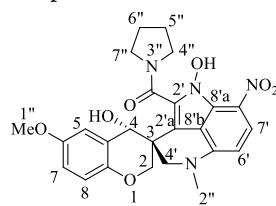
15b-H), 6.62 (d $J = 9.6$ Hz, 1 H, 7-H), 6.84 (d $J = 2.8$ Hz, 1 H, 15-H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 12-H), 6.93 (dd, $J = 9.0$ és 2.8 Hz, 1 H, 12-H), 7.29 – 7.33 (m, 2 H, 2'-H és 6'-H), 7.33 – 7.39 (m, 2 H, 3'-H és 5'-H), 7.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.06 (m, 2 H, 4-H és 6-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 32.1 (C-9a), 36.3 (C-3a), 39.4 (C-2''), 54.1 (C-9), 55.7 (C-1''), 67.9 (C-10), 73.2 (C-15b), 110.3 (C-7), 114.5 (C-15), 118.1 és 118.2 (C-12 és C-13), 119.3 (C-3), 125.4 (C-6), 125.9 (C-4), 128.0 (C-2' és C-6'), 128.4 (C-3' és C-51), 130.6 (C-4'), 129.3 (C-3b), 132.6 (C-15a), 138.4 (C-5), 146.6 (C-11a), 148.9 (C-7a), 154.4 (C-14), 159.0 (C-2). IR (KBr) ν : 1212, 1318, 1497, 1604 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 524.1428, mért 524.1429.

rac-(3S*,4R*)-[1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-karboxamid [*rac*-(3S*,4R*)-130c]



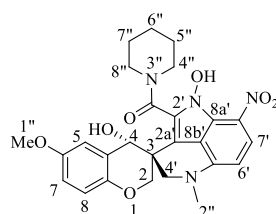
A terméket a D általános módszerrel, **12b** és **126c** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 2:1), *rac*-(3S*,4R*)-130c piros por (65%), 210°C-on elbomlik. $R_f = 0.39$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.90 (s, 3 H, 2''-H), 3.08 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.46 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.67 (s, 3 H, 1''-H), 3.99 (d $J = 11.2$ Hz, 1 H, 2-H_a), 4.38 (d $J = 5.2$ Hz, 1 H, 4-H), 4.76 (d $J = 11.2$ Hz, 1 H, 2-H_b), 6.35 (d $J = 8.8$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.48 (d $J = 5.2$ Hz, 1 H, C-OH), 6.78 – 6.82 (m, 3 H, 5-H, 7-H és 8-H), 7.96 (d $J = 8.8$ Hz, 1 H, 7'-H), 8.07 (s, 1 H, N-OH), 11.18 (brs, 2 H, CONH₂). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 37.9 (C-2''), 41.6 (C-3/3'), 55.4 (C-1''), 57.1 (C-4'), 65.5 (C-2), 66.0 (C-4), 99.1 (C-6'), 109.0 (C-8'b), 112.2 (C-2'), 115.4 (C-8), 115.8 (C-7), 117.2 (C-5), 124.7 (C-8'a), 125.0 (C-4a), 125.6 (C-2'a), 127.1 (C-7'), 129.4 (C-8'), 146.2 (C-5'a), 148.4 (C-8a), 153.6 (C-6), 162.5 (C=O). IR (KBr) ν : 1212, 1259, 1496, 1604, 3368, 3460 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 463.1224, mért 463.1226.

rac-(3S*,4R*)-[1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-il](pirrolidin-1-il)metanon [*rac*-(3S*,4R*)-130d]



A terméket a D általános módszerrel, **12b** és **126d** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 2:1), *rac*-(3S*,4R*)-130d piros por (74%), 230°C-on elbomlik. $R_f = 0.31$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.70 – 2.13 (m, 4 H, 5''-H és 6''-H), 2.69 (bs, 1 H, 7''-H_a), 3.14 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.22 (s, 3 H, 2''-H), 3.27 (bs, 2 H, 4''-H_a és 7''-H_b), 3.75 (m, 1 H, 4''-H_b), 3.83 (s, 3 H, 1''-H), 3.93 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H, 2-H_a), 4.13 (m, 2 H, 4'-H_b és 2-H_b), 4.67 (bs, 1 H, 4-H), 5.97 (bs, 1 H, C-OH), 6.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 8-H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 7-H), 7.20 (s, 1 H, 5-H), 8.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 7'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.2 (C-6''), 25.5 (C-5''), 38.1 (C-2''), 42.3 (C-3/3'), 45.7 (C-4''), 47.4 (C-7''), 55.9 (C-1''), 58.4 (C-4'), 68.3 (C-4), 71.5 és 72.3 (C-2), 100.4 (C-6'), 106.1 (C-8'b), 112.7 (C-2'), 112.8 (C-8), 116.5 (C-5), 122.5 (C-8'a), 123.8 (C-4a), 125.3 (C-8'), 126.2 (C-2'a), 129.6 (C-7'), 148.2 (C-5'a), 149.5 (C-8a), 154.5 (C-6), 160.6 (C=O). IR (KBr) ν : 1213, 1256, 1285, 1495, 1609, 3359 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 517.1694, mért 517.1694.

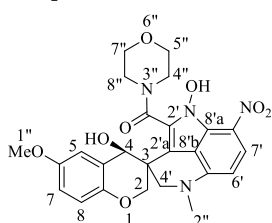
rac-[(3S*,4R*)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-il](piperidine-1-il)metanon [*rac*-(3S*,4R*)-130e]



A terméket a D általános módszerrel, **12b** és **126e** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan

tisztítottuk (hexán/aceton 2:1), *rac*-(3*S**,4*R**)-**3l** piros por (58%), 225°C-on elbomlik. R_f = 0.21 (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50 – 1.63 (m, 2 H, 6''-H), 1.63–1.86 (m, 4 H, 5''-H és 7''-H), 2.58 (m, 1 H, 8''-H_a), 2.96 (m, 1 H, 8''-H_b), 3.15 (d, J = 12.7 Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.18 (s, 3 H, 2''-H), 3.54 (m, 1 H, 4''-H_a), 3.67 (m, 1 H, 4''-H_b), 3.80 (s, 3 H, 1''-H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, 2-H_a), 4.01 (d, J = 12.7 Hz, 1 H, 4'-H_b), 4.17 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.62 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.86 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, C-OH), 6.24 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 6'-H), 6.67 – 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 8-H), 6.76 (dd, J = 8.8 és 2.7 Hz, 1 H, 7-H), 7.15 (d, J = 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 8.11 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 7'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.3, 25.0 és 25.5 (C-5'', C-6'' és C-7''), 38.1 (C-2''), 42.1 (C-3/3'), 42.7 (C-8''), 48.2 (C-4''), 55.9 (C-1''), 58.4 (C-4'), 68.2 (C-4), 70.9 (C-2), 100.4 (C-6'), 106.9 (C-8'b), 112.7 (C-2'), 112.8 (C-8), 116.3 (C-7), 116.6 (C-5), 122.1 (C-8'a), 123.7 (C-4a), 124.1 (C-2'a), 125.9 (C-8'), 129.6 (C-7'), 147.9 (C-5'a), 149.5 (C-8a), 154.5 (C-6), 160.5 (C=O). IR (KBr) ν : 1201, 1249, 1445, 1496, 1609, 3257, 3421 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 531.1850, mért 531.1851.

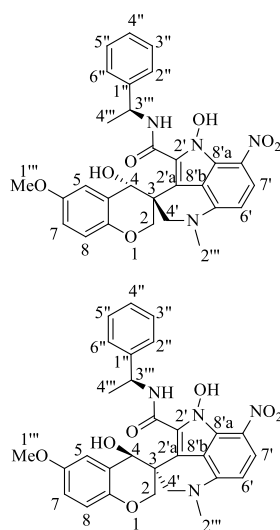
rac-[(3*S**,4*R**)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1*H*,4*H*-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin]-2'-il](morfolin-4-il)metanon [*rac*-(3*S**,4*R**)-**130f**]



A terméket a D általános módszerrel, **12b** és **126f** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 2:1), *rac*-(3*S**,4*R**)-**130f** piros por (91%), 190°C-on elbomlik. R_f = 0.21 (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.70 (bs, 1 H, 8''-H_a), 3.14 (m, 2 H, 4'-H_a és 4''-H_a), 3.21 (s, 3 H, 2''-H), 3.53 (m, 2 H, 7''-H_a és 4''-H_b), 3.65 (m, 2 H, 7''-H_b és 8''-H_b), 3.74 (bs, 2 H, 5''-H), 3.82 (s,

3 H, 1''-H), 3.93 (d, J = 10.8 Hz, 1 H, 2-H_a), 4.11 (m, 2 H, 2-H_b és 4'-H_b), 4.65 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, 4-H), 5.65 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, C-OH), 6.26 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 6'-H), 6.78 (m, 2 H, 7-H és 8-H), 7.17 (s, 1 H, 5-H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, 6'-H), 12.16 (bs, 1 H, N-OH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 38.1 (C-2''), 42.1 (C-8''), 44.7 (C-3/3'), 47.4 (C-4''), 55.9 (C-1''), 58.3 (C-4'), 66.0 (C-7''), 66.4 (C-5''), 68.2 (C-4), 71.2 (C-2), 100.3 (C-6'), 107.2 (C-8'b), 112.7 (C-2'), 112.9 (C-8), 116.1 (C-7), 116.6 (C-5), 122.3 (C-8'a), 123.3 (C-4a), 123.7 (C-2'a), 126.0 (C-8'), 129.6 (C-7'), 148.1 (C-5'a), 154.6 (C-6), 161.1 (C=O). IR (KBr) ν : 1271, 1496, 1608, 3429 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 533.1643, mért 533.1642.

(3'''*S*,3*S*,4*R*) és (3'''*S*,3*R*,4*S*)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-*N*-(1-feniletill)-4',5'-dihidro-1*H*,4*H*-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin]-2'-karboxamid [(3'''*S*,3*S*,4*R*)-**130g** és (3'''*S*,3*R*,4*S*)-**130g**]



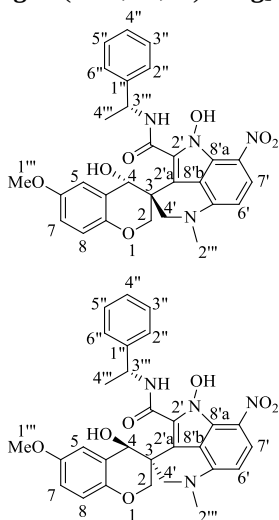
A terméket a D általános módszerrel, **12b** és (S)-**126g** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 2:1), (3'''*S*,3*S*,4*R*)-**130g** és (3'''*S*,3*R*,4*S*)-**130g** keveréke piros por (68%). R_f = 0.30 (hexán/aceton 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (m, 3 H, 4'''-H), 2.91 és 3.11 (s, 3 H, 2''-H), 3.36 (m, 1 H, 4'-H_a), 3.57 (m, 1 H, 4'-H_b), 3.81 (s, 3 H, 1''-H), 4.00 (m, 1 H, 2-H_a), 4.52 (s, 1 H, 4-H), 4.66 (m, 1 H, 4-H), 5.08 (m, 1 H, 2-H_b), 5.21 (m, 1 H, 3'''-H), 6.18 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, 6'-H), 6.30 (bs, 1 H, C-OH), 6.51 (m, 1 H, C-OH), 6.71 (m, 1 H, 8-H), 6.83 (m, 2 H, 7-H és 8-H), 6.88 - 7.07 (m, 1 H, 5-H), 7.19 - 7.44 (m, 5 H, Ph), 7.77 és 7.95 (m, 1 H, NH), 8.07 (m, 1 H, 7'-H), 10.86 (m, 1 H, N-OH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.0 és

22.2 (C-4''), 29.7 (C-3/3'), 38.3 (C-2''), 43.1 (C-3/3'), 49.9 (C-3''), 55.8 (C-1''), 58.6 (C-4'), 66.8 és 67.0 (C-2), 67.4 (C-4), 100.7 (C-6'), 111.6 és 111.7 (C-2'a), 112.7 és 112.9 (C-8'a), 114.9 és 115.1 (C-5), 116.6 (C-7), 117.7 (C-8), 122.9-123.5 (C-4a, C-8'b és C-8'), 124.6 (C-2), 126.0 (C-2'' és C-6''), 127.5 (C-7'), 128.8 (C-3'', és C-5''), 131.0 és 131.1 (C-4''), 142.3 és 142.6 (C-8a), 146.7 (C-4'a), 150.6 és 150.7 (C-1''), 154.5 (C-6), 160.3 és 160.4 (C=O). IR (KBr) ν : 1211, 1275, 1496, 1604, 3245, 3406 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 567.1850, mért 567.1852.

(3'''S,3S,4R)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-*N*-(1-feniletil)-4',5'-dihidro-1'*H*,4*H*-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin]-2'-karboxamid: t_R = 7.77 min (Chiralpak IA, hexán/diklórmétán 40:60). CD [nm ($\Delta\epsilon$), hexán/diklórmétán 40:60]: 468 (2.34), 371.5 (0.81), 317 (-0.11), 299.5 (2.86), 269.5 (0.58), 258.5 (1.42).

(3'''S,3R,4S)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-*N*-(1-feniletil)-4',5'-dihidro-1'*H*,4*H*-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin]-2'-karboxamid: t_R = 12.67 min (Chiralpak IA, hexán/diklórmétán 40:60). CD [nm ($\Delta\epsilon$), hexán/diklórmétán 30:70]: 464.5 (-3.35), 315 (2.30), 298 (-3.09), 278.5 (-0.22), 238.5 (14.78).

(3'''R,3S,4R) és (3'''R,3R,4S)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-*N*-(1-feniletil)-4',5'-dihidro-1'*H*,4*H*-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin]-2'-karboxamid [(3'''R,3S,4R)-**130g** és (3'''R,3R,4S)-**130g**]



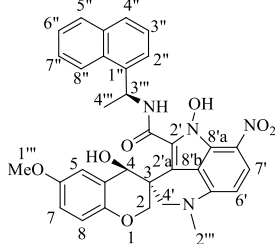
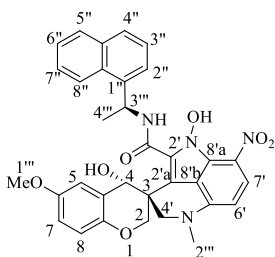
A terméket a D általános módszerrel, **12b** és (*R*)-**126g** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 2:1), (3'''R,3S,4R)-**3n** és (3'''R,3R,4S)-**3n** keveréke piros por (36%). R_f = 0.30 (hexán/aceton 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.57 és 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 4'''-H), 3.12 (s, 3 H, 2'''-H), 3.38 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.56 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.79 és 3.80 (s, 3 H, 1'''-H), 3.86 és 3.93 (d, J = 11.2 Hz, 1 H, 2-H_a), 4.51 (m, 1 H, 4-H), 5.10 (d, J = 11.2 Hz, 1 H, 2-H_b), 5.21 (m, 1 H, 3'''-H), 6.24 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 6'-H), 6.30 és 6.42 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, C-OH), 6.81 (m, 2 H, 7-H és 8-H), 6.97 (m, 1 H, 5-H), 7.20-7.44 (m, 5 H, Ph), 8.09 (t, J = 6.9 Hz, 1 H, N-H), 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 7'-H), 12.70 (s, 1 H, N-OH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 22.3 (C-4'''), 38.3 (C-2''), 43.1 (C-3/3'), 49.8 (C-3''), 55.8 (C-1''), 58.6 (C-4'), 67.0 (C-2), 67.4 (C-4), 100.4 (C-6'), 110.0 (C-2'a), 112.0 és 112.7 (C-8'a), 114.8 (C-5), 116.5 (C-7),

117.7 (C-8), 123.7 (C-2' és C-8'a), 124.1 (C-4a), 124.8 (C-8'), 126.0 (C-2'' és C-6''), 127.4 (C-4''), 128.7 (C-3'' és C-5''), 130.6 (C-7'), 142.5 (C-5'), 146.7 (C-1''), 150.5 (C-8a), 154.4 (C-6), 160.3 (C=O). IR (KBr) ν : 1211, 1273, 1496, 1605, 2925, 3062, 3401 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 567.1850, mért 567.1852.

(3'''R,3S,4R)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-*N*-(1-feniletil)-4',5'-dihidro-1'*H*,4*H*-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin]-2'-karboxamid: t_R = 6.23 min (Chiralpak IA, hexán/diklórmétán 30:70). CD [nm ($\Delta\epsilon$), hexán/diklórmétán 30:70]: 465 (3.28), 380 (0.94), 314.5 (-2.54), 296 (2.54), 277 (-0.41), 238 (-14.35).

(3'''R,3R,4S)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-*N*-(1-feniletil)-4',5'-dihidro-1'*H*,4*H*-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin]-2'-karboxamid: t_R = 6.83 min (Chiralpak IA, hexán/diklórmétán 30:70). CD [nm ($\Delta\epsilon$), hexán/diklórmétán 30:70]: 470.5 (-4.62), 367.5 (-1.59), 325.5 (-1.36), 298.5 (-5.99), 272 (-2.60), 256.5 (-4.81).

(3'''S,3S,4R) és (3'''S,3R,4S)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-N-[1-(naftalin-1-il)etil]-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-karboxamid [(3'''S,3S,4R)-**130h** és (3'''S,3R,4S)-**130h**]



A terméket a D általános módszerrel, **12b** és (S)-**126h** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersterméket

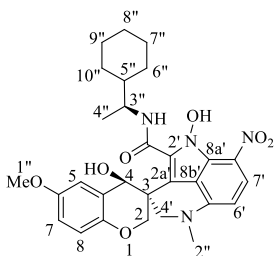
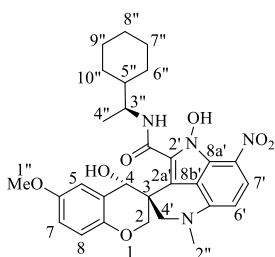
oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (3'''S,3S,4R)-**130h** és (3'''S,3R,4S)-**130h** keveréke piros por (18%). R_f

= 0.22 (hexán/aceton 3:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.73 és 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 4'''-H), 3.12 és 3.13 (s, 3 H, 2'''-H), 3.35 és 3.42 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.57 (m, 1 H, 4'-H_b), 3.78 és 3.80 (s, 3 H, 1'''-H), 3.88 és 3.97 (d, J = 11.1 Hz, 1 H, 2-H_a), 4.47 és 4.57 (d, J = 10.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.21 és 5.25 (d, J = 11.2 Hz, 1 H, 2-H_b), 5.96 és 6.08 (m, 1 H, 3'''-H), 6.16 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, C-OH), 6.23 (m, 1 H, 6'-H), 6.60 (d, J = 10.2 Hz, 1 H, C-OH), 6.82 (s, 2 H, 7-H és 8-H), 6.95 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.02 (s, 1 H, 5-H), 7.38-8.07 (m, 8 H, N-H és 1-Naftil), 8.11 és 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 7'-H), 13.12 (bs, 1 H, N-OH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.8 és 21.6 (C-4'''), 38.4 (C-2'''), 43.3 és 43.3 (C-3/3'), 45.7 és 46.1 (C-3'''), 55.8 és 55.9 (C-1'''), 58.7 és 58.8 (C-4'), 66.8 és 67.3 (C-2), 67.5 és 67.6 (C-4), 100.7 és 100.7 (C-6), 111.8 és 111.8 (C-2'a), 113.1 és 113.2 (C-8'b), 114.8 és 115.2 (C-5), 116.7 (C-7), 117.8 és 117.8 (C-8), 122.5-134.1 (1-Naftil), 112.6 és 113.3 (C-2'), 123.3 és 123.4 (C-4a), 124.8 és 124.9 (C-8'), 137.7 és 137.9 (C-5'a), 146.7 és 146.8 (C-1'''), 150.8 és 150.9 (C-8a), 154.6 (C-6), 160.2 és 160.2 (C=O). IR (KBr) ν : 1210, 1278, 1496, 1605, 3420, 3463 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ [M+Na]⁺-ra számolt 617.2007, mért 617.2009.

(3'''S,3S,4R)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-N-[1-(naftalin-1-il)etil]-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-karboxamid: t_R = 6.91 min (Chiralpak IA, hexán/diklórmétán 40:60). CD [nm ($\Delta\epsilon$), hexán/diklórmétán 40:60]: 469.5 (4.65), 374.5 (1.41), 324.5 (2.56), 299.5 (5.39), 270.5sh (3.05), 255 (6.35).

(3'''S,3R,4S)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-N-[(1S)-1-(naftalin-1-il)etil]-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-karboxamid: t_R = 11.83 min (Chiralpak IA, Hexán/diklórmétán 40:60). CD [nm ($\Delta\epsilon$), hexán/diklórmétán 40:60]: 464 (-2.59), 386 (-0.97), 317 (2.47), 294.5 (-2.50), 282.5 (-1.16).

(3'''S,3S,4R) és (3'''S,3R,4S)-N-(1-ciklohexyletil)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-karboxamid [(3'''S,3S,4R)-**130i** és (3'''S,3R,4S)-**130i**]



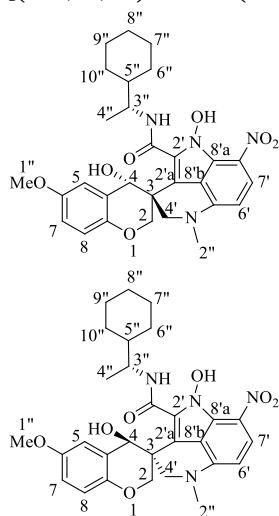
A terméket a D általános módszerrel, **12b** és (S)-**126i** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton 2:1), (3'''S,3S,4R)-**3p** és (3'''S,3R,4S)-**3p** keveréke piros por (40%). R_f = 0.37 (hexán/aceton 3:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96-1.80 (m, 14 H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H, 9''-H és 10''-H), 2.96 és 3.14 (s, 3 H, 2''-H), 3.21 és 3.38 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.63 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.79 (s, 3 H, 1''-H), 3.91 (d, J = 11.2 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.99 (d, J = 9.7 Hz, 1 H, 3''-H), 4.50 (m, 1 H, 4-H), 5.24 (d, J = 11.2 Hz, 1 H, 2-H_b), 6.26 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 6'-H), 6.49 (d, J = 10.3 Hz, 1 H, C-OH), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, C-OH), 6.82 (m, 2 H, 7-H és 8-H), 6.99 (s, 1 H, 5-H),

8.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.6 (C-4''), 26.1-29.3 (C-6'', C-7'', C-8'', C-9'' és C-10''), 38.4 (C-2''), 42.9 és 43.2 (C-5''), 43.3 (C-3/3'), 50.5 (C-3''), 54.7 (C-4'), 55.9 (C-1''), 58.8 (C-4'), 66.9 és 67.1 (C-2), 67.4 és 67.5 (C-4), 100.6 és 100.7 (C-6'), 111.7 és 111.8 (C-8'b), 112.6 és 112.8 (C-2'a), 115.0 és 115.1 (C-5), 116.6 (C-7), 117.7 (C-8), 122.9-123.4 (C-8'a, C-2' és C-4a), 124.9 és 125.1 (C-8'), 131.0 és 131.2 (C-7'), 146.7 (C-5'a), 150.6 és 150.9 (C-8a), 154.5 (C-6), 160.3 és 160.7 (C=O). IR (KBr) ν : 1211, 1273, 1496, 1605, 3247, 3417 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 573.2320, mért 573.2322.

(3''S,3S,4R)-N-(1-ciklohexyletil)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-karboxamid: $t_R = 5.92$ min (Chiralpak IA, hexán/diklórmétán 40:60). CD [nm ($\Delta\epsilon$), hexán/diklórmétán 40:60]: 467.5 (3.35), 367 (2.78), 336 (-1.32), 296.5 (4.26), 275.5sh (1.07).

(3''S,3R,4S)-N-(1-ciklohexyletil)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-karboxamid: $t_R = 10.86$ min (Chiralpak IA, hexán/diklórmétán 40:60). CD [nm ($\Delta\epsilon$), hexán/diklórmétán 40:60]: 463 (-4.81), 313.5 (2.58), 295 (-5.51), 234 (25.10).

(3''R,3S,4R) és (3''R,3R,4S)-N-(1-ciklohexyletil)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-karboxamid [(3''R,3S,4R)-**130i** és (3''R,3R,4S)-**130i**]



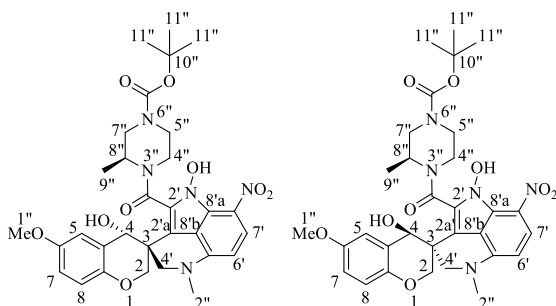
A terméket a D általános módszerrel, **12b** és (R)-**126i** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/acetón 2:1), (3''R,3S,4R)-**130i** és (3''R,3R,4S)-**130i** keveréke piros por (54%). $R_f = 0.37$ (hexán/acetón 3:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96-1.80 (m, 14 H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H, 9''-H és 10''-H), 2.96 és 3.14 (s, 3 H, 2''-H), 3.21 és 3.38 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.63 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.79 (s, 3 H, 1''-H), 3.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.99 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H, 3''-H), 4.50 (m, 1 H, 4-H), 5.24 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, 2-H_b), 6.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.49 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, C-OH), 6.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, C-OH), 6.82 (m, 2 H, 7-H és 8-H), 6.99 (s, 1 H, 5-H), 8.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7'-H) 10.58 és 10.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, N-OH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.6 (C-4''), 26.1-29.3 (C-6'', C-7'', C-8'', C-9'' és C-10''), 38.4 (C-2''), 42.9 és 43.2 (C-5''), 43.3 (C-3/3'), 50.5 (C-3''), 54.7 (C-4'), 55.9 (C-1''), 58.8 (C-4'), 66.9 és 67.1 (C-2), 67.4 és 67.5 (C-4), 100.6 és 100.7 (C-

6'), 111.7 és 111.8 (C-8'b), 112.6 és 112.8 (C-2'a), 115.0 és 115.1 (C-5), 116.6 (C-7), 117.7 (C-8), 122.9-123.4 (C-8'a, C-2' és C-4a), 124.9 és 125.1 (C-8'), 131.0 és 131.2 (C-7'), 146.7 (C-5'a), 150.6 és 150.9 (C-8a), 154.5 (C-6), 160.3 és 160.7 (C=O). IR (KBr) ν : 1211, 1273, 1496, 1605, 3247, 3417 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 573.2320, mért 573.2322.

(3''R,3R,4S)-N-(1-ciklohexyletil)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-karboxamid: $t_R = 22.87$ min (Chiralpak IA, hexán/diklórmétán 40:60). CD [nm ($\Delta\epsilon$), hexán/diklórmétán 40:60]: 465.5 (-1.24), 390.5 (-0.68), 327 (0.32), 297.5 (-1.61), 260.5sh (0.68).

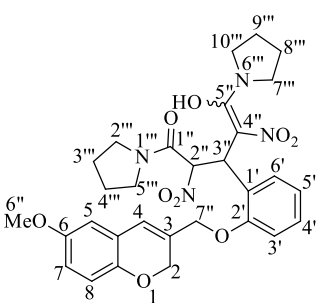
(3''R,3S,4R)-N-(1-ciklohexyletil)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'H,4H-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-de]kinolin]-2'-karboxamid: $t_R = 23.93$ min (Chiralpak IA, hexán/diklórmétán 40:60). CD [nm ($\Delta\epsilon$), hexán/diklórmétán 40:60]: 466 (1.62), 380 (0.58), 314 (-0.90), 295.5 (1.67), 235 (-8.09).

terc-butil 4-[[[(8''S,3S,4R) és (8''S,3R,4S)-1',4-dihidroxi-6-metoxi-5'-metil-8'-nitro-4',5'-dihidro-1'*H*,4*H*-spiro[kromeno-3,3'-pirrolo[4,3,2-*de*]kinolin]-2'-il]karbonil}-3-metilpiperazin-1-karboxilát [(3S,4R,8''S)-**130j** és (3R,4S,8''S)-**130j**]



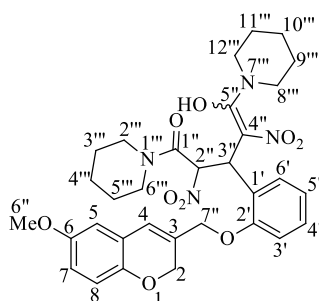
A terméket a D általános módszerrel, **12b** és (S)-**126j** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/acetón 2:1), (3S,4R,8''S)-**130j** és (3R,4S,8''S)-**130j** keveréke piros amorf szilárd anyag (59%). $R_f = 0.11$ (hexán/acetón 3:1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 és 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 9''-H), 1.39 és 1.41 (s, 9 H, 11''-H), 2.96 (s, 3 H, 2''-H), 3.06 (m, 2 H, 4'-H), 3.47 (m, 1 H, 4'-H_b), 3.71 (s, 3 H, 1''-H), 3.95 (m, 1 H, 2-H_a), 4.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.30 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.46 (m, 1 H, 2-H_b), 4.62 (m, 1 H, 8''-H), 5.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, C-OH), 6.36 (m, 1 H, 6'-H), 6.75-6.91 (m, 3 H, 5-H, 7-H és 8-H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 7'-H), 11.39 és 11.55 (brs, 1 H, N-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 13.4 (C-9''), 28.4 (C-11''), 38.1 és 38.4 (C-2''), 40.8 és 41.1 (C-3/3'), 44.8 és 45.6 (C-8''), 55.8 és 55.9 (C-1''), 44.8 és 45.6 (C-4'), 66.0 és 66.2 (C-4), 66.8 és 66.9 (C-2), 79.4 és 79.6 (C-10''), 99.0 és 99.2 (C-6'), 106.0 és 106.2 (C-8'b), 113.0 (C-2'a), 116.0-116.2 (C-7 és C-8), 117.3 és 117.4 (C-5), 122.9 és 123.2 (C-8'a), 124.7 és 125.1 (C-2'), 125.3 és 125.5 (C-4a), 126.6 és 127.3 (C-7'), 129.4 és 129.6 (C-8'), 146.7 és 146.8 (C-5'a), 148.1 és 148.4 (C-8a), 153.6 és 153.7 (N-C(O)-O), 154.8 (C-6), 161.4 (N-C=O). IR (KBr) ν : 1211, 1270, 1296, 1431, 1496, 1608, 1685, 3444 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_9\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 646.2483, mért 646.2483.

5-hidroxi-3-{2-[(6-metoxi-2*H*-kromén-3-il)metoxi]fenil}-2,4-dinitro-1,5-di(pirrolidin-1-il)pent-4-én-1-on (**136d-O**)



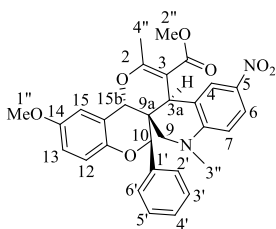
A terméket a D általános módszerrel, **12d** és **126d** reakciójával állítottuk elő, a reagenst a kiindulási anyag elfogyásáig adagoltuk a reakcióhoz. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/acetón = 2:1), **136d-O** fehér kristály (42%). $R_f = 0.21$ (hexán:acetón = 2:1); ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 1.68 – 2.11 (m, 10 H, 3'''-H, 4'''-H, 8'''-H és 9'''-H), 3.29 – 3.71 (m, 10 H, 2'''-H, 5'''-H, 6'''-H és 10'''-H), 3.80 (s, 3 H, 6''-H), 4.68 (s, 2 H, 7''-H), 4.79 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H, 2-H_a), 4.86 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H, 2-H_b), 5.11 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, 2''-H), 5.65 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, 3''-H), 6.55 (s, 1 H, 4-H), 6.66 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 5-H), 6.73 (dd, $J = 8.8$ és 2.9 Hz, 1 H, 7-H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 8-H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 6'-H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 23.9, 23.9, 25.9 és 26.1 (C-3''', C-4''', C-8''' és C-9'''), 46.1, 46.4 és 46.6 (C-2''', C-5''', C-7''' és C-10'''), 48.3 (C-3''), 55.8 (C-6''), 66.1 (C-2), 68.9 (C-7''), 79.4 (C-2''), 111.9 (C-3''), 112.0 (C-5), 113.1 (C-4''), 114.7 (C-7), 116.2 (C-8), 121.8 (C-5'), 122.4 (C-4), 122.6 (C-4a), 125.6 (C-1'), 129.8 (C-4'), 130.1 (C-3), 130.1 (C-6'), 147.4 (C-8a), 154.3 (C-6), 155.6 (C-2'), 156.9 (C-1''), 164.9 (C-5'').

5-hidroxi-3-{2-[(6-metoxi-2*H*-kromén-3-il)metoxi]fenil}-2,4-dinitro-1,5-di(piperidin-1-il)pent-4-én-1-on (**136e-O**)



A terméket a D általános módszerrel, **12d** és **126e** reakciójával állítottuk elő, a reagenst a kiindulási anyag elfogyásáig adagoltuk a reakcióhoz. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton = 2:1), **136e-O** sárgásfehér kristály (41%). $R_f = 0.28$ (hexán:aceton = 2:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.34 – 1.72 (m, 12 H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H, 9'''-H, 10'''-H és 11'''-H), 3.20 – 3.71 (m, 8 H, 2'''-H, 6'''-H, 8'''-H és 12'''-H), 3.75 (s, 3 H, 6''-H), 4.62 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H, 7''-H_a), 4.66 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H, 7''-H_b), 4.77 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H, 2-H_a), 4.81 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H, 2-H_b), 5.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 2''-H), 5.76 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, 3''-H), 6.54 (s, 1 H, 4-H), 6.63 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 5-H), 6.69 (dd, $J = 8.7$ és 2.9 Hz, 1 H, 7-H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 8-H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 3'-H), 6.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.31 (td, $J = 8.2$ és 1.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.40 (dd, $J = 7.5$ és 1.5 Hz, 1 H, 6'-H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 24.3 (C-4''' és C-10'''), 25.3, 26.4 és 26.5 (C-3''', C-5''', C-9''' és C-11'''), 43.2, 43.8, 46.8 és 47.3 (C-2''', C-6''', C-8''' és C-12'''), 49.0 (C-3''), 55.7 (C-6''), 66.0 (C-2), 68.8 (C-7''), 77.6 (C-2''), 112.0 (C-5 és C-3'), 112.6 (C-4''), 114.6 (C-7), 116.2 (C-8), 121.8 (C-5'), 122.2 (C-4), 122.6 (C-4a), 125.0 (C-1'), 129.9 (C-3), 129.9 (C-4'), 130.7 (C-6'), 147.4 (C-8a), 154.3 (C-6), 156.0 (C-2'), 156.9 (C-1''), 164.2 (C-5'').

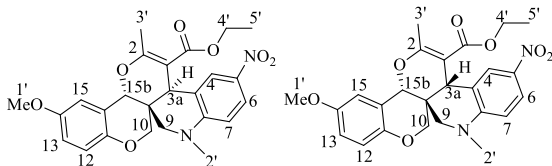
rac-metil (3aS*,9aS*,10R*,15bR*)-10-fenil-14-metoxi-2,8-dimetil-5-nitro-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-3-karboxilát [*rac*-(3aS*,9aS*,10R*,15bR*)-**139a-Ph**]



A terméket a C általános módszerrel, *rac*-**12a** és **137a** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(3aS*,9aS*,10R*,15bR*)-**139a-Ph** sárga por (67%), op: 260-263°C. $R_f = 0.45$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.41 (s, 3 H, 4''-H), 2.88 (s, 3 H, 3''-H), 3.13 (d $J = 13.0$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.54 (d $J = 13.0$ Hz, 1 H, 9-H_b), 3.68 (s, 1 H, 3a-H), 3.79 (s, 3 H, 1''-H), 3.85 (s, 3 H, 2''-H), 4.78 (s, 1 H, 15b-H), 5.06 (s, 1 H, 10-H), 6.47 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.86 (d $J =$

2.0 Hz, 1 H, 15-H), 6.96 (m, 2 H, 12-H és 13-H), 7.36 (m, 5 H, Ph), 7.88 (bs, 1 H, 4-H), 7.94 (dd $J = 9.2$ és 2.4 Hz, 1 H, 6-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 20.7 (C-4''), 32.9 (C-9a), 34.4 (C-3a), 39.6 (C-3''), 50.2 (C-9), 51.6 (C-2''), 55.8 (C-1''), 72.0 (C-15b), 77.4 (C-10), 101.4 (C-3), 109.8 (C-7), 115.2 (C-15), 117.7 (C-13), 117.9 (C-12), 119.3 (C-15a), 124.3 (C-6), 125.9 (C-4), 127.7 (C-2' és C-6'), 128.1 (C-3' és C-5'), 128.9 (C-4'), 134.7 (C-1'), 138.0 (C-5), 147.8 (C-11a), 148.7 (C-7a), 154.2 (C-14), 164.2 (C-2), 168.3 (C=O). IR (KBr) ν : 1066, 1231, 1252, 1303, 1497, 1606, 1699 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 551.1789, mért 551.1791.

rac-(3aS*,9aS*,15bR*) és *rac*-(3aR*,9aS*,15bR*)-etil 14-metoxi-2,8-dimetil-5-nitro-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-3-karboxilát [*rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**139a** és *rac*-(3aR*,9aS*,15bR*)-*epi*-**139a**]

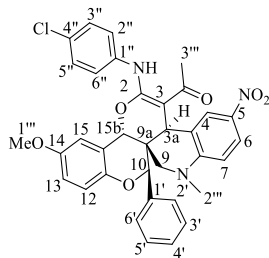


A terméket a C általános módszerrel, **12b** és **137a** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterral mostuk. *rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**139a** és *rac*-(3aR*,9aS*,15bR*)-*epi*-**139a** keveréke sárga por (30%). $R_f = 0.41$

(hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 és 1.35 (t $J = 6.8$ Hz, 3 H, 5'-H),

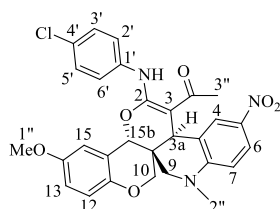
2.29 és 2.28 (s, 3 H, 3'-H), 2.94 és 3.03 (s, 3 H, 2'-H), 3.20 (m, 3 H, 9-H és 9-H_a), 3.31 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 10-H_a) 3.56 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 9-H_b), 3.78 és 3.80 (s, 3 H, 1'-H), 3.84 (m, 2 H, 10-H_a és 10-H_b), 3.93 (s, 1 H, 3a-H), 3.97 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.04 (s, 1 H, 3a-H), 4.22 - 4.40 (m, 2 H, 4'-H), 4.60 és 4.69 (s, 1 H, 15b-H), 6.55 és 6.60 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.78 - 6.92 (m, 3 H, 12-H, 13-H és 15-H), 7.64 és 7.92 (s, 1 H, 4-H), 8.01 és 8.08 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 6-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.3 és 14.5 (C-5'), 19.6 és 20.8 (C-3'), 30.4 és 34.0 (C-9a), 34.9 (C-3a), 38.3 (C-2' és C-3a), 39.6 (C-2'), 54.8 (C-9), 55.9 (C-1'), 60.7 (C-4'), 63.1 és 68.3 (C-10), 71.0 és 74.6 (C-15b), 100.8 és 101.5 (C-3), 109.3 és 109.9 (C-7), 115.1 és 115.3 (C-12), 117.6-118.4 (C-13 és C-15), 118.3 és 119.5 (C-3b), 121.3 (C-4), 121.7 és 123.1 (C-15a), 124.6 és 124.8 (C-6), 126.1 (C-4), 137.6 és 138.3 (C-5), 146.8 és 148.3 (C-11a), 149.3 és 151.6 (C-7a), 153.7 és 154.1 (C-14), 161.2 és 162.5 (C-2), 167.9 és 168.2 (C=O). IR (KBr) ν : 1017, 1043, 1064, 1129, 1320, 1497, 1603, 1622, 1677, 1703 cm⁻¹. HRMS: C₂₅H₂₆N₂O₇Na [M+Na]⁺-ra számolt 489.1632, mért 489.1631.

rac-(3aS*,9aS*,10R*,15bR*)-1-{2-[(4-klórphenil)amino]-14-metoxi-8-metil-5-nitro-10-fenil-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-3-il}etanon [*rac*-(3aS*,9aS*,10R*,15bR*)-**139b-Ph**]



A terméket a C általános módszerrel, *rac*-**12a** és **137b** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(3aS*,9aS*,10R*,15bR*)-**139b-Ph** sárga por (60%), op: 269-272°C. $R_f = 0.22$ (hexán/etil-acetát 2:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.17 (s, 3 H, 3'''-H), 2.99 (s, 3 H, 2'''-H), 3.25 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.48 (s, 1 H, 3a-H), 3.81 (s, 3 H, 1'''-H), 3.86 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 9-H_b), 5.08 (s, 1 H, 15b-H), 5.24 (s, 1 H, 10-H), 6.54 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.91 (s, 1 H, 15-H), 7.00 (s, 1 H, 13-H), 7.01 (s, 1 H, 12-H), 7.17 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H), 7.47 (m, 5 H, Ph), 7.93 (s, 1 H, 4-H), 8.01 (dd $J = 9.2$ és 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 13.85 (s, 1 H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 25.8 (C-3'''), 34.8 (C-9a), 36.1 (C-3a), 39.5 (C-2'''), 50.3 (C-9), 55.9 (C-1'''), 74.4 (C-15b), 77.9 (C-10), 86.8 (C-3), 109.8 (C-7), 114.6 (C-15), 118.0 (C-15a), 118.5 (C-12), 118.6 (C-13), 122.7 (C-2'' és C-6''), 123.1 (C-3b), 125.0 (C-4), 125.6 (C-6), 127.9 (C-2' és C-6'), 128.5 (C-3' és C-5'), 128.9 (C-3'' és C-5''), 129.4 (C-4''), 129.1 (C-4'), 134.4 (C-1'), 135.8 (C-1''), 138.1 (C-5), 148.2 (C-11a), 149.2 (C-7a), 154.5 (C-14), 159.1 (C-2), 193.6 (C=O). IR (KBr) ν : 1036, 1232, 1260, 1318, 1497, 1579, 1698 cm⁻¹. HRMS: C₃₅H₃₀ClN₃O₆Na [M+Na]⁺-ra számolt 646.1715, mért 646.1718.

rac-(3aS*,9aS*,15bR*)-1-{2-[(4-klórphenil)amino]-14-metoxi-8-metil-5-nitro-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-3-il}etanon [*rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**130b**]

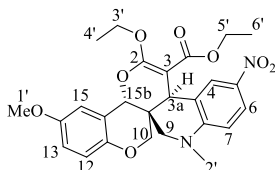


A terméket a C általános módszerrel, **12b** és **137b** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket metanolból átkristályosítottuk, *rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**130b** sárga por (47%), op: 130-133°C. $R_f = 0.33$ (hexán/etil-acetát 1:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (s, 3 H, 3''-H), 3.00 (s, 3 H, 2''-H), 3.26 (d $J = 13.6$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.75-3.71 (m, 4 H, 1''-H és 9-H_b), 3.83 (s, 1 H, 3a-H), 3.95 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.15 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.97 (s, 1 H, 15b-H), 6.58 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.81 (d

$J = 2.8$ Hz, 1 H, 15-H), 6.89 (d $J = 8.8$ Hz, 1 H, 12-H), 6.95 (dd $J = 8.8$ Hz és 2.8 Hz, 1 H, 13-H), 7.05 (d $J = 9.2$ Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.11 (d $J = 8.8$ Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.91 (d $J = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H), 8.04 (dd $J = 9.2$ és 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 13.54 (brs, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 25.9 (C-3''), 32.3 (C-9a), 36.8 (C-3a), 39.3 (C-2''), 55.1 (C-9), 55.8 (C-1''), 68.9 (C-10), 73.3 (C-15b), 86.5 (C-3), 109.8 (C-7), 114.7 (C-15), 117.8 (C-3b), 118.5 (C-12), 118.7 (C-13), 122.2 (C-15a), 122.8 (C-2' és C-6'), 125.2 (C-4 és C-6), 128.8 (C-3' és

C-5'), 129.2 (C-4'), 135.7 (C-1'), 138.2 (C-5), 147.0 (C-11a), 149.6 (C-7a), 154.4 (C-14), 158.6 (C-2), 193.0 (C=O). IR (KBr) ν : 750, 831, 1213, 1268, 1298, 1496, 1604, 2925, 3067 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 457.1370, mért 457.1368.

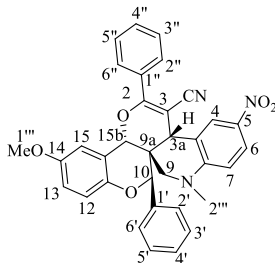
rac-(3aS*,9aS*,15bR*)-etil 2-etoxi-14-metoxi-8-metil-5-nitro-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-3-karboxilát [*rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**139c**]



A terméket a C általános módszerrel, **12b** és **137c** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**139c** sárga por (64%), op: 140-143°C. R_f = 0.30 (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t J = 6.8 Hz, 3 H, 6'-H), 1.33 (t J = 7.2 Hz, 3 H, 4'-H), 2.94 (s, 3 H, 2'-H), 3.17 (d J = 12.8 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.60 (d J = 12.8 Hz, 1 H, 9-H_b), 3.78 (s,

3 H, 1'-H), 3.90 (d J = 11.6 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.04 (m, 4 H, 10-H_b, 5'-H és 3a-H), 4.24 (m, 1 H, 3'-H_a), 4.33 (m, 1 H, 3'-H_b), 4.95 (s, 1 H, 15b-H), 6.53 (d J = 8.8 Hz, 1 H, 7-H), 6.88 (m, 3 H, 12-H, 13-H és 15-H), 8.01 (m, 2 H, 4-H és 6-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.5 (C-6'), 14.7 (C-4'), 31.4 (C-9a), 36.0 (C-3a), 39.5 (C-2'), 54.7 (C-9), 55.8 (C-1'), 60.1 (C-5'), 64.4 (C-3'), 68.5 (C-10), 73.7 (C-15b), 80.2 (C-3), 109.7 (C-7), 115.1 (C-12), 117.9 (C-13), 118.2 (C-15), 118.4 (C-15a), 123.4 (C-3b), 124.5 (C-6), 126.1 (C-4), 138.4 (C-5), 146.9 (C-11a), 149.1 (C-7a), 154.1 (C-14), 160.5 (C-2), 167.7 (C=O). IR (KBr) ν : 1216, 1300, 1319, 1498, 1604, 1738 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 519.1738, mért 519.1739.

rac-(3aR*,9aS*,10R*,15bR*)-14-metoxi-8-metil-5-nitro-2,10-difenil-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-3-karbonitril [*rac*-(3aR*,9aS*,10R*,15bR*)-*epi*-**139d-Ph**]

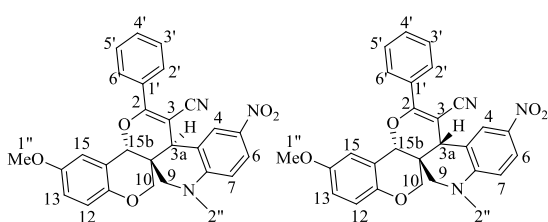


A terméket a C általános módszerrel, *rac*-**12a** és **137d** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. *rac*-(3aR*,9aS*,10R*,15bR*)-*epi*-**139d-Ph** narancssárga por (77%), op: 303-305°C. R_f = 0.22 (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.87 (s, 3 H, 2'''-H), 3.36 (m, 1 H, 9-H_a), 3.62 (d J = 13.6 Hz, 1 H, 9-H_b), 3.76 (s, 3 H, 1'''-H), 4.48 (s, 1 H, 3a-H), 5.17 (s, 1 H, 10-H), 5.34 (s, 1 H, 15b-H), 6.07 (d J = 9.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.90 (m, 4 H, 12-H, 3'-H, 4'-H és 5'-H), 7.00 (dd J = 8.8 és 3.2 Hz, 1 H, 13-

H), 7.05 (s, 2 H, 2'-H és 6'-H), 7.15 (d J = 3.2 Hz, 1 H, 15-H), 7.56 (m, 4 H, 6-H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7.93 (m, 2 H, 2''-H és 6''-H), 8.30 (d J = 2.8 Hz, 1 H, 4-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 34.1 (C-9a), 36.8 (C-3a), 37.9 (C-2'''), 51.6 (C-9), 55.7 (C-1'''), 75.7 (C-10), 78.1 (C-15b), 81.6 (C-3), 109.0 (C-7), 115.3 (C-15), 117.2 (C-12), 117.9 (C-15a és C-3b), 118.1 (C-13), 119.9 (CN), 121.1 (C-4), 124.0 (C-4'), 126.8 (C-4''), 128.2 (C-3'' és C-5''), 128.6 (C-3' és C-5'), 128.7 (C-2' és C-6'), 129.2 (C-2'' és C-6''), 131.6 (C-6), 132.4 (C-1'), 135.4 (C-1''), 136.3 (C-5), 148.0 (C-11a), 151.3 (C-7a), 153.4 (C-14), 166.5 (C-2). IR (KBr) ν : 1233, 1302, 1497, 1610, 2205 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 580.1843, mért 280.1846.

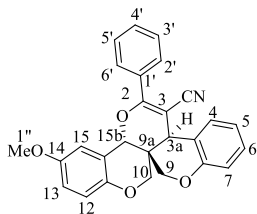
rac-(3aS*,9aS*,15bR*) és *rac*-(3aR*,9aS*,15bR*)-14-metoxi-8-metil-5-nitro-2-fenil-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3] pirano[3,4-c]kinolin-3-karbonitril [*rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**139d** és *rac*-(3aR*,9aS*,15bR*)-*epi*-**139d**]

A terméket a C általános módszerrel, **12b** és **137d** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. *rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**139d** és *rac*-(3aR*,9aS*,15bR*)-*epi*-**139d** keveréke sárga por (92%). R_f = 0.51 (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.06 és 3.09 (s, 3 H, 2'''-H), 3.46 (d J = 12.0 Hz, 1 H, 9-



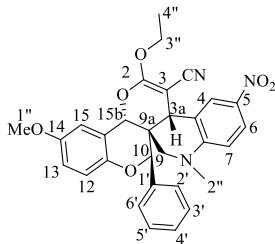
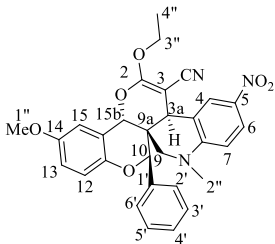
7.61 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H és 5'-H), 7.70 (d, $J = 6.2$ Hz, 2, H, 2'-H és 6'-H), 7.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 2'-H és 6'-H), 8.07 és 8.13 (dd $J = 2.8$ és 9.6 Hz, 1 H, 6-H), 8.23 és 8.50 (d $J = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 28.9 (C-9a), 32.4 (C-3a), 32.6 (C-9a), 37.0 (C-3a), 38.8 és 39.2 (C-2''), 50.7 és 53.7 (C-9), 56.0 és 56.1 (C-1''), 62.3 és 68.1 (C-10), 73.7 és 75.4 (C-15b), 81.7 és 87.8 (C-3), 110.3 és 111.0 (C-7), 111.8 és 116.1 (C-15), 116.7 (C-13), 117.6 (C-12), 117.6 (CN), 118.1 (C-12), 118.4 (C-13), 118.5 (CN), 119.0 és 119.1 (C-3b), 120.2 (C-15a), 120.8 (C-4), 121.0 (C-15a), 125.6 és 125.9 (C-6), 128.6 (C-2' és C-6'), 128.7 (C-4), 129.0 (C-3' és C-5'), 129.3 (C-2' és C-6'), 131.5 és 132.0 (C-4'), 132.8 és 133.2 (C-1'), 136.2 és 136.5 (C-5), 147.4 és 148.0 (C-11a), 149.8 és 151.8 (C-7a), 153.8 és 154.4 (C-14), 161.4 és 166.2 (C-2). IR (KBr) ν : 1292, 1318, 1497, 1606, 2205 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 504.1530, mért 504.1527.

rac-(3aR*,9aS*,15bR*)-14-metoxi-2-fenil-3,3a-dihidro-2H,15bH-pirano[3,2-c:3,4-c']dikromeno-3-karbonitril [*rac*-(3aR*,9aS*,15bR*)-139d-O]



A terméket a C általános módszerrel, **12d** és **137d** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlokkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 4:1), *rac*-(3aR*,9aS*,15bR*)-139d-O sárga amorf szilárd anyag (53%). $R_f = 0.56$ (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.73 (s, 3 H, 1''-H), 3.84 (s, 1 H, 3a-H), 3.95 (d $J = 11.5$ Hz, 1 H, 9-H_a), 4.23 (s, 2 H, 10-H), 4.29 (d $J = 11.5$ Hz, 1 H, 9-H_b), 4.89 (s, 1 H, 15b-H), 6.81 (d $J = 2.9$ Hz, 1 H, 15-H), 6.88-7.01 (m, 4 H, 5-H, 7-H, 12-H és 13-H), 7.34-7.47 (m, 4 H, 6-H, 3'-H, 4'-H és 5'-H), 7.66 – 7.77 (m, 2 H, 2'-H és 6'-H), 8.05 (d $J = 7.4$ Hz, 1 H, 4-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 35.5 (C-9a), 55.7 (C-1''), 55.9 (C-3a), 63.1 (C-10), 64.9 (C-15b), 65.9 (C-9), 96.2 (C-3), 115.2 (C-15), 115.4 (C-2), 117.2 (CN), 117.5 (C-13), 117.9 (C-12), 118.0 (C-5), 118.4 (C-15a), 121.5 (C-7), 126.5 (C-2' és C-6'), 127.8 (C-4), 128.6 (C-3' és C-5'), 129.5 (C-4'), 140.2 (C-1'), 144.8 (C-3b), 148.1 (C-11a), 154.2 (C-14), 154.9 (C-7a). IR (KBr) ν : 1047, 1227, 1498, 1602, 2214 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 446.1363, mért 446.1363.

rac-(3aS*,9aS*,10R*,15bR*) és *rac*-(3aR*,9aR*,10S*,15bR*)-2-etoxi-14-metoxi-8-metil-5-nitro-10-fenil-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-3-carbonitril [*rac*-(3aS*,9aS*,10R*,15bR*)-139e-Ph és *rac*-(3aR*,9aR*,10S*,15bR*)-epi-139e-Ph]



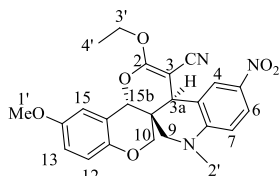
$J = 7.2$ Hz, 3 H, 4''-H), 2.66 és 2.91 (s, 3 H, 2''-H), 3.11 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.27 (d $J = 12.8$ Hz, 1 H, 9-H_b), 3.42 (s, 1 H, 3a-H), 3.62 (m, 2 H, 9-H_b), 3.74 és 3.76 (s, 3 H, 1''-H),

H_a), 3.64 (d $J = 13.6$ Hz, 1 H, 9-H_b), 3.74 és 3.76 (s, 3 H, 1''-H), 3.84 (s, 1 H, 3a-H), 3.92 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.18 (d $J = 12.0$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.36 (s, 1 H, 3a-H), 5.30 és 5.68 (s, 1 H, 15b-H), 6.85 (m, 2 H, 7-H és 12-H), 6.97 (m, 1 H, 13-H), 7.02 és 7.15 (d $J = 2.8$ Hz, 1 H, 15-H), 7.45 –

A terméket a C általános módszerrel, *rac*-**12a** és **137d** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. *rac*-(3aS*,9aS*,10R*,15bR*)-2w-Ph és *rac*-(3aR*,9aR*,10S*,15bR*)-epi-2w-Ph keveréke sárga por (63%). $R_f = 0.28$ (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23 és 1.27 (t

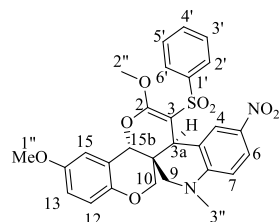
4.03 (s, 1 H, 3a-H), 4.22 és 4.37 (m, 2 H, 3''-H), 5.13 és 5.32 (s, 1 H, 10-H), 5.29 és 5.83 (s, 1 H, 15b-H), 5.89 és 6.80 (d $J = 9.6$ Hz, 1 H, 7-H), 6.92-7.06 (m, 8 H, 12-H, 13-H, 15-H és Ph), 7.14 (d $J = 8.4$ Hz, 1 H, 13-H), 7.26 – 7.34 (m, 2 H, 2'-H és 6'-H), 7.38 – 7.47 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H és 5'-H), 7.59 (dd $J = 9.6$ és 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.93 (d $J = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H), 8.02 (dd $J = 9.6$ és 2.8 Hz, 1 H, 6-H) 8.21 (d $J = 2.8$ Hz, 1 H, 4-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 15.1 és 15.3 (C-4''), 29.2 (C-3a), 32.0 és 33.0 (C-9a), 34.8 (C-3a), 38.2 és 40.7 (C-2''), 49.2 és 49.7 (C-9), 56.0 (C-1''), 65.1 és 65.4 (C-3''), 74.5 és 77.1 (C-15b), 77.8 és 81.1 (C-10), 108.8 (C-7), 110.9 (C-12), 111.6 (C-7), 116.8 (C-12), 118.0 és 118.1 (C-13), 118.2 (C-15), 118.6 és 118.8 (C-15a), 119.6 és 120.0 (C-3b), 124.8 és 125.2 (C-6), 126.2 (C-4), 1262.4 (C-2' és C-6'), 127.0 (C-4), 127.2 (C-3' és C-5'), 127.3 (C-15), 127.6 (C-3' és C-5'), 128.7 (C-4'), 128.9 (C-2' és C-6'), 129.5 (C-4'), 135.1 és 135.3 (C-1'), 135.7 és 136.9 (C-5), 147.6 és 147.8 (C-11a), 148.4 és 149.7 (C-7a), 154.2 és 154.6 (C-14), 161.6 és 162.9 (C-2). IR (KBr) ν : 1304, 1496, 1605, 1633, 2204 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 548.1792, mért 548.1795.

rac-(3aS*,9aS*,15bR*)-2-etoxi-14-metoxi-8-metil-5-nitro-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-3-karbonitril [*rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**139d**]



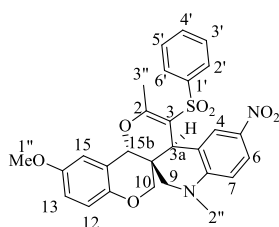
A terméket a C általános módszerrel, **12b** és **137d** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. *rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**139d** sárga por (88%), op: 190-192°C. $R_f = 0.19$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (s, 3 H, 4'-H), 3.05 (s, 3 H, 2'-H), 3.28 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.55 (d $J = 13.2$ Hz, 1 H, 9-H_b), 3.74 (s, 4 H, 1'-H és 3a-H), 3.88 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.12 (d $J = 11.6$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.32 (m, 2 H, 3'-H), 5.69 (s, 1 H, 15b-H), 6.82 (m, 2 H, 7-H és 15-H), 6.94 (bs, 2 H, 12-H és 13-H), 8.04 (d $J = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H), 8.08 (s, 1 H, 4-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 15.3 (C-4'), 29.4 (C-9a), 31.4 (C-3a), 39.2 (C-2'), 50.6 (C-9), 55.9 (C-1'), 63.7 (C-3), 65.3 (C-3'), 67.8 (C-10), 75.6 (C-15b), 110.9 (C-7), 110.8 (C-15), 117.0 (C-12), 118.1 (C-13), 118.5 (C-3b), 118.7 (C-15a), 119.9 (CN), 125.7 (C-6), 128.0 (C-4), 136.2 (C-5), 147.3 (C-11a), 149.5 (C-7a), 154.3 (C-14), 162.1 (C-2). IR (KBr) ν : 1212, 1310, 1496, 1631, 2201 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 472.1479, mért 472.1477.

rac-(3aS*,9aS*,15bR*)-2,14-dimetoxi-8-metil-5-nitro-3-(fenilszulfonil)-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolon [*rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**139e**]



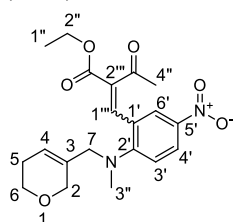
1212, 1297, 1499, 1614, 2954, 3069 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$ -ra számolt 573.1302, mért 573.1302.

rac-(3aS*,9aS*,15bR*)-14-metoxi-2,8-dimetil-5-nitro-3-(fenilszulfonil)-8,9-dihidro-3aH,15bH-kromeno[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolon [*rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)]-**139f**]



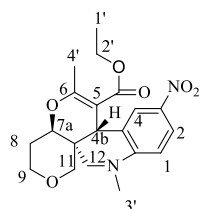
A terméket a C általános módszerrel, **12b** és **137f** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. *rac*-(3aS*,9aS*,15bR*)-**139f** sárga por (76%), op: 307-309°C. $R_f = 0.41$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.18 (s, 3 H, 3''-H), 2.93 (s, 3 H, 2''-H), 3.02 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.09 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, 10-H_a), 3.65 (s, 3 H, 1''-H), 3.73 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, 10-H_b), 3.80 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H, 9-H_b), 4.11 (s, 1 H, 3a-H), 4.78 (s, 1 H, 15b-H), 6.74 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 7-H), 6.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 12-H), 6.89 (dd, $J = 9.0$ és 2.9 Hz, 1 H, 13-H), 6.98 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 15-H), 7.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 3'-H és 5'-H), 7.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 2'-H és 6'-H), 8.01 (dd, $J = 9.3$ és 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 8.24 (s, 1 H, 4-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 19.0 (C-3''), 30.0 (C-9a), 35.6 (C-3a), 39.4 (C-2''), 53.1 (C-9), 55.4 (C-1''), 66.4 (C-10), 71.1 (C-12b), 110.2 (C-7), 111.9 (C-3), 115.8 (C-15), 117.5 (C-12), 117.5 (C-13), 118.8 (C-15a), 121.2 (C-3b), 124.8 (C-6), 126.2 (C-4), 126.8 (C-2' és C-6'), 129.5 (C-3' és C-5'), 133.4 (C-4'), 136.4 (C-5), 142.2 (C-1'), 146.0 (C-11a), 149.5 (C-7a), 153.5 (C-14), 161.4 (C-2). IR (KBr) ν : 1040, 1232, 1292, 1496, 1604 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$ -ra számolt 557.1353, mért 557.1352.

Etil 2-{2-[(5,6-dihidro-2H-pirán-3-ilmetil)(metil)amino]-5-nitrobenzilidén}-3-oxobutanoát (**140a**):



A terméket a C általános módszerrel, **122a** és **137a** reakciójával állítottuk elő, a nyers terméket diklórmetánban oldottuk és hideg hexánnal kicsaptuk. A kivált terméket szűrtük és hideg éterrel mostuk, **140a** sárga por (72%), op: 112-115°C. $R_f = 0.60$ (hexán/etil-acetát 1:2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 1''-H), 2.20 (bs, 2 H, 5-H), 2.42 (s, 3 H, 4''-H), 2.91 (s, 3 H, 3''-H), 3.69 (s, 2 H, 7-H), 3.74 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H, 6-H), 3.90 (s, 2 H, 2-H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 2''-H), 5.88 (s, 1 H, 4-H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.61 (s, 1 H, 1'''-H), 8.12 (dd, $J = 9.0$ és 2.5 Hz, 1 H, 4'-H), 8.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 6'-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.9 (C-1''), 25.1 (C-5), 27.2 (C-4''), 40.0 (C-3''), 59.4 (C-7), 61.9 (C-2''), 64.2 (C-6), 66.2 (C-2), 116.8 (C-3'), 122.4 (C-4), 124.5 (C-1'), 125.8 (C-4'), 126.1 (C-6'), 133.4 (C-3), 134.8 (C-2'''), 139.7 (C-1'''), 140.3 (C-5'), 157.1 (C-2'), 166.8 (COO), 194.2 (C=O); HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$ -ra számolt 411.1527, mért 411.1529.

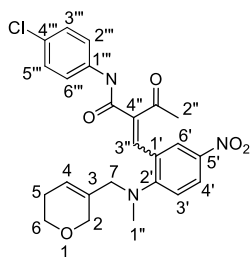
rac-1-[(4bS*,7aS*,11aS*)-6-etoxi-13-metil-3-nitro-8,9,12,13-tetrahidro-4bH,7aH-pirano[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-5-il]etanon [*rac*-(4bS*,7aS*,11aS*)]-**141a**]:



140a-t DMSO -ban oldottunk, és egy éjszakát 150°C-on kevertettünk. A reakcióelegyet vízre öntöttük és etil-acetáttal (3x15 cm^3) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített sóoldattal mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket hideg éteren eldörzsöltük, a kristályokat szűrtük, *rac*-(4bS*,7aS*,11aS*)-**141a** sárga por (55% 2 lépésre), op: 203-206°C. $R_f = 0.47$ (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 1'-H), 1.82 (bd, $J = 13.0$ Hz, 1 H, 8-H_a), 2.02 (bs, 1 H, 8-H_b), 2.31 (s, 3 H, 4'-H), 3.07

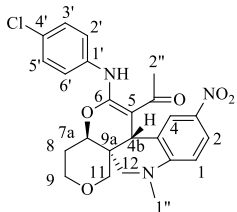
(s, 3 H, 3'-H), 3.28 - 3.45 (m, 2 H, 12-H_a és 11-H_a), 3.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 12-H_b), 3.70 (m, 3 H, 11-H_b, 9-H_a és 4b-H), 3.80 (bs, 1 H, 9-H_b), 4.13 (s, 1 H, 10a-H), 4.24 (bd, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 2'-H_a), 4.34 (bs, 1 H, 2'-H_b), 6.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 1-H), 7.91 (s, 1 H, 4-H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 2-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.4 (1'-H), 20.2 (C-4'), 29.7 (C-8), 31.5 (C-11a), 35.5 (C-4b), 39.6 (C-3'), 55.9 (C-11), 60.5 (C-2'), 63.2 (C-9), 70.1 (C-12), 70.6 (C-7a) 101.7 (C-5), 109.8 (C-1), 123.6 (C-4a), 124.3 (C-2), 126.6 (C-4), 138.1 (C-3), 149.3 (C-13a), 164.0 (C-6), 168.3 (COO); IR (KBr) ν: 2931, 2866, 1703, 1623, 1603, 1326, 1302, 1286, 1061 cm⁻¹; HRMS: C₂₀H₂₄N₂O₆Na [M+Na]⁺-ra számolt 411.1527, mért 411.1526.

N-(4-Klórphenil)-2-{2-[(5,6-dihidro-2*H*-pirán-3-ilmetil)(metil)amino]-5-nitrobenzilidén}-3-oxobutánamid (**140b**):



A terméket a C általános módszerrel, **122a** és **137b** reakciójával állítottuk elő, a nyersteget diklórmetanban oldottuk és hideg hexánnal kicsaptuk. A kivált terméket szűrtük és hideg éterrel mostuk, **140b** sárga por (75%), op: 213-216°C. *R_f* = 0.47 (hexán/etil-acetát 1:2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.14 (s, 2 H, 5-H), 2.44 (s, 3 H, 2''-H), 2.94 (s, 3 H, 1''-H), 3.68 (t, *J* = 4.9 Hz, 2 H, 6-H), 3.86 (m, 4 H, 2-H és 7-H), 5.89 (s, 1 H, 4-H), 7.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 3'-H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 3'''-H és 5'''-H), 7.59 (m, 3 H, 2'''-H, 6'''-H és 3''-H), 8.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 4'-H), 8.39 (s, 1 H, 6'-H), 10.57 (s, 1 H, NH); ¹³C NMR (90 MHz, DMSO-*d*₆) δ 24.6 (C-5), 26.4 (C-2''), 58.4 (C-7), 63.4 (C-6), 65.4 (C-2), 99.5 (C-3'), 117.2 (C-4), 121.3 (C-2''' és C-6'''), 123.0 (C-1'), 125.4 (C-6'), 125.8 (C-4'), 127.6 (C-4'''), 128.7 (C-3''' és C-5'''), 132.5 (C-3), 133.8 (C-4''), 137.2 (C-1'''), 137.6 (C-3''), 138.8 (C-5'), 157.0 (C-2'), 164.9 (CONH), 195.9 (C=O); HRMS: C₂₄H₂₄ClN₃O₅Na [M+Na]⁺-ra számolt 492.1297, mért 492.1298.

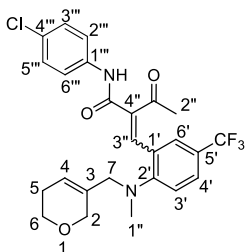
rac-1-{(4bS*,7aS*,11aS*)-6-[(4-Klórphenil)amino]-13-metil-3-nitro-8,9,12,13-tetrahidro-4*bH*,7*aH*-pirano[4',3':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-5-il}etanon [*rac*-(4bS*,7aS*,11aS*)-**141b**]:



140b-t DMSO-ban oldottunk, és egy éjszakát 150°C-on kevertettünk. A reakcióelegyet vízre öntöttük és etil-acetáttal (3x15 cm³) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített sóoldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(4bS*,7aS*,11aS*)-**141b** sárga por (41% 2 lépésre), op: 296-298°C. *R_f* = 0.13 (hexán/etil-acetát 1:1); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 340 K) δ 1.87 (bs, 4 H, 2''-H és 8-H_a), 1.98 (m, 1 H, 8-H_b), 3.05 (s, 3 H, 1''-H), 3.10 (o, 1 H, 12-H_a), 3.27 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, 11-H_a), 3.40 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, 11-H_b), 3.54 (t, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.68 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H, 12-H_b), 3.86 - 3.96 (m, 1 H, 9-H_b), 4.01 (s, 1 H, 4b-H), 4.12 (dd, *J* = 9.4 és 4.4 Hz, 1 H, 7a-H), 6.68 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, 1-H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, 3'-H és 5'-H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, 2'-H és 6'-H), 7.88 (dd, *J* = 9.3 és 2.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.01 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 1-H), 9.81 (s, 1 H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 340 K) δ 18.7 (C-2''), 27.8 (C-8), 32.5 (C-11a), 34.0 (C-4b), 39.2 (C-1''), 52.8 (C-12), 60.1 (C-5), 65.7 (C-9), 70.6 (C-11), 73.2 (C-7a), 108.7 (C-4a), 110.3 (C-1), 122.1 (C-2' és C-6'), 124.9 (C-2), 127.3 (C-1), 127.7 (C-4'), 128.8 (C-3' és C-5'), 136.3 (C-2), 138.2 (C-1'), 150.2 (C-13a), 167.4 (C-6); IR (KBr) ν: 2925, 2854, 1603, 1493, 1295 cm⁻¹; HRMS: C₂₄H₂₄ClN₃O₅Na [M+Na]⁺-ra számolt 492.1297, mért 492.1297.

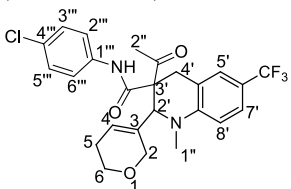
N-(4-Klórphenil)-2-{2-[(5,6-dihidro-2*H*-pirán-3-ilmetil)(metil)amino]-5-(trifluorometil)benzilidén}-3-oxobutánamid (**140b-CF₃**):

A terméket a C általános módszerrel, **122b** és **137b** reakciójával állítottuk elő, a nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), **140b-CF₃** sárga



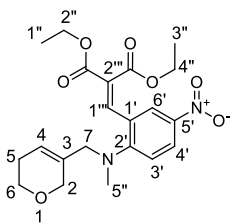
por (48%), op: 202-205°C. $R_f = 0.58$ (hexán/etil-acetát 1:2); ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (s, 2 H, 5-H), 2.45 (s, 3 H, 2''-H), 2.79 (s, 3 H, 1''-H), 3.66 (s, 4 H, 6-H és 7-H), 3.92 (s, 2 H, 2'-H), 5.91 (s, 1 H, 4-H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, 3'''-H és 5'''-H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, 2'''-H és 6'''-H), 7.63 (s, 2 H, 4'-H és 6'-H), 7.82 (s, 1 H, 3''-H), 10.57 (s, 1 H, NH); ^{13}C NMR (90 MHz, DMSO- d_6) δ 24.7 (C-5), 26.4 (C-2''), 39.8 (C-1''), 59.5 (C-7), 63.5 (C-6), 65.7 (C-2), 118.8 (C-3'), 120.7 (C-5'), 121.0 (C-2''' és C-6'''), 121.5 (C-4), 125.5 (C-1'), 126.0 (C-4'), 127.3 (C-6'), 127.6 (C-4'''), 128.8 (C-3''' és C-5'''), 134.2 (C-3), 137.1 (C-3''), 137.3 (C-4''), 137.7 (C-1'''), 155.5 (C-2'), 165.3 (CONH), 195.9 (C=O); HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 515.1320, mért 515.1319.

rac-(2*S**,3*S**)-3-Acetyl-*N*-(4-klórifenil)-2-(5,6-dihidro-2*H*-pirán-3-il)-1-metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-3-karboxamid [*rac*-(2*S**,3*S**)-**142b**-CF₃]:



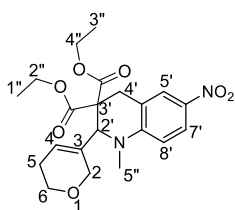
140b-CF₃-at DMSO-ban oldottunk, és egy éjszakát 150°C-on kevertettünk. A reakcióelegyet vízre öntöttük és etil-acetáttal (3x15 cm³) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített sóoldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 5:2), *rac*-(2*S**,3*S**)-**142b**-CF₃ halványsárga kristály (8% 2 lépésre), op: 238-242°C. $R_f = 0.77$ (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.95 – 2.22 (m, 5 H, 5-H és 2''-H), 2.93 (s, 3 H, 1''-H), 3.33 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.56 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.66 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H, 6-H), 3.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.95 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.50 (s, 1 H, 2'-H), 5.60 (s, 1 H, 4-H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, 3'''-H és 5'''-H), 7.36 (m, 2 H, 5'-H és 7'-H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, 2'''-H és 6'''-H), 8.02 (s, 1 H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 25.4 (C-5), 27.6 (C-2''), 28.6 (C-4'), 38.0 (C-1''), 62.1 (C-3'), 64.2 (C-6), 66.5 (C-2), 68.1 (C-2'), 109.5 (C-8'), 117.7 (C-4'a), 121.1 (C-2''' és C-6'''), 125.2 (C-4), 125.6 (C-7'), 126.0 (C-5'), 129.3 (C-3''' és C-5'''), 130.2 (C-4'''), 134.3 (C-3), 135.3 (C-1'''), 146.5 (C-8'a), 164.1 (CONH), 209.0 (C=O); IR (KBr) ν : 2920, 2846, 1667, 1621, 1523, 1328, 1110 cm⁻¹; HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 515.1320, mért 515.1320.

Dietil {2-[(5,6-dihidro-2*H*-pirán-3-ilmetil)(metil)amino]-5-nitrobenzilidén} propándioát (**140c**):



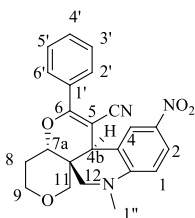
A terméket a C általános módszerrel, **122a** és **137c** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), **140c** narancssárga olaj (60%). $R_f = 0.47$ (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 1''-H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 3''-H), 2.18 (m, 2 H, 5-H), 2.88 (s, 3 H, 5''-H), 3.66 (s, 2 H, 7-H), 3.73 (s, 2 H, 6-H), 3.95 (s, 2 H, 2-H), 4.30 (m, 4 H, 2''-H és 4''-H), 5.83 (s, 1 H, 4-H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.71 (s, 1 H, 1'''-H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.18 (s, 1 H, 6'-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.9 (C-1''), 14.1 (C-3''), 25.1 (C-5), 39.9 (C-5''), 59.6 (C-7), 61.8 (C-2''), 61.9 (C-4''), 64.2 (C-6), 66.2 (C-2), 117.0 (C-3'), 122.8 (C-4), 124.5 (C-1'), 125.8 (C-4'), 126.0 (C-6'), 127.4 (C-2'''), 133.2 (C-3), 140.3 (C-5'), 140.5 (C-1'''), 157.1 (C-2'), 163.6 és 165.6 (C=O); HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 441.1632, mért 441.1632.

rac-Dietil 2-(5,6-dihidro-2*H*-pirán-3-il)-1-metil-6-nitro-1,4-dihidrokinolin-3,3(2*H*)-dikarboxilát (*rac*-**142c**):



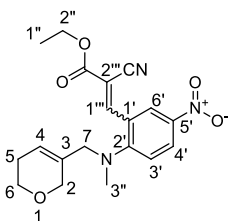
140c-t DMSO-ban oldottunk, és egy éjszakát 100°C-on kevertettünk. A reakcióelegyet vízre öntöttük és etil-acetáttal (3x15 cm³) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített sóoldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyerstermék oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-**142c** sárga amorf szilárd anyag (50% 2 lépésre), op: 93-96°C. R_f = 0.65 (hexán/etil-acetát 1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 1''-H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 3''-H), 2.10 (bd, *J* = 17.2 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.29 (m, 1 H, 5-H_b), 3.07 (s, 3 H, 5''-H), 3.24 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.36 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.67 (m, 1 H, 6-H_a), 3.80 (m, 2 H, 6-H_b és 2-H_a), 4.07 (m, 3 H, 4''-H és 2-H_b), 4.26 (m, 2 H, 2''-H), 4.50 (s, 1 H, 2'-H), 5.78 (s, 1 H, 4-H), 6.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 8'-H), 7.96 (s, 1 H, 5'-H), 8.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 7'-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.9 (C-1''), 14.0 (C-3''), 25.4 (C-5), 30.0 (C-4'), 37.7 (C-5''), 55.7 (C-3'), 62.2 (C-2''), 62.3 (C-4''), 64.2 (C-6), 66.1 (C-2), 66.2 (C-2'), 108.7 (C-8'), 116.7 (C-4'a), 125.3 (C-5'), 125.4 (C-7'), 126.4 (C-4), 134.4 (C-3), 137.1 (C-6'), 149.1 (C-8'a), 157.1 és 168.0 (COO); IR (KBr) ν: 2959, 2925, 2853, 1736, 1604, 1517, 1316, 1283, 1260, 1107 cm⁻¹; HRMS: C₂₁H₂₆N₂O₇Na [M+Na]⁺-ra számolt 441.1632, mért 441.1632.

rac-(4bS*,7aS*,11aS*)-6-fenil-13-metil-3-nitro-8,9,12,13-tetrahidro-4bH,7aH-pirano[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-5-karbonitril [*rac*-(4bS*,7aS*,11aS*)-**141d**]:



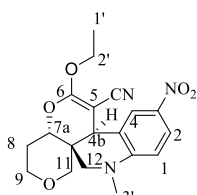
A terméket a C általános módszerrel, **122a** és **137d** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük, hideg éterrel mostuk, *rac*-(4bS*,7aS*,11aS*)-**141d** sárga por (84%), op: 312-315°C. R_f = 0.13 (hexán/etil-acetát 1:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.96 (bd, *J* = 11.3 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.10 (m, 1 H, 8-H_b), 3.06 (s, 3 H, 1''-H), 3.15 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, 12-H_a), 3.34 (o, 1 H, 11-H_a), 3.44 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, 11-H_b), 3.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.57 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.00 (bd, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 9-H_b), 4.12 (s, 1 H, 4b-H), 4.61 (bd, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 7a-H), 6.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 1-H), 7.46 – 7.63 (m, 5 H, Ph), 8.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 2-H), 8.22 (s, 1 H, 4-H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 27.5 (C-8), 32.1 (C-11a), 32.9 (C-4b), 39.2 (C-1''), 51.2 (C-12), 66.4 (C-9), 70.4 (C-11), 76.4 (C-7a), 86.8 (C-5), 110.7 (C-1), 117.8 (CN), 119.5 (C-4a), 125.8 (C-2), 128.6 és 128.8 (C-2', C-3', C-5' és C-6'), 128.9 (C-4), 131.2 (C-4'), 133.5 (C-1'), 135.9 (C-3), 150.0 (C-13a), 161.3 (C-6); IR (KBr) ν: 2953, 2202, 1604, 1493, 1307, 1178 cm⁻¹; HRMS: C₂₃H₂₁N₃O₄Na [M+Na]⁺-ra számolt 426.1424, mért 426.1424.

Etil 2-ciano-3-{2-[(5,6-dihidro-2H-pirán-3-ilmetil)(metil)amino]-5-nitrofenil}prop-2-enoát (**140e**):



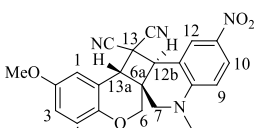
A terméket a C általános módszerrel, **122a** és **137e** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük, hideg éterrel mostuk, **140e** sárga por (75%), op: 72-75°C. R_f = 0.62 (hexán/etil-acetát 1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 1''-H), 2.21 (bs, 2 H, 5-H), 2.94 (s, 3 H, 3''-H), 3.67 (s, 2 H, 7-H), 3.76 (s, 2 H, 6-H), 3.97 (s, 2 H, 2-H), 4.38 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 2''-H), 5.86 (bs, 1 H, 4-H), 7.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 3'-H), 8.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 4'-H), 8.31 (s, 1 H, 1'''-H), 8.78 (s, 1 H, 6'-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (C-1''), 25.1 (C-5), 40.6 (C-3''), 60.2 (C-7), 63.0 (C-2''), 64.2 (C-6), 66.1 (C-2), 104.4 (C-2'''), 114.6 (CN), 117.5 (C-3'), 121.4 (C-1'), 123.1 (C-4), 126.4 (C-6'), 127.9 (C-4'), 132.7 (C-3), 140.3 (C-5'), 152.2 (C-1'''), 158.0 (C-2'), 162.0 (C=O); HRMS: C₁₉H₂₁N₃O₅Na [M+Na]⁺-ra számolt 394.1373, mért 394.1375.

rac-(4bS*,7aS*,11aS*)-6-etoxi-13-metil-3-nitro-8,9,12,13-tetrahidro-4bH,7aH-pirano[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-5-karbonitril [*rac*-(4bS*,7aS*,11aS*)-**141e**]:



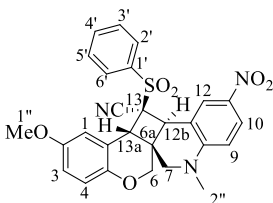
140e-t DMSO-ban oldottunk, és egy éjszakát 150°C-on kevertettünk. A reakcióelegyet vízre öntöttük és etil-acetáttal (3x15 cm³) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített sóoldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket hideg acetoneon eldörzsöltük, a kivált terméket szűrtük, *rac*-(4bS*,7aS*,11aS*)-**141e** sárga por (44% 2 lépésre), op: 283-286°C. R_f = 0.06 (hexán/etil-acetát 1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 1'-H), 1.89 – 2.15 (m, 2 H, 8-H), 2.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H, 12-H_a), 3.03 (s, 3 H, 3'-H), 3.18 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 11-H_a), 3.50 (m, 1 H, 9-H_a), 3.61 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H, 12-H_b), 3.69 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, 11-H_b), 3.88 (s, 1 H, 4b-H), 4.08 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, 9-H_b), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, 2'-H), 4.32 (dd, *J* = 10.8 és 4.8 Hz, 1 H, 7a-H), 6.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 1-H), 8.07 (dd, *J* = 9.2 és 2.5 Hz, 1 H, 2-H), 8.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, 4-H). ¹³C NMR (90 MHz, DMSO) δ 15.1 (C-1'), 27.6 (C-12), 31.8 (C-4b), 32.6 (C-11a), 39.1 (C-3'), 51.0 (C-12), 63.1 (C-5), 64.8 (C-2'), 66.1 (C-11), 70.2 (C-9), 78.2 (C-7a), 110.7 (C-1), 118.8 (C-4a), 125.6 (C-2), 128.2 (C-4), 135.9 (C-3), 149.8 (C-13a), 162.3 (C-6). HRMS: C₁₉H₂₁N₃O₅Na [M+Na]⁺-ra számolt 394.1373, mért 394.1373.

rac-(6aS*,12bR*,13aR*)-2-metoxi-8-metil-11-nitro-8,12b-dihidro-7H-kromeno[3',4':1,4]ciklobuta[1,2-c] kinolin-13,13(13aH)-dikarbonitril [*rac*-(6aS*,12bR*,13aR*)-**146a**]



A terméket az E általános módszerrel, **12b** és **143a** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 1:1), *rac*-(6aS*,12bR*,13aR*)-**146a** narancssárga por (83%), op: 108-111°C. R_f = 0.69 (hexán/etil-acetát 1:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.96 (d *J* = 12.4 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.15 (s, 3 H, 2'-H), 3.29 (d *J* = 12.4 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.72 (d *J* = 11.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.82 (s, 3 H, 1'-H), 4.04 (s, 1 H, 13a-H), 4.19 (m, 2 H, 12a-H és 6-H_b), 6.72 (d *J* = 2.4 Hz, 1 H, 1-H), 6.95 (m, 2 H, 3-H és 9-H), 7.07 (d *J* = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.10 (d *J* = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 8.23 (dd *J* = 9.2 Hz és 2.0 Hz, 1 H, 10-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 37.4 (C-13), 40.0 (C-2'), 44.3 (C-12b), 44.4 (C-6a), 44.5 (C-13a), 54.5 (C-1'), 55.8 (C-1'), 69.2 (C-6), 112.9 (CN), 113.1 (C-3), 113.2 (CN), 113.6 (C-9), 117.1 (C-4), 119.0 (C-13b), 119.4 (C-12a), 119.5 (C-1), 126.1 (C-12), 126.3 (C-10), 139.7 (C-11), 150.2 (C-4a), 153.4 (C-8a), 155.4 (C-2). IR (KBr) ν: 815, 833, 1031, 1039, 1205, 1324, 1496, 1606, 2247 cm⁻¹. HRMS: C₂₂H₁₈N₄O₄Na [M+Na]⁺-ra számolt 425.1220, mért 425.1219.

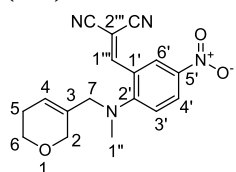
rac-(6aS*,12bS*,13S*,13aR*)-2-metoxi-8-metil-11-nitro-13-(fenilszulfonil)-8,12b,13,13a-tetrahidro-7H-kromeno[3',4':1,4]ciklobuta[1,2-c]kinolin-13-karbonitril [*rac*-(6aS*,12bS*,13S*,13aR*)-**146b**]



A terméket a C általános módszerrel, **12b** és **143b** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. *rac*-(6aS*,12bS*,13S*,13aR*)-**146b** sárga por (56%), op: 256-259°C. R_f = 0.17 (hexán/etil-acetát 2:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.89 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.09 (s, 3 H, 2''-H), 3.29 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.76 (m, 4 H, 1''-H és 6-H_a), 4.24 (s, 1 H, 13a-H), 4.35 (s, 1 H, 12b-H), 4.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 6.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, 1-H), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 9-H), 6.90 (dd, *J* = 8.8 és 2.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 12-H), 7.62 (m, 2 H, 3'-H és 5'-H), 7.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 2'-H és 6'-H), 8.06 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1 H, 10-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 39.9 (C-2''), 42.2 (C-12b), 43.4 (C-6a), 45.2 (C-13a), 55.7 (C-1''), 55.8 (C-

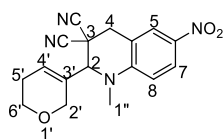
7), 64.8 (C-13), 69.3 (C-6), 112.7 (C-9), 115.7 (C-1), 116.0 (CN), 116.7 (C-3), 117.5 (C-13b), 118.7 (C-4), 120.4 (C-12a), 125.2 (C-12), 125.7 (C-12), 129.5 (C-3' és C-5'), 130.5 (C-2' és C-6'), 135.4 (C-1'), 135.7 (C-4'), 139.3 (C-11), 150.5 (C-4a), 154.0 (C-8a), 154.4 (C-2). IR (KBr) ν : 1084, 1156, 1310, 1497, 1604, 2832, 2950, 3067 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 540.1200, mért 540.1159.

{2-[(5,6-Dihidro-2H-pirán-3-ilmethyl)(methyl)amino]-5-nitrobenzilén} propándinitril (**147**):



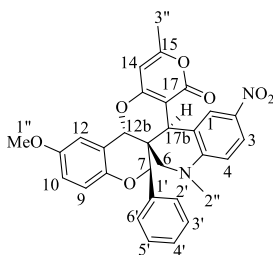
A terméket az E általános módszerrel, **122a** és **143b** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket etil-acetátban oldottuk és vízzel mostuk. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk, **147** sárga por (99%), op: 113-115°C. R_f = 0.19 (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (s, 2 H, 5-H), 3.07 (s, 3 H, 1''-H), 3.69 – 3.96 (m, 4 H, 6-H és 7-H), 4.04 (s, 2 H, 2-H), 5.97 (s, 1 H, 4-H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 3'-H), 7.97 (s, 1 H, 6'-H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 4'-H), 8.76 (s, 1 H, 1'''-H); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 25.1 (C-5), 41.2 (C-1''), 60.3 (C-7), 64.4 (C-6), 66.0 (C-2), 83.0 (C-2'''), 112.0 (CN), 113.4 (CN), 117.9 (C-3'), 119.9 (C-1'), 123.0 (C-4), 126.1 (C-6'), 128.9 (C-4'), 132.9 (C-3), 140.0 (C-5'), 157.3 (C-1'''), 158.2 (C-2'), HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 347.1115, mért 347.1119.

rac-2-(5,6-Dihidro-2H-pirán-3-il)-1-metil-6-nitro-1,4-dihidrokinolin-3,3(2H)-dikarbonitril (*rac*-**150**):



147-et 2 ml toluolban feloldottunk és mikrohullámú aktiválással 30 percig 150°C-on tartottuk. A reakcióelegyet bepároltuk, és a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-**150** narancssárga szilárd anyag (75% 2 lépésre), op: 183-187°C. R_f = 0.52 (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (s, 2 H, 5-H), 3.16 (s, 3 H, 1''-H), 3.46 (d, J = 16.2 Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.56 (d, J = 16.2 Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.81 (m, 2 H, 6-H), 4.05 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, 2-H_a), 4.20 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.32 (s, 1 H, 2'-H), 5.97 (s, 1 H, 4-H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, 8'-H), 8.02 (s, 1 H, 5'-H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, 7'-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.4 (C-5), 33.5 (C-4'), 33.7 (C-3'), 38.8 (C-1''), 64.1 (C-6), 66.4 (C-2), 66.5 (C-2'), 110.8 (C-8'), 113.2 (C-4'a), 113.7 és 113.9 (CN), 125.6 (C-5'), 126.2 (C-7'), 129.8 (C-4), 131.8 (C-3), 138.7 (C-6'), 147.9 (C-8'a); IR (KBr) ν : 2922, 2853, 2251, 1607, 1514, 1500, 1329, 1297 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 347.1115, mért 347.1114.

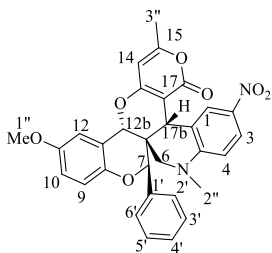
rac-(6aS*,7R*,12bR*,17bS*)-7-fenil-11-metoxi-5,15-dimetil-2-nitro-5,17b-dihidro-6H,12bH,17H-kromeno[4',3':2,3]pirano[3',4':5,6]pirano[3,4-c]kinolin-17-on [*rac*-(6aS*,7R*,12bR*,17bS*)-**153-Ph**]



A terméket az A általános módszerrel, *rac*-**12a** és **151** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(6aS*,7R*,12bR*,17bS*)-**153-Ph** sárga por (32%). R_f = 0.70 (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.23 (s, 3 H, 3''-H), 2.81 (s, 3 H, 2''-H), 3.11 (d J = 12.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.39 (d J = 12.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.74 (s, 3 H, 1''-H), 3.81 (s, 1 H, 17b-H), 4.89 (s, 1 H, 12b-H), 4.93 (s, 1 H, 7-H), 5.76 (s, 1 H, 14-H), 6.42 (d J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.81 (s, 1 H, 12-H), 6.92 (s, 2 H, 9-H és 10-H), 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 1 H, 2'-H és 6'-H), 7.31 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H és 5'-H), 7.86 (d J = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 8.05 (s, 1 H, 1-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 20.0 (C-3''), 32.0 (C-17b), 32.9 (C-6a), 39.8 (C-2''), 50.3 (C-6), 55.8 (C-1''), 72.8 (C-12b), 76.9 (C-7), 98.6 (C-17a), 100.0 (C-14), 110.2 (C-4), 115.1 (C-12), 118.1 (C-9 és C-10), 118.3 (C-12a),

122.4 (C-17c), 124.5 (C-3), 126.1 (C-1), 127.4 (C-2' és C-6'), 128.5 (C-3' és C-5'), 129.2 (C-4'), 134.0 (C-1'), 138.4 (C-2), 147.7 (C-8a), 148.4 (C-4a), 154.2 (C-11), 162.8 (C-13a és C-15), 165.1 (C-17); IR (KBr) ν : 1038, 1232, 1261, 1313, 1497, 1574, 1698 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ [M+Na] $^{+}$ -ra számolt 561.1632, mért 561.1636.

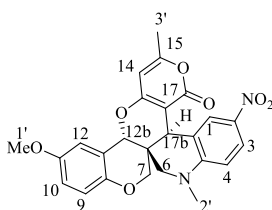
rac-(6a*S**,7*R**,12*bR**,17*bR**)-11-metoxi-5,15-dimetil-2-nitro-7-fenil-5,17*b*-dihidro-6*H*,12*bH*,17*H*-kromeno[4',3':2,3]pirano[3',4':5,6]pirano[3,4-*c*]kinolin-17-on [rac-(6a*S**,7*R**,12*bR**,17*bR**)-*epi*-153-Ph]



A terméket az A általános módszerrel, *rac*-12*a* és 151 reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,17*bR**)-*epi*-153-Ph sárga por (14%). R_f = 0.30 (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.34 (s, 3 H, 3''-H), 2.87 (s, 3 H, 2''-H), 3.16 (d J = 12.4 Hz, 1 H, 6- H_a), 3.70 (d J = 12.5 Hz, 1 H, 6- H_b), 3.83 (s, 3 H, 1''-H), 4.14 (s, 1 H, 17*b*-H), 4.76 (s, 1 H, 12*b*-H), 5.27 (s, 1 H, 7-H), 5.94 (m, 1 H, 14-H), 5.97 (d J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.85-6.95 (m, 6 H, 12-H és

Ph), 6.98 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, 9-H), 7.01 (m, 1 H, 10-H), 7.47 (dd, J = 2.5 és 1.2 Hz, 1 H, 1-H), 7.57 (dd J = 9.1 Hz és 2.5 Hz, 1 H, 3-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 19.9 (C-3'), 37.8 (C-2''), 37.9 (C-17*b*), 38.0 (C-6a), 53.4 (C-6), 55.9 (C-1''), 77.2 (C-7), 79.0 (C-12*b*), 96.9 (C-17a), 99.8 (C-14), 109.4 (C-4), 114.6 (C-12), 117.1 (C-17*c*), 117.7 (C-10), 118.7 (C-9), 122.4 (C-12a), 124.3 (C-1 és C-3), 127.4-129.2 (C-2', C-3', C-4', C-5' és C-6'), 136.8 (C-1'), 137.3 (C-2), 148.7 (C-8a), 152.2 (C-11), 153.8 (C-4a), 162.6 (C-15), 162.7 (C-13a), 165.3 (C-17); IR (KBr) ν : 1002, 1034, 1166, 1231, 1288, 1301, 1317, 1496, 1576, 1606, 1711, 2838, 2915 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ [M+Na] $^{+}$ -ra számolt 561.1632, mért 561.1635.

rac-(6a*S**,12*bR**,17*bS**)-11-metoxi-5,15-dimetil-2-nitro-5,17*b*-dihidro-6*H*,12*bH*,17*H*-kromeno[4',3':2,3]pirano[3',4':5,6]pirano[3,4-*c*]kinolin-17-on [rac-(6a*S**,12*bR**,17*bS**)-153]

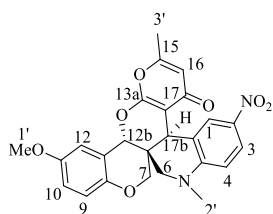


A terméket az A általános módszerrel, 12*b* és 151 reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), 153 sárga por (14%). R_f = 0.37 (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.26 (s, 3 H, 3'-H), 2.94 (s, 3 H, 2'-H), 3.24 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, 6- H_a), 3.64 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, 6- H_b), 3.81 (s, 3 H, 1'-H), 3.87 (d, J = 11.5 Hz, 1 H, 7- H_a), 3.96 (dd, J = 11.4 és 1.1 Hz, 1 H, 7- H_b), 4.09 (s, 1 H, 17*b*-H), 4.89 (s, 1 H, 12*b*-H), 5.76 (s, 1 H, 14-H),

6.55 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.85 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 12-H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, 9-H), 6.97 (dd, J = 9.0 és 2.9 Hz, 1 H, 10-H), 7.99 (dd, J = 9.2 és 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.11 (m, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.1 (C-3'), 30.7 (C-6a), 32.6 (C-17*b*), 39.8 (C-2'), 54.7 (C-6), 55.9 (C-7), 67.5 (C-12*b*), 72.0 (C-17a), 98.5 (C-14), 100.1 (C-14), 110.3 (C-4), 115.4 (C-12), 118.2 (C-10), 118.3 (C-9 és C-12a), 121.6 (C-17*c*), 124.9 (C-3), 126.2 (C-1), 138.5 (C-2), 146.7 (C-8a), 149.0 (C-4a), 154.2 (C-11), 162.1 (C-13a), 162.5 (C-15), 165.6 (C-17); IR (KBr) ν : 1211, 1266, 1326, 1498, 1579, 1697 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ [M+Na] $^{+}$ -ra számolt 485.1319, mért 485.1319.

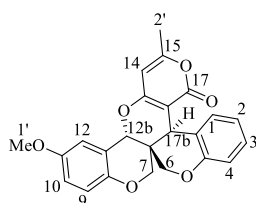
rac-(6a*S**,12*bR**,17*bS**)-11-metoxi-5,15-dimetil-2-nitro-5,17*b*-dihidro-6*H*,12*bH*,17*H*-kromeno[4',3':2,3]pirano[3',2':5,6]pirano[3,4-*c*]kinolin-17-on [rac-(6a*S**,12*bR**,17*bS**)-154]

A terméket az A általános módszerrel, 12*b* és 151 reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), 154 sárga por (37%). R_f = 0.27 (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.19 (s, 3 H, 3'-H), 2.89 (s, 3 H, 2'-H), 3.18 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, 6- H_a), 3.67 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, 6- H_b), 3.76 (s, 3 H, 1'-H), 3.87 (d,



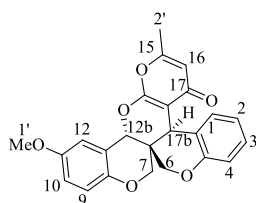
$J = 11.6$ Hz, 1 H, 7- H_a), 4.01 (dd, $J = 11.6$, 1.2 Hz, 1 H, 7- H_b), 4.33 (s, 1 H, 17b-H), 5.07 (s, 1 H, 12b-H), 6.13 (s, 1 H, 16-H), 6.47 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 6.83 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 12-H), 6.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 9-H), 6.93 (dd, $J = 9.0$ és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.88 (dd, $J = 9.2$ és 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.96 (d, $J = 2.5$, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.2 (C-3'), 30.7 (C-6a), 31.8 (C-17b), 39.6 (C-2'), 54.2 (C-6), 55.8 (C-1'), 67.2 (C-7), 74.6 (C-12b), 99.8 (C-17a), 110.1 (C-4), 112.6 (C-16), 115.0 (C-9), 117.3 (C-17c), 118.2 (C-10), 118.7 (C-12), 121.5 (C-12a), 124.6 (C-3), 126.4 (C-1), 138.2 (C-2), 146.7 (C-8a), 148.8 (C-4a), 154.1 (C-11), 160.4 (C-15), 161.4 (C-13a), 180.1 (C-17); IR (KBr) ν : 1265, 1300, 1323, 1498, 1585, 1603, 1668 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 485.1319, mért 485.1319.

rac-(6a S^* ,12b R^* ,17b R^*)-11-metoxi-15-metil-12b H ,17 H ,17b H -kromeno[3',4':3,4]pirano [3',4':5,6]pirano[3,2- c]kromén-17-on [*rac*-(6a S^* ,12b R^* ,17b R^*)-**153-O**]



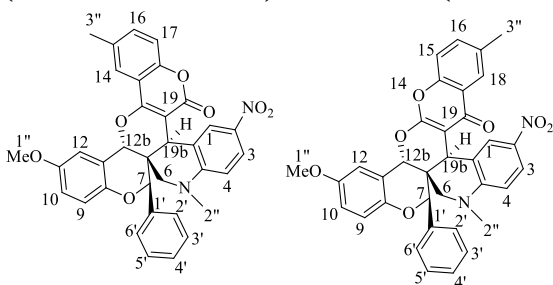
A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **151** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6a S^* ,12b R^* ,17b R^*)-**153-O** halvány sárga olaj (10%). $R_f = 0.45$ (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (s, 3 H, 2'-H), 3.79 (s, 3 H, 1'-H), 3.87 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 7- H_a), 3.91 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 7- H_b), 4.05 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6- H_a), 4.08 (s, 1 H, 17b-H), 4.25 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 6- H_b), 5.12 (s, 1 H, 12b-H), 5.73 (s, 1 H, 14-H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.86 (m, 2 H, 9-H és 12-H), 6.88 – 7.00 (m, 2 H, 10-H és 2-H), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 3-H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.0 (C-2'), 30.6 (C-6a), 31.6 (C-17b), 55.9 (C-1'), 66.2 (C-7), 68.5 (C-6), 70.9 (C-12b), 98.9 (C-17a), 100.2 (C-14), 115.5 (C-12), 117.0 (C-4), 118.1 (C-9), 118.2 (C-12a), 118.5 (C-10), 122.2 (C-2), 122.7 (C-17c), 128.5 (C-3), 130.1 (C-1), 146.7 (C-8a), 152.4 (C-4a), 154.2 (C-11), 161.9 (C-15), 162.0 (C-13a), 166.1 (C-17); IR (KBr) ν : 1046, 1215, 1269, 1489, 1501, 1583, 1697, 2833, 2875, 2925, 2953 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 427.1152, mért 427.1152.

rac-(6a S^* ,12b R^* ,17b R^*)-11-metoxi-15-metil-12b H ,17 H ,17b H -kromeno[3',4':3,4]pirano [3',2':5,6]pirano[3,2- c]kromén-17-on [*rac*-(6a S^* ,12b R^* ,17b R^*)-**154-O**]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **151** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6a S^* ,12b R^* ,17b R^*)-**154-O** sárga olaj (21%). $R_f = 0.18$ (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (s, 3 H, 2'-H), 3.79 (s, 3 H, 1'-H), 3.92 (m, 2 H, 7-H), 4.07 (d $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6- H_a), 4.24 (d $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6- H_b), 4.29 (s, 1 H, 17b-H), 5.34 (s, 1 H, 12b-H), 6.13 (s, 1 H, 16-H), 6.80 (d $J = 8.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.86 (m, 2 H, 9-H és 12-H), 6.91 (d $J = 7.5$ Hz, 1 H, 2-H), 6.95 (dd $J = 8.9$ és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.14 (t $J = 7.6$ Hz, 1 H, 3-H), 7.41 (d $J = 7.8$ Hz, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.3 (C-2'), 31.0 (C-17b), 31.0 (C-6a), 55.9 (C-1'), 66.1 (C-7), 68.2 (C-6), 73.7 (C-12b), 100.1 (C-17a), 112.7 (C-16), 115.2 (C-12), 116.9 (C-4), 117.3 (C-12a), 118.3 (C-9), 119.1 (C-10), 122.3 (C-2), 122.7 (C-17c), 128.4 (C-3), 130.4 (C-1), 146.8 (C-8a), 152.3 (C-4a), 154.3 (C-11), 160.7 (C-13a), 161.2 (C-15), 180.8 (C-17); IR (KBr) ν : 1019, 1047, 1217, 1245, 1262, 1422, 1498, 1587, 1667 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 427.1152, mért 427.1154.

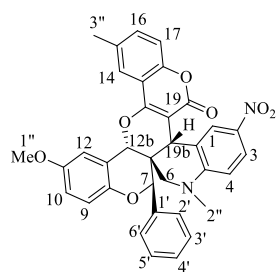
rac-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bS**)-7-fenil-11-metoxi-5,15-dimetil-2-nitro-5,19*b*-dihidro-6*H*,12*bH*,19*H*-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-19-on és *rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bS**)-7-fenil-11-metoxi-5,17-dimetil-2-nitro-5,19*b*-dihidro-6*H*,12*bH*,19*H*-dikromeno[3',2':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-19-on [*rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bS**)-157-**Ph** és *rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bS**)-158-**Ph**]



A terméket az A általános módszerrel, *rac*-12a és 155a reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bS**)-157-**Ph** és *rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bS**)-158-**Ph** keveréke sárga por (42%). R_f = 0.21 (hexán/etil-acetát 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.37 és 2.53 (s, 3 H, 3''-

H), 2.88 és 2.92 (s, 3 H, 2''-H), 3.26 (d J = 13.2 Hz, 1 H, 6- H_b), 3.54 (d J = 12.8 Hz, 1 H, 6- H_a), 3.85 és 3.88 (s, 3 H, 1''-H), 4.05 és 4.32 (s, 1 H, 19*b*-H), 5.05 és 5.13 (s, 1 H, 7-H), 5.15 és 5.28 (s, 1 H, 12*b*-H), 6.52 (d J = 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.03 (m, 3 H, 9-H, 10-H és 18-H), 7.38 (m, 8 H, 12-H, 15-H, 16-H, és Ph), 7.89 (d J = 7.4 Hz, 1 H, 3-H), 8.14 és 8.21 (d J = 2.6 Hz, 1 H, 1-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 20.9 és 21.0 (C-3''), 31.9 és 32.6 (C-19*b*), 32.9 és 33.2 (C-6a), 39.8 és 39.9 (C-2''), 50.1 és 50.3 (C-6), 55.8 és 55.9 (C-1''), 73.2 és 75.7 (C-12*b*), 77.0 (C-7), 97.5 és 101.1 (C-19a), 110.2 és 110.3 (C-4), 114.3 (C-13*b*), 114.8 és 115.6 (C-9), 116.6 és 117.0 (C-10), 117.3 és 118.3 (C-12a), 118.0 (C-15), 118.1 és 118.4 (C-12), 118.9 (C-17), 122.2 és 122.3 (C-19c), 122.6 (C-18a), 122.8 (C-18), 124.4 és 124.5 (C-3), 126.0 és 126.1 (C-1), 126.5 (C-15), 127.5 (C-2' és C-6'), 128.5 (C-3' és C-5'), 129.1 és 129.2 (C-4'), 133.7 (C-16), 133.9 és 134.0 (C-1'), 134.1 (C-17), 134.7 (C-14), 135.5 (C-16), 138.3 és 138.4 (C-2), 147.8 (C-14a), 148.3 és 148.4 (C-18a), 151.3 és 151.5 (C-4a), 154.3 és 154.4 (C-11), 158.0 (C-13a), 160.9 (C-19), 163.5 (C-13a), 177.6 (C-19); IR (KBr) ν : 1231, 1313, 1498, 1582, 1614, 1628, 1707 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 611.1789, mért 611.1790.

rac-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bR**)-7-fenil-11-metoxi-5,16-dimetil-2-nitro-5,19*b*-dihidro-6*H*,12*bH*,19*H*-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-19-on [*rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bR**)-*epi*-157a-**Ph**]

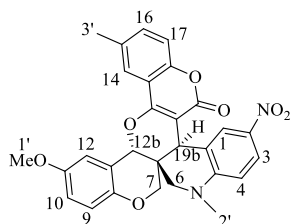


A terméket az A általános módszerrel, *rac*-12a és 155a reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bR**)-*epi*-157a-**Ph** sárga por (34%). R_f = 0.10 (hexán/etil-acetát 2:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3 H, 3''-H), 2.91 (s, 3 H, 2''-H), 3.26 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, 6- H_a), 3.76 (d, J = 12.8 Hz, 1 H, 6- H_b), 3.89 (s, 3 H, 1''-H), 4.31 (s, 1 H, 19*b*-H), 4.93 (s, 1 H, 12*b*-H), 5.35 (s, 1 H, 7-H), 5.99 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.89 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 5'-H és 6'-H), 6.94 – 7.03 (m, 3 H, 9-H, 12-H és 4'-H), 7.06 (dd, J = 8.9 és 3.0 Hz, 1

H, 10-H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 17-H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, 16-H), 7.47 (dd, J = 8.6 és 1.6 Hz, 1 H, 1-H), 7.57 (dd, J = 9.2 és 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.61 (s, 1 H, 14-H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 20.9 (C-3''), 29.7 (C-2''), 38.2 (C-6a), 38.6 (C-19*b*), 53.4 (C-6), 55.9 (C-1''), 77.3 (C-7), 79.3 (C-12*b*), 99.5 (C-19a), 109.5 (C-4), 114.6 (C-13*b*), 115.0 (C-12), 116.5 (C-17), 117.1 (C-12a), 117.6 (C-11), 118.2 (C-19c), 118.6 (C-10), 122.6 (C-14), 124.2 és 124.3 (C-1 és C-3), 128.3 (Ph), 133.8 (C-16), 134.0 (C-15), 136.8 (C-1'), 137.3 (C-2), 148.8 (C-8a), 151.1 (C-17a), 152.2 (C-4a), 153.9 (C-11), 160.7 (C-13a), 161.1 (C-19); IR

(KBr) ν : 1040, 1230, 1304, 1497, 1579, 1609, 1715 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 611.1789, mért 611.1790.

rac-(6a*S**,12b*R**,19b*S**)-11-metoxi-5,15,-dimetil-2-nitro-5,19b-dihidro-6*H*,12*bH*,19*H*-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-19-on [*rac*-(6a*S**,12b*R**,19b*S**)-157a]



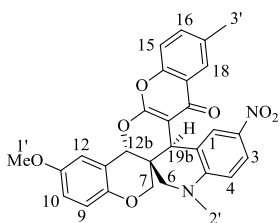
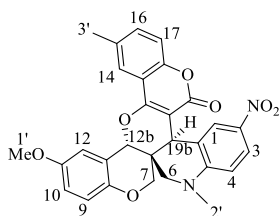
A terméket az A általános módszerrel, **12b** és **155a** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6a*S**,12b*R**,19b*S**)-157a,

rac-(6a*S**,12b*R**,19b*S**)-158a és *rac*-(6a*S**,12b*R**,19b*R**)-*epi*-157a keveréke sárga por (78%). Az izomereket flash kromatográfiával választottuk el egymástól (toluol/etil-acetát 15:1), *rac*-(6a*S**,12b*R**,19b*S**)-157a sárga por (27%). R_f = 0.44 (hexán/etil acetát 1:1); ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 2.35 (s, 3 H, 3'-H), 2.97 (s, 3 H, 2'-H), 3.29 (d,

J = 13.2 Hz, 1 H, 6- H_a), 3.68 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, 6- H_b), 3.86 (s, 3 H, 1'-H), 3.91 (d, J = 11.4 Hz, 1 H, 7- H_a), 3.98 (dd, J = 11.4 és 1.8 Hz, 1 H, 7- H_b), 4.24 (s, 1 H, 19b-H), 5.05 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, 12b-H), 6.57 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.90 (d, J = 10.0 Hz, 1 H, 9-H), 6.95 – 7.03 (m, 2 H, 10-H és 12-H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, 17-H), 7.36 (dd, J = 8.6 és 2.2 Hz, 1 H, 16-H), 7.43 (bs, 1 H, 14-H), 7.99 (dd, J = 9.2 és 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.9 (C-3'), 30.7 (C-6a), 33.1 (C-19b), 39.7 (C-2'), 54.6 (C-6), 55.9 (C-1'), 67.5 (C-7), 72.2 (C-12b), 100.6 (C-19a), 110.3 (C-4), 114.4 (C-13b), 115.8 (C-9), 116.7 (C-14), 117.9 (C-10), 118.1 (C-12), 118.2 (C-12a), 121.3 (C-19c), 122.7 (C-17), 124.8 (C-3), 126.1 (C-1), 133.6, (C-16) 133.9 (C-15), 138.5 (C-2), 146.7 (C-8a), 148.9 (C-4a), 151.1 (C-17a), 154.1 (C-11), 157.2 (C-13a), 163.9 (C-19); IR (KBr) ν : 1047, 1217, 1276, 1298, 1318, 1499, 1702, 2853, 2925 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 535.1476, mért 535.1478.

rac-(6a*S**,12b*R**,19b*S**)-11-metoxi-5,15,-dimetil-2-nitro-5,19b-dihidro-6*H*,12*bH*,19*H*-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-19-on és *rac*-(6a*S**,12b*R**,19b*S**)-11-metoxi-5,17-dimetil-2-nitro-5,19b-dihidro-6*H*,12*bH*,19*H*-dikromeno[3',2':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-19-on [*rac*-(6a*S**,12b*R**,19b*S**)-157a és *rac*-(6a*S**,12b*R**,19b*S**)-158a]



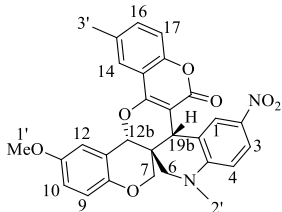
A terméket az A általános módszerrel, **12b** és **155a** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 4:1), *rac*-(6a*S**,12b*R**,19b*S**)-157a és *rac*-(6a*S**,12b*R**,19b*S**)-158a keveréke sárga por (17%). R_f = 0.47 és 0.40 (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.35 és 2.49 (s, 3 H, 3'-H),

2.97 (s, 3 H, 2'-H), 3.28 (m, 2 H, 6- H_a), 3.68 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, 6- H_b), 3.81 és 3.86 (s, 3 H, 1'-H), 3.95 (m, 2 H, 7-H), 4.24 és 4.48 (s, 1 H, 19b-H), 5.05 és 5.20 (s, 1 H, 12b-H), 6.57 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.90 és 6.98 (m, 3 H, 9-H, 10-H és 12-H), 7.26 (m, 2 H, 15-H és 17-H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 16-H), 7.44 (m, 2 H, 14-H és 16-H), 8.01 (m, 2 H, 3-H és 18-H), 8.10 (s, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.0 és 21.1 (C-3'), 30.8 és 31.1 (C-6a), 32.5 és 33.3 (C-19b), 39.9 (C-2'), 54.6 és 54.8 (C-6), 55.9 és 56.0 (C-1'), 67.6 (C-7), 72.3 és 75.0 (C-12b), 97.3 és 100.8 (C-19a), 110.4 (C-4), 114.5 (C-13b), 115.2

és 116.0 (C-9), 116.8 (C-14), 117.1 (C-15), 117.4 (C-19c), 118.0 (C-10), 118.2 (C-12), 118.4 (C-12a), 118.4 (C-10), 119.0 (C-12), 121.4 és 121.8 (C-19c), 122.3 (C-18a), 122.8 (C-17), 124.8 (C-1), 124.9 (C-3), 125.9 (C-18), 126.2 (C-1), 126.6 (C-3), 133.8 (C-16), 134.1 (C-15), 134.7 (C-16), 135.7 (C-17), 138.6 és 138.7 (C-2), 146.8 és 146.9 (C-8a), 149.0 és 149.1 (C-

4a), 151.3 (C-17a), 151.6 (C-14a), 154.2 és 154.3 (C-11), 157.4 (C-19), 160.5 és 164.0 (C-13a), 178.3 (C-19); IR (KBr) ν : 1046, 1216, 1275, 1299, 1318, 1498, 1581, 1627, 1702, 2927 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 535.1476, mért 535.1478.

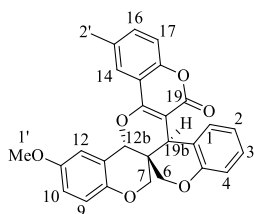
rac-(6aS*,12bR*,19bR*)-11-metoxi-5,15,-dimetil-2-nitro-5,19b-dihidro-6*H*,12*bH*,19*H*-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-*epi*-157a]



A terméket az A általános módszerrel, **12b** és **155a** reakciójával állítottuk elő, a nyerstermék oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 4:1), az izomereket flash kromatográfiával választottuk el egymástól (toluol/etil-acetát 15:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-*epi*-157a sárga por (17%). $R_f = 0.22$ (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 3 H, 3'-H), 3.06 (s, 3 H, 2'-H), 3.26 (s, 2 H, 6-H), 3.36 (dd, $J = 11.7$ and 2.2 Hz, 1 H, 7-H_a),

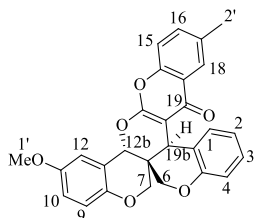
3.80 (s, 3 H, 1'-H), 3.87 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 7-H_b), 4.15 (s, 1 H, 19b-H), 4.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 12b-H), 6.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 9-H), 6.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 12-H), 6.95 (dd, $J = 8.9$, 2.9 Hz, 1 H, 10-H), 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 17-H), 7.52 (dd, $J = 8.7$ and 2.4 Hz, 1 H, 16-H), 7.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 14-H), 7.96 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 1-H), 8.15 (dd, $J = 9.1$ és 2.7 Hz, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.9 (C-3'), 34.9 (C-6a), 36.8 (C-19b), 38.2 (C-2'), 54.3 (C-6), 55.9 (C-1'), 62.8 (C-7), 77.0 (C-12b), 98.6 (C-19a), 109.9 (C-4), 112.1 (C-13b), 115.3 (C-12), 116.5 (C-12a), 116.8 (C-17), 117.7 (C-9), 118.7 (C-19c), 118.9 (C-10), 121.8 (C-14), 123.8 (C-3), 125.1 (C-1), 135.2 (C-15), 136.3 (C-16), 137.9 (C-2), 148.4 (C-8a), 151.6 (C-4a), 153.9 (C-17a), 154.7 (C-11), 158.9 (C-19), 162.3 (C-13a); IR (KBr) ν : 1216, 1287, 1315, 1498, 1607, 1631, 1736, 2852, 2925 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 535.1476, mért 535.1478.

rac-(6aS*,12bR*,19bR*)-11-metoxi-15-metil-12*bH*,19*H*,19*bH*-pirano[3,2-*c*:3,4-*c'*:5,6-*c''*]trikromén-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-157a-O]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **155a** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/diklórmetán 1:2), *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-157a-O halványsárga kristály (16%). $R_f = 0.29$ (hexán/diklórmetán 1:2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (s, 3 H, 2'-H), 3.88 (s, 3 H, 1'-H), 3.95 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.99 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 7-H_b), 4.14 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.28 (s, 1 H, 19b-H), 4.34 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 5.31 (m, 1 H, 12b-H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.89 – 6.97 (m, 2 H, 2-H és 9-H), 7.01 (dd, $J = 8.9$ és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.06 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 3-H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 17-H), 7.35 (dd, $J = 8.5$ és 1.6 Hz, 1 H, 16-H), 7.47 (s, 1 H, 14-H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 20.8 (C-2'), 30.5 (C-6a), 32.0 (C-19b), 55.9 (C-1'), 66.1 (C-7), 68.4 (C-6), 71.1 (C-12b), 101.1 (C-19a), 114.5 (C-13b), 116.0 (C-12), 116.4 (C-17), 117.0 (C-4), 118.0 (C-9 és C-10), 118.2 (C-12a), 122.1 (C-2), 122.3 (C-19c), 122.8 (C-14), 128.4 (C-3), 129.9 (C-1), 133.4 (C-16), 133.9 (C-15), 146.7 (C-8a), 150.9 (C-17a), 152.3 (C-4a), 154.1 (C-11), 157.1 (C-13a), 164.3 (C-19); IR (KBr) ν : 1048, 1219, 1498, 1583, 1631, 1698, 2928 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 477.1309, mért 477.1308.

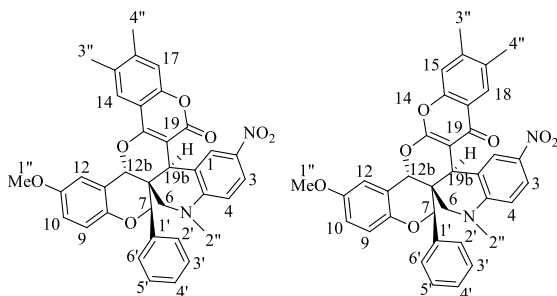
rac-(6aS*,12bR*,19bR*)-11-metoxi-17-metil-12*bH*,19*H*,19*bH*-pirano[2,3-*b*:5,4-*c'*:5,6-*c''*]trikromén-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-158a-O]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **155a** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A

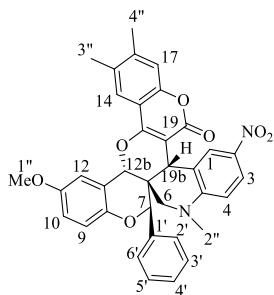
nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/diklórmetán 1:2), *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-**158a-O** halványsárga kristály (24%). $R_f = 0.18$ (hexán/diklórmetán 1:2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 3 H, 2'-H), 3.82 (s, 3 H, 1'-H), 3.94 (s, 2 H, 7-H), 4.10 (d $J = 11.9$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.20 (s, 1 H, 19b-H), 4.33 (d $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 5.40 (s, 1 H, 12b-H), 6.84 (m, 2 H, 4-H és 9-H), 6.92 (m, 2 H, 2-H és 10-H), 7.10 (d $J = 2.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.15 (d $J = 8.0$ Hz, 1 H, 3-H), 7.21 (d $J = 8.5$ Hz, 1 H, 15-H), 7.36 (d $J = 7.8$ Hz, 1 H, 1-H), 7.46 (dd $J = 8.5$ és 1.6 Hz, 1 H, 16-H), 7.91 (s, 1 H, 18-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.9 (C-2'), 30.8 (C-6a), 31.7 (C-19b), 55.9 (C-1'), 66.3 (C-7), 68.2 (C-6), 71.8 (C-12b), 100.9 (C-19a), 112.3 (C-17a), 115.2 (C-12), 116.8 (C-15), 117.2 (C-9), 117.6 (C-19c), 117.9 (C-4), 119.1 (C-10), 121.5 (C-12a), 122.1 (C-2), 123.5 (C-18), 128.7 (C-3), 129.4 (C-1), 135.0 (C-17), 136.0 (C-16), 146.5 (C-8a), 151.7 (C-14a), 152.5 (C-4a), 154.4 (C-11), 159.7 (C-19), 161.8 (C-13a); IR (KBr) ν : 1042, 1218, 1267, 1453, 1498, 1574, 1624 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 477.1309, mért 477.1310.

rac-(6aS*,7R*,12bR*,19bS*)-7-fenil-11-metoxi-5,15,16-trimetil-2-nitro-5,19b-dihidro-6H,12bH,19H-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-19-on és *rac*-(6aS*,7R*,12bR*,19bS*)-7-fenil-11-metoxi-5,16,17-trimetil-2-nitro-5,19b-dihidro-6H,12bH,19H-dikromeno[3',2':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-19-on [*rac*-(6aS*,7R*,12bR*,19bS*)-**157b-Ph** és *rac*-(6aS*,7R*,12bR*,19bS*)-**158b-Ph**]



A terméket az A általános módszerrel, *rac*-**12a** és **155b** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6aS*,7R*,12bR*,19bS*)-**157b-Ph** és *rac*-(6aS*,7R*,12bR*,19bS*)-**158b-Ph** keveréke sárga por (47%). $R_f = 0.18$ (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.16 (s, 3 H, 3''-H), 2.24 (s, 3 H, 4''-H), 2.82 (s, 3 H, 4''-H), 2.30 (s, 3 H, 3''-H), 2.80 és 2.82 (s, 3 H, 2''-H), 3.15 (d $J = 12.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.43 (d $J = 12.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.73 és 3.78 (s, 3 H, 1''-H), 3.92 és 4.19 (s, 1 H, 19b-H), 4.95 (s, 1 H, 7-H), 5.03 (s, 2 H, 7-H és 12b-H), 5.16 (s, 1 H, 12b-H), 6.39 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.85 (s, 1 H, 17-H), 7.03 (m, 3 H, 9-H, 10-H és 12-H), 7.27 (s, 1 H, 14-H), 7.31 (m, 6 H, Ph és 15-H), 7.78 (d $J = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H), 7.94 (s, 1 H, 18-H), 8.02 (d $J = 3.6$ Hz, 1 H, 1-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 19.4 (C-3''), 20.6 (C-4''), 32.1 és 32.8 (C-19b), 33.2 és 33.5 (C-6a), 40.0 (C-2''), 50.3 és 50.5 (C-6), 56.1 (C-1''), 73.3 és 75.8 (C-12b), 77.1 és 77.2 (C-7), 97.6 és 100.4 (C-19a), 110.4 és 110.5 (C-4), 112.4 (C-13b), 115.2 és 115.9 (C-9), 117.6 és 117.7 (C-10), 118.1 (C-14), 118.3 és 118.5 (C-12), 118.6 (C-12a), 119.0 (C-12), 120.6 (C-12a), 122.6 (C-19c), 122.9 (C-18a), 123.2 (C-17), 124.6 és 124.7 (C-3), 126.3 és 126.6 (C-1), 126.7 (C-18), 127.7 (C-2' és C-6'), 128.7 (C-3' és C-5'), 129.3 és 129.4 (C-4'), 133.4 és 134.1 (C-1'), 134.2 és 135.0 (C-15 és C-17), 138.5 és 138.6 (C-2), 143.1 és 144.2 (C-16), 148.0 (C-8a), 148.5 (C-17a), 148.7 (C-14a), 151.9 és 152.0 (C-4a), 154.5 és 154.6 (C-11), 158.4 (C-19), 161.0 és 163.9 (C-13a), 177.8 (C-19); IR (KBr) ν : 1037, 1233, 1314, 1498, 1622, 1706 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 625.1945, mért 625.1948.

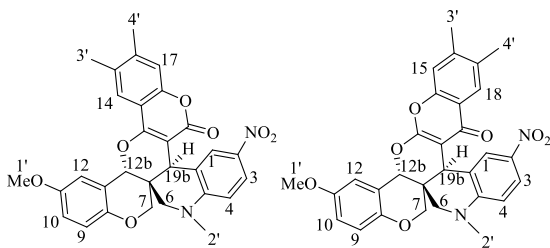
rac-(6aS*,7R*,12bR*,19bR*)-11-metoxi-5,15,16-trimetil-2-nitro-7-fenil-5,19b-dihidro-6H,12bH,19H-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-19-on [*rac*-(6aS*,7R*,12bR*,19bR*)-**epi-157b-Ph**]



A terméket az A általános módszerrel, *rac*-**12a** és **155b** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-

(6aS*,7R*,12bR*,19bR*)-*epi*-**157b-Ph** sárga por (40%). $R_f = 0.10$ (Hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 3 H, 4''-H), 2.41 (s, 3 H, 3''-H), 2.91 (s, 3 H, 2''-H), 3.23 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.75 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.87 (s, 3 H, 1''-H), 4.30 (s, 1 H, 19b-H), 4.90 (s, 1 H, 12b-H), 5.34 (s, 1 H, 7-H), 6.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.90 (brs, 4 H, 2'-H, 3'-H, 5'-H és 6'-H), 6.93 – 7.00 (m, 3 H, 9-H, 12-H és 4'-H), 7.05 (dd, $J = 8.9$ és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.23 (s, 1 H, 17-H), 7.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1-H), 7.55 (s, 1 H, 14-H), 7.58 (dd, $J = 9.1$ és 2.4 Hz, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 19.4 (C-4''), 20.6 (C-3''), 37.9 (C-2''), 38.5 (C-6a), 38.9 (C-19b), 53.7 (C-7), 56.1 (C-1''), 77.4 (C-7), 79.5 (C-12b), 98.8 (C-19c), 109.6 (C-4), 112.6 (C-13b), 115.2 (C-9), 117.4 (C-17), 117.8 (C-12), 118.6 (C-19a és C-12a), 118.7 (C-10), 123.0 (C-14), 124.4 (C-1 és C-3), 127.7 – 128.5 (Ph), 133.2 (C-15), 137.0 (C-16), 137.7 (C-1'), 143.1 (C-2), 149.1 (C-8a), 151.6 (C-17a), 152.3 (C-4a), 154.1 (C-11), 160.9 (C-13a), 161.4 (C-19); IR (KBr) ν : 1229, 1301, 1498, 1613, 1716 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 625.1945, mért 625.1948.

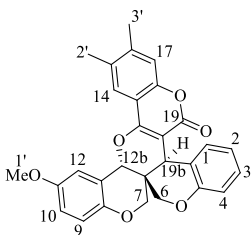
rac-(6aS*,12bR*,19bS*)-11-metoxi-5,15,16-trimetil-2-nitro-5,19b-dihidro-6*H*,12*bH*,19*H*-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-19-on és *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-11-metoxi-5,16,17-trimetil-2-nitro-5,19b-dihidro-6*H*,12*bH*,19*H*-dikromeno[3',2':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-**157b** és *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-**158b**]



A terméket az A általános módszerrel, **12b** és **155b** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket hideg metanolon eldörzsöltük, a kivált terméket szűrtük és hideg metanollal mostuk. *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-**157b** és *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-**158b** keveréke sárga por (73%). $R_f = 0.27$ (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 2.24 és 2.37 (s, 3 H, 4'-H), 2.34 és 2.38 (s, 3 H, 3'-H), 2.95 (s, 3 H, 2'-H), 3.28 (m, 1 H, 6-H_a), 3.72 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.81 és 3.86 (s, 3 H), 3.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.96 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 7-H_b), 4.04 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 7-H_b), 4.28 és 4.51 (s, 1 H, 19b-H), 5.04 és 5.19 (s, 1 H, 12b-H), 6.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.90 (m, 1 H, 12-H), 7.01 (m, 2 H, 9-H és 10-H), 7.11 (s, 1 H, 15-H), 7.14 (s, 1 H, 17-H), 7.37 (s, 1 H, 14-H), 7.93 (dd, $J = 9.1$ és 2.3 Hz, 1 H, 3-H), 8.01 (s, 1 H, 1-H), 8.02 (s, 1 H, 18-H), 8.08 (s, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.2 és 19.3 (C-4'), 20.3 és 20.4 (C-3'), 30.6 és 30.9 (C-6a), 32.3 és 33.0 (C-19b), 39.7 (C-2'), 54.3 és 54.5 (C-6), 55.8 és 55.9 (C-1'), 67.4 (C-7), 72.1 és 74.7 (C-12b), 97.0 és 99.9 (C-19a), 110.1 (C-4), 112.2 (C-13b), 115.1 és 115.8 (C-9), 117.3 (C-17), 117.4 (C-15), 117.8, 118.0, 118.3 és 118.8 (C-10 és C-12), 118.3 és 120.2 (C-19c), 121.4 és 121.8 (C-12a), 122.9 (C-14), 124.6 és 124.7 (C-3), 126.0 (C-18), 126.0 és 126.4 (C-1), 133.0 (C-15), 134.6 (C-17), 138.2 és 138.3 (C-2), 142.7 és 143.8 (C-16), 146.8 (C-8a), 148.8 és 148.9 (C-17a), 151.4 és 151.7 (C-4a), 154.1 és 154.2 (C-11), 157.4 (C-19), 160.2 és 164.1 (C-13a), 178.2 (C-19); IR (KBr) ν : 1041, 1210, 1322, 1498, 1619, 1704, 2925 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 549.1632, mért 549.1631.

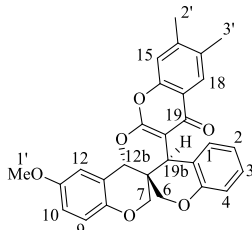
rac-(6aS*,12bR*,19bR*)-11-metoxi-15,16-dimetil-12*bH*,19*H*,19*bH*-pirano[3,2-*c*:3,4-*c'*:5,6-*c''*]trikromén-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-**157b-O**]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **155b** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 5:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-**157b-O** fehér kristály (28%). $R_f = 0.45$ (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

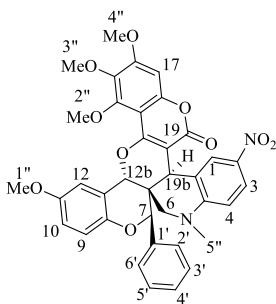
2.26 (s, 3 H, 3'-H), 2.35 (s, 3 H, 2'-H), 3.88 (s, 3 H, 1'-H), 3.95 (dd, $J = 11.7, 1.4$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.99 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 7-H_b), 4.14 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.26 (s, 1 H, 19b-H), 4.33 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 5.31 (s, 1 H, 12b-H), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.89 – 6.96 (m, 2 H, 2-H és 9-H), 7.00 (dd, $J = 9.0$ és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.05 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.12 – 7.19 (m, 2 H, 3-H és 17-H), 7.40 (s, 1 H, 14-H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 1-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 19.2 (C-3'), 20.3 (C-2'), 30.5 (C-6a), 32.0 (C-19b), 55.9 (C-1'), 66.1 (C-7), 68.4 (C-6), 71.0 (C-12b), 100.2 (C-19a), 112.4 (C-13b), 116.0 (C-12), 116.9 (C-4), 117.1 (C-17), 117.9 (C-2), 118.0 (C-10), 118.3 (C-12a), 122.1 (C-9), 122.5 (C-19c), 123.0 (C-14), 128.3 (C-3), 129.9 (C-1), 132.9 (C-15), 142.4 (C-16), 146.7 (C-8a), 151.2 (C-17a), 152.3 (C-4a), 154.1 (C-11), 157.3 (C-13a), 164.6 (C-19); IR (KBr) ν: 1039, 1217, 1231, 1499, 1573, 1630, 1699, 2930 cm⁻¹; HRMS: C₂₉H₂₄O₆Na [M+Na]⁺-ra számolt 491.1465, mért 491.1465.

rac-(6aS*,12bR*,19bR*)-11-metoxi-16,17-dimetil-12bH,19H,19bH-pirano[2,3-b:5,4-c':5,6-c'']trikromén-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-158b-O]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **155b** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyerste-terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 5:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-158b-O halványsárga olaj (18%). $R_f = 0.48$ (Hexán/etil-acetát 2:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (s, 3 H, 3'-H), 2.39 (s, 3 H, 2'-H), 3.83 (s, 3 H, 1'-H), 3.95 (dd, $J = 11.8$ és 1.5 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.03 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 7-H_b), 4.15 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.30 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.50 (s, 1 H, 19b-H), 5.45 (s, 1 H, 12b-H), 6.84 (dd, $J = 8.1$ és 1.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.87 – 6.93 (m, 2 H, 2-H és 9-H), 6.93 – 7.03 (m, 2 H, 10-H és 12-H), 7.09 – 7.19 (m, 2 H, 3-H és 15-H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 1-H), 8.02 (s, 1 H, 18-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 19.3 (C-3'), 20.4 (C-2'), 30.9 (C-19b), 31.3 (C-6a), 55.8 (C-1'), 66.1 (C-7), 68.1 (C-6), 73.6 (C-12b), 97.3 (C-19a), 115.1 (C-10), 116.7 (C-4), 117.2 (C-18a), 117.4 (C-15), 118.2 (C-9), 119.0 (C-12), 120.4 (C-19c), 122.1 (C-2), 122.9 (C-12a), 125.7 (C-18), 128.2 (C-3), 130.4 (C-1), 134.5 (C-17), 143.7 (C-16), 146.7 (C-8a), 151.5 (C-14a), 152.2 (C-4a), 154.2 (C-11), 160.3 (C-13a), 178.6 (C-19); IR (KBr) ν: 1217, 1267, 1464, 1498, 1563, 1620, 2925 cm⁻¹; HRMS: C₂₉H₂₄O₆Na [M+Na]⁺-ra számolt 491.1465, mért 491.1466.

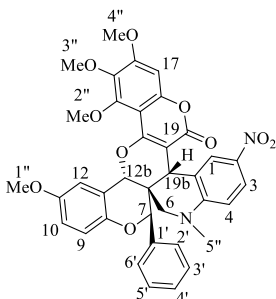
rac-(6aS*,7R*,12bR*,19bS*)-7-fenil-11,14,15,16-tetrametoxi-5-metil-2-nitro-5,19b-dihidro-6H,12bH,19H-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-19-on [*rac*-(6aS*,7R*,12bR*,19bS*)-157c-Ph]



A terméket az A általános módszerrel, *rac*-**12a** és **155c** reakciójával állítottuk elő, a nyerste-terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6aS*,7R*,12bR*,19bS*)-157c-Ph sárga por (16%). $R_f = 0.51$ (hexán/etil-acetát 1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.93 (s, 3 H, 5''-H), 3.25 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.54 (m, 4 H, 3''-H és 6-H_b), 3.81 (s, 3 H, 2''-H), 3.82 (s, 1 H, 19b-H), 3.84 (s, 3 H, 1''-H), 6.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 5.07 (s, 1 H, 7-H), 5.16 (s, 1 H, 12b-H), 3.94 (s, 3 H, 4''-H), 6.76 (s, 1 H, 17-H), 6.99 (m, 2 H, 9-H és 10-H), 7.05 (s, 1 H, 12-H), 7.28 – 7.45 (m, 5 H, Ph), 7.95 (dd, $J = 9.2$ és 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.05 (m, 1 H, 1-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 32.4 (C-19b), 32.7 (C-6a), 39.8 (C-5''), 50.2 (C-6), 55.9 (C-1''), 56.4 (C-3''), 61.3 (C-2''), 62.2 (C-3'), 73.0 (C-12b), 77.2 (C-7), 96.8 (C-17), 98.5 (C-13b), 103.2 (C-19a), 110.0 (C-19c), 110.1 (C-4), 115.1 (C-12), 118.2 (C-9), 118.3 (C-10), 118.4 (C-12a), 122.4 (C-1'), 124.5 (C-3), 126.1 (C-1), 127.5 (C-2' és C-6'), 128.5 (C-3' és C-5'),

129.2 (C-4'), 133.9 (C-15), 138.4 (C-2), 147.7 (C-14), 148.4 (C-17a), 150.8 (C-8a), 151.2 (C-4a), 154.3 (C-11), 157.2 (C-16), 159.5 (C-13a), 163.1 (C-19); IR (KBr) ν : 1036, 1098, 1233, 1300, 1314, 1393, 1460, 1498, 1607, 1705 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 687.1949, mért 687.1952.

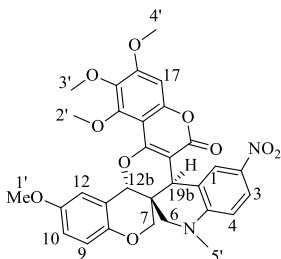
rac-(6aS*,7R*,12bR*,19bR*)-7-fenil-11,14,15,16-tetrametoxi-5-metil-2-nitro-5,19b-dihidro-6H,12bH,19H-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-19-on [*rac*-(6aS*,7R*,12bR*,19bR*)-*epi*-157c-Ph]



A terméket az A általános módszerrel, *rac*-12a és 155c reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6aS*,7R*,12bR*,19bR*)-*epi*-157c-Ph sárga por (16%). R_f = 0.34 (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.91 (s, 3 H, 5''-H), 3.28 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.70 (s, 3 H, 2''-H), 3.78 (d, J = 12.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.84 (s, 3 H, 4''-H), 3.88 (s, 3 H, 3''-H), 3.98 (s, 3 H, 1''-H), 4.29 (s, 1 H, 19b-H), 4.91 (s, 1 H, 12b-H), 5.41 (s, 1 H, 7-H), 5.96 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.77 (s, 1 H, 17-H), 6.81 – 6.99 (m, 7 H, Ph, 9-H és 12-H), 7.03 (dd, J = 8.9 és 2.9 Hz, 1 H, 10-H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, 1-

H), 7.58 (dd, J = 9.1 és 2.3 Hz, 1 H, 3-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 37.7 (C-6a), 37.8 (C-5''), 38.7 (C-19b), 53.5 (C-6), 55.9 (C-4''), 56.4 (C-1''), 61.3 (C-3''), 62.2 (C-2''), 77.3 (C-7), 79.3 (C-12b), 96.5 (C-17), 97.2 (C-19a), 103.4 (C-13b), 109.4 (C-4), 114.6 (C-12), 117.3 (C-12a), 117.7 (C-9), 118.3 (C-10), 118.5 (C-19c), 124.0 (C-1), 124.3 (C-3), 128.3 (Ph), 136.9 (C-2), 137.3 (C-15), 140.4 (C-1'), 148.8 (C-8a), 150.5 (C-4a), 150.7 (C-14), 152.2 (C-17a), 153.8 (C-11), 157.2 (C-16), 160.8 (C-13a), 162.2 (C-19); IR (KBr) ν : 1231, 1302, 1389, 1497, 1608, 1712 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 687.1949, mért 687.1949.

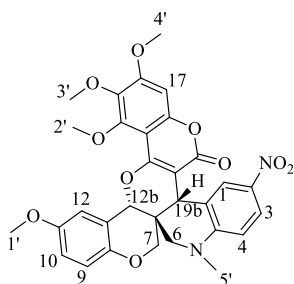
rac-(6aS*,12bR*,19bS*)-11,14,15,16-tetrametoxi-5-metil-2-nitro-5,19b-dihidro-6H,12bH,19H-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-157c]



A terméket az A általános módszerrel, 12b és 155c reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-157c sárga por (21%). R_f = 0.30 (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.96 (s, 3 H, 5'-H), 3.29 (d J = 13.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.50 (s, 3 H, 3'-H), 3.69 (d J = 13.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.78 (s, 3 H, 4'-H), 3.80 (s, 3 H, 1'-H), 3.92 (m, 4 H, 2'-H és 7-H_a), 4.01 (d J = 11.2 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.23 (s, 1 H, 19b-H), 5.05 (s, 1 H, 12b-H), 6.53 (d J = 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.70 (s, 1 H, 17-H), 6.86 (d J = 8.8 Hz, 1 H,

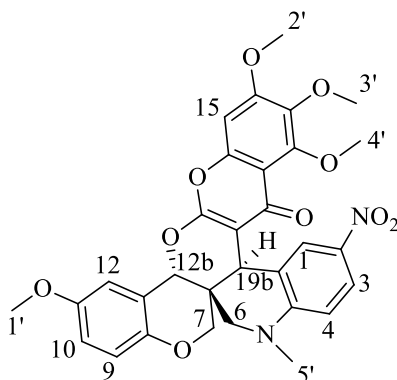
9-H), 6.94 (d J = 9.2 Hz, 1 H, 10-H), 6.99 (s, 1 H, 12-H), 7.97-7.93 (m, 2 H, 1-H és 3-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 30.1 (C-6a), 32.8 (C-19b), 39.6 (C-5'), 54.4 (C-6), 54.4 (C-1'), 56.3 (C-2'), 61.2 (C-4'), 62.1 (C-3'), 67.6 (C-7), 72.0 (C-12b), 96.6 (C-17), 98.1 (C-19a), 103.2 (C-13b), 110.0 (C-4), 115.2 (C-12), 118.1 (C-10), 118.2 (C-12a), 118.3 (C-9), 121.2 (C-19c), 138.1 (C-2), 140.3 (C-15), 146.6 (C-8a), 148.8 (C-4a), 150.6 (C-14), 150.8 (C-17a), 154.0 (C-11), 157.0 (C-16), 158.8 (C-13a), 163.6 (C-19); IR (KBr) ν : 1042, 1100, 1285, 1299, 1317, 1391, 1498, 1607, 1703 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 611.1636, mért 611.1637.

(6aS*,12bR*,19bR*)-11,14,15,16-tetrametoxi-5-metil-2-nitro-5,19b-dihidro-6H,12bH,19H-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-*epi*-157c]



A terméket az A általános módszerrel, **12b** és **155c** reakciójával állítottuk elő, a nyerste-terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-*epi*-**157c** sárga por (14%). $R_f = 0.18$ (hexán/etil-acetát 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.05 (s, 3 H, 5'-H), 3.26 (m, 2 H, 6-H), 3.35 (dd, $J = 11.8$ és 2.1 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.63 (s, 3 H, 2'-H), 3.81 (s, 3 H, 1'-H), 3.83 (s, 3 H, 3'-H), 3.89 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.94 (s, 3 H, 4'-H), 4.13 (s, 1 H, 19b-H), 4.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 12b-H), 6.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.73 (s, 1 H, 17-H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 9-H), 6.91 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 12-H), 6.97 (dd, $J = 8.9$ és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.73 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 1-H), 8.12 (dd, $J = 9.1$ és 2.6 Hz, 1 H, 3-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 34.9 (C-6a), 36.9 (C-19b), 38.2 (C-5'), 54.4 (C-6), 55.9 (C-1'), 56.4 (C-4'), 61.4 (C-3'), 62.2 (C-2'), 63.1 (C-7), 76.0 (C-12b), 96.4 (C-19a), 96.5 (C-17), 103.4 (C-13b), 109.7 (C-4), 115.0 (C-12), 117.4 (C-12a), 117.7 (C-9), 118.3 (C-10), 119.6 (C-19c), 122.1 (C-1), 124.9 (C-3), 138.0 (C-2), 140.4 (C-15), 148.4 (C-8a), 150.6 (C-14), 150.8 (C-17a), 151.7 (C-4a), 153.7 (C-11), 157.1 (C-16), 161.2 (C-19), 161.7 (C-13a); IR (KBr) ν : 1290, 1313, 1498, 1607, 1707, 2853, 2926 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 611.1636, mért 611.1639.

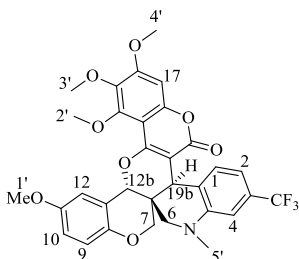
(6aS*,12bR*,19bS*)-11,16,17,18-tetrametoxi-5-metil-2-nitro-5,19b-dihidro-6H,12bH,19H-dikromeno[3',2':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-**158c**]



A terméket az A általános módszerrel, **12b** és **155c** reakciójával állítottuk elő, a nyerste-terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-**158c** sárga por (10%). $R_f = 0.13$ (hexán/etil-acetát 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.95 (s, 3 H, 5'-H), 3.24 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.71 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.80 (s, 3 H, 1'-H), 3.89 (s, 3 H, 2'-H), 3.90 – 3.98 (m, 4 H, 3'-H és 7-H_a), 4.01 (dd, $J = 11.7$ és 2.0 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.08 (s, 3 H, 4'-H), 4.49 (s, 1 H, 19b-H), 5.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 12b-H), 6.55 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 6.61 (s, 1 H, 15-H), 6.85 – 6.93 (m, 2 H, 9-H és 12-H), 6.97 (dd, $J = 9.1$ és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.98 (dd, $J = 9.3$ és 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 8.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 1-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 31.0 (C-6a), 32.0 (C-19b), 39.7 (C-5'), 54.5 (C-6), 55.8 (C-1'), 56.3 (C-2'), 61.6 (C-3'), 62.5 (C-4'), 67.5 (C-7), 74.6 (C-12b), 95.9 (C-15), 97.1 (C-19a), 110.1 (C-4), 111.1 (C-18a), 115.0 (C-12), 117.4 (C-12a), 118.3 (C-9), 118.8 (C-10), 121.9 (C-19c), 124.6 (C-1), 126.5 (C-3), 138.5 (C-2), 140.8 (C-17), 146.8 (C-8a), 148.8 (C-4a), 151.3 (C-14a), 153.0 (C-18), 154.2 (C-11), 157.5 (C-16), 158.8 (C-13a), 177.0 (C-19); IR (KBr) ν : 1217, 1265, 1421, 1498, 1604, 2852, 2925 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 611.1636, mért 611.1639.

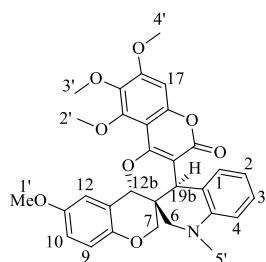
rac-(6aS*,12bR*,19bR*)-11,14,15,16-tetrametoxi-5-metil-2-nitro-5,19b-dihidro-6H,12bH,19H-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-19-on és *rac*

rac-(6aS*,12bR*,19bS*)-11,14,15,16-tetrametoxi-5-metil-3-(trifluorometil)-5,19b-dihidro-6H,12bH,19H-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-19-on [rac-(6aS*,12bR*,19bS*)-157c-CF₃]



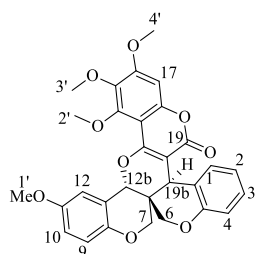
A terméket az A általános módszerrel, **12c** és **155c** reakciójával állítottuk elő, a nyerste-terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-157c-CF₃ sárga por (42%). R_f = 0.25 (hexán/etil-acetát 2:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.87 (s, 1 H, 5'-H), 3.16 (d J = 12.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.46 (d J = 12.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.52 (s, 3 H, 4'-H), 3.79 (s, 3 H, 3'-H), 3.81 (s, 3 H, 1'-H), 3.91 (s, 3 H, 2'-H), 3.93 (s, 2 H, 7-H), 4.16 (s, 1 H, 17b-H), 5.16 (s, 1 H, 12b-H), 6.68 (s, 1 H, 17-H), 6.95-6.83 (m, 4 H, 2-H, 4-H, 9-H és 10-H), 7.00 (d J = 2.8 Hz, 1 H, 12-H), 7.31 (d J = 8.0 Hz, 1 H, 1-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.9 (C-6a), 33.4 (C-19b), 39.4 (C-5'), 54.9 (C-6), 55.8 (C-1'), 56.2 (C-2'), 61.8 (C-3'), 62.2 (C-4'), 67.5 (C-7), 72.4 (C-12b), 96.4 (C-17), 98.5 (C-13b), 103.3 (C-19a), 108.0 (C-4), 114.4 (C-9), 115.3 (C-12), 118.0 (C-10), 118.2 (C-2), 118.5 (C-12a), 126.1 (C-19c), 129.8 (C-1), 130.0 (C-3), 130.3 (C-15), 140.3 (C-14), 144.9 (C-8a), 146.7 (C-17a), 150.8 (C-4a), 153.9 (C-11), 156.9 (C-16), 158.7 (C-13a), 163.8 (C-19); IR (KBr) ν: 1038, 1100, 1120, 1151, 1172, 1214, 1339, 1399, 1498, 1608, 1703 cm⁻¹; HRMS: C₃₂H₂₈F₃NO₈Na [M+Na]⁺-ra számolt 634.1659, mért 634.1662.

rac-(6aS*,12bR*,19bS*)-11,14,15,16-tetrametoxi-5-metil-5,19b-dihidro-6H,12bH,19H-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-19-on [rac-(6aS*,12bR*,19bS*)-157c-H]



A terméket az A általános módszerrel, **12e** és **155c** reakciójával állítottuk elő, a nyerste-terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 2:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-157c-H sárga por (32%). R_f = 0.38 (hexán/etil-acetát 2:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.82 (s, 1 H, 5'-H), 3.09 (d J = 12.4 Hz, 1 H, 6a-H), 3.41 (d J = 12.4 Hz, 1 H, 6b-H), 3.52 (s, 3 H, 4'-H), 3.79 (s, 3 H, 3'-H), 3.81 (s, 3 H, 1'-H), 3.93 (s, 3 H, 2'-H), 3.93 (s, 2 H, 7-H), 4.15 (s, 1 H, 17b-H), 5.22 (s, 1 H, 12b-H), 6.71-6.64 (m, 3 H, 2-H, 4-H és 17-H), 6.85 (d J = 9.2 Hz, 1 H, 9-H), 6.93 (dd J = 9.2 és 2.8 Hz, 1 H, 10-H), 7.00 (d J = 2.8 Hz, 1 H, 12-H), 7.13 (t J = 7.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.20 (d J = 8.0 Hz, 1 H, 1-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 33.3 (C-5'), 36.6 (C-6a), 39.5 (C-19b), 55.1 (C-6), 55.8 (C-2'), 56.2 (C-4'), 61.2 (C-3'), 62.2 (C-1'), 67.7 (C-7), 72.5 (C-12b), 96.4 (C-17), 99.2 (C-19a), 103.5 (C-13b), 111.7 (C-4), 115.4 (C-2), 117.9 (C-10), 118.0 (C-12), 118.2 (C-9), 120.6 (C-12a), 122.7 (C-19c), 127.8 (C-3), 129.3 (C-1), 141.2 (C-15), 144.8 (C-4a), 146.9 (C-14), 150.7 (C-17a), 153.8 (C-11), 156.6 (C-16), 158.5 (C-13a), 163.9 (C-19); IR (KBr) ν: 1217, 1228, 1365, 1497, 1608, 1713, 1738 cm⁻¹; HRMS: C₃₁H₂₉NO₈Na [M+Na]⁺-ra számolt 566.1785, mért 566.1781.

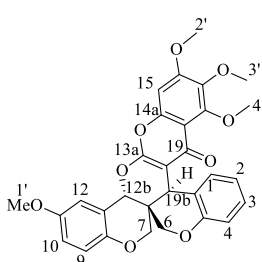
rac-(6aS*,12bR*,19bR*)-11,14,15,16-tetrametoxi-12bH,19H,19bH-pirano[3,2-c:3,4-c':5,6-c'']trikromén-19-on [rac-(6aS*,12bR*,19bR*)-157c-O]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **155c** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyerste-terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-157c-O sárga olaj (34%). R_f

= 0.32 (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.53 (s, 3 H, 2'-H), 3.77 (s, 3 H, 3'-H), 3.80 (s, 3 H, 1'-H), 3.89 (s, 3 H, 4'-H), 3.95 (m, 2 H, 7-H), 4.11 (d J = 11.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.22 (s, 1 H, 19b-H), 4.31 (d J = 11.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 5.30 (s, 1 H, 12b-H), 6.67 (s, 1 H, 17-H), 6.82 (m, 1 H, 4-H), 6.88 (m, 2 H, 2-H és 9-H), 6.93 (dd J = 8.9 és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.03 (d J = 2.9 Hz, 1 H, 12-H), 7.12 (t J = 7.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.39 (d J = 8.0 Hz, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 30.0 (C-6a), 31.8 (C-19b), 55.8 (C-1'), 56.3 (C-4'), 61.2 (C-3'), 62.3 (C-2'), 66.2 (C-7), 68.3 (C-6), 70.9 (C-12b), 96.4 (C-17), 98.6 (C-13b), 103.3 (C-19a), 115.3 (C-12), 116.9 (C-4), 118.1 (C-9), 118.1 (C-12a), 118.5 (C-10), 122.0 (C-2), 122.4 (C-19c), 128.3 (C-3), 129.8 (C-1), 140.3 (C-15), 146.6 (C-8a), 150.7 (C-17a), 150.7 (C-14), 152.3 (C-4a), 154.0 (C-11), 156.9 (C-16), 158.7 (C-13a), 164.1 (C-19); IR (KBr) ν : 1040, 1102, 1215, 1282, 1398, 1463, 1498, 1605, 1697 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 533.1469, mért 533.1468.

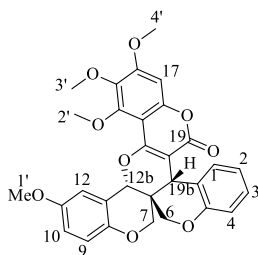
rac-(6aS*,12bR*,19bR*)-11,16,17,18-tetrametoxi-12bH,19H,19bH-pirano[2,3-*b*:5,4-*c'*:5,6-*c''*]trikromén-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-158c-O]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **155c** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-158c-O sárga kristály (12%). R_f = 0.21 (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.82 (s, 3 H, 1'-H), 3.91 (s, 3 H, 2'-H), 3.92 - 3.96 (m, 4 H, 3'-H és 7-H_a), 4.01 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.07 (s, 3 H, 4'-H), 4.15 (d, J = 11.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.29 (d, J = 11.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.48 (s, 1 H, 19b-H), 5.42 (d, J = 1.2 Hz, 1 H, 12-H), 6.62 (s, 1 H, 15-H), 6.83 (dd, J = 8.2 és 1.1 Hz, 1 H, 4-H), 6.87

- 6.93 (m, 2 H, 2-H és 9-H), 6.94 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 12-H), 6.98 (dd, J = 8.9 és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.15 (td, J = 7.4 és 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 31.0 (C-6a), 31.0 (C-19b), 55.8 (C-1'), 56.2 (C-2'), 61.5 (C-3'), 62.3 (C-4'), 66.1 (C-7), 68.1 (C-6), 73.5 (C-12b), 95.9 (C-15), 97.3 (C-19a), 111.2 (C-12), 115.1 (C-4), 116.7 (C-12a), 117.3 (C-9), 118.2 (C-10), 122.1 (C-2), 122.8 (C-19c), 128.2 (C-3), 130.5 (C-1), 140.6 (C-17), 146.7 (C-8a), 151.2 (C-13a), 152.2 (C-4a), 152.8 (C-18), 154.2 (C-11), 157.3 (C-16), 159.1 (C-12a), 177.4 (C-19); IR (KBr) ν : 1218, 1274, 1420, 1499, 1616, 2938 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 533.1469, mért 533.1469.

rac-(6aS*,12bR*,19bS*)-11,16,17,18-tetrametoxi-12bH,19H,19bH-pirano[2,3-*b*:5,4-*c'*:5,6-*c''*]trikromén-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-epi-157c-O]

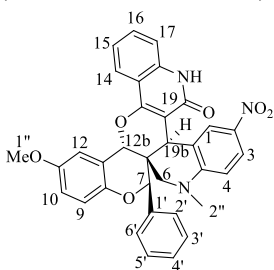


A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **155c** reakciójával állítottuk elő, piperidin helyett trietilamint használtunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-epi-157c-O halványsárga olaj (14%). R_f = 0.16 (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (d, J = 11.6 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.61 (s, 3 H, 4'-H), 3.80 (s, 3 H, 1'-H), 3.82 (s, 3 H, 3'-H), 3.89 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, 7-H_b), 3.93 (s, 3 H, 2'-H), 3.97 (d, J = 10.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.27 (d, J = 10.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.36 (s, 1 H, 19b-H), 4.88 (s, 1 H, 12b-H), 6.70 (s, 1 H, 17-H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H, 9-H), 6.93

(m, 4 H, 2-H, 4-H, 10-H és 12-H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1 H, 1-H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, 3-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 35.3 (C-19b), 35.9 (C-6a), 55.9 (C-1'), 56.3 (C-2'), 61.3 (C-3'), 62.2 (C-4'), 63.3 (C-7), 69.5 (C-6), 75.4 C-12b), 96.3 (C-17), 96.7 (C-19a), 103.5 (C-13b), 114.9 (C-9), 116.6 C(-4), 117.4 (C-12a), 117.7 (C-10), 118.4 (C-2), 121.0 (C-12), 122.8 (C-19c), 126.1 (C-1), 128.2 (C-3), 140.3 (C-15), 148.7 (C-8a), 150.7 (C-14), 152.2 (C-17a), 153.6 (C-11), 154.7 (C-4a), 156.9 (C-16), 161.1 (C-13a), 161.3 (C-19); IR (KBr) ν :

1226, 1390, 1497, 1609, 1704 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 533.1469, mért 533.1469.

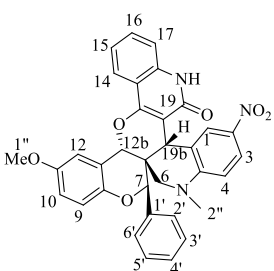
rac-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bS**)-11-metoxi-5-metil-2-nitro-7-fenil-5,6,18,19*b*-tetrahidro-12*bH*,19*H*-kromeno[3',4':5,6]kinolino[4',3':4,5]pirano[3,2-*c*]kinolin-19-on [*rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bS**)-157*d-Ph*]



A terméket az A általános módszerrel, *rac*-12*a* és 155*d* reakciójával állítottuk elő, toluol helyett etanolban refluxáltatva. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (toluol/etil-acetát 7:1), *rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bS**)-157*d-Ph* sárga por (60%). $R_f = 0.14$ (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.92 (s, 3 H, 2''-H), 3.28 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H, 6- H_a), 3.53 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.79 (s, 3 H, 1''-H), 3.87 (s, 1 H, 19*b*-H), 5.01 (s, 1 H, 7-H), 5.17 (s, 1 H, 12*b*-H), 6.72 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 4-H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 9-H), 7.04 (dd, $J = 9.0$ és 2.8 Hz, 1 H, 10-H), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 15-H), 7.24

– 7.30 (m, 2 H, 2'-H és 6'-H), 7.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, 12-H), 7.34 – 7.45 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H és 17-H), 7.54 (td, $J = 7.7$ és 1.1 Hz, 1 H, 16-H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 14-H), 7.89 (dd, $J = 9.2$ és 2.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.01 (m, 1 H, 1-H), 11.92 (s, 1 H, N-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 31.6 (C-19*b*), 32.1 (C-6*a*), 49.8 (C-6), 55.5 (C-1''), 71.3 (C-12*b*), 76.7 (C-7), 106.8 (C-19*a*), 110.9 (C-4), 113.6 (C-13*b*), 115.4 (C-17), 115.9 (C-12), 117.5 (C-9 és C-10), 119.3 (C-12*a*), 121.8 (C-15), 122.3 (C-14), 122.4 (C-19*c*), 124.0 (C-3), 125.6 (C-1), 127.8 (C-2' és C-6'), 128.0 (C-3' és C-5'), 128.7 (C-4'), 131.1 (C-16), 134.4 (C-1'), 136.6 (C-2), 138.2 (C-17*a*), 147.3 (C-8*a*), 148.9 (C-4*a*), 153.8 (C-11), 154.2 (C-13*a*), 163.0 (C-19); IR (KBr) ν : 1261, 1299, 1312, 1499, 1605, 1646, 2854, 2925 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 596.1792, mért 596.1792.

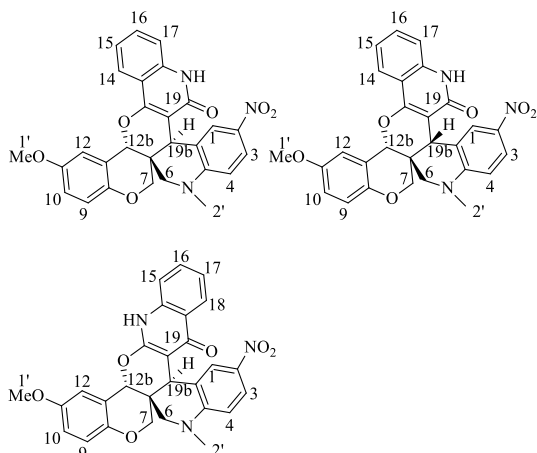
rac-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bR**)-11-metoxi-5-metil-2-nitro-7-fenil-5,6,18,19*b*-tetrahidro-12*bH*,19*H*-kromeno[3',4':5,6]kinolino[4',3':4,5]pirano[3,2-*c*]kinolin-19-on [*rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bR**)-epi-157*d-Ph*]



A terméket az A általános módszerrel, *rac*-12*a* és 155*d* reakciójával állítottuk elő, toluol helyett etanolban refluxáltatva. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (toluol/etil-acetát 7:1), *rac*-(6a*S**,7*R**,12*bR**,19*bR**)-epi-157*d-Ph* sárga por (17%). $R_f = 0.05$ (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.90 (s, 3 H, 2'-H), 3.44 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H, 6- H_a), 3.61 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.79 (s, 3 H, 1'-H), 4.36 (s, 1 H, 19*b*-H), 5.27 (s, 1 H, 12*b*-H), 5.34 (s, 1 H, 7-H), 6.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.82 (m, 2 H, b-H és f-H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 9-H), 7.05 (dd, $J = 8.9$ és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.10 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 15-H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 17-H), 7.41

(m, 1 H, 1-H), 7.45 (dd, $J = 9.1$ és 2.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.58 (td, $J = 7.7$ és 1.2 Hz, 1 H, 16-H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 14-H), 11.82 (s, 1 H, N-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 36.7 (C-6*a*), 37.4 (C-2'), 38.2 (C-19*b*), 52.6 (C-6), 55.6 (C-1'), 76.8 (C-12*b*), 76.9 (C-7), 105.1 (C-19*a*), 108.9 (C-4), 114.2 (C-13*b*), 115.0 (C-12 és C-17), 116.8 (C-9), 118.0 (C-10), 118.3 (C-19*c*), 118.3 (C-12*a*), 121.5 (C-15), 122.3 (C-14), 123.4 (C-3), 124.6 (C-1), 127.5 (C-2' és C-6'), 130.9 (C-16), 135.3 (C-2), 137.6 (C-*a*), 137.9 (C-17*a*), 148.3 (C-8*a*), 152.6 (C-4*a*), 153.2 (C-11), 157.4 (C-13*a*), 161.9 (C-19); IR (KBr) ν : 1230, 1289, 1497, 1607, 1644, 2853, 2924 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 596.1792, mért 596.1792.

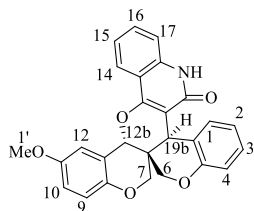
rac-(6aS*,12bR*,19bS*)- és *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-11-metoxi-5-metil-2-nitro-5,6,18,19b-tetrahidro-12bH,19H-kromeno[3',4':5,6]kinolino[4',3':4,5]pirano[3,2-c]kinolin-19-on és *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-11-metoxi-5-metil-2-nitro-5,6,14,19b-tetrahidro-12bH,19H-kromeno[3',4':5,6]kinolino[4',3':4,5]pirano[2,3-b]kinolin-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-**157d**, *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-*epi*-**157d** és *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-**158d**]



A terméket az A általános módszerrel, **12b** és **155d** reakciójával állítottuk elő, toluol helyett etanolban refluxáltatva. A reakcióelegyet szobahőre hűtöttük, hideg éterrel mostuk, a kapott sárga port oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (diklórmetán/aceton 10:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-**157d**, *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-*epi*-**157d** és *rac*-(6aS*,12bR*,19bS*)-**158d** keveréke sárga por (46%). $R_f = 0.24$ (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.94 és 2.95 (s, 3 H, 2'-H), 3.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, 2'-H és 6-H_a), 3.12 – 3.24 (m, 2 H, 6-H_a), 3.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.71 (d, $J = 11.2$

Hz, 4 H, 1'-H és 7-H_a), 3.76 és 3.77 (s, 3 H, 1'-H), 3.84 (d, $J = 13.4$ Hz, 2 H, 6-H_b és 7-H_b), 4.09 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, 7-H_b), 4.23, 4.32 és 4.43 (s, 1 H, 19-H_b), 5.07 és 5.18 (s, 1 H, 12b-H), 6.74 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 4-H), 6.81 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 9-H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 9-H), 6.95 – 7.03 (m, 1 H, 10-H), 7.07 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 15-H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 15-H), 7.19 és 7.23 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 17-H), 7.37 – 7.42 (m, 1 H, 17-H), 7.50 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 16-H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 16-H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 14-H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 14-H), 7.93 (dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 1 H, 3-H), 7.96 és 8.03 (m, 1 H, 1-H), 8.06 és 8.18 (m, 1 H, 3-H), 11.85 (s, 1 H, N-H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 30.3 és 30.6 (C-6a), 32.1 és 32.3 (C-19b), 34.6 (C-6a), 37.2 (C-19b), 38.5 és 39.8 (C-2'), 54.2 és 55.3 (C-6), 56.1 és 56.2 (C-1'), 63.3 (C-6), 67.5 és 67.6 (C-7), 71.0, 72.4 és 74.4 (C-12b), 99.2, 105.0 és 107.4 (C-19a), 110.0, 110.9 és 111.1 (C-4), 114.12 és 114.6 (C-13b), 115.6 és 115.8 (C-17), 116.2, 116.5 és 116.6 (C-12), 117.4 és 117.9 (C-9), 118.0 (C-10), 118.0 (C-9), 118.4 és 118.5 (C-10), 118.9, 119.1, és 119.8 (C-12a), 120.2 (C-19c), 122.0 és 122.1 (C-15), 122.2 (C-19c), 122.7 (C-14), 122.9 (C-19c), 123.1 (C-14), 123.5 (C-18a), 124.6 és 125.6 (C-3), 126.2 és 126.5 (C-1), 131.3 és 131.9 (C-16), 136.6 és 137.2 (C-2), 137.3 (C-17a), 138.5 (C-17a és C-14a), 146.8, 147.0 és 148.5 (C-8a), 149.8, 150.0 és 152.6 (C-4a), 153.4, 153.7 és 153.9 (C-13a), 154.0 és 154.1 (C-11), 157.3, 162.4 és 163.7 (C-19); IR (KBr) ν : 1215, 1297, 1319, 1498, 1606, 1649 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 520.1479, mért 520.1479.

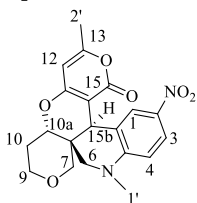
rac-(6aS*,12bR*,19bR*)-11-metoxi-18,19b-dihidro-12bH,19H-dikromeno[3',4':5,6;4'',3'':4,5] pirano[3,2-c]kinolin-19-on [*rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-**154d-O**]



A terméket az A általános módszerrel, **12d** és **155d** reakciójával állítottuk elő, toluol helyett etanolban refluxáltatva. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/aceton/klorform 4:1:1), *rac*-(6aS*,12bR*,19bR*)-**154d-O** halványsárga olaj (24%). $R_f = 0.14$ (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (s, 3 H, 1'-H), 3.94 (dd, $J = 11.7$ és 1.5 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.00 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 7-H_b), 4.20 (d, $J =$

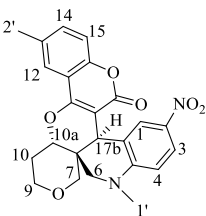
11.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.36 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.48 (s, 1 H, 19b-H), 5.31 (s, 1 H, 12b-H), 6.82 – 6.91 (m, 3 H, 9-H, 2-H és 4-H), 6.96 (dd, $J = 9.0$ és 3.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.06 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, 3-H és 15-H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 17-H), 7.47 (td, $J = 7.7$ és 1.1 Hz, 2 H, 16-H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 1-H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 14-H), 11.89 (s, 1 H, N-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 30.5 (C-6a), 31.8 (C-19b), 56.0 (C-1'), 66.5 (C-7), 68.7 (C-6), 70.4 (C-12b), 106.6 (C-19a), 114.8 (C-12a), 115.9 (C-12), 115.9 (C-17), 117.0 (C-9), 118.0 (C-10), 118.0 (C-4), 119.1 (C-13b), 122.0 (C-2), 122.4 (C-15), 123.1 (C-19c), 123.2 (C-14), 128.3 (C-3), 130.6 (C-1), 131.2 (C-12), 137.7 (C-17a), 146.8 (C-8a), 152.6 (C-4a), 154.2 (C-11), 155.4 (C-13a), 165.8 (C-19); IR (KBr) ν : 1043, 1215, 1259, 1401, 1498, 1605, 1646, 2862, 2947, 2993 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 462.1312, mért 462.1311.

rac-(6aS*,10aS*,15bS*)-5,13-dimetil-2-nitro-5,10,10a,15b-tetrahidro-6H,9H,15H-dipirano[3',4':5,6;4'',3'':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-15-on [*rac*-(6aS*,10aS*,15bS*)-159]



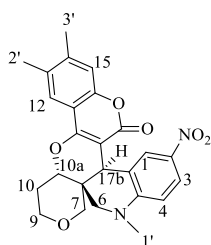
A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **151** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 1:2), *rac*-(6aS*,10aS*,15bS*)-159 sárga por (42%). $R_f = 0.29$ (hexán/etil-acetát 1:2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.87 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.16 (t, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 10-H_b), 2.27 (s, 3 H, 2'-H), 3.08 (s, 3 H, 1'-H), 3.32 – 3.55 (m, 3 H, 7-H és 6-H_a), 3.62 (t, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.78 (m, 2 H, 15b-H és 6-H_b), 3.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 9-H_b), 4.33 (s, 1 H, 10a-H), 5.83 (s, 1 H, 12-H), 6.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 3-H), 8.10 (s, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.9 (C-2'), 27.5 (C-10), 31.7 (C-6a), 33.5 (C-15b), 39.7 (C-1'), 55.9 (C-6), 62.6 (C-9), 69.2 (C-7), 71.6 (C-10a), 98.9 (C-15a), 99.8 (C-12), 110.2 (C-4), 122.0 (C-15c), 124.5 (C-3), 126.4 (C-1), 138.3 (C-2), 149.1 (C-4a), 162.1 (C-13), 163.9 (C-11a), 165.6 (C-15); IR (KBr) ν : 1243, 1301, 1587, 1704, 2861, 2925 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 407.1214, mért 407.1213.

rac-(6aS*,10aS*,17bS*)-5,13-dimetil-2-nitro-5,10,10a,17b-tetrahidro-6H,9H,17H-kromeno[3',4':5,6]pirano[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-17-on [*rac*-(6aS*,10aS*,17bS*)-161a]



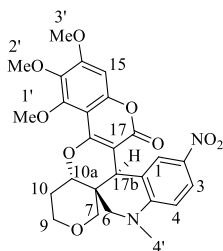
A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **155a** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 1:2), *rac*-(6aS*,10aS*,17bS*)-161a sárga por (44%). $R_f = 0.17$ (hexán/etil-acetát 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.09 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.27 (m, 1 H, 10-H_b), 2.41 (s, 3 H, 2'-H), 3.13 (s, 3 H, 1'-H), 3.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.50 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.55 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.68 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.86 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.88 – 3.98 (m, 2 H, 17b-H és 9-H_b), 4.52 (s, 1 H, 10a-H), 6.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 15-H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 14-H), 7.57 (s, 1 H, 12-H), 7.93 (dd, $J = 9.1$ és 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 8.10 (s, 1 H, 1-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.9 (C-2'), 27.7 (C-10), 31.6 (C-6a), 34.1 (C-17b), 39.8 (C-1'), 55.9 (C-6), 62.8 (C-9), 69.4 (C-7), 72.1 (C-10a), 101.3 (C-17a), 110.3 (C-4), 114.4 (C-11b), 116.7 (C-15), 121.8 (C-17c), 122.3 (C-12), 124.5 (C-3), 126.2 (C-1), 133.5 (C-14), 134.0 (C-13), 138.3 (C-2), 149.1 (C-15a), 151.0 (C-4a), 159.0 (C-17), 164.0 (C-11a); IR (KBr) ν : 1305, 1319, 1497, 1581, 1630, 1702, 2859, 2925 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 457.1370, mért 457.1370.

rac-(6aS*,10aS*,17bS*)-5,13,14-trimetil-2-nitro-5,10,10a,17b-tetrahidro-6H,9H,17H-kromeno[3',4':5,6]pirano[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-17-on [*rac*-(6aS*,10aS*,17bS*)-161b]



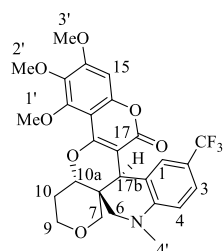
A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **155b** reakciójával állítottuk elő, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, a kivált terméket szűrtük és hideg éterrel mostuk. *rac*-(6aS*,10aS*,17bS*)-**161b** sárga por (57%). $R_f = 0.38$ (hexán/etil-acetát 1:2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.09 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.21 – 2.30 (m, 1 H, 10-H_b), 2.32 (s, 3 H, 3'), 2.37 (s, 3 H, 2'-H), 3.13 (s, 3 H, 1'-H), 3.42 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, 7-H_b), 3.54 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.69 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.85 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.90 – 4.00 (m, 2 H, 17b-H és 9-H_b), 4.52 (s, 1 H, 10a-H), 6.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.17 (s, 1 H, 15-H), 7.51 (s, 1 H, 12-H), 7.95 (dd, $J = 9.2$ és 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.12 (s, 1 H, 1-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 19.3 (C-3'), 20.3 (C-2'), 27.7 (C-10), 31.7 (C-6a), 34.1 (C-17b), 39.8 (C-1'), 56.0 (C-6), 62.8 (C-9), 69.4 (C-7), 71.9 (C-10a), 100.4 (C-17a), 110.3 (C-4), 112.3 (C-11b), 117.4 (C-15), 122.0 (C-17c), 122.6 (C-12), 124.5 (C-3), 126.5 (C-1), 133.1 (C-13), 138.4 (C-2), 142.6 (C-14), 149.1 (C-15a), 151.3 (C-4a), 159.2 (C-17), 164.2 (C-11a); IR (KBr) ν : 1289, 1305, 1629, 1697, 2869, 2927 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 471.1527, mért 471.1526.

rac-(6aS*,10aS*,17bS*)-12,13,14-trimetoxi-5-metil-2-nitro-5,10,10a,17b-tetrahidro-6H,9H,17H-kromeno[3',4':5,6]pirano[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-17-on [*rac*-(6aS*,10aS*,17bS*)-**161c**]



A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **155c** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 1:2), *rac*-(6aS*,10aS*,17bS*)-**161c** (77%). $R_f = 0.23$ (Hexán/etil-acetát 1:2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.00 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.23 (s, 1 H, 10-H_b), 3.09 (s, 3 H, 4'-H), 3.38 – 3.59 (m, 3 H, 7-H és 6-H_a), 3.59 – 3.74 (m, 1 H, 9-H_a), 3.74 – 3.86 (m, 7 H, 1'-H, 2'-H és 6-H_b), 3.91 (s, 5 H, 3'-H, 17b-H és 9-H_b), 4.49 (s, 1 H, 10a-H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 27.8 (C-10), 31.1 (C-6a), 34.0 (C-17b), 39.8 (C-4'), 55.9 (C-6), 56.4 (C-1'), 61.3 (C-2'), 62.1 (C-3'), 62.9 (C-9), 69.4 (C-7), 71.9 (C-10a), 96.7 (C-15), 98.9 (C-17a), 103.0 (C-11b), 110.3 (C-4), 122.1 (C-17c), 124.6 (C-3), 126.5 (C-1), 138.3 (C-2), 140.4 (C-13), 149.1 (C-4a), 150.8 (C-12), 157.0 (C-14), 160.8 (C-11a), 163.8 (C-17); IR (KBr) ν : 1094, 1291, 1607, 1700, 2856, 2925 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 533.1531 mért 533.1530.

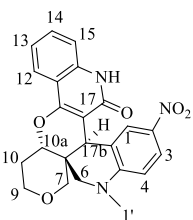
rac-(6aS*,10aS*,17bS*)-12,13,14-trimetoxi-5-metil-2-(trifluorometil)-5,10,10a,17b-tetrahidro-6H,9H,17H-kromeno[3',4':5,6]pirano[4',3':2,3]pirano[3,4-c]kinolin-17-on [*rac*-(6aS*,10aS*,17bS*)-**161c-CF₃**]



A terméket az A általános módszerrel, **122c** és **155c** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 1:1), *rac*-(6aS*,10aS*,17bS*)-**161c-CF₃** halványsárga olaj (52%). $R_f = 0.28$ (hexán/etil-acetát 1:2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.01 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.23 (m, 1 H, 10-H_b), 3.02 (s, 3 H, 4'-H), 3.39 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.46 (s, 2 H, 7-H), 3.68 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.73 (m, 1 H, 9-H_a), 3.85 (s, 3 H, 2'-H), 3.87 (s, 4 H, 1'-H, 17b-H), 3.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 9-H_b), 3.94 (s, 3 H, 3'-H), 4.58 (s, 1 H, 10a-H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 4-H), 6.73 (s, 1 H, 15-H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 3-H), 7.44 (s, 1 H, 1-H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 27.7 (C-10), 31.7 (C-6a), 34.3 (C-17b), 39.6 (C-4'), 56.3 (C-3'), 56.3 (C-6), 61.2 (C-2'), 62.0 (C-1'), 62.8 (C-9), 69.4 (C-7), 72.1 (C-10a), 96.6 (C-15), 99.1 (C-17a), 103.1 (C-11b), 110.0 (CF₃), 111.2 (C-4), 119.7 (q, $J = 32.3$ Hz, C-2), 123.0 (C-17c), 123.4 (CF₃), 124.93 (d, $J = 3.5$ Hz, C-3), 126.1 (CF₃), 126.83 (d, $J = 3.2$ Hz, C-1), 140.3 (C-13),

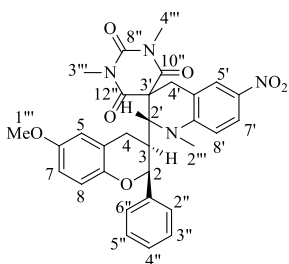
147.2 (C-4a), 150.7 (C-15a), 150.8 (C-12), 156.8 (C-14), 160.8 (C-11a), 163.9 (C-17); IR (KBr) ν : 1099, 1330, 1399, 1606, 1700, 2940 cm^{-1} ;

rac-(6aS*,10aS*,17bS*)-5-metil-2-nitro-5,10,10a,17b-tetrahidro-6*H*,9*H*,17*H*-kromeno [3',4':5,6]pirano[4',3':2,3]pirano[3,4-*c*]kinolin-17-on [*rac*-(6aS*,10aS*,17bS*)]-**161d**]



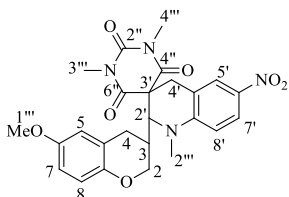
A terméket az A általános módszerrel, **122a** és **155d** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 1:2), *rac*-(6aS*,10aS*,17bS*)-**161d** sárga por (42%). $R_f = 0.29$ (hexán/etil-acetát 1:2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.84 (s, 2 H, 10-H), 2.39 (s, 3 H, 1'-H), 3.18 (s, 2 H, 6-H), 3.40 (m, 2 H, 7-H), 3.46 (s, 2 H, 9-H), 5.40 (s, 1 H, 10a-H), 6.49 (s, 1 H, 17b-H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 13-H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 15-H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 14-H), 7.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 12-H), 8.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 1-H), 8.06 (dd, $J = 8.9$ és 2.6 Hz, 1 H, 3-H), 12.22 (s, 1 H, N-H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 25.0 (C-10), 34.7 (C-17b), 58.1 (C-6), 63.5 (C-7), 66.2 (C-9), 116.3 (C-15), 116.8 (C-17a), 121.5 (C-4), 123.0 (C-13), 123.0 (C-3), 123.3 (C-10a), 123.6 (C-12), 125.4 (C-1), 130.6 (C-13b), 131.6 (C-14), 134.0 (C-17c), 137.2 (C-2), 141.8 (C-15a), 158.3 (C-4a), 161.6 (C-13a), 166.1 (C-17); IR (KBr) ν : 1333, 1393, 1492, 1604, 1637 cm^{-1} ; HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 442.1373 mért 442.1373.

rac-(2'*R**,2*S**,3*S**)-2'-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-kromén-3-il)-1,1',3-trimetil-6'-nitro-1',4'-dihidro-2*H*,2'*H*-spiro[pirimidin-5,3'-kinolin]-2,4,6(1*H*,3*H*)-trion [*rac*-(2'*R**,2*S**,3*S**)]-**154a-Ph**]



A terméket az E általános módszerrel, *rac*-(2*S**,3*S**)-**151a** és **13a** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválók, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A kapott kristályokat diklórmetánban oldottuk, vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. *rac*-(2'*R**,2*S**,3*S**)-**154a-Ph** citromsárga por (78%), op: 202-205°C. $R_f = 0.21$ (hexán/etil-acetát 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.76 (s, 3 H, 2'''-H), 2.94 – 3.02 (m, 2 H, 3-H és 4'- H_a), 3.11 (s, 3 H, 4'''-H), 3.29 (dd, $J = 17.1$ és 5.7 Hz, 1 H, 4- H_b), 3.44 (s, 1 H, 2'-H), 3.45 (s, 3 H, 3'''-H), 3.81 (s, 3 H, 1'''-H), 3.88 (d, $J = 17.7$ Hz, 1 H, 4'- H_b), 5.08 (s, 1 H, 2-H), 5.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 6.57 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 5-H), 6.83 (dd, $J = 8.9$ és 2.7 Hz, 1 H, 7-H), 6.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 4''-H), 6.94 – 7.02 (m, 3 H, 3''-H, 5''-H és 8-H), 7.13 (bs, 2 H, 2''-H és 6''-H), 7.51 (dd, $J = 9.1$ és 2.5 Hz, 1 H, 7'-H), 7.84 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.9 (C-4'), 29.0 (C-3'''), 29.6 (C-4'''), 33.4 (C-4), 38.0 (C-3), 42.9 (C-2'''), 52.0 (C-3'), 55.7 (C-1'''), 68.0 (C-2'), 78.2 (C-2), 111.1 (C-8'), 114.2 (C-7), 114.8 (C-5), 117.6 (C-8), 118.6 (C-4a), 119.7 (C-4'a), 122.8 (C-3'' és C-5''), 123.3 (C-5'), 123.4 (C-7'), 126.7 (C-4''), 128.1 (C-2'' és C-6''), 137.6 (C-6'), 138.0 (C-1''), 148.2 (C-8'a), 149.0 (C-8a), 150.7 (C-8''), 154.3 (C-6), 168.6 (C-10''), 168.7 (C-12''). IR (KBr) ν : 748, 1226, 1295, 1498, 1678, 1693, 2780, 2840, 2978, 3024 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ -ra számolt 571.2187, mért 571.2188.

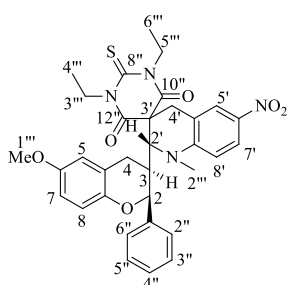
rac-(3*S**,2'*R**)- és *rac*-(3*S**,2'*S**)-2'-[6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-kromén-3-il]-1,1',3-trimetil-6'-nitro-1',4'-dihidro-2*H*,2'*H*-spiro[pirimidin-5,3'-kinolin]-2,4,6(1*H*,3*H*)-trion [*rac*-(3*S**,2'*R**)]-**154a** és *rac*-(3*S**,2'*S**)-epi-**154a**]



A terméket az E általános módszerrel, *rac*-**151b** és **13a** reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket diklórmetánban oldottuk, vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott szilárd anyagot etanolból átkristályosítottuk, *rac*-(3*S**,2'*R**)-**154a** és *rac*-(3*S**,2'*S**)-epi-

154 keveréke sárga por (42%). $R_f = 0.42$ (toluol:etil-acetát 3:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.06 és 2.15 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 2.32 és 2.38 (s, 1 H, 3-H), 2.60 (s, 3 H, 2'''-H), 2.68 és 2.94 (dd, $J = 16.5$ és 5.4 Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.04 (s, 3 H, 2'''-H), 3.08 (d, $J = 18.1$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3.21 és 3.23 (s, 3 H, 3'''-H), 3.41 (s, 4 H, 2'-H és 4'''-H), 3.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.71 és 3.75 (s, 3 H, 1'''-H), 3.78 – 3.89 (m, 1 H, 4-H_b), 3.96 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, 2-H_b), 6.34 (s, 1 H, 5-H), 6.48 (m, 2 H, 5-H és 8'-H), 6.71 (m, 3 H, 7-H, 8-H és 8'-H), 8.08 (m, 2 H, 5'-H és 7'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.4 (C-4), 27.9 (C-4'), 29.2 (C-3'''), 29.7 (C-4'''), 30.9 (C-4'), 34.4 és 35.0 (C-3), 42.2 és 42.4 (C-2'''), 53.3 (C-3'), 55.8 (C-1'''), 66.8 és 68.8 (C-2'), 68.9 (C-2), 111.3 és 111.6 (C-8'), 113.8 (C-5), 114.0 és 114.1 (C-7), 114.8 (C-5), 117.4 és 117.5 (C-8), 119.4 (C-4a), 120.4 (C-4'a), 120.7 (C-4a), 121.2 (C-4'a), 124.1 és 124.2 (C-7'), 125.0 (C-5'), 138.8 (C-6'), 147.9 (C-8'a), 148.7 (C-8a), 151.2 (C-2''), 154.0 és 154.1 (C-6), 168.6 (C-6''), 169.3 (C-4''). IR (KBr) ν : 751, 1086, 1212, 1293, 1381, 1498, 1679, 2849, 1932, 2977 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 517.1694, mért 517.1695.

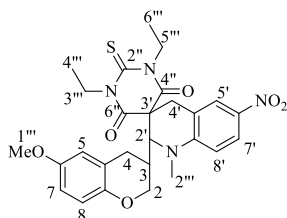
rac-(2S*,3S*,2'R*)-1,3-dietil-2'-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-kromén-3-il)-1'-metil-6'-nitro-2-tioxo-1',4'-dihidro-2H,2'H-spiro[pirimidin-5,3'-kinolin]-4,6(1H,3H)-dion [*rac*-(2S*,3S*,2'R*)-**154b-Ph**]



A terméket az E általános módszerrel, *rac*-(2S*,3S*)-**151a** és **13b** reakciójával állítottuk elő, a termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg éterrel mostuk. A kapott kristályokat diklórmetánban oldottuk, vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. *rac*-(2S*,3S*,2'R*)-**154b-Ph** citromsárga por (83%), op: 192-195°C. $R_f = 0.80$ (hexán/etil-acetát 5:2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (t $J = 6.9$ Hz, 3 H, 6'''-H), 1.34 (t $J = 6.9$ Hz, 3 H, 4'''-H), 2.21 (d $J = 16.9$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.72 (s, 3 H, 2'''-H), 2.91 (m, 1 H, 3-H), 3.02 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.24 (dd $J = 16.9$ és 5.1 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.45 (d $J = 8.0$

Hz, 1 H, 2'-H), 3.78 (s, 3 H, 1'''-H), 3.83 (d $J = 17.6$ Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.95 (m, 1 H, 5'''-H_a), 4.29 (m, 1 H, 5'''-H_b), 4.41 (m, 1 H, 3'''-H_a), 4.71 (m, 1 H, 3'''-H_b), 5.09 (s, 1 H, 2-H), 5.62 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 6.54 (d $J = 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.79 (dd $J = 8.8$ és 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 6.88 (m, 1 H, 8-H), 6.94 (m, 3 H, 2''-H, 4''-H és 6''-H), 7.11 (d $J = 6.2$ Hz, 2 H, 3''-H és 5''-H), 7.50 (dd $J = 9.2$ és 2.4 Hz, 1 H, 7'-H), 7.83 (d $J = 2.4$ Hz, 1 H, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.4 (C-6'''), 12.5 (C-4'''), 26.6 (C-4'), 29.0 (C-3'''), 33.4 (C-4), 38.0 (C-3), 42.7 (C-2'''), 44.1 (C-5'''), 44.2 (C-3'''), 53.1 (C-3'), 55.7 (C-1'''), 66.7 (C-2'), 78.0 (C-2), 110.7 (C-8'), 114.5 (C-7), 114.8 (C-5), 117.4 (C-8), 118.6 (C-4a), 119.3 (C-4'a), 122.8 (C-3'' és C-5''), 123.3 (C-5'), 123.4 (C-7'), 126.7 (C-4''), 128.0 (C-2'' és C-6''), 137.6 (C-6'), 137.8 (C-1''), 147.9 (C-8'a), 148.6 (C-8a), 154.2 (C-6), 166.3 (C-10''), 166.8 (C-12''), 178.2 (C-8''). IR (KBr) ν : 750, 1087, 1116, 1269, 1295, 1392, 1497, 1691, 1727, 2780, 2837, 2979, 3024 cm^{-1} . HRMS: $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 615.2272, mért 615.2276.

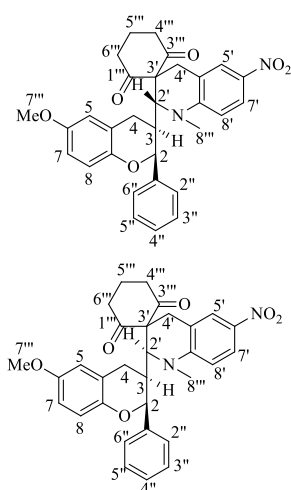
rac-(3S*,2'R*)- és *rac*-(3S*,2'S*)-1,3-dietil-2'-[6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-kromén-3-il]-1'-metil-6'-nitro-2-tioxo-1',4'-dihidro-2H,2'H-spiro[pirimidin-5,3'-kinolin]-4,6(1H,3H)-dion [*rac*-(3S*,2'R*)-**154b** és *rac*-(3S*,2'S*)-*epi*-**154b**]



A terméket az E általános módszerrel, *rac*-**151b** és **13b** reakciójával állítottuk elő, a nyersteget diklórmetánban oldottuk, vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott szilárd anyagot hideg éteren eldörzsöltük, a kivált terméket szűrtük, *rac*-(3S*,2'R*)-**154b** és *rac*-(3S*,2'S*)-*epi*-**154b** keveréke sárga por (69%). $R_f = 0.40$ (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (q, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 6'''-H), 1.32 (m, 3 H, 4'''-H), 2.11 (m, 1 H, 4'-

H_a), 2.30 (m, 2 H, 3-H és 4'-H_a), 2.63 (m, 2 H, 4'-H_b és 2'''-H), 2.86 (m, 1 H, 4'-H_b), 3.03 (s, 3 H, 2'''-H), 3.14 (d, $J = 17.9$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 2'-H), 3.61 (dd, $J = 10.5$ és 4.0 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.67 (s, 3 H, 1'''-H), 3.75 (m, 4 H, 1'''-H és 2-H_a), 3.85 (m, 1 H, 2-H_b), 3.95 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.14 (dt, $J = 13.1$ és 6.5 Hz, 1 H, 3'''-H_a), 4.35 (m, 2 H, 5'''-H), 4.64 (m, 1 H, 3'''-H_b), 6.26 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 8'-H), 6.47 (s, 1 H, 5-H), 6.68 (m, 3 H, 7-H, 8-H és 8'-H), 8.05 (m, 2 H, 5'-H és 7'-H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 12.6 és 12.7 (C-4''' és C-6'''), 26.2 és 27.7 (C-4), 31.1 (C-4'), 34.7 és 35.4 (C-3), 42.1 és 42.4 (C-2'''), 44.2, 44.3, 44.4 és 44.5 (C-3''' és C-5'''), 54.1 (C-3'), 55.8 (C-1'''), 66.2 (C-2'), 66.7 (C-2), 67.7 (C-2'), 69.2 (C-2), 110.8 és 111.2 (C-8'), 113.6 (C-5), 114.0 (C-7), 114.3 (C-5), 114.4 (C-7), 117.2 és 117.4 (C-8), 119.4 (C-4a), 120.4 (C-4'a), 120.7 (C-4a), 120.9 (C-4'a), 124.0 és 124.1 (C-7'), 124.7 és 124.9 (C-5'), 138.7 és 138.8 (C-6'), 147.9 (C-8'a), 148.2 és 148.6 (C-8a), 153.9 és 154.0 (C-6), 166.3 és 166.5 (C-4''), 167.0 és 167.1 (C-6''), 178.7 és 178.8 (C-2''). IR (KBr) ν : 751, 809, 1088, 1118, 1270, 1292, 1315, 1391, 1499, 1588, 1604, 1691, 1725, 2934, 2978 cm⁻¹. HRMS: C₂₇H₃₀N₄O₆Na [M+Na]⁺-ra számolt 561.1788, mért 561.1777.

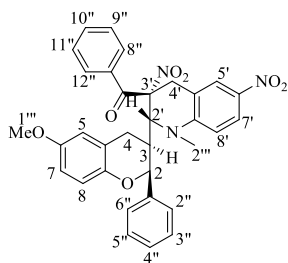
rac-(2S*,3S*,2'R*)- és *rac*-(2S*,3S*,2'S*)-2'-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-kromén-3-il)-1'-metil-6'-nitro-1',4'-dihidro-2H,2'H,6H-spiro[ciklohexán-1,3'-kinolin]-2,6-dion [*rac*-(2S*,3S*,2'R*)-154c-Ph és *rac*-(2S*,3S*,2'S*)-epi-154c-Ph]



A terméket az E általános módszerrel, *rac*-(2S*,3S*)-151a és 13c reakciójával állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/acetón 3:1), *rac*-(2S*,3S*,2'R*)-154c-Ph és *rac*-(2S*,3S*,2'S*)-epi-154c-Ph keveréke sárga por (62%). $R_f = 0.11$ (hexán/etil-acetát 3:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.58 (m, 1 H, 6'''-H_a), 1.34 (m, 1 H, 5'''-H_a), 1.52 (m, 2 H, 5'''-H_a és 5'''-H_b), 1.90 (m, 1 H, 6'''-H_b), 2.03 (m, 1 H, 5'''-H_b), 2.14 (m, 1 H, 4'''-H_a), 2.29 (d $J = 6.1$ Hz, 1 H, 3-H), 2.35 (m, 3 H, 6'''-H_b és 4'-H_a), 2.46 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H, 6'''-H_b), 2.50 – 2.67 (m, 5 H, 4'-H_b, 4'''-H_a és 8'''-H), 2.74 (m, 1 H, 4'-H_b), 2.80 (m, 1 H, 3-H), 2.93 (d $J = 17.2$ Hz, 4-H_a), 3.02 (m, 1 H, 4'''-H_b), 3.09 (d $J = 17.6$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3.19 (dd $J = 17.7$ és 5.6 Hz, 1 H, 4'''-H_b), 3.32 (d $J = 17.2$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.47 (d $J = 17.6$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.62 és 3.80 (s, 3 H, 7'''-H), 4.15 (d $J = 2.1$ Hz, 1 H, 2'-H), 4.20 (d $J = 9.3$ Hz, 1 H, 2'-H), 5.12 és 5.13 (s, 1 H, 2-H), 5.54 (d $J = 9.1$ Hz, 1 H, 8'-H), 5.79 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 5.89 (d $J = 3.0$

Hz, 1 H, 5-H), 6.61 (d $J = 2.9$ Hz, 1 H, 5-H), 6.68 (dd $J = 8.8$ és 3.0 Hz, 1 H, 7-H), 6.83 (dd $J = 8.8$ és 2.9 Hz, 1 H, 7-H), 6.89 (d $J = 8.8$ Hz, 1 H, 8-H), 7.02 (d $J = 8.8$ Hz, 1 H, 8-H), 7.05 – 7.15 (m, 5 H, Ph), 7.37 – 7.44 (m, 1 H, 4''-H), 7.49 – 7.60 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H), 7.63 (dd, $J = 9.1$ és 2.7 Hz, 1 H, 7'-H), 7.88 (dd $J = 9.1$ és 2.7 Hz, 1 H, 7'-H), 8.01 (d $J = 2.7$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.03 (d $J = 2.7$ Hz, 1 H, 5'-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.0 és 18.8 (C-5'''), 25.3 és 25.5 (C-4), 29.5 és 31.5 (C-4'''), 36.5 és 37.1 (C-4'), 37.8 és 38.5 (C-6'''), 39.1 és 40.2 (C-3), 41.1 és 41.9 (C-8'''), 55.7 és 55.8 (C-7'''), 61.0 és 63.7 (C-2'), 68.5 és 70.2 (C-3'), 78.7 és 79.0 (C-2), 110.9 és 111.4 (C-8'), 112.4 (C-5), 113.8 és 114.5 (C-7), 114.5 (C-5), 117.2 és 117.8 (C-8), 120.3 és 120.4 (C-4a), 121.1 és 121.8 (C-4'a), 123.3 (C-7'), 123.5 (C-2'' és C-6''), 124.1 és 124.7 (C-5'), 126.1 (C-3'' és C-5''), 126.8 (C-4''), 128.1 (C-2'' és C-6''), 128.3 (C-4''), 129.3 (C-3'' és C-5''), 138.0 és 138.1 (C-1''), 138.2 és 139.4 (C-6'), 147.7 és 148.3 (C-8'a), 148.3 és 148.8 (C-8a), 154.1 és 154.4 (C-6), 202.0 és 203.7 (C-6'''), 205.2 és 206.0 (C-2''). IR (KBr) ν : 1222, 1309, 1497, 1583, 1602, 1696, 1727 cm⁻¹. HRMS: C₃₁H₃₀N₂O₆Na [M+Na]⁺-ra számolt 549.1996, mért 549.1996.

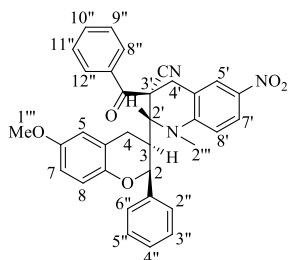
rac-(2*S**,3*S**,2'*R**,3'*R**)-2-[(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-kromén-3-il)-1-metil-3,6-dinitro-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-3-il](fenil)metanon [*rac*-(2*S**,3*S**,2'*R**,3'*R**)-156b-Ph]



A terméket az E általános módszerrel, *rac*-(2*S**,3*S**)-151a és 126b reakciójával állítottuk elő, toluol helyett *n*-nutanolban. A termék szobahőre hűtve kiválik, szűrtük és hideg hexán/éter 1:1 elegyével mostuk. *rac*-(2*S**,3*S**,2'*R**,3'*R**)-156b-Ph sárga por (58%), op: 201-205°C. $R_f = 0.66$ (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 333 K) δ 2.18 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.86 (m, 1 H, 3-H), 2.89 (s, 3 H, 2'''-H), 3.12 (dd, $J = 17.1$ és 5.1 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.64 (s, 3 H, 1'''-H), 3.73 (d, $J = 18.2$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 4.12 (d, $J = 18.1$ Hz, 1 H, 4'-H_b), 4.51 (dd, $J = 8.5$ és 2.1 Hz, 1 H, 2'-H), 5.30 (s, 1 H, 2-H), 5.97 (d, $J = 9.3$

Hz, 1 H, 8'-H), 6.18 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, 5-H), 6.82 – 6.88 (m, 2 H, 4''-H és 7-H), 6.98 – 7.05 (m, 3 H, 3''-H, 5''-H és 8-H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, 2''-H és 6''-H), 7.54 – 7.62 (m, 3 H, 9''-H, 11''-H és 7'-H), 7.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 10''-H), 7.79 – 7.83 (m, 2 H, 8''-H és 12''-H), 7.84 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 333 K) δ 31.7 (C-4), 32.3 (C-4'), 39.1 (C-3), 42.6 (C-2'''), 55.1 (C-1'''), 64.2 (C-2'), 76.9 (C-2), 95.1 (C-3'), 111.1 (C-8'), 114.2 (C-5), 114.5 (C-7), 114.5 (C-4'a), 117.0 (C-8), 119.5 (C-4a), 123.0 (C-2'' és C-6''), 123.4 (C-7'), 124.0 (C-5'), 125.7 (C-4''), 127.4 (C-3'' és C-5''), 127.5 (C-8'' és C-12''), 129.1 (C-9'' és C-11''), 134.1 (C-7''), 134.4 (C-10''), 136.6 (C-6'), 138.3 (C-1'), 147.4 (C-8a) 147.5 (C-8'a), 153.4 (C-6), 189.9 (C=O).

rac-(2*S**,3*S**,2'*R**,3*S**)-3-benzoil-2-[6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-kromén-3-il]-1-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-3-karbonitril [*rac*-(2*S**,3*S**,2'*R**,3*S**)-156d-Ph]



A terméket az E általános módszerrel, *rac*-(2*S**,3*S**)-151a és 137d reakciójával állítottuk elő, toluol helyett *n*-nutanolban. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), *rac*-(2*S**,3*S**,2'*R**,3*S**)-156d-Ph sárga por (80%), op: 158-162°C. $R_f = 0.42$ (hexán/etil-acetát 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (s, 3 H, 2'''-H), 2.95 (m, 1 H, 3-H), 3.47 (d $J = 16.5$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 3.59 (m, 2 H, 4-H), 3.74 (dd $J = 16.8$ és 1.8 Hz, 1 H, 4'-H_b), 3.86 (s, 3 H, 1'''-H), 4.21 (dd $J = 8.7$ és 1.8 Hz, 1 H, 2'-H), 5.24 (s, 1 H, 2-H), 5.61 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H,

8'-H), 6.83 – 6.98 (m, 4 H, 4''-H, 5-H, 7-H és 8-H), 6.99 (t $J = 7.7$ Hz, 2 H, 3''-H és 5''-H), 7.14 (d $J = 7.8$ Hz, 2 H, 2''-H és 6''-H), 7.30 (t $J = 7.7$ Hz, 2 H, 9''-H és 11''-H), 7.51 (t $J = 6.9$ Hz, 1 H, 10''-H), 7.61 (dd $J = 9.2$ és 2.6 Hz, 1 H, 7'-H), 7.69 (d $J = 7.5$ Hz, 2 H, 8''-H és 12''-H), 7.74 (d $J = 2.6$ Hz, 1 H, 5'-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 31.3 (C-4'), 35.6 (C-4), 40.2 (C-3), 42.2 (C-2'''), 45.2 (C-3'), 55.9 (C-1'''), 62.9 (C-2'), 78.0 (C-2), 111.5 (C-8'), 114.7 (C-8), 114.9 (C-7), 115.6 (CN), 117.5 (C-5), 118.9 (C-4a), 119.9 (C-4'a), 123.4 (C-2'' és C-6''), 124.0 (C-7'), 124.0 (C-5'), 126.8 (C-4''), 128.1 (C-3'' és C-5''), 128.5 (C-8'' és C-12''), 128.8 (C-9'' és C-11''), 133.4 (C-7''), 133.9 (C-10''), 137.9 (C-1''), 137.9 (C-6'), 147.8 (C-8a), 148.0 (C-8'a), 154.4 (C-6), 188.1 (C=O). IR (KBr) ν : 706, 730, 810, 938, 1036, 1092, 1224, 1292, 1498, 1588, 1605, 1695, 2230 cm⁻¹. HRMS: C₃₆H₃₀N₂O₉Na [M+Na]⁺-ra számolt 663.2313, mért 663.2313.

7. Rövidítések jegyzéke

ACN	Acetonitril
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
COSY	CORrelated SpectroscopY
DA	Diels-Alder
DFT	Density Functional Theory
DMF	N,N-Dimetilformamid
DMSO	Dimetilszulfoxid
ECD	Elektronikus Cirkuláris Dikroizmus
EDG	Electron Donating Group (elektronküldő csoport)
EWG	Electron Withdrawing Group (elektronszívó csoport)
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)
IMHDA	IntraMolecular Hetero Diels-Alder (intramolekuláris hetero Diels-Alder)
IR	InfraRed (infravörös)
J	csatolási állandó
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (legalacsonyabb energiájú betöltetlen molekulapálya)
MO	Molecular Orbital (molekulapálya)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (mágneses magrezonancia)
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
op.	olvadáspont
oQM	orto-kinon metid

sh	shoulder (váll)
TDDFT	Time Dependent Density Functional Theory
VRK	vékonyréteg kromatográfia
δ	kémiai eltolódás
$\Delta\varepsilon$	moláris cirkuláris dikroizmus

8. Hivatkozások

- [1] a) J. Yin, K. Kouda, Y. Tezuka, Q. Le Tran, T. Miyahara, Y. Chen and S. Kadota, New Diarylheptanoids from the Rhizomes of *Dioscorea spongiosa* and Their Antiosteoporotic Activity, *Planta Med.* **2004**, *70*, 54-58; b) F. Q. Alali, L. Rogers, Y. Zhang and J. L. McLaughlin, Unusual bioactive annonaceous acetogenins from *Goniiothalamus giganteus*, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5833-5844; c) J.-F. Biard, C. Roussakis, J.-M. Kornprobst, D. Gouiffes-Barbin, J.-F. Verbist, P. Cotelte, M. P. Foster, C. M. Ireland and C. Debitus, Bistramidins A, B, C, D, and K: A New Class of Bioactive Cyclic Polyethers from *Lissoclinum bistratum*, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1336-1345; d) Y. H. Hidenori Nakajima, Hiroshi Terano, Masakuni Okuhara, Toshitaka Manda Sanae Matsumoto, Kyoichi Shimoura, New Antitumor Substances, FR901463, FR901464 and FR901465, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1204-1211; e) C. Cardani, D. Ghiringhelli, R. Mondelli and A. Quilico, The structure of Pederin, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2537-2545.
- [2] a) C.-A. Geng, L.-J. Wang, X.-M. Zhang, Y.-B. Ma, X.-Y. Huang, J. Luo, R.-H. Guo, J. Zhou, Y. Shen, A.-X. Zuo, Z.-Y. Jiang and J.-J. Chen, Anti-Hepatitis B Virus Active Lactones from the Traditional Chinese Herb: *Swertia mileensis*, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3893-3903; b) D. Uemura, K. Takahashi, T. Yamamoto, C. Katayama, J. Tanaka, Y. Okumura and Y. Hirata, Norhalichondrin A: an antitumor polyether macrolide from a marine sponge, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796-4798; c) J. Zhang, L. Liu, B. Wang, Y. Zhang, L. Wang, X. Liu and Y. Che, Phomanolides A and B from the Fungus *Phoma* sp.: Meroterpenoids Derived from a Putative Tropolonic Sesquiterpene via Hetero-Diels–Alder Reactions, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 3058-3066.
- [3] a) C. Q. da Rocha, E. F. Queiroz, C. S. Meira, D. R. M. Moreira, M. B. P. Soares, L. Marcourt, W. Vilegas and J.-L. Wolfender, Dimeric Flavonoids from *Arrabidaea brachypoda* and Assessment of Their Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1345-1350; b) L. B. Norton and R. Hansberry, Constituents of the Insecticidal Resin of the Yam Bean (*Pachyrrhizus erosus*)¹, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1609-1614; c) A. A. Stierle, D. B. Stierle and K. Kelly, Berkelic Acid, A Novel Spiroketal with Selective Anticancer Activity from an Acid Mine Waste Fungal Extremophile, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5357-5360; d) L. Salendra, X. Lin, W. Chen, X. Pang, X. Luo, J. Long, S. Liao, J. Wang, X. Zhou, Y. Liu and B. Yang, Cytotoxicity of polyketides and steroids isolated from the sponge-associated fungus *Penicillium citrinum* SCSIO 41017, *Nat. Prod. Res.* **2019**, 1-9; e) L. Du, H.-C. Liu, W. Fu, D.-H. Li, Q.-M. Pan, T.-J. Zhu, M.-Y. Geng and Q.-Q. Gu, Unprecedented Citrinin Trimer Tricitinol B Functions as a Novel Topoisomerase II α Inhibitor, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5796-5810; f) Y. Li, S. Niu, B. Sun, S. Liu, X. Liu and Y. Che, Cytosporolides A–C, Antimicrobial Meroterpenoids with a Unique Peroxylactone Skeleton from *Cytospora* sp, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3144-3147.
- [4] a) M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra and C. Debitus, Leucascandrolide A, a New Type of Macrolide: The first powerfully bioactive metabolite of calcareous sponges (*Leucascandra caveolata*, a new genus from the coral sea), *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 51-60; b) I. Paterson and N. A. Miller, Total synthesis of the marine macrolide (+)-neopeltolide, *Chem. Comm.* **2008**, 4708-4710; c) D. G. Corley, R. Herb, R. E. Moore, P. J. Scheuer and V. J. Paul, Laulimalides. New potent cytotoxic macrolides from a marine sponge and a nudibranch predator, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3644-3646.
- [5] M. Isaka, P. Chinthanom, T. Thummarukcharoen, T. Boonpratuang and W. Choowong, Highly Modified Lanostane Triterpenes from Fruiting Bodies of the Basidiomycete *Tomophagus* sp, *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 1165-1176.
- [6] a) S. Takahashi, Y. Yonezawa, A. Kubota, N. Ogawa, K. Maeda, H. Koshino, T. Nakata, H. Yoshida and Y. Mizushima, Pyranicin, a non-classical annonaceous acetogenin, is a potent

inhibitor of DNA polymerase, topoisomerase and human cancer cell growth, *Int. J. Oncol.* **2008**, 32, 451-458; b) K. Otake, K. Yamada, K. Miura, Y. Sasazawa, S. Miyazaki, Y. Niwa, A. Ogura, K.-i. Takao and S. Simizu, Identification of topoisomerases as molecular targets of cytosporolide C and its analog, *Bioorg. & Med. Chem.* **2019**, 27, 3334-3338.

[7] A. V. Statsuk, R. Bai, J. L. Baryza, V. A. Verma, E. Hamel, P. A. Wender and S. A. Kozmin, Actin is the primary cellular receptor of bistramide A, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, 1, 383-388.

[8] a) R. L. Bai, K. D. Paull, C. L. Herald, L. Malspeis, G. R. Pettit and E. Hamel, Halichondrin B and homohalichondrin B, marine natural products binding in the vinca domain of tubulin. Discovery of tubulin-based mechanism of action by analysis of differential cytotoxicity data, *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 15882-15889; b) E. J. Gapud, R. Bai, A. K. Ghosh and E. Hamel, Laulimalide and Paclitaxel: A Comparison of Their Effects on Tubulin Assembly and Their Synergistic Action When Present Simultaneously, *Mol. Pharmacol.* **2004**, 66, 113-121.

[9] Sergey A. Kozmin and R. Syed in *Synthesis and anticancer activity of new actin-targeting small-molecule agents*, Vol. US, **2010**.

[10] B. J. Albert, A. Sivaramakrishnan, T. Naka, N. L. Czaicki and K. Koide, Total Syntheses, Fragmentation Studies, and Antitumor/Antiproliferative Activities of FR901464 and Its Low Picomolar Analogue, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2648-2659.

[11] P. A. Wender, M. K. Hilinski, N. Soldermann and S. L. Mooberry, Total Synthesis and Biological Evaluation of 11-Desmethyllaulimalide, a Highly Potent Simplified Laulimalide Analogue, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1507-1510.

[12] W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, P. J. Lydon, L. A. Singer, C. E. Chase, C. A. Lemelin, Y. Shen, H. Davis, L. Tremblay, M. J. Towle, K. A. Salvato, B. F. Wels, K. K. Aalfs, Y. Kishi, B. A. Littlefield and M. J. Yu, Macrocyclic ketone analogues of halichondrin B, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5551-5554.

[13] N. A. McGrath, M. Brichacek and J. T. Njardarson, A Graphical Journey of Innovative Organic Architectures That Have Improved Our Lives, *J. Chem. Ed.* **2010**, 87, 1348-1349.

[14] S. B. Király in *Kondenzált heterociklusok előállítása*, Vol. MSc. Debreceni Egyetem, **2015**.

[15] R. B. Woodward and R. Hoffmann, The Conservation of Orbital Symmetry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781-853.

[16] S. Kumar, V. Kumar and S. P. Singh in *Chapter 4 - Cycloaddition Reactions*, Eds.: S. Kumar, V. Kumar and S. P. Singh), Academic Press, **2016**, pp. 145-229.

[17] R. B. Grossman, *The Art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanisms*, Springer Science+Business Media, New York, **2003**, p.

[18] J.-J. Li, *Name Reactions for Carbocyclic Ring Formations*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2010**, p.

[19] Jie-Jack Li and E. J. Corey, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons. Inc., Hoboken, New Jersey, **2005**, p.

[20] B. Maiga-Wandiam, A. Corbu, G. Massiot, F. Sautel, P. Yu, B. W.-Y. Lin, K. N. Houk and J. Cossy, Intramolecular Diels–Alder Approaches to the Decalin Core of Verongidolide: The Origin of the exo-Selectivity, a DFT Analysis, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5975-5985.

[21] a) J. Rickerby, M. Vallet, G. Bernardinelli, F. Viton and E. P. Kundig, Ruthenium-Lewis acid catalyzed asymmetric Diels-Alder reactions between dienes and alpha,beta-unsaturated ketones, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 3354-3368; b) H. Choi, H. J. Shirley, H. R. M. Aitken, T. Schulte, T. Söhnle, P. A. Hume, M. A. Brimble and D. P. Furkert, Intermolecular Diels–Alder Cycloaddition/Cross-Coupling Sequences of 2-Bromo-1,3-butadienes, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1022-1027.

- [22] R. Mose, M. E. Jensen, G. Preegel and K. A. Jorgensen, Direct Access to Multifunctionalized Norcamphor Scaffolds by Asymmetric Organocatalytic Diels-Alder Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13630-13634.
- [23] a) H. Oikawa, K. Katayama, Y. Suzuki and A. Ichihara, Enzymatic activity catalysing exo-selective Diels-Alder reaction in solanapyrone biosynthesis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1321-1322; b) T. Ose, K. Watanabe, T. Mie, M. Honma, H. Watanabe, M. Yao, H. Oikawa and I. Tanaka, Insight into a natural Diels-Alder reaction from the structure of macrophomate synthase, *Nature* **2003**, *422*, 185-189; c) M. J. Byrne, N. R. Lees, L.-C. Han, M. W. van der Kamp, A. J. Mulholland, J. E. M. Stach, C. L. Willis and P. R. Race, The Catalytic Mechanism of a Natural Diels-Alderase Revealed in Molecular Detail, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6095-6098; d) V. Hantke, E. J. Skellam and R. J. Cox, Evidence for enzyme catalysed intramolecular [4+2] Diels-Alder cyclization during the biosynthesis of pyrichalasin H, *Chem. Comm.* **2020**, *56*, 2925-2928.
- [24] L. F. Tietze and G. Ketschau in *Hetero Diels-Alder reactions in organic chemistry*, (Ed. P. Metz), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1997**, pp. 1-120.
- [25] L. F. Tietze, S. Brand, T. Brumby and J. Fennen, Intramolecular Hetero-Diels-Alder Reactions of Oxadienes: Influence of Substituents of the Tether on the Diastereoselectivity, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 665-667.
- [26] a) L. F. Tietze, T. Brumby, S. Brand and M. Bratz, Inter- and intramolecular hetero diels-alder reactions, XXI. Intramolecular hetero diels-alder reaction of alkylidene-1,3-dicarbonyl compounds. Experimental evidence for an asymmetric transition state, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 499-506; b) L. F. Tietze, H. Geissler, J. Fennen, T. Brumby, S. Brand and G. Schulz, Intra- and intermolecular hetero-Diels-Alder reactions. 45. 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*, 182-191.
- [27] I. Lee, E. S. Han and J. Y. Choi, A MINDO/3 study of the hetero-Diels-Alder reaction, *J. Comput. Chem.* **1984**, *5*, 606-611.
- [28] L. F. Tietze, M. Bratz, R. Machinek and G. V. Kiedrowski, Intra- and intermolecular hetero-Diels-Alder reactions. 16. Stereospecificity in intramolecular hetero-Diels-Alder reactions of 2-benzylidene-1,3-dicarbonyl compounds, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1638-1640.
- [29] a) M.-Y. Wei, D. Li, C.-L. Shao, D.-S. Deng and C.-Y. Wang, (±)-Pestalachloride D, an Antibacterial Racemate of Chlorinated Benzophenone Derivative from a Soft Coral-Derived Fungus *Pestalotiopsis* sp, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 1050-1060; b) K. A. Miller, S. Tsukamoto and R. M. Williams, Asymmetric total syntheses of (+)- and (–)-versicolamide B and biosynthetic implications, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 63-68; c) R. Zhang, C. Tang, H.-C. Liu, Y. Ren, C.-Q. Ke, S. Yao, Y. Cai, N. Zhang and Y. Ye, Tetramerized Sesquiterpenoid Ainsliatetramers A and B from *Ainsliaea fragrans* and Their Cytotoxic Activities, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8211-8214.
- [30] T. El-Elmat, H. A. Raja, S. Ayers, S. J. Kurina, J. E. Burdette, Z. Mattes, R. Sabatelle, J. W. Bacon, A. H. Colby, M. W. Grinstaff, C. J. Pearce and N. H. Oberlies, Meroterpenoids from *Neosetophoma* sp.: A Dioxo[4.3.3]propellane Ring System, Potent Cytotoxicity, and Prolific Expression, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 529-534.
- [31] Q. Chen, J. Gao, C. Jamieson, J. Liu, M. Ohashi, J. Bai, D. Yan, B. Liu, Y. Che, Y. Wang, K. N. Houk and Y. Hu, Enzymatic Intermolecular Hetero-Diels-Alder Reaction in the Biosynthesis of Tropolonic Sesquiterpenes, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14052-14056.
- [32] a) A. G. Dossetter, T. F. Jamison and E. N. Jacobsen, Highly enantio- and diastereoselective hetero-Diels-Alder reactions catalyzed by new chiral tridentate chromium(III) catalysts, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398-2400; b) K. Mal, S. Das, N. C. Maiti, R. Natarajan and I. Das, ZnI₂-Catalyzed Diastereoselective [4 + 2] Cycloadditions of β,γ-Unsaturated α-Ketothioesters with Olefins, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2972-2988; c) D. A. Evans, J. S. Johnson and E. J. Olhava, Enantioselective Synthesis of Dihydropyrans.

Catalysis of Hetero Diels–Alder Reactions by Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635-1649; d) W. Chaładaj, R. Kowalczyk and J. Jurczak, Enantioselective Construction of Cis-2,6-Disubstituted Dihydropyrans: Total Synthesis of (–)-Centrolobine, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1740-1743; e) X.-B. Yang, J. Feng, J. Zhang, N. Wang, Wang, J.-L. Liu and X.-Q. Yu, Highly Enantioselective Hetero- Diels–Alder Reaction of trans-1-Methoxy- 2-methyl-3-trimethylsiloxybuta-1,3-diene with Aromatic and Aliphatic Aldehydes Catalyzed by 3-Substituted BINOL–Titanium Complex, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1299-1302; f) C. D. Anderson, T. Dudding, R. Gordillo and K. N. Houk, Origin of Enantioselection in Hetero-Diels–Alder Reactions Catalyzed by Naphthyl-TADDOL, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2749-2752.

[33] a) A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto and V. H. Rawal, Axially Chiral Biaryl Diols Catalyze Highly Enantioselective Hetero-Diels–Alder Reactions through Hydrogen Bonding, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336-1337; b) N. Momiyama, H. Tabuse and M. Terada, Chiral Phosphoric Acid-Governed Anti-Diastereoselective and Enantioselective Hetero-Diels–Alder Reaction of Glyoxylate, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12882-12883; c) S. Dong, X. Liu, X. Chen, F. Mei, Y. Zhang, B. Gao, L. Lin and X. Feng, Chiral Bisguanidine-Catalyzed Inverse-Electron-Demand Hetero-Diels–Alder Reaction of Chalcones with Azlactones, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10650-10651.

[34] M. M. Heravi, T. Ahmadi, M. Ghavidel, B. Heidari and H. Hamidi, Recent applications of the hetero Diels–Alder reaction in the total synthesis of natural products, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 101999-102075.

[35] T. Fukai, Y. Hano, K. Hirakura, T. Nomura, J. U. N. Uzawa and K. Fukushima, Structures of Two Natural Hypotensive Diels-Alder Type Adducts, Mulberrofurans F and G, from the Cultivated Mulberry Tree (*Morus lhou* KOIDZ.), *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3195-3204.

[36] a) J.-B. Chen, M. Xu, J.-Q. Zhang, B.-B. Sun, J.-M. Hu, J.-Q. Yu, X.-W. Wang, Y. Xia and Z. Wang, Modular Chiral Bisoxalamide–Copper-Catalyzed Asymmetric Oxo-Diels–Alder Reaction: Carbonyl Coordination for High Enantio- and Diastereocontrols, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 3556-3563; b) K. Bogdanowicz-Szwed and A. Pałasz, Hetero-Diels-Alder reaction of 3-aryl-2-benzoyl-2-propenenitriles with enol ethers. Synthesis of 2-alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carbonitriles, *Monats. Chem.* **1997**, *128*, 1157-1172.

[37] K. K. C. Hong, G. E. Ball, D. S. Black and N. Kumar, The Mosaic of Rottlerin, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10668-10674.

[38] a) Y. Luan, H. Sun and S. E. Schaus, Iron-Catalyzed Rearrangements and Cycloaddition Reactions of 2H-Chromenes, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6480-6483; b) R. Devakaram, D. S. Black, K. T. Andrews, G. M. Fisher, R. A. Davis and N. Kumar, Synthesis and antimalarial evaluation of novel benzopyrano[4,3-b]benzopyran derivatives, *Bioorg. & Med. Chem.* **2011**, *19*, 5199-5206; c) X. Du, X. Li, H. Tang, W. Wang, D. Ramella and Y. Luan, A facile 2H-chromene dimerization through an ortho-quinone methide intermediate catalyzed by a sulfonyl derived MIL-101 MOF, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 12722-12728.

[39] a) M. A. Chauncey, M. F. Grundon and M. J. Rutherford, Generation of Heterocyclic Quinone Methides from Ortho-Hydroxy Methyl-Derivatives and a Study of Their Cyclo-Addition Reactions, *Chem. Commun.* **1988**, 527-529; b) S. Saha and C. Schneider, Directing Group Assisted Nucleophilic Substitution of Propargylic Alcohols via o-Quinone Methide Intermediates: Brønsted Acid Catalyzed, Highly Enantio- and Diastereoselective Synthesis of 7-Alkynyl-12a-acetamido-Substituted Benzoxanthenes, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 648-651; c) S. Saha and C. Schneider, Brønsted Acid-Catalyzed, Highly Enantioselective Addition of Enamides to In Situ-Generated ortho-Quinone Methides: A Domino Approach to Complex Acetamidotetrahydroxanthenes, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2348-2352.

[40] M. Deodhar, D. S. Black and N. Kumar, Acid catalyzed stereoselective rearrangement and dimerization of flavenes: synthesis of dependensin, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5227-5235.

- [41] D. Liao, H. Li and X. Lei, Efficient Generation of ortho-Quinone Methide: Application to the Biomimetic Syntheses of ($\pm$)-Schefflone and Tocopherol Trimers, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 18-21.
- [42] a) S. E. Denmark, M. S. Dappen and J. A. Sternberg, Intramolecular [4 + 2] cycloadditions of nitrosoalkenes with olefins, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4741-4743; b) S. E. Denmark, B. S. Kesler and Y. C. Moon, Inter- and intramolecular [4 + 2] cycloadditions of nitroalkenes with olefins, 2-Nitrostyrenes, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4912-4924; c) F. Fringuelli, M. Matteucci, O. Piermatti, F. Pizzo and M. C. Burla, [4 + 2] Cycloadditions of Nitroalkenes in Water. Highly Asymmetric Synthesis of Functionalized Nitronates, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4661-4666.
- [43] S. E. Denmark, M. S. Dappen and C. J. Cramer, Intramolecular [4 + 2] cycloadditions of nitroalkenes with olefins, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1306-1307.
- [44] J.-E. Bäckvall, U. Karlsson and R. Chinchilla, Synthesis of 2-nitro 1,3-dienes. Useful intermediates in the preparation of unsaturated 1,4-dicarbonyl compounds, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5607-5610.
- [45] R. Y. Baiazitov and S. E. Denmark in *Tandem [4+2]/[3+2] Cycloadditions*, **2014**, pp. 471-550.
- [46] a) A. O. Kokuev, Y. A. Antonova, V. S. Dorokhov, I. S. Golovanov, Y. V. Nelyubina, A. A. Tabolin, A. Y. Sukhorukov and S. L. Ioffe, Acylation of Nitronates: [3,3]-Sigmatropic Rearrangement of in Situ Generated N-Acyloxy,N-oxyenamines, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11057-11066; b) A. A. Tabolin, A. V. Lesiv, Y. A. Khomutova, Y. V. Nelyubina and S. L. Ioffe, Rearrangement of 3-alkylidene-2-siloxy-tetrahydro-1,2-oxazines (ASENA). A new approach toward the synthesis of 3- α -hydroxyalkyl-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4578-4592; c) A. Y. Sukhorukov, M. A. Kapatsyna, T. L. T. Yi, H. R. Park, Y. A. Naumovich, P. A. Zhmurov, Y. A. Khomutova, S. L. Ioffe and V. A. Tartakovsky, A General Metal-Assisted Synthesis of α -Halo Oxime Ethers from Nitronates and Nitro Compounds, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 8148-8159; d) S. E. Denmark and L. R. Marcin, Asymmetric Nitroalkene [4 + 2] Cycloadditions: Enantioselective Synthesis of 3-Substituted and 3,4-Disubstituted Pyrrolidines, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3221-3235.
- [47] A. Y. Platonova, T. V. Glukhareva, O. A. Zimovets and Y. Y. Morzherin, tert-Amino effect: the Meth-Cohn and Reinholdt reactions (Review), *Chem. Het. Comp.* **2013**, *49*, 357-385.
- [48] L. C. Groenen, W. Verboom, W. H. N. Nijhuis, D. N. Reinhoudt, G. J. Vanhummel and D. Feil, The Tertiary Amino Effect in Heterocyclic Synthesis - Mechanistic and Computational Study of the Formation of 6-Membered Rings, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4637-4644.
- [49] W. H. N. Nijhuis, W. Verboom, A. Abu El-Fadl, S. Harkema and D. N. Reinhoudt, Stereochemical aspects of the "tert-amino effect". 1. Regioselectivity in the synthesis of pyrrolo[1,2-a]quinolines and benzo[c]quinolizines, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 199-209.
- [50] a) J. C. Ruble, A. R. Hurd, T. A. Johnson, D. A. Sherry, M. R. Barbachyn, P. L. Toogood, G. L. Bundy, D. R. Graber and G. M. Kamilar, Synthesis of (-)-PNU-286607 by Asymmetric Cyclization of Alkylidene Barbiturates, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3991-3997; b) C. Shi, Y. Zhang, T. Wang, W. Lu, S. Zhang, B. Guo, Q. Chen, C. Luo, X. Zhou and Y. Yang, Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel DNA Gyrase-Inhibiting Spiropyrimidinetriones as Potent Antibiotics for Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Positive Bacteria, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2950-2973.
- [51] A. A. Miller, G. L. Bundy, J. E. Mott, J. E. Skepner, T. P. Boyle, D. W. Harris, A. E. Hromockyj, K. R. Marotti, G. E. Zurenko, J. B. Munzner, M. T. Sweeney, G. F. Bammert, J. C. Hamel, C. W. Ford, W.-Z. Zhong, D. R. Graber, G. E. Martin, F. Han, L. A. Dolak, E. P. Seest, J. C. Ruble, G. M. Kamilar, J. R. Palmer, L. S. Banitt, A. R. Hurd and M. R.

Barbachyn, Discovery and Characterization of QPT-1, the Progenitor of a New Class of Bacterial Topoisomerase Inhibitors, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 2806-2812.

[52] J. J. Li and E. J. Corey, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2011**, p.

[53] M. Kaur and R. Kumar, C-N and N-N bond formation via Reductive Cyclization: Progress in Cadogan /Cadogan-Sundberg Reaction, *ChemistrySelect* **2018**, 3, 5330-5340.

[54] G. A. Russell and C. F. Yao, Reactions of ethyl phosphites with .beta.-nitrostyrenes. The role of nitrosoalkenes as intermediates, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6508-6513.

[55] a) F. Ferretti, M. A. EL-Atawy, S. Muto, M. Hagar, E. Gallo and F. Ragaini, Synthesis of Indoles by Palladium-Catalyzed Reductive Cyclization of β -Nitrostyrenes with Carbon Monoxide as the Reductant, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 5712-5715; b) Z. Su, B. Liu, H. Liao and H.-W. Lin, Synthesis of N-Heterocycles by Reductive Cyclization of Nitroalkenes Using Molybdenum Hexacarbonyl as Carbon Monoxide Surrogate, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 4059-4066.

[56] R. Zhang, X. Liao and Z. Gao, A Facile One-Pot Synthesis of 3-Dialkoxyphosphoryl- and 3-[Alkoxy(phenyl)phosphoryl]-1-hydroxyindoles, *Synthesis* **1990**, 1990, 801-802.

[57] H. Majgier-Baranowska, J. D. Williams, B. Li and N. P. Peet, Studies on the mechanism of the Cadogan-Sundberg indole synthesis, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4785-4788.

[58] B. Li, J. D. Williams and N. P. Peet, Two concise total syntheses of the wasabi phytoalexin methyl 1-methoxyindole-3-carboxylate, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3124-3126.

[59] L. F. Tietze and U. Beifuss, Sequential Transformations in Organic-Chemistry - a Synthetic Strategy with a Future, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 131-163.

[60] L. F. Tietze, *Domino Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, p.

[61] J. P. Lajiness, W. Jiang and D. L. Boger, Divergent Total Syntheses of (-)-Aspidospermine and (+)-Spegazzinine, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2078-2081.

[62] S. Dochain, F. Vetica, R. Puttreddy, K. Rissanen and D. Enders, Combining Organocatalysis and Lanthanide Catalysis: A Sequential One-Pot Quadruple Reaction Sequence/Hetero-Diels-Alder Asymmetric Synthesis of Functionalized Tricycles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 16153-16155.

[63] Lutz F. Tietze and N. Rackelmann in *The Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder Reaction and Related Transformations*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 121-168.

[64] a) M. Bakthadoss and D. Kannan, A novel synthesis of tetra and pentacyclic quinolinopyran tethered pyrazole/coumarin scaffolds via a solid state melt reaction, *RSC Adv.* **2014**, 4, 11723-11731; b) M. Bakthadoss, G. Sivakumar and D. Kannan, Solid-State Melt Reaction for the Domino Process: Highly Efficient Synthesis of Fused Tetracyclic Chromenopyran Pyrimidinediones Using Baylis-Hillman Derivatives, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4466-4469.

[65] Y. Pommier, Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond, *Nat. Rev. Cancer* **2006**, 6, 789-802.

[66] H. Takayama, Y. Iimura, M. Kitajima, N. Aimi, K. Konno, H. Inoue, M. Fujiwara, T. Mizuta, T. Yokota, S. Shigeta, K. Tokuhisa, Y. Hanasaki and K. Katsuura, Discovery of anti-influenza A virus activity of a corynanthe-type indole alkaloid, hirsutine, in vitro and the structure-activity relationship of natural and synthetic analogs, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3145-3148.

[67] a) L. F. Tietze, M. Bischoff, T. A. Khan and D. Liu, Synthesis of indolizinoquinolinones through three- and four-component domino Knoevenagel / hetero-Diels-Alder reactions: novel access to (+)-camptothecin, *Chem. Het. Comp.* **2017**, 53, 434-445; b) L. F. Tietze and Y. F. Zhou, 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, 2045-2047.

- [68] H. Sunden, I. Ibrahim, G. L. Zhao, L. Eriksson and A. Cordova, Catalytic enantioselective domino oxa-Michael/aldol condensations: Asymmetric synthesis of benzopyran derivatives, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 574-581.
- [69] T. Kovács in *Szintetikus heterociklusok abszolút konfigurációjának és konstitúciójának meghatározása elméleti számításokkal*, Vol. MSc. Debreceni Egyetem, Debrecen, **2018**.
- [70] a) L. R. Domingo and A. Asensio, A DFT Study of the Domino Inter [4 + 2]/Intra [3 + 2] Cycloaddition Reactions of Nitroalkenes with Enol Ethers, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1076-1083; b) D. V. Steglenko, S. A. Shevelev, M. E. Kletskii, O. N. Burov, A. V. Lisovin, A. M. Starosotnikov, P. G. Morozov, S. V. Kurbatov, V. I. Minkin and M. A. Bastrakov, Quantum-chemical and NMR study of nitrofuroxanoquinoline cycloaddition, *Chem. Het. Comp.* **2015**, *51*, 845-857.
- [71] H. Gao, Q.-L. Xu, M. Yousufuddin, D. H. Ess and L. Kürti, Rapid Synthesis of Fused N-Heterocycles by Transition-Metal-Free Electrophilic Amination of Arene C–H Bonds, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2701-2705.
- [72] B. Roy, A. Devaraj, R. Saha, S. Jharimune, K.-W. Chi and P. S. Mukherjee, Catalytic Intramolecular Cycloaddition Reactions by Using a Discrete Molecular Architecture, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15704-15712.
- [73] a) N. J. Parmar, B. M. Labana, H. A. Barad, R. Kant and V. K. Gupta, An efficient domino Knoevenagel/hetero-Diels–Alder route to some novel thiochromenoquinoline-fused polyheterocycles, *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 1179-1189; b) A. Ghoshal, A. R. Sarkar, R. Senthil kumaran, S. Hegde, G. Manickam and J. Jayashankaran, A facile stereoselective synthesis of julolidine hybrid analogs via domino knoevenagel intramolecular hetero Diels–Alder reaction, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1748-1752; c) S. Manikandan, M. Shanmugasundaram and R. Raghunathan, Competition between two intramolecular domino Knoevenagel hetero Diels–Alder reactions: a new entry into novel pyranoquinolinone derivatives, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8957-8962.
- [74] a) R. Bruckner and R. Huisgen, 2,2-Bis(Trifluoromethyl)Ethylene-1,1-Dicarbonitrile and Styrenes the Concertedness of the 2+4 Cycloaddition, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7133-7136; b) S. Yamazaki, H. Sugiura, S. Ohashi, K. Ishizuka, R. Saimu, Y. Mikata and A. Ogawa, Intramolecular [2 + 2] and [4 + 2] Cycloaddition Reactions of Cinnamylamides of Ethenetricarboxylate in Sequential Processes, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10863-10886; c) H. Sugiura, S. Yamazaki, K. Go and A. Ogawa, Intramolecular Cyclization of 3,3-Diarylpropenylamides of Electron-Deficient Alkenes: Stereoselective Synthesis of Functionalized Hexahydrobenzo[f]isoindoles, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 204-220.
- [75] a) B.-B. Nathalie, D. Benoit, S. Olivier, D. Anne-Laure, V. Bruno and L. Florence in *Compounds targeting the bfl-1 anti-apoptotic protein and uses thereof for the treatment of cancer*, Vol. WO2015086593/A1 France, **2015**; b) M. Filippo, M. Marco, G. Carlotta, D. B. Valeria, G. Gino, L. Antonio, H. P. J and C. E. C in *Indole Derivatives Inhibitors of Enzyme Lactate Dehydrogenase (LDH)*, Vol. WO2013092753/A1 Italy, **2013**.
- [76] Z. Sipos and K. Kónya, Synthesis of 1,3-Azol-2-yl O-Heterocycles by Microwave-Irradiation-Assisted Direct C–H Functionalization, *Synlett* **2018**, *29*, 2412-2416.
- [77] P. Panda, S. Nayak, S. K. Sahoo, S. Mohapatra, D. Nayak, R. Pradhan and C. N. Kundu, Diastereoselective synthesis of novel spiro indanone fused pyrano[3,2-c]chromene derivatives following hetero-Diels–Alder reaction and in vitro anticancer studies, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 16802-16814.
- [78] E. Brenna, F. G. Gatti, L. Malpezzi, D. Monti, F. Parmeggiani and A. Sacchetti, Synthesis of Robalzotan, Ebazotan, and Rotigotine Precursors via the Stereoselective Multienzymatic Cascade Reduction of α,β -Unsaturated Aldehydes, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4811-4822.
- [79] M. C. Viaud, A. Mamai, V. Guerin, C. Bennejean, P. Renard, P. Delagrangé, B. Guardiola-Lemaitre, H. E. Howell and G. Guillaumet, Substituted 3-Amido and 3-

Amidoalkylbenzopyran Derivatives: Synthesis and Pharmacological Activity as Melatonin Ligands, *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1998**, 4, 47-56.

[80] a) B. P. Geyer and R. H. Mortimer in *Substituted pyrans*, Vol. US2514156A (Ed. S. Dev.), USA, **1950**; b) H. Spreitzer, P. Müller and G. Buchbauer, Derivate der 5,6-Dihydro-2H-pyran-3-carbonsäure, *Monatsh. Chem.* **1990**, 121, 963-970.

9. Függelék

9.1 Publikációk

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények

1. S. B. Király, A. Bényei, E. Lisztes, T. Bíró, B. I. Tóth, T. Kurtán: Knoevenagel-Cyclization Cascade Reactions of Substituted 5,6-Dihydro-2H-Pyran Derivatives; *Eur. J. Org. Chem.*; **2021**, 45 pp. 6161-6170. IF: 3,021.
2. S. B. Király, L. Tóth, T. Kovács, A. Bényei, E. Lisztes, B. I. Tóth, T. Bíró, A. Kiss-Szikszai, K. E. Kövér, A. Mándi, T. Kurtán: Multifaceted Domino Knoevenagel-Cyclization Reactions; Four Movements for 2H-Chromenes and Chromans, *Adv. Synth. Catal.*; **2023**, közlésre elfogadva, doi: 10.1002/adsc.202300083. IF: 5,981.

A dolgozat témájához nem kapcsolódó közlemények

1. Vasas, Andrea; Lajter, Ildikó; Kúsz, Norbert; Király, Sándor Balázs; Kovács, Tibor; Kurtán, Tibor; Bózsity, Noémi; Nagy, Nikolett; Schelz, Zsuzsanna; Zupkó, István; Krupitza, Georg; Frisch, Richard; Mándi, Attila; Hohmann, Judit: Isolation, Structure Determination of Sesquiterpenes from *Neurolaena lobata* and Their Antiproliferative, Cell Cycle Arrest-Inducing and Anti-Invasive Properties against Human Cervical Tumor Cells; *Pharmaceutics*, **2021**, 13(12), 2088. IF: 6.525.
2. Yang, Sui-Qun; Mándi, Attila; Li, Xiao-Ming; Liu, Hui; Li, Xin; Balázs Király, Sándor; Kurtán, Tibor; Wang, Bin-Gui: Separation and configurational assignment of stereoisomeric phenalenones from the marine mangrove-derived fungus *Penicillium herquei* MA-370; *Bioorg. Chem.*; **2021**; 106; pp. 104477. IF: 5,275.
3. Línzembold, Ildikó; Czett, Dalma; Böddi, Katalin; Kurtán, Tibor; Király, Sándor Balázs; Gulyás-Fekete, Gergely; Takátsy, Anikó; Lóránd, Tamás; Deli, József; Agócs, Attila; Nagy, Veronika: Study on the Synthesis, Antioxidant Properties, and Self-Assembly of Carotenoid–Flavonoid Conjugates; *Molecules*; **2020**; 25(3); pp. 1-21. IF: 4,412.
4. Murillo, Enrique; Agócs, Attila; Nagy, Veronika; Király, Sándor Balázs; Kurtán, Tibor; Toribio, Eunice Molinar; Lakey-Beitia, Johant; Deli, József: Isolation and identification of sapotexanthin 5,6-epoxide and 5,8-epoxide from red mamey (*Pouteria sapota*); *Chirality*; **2020**; 32(5); pp. 579-587. IF: 2,437.
5. Tran-Cong, Nam Michael; Mándi, Attila; Király, Sándor Balázs; Kurtán, Tibor; Lin, Wenhan; Liu, Zhen; Proksch, Peter: Furoic acid derivatives from the endophytic fungus *Coniothyrium* sp. *Chirality*, **2020**; 32, pp. 620–625. IF: 2,437.
6. Ferenczi, Renata Kertine; Illyes, Tunde-Zita; Kiraly, Sandor Balazs; Hoffka, Gyula; Szilagyi, Laszlo; Mandi, Attila; Antus, Sandor; Kurtan, Tibor: Evaluation of Different Synthetic Routes to (2R,3R)-3-Hydroxymethyl-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4-Benzodioxane-6 -Carbaldehyde; *Curr. Org. Chem.*; **2019**, 23(26); pp. 2960-2968. IF: 1,933.
7. Sharma, Rashmi; Demény, Máté; Ambrus, Viktor; Király, Sándor Balázs; Kurtán, Tibor; Gatti-Lafranconi, Pietro; Fuxreiter, Monika: Specific and Fuzzy Interactions Cooperate in Modulating Protein Half-Life; *J. Mol. Biol.*; **2019**; 431(8); pp. 1700-1707. IF: 4,760.
8. Szabó, Katalin E; Kyriakis, Efthimios; Psarra, Anna-Maria G.; Karra, Aikaterini G.; Sipos, Ádám; Docsa, Tibor; Stravodimos, George A.; Katsidou, Elisabeth; Skamnaki, Vassiliki

T.; Liggri, Panagiota G. V.; Zographos, Spyros E.; Mándi, Attila; Király, Sándor Balázs; Kurtán, Tibor; Leonidas, Demetres D.; Somsák, László: Glucopyranosylidene-spiroimidazolinones, a New Ring System: Synthesis and Evaluation as Glycogen Phosphorylase Inhibitors by Enzyme Kinetics and X-ray Crystallography; *J. Med. Chem.*, **2019**, 62(13), pp. 6116-6136. IF: 6,205.

9. Ancheeva, Elena; Mándi, Attila; Király, Sándor B.; Kurtán, Tibor; Hartmann, Rudolf; Akone, Sergi H.; Weber, Horst; Daletos, Georgios; Proksch, Peter: Chaetolines A and B, Pyrano[3,2- f]isoquinoline Alkaloids from Cultivation of *Chaetomium* sp. in the Presence of Autoclaved *Pseudomonas aeruginosa*; *J. Nat. Prod.*, **2018**, 81(11), pp. 2392-2398. IF: 4,257.

Szakmai előadások

1. Király Sándor Balázs, Kajtár Mihály, Mándi Attila, Kovács Tibor, Antus Sándor, Kurtán Tibor: 3-Formil-2*H*-kromén származékok átalakításai. MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. Ülése (Mátrafüred, 2016.04.14-15).
2. Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor: Dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók vizsgálata *O,N*-heterociklusok előállítására. Tavaszi Szél Konferencia (Budapest, 2016.04.15-17).
3. Király Sándor Balázs, Kajtár Mihály, Mándi Attila, Kovács Tibor, Antus Sándor, Kurtán Tibor: 3-Formil-2*H*-kromén származékok átalakításai. Heterociklusos és Elemorganikus kémiai mb. Ülése (Balatonszemes, 2016.05.18-20).
4. Király Sándor Balázs, Kovács Tibor, Mándi Attila, Kajtár Mihály, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Kondenzált *O,N*-heterociklusok előállítása dominó reakcióval. Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. ülése (Mátrafüred, 2017.04.06-07).
5. Király Sándor Balázs, Kovács Tibor, Mándi Attila, Kajtár Mihály, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Dominó gyűrűzárási reakciók *O,N*-heterociklusok előállítására. Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2017.05.15-17).
6. Király Sándor Balázs, Kajtár Mihály, Kovács Tibor, Mándi Attila, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Dominó Knoevenagel reakciók kondenzált *O,N*-heterociklusok előállítására. Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Szeged, 2017.09.11-12.).
7. Király Sándor Balázs, Antus Sándor, Kovács Tibor, Mándi Attila, Kurtán Tibor: *O,N*-heterociklusok előállítása dominó reakciókkal. Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. ülése (Mátrafüred, 2018.04.12-13).
8. Király Sándor Balázs, Antus Sándor, Kovács Tibor, Mándi Attila, Kurtán Tibor: Királis *O,N*-heterociklusok előállítása sztereoszelektív dominó gyűrűzárási

reakciókkal. Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2018.06.06-08).

9. Sándor Balázs Király: Dominó cyclization reactions for the preparation of condensed *O,N*-heterocycles. Chemistry towards Biology (Budapest, 2018. 09. 24-27.).
10. Király Sándor Balázs, Kovács Tibor, Mándi Attila, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók *2H*-kromén és dihidrokinolin származékokon. Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. ülése (Mátrafüred, 2019.04.11-12).
11. Király Sándor Balázs, Kovács Tibor, Mándi Attila, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók *2H*-kromén és dihidrokinolin származékokon. Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2019.06.03-05).
12. Sándor Balázs Király, Attila Mándi, Tibor Kurtán: Synthesis and stereochemical study of condensed heterocycles. Pan-Balkan Alliance of Natural Products and Drug Discovery Associations (Shanghai, 2019. 09. 24-28.).
13. Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor: Dominó iminképzés-gyűrűzárási reakciók vizsgálata primer aminokkal. Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. ülése (Mátrafüred, 2020.10.01-02).
14. Király Sándor Balázs, Kajtár Mihály, Mándi Attila, Kovács Tibor, Kurtán Tibor: Dominó gyűrűzárási reakciók új alapvázat képviselő kondenzált heterociklusok előállítására. Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Herceghalom, 2021.09.20-21.).
15. Király Sándor Balázs, Magyar György Péter, Mándi Attila, Kurtán Tibor: Intramolekuláris dominó gyűrűzárási reakciók heterocikloalkénekre. Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. ülése (Mátrafüred, 2021.10.07-08).
16. Sándor Balázs Király, Attila Mándi, Tibor Kovács, Mihály Kajtár, Tibor Kurtán: Multi-step dominó reactions for the preparation of antiproliferative *O,N*-heterocycles. Pan-Balkan Alliance of Natural Products and Drug Discovery Associations (Online konferencia, 2021. 11. 01.).
17. Király Sándor Balázs, Mándi Attila, Kurtán Tibor: Domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók heterocikloalkénekben. Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2022.05.23-25).

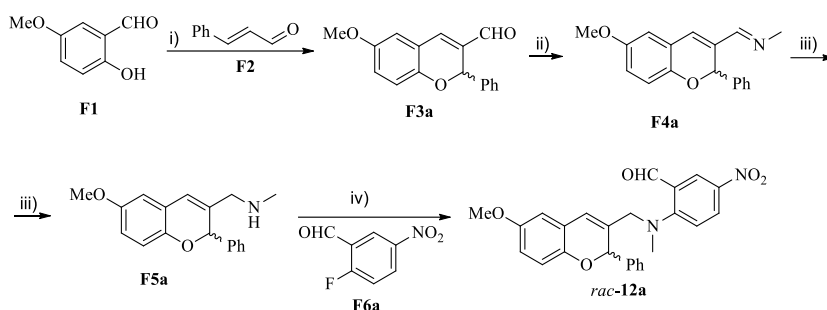
18. Király Sándor Balázs, Mándi Attila, Kurtán Tibor: Domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók heterocikloalkéneken. MKE Vegyészkonferencia (Eger, 2022.06.15-17.).
19. Sándor Balázs Király, Tibor Kurtán: Domino sequences for the preparation of quinoline derivatives with antiproliferative activity. 19th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry (Bratislava, 2022.08.22-24.).
20. Király Sándor Balázs, Mándi Attila, Kurtán Tibor: Kondenzált poli-O-heterociklusos származékok szintézise domino reakcióval és spektroszkópai vizsgálatuk. Alkaloid és Flavonoidkémiai munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2022.10.06-07.).
21. Sándor Balázs Király, Szilvia Bősze, Tibor Kurtán: Domino cyclization reactions for the preparation of condensed heterocycles with antiproliferative activity. 12th Joint Meeting on Medicinal Chemistry 2022 (Online konferencia, 2022.11.23-26.).

Szakmai Posztterek

1. Sándor Balázs Király, Mihály Kajtár, Tibor Kovács, Attila Mándi, Sándor Antus, Tibor Kurtán: Preparation of condensed O,N-heterocycles by dominó cyclization reactions. 29th International Symposium on Chirality (Tokió, 2017. 07. 9-12).
2. Sándor Balázs Király, Mihály Kajtár, Tibor Kovács, Attila Mándi, Sándor Antus, Tibor Kurtán: Dominó cyclization reactions for the preparation of O,N-heterocycles. XXII International Conference on Organic Synthesis (Firenze, 2018.09.16-21).
3. Sándor Balázs Király, Attila Mándi, Tibor Kurtán: Determination of absolute configuration of synthetic chromane and isochroman derivatives by VCD and ECD. 17th International Conference on Chiroptical Spectroscopy (Pisa, 2019.06.23-27).
4. Sándor Balázs Király, Attila Mándi, Tibor Kurtán: Preparation of condensed chiral O- and O,N-heterocycles in diastereoselective dominó reactions. 31st International Symposium on Chirality (Bordeaux, 2019.07.14-17).

9.2 Dominó reakciók kiindulási vegyületeinek előállítása

rac-12a előállítása



i) vízmentes toluol/2-nitrobenzoesav/piperidin/r.t., ii) MeNH₂/EtOH/ Δ , iii) NaBH₄, MeOH/r.t.,
iv) vízmentes toluol K₂CO₃/ Δ

F1. ábra: *rac*-12a előállítása

6-metoxi-2-fenil-2H-kromén-3-karbaldehid (*rac*-F3a):

Egy CaCl₂-os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú lombikban feloldottunk 1,45 ml 5-metoxiszalicylaldehydet (F1) (0,013 mol) és 2,0 ml fahéjaldehydet (F2) (0,016 mol) 20 ml vízmentes toluolban. Az oldathoz 385 μ l piperidint (3,9 mmol) és 650 mg 2-nitrobenzoesavat (3,9 mmol) adtunk, és három órán át refluxáltattuk. Az oldatot szobahőre hűtöttük, bepároltuk, majd diklórmétánban feloldottuk. Az oldatot híg (1 M) sósavval, vízzel, telített NaHCO₃ oldattal majd ismét vízzel extraháltuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 5:1), *rac*-F3a sárga por (72%), op 101,5-102°C. R_f = 0.38 (hexán/etil-acetát 3:1). NMR adatok megegyeznek az irodalmival.^[77]

1-(2-fenil-6-metoxi-2H-kromén-3-il)-N-metilmétánimin (*rac*-F4a):

Gömbblombikban feloldottunk 2,5 g *rac*-F3a-t (9,39 mmol) 20 ml etanolban és hozzáadtunk 1,17 ml metilamin oldatot (9,39 mmol, 8M etanolban). Az oldatot két órán át refluxáltattuk, közben egy fehér pelyhes kiválás jelent meg. A reakcióelegyet szobahőre hűtöttük, a kivált terméket szűrtük és hideg metanollal mostuk. *rac*-F4a fehér kristály (87%), op: 131-132°C. R_f = 0.48 (hexán/etil-acetát 3:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.37 (s, 1 H, N-CH₃), 3.72 (s, 3 H, O-CH₃), 6.38 (s, 1 H, 2-H), 6.70 (m, 3 H, 5-H, 7-H és 8-H), 6.85 (s, 1 H, 4-H), 7.21 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H és 5'-H), 7.36 (m, 2 H, 2'-H és 6'-H), 8.00 (s, 1 H, -CH=N-). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 48.4 (N-CH₃), 55.7 (O-CH₃), 74.9 (C-2), 112.2 (C-5), 116.5 (C-8), 117.5 (C-7), 122.2 (C-4a), 127.4 (C-2' és C-6'), 128.1 (C-4'), 128.2 (C-3' és C-5'), 130.5 (C-4), 133.9 (C-3), 139.2 (C-1'), 147.4 (C-8a), 154.1 (C-6), 167.0 (-CH=N-).

1-(2-fenil-6-metoxi-2H-kromén-3-il)-N-metilmétánamin (*rac*-F5a):

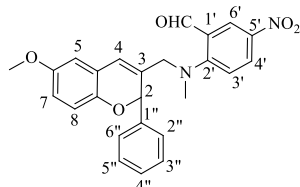
rac-F4a-t metanolban oldottuk és hozzáadtunk feleslegben (1,5 ekvivalens) NaBH₄-et egy részletben. 15 perc múlva a reakcióelegyet bepároltuk, a bepárlási maradékot diklórmétán és víz elegyében feloldottuk, a fázisokat elválasztottuk és a vizes fázist diklórmétánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. *rac*-F5a fehér por (87%), op: 73-74°C. R_f = 0.05 (hexán/etil-acetát 3:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.95 (bs, 1 H, NH), 2.40 (s, 1 H, N-CH₃), 3.14 (m, 2 H, CH₂-N), 3.74 (s, 3 H, O-CH₃), 5.76 (s, 1 H, 2-H), 6.54 (s, 1 H, 4-H), 6.62 (m, 3 H, 5-H, 7-H és 8-H), 7.29 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H és 5'-H), 7.36 (m, 2 H, 2'-H és 6'-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 35.8 (N-CH₃), 53.4 (CH₂-N), 55.7 (O-CH₃), 78.7 (C-2), 111.5 (C-5), 113.9 (C-8), 116.3 (C-7), 120.3

(C-4), 122.3 (C-4a), 127.6 (C-3' és C-5'), 128.6 (C-2' és C-6'), 128.6 (C-4'), 135.2 (C-3), 138.8 (C-1'), 145.9 (C-8a), 153.9 (C-6).

Általános recept S_NAr reakcióra:

Egy $CaCl_2$ -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú lombikban feloldottunk szekunder amin (**F5a-b**) és 2-fluorbenzaldehyd-származékot (**F6a-d**) (1,2 ekvivalens) vízmentes toluolban. Kevertetés közben izzított K_2CO_3 -ot (2,5 ekvivalens) adtunk hozzá, majd az amin elfogyásáig refluxáltattuk. A reakcióelegyet szobahőre hűtöttük, szűrtük és diklórmetánnal mostuk. Az anyilúgot bepároltuk és hideg éteren eldörzsöltük vagy oszlopkromatográfián tisztítottuk.

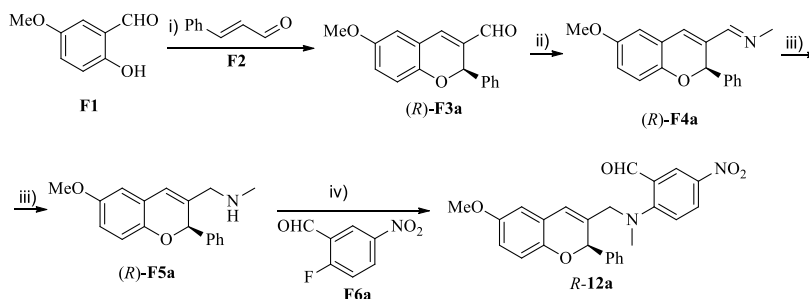
2-[[2-fenil-6-metoxi-2H-kromén-3-il)metil](metil)amino}-5-nitrobenzaldehyd (*rac*-**12a**):



A terméket az általános S_NAr recept alapján, *rac*-**F5a** és **F6a** reakciójában állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfián tisztítottuk (hexán/etil-acetát 5:1), *rac*-**12a** sötét sárga olaj (60%). $R_f = 0.22$ (hexán/etil-acetát 3:1). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.04 (s, 3 H, N- CH_3), 3.73 (s, 3 H, O- CH_3), 3.90 (s, 2 H, $-CH_2-N$), 5.57 (s, 1 H, 2-H), 6.49 (s, 1 H, 4-H), 6.62 (m, 3 H, 5-H, 7-H és 8-H), 6.82 (d $J = 9.2$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.27 (m, 5 H, Ph), 8.11 (d $J = 9.2$

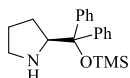
Hz, 1 H, 4'-H), 8.51 (s, 1 H, 6'-H), 9.88 (s, 1 H, CHO). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 42.6 (N- CH_3), 55.6 (O- CH_3), 58.0 (CH_2-N), 78.4 (C-2), 111.6 (C-3'), 114.9 (C-5), 116.5 (C-8), 116.7 (C-7), 121.2 (C-4a), 122.1 (C-4), 123.2 (C-1'), 127.3 (C-3'' és C-5''), 128.6 (C-6'), 128.8 (C-2'' és C-6''), 129.1 (C-4''), 129.7 (C-4'), 130.9 (C-3), 137.8 (C-1'), 138.9 (C-5'), 145.8 (C-8a), 154.1 (C-6), 156.0 (C-11), 178.7 (CHO).

Optikailag aktív (*R*)-**12a** előállítás



i) vízmentes toluol/2-nitrobenzoesav/(S)-(-)- α,α -Difenil-2-pirrolidinilmetanol trimetilszilil éter/r.t.,
ii) $MeNH_2/EtOH/\Delta$, iii) $NaBH_4$, $MeOH/r.t.$, iv) vízmentes toluol K_2CO_3/Δ

(S)-(-)- α,α -Difenil-2-pirrolidinilmetanol trimetilszilil éter:



F2. ábra: Optikailag aktív *R*-**12a** előállítás

(2S)- 2-fenil-6-metoxi-2H-kromén-3-karbaldehyd [(*R*)-**F3a**]:

Egy $CaCl_2$ -os csővel ellátott, kiizzított háromnyakú lombikban feloldottunk 1,5 ml 5-metoxiszalicilaldehydet (**F1**) (0,012 mmol) és 2,4 ml fahéjaldehydet (**F2**) (0,019 mol) 20 ml vízmentes toluolban. Az oldathoz 800 mg organokatalizátort (2,46 mmol), 415 mg 2-nitrobenzoesavat (2,46 mmol) és 2,5 g 4 Å molekulaszűrőtadtunk és két napig szobahőn

kevertettük. A reakcióelegyet szűrtük, diklórmetánnal mostuk és az anyalúgot bepároltuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 6:1). A kapott terméket etanolból átkristályosítottuk, az anyalúgot bepárolva [(*R*)-**F3a**] sárga por (39%), op: 111-113°C. $[\alpha]_D = +70.5^\circ$ ($c=0.333$ g/100 ml CH_2Cl_2 -ban). Az enantiomerfelesleget királis HPLC-vel, Chiralpak IB kolonnán (heptán/2-propanol 95:5) határoztuk meg, ee 88%.

(*R*)-1-(2-fenil-6-metoxi-2*H*-kromén-3-il)-*N*-metilmetánimin [(*R*)-**F4a**]:

A racém *rac*-**F4a**-val analóg módon állítottuk elő, fizikai és spektrális adatok megegyeznek (90%). $[\alpha]_D = +118.4^\circ$ ($c=0.333$ g/100 ml CH_2Cl_2 -ban).

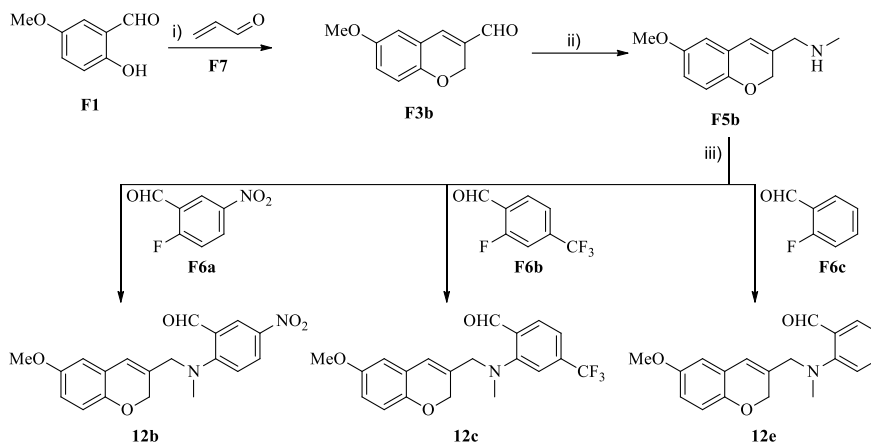
(*R*)-1-(2-fenil-6-metoxi-2*H*-kromén-3-il)-*N*-metilmetánamin [(*R*)-**F5a**]:

A racém *rac*-**F5a**-val analóg módon állítottuk elő, fizikai és spektrális adatok megegyeznek (88%). $[\alpha]_D = -61.4^\circ$ ($c=0.333$ g/100 ml CH_2Cl_2 -ban).

(*R*)-2-[[2-(2-fenil-6-metoxi-2*H*-kromén-3-il)metil](metil)amino]-5-nitrobenzaldehyd [(*R*)-**12a**]:

A racém *rac*-**12a**-val analóg módon állítottuk elő, fizikai és spektrális adatok megegyeznek (88%). $[\alpha]_D = -72.4^\circ$ ($c=1.17$ g/100 ml CH_2Cl_2 -ban).

Akirális 12b-c, e előállítása



i) vízmentes dioxán, K_2CO_3 , Δ , ii) 1. $\text{MeNH}_2/\text{EtOH}/\Delta$, 2. NaBH_4 $\text{EtOH}/\text{r.t.}$, iii) vízmentes toluol, K_2CO_3 , Δ

F3. ábra: Akirális 2*H*-kromén-származékok előállítása

6-metoxi-2*H*-kromén-3-karbaldehyd (**F3b**):

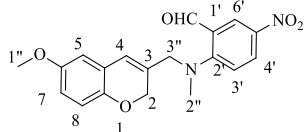
5-metoxiszalicilaldehyd (**F1**) és akrolein (**F7**) reakciójában, irodalmi recept alapján állítottuk elő,^[78] **F3b** sárga por (71%), op: 48-49°C. $R_f = 0.40$ (hexán/etil-acetát 4:1). NMR adatok az irodalmival megegyeznek.

1-(6-metoxi-2*H*-kromén-3-il)-*N*-metilmetánamin (**F5b**):

Gömbblombikban feloldottunk 1,30 g **S3b**-t (6,84 mmol) 20 ml etanolban, az oldathoz 855 μl metilamin oldatot (6,84 mmol, 8M etanolban) adtunk és két órán át refluxáltattuk. Az oldatot szobahőre hűtöttük, és egy részletben 250 mg (10.25 mmol) NaBH_4 -et adtunk. 15 perc múlva a reakcióelegyet bepároltuk, és a bepárlási maradékot diklórmetánban és 3 N sósav elegyében feloldottuk. A fázisokat elválasztottuk és a szerves fázist további sósav oldattal extraháltuk. Az egyesített vizes fázis pH-ját szilárd K_2CO_3 adagolásával ~9-re állítottuk, majd diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. **F5b** halványsárga olaj (83% két lépésre). $R_f = 0,02$ (hexán/etil-acetát 4:1). ^1H

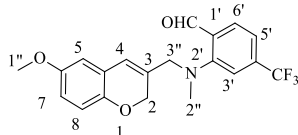
NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 1.79 (bs, 1 H, NH), 2.45 (s, 3 H, N-CH₃), 3.29 (s, 2 H, CH₂-N), 3.75 (s, 3 H, O-CH₃), 4.70 (s, 2 H, 2-H), 6.31 (s, 1 H, 4-H), 6.55 (s, 1 H, 5-H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, 7-H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, 8-H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 35.9 (N-CH₃), 53.9 (CH₂-N), 55.7 (O-CH₃), 67.3 (C-2), 111.6 (C-5), 113.5 (C-8), 115.8 (C-7), 120.3 (C-4), 123.3 (C-4a), 134.0 (C-3), 147.2 (C-8a), 154.1 (C-6).

2-[[[(6-metoxi-2H-kromén-3-il)metil](metil)amino}-5-nitrobenzaldehyd (**12b**):



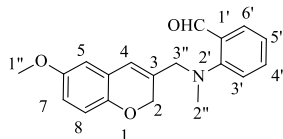
A terméket az általános S_NAr recept alapján, **F5b** és **F6a** reakciójában állítottuk elő, a nyersterméket hideg éteren eldörzsöltük és szűrtük. **12b** sárga por (83%), op: 89-91°C. R_f = 0,19 (hexán/etil-acetát 4:1). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 3.11 (s, 3 H, 2''-H), 3.74 (s, 3 H, 1''-H), 4.07 (s, 2 H, 3''-H), 4.55 (s, 2 H, 2-H), 6.33 (s, 1 H, 4-H), 6.55 (d J = 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.68 (dd J = 8.7 és 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 6.74 (d J = 8.7 Hz, 1 H, 8-H), 7.03 (d J = 9.3 Hz, 1 H, 3'-H), 8.24 (dd J = 9.3 és 2.7 Hz, 1 H, 4'-H), 8.62 (d J = 2.7 Hz, 1 H, 6'-H), 10.02 (s, 1 H, CHO). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 42.3 (C-2''), 55.7 (C-1''), 58.3 (C-3''), 66.1 (C-2), 111.7 (C-3'), 114.7 (C-5), 116.2 (C-8), 117.0 (C-7), 122.3 (C-4a), 122.4 (C-4), 123.7 (C-1'), 129.0 (C-6'), 129.5 (C-3), 130.2 (C-4'), 139.4 (C-5'), 147.1 (C-8a), 154.3 (C-6), 156.3 (C-2'), 187.9 (CHO).

2-[[[(6-metoxi-2H-kromén-3-il)metil](metil)amino}-4-(trifluorometil) benzaldehyd (**12c**):



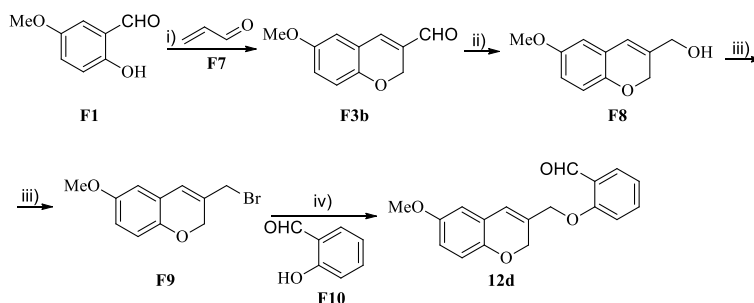
A terméket az általános S_NAr recept alapján, **F5b** és **F6b** reakciójában állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 4:1), **1c** narancssárga olaj (25%). R_f = 0,66 (hexán/etil-acetát 2:1). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 2.93 (s, 3 H, 2''-H), 3.74 (s, 3 H, 1''-H), 3.86 (s, 2 H, 3''-H), 4.62 (s, 2 H, 2-H), 6.43 (bs, 1 H, 4-H), 6.58 (d J = 2.9 Hz, 1 H, 5-H), 6.67 (dd J = 8.7 Hz és 2.9 Hz, 1 H, 7-H), 6.3 (d J = 8.7 Hz, 1 H, 8-H), 7.29 (d J = 7.9 Hz, 1 H, 5'-H), 7.36 (s, 1 H, 3'-H), 7.87 (d J = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 10.26 (s, 1 H, CHO). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 42.5 (C-2''), 55.5 (C-1''), 59.9 (C-3''), 66.6 (C-2), 111.7 (C-3'), 114.3 (C-5), 115.9 (C-8), 116.0 (C-7), 118.0 (C-5'), 122.5 (C-4), 122.6 (CF₃), 129.9 (C-4a), 131.0 (C-3), 131.3 (C-6'), 135.4 (C-1'), 135.8 (C-4'), 147.2 (C-8a), 154.2 (C-6), 154.8 (C-2'), 189.7 (CHO).

2-[[[(6-metoxi-2H-kromén-3-il)metil](metil)amino}benzaldehyd (**12e**):



A terméket az általános S_NAr recept alapján, **F5b** és **F6b** reakciójában állítottuk elő, toluol helyett DMF-ben refluxáltatva. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, (hexán/etil-acetát 3:1), **12e** sárga olaj (12%), R_f = 0,43 (hexán/etil-acetát 3:1). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 2,95 (s, 3 H, 2''-H), 3,82 (s, 3 H, 1''-H), 3,89 (s, 2 H, 3''-H), 4,70 (s, 2 H, 2-H), 6,47 (s, 1 H, 4-H), 6,64 (d J = 2,9 Hz, 1 H, 5-H), 6,82-6,73 (m, 2 H, 7-H és 8-H), 7,22-7,14 (m, 2 H, 3'-H és 5'-H), 7,58 (dt J = 9,0 és 1,8 Hz, 1 H, 4'-H), 7,88 (dd J = 7,6 és 1,4 Hz, 1 H, 6'-H), 10,36 (s, 1 H, CHO). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): 43,0 (C-2''), 55,8 (C-1''), 60,3 (C-3''), 67,0 (C-2), 111,8 (C-5), 114,2 (C-8), 116,1 (C-3'), 119,4 (C-7), 122,2 (C-4 and C-5'), 122,9 (C-4a), 130,6 (C-6'), 134,8 (C-4'), 135,4 (C-3), 147,4 (C-8a), 154,3 (C-6), 155,3 (C-2'), 190,9 (CHO).

Akirális 12d előállítása



i) vízmentes dioxán/ K_2CO_3/Δ , ii) $NaBH_4$ MeOH/r.t, iii) PPh_3xBr_2 , vízmentes ACN, r.t.,
iv) vízmentes ACN, K_2CO_3 , Δ

F4. ábra: Akirális **12d** előállítása

(6-metoxi-2H-kromén-3-il)metanol (**F8**):

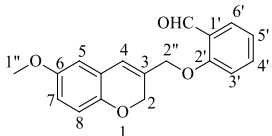
1,50 g 6-metoxi-2H-kromén-3-karbaldehyd (**F3b**) (7,89 mmol) feloldottunk 15 ml metanolban és egy részletben hozzáadtunk 290 mg (11,83 mmol) $NaBH_4$ -et. 15 perc múlva a reakcióelegyet bepároltuk, a bepárlási maradékot diklórmetán és víz elegyében feloldottuk, a fázisokat szétválasztottuk, és a vizes fázist diklórmetánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist $MgSO_4$ -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. **F8** halványsárga olaj (90%), $R_f = 0,34$ (hexán/etil-acetát 2:1).

3-(brómmetil)-6-metoxi-2H-kromén (**F9**):

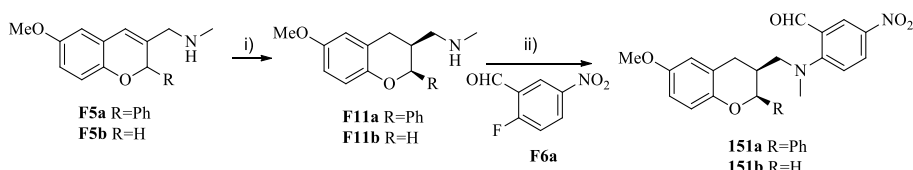
Irodalmi recept alapján, **F8**-ból állítottuk elő,^[79] **F9** sárga folyadék (kvant.), $R_f = 0,74$ (hexán/etil-acetát 3:1).

2-[(6-metoxi-2H-kromén-3-il)metoxi]benzaldehyd (**12d**):

Gömbömbikban feloldottunk 1,80 g **F9**-et (7,06 mmol) és 830 μ l szalicilaldehidet (**F10**) (7,76 mmol) 15 ml vízmentes acetonitrilben. Kevertetés közben hozzáadtunk 515 mg (10,58 mmol) izzított K_2CO_3 -ot, és öt órán át refluxáltattuk. A reakcióelegyet szobahőre hűtöttük, szűrtük, acetonnal mostuk és az anyalúgot bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 5:1), **12d** sárgásfehér por (55%), op: 60-63°C. $R_f = 0,33$ (hexán/etil acetát 4:1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3 H, 1''-H), 4.66 (s, 2 H, 2-H), 4.79 (s, 2 H, 2''-H), 6.49 (bs, 1 H, 4-H), 6.59 (m, 1 H, 5-H), 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 7-H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 8-H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.04 (m, 1 H, 5'-H) 7.53 (m, 1 H, 4'-H), 7.84 (d $J = 7.5$ Hz, 1 H, 6'-H), 10.50 (s, 1 H, CHO). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 55.7 (C-1''), 66.0 (C-2''), 68.9 (C-2), 112.0 (C-5), 112.7 (C-8), 114.7 (C-3'), 116.2 (C-7), 121.3 (C-4), 122.4 (C-4a), 122.6 (C-5'), 125.1 (C-1'), 128.6 (C-6'), 129.7 (C-3), 136.0 (C-4'), 147.3 (C-8a), 154.3 (C-6), 160.6 (C-2'), 189.3 (CHO).



151a-b kromán-származékok előállítása



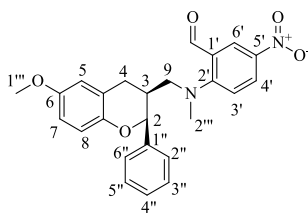
i) MeOH, Pd(C), H₂ (5 bar), ii) vizmentes toluol, K₂CO₃, Δ

F5. ábra: **151a-b** kromán-származékok előállítása

rac-1-[(2*S**,3*S**)-2-fenil-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-kromén-3-il]-*N*-metilmetánamin [*rac*-(2*S**,3*S**)-**F11a**]

Gázbevezető feltétellel ellátott, argonnal átöblített egynyakú gömblombikban 380 mg aktív szénen elnyeletett palládiumot (0,355 mmol, 10%-os Pd tartalom) adtunk kevertetés közben 20 ml THF-hoz. A lombikot lezártuk és hidrogénnel háromszor átöblítettük, majd a palládium telítéséig kevertettük. Az oldathoz 1,00 g **F5a** (2,24 mmol) 10 ml THF-el készített oldatát csepegtettük, és a reakciót a szükséges hidrogén (90 cm³) fogyásáig kevertettük. A reakcióelegyet ezután Celiten szűrtük, diklórmétánnal mostuk és az anyalúgot bepároltuk. *rac*-(2*S**,3*S**)-**F11a** narancssárga olaj, tisztítás nélkül dolgoztunk tovább vele.

rac-(2*S**,3*S**)-2-[[2-fenil-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-kromén-3-il]metil](metil)amino}-5-nitrobenzaldehyd [*rac*-(2*S**,3*S**)-**151a**]:

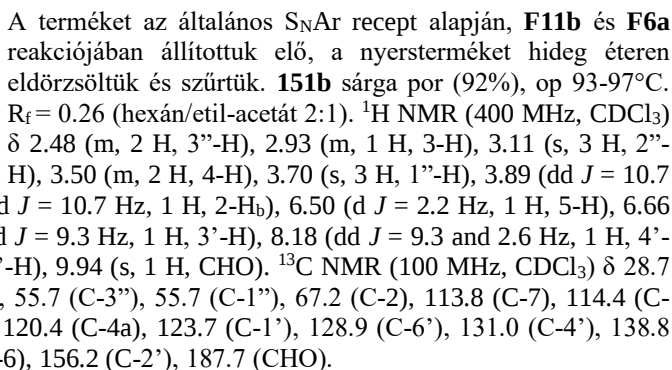


A terméket az általános S_NAr recept alapján, **F11a** és **F6a** reakciójában állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 4:1), *rac*-(2*S**,3*S**)-**121a** sárga por (50%), op: 158-161°C. R_f = 0.26 (hexán/etil-acetát 3:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.62 (bs, 1 H, 3-H), 2.74 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.91 (s, 3 H, 2'''-H), 3.17 (dd, *J* = 16.7 és 5.6 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.25 (dd, *J* = 14.4 és 10.0 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.42 (dd, *J* = 14.4 és 3.9 Hz, 1 H, 9-H_b), 3.74 (s, 3 H, 1'''-H), 5.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.42 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, 3'-H), 6.54 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.75 (dd, *J* = 8.9 és 2.7 Hz, 1 H, 7-H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.36 – 7.47 (m, 5 H, Ph), 8.00 (dd, *J* = 9.3 és 2.7 Hz, 1 H, 4'-H), 8.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 6'-H), 9.70 (s, 1 H, CHO). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 29.2 (C-4), 35.9 (C-3), 45.7 (C-9), 51.1 (C-2'''), 55.7 (C-1'''), 77.9 (C-2), 113.9 (C-3'), 114.3 (C-7), 116.3 (C-8), 117.6 (C-5), 120.0 (C-4a), 123.5 (C-1'), 125.2 (C-3'' és C-5''), 127.8 (C-4''), 128.5 (C-6'), 128.6 (C-2'' és C-6''), 130.8 (C-4'), 138.4 (C-1''), 139.2 (C-5'), 148.1 (C-8a), 154.1 (C-6), 155.7 (C-2'), 187.5 (CHO).

rac-1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-kromén-3-il)-*N*-metilmetánamin (*rac*-**F11b**)

Gázbevezető feltétellel ellátott, argonnal átöblített egynyakú gömblombikban 240 mg aktív szénen elnyeletett palládiumot (0,224 mmol, 10%-os Pd tartalom) adtunk kevertetés közben 10 ml THF-hoz. A lombikot lezártuk és hidrogénnel háromszor átöblítettük, majd a palládium telítéséig kevertettük. Az oldathoz 460 mg **F5b** (2,24 mmol) 5 ml THF-el készített oldatát csepegtettük, és a reakciót a szükséges hidrogén (55 cm³) fogyásáig kevertettük. A reakcióelegyet ezután Celiten szűrtük, diklórmétánnal mostuk és az anyalúgot bepároltuk. *rac*-**F11b** színtelen olaj, tisztítás nélkül dolgoztunk tovább vele.

rac-2-[[2-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-kromén-3-il)metil](metil)amino}-5-nitrobenzaldehyd (*rac*-**151b**):



F7 **F12** **F13** **F6a** **F6d** **122a** **122b**

(i) (ii, iii) (iv)

R = NO₂
 R = CF₃

F6. ábra: **122a-b** 5,6-Dihidropirán-származékok előállítása

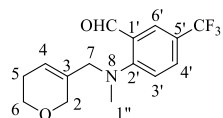
Irodalmi recept alapján állítottuk elő,^[80] **F12** sárga folyadék (32%). $R_f = 0.50$ (hexán/etil-acetát 2:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.39 (ddt, $J = 5.5$, 4.1 és 2.8 Hz, 2 H, 5-H), 3.73 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H, 6-H), 4.24 (q, $J = 2.4$ Hz, 2 H, 2-H), 6.89 (dt, $J = 4.0$ and 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 9.32 (s, 1 H, CHO); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.0 (C-5), 62.8 (C-2), 63.2 (C-6), 140.0 (C-3), 146.8 (C-4), 191.6 (CHO).

 Gömblombikban feloldottunk 1,50 g (13,38 mmol) **F12**-t 10 ml etanolban, majd hozzáadtunk 1,70 ml metilamin oldatot (13,38 mmol, 8M etanolban). A reakciót két órán át refluxáltattuk, majd szobahőre hűtöttük és egy részletben hozzáadtunk 560 mg NaBH₄-et (1472 mmol). 15 perc múlva a reakcióelegyet bepároltuk, a bepárlási maradékot diklórmetán és víz elegyében feloldottuk, a fázisokat szétválasztottuk, a szerves fázist pedig 3 N sósavval (2x10 ml) és vízzel (2x15 ml) extraháltuk. Az egyesített vizes fázisokat szilárd K₂CO₃-tal lúgosítottuk, majd diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. **F13** narancssárga olaj (80%). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 2.17 (s, 2 H, 5-H), 2.42 (s, 3 H, 9-H), 3.12 (s, 2 H, 7-H), 3.78 (t, *J* = 5.3 Hz, 2 H, 6-H), 4.14 (s, 2 H, 2-H), 5.76 (s, 1 H, 4-H); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 25.1 (C-5), 35.9 (C-9), 54.6 (C-7), 64.3 (C-6), 67.0 (C-2), 120.4 (C-4), 135.6 (C-3).

A terméket az általános S_NAr recept alapján, **F13** és **F6a** reakciójában állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 1:1), **122a** sárga por (54%), op. 57-59°C. R_f = 0.63 (hexán/etil-acetát 1:2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.18 (s, 2 H, 5-H), 3.02 (s, 3 H, 1''-H), 3.74 (t, *J* = 5.5 Hz, 2 H, 6-H), 3.88 (s, 2 H, 7-H), 3.94 (s, 2 H, 2-H), 5.81 (s, 1 H, 4-H), 6.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, 3'-H), 8.18 (dd, *J* = 9.3 és

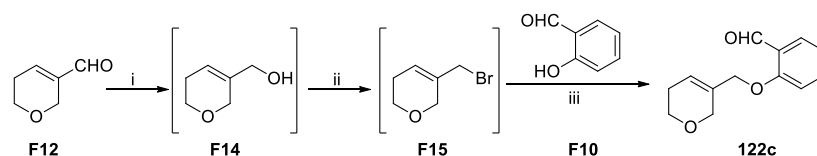
2.6 Hz, 1 H, 4'-H), 8.56 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 9.97 (s, 1 H, CHO); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.0 (C-5), 42.1 (C-1''), 58.9 (C-7), 64.2 (C-6), 65.9 (C-2), 116.9 (C-3'), 122.9 (C-4), 123.5 (C-1'), 128.9 (C-6'), 129.8 (C-4'), 131.9 (C-3), 139.0 (C-5'), 156.6 (C-2'), 188.0 (CHO); HRMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$ -ra számolt 299.1002, mért 299.1002.

2-[(5,6-Dihidro-2H-pirán-3-ilmetil)(metil)amino]-5-(trifluormetil)benzaldehyd (122b)



A terméket az általános $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ recept alapján, **F13** és **F6d** reakciójában állítottuk elő, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 3:1), **122b** sárga olaj (24%). $R_f = 0.23$ (hexán/etil-acetát 3:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (bs, 2 H, 5-H), 2.90 (s, 3 H, 1''-H), 3.66 – 3.81 (m, 4 H, 6-H és 7-H), 3.95 (bs, 2 H, 2-H), 5.82 (s, 1 H, 4-H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.60 (dd, $J = 8.7$ és 1.8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.96 (bs, 1 H, 6'-H), 10.08 (s, 1 H, CHO); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.1 (C-5), 41.9 (C-1''), 60.2 (C-7), 64.3 (C-6), 66.3 (C-2), 118.4 (C-3'), 122.1 (d, $J = 33.6$ Hz, C-5'), 122.8 (C-4), 125.8 (C-1'), 128.7 (d, $J = 3.8$ Hz, C-6'), 130.8 (d, $J = 3.2$ Hz, C-4'), 133.0 (C-3), 156.7 (C-2'), 189.4 (CHO); HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$ -ra számolt 322.1025, mért 322.1025.

122c előállítása



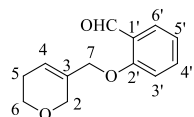
i: NaBH_4 , MeOH, r.t.; ii: PPh_3/Br_2 , ACN, r.t.; iii: ACN, K_2CO_3 , reflux

F7. ábra: **122c** előállítása

2-(5,6-Dihidro-2H-pirán-3-ilmetoxi)benzaldehyd (122c)

i). 1,00 g **F12**-t (8,92 mmol) feloldottunk 10 ml metanolban, és az oldathoz 400 mg NaBH_4 -et (10,70 mmol) adtunk egy részletben. 15 perc múlva a reakcióelegyet bepároltuk, és feloldottuk diklórmetán és kevés víz elegyében. A fázisokat elválasztottuk, a vizes fázist diklórmetánnal extraháltuk, az egyesített szerves fázist MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk.

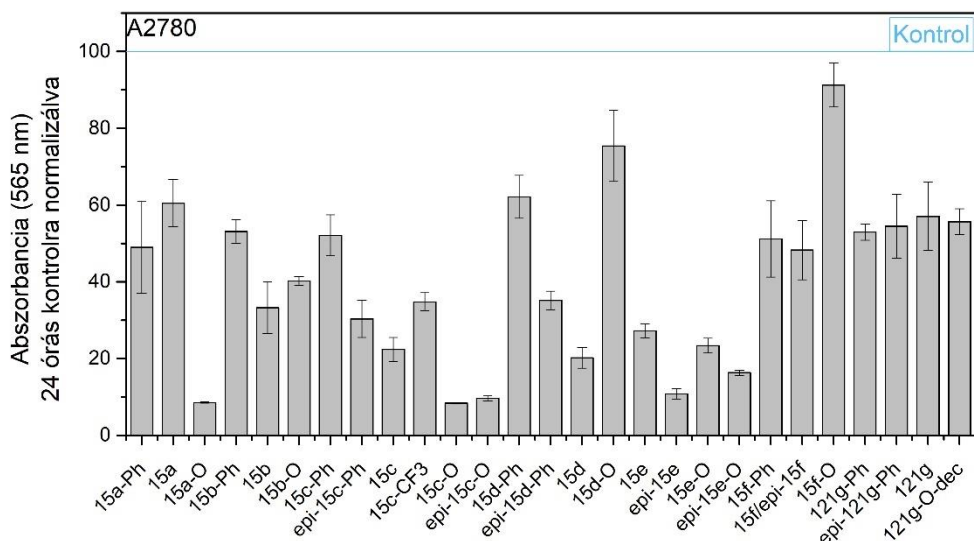
ii). Gömblombikba bemértünk 2,34 g PPh_3 -t (8,92 mmol) és 10 ml ACN-t. A szuszpenzióhoz kevertetés közben hozzácepegtettünk 460 μl brómot (8,92 mmol), amíg az oldat színe halványsárgára változott. Ezután trifenilfoszfint adagoltunk hozzá kis részletekben addig, amíg az oldat színtelen lett. A kapott szuszpenziót **F14** 10 ml ACN-el készült oldatához adtuk kevertetés közben. 15 perc múlva a reakcióelegyet bepároltuk, a nyersterméket hideg hexán/éter 1:1 elegyén eldörzsöltük, a kivált terméket szűrtük és a hexán/éter eleggyel alaposan mostuk. Az anyalúgot bepárolva kaptuk **F15**-öt (86%), halványsárga folyadék. $R_f = 0,61$ (hexán/etil-acetát 5:1). Mivel erős lakrimátor, további tisztítás nélkül dolgoztunk vele tovább.



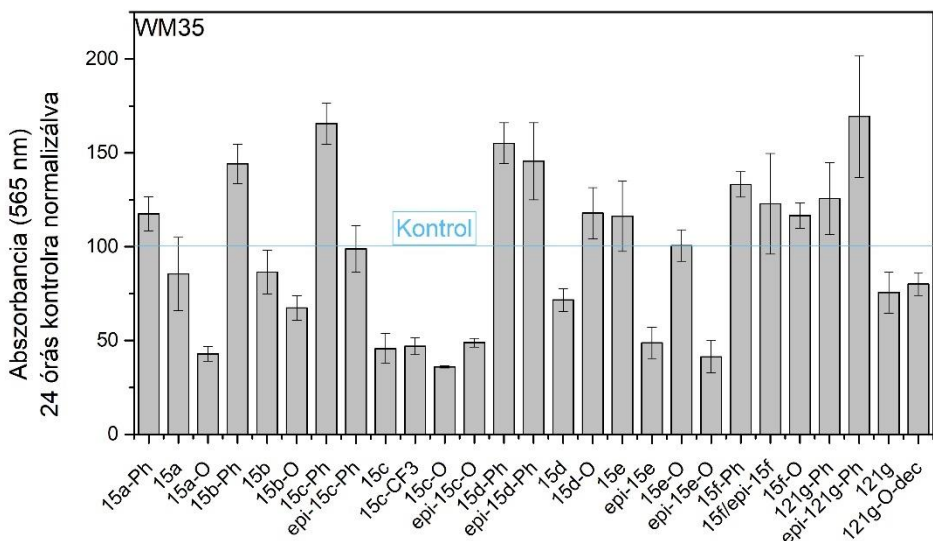
iii). 1,35 g **F15** (7,63 mmol) 10 ml ACN-el készült oldatához 0,90 ml szalicilaldehidet (8,39 mmol) és 2,65 g izzított K_2CO_3 -ot (19 mmol) adtunk, majd egy órán át refluxáltattuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, szűrtük, acetonnal mostuk, és az anyalúgot bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/etil-acetát 4:1), **122c** halványsárga olaj (71%) (fagyasztoóban kristályosodik). $R_f = 0,32$ (hexán/etil-acetát 4:1); ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (s, 2 H, 5-H), 3.80 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H, 6-H), 4.23 (s, 2 H, 2-H), 4.53 (s, 2 H, 7-H), 6.01 (s, 1 H, 4-H), 7.01 (m, 2 H, 3'-H and 5'-H), 7.53 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H), 10.48 (s, 1 H,

CHO); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 25.0 (C-5), 64.1 (C-6), 65.9 (C-2), 69.9 (C-7), 112.7 (C-3'), 121.0 (C-5'), 123.9 (C-4), 125.0 (C-1'), 128.4 (C-6'), 132.8 (C-3), 135.9 (C-4'), 160.9 (C-2'), 189.4 (CHO); HRMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -ra számolt 241.0835, mért 241.0836.

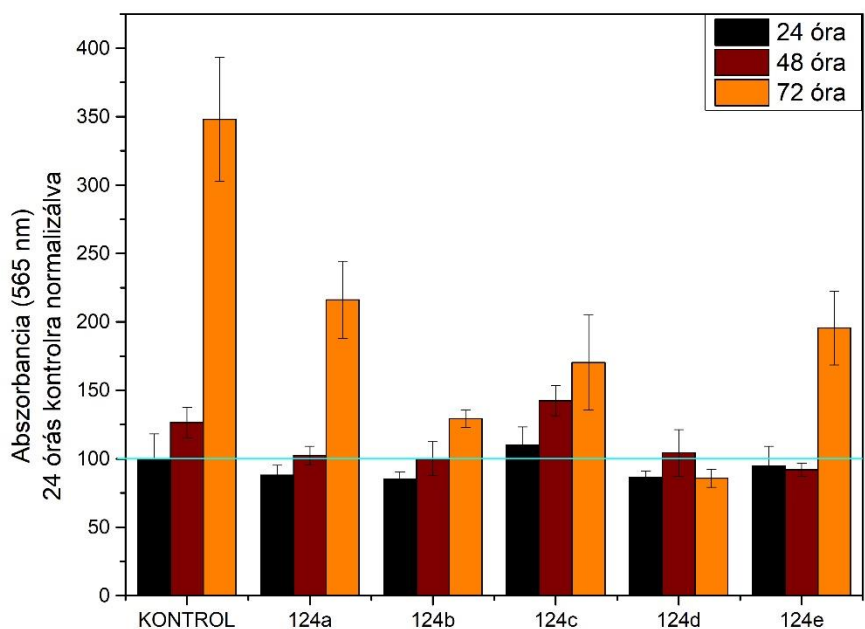
9.3 Kondenzált heterociklusok sejtosztódásgátló hatása



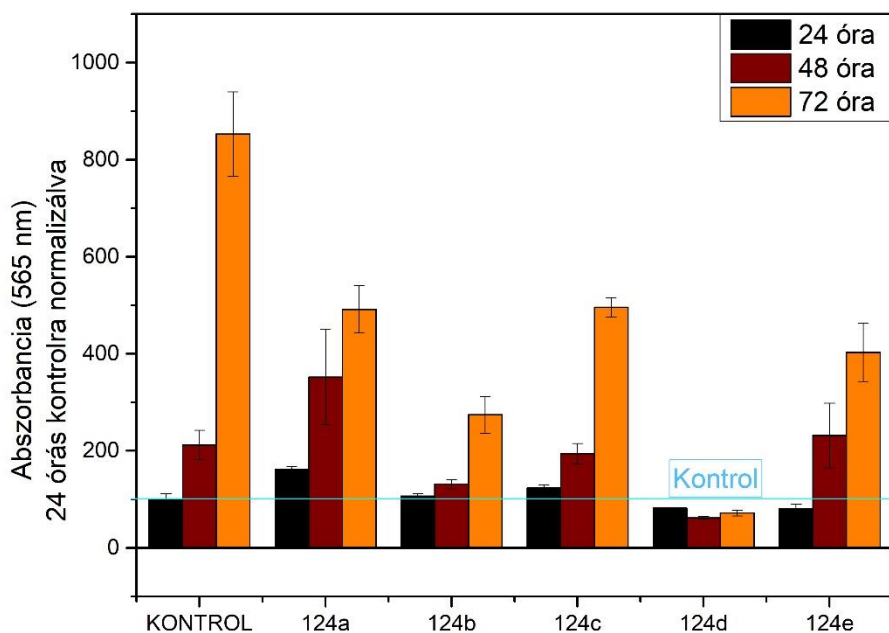
F8. ábra: **15a-f** és **121g** származékok sejtosztódásgátló hatása A2780 sejtvonalon, 50 μM -os koncentrációban, 24 órás inkubációs idővel



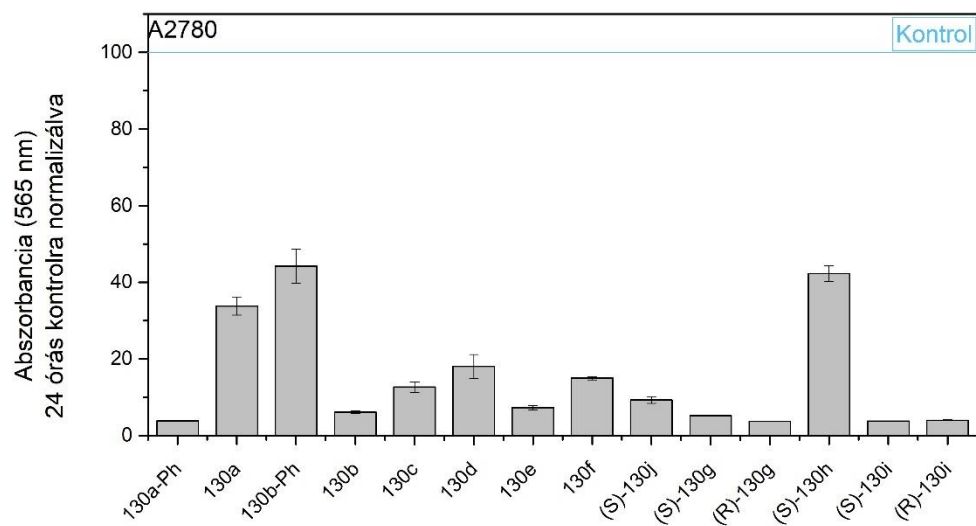
F9. ábra: **15a-f** és **121g** származékok sejtosztódásgátló hatása WM35 sejtvonalon, 50 μM -os koncentrációban, 24 órás inkubációs idővel



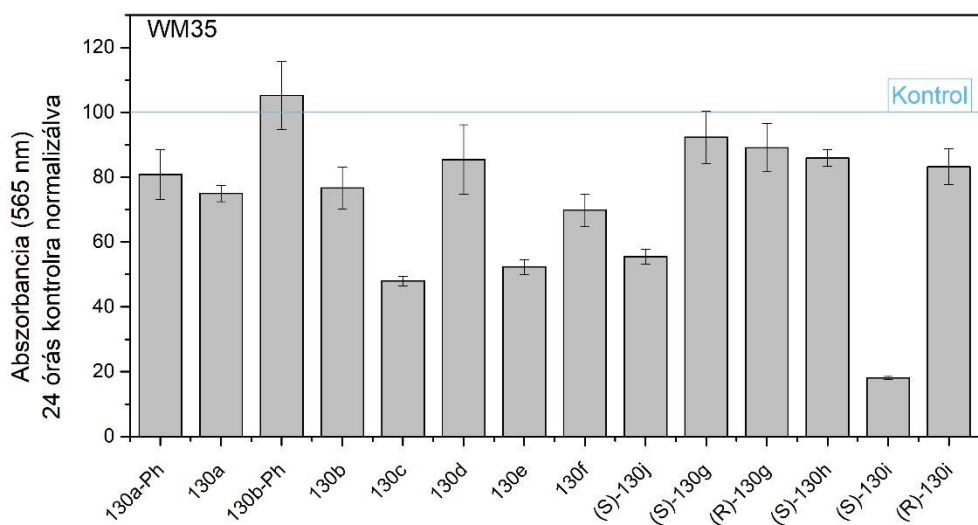
F10. ábra: **124a-f** származékok sejtosztódásgátló hatása A2780 sejtvonalon, 50 μ M-os koncentrációban, 24, 48 és 72 órás inkubációs idővel.



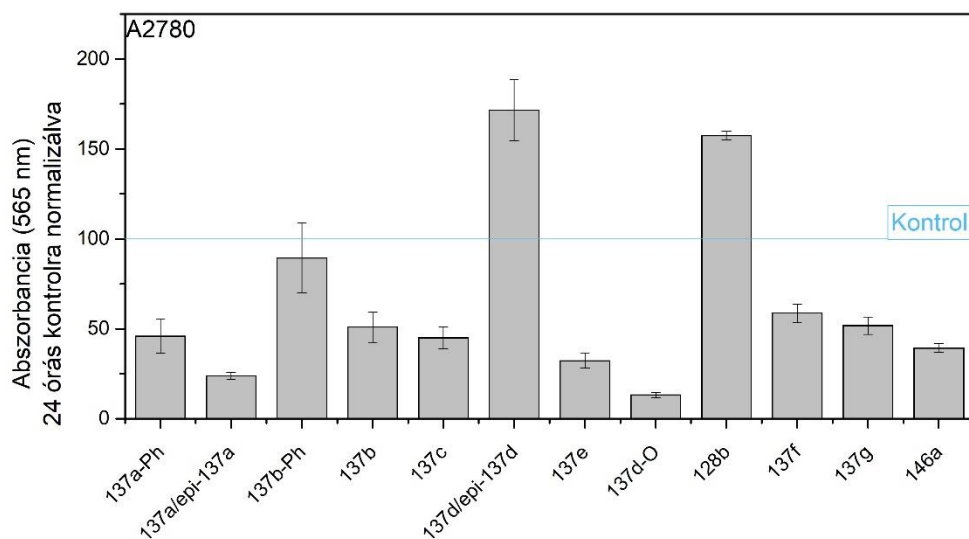
F11. ábra: **124a-f** származékok sejtosztódásgátló hatása WM35 sejtvonalon, 50 μ M-os koncentrációban, 24, 48 és 72 órás inkubációs idővel.



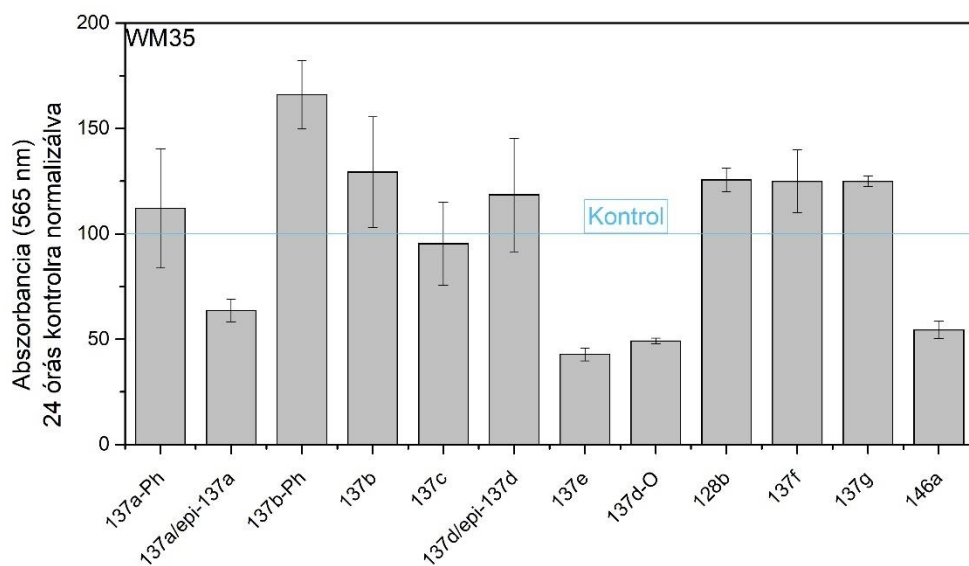
F12. ábra: **130a-j** hidroxiindol-származékok sejtosztódásgátló hatása A2780 sejtvonalon, 50 μ M-os koncentrációban, 24 óras inkubációs idővel



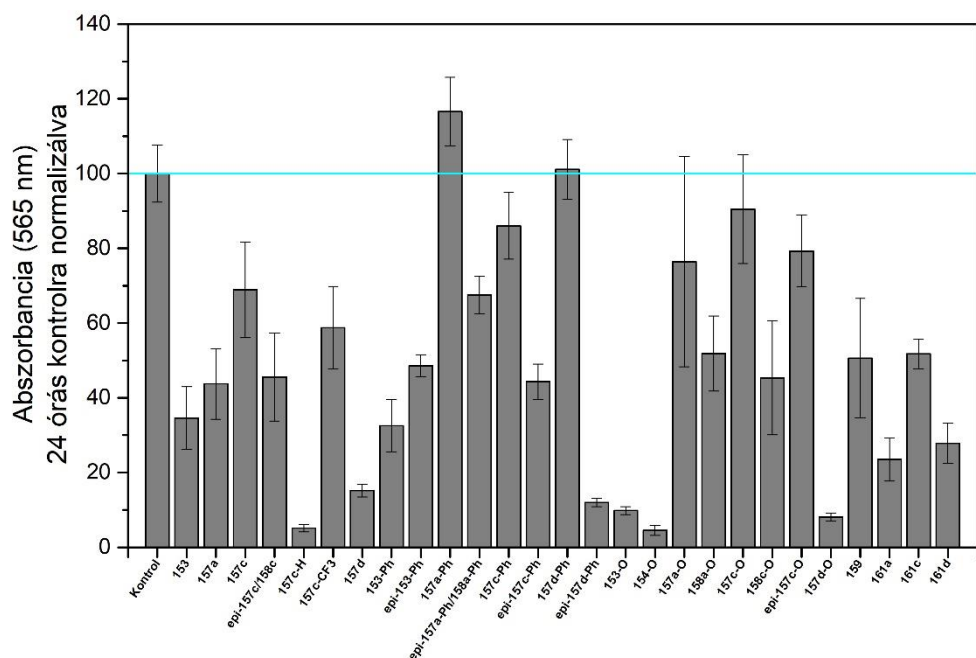
F13. ábra: **130a-j** hidroxiindol-származékok sejtosztódásgátló hatása WM35 sejtvonalon, 50 μ M-os koncentrációban, 24 óras inkubációs idővel



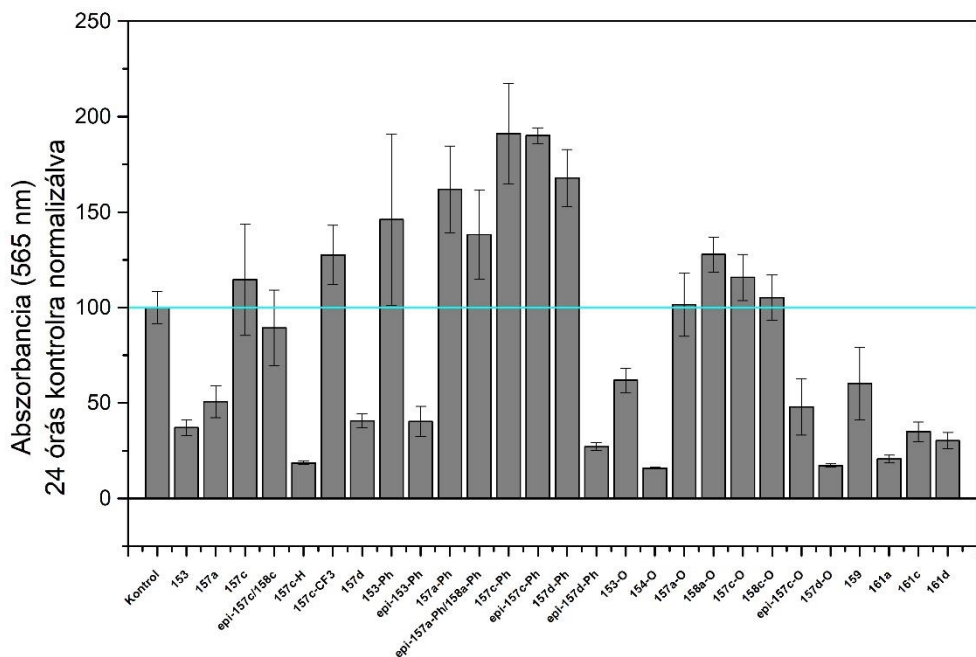
F14. ábra: **137a-g** és **146a** származékok sejtosztódásgátló hatása A2780 sejtvonalon, 50 μ M-os koncentrációban, 24 órási inkubációs idővel



F15. ábra: **137a-g** és **146a** származékok sejtosztódásgátló hatása WM35 sejtvonalon, 50 μ M-os koncentrációban, 24 órási inkubációs idővel



F16. ábra: Piron- (153-154, 159), kumarin- (155a-c, 161a-c) és kinolon-származékok (157d-158d, 161d) sejtosztódásgátló hatása A2780 sejtvonalon, 50 μ M-os koncentrációban, 24 órás inkubációs idővel.



F17. ábra: Piron- (153-154, 159), kumarin- (155a-c, 161a-c) és kinolon-származékok (157d-158d, 161d) sejtosztódásgátló hatása WM35 sejtvonalon, 50 μ M-os koncentrációban, 24 órás inkubációs idővel.