



OXIGÉN TARTALMÚ HETEROCIKLUSOK ELŐÁLLÍTÁSA DOMINO REAKCIÓVAL

TDK dolgozat

Készítette:

Feczku Gyula

IV. éves vegyészmérnök Bsc.

Témavezető:

Dr. Kurtán Tibor

egyetemi docens

Debreceni Egyetem

Természettudományi és Technológiai Kar

Szerves Kémiai Tanszék

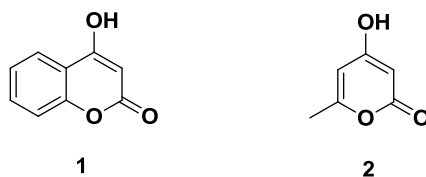
Debrecen, 2011.

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS.....	3
1.1 FARMAKOLÓGIAILAG JELENTŐS KUMARIN SZÁRMAZÉKOK ÉS AZOK ELŐÁLLÍTÁSA	3
2.1.1 ANTIKOAGULÁNS HATÁS: WARFARIN ÉS SZÁRMAZÉKAI:	4
1.1.2. ANTIBAKTERIÁLIS ÉS ANTIOXIDÁNS HATÁSÚ KUMARIN SZÁRMAZÉKOK.....	6
1.1.3. HIV-1 PROTEÁZ INHIBITOR KUMARIN SZÁRMAZÉKOK :	7
1.2. PERICIKLUSOS REAKCIÓK	8
1.2.1. CIKLOADDÍCIÓK:.....	9
1.2.2. ELEKTROCIKLIZÁCIÓS REAKCIÓK	10
1.3 ENANTIOSZELEKTÍV ORGANOKATALÍZIS:.....	11
2. SAJÁT KÍSÉRLETI MUNKA	11
2.1. GYŰRŰZÁRÁSI REAKCIÓ OPTIKAILAG AKTÍV CITRONELLÁLLAL:	12
2.2. GYŰRŰZÁRÁS 2,6-DIMETIL-5-HEPTÉNALLAL:	14
2.3 GYŰRŰZÁRÁSI REAKCIÓK CITRÁLLAL ÉS CITRÁL-DIMETIL-ACETÁLLAL:	15
2.4. GYŰRŰZÁRÁSI REAKCIÓK ETIL-3-METIL-4-OKROTONÁTTAL:	16
2.5 GYŰRŰZÁRÁSI REAKCIÓK A,B-TELÍTETLEN ALDEHIDEKKEL:.....	17
2.6. KÍSÉRLETEK A GYŰRŰZÁRÁSI REAKCIÓK ENANTIOSZELEKTÍVVÉ TÉTELÉRE.....	19
2.7. KÍSÉRLETEK 4-AMINOKUMARIN GYŰRŰZÁRÁSÁRA TELÍTETLEN ALDEHIDEKKEL:	22
3. KÍSÉRLETI RÉSZ	24
3. 1. ÁLTALÁNOS KÍSÉRLETI RÉSZ	24
3.2. RÉSZLETES KÍSÉRLETI RÉSZ:.....	24
4. ÖSSZEFOGLALÁS:.....	34
5. SUMMARY:.....	36
6. HIVATKOZÁSOK:	37
7. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS:.....	39
8. MELLÉKLET:	40

1. Bevezetés

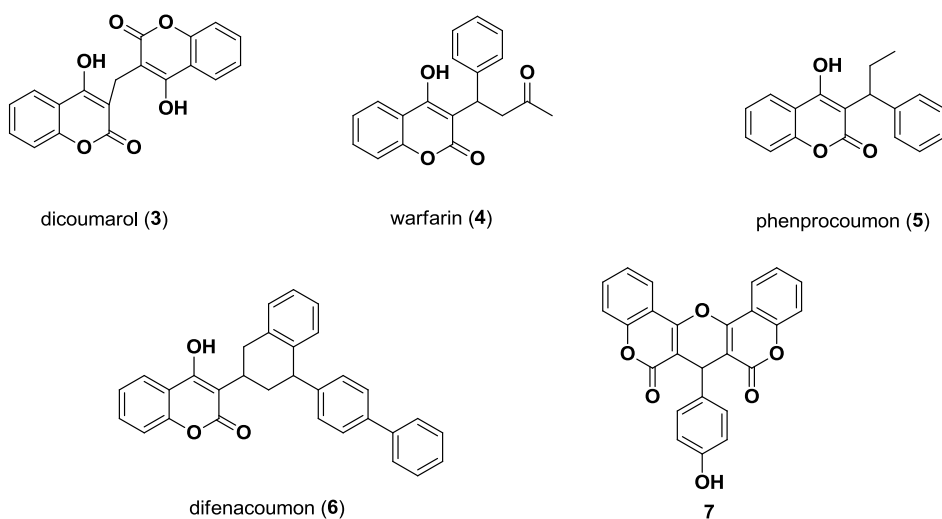
Szakdolgozatom célja kondenzált O-heterociklusok előállítása volt C- nukleofilek és alifás aldehidek Knoevenagel-periciklusos dominó reakciójával. A kiindulási C-nukleofileknek 4-hidroxi-kumarint (1) és 4-hidroxi-6-metil-2-piront (2) választottuk, és vizsgáltuk, hogy milyen reakciókaszád megy végbe a reagens és a reakciókörülmények változtatásával. Figyelembe véve, hogy az előállítani kívánt kumarin- és analóg 2-piron származékok igen széles spektrumú farmakológiai aktivitást mutatnak, a bevezetőben ezek farmakológiai aktivitását tekintem át.



1. ábra A 4-hidroxi-kumarin (1) és 4-hidroxi-6-metil-2-piron (2) szerkezete

1.1 Farmakológiailag jelentős kumarin származékok és azok előállítása

A 4-hidroxi-kumarin váz (1) számos természetes és szintetikus anyagban megtalálható, melyek közül több jelentős biológiai aktivitást mutat; például antikoaguláns^[1] [warfarin (4)], dicoumarol (3), difenacoumon (6)], rákellenes^[2] [warfarin (4)], vírusellenes^[3] [phenprocoumon (5)] és antibakteriális^[4] (7) hatást.



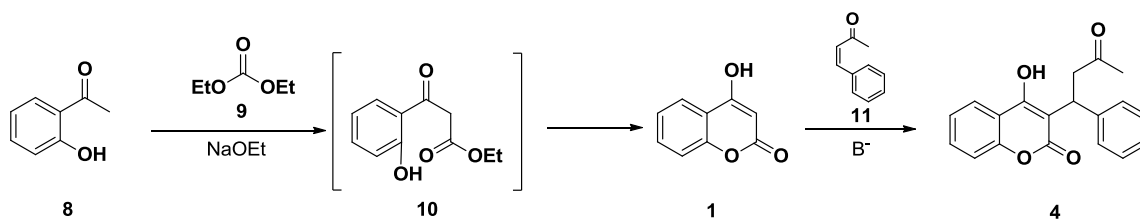
2. ábra Kiemelkedő farmakológiai aktivitású kumarin származékok

2.1.1 Antikoaguláns hatás: warfarin és származékai

A dicoumarol (**3**) antikoaguláns hatású terápiás készítmény, melyet először az orvosi somkóróból (*Melilotus officinalis*) izolálták, de mára totálszintézise is megoldott.^[5] A warfarin [3-(1-fenil-3-oxobutyl)-4-hidroxikumarin] (**4**), a dicoumarol egy szintetikus származéka, melyet világszerte alkalmaznak mind orálisan, mind intravénásan trombózis és embólia megelőzésére. Nevének első része a WARF a *Wisconsin Alumni Research Foundation* szavak monogramja, míg az –arin végződéssel a kumarinnal való kapcsolatára utalnak.

A warfarin gátolja az alvadási faktorok K-vitamin függő szintézisét.^[6] Fiziológiai körülmények mellett a K-vitamin epoxid származékká alakul a májban, amit később az epoxid reduktáz enzim redukál. A K-vitamin epoxid redukált formája szükséges számos véralvadási faktor szintéziséhez (thrombin, protein c). A warfarin sikeresen gátolja az epoxid reduktáz enzimet a májban, ezáltal akadályozza azoknak a fehérjéknek a képzését, melyekhez K-vitamin szükséges, így gátolja a koagulációt. Az antikoaguláns hatás a gyógyszer bevitelét követő 20-24 órán belül jelentkezik, de maximumát körülbelül 96 óra alatt éri el.

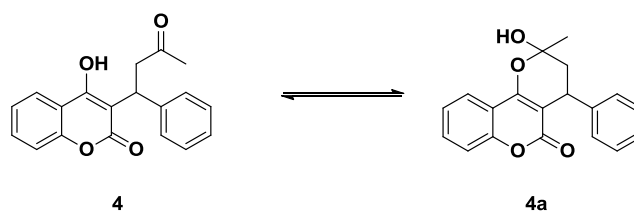
Szintézisét a következő ábra mutatja be.



3. ábra A warfarin laboratóriumi szintézise

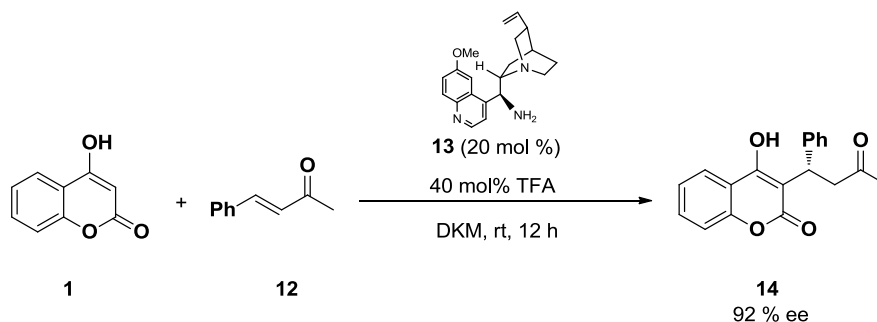
A warfarin (**4**) szintézise *orto*-hidroxiacetofenon (**8**) etil-karbonáttal (**9**) történő kondenzációjával kezdődik, mely intermedierként egy β -ketoésztert és annak enol formáját (**10**) eredményezi, melyből intramolekuláris gyűrűzáródással 4-hidroxikumarin (**1**) képződik. Ezt metil-sztiril-ketonnal (**11**) reagáltatva bázikus körülmények között Michael addícióval kapjuk meg a racém warfarint (**4**).

Röntgendiffrakciós vizsgálatok azt mutatták,^[7] hogy a warfarin (**4**) gyűrűs hemiacetál tautomer formájában fordul elő, amely a 4-hidroxikumarin (**1**) hidroxi-csoportjából és a hármas helyzetű keto csoport reakciójával jön létre.



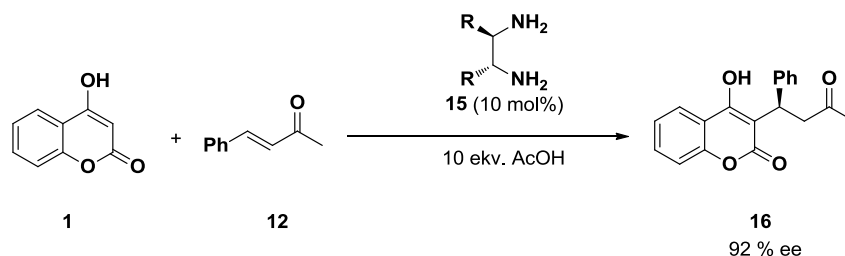
4. ábra A warfarin tautomer formái: 4-hidroxi forma (**4**) és a hemiacetál forma (**4a**)

A warfarin (**4**) királis molekula, (*S*)- és (*R*)-izomerje is ismert, amelyeket organokatalízist alkalmazva sikeresen szintetizáltak. Chen és munkatársai^[8] enantioszelektív szintézissel sikeresen állították elő az (*S*)-warfarint. A 4-hidroxikumarint (**1**) benzilidénacetonnal (**12**) reagáltatták 9-amino-9-deoxyepikinint (**13**) (20 mol%) trifluor-ecetsavban (40 mol%) használva organokatalizátorként. Aszimmetrikus Michael-addícióban a terméket (**14**) 92%-os enantiomer felesleggel állították elő.



5. ábra A warfarin (*S*)-enantiomerjének előállítása organokatalízissel

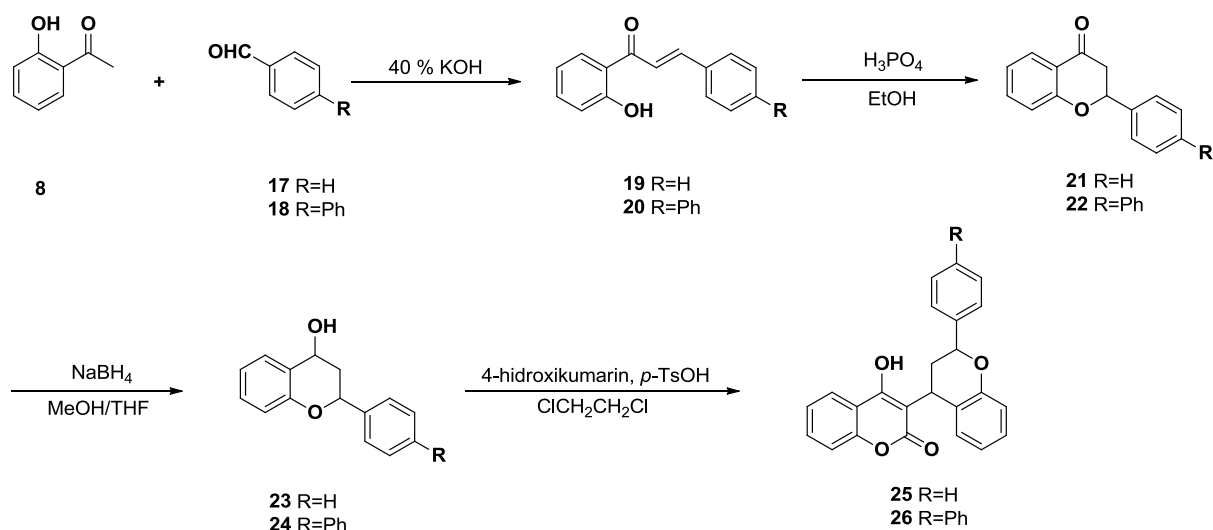
A torontói egyetem kutatói a warfarin *R*-enantiomerét állították elő.^[9] 4-hidroxikumarinból (**1**) és benzilidénacetonból (**12**) kiindulva a (**15**) vicinális diamint használtak organokatalizátorként. A szintézis eredményeképpen 92 %-os enantiomer felesleggel sikerült izolálniuk az (*R*)-warfarint (**16**).



6. ábra A warfarin (*R*)-enantiomerjének előállítása organokatalízissel

Yang és munkatársai^[6] a második generációs warfarin származék a difenacoum (**6**) analógjainak előállítására dolgoztak ki szintézistervet, 2-hidroxiacetofenonból (**15**) kiindulva, melyet különböző aromás aldehidekkel (**17** és **18**) reagáltatva bázis katalizált aldol kondenzációban kalkon származékokat (**19** és **20**) kaptak, melyeket etanolban foszforsavval flavanon származékokká (**21** és **22**) alakítottak. Az előbbi vegyületek, nátrium-tetrahidroboráttal történő redukciója során a megfelelő (**23** és **24**) alkohol analógokat állították elő, melyeket ezt követően 4-hidroxikumarinnal (**1**), katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében a **25** és **26** célvegyületekké alakítottak.

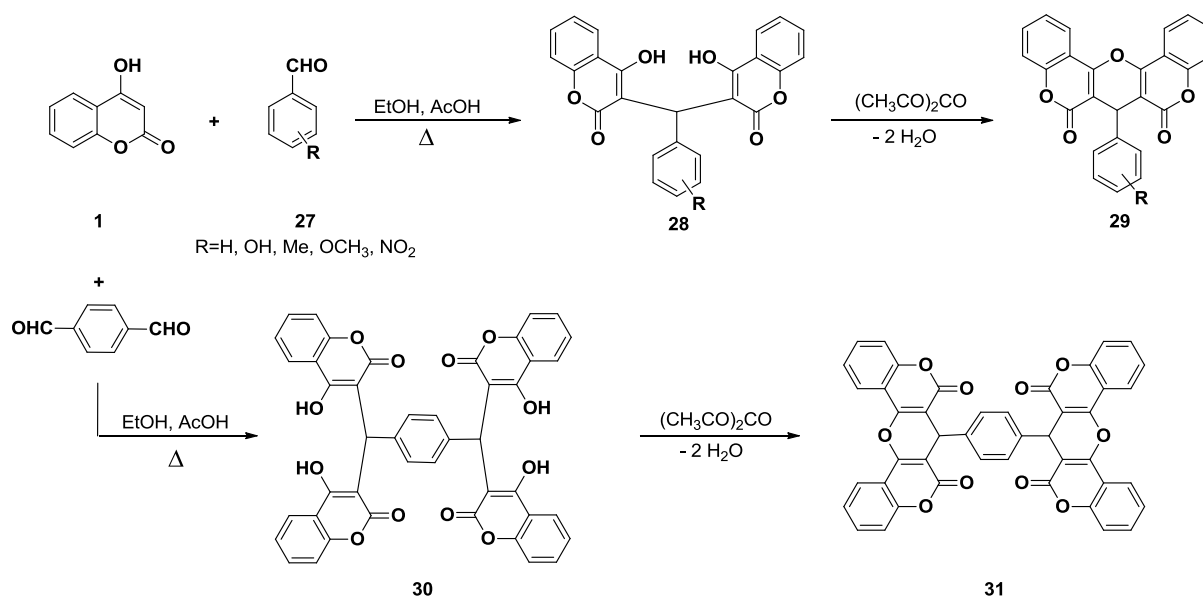
A **25** származék a K vitamin 2,3-epoxid reduktáz (VKOR) enzim inhibitora, amely két és félszer aktívabb, mint a warfarin (**4**), míg a (**26**) származék lényegesen kisebb aktivitású.



7. ábra Farmakológiailag aktív VKOR inhibitor szintézise

1.1.2. Antibakteriális és antioxidáns hatású kumarin származékok

Hamdi és munkatársai benzopiranodikumarinokat állítottak elő, amelyekről megállapították, hogy antioxidáns illetve baktériumölő hatással rendelkeznek.^[5] Különböző, *orto*-, *meta*-, vagy *para*- helyzetben szubsztituált aromás aldehideket (**27**) reagáltattak 4-hidroxikumarinnal (**1**), ami szubsztituált 3,3'-arilidénbisz-4-hidroxikumarinokat (**28**) és tetrakis-4-hidroxikumarin (**30**) származékokat eredményezett, melyek gyűrűzárási reakció a (**29**) és (**31**) termékeket adták. Ezek közül a **29** termék antibakteriális hatású volt.



8. ábra Antibakteriális kumarin származék szintézise

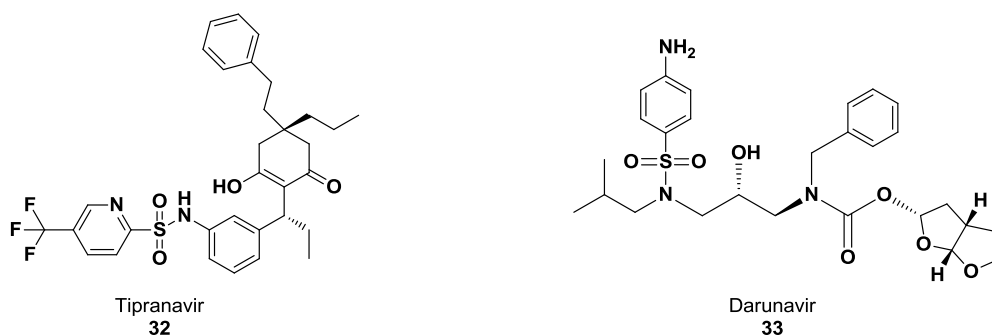
1.1.3. HIV-1 proteáz inhibitor kumarin származékok^[10]:

A HIV azaz *Human Immunodeficiency Virus* az AIDS-ért felelős, az emberi immunrendszert megtámadó retrovírusok közé tartozik. A vírusnak két változata ismeretes, a HIV-1 és a kevésbé virulens HIV-2.

A HIV-1 proteázok, azon kulcsfontosságú enzimek egyike, amelyek a HIV vírus replikációjáért felelősek. A keletkező HIV gag-pol poliproteinjét hasítja fel, ezáltal fertőzőképpé téve a viriont. A HIV proteáz inhibitorok feladata, hogy megakadályozzák a HIV proteáz működését, hogy a vírus ne legyen képes megfertőzni további egészséges sejteket. Ezt úgy tudják elérni, ha az enzimet inaktívvá teszik azzal, hogy az inhibitor molekula az enzim aktív centrumához kötődik így gátolva azt, hogy az enzim további peptideket hasítson és legyen fertőzővé.

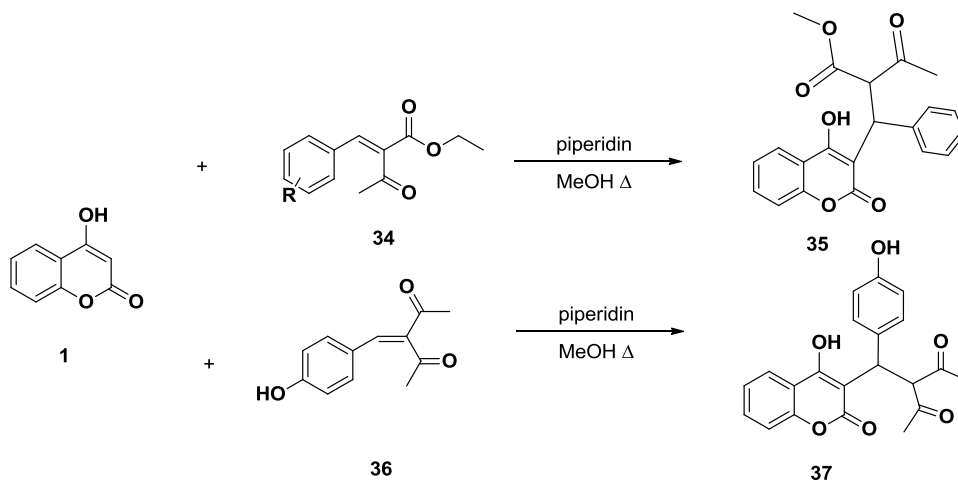
Az elmúlt évtized alatt számos fehérje jellegű HIV-1 proteáz inhibitorot mutattak be azonban nagy részük csak kis mértékű farmakológiai aktivitást mutatott, amely gyakran társult nem kívánt lipodisztrófiával és diszlipidémiával.

A peptidmimetikus HIV proteáz inhibitorokkal szemben kialakult rezisztencia miatt, új nem fehérje jellegű proteáz gátlókat is kifejlesztettek, mint például a Tipranavir (**31**) vagy a Darunavir (**32**), amelyek ígéretesek voltak a proteáz inhibitor rezisztens mutagének ellen, és ez szolgáltatta az okot hasonló típusú gátlóanyagok szintézisének kifejlesztésére.^[10]



9. ábra Hatékony HIV-1 proteáz gátlók

Egyes 4-hidroxikumarin származékok, mint például a (34) és (36) szintén HIV-1 proteáz gátló hatást mutatnak. Ezen biológiailag aktív 4-hidroxikumarin származékok előállítása két lépésben valósul meg. Az első lépésben arilmetilén- β -ketoésztereket (34) valamint 3-(4-hidroxi)-fenilmetilén-2,4-pentándion (36) állítottak elő. A reakció második lépése egy Michael-addíció. Az arilmetilén- β -ketoészter (33) vagy, a 3-(4-hidroxi)-fenilmetilén-2,4-pentándion (36) Michael reakcióban reagál a 4-hidroxikumarinnal (1). A reakciót reflux hőmérsékleten végezték, bázisként piperidint használtak.



10. ábra HIV-1 proteáz gátló 4-hidroxikumarinok előállítása

1.2. Periciklusos reakciók^[11]

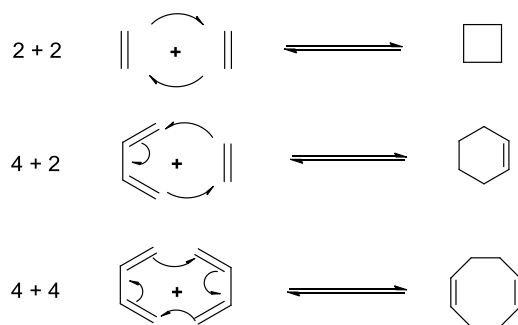
A gyűrűs átmeneti állapoton keresztül, közttermék képződése nélkül, egyetlen lépésben lejátszódó reakciókat periciklusos reakcióknak nevezzük, amelyek hő vagy UV-fény hatására játszódhatnak le.

Woodward és Hoffmann javaslatára öt típusát különböztetjük meg; cikloaddíciók, elektro ciklusos reakciók, szigmatróp reakciók, keletróp reakciók és csoport transzfer reakciók.

A vizsgált reakciókban az első két típusba tartozó átalakítások jelentek meg, ezért ezeket mutatnám be részletesebben.

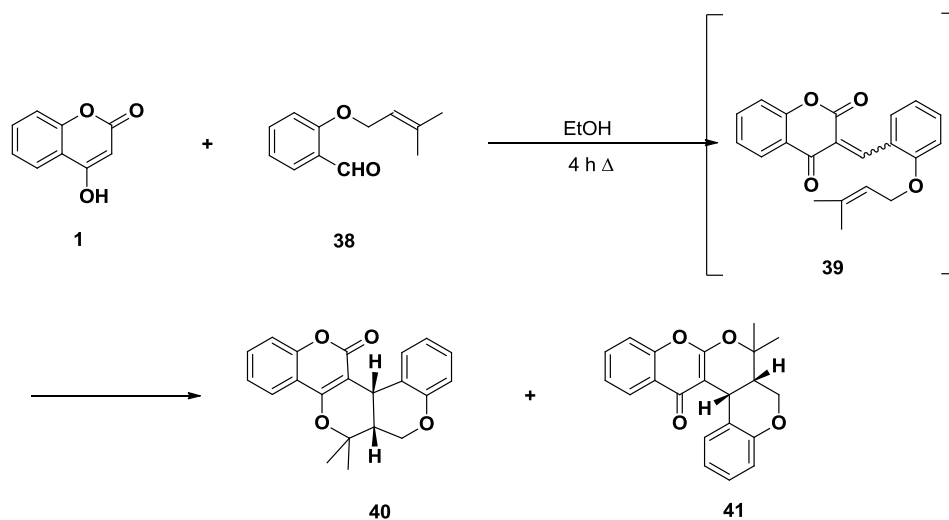
1.2.1. Cikloaddíciók:

A periciklusos reakciók egyik fontos csoportját alkotják a cikloaddíciók,^[11] amelyek során gyűrű úgy alakul ki két vagy több molekula kondenzációjából, hogy a π pályákról kerülnek át elektronok a σ pályákra. Ezek a reakciók termikus illetve fotokémiai aktiválás hatására játszódhatnak le. A reakcióban résztvevő π elektronok száma szerint a következő módon lehet csoportosítani a cikloaddíciós reakciókat:



11. ábra A cikloaddíciós reakciók típusai

Dolgozatomban 4+2 cikloaddícióról írok bővebben, amit Diels – Alder reakciónak is neveznek.

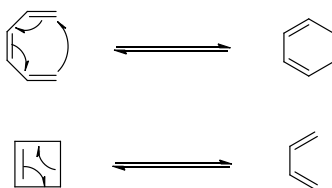


12. ábra Gyűrűzáródás hetero Diels-Alder reakcióval

A hetero Diels-Alder reakció^[12] egy inverz elektronigényű Diels-Alder cikloaddíció egy elektronszegény dién (1) és egy elektronban gazdag dienofil (37) között. A 4-hidroxikumarin (1) 2-(3-metil-2-buteniloxi-)-1-naftaldehiddel (37) történő reakciójában első lépésben Knoevenagel kondenzáció játszódik le az 1,3-diketon és az aromás aldehid között. Ennek terméke egy reaktív intermedier (38), amely tovább alakulva, vagy az 2-es helyzetű lakton oxigén atommal záródik gyűrűvé és eredményezi a 41 terméket, vagy a 4-es helyzetű oxigénatommal történik meg a hetero Diels-Alder gyűrűzárás a 40 terméké.

1.2.2. Elektrociklizációs reakciók

Elektrociklizációs reakció^[11] során egy nyílt láncú π -elektron rendszer intramolekuláris reakciójáról van szó, melyben egy új gyűrű képződik, új σ kötés kialakulásával párhuzamosan. Az ezzel ellentétes folyamatot cikloreverzióknak nevezzük.



13. ábra Elektrociklizációs reakciók

Az elektrociklizációs reakció, függően attól, hogy az olefin milyen geometriával rendelkezik kétféleképpen mehet végbe. Ha a polién láncvégi szénatomjain illetve a cikloalkén telített szénatomjain elhelyezkedő szubsztituensek azonos irányba fordulnak el, akkor konrotációról, míg ha ellentétes irányba, akkor diszrotációról^[13] beszélünk. A reakciók a résztvevő π elektronok száma alapján termikus ill. fotokémiai aktiválásra játszódnak le.

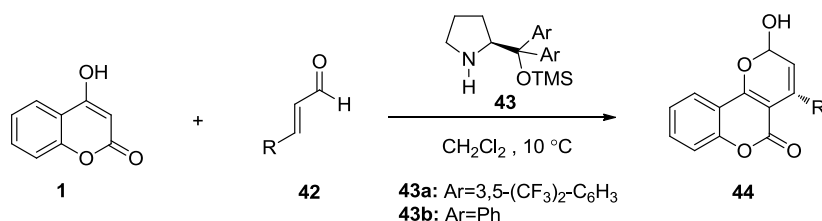
A π -elektronok száma	Az átalakulás típusa	
	Termikus	Fotokémiai
$4n$	konrotáció	diszrotáció
$4n + 2$	diszrotáció	konrotáció

14. ábra Az elktrociklikus reakciók aktiválása

1.3 Enantioszelektív organokatalízis:

A kiindulási anyagok domino gyűrűzárási reakcióiban egy esettől eltekintve új kiralitás centrum(ok) jönnek létre, ezért optikailag aktív segédanyagok, például organokatalizátorok hozzáadásával a reakciók elvileg enantioszelektívvé tehetők.

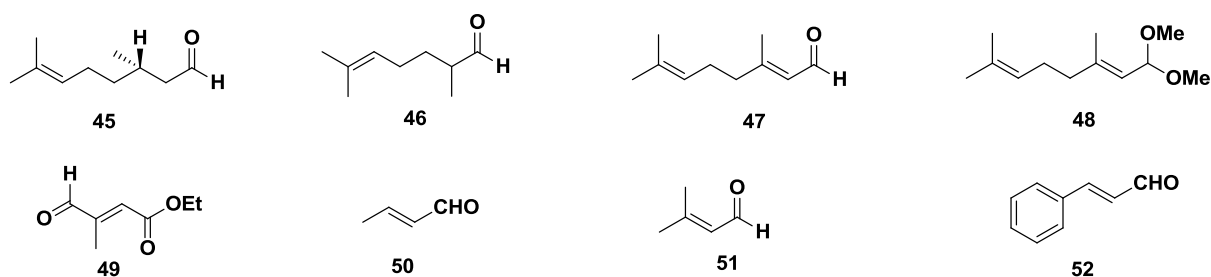
Az organokatalizátorok előnye^[14] a fémorganikus vegyületekkel szemben az, hogy kisebb toxicitással rendelkeznek illetve, hogy a levegőre és az oldószer nedvességtartalmára a legtöbb esetben nem érzékenyek, éppen ezért alkalmasak nagyipari szintézisek megvalósítására. Az enzimatis és bioorganikus katalizátorokhoz képest pedig mindenképpen előnyük, hogy könnyebben hozzáférhetők, olcsóbbak és egyszerűbben előállíthatók. A 4-hidroxikumarin (**1**) enantioszelektív Michael-addíciójára példa a 15. ábrán bemutatott reakció, ahol a Michael addíció után hemiacetál képződése révén megy végbe a gyűrűzárás.



15. ábra Diarilprolinol éter (**43**) által katalizált enantioszelektív Michael reakció

2. Saját kísérleti munka

Szakdolgozatom keretén belül célul tűztük ki 4-hidroxikumarinból (**1**) és 4-hidroxi-6-metil-2-pironból (**2**) kiindulva Knoevenagel-kondenzációt és periciklusos dominó reakciót végrehajtani heterociklusos kondenzált vegyületek előállítása céljából. A gyűrűzárási reakciókhoz különböző telítetlen alifás aldehideket (**45-52**) használtunk és vizsgáltuk a reakciókörülmények hatását a kitermelésre és a termék szerkezetére.

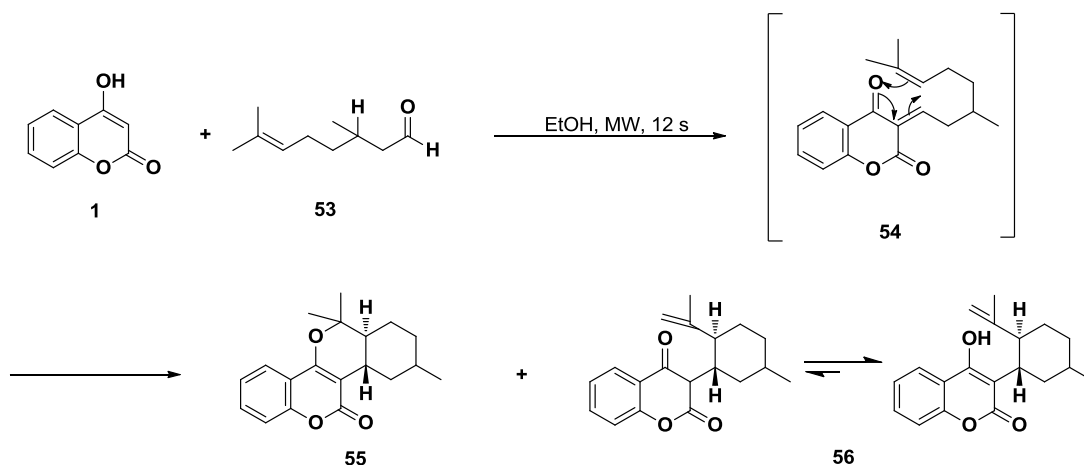


16. ábra A gyűrűzárási reakciókhoz felhasznált aldehidek

Mind a kiindulási vegyületeket (**1** és **2**) mind pedig a reagensek (**45-52**) a kereskedelmileg hozzáférhető anyagok voltak.

2.1. Gyűrűzárási reakció optikailag aktív citronellállal:

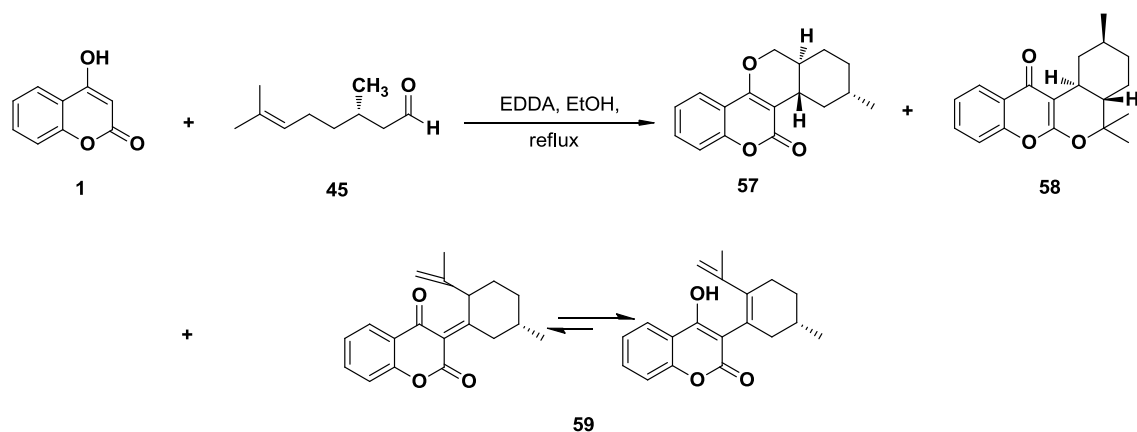
Raghunatan és munkatársai ^[12] 4-hidroxikumarin (**1**) reakcióját írták le racém citronellállal (**53**), ami Knoevenagel-intramolekuláris hetero Diels-Alder reakcióban mikrohullámú aktiválás mellett az **55**-ös vegyületet adta főtermékként (**55** és **56** aránya 7:1)



17. ábra 1,3 diketonok reakciója racém citronellállal

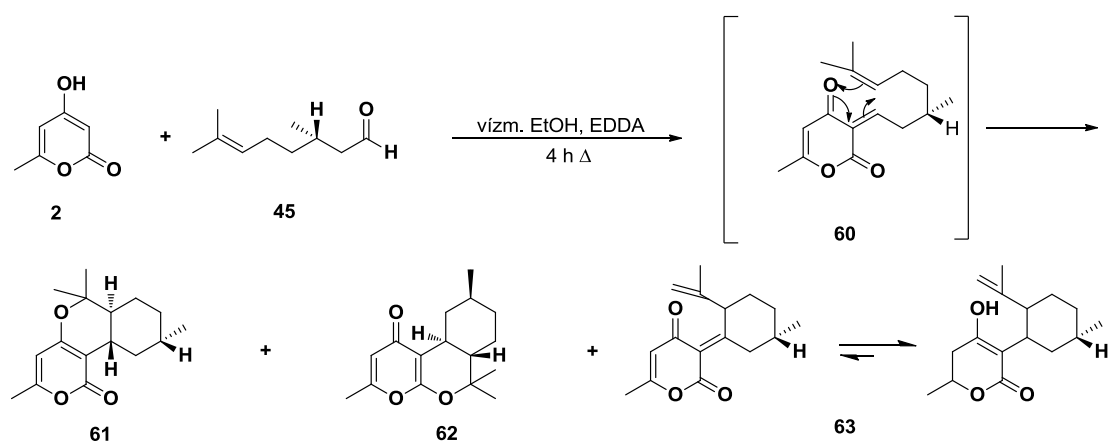
Kutatócsoportunkban korábban elvégezték a 4-hidroxikumarin (**1**) reakcióját (*S*)-citronellállal, amely 45 %-ban az **57** vegyületet eredményezte, az **58** (15 %) és az **59** (24 %) származékok mellett. Az **57** vegyületnél a hetero Diels-Alder reakció a négyes szénatomon lévő oxigén részvételével, míg az **58** származék esetében a C-2 lakton karbonil részvételével játszódik le. A hetero Diels-Alder gyűrűzárások mellett, csoport transzfer reakcióval az **59** vegyület is keletkezett, ami keto-enol tautomériát mutatott.

Az optikailag aktív termékek szerkezetét cirkuláris dikroizmussal és röntgendiffrakcióval vizsgálták és megállapították, hogy az **57**, **58** és **59** vegyületek diasztereoselektíven képződnek, és **58** és **59** származékokban transz a gyűrűannelláció.



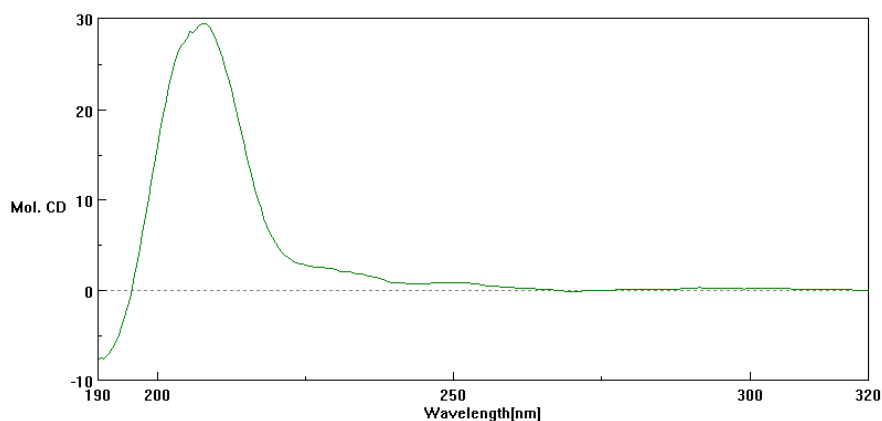
18. ábra 4-hidroxikumarin (1) reakciója (S)-citronellállal (45)

Ezt követően vizsgáltuk, hogy az (S)-citronellál hogyan reagál 4-hidroxi-6-metil-2-pironnal (2) hasonló körülmények között. A várt három termék (61-63) közül csak a 61-es származékot tudtuk izolálni 39 %-os hozammal az oszlopkromatográfiás tisztítás után. Ebben az esetben a hetero Diels-Alder reakció a C-4 oxigénnel volt preferált és a 62 és 63 termék képződése a háttérbe szorult.



19. ábra 4-hidroxi-6-metil-2-piron reakciója (S)-citronellállal

A 20. ábrán látható a 61 vegyület CD spektruma, ami az annellációs pontok által perturbált telítetlen lakton kromofor átmenetet tükrözi.

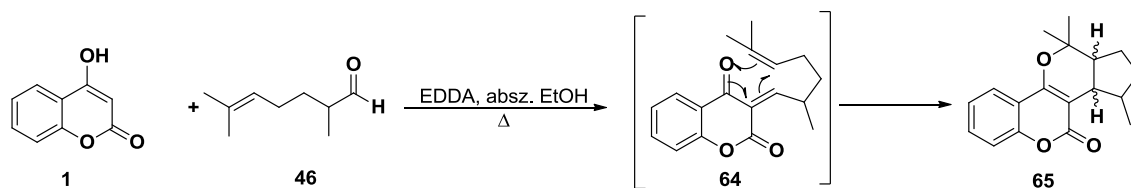


20. ábra A 61-es vegyület CD spektruma

2.2. Gyűrűzárás 2,6-dimetil-5-hepténallal:

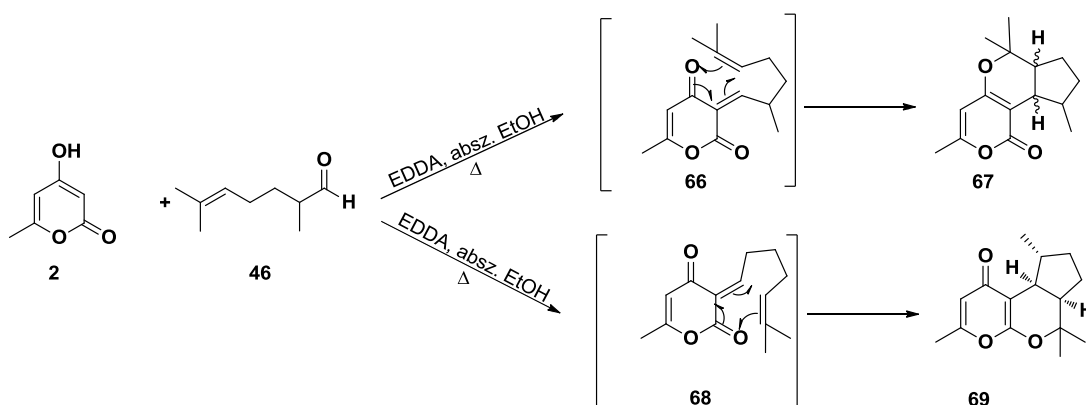
A 4-hidroxikumarin (**1**) és 4-hidroxi-6-metil-2-piron (**2**) vegyületeket 2,6-dimetil-5-hepténallal (**46**) reagáltattuk, ami egy metilén csoporttal kevesebbet tartalmaz, mint a citronellál (**45**).

Ennek megfelelően az intramolekuláris hetero Diels-Alder gyűrűzárási reakcióban a D gyűrű szükségszerűen öttagú lesz. A 4-hidroxikumarin esetében csak a **65**-ös származékot izoláltuk, ahol a gyűrűzáródás a C-4 oxigénnel megy végbe. A gyűrűzáródás diasztereoselektív volt és a relatív konfiguráció meghatározásához 2D NMR vizsgálatok szükségesek, melyek folyamatban vannak.



21. ábra 4-hidroxikumarin (**1**) reakciója 2,6-dimetil-5-hepténallal (**46**)

A 4-hidroxi-6-metil-2-piron (**2**) esetében is végbemegy a hetero Diels-Alder gyűrűzáródás a **67** terméké, de melléktermékként a **69** vegyületet is izoláltuk, melynél az intramolekuláris hetero Diels-Alder reakció a lakton oxigénnel játszódtott le. A **69**-es vegyület relatív konfigurációját szelektív NOE mérésekkel és a csatolási állandók alapján határoztuk meg, míg a teljes jelhozzárendeléshez 2D NMR méréseket végeztünk.

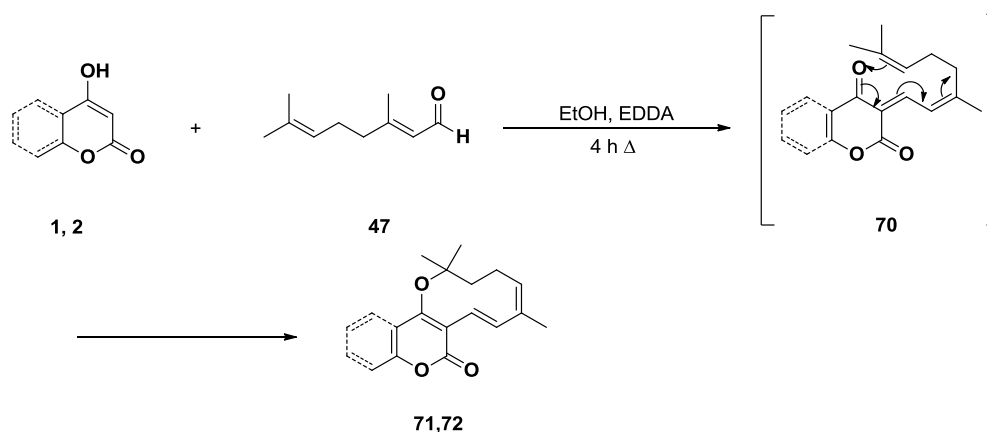


Kiindulási anyag	Reagens	Reagens mennyisége	Oldószer	Termék	Kitermelés %
1	46	1,2 ekv.	vízm. EtOH	65	34
2	46	1,2 ekv.	vízm. EtOH	67	44
				69	11

22. ábra 4-hidroxi-6-metil-2-piron (2) reakciója 2,6-dimetil-5-heptanallal (46)

2.3 Gyűrűzárási reakciók citrállal és citrál-dimetil-acetállal:

Az előzőhöz hasonlóan a 4-hidroxikumarint (1) és (2)-t citrállal illetve annak dimetil-acetáljával is reagáltattuk. A citrállal az aldehid karbonil szénhez, α helyzetben egy szén-szén kettőskötés található, ami nagy mértékben befolyásolja a reakció kimenetelét.



23. ábra 1,3 diketonok reakciója citrállal (47)

A Knoevenagel reakció a 70-es intermediert adta, melyből elektrociklizációval és a π elektronrendszer eltolódásával jöttek létre a tíztagú heterogűrűt tartalmazó termékek (71 és 72).

A reakció analóg módon játszódott le a 4-hidroxikumarin (**1**) és 4-hidroxi-6-metil-2-piron (**2**) kiindulási anyagokkal is. A citronelláltól eltérő reakcióútert a **60**-as intermedierekben lévő konjugálódó kettős kötés a felelős, ami az elektrociklizációt kedvezményezetté teszi a hetero Diels-Alder reakcióval szemben. Az inverz elektron sűrűség igényű hetero Diels-Alder reakcióban a diénnek elektron hiányosnak kell lennie, ami a konjugálódó kettős kötés jelenlétében nem teljesül.

A reakciókat mindkét kiindulási anyag esetében a reagens és annak mennyiségének változtatásával vizsgáltuk. A **24.** ábrából jól látható, hogy a 4-hidroxikumarin (**1**) citrállal (**47**) történő reakciójában a reagens feleslegben történő hozzáadása elengedhetetlen a termék keletkezéséhez.

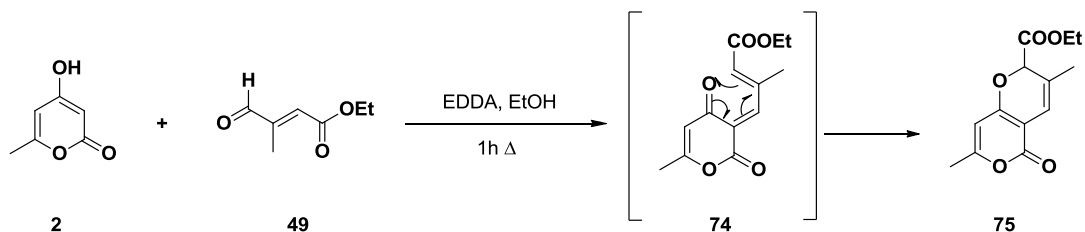
A 4-hidroxi-6-metil-2-piront (**2**) citrállal (**47**) és annak dimetil-acetálával (**48**) is reagáltattuk. A diemetil-acetállal végzett gyűrűzárási reakcióban lényegesen jobb kitermeléssel kaptuk meg a gyűrűzárt terméket (**72**), melyet a dimetil-acetál nagyobb reaktivitásával értelmeztünk. Két és félszeres mennyiség felesleg felett a reagens mennyiségének növelése nem járt számottevő hatással.

Kiindulási anyag	Reagens	Reagens mennyisége	Oldószer	Termék	Kitermelés %
1	47	1,5 ekv.	vízm. EtOH	71	-
		2,4 ekv.			30
2	47	1,5 ekv.	vízm. EtOH	72	23
	48	2,5 ekv.			70
		3,5 ekv.			72

24. ábra 1,3 diketonok reakciója citrállal

2.4. Gyűrűzárási reakciók etil-3-metil-4-oxokrotonáttal:

A citrál reagenshez hasonlóan α , β -telítetlen aldehid funkciós csoportot tartalmazó etil-3-metil-4-oxokrotonáttal (**49**) is elvégeztük a **2** kiindulási anyaggal.



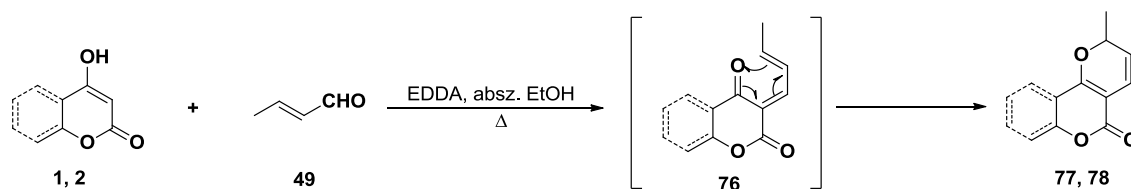
Kiindulási anyag	Reagens	Reagens mennyisége	Oldószer	Termék	Kitermelés %
2	49	1,2 ekv.	vízm. EtOH	75	99

25. 4-hidroxi-6-metil-2-piron (2) reakciója etil-3-metil-4-oxokrotonáttal (49)

A citráltól (47) eltérően a hetero Diels-Alder termék képződött (75) a C-4 oxigén részvételével. A Knoevenagel intermediernél a hetero Diels-Alder reakció feltételei így teljesülnek és a citronellához (45) hasonló módon valósul meg a gyűrűzáródás.

2.5 Gyűrűzárási reakciók α,β -telítetlen aldehidekkel:

A gyűrűzárási reakciókat egyszerű, α,β -telítetlen aldehidekkel is elvégeztük és ezek estében is a Knoevenagel kondenzációt hetero Diels-Alder reakció követte. A 1 és 2 krotonaldehiddel (49) való reakciója során közepes és jó hozammal izoláltuk a gyűrűzárt termékeket (77 és 78).



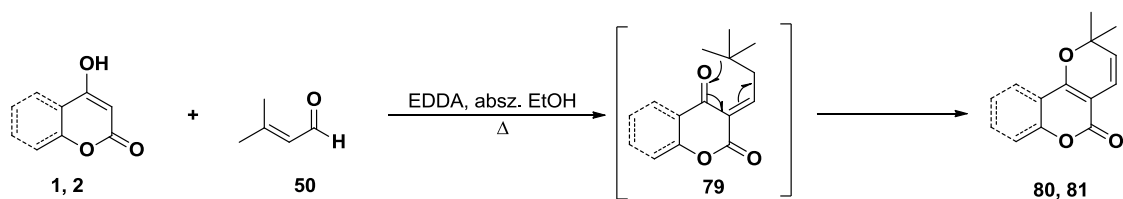
Kiindulási anyag	Reagens	Reagens mennyisége	Oldószer	Termék	Kitermelés %
1	49	1,2 ekv.	vízm. EtOH	77	23
		1,4 ekv.	vízm. toluol		51
2	49	1,3 ekv.	vízm. EtOH	78	23
		5,0 ekv.			70

26. ábra 1,3 diketonok reakciója krotonaldehiddel

A reagens mennyiségének a növelése itt is jó hatással volt a kitermelésre, ami azzal magyarázható, hogy a reflux hőmérsékleten a reagens bomolhat illetve kidesztillálhat a reakcióelegyből. Bombacsőben ennek ellenére nem végeztünk reakciókat.

Érdemes megemlíteni azt is, hogy a gyűrűzárás következtében egy kiralitáscentrum alakul ki a termékben.

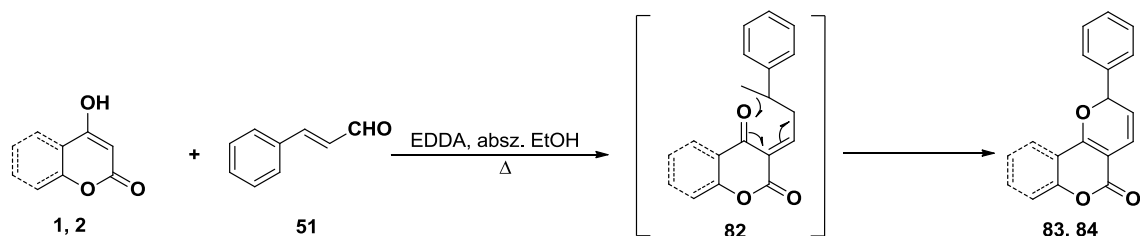
Hasonlóan 4-hidroxikumarinnak (1) és 4-hidroxi-6-metil-2-pironnak (2) 3-metil-2-butenallal (48) végzett gyűrűzárási reakciójában is sikerült a hetero Diels-Alder terméket (80, 81) kinyernünk. A termékek (80, 81) ebben az esetben akirálisak voltak.



Kiindulási anyag	Reagens	Reagens mennyisége	Oldószer	Termék	Kitermelés %
1	50	1,2 ekv.	vízm. EtOH	80	45
2	50	1,2 ekv.	vízm. EtOH	81	71

27. ábra 1,3-diketonok reakciója 3-metil-2-buténallal

Transz-fahéjaldehid (**46**) 1,3-diketonokkal, 4-hidroxikumarinnal (**1**) és 4-hidroxi-6-metil-2-pironnal (**2**) történő reakciójában az előző esethez hasonlóan a Knoevenagel-kondenzációt hetero Diels-Alder gyűrűzáródás követte. A gyűrűzárt termékeket gyenge és alacsony hozammal sikerült izolálnunk. Azt tapasztaltuk, hogy a **74** termék esetében azonos reagens mennyiség alkalmazásával a magasabb forráspontú toluolban végzett reakció esetén értünk el jobb kitermelést.



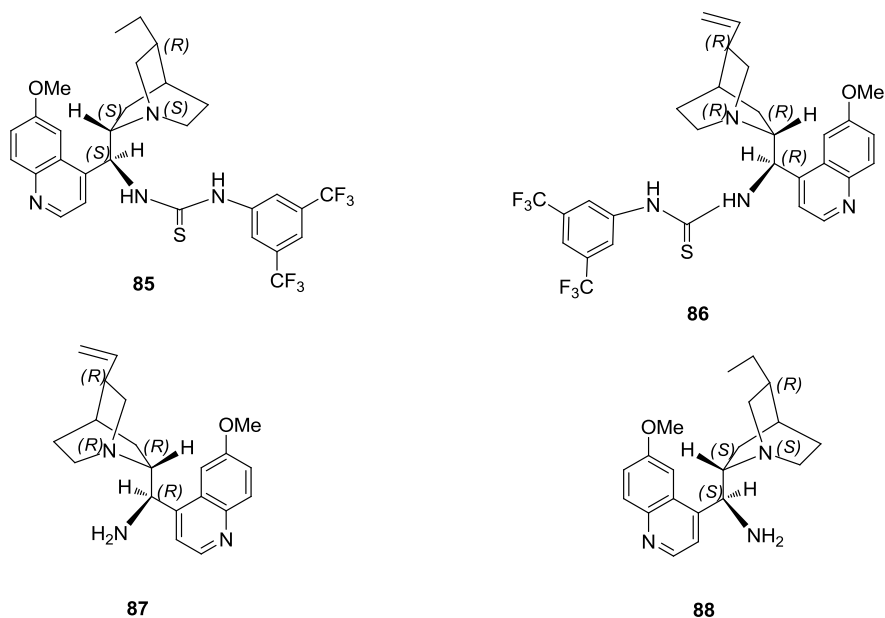
Kiindulási anyag	Reagens	Reagens mennyisége	Oldószer	Termék	Kitermelés %
1	51	1,2 ekv.	vízm. EtOH	83	7
2	52	1,0 ekv.	vízm. toluol	84	39
		1,0 ekv.	vízm. DKM		12

28. ábra 1,3 diketonok reakciója transz-fahéjaldehiddel

2.6. Kísérletek a gyűrűzárási reakciók enantioszelektívvé tételére

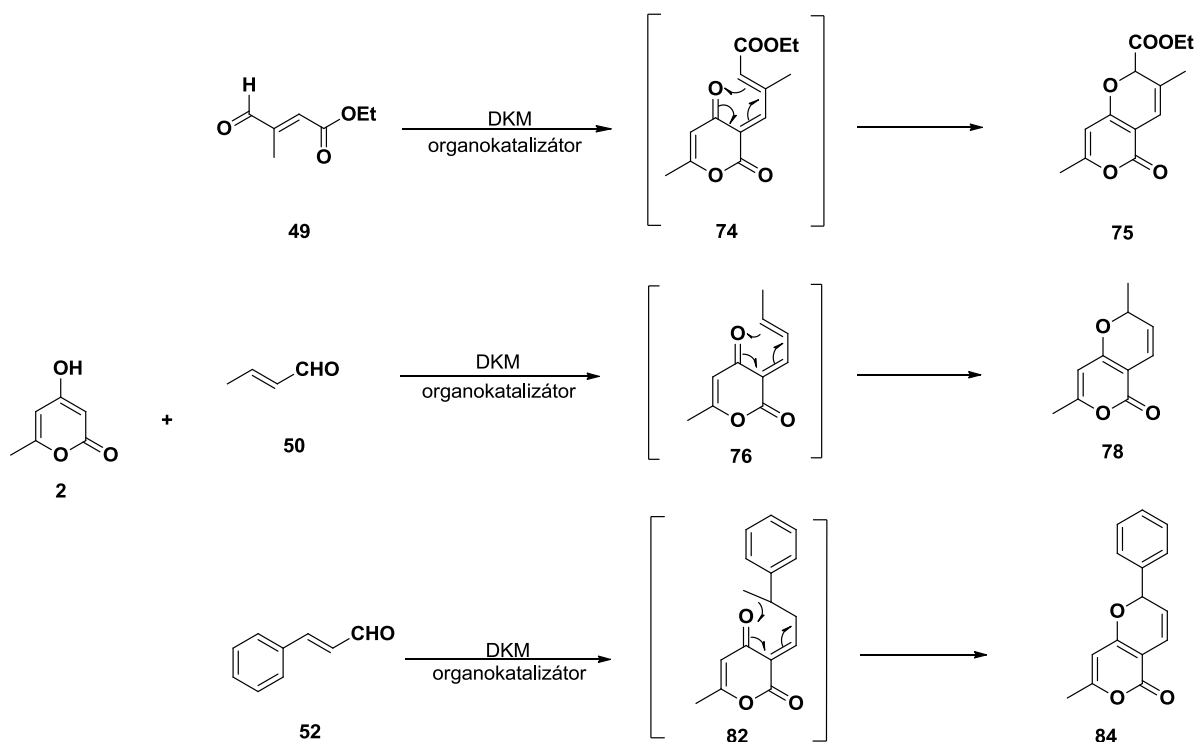
Kutatómunkánk során kísérletet tettünk a reakciók enantioszelektívvé tételére, azokban az esetekben, ahol a termék királis volt és amelyekhez az alább feltüntetett organokatalizátorokat használtuk, melyek közül az amino származékok kovalens, míg a tiokarbamid származékok nem-kovalens organokatalízist tesznek lehetővé.

A tiokarbamid típusú organokatalizátorok esetén a tiokarbamid NH-csoportjai elvben hidrogén kötést létesíthetnek a Knoevenagel intermediér H-kötés akceptor csoportjaival, ami enantioszelektivitást eredményezhet.



29. ábra Az alkalmazott organokatalizátorok

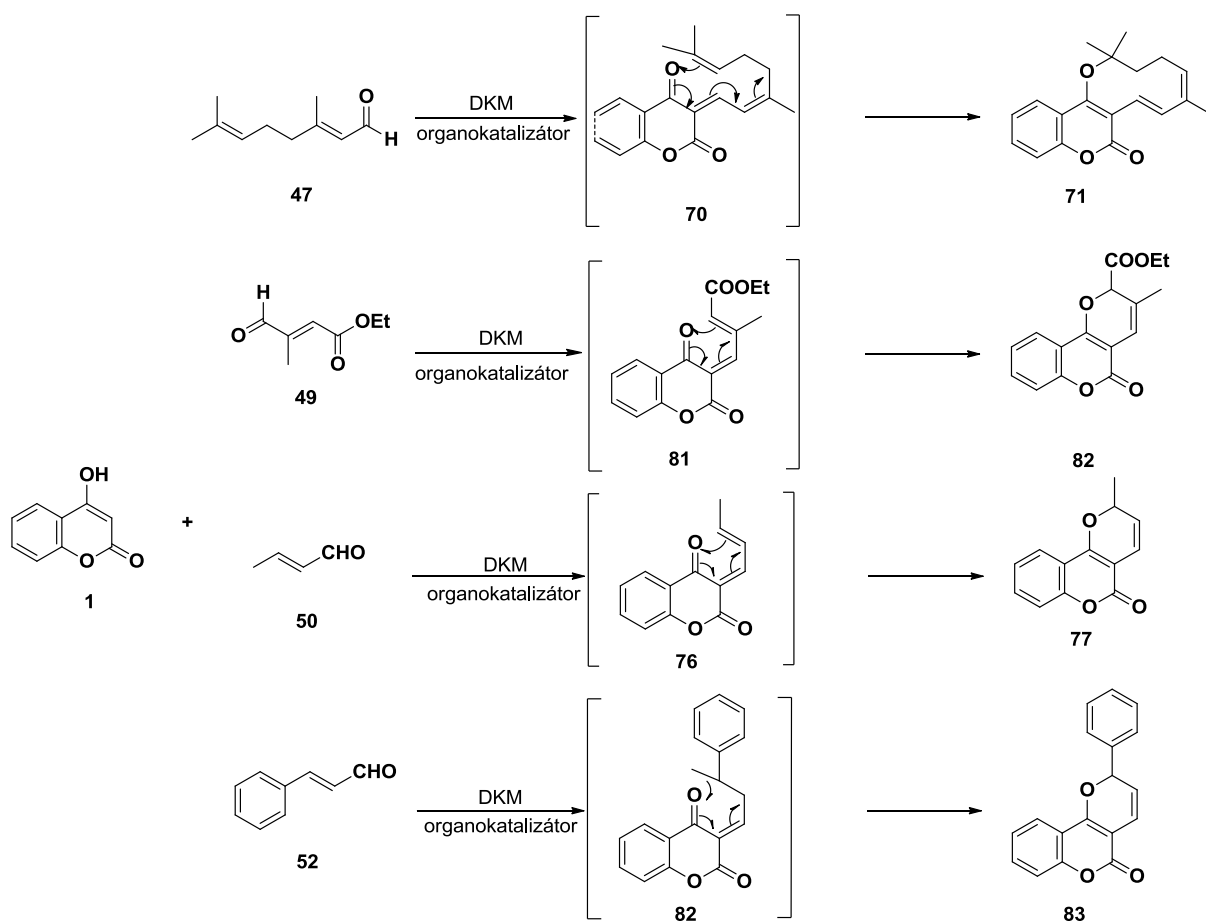
A reakciókat szobahőmérsékleten, toluolban, és diklórmetánban hajtottuk végre. de enantioszelektivitást, nem tapasztaltunk csak a racém vegyületeket sikerült izolálnunk. Az enantioszelektivitás vizsgálatához **75**, **77**, **78**, **83** és **84** származékok enantiomereit királis HPLC-n sikeresen elválasztottuk.



Reagens	Reagens mennyisége	Organo katalizátor	Oldószer	Termék	Kitermelés %
49	1,2 ekv.	87	vízm. DKM	75	41
		87			67
		88			52
		87	toluol		36
		87			65
		88			52
50	1,3 ekv.	86	DKM	78	21
		86	toluol		46
		86			42
		85			53
52	1,0 ekv.	86	vízm. DKM	84	42
		85			12
		86	toluol		38
		85			21

30. ábra 4-hidroxi-6-metil-2-pironnal (2) történő enantioszelektív reakciók

Megállapítható, hogy az organokatalizátorok jelenlétében a termékek közepes vagy alacsony hozammal keletkeztek, de enantioszelektivitást sem a kovalens sem a nem kovalens típusú organokatalizátorokkal nem tudtunk elérni.



Reagens	Reagens mennyisége	Organo katalizátor	Oldószer	Termék	Kitermelés %
47	1,1	86	vízm. toluol	71	77
		88			54
		86	vízm. DKM		71
		88			77
49	1,2	87	vízm. toluol	82	68
50	4	86	toluol	77	52
		86	vízm. DKM		60
	2,3	85			45
52	1,2	86	vízm. toluol	83	35
		85			45
		86	vízm. DKM		26
		85			53

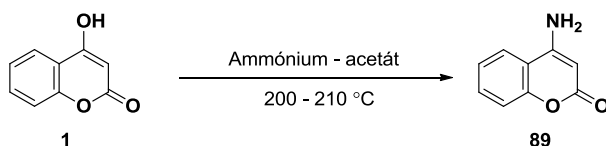
31. ábra 4-hidroxikumarin enantioszelektív reakciói

Hasonló eredményre jutottunk a 4-hidroxikumarin (**1**) kiindulási anyag esetében is.

A 4-hidroxikumarin (**1**) esetében az organokatalizátorokat (**85**, **86**) a citrál (**47**) reagenssel is kipróbáltuk, de csak a korábban EDDA-val kapott terméket (**71**) tudtuk izolálni.

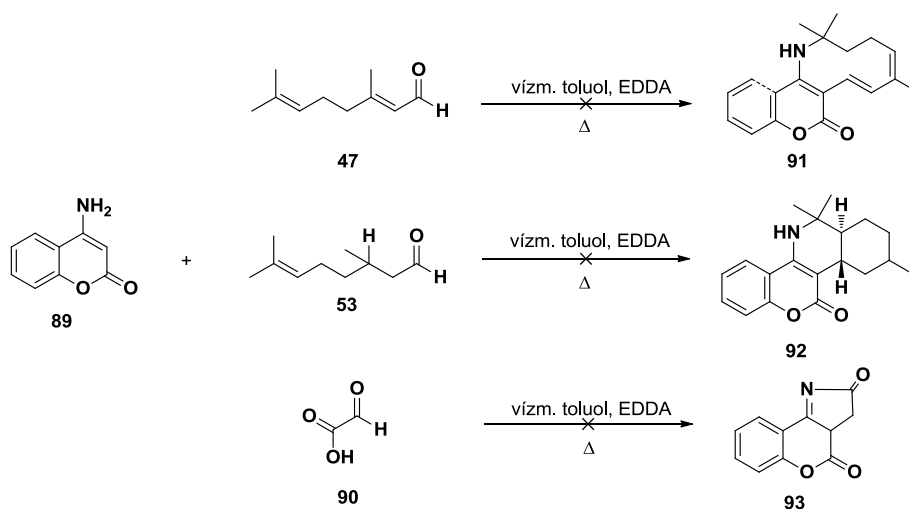
2.7. Kísérletek 4-aminokumarin gyűrűzárására telítetlen aldehidekkel:

Mivel 4-hidroxikumarinból (**1**) egy lépésben előállítható a 4-aminokumarin (**89**) ezért kísérletet tettünk a 4-aminokumarinból is telítetlen, alifás aldehidekkel végrehajtott gyűrűzárási reakciókra. (32. ábra)



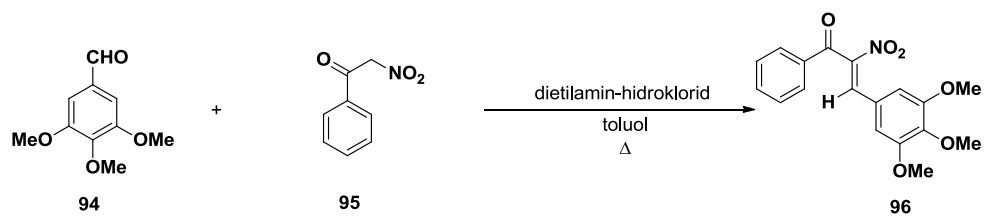
32. ábra 4-aminokumarin előállítása (**89**) 4-hidroxikumarinból (**1**)

A reakciókat elvégeztük citrállal (**47**), citronellállal (**53**) és glioixálsav monohidrátal is (**90**), de mind a három esetben komplex reakció elegyet kaptunk. A reakciókat vízmentes toluolban refluxáltattuk, bázisként EDDA-t (etilén-diamin-diacetát) használtunk.



33. ábra 4-aminokumarinnal megkísérelt gyűrűzárási reakciók

Knoevenagel-kondenzációval 3,4,5-trimetoxi-benzaldehidből (**94**) és benzoil-nitrometánból (**95**) olyan C-nukleofilt (**96**) állítottunk elő, amelyet majd a 4-hidroxikumarinnal (**1**) és a 4-aminokumarinnal (**89**) szándékozunk reagáltatni Michael addícióban.



34. ábra 3,4,5-trimetoxi-benzaldehyd és benzoil-nitrometán Knoevenagel kondenzációja

3. Kísérleti rész

3. 1. Általános kísérleti rész

Az olvadáspontokat Kofler olvadáspont mérővel határoztuk meg. Az NMR spektrumokat Bruker-AMX 500 (^1H : 500 MHz; ^{13}C : 125 MHz), Bruker WP 200 SY (^1H : 200 MHz; ^{13}C : 50 MHz), és Bruker Aspect 3000 (^1H : 360 MHz) spektrométerekkel vettük fel, belső standardként TMS-t használtunk. A kémiai eltolódások ppm egységekben vannak. Az optikai forgatást Perkin-Elmer 241 polariméterrel határoztuk meg. A CD spektrumokat J-810 spektropolariméterrel vettük fel, a CD spektrumok mdeg egységben lettek lemérve, és $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ [$1\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$]/ λ [nm] egységre normalizálva. Kieszelgel 60 F₂₅₄, 0.25 mm, Merk típusú szilikagéllel bevont lapokat használtunk a semipreparatív TLC elválasztásokhoz. A királis HPLC elválasztás Jasco HPLC rendszer segítségével történt, Chiralcel OD oszlopon (5 μm , 250 x 4.6 mm) és ugyanilyen típusú előtétkolonnát (5 μm , 50 x 4.6 mm) használva.

3.2. Részletes kísérleti rész:

2,2,6,11-tetrametil-3,4-dihidropirano[4,3-b]oxecin-9(2H)-on (72)

Kiizzított háromnyakú lombikba bemértünk 500 mg (3,96 mmol) (2)-t, amelyet feloldottunk 30 ml frissen vízmentesített etil-alkoholban. Hozzáadtunk 2,67 ml (11,89 mmol) citrál-dimetil-acetált (48) és 30 mg (0,16 mmol) EDDA-t, majd 3 órán át kevertetés mellett refluxáltattuk. A reakciót VRK-san követtük, amelyhez eluensként hexán : etil-acetát 3 : 1-et használtunk. A reakció lejátszódását követően az etil-alkoholt lepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens hexán : etil-acetát 6:1) . A termék tömege 742,4 mg (72 %), halvány sárga olaj.

^1H -NMR: (CDCl_3 , 360 MHz) δ : 1,41 (3H, s, C-6', CH_3); 1,66 (6H, dd, , C-2', CH_3); 1,69 (2H, m, C-3, CH_2); 2,06 (2H, d, $J=7,9$ Hz, C-4, CH_2); 2,21 (3H, s, C-11', CH_3); 5,07 (1H, m, C-5, CH); 5,31 (1H, d, $J=10,1$ Hz, C-8, CH); 5,78 (1H, s, C-12, CH); 6,42 (1H, d, $J=10,1$ Hz, C-7, CH).

¹³C NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 69,37 (C-4); 71,77 (C-11'); 74,86 (C-3); 90,98 (C-6'); 125,92 (C-12); 126,28 (C-8); 126,63 (C-12); 131,91 (C-7); 149,42 (C-6); 166,06 (C-12a); 172,62 (C-11); 172,84 (C-9); 213,68 (C-5).

3,6,6,9-tetrametil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidropirano-[4,3-c]izokromén-1(6H)-on (61)

Kiizzított három nyakú lombikba bemértünk 500 mg (3,96 mmol) (2)-t, amelyet feloldtunk 30 ml vízmentesített etanolban. Hozzáadtunk az 1,5 ml (7,92 mmol) (S)-citronellált (45) és 30 mg (0,16 mmol) EDDA-t. A reakciót VRK-san követtük, amely során eluensként kloroform : metanol 8:1-et használtunk. A reakció lejátszódását követően, az etanolt lepároltuk, majd az 1,4 g sárgásbarna olajos nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens először toluol : etil-acetát 6:1 majd hexán : etil-acetát 6:1). A termék tömege 403 mg (39 %), fehér por. O.p: 116-118 °C.

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 0,58 (1H, q, J=10,8 Hz; C-9, CH); 0,94 (3H; d, J=7,2 Hz, C-6', CH₃); 1,11 (3H, s, C-6'', CH₃); 1,38 (3H, s, C-9', CH₃); 1,56 (2H, m, C-7, CH₂); 1,81 (2H, m, C-8, CH₂); 2,21 (3H, s, C-3', CH₃); 2,21 (1H, dd, J=3,6 Hz, C-6a, CH); 3,10 (1H, dd, J=1,4 Hz, C-10a, CH).

¹³C NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 19,57 (C-3'); 22,25 (C-9'); 27,10 (C-6'); 27,48 (C-7); 32,18 (C-9); 33,50 (C-10a); 35,22 (C-8); 37,00 (C-10); 80,72 (C-6); 100,55 (C-10b); 100,79 (C-4); 159,94 (C-3); 163,66 (C-4a); 163,99 (C-1).

Etil 3,7-dimetil-5-oxo-2,5-dihidropirano[4,3-b]pirán-2-carboxilát (75)

Háromnyakú lombikba bemértünk 100 mg (0,79 mmol) (2)-t, amelyet feloldottunk 15 ml etanolban. Ezt követően hozzáadtunk 135 mg (0,95 mmol) etil-3-metil-4-oxokrotonátot (49) illetve 30 mg (0,16 mmol) EDDA-t. A reakcióelegyet 1 órán át forraltuk. A reakciót VRK-san, hexán : etil-acetát 3:2-ben követtük. A reakció végbemenetelét követően az etanolt rotációs bepárló segítségével lepároltuk. A 252,2 mg nyersterméket oszlopkromatográfiás tisztításnak vetettük alá (eluens hexán : etil-acetát 3:2). A termék tömege 195,8 mg (99 %), krém színű kristály. O.p: 116-117 °C

Organokatalizátort alkalmazva:

Háromnyakú lombikba bemértünk 100 mg (0,79 mmol) (2)-t, amelyet feloldottunk 15 ml vízmentes diklórmétánban. Ezt követően hozzáadtunk 135 mg (0,95 mmol) etil-3-metil-4-

oxokrotonátot (**51**) illetve 10 mg organokatalizátort (**87**). A reakcióelegyet 1 héten át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakciót VRK-san, hexán : etil-acetát 3:2-ben követtük. A reakció végbemenetelét követően az diklórmétánt rotációs bepárló segítségével lepároltuk. A 152 mg nyersterméket oszlopkromatográfiás tisztításnak vetettük alá (eluens hexán : etil-acetát 2:3). A termék tömege 132 mg (67 %) krém színű kristály. O.p:116-117 °C

¹H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,27 (5H, dd, J=7,5 Hz , J=5,0 Hz, C-2, CH₂, CH₃); 1,99 (3H, d, J=43,5 Hz , C-3, CH₃); 2,24 (3H, s, C-7, CH₃); 5,19 (1H, s, C-2, CH); 5,95 (1H, s, C-8, CH); 6,31 (1H, s, C-4, CH)

¹³C NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ: 14,01 (CH₂CH₃) ; 19,74 (C-3'); 20,12 (C-7'); 61,81 (-OCH₂); 77,57 (C-2); 99,23 (C-4a); 99,46 (C-8); 114,99 (C-4); 123,32 (C-3); 161,98 (C-5); 162,40 (C-8a); 162,70 (C-7); 167,77 (C-2').

2,7-dimetilpirano[4,3-b]-pirán-5(2H)-on (78)

Háromnyakú lombikba bemértünk 400 mg (3,17 mmol) (**2**)-t, amelyet feloldottunk 30 ml etil-alkoholban. Hozzáadtunk 1,31 ml (15,86 mmol) krotonaldehidet (**50**) és 30 mg (0,16 mmol) EDDA-t, amelyet 24 órán szobahőmérsékleten kevertettünk. A reakciót VRK-san követtük, amelyhez eluensként kloroform : metanol 4:1-et használtunk. A reakció lejátszódását követően az etil-alkoholt lepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens hexán : etil-acetát 1:1). A termék tömege 460,9 mg (81 %) barna olaj.

Organokatalizátort alkalmazva:

Háromnyakú lombikba bemértünk 100 mg (0,793 mmol) (**2**)-t, amelyet feloldottunk 10 ml vízmentes diklórmétánban. Hozzáadtunk 0,085 ml (1,803mmol) krotonaldehidet (**50**) és 10 mg organokatalizátort (**87**), amelyet 48 órán át szobahőmérsékleten kevertettünk. A reakciót VRK-san követtük, amelyhez eluensként kloroform : metanol 4 : 1-et használtunk. A reakció lejátszódását követően a diklórmétánt lepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens kloroform : metanol 19:1). A termék tömege 75 mg (53 %) barna olaj.

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 1,45 (3H, d, J=6,48 Hz, C-2, CH₃); 2,20 (3H, d, J=11,5 Hz, C-10, CH₃); 5,11 (1H, m, C-2, CH); 5,41(1H, dd, J=13,3 Hz, C-3, CH); 5,78 (1H, s, C-8, CH); 6,42 (1H, d, J=10,8 Hz, C-4, CH).

¹³C NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 20,12 (C-2'); 21,70 (C-7'); 73,98 (C-2); 100,02 (C-8); 117,55 (C-4); 120,82 (C-3); 162,56 (C-5).

2,2,7-trimetilpirano[4,3-b]-pirán-5(2H)-on (81)

Háromnyakú lombikba bemértünk 400 mg (3,17 mmol) (2)-t, amelyet feloldottunk 20 ml etanolban. Ezt követően hozzáadtunk 0,37 ml (9,80 mmol) 3-metil-2-butenalt (51) illetve 30 mg (0,16 mmol) EDDA-t. A reakcióelegyet 1 h hosszat forraltuk. A reakciót VRK-san, kloroform : metanol 2 : 1-ben követtük. A reakció végbemenetelét követően az etanolt rotációs bepárló segítségével lepároltuk. Az 580 mg nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, (eluens hexán : etil-acetát 2 : 3). A termék tömege 220 mg (71 %) világosbarna olaj.

¹H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,45 (6H, s, C-2, CH₃); 2,08 (3H, d, J=20,5 Hz, C-7, CH₃); 3,64 (1H, d, J=10 Hz, C-3, CH); 5,77 (1H, s, C-8, CH); 6,38 (1H, d, J=10 Hz, C-4, CH).

¹³C NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 18,26 (C-7'); 26,61 (C-2', C-2''); 80,42 (C-2); 96,80 (C-4a); 98,50 (C-8); 114,29 (C-4); 123,00 (C-3); 160,51 (C-5).

3,6,6,9-tetrametil-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[d]pirano[4,3-b]pirán-1-on (67)

Háromnyakú lombikba bemértünk 400 mg (3,17 mmol) (2)-t, amelyet feloldottunk 15 ml etanolban. Ezt követően hozzáadtunk 0,63 ml (3,80 mmol) 2,6-dimetil-5-heptenalt (46) illetve 30 mg (0,16 mmol) EDDA-t. A reakcióelegyet forraltuk. A reakciót VRK-san, hexán : etil-acetát 3 : 2-ben követtük. A reakció végbemenetelét követően az etanolt rotációs bepárló segítségével lepároltuk. Az 471 mg nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens hexán : etil-acetát 3 : 2) . Az oszlopkromatográfiás tisztítás során 250 mg keverék frakciót kaptunk, amelyet újra tisztítottunk. Halványsárga kristály (45 %). O.p= 106-107 °C

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 1,18 (3H, s, C-9', CH₃); 1,42 (3H, s, C-6', CH₃); 1,44 (3H, t, J=3,6 Hz, C-6'', CH₃); 1,69 (1H, d, J=12,2 Hz, C-6a, CH); 2,12 (3H, s, C-3', CH₃); 5,64 (1H, d, J= 3,6 Hz, C-4, CH).

¹³C NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 19,45 (C-9'); 20,31 (C-3'); 23,30 (C-6'); 25,08 (C-7); 28,16 (C-6''); 33,93 (C-8); 35,58 (C-9); 42,32 (C-9a); 52,92 (C-6a); 81,97 (C-6); 100,46 (C-4); 100,96 (C-9b); 159,60 (C-3); 163,42 (C-4a); 164,56 (C-1).

3,6,6,9-tetrametil-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[d]pirano[2,3-b]pirán-1-on (69)

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz) 1,10 (2H, d, J=3,6 Hz, C-8, CH₂); 1,21 (3H, d, J=,6,8 Hz, C-9', CH₃); 1,30 (3H, s, C-6'', CH₃); 1,43 (3H, s, C-6', CH₃); 1,48 (2H, d, J=3,6 Hz, C-8, CH₂); 1,81 (2H, m, C-7, CH₂); 2,18 (3H, s, C-3', CH₃); 2,21 (1H, d, J=7,2 Hz, C-6a, CH); 2,30 (1H, m, C-9, CH); 2,70 (1H, dd, J=2,2 Hz, C-9a, CH); 5,94 (1H, s, C-2, CH).

¹³C NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 18,94 (C-9); 22,55 (C-3'); 25,28 (C-6'); 26,03 (C-7); 26,63 (C-6''); 32,39 (C-8); 38,22 (C-9); 40,06 (C-9a); 46,39 (C-6a); 82,54 (C-6); 101,93 (C-9b); 112,65 (C-2); 159,89 (C-4a); 161,59 (C-3); 180,63 (C-1).

7-metil-2-fenilpirano[4,3-b]pirán-5(2H)-on (84)

Háromnyakú lombikba bemértünk 100 mg (0,793 mmol) (2)-t, amelyet feloldottunk 10 ml toluolban. Ezt követően hozzáadtunk 0,095 ml (0,76 mmol) transz-fahéjaldehidet (52) illetve 10 mg (0,05 mmol) EDDA-t. A reakcióelegyet 2 h hosszat forraltuk. A reakciót VRK-san, toluol : etil-acetát 4 : 1-ben követtük. A reakció végbemenetelét követően a toluolt rotációs bepárló segítségével lepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, ahol eluensként toluol : etil-acetát 4 : 1-et használtunk. A termék tömege 75 mg (39 %) sötét narancssárga olaj.

Organokatalizátort alkalmazva:

Háromnyakú lombikba bemértünk 100 mg (0,793 mmol) (2)-t, amelyet feloldottunk 10 ml vízmentes dikórmétánban. Ezt követően hozzáadtunk 0,1 ml (0,793 mmol) transz-fahéjaldehidet (52) illetve 10 mg organokatalizátort (86). A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót VRK-san, toluol : etil-acetát 4 : 1-ben követtük. A reakció végbemenetelét követően a diklórmétánt rotációs bepárló segítségével lepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, (eluens toluol : etil-acetát 1 : 1). A termék tömege 80 mg (42 %) sötét narancssárga olaj.

¹H-NMR:(CDCl₃ 360 MHz) δ: 2,19 (3H, d, J=7,2 Hz, C-7'', CH₃); 5,56 (1H, dd, J=3,6 Hz, C-3, CH); 5,98 (1H, dd, J=3,6 Hz, C-4, CH); 6,64 (2H, dd, J=0,72 Hz, C-2, CH); 7,51 (1H, d, J=10,8 Hz, C-6', CH) 7,68 (2H, dd, J=1,1 Hz, C-51, C-7', CH); 8,17 (1H, d, J=10,8 Hz, C-8', CH); 8,43 (1H, dd, J=8,6 Hz, C-4', CH).

¹³C NMR: (CDCl₃ 360 MHz) δ: 20,15 (C-7''); 79,06 (C-2); 98,13 (C-4a); 99,93 (C-8); 118,00 (C-4); 128,14 (C-4', C-8'); 129,13 (C-5', C-7'); 129,33 (C-6'); 131,78 (C-3); 139,16 (C-3'). 162,09 (C-8a); 162,88 (C-5); 164,04 (C-7).

2,2,6-trimetil-3,4-dihidrooxecino[3,2-c]kromén-9(2H)-on (71)

Háromnyakú lombikban 500 mg (3,13 mmol) (1)-t 45 ml etanolban oldottunk. Hozzáadtunk 1,3 ml (7,6 mmol) citrált (47) majd 30 mg EDDA-t (0,16 mmol), majd 3 órán át kevertettük szobahőmérsékleten aztán 3 órán át forraltuk. A reakciót VRK-san követtük, eluensként hexán : etil-acetát 3:1-et használtunk. A reakció lejátszódását követően az etanolt rotációs bepárlóval lepároltuk. A szerves fázist izzított MgSO₄-tal szárítottuk, majd szűrtük és bepároltuk. A nyerstermékként kapott (274 mg) olajat oszlopkromatográfiával tisztítottuk, ekkor eluensként hexán : etilacetát 5:1-et alkalmaztunk. A termék tömege 161 mg (30 %), halvány rózsaszín olaj.

Organokatalizátort alkalmazva:

Háromnyakú lombikban 100 mg (0,616 mmol) (1)-t 15 ml vízmentes toluolban oldottuk. Hozzáadtunk 0,2 ml (1,16 mmol) citrált (47) majd 10 mg organokatalizátort (86), majd 24 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakciót VRK-san követtük, eluensként kloroform : metanol 8:1-et használtunk. A reakció lejátszódását követően a toluolt rotációs bepárlóval lepároltuk, a nyersterméket diklórmétánban oldottuk, és vízzel mostuk. A szerves fázist izzított MgSO₄-on szárítottuk, majd szűrtük és bepároltuk. A nyerstermékként kapott (405 mg) olajat oszlopkromatográfiás tisztításnak vetettük alá, (eluens hexán : aceton 25:1). A termék tömege 141 mg (77 %), halvány narancssárga olaj.

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 1,53 (6H, d, J=10,8 Hz, C-2', CH₃); 1,61 (3H, s, C-6', CH₃); 1,74 (2H, m, C-3, CH₂); 2,14 (2H, dd, J=7,7 Hz, J=7,2 Hz, C-4, CH₂); 5,08 (1H, t, J=7,2 Hz, J=6,8 Hz, C-5, CH); 5,47 (1H, d, J=10,4 Hz, C-8, CH); 6,58 (1H, d, J=10,1 Hz, C-7, CH); 7,28 (2H, m, C-11, C-13, CH); 7,52 (1H, m, C-12, CH); 7,80 (1H, d, J=7,6 Hz, C-14, CH).

¹³C NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 17,54 (C-6'); 22,48 (C-4); 25,51 (C-2'); 27,48 (C-2''), 41,71 (C-3); 83,11 (C-2); 99,84 (C-8a); 115,39 (C-14a); 116,63 (C-11); 117,16 (C-13); 122,57 (C-14); 123,31 (C-7); 123,88 (C-12); 125,00 (C-8); 131,95 (C-6); 132,14 (C-5); 153,07 (C-10a); 158,96 (C-9); 160,83 (C-14b).

2-metilpirano[3,2-c]kromén-5(2H)-on (77)

Előzetesen kiizzított háromnyakú lombikban 100 mg (0,616 mmol) (1)-t 10 ml vízmentes toluolban oldottuk. Hozzáadtunk 0,07 ml (0,85 mmol) krotonaldehidet (50) majd 10 mg EDDA-t (0,05 mmol), majd 1 órán át, reflux hőmérsékleten kevertettük. A reakciót VRK-san követtük, eluensként hexán : etil-acetát 4:1-et használtunk. A reakció lejátszódását követően a vízmentes toluolt lepároltuk. A nyerterméket etil-acetátban oldottuk, és vízzel mostuk. A szerves fázist izzított MgSO₄-on szárítottuk, majd szűrtük és bepároltuk. A nyertermékként kapott (130 mg) olaj terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, ekkor eluensként hexán : etil-acetát 4:1-et alkalmaztunk. A termék tömege 67 mg (51 %), sárga olaj.

Organokatalizátort alkalmazva:

Kiizzított háromnyakú lombikban 100 mg (0,616 mmol) (1)-t 10 ml vízmentes diklórmetánban oldottuk. Hozzáadtunk 0,2 ml (2,46 mmol) krotonaldehidet (50) majd 10 mg organokatalizátort (86) majd 24 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót VRK-san követtük, eluensként toluol : etil-acetát 4:1-et használtunk. A reakció lejátszódását követően a diklórmetánt lepároltuk. A nyerterméket diklórmetánban oldottuk, és vízzel mostuk. A szerves fázist izzított MgSO₄-on szárítottuk, majd szűrtük és bepároltuk. A nyertermékként kapott olaj terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens toluol : etil-acetát 4:1) . A termék tömege 79 mg (60 %), sárga olaj.

¹H-NMR: (CDCl₃ , 500 MHz) δ: 1,55 (3H, dd, J= 7 Hz , C-2', CH₃); 5,30 (1H, m, C-2, CH); 5,58 (1H, dd, J=10,0 Hz, J=3,5 Hz, C-3, CH); 6,58 (1H, dd, J=1,5 Hz, 10,0 Hz, C-4, CH); 7,28 (2H, m, C-7, C-9, CH); 7,52 (1H, m, C-8, CH); 7,78 (1H, dd, J=1,5 Hz, C-10, CH)

¹³C NMR: (CDCl₃ , 500 MHz) δ: 21,73 (C-2'); 74,30 (C-2); 100,75 (C-4a); 115,19 (C-10a); 116,63 (C-7); 117,92 (C-4); 122,15 (C-9); 122,63 (C-10); 123,93 (C-3); 132,09 (C-8); 153,07 (C-7a); 159,27 (C-5); 160,71 (C-10b).

2,2-dimetilpirano[3,2-c]kromén-5(2H)-on (80)

Háromnyakú lombikban 200 mg (1,2 mmol) (1)-t 15 ml etanolban oldottuk. Hozzáadtunk 0,24 ml (1,5 mmol) 2,6-dimetil-5-heptenalt (51) majd 30 mg EDDA-t (0,16 mmol), és 24 órán át forraltuk. A reakciót VRK-san követtük, eluensként hexán : etil-acetát 3:2-t használtunk. A reakció lejátszódását követően az etanolt rotációs bepárlóval lepároltuk. A nyertermékként

kapott (451 mg) olajat oszlopkromatográfiával tisztítottuk, ekkor eluensként hexán : etil-acetát 3:2 - t alkalmaztunk. A termék tömege 118 mg (61 %) fehér kristály. O.p: 87 – 88 °C

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 1,557 (6H, s, C-2, CH₃); 5,551-5,523 (1H, d, J=10,08, C-3, CH); 6,559-6,531 (1H, d, J=10,08, C-4, CH); 7,312-7,279 (2H, dd, J=11,88, C-7, C-9, CH); 7,546-7,503 (1H, t, J=15,48, CH); 7,817-7,795 (1H, s, J=7,92, C-10, CH)

¹³C NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ: 28,52 (C-2'·2); 80,50 (C-2); 100,20 (C-4a); 109,95 (C-7); 115,50 (C-10a); 116,66 (C-3); 122,67 (C-9); 123,90 (C-10); 126,12 (C-4); 132,00 (C-8); 153,10 (C-6a); 158,75 (C-10b), 160,87 (C-5).

(3aR,11aR)-3,11,11-trimetil-3,3a,11,11a-tetrahidro-1H-ciklopenta[4,5]pirano[3,2-c]kromén-4(2H)-on (65)

Háromnyakú lombikban 200 mg (1,2 mmol) **(1)**-t 15 ml etanolban oldottuk. Hozzáadtunk 0,24 ml (1,5 mmol) 2,6-dimetil-5-heptenalt **(46)** majd 30 mg EDDA-t (0,16 mmol), majd 24 órán át forraltuk. A reakciót VRK-san követtük, eluensként hexán : etil-acetát 3 : 2-t használtunk. A reakció lejátszódását követően az etanolt rotációs bepárlóval lepároltuk.. A nyertermékként kapott (451 mg) olajat oszlopkromatográfiával tisztítottuk, ekkor eluensként hexán : etil-acetát 3 : 2 - t alkalmaztunk. A termék tömege 118 mg (34 %), tört fehér színű kristály. O.p: 106-107 °C

¹H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,29 (3H, d, J=17,5 Hz, C-5', CH₃); 1,53 (6H, dd, J=5Hz, C-2', 2 CH₃); 1,71 (2H, m, C-4, CH₂); 1,92 (2H, m, C-3, CH₂); 2,13 (1H, m, C-2a, CH); 2,17 (1H, dd, J=7Hz, C-5a, CH); 7,24 (2H, m, C-8, C-10, CH); 7,46 (1H, t, J=7 Hz, C-9, CH); 7,79 (1H, dd, J=1,5 Hz, C-11, CH).

¹³C NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ: 20,66 (C-5'); 23,63 (C-2'); 25,20 (C-3); 28,36 (C-2'); 34,23 (C-4); 35,74 (C-5); 43,22 (C-5a); 53,20 (C-2a); 82,73 (C-2); 104,03 (C-5b); 116,14 (C-8); 123,10 (C-11); 123,25 (C-10); 131,09 (C-9); 152,55 (C-7a); 159,50 (C-11a); 161,66 (C-6)

2-fenilpirano[3,2-c]kromén-5(2H)-on (83)

Háromnyakú lombikba bemértünk 100 mg (0,616 mmol) **(1)**-t, amelyet feloldottunk 10 ml vízmentes etanolban. Ezt követően hozzáadtunk 0,095 ml (0,76 mmol) transz-fahéjaldehidet **(52)** illetve 15 mg EDDA-t (0,08 mmol). A reakcióelegyet 2 napon át forraltuk. A reakciót VRK-san, kloroform : metanol 9:1-ben követtük. A reakció végbemenetelét követően a toluolt rotációs bepárló segítségével lepároltuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, (eluens kloroform : metanol 9 : 1). A termék tömege 12 mg (7 %) sötét narancssárga olaj.

Organokatalizátort alkalmazva:

Háromnyakú lombikba bemértünk 100 mg (0,616 mmol) (1)-t, amelyet feloldottunk 10 ml vízmentes toluolban. Ezt követően hozzáadtunk 0,095 ml (0,76 mmol) transz-fahéjaldehidet (52) illetve 10 mg organokatalizátort (85). A reakcióelegyet 7 napon át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót VRK-san, kloroform : metanol 9:1-ben követtük. A reakció végbemenetelét követően a toluolt rotációs bepárló segítségével lepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, (eluens kloroform : metanol 9 : 1). A termék tömege 76 mg (45 %) sötét narancssárga olaj.

¹H-NMR: (DMSO, 360 MHz) δ : 5,70 (1H, dd, J=1,8 Hz, C-3, CH); 6,28 (1H, d, J=16,2 Hz, C-2, CH); 6,78 (1H, dd, J=6,1 Hz, C-4, CH); 7,15 (1H; d, J=7,2 Hz, C-6, CH); 7,32 (2H, dd, J=7,2 Hz, C-9, C-7, CH); 7,49 (3H, t, J= 7,6 Hz, C-7', C-5', C-8, CH); 7,87 (2H, d, J=8,3 Hz, C-4', C-8', CH).

¹³C NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ : 79,20 (C-2); 100,61 (C-4a); 115,06 (C-10a); 117,72 (C-7); 118,38 (C-9); 120,12 (C-4); 122,79 (C-10); 127,3 (C-4', C-8'); 128,92 (C-6'); 129,17 (C-5', C-7'); 129,48 (C-3); 132,23 (C-4'); 135,23 (C-3); 153,20 (C-6a); 158,8 (C-5); 160,65 (C-10b).

Etil-3-metil-5-oxo-2,5-dihidropirano[3,2-c]kromén-2-karboxilát (82)***Organokatalizátort alkalmazva:***

Háromnyakú lombikban 100 mg (0,616 mmol) (1)-t 15 ml toluolban oldottuk. Hozzáadtunk 105 mg (0,744 mmol) etil-3-metil-4-oxokrotonátot (49) és 10 mg kinidin-amin organokatalizátort (87), majd 1 órán át 40°C-on. A reakciót VRK-san követtük, eluensként hexán : etil-acetát 3:2-t használtunk. A reakció lejátszódását követően a toluolt rotációs bepárlóval lepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, (eluens hexán : etil-acetát 3:2). A termék tömege 120,4 mg (68 %), fehér kristály. O.p: 118-120 °C

¹H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1,24 (3H, t, J=7 Hz, O-CH₂CH₃, CH₃); 2,15 (3H, d, J=1,5 Hz, C-3', CH₃); 3,77 (2H, s, O-CH₂, CH₂); 6,48 (2H, d, C-4, CH₂); 7,28 (2H, m, C-7, C-9, CH); 7,52 (1H, m, C-8, CH); 7,83 (1H, dd, J=1 Hz, C-10, CH).

¹³C NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ : 14,09 (CH₂CH₃); 19,92 (C-3'); 61,91 (O-CH₂); 77,75 (C-2); 101,74 (C-4a); 114,75 (C-10a); 115,37 (C-7); 116,61 (C-4); 122,73 (C-9); 124,18 (C-10); 125,18 (C-3); 132,03 (C-8); 152,86 (C-6a); 157,53 (C-5); 160,51 (C-10b); 167,65 (C-2').

Általános recept 4-aminokumarin (89) előállítására:

Háromnyakú lombikba bemértünk 2000 mg (12,42 mmol) (89)-et, amelyhez hozzáadtunk 1960 mg ammónium-acetátot. A reakció elegyet 200-210 °C-on melegítettük 30 percig. A reakciót VRK-val követtük kloroform : metanol 8:1 arányú elegyét használtuk. A reakció lejátszódását követően az olvadékot hagytuk lehűlni, majd a szilárd elegyet etil-acetáttal mostuk. A kivált tört fehér színű kristályokat G-4es zsugorított üvegszűrőn leszűrtük.

A termék tömege: 1,22 g (61 %) tört fehér kristály. O.p: 233-235 °C.

¹H-NMR: (DMSO, 360 MHz) δ : 5,23 (1H, s, C-3, CH); 7,29 (2H, t, J=7,56 Hz, C-6, C-8, CH); 7,57 (1H, m, C-7, CH); 7,98 (1H, d, J=7,56 Hz, C-5, CH).

(Z)-2-nitro-1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-én-1-on (96)

Háromnyakú lombikban 200 mg (1,02 mmol) 3,4,5-trimetoxi-benzaldehydet (94) 15 ml toluolban oldottuk. Hozzáadtunk 170 mg (1,02 mmol) benzoil-nitrometánt (95) és 30 mg dietilamin-hidrokloridot és forraltuk.. A reakciót VRK-san követtük, eluensként toluol : etil-acetát 5:1-et használtunk. A reakció lejátszódását követően a toluolt rotációs bepárlóval lepároltuk, majd 5 %-os sósavoldattal majd telített NaHCO₃ oldattal mostuk a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk. A bepárlás után a nyersterméket dietil-éterrel dörzsöltük el, a kiváló sárga kristályokat zsugorított üvegszűrőn leszűrtük. A termék tömege 105 mg (30 %), sárga kristály. O.p: 124-125 °C

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ : 3,65 (6H, s, C-3', C-5', CH₃); 3,84 (3H, s, C-4', CH₃); 6,63 (2H, s, C-2', C-6', CH); 7,50 (2H, t, J=7,92 Hz, C-3'', C-5'', CH); 7,64 (1H, t, J=7,2 Hz, C-4'', CH); 7,98 (2H, d, J=7,2 Hz, C-2'', C-6'', CH); 8,25 (1H, s, C-3, CH).

¹³C NMR: (CDCl₃, 360 MHz) δ : 55,93 (3'C-OMe, 5'C-OMe); 60,92 (4'C-OMe); 108,68 (C-2', C-6'); 129,12 (C-3'', C-5''); 129,33 (C-2'', C-6''); 134,98 (C-4''); 135,13 (C-1''); 137,37 (C-3); 141,76 (C-4'); 143,80 (C-2); 153,28 (C-3', C-5'); 188,46 (C-1).

4. Összefoglalás:

A 4-hidroxikumarin váz (**1**) számos természetes valamint szintetikus anyagban megtalálható, melyek számos képviselője, jelentős aktivitást mutat,-például antikoaguláns rákellenes, vírusellenes és baktériumölő.

Kutatómunkánk céljából tüztük ki oxigén tartalmú heterociklusos vegyületek előállítását domino reakcióban, 4-hidroxikumarinból (**1**) és 4-hidroxi-6-metil-2-pironból (**2**), mint C-nukleofilekből kiindulva telítetlen alifás aldehidekkel reagáltatva. A reakciók során vizsgáltuk, hogy milyen reakciókaszád megy végbe a reagensek és a reakciókörülmények változtatásával.

A 4-hidroxi-6-metil-2-piron (**2**) (S)-citronellállal történő reakciója esetén a várt három gyűrűzárt termék (**61-63**) közül csak a **61**-es származékot tudtuk izolálni 39 %-os hozammal. Ebben az esetben az intramolekuláris hetero Diels-Alder reakció a C-4 oxigénnel volt preferált.

Hasonló mechanizmus szerint ment végbe a gyűrűzáródás a kiindulási vegyületeknek **1** és **2** a 2,6-dimetil-5-heptanallal (**46**) és az intramolekuláris hetero Diels-Alder gyűrűzárási reakció eredményeként a D gyűrű öttagú lett. A **2** kiindulási vegyülettel történő reakcióban melléktermékként a **69**-es terméket is izoláltuk, melynél a lakton karbonil oxigén vett részt a gyűrűzárási folyamatban.

A citrál (**47**) és annak dimetil-acetáljával (**48**) történő gyűrűzárásában a karbonil szénhez α -helyzetben kapcsolódó szén-szén kettős kötés miatt elektrociklizációval jön létre a tíztagú heterociklust tartalmazó termék. A citrál dimetil-acetáljának nagyobb reaktivitása miatt jobb hozammal állítottuk elő a **71**-es terméket mint citrált (**47**) alkalmazva.

A 4-hidroxi-6-metil-2-pironnak (**2**) és etil-3-metil-4-oxokrotonátnak a reakciójával hetero Diels-Alder gyűrűzárással kiváló hozammal állítottuk elő a **75**-ös terméket

A gyűrűzárási reakciókat egyszerű, α,β -telítetlen aldehidekkel is elvégeztük és ezek esetében is a Knoevenagel kondenzációt hetero Diels-Alder reakció követte. A termékeket (**77,78, 80,81, 83,84**) közepes és alacsony hozammal sikerült előállítanunk.

Azon esetekben, ahol a termék királis volt kísérletet tettünk a reakciók enantioszelektívvé tételére organokatalizátorok (**85-88**) használatával.

Az organokatalitikus reakciókban közepes és alacsony hozammal a korábban azonosított termékeket kaptuk meg, de enantioszelektivitást nem sikerült elérnünk.

Kísérletet tettünk 4-aminokumarin (**89**) gyűrűzárására telítetlen aldehidekkel de gyűrűzárt termékeket nem sikerült izolálnunk.

5. Summary:

The 4-hydroxycoumarin skeleton can be found in several natural and synthetic material and many of these possess considerable anticoagulant, anti-cancer, anti-viral and anti-bacterial activities.

The goal of our research work was to synthesize O-heterocyclic compounds in domino reaction starting from 4-hydroxycoumarin (**1**) and 4-hydroxy-6-methyl-2-pirone (**2**) as C-nucleophiles in the reaction with unsaturated aliphatic aldehydes. We have examined what kind of cascade reaction occurs, if reagents and reaction conditions were changed.

In the reaction of 4-hydroxy-6-methyl-2-pirone (**2**) with (S)-citronellal the formation of three compounds (**61-63**) was expected but we isolated only the **61** derivate with 39 % yield. In this case the hetero Diels-Alder reaction preferably took place with the C-4 oxygen.

The cyclizations reaction with 2,6-dimethyl-5-heptenal (**46**) occurred with similar mechanism and the intramolecular hetero Diels-Alder cyclization offered a five-membered D-ring. In the reaction of 4-hydroxy-6-methyl-2-pirone (**2**) we also isolated the product (**69**), in which the lactone carbonyl oxygen participated in the ring closure.

The cyclization reaction with citral (**47**) and its dimethyl-acetal form (**48**), we experienced an electrocyclization reaction produced the ten-membered heteroring because of the conjugating carbon-carbon double bond at the α position.

Because of the larger reactivity of the acetal, the reaction of citral-dimethyl acetal (**48**) afforded higher yields compared to that of the aldehyde.

In the reaction of **2** with ethyl-3-methyl-4-oxocrotonate (**49**), the **75** product was obtained with excellent yield.

The ring closures were also carried out with simple unsaturated aldehydes and in these cases an intramolecular hetero Diels-Alder reaction followed the Knoevenagel condensation.

In these cases where chiral product formed, experiments were run to produce the products enantioselectively in organocatalytic reactions. In the organocatalytic reactions, the former products were obtained with low and medium yields but enantioselectivity could not be achieved.

Experiments were performed to cyclize 4-aminocoumarin (**89**) in similar reactions but ring-closed products could not be isolated.

6. Hivatkozások:

- [1] Jae-Chul Jung, Oee-Sook Park; Synthetic Approaches and Biological Activities of 4-Hydroxycoumarin Derivatives, *Molecules*, **2009**, 14, 4790-4803
- [2] Velasco-Velázquez, M.A.; Agramonte-Hevia, J.; Barrera, D.; Jiménez-Orozco, A.; Garcia-Mondragón, M.J.; Mendoza-Patiño, N.; Landa, A.; Mandoki, J. 4-Hydroxycoumarin disorganizes the actin cytoskeleton in B16-B10 melanoma cells but not in B82 fibroblasts, decreasing their adhesion to extracellular matrix proteins and motility. *Cancer Lett.* **2003**, 198, 179-186.
- [3] Kirkiacharian, B.S.; Clercq, E.; Kurkjian, R.; Pannecouque, C. New syntheses and anti-HIV and anti-viral properties of 3-arylsulfonyl derivatives of 4-hydroxycoumarin and 4-hydroxyquinolone. *J. Pharm. Chem.* **2008**, 42, 265-270.
- [4] Chohan, Z.H.; Shaikh, A.U.; Rauf, A.; Supuran, C.T. Antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of novel N-substituted sulfonamides from 4-hydroxycoumarin. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2006**, 21, 741-748.
- [5] Hamdi, N.; Puerta, M.C.; Valerga, P. Synthesis, structure, antimicrobial and antioxidant investigations of dicoumarol and related compounds. *Euro. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2541-2548.
- [6] Chen, D.U.; Kuo, P.Y.; Yang, D.Y. Design and synthesis of novel diphenacoum- derived, conformation-restricted vitamin K 2,3-epoxide reductase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2665–2668.

- [7] Valente, E. J.; Trager, W. F.; Jensen, L. H. The crystal and molecular structure and absolute configuration of (–)-(S)-warfarin. *Acta Cryst. B* **1975**, 31 (4): 954–960.
- [8] Xie, J.; Yue, L.; Chen, W.; Du, W.; Zhu, J.; Deng, J.; Chen, Y.. Highly enantioselective michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to alpha,beta-unsaturated ketones. *Organic letters* **2006**, 9 (3): 413–415.
- [9] Kim, H.; Yen, C.; Preston, P.; Chin, J. "Substrate-directed stereoselectivity in vicinal diamine-catalyzed synthesis of warfarin". *Organic letters*, **2006**, 8 (23): 5239–5242.
- [10] S. Stanchev, F. Jensen, A. Hinkov, V. Atanasov, P. Genova-Kalou, R. Argirova, and I. Manolov; Synthesis and Inhibiting Activity of some 4-Hydroxycoumarine Derivatives on HIV-1 Protease. *ISRN Pharmaceutics*, Vol. **2011.**, Article ID: 137637
- [11] Tóth Judit: Azometin-ilidek 1,3-dipoláris cikloaddíciói és 1,5-elektrociklizációi Doktori értekezés, **2008**, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék.
- [12] M. Shanmugasundaram, S. Manikandan and R. Raghunathan High chemoselectivity in microvave accelerated intramolecular domino Knoevenagel-hetero Diels-Alder reactions-an efficient synthesis of pyrano[3,2-c]coumarin frameworks. *Tetrahedron* **2002**, 58, 997-1003
- [13] Furka Árpád, Szerves kémia, **1988**, 216-220. Nemzeti Tankönyvkiadó, Negyedik kiadás
- [14] Vakulya Benedek: Cinkona-alapú bifunkcionális organokatalizátorok előállítása és alkalmazása enantioszelektív Michael-addíciós reakciókban, Doktori értekezés, **2009**, Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutatóközpont Biomolekuláris Kémiai Intézet.

7. Köszönetnyilvánítás:

Köszönettel tartozom *Prof. Antus Sándor* akadémikus, korábbi, valamint *Prof. Patonay Tamás* jelenlegi tanszékvezető egyetemi tanárnak, akik lehetővé tették, hogy a diákköri munkámat a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén készíthessem el.

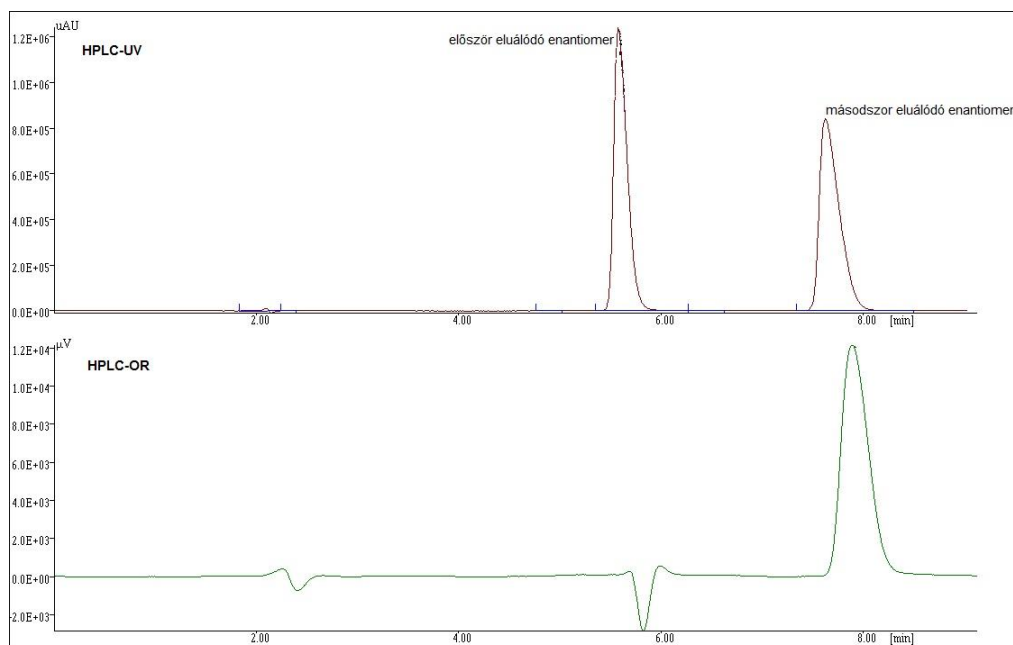
Köszönetemet szeretném kifejezni *Dr. Kurtán Tibor* egyetemi docensnek, témavezetőmnek, hogy a kutatómunkámat irányította, és értékes útmutatásaival segítette.

Köszönetemet szeretném kifejezni *Tóth László* PhD. hallgatónak, hogy a szerves kémiai kutatómunkába bevezetett, tanácsaival segített illetve az NMR mérésekben nyújtott segítségéért.

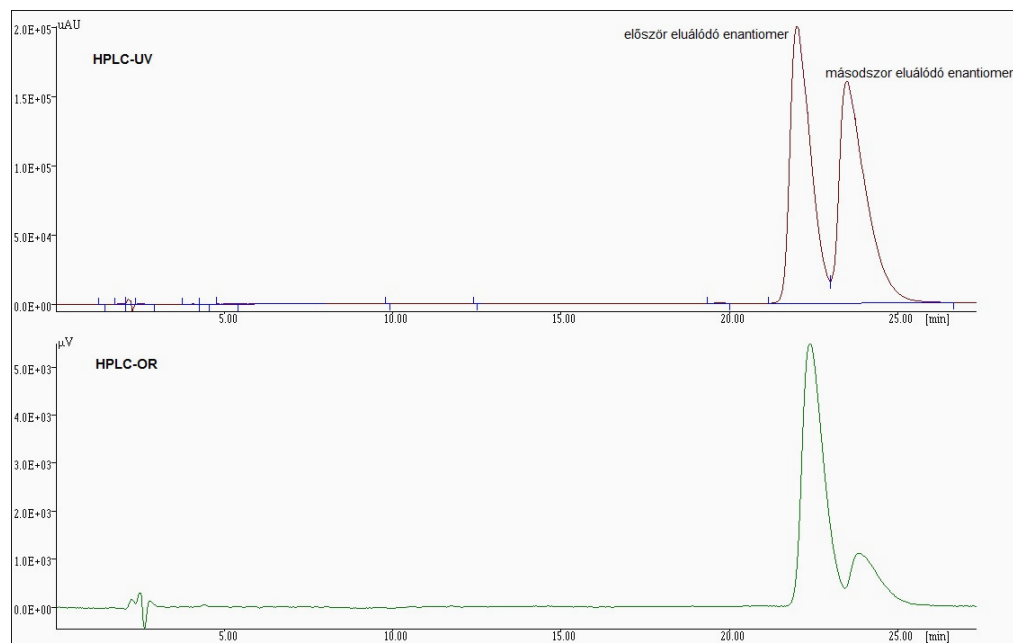
Köszönetem fejezem ki az E-423/A laboratórium összes dolgozójának és hallgatójának a dolgozat elkészítéséhez nyújtott mindennapi segítségükért, különösen *Dr. Gulácsi Katalin* egyetemi adjunktusnak és *Deák Edina* vegyésztechnikusnak a rutin technikai feladatok elsajátításában nyújtott segítségért, valamint *Papp Tamásnak*.

8. Melléklet

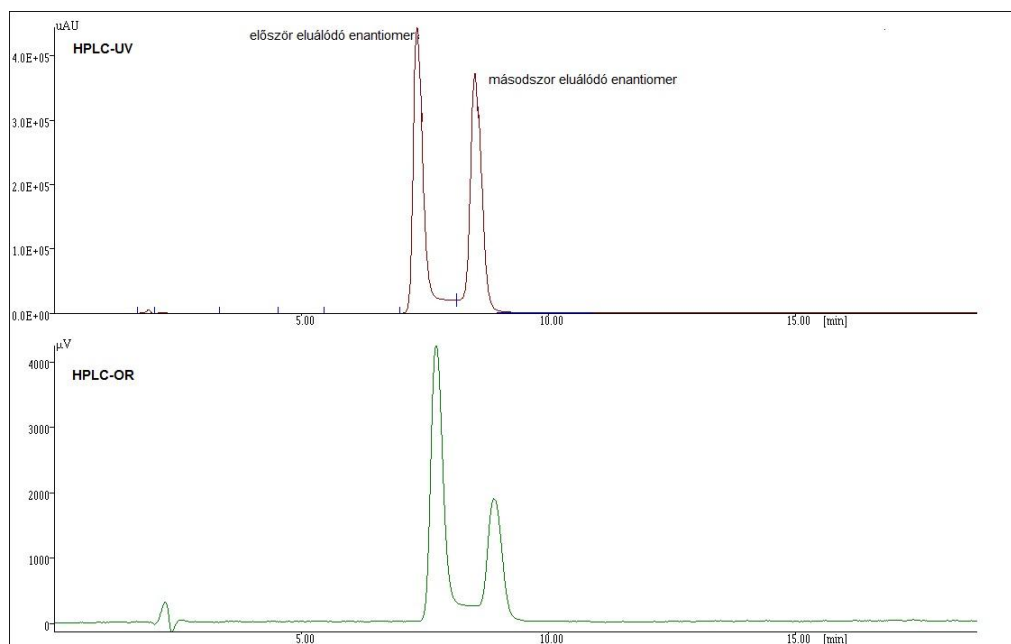
Etil-3,7-dimetil-5-oxo-2,5-dihidropirano[4,3-b]pirán-2-carboxilát (75) királis HPLC-kromatogramja



Etil-3-metil-5-oxo-2,5-dihidropirano[3,2-c]kromén-2-karboxilát (82) királis HPLC-kromatogramja



2,7-dimetilpirano[4,3-b]-pirán-5(2H)-on (78) királis HPLC-kromatogramja



2-metilpirano[3,2-c]kromén-5(2H)-on (77) királis HPLC-kromatogramja

