

2H-AZIRINEK ÚJ TÍPUSÚ REAKCIÓI

Doktori (Ph.D.) értekezés

Angyal Anikó

TÉMAVEZETŐK:

Dr. Kanizsai Iván
Avidin Kft.

Prof. Dr. Wölfling János
tanszékvezető egyetemi tanár



Szegedi Tudományegyetem
Természettudományi és Informatikai Kar
Szerves Kémiai Tanszék
SZTE Kémia Doktori Iskola

Szeged

2020

TARTALOMJEGYZÉK

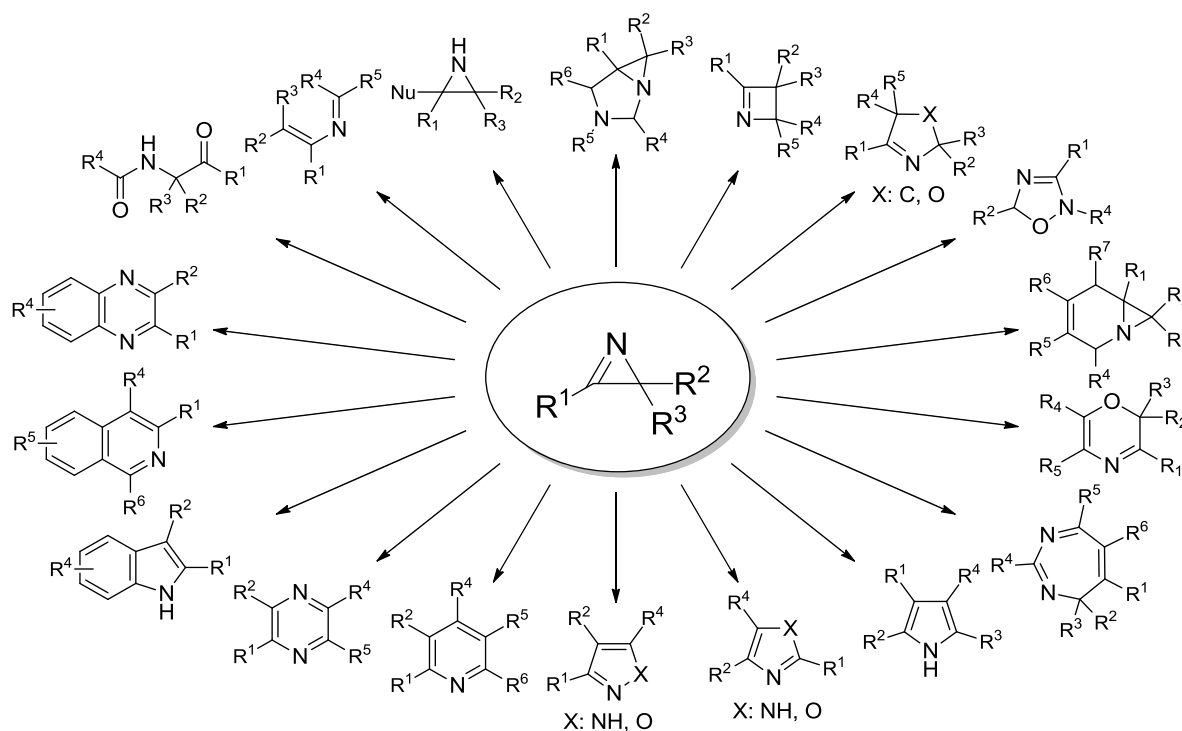
1. Bevezetés	1
2. Irodalmi előzmények.....	4
2.1. Ugi multikomponensű reakció.....	4
2.2. Ugi-Joullié háromkomponensű reakció	7
2.3. <i>N</i> -acilaziridin-2-karboxamidok	10
2.4. 2 <i>H</i> -azirinek cikloaddíciós reakciói	16
2.5. Spirooxindolok	20
2.6. 2 <i>H</i> -azirinek, mint imidazol prekursorok	24
3. Célkitűzés	28
4. Kísérleti eredmények tárgyalása.....	29
4.1. Kiindulási 2 <i>H</i> -azirinek szintézise	29
4.2. <i>N</i> -acilaziridin-2-karboxamidok szintézise	30
4.3. 1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán]oxindol vegyületek szintézise	45
4.4. Tetraszubsztituált imidazolok szintézise	54
5. Általános kísérleti rész	62
6. Részletes kísérleti rész.....	63
7. Összefoglalás	87
8. Summary	92
9. Irodalomjegyzék	97
10. Köszönetnyilvánítás	106
11. Melléklet.....	107

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Boc	<i>tert</i> -Butoxikarbonil
BOP	(Benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-foszfónium-hexafluor-foszfát
Cbz	Benziloxikarbonil
CDI	<i>N,N'</i> -karbonil-diimidazol
Cp	Ciklopentadienil
DBU	1,8-Diazabicyklo[5,4,0]undec-7-én
DCC	<i>N,N'</i> -Diciklohexil-karbodiimid
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamid
DMAP	4-(Dimetilamino)-piridin
DNBA	3,5-Dinitrobenzoesav
EDC	<i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid
EWG	Electron withdrawing group (elektronszívó csoport)
HFIP	Hexafluor-izopropil-alkohol
HOBt	1-Hidroxi-benzotriazol
IPA	Izopropil-alkohol
LA	Lewis acid (Lewis-sav)
MAO-N	Monoamin-oxidáz N
MOM	Metoxi-metilén
MW	Microwave (mikrohullám)
PG	Protective group (védőcsoport)
PyBOP	(Benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidin-foszfónium-hexafluor-foszfát
PTSA	<i>p</i> -Toluolszulfonsav
rt	Room temperature (szobahőmérséklet)
TBAF	Tetrabutyl-ammónium-fluorid
TBHP	<i>tert</i> -Butil-hidroperoxid
TEA	Trietilamin
TFA	Trifluorecetsav
TIPS	Triizopropil-szililéter
TMS	Trimetilszilil
Trt	Trifenilmetil

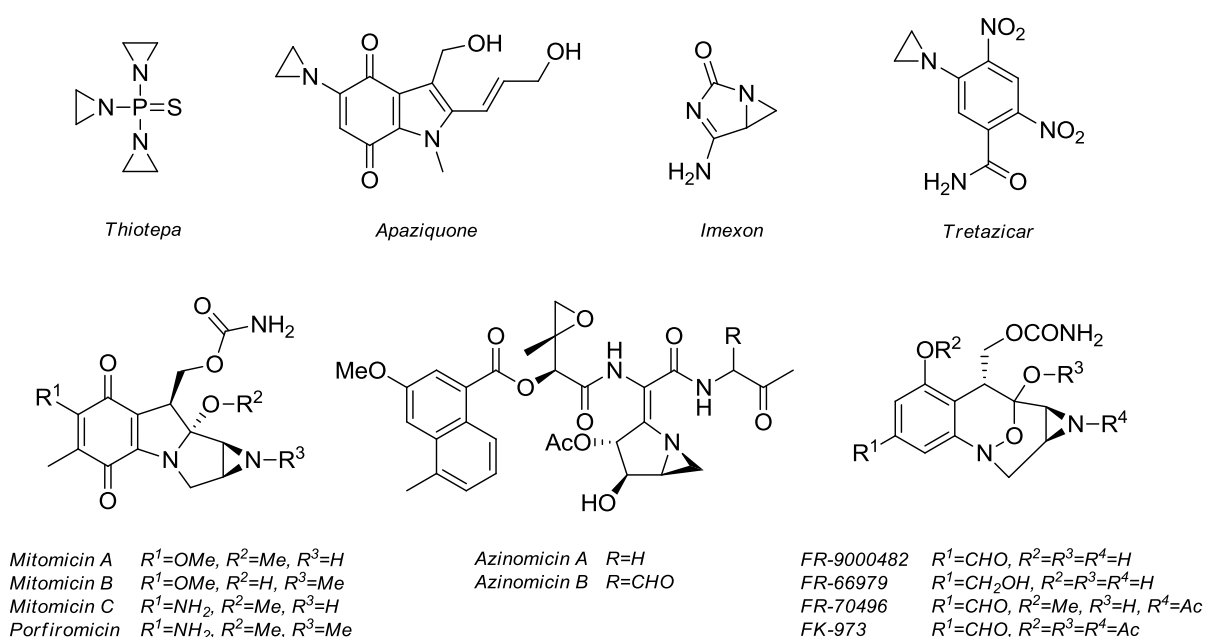
1. Bevezetés

A *2H*-azirinek természetben ritkán, de előforduló stabil, háromtagú, telítetlen nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek.^{1,2} A gyűrűrendszer feszültségéből eredő jelentős mértékű reaktivitásuknak, valamint az ezzel összefüggő szerteágazó átalakítási lehetőségeiknek köszönhetően a szerves kémiai szintetikus eszköztár legértékesebb építőelemei közé tartoznak.³ Termikus vagy fotokémiai gerjesztéssel mindhárom kötés mentén szelektíven nyithatók, mely instabil vinilnitrén, iminokarbén vagy nitrililid intermediereket eredményez. Továbbá a nitrogénatom nemkötő elektronpárja által nukleofilként, a szénatomokon keresztül elektrofilként, az elektronban gazdag π -kötés kihasználásával cikloaddíciós reakciókban dienofilként és dipolarofilként egyaránt viselkedhetnek, lehetőséget kínálva számtalan változatos telített és telítetlen heterociklusos, illetve nyíltláncú vegyületek kialakítására (1. ábra).¹⁻⁶



1. ábra. Néhány fontosabb, *2H*-azirinből is előállítható vázrendszer

Telített származékai, az aziridinek előállítását hasonló élénk érdeklődés övezi, tekintve, hogy a különböző nukleofilekkel kiváló regio- és sztereokontroll mellett végbemenő gyűrűnyitási reakcióik révén számos aminszármazék, többek között α - vagy β -aminosavak és aminoalkoholok királis prekursoraiként szolgálnak.⁷⁻¹² Emellett az utóbbi évtizedekben az aziridinek, mint tumorelles és/vagy antibakteriális hatású végtermékek a gyógyszerkémiai kutatások fókuszába kerültek, mint számos kísérleti fázisban, illetve már klinikai alkalmazásban lévő szintetikus és természetes vegyület igazoltan farmakofór szerkezeti motívumai (2. ábra).^{13,14} A citotoxikus hatást alkilálószerként fejtik ki azáltal, hogy a humán vagy bakteriális DNS kettős lánc között keresztkötéseket létesítenek, mely apoptózishoz vezet.

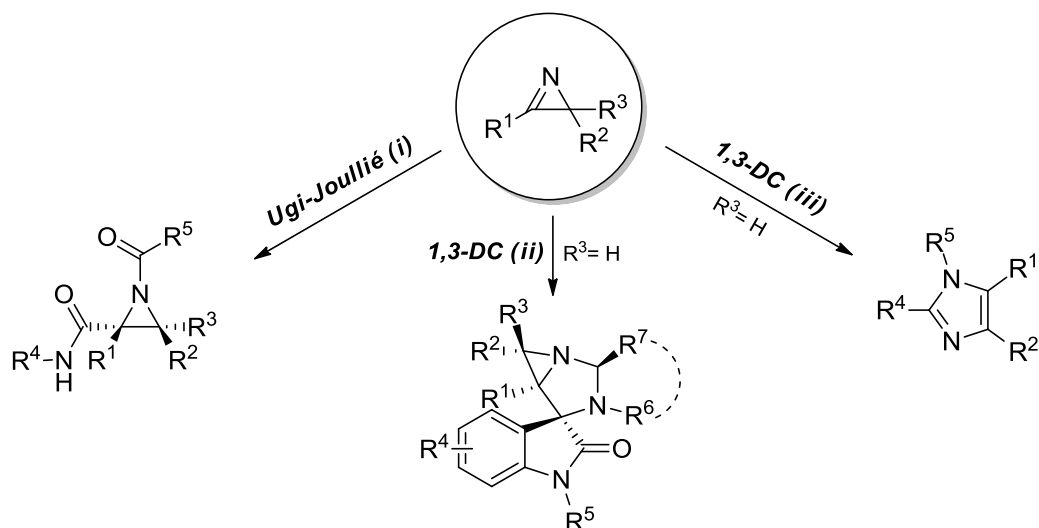


2. ábra. Biológiai aktív természetes és szintetikus aziridin származékok

A szerves és gyógyszerkémiai kutatások egyik fő törekvése a nagy tagszámú és diverzitású molekulakönyvtárak hatékony felépítését kínáló módszerek fejlesztése. Ezen igénynek eleget téve az olyan sokoldalú prekursorok, mint a *2H*-azirinek újfajta alkalmazási lehetőségeinek tanulmányozása – akár új aziridinvázis vegyületek vagy más biológiai releváns, kiemelt jelentőségű heterociklusok szintézise céljából – ma is aktuális.

A doktori disszertációmban a *2H*-azirinek három, korábban ismeretlen átalakítását mutatom be (3. ábra);

- (i) az *Ugi-Joullié* háromkomponensű reakció *2H*-azirinekre történő kiterjesztését, mellyel az *N*-acilaziridin-2-karboxamid vegyületcsalád egylépéses szintézise valósítható meg,
- (ii) egy *2H*-azirinek és izatinokból képzett azometin-ilidek *1,3-dipoláris cikloaddícióján* (*1,3-DC*) alapuló háromkomponensű reakciót, mellyel egy új, aziridinnel kondenzált *spirooxindol-imidazolidin* vázrendszer alakítható ki, valamint
- (iii) a *2H*-azirinek és nitronok *1,3-dipoláris cikloaddíciós* reakcióját, mely tetraszubsztituált *imidazolok* új megközelítésű szintézisét teszi lehetővé.



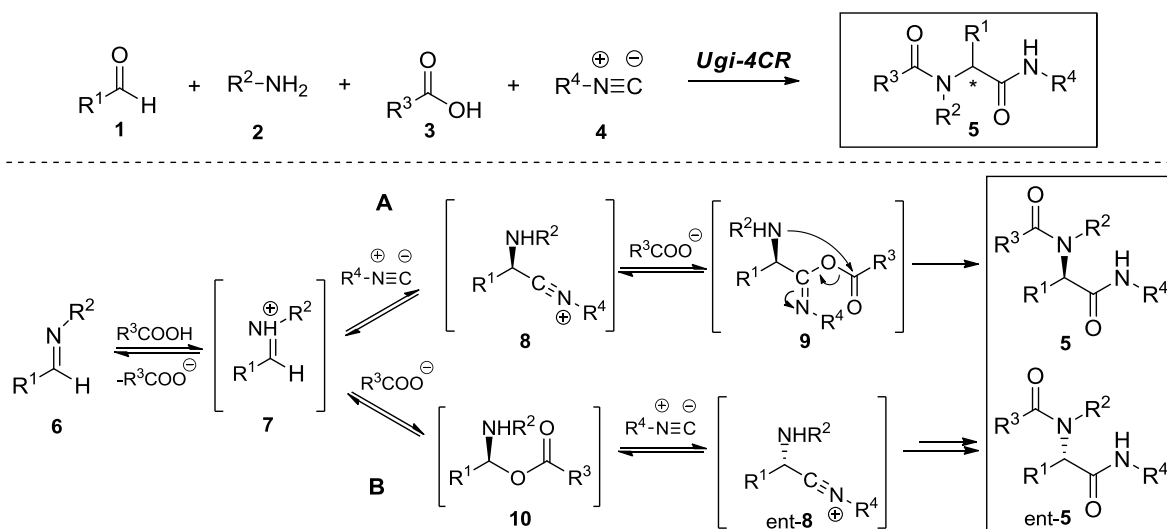
3. ábra. A *2H*-azirinek doktori disszertációmban bemutatott új átalakításai

2. Irodalmi előzmények

2.1. Ugi multikomponensű reakció

A multikomponensű reakciók (MCRs) olyan egyedényes eljárások, melyek három vagy több kiindulási komponens kaszkád reakcióján keresztül egy olyan új molekulát eredményeznek, melyben az összes kiindulási "építőelem" szerkezeti motívuma megtalálható. Ezen kombinatorikus szerves kémiai módszerek alkalmazásával lehetőség nyílik többlépéses, konvergens vagy lineáris szintézisek egy lépésben történő megvalósítására, nagy tagszámú, szerkezetileg komplex és diverz vegyületkönyvtárak rövid időn belüli létrehozására.^{15–18}

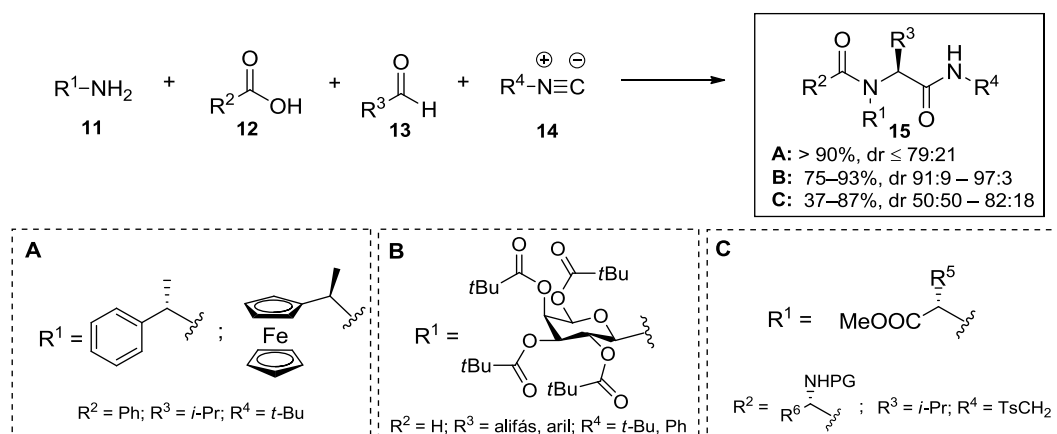
Az izocianid alapú multikomponensű reakciók (I-MCRs) széles körben alkalmazott módszerek gyógyszerkémiailag releváns nyílt láncú és heterociklusos, természetes és mesterséges vegyületek szintézisére.¹⁹ Az egyik legintenzívebben tanulmányozott képviselője az Ugi négykomponensű reakció (Ugi-4CR, Ivar Ugi, 1959),²⁰ mellyel **1** aldehidek, **2** aminok, **3** karbonsavak és **4** izocianidok kombinálásával az **5** α-acilamino karboxamid származékok állíthatók elő egy új sztereogén centrum kialakulása közben (4. ábra).²¹ A reakció első lépésében a **6** imin képződik, melyet a **3** karbonsav aktivál. Az izocianid **7** imínium ionra történő addíciójából a **8** nitrílium köztitermék jön létre, mely a rendszerben lévő karboxilát anionnal stabilizálódva a **9** α-adduktot eredményezi (A út). Végül intramolekuláris 1,4-(O→N) acilvándorlás (Mumm-átrendeződés) vezet az **5** termékhez.²² Megjegyzendő, hogy az imin elektrofil karakterének további növelésére Lewis-savak, például TiCl₄, Sc(OTf)₃ vagy Yb(OTf)₃ is alkalmazhatók.^{23,24} Egy alternatív reakciómechanizmus szerint a **7** imínium ionra



4. ábra. Az Ugi-4CR mechanizmusa

a kevésbé térgátolt irányból a karboxilát anion is támadhat (**B** út).²⁵ Az így kialakuló **10** intermedier az izocianidddal S_N2 mechanizmuson keresztül reagálva egy ellentétes konfigurációjú ent-**8** nitríliumot eredményez, amely az előzőekben ismertett reakciólépések révén az ent-**5** terméket szolgáltatja.

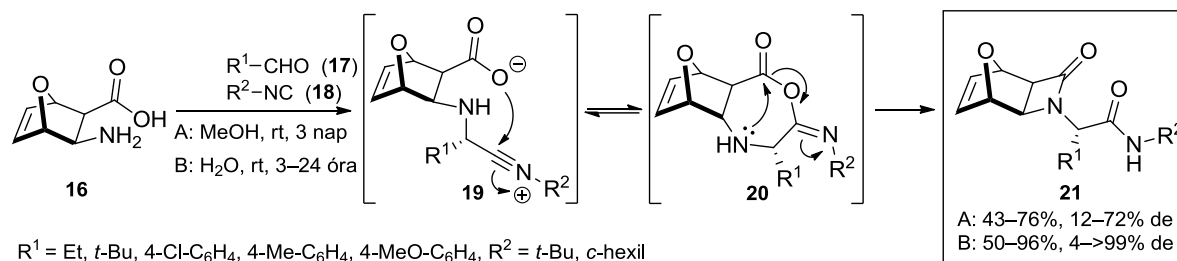
Katalitikus enantioszelektív Ugi-4CR megvalósítására egyetlen példa ismert (2018).²⁶ Az újonnan kialakuló sztereogén centrum kontrollálását az ellentétes konfigurációjú végtermékhez vezető kompetitív **B** reakcióúton túl az imin sztereoszelektív aktiválása is nehezíti, mivel a katalizátor elektrofil centrumáért az imin mellett az erős komplexképző és nukleofil sajátságú amin komponens, valamint az Ugi-4CR által preferált poláris protikus oldószer is verseng.^{25,27} Ezzel szemben királis kiindulási komponensek alkalmazásával megvalósított diasztereoselektív Ugi reakcióra több szakirodalmi példa található, azonban jelentős aszimmetrikus indukció csak királis aminosavakkal érhető el.^{15,21,28–30} Ugi (*S*)-1-fenetilamin és (*R*)-1-ferrocenil-etilamin felhasználásával az Ugi-4CR diasztereoselektivitásának oldószer-, hőmérséklet- és koncentrációfüggését vizsgálta (5. ábra, **A**). A legnagyobb diasztereomer arányokat (dr) metanolban, 0 °C-on, híg oldatban (<0,05 M) érte el.^{31–34} Kunz és kutatócsoportja királis komponensként galaktopiranozil-amin származékot vezetett be, melyet alacsony hőmérsékleten (-78 °C, THF), ZnCl₂ katalizátor jelenlétében, hangyasavval, alifás és aromás aldehidekkel és izocianidokkal kombinálva kiváló diasztereoselektivitással állította elő a megfelelő **15** vegyületeket (5. ábra, **B**).³⁵ Módszerük célja optikailag aktív (*R*)- α -aminosavak szintézise volt, melyet a **15** Ugi-termékek kétlépéses savas hidrolízisével – az *N*-glikozidos (N-R¹) és az *N*-formil, majd az amid (N-R⁴) kötés hasadása révén – valósítottak meg. *N*-védett α -aminosavak és α -aminoészterek alkalmazásával dipeptidek nyerhetők (5. ábra, **C**).³⁶ Érdeklőség, hogy míg a diasztereoselektivitást az α -aminoészter oldallánca (R⁵) nagymértékben befolyásolja, az aszimmetrikus indukcióhoz a királis savkomponens nem járul hozzá.



5. ábra. Diasztereoselektív Ugi-4CR királis aminosavakkal

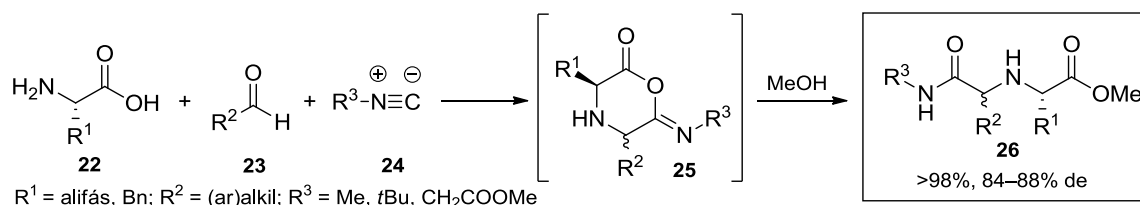
Bifunkciós β -amino- vagy γ -keto-karbonsavból kiindulva – a nitrílium ion intramolekuláris stabilizációján alapulva – a klasszikus Ugi-reakció β - és γ -laktámok diasztereoszelektív szintézisére is kiterjeszthető (Ugi-4C-3CR; Ugi négycentrumú-háromkomponensű reakciók). Fülöp és kutatócsoportja a **16** di-*exo* oxanorbornén-vázás β -aminosavat különböző aldehidekkel és izocianidokkal reagáltatva a **21** triciklusos β -laktámokat állította elő (6. ábra).³⁷ A feltételezett mechanizmus szerint a **19** nitrílium-ion intramolekuláris stabilizációját követően a héttagú **20** intermedier keletkezik, melyből Mumm-átrendeződéssel intramolekuláris gyűrűkontrakció vezet a **21** β -laktámhoz. A reakció vizes közegben hasonló hozammal és diasztereoszelektivitással rövidebb idő alatt végbemegy, mely az átmeneti állapotok hidrogénkötésekkel megvalósuló nagyobb stabilizációjával^{38,39} magyarázható. A reakció alifás és aliciklusos β -aminosavakkal mono- és biciklusos β -laktámokat eredményez.^{40–}

42



6. ábra. Diasztereoszelektív Ugi-4C-3CR β -laktám szintézis

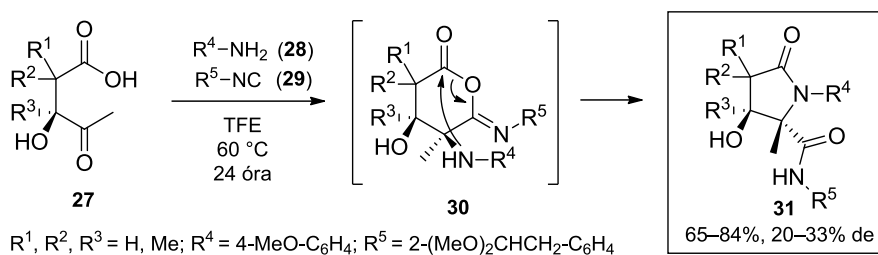
Érdekesség, hogy α -aminosavak esetében az intermolekuláris stabilizáció szintén végbemegy, azonban Mumm-átrendeződés és gyűrűfeszült 2-oxoaziridin képződés helyett a **25** hattagú köztitermék az oldószerként jelen lévő metanollal reagálva a **26** α,α' -iminodikarbonsav származékokat adja.⁴³ A magas hozammal és diasztereoszelektivitással lejáró reakció az ötcentrumú-négykomponensű Ugi-reakciók egyik példája (Ugi-5C-4CR) (7. ábra).



7. ábra. Diasztereoszelektív Ugi-5C-4CR α -aminosavval

Kobayashi és kutatócsoportja a királis **27** γ -keto-karbonsavakból kiindulva jó hozammal, de mérsékelt diasztereoszelektivitással a **31** β -hidroxi- γ -laktámokat állította elő (8. ábra).⁴⁴ Később a proteáz inhibitor omuralid totálszintézisének részlépéseként a reakció

diasztereoselektivitását a **27** levulinsav-származék hidroxil funkciós csoportjának védésével (nagyobb térkitöltés elérésével) jelentősen megnövelték (de >90%).^{45,46}

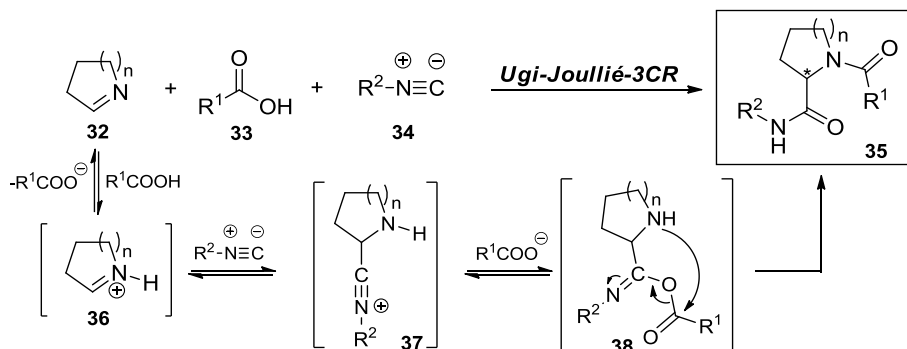


8. ábra. Diasztereoselektív Ugi-4C-3CR γ -laktám szintézis

Megjegyzendő, hogy a nitrílium intermedier a karboxilát anion helyett inter- vagy intramolekuláris módon más *N*-, *S*- vagy *O*-nukleofilekkel is stabilizálódhat. Ezen alapulva az utóbbi évtizedekben számos módosított Ugi-reakció jelent meg, melyek változatos aromás és telített heterociklusok szintézisét lehetővé téve nagymértékben hozzájárultak az izocianid-alapú multikomponensű reakciókkal képezhető vegyületek strukturális sokféleségének bővítéséhez.⁴⁷

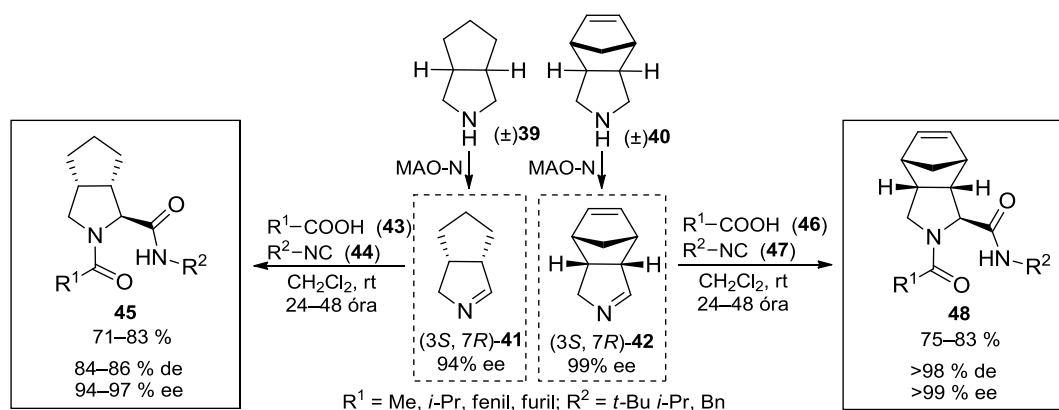
2.2. Ugi-Joullié háromkomponensű reakció

Az 1980-as évek elején Joullié pirrolin (**32**, $n=1$), **33** karbonsavak és **34** izocianidok felhasználásával a biológiailag releváns **35** *N*-acilezett prolinszármazékok egy új típusú Ugi-négycentrumú háromkomponensű (U-4C-3CR) reakcióval megvalósított szintéziséről számolt be (9. ábra).^{48,49} Az Ugi-Joullié néven ismertté vált reakció során a nitrílium köztitermék az eddig ismertetett példákhoz hasonlóan – a klasszikus Ugi-4CR mechanizmusát követve – karboxiláttal stabilizálódik. A ciklusos imin reakciópartner tekintetében az irodalomban öttagú-,^{50–52} hattagú-,^{50,53–55} és héttagú gyűrűk^{50,51,56} alkalmazása ismert, melyeket a legtöbb esetben gyűrűs szekunder aminok *in situ* oxidációjával (gyakran *N*-klórozáson keresztül), laktámok redukciójával vagy aminoalkinek hidroaminálásával állítanak elő.⁵⁷



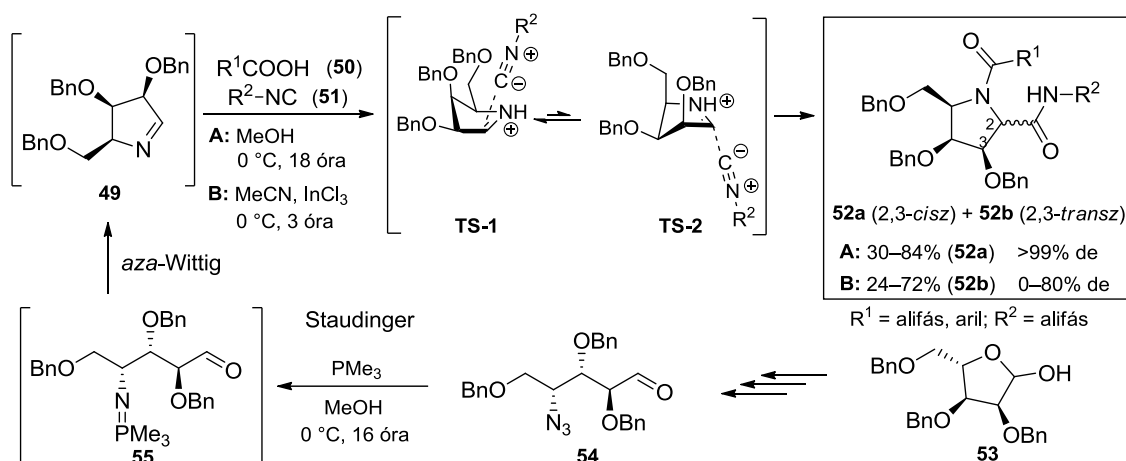
9. ábra. Ugi-Joullié-4C-3CR mechanizmusa

A klasszikus Ugi-reakcióval szemben az Ugi-Joullié reakció apoláris oldószerekkel egyaránt kompatibilis, azonban a reakció diasztereoselektivitását az oldószer polaritása nagymértékben befolyásolhatja.⁵⁸ Orru és kutatócsoportja az optikailag aktív **41** és **42** pirrolinek, karbonsavak és izocianidok diklórmétánban történő kombinálásával egy magas hozamú és diasztereoselektivitású Ugi-Joullié reakciót dolgozott ki (10. ábra).⁵³ A **39** és **40** racém pirrolidin származékok biokatalitikus oxidatív deszimmetrizálásával nyert **41** és **42** ciklusos iminekre az izocianid addíciója a kevésbé térgátolt irányból valósult meg, *transz* **45** és **48** termékek képződéséhez vezetve. Megjegyzendő, hogy a nagyobb térigényű **42** pirrolin magasabb diasztereoselektivitást eredményezett (>98% de), míg a karbonsav és izocianid komponensek kémiai minősége a reakció sztereokémiai kimenetelét nem befolyásolta. A multikomponensű reakciók gyógyszerkémiai alkalmazhatóságát szemlélteti, hogy a szerzők a **41** pirrolinból kiindulva a hepatitisz C vírus NS3 proteáz inhibitor telaprevir 24 lépéses szintézisét Passerini-3CR/Ugi-Joullié-3CR kulcslépések által 11 lépésre csökkentették.⁵⁹



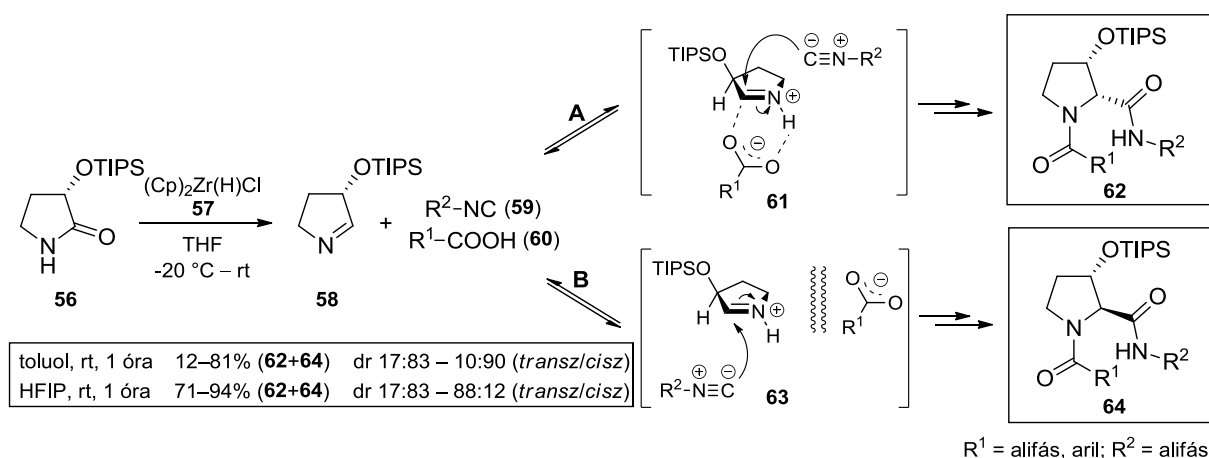
10. ábra. Diasztereoselektív Ugi-Joullié-3CR királis pirrolinekkel

Overkleeft és kutatócsoportja az **53** L-ribóz származékból nyert **54** azidoaldehyd tandem Staudinger/aza-Wittig reakciójával képzett **49** gyűrűs imin, **50** karbonsavak és **51** izocianidok Ugi-Joullié reakciójával az **52** multisubsztituált pirrolidin származékokat állította elő (11. ábra).^{60,61} Meglepő módon a reakció metanolban, additív hozzáadása nélkül *cisz*-diasztereospecifikus. Az izocianid térgátoltabb irányból történő addícióját a szerzők elektrosztatikus okokra vezették vissza; az imínium-ionra addicionálódó izocianidot a benziloxi-csoportok **TS-1** átmeneti állapot esetén stabilizálhatják.⁶² A reakció körülményeinek változtatása azonban szignifikáns hatással van a diasztereomer arányra. Lewis-savak (például InCl_3 , ZnCl_2 , HgBr_2) hozzáadása, a hőmérséklet növelése, valamint a koncentráció csökkentése a *cisz* termék mellett a **52b** 2,3-*transz*-pirrolidin képződését is eredményezi. Érdekesség, hogy a reakció apoláris oldószerekben Lewis-savak alkalmazása mellett is *cisz*-szelektív.



11. ábra. Diasztereodivergens Ugi-Joullié-3CR királis D-lixo-pirrolinnel

Az Ugi-Joullié reakció oldószerfüggésére egy további érdekes példa az **56** laktámból Schwartz reagenssel előállított **58** sziloxi-pirrolin diasztereodivergens reakciója, mely az előző példához hasonlóan apoláris oldószerekben (toluol, DKM) *cis* **62** főterméket eredményez, míg a poláris hexafluor-izopropanol vagy trifluoretanol alkalmazásakor a *transz* **64** izomer keletkezik (12. ábra).⁵⁸ A feltételezett reakciómechanizmus szerint apoláris oldószerekben az imin aktivációját követően a Coulomb kölcsönhatással stabilizált **61** kontakt ionpár jön létre, mellyel az izocianid addíciója S_N2 átmeneti állapoton keresztül a sziloxicsoport irányából valósulhat meg, *cis* terméket eredményezve (12. ábra, A reakcióút). Ezzel szemben poláris közegben a solvatáció eredményeként a **63** oldószer-szeparált ionpár keletkezik, mely a *transz* termék képződéséhez vezet (12. ábra, B reakcióút). Érdekesség, hogy a reakció diasztereoselektivitását az izocianid kémiai minősége is befolyásolja; elektronszegény aromás izocianidokkal az alkalmazott oldószertől függetlenül a reakció *cis*-szelektív.



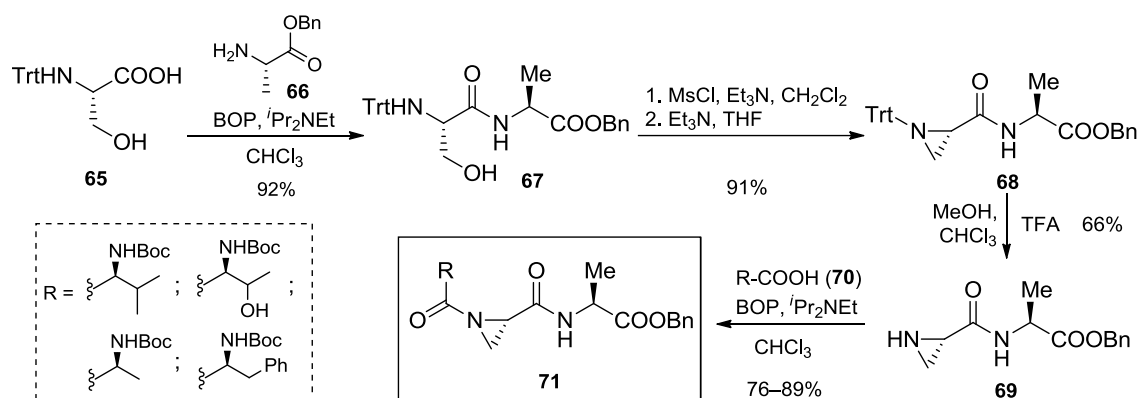
12. ábra. Diasztereodivergens Ugi-Joullié-3CR királis sziloxi-pirrolinnel

Fontos kiemelni, hogy a szakirodalomban a farmakológiai szempontból ígéretes gyűrűs aminosavszármazék *N*-acilaziridin-2-karboxamid vegyületcsalád előállítását célzó, *2H*-azirin alapú Ugi-Joullié reakció meglepő módon nem ismert.

2.3. *N*-acilaziridin-2-karboxamidok

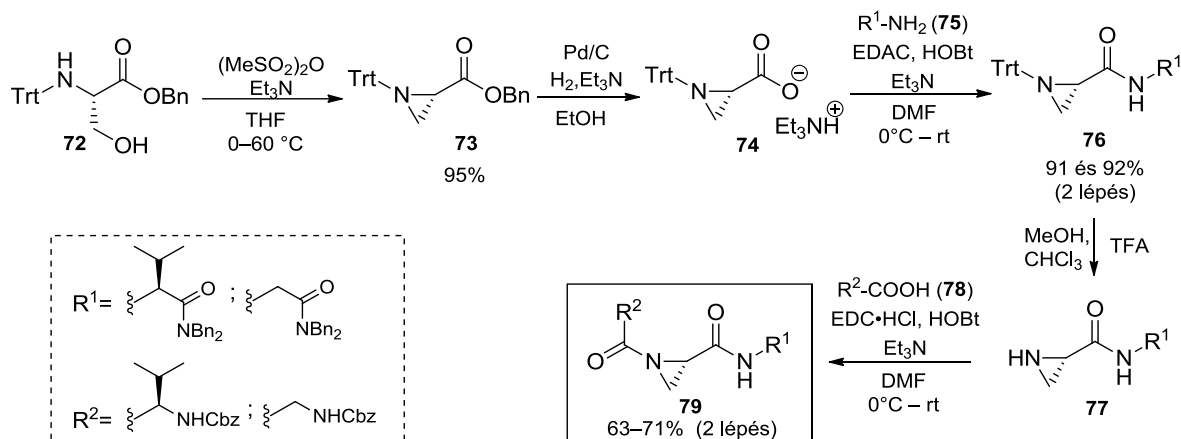
A nem proteinogén *1H*-aziridin-2-karbonsav (Azy) a legkisebb ciklusos aminosav. Ezen természetben ritkán előforduló¹⁴ merev alegység felhasználásával számos *N*-acilaziridin-2-karboxilát és 2-karboxamid származékot állítottak elő, melyek többek között a malária, a *Leishmania*-fertőzés vagy az afrikai álomkór terápiáját célozva különféle humán és parazitális cisztein proteázok hatékony irreverzibilis inhibitorainak bizonyultak.^{63–74} (Az irreverzibilis kölcsönhatás mechanizmusa az aziridin gyűrű és a fehérje aktív centrumában található cisztein oldallánc tiol funkciós csoportja között megvalósuló gyűrűnyitási reakción alapul.⁶⁴) Kiemelendő, hogy Schirmeister és kutatócsoportja nagyszámú *N*-szubsztituátlan- és *N*-acilezett aziridinil-peptidet szintetizált, melyek közül több vegyület is jelentős, esetenként nanomólos koncentrációjú papain, rodesain, klosztripain, falcipain és katepszin (cisztein proteázok) inhibitor aktivitást mutatott.^{68–74}

Az *N*-acilaziridin-2-karboxamidok előállítására rendkívül kevés, kizárólag többlépéses eljárások ismertek a szakirodalomban.^{75–86} A leggyakrabban alkalmazott szintetikus startégiák védett szerin vagy treonin aminosavakból indulnak ki, melyek során az aziridin gyűrű kiépítése az aminosav hidroxil funkciós csoportjának kihasználásával, a gyűrűhöz kapcsolódó amid kötések kialakítása pedig hagyományos peptidkapcsolási technikákkal történik.^{78–83} Az aminosav alapú megközelítésre egy kiváló példa a **71** Azy-csoportot tartalmazó tripeptidek ötlépéses előállítása (13. ábra). Gin és kutatócsoportja a reakciósor első lépésében a **65** *N*-tritol-szerin és a **66** alanin-benzilészter felhasználásával, BOP kapcsolószer segítségével a **67** dipeptidet képezte, melyből metánszulfonát-észterré alakítást követően intramolekuláris S_N2 reakcióval a **68** *N*-tritolaziridin intermediert nyerte.^{81,82} A tritol védőcsoport TFA-val történő eltávolítását követően az aziridin gyűrű *N*-acilezését az első lépés során alkalmazott peptidkapcsolási módszerrel különböző Boc-védett aminosavakkal végezte.



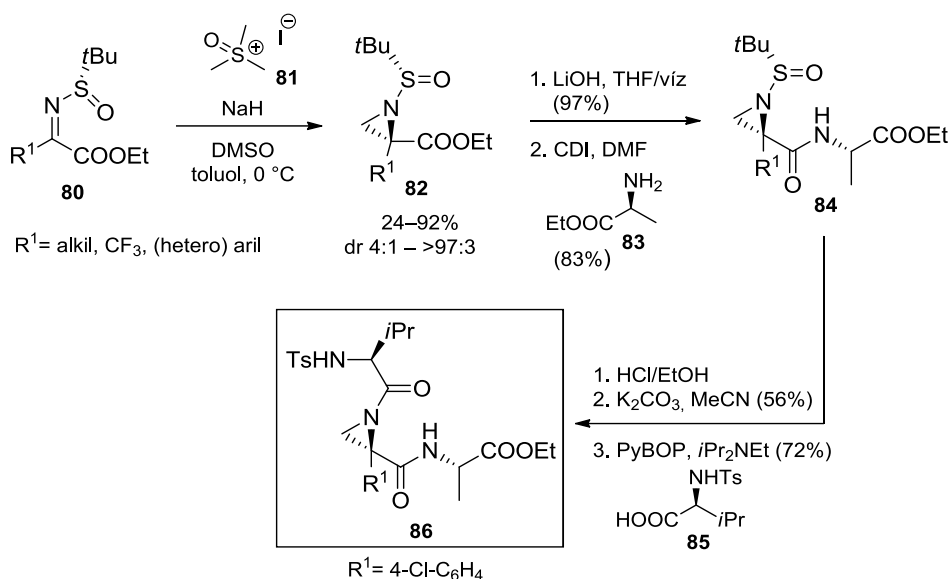
13. ábra. *N*-acilaziridin-2-karboxamidok aminosav alapú előállítása I.

Az előbb ismertetett szintetikus stratégia hátránya, hogy az aziridin egyik diverzitási pontja, a 2-karboxamid szubsztituens, az első lépésben kerül kialakításra. Spork és Donohoe a reakciólépések sorrendjén változtatva a **72** *N*- és *C*-védett szerinből kiindulva elsőként a gyűrűzárást végezte el, melyet az észtercsoport redukzív debenzilezése követett (14. ábra).⁸³ A karboxamid szubsztitensek kiépítése a **74** kulcsintermedierből három lépésben, klasszikus kapcsolási technikát (EDC/HOBt) alkalmazva történt.



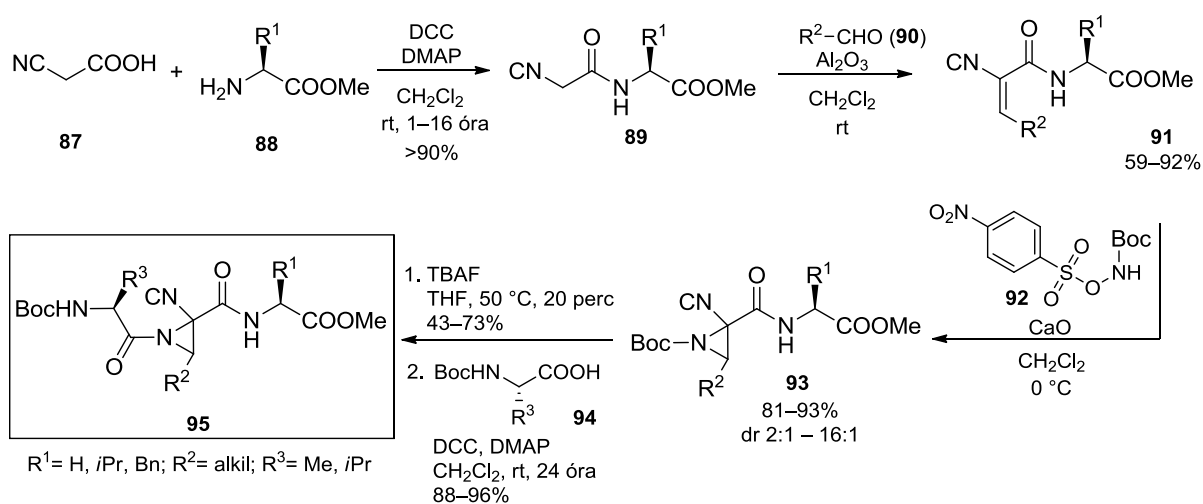
14. ábra. *N*-acilaziridin-2-karboxamidok aminosav alapú előállítása II.

Marsini és csoportja az aziridin gyűrűt az enantiotiszta **80** *N*-*tert*-butánszulfonil-ketimin-észter és a **81** trimetilszulfonórium jodidból nátrium-hidriddel *in situ* előállított dimetiloxoszulfónium-metilid aza-Corey–Chaykovsky reakciójával képezte (15. ábra).⁸⁴ A magas diasztereoselektivitással előállított **82** etil-aziridin-2-karboxilát származékok alkalmazhatóságát demonstrálva az egyik vegyületet ezt követően klasszikus peptidkapcsolással, majd a szulfonilcsoport savas hidrolízisével, végül egy újabb amidkötés kialakításával a **86** *N*-acilaziridin-2-karboxamiddá alakította. A módszer előnye, hogy az R^1 szubsztituens révén nagyobb diverzitású aziridinek előállítása valósítható meg.



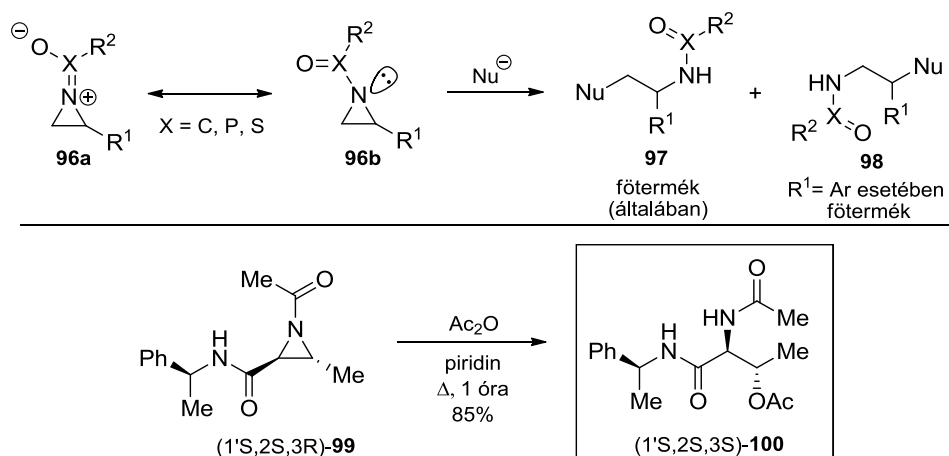
15. ábra. *N*-acilaziridin-2-karboxamidok előállítása *N*-szulfinil-ketiminészterekből

Tardella és kutatócsoportja egy olyan alternatív szintézismódszert dolgozott ki, mellyel változatosabb szubsztitúciós mintázatú *N*-acilaziridin-2-karboxamidok nyerhetők.^{85,86} A **87** ciánecetsav és **88** α -aminoészter kapcsolásával képzett **89** aktív metilénecsoportot tartalmazó ciánacetamidokból különböző aldehidekkel elsőként a **91** Knoevenagel termékeket állította elő, melyeken az elektrofil aminálószer **92** noziloxikarbamáttal kalcium-oxid jelenlétében, mérsékelt-jó diasztereoselektivitással aziridin gyűrűt alakított ki (16. ábra). A céltermék **95** *N*-acilaziridin-2-karboxamid származékokhoz a Boc védőcsoport eltávolítása után DCC kapcsolószerrel, egy újabb α -aminosav egység felhasználásával jutott el.



16. ábra. *N*-acilaziridin-2-karboxamidok előállítása ciánacetamidokból

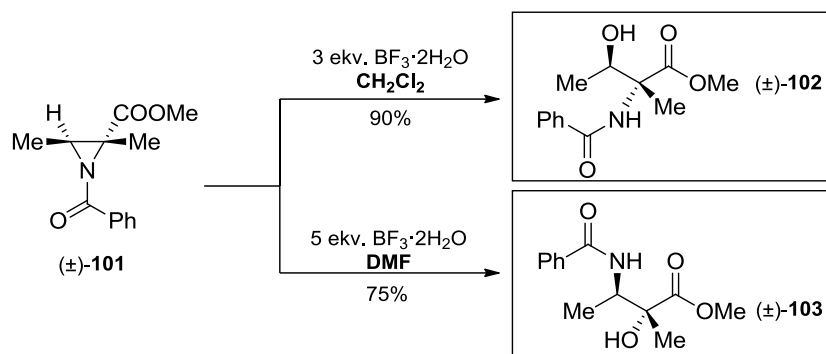
A molekulában lévő nagy gyűrűfeszültségből (a ciklopropánéhoz hasonlóan 26–27 kcal/mol) eredően az aziridinek változatos nitrogéntartalmú vegyületek prekursoraiként alkalmazhatók, mely különböző nukleofilekkel végbemenő gyűrűnyitási reakciókkal szemben mutatott fokozott reakcióképességnek köszönhető.¹ A gyűrűfelfnyílási készséget azonban az aziridin elektronikus sajátsága jelentősen befolyásolja. Míg az *N*-szubsztituálatlan, illetve *N*-alkil-aziridinek reaktivitása viszonylag alacsony („*aktiválatlan aziridinek*”), a nitrogénatomon elektronszívó szubsztituensek, úgymint acil-, szulfonil-, szulfinil-, foszforil- vagy foszfinilcsoportok jelenléte nagymértékben növelik a vázrendszer reaktivitását („*aktivált aziridinek*”).⁸⁷ Az aktiválás főként induktív effektusra vezethető vissza, mivel a gyűrűfeszültség további növekedése miatt az amidát-szerű mezomer határszerkezet (17. ábra) kialakulása nem kedvezményezett.¹³ Megjegyzendő, hogy a gyűrűnyitás a legtöbb esetben Lewis- vagy Brønsted-sav katalízissal is elősegíthető.^{8,13,87} Nem szimmetrikusan szubsztituált aktivált aziridineknél két regioizomer képződhet, azonban a nukleofil támadás – az arilaziridinek kivételével – legtöbbször a sztérikusan kedvezőbb szénatomon valósul meg,¹³ melyre egy szemléletes példa a **99** *N*-acilaziridin-2-karboxamid származék ecetsavanhidriddel végrehajtott gyűrűnyitása (17. ábra).⁸⁸ Az S_N2 mechanizmust követő, inverzióval járó reakció érdekessége, hogy annak ellenére, hogy a nukleofil támadás elektronikus szempontból a C-2 szénatomon várható, a gyűrűnyitás sztérikus okok miatt kizárólag a **100** L-allo-treonin analógot eredményezi.



17. ábra. Aktivált aziridinek gyűrűnyitása

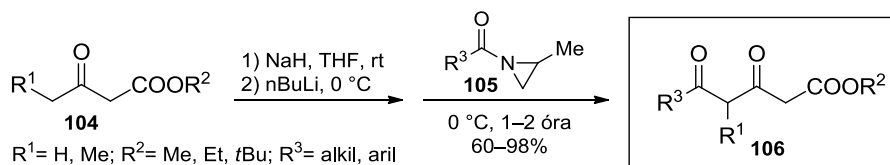
A gyűrűnyitás regioszelektivitását az aziridin gyűrű szubsztitúciós mintázatán és a támadó nukleofil reakciópartner kémiai minőségén túl az alkalmazott reakciókörülmények is befolyásolhatják.¹¹ Papa és Tomasini a (±)-**101** multisubsztituált *N*-acil-aziridin vízzel történő gyűrűfelfnyílását vizsgálva, a reakciót BF₃·2H₂O Lewis-sav jelenlétében, több oldószerben végrehajtva például azt tapasztalta, hogy míg diklórmétánban kiváló hozammal a (±)-**102** α-

hidroxi- β -aminosav származék keletkezik, dimetil-formamidban a regioizomer (\pm)-**103** β -hidroxi- α -aminosav analóg képződik (18. ábra).⁸⁹



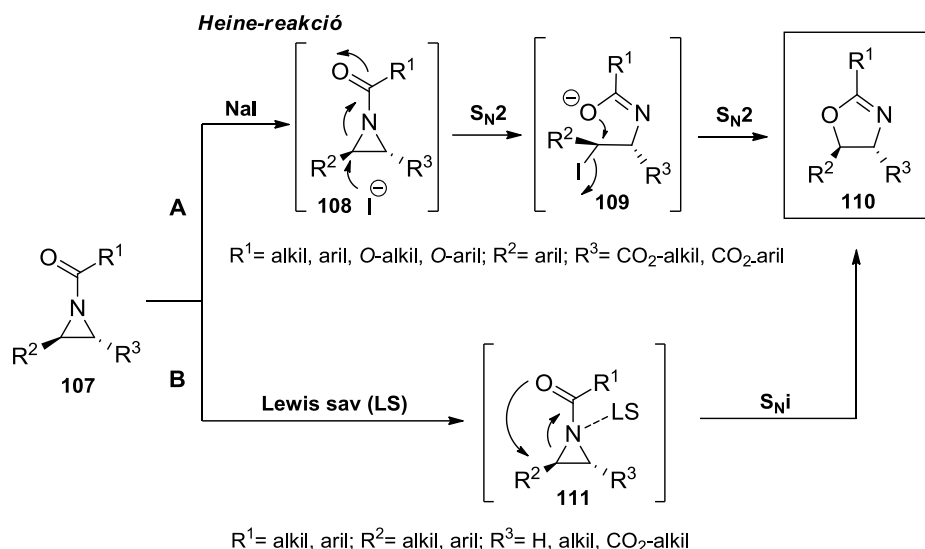
18. ábra. A reakciókörülmények hatása az *N*-acilaziridinek gyűrűnyitásának regioszelektivitására

Lygo a **104** β -ketoészterből képzett dianionnal különböző **105** *N*-acilaziridineket reagáltatva gyűrűfelnyílás helyett a **106** diketoészter származékok képződését tapasztalta (19. ábra).⁹⁰ Ez a β -ketoészterek *C*-acilezésére alkalmas újfajta regioszelektív reakció egy szemléletes példa arra, hogy hard nukleofilek alkalmazásakor az *N*-acilaziridinek acildonorként szolgálhatnak.



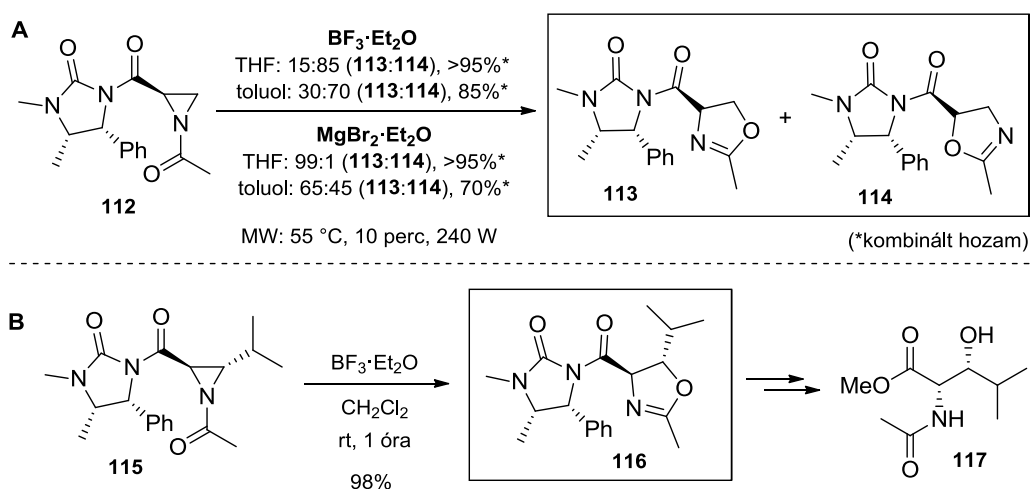
19. ábra. *N*-acilaziridinek, mint acildonorok

A változatos gyűrűnyitási reakciók mellett az *N*-acilaziridinek jellegzetes átalakítási lehetősége az oxazolinná történő izomerizáció, amely termikus és savas (Lewis- és Brønsted-savak) körülmények között, illetve nukleofilek (pl.: NaI, NaSCN) részvételével (Heine reakció) is lejátszódhat.¹¹ Az oxazolinná alakítás sztereospecifikus, az alkalmazott körülményektől függetlenül a konfiguráció retenciójával jár, mely a reakció mechanizmusával magyarázható.^{91–93} Az acetonban, acetonitrilben és a 2-propanolban hatékony⁹⁴ Heine reakcióban^{95,96} két egymást követő, inverzióval járó S_N2 reakciólépés, a jodid vagy tiocianát anionnal megvalósuló gyűrűnyitás, majd intramolekuláris gyűrűzárás eredménye a retenció (20. ábra, **A**). Lewis-savak ($BF_3 \cdot Et_2O$ ^{97,98} vagy azafil $MgBr_2$, $Zn(OTf)_2$, $Sn(OTf)_2$ és $Cu(OTf)_2$ fém sók^{93,99,100}) alkalmazásakor a **111** átmeneti állapoton keresztüli S_Ni mechanizmus szolgáltatja a **107** aziridinnel megegyező konfigurációjú **110** oxazolint (20. ábra, **B**).



20. ábra. Az *N*-acilaziridinek oxazolinná történő izomerizációja

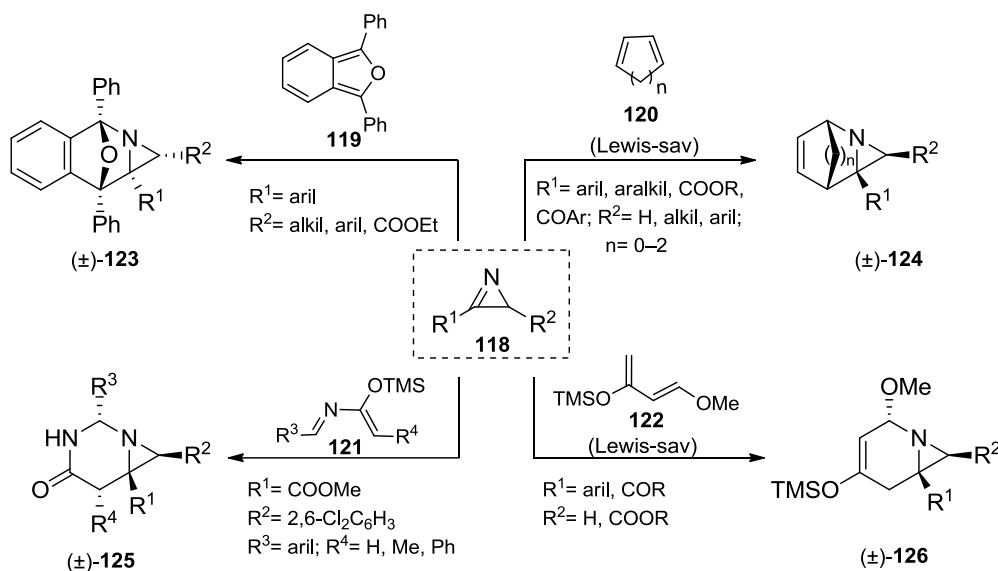
A gyűrűbővítés regioszelektivitását a kiindulási aziridin szubsztitúciós mintázata és az alkalmazott reakciókörülmények egyaránt befolyásolják, melyet a **112** és **115** *N*-acilaziridin-2-karboxamidok oxazolinná alakítása kiválóan szemléltet. Cardillo és kutatócsoportja **112** *N*-acilaziridinből kiindulva különböző oldószerek és Lewis-savak felhasználásával a **113** és **114** regioizomerek változó arányú keverékét kapták, azonban míg tetrahydrofuran oldószerben egy ekvivalens $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ alkalmazása a **114** oxazolin képződésének kedvezett, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ Lewis-sav mellett szinte kizárólag a **113** izomer keletkezett (21. ábra, A).¹⁰¹ Emellett jelentős oldószerhatást is tapasztaltak, mivel a tetrahydrofuran toluolra cserélése mindkét sav esetében a szelektivitás csökkenését eredményezte. Érdekesség, hogy az izopropil-csoporttal szubsztituált **115** analóg átalakítása $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ felhasználásával kizárólag a nem várt izomert, a **117** *szin*-acetil-hidroxi-leucin prekurzoraként szolgáló **116** oxazolint eredményezte (21. ábra, B).¹⁰²



21. ábra. *N*-acilaziridin-2-karboxamidok oxazolinná történő izomerizációjának regioszelektivitása

2.4. 2H-azirinek cikloaddíciós reakciói

A feszült gyűrűrendszernek és az elektronban gazdag C=N kettős kötésnek köszönhetően a 2H-azirinek változatos cikloaddíciós reakciók 2π elektron donorai.^{1,2,4,5,103,104} Dienofil komponensként többek között (benzo)furánnal,^{105–108} nyílt láncú és ciklikus diénnel,^{107–113} azadiénnel,¹¹⁴ illetve Danishefsky diénnel^{107,109,110,115,116} a reakciópartnerek szubsztituáltságának függvényében normál és inverz elektronigényű Diels-Alder reakciókban egyaránt részt vesznek, a (±)-**123**–**126** azabiciklo[4.1.0]heptán-vázis vegyületeket eredményezve (22. ábra). A [4+2]-cikloaddíciók a (benzo)furánnal végbemenő reakciók kivételével *endo* szelektívek, a dienofil az azirint a kevésbé térgátolt⁵ oldaláról közelíti meg. A Diels-Alder reakciók elektronvonzó csoportokkal 2-, illetve 3-szubsztituált azirinek esetén a leghatékonyabbak, azonban Lewis-savakkal (például MgCl_2 , ZnCl_2 , YbCl_3 felhasználásával) az alkil és aril-szubsztituált azirinek reakciói elősegíthetők.^{109–111,116}

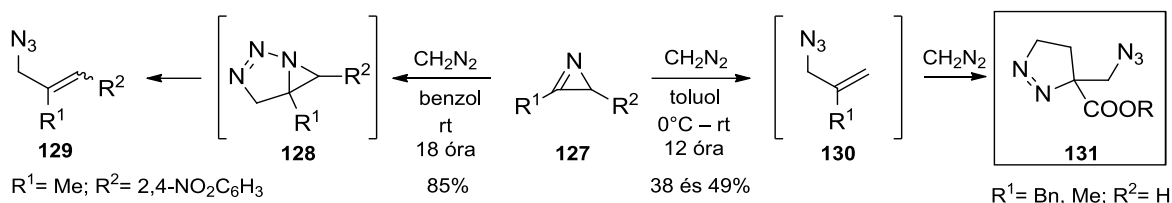


22. ábra. 2H-azirinek Diels-Alder reakciói

A Diels-Alder reakcióval szemben az azirinek, mint dipolarofilek 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói kevésbé tanulmányozottak, csupán a következő néhány diazometán, nitril-oxid és azometin-ilid dipólokkal végrehajtott átalakításuk ismert.

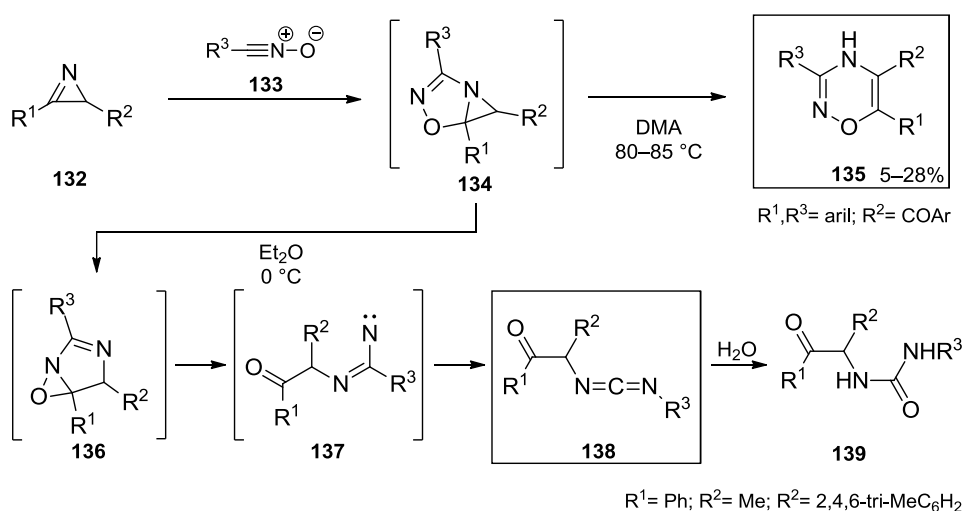
2H-azirinek és diazometán 1,3-dipoláris cikloaddíciójáról elsőként Logothetis számolt be.¹¹⁷ A **127** diszubsztituált azirin és diazometán reakciója azonban a várt **128** triazolin cikloaddukt spontán átrendeződésével a **129** allil-azid képződéséhez vezetett (23. ábra). Érdekes, hogy a C-2-es helyzetben szubsztituálatlan azirinből keletkező **130** allil-azid egy

újabb *in situ* cikloaddíciós lépésben vesz részt, a **131** 4,5-dihidro-3*H*-pirazol származékot szolgáltatva (23. ábra).¹¹⁸



23. ábra. 2*H*-azirinek és diazometán 1,3-dipoláris cikloaddíciója

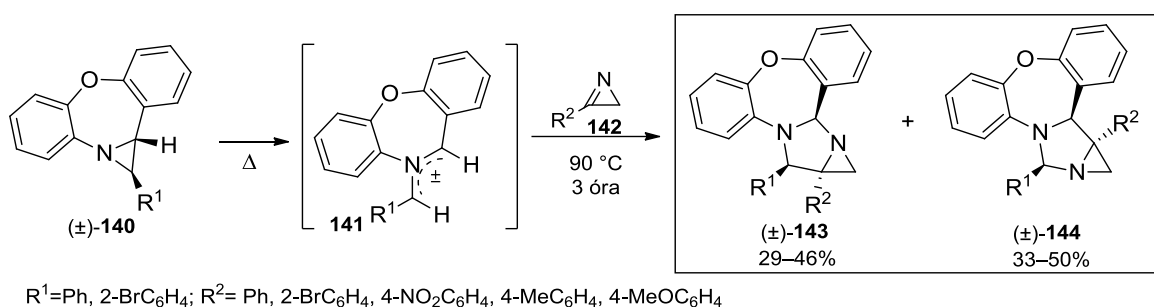
A nitril-oxidok 4π -elektronrendszere is részt vehet 1,3-dipoláris cikloaddícióban 2*H*-azirinnel, azonban a keletkező **134** cikloaddukt ebben az esetben is instabil, a reakciókörülmények függvényében kétféle módon rendeződik át. Míg 0 °C-on egy izomerizációs lépést követő gyűrűfelnyílást, majd az R^3 -csoport 1,2-migrációját követően a **138** karbodiimid képződéséről számoltak be,¹¹⁹ addig magasabb hőmérsékleten a **135** 4*H*-1,2,4-oxadiazin képződése ismert (24. ábra).¹²⁰



24. ábra. 2*H*-azirinek és nitril-oxidok 1,3-dipoláris cikloaddíciója

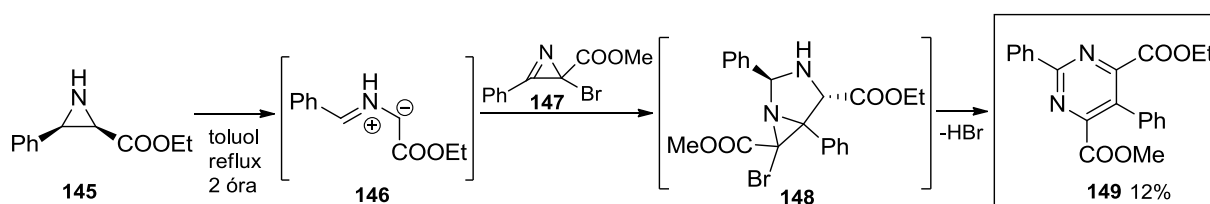
A változatos szintetikus alkalmazhatóságuknak köszönhetően az azometin-ilidek az egyik legintenzívebben kutatott 1,3-dipólok.^{121–125} Habár ismertek közöttük stabil származékok, általában *in situ* módon állíthatók elő¹²¹ (1) aziridinek termikus gyűrűnyitásával,^{126,127} (2) α -aminosavakból képzett iminek dekarboxileződésén keresztül,^{128–130} (3) iminium sók deprotonálásával,^{131,132} (4) oxazolin intermediereken keresztül¹³³ vagy (5) szililamin származékok deszililezésével.^{134,135} A 2*H*-azirinekkel végbemenő 1,3-dipoláris cikloaddíciójuk egyik példája a **140** aziridinből termikus úton képzett **141** dibenzoxazepínium W-ilid és a **142** aril-szubsztituált azirin oldószer nélküli reakciója, mely a (\pm)-**143** és (\pm)-**144**

regioizomer cikloadduktok közel 1:1 arányú, jó hozamú, *endo*-szelektív képződését eredményezi (25. ábra).¹³⁶



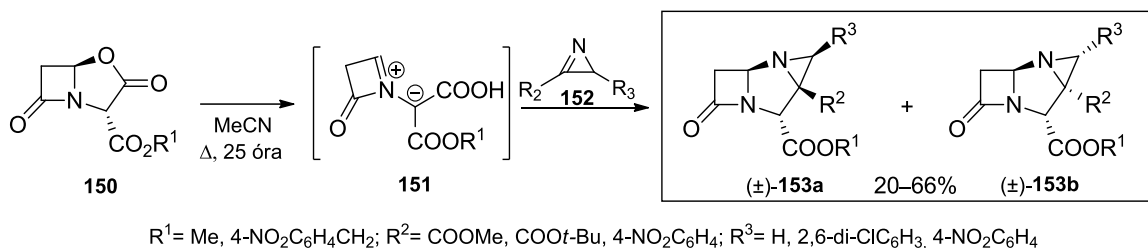
25. ábra. 2*H*-azirinek és azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciója I.

A hasonló módon aziridinből képzett **146** azometin-ilid és a **147** 2-brómazirin reakciója ezzel szemben instabil **148** cikloaddukthoz vezet, melyből konszekutív gyűrűbővítési, HBr eliminációs és aromatizációs reakciólépéseken keresztül alacsony hozammal a **149** pirimidin származék képződik (26. ábra).¹¹⁸



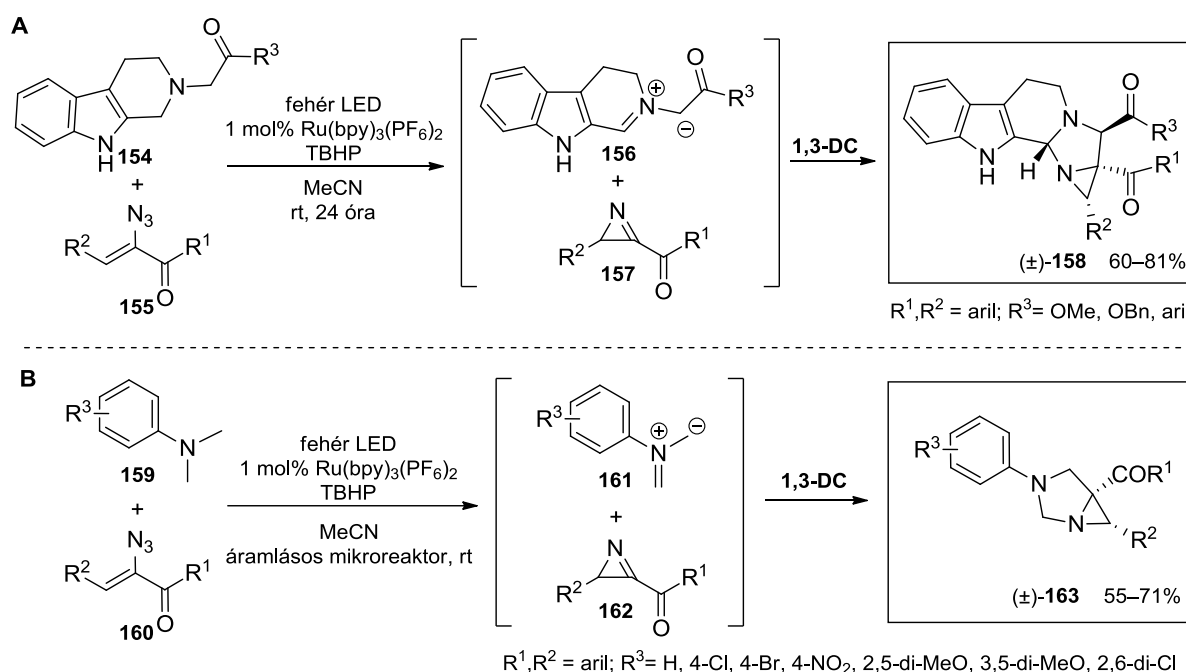
26. ábra. 2*H*-azirinek és azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciója II.

Gallagher és kutatócsoportja a **150** β-laktám-vázis oxazolidinonból termikus úton képzett **151** azometin-ilid és a **152** mono-, illetve diszubsztituált 2*H*-azirinek 1,3-dipoláris cikloaddícióját vizsgálta (27. ábra).¹³⁷ A reakciók – *in situ* dekarboxileződést követően – a (±)-**153a** *endo* és (±)-**153b** *exo* triciklusos β-laktám származékok keverékének alacsony-közepes hozamú, regioszelektív képződését eredményezték.



27. ábra. 2*H*-azirinek és azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciója III.

Maurya és kutatócsoportja egy újszerű, látható fény vezérelt fotokaszád katalízist dolgozott ki, mellyel az 1,3-dipoláris cikloaddíció azometin-ilid és azirin reaktánsai a **154** 1,2,3,4-tetrahidro- β -karbolinból és **155** α -keto-vinilazidból $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ katalizátor jelenlétében fehér fénnel *in situ* generálhatók (28. ábra, A).¹³⁸ A katalizátor szerepe kettős, a **154** *tercier* amin azometin-iliddé oxidálásában és a **155** vinil-azid fotoszenzibilizált, **157** azirinné alakulásában egyaránt részt vesz. A cikloaddíciós lépés a várt (\pm)-**158** β -karbolin származékokat kiváló (a legtöbb esetben teljes) regio- és diasztereoselektivitással szolgáltatta. A szerzők a reakciót később *N,N*-dimetil-anilinekre, mint azometin-ilid prekursorokra kiterjesztve a (\pm)-**163** *N*-aril-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hexán származékok diasztereoselektív szintézisét is megvalósították (28. ábra, B).¹³⁹

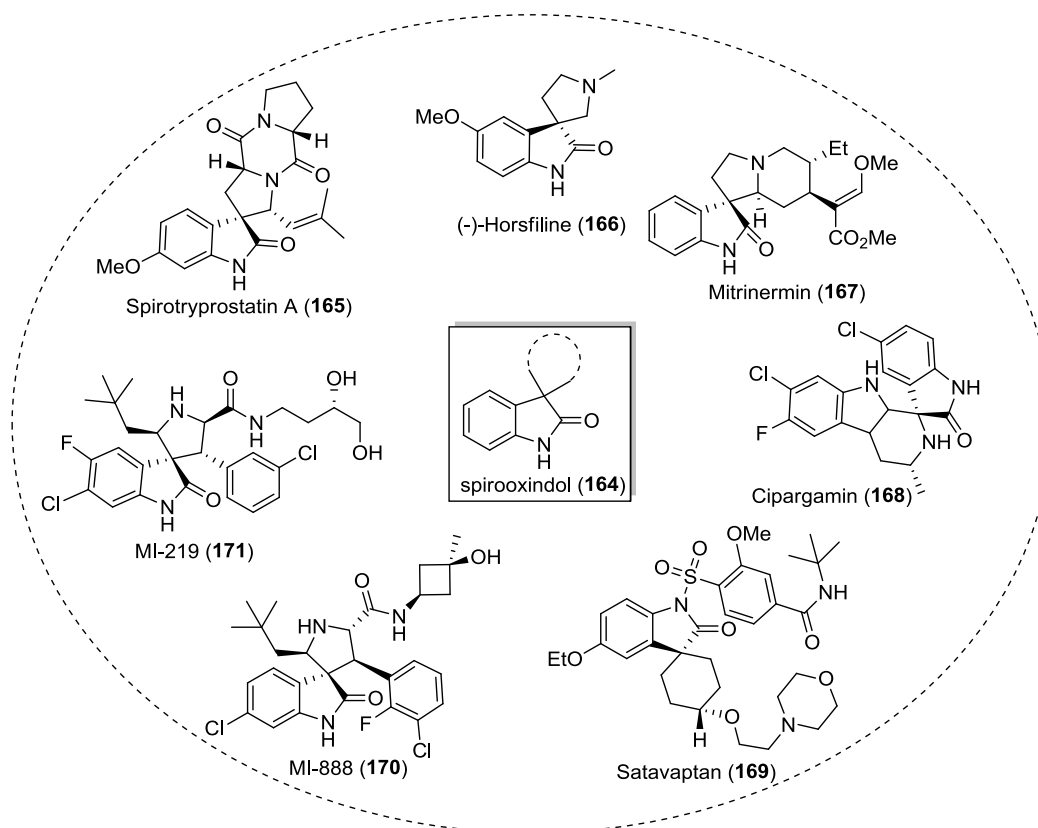


28. ábra. 2*H*-azirinek és azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciója IV.

Fontos kiemelni, hogy a 2*H*-azirinek oxindol-alapú azometin-ilidekkel vagy nitronokkal végrehajtott 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióit a szakirodalom nem ismerteti, így ezen reakciók megvalósíthatóságának tanulmányozása indokoltnak tűnt. Mivel az átalakítások egy új aziridinnel kondenzált spirooxindol vázrendszerhez, illetve tetraszubsztituált imidazolok keletkezéséhez vezettek, így a spirooxindolok jelentősége mellett a már ismert azirin alapú imidazolszintézisek áttekintése is nélkülözhetetlen.

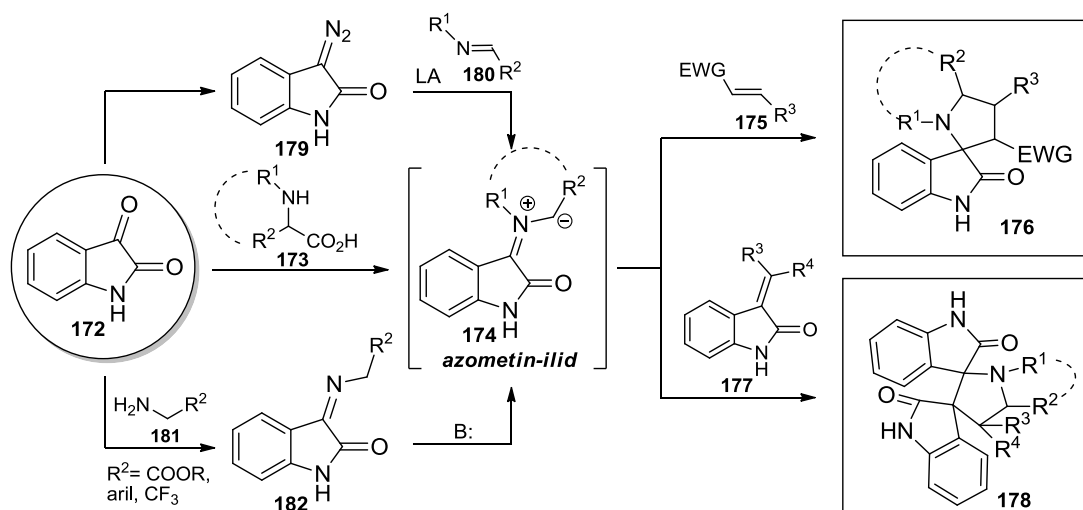
2.5. Spirooxindolok

A spirooxindol molekularész (**164**) amellett, hogy számos természetes alkaloid, mint például a Spirotryprostatin A (**165**),¹⁴⁰ a (-)-Horsfiline (**166**)¹⁴¹ és a Mitrinermin (**167**)¹⁴² alapváza, kiemelt figyelemmel bír a gyógyszerkutatás területén (29. ábra).^{143–146} A nagyszámú, változatos farmakológiai aktivitást mutató szintetikus spirooxindolok közé tartozik többek között a maláriaellenes Cipargamin (**168**),¹⁴⁷ a HDM2 antagonist MI-219 (**171**),¹⁴⁸ a p53/MDM2 antagonist MI-888 (**170**)¹⁴⁹ vagy a vazopresszin-2 receptor antagonist Satavaptan (**169**).¹⁵⁰



29. ábra. Néhány természetes és szintetikus spirooxindol származék

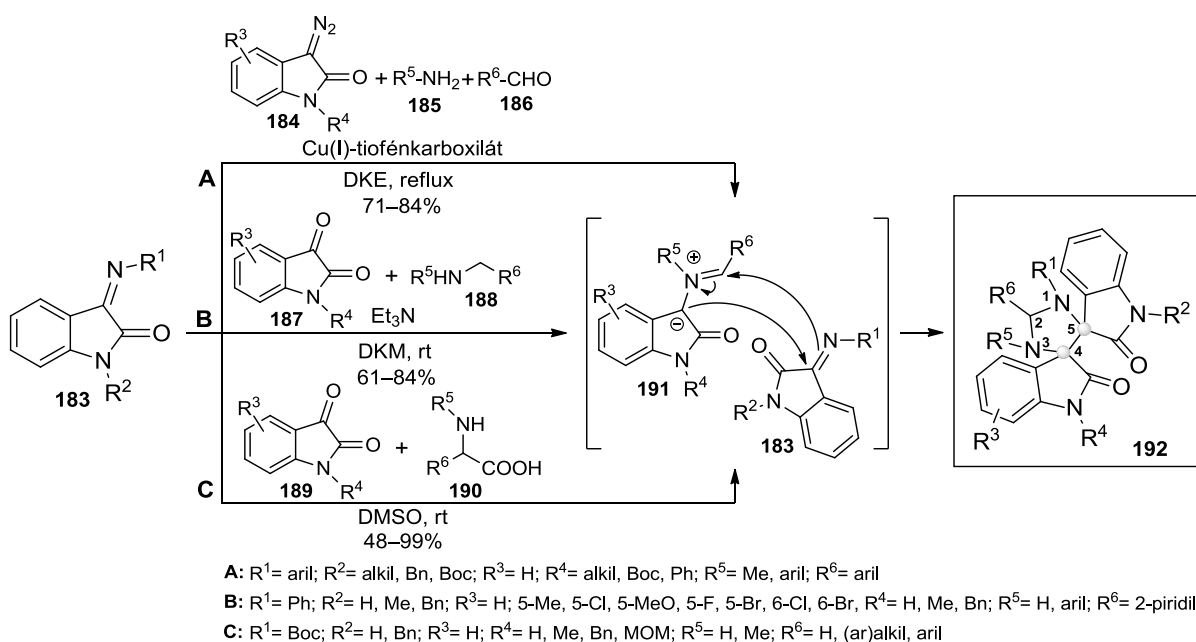
A spirooxindolok egyik leginkább tanulmányozott képviselői a spirooxindol-pirrolidinek. Ezen ígéretes biológiai potenciállal bíró vegyületsalád szintézise leggyakrabban a **172** izatinok, **173** α -aminosavak és **175** aktivált alkének között végbemenő, dekarboxilatív kondenzációval *in situ* képződő **174** azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddícióján alapuló multikomponensű reakcióval történik (30. ábra).^{151–155} A módszer az izatinból származtatott **177** alkén dipolarofilekkel a **178** dispirooxindolok előállítására is kiterjeszthető.^{156–158} Az ilidképzés alternatív úton, a **179** diazoamid és **180** iminek Lewis-sav katalizált reakciójával,^{159,160} vagy aktív metilénsoporttal rendelkező **181** iminből kiindulva báziskatalízissal is megvalósítható.^{161–164}



30. ábra. Spirooxindol-pirrolidinek általános előállítási módjai

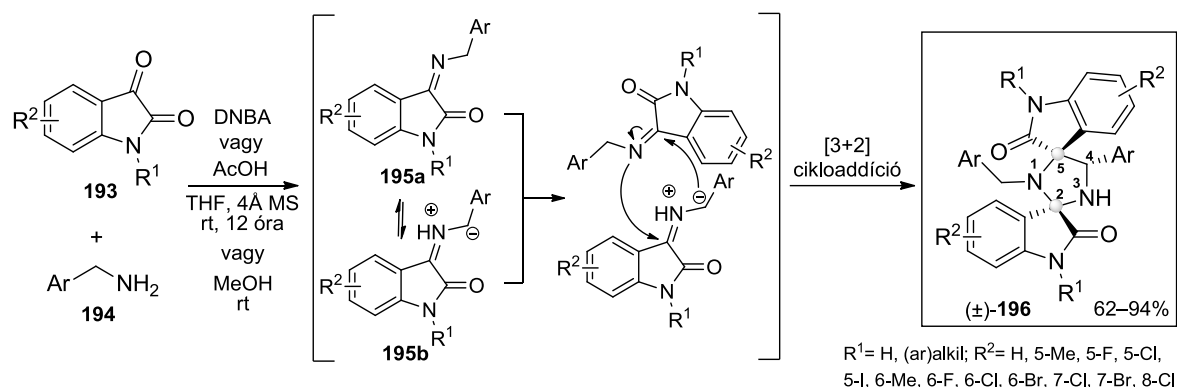
Dipolarofil komponensként elektronvonzó csoporttal szubsztituált, aktivált imineket alkalmazva az előbb ismertett szintetikus stratégiák a meglepő módon kevésbé tanulmányozott (di)spirooxindol-imidazolidinek előállítására is adaptálhatók.^{159,160,165–170}

Az izatinból származtatott **183** ketimin a különböző módon képzett **191** azometin-ilidekkel reagálva a **192** dispirooxindol-imidazolidin származékokat eredményezi (31. ábra).^{160,165,169} Mindhárom multikomponensű reakció azonos regioizomerhez vezet, azonban csak az egyik eljárás („A” reakció) biztosít teljes diasztereoselektivitást. Megjegyzendő, hogy a termékek abszolút konfigurációját a közlemények nem, vagy nem egyértelműen ismertetik.



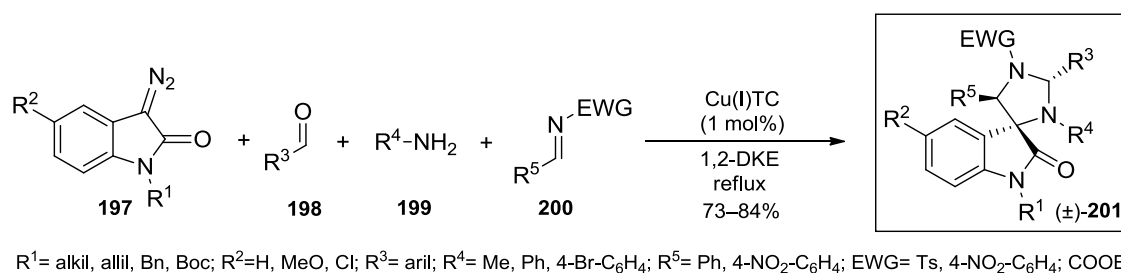
31. ábra. Dispirooxindol-imidazolidinek előállítása

Yang és Thennarasu egyidőben fejlesztett ki egy olyan savkatalizált, 1,3-dipoláris cikloaddíción alapuló szintézismódszert, mellyel a **193** izatinok és **194** benzilaminok felhasználásával jó hozammal, teljes regio- és diaszteroselektivitással a (±)-**196** dispirooxindol-imidazolidinek állíthatók elő (32. ábra).^{167,168} Feltételezésük szerint a cikloaddíció az izatin és amin kondenzációjából sav jelenlétében képződő **195a** imin, illetve annak 1,2-prototrópia révén jelen lévő **195b** azometin-ilid formája között valósul meg. A két spirooxindol molekularész az imidazolidin gyűrű C-2 és C-5 pozíciójában épül ki, az előző példától eltérő regioizomert eredményezve.



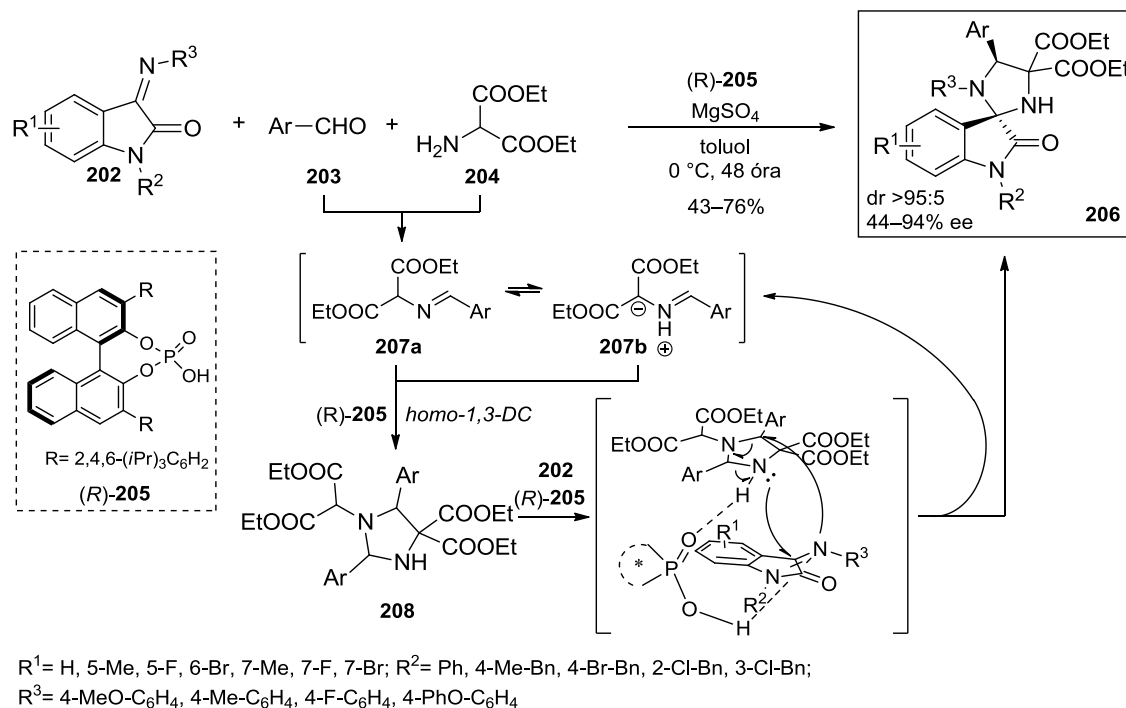
32. ábra. Regioizomer dispirooxindol-imidazolidinek előállítása

Muthusamy és kutatócsoportja a **197** diazoamid, **198** aldehid, **199** amin és **200** imin réz(I)-tiofén-2-karboxilát (Cu(I)TC) katalizált négykomponensű reakciójával, teljes kemo- és regioszelektivitással, jó hozammal a (±)-**201** spiroindolo-imidazolidineket állította elő (33. ábra).¹⁵⁹



33. ábra. Négykomponensű reakció spirooxindol-imidazolidinek szintézisére

Shi és kutatócsoportja az izatinból származtatott **202** iminek, **203** aldehidek és **204** aminoészter *(R)*-**205** királis foszforsav-katalizált háromkomponensű reakciójával egy olyan újfajta aszimmetrikus kemoselektív 1,3-dipoláris cikloaddíciós módszert mutatott be, mellyel elsőként állított elő enantioszelektíven spirooxindol-imidazolidin vázegységet tartalmazó optikailag aktív vegyületeket (34. ábra).¹⁷⁰ Meglepő módon a közepes-jó hozamokkal és magas diasztereoselektivitással lejártszódó reakciók a nem várt **206** regioizomert szolgáltatják. A javasolt, kontroll kísérletekkel alátámasztott reakciómechanizmus első lépésében a **203** aldehid és **204** aminoészter kondenzációjával a **207a** imin, illetve annak **207b** azometin-ilid tautomerje keletkezik, melyek homo-1,3-dipoláris cikloaddíciója a *(R)*-**205** katalizátor jelenlétében a **208** kulcsintermediert eredményezi. A **206** végtermékhez – a **207** imin/azometin-ilid képződése mellett – a **208** köztitermék és a **202** imin *(R)*-**205** királis foszforsav katalizált enantioszelektív kaszkád reakciója vezet.

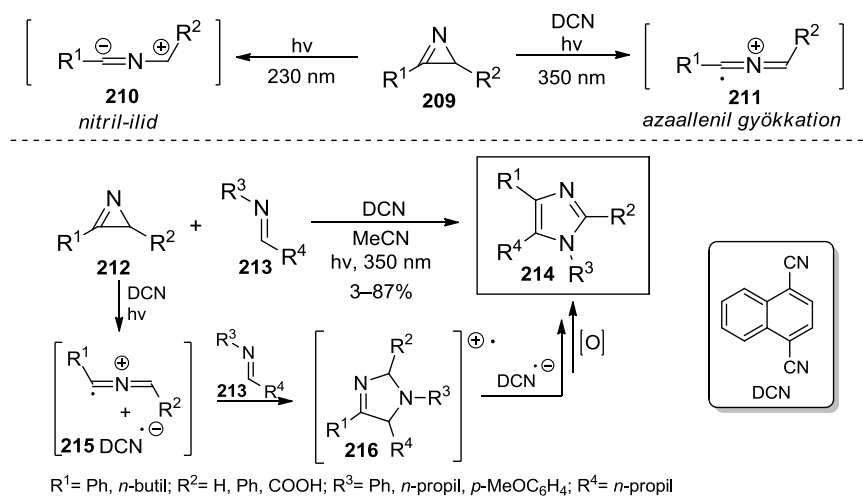


34. ábra. Spirooxindol-imidazolidinek aszimmetrikus előállítása

2.6. 2H-azirinek, mint imidazol prekurzorok

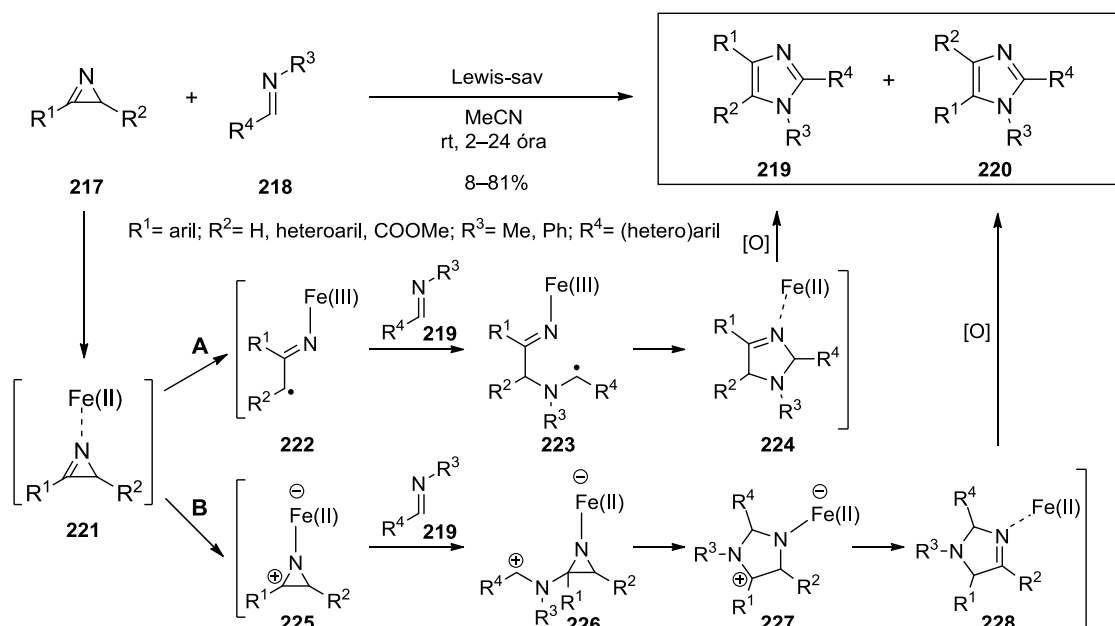
Imidazolok a hagyományos szintézisstratégiák^{171,172} mellett a következő néhány, reakciópartnerként főként imineket felhasználó módszerrel 2H-azirinekből is előállíthatók.¹⁷³

A 2H-azirinek UV-fény hatására szelektíven, a szén-szén kötés mentén nyithatók, azonban míg 230 nm-en történő besugárzással a **210** nitril-ilid képezhető,^{174–176} 350 nm-en gerjesztve 1,4-naftalindikarbonitril (DCN) elektron-akceptor jelenlétében a **211** azaallenil gyökkation alakítható ki (35. ábra).¹⁷⁷ Az azirinek ezen tulajdonságát kihasználva Mattay és kutatócsoportja elsőként szintetizált **214** imidazol származékokat **212** 2H-azirinek és **213** iminek fotokémiai reakciójával, melyet acetonitril oldószerben katalitikus mennyiségű DCN mellett valósított meg (35. ábra).^{177,178} A feltételezett mechanizmus szerint először a **212** azirin-ből DCN-nel *in situ* képzett **215** 2-azaallenil gyökkation cikloaddíciós reakcióba lép a **213** iminnel, majd a képződött **216** dihidroimidazol gyökkation egy újabb elektrontranszfer és aromatizáció révén a **214** terméket szolgáltatja. Érdeemes megemlíteni, hogy ez az egyetlen olyan szintézismódszer, mellyel az imidazol C-2 szubsztituensét (R²) az azirin határozza meg.



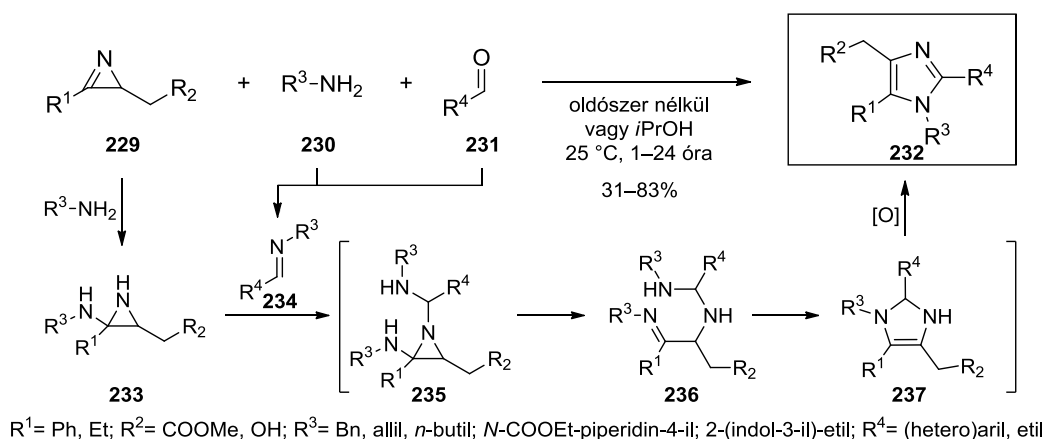
35. ábra. Imidazolszintézis 2H-azirinek és iminek fotokémiai reakciójával

A 2H-azirinek és iminek reakciója Lewis-savakkal is elősegíthető, azonban az alkalmazott promóter kémiai minősége a reakció kimenetelét nagymértékben befolyásolja. Míg a **217** azirin és **218** imin FeCl₂ vagy FeCl₃ katalizált reakciója – az azirin C-N kötésének homolitikus hasadásával induló gyökös mechanizmuson keresztül (36. ábra, A út) – a **219**, illetve – az azirin klasszikus aktiválásán alapuló ionos mechanizmuson keresztül (36. ábra, B út) – a **220** regioizomerek keverékét eredményezi, addig AlCl₃, ZnCl₂, ZnBr₂ vagy Zn(OTf)₂ jelenlétében kizárólag a **220** termék keletkezik.^{179,180}



36. ábra. Imidazolszintézis *2H*-azirinek és iminek Lewis-sav katalizált reakciójával

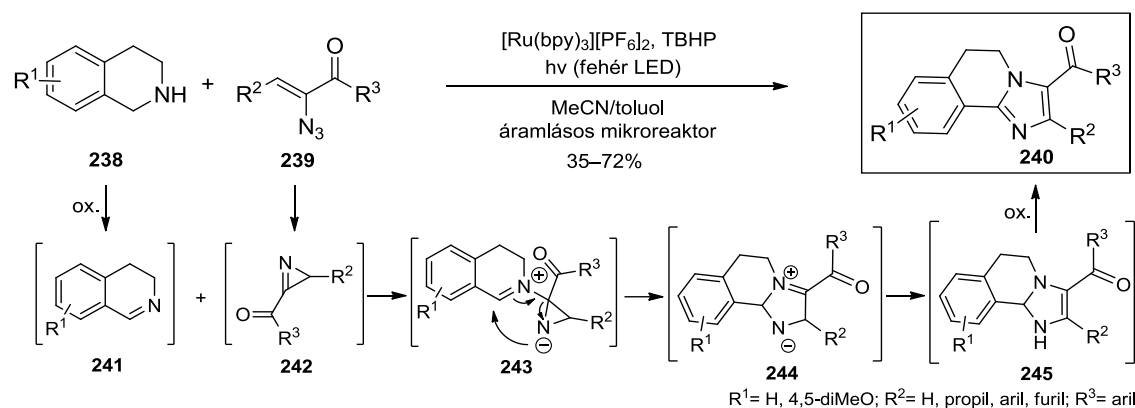
Multisubsztituált imidazolok **229** *2H*-azirinek, **230** aminok és **231** aldehidek háromkomponensű reakciójával is előállíthatók (37. ábra).¹⁸¹ Az *in situ* iminképzésen alapuló módszer kísérleti úton igazolt érdekessége, hogy a **229** azirin és **234** imin reakcióját az aminkomponens a **233** addukt képződésén keresztül katalizálja. A nagyfokú diverzitást és teljes regioszelektivitást biztosító eljárás hátránya, hogy kizárólag erős nukleofil karakterű aminok alkalmazhatók, így a reakció anilinszármazékokkal nem megy végbe.



37. ábra. Imidazolszintézis *2H*-azirinek, aminok és aldehidek háromkomponensű reakciójával

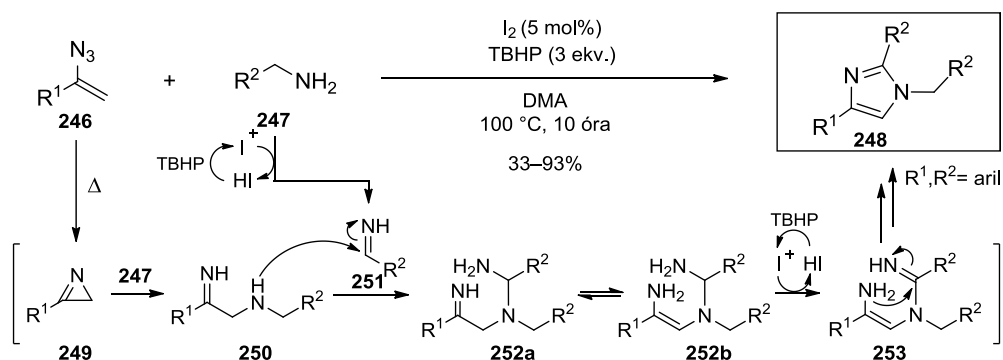
Tiwari és Mauyra a korábban már ismertetett fotokaszád katalízist (19. oldal) a **240** imidazol származékok előállítására is kiterjesztette (38. ábra).¹⁸² Az áramlásos mikroreaktorban megvalósított reakció kulcslépése a **241** imin **238** szekunder aminből, illetve a **242** *2H*-azirin **239**

vinil-azidból, látható fény/[Ru(bpy)₃](PF₆)₂/TPHP fotoredox rendszer segítségével történő *in situ* képzése, melyek addíciós reakciója, majd a keletkező **245** imidazolin intermedier oxidációja vezet a **240** imidazolokhoz. A szerzők egy másik közleményben a **240** imidazolok hagyományos, szakaszos (lombikban végrehajtott) szintézisét is ismertették, oxidálószerként Ag₂CO₃-ot alkalmazva (toluol, 90 °C, 12 óra, 65–95%).¹⁸³



38. ábra. 2*H*-azirinek és iminek *in situ* képzésén alapuló fotokaszád katalízis imidazolok szintézisére

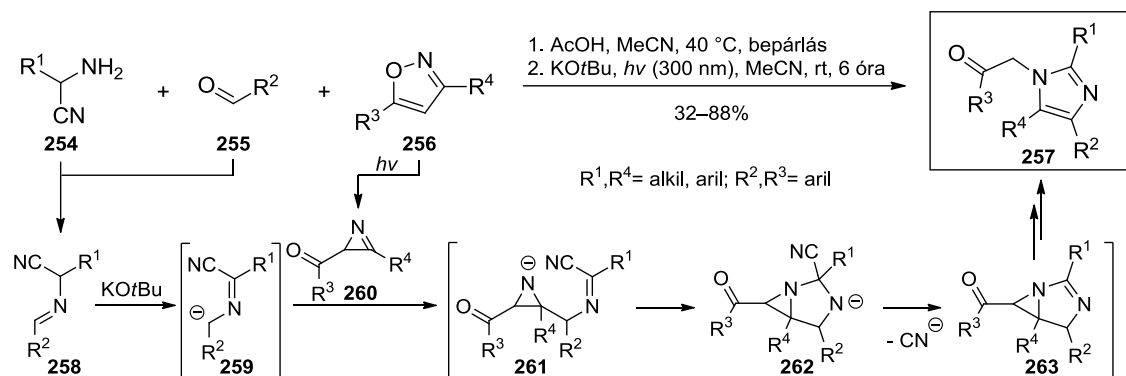
Az azirinen keresztüli imidazolszintézisre egy további példa a **246** vinil-azidok és **247** benzilaminok jódkatalizált oxidatív tandem-ciklizációs reakciója, mellyel a **248** aromás csoportokkal triszubsztituált imidazolok nyerhetők (39. ábra).¹⁸⁴ A szerzők feltételezése szerint a vinil-azid termikus bomlásából képződő **249** azirin a benzilamin származék oxidációjából keletkező **251** iminnel közvetett úton, a **250** addukton keresztül lép reakcióba. A létrejövő **252** intermedier oxidációját követően ammónia távozása közben intramolekuláris ciklizáció szolgáltatja a **248** végterméket.



39. ábra. 2*H*-azirinek és iminek *in situ* képzésén alapuló jódkatalizált oxidatív imidazolszintézis

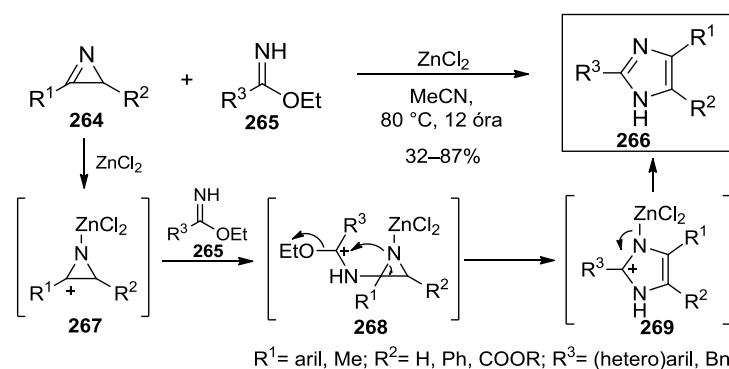
Opatz és kutatócsoportja egy kétlépéses, egyedényes módszert fejlesztett ki tetrasubsztituált imidazolok előállítására, mely az előző két példához hasonlóan az azirin és imin reakciópartnerek *in situ* generálásán alapul.¹⁸⁵ Az eljárás első lépésében a **254** α -aminonitril és

255 aldehid komponensek kondenzációjával a **258** imin, míg a második lépésben a **256** izoxazol UV-fény indukált izomerizációjával a **260** acilazirin kialakítása történik (40. ábra). Az imin deprotonálódását követően nukleofil addíció, gyűrűzárás, majd a **263** intermedier aziridin gyűrűjének felnyílása eredményezi a **257** végterméket. Megjegyzendő, hogy ezzel a szintézismódszerrel az imidazol kiépítése oxidálószerrel nem igényel, mivel a megfelelő oxidációs állapot az elegánsan megválasztott, CN távozó csoporttal szubsztituált amin/imin révén biztosított. Az eljárás főleg aromás csoportokkal szubsztituált imidazolok előállítására alkalmas.



40. ábra. 2H-azirinek és iminek *in situ* képzésén alapuló háromkomponensű imidazolszintézis

Az eddig ismertetett szintetikus stratégiák mellett imidazolok 2H-azirinek és imidátok reakciójával is előállíthatók (41. ábra).^{186,187} A Ding és kutatócsoportja által ismertetett $ZnCl_2$ -katalizált módszer során először feltételezhetően a **267** aktivált azirin képződik, melyből az imidát addícióját követően az etoxycsoport távozásával járó intramolekuláris nukleofil szubsztitúció és az aziridin gyűrű felnyílása vezet a **266** N-szubsztituátlan imidazol végtermékhez. A reakció monoszubsztituált ($R^2=H$) és szimmetrikusan diszubsztituált ($R^1=R^2=Ph$) azirinekkel teljes regioselektivitást biztosít, azonban nem szimmetrikusan diszubsztituált azirinek regioizomer termékelegyet eredményeznek.

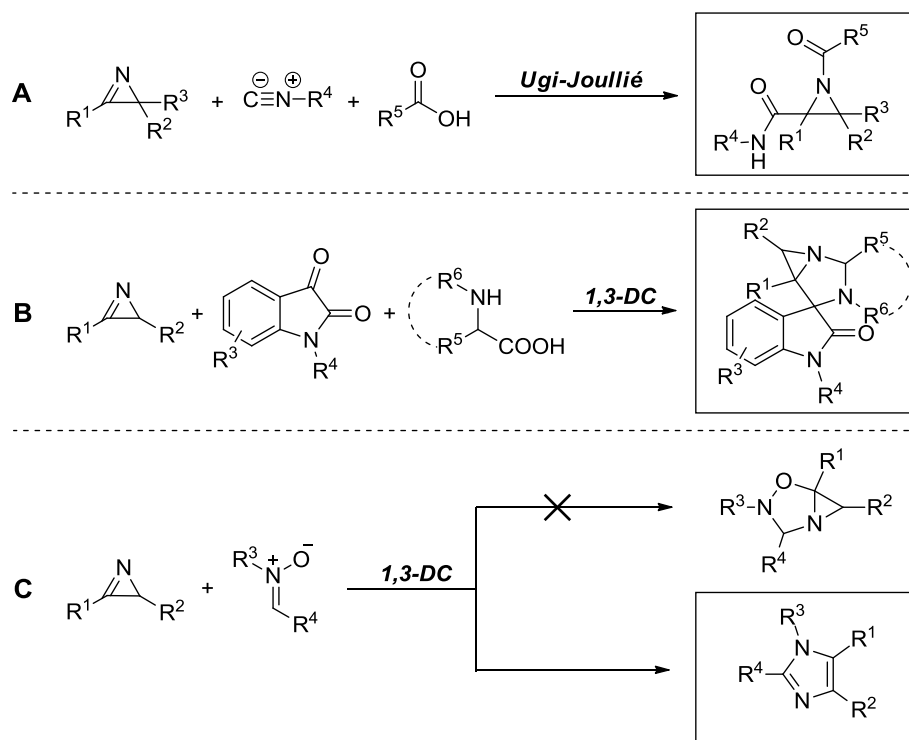


41. ábra. Imidazolszintézis 2H-azirinek és imidátok $ZnCl_2$ -katalizált reakciójával

3. Célkitűzés

Doktori munkám célja a *2H*-azirinek elektrofil és dipolarofil tulajdonságait kihasználó korábban ismeretlen reakcióinak megvalósítása volt. Olyan új szintézismódszerek kidolgozására és optimalizálására törekedtünk, mellyel nagy diverzitású és tetszőleges szubsztitúciós mintázatú heterociklusos vegyületkönyvtárak építhetők fel.

Elsőként az Ugi-Joullié háromkomponensű reakció *2H*-azirinekre történő kiterjesztésével multisubsztituált *N*-acilaziridin-2-karboxamidok egy lépéses, diasztereoszelektív előállítását terveztük megvalósítani (42. ábra, **A**). Ezt követően a *2H*-azirinek 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióit kívántuk vizsgálni oxindol-alapú azometin-ilid és nitron dipólokkal. Az azometin-ilideket izatinok és α -aminosavak reakciójával *in situ* terveztük előállítani egy olyan háromkomponensű szintézis részlépéseként, amellyel egy új aziridinnel kondenzált spirooxindol-imidazolidin vázrendszer kialakulását vártuk (42. ábra, **B**). A *2H*-azirinek és nitronok reakciójával egy az irodalomban még ismeretlen biciklust kívántuk előállítani, azonban a kezdeti eredmények egy új imidazolszintézis lehetőségét vetették fel (42. ábra, **C**).



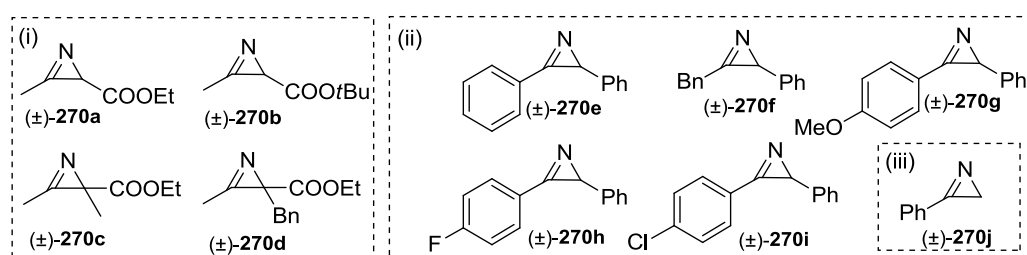
42. ábra. *2H*-azirinek tervezett, korábban ismeretlen átalakításai

További célunk volt az előállított vegyületek szerkezetének nagyműszeres analitikai módszerekkel (NMR, HRMS) történő igazolása, valamint a reakciók sztereo- és regio szelektivitásának vizsgálata.

4. Kísérleti eredmények tárgyalása

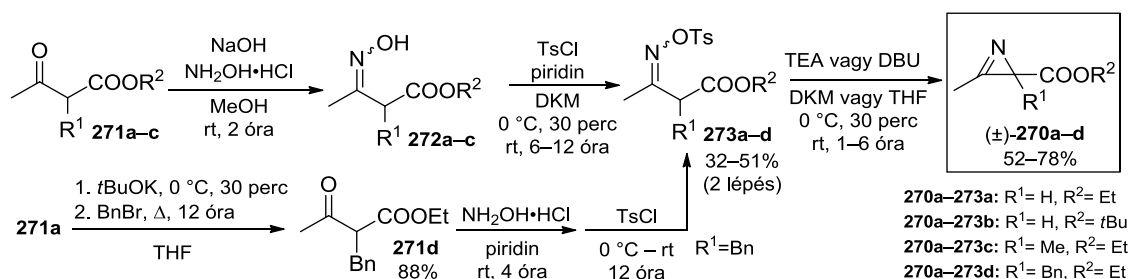
4.1. Kiindulási 2*H*-azirinek szintézise

A kísérleti munka során felhasznált kiindulási (±)-**270a–j** azirineket szubsztituáltságuk alapján ((i) alifás, (ii) aromás és (iii) C-2-es pozícióban szubsztituálatlan azirin) három eltérő, módosított irodalmi^{188–192} szintézisstratégiát alkalmazva állítottuk elő. Megjegyzendő, hogy a (±)-**270c** és (±)-**270d** triszubsztituált analógokat az irodalomban elsőként szintetizáltuk.



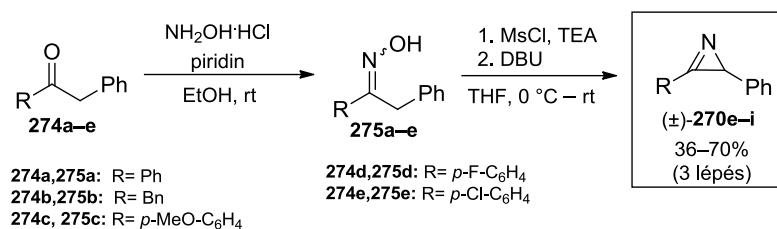
43. ábra. A kísérleti munka során felhasznált 2*H*-azirinek

A (±)-**270a–c** 2*H*-azirin-2-karboxilátok szintéziséhez a kereskedelmi forgalomban elérhető **271a–c** észterekből indultunk ki (44. ábra). A (±)-**270d** analóg **271d** kiindulási vegyületét etil-acetoacetát és benzil-bromid reakciójával nyertük.¹⁹³ A **271** észtereket hidroxil-aminnal a **272a–d** ketoximokká alakítottuk, melyekből tozil-klorid hozzáadásával piridin jelenlétében a **273a–d** ketoxim-tozilátokat képeztük. Ezt követően megfelelő erősségű bázis hozzáadásával (TEA vagy DBU) alakítottuk ki a gyűrűzárt céltermékeket, melyeket vákuum-desztillációs ((±)-**270a–c**) vagy oszlopkromatográfiás ((±)-**270d**) módszerrel izoláltunk.^{188,189}



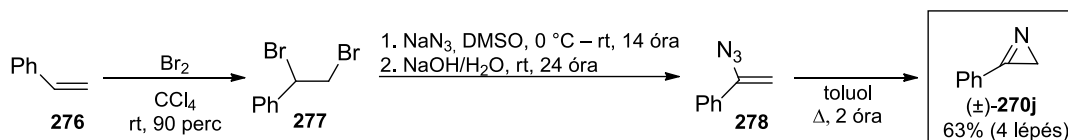
44. ábra. Alifás 2*H*-azirin-2-karboxilátok szintézise

Aromás azirinek esetében először a **274a–e** ketonokból a **275a–e** oximokat képeztük, majd extrakciós tisztítást követően a nyers reakcióelegyekhez metán-szulfonil-kloridot és trietilamint adtunk, melyet 30 perc kevertetés után újabb bázis, DBU hozzáadása követett (45. ábra).¹⁹⁰ A (±)-**270e–i** azirineket oszlopkromatográfiás eljárással nyertük.



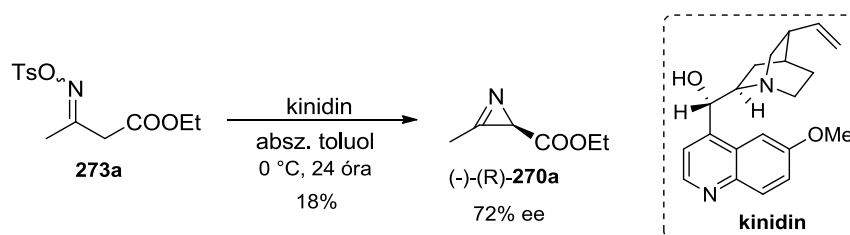
45. ábra. Aromás 2H-azirinek szintézise

A 3-fenil-2H-azirin ((\pm)-**270j**) előállítását sztirolból (**276**) végeztük, melyet először bromozással sztirol-dibromiddá (**277**) alakítottunk (46. ábra).¹⁹¹ Ezt követően nátrium-aziddal a **278** azidosztirolt képeztük, amely két órás forralást követően nitrogén távozása közben szolgáltatva a kívánt terméket, melyet végül vákuumdesztillációs eljárással izoláltunk.



46. ábra. 3-Fenil-2H-azirin szintézise

Továbbá egy sztöchiometrikus mennyiségű kinidin jelenlétében, vízmentes toluolban, 0°C -on megvalósított aszimmetrikus szintézissel az etil-3-metil-2H-azirin-2-karboxilát optikailag aktív formáját ((-)-(*R*)-**270a**) is előállítottuk, melyet 18%-os hozammal, 72%-os enantioszelektivitással sikerült izolálnunk (47. ábra).¹⁹²



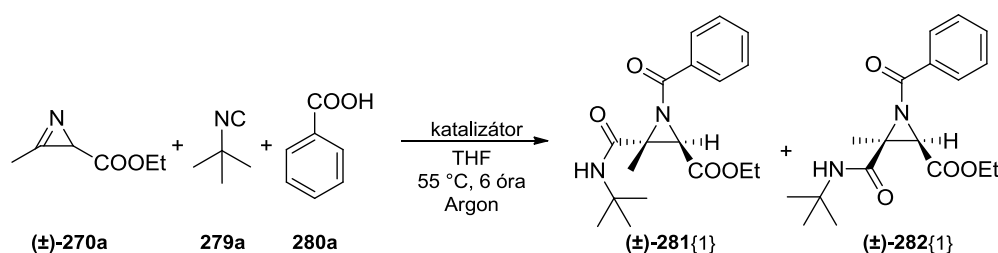
47. ábra. Optikailag aktív **270a** 2H-azirin szintézise

4.2. N-acilaziridin-2-karboxamidok szintézise¹⁹⁴

Az *N*-acilaziridinek szintézisére irányuló kísérleti munka első részében az (\pm)-etil-3-metil-2H-azirin-2-karboxilát ((\pm)-**270a**), *terc*-butil-izocianid (**279a**) és benzooesav (**280a**) reakcióját tanulmányoztuk az irodalomban ismert Ugi-Joullié-3CR általános reakciókörülményei között (MeOH, toluol; rt, majd forralás).^{49,54} Mivel konverziót nem tapasztaltunk, így további oldószereket teszteltünk; THF-ban két nap forralást követően két Ugi-Joullié termék, a **281**{1}

transz- és (±)**282**-{1} *cisz*- *N*-acilaziridin-2-karboxamid alacsony hozamú képződését figyeltük meg (1. táblázat, 1. kísérlet). Figyelembe véve, hogy az azirinek reaktivitását a Lewis-savak növelhetik, a modellreakcióban számos Lewis- és Brønsted-savat teszteltünk (1. táblázat, 2–18. kísérlet). A reakciókat HPLC-vel követtük, az egyes hozamokat az izolált (±)-**281**{1} és (±)**282**-{1} termékek kalibrációja révén határoztuk meg. Az alkalmazott katalizátorok többsége hatástalannak bizonyult (1. táblázat, 2–10. kísérlet) vagy alacsony-közepes aktivitást mutatott (1. táblázat, 11–17. kísérlet). Ezzel szemben a ZnCl₂ kimagaslónak bizonyult, a kívánt (±)-**281**{1} és (±)-**282**{1} *N*-acilaziridineket 71%-os összesített HPLC-hozammal szolgáltatva (1. táblázat, 18. kísérlet). A katalizátor mennyiségét változtatva (növelve vagy csökkentve) a hozam csökkenését figyeltük meg, így az optimális katalizátor mennyiséget 25 mol%-ban állapítottuk meg (1. táblázat, 19. és 20. kísérlet). Emellett megfigyeltük, hogy a diasztereomer arányt sem a katalizátor minősége, sem a mennyisége jelentősen nem befolyásolja, a reakciók magas diasztereoselektivitással a (±)-**281**{1} *transz*-aziridin termékhez vezetnek (87:13–94:6 dr).

1. táblázat. Lewis- és Brønsted-savak hatása az Ugi-Joullié modellreakcióra

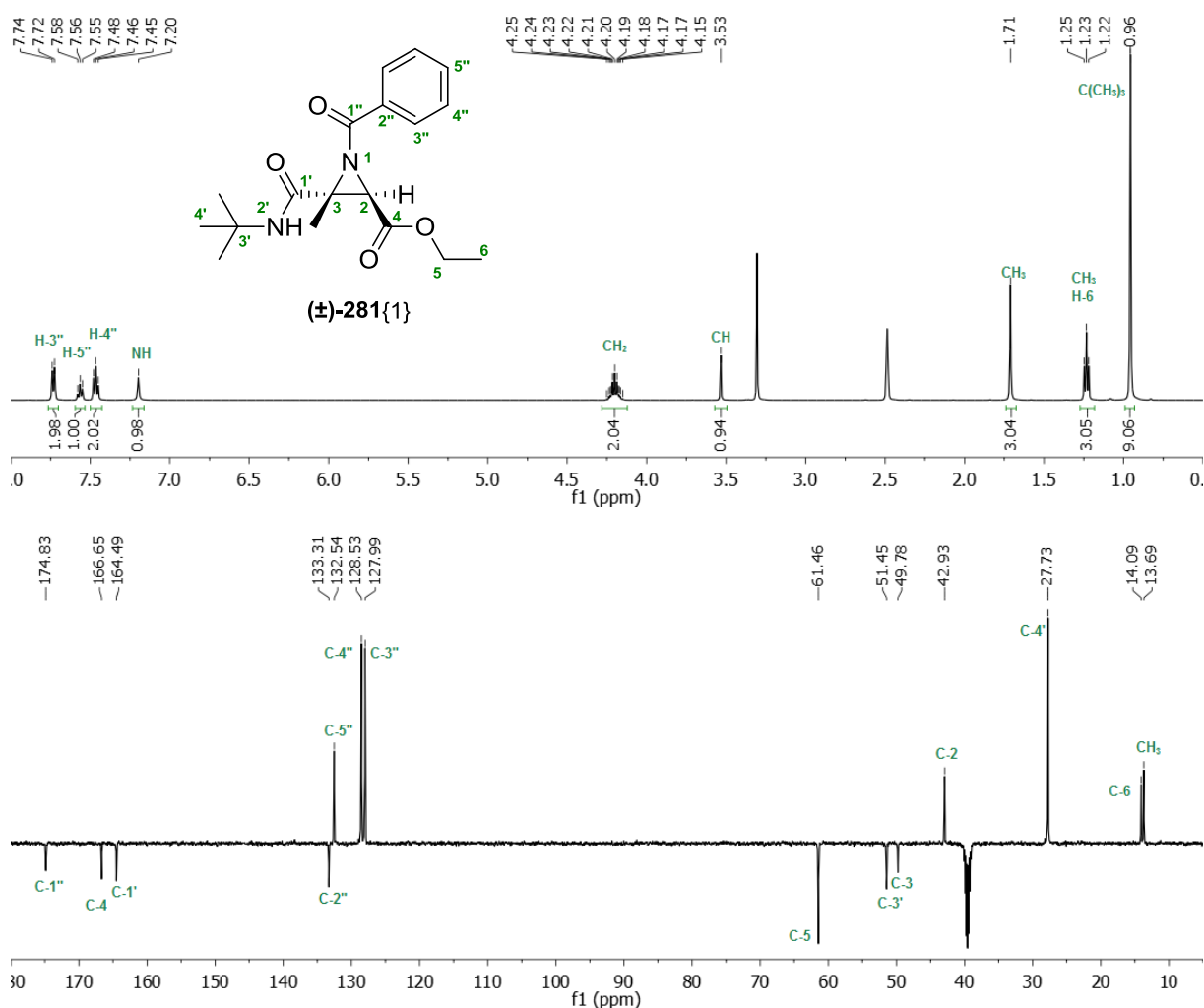


Kísérlet	Katalizátor	Hozam (%) ^a	dr (<i>transz</i> : <i>cisz</i>) ^b	Kísérlet	Katalizátor	Hozam (%) ^a	dr (<i>transz</i> : <i>cisz</i>) ^b
1 ^c	-	8 ^d	93:7	11	SnCl ₂	12	92:8
2	PTSA	0	-	12	FeCl ₃	13	92:8
3	HClO ₄	0	-	13	In(OAc) ₃	16	88:12
4	In(OTf) ₃	0	-	14	Zn(OAc) ₂	20	90:10
5	Mg(OTf) ₂	0	-	15	ZnO	23	87:13
6	Dy(OTf) ₃	0	-	16	InCl ₃	51	94:6
7	InF ₃	0	-	17	ZnBr ₂	56	92:8
8	CuBr ₂	0	-	18	ZnCl₂	71	93:7
9	CuCl ₂	0	-	19	ZnCl ₂ ^e	61	93:7
10	AlCl ₃	0	-	20	ZnCl ₂ ^f	54	94:6

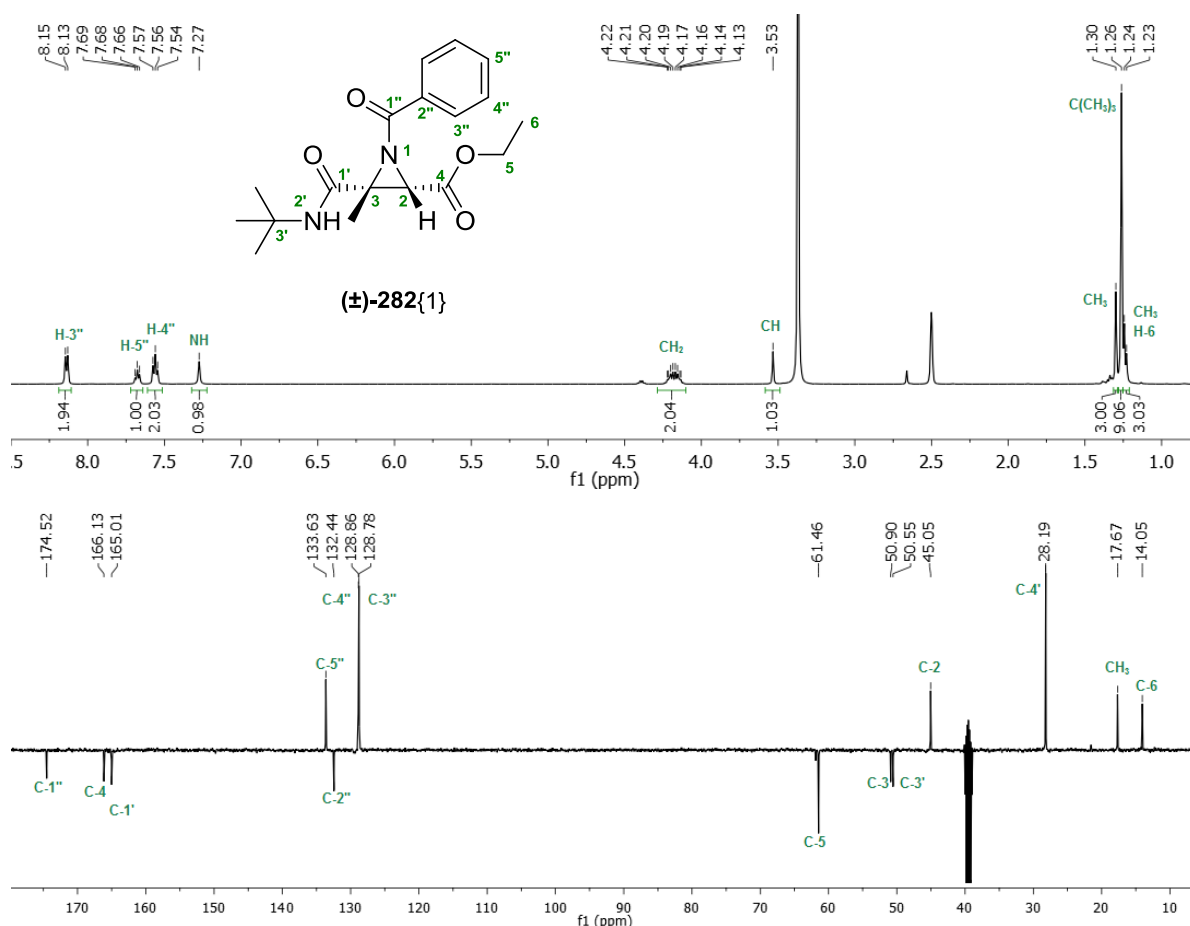
Reakciókörülmények: 2*H*-azirin (0,25 mmol), *tert*-butil-izocianid (1,1 ekv.), benzoésav (1,1 ekv.), vízmentes THF (0,5 ml), katalizátor (25 mol%), argon, 55 °C, 6 óra.

^[a] A **281**{1} és **282**{1} izomerek összesített hozama, melyet HPLC-vel határoztunk meg. ^[b] A diasztereomer arányt (dr) HPLC-vel határoztuk meg (**23**{1} és **24**{1} kalibrációjával). ^[c] 48 óra, forralás. ^[d] Izolált hozam. ^[e] 10 mol% katalizátor mellett. ^[f] 50 mol% katalizátor mellett.

A (\pm) -**281**{1} és (\pm) -**282**{1} diasztereomerek szerkezetét egydimenziós- (^1H -NMR és ^{13}C -NMR) és kétdimenziós NMR spektroszkópai eljárásokkal (HSQC, HMBC és NOESY) igazoltuk. Az NMR adatok alapján a két termék ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumán teljes jelhozzárendelést végeztünk (48. és 49. ábra). A (\pm) -**281**{1} modellvegyület esetében az alifás tartományban 0,96 ppm-nél található szingulett jel a *tert*-butil-izocianid ($4'$ -C(CH₃)₃), míg az aromás tartományban 7,4–7,8 ppm között lévő jelek a benzoészav egység ($5''$ -CH: 7,56 ppm, t; $3''$ -CH: 7,73 ppm, d; $4''$ -CH 7,46 ppm, t) beépülését jelzik (48. ábra). Emellett az aziridin vázrendszerhez tartozó CH- (3,53 ppm, s) és CH₃ (1,71 ppm, s) funkció, valamint az etilészter CH₂- (4,20 ppm, q) és CH₃- (1,23 ppm, t) jelei is egyértelműen azonosíthatók. A ^{13}C -NMR spektrumban a fent említett részegységekhez tartozó jeleken túl a karbonilcsoportok jeleit (C-1'': 174,8 ppm; C-4: 166,7 ppm; C-1': 164,5 ppm) is azonosítottuk. A minor (\pm) -**282**{1} terméknel is megtalálhatók az említett alegységek szignáljai, csupán a kémiai eltolódásokban található különbség (49. ábra).

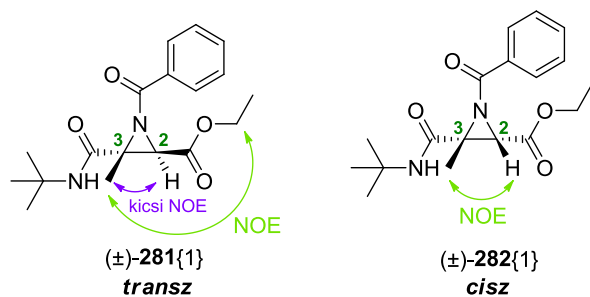


48. ábra. A (\pm) -**281**{1} vegyület ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumai (DMSO- d_6)



49. ábra. A (±)-282{1} vegyület ¹H- és ¹³C-NMR spektrumai (DMSO-d₆)

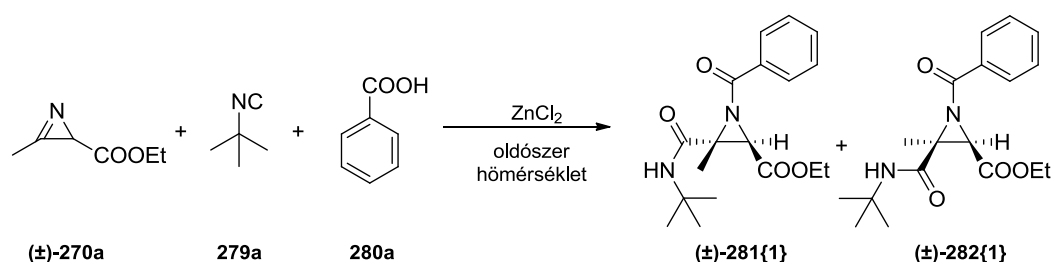
A diasztereomerek sztereokémiáját NOESY NMR-technikával határoztuk meg (50. ábra). A (±)-281-1} vegyületnél a C-3 metilcsoport protonjai és a C-2-hez tartozó észtercsoport metilén-protonjai intenzív keresztcúscot mutattak, a C-3 metilcsoport és a C-2 proton közötti korreláció viszont nagyságrendekkel kisebb volt, ami *transz* térállásra utal. Másrészt a (±)-282-1} vegyületnél a C-3 metilcsoport protonjai és a C-2 hidrogén között a *cisz*-viszonynak megfelelő intenzív keresztcúscot figyeltünk meg. A keresztcúscok térfogati integrálja alapján a magtávolságok kvantitatív meghatározására is sor került, amely alátámasztotta az előbbi észrevételeket (a számítások alapja, hogy a keresztcúscok intenzitása a csatoló hidrogénatomok távolságának függvényében, r⁻⁶ hatványnak megfelelően változik).



50. ábra. A (±)-281{1} és (±)-282-1} vegyületek térszerkezetét (*transz/cisz*) meghatározó korrelációk

Ezt követően az oldószer, hőmérséklet és koncentráció modellreakcióra gyakorolt hatását vizsgáltuk (2. táblázat). A reakciókat HPLC-vel követve megállapítottuk, hogy az oldószer minősége a diasztereomer arányt nem befolyásolja. A kifejlesztett Ugi-Joullié-3CR leginkább az apoláris (toluol és 1,4-dioxán), illetve DMF kivételével a poláris aprotikus oldószereket (CHCl₃, THF és MeCN) részesíti előnyben (2. táblázat, 3–8. kísérlet), protikus oldószereket (EtOH és IPA) alkalmazva a termékek alacsony hozammal képződtek (2. táblázat, 1. és 2. kísérlet). A tesztelt oldószerek közül a THF bizonyult a leghatékonyabb közegnek, mellyel 72%-os kombinált HPLC hozamot értünk el. Ezenfelül mikrohullámú besugárzást alkalmazva kísérletet tettünk a reakcióidő csökkentésére, azonban a reakció hőmérsékletét növelve (80–120 °C) hozam és diasztereoszelektivitás csökkenést tapasztaltunk (2. táblázat, 9–11. kísérlet). Az oldószer mennyiségének növelése a kombinált hozam és a diasztereomer arány tekintetében viszont előnyösnek bizonyult (2. táblázat, 13. és 14. kísérlet).

2. táblázat. Az Ugi-Joullié-3CR körülményeinek optimalizálása



Kísérlet	Oldószer	Oldószer mennyisége (ml)	Hőmérséklet (°C)	Hozam (%) ^a	dr ^a
1	EtOH	0,5	55	12	91:9
2	IPA	0,5	55	40	93:7
3	MeCN	0,5	55	56	89:11
4	DMF	0,5	55	0	-
5	THF	0,5	55	72	93:7
6	CHCl ₃	0,5	55	61	90:10
7	1,4-Dioxán	0,5	55	64	92:8
8	Toluol	0,5	55	57	91:9
9	THF	0,5	80 ^b	64	94:6
10	THF	0,5	100 ^b	58	91:9
11	THF	0,5	120 ^b	55	88:12
12	THF	0,25	55	68	91:9
13	THF	1	55	77	94:6
14	THF^c	2	55	81	96:4

Reakciókörülmények: 2H-azirin (0,25 mmol), *tert*-butil-izocianid (1,1 ekv.), benzoésav (1,1 ekv.), vízmentes oldószer (0,5 ml), vízmentes ZnCl₂ (25 mol%), argon, 3 óra.

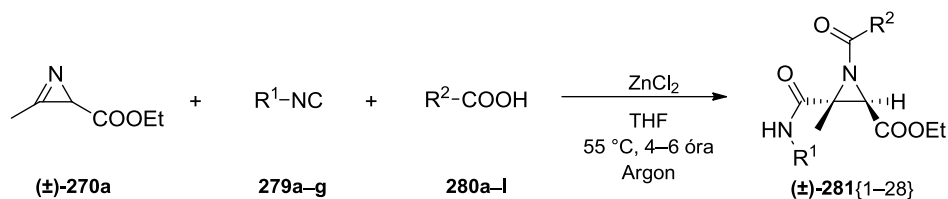
^[a] A diasztereomerek összhozamát és a dr-t HPLC-vel határoztuk meg. ^[b] MW körülmény: 30 perc, 250 W. ^[c] 4 óra reakcióidő volt szükséges a teljes konverzióhoz.

A reakciókörülmények beállítását követően különböző karbonsavak alkalmazhatóságát kívántuk vizsgálni, a racém etil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-**270a**) és *tert*-butil-izocianid (**279a**) komponensek felhasználása mellett (3. táblázat, 1–10. kísérlet). A képződő diasztereomereket oszlopkromatográfiás eljárással választottuk el, arányukat pedig minden esetben a nyers reakcióelegy LC-MS spektroszkópai vizsgálatával határoztuk meg. Emellett minden reakcióelegyet kvantitatív ¹H-NMR analízisnek vetettünk alá, hogy a maximálisan elérhető hozam meghatározásával a reakció, valamint az alkalmazott tisztítási eljárás hatékonyságát jellemezzük. Elsőként elektronküldő (3-MeO, 4-HO) és elektronszívó (2-Cl) szubsztituenseket tartalmazó benzoésavakat teszteltünk, melyek 56–72%-os izolált hozammal szolgáltatták a kívánt ((±)-**281**{2–4} termékeket. Fenil-ecetsav és 3,4,5-trimetoxi-fahéjsav felhasználásával szintén jó hozamokat értünk el ((±)-**281**{5}: 69% és ((±)-**281**{6}: 60%). Amellett, hogy az eljárás heteroaromás nikotinsavval (**280g**) egyaránt kompatibilis ((±)-**281**{7}: 28%), a reakció alifás karbonsavakra, úgymint ecetsavra (**280h**) és klórecetsavra (**280i**) is kiterjeszthető, közepes-jó hozamú termékképződést lehetővé téve ((±)-**281**{8}: 75% és ((±)-**281**{9}: 55%). Ezenfelül meglepődve tapasztaltuk, hogy a gyenge nukleofil karakterű trifluorecetsav 54%-os izolált hozammal eredményezte a céltermék ((±)-**281**{10} *N*-acilaziridint, mely tovább igazolja a módszer széleskörű alkalmazhatóságát.

Az egyedényes eljárás hatékonyságát a továbbiakban különböző alifás és aromás izocianidokkal (**279b–f**) teszteltük, azirin komponensként a ((±)-**270a** analógot, karbonsav komponensként benzoésavat választva (3. táblázat, 11–15. kísérlet). Az alifás *tert*-oktil- és ciklohexil-izocianid esetében a reakciók a várt módon magas hozammal mentek végbe (78 és 71%), míg benzil- és aromás izocianidokkal alacsonyabb termeléseket (38–60%) értünk el. Érdekes módon az elektronszívó nitrocsoportot tartalmazó **279f** fenil-izocianid jobb izolált hozamot ((±)-**281**{15}: 60%) eredményezett, mint a nukleofilabb karakterű 3,4,5-trimetoxifenil-izocianid ((±)-**281**{14}: 38%).

A módszer általánosságát vizsgálva az izocianid és karbonsav komponensek egyéb kombinációival további analógokat szintetizáltunk (3. táblázat, 16–28. kísérlet). A kifejlesztett eljárás funkciós csoportok széles skálájának alkalmazása mellett a céltermék ((±)-**281** *N*-acilaziridineket 22–80%-os hozammal, magas diasztereoszelektivitással (93:7 – >99:1 *transz*:*cisz* dr) szolgáltatva. A reakciók hatékonyságát főként az izocianid reagens elektronikai sajátsága határozta meg. Benzil- és alifás izocianidokkal jobb izolált hozamokat értünk el (58–80%; 3. táblázat, 16–23. kísérlet), mint aromás származékokkal (22–56%; 3. táblázat, 24–28. kísérlet).

3. táblázat. Karbonsavak és izocianidok tesztelése a kifejlesztett háromkomponensű *N*-acilaziridin-2-karboxamid szintézisben



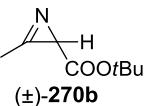
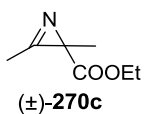
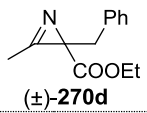
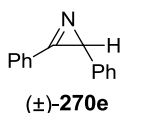
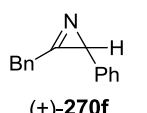
Kísérlet	279	R ¹	280	R ²	Termék	Hozam (%) ^a	dr ^b
1	279a	<i>t</i> -Bu	280a	Ph	281{1}	69 (78)	96:4
2	279a	<i>t</i> -Bu	280b	3-MeO-C ₆ H ₄	281{2}	72 (79)	95:5
3	279a	<i>t</i> -Bu	280c	4-HO-C ₆ H ₄	281{3}	56 (62)	93:7
4	279a	<i>t</i> -Bu	280d	2-Cl-C ₆ H ₄	281{4}	61 (74)	94:6
5	279a	<i>t</i> -Bu	280e	Bn	281{5}	69 (75)	94:6
6	279a	<i>t</i> -Bu	280f	3,4,5-tri-MeO-C ₆ H ₂ CHCH	281{6}	60 (69)	95:5
7	279a	<i>t</i> -Bu	280g	3-piridil	281{7}	28 (38)	>99
8	279a	<i>t</i> -Bu	280h	Me	281{8}	75 (79)	95:5
9	279a	<i>t</i> -Bu	280i	ClCH ₂	281{9}	55 (60)	94:6
10	279a	<i>t</i> -Bu	280j	CF ₃	281{10}	54 (58)	97:3
11	279b	<i>t</i> -Oktil	280a	Ph	281{11}	78 (82)	94:6
12	279c	<i>c</i> -Hex	280a	Ph	281{12}	71 (75)	93:7
13	279d	Bn	280a	Ph	281{13}	58 (60)	94:6
14	279e	3,4,5-tri-MeO-C ₆ H ₂	280a	Ph	281{14}	38 (40)	97:3
15	279f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	280a	Ph	281{15}	60 (69)	97:3
16	279b	<i>t</i> -Oktil	280e	Bn	281{16}	77 (80)	95:5
17	279g	<i>n</i> -Pentil	280e	Bn	281{17}	79 (82)	95:5
18	279c	<i>c</i> -Hex	280b	Me	281{18}	68 (76)	96:4
19	279c	<i>c</i> -Hex	280e	Bn	281{19}	60 (71)	93:7
20	279c	<i>c</i> -Hex	280k	2,4,6-tri-Me-C ₆ H ₂	281{20}	80 (85)	96:4
21	279c	<i>c</i> -Hex	280l	3-F-C ₆ H ₄	281{21}	77 (86)	93:7
22	279d	Bn	280e	Bn	281{22}	67 (69)	93:7
23	279d	Bn	280f	3-MeO-C ₆ H ₄	281{23}	58 (60)	96:4
24	279e	3,4,5-tri-MeO-C ₆ H ₂	280b	Me	281{24}	22 (34)	99:1
25	279e	3,4,5-tri-MeO-C ₆ H ₂	280e	Bn	281{25}	36 (40)	97:3
26	279e	3,4,5-tri-MeO-C ₆ H ₂	280a	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	281{26}	29 (36)	97:3
27	279f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	280c	ClCH ₂	281{27}	56 (62)	96:4
28	279f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	280l	3-F-C ₆ H ₄	281{28}	28 (38)	96:4

Reakciókörülmények: 2*H*-azirin (0,5 mmol), izocianid (1,1 ekv.), karbonsav (1,1 ekv.), vízmentes THF (4 ml), vízmentes ZnCl₂ (25 mol%), argon, 55 °C, 4 óra.

^[a] *Transz* izomer izolált hozama (zárójelben NMR-hozam). Az NMR hozam meghatározása ¹H-NMR méréssel, 1,3,5-trimetoxibenzol belső standard segítségével történt. ^[b] *Transz:cisz* diasztereomer arány (nyers reakcióelegyből LC-MS-sel meghatározva).

Az *N*-acilaziridin-2-karboxamid vegyületkönyvtár-szintézis következő fázisában az Ugi-Jouillé-3CR kiterjeszthetőségét vizsgáltuk más *2H*-azirinekre, az összehasonlíthatóság érdekében egyebek mellett *tert*-butil-izocianid (**279a**) és benzoésav (**280a**) komponenseket felhasználva (4. táblázat). A *tert*-butoxikarbonil-csoporttal szubsztituált (±)-**270b** azirin a (±)-**270a** etoxikarbonil-analóghoz viszonyítva hasonló diasztereomer aránnyal, azonban alacsonyabb hozammal eredményezte a megfelelő (±)-**281**{29–32} *N*-acilaziridineket (4. táblázat, 1–4. kísérlet). A teljesen szubsztituált (±)-**270c** azirin esetében viszont a *transz* diasztereomer képződésének jelentős csökkenését (60:40–63:37 *transz*:*cisz* dr) és a reakcióidő növekedését (6 óra) figyeltük meg, amely valószínűleg az addíciónálódó izocianid és az azirin R³ szubsztituense (metil) között fellépő szterikus repulciónak köszönhető (4. táblázat, 5–7. kísérlet). A *tert*-butil- és benzil-izocianidból képződő termékeket diasztereomer keverékként, 55% és 41%-os kombinált izolált hozammal, a (±)-**281**{34} aziridint tiszta diasztereomerként állítottuk elő (31%). Nagyobb térkitöltésű R³=benzil szubsztituens bevezetésével a diasztereomer arány tovább csökkent; a (±)-**270d** azirin a reakció szterokémiai kimenetelét megfordítva a (±)-**282**{36} *cisz*-aziridint szolgáltatva főtermékként (42:58 *transz*:*cisz* dr; 4. táblázat, 8. kísérlet). Végül megállapítottuk, hogy a kifejlesztett Ugi-Jouillé-3CR aromás *2H*-azirinekkal egyaránt kompatibilis. A (±)-**270e** és (±)-**270f** 2-fenilazirinekből kiindulva közepes-jó hozammal (28–70%), kiváló diasztereoszelektivitás mellett (> 99:1 dr) állítottunk elő további *transz*-*N*-acilaziridin-2-karboxamid származékokat ((±)-**281**{37–44}); 4. táblázat, 9–16. kísérlet).

4. táblázat. 2*H*-azirinek tesztelése a kifejlesztett háromkomponensű *N*-acilaziridin-2-karboxamid szintézisben

Kísérlet 1	279 R ⁴	280 R ⁵	Izolált termék(ek)	Izolált NMR hozam (%) ^b	Izolált NMR hozam (%) ^c	dr ^d
1	279a <i>t</i> -Bu	280a Ph	281 {29}	61	74	94:6
2	 279c <i>c</i> -Hex	280b Me	281 {30}	54	60	96:4
3	279d Bn	280e Ph	281 {31}	22	23	94:6
4	279e 3,4,5-tri-MeO-C ₆ H ₂	280k 2,4,6-tri-Me-C ₆ H ₂	281 {32}	20	35	97:3
5 ^a	 279a <i>t</i> -Bu	280a Ph	281 {33}+ 282 {33} ^e	55 ^g	39/21 ⁱ	63:37
6 ^a	279c <i>c</i> -Hex	280a Ph	281 {34}	31	38/25 ⁱ	63:37
7 ^a	279d Bn	280f 3-MeO-C ₆ H ₄	281 {35}+ 282 {35} ^e	41 ^g	27/19 ⁱ	60:40
8	 279a <i>t</i> -Bu	280a Ph	281 {36}, 282 {36} ^f	17/23 ^h	22/29 ⁱ	42:58
9	279a <i>t</i> -Bu	280a Ph	281 {37}	70	77	>99:1
10	 279a <i>t</i> -Bu	280b Me	281 {38}	61	64	>99:1
11	279c <i>c</i> -Hex	280k 2,4,6-tri-Me-C ₆ H ₂	281 {39}	28	33	>99:1
12	279e 3,4,5-tri-MeO-C ₆ H ₂	280e Bn	281 {40}	43	45	>99:1
13	279a <i>t</i> -Bu	280a Ph	281 {41}	67	71	>99:1
14	 279a <i>t</i> -Bu	280b Me	281 {42}	62	70	>99:1
15	279c <i>c</i> -Hex	280k 2,4,6-tri-Me-C ₆ H ₂	281 {43}	40	44	>99:1
16	279e 3,4,5-tri-MeO-C ₆ H ₂	280e Bn	281 {44}	51	53	99:1

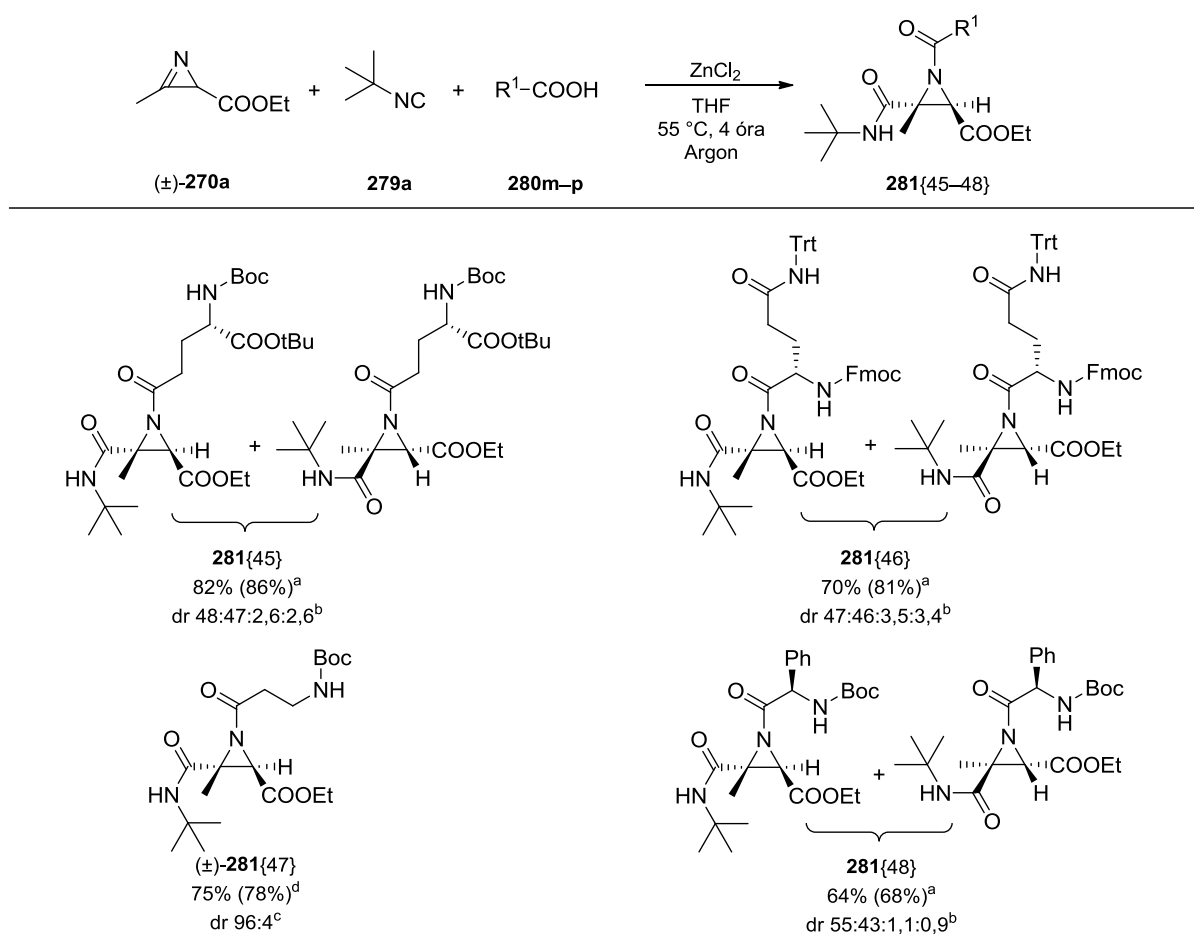
Reakciókörülmények: 2*H*-aziridin (0,5 mmol), izocianid (1,1 ekv.), karbonsav (1,1 ekv.), vízmentes THF (4 ml), vízmentes ZnCl₂ (25 mol%), argon, 55 °C, 4 óra.

^[a] 6 óra reakcióidő szükséges. ^[b] *Transz* izomer izolált hozama. ^[c] Az NMR hozam meghatározása ¹H-NMR méréssel, 1,3,5-trimetoxibenzol belső standard segítségével történt. ^[d] *Transz*:*cisz* diasztereomer arány (nyers reakcióelegyből LC-MS-sel meghatározva). ^[e] Diasztereomer keverék. ^[f] Külön izolált diasztereomerek. ^[g] Kombinált izolált hozam. ^[h] Külön izolált *transz* és *cisz* diasztereomer hozamok. ^[i] *Transz*:*cisz* diasztereomerek.

Karbonsav komponensként *N*-védett aminosavakat alkalmazva néhány példán keresztül megmutattuk, hogy a kifejlesztett Ugi-Joullié-3CR aziridin peptidomimetikumok szintézisére is alkalmazható (5. táblázat). A **280m–p** *N*-védett L-glutaminsav, L-glutamin, β-alanin és D-fenilglicin származékokat az optimalizált körülmények között (±)-**270a** azirinnel és *terc*-butil-izocianiddal (**279a**) reagáltatva a kívánt **281**{45–48} peptideket 64–82%-os izolált hozammal, magas diasztereoselektivitással (*transz*:*cisz* dr) kaptuk. Az optikailag aktív aminosav

komponensek figyelemre méltó aszimmetrikus indukciót nem okoztak. Az enantiomertiszta királis aminosavakból főtermékként képződő *transz* diasztereomerek oszlopkromatográfiás elválasztása sikertelennek bizonyult, így a **281{45}**, **281{46}** és **281{48}** termékeket diasztereomer-keverékként izoláltuk.

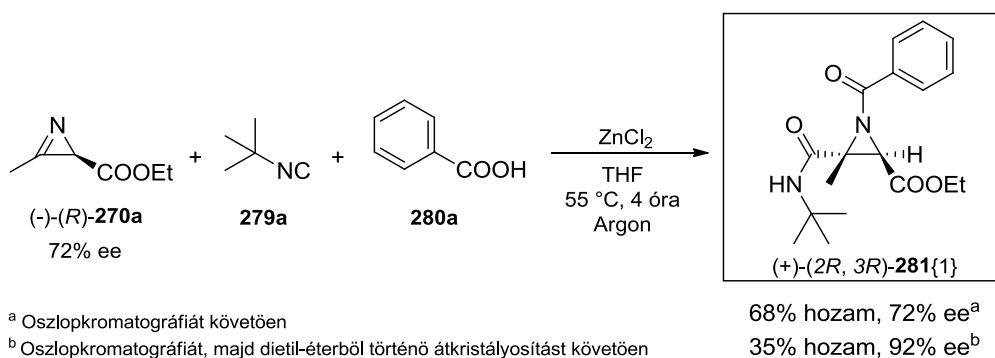
5. táblázat. *N*-védett aminosavak tesztelése a kifejlesztett háromkomponensű *N*-acilaziridin-2-karboxamid szintézisben



Reakciókörülmények: 2*H*-aziridin (0,5 mmol), izocianid (1,1 ekv.), aminosav (1,1 ekv.), víztmentes THF (4 ml), víztmentes ZnCl₂ (25 mol%), argon, 55 °C, 4 óra.

^[a] A két *transz* diasztereomer összesített hozama (zárójelben NMR hozam). Az NMR hozam meghatározása ¹H-NMR méréssel, 1,3,5-trimetoxibenzol belső standard segítségével történt. ^[b] Diasztereomer arány (*transz:transz:cisz:cisz*), LC-MS-sel nyers reakcióelegyből meghatározva. ^[c] Diasztereomer arány (*transz:cisz*). ^[d] *Transz* diasztereomer izolált hozama (zárójelben NMR hozam).

A reakciót optikailag aktív (-)-(*R*)-**270a** 2*H*-azirinnel is elvégeztük (51. ábra). Epimerizációt nem tapasztaltunk, oszlopkromatográfiás tisztítást követően a (+)-(2*R*,3*R*)-**281{1}** célvegyületet a kiindulási 2*H*-azirinnel megegyező enantiomer felesleggel (72% ee), 68%-os hozammal állítottuk elő. Érdeemes megjegyezni, hogy dietil-éterből történő további átkristályosítással jelentős enantiomerdúsulás érhető el (92% ee).

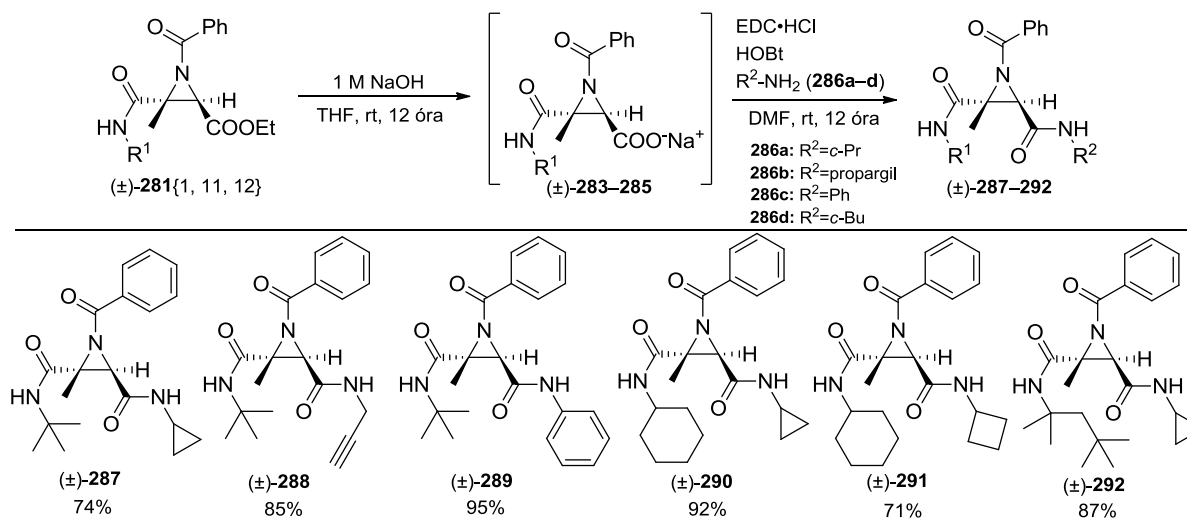


51. ábra. Ugi-Joullié-3CR optikailag aktív 2*H*-azirinnel

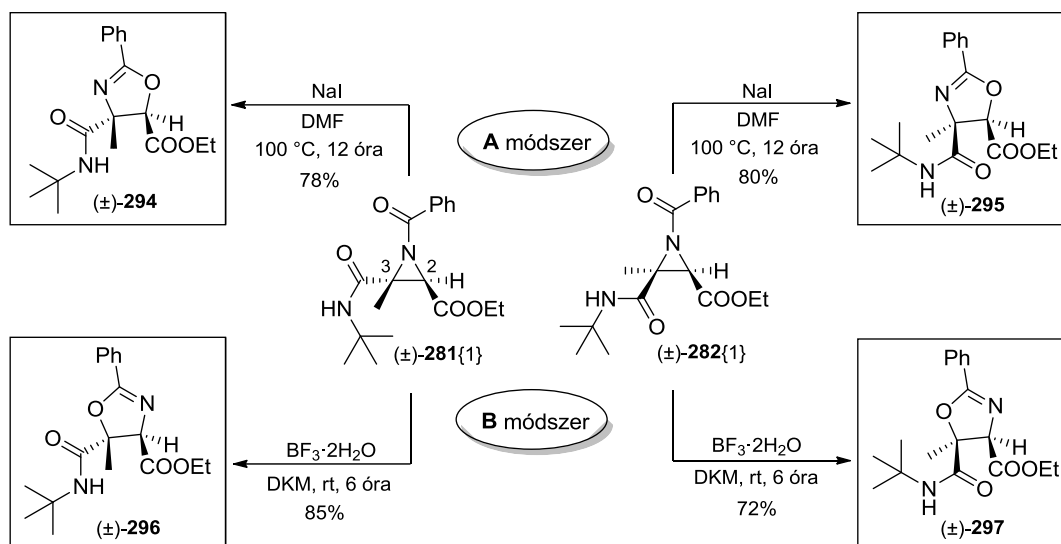
A kifejlesztett Ugi-Joullié reakcióval előállított (±)-**281** és (±)-**282** végtermékek szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR, valamint tömegspektrometriai mérésekkel igazoltuk. A (±)-**281**{1}, (±)-**282**{1}, (±)-**281**{34}, (±)-**281**{36}, (±)-**282**{36}, (±)-**281**{37} és (±)-**281**{41} molekulák szerkezetét emellett HSQC, HMBC és NOESY kétdimenziós NMR technikák alkalmazásával is alátámasztottuk.

A továbbiakban az előállított *N*-acilaziridinek felhasználhatóságát mutattuk be néhány származékképzésen keresztül. Először az etoxikarbonil funkciós csoport savamiddá történő átalakíthatóságát vizsgáltuk. A (±)-**281**{1}, (±)-**281**{11} és (±)-**281**{12} aziridin-észterek alkalikus hidrolízisét követően – a (±)-**283–285** karbonsav sók izolálása nélkül – a megfelelő aminnal peptidkémiai kapcsolószerek (EDC/HOBt) jelenlétében amidálást hajtottunk végre (6. táblázat). Az elektronhiányos aziridin gyűrű a hidrolízis és a kapcsolási reakció körülményeinek ellenállt, így a kívánt (±)-**287–292** *N*-acilaziridin-2,3-dikarboxamid származékokat oszlopkromatográfiás tisztítást követően 71–95%-os izolált hozammal állítottuk elő.

6. táblázat. Savamid funkció kialakítása

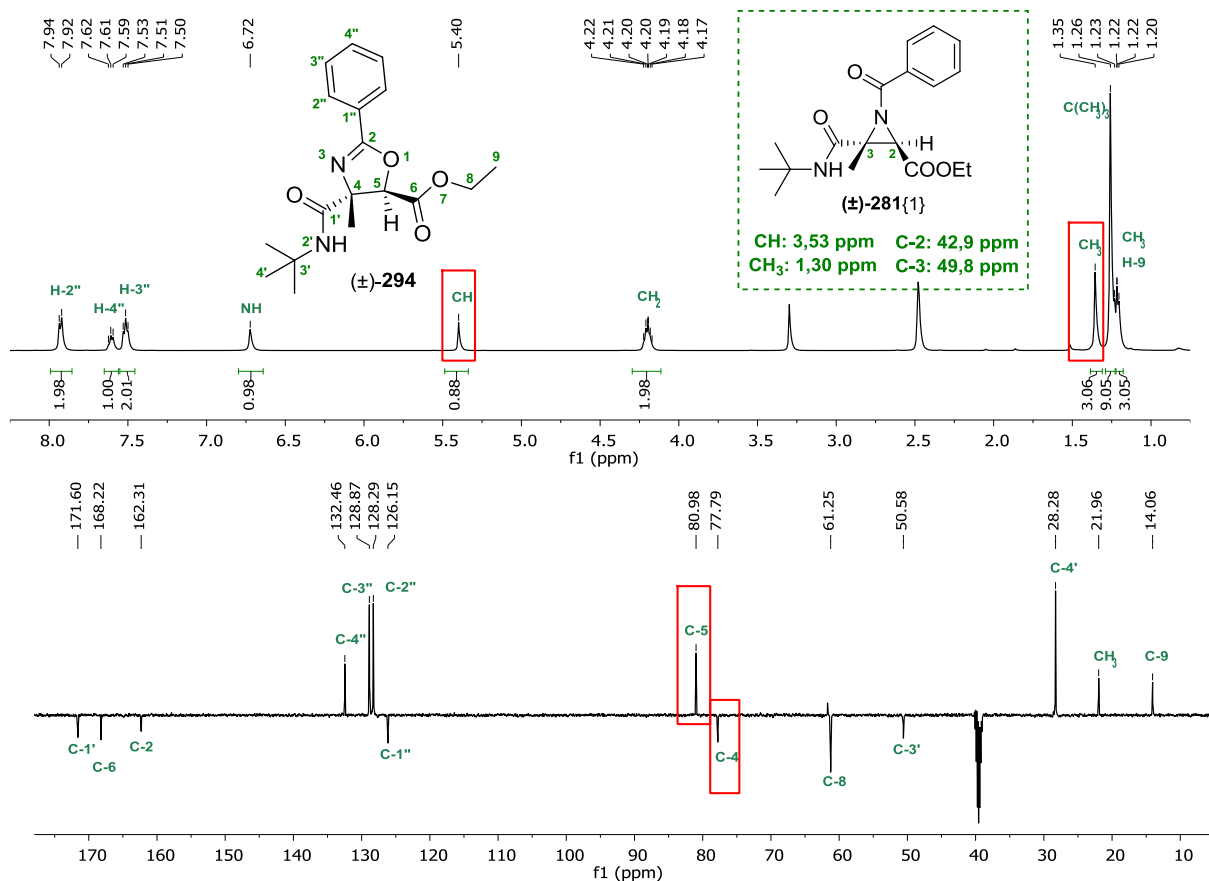


Reakciókörülmények a hidrolízishez: (±)-**281** aziridin (0,3 mmol), THF (1,5 ml), NaOH (1,16 ekv.; 1 M-os vizes oldat), rt, 12 óra. Reakciókörülmények a kapcsoláshoz: DMF (6 ml), EDC·HCl (1,16 ekv.), **286** (1,0 ekv.), HOBt (1,38 ekv.), rt, 12 óra.

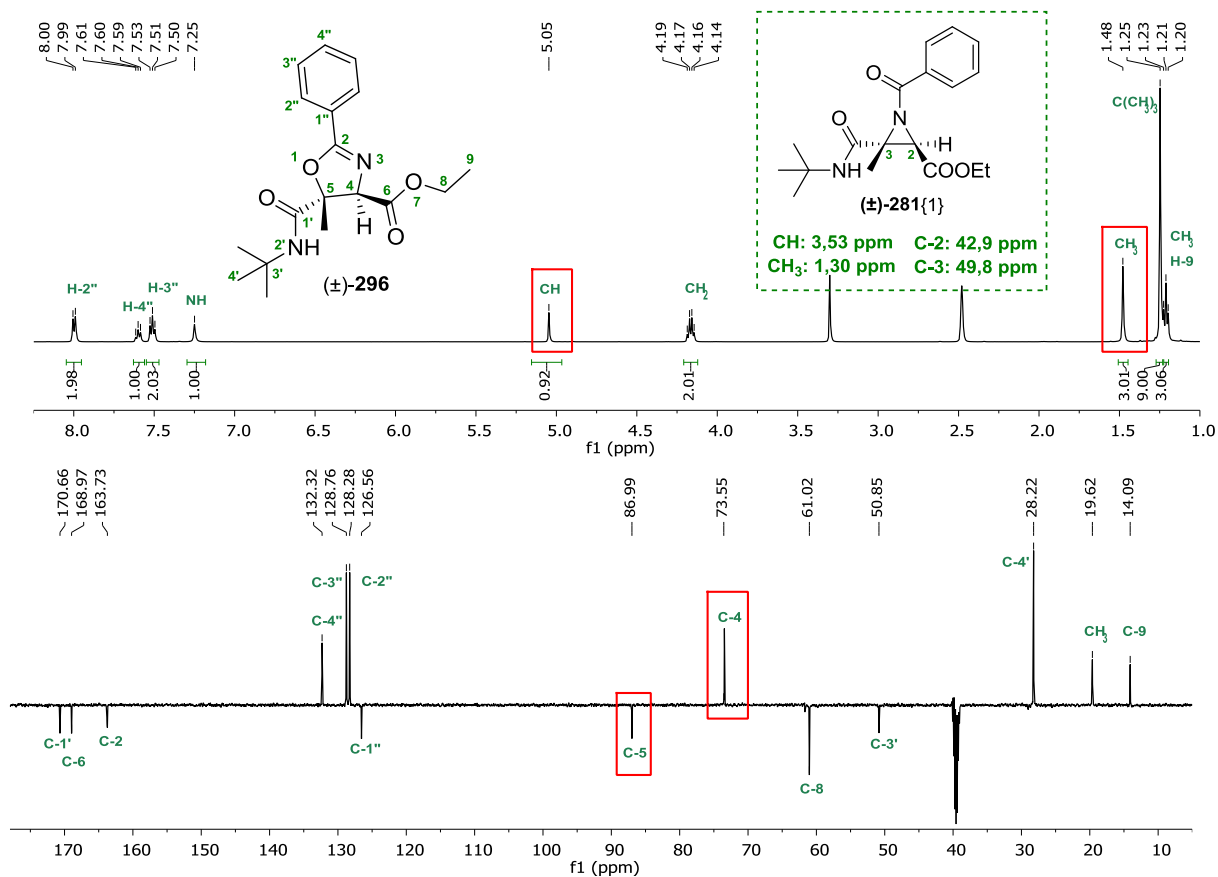


53. ábra. (±)-281{1} és (±)-282{1} *N*-acilaziridin diasztereomerek regio szelektív izomerizációja oxazolinná

A (±)-294–297 termékek szerkezetét egy- és kétdimenziós NMR-spektroszkópai módszerek segítségével igazoltuk, melyet a (±)-294 és (±)-296 oxazolinok példáján keresztül mutatok be. A (±)-294 és (±)-296 vegyületek ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumain HSQC, HMBC és NOESY NMR módszerek segítségével teljes jelhozzárendelést végeztünk (54. és 55. ábra). A (±)-294 vegyület esetén az aziridin gyűrű metil- (1,35 ppm) és az etoxikarbonil- CH_2 -csoportja (4,20 ppm) között megjelenő NOESY keresztcsúcs alapján, míg a (±)-296 analóg esetén az aziridin gyűrű hidrogénatomja (5,05 ppm) és a *terc*-butilcsoport (1,25 ppm) között fellépő NOE kölcsönhatás alapján mindkét vegyületnél a kiindulási (±)-281{1} aziridinnel megegyező konfigurációjú *transz* térállást igazoltunk. Ennek alapján az azonos moláris tömegű két termék ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumaiban lévő kémiai eltolódás különbségeket kizárólag regioizomériára vezettük vissza. Az oxazolin gyűrű C-4 és C-5 szénatomjainak kémiai eltolódásait (54. és 55. ábra, piros kerettel jelölve a ^{13}C -NMR spektrumokon) a kiindulási (±)-281{1} vegyület megfelelő C-2 és C-3 szénatomjainak kémiai eltolódásaival összehasonlítva megfigyeltük, hogy míg a (±)-294 oxazolin esetében a szekunder szénatom kémiai eltolódása változik nagyobb mértékben (C-5: 42,9→81,0 ppm, ellenben C-4: 49,8→77,8 ppm), addig a (±)-296 regioizomer esetén a terciér szénatom jelenél tapasztalható nagyobb kémiai eltolódás-változás (C-5: 49,8→87,0 ppm, ellenben C-4: 42,9→73,6 ppm). Feltételezve, hogy a nagyobb elektronegativitású oxigénatom nagyobb kémiai eltolódásváltozást okoz a hozzá közvetlenül kapcsolódó szénatom jelében, mint a nitrogénatom, a fenti észrevételek alapján a regioizomerek között egyértelmű különbséget tudtunk tenni. A heteroatomok induktív effektusa – azonos korrelációt mutatva – az oxazolin gyűrű hidrogénatomjára és metilcsoportjára is hatással volt (piros kerettel jelölve a ^1H -NMR spektrumokon), alátámasztva a szerkezetigazolást.

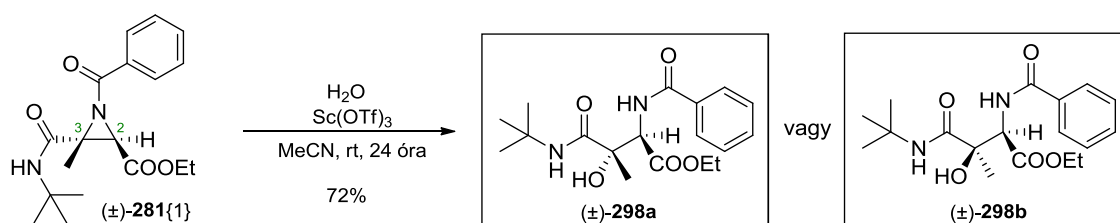


54. ábra. A (±)-294 vegyület ¹H- és ¹³C-NMR spektrumai (DMSO-*d*₆)



55. ábra. A (±)-296 vegyület ¹H- és ¹³C-NMR spektrumai (DMSO-*d*₆)

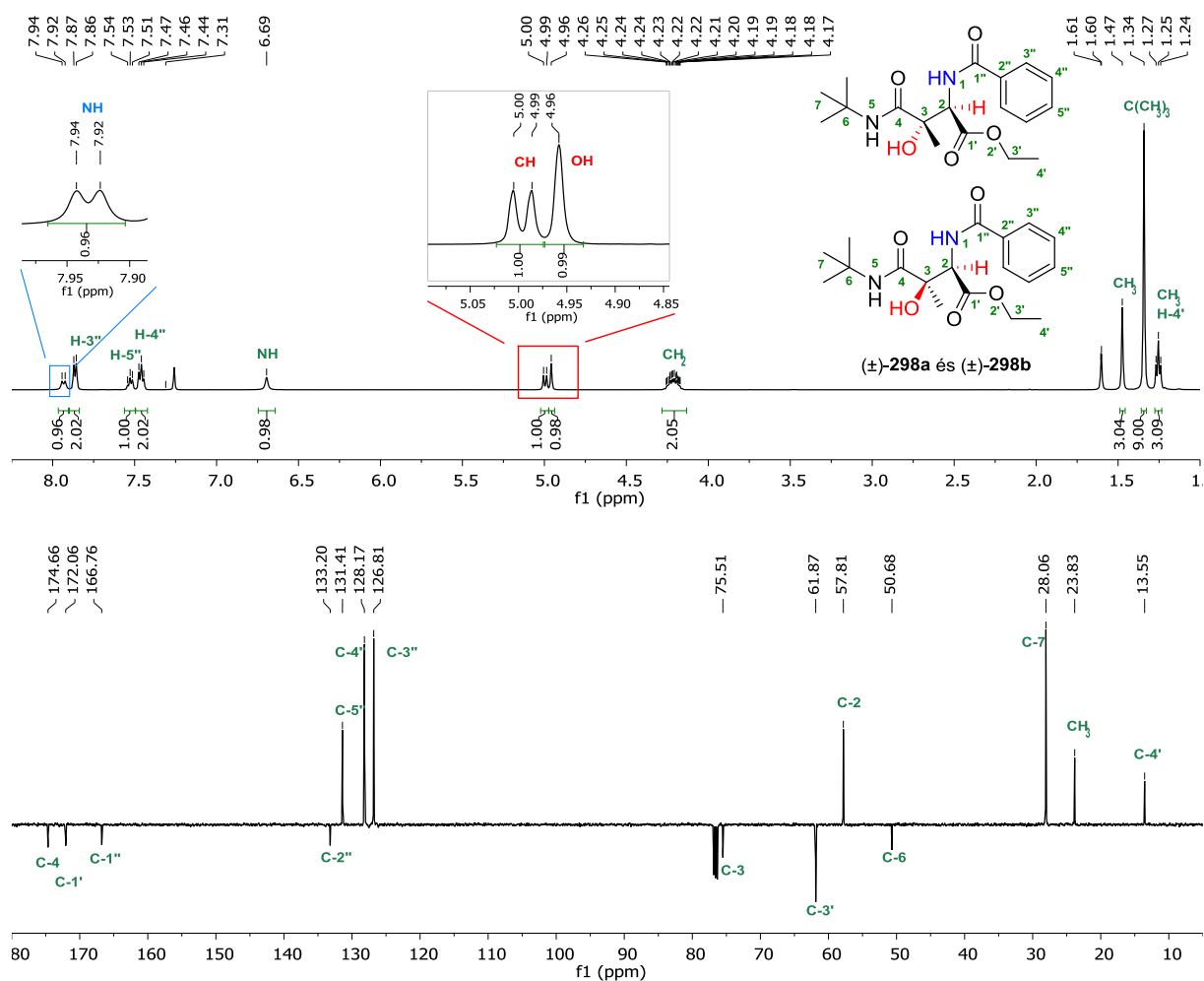
Az Ugi-Joullié *N*-acilaziridin termékek gyűrűnyitási reakcióját tanulmányozva a (±)-**281**{1} vegyületet acetonitril oldószerben, különböző Lewis- és Brønsted-savak jelenlétében (25 mol% InCl₃, AlCl₃, Sc(OTf)₃, Yb(OTf)₃, *p*-TsOH, HClO₄ és TFA) vízzel (10 ekvivalens) reagáltattuk. A tesztelt katalizátorok közül a Sc(OTf)₃ kimagasló aktivitást mutatott, a reakciókörülmények további optimalizálása nélkül teljes regioszelektivitással, 72%-os izolált hozammal eredményezte a (±)-**298** β-hidroxi-α-aminosav származékot (56. ábra). A nyers reakcióelegy LC-MS és NMR vizsgálata alapján egységes termék képződését tapasztaltuk, azonban NMR módszerrel nem sikerült meghatároznunk, hogy melyik diasztereomer képződött. Mivel a gyűrűfelnyílás elektronhiányos tercier szénatomon (C-3) történik Lewis-sav katalízis mellett, így a C-3-konfiguráció inverziója (S_N2 mechanizmus, (±)-**298a**) és retenciója (Lewis-sav által közvetített S_N1-mechanizmus, (±)-**298b**)¹⁹⁵ egyaránt feltételezhető.



56. ábra. (±)-**281**{1} *N*-acilaziridin gyűrűnyitása vízzel

A termék szerkezetének meghatározásához az egydimenziós ¹H- és ¹³C-NMR spektrumokon túl HSQC és HMBC kétdimenziós NMR módszereket is alkalmaztunk, melyek segítségével teljes jelhozzárendelést végeztünk (57. ábra). Először a HSQC és HMBC spektrumok alapján azonosítottuk az OH és NH csoportok szignálját, majd a ¹H-NMR spektrumban egymással csatoló NH (7,93 ppm, d, *J* = 9,5 Hz, kékkel jelölve) és CH (5,00 ppm, d, *J* = 9,4 Hz, pirossal jelölve) protonok dublett jelei alapján megállapítottuk, hogy a (±)-**281**{1} aziridin gyűrűje a N-1 és C-3 kötés mentén hasadt el.

Az Avidin Kft. biológus munkatársai az előállított (±)-**281**{1–48} és (±)-**287–292** *N*-acilaziridin származékokat *in vitro* citotoxicitási vizsgálatoknak vetették alá A549 humán tüdőkarcinóma, MCF7 humán emlőkarcinóma, HL60 humán leukémia és 3T3 egér fibroblaszt sejtvonalakon. A vegyületek többsége a tesztelt koncentrációtartományban (1–30 μM) inaktívnak bizonyult vagy csekély citotoxikus hatást mutatott (IC₅₀ > 20 μM).



57. ábra. A (±)-298a/(±)-298b vegyület ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumai (CDCl_3)

4.3. 1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán]oxindol vegyületek szintézise¹⁹⁶

A 2*H*-azirinek és *in situ* képzett oxindol-alapú azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójának kidolgozására irányuló kísérleti munkánk kezdetén az izatin (**299a**), D-(-)-2-fenilglicin (**300a**) és (±)-etil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-**270a**) háromkomponensű reakcióját tanulmányoztuk. Az első kísérleteket poláris közegben, szobahőmérsékleten végeztük (7. táblázat, 1–5. kísérlet). A reakció DMSO oldószerben 54%-os kombinált HPLC hozammal, magas diasztereoselektivitással (92:8 dr) a (±)-**301a** és (±)-**301b** *endo* cikloadduktokhoz vezetett (7. táblázat, 5. kísérlet). A reakciókörülményeket tovább optimalizálva vízmentes oldószeres szélesebb skáláját teszteltük 60 °C-on (7. táblázat, 6–16. kísérlet). A kívánt cikloadduktok képződésének többnyire a protikus és poláris aprotikus oldószeres kedveztek (7. táblázat, 6–8, 11 és 16 kísérlet), míg apoláris közegben alacsony HPLC hozamokat tapasztaltunk (7. táblázat, 12–14 kísérlet). A kombinált hozamokat tekintve az etanol és a DMSO bizonyult a

leghatékonyabb oldószernek (7. táblázat, 7. és 16. kísérlet, 71 és 73%-os HPLC-hozamok), azonban DMSO-ban magasabb diasztereoselektivitást (92:8 dr) értünk el. A koncentráció változtatása hasonló vagy alacsonyabb hozamokat eredményezett, a diasztereomer arányra pedig nem volt hatással (1. táblázat, 17–21. kísérlet). Végül az optimalizált reakciókörülményeket alkalmazva (DMSO, 0,25 M (±)-**270a**, 60 °C) a (±)-**301a** főtermékeket 8 óra reakcióidőt követően teljes konverzió és kiváló diasztereoselektivitás (92:8 dr) mellett 65%-os hozammal izoláltuk (7. táblázat, 19. kísérlet). (A (±)-**301b** cikloadduktot egy méretnövelt szintézis során (5 mmol izatin) 3%-os hozammal állítottuk elő.)

7. táblázat. A reakció körülményeinek optimalizálása

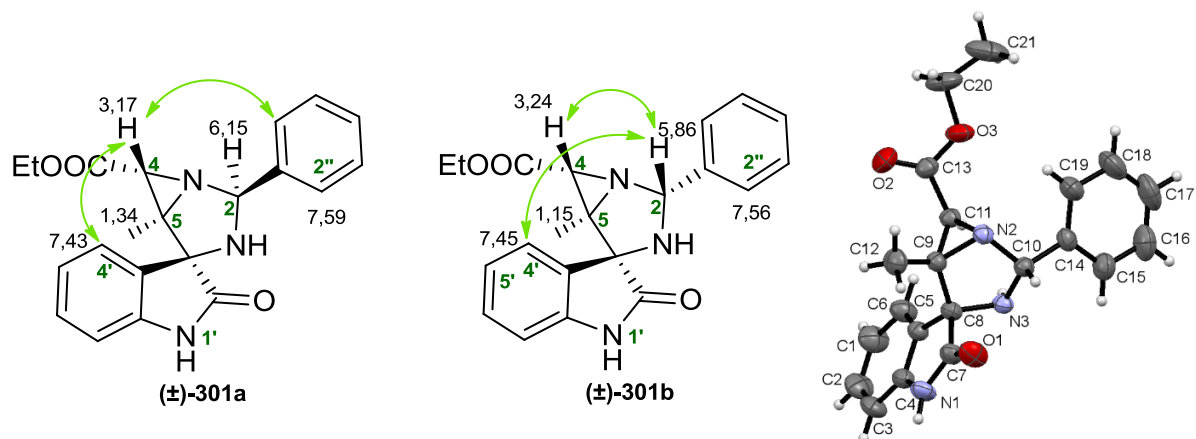
Reaction scheme: 299a (isatin) + 300a (D-(-)-2-phenylglycine) + (±)-270a (2H-azirine) → (±)-301a (fő izomer) + (±)-301b (mellék izomer). The products are bicyclic structures with an ester group and a phenyl substituent.

Kísérlet	Oldószer	Oldószer (ml)	Hőm. (°C)	Idő (óra)	Konverzió ^a (%)	Hozam (%) ^b	dr ^c
1	MeOH	1	rt	36	91	44	87:13
2	EtOH	1	rt	36	81	9	85:15
3	TFE	1	rt	36	83	10	62:38
4	DMF	1	rt	36	84	11	90:10
5	DMSO	1	rt	36	93	54 (47) ^d	92:8
6	MeOH	1	60	36	98	53	84:16
7	EtOH	1	60	36	98	71	82:18
8	IPA	1	60	36	90	49	74:26
9	<i>t</i> -BuOH	1	60	36	85	13	59:41
10	MeCN	1	60	36	84	4	74:26
11	DMF	1	60	36	97	37	90:10
12	THF	1	60	36	83	2	52:48
13	toluol	1	60	36	-	-	-
14	CHCl ₃	1	60	36	82	2	52:48
15	TFE	1	60	36	94	31	53:47
16	DMSO	1	60	36	100	73	92:8
17	DMSO	0,25	60	8	100	51	92:8
18	DMSO	0,5	60	8	100	61	92:8
19	DMSO	1	60	8	100	72 (65)^d	92:8
20	DMSO	2	60	8	100	68	92:8
21	DMSO	4	60	8	100	69	92:8

Reakciókörülmények: izatin (0,25 mmol), D-(-)-2-fenilglicin (0,3 mmol), 2*H*-azirin (0,25 mmol), vízmentes oldószer, argon.

^[a] **299a** konverziója ^[b] (±)-**301a** és (±)-**301b** izomerek összesített hozama, melyet HPLC-vel határoztunk meg. ^[c] A diasztereomer arányt (dr) HPLC-vel határoztuk meg ((±)-**301a** és (±)-**301b** kalibrációjával). ^[d] Zárójelben a (±)-**301a** izolált hozama (0,5 mmol izatin, 0,6 mmol D-(-)-2-fenilglicin, 0,5 mmol 2*H*-azirin, 2 ml vízmentes DMSO, argon, 60 °C, 8 óra).

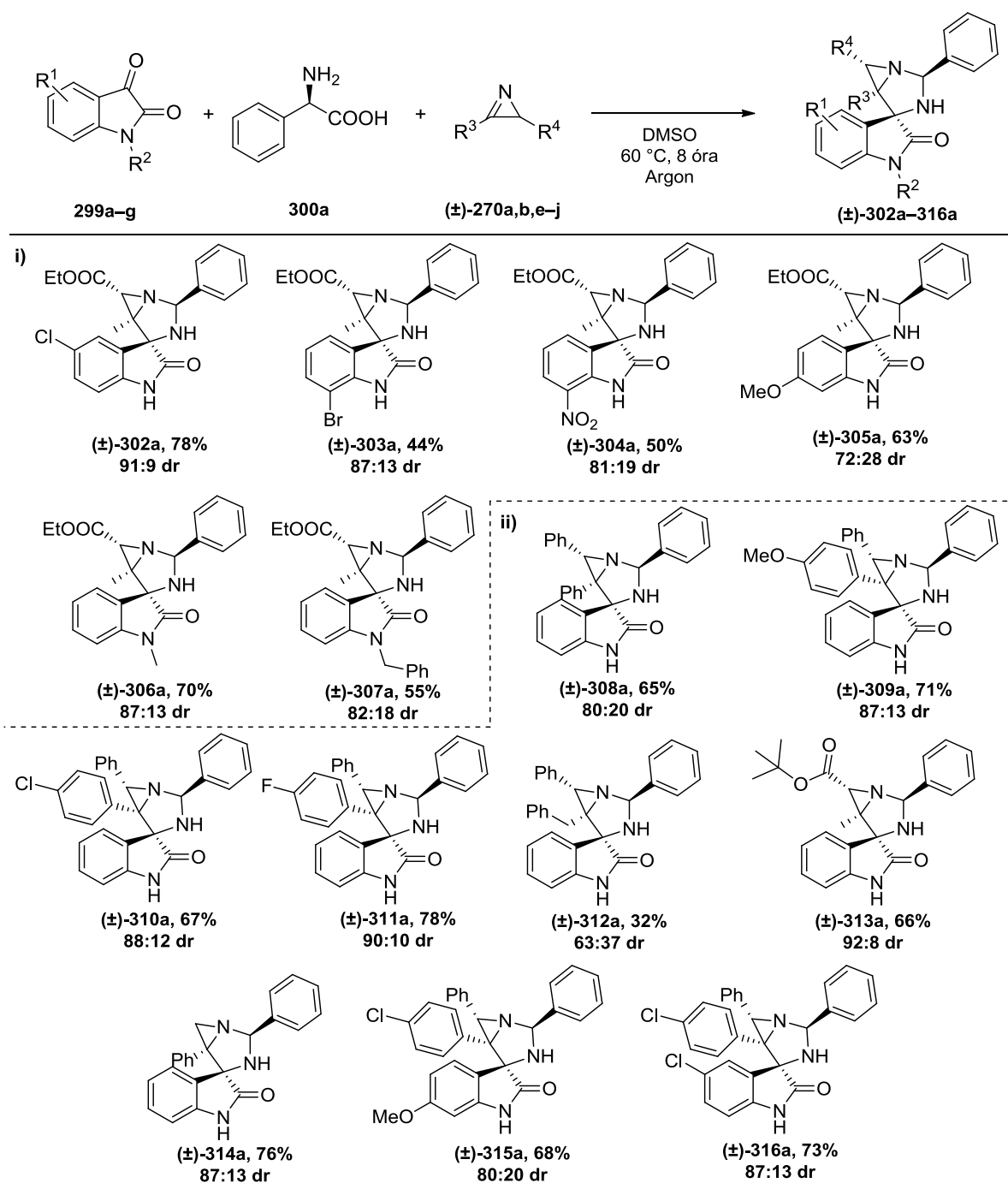
A (\pm) -**301a** és (\pm) -**302b** cikloadduktok szerkezetét egy- (^1H - és ^{13}C -NMR) és kétdimenziós (HSQC, HMBC, COSY és NOESY) NMR spektroszkópai módszerekkel igazoltuk. A négy kiralitáscentrummal rendelkező diasztereomerek konfigurációjának meghatározásában a NOESY kísérletek segítettek (a legfontosabb csatolások a 58. ábrán nyilakkal jelölve). Emellett a fő izomer ((\pm) -**301a**) NMR módszerekkel igazolt szerkezetét egy röntgenkristallográfiás felvétel is alátámasztotta (58. ábra).



58. ábra. A (\pm) -**301a** és (\pm) -**301b** diasztereomerek térszerkezetét meghatározó NOE csatolások és a (\pm) -**301a** termék kristályszerkezete

Az optimalizált reakciókörülmények mellett a modellreakció izatin, majd *2H*-azirin komponensének szisztematikus változtatásával egy 15 tagból álló vegyületkönyvtárt hoztunk létre (8. táblázat). Elektronban gazdag és elektronban szegény izatinok a reakcióban egyaránt részt vettek, lehetővé téve a (\pm) -**302a**– (\pm) -**307a** spirooxindolok közepes-jó diasztereoszelektivitású (72:28–91:9 dr), 44–78% izolált hozamú előállítását (8. táblázat, „i” rész). Figyelemre méltó szubsztituenshatást nem tapasztaltunk, azonban *N*-benzilizatin, illetve elektronszívó csoportokkal (Br és NO_2) 7-szubsztituált izatinok alkalmazása alacsonyabb hozamokat eredményezett ((\pm) -**307a**: 55%, (\pm) -**303a**: 44% és (\pm) -**304a**: 50%). A kifejlesztett szintézismódszer aromás *2H*-azirinekre egyaránt kiterjeszthető (8. táblázat, „ii” rész). 2,3-difenilazirinek alkalmazásakor – a benzolgyűrű szubsztituenseinek elektronikus tulajdonságától függetlenül – a megfelelő (\pm) -**308a**–**311a** termékeket jó hozammal (65–78%) és diaszteroszelektivitással nyertük. Érdekes módon a C-3 pozícióban benzilcsoportot tartalmazó (\pm) -**270f** *2H*-azirinnel jelentős diasztereoszelektivitás-csökkenést tapasztaltunk ((\pm) -**312a**, 63:37 dr). A mellék diasztereomer nagyobb arányú képződését a benzilcsoport és az azometin-ilid fenilcsoportja között fellépő π - π kölcsönhatás magyarázhatja. Az R^4 szubsztituens sztérikus tulajdonsága ezzel szemben elhanyagolhatóan bizonyult az 1,3-DC sztereokémiai kimenetelére ((\pm) -**313a**: 92:8 dr és (\pm) -**314a**: 87:13 dr).

8. táblázat. Izatinok és 2*H*-azirinek tesztelése az 1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán]oxindol-szintézisben

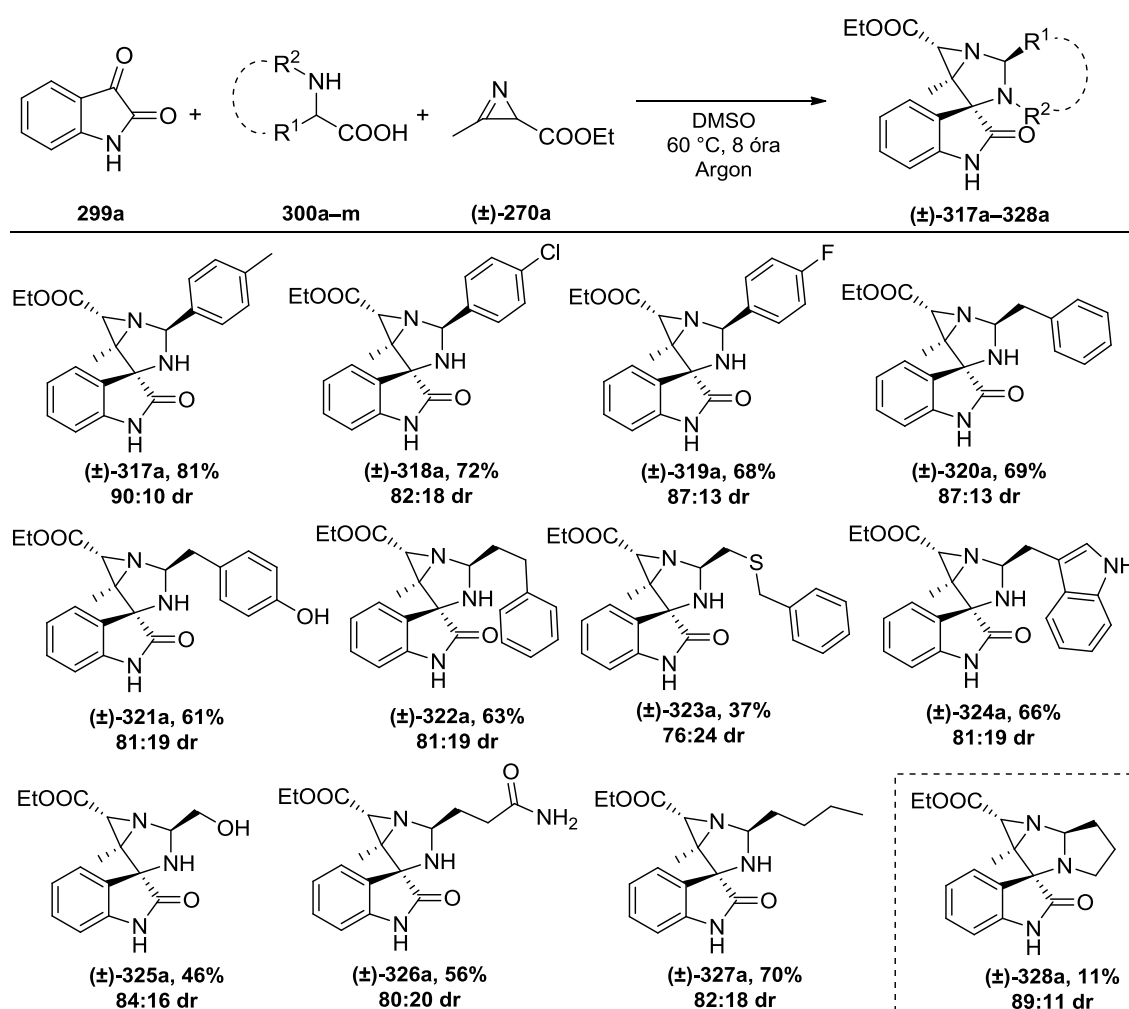


Reakciókörülmények: izatin (0,5 mmol), D-(-)-2-fenilglicin (0,6 mmol), 2*H*-azirin (0,5 mmol), 2 ml vízmentes DMSO, argon, 60 °C, 8 óra. A diasztereomer arányt (dr) a nyers reakcióelegyből vett minta LC-MS mérésével határoztuk meg.

Az egyedényes eljárás hatékonyságát a továbbiakban különböző α -aminosavakkal teszteltük; az optimalizált reakciókörülményeket követve izatin (**299a**) és ((±)-etil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-**270a**) komponensek felhasználásával további 12 tagból álló molekulakönyvtárat szintetizáltunk (9. táblázat). *Para* helyzetben elektronküldő (Me) és elektronvonzó (Cl, F) csoportokkal szubsztituált fenilglicinek alkalmazásakor jelentős

szubsztituenshatást nem tapasztaltunk, a várt (\pm)-**317a–319a** spirooxindolokat jó izolált hozammal (68–81%) és diasztereomer aránnyal (82:18–90:10) kaptuk. Az R^1 oldallánc egy vagy két metilénsoporttal történő meghosszabbítása szignifikáns hatást nem gyakorolt az 1,3-DC hatékonyságára ((\pm)-**320a–322a**: 61–69%, 81:19–87:13 dr). Trifunkciós α -aminosavak, mint például az *S*-benzil-cisztein, triptofán, szerin és a glutamin, a kifejlesztett eljárással szintén kompatibilisnek bizonyultak ((\pm)-**323a–326a**: 37–66%, 76:24–84:16 dr). Alifás aminosavak alkalmazhatóságát szemléltetve a reakciót norleucinnal is elvégeztük, a várt (\pm)-**327a** cikloadduktot 70%-os izolált hozammal nyertük. Ezzel szemben meglepődve tapasztaltuk, hogy az aliciklusos L-prolinnal a megfelelő (\pm)-**328a** termék csak 11%-os izolált hozammal állítható elő.

9. táblázat. Aminosavak tesztelése az 1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán]oxindol-szintézisben



Reakciókörülmények: izatin (0,5 mmol), aminosav (0,6 mmol), 2*H*-azirin (0,5 mmol), 2 ml vízmentes DMSO, argon, 60 °C, 8 óra. A diasztereomer arányt (dr) a nyers reakcióelegyből vett minta LC-MS mérésével határoztuk meg.

Tekintve a pirrolidin motívum kiemelt gyógyszerkémiai jelentőségét,^{197–200} a (±)-**328a** vegyület szintézisének reakciókörülményeit újrapvizsgáltuk (10. táblázat). Az izatin (**299a**), L-prolin (**300m**) és (±)-**270a** 2*H*-azirin háromkomponensű reakciójának HPLC segítségével történő optimalizálása során először a megfelelő közeg kiválasztására fókuszáltunk (10. táblázat, 1–12. kísérlet). Szobahőmérsékleten, 24 óra reakcióidő után az izopropil-alkohol bizonyult a leghatékonyabb oldószernek (10. táblázat, 3. kísérlet, 44%-os HPLC hozam, 93:7 dr). A 2*H*-azirin, majd az oldószer mennyiségének változtatásával (10. táblázat, 13–20. kísérlet) jelentős hozamnövekedést sikerült elérnünk (10. táblázat, 18. kísérlet, 68%-os HPLC hozam). A reakciót alacsonyabb (0 °C), illetve magasabb (60 °C és 80 °C) hőmérsékleten elvégezve a céltermék hozamának csökkenését tapasztaltuk (10. táblázat, 21–23. kísérlet).

10. táblázat. Reakciókörülmények újroptimalizálása L-prolin aminosavra

O=C1c2ccccc2[nH]1 + OC[C@H]1CCNC1 + CCOC(=O)C1=NC=C1

299a **300m** **(±)-270a**

oldószer Argon

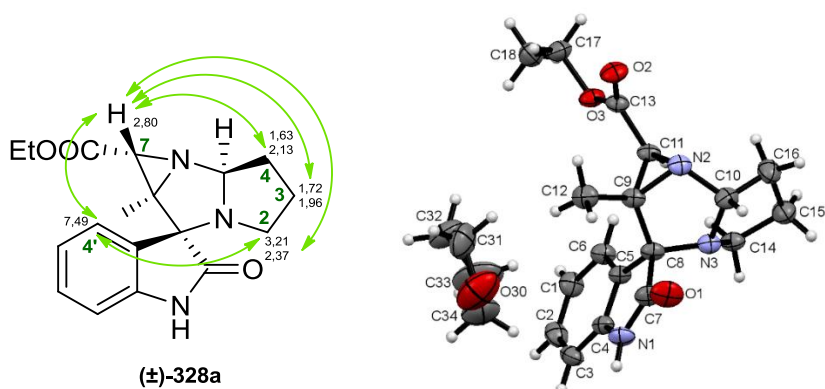
CCOC(=O)[C@H]1C[C@@H]2C(=O)N[C@H]1C2c3ccccc3

(±)-328a

Kísérlet	Oldószer	Oldószer (ml)	Hőm. (°C)	Idő (óra)	(±)-270a (ekv.)	Hozam (%) ^a	dr ^b
1	MeOH	1	rt	24	1	10	89:11
2	EtOH	1	rt	24	1	25	90:10
3	IPA	1	rt	24	1	44	93:7
4	TFE	1	rt	24	1	6	51:49
5	MeCN	1	rt	24	1	10	76:24
6	MeNO ₂	1	rt	24	1	5	68:32
7	DMF	1	rt	24	1	28	92:8
8	EtOAc	1	rt	24	1	2	65:35
9	THF	1	rt	24	1	6	54:46
10	Toluol	1	rt	24	1	-	-
11	CHCl ₃	1	rt	24	1	16	67:33
12	DKM	1	rt	24	1	7	59:41
13	IPA	1	rt	24	2	51	93:7
14	IPA	1	rt	24	3	60	93:7
15	IPA	0,25	rt	24	3	55	93:7
16	IPA	0,5	rt	24	3	63	93:7
17	IPA	1,5	rt	24	3	62	93:7
18	IPA	2	rt	24	3	68	93:7
19	IPA	2,5	rt	24	3	63	93:7
20	IPA	3	rt	24	3	61	93:7
21	IPA	2	0 °C	48	3	58	93:7
22	IPA	2	60 °C	4	3	52	93:7
23	IPA	2	80 °C	2,5	3	56	93:7

Reakciókörülmények: izatin (0,125 mmol), L-prolin (0,15 mmol), 2*H*-azirin, vízmentes oldószer, argon. ^[a] HPLC-vel meghatározott hozam ((±)-**328a** kalibrációjával). ^[b] A diasztereomer arányt (dr) HPLC-vel határoztuk meg.

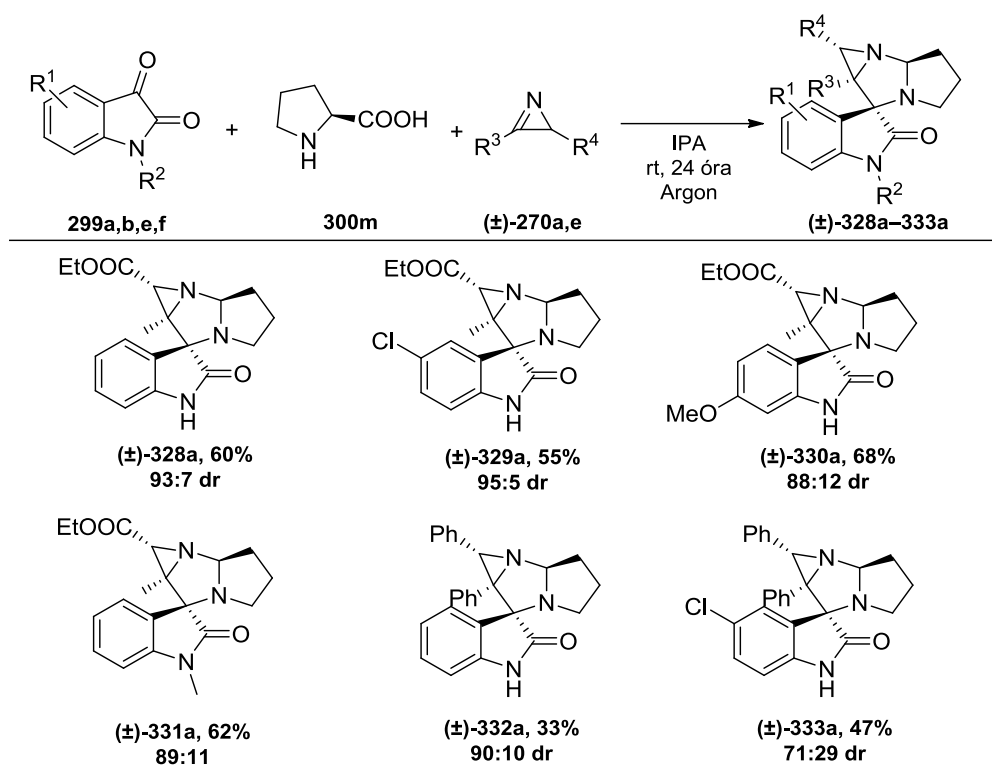
Az újraoptimalizált reakciókörülmények között szintetizált (±)-**328a** cikloaddukt szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR mellett HSQC, HMBC, COSY és NOESY kétdimenziós NMR technikák alkalmazásával igazoltuk. A molekula konfigurációját NOESY méréssel, egyértelmű NOE kölcsönhatások (a C-4'-H és C-7-H, a C-4'-H és C-2-H, valamint a C-7-H és a pirrolidin gyűrű C-2-H, C-3-H, C-4-H protonjai közötti keresztcúcsok) azonosításával határoztuk meg (59. ábra). Emellett tetrahidrofuran oldószerből történő egykristály növesztést követően a molekula NMR módszerekkel igazolt szerkezetét egy röntgenkristallográfiás felvétel is alátámasztotta (59. ábra), melynek ismeretében megállapítottuk, hogy a reakciókörülmények módosítása a reakció sztereokémiai kimenetelét nem befolyásolta.



59. ábra. A (±)-**328a** cikloaddukt térszerkezetét meghatározó NOE csatolások és a molekula kristályszerkezete

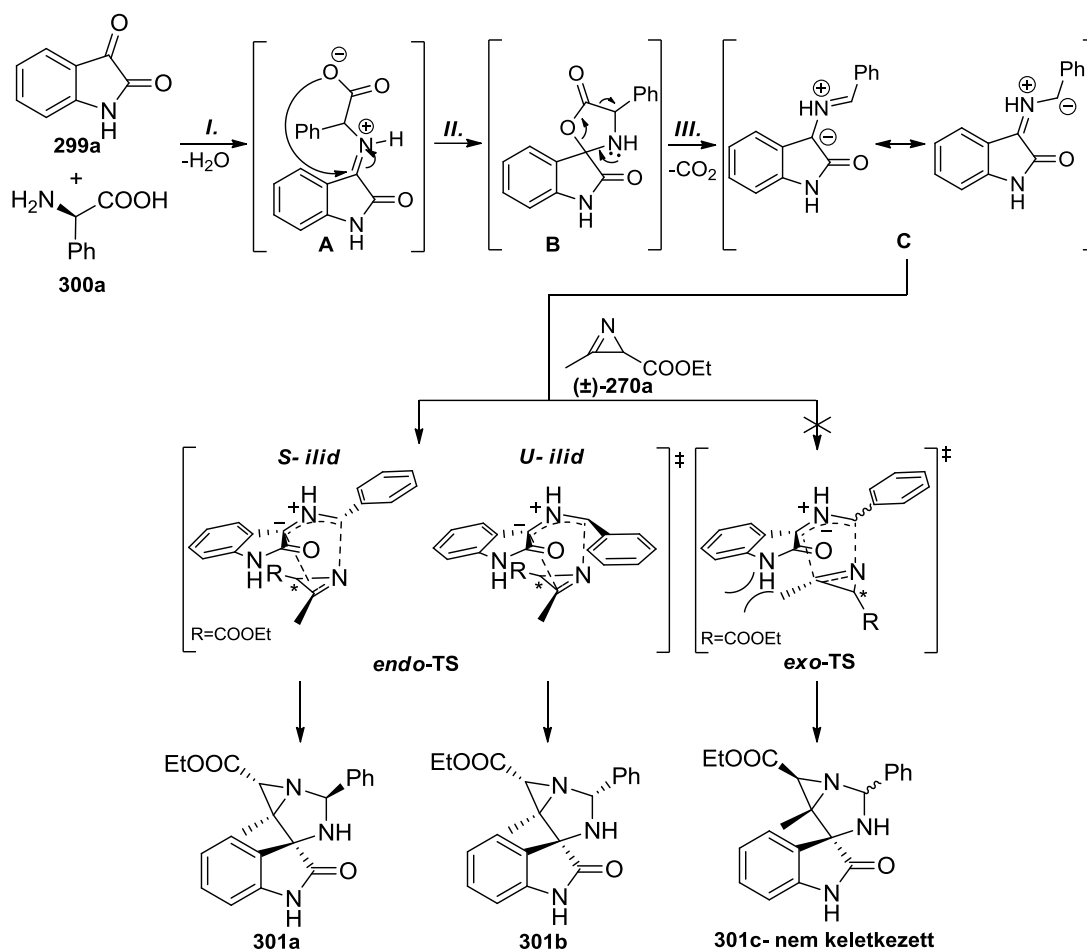
Az L-prolinra optimalizált protokoll alkalmazhatóságát demonstrálva további öt analógot szintetizáltunk (11. táblázat). A (±)-**328a–333a** spirooxindol-imidazolidin származékokat többnyire magas diasztereoselektivitás mellett (71:29–95:5 dr), közepes-jó hozammal (33–68%) nyertük. A legalacsonyabb termeléseket meglepő módon a (±)-**270e** difenilazirin esetén tapasztaltuk ((±)-**332a** és (±)-**333a**: 33% és 47%).

11. táblázat. L-prolin alkalmazása az újraoptimalizált reakciókörülmények között



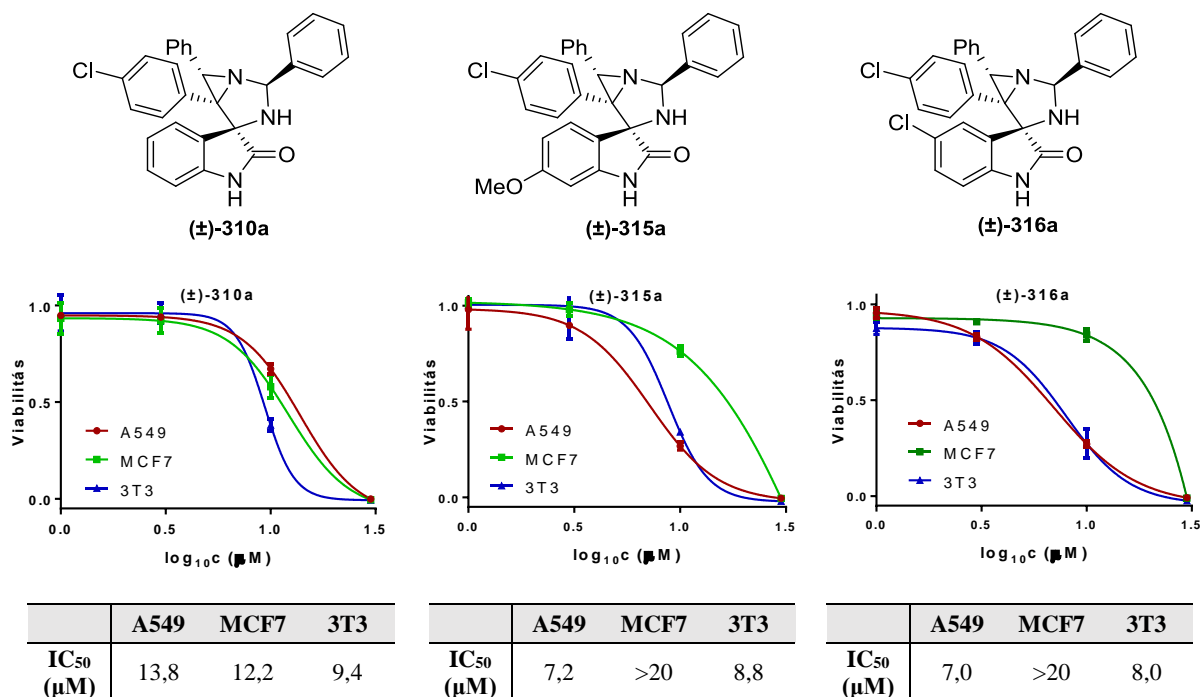
Reakciókörülmények: izatin (0,5 mmol), L-prolin (0,6 mmol), 2*H*-azirin (1,5 mmol), 8 ml vízmentes IPA, argon, rt, 24 óra. A diasztereomer arányt (dr) a nyers reakcióelegyből vett minta LC-MS mérésével határoztuk meg.

Végül a fent ismertetett kísérleti és analitikai eredmények alapján a reakció mechanizmusára javaslatot tettünk, melyet a **(±)-301a** és **(±)-301b** vegyületek képződéséhez vezető modellreakción keresztül mutatok be (60. ábra). Az első lépésben az izatin (**299a**) és a fenilglicin (**300a**) kondenzációs (**I.**), ciklizációs (**II.**) majd dekarboxileződési (**III.**) reakcióján keresztül a **C** azometin-ilid képződik. Ezt követi a **(±)-270a** 2*H*-azirin 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciója, mely *endo* és *exo* átmeneti állapoton keresztül is végbemehet, azonban a **(±)-301c** *exo* termék képződésére nem találtunk bizonyítékot, mely feltételezhetően az azirin metilcsoportja és az oxindol fenilcsoportja között fellépő szterikus gátlásra vezethető vissza. A **(±)-301a** és **(±)-301b** *endo* cikloadduktok képződése S- és U-alakú azometin-ilidek²⁰¹ részvételével magyarázható, azonban a két konformer közötti stabilitás-különbség eredményeként a reakció főterméke a **(±)-301a** diasztereomer.



60. ábra. Feltételezett reakciómechanizmus

Az Avidin Kft. biológus munkatársai az előállított **(±)-301a–(±)-333a** spirooxindol-imidazolidin származékokat *in vitro* citotoxicitási vizsgálatoknak vetették alá A549 humán tüdőkarinóma, MCF7 humán emlőkarcinóma és 3T3 egér fibroblaszt sejtvonalakon. A vegyületek többsége 20 μM -nál nagyobb IC_{50} értékkel rendelkezett, vagy a tesztelt koncentrációtartományban (1–30 μM) inaktívnak bizonyult, csupán a **270i** azirinből és fenilglicinből képzett **(±)-310a**, **(±)-315a** és **(±)-316a** analógok mutattak egyes sejtvonalakon mérsékelt tumorelles hatást ($\text{IC}_{50} \approx 10 \mu\text{M}$) (61. ábra).

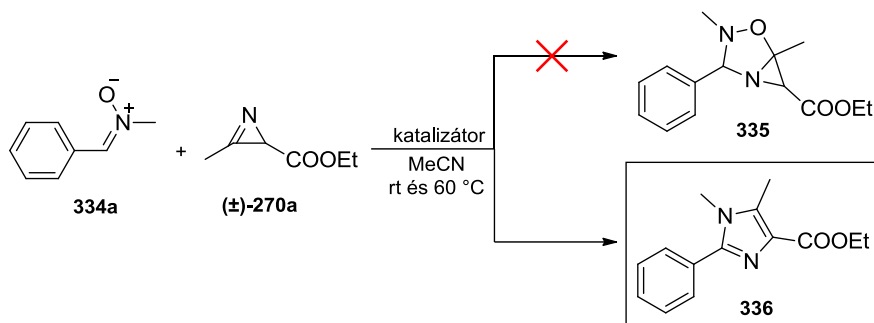


61. ábra. A (±)-310a, (±)-315a és (±)-316a vegyületek citotoxikus aktivitása

4.4. Tetraszubsztituált imidazolok szintézise²⁰²

A 2*H*-azirinek és nitronok közötti 1,3-dipoláris cikloaddíció megvalósítására irányuló kísérleti munkánk kezdetén a (±)-270a azirin és a 334a nitron reakcióját vizsgáltuk vízmentes acetonitrilben (12. táblázat, 1. kísérlet). Mivel konverziót nem tapasztaltunk, az azirin reakcióképességének növelése érdekében számos Brønsted- és Lewis-sav katalizátort teszteltünk szobahőmérsékleten és 60 °C-on (12. táblázat, 2–31. kísérlet, illetve Melléklet: M1. táblázat: konverziók és hozamok 8 és 24 óránál). A (±)-270a és 334a reakcióját a katalizátorok többsége ugyan elősegítette, azonban meglepő módon a várt 335 cikloaddukt helyett a 336 imidazol képződött. Az alkalmazott savak közül a TFA bizonyult a leghatékonyabbnak, mellyel szobahőmérsékleten 62% HPLC hozamot értünk el (12. táblázat, 4. kísérlet). Más Brønsted-savak, mint például a perklórsav és a PTSA a 336 terméket hasonló hozammal eredményezték (12. táblázat, 6. és 7. kísérlet), míg ecetsav és szilárd savak gyenge katalitikus aktivitást mutattak (12. táblázat, 3. és 13–15. kísérlet). A vizsgált Lewis-savak közül csak a Mg(OTf)₂, Yb(OTf)₃, Sc(OTf)₃ és a Dy(OTf)₃ mutatott jelentős aktivitást (12. táblázat, 28–31. kísérlet), míg a cink-, indium-, vas- és réz-sók kevésbé bizonyultak hatásosnak (12. táblázat, 16–27. kísérlet). Fontos megemlíteni, hogy a nyers reakcióelegyek LC-MS-elemzése során nem találtunk bizonyítékot arra, hogy a 336 imidazolon kívül más izomer vagy a 335 cikloaddukt is képződött volna.

12. táblázat. Savak hatása a modellreakcióra



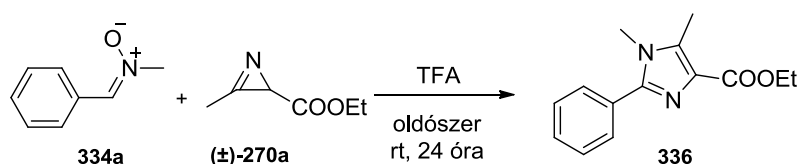
Kísérlet	Katalizátor	Hozam-rt (%) ^a	Hozam-60 °C (%) ^a
1	–	0	0
2	HCOOH	36	42
3	AcOH	0	17
4	TFA	62	50
5	MeSO ₃ H	52	42
6	PTSA×H ₂ O	57	44
7	HClO ₄ (70%)	56	48
8	H ₂ SO ₄	49	41
9	NaHSO ₄	28	30
10	B(OH) ₃	35	39
11	PTA [†]	54	49
12	BINOL-foszforsav ^{††}	52	43
13	Szilikagél ^{b,c}	16	41
14	Amberlyst 15 ^b	1	1
15	Montmorillonit K10 ^b	22	22
16	ZnCl ₂	8	22
17	Zn(OAc) ₂	7	9
18	ZnF ₂	0	22
19	InCl ₃	12	21
20	In(OAc) ₃	2	20
21	In(OTf) ₃	39	35
22	FeCl ₂ ×4H ₂ O	4	31
23	FeCl ₃ ×6H ₂ O	7	20
24	CuCl	2	13
25	CuCl ₂	3	16
26	Cu(OAc) ₂	2	2
27	Cu(OTf) ₂	12	23
28	Mg(OTf) ₂	56	37
29	Yb(OTf) ₃	57	39
30	Sc(OTf) ₃	56	42
31	Dy(OTf) ₃	59	39

Reakciókörülmények: nitron (0,10 mmol), 2H-azirin (0,10 mmol), vízmentes MeCN (0,3 ml), katalizátor (10 mol%), 24 óra.

^[a]HPLC-MS méréssel meghatározott hozamok (336 kalibrációjával). ^[b]10 w/v %-ot alkalmaztunk. ^[c]60 Å, 70–230 mesh. [†]Foszfor-volfrámsav. ^{††}1,1'-Binaftil-2,2'-diil-hidrogén-foszfát.

A reakciókörülmények további optimalizálása érdekében különböző oldószereket teszteltünk szobahőmérsékleten TFA (10 mol%) katalizátor jelenlétében (13. táblázat, 1–13. kísérlet, illetve Melléklet: M2. táblázat: konverziók és hozamok 3, 8 és 24 óránál). A reakció aprotikus oldószerekben bizonyult a leghatékonyabbnak, míg fluortartalmú alkoholok vagy DMSO alkalmazása alacsony hozamokat eredményezett. A legmagasabb HPLC hozamot (62%) acetonitrilben értük el (13. táblázat, 13. kísérlet), melyet feleslegben használt azirinnel (1,5 ekv.) 74%-ra növeltünk (13. táblázat, 15. kísérlet). A katalizátor mennyiségének csökkentése, illetve növelése ezzel szemben a hozam fokozatos csökkenésével járt (13. táblázat, 17–22. kísérlet, illetve Melléklet: M3. táblázat: konverziók és hozamok 3, 8 és 24 óránál). Végül a reakciót 60 °C-on, 1,5 ekvivalens azirin és 10 mol% TFA mellett elvégezve a várt termék rövidebb reakcióidő alatt (6 óra), 78%-os HPLC hozammal keletkezett (13. táblázat, 24. kísérlet).

13. táblázat. A modellreakció optimalizálása



Kísérlet	Oldószer	Azirin (ekv.)	Katalizátor (mol %)	Hozam (%) ^a
1	MeOH	1,0	10	39
2	EtOH	1,0	10	46
3	IPA	1,0	10	33
4	TFE ^b	1,0	10	14
5	HFIP ^b	1,0	10	3
6	CHCl ₃	1,0	10	39
7	CH ₂ Cl ₂	1,0	10	60
8	toluol	1,0	10	42
9	THF	1,0	10	54
10	dioxán	1,0	10	47
11	DMF	1,0	10	48
12	DMSO	1,0	10	13
13	MeCN	1,0	10	62
14	MeCN	1,25	10	70
15	MeCN	1,5	10	74
16	MeCN	2,0	10	74
17	MeCN	1,5	1	43
18	MeCN	1,5	2,5	60
19	MeCN	1,5	5	73
20	MeCN	1,5	15	72
21	MeCN	1,5	20	68
22	MeCN	1,5	40	41
23 ^c	MeCN	1,5	5	69
24^c	MeCN	1,5	10	78

Reakciókörülmények: nitron (0,10 mmol), 2*H*-azirin (0,10–0,20 mmol), vízmentes oldószer (0,3 ml), katalizátor (1–40 mol%).

[^a] HPLC-MS méréssel meghatározott hozamok (336 kalibrációjával). [^b] Nem vízmentes. [^c] 60 °C, 6 óra.

Az optimális reakciókörülmények (1,5 ekv. (\pm)-**270a**, 10 mol% TFA, vízmentes MeCN, 60 °C, 6 óra) beállítását követően a (\pm)-**270a** 2*H*-azirint különböző *N*-metilnitronokkal reagáltattuk (14. táblázat, 1–13. kísérlet). A szubsztituálatlan, valamint az elektronszállító MeO vagy elektronszívó F és NO₂ szubsztituenseket tartalmazó **334a–d** *C*-fenilnitronok az aromás gyűrű elektronikus sajátosságától függetlenül jó hozammal (68–78%) eredményezték a megfelelő **336–339** termékeket. A reakció heteroaromás *N*-metilnitronokra is kiterjeszthető, melyet a **340–342** 2-piridil- és 2-furilimidazolak szintézisével szemléltettünk (14. táblázat, 5–7. kísérlet, 41–82%). A kifejlesztett módszer *C*-alifás *N*-metilnitronokkal egyaránt kompatibilis, melyek közepes-jó hozammal (49–72%) szolgáltatták a kívánt **343–348** multisubsztituált imidazolokat. Érdekes azonban megjegyezni, hogy az alifás *C*-szubsztituensek növekvő térigényével párhuzamosan többnyire alacsonyabb hozamokat tapasztaltunk (például R¹ = *i*-Pr: 53%; R¹ = *t*-Bu: 49%). Az *N*-szubsztituens (R²) reakció hatékonyságára gyakorolt hatását vizsgálva néhány *N*-alifás- és egy *N*-arilnitront is teszteltünk (14. táblázat, 14–18. kísérlet). Érdekes módon míg a **334n–p** *N*-izopropil- és *N*-benzilnitronokkal jó hozamokat értünk el (**349–351**: 55–71%), a megfelelő **352** *N*-ciklohexil- és **353** *N*-4-fluor-fenilimidazol származékokat alacsonyabb termeléssel állítottuk elő (37% és 42%).

14. táblázat. Nitronok tesztelése az imidazolszintézisben

$$\text{R}^1\text{-N}^+\text{O}^- \text{R}^2 + \text{2H-azirine-COOEt} \xrightarrow[\text{MeCN, 60 °C, 6 óra}]{\text{TFA (10 mol\%)}} \text{Imidazole product}$$

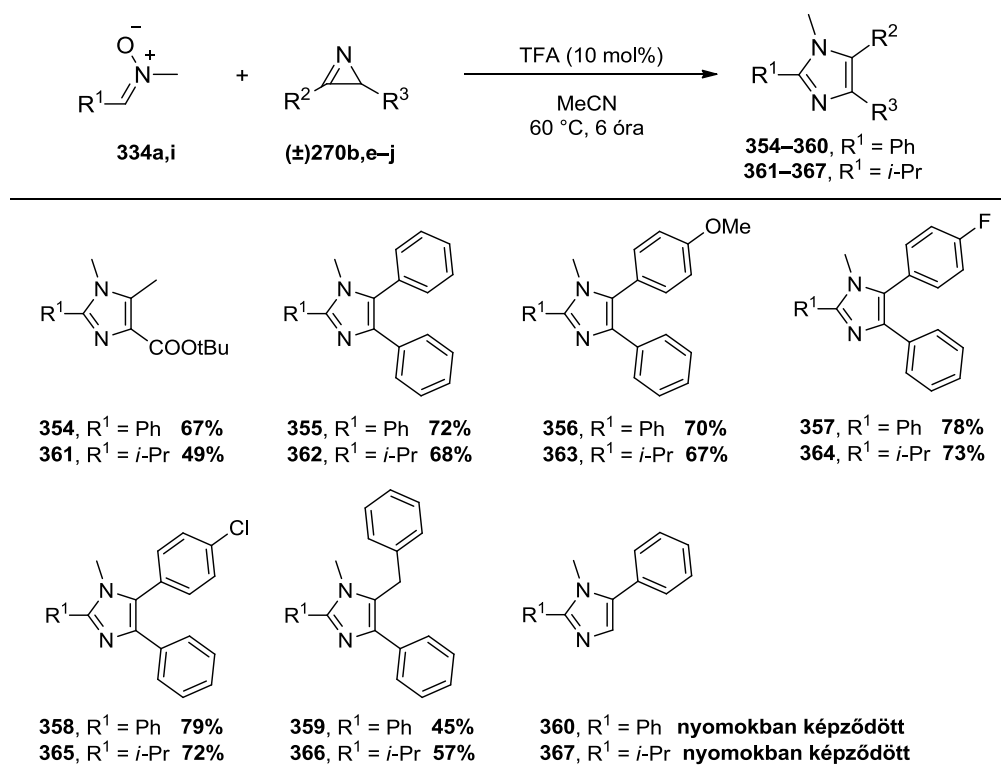
334a–r (\pm)-**270a** **336–353**

Kísérlet	Nitron	R ¹	R ²	Termék	Hozam (%)
1	334a	C ₆ H ₅	Me	336	72
2	334b	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	337	68
3	334c	4-F-C ₆ H ₄	Me	338	78
4	334d	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me	339	69
5	334e	2-piridil	Me	340	82
6	334f	3-piridil	Me	341	81
7	334g	5-Me-2-furil	Me	342	41
8	334h	Me	Me	343	70
9	334i	<i>i</i> -Pr	Me	344	53
10	334j	<i>t</i> -Bu	Me	345	49
11	334k	<i>n</i> -Heptil	Me	346	54
12	334l	<i>c</i> -Pr	Me	347	72
13	334m	<i>c</i> -Hex	Me	348	70
14	334n	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	349	55
15	334o	C ₆ H ₅	Bn	350	63
16	334p	<i>i</i> -Pr	Bn	351	71
17	334q	C ₆ H ₅	<i>c</i> -Hex	352	37
18	334r	C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	353	42

Reakciókörülmények: nitron (1 mmol), 2*H*-azirin (1,5 mmol), vízmentes MeCN (3 ml), TFA (10 mol%), 60 °C, 6 óra.

A kísérleti munka következő fázisában különböző azirinek alkalmazhatóságát vizsgáltuk, melyeket a megbízhatóbb összehasonlíthatóság érdekében egy *C*-aromás, illetve egy *C*-alifás *N*-metilnitronnal (**334a** és **334i**) reagáltattunk (15. táblázat). Várható módon a (±)-**270b** *tert*-butoxikarbonil-csoporttal 2-szubsztituált 2*H*-azirin a megfelelő imidazolokat hasonló hozammal eredményezte (15. táblázat. **354**: 67% és **361**: 49%), mint a (±)-**270a** etoxikarbonil analóg (14. táblázat. **336**: 72% és **344**: 53%). Az eljárás 4,5-diaril-imidazolok szintézisére is alkalmas, melyet a (±)-**270e,g-i** 2,3-difenilazirinek **355–358** és **362–365** céltermékekké történő, jó hozamú (67–79%) átalakításával bizonyítottunk. Érdeemes megjegyezni, hogy ugyan jelentős szubsztituenshatást nem tapasztaltunk, a legjobb termeléseket az elektronvonzó F és Cl atommal rendelkező azirinekkel értük el. Ezzel szemben a (±)-**270f** benzilazirin alkalmazásakor alacsonyabb izolált hozamokat értünk el (**359**: 45% és **366**: 57%), a monoszubsztituált (±)-**270j** azirin esetében pedig komplex reakcióelegyekhez jutottunk, melyekben csupán nyomnyi mennyiségben detektáltuk (HPLC-MS) a kívánt **360** és **367** imidazolokat.

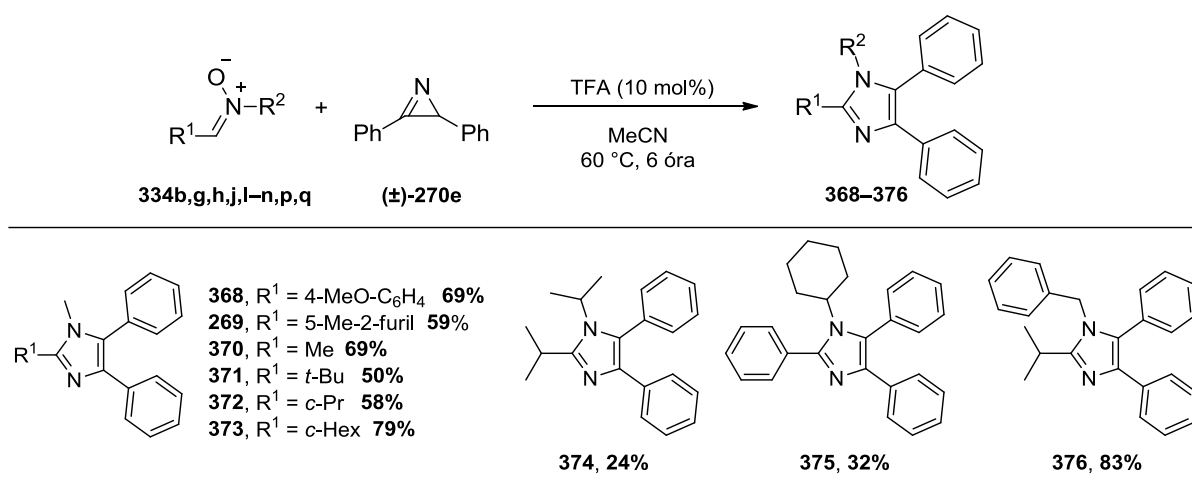
15. táblázat. 2*H*-azirinek tesztelése az imidazolszintézisben



Reakciókörülmények: nitron (1 mmol), 2*H*-azirin (1,5 mmol), vízmentes MeCN (3 ml), TFA (10 mol%), 60 °C, 6 óra.

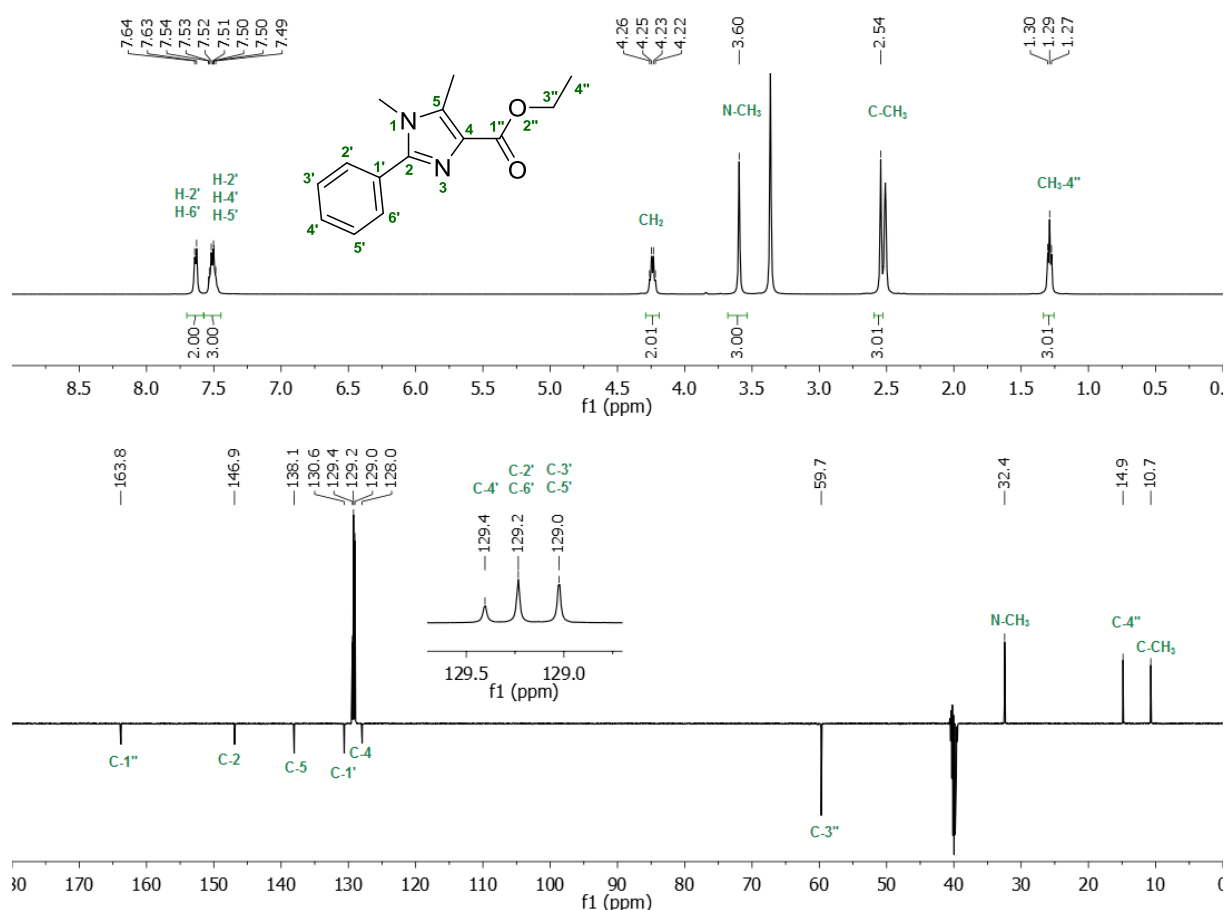
A módszer általánosságának alaposabb vizsgálata érdekében a (±)-**270e** aromás azirin reaktivitását néhány másik, korábban már alkalmazott nitronnal is teszteltük (16. táblázat). *C*-aromás és a *C*-alifás *N*-metil-nitronok a várt 4,5-difenil-imidazol származékokat közepes-jó hozammal (50–79%) szolgáltatták (16. táblázat, **368–373**). Érdeemes megjegyezni, hogy a legalacsonyabb izolált hozamot ismét a nagy térkitöltésű *tert*-butilcsoporttal szubsztituált (R^1) nitron eredményezte (**371**: 50%). Az *N*-izopropil és *N*-ciklohexil szubsztituált **334n** és **334q** nitronokkal a reakció alacsonyabb termeléssel ment végbe (16. táblázat, **374**: 24% és **375**: 32%), mely feltételezhetően szterikus okokra vezethető vissza. Ezzel szemben a **334p** *N*-benzilnitron alkalmazásával kiváló, 83%-os izolált hozammal nyertük a **376** terméket, mely a fenti feltételezést erősíti.

16. táblázat. Nitronok tesztelése a (±)-**270e** aromás azirinnel



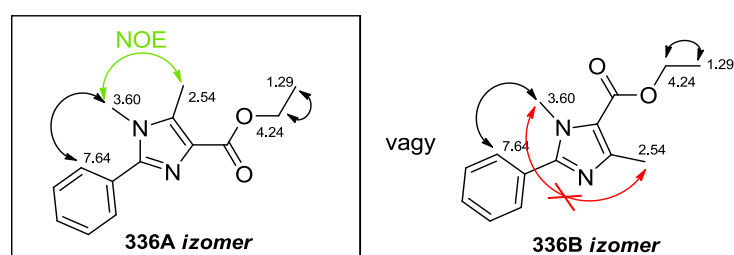
Reakciókörülmények: nitron (1 mmol), 2*H*-azirin (1,5 mmol), vízmentes MeCN (3 ml), TFA (10 mol%), 60 °C, 6 óra.

Az előállított **336–376** vegyületek szerkezetigazolása minden esetben 1D-NMR (¹H- és ¹³C-NMR) és tömegspektrometriai mérésekkel történt. A **336** modellvegyület esetében az egydimenziós ¹H- és ¹³C-NMR spektrumokon HSQC, HMBC és NOESY kétdimenziós NMR technikák segítségével teljes jelhozzárendelést végeztünk (62. ábra). A termék spektrumában az azirinből származó részegységek, úgymint az etilészter (CH₂: 4,25 ppm, q; CH₃: 1,29 ppm, t) és a metilcsoport (2,54 ppm, s), valamint a nitronhoz tartozó *N*-metil (3,60 ppm, s) és fenil (7,64 ppm, d, 2H; 7,55–7,46, m, 3H) funkciók egyértelműen azonosíthatók. A ¹³C-NMR spektrumon a fent említett részegységekhez tartozó jeleken túl az imidazol vázrendszer szénatomjait (C-2: 146,9 ppm; C-4: 128,0 ppm; C-5: 138,1 ppm) is azonosítottuk.



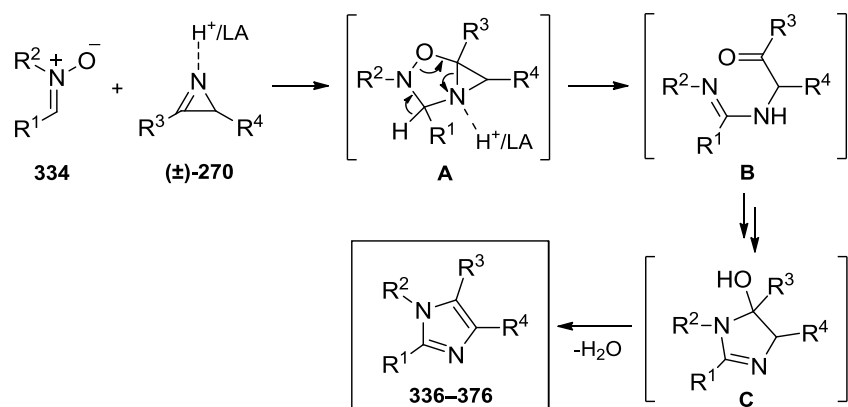
62. ábra. A **336** imidazol ¹H- és ¹³C-NMR spektromai (DMSO-*d*₆)

A szerkezetigazolás során két regioizomer keletkezésének lehetőségét tartottuk szem előtt (63. ábra, **336A** és **336B** izomerek), melyek között NOESY méréssel – az *N*-metil- (3,60 ppm) és a C-5 metilcsoport között megjelenő intenzív keresztcsúcs alapján – tettünk különbséget.



63. ábra. A lehetséges regioizomerek szerkezete és az azonosított NOE korrelációk

Végül a kísérleti és analitikai eredmények alapján a reakció mechanizmusára javaslatot tettünk (64. ábra). Az első lépésben feltehetőleg a (\pm) -**270** azirin és a **334** nitron 1,3-dipoláris cikloaddíciója révén az **A** biciklus jön létre, mely a savkatalizátor jelenlétében a **B** aminoketonná rendeződik át. Ezt követően egy intramolekuláris gyűrűzárással a **C** köztitermék alakul ki, melyből vízkilépéssel képződik a **334–376** tetraszubsztituált imidazol.



64. ábra. Az imidazolszintézis feltételezett reakciómechanizmusa

5. Általános kísérleti rész

Az NMR spektrumok felvétele Bruker Avance 500 vagy Bruker Ascend 500 készülékkel, 298 K hőmérsékleten történt, a TMS vagy az oldószer jelét használva belső standardként. A mérések során deuterált CDCl_3 vagy $\text{DMSO}-d_6$ oldószereket alkalmaztunk (a megfelelő adatoknál jelölve).

A nagyfelbontású tömegspektrumok (HRMS) Thermo Scientific Q Exactive Plus spektrométerrel, HESI ionizációs technikával, pozitív ion módban készültek.

A HPLC-MS méréseket Waters SQ vagy Agilent G1946D MS detektorral (ESI vagy APCI ionizációs technikával, pozitív módban működtetve) kapcsolt Agilent 1100/1200 típusú készüléken végeztük, Luna C18 (2) (100 Å, 10 µm, 250 x 4,6 mm, Phenomenex) vagy Kinetex C18 oszlopon (100 Å, 5 µm, 250 x 4,6 mm, Phenomenex). Az enantiomer felesleget (ee) királis HPLC analízissel határoztuk meg Shimadzu LC-10 VP típusú készülékkel, Lux Cellulose-1 oszlopon (5 µm, 150 x 4,6 mm, Phenomenex).

Az optikai forgatóképességet Optical Activity AA-55 polariméterrel (Optical Activity Ltd.) mértük meg.

Az olvadáspontokat Opti Melt Automated Melting Point System (SRS, Stanford research system) vagy Digital Melting Point Apparatus (Electrothermal, IA 9000) típusú olvadáspontmérővel, korrekció nélkül határoztuk meg.

A mikrohullámú reakciókat CEM Discover készülékkel hajtottuk végre.

Az oszlopkromatográfiás elválasztások szilikagél (Merck, 60 Å, 0,063–0,200 mm) állófázison történtek. A flash-kromatográfiás elválasztásokat Teledyne Isco CombiFlash Rf készülékkel, szilikagéllal töltött RediSep Rf oszlopok felhasználásával végeztük.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, melyhez szilikagél lapokat (Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄) használtunk. Az alkalmazott eluenseket a vegyületek R_f-értékeinél jelöltük. A kromatogramokat UV-fénnyel (254 vagy 365 nm), KMnO_4 oldattal vagy jódgőzzel hívtuk elő.

6. Részletes kísérleti rész

4.1. A (±)-**270a–c** 2*H*-azirin-2-karboxilátok előállításának általános leírása

A (±)-**270a–c** vegyületek szintézisét szakirodalom alapján,^{188,189} módosított körülményekkel végeztük.

A megfelelő β-ketoésztert (**271a–c**, 13,5 mmol) hidroxilamin-hidroklorid (1,04 g, 14,9 mmol) és nátrium-hidroxid (596 mg, 14,9 mmol) metanolos (20 ml) oldatához csepegtettük, majd a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Bepárlást követően 10 ml vizet adtunk a nyers elegyhez, majd etil-acetáttal (3 × 30 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyers termékeket (**272a–c**) további tisztítás nélkül azonnal felhasználtuk a következő lépésben.

A nyers ketoximot (**272a–c**) diklórmétánban (30 ml) oldottuk, piridint (1087 μl, 13,5 mmol) adtunk hozzá, majd 0 °C-ra hűtöttük. Ezt követően *p*-toluolszulfonil-klorid (2,84 g, 14,9 mmol) 20 ml diklórmétánban feloldott oldatát csepegtettük hozzá fél óra alatt. 6 óra szobahőmérsékleten történő kevertetés után a reakcióelegyet bepároltuk, vizet adtunk hozzá, majd kloroformmal (2 × 25 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, majd flash-kromatográfiás tisztítást (RediSep Rf, szilikagél, EtOAc/hexán, 0:100–30:70 gradiens) követően a **273a–c** ketoxim-tozilátokat izoláltuk.

A megfelelő **273a–c** ketoxim-tozilátot (9 mmol) 20 ml diklórmétánban feloldottuk és 0 °C-on trietil-amint (1,38 ml, 9,9 mmol) csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-on 30 percig, majd szobahőmérsékleten 1–6 órán át kevertettük. A **273c** vegyület (**270c** 2*H*-azirin előállítása) esetében 2 óra reakcióidő elteltével DBU-t (673 μl, 4,5 mmol) adtunk a reakcióelegyhez és így folytattuk a kevertetést. A reakció lejátszódását követően híg sósavoldatot (60 ml, 0,05 M) adtunk a reakcióelegyhez, majd diklórmétánnal (2 × 25 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, végül vákuumdesztillációs eljárással tisztítottuk.

Etil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-**270a**)

A terméket a 4.1. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

((±)-**270a**: 787 mg (22 % összesített hozam (**274a**: 32%, majd **270a**: 69%)); átlátszó folyadék; *R*_f = 0,75 (hexán/EtOAc = 2/1).

terc-Butil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-**270b**)

A terméket a 4.1. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**270b**: 912 mg (25 % összesített hozam (**274b**: 39%, majd **270b**: 65%)); sárga folyadék; $R_f = 0,82$ (hexán/EtOAc = 2/1).

Etil-2,3-dimetil-2*H*-azirin-2- karboxilát ((±)-**270c**)

(±)-**270c**: 660 mg (23 % összesített hozam (**274c**: 44%, majd **270c**: 52%)); átlátszó folyadék; $R_f = 0,64$ (hexán/EtOAc = 2/1).

4.2. Az etil-2-benzil-3-oxo-butirát (**271d**) előállítása

A **271d** vegyület szintézisét az irodalomban ismertett módszer alapján végeztük.¹⁹³

Kálium-*terc*-butoxid (4,31 g, 38,4 mmol) THF-ban (100 ml) készült szuszpenziójához 0 °C-on etil-acetoacetátot (**271a**, 4,77 ml, 37,7 mmol) és *terc*-butanolt (335 µL, 3,5 mmol) adtunk. A kapott tiszta oldatot 30 percig kevertettük, majd benzil-bromidot (4,45 ml, 37,4 mmol) csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet reflux hőmérsékleten 12 órán át kevertettük. Ezt követően vizet, majd telített NaHCO₃ oldatot öntöttünk hozzá és dietil-éterrel (2 × 30 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisok bepárlását követően a **271d** vegyületet oszlopkromatográfiás tisztítással (pentán/dietil-éter = 19/1, szilikagél) nyertük.

271d: 7,25 g (88 %); átlátszó olaj; $R_f = 0,82$ (hexán/EtOAc = 3/1).

4.3. Az (±)-etil-2-benzil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-**270d**) előállítása

A (±)-**270d** szintézisét szakirodalom alapján,^{188,189} módosított körülményekkel végeztük.

Hidroxilamin-hidroklorid (537 mg, 7,7 mmol) piridines (7 ml) oldatához hozzáadtuk az etil-2-benzil-3-oxo-butanoátot (**271d**, 1,69 g, 7,7 mmol), majd a reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezután a reakcióelegyhez 0 °C-on *p*-toluolszulfonil-kloridot (3,22g, 16,9 mmol) adtunk. 12 óra szobahőmérsékleten történő kevertetést követően a reakcióelegyhez vizes sósavoldatot (40 ml, 1 M) adtunk, majd diklórmétánnal (2 × 30 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával (hexán/EtOAc = 12/1, szilikagél) tisztítottuk.

Az előző lépésben előállított **273d** ketoxim-tozilátot (1,28 g, 3,3 mmol) vízmentes THF-ban (3,5 ml) feloldottuk, 0 °C-on, argon atmoszféra alatt DBU-t (748 µl, 5 mmol) csepegtettünk hozzá, majd a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Egy óra kevertetést, majd bepárlást követően a (±)-**270d** 2*H*-azirint oszlopkromatográfiás tisztítással (hexán/EtOAc = 6/1, szilikagél) nyertük.

(±)-**270d**: 558 mg (40 % összesített hozam (**274d**: 51%, majd **270d**: 78%)); átlátszó folyadék; $R_f = 0,70$ (hexán/EtOAc = 2/1).

4.4. A (±)-270e-i 2-fenil-2H-azirinek előállításának általános leírása

A (±)-270e-i vegyületek szintézisét az irodalomban ismertetett módszer alapján,¹⁹⁰ módosított körülményekkel végeztük.

Hidroxilamin-hidrokloridot (452 mg, 6,5 mmol), piridint (524 µl, 6,5 mmol) és a megfelelő 274a-e ketont (5 mmol) etanolban (25 ml) szuszpendáltuk, majd szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet bepároltuk, vizes sósavoldatot (15 ml, 1 M) adtunk hozzá, majd etil-acetáttal extraháltuk (3 × 15 ml). Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyers termékeket (275a-e) további tisztítás nélkül használtuk fel a következő lépésben.

A 275a-e nyers oxim vízmentes THF-os oldatához (20 ml) 0 °C-on trietil-amint (1,05 ml, 7,5 mmol) és metánszulfonil-kloridot (580 µl, 7,5 mmol) adtunk, majd 30 percig kevertettük. Ezután a reakcióelegyhez 10 perc alatt DBU-t (1,12 ml, 7,5 mmol) csepegtettünk. Újabb 30 perc kevertetést követően az elegyet szilikagél rétegen átengedtük, etil-acetáttal eluáltuk, az eluátumot bepároltuk, végül szilikagélen flash-kromatográfiás eljárással tisztítottuk (RediSep Rf, szilikagél, EtOAc/hexán, 0:100–25:75 gradiens).

2,3-Difenil-2H-azirin ((±)-270e)

A terméket a 4.4. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-270e: 568 mg (59 %); fehér, szilárd; R_f = 0,84 (hexán/EtOAc = 20/1).

3-Benzil-2-fenil-2H-azirin ((±)-270f)

A terméket a 4.4. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-270f: 371 mg (36 %); sárga, olaj; R_f = 0,87 (hexán/EtOAc = 2/1).

3-(4-Metoxifenil)-2-fenil-2H-azirin ((±)-270g)

A terméket a 4.4. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-270g: 773 mg (69 %); sárga, olaj; R_f = 0,66 (hexán/EtOAc = 15/1).

3-(4-Fluorfenil)-2-fenil-2H-azirin ((±)-270h)

A terméket a 4.4. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-270h: 644 mg (61 %); sárga, olaj; R_f = 0,88 (hexán/EtOAc = 15/1).

3-(4-Klórfenil)-2-fenil-2H-azirin ((±)-270i)

A terméket a 4.4. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-270i: 798 mg (70 %); sárga, olaj; R_f = 0,91 (hexán/EtOAc = 15/1).

4.5. A (±)-3-fenil-2*H*-azirin ((±)-270j) előállítása

Az (±)-270j vegyület szintézisét az irodalomban ismertetett módszer alapján végeztük.¹⁹¹

Sztirol (276, 1,3 g, 12,5 mmol) szén-tetrakloridos (10 ml) oldatához 0 °C-on szén-tetrakloridban (4 ml) oldott brómot (2 g, 12,5 mmol) csepegtettünk, majd a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. A sztirol teljes konverzióját követően (90 perc) az oldószert lepároltuk, a nyers elegyet DMSO-ban (20 ml) feloldottuk és egy háromnyakú gömblombikba helyeztük, majd argon áram alatt, jeges hűtés mellett 45 perc alatt nátrium-azidot (1,23 g, 18,8 mmol) adagoltunk hozzá. 13 óra szobahőmérsékleten történő kevertetés után 0 °C-ra visszahűtve a reakcióelegyhez vizes NaOH oldatot (0,5 g, 12,5 mmol NaOH 0,5 ml vízben oldva) csepegtettünk, majd további 24 óráig szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyet vizes NaHCO₃ oldatra (2%, 50 ml) öntöttük és diklórmetánnal (3 × 25 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mostuk, majd Na₂SO₄-on történő szárítást követően bepároltuk. Az így kapott nyers 1-azidosztirolhoz (278, vörös színű olaj) hexánt (5 ml) öntöttünk, alumínium-oxid (5 g) oszlopon átengedtük, hexánnal (20 ml) eluáltuk. Az eluátum bepárlásával kapott halványsárga olajat 30 ml toluolban feloldottuk és 1,5 órán keresztül forraltuk. Az oldószer bepárlása után a nyers reakcióelegyet vákuumdesztillációs eljárással tisztítottuk.

(±)-270j: 920 mg (63 %); átlátszó folyadék; $R_f = 0,81$ (hexán/EtOAc = 19/1).

4.6. Az (-)-(R)-etil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((-)-(R)-270a) előállítása

A (-)-(R)-270a vegyület szintézisét az irodalomban ismertetett módszer alapján végeztük.¹⁹²

Kinidin (868 mg, 1 ekv.) vízmentes toluolos oldatához (360 ml) 0 °C-on a 273a ketoxim-tozilát (800 mg, 2,68 mmol, 4.1. szintézismódszer alapján készült) vízmentes toluolos oldatát (40 ml) csepegtettük. Az elegyet argon atmoszféra alatt, 0 °C-on 24 órát kevertettük, majd híg vizes sósavoldatot (200 ml, 0,05 M) adtunk hozzá és dietil-éterrel (3 × 100 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, majd a kapott nyersterméket vákuumdesztillációs eljárással tisztítottuk.

(-)-(R)-270a: 60 mg (18%); 72% ee; átlátszó folyadék; $R_f = 0,75$ (hexán/EtOAc = 2/1).

4.7. A 281 és 282 *N*-acilaziridinek általános előállítása

A megfelelő 2*H*-azirin ((±)-**270a–f**, 0,5 mmol) vízmentes THF-os (4 ml) oldatához a megfelelő izocianidot (**279a–g**, 0,55 mmol), karbonsavat (**280a–p**, 0,55 mmol) és végül vízmentes ZnCl₂-ot (17 mg, 25 mol%) adtunk. A reakcióelegyet 55 °C-on, argon atmoszféra alatt 4–6 órán keresztül, az azirin teljes konverziójáig kevertettük. Bepárlást követően a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, eluens: hexán/EtOAc, gradiens elúció).

((±)-Etil-transz-1-benzoil-3-(*tert*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{1})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**281{1}**: 115 mg (69 %); fehér, szilárd; Op. 102–103 °C; *R_f* = 0,46 (hexán/EtOAc = 2/1).

(2*R*,3*R*)-Etil-1-benzoil-3-(*tert*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((2*R*,3*R*)-281{1})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(2*R*,3*R*)-**281{1}**: 113 mg (68 %); fehér, szilárd; 72% ee. 0 °C-on dietil-éterből történő átkristályosítás után: 58 mg (35 %); fehér, szilárd; 92% ee; $[\alpha]^{23}_D + 27,1^\circ$ (c 0,7; CHCl₃).

((±)-Etil-cisz-1-benzoil-3-(*tert*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-282{1})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**282{1}**: 7 mg (4 %); fehér, szilárd; Op. 87–88 °C; *R_f* = 0,67 (hexán/EtOAc = 2/1).

((±)-Etil-transz-3-(*tert*-butilkarbamoil)-1-(3-metoxibenzoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{2})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**281{2}**: 144 mg (79 %); fehér, szilárd; Op. 100–102 °C; *R_f* = 0,38 (hexán/EtOAc = 2/1).

((±)-Etil-transz-3-(*tert*-butilkarbamoil)-1-(4-hidroxibenzoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{3})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**281{3}**: 98 mg (56 %); fehér, szilárd; Op. 185–187 °C; *R_f* = 0,12 (hexán/EtOAc = 2/1).

((±)-Etil-transz-3-(*tert*-butilkarbamoil)-1-(2-klórbenzoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{4})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**281{4}**: 103 mg (61 %); fehér, szilárd; Op. 102–103 °C; *R_f* = 0,50 (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoil)-3-metil-1-(2-fenilacetil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{5})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{5}: 119 mg (69 %); fehér, szilárd; Op. 107–108 °C; $R_f = 0,44$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoil)-3-metil-1-((E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-akrilóil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{6})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{6}: 135 mg (60 %); fehér, szilárd; Op. 131–132 °C; $R_f = 0,41$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoil)-3-metil-1-nikotinoil-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{7})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{7}: 47 mg (28 %); fehér, szilárd; Op. 114–116 °C; $R_f = 0,29$ (hexán/EtOAc = 1/2).

(±)-Etil-transz-1-acetil-3-(terc-butylkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{8})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{8}: 102 mg (75 %); fehér, szilárd; Op. 101–102 °C; $R_f = 0,31$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoil)-1-(2-klóracetil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{9})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{9}: 84 mg (55 %); fehér, szilárd; Op. 93–94 °C; $R_f = 0,51$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoil)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoracetil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{10})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{10}: 87 mg (54 %); fehér, szilárd; Op. 94–95 °C; $R_f = 0,53$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-1-benzoil-3-metil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{11})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{11}: 151 mg (78 %); fehér, szilárd; Op. 83–84 °C; $R_f = 0,61$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-1-benzoil-3-(ciklohexilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{12})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{12}: 127 mg (71 %); fehér, szilárd; Op. 166–167 °C; $R_f = 0,617$ (hexán/EtOAc = 1/1).

(±)-Etil-transz-1-benzoil-3-(benzilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{13})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{13}: 106 mg (58 %); fehér, szilárd; Op. 121–123 °C; $R_f = 0,59$ (hexán/EtOAc = 1/1).

(±)-Etil-transz-1-benzoil-3-metil-3-((3,4,5-trimetoxifenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{14})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{14}: 84 mg (38 %); fehér, szilárd; Op. 140–141 °C; $R_f = 0,36$ (hexán/EtOAc = 1/1).

(±)-Etil-transz-1-benzoil-3-metil-3-((4-nitrofenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{15})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{15}: 120 mg (60 %); sárga, szilárd; Op. 141–143 °C; $R_f = 0,66$ (hexán/EtOAc = 1/1).

(±)-Etil-transz-3-metil-1-(2-fenilacetyl)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{16})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{16}: 149 mg (77 %); fehér, szilárd; Op. 95–96 °C; $R_f = 0,59$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-3-metil-3-(pentilkarbamoil)-1-(2-fenilacetyl)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{17})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{17}: 142 mg (79 %); fehér, szilárd; Op. 90–91 °C; $R_f = 0,30$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-1-acetyl-3-(ciklohexilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{18})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{18}: 101 mg (68 %); fehér, szilárd; Op. 97–98 °C; $R_f = 0,55$ (hexán/EtOAc = 1/1).

(±)-Etil-transz-3-(ciklohexilkarbamoil)-3-metil-1-(2-fenilacetyl)-paziridin-2-karboxilát ((±)-281{19})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{19}: 112 mg (60 %); fehér, szilárd; Op. 101–102 °C; $R_f = 0,35$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-3-(ciklohexilkarbamoil)-3-metil-1-(2,4,6-trimetilbenzoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{20})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{20}: 160 mg (80 %); fehér, szilárd; Op. 143–144 °C; $R_f = 0,61$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-3-(ciklohexilkarbamoil)-1-(3-fluorbenzoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{21})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{21}: 145 mg (77 %); fehér, szilárd; Op. 165–167 °C; $R_f = 0,39$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-3-(benzilkarbamoil)-3-metil-1-(2-fenilacetil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{22})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{22}: 127 mg (67 %); fehér, szilárd; Op. 123–125 °C; $R_f = 0,25$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-transz-3-(benzilkarbamoil)-1-(3-metoxibenzoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{23})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{23}: 104 mg (58 %); fehér, szilárd; Op. 78–79 °C; $R_f = 0,59$ (hexán/EtOAc = 1/1).

(±)-Etil-transz-1-acetil-3-metil-3-((3,4,5-trimetoxifenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{24})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{24}: 27 mg (22 %); fehér, szilárd; Op. 140–142 °C; $R_f = 0,41$ (hexán/EtOAc = 1/2).

(±)-Etil-transz-3-metil-1-(2-fenilacetil)-3-((3,4,5-trimetoxifenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{25})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{25}: 81 mg (36 %); színtelen, olaj; $R_f = 0,40$ (hexán/EtOAc = 1/1).

(±)-Etil-transz-3-metil-1-(4-(trifluormetil)-benzoil)-3-((3,4,5-trimetoxifenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{26})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{26}: 74 mg (29 %); fehér, szilárd; Op. 149–150 °C; $R_f = 0,44$ (hexán/EtOAc = 1/1).

(±)-Etil-transz-1-(2-klóracetil)-2,3-dimetil-3-((4-nitrofenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{27})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{27}: 104 mg (56 %); halványsárga, szilárd; Op. 148–151 °C; $R_f = 0,28$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil *transz*-1-(3-fluorbenzoil)-3-metil-3-((4-nitrofenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{28})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{28}: 59 mg (28 %); halványsárga, szilárd; Op. 145–146 °C; $R_f = 0,29$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-*terc*-Butil-*transz*-1-benzoil-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{29})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{29}: 110 mg (61 %); fehér, szilárd; Op. 167–168 °C; $R_f = 0,75$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-*terc*-Butil-*transz*-1-acetil-3-(ciklohexilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{30})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{30}: 87 mg (54 %); fehér, szilárd; Op. 108–109 °C; $R_f = 0,44$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-*terc*-Butil-*transz*-1-benzoil-3-(benzilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{31})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{31}: 42 mg (22 %); fehér, szilárd; Op. 153–154 °C; $R_f = 0,54$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-*terc*-Butil-*transz*-3-metil-3-((3,4,5-trimetoxifenil)-karbamoil)-1-(2,4,6-trimetilbenzoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{32})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{32}: 52 mg (20 %); fehér, szilárd; Op. 94–95 °C; $R_f = 0,42$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-*transz*-1-benzoil-3-(*terc*-butilkarbamoil)-2,3-dimetilaziridin-2-karboxilát és (±)-etil-*cisz*-1-benzoil-3-(*terc*-butilkarbamoil)-2,3-dimetilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{33})+(±)-282{33})

A diasztereomer keveréket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{33}+(±)-282{33}: 95 mg (55 %); sárga, olaj; $R_f = 0,51$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-*transz*-1-benzoil-3-(ciklohexilkarbamoil)-2,3-dimetilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{34})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{34}: 58 mg (31 %); fehér, szilárd; Op. 99–100 °C; $R_f = 0,40$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-*transz*-3-(benzilkarbamoil)-1-(3-metoxibenzoil)-2,3-dimetilaziridin-2-karboxilát és (±)-etil-*cisz*-3-(benzilkarbamoil)-1-(3-metoxibenzoil)-2,3-dimetilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{35}+ (±)-282{35})

A diasztereomer keveréket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**281{35}+(±)-282{35}**: 84 mg (41 %); sárga, olaj; $R_f = 0,22$ és $R_f = 0,31$ (semleges alumínium-oxid, hexán/EtOAc = 20/1).

(±)-Etil-*transz*-1-benzoil-2-benzil-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{36})

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**281{36}**: 36 mg (17 %); színtelen, olaj; $R_f = 0,66$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-Etil-*cisz*-1-benzoil-2-benzil-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-282{36})

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**282{36}**: 49 mg (23 %); színtelen, olaj; $R_f = 0,71$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-*transz*-1-Benzoil-*N*-(*terc*-butil)-2,3-difenilaziridin-2-karboxamid ((±)-281{37})

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**281{37}**: 139 mg (70 %); fehér, szilárd; Op. 126–127 °C; $R_f = 0,90$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-*transz*-1-Acetil-*N*-(*terc*-butil)-2,3-difenilaziridin-2-karboxamid ((±)-281{38})

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**281{38}**: 102 mg (61 %); fehér, szilárd; Op. 116–117 °C; $R_f = 0,77$ (hexán/EtOAc = 3/1).

(±)-*transz*-*N*-Ciklohexil-2,3-difenil-1-(2,4,6-trimetilbenzoil)-aziridin-2-karboxamid ((±)-281{39})

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**281{39}**: 65 mg (28 %); fehér, szilárd; Op. 135–136 °C; $R_f = 0,94$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-*transz*-2,3-Difenil-1-(2-fenilacetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-aziridin-2-karboxamid ((±)-281{40})

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**281{40}**: 114 mg (43 %); fehér, szilárd; Op. 144–146 °C; $R_f = 0,36$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-*transz*-1-Benzoil-2-benzil-*N*-(*terc*-butil)-3-fenilaziridin-2-karboxamid ((±)-281{41})

A terméket a **4.7.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**281{41}**: 138 mg (67 %); fehér, szilárd; Op. 146–147 °C; $R_f = 0,82$ (hexán/EtOAc = 3/1).

(±)-transz-1-Acetil-2-benzil-N-(*terc*-butil)-3-fenilaziridin-2-karboxamid ((±)-281{42})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{42}: 109 mg (62 %); fehér, szilárd; Op. 151–152 °C; $R_f = 0,57$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-transz-2-Benzil-N-ciklohexil-3-fenil-1-(2,4,6-trimetilbenzoil)-aziridin-2-karboxamid ((±)-281{43})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{43}: 96 mg (40 %); fehér, szilárd; Op. 132–133 °C; $R_f = 0,75$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-transz-2-Benzil-3-fenil-1-(2-fenilacetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-aziridin-2-karboxamid ((±)-281{44})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{44}: 136 mg (51 %); sárga, szilárd; Op. 68–69 °C; $R_f = 0,73$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-(2*S*,3*S*)-1-((*S*)-5-(*terc*-butoxi)-4-((*terc*-butoxikarbonil)-amino)-5-oxopentanoil)-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát és etil-(2*R*,3*R*)-1-((*S*)-5-(*terc*-butoxi)-4-((*terc*-butoxikarbonil)-amino)-5-oxopentanoil)-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát (281{45})

A diasztereomer keveréket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

281{45}: 211 mg (82 %); sárga, szilárd; $R_f = 0,35$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(2*S*,3*S*)-Etil-transz-1-(3-((*terc*-butoxikarbonil)-amino)-propanoil)-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát és (2*R*,3*R*)-etil-transz-1-(3-((*terc*-butoxikarbonil)-amino)-propanoil)-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát (281{46})

A diasztereomer keveréket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

281{46}: 287 mg (70 %); sárga, szilárd; $R_f = 0,57$ és $R_f = 0,66$ (hexán/EtOAc = 1/1).

(±)-Etil-transz-1-(3-((*terc*-butoxikarbonil)-amino)-propanoil)-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{47})

A terméket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-281{47}: 150 mg (75 %); fehér, szilárd; Op. 99–101 °C; $R_f = 0,57$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-(2*S*,3*S*)-1-((*R*)-2-((*terc*-butoxikarbonil)-amino)-2-fenilacetil)-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát és etil-(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-2-((*terc*-butoxikarbonil)-amino)-2-fenilacetil)-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát (281{48})

A diasztereomer keveréket a 4.7. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

281{48}: 148 mg (64 %); sárga, olaj; $R_f = 0,81$ (hexán/EtOAc = 1/1).

4.8. A (±)-287–292 *N*-acilaziridin-2,3-dikarboxamidok általános előállítása

A megfelelő (±)-**281** {1,11,12} aziridin-észter (0,3 mmol) THF-es (1,5 ml) oldatához jeges hűtés mellett 1 M-os nátrium-hidroxid (350 µl, 0,35 mmol) oldatot csepegtettünk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órán keresztül kevertettük. Az észterhidrolízis lejártszódását követően a reakcióelegyet bepároltunk, DMF-ban (6 ml) oldottuk, majd *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid-hidrokloridot (67 mg, 0,35 mmol), 1-hidroxibenzotriazolt (55 mg, 0,41 mmol) és megfelelő **286a–d** amint (0,3 mmol) adtunk hozzá. 12 óra szobahőmérsékleten történő kevertetést követően a reakcióelegyhez vizet (20 ml) adtunk és etil-acetáttal (2 × 10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával (szilikagél, eluens: hexán/EtOAc, gradiens elúció) tisztítottuk.

(±)-*transz*-1-Benzoil-*N*²-(*tert*-butil)-*N*³-ciklopropil-2-metilaziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-**287**)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**287**: 76 mg (74 %); fehér, szilárd; Op. 155–157 °C; *R_f* = 0,33 (toluol/MeCN = 2/1).

(±)-*transz*-1-Benzoil-*N*²-(*tert*-butil)-2-metil-*N*³-(prop-2-in-1-il)-aziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-**288**)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**288**: 87 mg (85 %); fehér, szilárd; Op. 159–160 °C; *R_f* = 0,45 (toluol/MeCN = 2/1).

(±)-*transz*-1-Benzoil-*N*²-(*tert*-butil)-2-metil-*N*³-fenilaziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-**289**)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**289**: 108 mg (95 %); fehér, szilárd; Op. 188–190 °C; *R_f* = 0,28 (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-*transz*-1-Benzoil-*N*²-ciklohexil-*N*³-ciklopropil-2-metilaziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-**290**)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**290**: 102 mg (92 %); fehér, szilárd; Op. 193–195 °C; *R_f* = 0,31 (toluol/MeCN = 2/1).

(±)-*transz*-1-Benzoil-*N*²-(*tert*-butil)-*N*³-ciklobutil-2-metilaziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-**291**)

A terméket a 4.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**291**: 85 mg (71 %); fehér, szilárd; Op. 209–211 °C; *R_f* = 0,46 (toluol/MeCN = 2/1).

(±)-*transz*-1-benzoil-*N*³-ciklopropil-2-metil-*N*²-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)-aziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-**292**)

A terméket a **4.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-292: 104 mg (87 %); fehér, szilárd; Op. 147–148 °C; $R_f = 0,56$ (toluol/MeCN = 2/1).

4.9. A (±)-*transz*-etil-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát előállítása ((±)-293)

A **(±)-281{10}** *N*-acilaziridin (200 mg, 0,6 mmol) etanolos (0,8 ml) oldatához jeges hűtés mellett nátrium-bórhidridet (35 mg, 0,9 mmol) adagoltunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül kevertettük. Ezt követően vizet (10 ml) adtunk hozzá és etil-acetáttal (2 × 15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával (toluol/MeCN = 8/1, szilikagél) tisztítottuk.

(±)-293: 126 mg (92 %); fehér, szilárd; Op. 60–62 °C; $R_f = 0,56$ (toluol/MeCN = 3/1).

4.10. A (±)-294–297 oxazolinok előállításának általános leírása

A-módszer²⁰³

A **281{1}** (*transz*) vagy **282{1}** (*cisz*) *N*-acilaziridint (166 mg, 5 mmol) DMF-ban (8 mL) oldottuk, majd nátrium-jodidot (187 mg, 1,25 mmol) adtunk hozzá és 100 °C-on 12 órát kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez vizet (10 ml) öntöttünk és etil-acetáttal (2 × 15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával (hexán/EtOAc = 6/1, szilikagél) tisztítottuk.

B-módszer⁸⁹

A **281{1}** (*transz*) vagy **282{1}** (*cisz*) *N*-acilaziridint (166 mg, 5 mmol) diklórmetánban (10 mL) oldottuk, majd BF₃·2H₂O-t (95 µl, 1,5 mmol) adtunk hozzá és szobahőmérsékleten 6 órát kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez telített vizes NaHCO₃ oldatot (15 ml) öntöttünk és diklórmetánnal (2 × 15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával (hexán/EtOAc = 4/1, szilikagél) tisztítottuk.

(±)-Etil-*transz*-4-(*terc*-butilkarbamoil)-4-metil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-5-karboxilát ((±)-294)

A terméket a **4.10. A-módszer** alapján állítottuk elő, **281{1}** *N*-acilaziridinből kiindulva.

(±)-294: 130 mg (78 %); fehér, szilárd; Op. 91–92 °C; $R_f = 0,53$ (hexán/EtOAc = 3/1).

(±)-Etil-*cisz*-4-(*terc*-butilkarbamoil)-4-metil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-5-karboxilát ((±)-295)

A terméket a **4.10. A-módszer** alapján állítottuk elő, **282{1}** *N*-acilaziridinből kiindulva.

(±)-**295**: 133 mg (80 %); színtelen, olaj; $R_f = 0,60$ (hexán/EtOAc = 3/1).

(±)-Etil-*transz*-5-(*terc*-butilkarbamoil)-5-metil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-karboxilát ((±)-296)

A terméket a **4.10. B-módszer** alapján állítottuk elő, **281{1}** *N*-acilaziridinből kiindulva.

(±)-**296**: 141 mg (85 %); fehér, szilárd; Op. 98–100 °C; $R_f = 0,38$ (hexán/EtOAc = 3/1).

(±)-Etil-*cisz*-5-(*terc*-butilkarbamoil)-5-metil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-karboxilát ((±)-297)

A terméket a **4.10. B-módszer** alapján állítottuk elő, **282{1}** *N*-acilaziridinből kiindulva.

(±)-**297**: 120 mg (72 %); színtelen, olaj; $R_f = 0,44$ (hexán/EtOAc = 3/1).

4.11. Az etil-2-benzamido-4-(*terc*-butilamino)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutanoát ((±)-298a vagy (±)-298b) előállítása

A (±)-**281{1}** *N*-acilaziridint (100 mg, 0,3 mmol) acetonitrilben (1 ml) oldottunk, majd az oldathoz szkandium-triflátot (37 mg, 25 mol%) és vizet (56 µl, 3 mmol) adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órát kevertettük, majd bepároltuk, vizet (5 ml) adtunk hozzá és etil-acetáttal (2 × 5 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával (hexán/EtOAc = 4/1, szilikagél) tisztítottuk.

(±)-**298a** vagy (±)-**298b**: 75 mg (71 %); fehér, szilárd; Op. 141–143 °C; $R_f = 0,55$ (hexán/EtOAc = 1/1).

4.12. A (±)-301a–328a és (±)-301b spirooxindol-imidazolidinek előállításának általános leírása

A megfelelő izatint (**299a–g**, 0,5 mmol) vízmentes DMSO-ban (2 ml) oldottuk, majd a megfelelő α-aminosavat (**300a–m**, 0,6 mmol) és 2*H*-azirint (**270a,b,e–j**, 0,5 mmol) adtunk hozzá. A reakcióelegyet 60 °C-on 8 órát kevertettük argon atmoszféra alatt. Ezután a reakcióelegyet vízre (50 ml) öntöttük és dietil-éterrel (3 × 10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk és oszlopkromatográfiával (eluens: hexán/kloroform vagy kloroform/metanol, szilikagél) tisztítottuk.

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-301a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**301a**: 118 mg (65 %); fehér, szilárd; Op. 172–174 °C; $R_f = 0,44$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*S*,5*R*,6*R*)-Etil-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-301b)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján, egy méretnövelt szintézissel (5 mmol izatinból kiindulva) állítottuk elő.

(±)-**301b**: 55 mg (3 %); fehér, szilárd; Op. 198–199 °C; $R_f = 0,55$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-5'-klór-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-302a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**302a**: 155 mg (78 %); bézs, szilárd; Op. 235–236 °C; $R_f = 0,23$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-7'-bróm-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-303a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**303a**: 97 mg (44 %); halványsárga, szilárd; Op. 115–116 °C; $R_f = 0,29$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-5-metil-7'-nitro-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-304a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**304a**: 102 mg (50 %); halványsárga, szilárd; Op. 158–160 °C; $R_f = 0,33$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-6'-metoxi-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-305a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**305a**: 124 mg (63 %); halványsárga, szilárd; Op. 218–220 °C; $R_f = 0,15$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-1',5-dimetil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-306a)

A terméket a 4.12. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-306a: 132 mg (70 %); fehér, szilárd; Op. 167–169 °C; $R_f = 0,38$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-1'-benzil-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0] hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-307a)

A terméket a 4.12. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-307a: 104 mg (55 %); bézs, szilárd; Op. 76–78 °C; $R_f = 0,21$ (hexán/EtOAc = 2/1).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-2,5,6-Trifenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-308a)

A terméket a 4.12. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-308a: 140 mg (65 %); fehér, szilárd; Op. 230–232 °C; $R_f = 0,26$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5-(4-Metoxifenil)-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-309a)

A terméket a 4.12. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-309a: 163 mg (71 %); fehér, szilárd; Op. 174–177 °C; $R_f = 0,38$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5-(4-Klórfenil)-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-310a)

A terméket a 4.12. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-310a: 155 mg (67 %); fehér, szilárd; Op. 222–224 °C; $R_f = 0,31$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5-(4-Fluorfenil)-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-311a)

A terméket a 4.12. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-311a: 174 mg (78 %); fehér, szilárd; Op. 216–218 °C; $R_f = 0,32$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5-Benzil-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-312a)

A terméket a 4.12. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-312a: 71 mg (32 %); fehér, szilárd; Op. 248–249 °C; $R_f = 0,26$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-*tert*-Butil-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-313a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**313a**: 129 mg (66 %); fehér, szilárd; Op. 235–236 °C; $R_f = 0,14$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*)-2,5-Difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-314a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**314a**: 134 mg (76 %); fehér, szilárd; Op. 216–217 °C; $R_f = 0,20$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5-(4-Klórfenil)-6'-metoxi-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-315a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**315a**: 167 mg (68 %); fehér, szilárd; Op. 240–241 °C; $R_f = 0,30$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5'-Klór-5-(4-Klórfenil)-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-316a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**316a**: 181 mg (73 %); fehér, szilárd; Op. 246–247 °C; $R_f = 0,38$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-5-metil-2'-oxo-2-(*p*-tolil)-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-317a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**317a**: 153 mg (81 %); fehér, szilárd; Op. 208–209 °C; $R_f = 0,17$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-(4-klórfenil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-318a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**318a**: 143 mg (72 %); fehér, szilárd; Op. 231–232 °C; $R_f = 0,19$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-(4-fluorfenil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-319a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**319a**: 130 mg (68 %); fehér, szilárd; Op. 211–212 °C; $R_f = 0,19$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-benzil-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-320a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**320a**: 130 mg (69 %); fehér, szilárd; Op. 167–168 °C; $R_f = 0,26$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-(4-hidroxibenzil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-321a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**321a**: 120 mg (61 %); fehér, szilárd; Op. 206–208 °C; $R_f = 0,10$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-5-metil-2'-oxo-2-fenetil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-322a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**322a**: 123 mg (63 %); fehér, szilárd; Op. 171–172 °C; $R_f = 0,25$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-((benziltio)-metil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-323a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**323a**: 78 mg (37 %); halványsárga, szilárd; Op. 144–146 °C; $R_f = 0,25$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-((1*H*-indol-3-il)-metil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-324a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**324a**: 137 mg (66 %); bézs, szilárd; Op. 237–238 °C; $R_f = 0,11$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-(hidroximetil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-325a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**325a**: 73 mg (46 %); halványsárga, szilárd; Op. 148–149 °C; $R_f = 0,43$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-(3-amino-3-oxopropil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-326a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**326a**: 101 mg (56 %); fehér, szilárd; Op. 232–233 °C; $R_f = 0,26$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-butil-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-327a)

A terméket a **4.12.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**327a**: 120 mg (70 %); fehér, szilárd; Op. 168–169 °C; $R_f = 0,19$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(1*R*,2*aS*,3'*S*,7*aR*)-Etil-7*a*-metil-2'-oxo-1,2*a*,3,4,5,7*a*-hexahidrospiro[azirino[1,2-c]pirrolo[1,2-a]imidazol-7,3'-indolin]-1-karboxilát ((±)-328a)

A terméket a **4.12.** és **4.13** (lentebb) általános szintézismódszer alapján is előállítottuk.

A **4.12** általános szintézismódszer alapján előállított (±)-**328a**: 18 mg (11 %); halványsárga, szilárd; Op. 147–148 °C; $R_f = 0,16$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

4.13. A (±)-328a–333a spirooxindol-imidazolidinek előállításának általános leírása

L-prolint (**300m**, 69 mg, 0,6 mmol) vízmentes IPA-ban (8 ml) oldottuk, majd megfelelő izatint (**299a,b,e,f**, 0,5 mmol) és 2*H*-azirint (**270a,e**, 1,5 mmol) adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt 24 órát kevertettük, majd a reakció lejárásának követően a reakcióelegyet bepárooltuk és oszlopkromatográfiával (eluens: hexán/EtOAc, szilikagél) tisztítottuk.

(±)-(1*R*,2*aS*,3'*S*,7*aR*)-Etil-7*a*-metil-2'-oxo-1,2*a*,3,4,5,7*a*-hexahidrospiro[azirino[1,2-c]pirrolo[1,2-a]imidazol-7,3'-indolin]-1-karboxilát ((±)-328a)

A terméket a **4.12.** (fentebb) és **4.13** általános szintézismódszer alapján is előállítottuk.

A **4.13** általános szintézismódszer alapján előállított (±)-**328a**: 98 mg (60 %); halványsárga, szilárd; Op. 147–148 °C; $R_f = 0,16$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(1*R*,2*aS*,3'*S*,7*aR*)-Etil-5'-klór-7*a*-metil-2'-oxo-1,2*a*,3,4,5,7*a*-hexahidrospiro[azirino[1,2-c]pirrolo[1,2-a]imidazol-7,3'-indolin]-1-karboxilát ((±)-329a)

A terméket a **4.13.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**329a**: 99 mg (55 %); halványsárga, szilárd; Op. 235–236 °C; $R_f = 0,17$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(1*R*,2*aS*,3'*S*,7*aR*)-Etil-6'-metoxi-7*a*-metil-2'-oxo-1,2*a*,3,4,5,7*a*-hexahidrospiro[azirino[1,2-c]pirrolo[1,2-a]imidazol-7,3'-indolin]-1-karboxilát ((±)-330a)

A terméket a **4.13.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-**330a**: 121 mg (68 %); bézs, szilárd; Op. 142–144 °C; $R_f = 0,16$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(1*R*,2*aS*,3'*S*,7*aR*)-Etil-1',7*a*-dimetil-2'-oxo-1,2*a*,3,4,5,7*a*-hexahidrospiro[azirino[1,2-*c*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7,3'-indolin]-1-karboxilát ((±)-331*a*)

A terméket a **4.13.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-331*a*: 106 mg (62 %); fehér, szilárd; Op. 117–118 °C; $R_f = 0,40$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(1*R*,2*aR*,3'*R*,7*aS*)-1,7*a*-Difenil-1,2*a*,3,4,5,7*a*-hexahidrospiro[azirino[1,2-*c*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7,3'-indolin]-2'-on ((±)-332*a*)

A terméket a **4.13.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-332*a*: 65 mg (33 %); fehér, szilárd; Op. 217–218 °C; $R_f = 0,39$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 19/1$).

(±)-(1*R*,2*aR*,3'*R*,7*aS*)-5'-Klór-1,7*a*-difenil-1,2*a*,3,4,5,7*a*-hexahidrospiro[azirino[1,2-*c*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7,3'-indolin]-2'-on ((±)-333*a*)

A terméket a **4.13.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

(±)-333*a*: 100 mg (47 %); fehér, szilárd; Op. 218–219 °C; $R_f = 0,10$ (hexán/EtOAc = 2/1).

4.14. A 336–377 imidazolok előállításának általános leírása

A megfelelő nitron (**334*a–r***, 1 mmol) és 2*H*-azirin ((±)-**270*a,b,e–j***, 1,5 mmol) vízmentes acetonitriles (3 ml) oldatához szobahőmérsékleten TFA-t (10 mol%) adtunk. A reakcióelegyet 60 °C-on 6 órán át, az azirin teljes konverziójáig kevertettük. Bepárlást követően a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, eluens: hexán/EtOAc vagy toluol/MeCN, gradiens elúció).

A kiindulási nitronok szintézisét szakirodalomban ismertetett módszerek alapján végeztük.^{204,205}

Etil-1,5-dimetil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (336)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

336: 175 mg (72%); fehér, szilárd; Op. 84–85 °C; $R_f = 0,20$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-2-(4-metoxifenil)-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (337)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

337: 187 mg (68%); fehér, szilárd; Op. 98–99 °C; $R_f = 0,11$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-2-(4-fluorfenil)-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (338)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

338: 204 mg (78%); fehér, szilárd; Op. 98–100 °C; $R_f = 0,23$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-1,5-dimetil-2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-4-karboxilát (339)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

339: 200 mg (69%); fehér, szilárd; Op. 145–146 °C; $R_f = 0,35$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-1,5-dimetil-2-(piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-karboxilát (340)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

340: 201 mg (82%); halványsárga, szilárd; Op. 114–115 °C; $R_f = 0,13$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-1,5-dimetil-2-(piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-karboxilát (341)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

341: 198 mg (81%); narancssárga, olaj; $R_f = 0,52$ (kloroform/MeOH = 19/1).

Etil-1,5-dimetil-2-(5-metilfurán-2-il)-1*H*-imidazol-4-karboxilát (342)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

342: 102 mg (41%); sárga, szilárd; Op. 68–69 °C; $R_f = 0,20$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-1,2,5-trimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (343)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

343: 127 mg (81%); halványsárga, olaj; $R_f = 0,41$ (kloroform/MeOH = 19/1).

Etil-2-izopropil-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (344)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

344: 111 mg (53%); halványsárga, szilárd; Op. 73–74 °C; $R_f = 0,07$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-2-(*terc*-butil)-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (345)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

345: 110 mg (49%); halványsárga, olaj; $R_f = 0,38$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-2-heptil-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (346)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

346: 144 mg (54%); halványsárga, olaj; $R_f = 0,21$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-2-ciklopropil-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (347)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

347: 150 mg (72%); halványsárga, olaj; $R_f = 0,06$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-2-ciklohexil-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (348)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

348: 175 mg (70%); halványsárga, szilárd; Op. 85 °C; $R_f = 0,23$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-1,2-diizopropil-5-metil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (349)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

349: 130 mg (55%); halványsárga, olaj; $R_f = 0,36$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-1-benzil-5-metil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (350)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

350: 203 mg (63%); halványsárga, olaj; $R_f = 0,22$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-1-benzil-2-izopropil-5-metil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (351)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

351: 202 mg (71%); halványsárga, olaj; $R_f = 0,39$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-1-ciklohexil-5-metil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (352)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

352: 116 mg (37%); fehér, szilárd; Op. 103–105 °C; $R_f = 0,50$ (hexán/EtOAc = 1/1).

Etil-1-(4-fluorfenil)-5-metil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (353)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

353: 135 mg (42%); bézs, szilárd; Op. 134–136 °C; $R_f = 0,87$ (hexán/EtOAc = 1/1).

***tert*-Butil-1,5-dimetil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (354)**

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

354: 183 mg (67%); fehér, szilárd; Op. 224–225 °C; $R_f = 0,25$ (hexán/EtOAc = 1/1).

1-Metil-2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (355)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

355: 222 mg (72%); fehér, szilárd; Op. 146–148 °C; $R_f = 0,78$ (hexán/EtOAc = 1/1).

5-(4-Metoxifenil)-1-metil-2,4-difenil-1*H*-imidazol (356)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

356: 239 mg (70%); fehér, szilárd; Op. 157–158 °C; $R_f = 0,69$ (hexán/EtOAc = 1/1).

5-(4-Fluorfenil)-1-metil-2,4-difenil-1*H*-imidazol (357)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

357: 255 mg (78%); fehér, szilárd; Op. 168–170 °C; $R_f = 0,77$ (hexán/EtOAc = 1/1).

5-(4-Klórfenil)-1-metil-2,4-difenil-1*H*-imidazol (358)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

358: 272 mg (79%); fehér, szilárd; Op. 187–188 °C; $R_f = 0,81$ (hexán/EtOAc = 1/1).

5-Benzil-1-metil-2,4-difenil-1*H*-imidazol (359)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

359: 146 mg (45%); fehér, szilárd; Op. 160–161 °C; $R_f = 0,69$ (hexán/EtOAc = 1/1).

***tert*-Butil 2-izopropil-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (361)**

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

361: 116 mg (49%); fehér, szilárd; Op. 99–101 °C; $R_f = 0,26$ (hexán/EtOAc = 1/1).

2-Izopropil-1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (362)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

362: 188 mg (68%); fehér, szilárd; Op. 92–93 °C; $R_f = 0,70$ (hexán/EtOAc = 1/1).

2-Izopropil-5-(4-metoxifenil)-1-metil-4-fenil-1*H*-imidazol (363)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

363: 204 mg (67%); fehér, szilárd; Op. 156–158 °C; $R_f = 0,60$ (hexán/EtOAc = 1/1).

5-(4-Fluorfenil)-2-izopropil-1-metil-4-fenil-1*H*-imidazol (364)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

364: 216 mg (73%); fehér, szilárd; Op. 138–139 °C; $R_f = 0,29$ (hexán/EtOAc = 1/1).

5-(4-Klórfenil)-2-izopropil-1-metil-4-fenil-1*H*-imidazol (365)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

365: 224 mg (72%); fehér, szilárd; Op. 132–133 °C; $R_f = 0,36$ (hexán/EtOAc = 1/1).

5-Benzil-2-izopropil-1-metil-4-fenil-1*H*-imidazol (366)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

366: 166 mg (57%); fehér, szilárd; Op. 104–106 °C; $R_f = 0,58$ (hexán/EtOAc = 1/1).

2-(4-Metoxifenil)-1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (368)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

368: 234 mg (69%); fehér, szilárd; Op. 169–171 °C; $R_f = 0,65$ (hexán/EtOAc = 1/1).

1-Metil-2-(5-metilfurán-2-il)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (369)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

369: 186 mg (59%); fehér, szilárd; Op. 137–139 °C; $R_f = 0,44$ (hexán/EtOAc = 1/1).

1,2-Dimetil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (370)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

370: 172 mg (69%); fehér, szilárd; Op. 109–110 °C; $R_f = 0,17$ (hexán/EtOAc = 1/1).

2-(*terc*-Butil)-1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (371)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

371: 146 mg (50%); bézs, szilárd; Op. 123–124 °C; $R_f = 0,62$ (hexán/EtOAc = 4/1).

2-Ciklopropil-1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (372)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

372: 160 mg (58%); fehér, szilárd; Op. 110–111 °C; $R_f = 0,24$ (hexán/EtOAc = 4/1).

2-Ciklohexil-1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (373)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

373: 249 mg (79%); fehér, szilárd; Op. 119–120 °C; $R_f = 0,58$ (hexán/EtOAc = 4/1).

1,2-Diizopropil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (374)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

374: 72 mg (24%); fehér, szilárd; Op. 171–172 °C; $R_f = 0,51$ (hexán/EtOAc = 4/1).

1-Ciklohexil-2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (375)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

375: 121 mg (32%); fehér, szilárd; Op. 165–166 °C; $R_f = 0,81$ (hexán/EtOAc = 1/1).

1-Benzil-2-izopropil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (376)

A terméket a **4.14.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő.

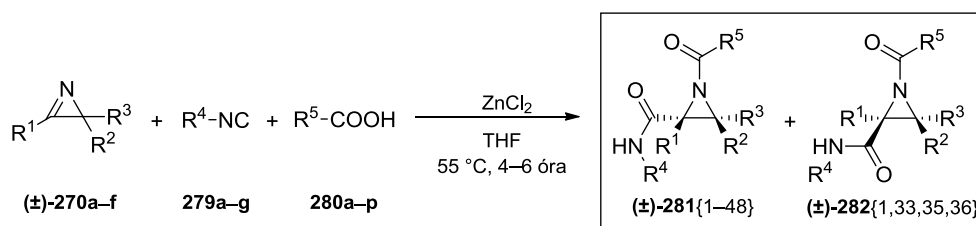
376: 293 mg (83%); fehér, szilárd; Op. 120–121 °C; $R_f = 0,58$ (hexán/EtOAc = 4/1).

7. Összefoglalás

Szubsztituáltságuk alapján ((i) alifás, (ii) aromás és (iii) C-2-es pozícióban szubsztituálatlan) 2*H*-azirineket ((±)-**270a-j** vegyületek) állítottunk elő három eltérő, módosított irodalmi szintézisstratégiát alkalmazva.

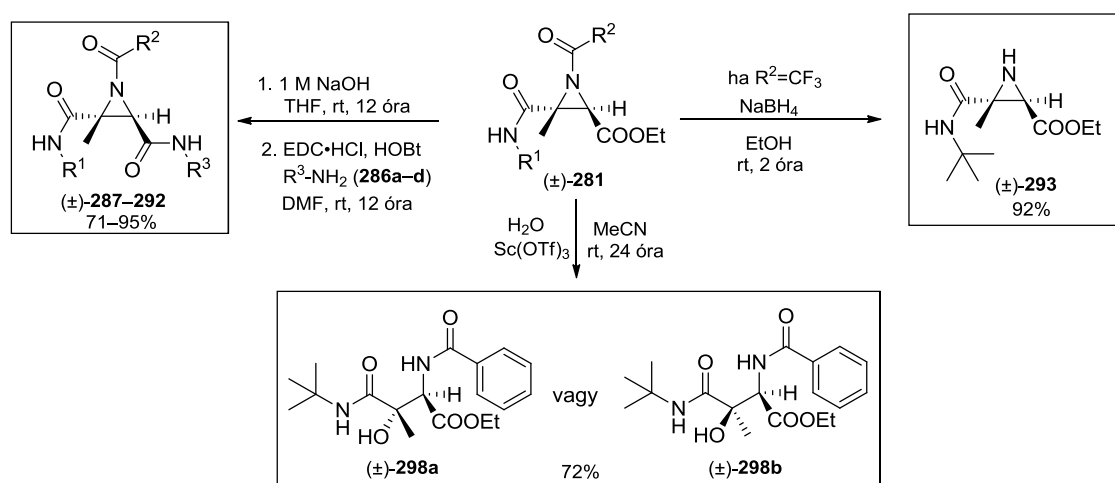
A kísérleti munka első részében az Ugi-Joullié-3CR 2*H*-azirinekre történő kiterjeszhetőségét vizsgáltuk az (±)-etil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-**270a**), *tert*-butil-izocianid (**279a**) és benzoésav (**280a**) modellreakcióján keresztül. Miután az első kísérletek során konverziót nem tapasztaltunk, kísérletet tettünk az azirin Lewis- vagy Brønsted-sav általi aktiválására. A tesztelt katalizátorok közül a ZnCl₂ bizonyult a leghatékonyabbnak, mely 71%-os összesített HPLC-hozammal két *N*-acilaziridin-2-karboxamid diasztereomert eredményezett ((±)-**281**{1} *transz* és (±)-**282**{1} *cisz*, 93:7 dr). Ezt követően a katalizátormennyiség, az oldószer, a hőmérséklet és a koncentráció változtatásával meghatároztuk az optimális reakciókörülményeket (25 mol% ZnCl₂, absz. THF, 0,125 M (±)-**270a**, 55 °C, 4–6 óra). Megfigyeltük, hogy a diasztereomer arányt a reakciókörülmények jelentősen nem befolyásolják.

A modellreakció karbonsav és izocianid komponenseinek szisztematikus változtatásával egy 28 tagból álló vegyületkönytárat szintetizáltunk (65. ábra). A reakcióban elektronküldő és elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó benzoésavakon túl aralkil, heteroaromás és alifás karbonsavak, illetve alifás, benzil és aromás izocianidok egyaránt részt vettek. A reakciók magas diasztereoszelektivitással (93:7 – >99:1 dr) mentek végbe, így kizárólag a **281**{1–28} *transz* főtermékeket izoláltuk (22–80%). Megfigyeltük, hogy a reakciók hatékonyságát főként az izocianid elektronikai sajátsága határozza meg: benzil- és alifás izocianidokkal jobb izolált hozamokat értünk el, mint aromás származékokkal. Különböző 2*H*-azirineket alkalmazva a vegyületkönytárat tovább bővítettük (65. ábra, **281**{29–44} és **282**{33,35,36}: 17–70%). Többek között megfigyeltük, hogy teljesen szubsztituált azirinek esetén a *transz* diasztereomer képződése jelentősen csökken (42:58–63:37 dr), melyet szterikus okokra vezettünk vissza. Emellett megállapítottuk, hogy a reakció kiváló diasztereoszelektivitással (> 99:1 dr) aromás 2*H*-azirinekre is kiterjeszthető. Karbonsav komponensként *N*-védett aminosavakat alkalmazva megmutattuk, hogy a kifejlesztett Ugi-Joullié-3CR aziridin peptidomimetikumok szintézisére is alkalmazható (65. ábra, **281**{45–48}: 64–82%). Az optikailag aktív aminosav komponensek figyelemre méltó aszimmetrikus indukciót nem okoztak, a főtermékként képződő *transz* diasztereomereket azonban keverékként izoláltuk. A modellreakciót optikailag aktív (-)-(R)-**270a** 2*H*-azirinnel is elvégeztük, mely során epimerizációt, enantiomerfelesleg-csökkenést nem tapasztaltunk.



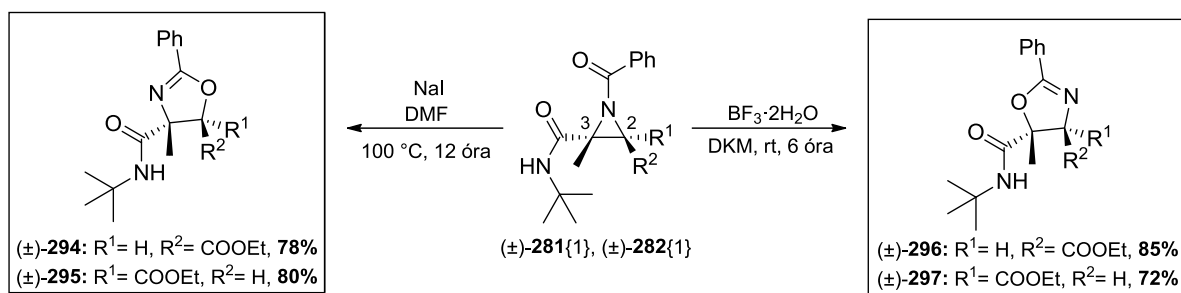
65. ábra

Néhány származékképzésen keresztül megmutattuk az előállított *N*-acilaziridinek felhasználhatóságát (66. ábra). Elsőként az etoxikarbonil funkciós csoport savamiddá történő átalakítását végeztük el. Az észter funkció alkalikus hidrolízisét követően aminok és peptidkémiai kapcsolószerek (EDC/HOBt) felhasználásával a (±)-**287–292** *N*-acilaziridin-2,3-dikarboxamid származékokat képeztük. Emellett *N*-szubsztituátlan aziridinek előállítására fókuszálva a (±)-**281**{10} analóg *N*-trifluoracetil-csoportját az aziridinek szakirodalmában ismeretlen módon nátrium-bórhidriddel, enyhe reakciókörülmények között eltávolítottuk ((±)-**293**). Továbbá a (±)-**281**{1} vegyületet Sc(OTf)₃ jelenlétében vízzel a (±)-**298** β-hidroxi-α-aminosav származékká alakítottuk. A gyűrűnyitás teljes regioszelektivitással egységes terméket eredményezett, azonban nem sikerült meghatároznunk, hogy melyik diasztereomer képződött.



66. ábra

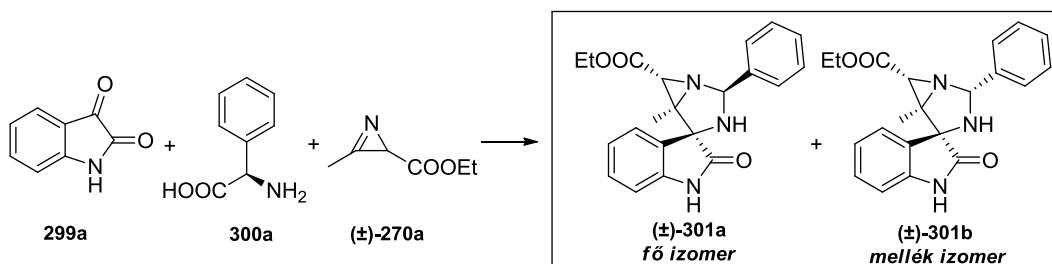
Végül a (±)-**281**{1} és (±)-**282**{1} diasztereomerekből kiindulva Heine-reakcióval a *transz*-(±)-**294** és *cisz*-(±)-**295** oxazolinokat alakítottuk ki (67. ábra). Váratlan módon BF₃·2H₂O alkalmazásával a gyűrű felnyílása helyett szintúgy oxazolinok képződését tapasztaltuk, azonban a reakció az előző termékek regioizomeréhez, a *transz*-(±)-**296** és *cisz*-(±)-**297** oxazolinok keletkezéséhez vezetett. A reakciók teljes regioszelektivitással, a konfiguráció retenciójával mentek végbe, epimerizációt egyik szintézismódszer során sem tapasztaltunk.



67. ábra

Az Avidin Kft. biológus munkatársai az előállított (±)-**281**{1–48} és (±)-**287–292** *N*-acilaziridin származékokat több sejtvonalon (A549, MCF7, HL60, 3T3) *in vitro* citotoxicitási vizsgálatoknak vetették alá, azonban a vegyületek többsége a tesztelt koncentrációtartományban (1–30 μM) inaktívnak bizonyult vagy csekély citotoxikus hatást mutatott (IC₅₀ > 20 μM).

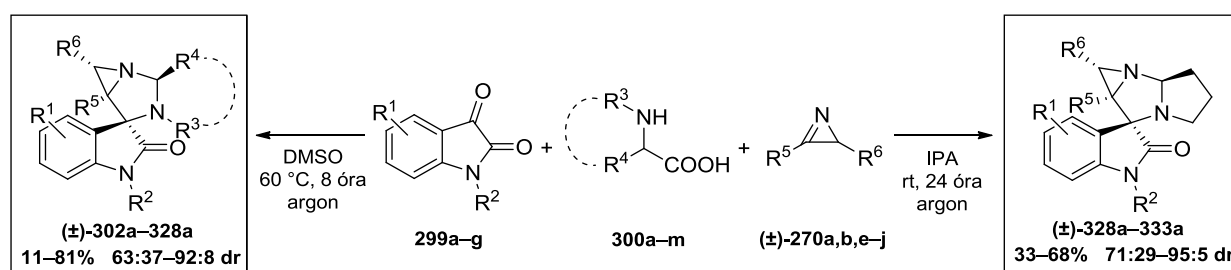
A kísérleti munka második részében az izatin (**299a**), *D*-(-)-2-fenilglicin (**300a**) és (±)-etil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-**270a**) háromkomponensű modellreakcióján keresztül a 2*H*-azirinek és *in situ* képzett oxindol-alapú azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciójának lehetőségét tanulmányoztuk (68. ábra). Miután a szobahőmérsékleten, poláris közegben végzett első kísérletek két diasztereomer *endo* cikloaddukt spirooxindol-imidazolidin ((±)-**301a** és (±)-**301b**) képződését igazolták, különböző oldószereket alkalmazva, a koncentrációt változtatva, illetve a hőmérsékletet 60 °C-ra emelve meghatároztuk az optimális reakciókörülményeket (absz. DMSO, 0,25 M (±)-**270a**, 60 °C, 8 óra; 72% összesített HPLC hozam, 92:8 dr).



68. ábra

A (±)-**301a** izolálását (65%) követően a modellreakció izatin, majd 2*H*-azirin komponensének szisztematikus változtatásával egy 15 tagból álló vegyületkönyvtárt hoztunk létre (69. ábra). A reakciók közepes-jó diaszteroselektivitással (63:37–92:8 dr) mentek végbe, kizárólag a fő izomert izoláltuk ((±)-**302a–316a**: 32–78%). A kísérletek során jelentős szubsztituenshatást nem tapasztaltunk, a reakcióban elektronban gazdag és elektronban szegény izatinok és aromás azirinek egyaránt részt vettek. A (±)-**270f** 3-benzilazirin (R⁵=Bn) alkalmazásakor a minor diasztereomer nagyobb arányú képződését figyeltük meg ((±)-**312a**, 63:37 dr), melyet a benzilcsoport és az azometin-ilid fenilcsoportja között fellépő π-π

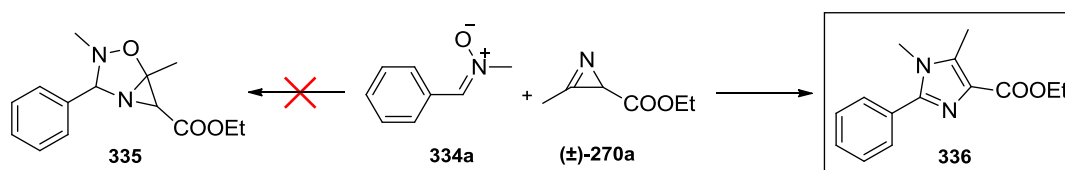
kölcsönhatással magyaráztunk. Az eljárás hatékonyságát ezt követően különböző α -aminosavakkal teszteltük, izatin (**299a**) és (\pm)-**270a** azirin komponensek mellett. A reakció változatos alifás, aromás és aralkil oldalláncokkal szubsztituált aminosavakon túl trifunkciós aminosavakkal is kompatibilisnek bizonyult ((\pm)-**317a–327a**: 37–81%, 76:24–90:10 dr), azonban az aliciklusos L-prolin rendkívül alacsony termelést eredményezett ((\pm)-**328a**: 11%, 89:11 dr). Az aminosav kémiai minősége a reakció diasztereoselektivitását jelentősen nem befolyásolta. Végül a (\pm)-**328a** vegyület szintézisének reakciókörülményeit újravizsgáltuk, majd az L-prolinra optimalizált új protokollal (IPA, 0,075 M **300m**, 3 ekv. 2*H*-azirin, rt, 24 óra) többnyire magas diasztereoselektivitással (71:29–95:5 dr) további öt analógot szintetizáltunk (69. ábra, (\pm)-**328a–333a**: 33–68%).



69. ábra

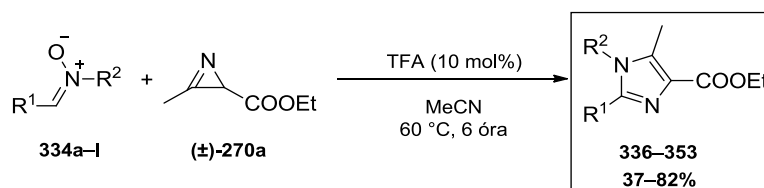
A kísérleti és analitikai eredmények alapján a reakció mechanizmusára javaslatot tettünk. Az előállított spirooxindol-imidazolidin származékokat az Avidin Kft. biológus munkatársai több sejtvonalon (A549, MCF7, 3T3) *in vitro* citotoxicitási vizsgálatoknak vetették alá, azonban a vegyületek jelentős tumorelles hatást nem mutattak.

A kísérleti munka harmadik részében a 2*H*-azirinek és nitronok közötti 1,3-dipoláris cikloaddíció megvalósíthatóságát tanulmányoztuk. A (\pm)-**270a** azirin és a **334a** nitron Brønsted- vagy Lewis-sav katalízist igénylő reakciója azonban a várt **335** cikloaddukt helyett a **336** tetraszubsztituált imidazol képződéséhez vezetett (70. ábra). Egy újfajta imidazolszintézis kidolgozására fókuszálva a reakciókörülményeket különböző savkatalizátorok és oldószerek tesztelésével, valamint az azirin és a katalizátor mennyiségének változtatásával optimalizáltuk. A legmagasabb HPLC hozamot (78%) TFA katalizátorral, vízmentes acetonitrilben, 60 °C-on értük el.



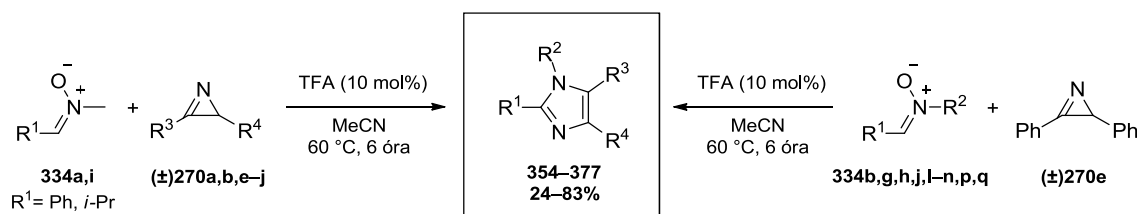
70. ábra

Az optimális reakciókörülmények (1,5 ekv. (±)-**270a**, 10 mol% TFA, absz. MeCN, 60 °C, 6 óra) beállítását követően a (±)-**270a** 2*H*-azirint különböző nitronokkal reagáltattuk (71. ábra). A reakcióban elektronban szegény és gazdag *C*-fenil *N*-metil-nitronokon túl *C*-heteroaromás és *C*-alifás *N*-metil-nitronok is részt vettek (**336–348**: 41–82%). A reakciót emellett *C*-fenil és *C*-alkil *N*-(ar)alkil- és *N*-alifás-nitronokra is kiterjesztettük (**349–353**: 37–71%), mellyel a módszer széleskörű alkalmazhatóságát bizonyítottuk. A kísérletek során megfigyeltük, hogy a nitron szubsztituenseinek növekvő térigényével párhuzamosan általában alacsonyabb hozamok érhetők el.



71. ábra

Különböző azirinek alkalmazhatóságát is vizsgáltuk, melyeket egy *C*-aromás (R^1 =fenil), illetve egy *C*-alifás (R^1 =*i*-Pr) *N*-metilnitronnal reagáltattunk (72. ábra). Megmutattuk, hogy az eljárás 4,5-diaril-imidazolok szintézisére is alkalmas, melyeket a 2,3-diarilazirinek elektronikus tulajdonságától függetlenül jó termelésekkel állítottunk elő (**355–358, 362–365**: 67–79%). Ezzel szemben benzil-szubsztituált azirin ((±)-**270f**, R^3 =Bn, R^4 =fenil) alkalmazásakor alacsonyabb izolált hozamokat értünk el (**359**: 45% és **366**: 57%), míg a monoszubsztituált (±)-**270j** azirin (R^3 =fenil, R^4 =H) komplex reakcióelegyeket és nyomnyi mennyiségű imidazolokat eredményezett. A módszer általánosságának alaposabb vizsgálata érdekében a (±)-**270e** aromás azirin reaktivitását néhány másik, korábban már alkalmazott nitronnal is teszteltük (72. ábra, **368–376**: 24–83%). Ezúttal is megfigyeltük, hogy a nagy térkitöltésű csoporttal szubsztituált nitronok általában alacsonyabb hozamokat eredményeznek.



72. ábra

A termékek szerkezetét egy- és kétdimenziós NMR technikák, valamint tömegspektrometria alkalmazásával igazoltuk. A **301a** és **328a** spirooxindol-imidazolidin származék szerkezetét emellett röntgenkristallográfiás felvétel is alátámasztotta.

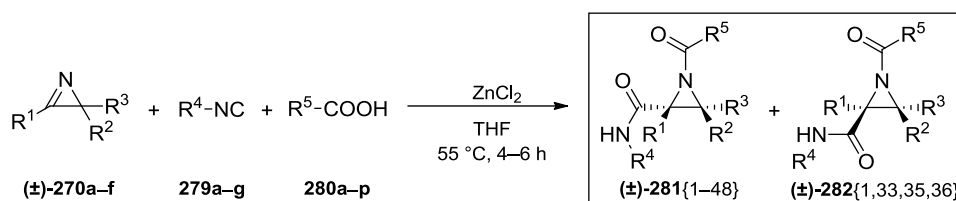
8. Summary

In consideration of the substitution pattern ((i) aliphatic, (ii) aromatic, and (iii) unsubstituted at position C-2), 2*H*-azirines were prepared by applying three different, modified known synthetic strategies (compounds (±)-**270a–j**).

In the first part of the experimental work, the extendibility of the Ugi–Joullié three-component reaction to 2*H*-azirines was investigated through a model reaction of (±)-ethyl 3-methyl-2*H*-azirine-2-carboxylate ((±)-**270a**), *tert*-butyl isocyanide (**279a**) and benzoic acid (**280a**). Since no conversion was observed in the first experiments, attempts have been made to activate the azirine by Lewis- or Brønsted acid catalysis. Among the catalyst tested, ZnCl₂ proved to be the most efficient, providing two *N*-acylaziridine-2-carboxamide diastereomers in 71% combined HPLC yield (products *trans*-(±)-**281**{1} and *cis*-(±)-**282**{1}, 93:7 dr). By varying the catalyst loadings, solvent, temperature, and concentration, the optimal reaction conditions were set (25 mol% ZnCl₂, abs. THF, 0.125 M (±)-**270a**, 55 °C, 4–6 h). It was observed that the reaction conditions have no significant influence on the diastereomeric ratios.

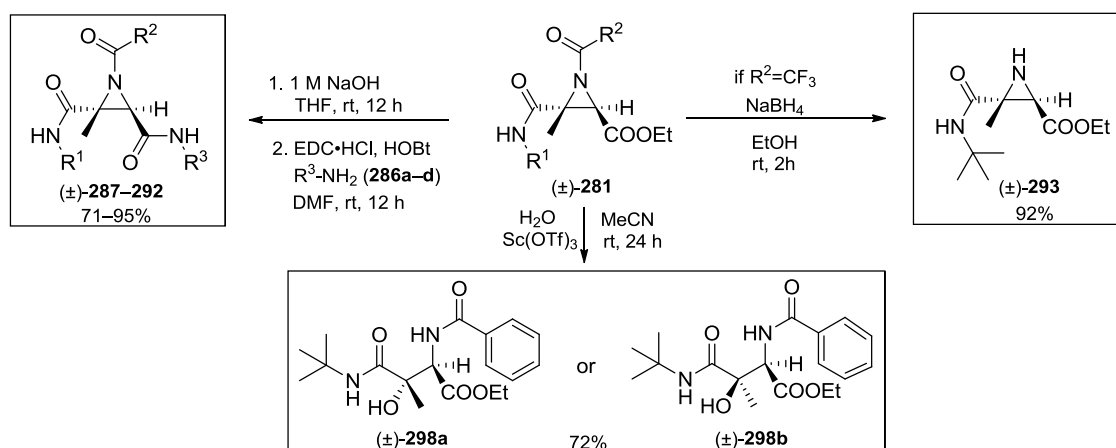
Systematically varying the carboxylic acid and isocyanide components of the model reaction, a 28-membered compound library was synthesized (Scheme 73). Benzoic acids bearing electron-donating and electron-withdrawing substituents as well as aralkyl, heteroaromatic, and aliphatic carboxylic acids were compatible with the reaction. Aliphatic, benzyl, and aromatic isocyanides could be also subjected to the reaction. Since the reactions proceeded with high diastereoselectivities (93:7 – >99:1 dr), the major *trans* products **281**{1–28} were isolated exclusively (22–80%). It was observed that the efficiency of the transformation is mainly affected by the electronic nature of the isocyanide. Benzyl and aliphatic isocyanides provided better isolated yields than aromatic derivatives. By employing various 2*H*-azirines, the *N*-acylaziridine-2-carboxamide library was further extended (Scheme 73, **281**{29–44} and **282**{33,35,36}: 17–70%). Among others it was observed that the formation of the *trans* diastereomer is significantly decreased due to steric effects (42:58–63:37), if fully substituted azirines are applied. Besides, we found that the reaction could also be extended to aromatic 2*H*-azirines with excellent diastereoselectivities (> 99:1 dr). By employing *N*-protected amino acids as carboxylic acid components, the feasibility of the developed Ugi–Joullié reaction for the synthesis of aziridine peptidomimetics was demonstrated (Scheme 73, **281**{45–48}: 64–82%). The optically active amino acid components did not result in significant asymmetric induction; however, the major *trans* products were isolated as diastereomeric mixtures. The model reaction was also performed

with optically active 2*H*-azirine (-)-(*R*)-**270a**. Epimerization or decrease in enantiomeric excess was not observed.



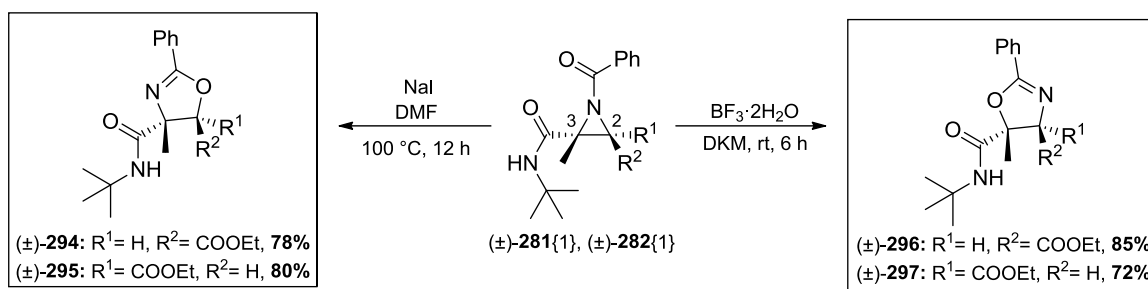
Scheme 73.

The utility of the synthesized *N*-acylaziridines was investigated through several derivatizations (Scheme 74). First, the transformation of the ethoxycarbonyl functional group to carboxamide was performed. *N*-acylaziridine-2,3-dicarboxamide derivatives (±)-**287–292** were prepared by the alkaline hydrolysis of the ester group followed by the application of amines and peptide coupling reagents (EDC/HOBt). Focusing on the synthesis of *N*-unsubstituted aziridines, the *N*-trifluoroacetyl group of compound (±)-**281**{10} was removed with sodium borohydride under mild conditions ((±)-**293**), representing an unprecedented deprotection in the chemistry of aziridines. Compound (±)-**281**{1} was transformed to β-hydroxy-α-amino acid derivative (±)-**298** with water in the presence of Sc(OTf)₃. Ring opening resulted in a single product with complete regioselectivity, although the diastereomeric outcome of the reaction could not be determined.



Scheme 74.

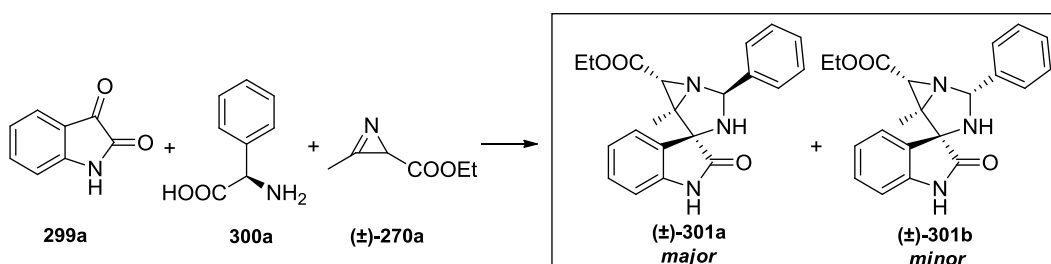
Finally, starting from (±)-**281**{1} and (±)-**282**{1} diastereomers, *trans*-(±)-**294** and *cis*-**295** oxazolines were synthesized *via* Heine reaction (Scheme 75). Unexpectedly, reactions performed with BF₃·2H₂O led to oxazolines as well, though with inversed regioselectivity (products *trans*-(±)-**296** and *cis*-(±)-**297**), instead of ring opening. The transformations were accomplished with complete regioselectivity and retention of configuration. None of the synthetic methods resulted in epimerization.



Scheme 75.

The synthesized N-acylaziridine derivatives (±)-**281**{1–48} and (±)-**287–292** were submitted to *in vitro* cytotoxicity tests at Avidin Ltd. on different tumorous cell lines (A549, MCF7, HL60, 3T3), however, most of the compounds proved to be inactive in the tested range (1–30 μM), or showed insignificant cytotoxic activity (IC₅₀ > 20 μM).

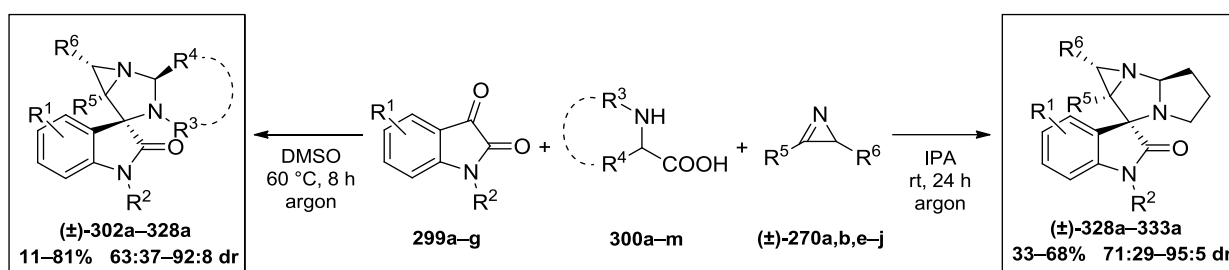
In the second part of the experimental work, the feasibility of the 1,3-dipolar cycloaddition of 2*H*-azirines and *in situ* generated oxindole-based azomethine ylides was investigated through a model three-component reaction between isatin (**299a**), D-(-)-2-phenylglycine (**300a**), and (±)-ethyl 3-methyl-2*H*-azirine-2-carboxylate ((±)-**270a**) (Scheme 76). The first experiments at room temperature in polar solvents led to the formation of two diastereomeric spirooxindole-imidazolidine *endo* cycloadducts ((±)-**301a** and (±)-**301b**). The reaction conditions were optimized by applying different solvents, varying the concentration and elevating the temperature to 60 °C, (abs. DMSO, 0.25 M (±)-**270a**, 60 °C, 8 h; 72% combined HPLC yield, 92:8 dr).



Scheme 76.

Following the the isolation of (±)-**301a** (65%), systematically varying the isatin, then the 2*H*-azirine components of the model reaction, a 15-membered compound library was synthesized (Scheme 77). The reactions proceeded with moderate to good diastereoselectivity (63:37–92:8 dr); therefore, the major isomer was isolated exclusively ((±)-**302a–316a**: 32–78%). Remarkable substituent effect was not observed, and both electron-rich and electron-deficient isatins and aromatic azirines were tolerated. Application of 3-benzylazirine (±)-**270f** (R⁵= Bn) resulted in the increased formation of the minor diastereomer ((±)-**312a**, 63:37 dr), which was accounted for

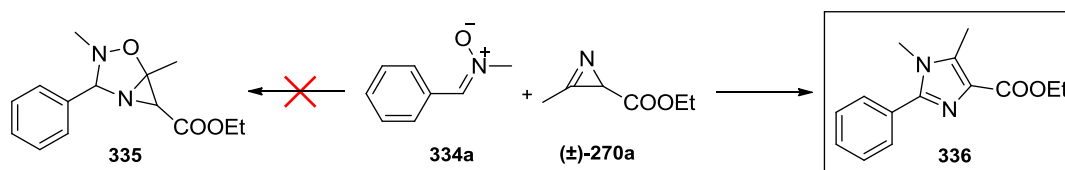
by the π - π interaction between the benzyl moiety and the phenyl group of the azomethine ylide. Using isatin (**299a**) and azirine (\pm)-**270a** as inputs, the efficiency of the protocol was evaluated with a range of α -amino acids thereafter. Amino acids bearing various aliphatic, aromatic, and aralkyl side chains as well as trifunctional amino acids were proved to be compatible with the reaction ((\pm)-**317a–327a**: 37–81%, 76:24–90:10 dr); however, alicyclic L-proline resulted in remarkably low yield ((\pm)-**328a**: 11%, 89:11 dr). The nature of the amino acid component had no significant influence on the diastereoselectivity. Finally, the reaction conditions for the synthesis of compound (\pm)-**328a** was reinvestigated. By applying the reoptimized protocol (IPA, 0.075 M **300m**, 3 equiv. of 2*H*-azirine, rt, 24 h), five more spirooxindole-imidazolidine derivatives were synthesized ((\pm)-**328a–333a**: 33–68%) mostly with high diastereoselectivities (71:29–95:5 dr) (Scheme 77).



Scheme 77.

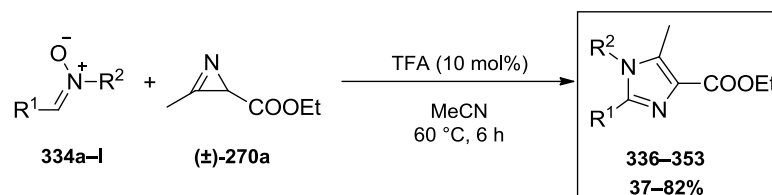
On the basis of the experimental and analytical results, a plausible reaction mechanism was proposed. The synthesized spirooxindole-imidazolidine derivatives were submitted to *in vitro* cytotoxicity tests at Avidin Ltd. on different tumorous cell lines (A549, MCF7, 3T3), however, the compounds showed insignificant cytotoxic activity.

In the third part of the experimental work, feasibility of the 1,3-dipolar cycloaddition between 2*H*-azirines and nitrones was investigated. The Brønsted or Lewis acid catalyzed reaction of azirine (\pm)-**270a** and nitron **334a** led to the formation of tetrasubstituted imidazole **336** instead of the expected cycloadduct **335** (Scheme 78). Focusing on the elaboration of a new imidazole synthesis, the optimal reaction conditions were set by applying different acid catalysts and solvents, and varying the azirine and catalyst loading. The highest HPLC yield (78%) was achieved with TFA as catalyst in dry acetonitrile at 60 °C.



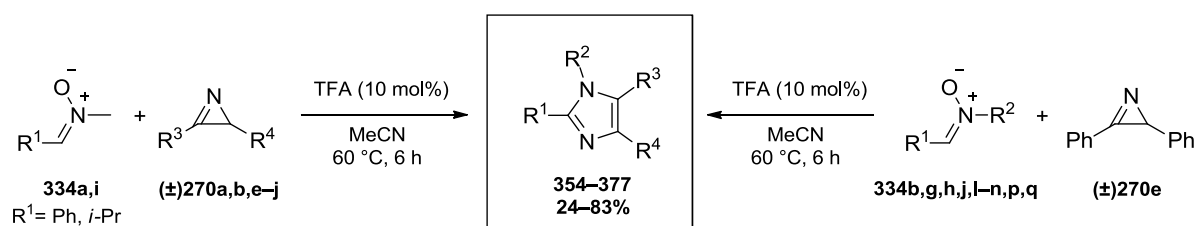
Scheme 78.

With the optimized conditions in hand (1.5 equiv. of (\pm)-**270a**, 10 mol% TFA, abs. MeCN, 60 °C, 6 h), 2*H*-azirine (\pm)-**270a** was reacted with a range of nitrones (Scheme 79). Both electron-rich and electron-poor *C*-phenyl *N*-methylnitrones as well as *C*-heteroaromatic and *C*-aliphatic *N*-methylnitrones could be subjected to the reaction (**336–348**: 41–82%). The reaction was also extended to *C*-phenyl and *C*-alkyl *N*-(aryl)alkyl and *N*-aliphatic nitrones (**349–353**: 37–71%), demonstrating the generality of the method. It was found that the increase in the steric demand of the nitron substituents generally resulted in lower isolated yields.



Scheme 79.

The applicability of different azirines was investigated, using both a *C*-aromatic (R¹=phenyl) and a *C*-aliphatic (R¹= *i*-Pr) *N*-methylnitron as reaction partners (Scheme 80). The method also enabled access to 4,5-diarylimidazoles affording good yields (**355–358**, **362–365**: 67–79%) regardless of the electronic nature of the 2,3-diarylazirine. In contrast, lower isolated yields (**359**: 45% and **366**: 57%) were achieved if benzyl-substituted azirine ((\pm)-**270f**, R³= Bn, R⁴= phenyl) was employed, while monosubstituted azirine (\pm)-**270j** (R³= phenyl, R⁴= H) led to complex reaction mixtures and only trace amounts of imidazoles. For a thorough investigation of the generality of the method, the reactivity of aromatic azirine (\pm)-**270e** toward some of the nitrones applied previously was also evaluated (Scheme 80, **368–376**: 24–83%). Nitrones bearing sterically more demanding substituents generally resulted in lower yields.



Scheme 80.

The molecular structures of products were determined by one- and two-dimensional NMR techniques combined with mass spectrometric measurements. Moreover, the structure elucidation of spirooxindole-imidazolidine derivatives **301a** and **328a** was also supported by X-ray diffraction.

9. Irodalomjegyzék

1. A. Padwa, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: Volume 1: Three-membered Heterocycles, together with all Fused Systems containing a Three-membered Heterocyclic Ring: 1.01 - Aziridines and Azirines: Monocyclic*; Elsevier Science, **2008**.
2. F. Palacios, A. M. O. de Retana, E. M. de Marigorta, J. M. de los Santos, *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 219–269.
3. F. Palacios, A. M. O. de Retana, E. M. de Marigorta, J. M. de los Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401–2414.
4. A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3363–3401.
5. A. Padwa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *99*, 1–31.
6. M. J. Alves, F. T. Costa, *Heterocyclic Targets in Advanced Organic Synthesis; 2H-Azirines as electrophiles*; Research Signpost, Kerala, India, **2011**.
7. L. Degennaro, P. Trinchera, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881–7929.
8. P. Lu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2549–2560.
9. S. Stankovic, M. D’hooghe, S. Catak, H. Eum, M. Waroquier, V. V. Speybroeck, N. De Kimpe, H.-J. Ha, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 643–665.
10. A. L. Cardoso, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6479–6501.
11. W. McCoull, F. A. Davis, *Synthesis* **2000**, 1347–1365.
12. H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1899–1935.
13. J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247–258.
14. V. M. Dembitsky, A. O. Trent’ev, D. O. Levitsky, *Natural Products; Aziridine Alkaloids: Origin, Chemistry and Activity*; Springer, Berlin, Heidelberg, **2013**.
15. J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
16. R. V. A. Orru, E. Ruijter, *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I, Topics in Heterocyclic Chemistry*; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2010**.
17. J. E. Biggs-Houck, A. Younai, J. T. Shaw, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *14*, 371–382.
18. S. R. Wilson, A. W. Czarnik, *Combinatorial Chemistry: Synthesis and Application*; Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
19. I. Akritopoulou-Zanze, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 324–331.
20. I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
21. A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89.
22. N. Chéron, R. Ramozzi, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361–1366.

23. T. Godet, Y. Bonvin, G. Vincent, D. Merle, A. Thozet, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3281–3284.
24. B. O. Okandeji, J. R. Gordon, J. K. Sello, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5595–5597.
25. Q. Wang, D.-X. Wang, M.-X. Wang, J. Zhu, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290–1300.
26. J. Zhang, P. Yu, S.-Y. Li, H. Sun, S.-H. Xiang, J. Wang, K. N. Houk, B. Tan, *Science* **2018**, *361*, eaas8707.
27. S. Shaabani, A. Dömling, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2–5.
28. D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602–1634.
29. C. de Graaff, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969–4009.
30. S. S. van Berkel, B. G. M. Bögels, M. A. Wijdeven, B. Westermann, F. P. J. T. Rutjes, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *19*, 3543–3559.
31. I. Ugi, K. Offermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 624.
32. G. Eberle, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 492.
33. D. Marquarding, P. Hoffmann, H. Heitzer, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1969–1971.
34. I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger, D. Marquarding, *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *709*, 11–28.
35. H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651–652.
36. T. Yamada, N. Motoyama, T. Taniguchi, Y. Kazuta, T. Miyazawa, S. Kuwata, K. Matsumoto, M. Sugiura, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 723–726.
37. I. Kanizsai, Z. Szakonyi, R. Sillanpää, F. Fülöp, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9113–9116.
38. M. C. Pirrung, K. D. Sarma, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444–445.
39. M. C. Pirrung, K. D. Sarma, *Synlett* **2004**, 1425–1427.
40. Sz. Gedey, J. Van der Eycken, F. Fülöp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967–1969.
41. H. P. Isenring, W. Hofheinz, *Synthesis*, **1981**, 385–387.
42. I. Kanizsai, Sz. Gyónfalvi, Zs. Szakonyi, R. Sillanpää, F. Fülöp, *Green Chem.* **2007**, *9*, 357–360.
43. A. Demharter, W. Hörl, E. Herdtweck, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 173–175.
44. C. B. Gilley, M. J. Buller, Y. Kobayashi, *Synlett* **2008**, 2249–2252.
45. C. B. Gilley, M. J. Buller, Y. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3631–3634.
46. C. B. Gilley, M. J. Buller, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4198–4204.
47. L. El Kaim, L. Grimaud, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153–2171.
48. R. F. Nutt, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5852–5853.
49. M. M. Bowers, P. Carroll, M. M. Joullié, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1989**, 857–865.
50. V. G. Nenajdenko, A. V. Gulevich, E. S. Balenkova, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5922–5930.

51. A. V. Gulevich, N. E. Shevchenko, E. S. Balenkova, G.-V. Rösenthaller, V. G. Nenajdenko, *Synlett* **2009**, 403–406.
52. V. Cerulli, L. Banfi, A. Basso, V. Rocca, R. Riva, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1255–1274.
53. A. Znabet, E. Ruijter, F. J. J. de Kanter, V. Köhler, M. Helliwell, N. J. Turner, R. V. A. Orru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5289–5292.
54. K. Katayama, K. Nakagawa, H. Takeda, A. Matsuda, S. Ichikawa, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 428–431.
55. W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, J. Martens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1999**, 3515–3525.
56. L. Banfi, A. Basso, V. Cerulli, V. Rocca, R. Riva, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 976–979.
57. J. Iwanejko, E. Wojaczyńska, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7296–7314.
58. A. Katsuyama, A. Matsuda, S. Ichikawa, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2552–2555.
59. A. Znabet, M. M. Polak, E. Janssen, F. J. J. de Kanter, N. J. Turner, R. V. A. Orru, E. Ruijter, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7918–7920.
60. K. M. Bongers, T. Wennekes, D. V. Filippov, G. Lodder, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3678–3688.
61. K. M. Bongers, T. Wennekes, S. V. P. de Lavoie, D. Esposito, R. J. B. H. N. van den Berg, R. E. J. N. Litjens, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 491–503.
62. E. R. van Rijssel, T. P. M. Goumans, G. Lodder, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, J. D. C. Codée, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3026–3029.
63. H.-H. Otto, T. Schirmeister, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 133–171.
64. J. C. Powers, J. L. Asgian, Ö. D. Ekici, K. E. James, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4639–4750.
65. R. Vicik, M. Busemann, K. Baumann, T. Schirmeister, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 331–353.
66. R. Frlan, S. Gobec, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 2309–2327.
67. R. Ettari, L. Tamborini, I. C. Angelo, N. Micale, A. Pinto, C. De Micheli, P. Conti, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5637–5658.
68. T. Schirmeister, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 560–572.
69. T. Schirmeister, *Biopolymers* **1999**, *51*, 87–97.
70. T. Schirmeister, M. Peric, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1281–1291.

71. R. Vicik, V. Hoerr, M. Glaser, M. Schultheis, E. Hansell, J. H. McKerrow, U. Holzgrabe, C. R. Caffrey, A. Ponte-Sucre, H. Moll, A. Stich, T. Schirmeister, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2753–2757.
72. R. Vicik, M. Busemann, C. Gelhaus, N. Stiefl, J. Scheiber, W. Schmitz, F. Schulz, M. Mladenovic, B. Engels, M. Leippe, K. Baumann, T. Schirmeister, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 1126–1141.
73. A. Ponte-Sucre, R. Vicik, M. Schultheis, T. Schirmeister, H. Moll, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 2439–2447.
74. F. Schulz, C. Gelhaus, B. Degel, R. Vicik, S. Heppner, A. Breuning, M. Lieppe, J. Gut, P. J. Rosenthal, T. Schirmeister, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1214–1224.
75. P. Wipf, C. P. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267–6270.
76. Z. Chai, J.-P. Bouillon, D. Cahard, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9471–9473.
77. A. Tolomelli, G. Cardillo, L. Gentilucci, R. Juris, A. Viola, E. Juaristi, *Arkivoc* **2012**, *2012*, 196–209.
78. T. Tanaka, K. Nakajima, K. Okawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1352–1355.
79. K. Okawa, K. Nakajima, *Biopolymers* **1981**, *20*, 1811–1821.
80. P. Morieux, C. Salomé, K. D. Park, J. P. Stables, H. Kohn, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5716–5726.
81. N. D. Ide, D. P. Galonić, W. A. van der Donk, D. Y. Gin, *Synlett* **2005**, 2011–2014.
82. D. P. Galonić, N. D. Ide, W.A. van der Donk, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7359–7369.
83. A. P. Spork, T. J. Donohoe, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8545–8549.
84. M. A. Marsini, J. T. Reeves, J.-N. Desrosiers, M. A. Herbage, J. Savoie, Z. Li, K. R. Fandrick, C. A. Sader, B. McKibben, D. A. Gao, J. Cui, N. C. Gonnella, H. Lee, X. Wei, F. Roschangar, B. Z. Lu, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5614–5617.
85. S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, A. Morreale, G. Del Signore, *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 808–811.
86. S. Fioravanti, D. Massari, A. Morreale, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3204–3211.
87. X. E. Hu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701–2743.
88. G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, C. Tomasini, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3458–3462.
89. C. Papa, C. Tomasini, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1569–1576.
90. B. Lygo, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12859–12868.
91. H. W. Heine, Z. Proctor, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1554–1556.

92. K. Hori, T. Nishiguchi, A. Nabeya, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3081–3088.
93. D. Ferraris, W. J. Drury III, C. Cox, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4568–4569.
94. H. W. Heine, W. G. Kenyon, E. M. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2570–2574.
95. H. W. Heine, M. E. Fetter, E. M. Nicholson, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2202–2204.
96. H. W. Heine, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 528–532.
97. G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, *Chem. Commun.* **1999**, 167–168.
98. G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, *Tetrahedron* **1999**, 55, 15151–15158.
99. M. Bucciarelli, A. Forni, I. Moretti, F. Prati, G. Torre, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 2073–2080.
100. G. Cardillo, L. Gentilucci, G. P. Mohr, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3545–3551.
101. G. Cardillo, L. Gentilucci, M. Gianotti, A. Tolomelli, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2807–2812.
102. G. Cardillo, L. Gentilucci, M. Gianotti, A. Tolomelli, *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 563–569.
103. T. L. Gilchrist, *Aldrichim. Acta* **2001**, 34, 51–55.
104. G. R. Heintzelman, I. R. Meigh, Y. R. Mahajan, S. M. Weinreb, *Org. React.* **2005**, 65, 141–599.
105. V. Nair, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2508–2510.
106. A. Hassner, D. J. Anderson, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2031–2036.
107. M. J. Alves, A. G. Fortes, A. Lemos, C. Martinsa, *Synthesis* **2005**, 555–558.
108. M. J. Alves, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 299–304.
109. A. S. Timén, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9958–9963.
110. A. S. Timén, A. Fischer, P. Somfai, *Chem. Commun.* **2003**, 1150–1151.
111. C. A. Ray, E. Risberg, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9289–9291.
112. P. Bhullar, T. L. Gilchrist, P. Maddocks, *Synthesis* **1997**, 271–272.
113. Y. S. P. Álvares, M. J. Alves, N. G. Azoia, J. F. Bickley, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 1911–1919.
114. M. J. Alves, M. M. Duraes, A. G. Fortes, *Tetrahedron* **2004**, 60, 6541–6553.
115. G. G. Dubinina, W. Y. Yoshida, W. J. Chain, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5325–5327.
116. C. A. Ray, E. Risberg, P. Somfai, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5983–5987.
117. A. L. Logothetis, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3049–3052.
118. T. M. V. D. Pinho e Melo, A. L. Cardoso, C. S. B. Gomes, A. M. d'A. R. Gonsalves, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6313–6315.
119. V. Nair, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 4831–4833.
120. S. Zen, K. Harada, *Chem. Lett.* **1982**, 1711–1714.

121. C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105–1150.
122. B. Bdiri, B.-J. Zhao, Z.-M. Zhou, *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, 28, 876–899.
123. J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12434–12446.
124. A. V. Gulevskaya, J. I. Nelina-Nemtseva, *Chem. Het. Comp.* **2018**, 54, 1084–1107.
125. J. H. Ryan, *ARKIVOC* **2015**, (i), 160–183.
126. H. W. Heine, R. Peavy, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 35, 3123–3126.
127. R. Huisgen, W. Scheer, G. Szeimies, H. Huber, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4, 397–404.
128. R. Grigg, P. Kennewell, V. Savic, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1992**, 48, 10423–10430.
129. B. B. Snider, Y. Ahn, S. M. O'Hare, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4217–4220.
130. A. Arany, D. Bendell, P. W. Groundwater, I. Garnett, M. Nyerges, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1999**, 2605–2608.
131. J. M. Minguez, I. Castellote, J. J. Vaquero, J. L. G. Navio, J. Alvarez-Builla, O. Castano, J. L. Andres, *Tetrahedron* **1997**, 53, 9341–9356.
132. B. Musicki, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 910–918.
133. E. Vedejs, J. W. Grissom, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3238–3246.
134. S. Karlsson, F. Han, H.-E. Högborg, P. Caldirola, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, 10, 2605–2616.
135. P. Srihari, S. R. Yaragorla, D. Basu, S. Chandrasekhar, *Synthesis* **2006**, 2646–2648.
136. A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, P. P. Petrovskii, H. Stoeckli-Evans, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5384–5391.
137. D. Brown, G. A. Brown, M. Andrews, J. M. Large, D. Urban, C. P. Butts, N. J. Hales, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **2002**, 2014–2021.
138. D. Chandrasekhar, S. Borra, J. B. Nanubolu, R. A. Maurya, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2974–2977.
139. S. Borra, D. Chandrasekhar, S. Adhikary, S. Rasala, S. Gokulnath, R. A. Maurya, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2249–2256.
140. C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12651–12666.
141. A. Jossang, P. Jossang, H. A. Hadi, T. Sevenet, B. Bodo, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6527–6530.
142. J. C. Seaton, L. Marion, *Can. J. Chem.* **1957**, 35, 1102–1108.
143. M. Ishikura, K. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 803–852.
144. B. Yu, D.-Q. Yu, H.-M. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 673–698.
145. Y. Zheng, C. M. Tice, S. B. Singh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3673–3682.
146. C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8748–8758.

147. M. Rottmann, C. McNamara, B. K. Yeung, M. C. Lee, B. Zou, B. Russell, P. Seitz, D. M. Plouffe, N. V. Dharia, J. Tan, S. B. Cohen, K. R. Spencer, G. E. Gonzalez-Paez, S. B. Lakshminarayana, A. Goh, R. Suwanarusk, T. Jegla, E. K. Schmitt, H. P. Beck, R. Brun, F. Nosten, L. Renia, V. Dartois, T. H. Keller, D. A. Fidock, E. A. Winzeler, T. T. Diagana, *Science* **2010**, 329, 1175–1180.
148. A. M. Sosin, A. M. Burger, A. Siddiqi, J. Abrams, R. M. Mohammad, A. M. Al-Katib, *J. Hematol. Oncol.* **2012**, 5:57.
149. Y. Zhao, S. Yu, W. Sun, L. Liu, J. Lu, D. McEachern, S. Shargary, D. Bernard, X. Li, T. Zhao, P. Zou, D. Sun, S. Wang, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 5553–5561.
150. P. Gines, F. Wong, H. Watson, S. Milutinovic, L. R. del Arbol, D. Olteanu, *Hepatology* **2008**, 48, 204–213.
151. G.-J. Mei, F. Shi, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 6607–6621.
152. G. S. Singh, Z. Y. Desta, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 6104–6155.
153. N. Arumugam, A. I. Almansour, R. S. Kumar, V. S. Periasamy, J. Athinarayanan, A. A. Alshatwi, P. Govindasami, M. Altaf, J. C. Menéndez, *Tetrahedron* **2018**, 74, 5358–5366.
154. T. L. Pavlovskaya, R. G. Red'kin, F. G. Yaremenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, V. I. Musatov, V. V. Lipson, *Chem. Het. Comp.* **2013**, 49, 882–896.
155. S. Vidya, K. Priya, D. V. Jayasree, A. Deepthi, P. G. Biju, *Synth. Commun.* **2019**, 49, 1592–1602.
156. Y.-L. Qian, B. Li, P.-J. Xia, J. Wang, H.-Y. Xiang, H. Yang, *Tetrahedron* **2018**, 74, 6821–6828.
157. A. I. Almansour, N. Arumugam, R. S. Kumar, G. Periyasami, H. A. Ghabbour, H.-K. Fun, *Molecules* **2015**, 20, 780–791.
158. J. Liu, H. Sun, X. Liu, L. Ouyang, T. Kang, Y. Xie, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2336–2340.
159. S. Muthusamy, S. G. Kumar, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2228–2240.
160. S. Muthusamy, S. G. Kumar, *Tetrahedron* **2016**, 72, 2392–2401.
161. J. P. MacDonald, B. H. Shupe, J. D. Schreiber, A. K. Franz, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5242–5244.
162. H.-Z. Gui, Y.-N. Gao, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 10038–10043.
163. Y. You, W.-Y. Lu, Z.-H. Wang, Yo.-Z. Chen, X.-Yi. Xu, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Org. Lett.* **2018**, 20, 4453–4457.
164. L. Tian, X.-Q. Hu, Y.-H. Li, P.-F. Xu, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7213–7215.

165. H. Zhao, X. Chen, Z. Yang, T. Tian, B. Li, W. Meng, X. Song, H. Pang, *RSC Adv.* **2015**, 5, 103116–103122.
166. J.-Q. Zhang, Z.-Ha. Qi, S.-J. Yin, H.-Y. Li, Y. Wang, X.-W. Wang, *ChemCatChem* **2016**, 8, 1–12.
167. Y.-H. Sun, Y. Xiong, C.-Q. Peng, W. Li, J.-A. Xiao, H. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7907–7910.
168. K. Suman, S. Thennarasu, *RSC Adv.* **2015**, 5, 79413–79422.
169. Y.-L. Qian, P.-J. Xia, J. Li, Q.-L. Zhao, J.-A. Xiao, H. Xiang, H. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 8705–8708.
170. Y.-M. Wang, H.-H. Zhang, C. Li, T. Fana, F. Shi, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1804–1807.
171. M. R. Grimmett, *Imidazole and Benzimidazole Synthesis (Best Synthetic Methods)*, Academic Press, **1997**.
172. N. Xi, Q. Huang, L. Liu, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: Volume 4: Five-membered Rings with Two Heteroatoms, each with their Fused Carbocyclic Derivatives: 4.02 - Imidazoles*; Elsevier Science, **2008**.
173. R. Rossi, G. Angelici, G. Casotti, C. Manzini, M. Lessi, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 2737–2803.
174. A. Padwa, M. Dharan, J. Smolanoff, S. I. Wetmore, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1945–1953.
175. A. Padwa, J. Smolanoff, A. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4682–4691.
176. A. Padwa, J. K. Rasmussen, A. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2605–2614.
177. F. Müller, J. Mattay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1336–1337.
178. F. Müller, J. Mattay, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 543–549.
179. A. L. Cardoso, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5159–5165.
180. S. Auricchio, A. M. Truscetto, M. Lauria, S. V. Meille, *Tetrahedron* **2012**, 68, 7441–7449.
181. T. A. Rossa, M. Fantinel, A. J. Bortoluzzi, M. M. Sá, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4171–4177.
182. D. K. Tiwari, R. A. Maurya, J. B. Nanubolu, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 526–530.
183. P. R. Adiyala, S. Borra, A. Kamal, R. A. Maurya, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1269–1273.
184. L. Xiang, Y. Niu, X. Pang, X. Yang, R. Yan, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6598–6600.
185. S. Pusch, T. Opatz, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5430–5433.
186. J. Luo, W. Chen, J. Shao, X. Liu, K. Shu, P. Tang, Y. Yu, *RSC Adv.* **2015**, 5, 55808–55811.
187. S. Shi, K. Xu, C. Jiang, Z. Ding, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14791–14796.
188. D. An, X. Guan, R. Guan, L. Jin, G. Zhang, S. Zhang, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 11211–11214.

189. N. S. Y. Loy, A. Singh, X. Xu, C.-M. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2212–2216.
190. L. Zhu, Y. Yu, Z. Mao, X. Huang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 30–33.
191. A. G. Hortmann, D. A. Robertson, B. K. Gillard, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 322–324.
192. M. M. H. Verstappen, G. J. A. Ariaans, B. Zwanenburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8491–8492.
193. J. E. Beddow, S. G. Davies, K. B. Ling, P. M. Roberts, A. J. Russell, A. D. Smith, J. E. Thomson, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2812–2825.
194. [A. Angyal](#), A. Demjén, E. Wéber, A. K. Kovács, J. Wölfling, L. G. Puskás, I. Kanizsai, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3570–3581.
195. B. Olofsson, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8574–8583.
196. [A. Angyal](#), A. Demjén, V. Harmat, J. Wölfling, L. G. Puskás, I. Kanizsai, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4273–4281.
197. R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
198. X.-C. Cheng, Q. Wang, H. Fang, W.-F. Xu, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 374–385.
199. X. Li, J. Li, *Mini Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 794–805.
200. B. A. Chalyk, M. V. Butko, O. O. Yanshyna, K. S. Gavrilenko, T. V. Druzenko, P. K. Mykhailiuk, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 16782–16786.
201. G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484–4517.
202. [A. Angyal](#), A. Demjén, J. Wölfling, L. G. Puskás, I. Kanizsai, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3587–3595.
203. F. W. Eastwood, P. Perlmutter, Q. Yang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1997**, 35–42.
204. D. N. Harpp, J. G. McDonald, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4927–4930.
205. M. Cordier, A. Archambeau, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2265–2268.

10. Köszönetnyilvánítás

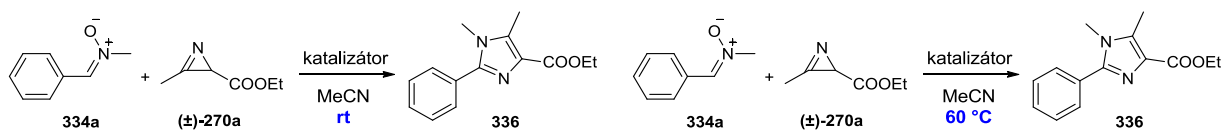
Köszönettel tartozom témavezetőimnek, Dr. Kanizsai Ivánnak (Avidin Kft.) és Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi tanárnak, valamint az Avidin Kft. igazgatójának, Dr. Puskás Lászlónak, kutatásom feltételeinek biztosításáért, hasznos tanácsaikért és a doktori munkámhoz nyújtott önzetlen segítségükért.

Hálával tartozom az Avidin Kft. minden tagjának, különösképpen Demjén Andrásnak, akihez bármikor fordulhattam a munkám során felmerülő kérdéseimmel és problémáimmal. Külön köszönettel tartozom családomnak és férjemnek, akik mindvégig támogattak és biztattak.

A kutatási eredmények részben az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával, az EFOP-3.6.2-16-2017-00005 azonosítószámú, „Ultragyors fizikai folyamatok atomokban, molekulákban, nanoszerkezetekben és biológiai rendszerekben” című forrás segítségével jöttek létre.

11. Melléklet

Táblázat M1. Imidazolszintézis optimalizálása: savak hatása szobahőmérsékleten és 60 °C-on^a



Kísérlet	Katalizátor	t (óra)	Konverzió. (%)		Hozam (%) ^b
			334a	270a	
1	–	8	0	0	0
2	–	24	1	2	0
3	HCOOH	8	18	24	10
4	HCOOH	24	45	62	36
5	AcOH	8	0	0	0
6	AcOH	24	0	0	0
7	TFA	8	74	98	59
8	TFA	24	77	100	62
9	MeSO ₃ H	8	58	86	50
10	MeSO ₃ H	24	59	100	52
11	PTSA×H ₂ O	8	60	100	56
12	PTSA×H ₂ O	24	63	100	57
13	HClO ₄ (70%)	8	63	100	56
14	HClO ₄ (70%)	24	63	100	56
15	H ₂ SO ₄	8	53	60	36
16	H ₂ SO ₄	24	67	78	49
17	NaHSO ₄	8	18	20	14
18	NaHSO ₄	24	35	38	28
19	B(OH) ₃	8	0	0	0
20	B(OH) ₃	24	50	77	35
21	PTA [†]	8	66	100	52
22	PTA [†]	24	68	100	54
23	BINOL- foszforsav ^{††}	8	48	70	41
24	BINOL- foszforsav ^{††}	24	58	87	52
25	Szilikagél ^{d,e}	8	5	6	1
26	Szilikagél ^{d,e}	24	18	40	16
27	Amberlyst 15 ^d	8	77	52	0
28	Amberlyst 15 ^d	24	82	83	1
29	Montmorillonite K10 ^d	8	20	38	9
30	Montmorillonite K10 ^d	24	46	82	22
31	ZnCl ₂	8	14	100	7
32	ZnCl ₂	24	26	100	8
33	Zn(OAc) ₂	8	22	100	6
34	Zn(OAc) ₂	24	28	100	7
35	ZnF ₂	8	0	0	0
36	ZnF ₂	24	0	0	0
37	InCl ₃	8	15	100	11
38	InCl ₃	24	18	100	12
39	In(OAc) ₃	8	0	0	0
40	In(OAc) ₃	24	4	11	2
41	In(OTf) ₃	8	46	100	37
42	In(OTf) ₃	24	48	100	39

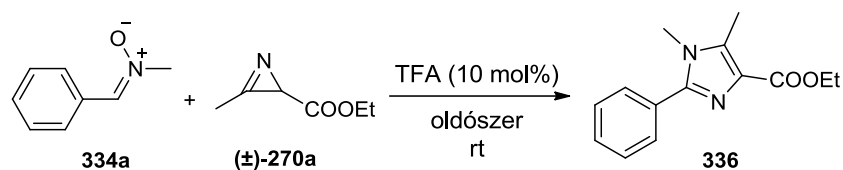
Kísérlet	Katalizátor	t (óra)	Konverzió. (%)		Hozam (%) ^c
			334a	270a	
63	–	8	2	4	0
64	–	24	5	7	0
65	HCOOH	8	67	100	42
66	HCOOH	24	68	100	42
67	AcOH	8	9	28	4
68	AcOH	24	44	87	17
69	TFA	8	62	97	50
70	TFA	24	64	100	50
71	MeSO ₃ H	8	54	96	40
72	MeSO ₃ H	24	58	100	42
73	PTSA×H ₂ O	8	53	100	43
74	PTSA×H ₂ O	24	54	100	44
75	HClO ₄ (70%)	8	58	98	49
76	HClO ₄ (70%)	24	59	100	48
77	H ₂ SO ₄	8	72	100	42
78	H ₂ SO ₄	24	74	100	41
79	NaHSO ₄	8	48	61	23
80	NaHSO ₄	24	61	82	30
81	B(OH) ₃	8	53	97	38
82	B(OH) ₃	24	54	100	39
83	PTA [†]	8	70	98	47
84	PTA [†]	24	72	100	49
85	BINOL- foszforsav ^{††}	8	52	100	42
86	BINOL- foszforsav ^{††}	24	52	100	43
87	Szilikagél ^{d,e}	8	51	76	34
88	Szilikagél ^{d,e}	24	65	100	41
89	Amberlyst 15 ^d	8	91	86	1
90	Amberlyst 15 ^d	24	94	100	1
91	Montmorillonite K10 ^d	8	59	98	21
92	Montmorillonite K10 ^d	24	64	100	22
93	ZnCl ₂	8	30	100	21
94	ZnCl ₂	24	33	100	22
95	Zn(OAc) ₂	8	27	100	10
96	Zn(OAc) ₂	24	29	100	9
97	ZnF ₂	8	2	31	1
98	ZnF ₂	24	46	100	22
99	InCl ₃	8	28	100	20
100	InCl ₃	24	41	100	21
101	In(OAc) ₃	8	26	100	19
102	In(OAc) ₃	24	28	100	20
103	In(OTf) ₃	8	49	100	33
104	In(OTf) ₃	24	51	100	35

43	$\text{FeCl}_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$	8	28	75	3	105	$\text{FeCl}_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$	8	87	100	30
44		24	48	100	4	106		24	93	100	31
45	$\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$	8	39	81	6	107	$\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$	8	87	100	21
46		24	59	100	7	108		24	100	100	20
47	CuCl	8	50	70	2	109	CuCl	8	42	99	12
48		24	65	100	2	110		24	60	100	13
49	CuCl_2	8	56	100	3	111	CuCl_2	8	42	100	16
50		24	82	100	3	112		24	66	100	16
51	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	8	14	49	0	113	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	8	23	100	2
52		24	42	100	2	114		24	39	100	2
53	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	8	40	100	11	115	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	8	45	100	24
54		24	54	100	12	116		24	59	100	23
55	$\text{Mg}(\text{OTf})_2$	8	58	100	52	117	$\text{Mg}(\text{OTf})_2$	8	35	100	34
56		24	63	100	56	118		24	39	100	37
57	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	8	58	100	56	119	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	8	54	100	39
58		24	60	100	57	120		24	55	100	39
59	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	8	61	94	53	121	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	8	60	100	41
60		24	65	100	56	122		24	61	100	42
61	$\text{Dy}(\text{OTf})_3$	8	63	94	57	123	$\text{Dy}(\text{OTf})_3$	8	53	97	36
62		24	66	100	59	124		24	51	100	39

^[a]Reakciókörülmények: nitron (0,10 mmol), 2*H*-azirin (0,10 mmol), vízmentes MeCN (0,3 ml), katalizátor (10 mol%), 24 óra.

^[b]Szobahőmérséklet. HPLC-MS mérésel meghatározott hozamok (**336** kalibrációjával). ^[c]60 °C. HPLC-MS mérésel meghatározott hozamok (**336** kalibrációjával). ^[d]10 w/v %-ot alkalmaztunk. ^[e]60 Å, 70–230 mesh. [†]Foszfor-volfrámsav. ^{††}1,1'-Binaftil-2,2'-diil-hidrogén-foszfát.

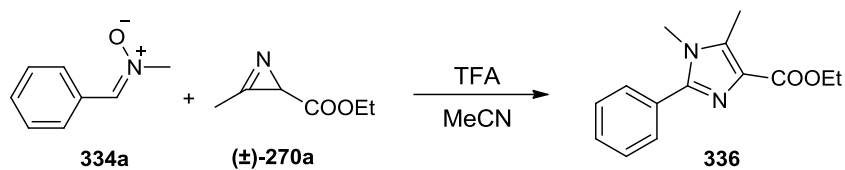
Táblázat M2. Imidazolszintézis optimalizálása: oldószer hatása^a



Kísérlet	Oldószer	t (óra)	Konverzió (%)		Hozam (%) ^b
			334a	270a	
1	MeOH	3	32	53	20
2		8	47	81	34
3		24	55	89	39
4	EtOH	3	29	44	21
5		8	47	71	37
6		24	57	88	46
7	IPA	3	14	26	10
8		8	31	54	23
9		24	54	87	33
10	TFE ^c	3	7	18	2
11		8	9	25	5
12		24	23	50	14
13	HFIP ^c	3	4	15	1
14		8	5	16	1
15		24	9	20	3
16	CHCl ₃	3	25	40	18
17		8	47	69	27
18		24	56	93	39
19	CH ₂ Cl ₂	3	38	60	46
20		8	58	90	52
21		24	65	94	55
22	Toluol	3	42	70	35
23		8	54	100	41
24		24	56	100	42
25	THF	3	47	71	39
26		8	56	100	48
27		24	65	100	54
28	Dioxán	3	49	54	16
29		8	51	72	41
30		24	64	89	47
31	DMF	3	12	7	6
32		8	30	31	22
33		24	64	76	48
34	DMSO	3	2	3	1
35		8	7	10	3
36		24	24	33	13
37	MeCN	3	69	79	55
38		8	74	98	59
39		24	77	100	62

^[a]Reakciókörülmények: nitron (0,10 mmol), 2*H*-azirin (0,10 mmol), vízmentes oldószer (0,3 ml), TFA (10 mol%).^[b]HPLC-MS mérésrel meghatározott hozamok (336 kalibrációjával).^[c]Nem vízmentes.

Táblázat M3. Imidazolszintézis optimalizálása: az azirin és a katalizátormennyiség, valamint a hőmérséklet beállítása^a



Kísérlet	270a (ekv.)	Katalizátor mennyiség (mol%)	Hőmérséklet	t (óra)	Konverzió (%) 334a	Elreagált 270a (ekv.)	Hozam (%) ^b
1	1,0	10	rt	3	69	0,79	55
2				8	74	0,98	59
3				24	77	1,0	62
4	1,25	10	rt	3	71	0,95	57
5				8	82	1,10	66
6				24	90	1,25	70
7	1,5	10	rt	3	74	0,94	58
8				8	85	1,11	68
9				24	96	1,24	74
10	2,0	10	rt	3	78	0,98	59
11				8	89	1,13	68
12				24	98	1,21	74
13	1,5	1	rt	3	22	0,42	22
14				8	30	0,53	29
15				24	51	0,82	43
16	1,5	2,5	rt	3	50	0,64	41
17				8	57	0,82	49
18				24	74	0,97	60
19	1,5	5	rt	3	54	0,88	52
20				8	66	0,99	64
21				24	84	1,18	73
22	1,5	15	rt	3	78	0,90	59
23				8	90	1,08	67
24				24	94	1,15	72
25	1,5	20	rt	3	82	0,62	54
26				8	90	0,97	63
27				24	100	1,16	68
28	1,5	40	rt	3	75	0,71	26
29				8	89	0,89	34
30				24	99	1,11	41
31	1,5	10	40 °C	3	83	0,97	67
32				6	93	1,14	73
33				12	99	1,20	76
34	1,5	5	60 °C	2	90	0,98	66
35				4	94	1,10	69
36				6	96	1,25	69
37	1,5	10	60 °C	2	95	1,09	76
38				4	97	1,13	77
39				6	99	1,15	78
40	1,5	10	80 °C	2	97	1,13	58
41				4	99	1,25	59
42				6	100	1,32	59

^[a]Reakciókörmények: nitron (0,10 mmol), 2*H*-azirin (0,10–0,20 mmol), vízmentes MeCN (0,3 ml), TFA (1–40 mol%). ^[b]HPLC-MS mérésel meghatározott hozamok (**336** kalibrációjával).

Etil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-270a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,26 – 4,10 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171,6, 158,7, 60,7, 28,4, 13,8, 12,2.

terc-Butil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-270b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2,52 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 1,46 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171,4, 163,2, 81,4, 30,0, 28,1, 24,8.

Etil-2,3-dimetil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-270c)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,05 (qq, *J* = 6,9, 3,8 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173,3, 164,3, 61,1, 33,5, 17,8, 14,6, 11,8; HRMS (ESI) 142,0863 [M+H]⁺ (kalkulált: 142,0868).

Etil-2-benzil-3-metil-2*H*-azirin-2-karboxilát ((±)-270d)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,02 (qq, *J* = 7,0, 3,7 Hz, 2H), 3,25 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,7, 163,5, 137,9, 129,9, 128,7, 126,7, 61,3, 38,1, 36,8, 14,5, 12,3; HRMS (ESI) 218,1176 [M+H]⁺ (kalkulált: 218,1181).

2,3-Difenil-2*H*-azirin ((±)-270e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,92 – 7,90 (m, 2H), 7,62 – 7,52 (m, 3H), 7,30 – 7,21 (m, 3H), 7,16 – 7,14 (m, 2H), 3,32 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163,5, 140,8, 133,1, 129,9, 129,2, 128,3, 127,0, 126,1, 124,1, 34,5.

3-Benzil-2-fenil-2*H*-azirin ((±)-270f)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,37 – 7,22 (m, 8H), 7,05 – 7,03 (m, 2H), 4,17 (dd, *J* = 35,2 Hz, 17,2 Hz, 2H), 2,98 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166,6, 140,9, 132,7, 129,0, 128,9, 128,2, 127,5, 126,9, 125,7, 34,1, 33,4.

3-(4-Metoxifenil)-2-fenil-2*H*-azirin ((±)-270g)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,31 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,8, 161,6, 141,8, 132,2, 128,8, 127,3, 126,3, 115,9, 115,7, 60,24, 56,2, 40,3, 33,3.

3-(4-Fluorfenil)-2-fenil-2*H*-azirin ((±)-270h)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,84 – 7,92 (m, 2H), 7,31 – 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165,2 (d, *J* = 244,1 Hz), 162,6, 137,0, 129,5, 128,6, 128,2, 125,7, 125,4, 115,6 (d, *J* = 21,4 Hz), 28,6.

3-(4-Klórfenil)-2-fenil-2*H*-azirin ((±)-270i)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,42 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,6, 141,1, 138,9, 131,8, 130,4, 128,8, 127,6, 126,4, 122,8, 34,1.

3-Fenil-2*H*-azirin ((±)-270j)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,73 (s, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,6, 133,8, 129,9, 129,8, 125,4, 19,4.

(±)-Etil-transz-1-benzoil-3-(terc-butylkarbamoi)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{1})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,56 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,26 – 4,12 (m, 2H), 3,53 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,8, 166,7, 164,5, 133,3, 132,5, 128,5, 128,0, 61,5, 51,5, 49,8, 42,9, 27,7, 14,1, 13,7; HRMS (ESI) 333,1817 [M+H]⁺ (kalkulált: 333,1814).

(±)-Etil-cisz-1-benzoil-3-(terc-butylkarbamoi)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-282{1})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,67 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,24 – 4,06 (m, 2H), 3,52 (s, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,24 – 1,21 (m, 3H, izocianiddal átfedésben); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,5, 166,2, 165,0, 133,6, 132,5, 128,9, 128,8, 61,5, 50,9, 50,6, 45,1, 28,2, 17,7, 14,0; HRMS (ESI) 333,1815 [M+H]⁺ (kalkulált: 333,1814).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoi)-1-(3-metoxibenzoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{2})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,27 – 4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,52 (s, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,5, 166,6, 164,5, 159,2, 134,7, 129,7, 120,4, 118,8, 112,4, 61,5, 55,3, 51,5, 49,7, 43,0, 27,8, 14,1, 13,8; HRMS (ESI) 363,1922 [M+H]⁺ (kalkulált: 363,1920).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoi)-1-(4-hidroxibenzoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{3})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,25 – 4,12 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,0, 166,9, 164,5, 161,5, 130,4, 124,1, 115,1, 61,3, 51,4, 49,7, 42,7, 27,8, 14,1, 13,7; HRMS (ESI) 349,1767 [M+H]⁺ (kalkulált: 349,1763).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoi)-1-(2-klórbenzoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{4})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,3, 166,3, 164,7, 132,8, 132,5, 132,0, 131,0, 130,7, 127,0, 61,5, 51,5, 49,3, 43,5, 27,9, 14,1, 13,3; HRMS (ESI) 367,1427 [M+H]⁺ (kalkulált: 367,1425).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoi)-3-metil-1-(2-fenilacetil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{5})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 4,24 – 4,05 (m, 2H), 3,56 (q, *J* = 16,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,2, 166,4, 165,8, 134,6, 129,9, 128,2, 126,7, 61,3, 51,7, 49,0, 43,5, 42,66, 28,2, 14,1, 13,4; HRMS (ESI) 347,1972 [M+H]⁺ (kalkulált: 347,1971).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoi)-3-metil-1-((*E*)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-akrilóil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{6})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,60 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (s, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,26 – 1,20 (m, 3H), 1,18 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,4, 166,7, 164,8, 153,1,

142,2, 139,5, 129,9, 120,6, 106,1, 61,3, 60,2, 56,2, 51,6, 49,0, 42,8, 28,1, 14,1, 13,9; HRMS (ESI) 449,2294 [M+H]⁺ (kalkulált: 449,2288).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoi)-3-metil-1-nikotinoil-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{7})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,29 – 1,17 (m, 3H), 0,97 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,8, 166,4, 164,5, 153,0, 148,6, 135,6, 129,2, 123,8, 61,6, 51,6, 50,0, 43,11, 27,7, 14,1, 13,7; HRMS (ESI) 334,1767 [M+H]⁺ (kalkulált: 334,1767).

(±)-Etil-transz-1-acetil-3-(terc-butylkarbamoi)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{8})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,31 (s, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,0, 166,5, 165,5, 61,3, 51,7, 48,3, 42,9, 28,2, 23,9, 14,1, 13,5; HRMS (ESI) 271,1657 [M+H]⁺ (kalkulált: 271,1658).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoi)-1-(2-klóracetil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{9})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,43 (s, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 4H), 3,20 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,7, 166,1, 165,8, 61,5, 51,7, 50,5, 44,0, 42,6, 28,1, 14,1, 13,7; HRMS (ESI) 305,1269 [M+H]⁺ (kalkulált: 305,1268).

(±)-Etil-transz-3-(terc-butylkarbamoi)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoracetil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{10})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s, 1H), 4,31 – 4,12 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,24 – 1,20 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,08 (q, *J* = 36,6 Hz), 165,5, 164,9, 115,33 (q, *J* = 287,5 Hz), 62,0, 54,0, 52,1, 41,6, 27,9, 14,0, 13,4; HRMS (ESI) 325,1376 [M+H]⁺ (kalkulált: 325,1375).

(±)-Etil-transz-1-benzoil-3-metil-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)-karbamoi)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{11})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,29 – 4,09 (m, 2H), 3,42 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,80 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,9, 166,6, 164,4, 133,7, 132,4, 128,5, 127,9, 61,4, 55,3, 50,0, 49,8, 42,8, 31,2, 31,1, 28,4, 28,2, 14,1, 13,7; HRMS (ESI) 389,2439 [M+H]⁺ (kalkulált: 389,2440).

(±)-Etil-transz-1-benzoil-3-(ciklohexilkarbamoi)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{12})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,56 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,26 – 4,12 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,25 (ddd, *J* = 14,9, 11,5, 5,9 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,58 (dd, *J* = 22,6, 12,7 Hz, 2H), 1,46 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,20 – 0,82 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,7, 166,6, 164,3, 133,3, 132,5, 128,6, 127,9, 61,5, 49,3, 49,0, 43,1, 31,5, 31,4, 25,1, 24,8, 24,7, 14,1, 13,6; HRMS (ESI) 359,1972 [M+H]⁺ (kalkulált: 359,1971).

(±)-Etil-transz-1-benzoil-3-(benzilkarbamoi)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{13})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,19 – 7,10 (m, 3H), 6,80 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 4,28 (dd, *J* = 15,2, 6,6 Hz, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 3,96 (dd, *J* = 15,2, 5,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,7, 166,4, 165,8, 138,5, 133,4, 132,7, 128,70, 128,2, 128,0, 126,7, 126,7, 61,5, 49,0, 43,3, 42,9, 14,1, 13,7; HRMS (ESI) 367,1659 [M+H]⁺ (kalkulált: 367,1658).

(±)-Etil-transz-1-benzoil-3-metil-3-((3,4,5-trimetoxifenil)-karbamoi)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{14})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,66 (s, 2H), 4,21 (dd, *J* = 13,5, 6,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,63 (s, 6H), 3,57 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,3, 166,2, 164,6, 152,5, 134,5, 133,5, 133,3, 132,8, 128,7, 128,0, 99,5, 61,6, 60,1, 55,8, 49,4, 43,6, 14,1, 13,6; HRMS (ESI) 443,1819 [M+H]⁺ (kalkulált: 443,1818).

(±)-Etil-transz-1-benzoil-3-metil-3-((4-nitrofenil)-karbamoi)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{15})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,0, 166,0, 165,9, 143,9, 143,2, 133,2, 132,8, 128,8, 128,0, 124,5, 120,8, 61,7, 49,5, 43,75, 14,0, 13,4; HRMS (ESI) 398,1352 [M+H]⁺ (kalkulált: 398,1352).

(±)-Etil-transz-3-metil-1-(2-fenilacetil)-3-((2,4,4-trimetilpentán-2-il)-karbamoi)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{16})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 4,21 – 4,02 (m, 2H), 3,57 (q, *J* = 16,0 Hz, 2H), 3,14 (s, 1H), 1,84 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,56 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 6H), 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,2, 166,3, 165,6, 134,7, 129,9, 128,2, 126,6, 61,3, 55,5, 50,0, 49,3, 43,7, 42,5, 31,4, 31,2, 29,1, 28,6, 14,1, 13,4; HRMS (ESI) 403,2599 [M+H]⁺ (kalkulált: 403,2597).

(±)-Etil-transz-3-metil-3-(pentilkarbamoi)-1-(2-fenilacetil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{17})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 3H), 4,23 – 3,98 (m, 2H), 3,63 – 3,43 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,22 – 2,97 (m, 2H), 1,51 – 1,40 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,32 – 1,22 (m, 4H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,84 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,1, 166,3, 166,1, 134,5, 129,9, 128,2, 126,7, 61,3, 48,1, 43,4, 43,0, 28,6, 28,5, 21,8, 14,05, 13,9, 13,3; HRMS (ESI) 361,2130 [M+H]⁺ (kalkulált: 361,2127).

(±)-Etil-transz-1-acetil-3-(ciklohexilkarbamoi)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{18})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,24 – 4,06 (m, 2H), 3,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 40,2 Hz, 4H), 1,56 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,32 – 1,17 (m, 4H), 1,20 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,15 – 0,97 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,0, 166,4, 165,1, 61,3, 49,3, 47,7, 43,1, 32,1, 31,8, 25,1, 24,9, 24,9, 23,8, 14,1, 13,4; HRMS (ESI) 297,1815 [M+H]⁺ (kalkulált: 297,1814).

(±)-Etil-transz-3-(ciklohexilkarbamoil)-3-metil-1-(2-fenilacetil)-paziridin-2-karboxilát ((±)-281{19})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 3H), 4,22 – 3,96 (m, 2H), 3,62 – 3,56 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,28 (s, 1H), 1,79 – 1,63 (m, 4H), 1,60 – 1,51 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,29 – 1,21 (m, 4H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,14 – 1,00 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,2, 166,3, 165,3, 134,6, 129,9, 128,2, 126,7, 61,3, 49,4, 48,3, 43,5, 43,0, 32,1, 31,9, 25,2, 24,9, 14,1, 13,3; HRMS (ESI) 373,2130 [M+H]⁺ (kalkulált: 373,2127).

(±)-Etil-transz-3-(ciklohexilkarbamoil)-3-metil-1-(2,4,6-trimetilbenzoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{20})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,61 (dd, *J* = 32,6, 16,0 Hz, 3H), 1,57 – 1,41 (m, 5H), 1,29 (s, 2H), 1,20 – 1,13 (m, 4H), 1,15 – 0,98 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,8, 166,3, 164,1, 138,8, 135,8, 132,2, 128,6, 61,4, 49,2, 48,3, 42,6, 31,8, 25,2, 24,9, 24,8, 20,6, 20,0, 14,0, 13,4; HRMS (ESI) 401,2442 [M+H]⁺ (kalkulált: 401,2440).

(±)-Etil-transz-3-(ciklohexilkarbamoil)-1-(3-fluorbenzoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{21})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 4,27 – 4,14 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,65 – 1,53 (m, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,19 – 0,82 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,7, 166,4, 164,3, 161,9 (d, *J* = 245,0 Hz), 135,7 (d, *J* = 6,8 Hz), 130,9 (d, *J* = 7,7 Hz), 124,0, 119,5 (d, *J* = 21,1 Hz), 114,3 (d, *J* = 22,7 Hz), 61,6, 49,4, 49,1, 43,2, 31,5, 25,0, 24,8, 24,7, 14,1, 13,6; HRMS (ESI) 377,1876 [M+H]⁺ (kalkulált: 377,1877).

(±)-Etil-transz-3-(benzilkarbamoil)-3-metil-1-(2-fenilacetil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{22})

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,51 – 6,85 (m, 10H), 6,35 – 6,26 (m, 1H), 4,64 – 4,28 (m, 2H), 4,27 – 4,08 (m, 2H), 3,70 (dd, *J* = 39,2, 16,5 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 166,8, 165,6, 136,8, 133,5, 129,5, 128,5, 128,1, 127,5, 127,5, 126,6, 61,6, 47,0, 43,9, 43,8, 43,5, 13,7, 11,6; HRMS (ESI) 381,1814 [M+H]⁺ (kalkulált: 381,1814).

(±)-Etil-transz-3-(benzilkarbamoil)-1-(3-metoxibenzoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{23})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (s, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 3H), 6,80 (s, 2H), 4,30 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 2H), 3,96 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,55 (s, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,4, 166,4, 165,7, 159,2, 138,5, 134,7, 129,9, 128,1, 126,7, 126,7, 120,3, 118,9, 112,5, 61,6, 55,3, 49,0, 43,3, 42,9, 14,1, 13,8; HRMS (ESI) 397,1764 [M+H]⁺ (kalkulált: 397,1763).

(±)-Etil-transz-1-acetil-3-metil-3-((3,4,5-trimetoxifenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{24})

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,27 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176,4, 165,4, 165,2, 152,9, 134,8, 132,4, 97,3, 62,0, 60,5, 55,7, 47,3, 43,6, 24,0, 13,7, 10,7; HRMS (ESI) 381,1662 [M+H]⁺ (kalkulált: 381,1662).

(±)-Etil-transz-3-metil-1-(2-fenilacetil)-3-((3,4,5-trimetoxifenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{25})

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 5H), 6,73 (s, 2H), 4,23 (dd, *J* = 13,5, 6,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 165,3, 165,1, 152,9, 134,8, 133,4, 132,5, 129,4, 128,2, 126,8, 97,3, 60,5, 55,7, 47,4, 43,6, 29,2, 13,7, 11,1; HRMS (ESI) 457,1977 [M+H]⁺ (kalkulált: 457,1975).

(±)-Etil-transz-3-metil-1-(4-(trifluormetil)-benzoil)-3-((3,4,5-trimetoxifenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{26})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,66 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,63 (s, 6H), 3,57 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,5, 166,0, 164,6, 152,5, 137,1, 134,6, 133,4, 132,2 (q, *J* = 31,8 Hz) 128,8, 125,8, 99,35, 61,8, 60,1, 55,7, 49,9, 43,7, 14,0, 13,5; HRMS (ESI) 511,1688 [M+H]⁺ (kalkulált: 511,1692).

(±)-Etil-transz-1-(2-klóracetil)-2,3-dimetil-3-((4-nitrofenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{27})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,41 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,41 (q, *J* = 15,3 Hz, 2H), 4,27 – 4,17 (m, 2H), 3,52 (s, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,1, 166,5, 165,6, 144,0, 143,3, 124,7, 120,9, 61,8, 50,1, 44,1, 43,0, 14,1, 13,4; HRMS (ESI) 370,0804 [M+H]⁺ (kalkulált: 370,0806).

(±)-Etil-transz-1-(3-fluorbenzoil)-3-metil-3-((4-nitrofenil)-karbamoil)-aziridin-2-karboxilát ((±)-281{28})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,79 (s, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,83, 165,82 (d, *J* = 10,4 Hz), 162,93, 160,98, 143,89, 143,20, 135,65 (d, *J* = 6,9 Hz), 131,09 (d, *J* = 7,6 Hz), 124,58, 124,10, 120,73, 119,80 (d, *J* = 21,1 Hz), 114,48 (d, *J* = 22,9 Hz), 61,82, 49,66, 43,74, 14,01, 13,26; HRMS (ESI) 416,1257 [M+H]⁺ (kalkulált: 416,1258).

(±)-terc-Butil-transz-1-benzoil-3-(terc-butylkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{29})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 0,96 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,7, 165,7, 164,7, 133,4, 132,5, 128,5, 128,0, 82,4, 51,4, 49,2, 43,7, 27,8, 27,7, 13,3; HRMS (ESI) 361,2127 [M+H]⁺ (kalkulált: 361,2127).

(±)-terc-Butil-transz-1-acetil-3-(ciklohexilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{30})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,59 – 3,44 (m, 1H), 3,22 (s, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,75 – 1,64 (m, 4H), 1,61 – 1,53 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,35 – 1,13 (m, 4H), 1,13 – 0,94 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,0, 165,6, 165,3, 82,2, 49,3, 47,4, 43,8, 32,1, 31,8, 27,7, 25,1, 24,9, 24,9, 23,8, 13,1; HRMS (ESI) 325,2129 [M+H]⁺ (kalkulált: 325,2127).

(±)-terc-Butil-transz-1-benzoil-3-(benzilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{31})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,18 – 7,08 (m, 3H), 6,86 – 6,72 (m, 2H), 4,29 (dd, *J* =

15,1, 6,6 Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 15,1, 4,8$ Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 174,5, 165,9, 165,5, 138,5, 133,5, 132, 7, 128, 7, 128,2, 127,9, 126,7, 82,5, 48,6, 44,1, 42,9, 27,7, 13,4; HRMS (ESI) 395,1973 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 395,1971).

(\pm)-*terc*-Butil-*transz*-3-metil-3-((3,4,5-trimetoxifenil)-karbamoil)-1-(2,4,6-trimetilbenzoil)-aziridin-2-karboxilát ((\pm)-281{32})

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 175,9, 165,2, 164,3, 152,5, 138,9, 135,9, 134,4, 133,9, 132,1, 128,8, 99,2, 82,5, 60,1, 55,8, 48,7, 43,5, 27,6, 20,6, 20,0, 13,2; HRMS (ESI) 513,2592 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 513,2601).

(\pm)-Etil-*transz*-1-benzoil-3-(*terc*-butylkarbamoil)-2,3-dimetilaziridin-2-karboxilát és (\pm)-etil-*cisz*-1-benzoil-3-(*terc*-butylkarbamoil)-2,3-dimetilaziridin-2-karboxilát ((\pm)-281{33}+ (\pm)-282{33})

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) *transz* diasztereomer: δ 7,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 3,96 (dddd, $J = 17,9, 10,8, 7,1, 3,8$ Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), *cisz* diasztereomer: δ 8,03 – 7,99 (m, 2H), 7,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ diasztereomer keverék: 172,5, 172,4, 168,2, 167,2, 166,8, 166,3, 134,7, 133,6, 133,1, 132,1, 128,7, 128,5, 128,3, 127,7, 61,6, 61,6, 51,0, 50,9, 50,5, 49,8, 28,3, 28,1, 16,0, 13,9, 13,9, 13,8; HRMS (ESI) 347,1971 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 347,1971).

(\pm)-Etil-*transz*-1-benzoil-3-(ciklohexilkarbamoil)-2,3-dimetilaziridin-2-karboxilát ((\pm)-281{34})

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,54 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,10 – 3,87 (m, 2H), 3,62 – 3,47 (m, 1H), 1,70 – 1,61 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,54 (s, 4H), 1,32 – 1,16 (m, 4H), 1,10 – 1,02 (m, 1H), 1,01 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 172,6, 167,3, 166,2, 134,9, 132,1, 128,4, 127,7, 61,7, 48,3, 32,2, 25,2, 24,9, 24,9, 15,7, 13,8, 12,9; HRMS (ESI) 373,2129 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 373,2127).

(\pm)-Etil-*transz*-3-(benzilkarbamoil)-1-(3-metoxibenzoil)-2,3-dimetilaziridin-2-karboxilát és (\pm)-etil-*cisz*-3-(benzilkarbamoil)-1-(3-metoxibenzoil)-2,3-dimetilaziridin-2-karboxilát ((\pm)-281{35}+ (\pm)-282{35})

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ diasztereomer keverék: 8,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,55 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 8H), 7,21 – 7,07 (m, 3H), 4,31 – 4,26 (m, 2H), 4,24 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,99 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,92 (qt, $J = 6,7, 3,3$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ diasztereomer keverék: 172,4, 172,3, 168,1, 167,3, 167,3, 167,2, 159,2, 159,1, 139,2, 139,2, 136,2, 135,1, 129,8, 129,7, 128,3, 128,2, 127,6, 127,5, 126,9, 126,8, 120,6, 120,0, 119,2, 118,0, 113,0, 112,5, 61,8, 61,3, 55,3, 55,3, 50,6, 49,7, 42,5, 42,5, 15,7, 14,1, 13,8, 13,8; HRMS (ESI) 411,1924 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 411,1920).

(\pm)-Etil-*transz*-1-benzoil-2-benzil-3-(*terc*-butylkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((\pm)-281{36})

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 – 7,56 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 5H), 4,03 – 3,88 (m, 2H), 3,51 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,81 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 0,95 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ

172,1, 166,6, 166,3, 136,8, 134,5, 131,9, 129,5, 128,3, 128,1, 127,9, 126,7, 61,5, 52,5, 52,4, 51,2, 35,2, 28,4, 14,5, 13,7; HRMS (ESI) 423,2287 [M+H]⁺ (kalkulált: 423,2284).

(±)-Etil-*cis*-1-benzoil-2-benzil-3-(*terc*-butilkarbamoi)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-282{36})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,88 – 3,74 (m, 2H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 2,7 Hz, 9H), 0,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,6, 166,8, 166,2, 135,9, 133,8, 133,1, 129,5, 128,7, 128,4, 127,9, 126,6, 61,0, 53,2, 50,9, 50,6, 33,9, 28,1, 14,8, 13,4; HRMS (ESI) 423,2287 [M+H]⁺ (kalkulált: 423,2284).

(±)-*transz*-1-Benzoi-*N*-(*terc*-butil)-2,3-difenilaziridin-2-karboxamid ((±)-281{37})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,35 – 7,26 (m, 4H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 7,13 (bs, 5H), 5,90 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 1,00 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,7, 164,3, 133,8, 132,9, 132,7, 132,0, 129,4, 128,6, 128,5, 128,4, 128,1, 128,0, 127,7, 127,4, 57,6, 51,4, 49,6, 27,9; HRMS (ESI) 399,2074 [M+H]⁺ (kalkulált: 399,2073).

(±)-*transz*-1-Acetil-*N*-(*terc*-butil)-2,3-difenilaziridin-2-karboxamid ((±)-281{38})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30 – 7,22 (m, 3H), 7,22 – 7,18 (m, 2H), 7,11 – 7,06 (m, 3H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,18 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,6, 165,1, 134,1, 132,1, 129,4, 128,6, 128,5, 127,8, 127,5, 127,2, 57,0, 51,6, 48,3, 28,1, 23,7; HRMS (ESI) 337,1916 [M+H]⁺ (kalkulált: 337,1916).

(±)-*transz*-*N*-Ciklohexil-2,3-difenil-1-(2,4,6-trimetilbenzoil)-aziridin-2-karboxamid ((±)-281{39})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30 – 7,20 (m, 3H), 7,18 – 7,12 (m, 2H), 7,02 (q, *J* = 6,9, 6,1 Hz, 3H), 6,91 – 6,84 (m, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,75 – 3,60 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,72 – 1,40 (m, 5H), 1,30 – 1,09 (m, 5H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,4, 164,6, 138,1, 134,4, 133,6, 133,4, 132,3, 129,5, 128,4, 128,3, 127,7, 127,6, 127,1, 61,7, 56,6, 48,8, 48,7, 31,7, 31,6, 25,0, 24,5, 20,6, 19,6; HRMS (ESI) 469,2761 [M+H]⁺ (kalkulált: 469,2766).

(±)-*transz*-2,3-Difenil-1-(2-fenilacetil)-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)-aziridin-2-karboxamid ((±)-281{40})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,33 – 7,19 (m, 10H), 7,10 – 7,07 (m, 3H), 7,04 – 6,99 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,59 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 180,4, 165,0, 152,5, 134,7, 134,5, 133,9, 133,7, 131,4, 129,8, 129,7, 128,5, 128,4, 128,2, 127,7, 127,6, 127,4, 127,3, 126,6, 99,2, 60,1, 57,6, 55,9, 49,4, 42,7; HRMS (ESI) 523,2227 [M+H]⁺ (kalkulált: 523,2233).

(±)-*transz*-1-Benzoi-2-benzil-*N*-(*terc*-butil)-3-fenilaziridin-2-karboxamid ((±)-281{41})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 4H), 7,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,64 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 0,87 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,3, 164,3, 136,4, 134,6, 133,3, 132,5, 128,6, 128,5, 128,4, 128,4, 128,2, 128,0, 126, 5, 55,4, 51,0, 46,5, 32,0, 27,8; HRMS (ESI) 413,2231 [M+H]⁺ (kalkulált: 413,2229).

(±)-transz-1-Acetil-2-benzil-N-(terc-butil)-3-fenilaziridin-2-karboxamid ((±)-281{42})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 (s, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 4H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 4H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,25 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,44 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,22 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 180,2, 166,2, 137,2, 134,6, 129,3, 128,3, 128,2, 127,9, 127,8, 126,7, 55,4, 51,4, 46,7, 32,6, 28,3, 24,2; HRMS (ESI) 351,2074 [M+H]⁺ (kalkulált: 351,2073).

(±)-transz-2-Benzil-N-ciklohexil-3-fenil-1-(2,4,6-trimetilbenzoil)-aziridin-2-karboxamid ((±)-281{43})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 4H), 7,27 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 3H), 6,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,81 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,48 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 1H), 2,76 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,52 – 1,41 (m, 3H), 1,61 – 1,51 (m, 1H), 1,52 – 1,41 (m, 3H), 1,39 – 1,29 (m, 1H), 1,20 – 1,05 (m, 2H), 1,06 – 0,90 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,8, 164,2, 138,1, 136,3, 134,6, 134,2, 133,5, 128,4, 128,4, 128,3, 128,0, 127,9, 127,6, 126,2, 54,1, 48,5, 45,8, 32,1, 31,6, 25,2, 24,5, 24,4, 20,6, 19,9; HRMS (ESI) 481,2862 [M+H]⁺ (kalkulált: 481,2855).

(±)-transz-2-Benzil-3-fenil-1-(2-fenilacetil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-aziridin-2-karboxamid ((±)-281{44})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,13 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 4H), 7,27 – 7,15 (m, 4H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,07 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,60 – 3,49 (m, 2H), 3,30 (s, 9H), 3,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 181,0, 166,3, 152,7, 137,0, 135,4, 134,4, 134,2, 134,0, 129,4, 129,3, 128,6, 128,4, 128,1, 128,0, 127,9, 127,0, 126,4, 98,13, 6,14, 6,52, 55,8, 47,3, 43,2, 32,7; HRMS (ESI) 537,2386 [M+H]⁺ (kalkulált: 537,2389).

Etil-(2*S*,3*S*)-1-((*S*)-5-(terc-butoxi)-4-((terc-butoxikarbonil)-amino)-5-oxopentanoil)-3-(terc-butylkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát és etil-(2*R*,3*R*)-1-((*S*)-5-(terc-butoxi)-4-((terc-butoxikarbonil)-amino)-5-oxopentanoil)-3-(terc-butylkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát (281{45})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,34, 7,32 (2 x s, 2 x 1 H), 7,12, 7,09 (2 x d, 2 x 1 H, *J* = 8,3 Hz), 4,22 – 4,09 (m, 2 x 2H), 3,88 – 3,70 (m, 2 x 1H), 3,27 (s, 2 x 1H), 2,39 – 2,25 (m, 2 x 1H), 2,23 – 2,08 (m, 2 x 1H), 1,91 – 1,68 (m, 2 x 2H), 1,53, 1,52 (2 x s, 2 x 3H), 1,41 – 1,31 (m, 2 x 18H), 1,29 – 1,24 (m, 2 x 9H), 1,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 x 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 180,3, 180,2, 171,4, 171,3, 166,4, 166,4, 165,5, 165,5, 155,6, 155,5, 80,4, 80,4, 78,1, 61,4, 53,9, 53,6, 51,7, 51,6, 48,4, 48,4, 42,7, 42,6, 33,4, 33,0, 28,2, 28,2, 27,6, 26,0, 25,9, 4,1, 13,6, 13,6; HRMS (ESI) 514,3125 [M+H]⁺ (kalkulált: 514,3128).

(2*S*,3*S*)-Etil-transz-1-(3-((terc-butoxikarbonil)-amino)-propanoil)-3-(terc-butylkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát és (2*R*,3*R*)-etil-transz-1-(3-((terc-butoxikarbonil)-amino)-propanoil)-3-(terc-butylkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát (281{46})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,88 (d, 2 x 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2 x 2H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,40 (t, 2 x 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,35 – 7,26 (m, 2 x 2H), 7,27 – 7,20 (m, 13H), 7,20 – 7,13 (m, 17H), 7,12 (s, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 2H), 4,27 – 4,18 (m, 4H), 4,17 – 4,01 (m, 6H), 3,19 (s, 1H), 2,36 – 2,13 (m, 4H), 2,05 – 1,88 (m, 4H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 1,50 – 1,44 (m, 6H), 1,24 – 1,19 (m, 18H), 1,19 – 1,12 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,7, 171,4, 166,2, 166,0, 165,5, 165,5, 156,0, 155,8, 145,0, 144,9, 143,9, 143,8, 140,7, 128,6, 127,7, 127,4, 127,1, 126,3, 125,3, 125,3, 120,2, 69,2, 67,3,

65,9, 61,7, 61,3, 55,3, 55,0, 51,6, 46,7, 32,6, 32,4, 28,2, 28,2, 27,5, 22,8, 14,0, 13,3, 13,2; HRMS (ESI) 821,3905 [M+H]⁺ (kalkulált: 821,3914).

(±)-Etil-*transz*-1-(3-((*tert*-butoxikarbonil)-amino)-propanoil)-3-(*tert*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-281{47})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 (s, 1H), 6,66 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 3,16 – 3,07 (m, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,27 – 2,19 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 1,23 – 1,20 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,2, 166,4, 165,6, 155,4, 77,6, 61,4, 51,7, 48,4, 42,7, 36,9, 35,9, 28,2, 28,2, 14,1, 13,6; HRMS (ESI) 400,2448 [M+H]⁺ (kalkulált: 400,2448).

Etil-(2*S*,3*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxikarbonil)-amino)-2-fenilacetyl)-3-(*tert*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát és etil-(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxikarbonil)-amino)-2-fenilacetyl)-3-(*tert*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát (281{48})

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,37 – 7,26 (2 x m, 2 x 5H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,23 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,24 – 3,95 (2 x m, 2 x 2H), 3,22 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,32 – 1,25 (m, 2 x 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,9, 178,9, 166,0, 166,0, 165,7, 165,6, 154,8, 154,7, 138,8, 138,5, 128,3, 128,1, 128,0, 127,7, 127,4, 127,3, 78,5, 78,3, 61,4, 59,8, 58,9, 51,8, 51,7, 49,5, 49,3, 43,0, 42,8, 28,3, 28,2, 28,2, 28,1, 14,0, 13,2, 12,9; HRMS (ESI) 462,2608 [M+H]⁺ (kalkulált: 462,2604).

(±)-*transz*-1-Benzoil-*N*²-(*tert*-butil)-*N*³-ciklopropil-2-metilaziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-287)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,83 – 2,69 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,87 – 0,74 (m, 2H), 0,65 – 0,44 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175,9, 167,0, 164,2, 133,5, 132,1, 127,9, 127,8, 51,6, 48,6, 45,1, 27,6, 22,0, 14,1, 6,1; HRMS (ESI) 344,1974 [M+H]⁺ (kalkulált: 344,1974).

(±)-*transz*-1-Benzoil-*N*²-(*tert*-butil)-2-metil-*N*³-(prop-2-in-1-il)-aziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-288)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,96 – 3,75 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,11 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 0,96 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,2, 165,4, 165,1, 133,8, 132,3, 128,4, 127,9, 80,8, 73,0, 51,3, 49,4, 44,2, 28,1, 27,8, 13,5; HRMS (ESI) 342,1818 [M+H]⁺ (kalkulált: 342,1818).

(±)-*transz*-1-Benzoil-*N*²-(*tert*-butil)-2-metil-*N*³-fenilaziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-289)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,02 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,7, 165,7, 164,5, 139,0, 134,3, 132,8, 129,3, 128,9, 128,4, 124,3, 120,0, 51,81, 50,1, 45,2, 28,3, 13,7; HRMS (ESI) 380,1975 [M+H]⁺ (kalkulált: 380,1974).

(±)-*transz*-1-Benzoil-*N*²-ciklohexil-*N*³-ciklopropil-2-metilaziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-290)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,38 (s, 1H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 2,74 – 2,63 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,61 – 1,57 (m, 1H), 1,58 – 1,51 (m, 1H), 1,51 – 1,42 (m, 2H), 1,27 – 0,84 (m, 6H), 0,61 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 0,52 – 0,38 (m, 2H); ¹³C NMR (126

MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,1, 166,4, 165,1, 133,9, 132,2, 128,4, 127,9, 48,9, 44,5, 31,6, 25,1, 24,9, 24,7, 22,5, 13,2, 5,7, 5,6; HRMS (ESI) 370,2130 [M+H]⁺ (kalkulált: 370,2131).

(±)-*transz*-1-Benzoil-*N*²-(*terc*-butil)-*N*³-ciklobutil-2-metilaziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-291)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,49 – 4,34 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,54 – 3,38 (m, 1H), 2,44 – 2,23 (m, 2H), 2,02 – 1,84 (m, 2H), 1,80 – 1,69 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,56 – 1,45 (m, 2H), 1,39 – 1,30 (m, 1H), 1,29 – 0,98 (m, 4H), 0,85 – 0,71 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ 175,6, 164,5, 164,4, 133,4, 132,1, 128,0, 127,8, 48,7, 48,3, 45,3, 44,1, 32,0, 32,0, 30,7, 30,6, 24,9, 24,2, 24,1, 14,7, 13,9; HRMS (ESI) 384,2290 [M+H]⁺ (kalkulált: 384,2287).

(±)-*transz*-1-benzoil-*N*³-ciklopropil-2-metil-*N*²-(2,4,4-trimetilpentán-2-il)-aziridin-2,3-dikarboxamid ((±)-292)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,81 – 2,67 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,42 (q, *J* = 15,0 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,84 – 0,77 (m, 2H), 0,64 – 0,47 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ 175,9, 167,0, 163,9, 133,7, 132,1, 128,0, 127,8, 55,7, 52,1, 48,8, 45,0, 31,1, 31,0, 27,7, 27,1, 22,0, 14,1, 6,1; HRMS (ESI) 400,2601 [M+H]⁺ (kalkulált: 400,2600).

(±)-*transz*-Etil-3-(*terc*-butilkarbamoil)-3-metilaziridin-2-karboxilát ((±)-293)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ 6,62 (s, 1H), 4,24 (qd, *J* = 7,1, 1,5 Hz, 2H), 2,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,31 (d, *J* = 5,3 Hz, 12H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ 169,6, 169,2, 62,0, 50,5, 42,7, 41,3, 28,5, 14,2, 13,0; HRMS (ESI) 229,1550 [M+H]⁺ (kalkulált: 229,1552).

(±)-Etil-*transz*-4-(*terc*-butilkarbamoil)-4-metil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-5-karboxilát ((±)-294)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,24 – 1,18 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171,6, 168,2, 162,3, 132,5, 128,9, 128,3, 126,2, 81,0, 77,8, 61,3, 50,6, 28,3, 22,0, 14,1; HRMS (ESI) 333,1815 [M+H]⁺ (kalkulált: 333,1814).

(±)-Etil-*cisz*-4-(*terc*-butilkarbamoil)-4-metil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-5-karboxilát ((±)-295)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,13 – 3,98 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170,6, 168,6, 162,6, 132,5, 128,9, 128,3, 126,1, 84,2, 78,9, 61,0, 50,3, 28,2, 27,2, 14,0; HRMS (ESI) 333,1815 [M+H]⁺ (kalkulált: 333,1814).

(±)-Etil-*transz*-5-(*terc*-butilkarbamoil)-5-metil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-karboxilát ((±)-296)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170,7, 169,0, 163,7, 132,3, 128,8, 128,3, 126,6, 87,0, 73,6, 61,0, 50,9, 28,2, 19,6, 14,1; HRMS (ESI) 333,1814 [M+H]⁺ (kalkulált: 333,1814).

(±)-Etil-*cisz*-5-(*terc*-butilkarbamoil)-5-metil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-karboxilát ((±)-297)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169,5, 169,4, 163,7, 132,3, 128,7, 128,4, 126,6, 88,1, 77,0, 60,8, 50,7, 28,2, 25,6, 13,9; HRMS (ESI) 333,1817 [M+H]⁺ (kalkulált: 333,1814).

Etil-2-benzamido-4-(*terc*-butilamino)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutanoát ((±)-298a vagy (±)-298b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ 7,93 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,00 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,29 – 4,14 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ 174,7, 172,1, 166,8, 133,2, 131,4, 128,2, 126,8, 75,5, 61,9, 57,8, 50,7, 28,1, 23,8, 13,6; HRMS (ESI) 351,1922 [M+H]⁺ (kalkulált: 351,1920).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-301a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,36 – 7,34 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,33 – 4,08 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179,1, 168,9, 141,7, 137,6, 130,1, 128,6, 128,3, 126,9, 126,4, 124,0, 123,2, 110,5, 79,4, 71,2, 61,3, 56,9, 35,9, 14,3, 10,4; HRMS (ESI) 364,1661 [M+H]⁺ (kalkulált: 364,1661).

(±)-(2*R*,3'*S*,5*R*,6*R*)-Etil-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-301b)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,15 – 3,97 (m, 2H), 3,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,6, 169,3, 141,9, 138,9, 131,2, 129,5, 128,8, 128,5, 127,3, 125,2, 122,7, 110,7, 80,4, 70,3, 60,9, 56,9, 35,5, 14,6, 11,5; HRMS (ESI) 364,1663 [M+H]⁺ (kalkulált: 364,1661).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-5'-klór-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-302a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,17 – 4,02 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,6, 169,1, 142,3, 138,4, 129,9, 128,9, 128,7, 128,4, 127,4, 126,3, 125,5, 111,7, 79,6, 71,7, 61,1, 56,4, 35,3, 14,6, 10,6; HRMS (ESI) 398,1275 és 400,1240 [M+H]⁺ (kalkulált: 398,1271 és 400,1271).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-7'-bróm-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-303a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 4H), 7,40 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,16 – 4,00 (m, 2H), 1,18 – 1,08 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,0, 169,1, 142,7, 138,6, 132,9, 129,0, 128,8, 128,4, 127,4, 124,2, 124,1, 102,6, 79,0, 72,0, 61,0, 56,4, 35,3, 14,6, 10,6; HRMS (ESI) 442,0771 és 444,0749 [M+H]⁺ (kalkulált: 442,0766 és 444,0766).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-5-metil-7'-nitro-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-304a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 1H), 5,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,17 – 4,00 (m, 2H), 3,42 (s, 1H), 1,17 – 1,12 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,5, 168,9, 139,8, 138,4, 131,6, 131,3, 130,6, 128,8, 128,5, 127,4, 125,1, 122,6, 79,0, 69,9, 61,1, 56,4, 35,4, 14,6, 10,6; HRMS (ESI) 409,1515 [M+H]⁺ (kalkulált: 409,1512).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-6'-metoxi-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-305a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 6,63 – 6,52 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,4, 169,3, 161,1, 144,6, 138,8, 128,7, 128,3, 127,3, 126,0, 118,4, 107,1, 97,1, 79,2, 71,3, 60,9, 56,2, 55,7, 35,3, 14,6, 10,5; HRMS (ESI) 394,1770 [M+H]⁺ (kalkulált: 394,1767).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-1',5-dimetil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-306a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,42 – 7,37 (m, 3H), 7,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 2H), 5,84 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,0, 169,2, 144,8, 138,6, 130,2, 128,8, 128,3, 127,3, 126,1, 124,8, 123,0, 109,3, 79,3, 71,2, 61,0, 56,3, 35,4, 26,4, 14,6, 10,5; HRMS (ESI) 378,1820 [M+H]⁺ (kalkulált: 378,1818).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-1'-benzil-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-307a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,47 – 7,27 (m, 9H), 7,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,37 – 4,07 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,51 (s, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176,9, 168,9, 143,8, 137,7, 135,5, 130,1, 128,9, 128,6, 128,3, 127,8, 127,4, 126,9, 125,9, 123,7, 123,2, 109,7, 79,5, 70,9, 61,3, 56,9, 43,9, 35,9, 14,3, 10,6; HRMS (ESI) 454,2127 [M+H]⁺ (kalkulált: 454,2131).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-2,5,6-Trifenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-308a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 5H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,02 (td, *J* = 8,1, 7,6, 2,7 Hz, 2H), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,87 (bs, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178,4, 141,7, 138,4, 135,6, 132,2, 130,0, 128,5, 128,0, 127,7, 127,7, 127,6, 127,5, 127,5, 126,9, 126,7, 123,4, 123,0, 110,3, 80,5, 72,4, 64,1, 40,2; HRMS (ESI) 430,1924 [M+H]⁺ (kalkulált: 430,1919).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5-(4-Metoxifenil)-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-309a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,09 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,29 (q, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,18 – 7,04 (m, 5H), 7,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,70 – 6,65 (m, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,58 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-

d_6) δ 178,6, 158,6, 143,4, 139,4, 137,1, 129,9, 128,7, 128,1, 128,0, 128,0, 127,9, 127,4, 126,8, 125,4, 125,3, 122,2, 113,1, 109,9, 79,9, 72,4, 63,4, 55,2; HRMS (ESI) 460,2032 $[M+H]^+$ (kalkulált: 460,2025).

(\pm)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5-(4-Klórfenil)-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((\pm)-310a)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 7,17 – 7,00 (m, 8H), 6,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,23 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 178,4, 143,3, 139,2, 136,5, 132,8, 132,3, 130,2, 128,7, 128,2, 127,9, 127,8, 127,6, 127,4, 127,0, 125,3, 122,4, 110,1, 79,8, 72,2, 63,2; HRMS (ESI) 464,1535 és 466,1496 $[M+H]^+$ (kalkulált: 464,1530 és 466,1530).

(\pm)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5-(4-Fluorfenil)-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((\pm)-311a)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,18 – 7,05 (m, 5H), 7,01 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 3H), 6,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,21 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 178,5, 161,6 (d, $J = 243,3$ Hz), 143,3, 143,3, 139,2, 139,2, 136,7, 136,7, 130,2, 129,8, 128,7, 128,1, 127,8, 127,7, 127,4, 126,9, 125,3, 122,4, 114,7 (d, $J = 21,4$ Hz), 110,1, 79,8, 72,3, 63,1; HRMS (ESI) 448,1830 $[M+H]^+$ (kalkulált: 448,1825).

(\pm)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5-Benzil-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((\pm)-312a)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 5H), 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,38 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,04 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 178,8, 142,7, 139,4, 137,6, 135,9, 129,2, 129,0, 128,7, 128,6, 128,6, 128,0, 127,4, 127,3, 126,1, 124,9, 121,6, 109,5, 78,6, 71,0, 59,4, 38,6, 31,8; HRMS (ESI) 444,2081 $[M+H]^+$ (kalkulált: 444,2076).

(\pm)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-terc-Butil-5-metil-2'-oxo-2-fenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((\pm)-313a)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 3H), 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,09 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 178,9, 168,5, 143,4, 138,9, 130,0, 128,7, 128,2, 127,3, 126,9, 125,1, 122,2, 110,2, 79,2, 71,4, 55,8, 36,2, 28,2, 10,6; HRMS (ESI) 392,1976 $[M+H]^+$ (kalkulált: 392,1974).

(\pm)-(2*R*,3'*R*,5*S*)-2,5-Difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((\pm)-314a)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,21 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 3H), 7,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,03 – 6,99 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 1,53 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 178,8, 143,3, 139,3, 137,9, 130,0, 128,6, 128,4, 128,3, 128,2, 127,7, 127,6, 127,6, 125,3, 122,2, 110,0, 78,34, 70,5, 55,8, 29,8; HRMS (ESI) 354,1606 $[M+H]^+$ (kalkulált: 354,1606).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5-(4-Klórfenil)-6'-metoxi-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-315a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,13 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 6H), 7,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,78 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,8, 161,1, 144,6, 139,2, 136,6, 132,9, 132,2, 128,7, 128,2, 127,9, 127,8, 127,3, 127,0, 126,2, 119,0, 107,2, 96,9, 79,8, 72,1, 62,9, 55,7; HRMS (ESI) 494,1642 és 496,1600 [M+H]⁺ (kalkulált: 494,1635 és 496,1635).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*R*)-5'-Klór-5-(4-Klórfenil)-2,6-difenil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-2'-on ((±)-316a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,44 – 7,29 (m, 4H), 7,23 – 6,95 (m, 8H), 6,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,1, 142,2, 138,9, 136,4, 132,4, 130,1, 129,6, 128,7, 128,3, 128,2, 128,1, 127,8, 127,4, 127,1, 126,5, 125,6, 111,6, 80,1, 72,5, 63,3, 23,3; HRMS (ESI) 498,1147, 500,1113 és 502,1066 [M+H]⁺ (kalkulált: 498,1140, 500,1140 és 502,1140).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-5-metil-2'-oxo-2-(*p*-tolil)-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-317a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,12 – 4,02 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,0, 169,3, 143,3, 137,5, 135,8, 130,0, 129,3, 127,3, 127,0, 125,1, 122,3, 110,2, 79,0, 71,3, 60,9, 56,4, 35,2, 21,2, 14,6, 10,6; HRMS (ESI) 378,1812 [M+H]⁺ (kalkulált: 378,1818).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-(4-klórfenil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-318a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 7,28 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,16 – 4,01 (m, 2H), 3,32 (d, *J* = 27,4 Hz, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,0, 169,1, 143,3, 137,7, 132,9, 130,1, 129,3, 128,7, 126,9, 125,1, 122,3, 110,3, 78,4, 71,3, 61,0, 56,5, 35,3, 14,6, 10,6; HRMS (ESI) 398,1267 és 400,1234 [M+H]⁺ (kalkulált: 398,1271 és 400,1271).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-(4-fluorfenil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-319a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 3H), 7,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,0, 169,2, 162,3 (d, *J* = 243,5 Hz), 143,32, 135,0 (d, *J* = 2,7 Hz), 130,1, 129,38 (d, *J* = 8,2 Hz), 126,9, 125,1, 122,3, 115,5 (d, *J* = 21,2 Hz), 110,2, 78,4, 71,3, 61,0, 56,5, 35,3, 14,6, 10,6; HRMS (ESI) 382,1559 [M+H]⁺ (kalkulált: 382,1567).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-benzil-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-320a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 5H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,79 – 4,67 (m, 1H), 4,25 – 4,05 (m, 2H), 3,71 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,95 – 2,75 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,4, 169,4, 143,4, 138,9, 130,1, 129,7, 128,6, 126,7, 126,6, 124,9, 122,1, 110,2, 80,8, 71,9, 60,9, 56,1, 37,5, 34,4, 14,7, 10,5; HRMS (ESI) 378,1812 [M+H]⁺ (kalkulált: 378,1818).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-(4-hidroxibenzil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-321a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,47 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,00 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,71 – 4,63 (m, 1H), 4,22 – 4,04 (m, 2H), 3,63 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,81 – 2,63 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,5, 169,5, 156,1, 143,4, 130,5, 130,0, 129,0, 126,7, 124,9, 122,1, 115,3, 110,1, 81,1, 71,8, 60,9, 56,1, 36,7, 34,3, 14,7, 10,5; HRMS (ESI) 394,1767 [M+H]⁺ (kalkulált: 394,1767).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-5-metil-2'-oxo-2-fenetil-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-322a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 3H), 7,23 – 7,17 (m, 3H), 7,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,32 – 4,12 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,97 – 2,74 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,32 – 1,27 (m, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179,1, 169,1, 141,7, 141,6, 130,0, 128,5, 128,2, 126,5, 123,9, 123,2, 110,4, 78,5, 71,2, 61,4, 56,4, 35,0, 34,3, 32,7, 14,4, 10,3; HRMS (ESI) 392,1977 [M+H]⁺ (kalkulált: 392,1974).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-((benziltio)-metil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-323a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,87 – 4,69 (m, 1H), 4,22 – 3,98 (m, 2H), 3,86 (q, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,5, 169,2, 143,4, 139,1, 130,1, 129,3, 128,9, 127,3, 126,6, 124,8, 122,2, 110,3, 80,4, 71,4, 61,0, 56,7, 36,3, 34,5, 31,6, 14,7, 10,5; HRMS (ESI) 424,1701 [M+H]⁺ (kalkulált: 424,1695).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-((1*H*-indol-3-il)-metil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-324a)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,06 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,84 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,27 – 4,00 (m, 2H), 3,67 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,95 (qd, *J* = 14,7, 6,5 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,5, 169,5, 143,4, 136,5, 130,0, 127,9, 126,9, 124,8, 123,9, 122,1, 121,2, 118,8, 118,6, 111,7, 111,3, 110,1, 80,4, 71,9, 60,9, 56,3, 34,3, 27,2, 14,7, 10,5; HRMS (ESI) 417,1930 [M+H]⁺ (kalkulált: 417,1927).

(±)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-(hidroximetil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((±)-325a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 2H), 3,95

– 3,79 (m, 2H), 3,53 – 3,44 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,22 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 178,9, 169,1, 141,7, 130,0, 126,3, 124,0, 123,1, 110,5, 78,2, 70,8, 62,0, 61,5, 55,5, 35,9, 14,3, 10,1; HRMS (ESI) 318,1455 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 318,1454).

(\pm)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-(3-amino-3-oxopropil)-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((\pm)-326a)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,48 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 4,20 – 4,01 (m, 2H), 3,61 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,20 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,73 (p, $J = 7,2$, 6,7 Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,01 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 178,5, 174,2, 169,4, 143,4, 130,0, 126,8, 124,9, 122,1, 110,1, 79,3, 71,9, 60,9, 56,1, 34,1, 32,5, 26,9, 14,7, 10,5; HRMS (ESI) 359,1722 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 359,1719).

(\pm)-(2*R*,3'*R*,5*S*,6*S*)-Etil-2-butyl-5-metil-2'-oxo-1,3-diazaspiro[biciklo[3.1.0]hexán-4,3'-indolin]-6-karboxilát ((\pm)-327a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,97 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,44 – 3,99 (m, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,53 (tdt, $J = 13,0$, 9,4, 4,2 Hz, 2H), 1,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 179,1, 169,2, 141,7, 130,0, 126,6, 123,8, 123,1, 110,4, 79,0, 71,2, 61,3, 56,4, 34,9, 32,2, 28,6, 22,8, 14,3, 14,0, 10,3; HRMS (ESI) 344,1974 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 344,1974).

(\pm)-(1*R*,2*aS*,3'*S*,7*aR*)-Etil-7a-metil-2'-oxo-1,2a,3,4,5,7a-hexahidrospiro[azirino[1,2-c]pirrolo[1,2-a]imidazol-7,3'-indolin]-1-karboxilát ((\pm)-328a)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,51 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,03 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 2H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,57 (m, 1H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,01 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 178,1, 168,5, 144,1, 130,4, 126,6, 124,2, 122,0, 110,6, 86,6, 72,8, 61,0, 60,7, 50,2, 38,1, 28,2, 26,8, 14,7, 11,6; HRMS (ESI) 328,1660 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 328,1661).

(\pm)-(1*R*,2*aS*,3'*S*,7*aR*)-Etil-5'-klór-7a-metil-2'-oxo-1,2a,3,4,5,7a-hexahidrospiro[azirino[1,2-c]pirrolo[1,2-a]imidazol-7,3'-indolin]-1-karboxilát ((\pm)-329a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,3$, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,36 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 2H), 3,19 – 3,08 (m, 1H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,27 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 178,5, 168,3, 141,1, 130,2, 127,8, 126,7, 125,7, 111,6, 87,1, 73,3, 61,5, 61,3, 50,4, 38,3, 28,2, 26,7, 14,3, 11,1; HRMS (ESI) 362,1275 és 364,1244 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 362,1271 és 364,1271).

(\pm)-(1*R*,2*aS*,3'*S*,7*aR*)-Etil-6'-metoxi-7a-metil-2'-oxo-1,2a,3,4,5,7a-hexahidrospiro[azirino[1,2-c]pirrolo[1,2-a]imidazol-7,3'-indolin]-1-karboxilát ((\pm)-330a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 8,4$, 2,3 Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,34 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 4,21 – 4,10 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 2,68 – 2,62 (m, 2H), 2,36 – 2,21 (m, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,26 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 179,5, 168,7, 161,4, 143,9, 127,1, 115,5, 107,3, 97,6, 86,9, 73,1, 61,4, 61,2, 55,6, 50,6, 38,4, 28,4, 26,6, 14,4, 11,1; HRMS (ESI) 358,1768 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (kalkulált: 358,1767).

(±)-(1*R*,2*aS*,3'*S*,7*aR*)-Etil-1',7*a*-dimetil-2'-oxo-1,2*a*,3,4,5,7*a*-hexahidrospiro[azirino[1,2-*c*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7,3'-indolin]-1-karboxilát ((±)-331*a*)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,39 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,81 – 1,75 (m, 1H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176,6, 168,7, 145,4, 130,1, 126,0, 123,5, 122,4, 108,6, 86,9, 72,8, 61,4, 61,3, 50,6, 38,4, 28,2, 26,6, 26,1, 14,4, 11,1; HRMS (ESI) 342,1819 [M+H]⁺ (kalkulált: 342,1818).

(±)-(1*R*,2*aR*,3'*R*,7*aS*)-1,7*a*-Difenil-1,2*a*,3,4,5,7*a*-hexahidrospiro[azirino[1,2-*c*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7,3'-indolin]-2'-on ((±)-332*a*)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 – 6,99 (m, 5H), 7,00 – 6,88 (m, 4H), 6,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,70 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,55 – 3,46 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178,4, 142,6, 135,9, 132,9, 130,0, 127,7, 127,6, 127,5, 127,3, 126,7, 126,2, 125,4, 122,2, 110,6, 87,3, 74,0, 69,0, 51,1, 42,9, 28,6, 27,0; HRMS (ESI) 394,1924 [M+H]⁺ (kalkulált: 394,1919).

(±)-(1*R*,2*aR*,3'*R*,7*aS*)-5'-Klór-1,7*a*-difenil-1,2*a*,3,4,5,7*a*-hexahidrospiro[azirino[1,2-*c*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7,3'-indolin]-2'-on ((±)-333*a*)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 4H), 7,09 – 6,98 (m, 4H), 6,96 – 6,83 (m, 4H), 6,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,53 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,94 – 3,88 (m, 1H), 2,90 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175,1, 137,2, 136,0, 135,2, 133,4, 128,2, 128,1, 127,7, 127,6, 127,5, 127,1, 126,5, 125,3, 110,3, 88,6, 72,2, 70,4, 49,2, 42,7, 28,8, 27,3; HRMS (ESI) 428,1523 és 430,1489 [M+H]⁺ (kalkulált: 428,1530 és 430,1500).

Etil-1,5-dimetil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (336)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,57 – 7,46 (m, 3H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,8, 146,9, 138,1, 130,6, 129,4, 129,2, 129,0, 128,0, 59,7, 32,5, 14,9, 10,7; HRMS (ESI) 245,1284 [M+H]⁺ (kalkulált: 245,1285).

Etil-2-(4-metoxifenil)-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (337)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,2, 160,2, 147,4, 137,0, 130,7, 128,4, 122,6, 113,9, 60,2, 55,4, 31,9, 14,6, 10,6; HRMS (ESI) 275,1390 [M+H]⁺ (kalkulált: 275,1391).

Etil-2-(4-fluorfenil)-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (338)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,2, 163,1 (d, *J* = 223,5 Hz), 146,5, 137,2, 131,2 (d, *J* = 8,3 Hz), 128,6, 126,3, 115,7 (d, *J* = 22,0 Hz), 60,3, 31,9, 14,6, 10,5; HRMS (ESI) 263,1191 [M+H]⁺ (kalkulált: 263,1191).

Etil-1,5-dimetil-2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-4-karboxilát (339)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 8,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz,

Kloroform-*d*) δ 163,7, 147,9, 145,0, 138,3, 136,2, 129,9, 129,6, 123,8, 60,6, 32,3, 14,54, 10,6; HRMS (ESI) 290,1138 [M+H]⁺ (kalkulált: 290,1136).

Etil-1,5-dimetil-2-(piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-karboxilát (340)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 8,61 – 8,56 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (dt, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,0, 150,2, 148,1, 144,7, 138,8, 136,7, 128,6, 124,0, 123,0, 77,3, 60,4, 33,0, 14,6, 10,4; HRMS (ESI) 246,1237 [M+H]⁺ (kalkulált: 246,1238).

Etil-1,5-dimetil-2-(piridin-3-il)-1*H*-imidazol-4-karboxilát (341)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 8,84 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 163,8, 150,1, 149,6, 144,4, 137,7, 136,9, 129,4, 126,5, 123,5, 60,5, 32,0, 14,6, 10,6; HRMS (ESI) 246,1235 [M+H]⁺ (kalkulált: 246,1238).

Etil-1,5-dimetil-2-(5-metilfurán-2-il)-1*H*-imidazol-4-karboxilát (342)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 6,79 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,15 – 6,04 (m, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,0, 153,1, 143,1, 139,4, 136,9, 128,6, 111,7, 107,6, 60,3, 31,8, 14,5, 13,8, 10,2; HRMS (ESI) 249,1233 [M+H]⁺ (kalkulált: 249,1234).

Etil-1,2,5-trimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (343)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,0, 144,4, 136,2, 127,1, 60,1, 30,3, 14,6, 13,5, 10,3; HRMS (ESI) 183,1130 [M+H]⁺ (kalkulált: 183,1129).

Etil-2-izopropil-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (344)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,02 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,46 – 1,27 (m, 9H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,2, 152,6, 136,1, 127,2, 60,2, 30,0, 26,6, 20,9, 14,6, 10,4; HRMS (ESI) 211,1438 [M+H]⁺ (kalkulált: 211,1442).

Etil-2-(*terc*-butil)-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (345)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 4,34 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,3, 154,0, 137,6, 126,3, 60,2, 33,3, 32,5, 29,1, 14,5, 10,5; HRMS (ESI) 225,1594 [M+H]⁺ (kalkulált: 225,1598).

Etil-2-heptil-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (346)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,76 – 2,64 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,76 – 1,63 (m, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,36 – 1,23 (m, 7H), 0,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,2, 148,4, 136,1, 127,3, 60,1, 31,7, 30,3, 29,5, 29,0, 28,1, 27,6, 22,6, 14,6, 14,1, 10,3; HRMS (ESI) 267,2069 [M+H]⁺ (kalkulált: 267,2068).

Etil-2-ciklopropil-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (347)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 4,34 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,78 – 1,70 (m, 1H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,08 – 1,00 (m, 2H), 0,98 – 0,90 (m, 2H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,1, 148,9, 136,3, 126,9, 60,1, 30,0, 14,5, 10,3, 7,5, 6,3; HRMS (ESI) 209,1281 [M+H]⁺ (kalkulált: 209,1285).

Etil-2-ciklohexil-1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (348)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,63 (tt, *J* = 12,1, 3,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,92 – 1,83 (m, 4H), 1,81 – 1,68 (m, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,34 – 1,29 (m, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,2, 151,9, 135,8, 127,4, 60,1, 36,4, 31,0, 30,0, 26,3, 25,6, 14,6, 10,3; HRMS (ESI) 251,1756 [M+H]⁺ (kalkulált: 251,1755).

Etil-1,2-diizopropil-5-metil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (349)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 4,53 (hept, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,06 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,4, 60,1, 47,2, 27,2, 21,8, 14,6; HRMS (ESI) 239,1754 [M+H]⁺ (kalkulált: 239,1755).

Etil-1-benzil-5-metil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (350)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,51 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,41 – 7,29 (m, 6H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,1, 148,1, 137,1, 136,0, 130,0, 129,4, 129,2, 128,5, 127,9, 125,6, 60,4, 48,1, 14,6, 10,5; HRMS (ESI) 321,1596 [M+H]⁺ (kalkulált: 321,1598).

Etil-1-benzil-2-izopropil-5-metil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (351)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,34–7,27 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,92 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,2, 153,3, 135,9, 135,7, 129,1, 127,9, 125,5, 60,3, 46,5, 26,6, 21,6, 14,6, 10,3; HRMS (ESI) 287,1755 [M+H]⁺ (kalkulált: 287,1755).

Etil-1-ciklohexil-5-metil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (352)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,48–7,40 (m, 5H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (tt, *J* = 12,1, 4,0 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,98–1,80 (m, 6H), 1,70–1,63 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,24–1,10 (m, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,3, 147,8, 136,3, 131,4, 129,9, 129,2, 128,3, 60,2, 57,8, 32,0, 26,1, 25,1, 14,6, 12,1; HRMS (ESI) 313,1911 [M+H]⁺ (kalkulált: 313,1911).

Etil-1-(4-fluorfenil)-5-metil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (353)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 4,44 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 164,0, 162,6 (d, *J* = 250,8 Hz), 146,9, 138,1, 132,4, 129,8, 129,7, 129,5, 129,2, 128,8, 128,2, 116,96 (d, *J* = 23,0 Hz), 77,3, 60,5, 14,6, 11,1; HRMS (ESI) 325,1344 [M+H]⁺ (kalkulált: 325,1347).

***terc*-Butil-1,5-dimetil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-karboxilát (354)**

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,60 (s, 9H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 163,4, 147,3, 136,1, 130,3, 129,9, 129,2, 129,0, 128,5, 80,6, 32,0, 28,5, 10,7; HRMS (ESI) 273,1599 [M+H]⁺ (kalkulált: 273,1598).

1-Metil-2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (355)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,52 – 7,39 (m, 8H), 7,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 147,9, 137,7, 134,6, 131,2, 131,0, 130,9, 130,5, 129,1, 129,1, 128,8, 128,6, 128,1, 127,0, 126,3, 33,2; HRMS (ESI) 311,1542 [M+H]⁺ (kalkulált: 311,1543).

5-(4-Metoxifenil)-1-metil-2,4-difenil-1H-imidazol (356)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 159,8, 147,6, 137,5, 134,8, 132,2, 131,1, 130,3, 129,1, 128,7, 128,6, 128,1, 126,8, 126,2, 123,3, 114,5, 55,3, 33,1; HRMS (ESI) 341,1648 [M+H]⁺ (kalkulált: 341,1649).

5-(4-Fluorfenil)-1-metil-2,4-difenil-1H-imidazol (357)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,59 – 7,48 (m, 5H), 7,44 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,7 (d, *J* = 246,1 Hz), 147,4, 137,1, 135,1, 133,5 (d, *J* = 8,3 Hz), 131,1, 129,9, 129,2, 129,0, 128,6, 127,6, 126,7, 116,6 (d, *J* = 21,3 Hz), 33,5; HRMS (ESI) 329,1447 [M+H]⁺ (kalkulált: 329,1449).

5-(4-Klórfenil)-1-metil-2,4-difenil-1H-imidazol (358)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,73 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 4H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 148,3, 138,2, 134,7, 134,4, 132,2, 130,8, 129,7, 129,4, 129,1, 128,9, 128,6, 128,2, 127,1, 126,6, 33,2; HRMS (ESI) 345,1155 és 347,1126 [M+H]⁺ (kalkulált: 345,1154 és 347,1124).

5-Benzil-1-metil-2,4-difenil-1H-imidazol (359)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,71 – 7,64 (m, 4H), 7,46 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,35 (q, *J* = 7,8 Hz, 4H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 147,7, 139,4, 138,3, 135,0, 130,9, 129,1, 128,9, 128,7, 128,5, 128,5, 127,9, 127,3, 126,7, 126,7, 32,1, 30,5; HRMS (ESI) 325,1698 [M+H]⁺ (kalkulált: 325,1700).

terc-Butil 2-izopropil-1,5-dimetil-1H-imidazol-4-karboxilát (361)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 3,45 (s, 3H), 2,98 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 163,3, 152,4, 134,3, 128,6, 80,1, 30,0, 28,4, 26,6, 20,9, 10,5; HRMS (ESI) 239,1753 [M+H]⁺ (kalkulált: 239,1755).

2-Izopropil-1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol (362)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,48 – 7,36 (m, 5H), 7,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,09 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 152,8, 136,2, 135,1, 131,5, 130,9, 128,9, 128,6, 128,2, 128,0, 126,9, 125,9, 30,7, 26,7, 21,4; HRMS (ESI) 277,1701 [M+H]⁺ (kalkulált: 277,1700).

2-Izopropil-5-(4-metoxifenil)-1-metil-4-fenil-1H-imidazol (363)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,08 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 159,6, 152,5, 136,0, 135,2, 132,2, 128,3, 128,0, 126,8, 125,8, 123,7, 114,4, 55,3, 30,6, 26,7, 21,4; HRMS (ESI) 307,1806 [M+H]⁺ (kalkulált: 307,1805).

5-(4-Fluorfenil)-2-izopropil-1-metil-4-fenil-1H-imidazol (364)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,09 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 162,70 (d, *J* = 248,1 Hz), 152,9, 136,5, 134,9, 132,8

(d, $J = 8,2$ Hz), 128,1, 127,5 (d, $J = 3,1$ Hz), 127,4, 126,9, 126,0, 116,1 (d, $J = 21,8$ Hz), 30,7, 26,7, 21,4; HRMS (ESI) 295,1606 $[M+H]^+$ (kalkulált: 295,1606).

5-(4-Klórfenil)-2-izopropil-1-metil-4-fenil-1*H*-imidazol (365)

^1H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,47 – 7,38 (m, 4H), 7,26 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 7,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,08 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), ^{13}C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 153,2, 136,8, 134,8, 134,3, 132,2, 129,9, 129,2, 128,2, 127,2, 127,0, 126,2, 30,8, 26,7, 21,4; HRMS (ESI) 311,1311 és 313,1283 $[M+H]^+$ (kalkulált: 311,1310 és 313,1281).

5-Benzil-2-izopropil-1-metil-4-fenil-1*H*-imidazol (366)

^1H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,60 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 4H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,03 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), ^{13}C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 152,7, 138,7, 137,8, 135,5, 128,8, 128,4, 127,8, 127,2, 126,5, 126,3, 124,7, 30,2, 30,1, 26,5, 21,3; HRMS (ESI) 291,1857 $[M+H]^+$ (kalkulált: 291,1856).

2-(4-Metoxifenil)-1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (368)

^1H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,50 – 7,39 (m, 5H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), ^{13}C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 160,0, 147,9, 137,5, 134,7, 130,9, 130,5, 130,1, 129,0, 128,5, 128,1, 126,9, 126,3, 123,4, 114,0, 55,4, 33,1; HRMS (ESI) 341,1651 $[M+H]^+$ (kalkulált: 341,1649).

1-Metil-2-(5-metilfurán-2-il)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (369)

^1H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,52–7,48 (m, 2H), 7,47–7,43 (m, 3H), 7,37–7,34 (m, 2H), 7,21–7,16 (m, 2H), 7,15–7,10 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,14–6,11 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), ^{13}C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 153,1, 143,7, 139,7, 137,9, 134,3, 131,0, 130,7, 130,0, 129,1, 128,7, 128,0, 127,1, 126,4, 111,1, 107,6, 32,7, 13,8; HRMS (ESI) 315,1493 $[M+H]^+$ (kalkulált: 315,1492).

1,2-Dimetil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (370)

^1H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,47 – 7,40 (m, 5H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), ^{13}C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 144,7, 136,2, 134,7, 131,4, 130,9, 128,9, 128,9, 128,4, 128,1, 126,7, 126,1, 31,1, 13,6; HRMS (ESI) 249,1389 $[M+H]^+$ (kalkulált: 249,1387).

2-(*terc*-Butil)-1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (371)

^1H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,48 – 7,40 (m, 5H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), ^{13}C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 153,9, 135,1, 135,0, 131,7, 131,2, 130,2, 128,9, 128,4, 128,0, 126,7, 125,8, 33,6, 33,2, 29,5; HRMS (ESI) 291,1858 $[M+H]^+$ (kalkulált: 291,1856).

2-Ciklopropil-1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (372)

^1H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,46 – 7,38 (m, 5H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,09 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,20 – 1,10 (m, 2H), 1,04 – 0,95 (m, 2H), ^{13}C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 149,2, 135,9, 134,9, 131,4, 130,9, 128,9, 128,9, 128,3, 128,0, 126,8, 125,9, 30,8, 7,6, 6,6; HRMS (ESI) 275,1545 $[M+H]^+$ (kalkulált: 275,1543).

2-Ciklohexil-1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (373)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,48 – 7,36 (m, 5H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,71 (tt, *J* = 11,7, 3,5 Hz, 1H), 2,04 – 1,97 (m, 2H), 1,95 – 1,87 (m, 2H), 1,87 – 1,73 (m, 3H), 1,47 – 1,33 (m, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 152,2, 136,4, 135,2, 131,6, 130,9, 128,9, 128,4, 128,2, 128,0, 126,9, 125,9, 77,3, 36,6, 31,6, 30,7, 26,5, 25,9; HRMS (ESI) 317,2014 [M+H]⁺ (kalkulált: 317,2013).

1,2-Diizopropil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (374)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,44 – 7,41 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,30 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,18 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 152,6, 136,5, 135,2, 132,7, 131,8, 128,8, 128,4, 127,9, 127,4, 126,7, 125,7, 47,1, 27,8, 22,8, 22,6; HRMS (ESI) 305,2014 [M+H]⁺ (kalkulált: 305,2013).

1-Ciklohexil-2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (375)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,51 – 7,39 (m, 10H), 7,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,08 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,97 (tt, *J* = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 1,85 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,68 – 1,49 (m, 4H), 1,45 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,04 (qt, *J* = 13,0, 3,6 Hz, 2H), 0,73 (qt, *J* = 13,2, 3,7 Hz, 1H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 147,7, 137,8, 134,7, 132,6, 132,5, 132,2, 130,1, 129,1, 128,9, 128,8, 128,7, 128,4, 127,9, 126,7, 126,0, 58,4, 33,6, 26,2, 25,1; HRMS (ESI) 379,2168 [M+H]⁺ (kalkulált: 379,2169).

1-Benzil-2-izopropil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (376)

¹H NMR (500 MHz, Kloroform-*d*) δ 7,50 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,35–7,24 (m, 5H), 7,24–7,16 (m, 5H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,90 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-*d*) δ 153,3, 137,6, 131,3, 131,1, 128,8, 128,8, 128,4, 128,3, 128,1, 127,4, 126,9, 126,0, 125,7, 46,7, 26,7, 22,0; HRMS (ESI) 353,2016 [M+H]⁺ (kalkulált: 353,2013).