



**5-, 7- és 8-Brómkumarinok előállítása és Pd-katalizált aminálási reakcióik
tanulmányozása**

TDK dolgozat

Készítette:

Lukács Norbert

Témavezető:

Dr. Juhászné Dr. Tóth Éva

egyetemi tanársegéd

Debreceni Egyetem

Debrecen, 2011.

TARTALOMJEGYZÉK

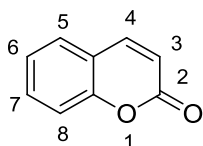
1. BEVEZETÉS	3
1.1. Kumarinok jellemzése, előfordulásuk és biológiai hatásuk.....	3
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	7
2.1. Keresztkapcsolási reakciók.....	7
2.1.1. A Buchwald-Hartwig C-N kapcsolási reakció mechanizmusa	10
2.1.2. A Buchwald-Hartwig C-N kapcsolási reakció általános jellemzői	11
2.1.3. A Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciókban alkalmazott prekatalizátorok	12
2.1.4. A Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciókban alkalmazott ligandumok.....	12
2.1.5. A Buchwald-Hartwig reakciókban alkalmazott bázisok.....	13
2.1.6. A Buchwald-Hartwig reakciókban alkalmazott oldószerek és reakcióhőmérséklet ...	14
3. SAJÁT VIZSGÁLATOK.....	15
3.1. Célkitűzés	15
3.2. A 3-, 4- és 6- brómszalicilaldehidek (46, 48, 49) előállítása.....	15
3.3. Az 5-, 7- és 8- brómkumarinok (58-60) előállítása.....	18
3.4. Az 5-brómkumarin (58) Pd-katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciója primer és szekunder aminokkal	20
3.5. A 7-brómkumarin (59) Pd-katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciói primer és szekunder aminokkal	21
3.6. A 8-brómkumarin (60) Pd-katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciói primer és szekunder aminokkal	22
4. ÖSSZEFOGLALÁS	24
5. SUMMARY	26
6. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	28
7. IRODALOMJEGYZÉK	38
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	43

1. Bevezetés

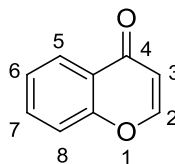
1.1. Kumarinok jellemzése, előfordulásuk és biológiai hatásuk

A kumarin elnevezés a tonkabab (*Dipteryx odorata*, Willd., Fabaceae) népies nevéből a „*Coumarou*” szóból származik, amelyből magát a kumarint 1820-ban izolálták^[1]. Napjainkig több mint ezer a természetben előforduló kumarin származékot azonosítottak, amelyek főként zöld növények másodlagos metabolitjai, de gombákban és baktériumokban is előfordulnak^[2,3]. A kumarinok a növényvilágban megtalálható szerves vegyületek egyik igen nagy csoportját alkotják^[4-6]. Nagy mennyiségben fordulnak elő számos illóolajban, főként a fahéj, a kasszia fahéj és a levendula olajokban. Megtalálhatóak még gyümölcsökben (pl. fekete áfonya, törpemálna), a zöld teában, illetve egyéb ételekben is, mint például a cikóriában^[7].

Kémiai szerkezete alapján a kumarin a benzopiron vegyületek családjába sorolható, amely kondenzált gyűrűs vegyületek egy benzol és egy piron gyűrűből állnak^[8]. A benzopironok tovább oszthatók benzo- α -pironokra, amelyekhez a kumarin (1) is tartozik, illetve benzo- γ -pironokra, melyek fő képviselői a kromon (2) alapvázal rendelkező flavonoidok^[9].



1

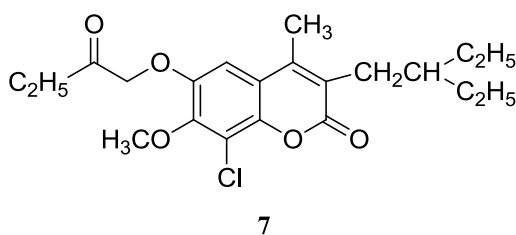
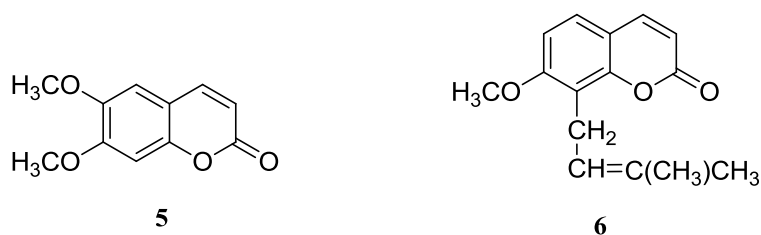


2

A heterociklusos vegyületek farmakológiai vizsgálatának egyik legfontosabb forrását a kumarin származékok jelentik, ugyanis mind a természetes, mind pedig a szintetikus származékok változatos biológiai aktivitást mutatnak, úgymint antibakteriális^[10,11], gombaölő^[12,13], gyomirtó^[14] vagy tumor ellenes^[15] hatást. Az irodalomban számos kumarin származék esetében számoltak még be antikoaguláns^[3a], antitrombotikus^[3a], HIV-ellenes^[16], antioxidáns^[17], izomlazító^[2], gyulladáscsökkentő^[18], illetve szabad gyök megkötő^[19] tulajdonságról. Mindezek a kumarin alapvázal rendelkező vegyületek nagyarányú előfordulását és széleskörű alkalmazhatóságát támasztják alá.

A 90-es évekig a legtöbb farmakológiai és biológiai vizsgálatot a kumarinnal (1) és annak humán szervezetben elsődleges metabolitjával, a 7-hidroxikumarinnal (3, umbelliferone) végezték^[2,3]. A szubsztituálatlan kumarin (1) gyulladáscsökkentő és simaizom lazító tulajdonságait az ödéma és az ún. elefántláb betegség kezelésére alkalmazzák^[20]. A kumarin (1) és a 7-hidroxikumarin (3) a prosztaglandin szintézis inhibitoraként is szolgálnak, vagyis fájdalom-, lázcsillapító és gyulladás csökkentő hatással is bírnak^[21].

Kumarin alapvázaz vegyület a warfarin (4) is, amely a K-vitamin antagonistájaként működik. A warfarin (4) klinikailag használt antikoaguláns és egyben széles körben alkalmazott patkányirtó szer is, melynek felfedezésére a *Melilotus albus* növény által okozott szarvasmarha betegség tanulmányozása közben került sor^[22].

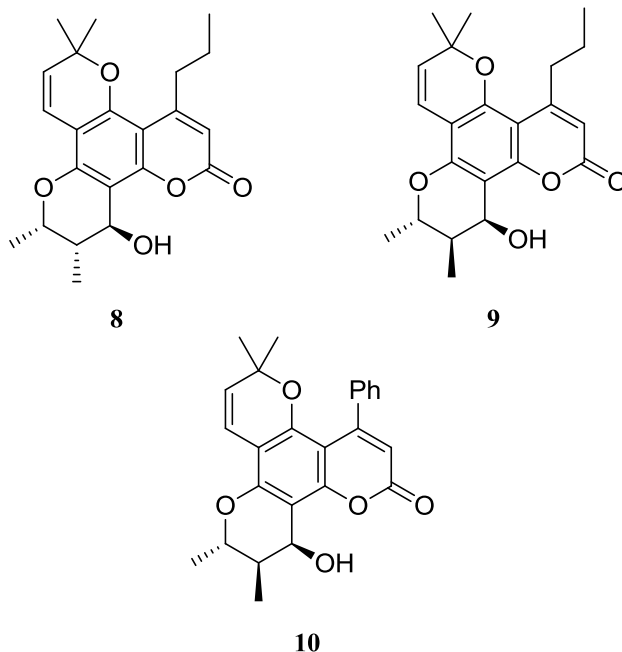


Huang és kollégái a 6,7-dimetoxikumarint (5, scoparone) tanulmányozták alaposan, melyet egy kínai gyógynövényből az *Artemisia scoparia*-ból (Yin Chen) izoláltak. A vizsgálataik során kiderült, hogy a vegyület immunszuppresszív, izomlazító és lipidszint csökkentő hatású^[23].

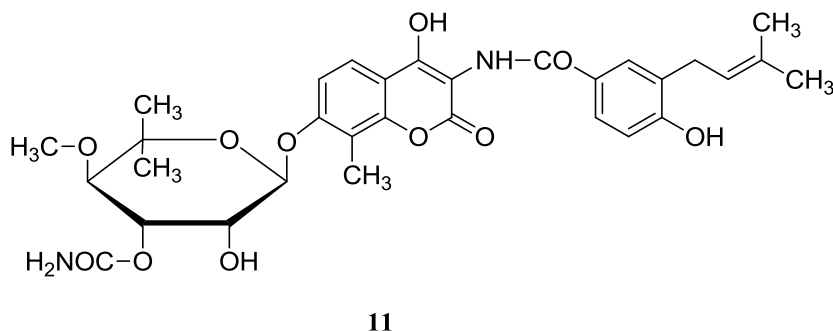
A kínai orvoslás az *Angelica pubescens*-ből izolált osthole-t (6) széles körben alkalmazza, többek között a trombózis, gyulladással járó ízületi betegségek, lumbágó és fejfájás kezelésére^[24].

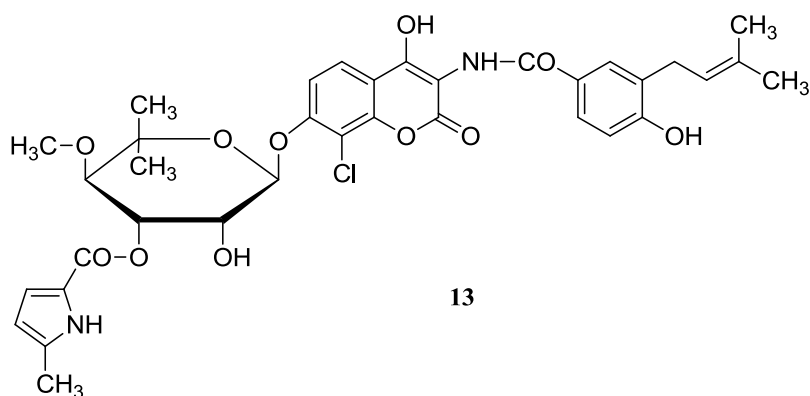
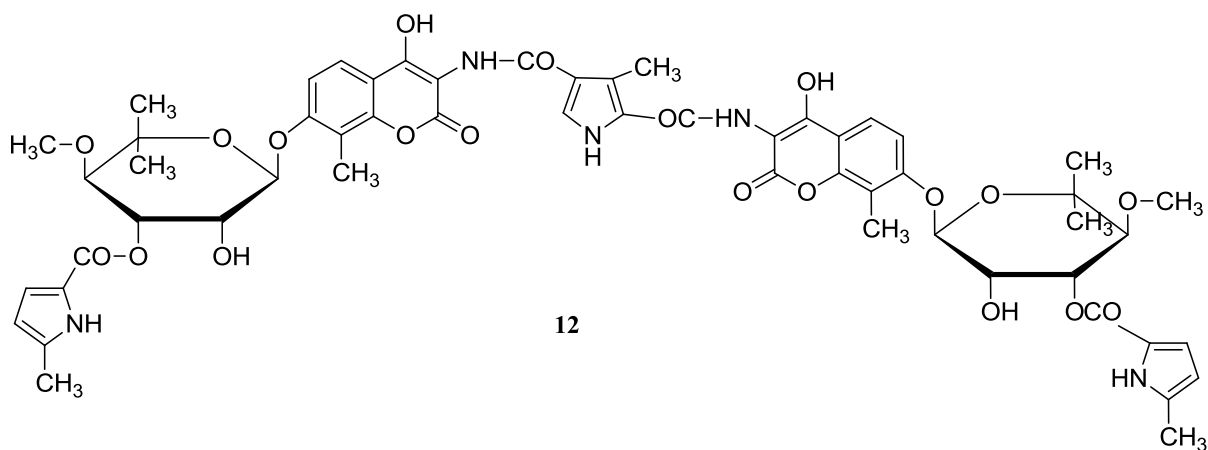
A szintetikus kumarin származékok közül a cloricromene (7) - hasonlóan az előzőleg említett természetes vegyülethez - vérnyomás csökkentő és antitrombotikus hatással bír^[25].

A *Calophyllum* fajhoz tartozó fák magvai különböző kumarin származékokat tartalmaznak, melyek közül például a calanolide A (**8**), a costatolide (**9**) vagy a soullatrolide (**10**) potenciális HIV-1 reverz transzkriptáz enzim inhibitorok, vagyis gátolják a HIV (Human Immunodeficiency Virus) vírus replikációját^[26]. A három piranokumarin közül a calanolide A (**8**) és a costatolide (**9**) mindemellett tuberkulózis (TBC) ellenes aktivitást is mutat^[27].

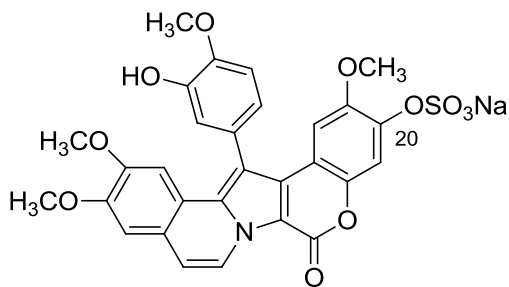


A kumarin származékok nemcsak zöld növényekben, hanem mikroorganizmusokban is fellelhetők. A 3-amino-4-hidroxi-kumarin egységet tartalmazó antibiotikumok, azaz a novobiocin (**11**), a coumermycin A₁ (**12**) és a chlorobiocin (**13**) például különböző *Streptomyces* fajokból nyerhetők ki^[28]. A 3-amino-4-hidroxi-kumarin egységgel rendelkező molekulákat a gyógyszerkémia antibiotikus és antivirális hatású szerekként alkalmazza. A novobiocin (**11**) és a chlorobiocin (**13**) a bakteriális DNS giráz enzim B alegységnek ATP kompetitív inhibitorai, ezáltal gátolják a DNS lánc negatív-feltekeredését, azaz a baktériumsejt DNS szintézisét^[29].





Aminokumarin maggal rendelkeznek a lamellarinok is. Ezek a vegyületek policiklusos tengeri eredetű alkaloidok^[30]. Eddig több mint 30 féle lamellarint izoláltak különféle tengerben élő puhatestűekből, zsákállatkákból és szivacsokból. Ezek az alkaloidok rákellenes hatásuk miatt kerültek a kutatások középpontjába^[31]. 1999-ben Faulkner és munkatársai felfedezték, hogy számos lamellarin a HIV-1 integráz enzim szelektív inhibitoraként működik. A tesztelt alkaloidok közül a lamellarin α 20-szulfát (**14**) bizonyult megfelelőnek terápiás célok alkalmazására^[32]. Ezt a vegyületet 2002-ben szintetikus úton is előállította a Faulkner kutatócsoport^[33].

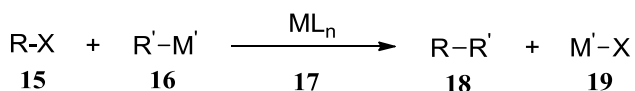


2. Irodalmi áttekintés

A gyógyszerkémiai szempontból fontos, változatos biológiai aktivitással rendelkező aminokumarin származékok szintézis módszerei közé tartoznak az átmenetifém katalizált kapcsolási reakciók hetero(aromás)halogén származékok és különböző nitrogén tartalmú vegyületek mint az aminok, amidok vagy más *N*-tartalmú heterociklusok között. Ezen eljárások közül legkiemelkedőbbnek a Pd-katalizált Buchwald-Hartwig reakció tekinthető, melyet kísérleteink során alkalmaztunk. A következőkben ezért – a szén-szén kötés kialakítására alkalmazott keresztkapcsolási reakciók rövid áttekintése után – részletesen tárgyaljuk a Buchwald-Hartwig reakció jellemzőit.

2.1. Keresztkapcsolási reakciók

A szintetikus szerves kémia mindig meghatározó átalakításai közé tartozott az új szén-szén kötés kialakítása. Erre klasszikus lehetőségeket például a Grignard-reakció, a Wittig-reakció vagy a cikloaddíció nyújtott. Az elmúlt 30 évben azonban a keresztkapcsolási (cross-coupling) reakciók (1. ábra) felfedezése forradalmasította a szintetikus kémiát^[34] számos új utat nyitva ezzel természetes eredetű szerves vegyületek vagy különböző gyógyszeripari termékek gazdaságos szintézisére.

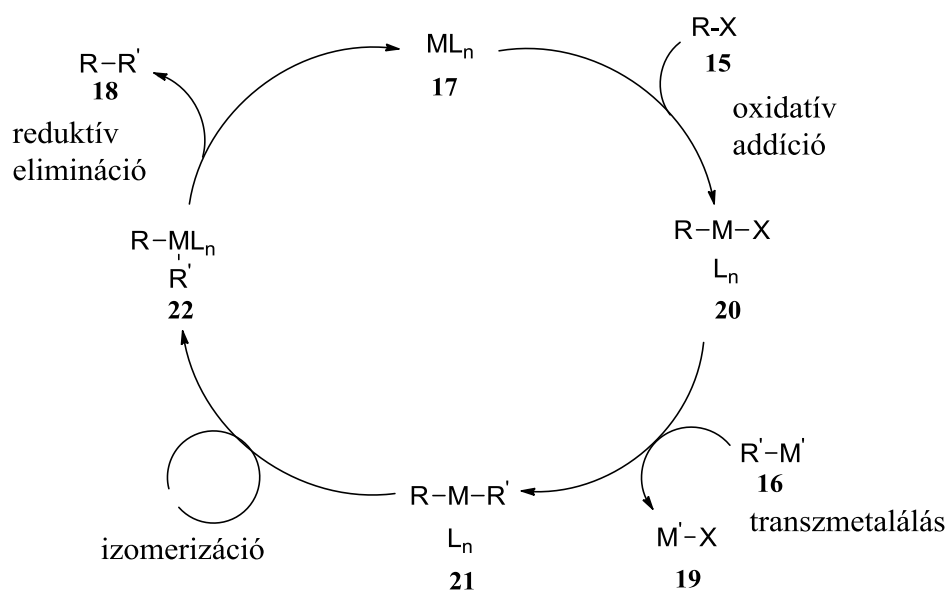


1. ábra Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók általános egyenlete

A szén-szén kötés kialakulásával járó keresztkapcsolási reakciók alaptípusainak mechanizmusa egymással analóg, a különbség a transzmetalálási kulcslépés során használt nukleofil sajátságú fémorganikus reagens minőségében van (2. ábra).

Ezen reakciók aktív katalizátoraként alacsony oxidációs állapotú palládium-, és nikkelvegyületeket használnak, melyekhez általában ligandum is kapcsolódik, ezáltal stabilabb komplexet és homogén fázisban lejátszódó reakciót biztosítva. Számos esetben a katalitikusan aktív 0 oxidációs állapotú fémeket *in situ* generálják a fémsóból (pl.: Pd(OAc)₂, Ni(acac)₂), vagyis a folyamat nyitó lépése ebben az esetben az átmenetifém redukciója valamilyen jelenlévő redukálószer (foszfán, fémorganikus reagens, trietilamin) hatására.

A katalitikus ciklus első lépéseként egy **15** C-X heteronukleáris kötést tartalmazó szerves vegyület oxidatív addíciója történik a 0 oxidációs állapotú átmenetifémre, melynek során fém-szén kötés alakul ki és az átmenetifém oxidációs állapota +2-re nő. A kapcsolni kívánt másik **16** szerves molekularészlet transzmetalálással kerül az átmenetifémre a **21** *transz*-diaryl-fém komplex kialakulása közben. Ezt követően a **21** *transz*-szerkezetű komplex a **22** *cisz*-származékká izomerizálódik lehetővé téve ezzel az utolsó, redukzív eliminációs lépés végbemenetelét, amely egyrészt a **18** végtermék képződéséhez, másrészt az aktív **17** katalizátor regenerálódásához vezet^[35] (2. ábra).



ML_n : Pd(0), Ni(0) X: I, Br, Cl, OTf, OSO₂R, SOR, SR, -N₂⁺

M': B Suzuki-Miyaura kapcsolás Sn Stille kapcsolás
Mg Kharash reakció Zn Negishi kapcsolás
Cu Sonogashira reakció Si Hiyama kapcsolás

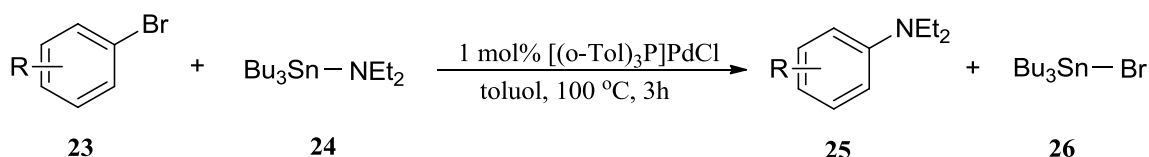
2. ábra Az átmenetifém katalizált keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

A legelterjedtebb szén-szén kötés kialakítására alkalmas kapcsolási reakciók a Stille kapcsolás^[36], a Suzuki-Miyaura reakció^[37], a Sonogashira kapcsolás^[38], a Hiyama kapcsolás^[39], a Kumada kapcsolás^[40] és a Negishi kapcsolás^[41]. Ezen reakciók fontosságát bizonyítja, hogy a 2010. évi Nobel díjat a téma úttörőinek számító kutatók, Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi és Akira Suzuki kapták, a palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók kidolgozásáért.

A kilencvenes évek közepétől kezdődően az átmenetifémek (Pd, Ni, Cu) által katalizált keresztkapcsolási reakciókat már nem csak szén-szén, hanem szén-heteroatom kötések kialakítására is széleskörűen és eredményesen használják^[34], jelentősen kiterjesztve ezzel az aromás nukleofil szubsztitúciós reakciók alkalmazhatóságát.

Mivel az aromás aminok önmagukban is értékes vegyületek^[42], másrésztől viszont intermedierei lehetnek más fontos vegyületek - főleg heterociklusok - szintézisének^[43], ezért szükség volt egy olyan eljárás kidolgozására, amelyben enyhe reakciókörülmények között egy adott szubsztrát közvetlenül alakítható számos aromás aminná.

Az első Pd-katalizált C-N-kapcsolási reakciót Migita és Kosugi közölte 1983-ban^[44] (3. ábra). A módszer alkalmazhatóságát korlátozta, hogy sztöchiometrikus mennyiségű **24** ön-amid reagenst kívánt, amely származékok ráadásul még hidrolitikusan is instabilak voltak.

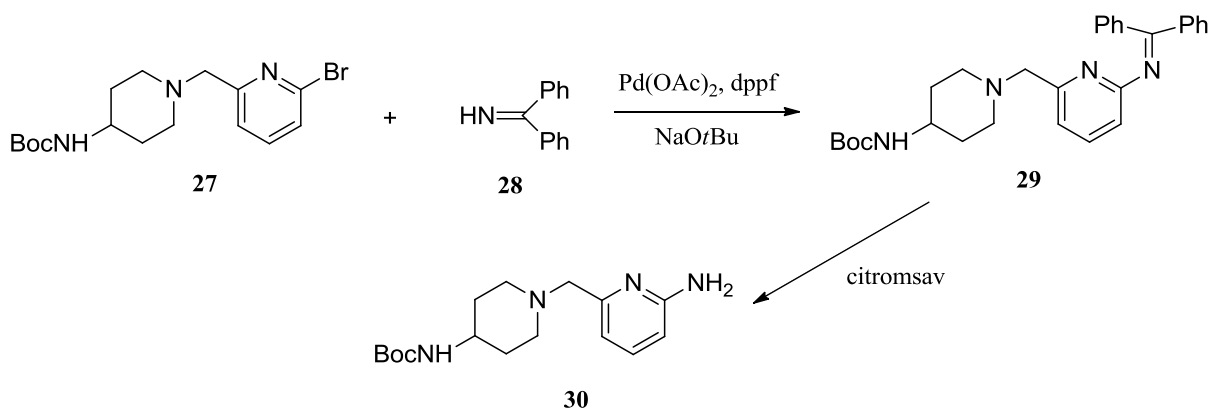


3. ábra A Migita és Kosugi által közölt C-N kapcsolási reakció

Ezt követően Boger és Panek sztöchiometrikus mennyiségű Pd-komplex használatával alakítottak ki intramolekuláris aromás C-N-kötéseket a lavendamycin totál szintézise során^[45]. A Migita által közölt eljárást 1994-ben Buchwald és Guram úgy módosította, hogy az ön-amidokat *in situ* generálta a reakcióban^[46].

Ezen előzetes eredmények és további mechanizmus vizsgálatok alapján, Buchwald^[47] és Hartwig^[48] egymástól függetlenül hozott nyilvánosságra olyan Pd-katalizált aromás C-N-kötés kialakítására szolgáló módszert, amely ön tartalmú reagenst már nem tartalmazott. Ez az eljárás mostanára az egyik legjelentősebb, modern keresztkapcsolási reakcióvá^[49] vált, melyet nemcsak egyetemi kutatóhelyeken, de az iparban is rutinszerűen alkalmaznak.

Ipari alkalmazásának egyik példája a Banyu és a Merck munkatársainak kg-os méretű szintézise a muszkarin receptor antagonistá vegyületek előállítására^[50], ahol a célmolekula a **30** aminopiridin származék volt. A benzofenonimint (**28**) toluolos oldatban Pd(OAc)₂ katalizátor, ferrocéntartalmú foszfán ligandum és nátrium-*terc*-butilát bázis jelenlétében kapcsolták a brómpiridinnel (**27**), a terméket a reakcióelegyből pedig citromsavas extrakcióval nyerték ki, ugyanis a vizes citromsav hasítja a Schiff bázist, azaz $\text{-N=CPh}_2 \rightarrow \text{-NH}_2$ átalakulás történik (4. ábra).

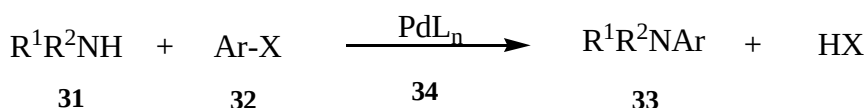


4. ábra A **30** Aminopiridin származék ipari szintézise

Mivel az aminokumarinok előállítására irányuló kutató munkám során a Buchwald és Hartwig által kifejlesztett Pd-katalizált aromás C-N-kötés kialakítására szolgáló módszert alkalmaztam, ezért a következőkben részletesen bemutatom ezen eljárás legfontosabb jellemzőit.

2.1.1. A Buchwald-Hartwig C-N kapcsolási reakció mechanizmusa

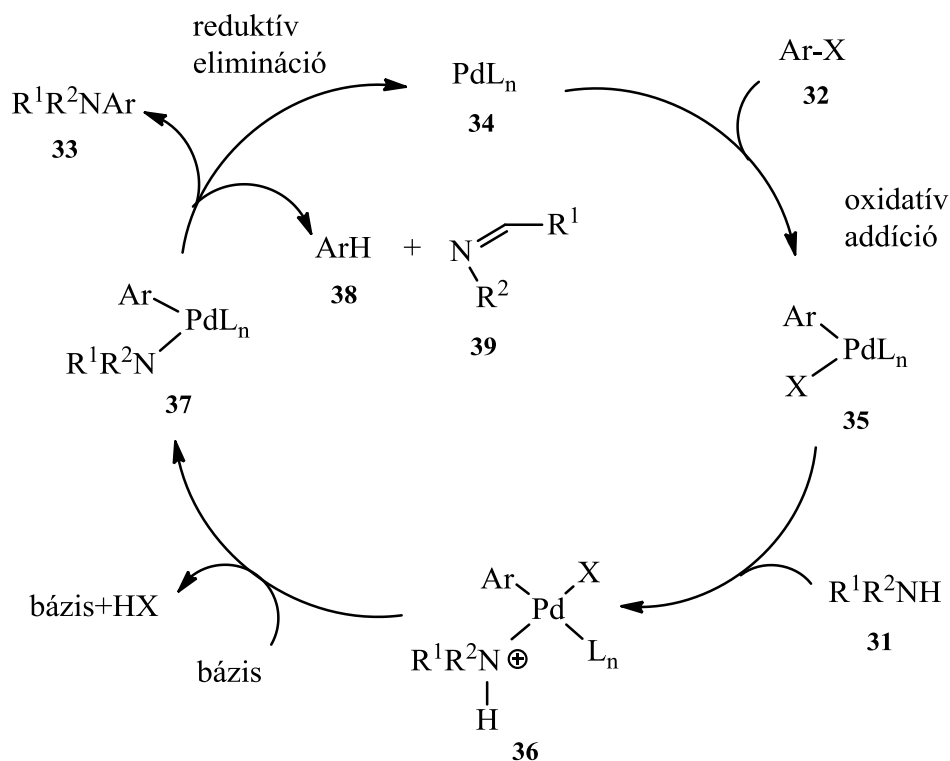
A ligandumok és egyéb tényezők Pd-katalizált aril aminálási reakciókra^[34,51] gyakorolt hatását az elmúlt évtizedben különféle kinetikus és mechanisztikus vizsgálatokkal tanulmányozták (5. ábra).



5. ábra A Pd-katalizált aril aminálási reakció általános egyenlete

A Buchwald és Hartwig által kifejlesztett katalitikus folyamat első lépése az **32** aril-halogenid Pd(0)-ra történő oxidatív addíciója, amelyet a **31** primer vagy szekunder amin Pd-on lejátszódó nukleofil szubsztitúciója követ. Megjegyzendő, hogy a nitrogéntartalmú reakciópartner imin vagy amid származék, illetve *N*-heteroaromás vegyület is lehet. A folyamat során képződő **36** komplex, a jelenlévő bázis hatására dehidrohalogéneződik, és a két kapcsoló ágenszt tartalmazó **37** Pd(II)-komplexhez jutunk.

Ebből aztán redukzív eliminációval kapjuk a **33** kapcsolt terméket és a **34** katalizátort eredeti aktív formájában (6. ábra). Ezt az utolsó lépést kísérheti egy nem kívánatos β -hidrid elimináció, amely a megfelelő **38** aromás vegyületet és **39** imint szolgáltatja.



6. ábra Buchwald-Hartwig kapcsolási reakció katalitikus köre

2.1.2. A Buchwald-Hartwig C-N kapcsolási reakció általános jellemzői

A kapcsolási reakcióban alkalmazható nitrogén nukleofilek (alifás, aromás primer és szekunder aminok, amidok, karbamátok, szulfonamidok, sulfoximineek, karbamidok) száma nagy^[34], a reakció lefutása pedig egyrészt a reagáló partnerektől függ, másrészt befolyásolja még a katalizátor, a bázis, a ligandum és az oldószer minősége is. Az átalakítások során használható reakciókörülményeket ezért részletesen tárgyaljuk.

2.1.3. A Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciókban alkalmazott prekatalizátorok

Leggyakrabban két prekatalizátort alkalmaznak a Pd-katalizált aromás C-N-kötést kialakító folyamatokban, név szerint a palládium-acetátot ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) és a *trisz*(dibenzilidén-aceton)dipalládiumot ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$).

A $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ban a Pd oxidációs állapota +2, amelyet Pd(0)-vá kell redukálni a katalitikus ciklus megkezdése előtt. Redukálószerként általában az amin szubsztrát szolgál, de csak a β -hidrogénnel rendelkező aminok megfelelőek erre a célra. Ha a β -hidrogén megléte nem áll fenn (pl. anilin vagy az amid származékok), akkor a folyamat lassabb lehet, azonban katalitikus mennyiségű fenilboronsav, vagy trietilamin, és diizopropilamin alkalmazása célravezető lehet^[52].

A $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ jöllehet Pd(0) forrás, de ebben az esetben a jelenlévő dibenzilidén-aceton ligandum az, amely a kapcsolási reakció lefutását befolyásolhatja^[53].

2.1.4. A Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciókban alkalmazott ligandumok

A ligandum kulcsfontosságú szerepet tölt be a Pd-katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciókban. Az elektronban gazdag ligandumok növelik a Pd körüli elektronsűrűséget, amely elősegíti az oxidatív addíciós lépést, illetve a reduktív eliminációs lépés sebességét is felgyorsítják sztérikus gátoltságuknak köszönhetően. Azonban a térkitöltést növelni nem elég, mert előfordulhat, hogy a ligandum nem tud jól kötődni a Pd-hoz és a fém Pd kiválik a reakcióelegyből.

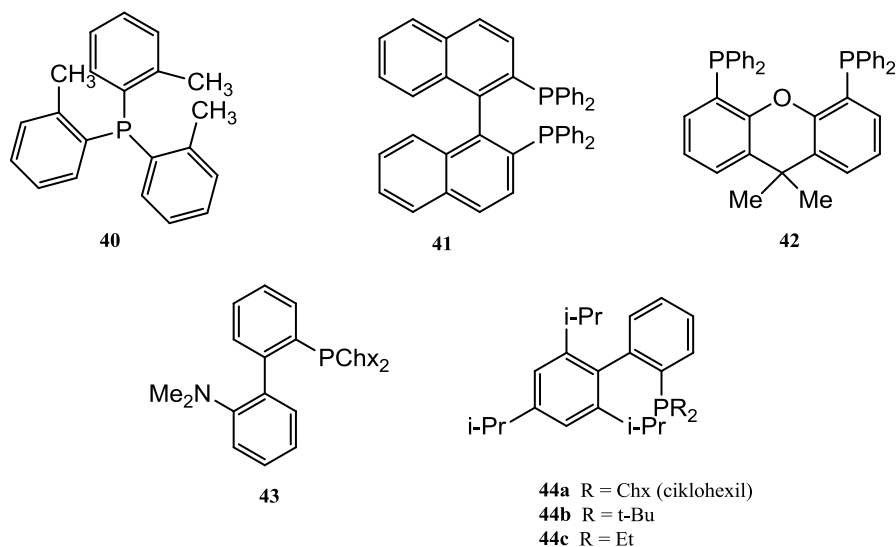
A Pd-katalizált C-N-kapcsolási reakciókban alkalmazott ligandumok az idő előrehaladtával folyamatosan változtak, négy generációjuk különíthető el.

Első generációs ligandum például a *trisz*(*o*-tolil)foszfán (*o*- ToI_3P , **40**), melyet Buchwald és Hartwig kísérleteik során először használtak.

A második generációba már kelátképző ligandumok, mint pl. 2,2'-*bisz*(difenilfoszfano)-1,1'-binaftil (BINAP, **41**)^[54] vagy a 4,5-*bisz*(difenilfoszfano)-9,9-dimetilxantén (xantphos, **42**)^[55] tartoznak. Utóbbit Van Leeuwen^[56] fejlesztette ki, amely bizonyos szubsztrátok esetén kitűnően működik.

A harmadik generációs ligandumok egyik példája a 2-diciklohexilfoszfano-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil (**43**)^[57]. Ezen ligandum alkalmazásával a nem aktivált aril-kloridok és aril-bromidok is enyhe reakciókörülmények között, akár szobahőmérsékleten reakcióba vihetők, és a szubsztrátok széles köre használható^[58a].

A legújabb, negyedik generációs **44** ligandumok közül a 2',4',6'-triizopropil-2-diciklohexilfoszfanobifenil (XPhos, **44a**) az ezidáig ismert legaktívabb és legstabilabb bifenil ligandum^[58b].



7. ábra Pd-katalizált Buchwald-Hartwig reakciónál leggyakrabban használt ligandumok

2.1.5. A Buchwald-Hartwig reakciókban alkalmazott bázisok

A megfelelő bázis kiválasztásának szintén fontos szerepe van a sikeres C-N-kapcsolási reakciók végrehajtásában. Azok a reakciók, amelyekben relatíve erős bázisokat, például nátrium-*terc*-butilátot (NaOtBu) alkalmaznak, gyorsabbak, mint amelyekben gyengébb bázisokat használnak. Valószínűsíthetően ennek magyarázata, hogy a sebesség meghatározó lépés gyenge bázisok esetén a palládiumhoz kötött amin deprotonálódása lesz. Ezért ha szobahőmérsékleten vagy kis mennyiségű katalizátor (0.5 mol%) használatával szeretnénk reakciót végrehajtani, célszerű NaOtBu-ot vagy más erős bázist használni. A NaOtBu helyett kálium- vagy nátrium-hidroxidot is használhatunk akár vizes oldatban, akár szilárd formában toluol vagy *terc*-butil-alkohol oldószerekben. Boche közölte először hidroxid bázisok aminálási reakciókban való alkalmazását^[59].

Buchwald volt az, aki először használt cézium-karbonátot (Cs₂CO₃), ami lehetővé tette, hogy a C-N kapcsolási reakciók bázisra érzékeny funkciós csoportok jelenlétében is végrehajthatók legyenek^[60]. A Cs₂CO₃ akkor a leghatékonyabb, ha mellette kelátképző ligandumokat (BINAP (**41**), xantphos (**42**)) is használunk.

2.1.6. A Buchwald-Hartwig reakciókban alkalmazott oldószerek és reakcióhőmérséklet

A Pd-katalizált C-N kapcsolási reakciók levegőre érzékenyek, ezért oxigénmentesített oldószereket igényelnek. A leggyakrabban használt oldószerek a toluol, a *t*-butil-alkohol, a dimetoxi-etán, a dioxán, az N,N-dimetil-formamid (DMF) és az N-metil-2-pirrolidon (NMP).

Az aminálási reakciókat általában szobahőmérséklet és 120 °C között végzik, a hőmérséklet megválasztását egyrészt a megfelelő reakciósebesség elérése, másrészt a szubsztrátok és/vagy a termékek hőérzékenysége befolyásolja.

3. Saját vizsgálatok

3.1. Célkitűzés

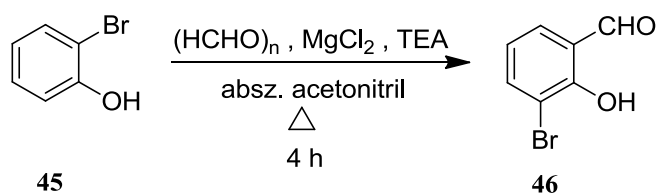
Az amin funkciót tartalmazó aromás és heteroaromás rendszerek egyrészt a gyógyszer-szintézisek értékes építőkövei, másrészt maguk is fontos biológiai aktivitással rendelkezhetnek. Az utóbbi évtizedekben számos módszert dolgoztak ki C-N kötés kialakítására. Ezen módszerek egyike a 2. fejezetben részletesen ismertetett átmenetifém katalizált kapcsolási reakció hetero(aromás)halogén származékok és különböző nitrogén tartalmú vegyületek pl. aminok, amidok vagy más *N*-tartalmú heterociklusok között. A Pd-katalizált Buchwald-Hartwig reakció alkalmazására az irodalomban eddig mindössze néhány példa található *O*-tartalmú heterociklusok körében^[60], ezért munkánk során célul tűztük ki a különböző helyzetben szubsztituált brómkumarinok előállítását, majd ezen származékok különféle aminokkal lejátszódó Pd-katalizált kapcsolási reakciójának tanulmányozását.

Elsődleges célunk a reakció teljesítőképességének feltérképezése különböző szerkezetű aminokat alkalmazva. A modellkísérletek körülményeit optimalizálva meg kívánjuk teremteni annak alapjait, hogy bonyolultabb szerkezetű aminokumarin célvegyületek szintézise tervezhető legyen. Tanulmányozni kívánjuk a brómatomot akár a heterogyűrűben (3-, 4-helyzet), akár a benzolgyűrűben (5-, 6-, 7- és 8-helyzet) tartalmazó kumarinok reakcióit. Kísérleteim során az 5-, 7- és 8-brómkumarinnal foglalkoztam, a fennmaradó származékok reaktivitását kutatócsoportunk egy másik tagja vizsgálta.

3.2. A 3-, 4- és 6- brómszalicilaldehyde (46, 48, 49) előállítása

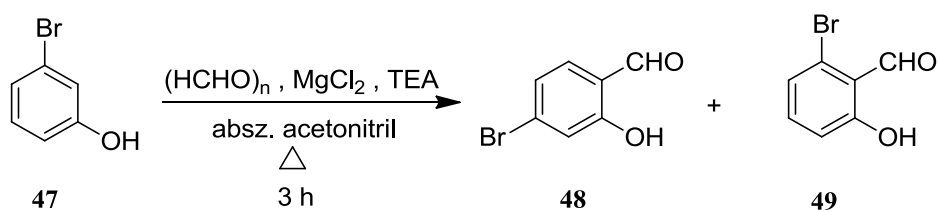
Kísérleteink során először a Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciókban alkalmazni kívánt 5-, 7-, és 8- helyzetben brómmal szubsztituált kumarinok szintéziséhez szükséges 3-, 4, és 6-brómszalicilaldehydeket állítottuk elő.

A 3-brómszalicilaldehydet (46) az irodalomban leírt módszer szerint szintetizálva^[61], vagyis 2-brómfenolt (45) paraformaldehiddel, vízmentes magnézium-klorid és trietil-amin jelenlétében acetonitrilben reagáltatva a várt termék közepes hozammal (52 %) képződött (8. ábra).



8. ábra 3-Brómszalicylaldehyd (**46**) előállítása

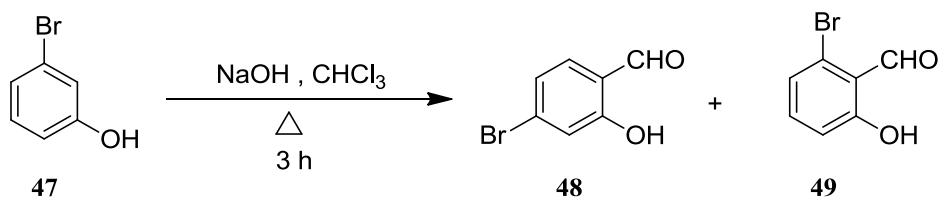
A 4-brómszalicylaldehydet (**48**) az előző módszerrel analóg módon^[61] állítottuk elő 3-brómfenolból (**47**) kiindulva. A **48** várt terméket közepes hozammal (35 %) sikerült kinyernünk, illetve alacsony hozammal (8.0 %) 6-brómszalicylaldehydet (**49**) is izoláltunk a reakcióelegyből (9. ábra). Amennyiben a reakció oldószeréül toluolt alkalmaztunk a 4-brómszalicylaldehydet (**48**) az előzővel azonos termeléssel (35 %) kaptuk, 6-brómszalicylaldehyd (**49**) viszont nem képződött.



9. ábra 4-Brómszalicylaldehyd (**48**) előállítása

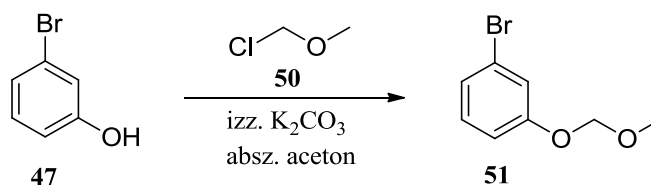
Mivel a 6-brómszalicylaldehydet (**49**) az előzőekben alkalmazott körülmények között csak melléktermékként, igen gyenge hozammal nyertük - és a mérnöki munka egyik célja a lehető leggazdaságosabb megoldások megtalálása - ezért ennek a származéknak az előállítására más szintézismódszert kerestünk.

Kísérleteink közül a Reimer-Tiemann féle formilezés – 3-brómfenol (**47**) nátrium-hidroxiddal és kloroformmal lejátszódó reakciója^[62] – bizonyult eredményesnek, mivel ilyen körülmények között a 6-brómszalicylaldehydet (**49**) 23 %-os hozammal izoláltuk. A reakcióelegyből ez esetben melléktermékként a 4-brómszalicylaldehydet (**48**) 8 %-os termeléssel kaptuk (10. ábra, 1. táblázat 3. sor).



10. ábra 6-Brómszalicylaldehyd (**49**) előállítása

Megvizsgáltuk annak lehetőségét is, hogy a 6-brómszalicylaldehydet (**49**) a 3-brómfenol (**47**) 2-es helyzetben litiált származékán keresztül formilezési reakcióval állítsuk elő^[63]. Ehhez elsőként a 3-brómfenolból (**47**) annak metoximetil csoporttal védett **51** származékát állítottuk elő, metoximetil-kloriddal (**50**, MOMCl), izzított kálium-karbonát jelenlétében acetonban végzett reakcióban kiváló hozammal (94 %) (11. ábra).

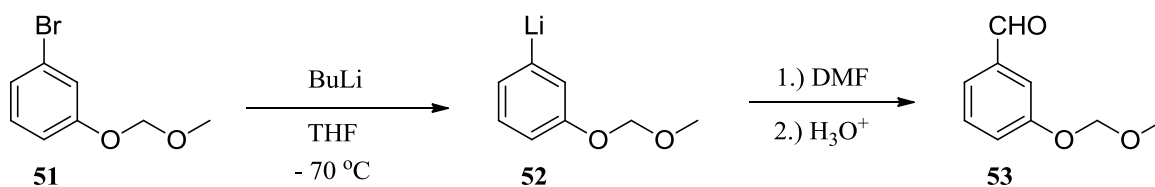


11. ábra Az 1-bróm-3-(metoximetoxi)benzol (**51**) előállítása

Ezután az 1-bróm-3-(metoximetoxi)benzol (**51**) tetrahydrofurános (THF) oldatához -70 °C-on lítium-diizopropilamidot (LDA), majd formilezőszerként dimetilformamidot (DMF) adva azonban összetett reakcióelegyet kaptunk, amelyből a kívánt terméket izolálnunk nem sikerült (1. táblázat 4. sor).

A litiálószer butil-lítiumra (BuLi) cserélve - az előző reakcióval analóg módon végezve a szintézist - a várt 6-brómszalicylaldehyd (**49**) helyett 3-(metoximetoxi)-benzaldehydet (**53**) kaptunk közepes hozammal (52 %, 12. ábra, 1. táblázat 5. sor), melynek képződését az **52** köztitermék megjelenésével értelmeztük. Ennek értelmében BuLi hatására nem H-fém, hanem halogén-fém csere játszódott le.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy sikerült a kumarinszintézisek alapanyagául szolgáló brómszalicylaldehydekeket gyenge-közepes hozammal előállítanunk.



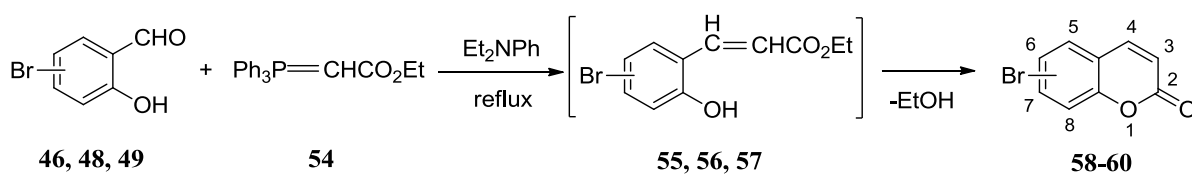
12. ábra A 3-(metoximetoxi)-benzaldehyd (53) előállítása

1. táblázat 6-Brómszalicilaldehid (49) előállítására végzett reakciók

	kiindulási anyag	reagensek	oldószer	T (°C)	t (h)	izolált hozam (%)	
						49	48
1.		(HCHO) _n , TEA, MgCl ₂	absz. toluol	120	24	–	35
2.		(HCHO) _n , TEA, MgCl ₂	absz. acetonitril	82	3	8	35
3.		NaOH, CHCl ₃	-	75	3	23	8
4.		LDA, absz. DMF	absz. THF	-70	2	összetett reakcióelegy 53 (52 %)	
5.		BuLi, absz. DMF	absz. THF	-70	2		

3.3. Az 5-, 7- és 8- brómkumarinok (58-60) előállítása

Az 5-, 7- és a 8-brómkumarinok szintézisét a megfelelő helyzetben szubsztituált brómszalicilaldehid prekursorból (46, 48, 49) kiindulva, irodalmi módszer szerint hajtottuk végre^[64]. A Wittig reakciót és a bázis jelenlétében lejátszódó gyűrűzárást követően közepes, illetve jó hozamokkal kaptuk a várt termékeket (13. ábra, 2. táblázat).



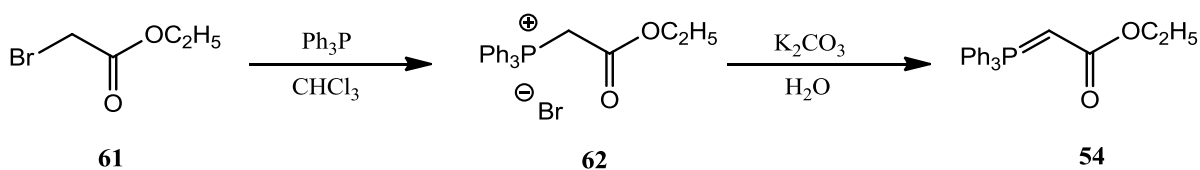
13. ábra Az **58-60** aromás magban szubsztituált brómkumarinok előállítása

A 8-brómkumarin (**60**) szintézis gyengébb hozamának egy lehetséges oka az lehet, hogy a *meta*-helyzetű brómatom nem képes növelni a karbonil szénatom elektrofilicitását. A másik két esetben *orto*- vagy *para*-helyzetű brómszubsztituens van, aminek elektronikus effektusa növeli a formilcsoport elektrofil jellegét.

2. táblázat 5-, 7- és 8-Brómkumarinok (**58-60**) előállítása

	kiindulási anyag	termék	t (h)	izolált hozam (%)
1.	 49	 58	1.5	77
2.	 48	 59	3.5	68
3.	 46	 60	4.5	37

A **58-60** brómkumarinok előállításához használt karbetoximetilén-trifenilfoszforán (**54**) reagenst bróm-ecetsavetilészterből (**61**) kiindulva szintetizáltuk (hozam: 88 %, 14. ábra).

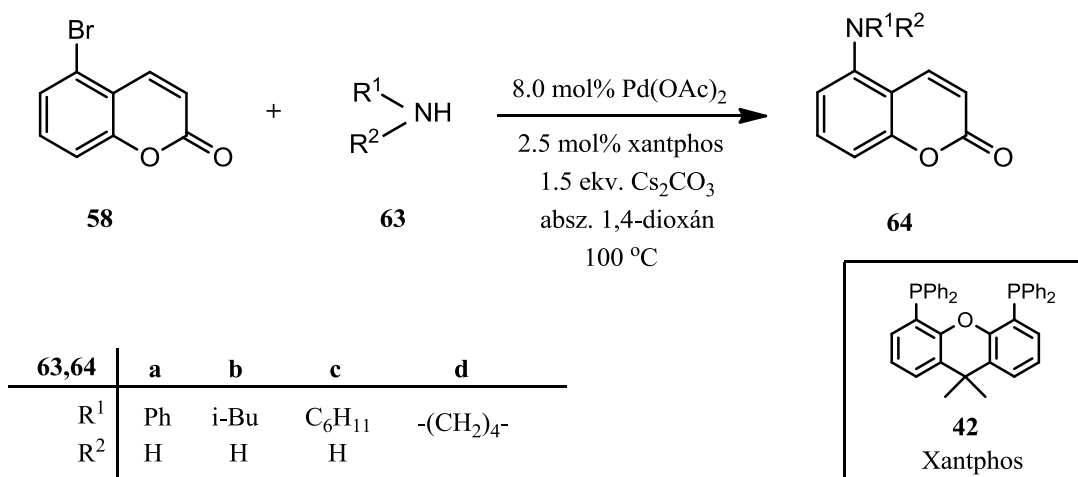


14. ábra A **54** Wittig-reagens előállítása

3.4. Az 5-brómkumarin (58) Pd-katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciója primer és szekunder aminokkal

A **58-60** brómkumarinok előállítását követően, célunk ezen vegyületek különböző aminokkal lejátszódó Pd-katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolási reakcióinak tanulmányozása volt. Az irodalomban ilyen jellegű kapcsolást D. Audisio és munkatársai^[60a] már végeztek 3-brómkumarinnal, azonban ők főként savamidokkal, illetve csak néhány aminnal, köztük anilinnel (**63a**) és benzilaminnal (**63h**) végezték kísérleteket.

Ezen eredményeket alapul véve az 5-brómkumarint (**58**) aromás és alifás, primer és szekunder aminokkal reagáltattuk. A reakciókban palládium forrásként palládium-acetátot, ligandumként xantphost (**42**), míg bázisként cézium-karbonátot alkalmaztunk. A kapcsolásokat vízmentes 1,4-dioxánban, 100 °C-on hajtottuk végre (15. ábra).



15. ábra 5-brómkumarin (**58**) kapcsolási reakciói **63a-d** primer és szekunder aminokkal

A **63a,b,c** primer és **63d** szekunder aminokkal végzett kísérleteink eredményeit a 3. táblázatban foglaltuk össze. Az adatokból látható, hogy a kapcsolt **64a-d** származékokat gyenge és közepes hozammal (14-43 %) izoláltuk.

A kutatócsoportunkban korábban 3-aminokumarinok előállítására végzett Pd-katalizált kapcsolási reakciók azt mutatták, hogy az aminfelesleg növelése bizonyos esetekben hozamjavító hatású, így az 5-brómkumarin (**58**) esetén kísérleteinket már ezen információ birtokában végeztük, vagyis az aminokat 3.0 ekv. mennyiségben alkalmaztuk. Az elért hozamok azonban így is alacsonyak maradtak, tehát a reakciókörülmények további optimalizálása szükséges.

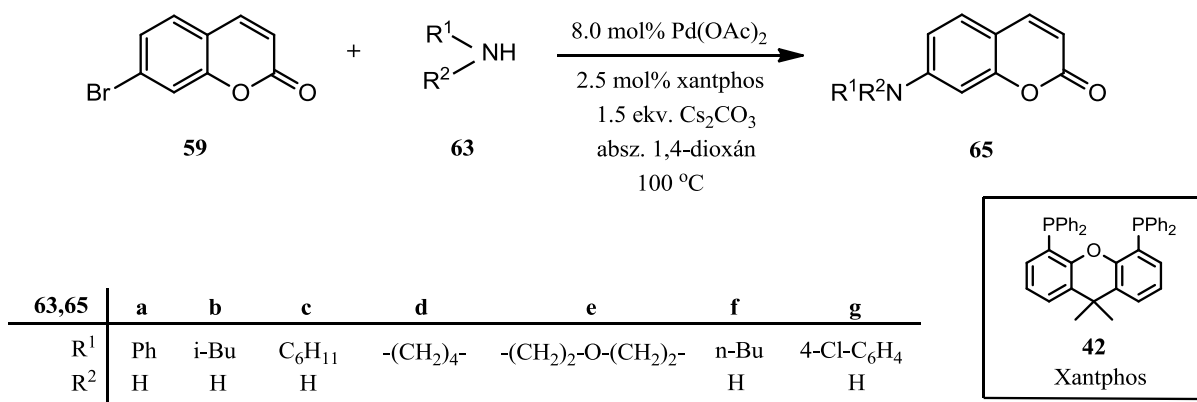
A gyengébb hozamok egyik lehetséges oka sztérikus gátlás lehet, amit alátámasztani látszik, hogy az elektronikusan hasonló helyzetű 7-brómkumarin (**59**) esetében sokkal jobb kitermeléseket kaptunk (3.5 fejezet).

3. táblázat 5-Brómkumarin (**58**) kapcsolása **63a-d** primer és szekunder aminokkal

	termék	R ¹	R ²	R ¹ R ² NH (ekv.)	t (h)	izolált hozam (%)
1.	64a	Ph	H	3.0	3.5	14
2.	64b	i-Bu	H	3.0	1.5	29
3.	64c	C ₆ H ₁₁	H	3.0	2.0	34
4.	64d	–(CH ₂) ₄ –		3.0	1.0	43

3.5. A 7-brómkumarin (**59**) Pd-katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciói primer és szekunder aminokkal

Kísérleteinket kiterjesztettük a 7-brómkumarinra (**59**) is, melyet az előzőekben – az 5-brómkumarin (**58**) esetében – alkalmazott kapcsolási körülmények között szintén számos **63a-g** amin szubsztráttal reagáltattunk (16. ábra).



16. ábra 7-brómkumarin (**59**) kapcsolási reakciói **63a-g** primer és szekunder aminokkal

A **63a,b,c,f,g** primer és **63d,e** szekunder aminokkal végzett kísérleteink eredményeit a 4. táblázatban foglaltuk össze. Az 5-brómkumarin (**58**) azonos körülmények között végzett

kapcsolási reakcióihoz képest a várt **65a-g** kapcsolt származékokat sokkal jobb hozammal (41-95 %) izoláltuk.

Az izobutil-aminnal (**63b**) végrehajtott reakció esetében, amennyiben az amint 1.5 ekv. mennyiségben alkalmaztuk, a megfelelő **65b** 7-aminokumarint csak alacsony hozammal (31 %, 4. táblázat 3. sora) kaptuk. Ha azonban az amint nagyobb feleslegben (3.0 ekv.) adtuk a reakcióelegyhez, a **65b** kapcsolt származékot sokkal jobb termeléssel (64 %, 4. táblázat 4. sora) izoláltuk. Vagyis ebben az esetben is igazolást nyert az a megállapítás, hogy az alkalmazott amin mennyiségének növelése jelentősen emelheti a hozamot.

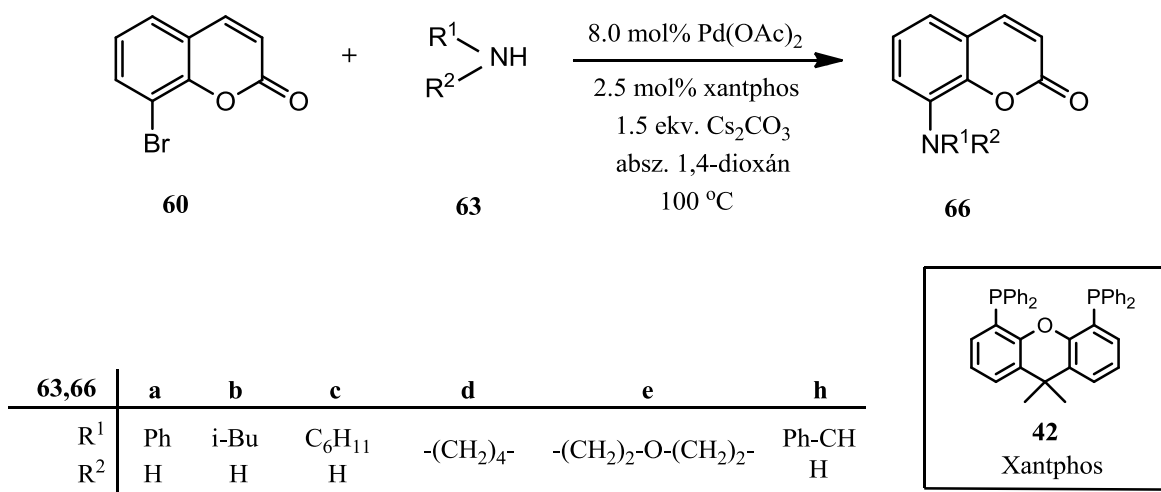
Megállapíthatjuk, hogy az amin szerkezete kevésbé befolyásolja a reakció lejátszódását, a kapcsolás alifás vagy aromás, primer, illetve szekunder aminok esetében egyaránt végbemegy. A hozam eltérésekért elsődlegesen az aminok forráspontjának különbsége, illetve a kapott termék izolálhatósága a felelős.

4. táblázat 7-Brómkumarin (**59**) kapcsolása **63a-g** primer és szekunder aminokkal

	termék	R ¹	R ²	R ¹ R ² NH (ekv.)	t (h)	izolált hozam (%)
1.	65a	Ph	H	1.2	1.0	95
2.	65g	4-Cl-C ₆ H ₄	H	1.2	3.0	60
3.	65b	i-Bu	H	1.5	1.0	31
4.	65b	i-Bu	H	3.0	0.5	64
5.	65f	n-Bu	H	3.0	0.5	56
6.	65c	C ₆ H ₁₁	H	1.2	0.5	56
7.	65d	-(CH ₂) ₄ -		1.2	0.5	77
8.	65e	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		1.2	1.0	41

3.6. A 8-brómkumarin (**60**) Pd-katalizált Buchwald-Hartwig kapcsolási reakciói primer és szekunder aminokkal

A Pd-katalizált aminálási reakciókat a 8-brómkumarinra (**60**) is kiterjesztettük, amelyet számos **63a-e,h** aromás és alifás, primer és szekunder aminnal reagáltattunk az előző két **58**, **59** brómkumarinnál is alkalmazott reakciókörülmények között (17. ábra).



17. ábra A 8-brómkumarin (**60**) kapcsolási reakciói **63a-e,h** primer és szekunder aminokkal

A kapcsolt **66a-e,h** 8-aminokumarin származékokat általában közepes és jó hozammal (43-72 %) izoláltuk, bár az anilin (**63a**) esetében a kitermelés gyenge (28 %) volt (5. táblázat).

5. táblázat 8-Brómkumarin (**60**) kapcsolása **63a-e,h** primer és szekunder aminokkal

	termék	R ¹	R ²	R ¹ R ² NH (ekv.)	t (h)	izolált hozam (%)
1.	66a	Ph	H	1.2	2.5	28
2.	66h	Ph-CH	H	1.2	1.0	58
3.	66b	i-Bu	H	3.0	1.0	70
4.	66c	C ₆ H ₁₁	H	3.0	1.0	49
5.	66d	-(CH ₂) ₄ -		3.0	0.5	43
6.	66e	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		1.2	1.5	72

Ezek a hozam adatok elfogadhatóak annak fényében, hogy a reagáló aromás centrumhoz képest *orto*-helyzetben egy erősen elektronküldő szubsztituens helyezkedik el, amely destabilizálja az organopalládium intermediert és ezáltal gátolja a reakciót.

Összefoglalólag megállapíthatjuk, hogy a Buchwald-Hartwig kapcsolási reakció alkalmas aromás gyűrűjükben aminocsoportot tartalmazó kumarinok széles körének előállítására.

4. Összefoglalás

Mind a természetes eredetű, mind pedig a szintetikus kumarin származékok változatos biológiai aktivitással rendelkeznek és számos aminokumarin egységet tartalmazó természetes eredetű vegyület is figyelemre méltó biológiai aktivitással bír.

Az utóbbi évtizedben számos (hetero)aromás halogén származék és különböző nitrogén tartalmú vegyületek (aminok, amidok vagy más *N*-tartalmú heterociklusok) között lejátszódó átmenetifém katalizált kapcsolási reakciót fejlesztettek ki, melyek közül az egyik legjelentősebb, modern keresztkapcsolási reakció a Pd-katalizált Buchwald-Hartwig reakció.

A Buchwald-Hartwig reakció alkalmazására az irodalomban eddig mindössze néhány példa található *O*-tartalmú heterociklusok körében^[60], ezért munkánk során célul tűztük ki a különböző helyzetben szubsztituált brómkumarinok előállítását, majd ezen származékok különféle aminokkal lejátszódó Pd-katalizált kapcsolási reakciójának tanulmányozását.

A 3-, 4- és 6-brómszalicilaldehidek (**46**, **48**, **49**) az 5-, 7- és 8-helyzetben bróm szubsztituenst tartalmazó kumarinok (**58-60**) kiindulási anyagaiként szolgáltak, melyek irodalmi módszerek alapján történő előállítását követően^[61,62] – szintén irodalmi módszert alkalmazva^[64] – a megfelelő szubsztituáltságú brómkumarinok szintézisét végeztük.

Ezután az 5-brómkumarint (**58**) a **63a-d** aromás és alifás, primer és szekunder aminokkal reagáltattuk megfelelő körülmények között. A kapott eredményekből látható (3. táblázat), hogy a kapcsolt **64a-d** származékokat gyenge és közepes hozammal (14-43 %) izoláltuk. A gyengébb hozamok egyik lehetséges oka szterikus gátlás lehet, amit alátámasztani látszik, hogy az elektronikusan hasonló helyzetű 7-brómkumarin (**59**) esetében sokkal jobb kitermeléseket kaptunk (3.5. fejezet).

Kísérleteinket kiterjesztettük a 7-brómkumarinra (**59**) is. Az 5-brómkumarin (**58**) azonos körülmények között végzett kapcsolási reakcióihoz képest a várt **65a-g** kapcsolt származékokat sokkal jobb hozammal (41-95 %) izoláltuk (4. táblázat). A kapott adatokból megállapíthatjuk, hogy az amin szerkezete kevésbé befolyásolja a reakció lejátszódását, a kapcsolás alifás vagy aromás, primer, illetve szekunder aminok esetében egyaránt végbemegy. A hozam eltérésekért elsődlegesen az aminok forráspontjának különbsége, illetve a kapott termék izolálhatósága a felelős.

A C-N kapcsolási reakciókat a 8-brómkumarinra (**60**) is kiterjesztettük. Az alkalmazott reakciókörülmények az előzőekben említettekkel megegyeztek. A várt **66a-g** aminokumarinokat általában közepes és jó (43-72 %) hozammal izoláltuk, bár az anilin esetében (**63a**) a kitermelés gyenge (28 %) volt (5. táblázat).

Ezek a hozam adatok elfogadhatóak annak fényében, hogy a reagáló aromás centrumhoz képest *orto*-helyzetben egy erősen elektronküldő szubsztituens helyezkedik el, amely destabilizálja az organopalládium intermediert és ezáltal gátolja a reakciót.

Munkám összefoglalásaként megállapíthatjuk, hogy a Buchwald-Hartwig kapcsolási reakció alkalmas aromás gyűrűjűekben aminocsoportot tartalmazó kumarinok széles körének előállítására, ezáltal célkitűzésünknek megfelelően a reakció teljesítőképességét feltérképeztük, azonban jobb hozamok elérése érdekében az 5-brómkumarin (**58**) kapcsolási reakcióinak körülménye még további optimalizálást igényel.

5. Summary

Natural and synthetic coumarin derivatives have diverse biological activities. As a privileged fragment, the aminocoumarin core is a ubiquitous subunit in many natural products with remarkable biological activities.

In the last decade many transition metal catalyzed coupling reactions were developed for the C-N bond-forming processes between (hetero)aromatic halogen derivatives and various nitrogen-containing compounds (for example amines, amides or other nitrogen-containing heterocyclic compounds). One of the most remarkable and modern cross-coupling reaction of these procedures is the Pd-catalyzed Buchwald-Hartwig reaction.

This type of coupling reaction of *O*-heterocyclic structures is still a relatively unexplored process and there are only a few examples in the literature^[60] which apply this procedure for coumarin derivatives. This fact prompted us to report a general approach to provide a variety of 5-, 7- and 8-(*N*-substituted)-coumarins from different primary and secondary amines.

After producing the 5-, 7- and 8-bromocoumarins (**58-60**) – according to literary methods^[64] – from the 3-, 4- and 6-bromosalicylaldehydes (**46, 48, 49**) we studied the Pd-catalyzed Buchwald-Hartwig C-N bond-forming reactions of these coumarins with different amines.

5-Bromocoumarin (**58**) was reacted with aromatic and aliphatic primary and secondary amines **63a-d** using Pd(OAc)₂/Xantphos couple in the presence of Cs₂CO₃ in dioxane. 5-Bromocoumarin showed reduced reactivity and the suitable 5-aminocoumarins **64a-d** were isolated with low to moderate yields (14-43 %, Table 3). The possible reason of these not too good yields may be the steric inhibition because using the 7-bromocoumarin (**59**) as starting material – which have a similar electronic aspect – the suitable aminocoumarins were produced with much better yields (Chapter 3.5.).

We also extended our experiments to the 7-bromocoumarin (**59**). The same reaction conditions were used in these reactions as described before. The suitable derivatives **65a-g** were isolated with good to excellent yields (41-95 %, Table 4.). We may establish from the results that the structure of amines influences moderately the process of the coupling reaction. The cross-coupling reactions of the 7-bromocoumarin (**59**) with aliphatic or aromatic, primary or secondary amines were successful. From these results we can establish that the different boiling points of the amines and the isolation of the aminocoumarin products are responsible for the difference of the isolated yields.

We also extended the Pd-catalyzed C-N coupling reactions to the 8-bromocoumarin (**60**). The appropriate aminocoumarins **66a-g** were generally isolated with good yields (43-72 %), the only exception was the aniline derivative **63a** (yield: 28 %, Table 5.). These isolated yields are acceptable as in the orto position there is a strong electron-donating substituent which can destabilize the organopalladium intermediate so inhibits the coupling reaction.

6. Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások: A vegyületek olvadáspontját Boetius készüléken mértük és korrekció nélkül adtuk meg. A reakciók vékonyréteg-kromatográfiás követésére és a termékek tisztaságának ellenőrzésére Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) vékonyréteget, az oszlopkromatográfiás elválasztásokhoz pedig Kieselgel 60 szilikagélt használtunk. Az IR spektrumok felvétele Perkin Elmer 16 PC-FT-IR készülékkel történt, KBr tablettában. A ¹H és ¹³C NMR spektrumokat Bruker AM 360 készülékeken vettük fel, oldószerként deuterált kloroformot, deuterált dimetil-szulfoxidot, vagy deuterált acetont, belső standardként TMS-t használtunk. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm egységben, míg a csatolási állandókat (J) Hz-ben adtuk meg.

3-Brómszalicilaldehid (46): 6.92 g (0.039 mol) 2-brómfenolt (45) 8.40 g (0.279 mol) paraformaldehiddel, 5.72 g (0.060 mol) vízmentes magnézium-klorid és 14.4 ml (0.104 mol) trietil-amin jelenlétében absz. acetonitrilben (150 ml) reagáltattunk. Az elegyet szobahőmérsékleten fél órát kevertettük, majd refluxoltatni kezdtük. Miután lejátszódott a reakció (VRK, 2 h), a reakcióelegyet 600 ml vízzel meghígítottuk, majd 20 ml 1:1 sósavat, illetve 200 ml telített sóoldatot adtunk hozzá. A kapott elegyet 3x200 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, majd rotációs vákuumbepárlón bepároltuk. Nyersterméként barna olajos anyagot (6.62 g) kaptunk, melyet oszlopkromatográfiásan tisztítottunk (eluens: toluol). A termék halványsárga kristályos anyag (4.20 g, 52 %). Op.: 49-52 °C. (Irodalmi Op.: 53-57 °C^[65]). — ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 11.6 (s, 1H, OH), 9.90 (s, 1H, CHO), 7.79 (dd, J = 7.77, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.56 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, 4-H), 6.96 (pt, J = 7.8 Hz, 1H, 5-H) ppm.

4- és 6-Brómszalicilaldehid (48, 49): A) *módszer:* 3.46 g (0.019 mol) 3-brómfenolt (47) 4.20 g (0.140 mol) paraformaldehiddel, 2.86 g (0.030 mol) vízmentes magnézium-klorid és 7.20 ml (0.052 mol) trietil-amin jelenlétében absz. acetonitrilben (150 ml) reagáltattunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órát kevertettük, majd refluxoltatni kezdtük. Miután lejátszódott a reakció (VRK, 2 h), a reakcióelegyet 300 ml vízzel meghígítottuk majd 60 ml 1:1 sósavat, illetve 100 ml telített sóoldatot adtunk hozzá. A kapott elegyet 3x150 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, majd rotációs vákuumbepárlón bepároltuk. Nyersterméként barna olajos anyagot (3.80 g) kaptunk, melyet oszlopkromatográfiásan tisztítottunk (eluens: toluol–hexán=2:3, v/v). Az oszlopról 312 mg,

(8.0 %) 6-brómszalicilaldehidet (**49**) (halványsárga kristályos anyag, op.: 46-48 °C, irodalmi op.: 50-52 °C^[65]) és 1.26 g (35 %) 4-brómszalicilaldehidet (**48**) (halványsárga kristályos anyag, op.: 45-47 °C, irodalmi op.: 49-51 °C^[65]) eluáltunk. — ¹H NMR (**48**) (360 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 11.11 (s, 1H, OH), 9.84 (s, 1H, CHO), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 6-H), 7.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 3-H), 7.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H, 5-H) ppm. — ¹H NMR (**49**) (360 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 12.0 (s, 1H, OH), 10.3 (s, 1H, CHO), 7.33 (dd, J = 8.0, 8.6 Hz, 1H, 4-H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 3-H) ppm.

B) módszer: 4.62 g (0.115 mol) nátrium-hidroxidot 6.5 ml vízben oldottunk majd kevertetés közben az oldathoz 2.5 g (0.014 mol) 3-brómfenolt (**47**) adtunk. Fehér kristályos szuszpenziót kaptunk, melyet 75 °C-ra melegítettünk. Miután a szuszpenzió sárgás oldattá vált, lassan hozzácsöpögtettünk 2.31 ml (0.028 mol) kloroformot, közben a hőmérsékletet tartottuk. A kloroform refluxolásának megszűnését követően a reakcióelegyet jeges fürdővel 5 °C alá hűtöttük és óvatosan 15 ml 2 N sósavat csöpögtettünk hozzá olyan ütemben, hogy az oldat hőmérséklete ne emelkedjen 15 °C felé. A kapott oldatot etil-acetáttal (4x50 ml) extraháltuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, majd rotációs vákuumbepárlón bepárooltuk. Nyerstermékként 4.47 g barna olajos anyagot kaptunk, melyet oszlopkromatográfiásan tisztítottunk (eluens: toluol–hexán=1:2, v/v). Az oszlopról 677 mg (23 %) 6-brómszalicilaldehidet (**49**) és 222 mg (8.0 %) 4-brómszalicilaldehidet (**48**) eluáltunk.

1-Bróm-3-(metoximetoxi)-benzol (51): 1.73 g (0.010 mol) 3-brómfenol (**47**) absz. acetonos (10 ml) oldatához 4.15 g (0,03 mol) izzított kálium-karbonátot és 11.39 ml (0.150 mol) metoximetilkloridot (**50**) adtunk. Szobahőmérsékleten való kevertetés (1 óra) után a reakcióelegyből a kálium-karbonátot kiszűrtük, acetonnal mostuk, majd a kapott elegyet rotációs vákuumbepárlón bepárooltuk. Nyerstermékként halványzöld olajos anyagot kaptunk, melyet oszlopkromatográfiásan tisztítottunk (eluens: toluol–hexán=2:3, v/v). Színtelen, szúrós szagú olajos anyagot (2.03 g, 94 %) kaptunk. — ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.47 (s, 3H, OCH₃), 5.15 (s, 2H, OCH₂), 6.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H, 4-H), 7.13-7.27 (m, 3H, 2,5,6-H) ppm.

3-(Metoximetoxi)-benzaldehyd (53): 1.08 g (5.00 mmol) 1-bróm-3-(metoximetoxi)-benzolt (**51**) kiizzított lombikban absz. tetrahidrofuranban oldva, folyékony nitrogénnel (hűtőközeg: aceton) hűtve kevertettük. Hozzáadtunk 3.75 ml (6.00 mmol) butil-lítiumot, majd fél óra múlva 0.47 ml (6.00 mmol) absz. dimetilformamidot. Újabb fél óra múlva 20 ml 10 %-os kénsavat adtunk az elegyhez. A kapott oldatot etil-acetáttal (3x20 ml) extraháltuk, a szerves

fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, majd rotációs vákuumbepárlón bepárooltuk. Nyersterméként (607 mg) sárga olajos anyagot kaptunk, melyet oszlopkromatográfiásan tisztítottunk (eluens: hexán–etil-acetát=4:1, v/v). Sárga olajos anyagot (431 mg, 52 %) kaptunk. — ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 3.48 (s, 3H, OCH_3), 5.22 (s, 2H, OCH_2), 7.29 (d, J = 6.5 Hz, 1H, 4-H), 7.44-7.54 (m, 3H, 2,5,6-H), 9.96 (s, 1H, CHO) ppm.

Karboximetilén-trifenilfoszforán (54): 13.30 g (0.079 mol) brómcetsav-etilészter (61) kloroformos (100 ml) oldatához 20.8 g (0.079 mol) trifenil-foszfint adtunk, és kevertetés közben hagytuk szobahőmérsékletre hűlni a reakcióelegyet. Ezt követően 200 ml éterre öntöttük, majd a kivált fehér csapadékot szűrtük. A kapott (30.79 g, 0.072 mol) foszfónium sót (62) 1232 ml vízben oldottuk, majd 10.20 g (0.074 mol) kálium-karbonát 308 ml vízzel készült oldatát adtuk hozzá. Az oldatból fehér kristályos anyag vált ki, amit kiszűrtünk. A 54 termék 22,34 g (88 %) fehér kristályos anyag. Op.: 115-116 °C, irodalmi op.: 116-117 °C^[66].

5-Brómkumarin (58): 296 mg (1.47 mmol) 6-brómszalicilaldehid (49) és 591 mg (1.69 mmol) karboximetilén-trifenilfoszforán (54) N,N-dietil-anilines (3.80 ml) oldatát 1.5 órán keresztül refluxoltattuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és 20 ml 10 %-os sósavat adtunk hozzá. A kapott elegyet 3x50 ml éterrel extraháltuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, majd rotációs vákuumbepárlón bepárooltuk. A nyersterméket (0.74 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán–etil-acetát=8:1, v/v). Halványsárga kristályos anyagot (257 mg, 77 %) kaptunk. Op.: 93-96 °C (Irodalmi Op.: 94.5-96.5 °C^[64]). — ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.08 (d, J = 9.8 Hz, 1H, 4-H), 7.52 (dd, J = 1.0, 7.9 Hz, 1H, 6-H), 7.38 (pt, J = 8.1 Hz, 1H, 7-H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 8-H), 6.50 (d, J = 9.8 Hz, 1H, 3-H) ppm.

7-Brómkumarin (59): 1.25 g (6.24 mmol) 4-brómszalicilaldehid (48) és 2.51 g (7.19 mmol) karboximetilén-trifenilfoszforán (54) N,N-dietil-anilines (16 ml) oldatát 3.5 órán keresztül refluxoltattuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és 70 ml 10 %-os sósavat adtunk hozzá. A kapott elegyet 3x50 ml éterrel extraháltuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, majd rotációs vákuumbepárlón bepárooltuk. A nyersterméket (5.33 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán–etil-acetát=4:1, v/v). Halványsárga kristályos anyagot (962 mg, 68 %) kaptunk. Op.: 116-120 °C (Irodalmi Op.: 122-124 °C^[64]). — ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H, 4-H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz,

1H, 8-H), 7.42 (dd, $J = 1.9, 8.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 6.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, 3-H) ppm.

8-Brómkumarin (60): 1.43 g (7.10 mmol) 3-brómszalicilaldehid (**46**) és 2.85 g (8.16 mmol) karbetoximetilén-trifenilfoszforán (**54**) N,N-dietil-anilines (18.20 ml) oldatát 4.5 órán keresztül refluxoltattuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és 70 ml 10 %-os sósavat adtunk hozzá. A kapott elegyet 3x50 ml éterrel extraháltuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, majd rotációs vákuumbepárlón bepárooltuk. A nyersterméket (3.39 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán–etil-acetát=3:1, v/v). Sárga kristályos anyagot (595 mg, 37 %) kaptunk. Op.: 133-135 °C (Irodalmi Op.: 136.5-137 °C^[64]). — ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.81$ (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 1H, 7-H), 7.73 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.48 (dd, $J = 1.4, 7.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.2 (pt, $J = 7.8$ Hz, 1H, 6-H), 6.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, 3-H) ppm.

Általános szintézis módszer az 64, 66, 68 5-, 7- és 8-aminokumarin származékok előállítására: Az 5-, 7- és 8-brómkumarin (**58-60**) (100 mg, 0.44 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0.036 mmol), xantphos (7 mg, 0.012 mmol) és Cs₂CO₃ (218 mg, 0.67 mmol) absz. 1,4-dioxánban (2 ml) készült oldatához kevertetés közben hozzáadtuk a megfelelő amint (1.2 ekv. vagy 3.0 ekv.), majd a reakcióelegyet nitrogén atmoszféra alatt refluxoltattuk. Miután az összes kiindulási anyag elreagált (VRK), a reakcióelegyet szilikagélre párooltuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

5-(Fenilamino)-2H-kromén-2-on (64a): 100 mg (0.44 mmol) 5-brómkumarint (**58**) anilinnel (**63a**, 0.12 ml, 1.32 mmol), reagáltatva (reakcióidő: 3.5 h), a kapott nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: hexán–etil-acetát= 4:1, v/v) után 15 mg (14 %) sárga kristályos anyagot kaptunk. Op.: 134-137 °C. — IR: $\tilde{\nu} = 3363$ (NH), 3047, 1721, 1609 (C=O), 1531, 1497, 1464, 1327, 1260 (C-O-C=O) cm⁻¹. — ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 5.56$ (brs, 1H, NH), 6.34 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 3-H), 6.96-7.02, 7.26-7.42 (2xm, 8H, 6,7,8-H, Ph), 7.89 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 4-H) ppm. — ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 110.9$ (C-8), 111.8 (C-4a), 114.9 (C-3), 115.1 (C-6), 118.2 (C-2',6'), 122.0 (C-4'), 129.6 (C-3',5'), 132.4 (C-7), 138.6 (C-4), 140.8 (C-1'), 143.2 (C-5), 155.4 (C-8a), 160.7 (C-2) ppm.

5-((2-Metil-propil)amino)-2H-kromén-2-on (64b): 100 mg (0.44 mmol) 5-brómkumarint (**58**) izobutil-aminnal (**63b**, 0.13 ml, 1.28 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 1.5 h), a kapott nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: toluol–etil-acetát=2:1, v/v) után 28 mg

(29 %) sárga kristályos anyagot kaptunk. Op.: 166-169 °C. — IR: $\tilde{\nu}$ = 3327 (NH), 2960, 2930, 2871, 1645 (C=O), 1536, 1439, 1289 (C-O-C=O) cm^{-1} . — ^1H NMR (360 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H, 2xCH₃), 1.73 (m, 1H, 2'-H), 2.99 (pt, J = 6.3 Hz, 2H, 1'-H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 6-H), 7.06 (t, J = 15.8 Hz, 2H, 3,7-H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 7.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 4-H), 8.18 (t, J = 5.3 Hz, 1H, NH) ppm. — ^{13}C NMR (90 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 19.7 (2xCH₃), 27.6 (C-2'), 45.8 (C-1'), 115.1 (C-8), 120.6 (C-4a), 123.1 (C-6), 125.3 (C-5), 126.7 (C-3), 129.9 (C-7), 133.5 (C-4), 157.5 (C-8a), 165.0 (C-2) ppm.

5-(Ciklohexilamino)-2H-kromén-2-on (64c): 100 mg (0.44 mmol) 5-brómkumarint (58) ciklohexil-aminnal (63c, 0.15 ml, 1.30 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 2 h), a kapott nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: hexán–etil-acetát=1:1, v/v, majd etil-acetát) után 37 mg (34 %) sárgás-barna kristályos anyagot kaptunk. Op.: 178-181 °C. — IR: $\tilde{\nu}$ = 3408 (NH), 2930, 2854, 1651 (C=O), 1570, 1524, 1438, 1348, 1288 (C-O-C=O) cm^{-1} . — ^1H NMR (360 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 1.15-1.31 (m, 6H, 3',4',5'-H), 1.56-1.80 (m, 4H, 2',6'-H), 3.65 (m, 1H, 1'-H), 6.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 6-H), 7.03-7.08 (m, 2H, 3,7-H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 8-H), 7.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 4-H), 8.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H, NH) ppm. — ^{13}C NMR (90 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 24.5 (C-3',5'), 25.2 (C-4'), 32.4 (C-2',6'), 47.5 (C-1'), 115.5 (C-8), 121.1 (C-4a), 123.6 (C-6), 125.7 (C-5), 127.5 (C-3), 130.3 (C-7), 133.9 (C-4), 157.9 (C-8a), 164.4 (C-2) ppm.

5-(Pirrolidin-1-il)-2H-kromén-2-on (64d): 100 mg (0.44 mmol) 5-brómkumarint (58) pirrolidinnel (63d, 0.11 ml, 1.31 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 1 h), a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol–etil-acetát=4:1, v/v, majd etil-acetát) 41 mg (43 %) sárgás-barna kristályos anyagot kaptunk. Op.: 232-236 °C. — IR: $\tilde{\nu}$ = 3080, 2969, 2880, 1635 (C=O), 1569, 1450, 1431, 1303, 1268 (C-O-C=O), 1193 cm^{-1} . — ^1H NMR (360 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 1.79-1.94 (m, 4H, 3',4'-H), 3.42-3.56 (m, 4H, 2',5'-H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 8-H), 7.08 (pt, J = 7.9 Hz, 1H, 7-H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 6-H), 7.29 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 3-H), 7.70 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 4-H) ppm. — ^{13}C NMR (90 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 23.8, 25.6 (C-3',4'), 45.6, 45.8 (C-2',5'), 115.6 (C-8), 121.1 (C-4a), 123.7 (C-3), 124.7 (C-6), 125.8 (C-5), 130.6 (C-7), 135.5 (C-4), 158.0 (C-8a), 164.0 (C-2) ppm.

7-(Fenilamino)-2H-kromén-2-on (65a): 100 mg (0.44 mmol) 7-brómkumarint (59) anilinnel (63a, 0.05 ml, 0.55 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 1 óra) a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: hexán–etil-acetát=1:1, v/v) után 100 mg (95 %) sárga kristályos anyagot

kaptunk. Op.: 168-169 °C. — IR: $\tilde{\nu}$ = 3308 (NH), 3077, 3051, 1718, 1628 (C=O), 1592, 1517, 1496, 1344, 1328, 1247 (C-O-C=O) cm^{-1} . — ^1H NMR (360 MHz, Aceton- d_6 , 25 °C): δ = 6.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 3-H), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 8-H), 6.99 (dd, J = 2.1 Hz, 8.6 Hz, 1H, 6-H), 7.05 (pt, J = 7.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.36 (pt, J = 7.9 Hz, 2H, 3',5'-H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 4-H), 8.13 (brs, 1H, NH) ppm. — ^{13}C NMR (90 MHz, Aceton- d_6 , 25 °C): δ = 101.3 (C-8), 111.8 (C-6), 112.2 (C-4a), 113.3 (C-3), 121.1 (C-2',6'), 123.7 (C-4'), 130.2 (C-5), 130.3 (C-3',5'), 142.1 (C-7), 144.6 (C-4), 149.3 (C-1'), 157.2 (C-8a), 161.3 (C-2) ppm.

7-((4-Klór-fenil)amino)-2H-kromén-2-on (65g): 100 mg (0.44 mmol) 7-brómkumarint (**59**) 4-klóranilinnel (**63g**, 68 mg, 0.55 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 3 óra) a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: hexán–etil-acetát=3:1, v/v) után 72 mg (60 %) sárga kristályos anyagot kaptunk. Op.: 217-219 °C. — IR: $\tilde{\nu}$ = 3305 (NH), 3192, 3075, 1710, 1626 (C=O), 1588, 1514, 1490, 1337, 1243 (C-O-C=O) cm^{-1} . — ^1H NMR (360 MHz, Aceton- d_6 , 25 °C): δ = 6.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 3-H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 8-H), 7.02 (dd, J = 2.0 Hz, 8.6 Hz, 1H, 6-H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 3',5'-H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 4-H), 8.23 (brs, 1H, NH) ppm. — ^{13}C NMR (90 MHz, Aceton- d_6 , 25 °C): δ = 101.8 (C-8), 112.1 (C-6), 112.5 (C-4a), 113.5 (C-3), 122.1 (C-2',6'), 127.5 (C-4'), 130.2 (C-5,3',5'), 141.2 (C-1'), 144.6 (C-4), 148.6 (C-7), 157.1 (C-8a), 161.3 (C-2) ppm.

7-((2-Metil-propil)amino)-2H-kromén-2-on (65b): 100 mg (0.44 mmol) 7-brómkumarint (**59**) 0.07 ml (0.67 mmol) izobutil-aminnal (**63b**) reagáltatva (reakcióidő: 1 óra) a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: toluol–etil-acetát= 4:1, v/v) után 30 mg (31 %) sárgás-barna kristályos anyagot kaptunk.

100 mg (0.44 mmol) 7-brómkumarint (**59**) 0.13 ml (1.33 mmol) izobutil-aminnal (**63b**) reagáltatva (reakcióidő: 0.5 óra) a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: toluol–etil-acetát= 4:1, v/v) után 62 mg (64 %) sárgás-barna kristályos anyagot kaptunk. Op.: 124-127 °C — IR: $\tilde{\nu}$ = 3420, 3284 (NH), 3078, 2959, 2925, 2871, 1653 (C=O), 1585, 1415, 1254 (C-O-C=O), 1223 cm^{-1} — ^1H NMR (360 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 6H, 2xCH₃), 1.72 (m, 1H, 2'-H), 2.98 (pt, J = 6.3 Hz, 2H, 1'-H), 6.70 (d, J = 15.8 Hz, 1H, 3-H), 7.01 (dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H, 6-H), 7.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 8-H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.53 (d, J = 15.8 Hz, 1H, 4-H), 8.07 (t, J = 6.3 Hz, 1H, NH) ppm. — ^{13}C NMR (90 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 20.2 (2xCH₃), 28.2 (C-2'), 46.3 (C-1'), 118.6 (C-8), 121.4 (C-4a),

122.3 (C-6), 122.4 (C-7), 122.7 (C-3), 129.8 (C-5), 133.2 (C-4), 157.0 (C-8a), 165.3 (C-2) ppm.

7-(n-Butilamino)-2-H-kromén-2-on (65f): 100 mg (0.44 mmol) 7-brómkumarint (59) n-butil-aminnal (63f, 0.13 ml, 1.33 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 0.5 óra) a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: toluol–etil-acetát=4:1, v/v) után 54 mg (56 %) sárgás-barna kristályos anyagot kaptunk. Op.: 124-125 °C. — IR: $\tilde{\nu}$ = 3411, 3350 (NH), 2957, 2929, 2871, 1650 (C=O), 1575, 1468, 1410, 1254 (C-O-C=O) cm^{-1} . — ^1H NMR (360 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 4'-H), 1.22-1.43 (m, 4H, 2',3'-H), 3.13 (pq, J = 6.8 Hz, 2H, 1'-H), 6.71-6.76 (m, 2H, 3,6-H), 6.96 (s, 1H, 8-H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 7.54 (d, J = 15.8 Hz, 1H, 4-H), 8.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H, N-H) ppm. — ^{13}C NMR (90 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 13.6 (C-4'), 20.0 (C-3'), 31.5 (C-2'), 39.0 (C-1'), 110.0 (C-4), 111.5 (C-8), 122.5 (C-6), 123.5 (C-5), 126.6 (C-7), 127.5 (C-4a), 148.8 (C-3), 154.5 (C-8a), 158.8 (C-2) ppm.

7-(Ciklohexilamino)-2H-kromén-2-on (65c): 100 mg (0.44 mmol) 7-brómkumarint (59) ciklohexil-aminnal (63c, 0.15 ml, 1.33 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 0.5 óra) a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: hexán–etil-acetát=4:1, v/v, aztán etil-acetát) után 60 mg (56 %) halvány barna kristályos anyagot kaptunk. Op.: 175-177 °C. — IR: $\tilde{\nu}$ = 3408, 3339 (NH), 2931, 2854, 1652 (C=O), 1584, 1414, 1255 (C-O-C=O) cm^{-1} . — ^1H NMR (360 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 1.12-1.30 (m, 6H, 3',4',5'-H), 1.54-1.79 (m, 4H, 2',6'-H), 3.63 (m, 1H, 1'-H), 6.67 (d, J = 16.0 Hz 1H, 3-H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 6-H), 7.06 (s, 1H, 8-H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 5-H), 7.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H, 4-H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H, NH) ppm. — ^{13}C NMR (90 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 24.6 (C-3',5'), 25.2 (C-4'), 32.5 (C-2',6'), 47.5 (C-1'), 118.6 (C-8), 121.4 (C-4a), 122.2 (C-6), 122.4 (C-7), 122.9 (C-3), 129.8 (C-5), 133.1 (C-4), 157.1 (C-8a), 164.2 (C-2) ppm.

7-(Pirrolidin-1-il)-2H-kromén-2-on (65d): 100 mg (0.44 mmol) 7-brómkumarint (59) pirrolidinnel (63d, 0.05 ml, 0.60 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 0.5 óra), oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens: hexán–acetón=1:1, v/v) után 73 mg (77 %) sárga kristályos anyagot kaptunk. Op.: 175-178 °C. — IR: $\tilde{\nu}$ = 3060, 2973, 2948, 2875, 1640 (C=O), 1590, 1569, 1449, 1413, 1256 (C-O-C=O), 1223 cm^{-1} . — ^1H NMR (360 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 1.79, 1.88 (2xm, 4H, 3',4'-H), 3.37, 3.58 (2xt, J = 6.8 Hz, 6.9 Hz, 4H, 2',5'-H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 6-H), 7.00 (d, J = 15.7 Hz, 1H, 3-H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 8-H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.64 (d, J = 15.7 Hz, 1H, 4-H) ppm. — ^{13}C NMR (90

MHz, DMSO, 25 °C): δ = 23.9, 25.7 (C-3',4'), 45.7, 46.1 (C-2',5'), 119.0 (C-8), 121.2 (C-6), 121.5 (C-3), 121.6 (C-4a), 122.9 (C-7), 130.2 (C-5), 135.3 (C-4), 158.7 (C-8a), 164.1 (C-2) ppm.

7-(Morfolin-4-il)-2H-kromén-2-on (65e): 100 mg (0.44 mmol) 7-brómkumarint (59) morfolinnal (63e, 0.05 ml, 0.58 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 1 óra), oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens: hexán–acetón=1:1, v/v) után 42 mg (41 %) sárgás-barna kristályos anyagot kaptunk. Op.: 125-127 °C. — IR: $\tilde{\nu}$ = 2968, 2924, 2855, 1731, 1633 (C=O), 1594, 1455, 1440, 1415, 1239 (C-O-C=O), 1115 cm⁻¹. — ¹H NMR (360 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 3.63-3.72 (m, 8H, 2',3',5',6'-H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 6-H), 7.11 (s, 1H, 8-H), 7.25 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 3-H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.77 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 4-H) ppm. — ¹³C NMR (90 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 66.1, 66.3 (C-2',3',5',6'), 117.3 (C-8), 118.5 (C-6), 121.3 (C-4a), 122.0 (C-3), 122.8 (C-7), 129.6 (C-5), 135.7 (C-4), 156.9 (C-8a), 164.7 (C-2) ppm.

8-(Fenilamino)-2H-kromén-2-on (66a): 100 mg (0.44 mmol) 8-brómkumarint (60) anilinnel (63a, 0.05 ml, 0.55 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 2.5 óra), oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán–etil-acetát=1:1, v/v) után 30 mg (28 %) sárgás-barna kristályos anyagot kaptunk. Op.: 121-126 °C — IR: $\tilde{\nu}$ = 3400, 3360 (NH), 3050, 1714 (C=O), 1600, 1572, 1532, 1497, 1458, 1405, 1315, 1257 (C-O-C=O), 1228 cm⁻¹. — ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 6.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H, 3-H), 6.45 (s, 1H, NH), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 7-H), 7.06 (pt, J = 7.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.14 (pt, J = 7.9 Hz, 1H, 6-H), 7.21 (d, J = 7.1 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.34 (pt, J = 7.9 Hz, 2H, 3',5'-H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H, 4-H) ppm. — ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 115.6 (C-3), 116.2 (C-5), 117.7 (C-4'), 119.0 (C-4a), 120.1 (C-2',6'), 122.8 (C-7), 124.4 (C-6), 129.5 (C-3',5'), 132.2 (C-8), 140.9 (C-1'), 142.4 (C-8a), 144.4 (C-4), 160.3 (C-2) ppm.

8-(Benzilamino)-2H-kromén-2-on (66h): 100 mg (0.44 mmol) 8-brómkumarint (60) benzilaminnal (63h, 0.06 ml, 0.53 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 1 óra), oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens: hexán–etil-acetát=2:1, v/v) után 65 mg (58 %) sárga kristályos anyagot kaptunk. Op.: 127-130 °C. — IR: $\tilde{\nu}$ = 3359, 3286 (NH), 3062, 3030, 2926, 1644 (C=O), 1606, 1543, 1450, 1236 (C-O-C=O), 1201 cm⁻¹. — ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 5.97 (brs, 1H, NH), 6.63 (d, J = 15.8 Hz, 1H, 3-H), 6.81 (pt, J = 8.0 Hz, 1H, 6-H), 7.28-7.39 (m, 6H, 7-H, Ph), 7.45 (dd, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.83 (d, J = 15.8 Hz, 1H, 4-H) ppm. — ¹³C NMR (90 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 42.2 (CH₂), 112.5

(C-4a), 121.5 (C-3), 123.0 (C-7), 125.3 (C-8a) 126.5, 126.7 (C-5,-6), 127.3 (C-2',6'), 128.2 (C-3',5'), 133.5, 133.9 (C-4,-4'), 139.3 (C-1'), 152.0 (C-8), 164.9 (C-2) ppm.

8-((2-Metil-propil)amino)-2H-kromén-2-on (66b): 100 mg (0.44 mmol) 8-brómkumarint (60) izobutil-aminnal (63b, 0.13 ml, 1.28 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 1 óra), oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens: toluol–etil-acetát=2:1, v/v) után 68 mg (70 %) halvány sárgás-barna kristályos anyagot kaptunk. Op.: 141-145 °C — IR: $\tilde{\nu}$ = 3305 (NH), 2960, 1648 (C=O), 1605, 1587, 1551, 1447, 1337, 1248 (C-O-C=O), 1223 cm⁻¹. — ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H, 2xCH₃), 1.84 (m, 1H, 2'-H), 3.22 (pt, J = 6.4 Hz, 2H, 1'-H), 5.75 (brs, 1H, NH), 6.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 3-H), 6.80 (pt, J = 7.8 Hz, 1H, 6-H), 7.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 7-H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 7.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 4-H) ppm. — ¹³C NMR (90 MHz, Aceton-d₆, 25 °C): δ = 21.5 (2xCH₃), 48.4 (C-2'), 48.5 (C-1'), 113.3 (C-4a), 123.3 (C-7), 125.5 (C-3), 126.8 (C-8a), 128.9 (C-5), 135.2 (C-6), 135.8 (C-4), 167.1 (C-2) ppm.

8-(Ciklohexilamino)-2H-kromén-2-on (66c): 100 mg (0.44 mmol) 8-brómkumarint (60) ciklohexil-aminnal (63c, 0.15 ml, 1.30 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 1 óra) a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: hexán–etil-acetát=3:1, v/v, aztán etil-acetát) után 53 mg (49 %) sárga kristályos anyagot kaptunk. Op.: 105-108 °C — IR: $\tilde{\nu}$ = 3298 (NH), 2928, 2853, 1651 (C=O), 1610, 1590, 1536, 1448, 1246 (C-O-C=O) cm⁻¹. — ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.17-1.44 (m, 6H, 3',4',5'), 1.71-1.74, 1.97-2.00 (2xm, 4H, 2',6'-H), 3.90 (m, 1H, 1'-H), 5.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 6.56 (d, J = 15.7 Hz 1H, 3-H), 6.79 (pt, J = 7.7 Hz, 1H, 6-H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 7-H)), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.79 (d, J = 15.7 Hz, 1H, 4-H) ppm. — ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃ 25 °C): δ = 24.9 (C-3',5'), 25.6 (C-4'), 33.2 (C-2',6'), 48.4 (C-1'), 111.6 (C-4a), 121.6 (C-7), 123.5 (C-8a), 123.8 (C-3), 129.1 (C-5), 132.6 (C-6), 135.5 (C-4), 150.9 (C-8), 165.1 (C-2) ppm.

8-(Pirrolidin-1-il)-2H-kromén-2-on (66d): 100 mg (0.44 mmol) 8-brómkumarint (60) pirrolidinnel (63d, 0.11 ml, 1.33 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 0.5 óra) a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: hexán–acetón=1:1, v/v, aztán metanol) után 41 mg (43 %) halvány barna kristályos anyagot kaptunk. Op.: 157-160 °C — IR: $\tilde{\nu}$ = 2965, 2919, 2884, 1639 (C=O), 1579, 1562, 1467, 1441, 1244 (C-O-C=O) cm⁻¹. — ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 1.88-2.02 (m, 4H, 3',4'-H), 3.58-3.64 (m, 4H, 2',5'-H), 6.81 (pt, J = 7.8 Hz, 1H, 6-H), 6.92 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 3-H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 5-H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz,

1H, 7-H), 7.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 4-H) ppm. — ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 24.4, 26.1$ (C-3',4'), 46.1, 46.6 (C-2',5'), 111.7 (C-4a), 121.4 (C-3,-7), 123.9 (C-8a), 129.1 (C-5), 132.6 (C-6), 136.8 (C-4), 151.1 (C-8), 165.0 (C-2) ppm.

8-(Morfolin-4-il)-2H-kromén-2-on (66e): 100 mg (0.44 mmol) 8-brómkumarint (60) morfolinnal (63e, 0.05 ml, 0.57 mmol) reagáltatva (reakcióidő: 1.5 óra), oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens: hexán–aceton=1:1, v/v) után 74 mg (72 %) sárgás-barna kristályos anyagot kaptunk. Op.: 73-75 °C — IR: $\tilde{\nu} = 2962, 2922, 2854, 1638$ (C=O), 1597, 1586, 1438, 1229 (C-O-C=O), 1115 cm^{-1} . — ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 3.64\text{--}3.76$ (m, 8H, 2',3',5',6'-H), 6.83 (pt, $J = 8.0$ Hz, 1H, 6-H), 7.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.39 (dd, $J = 1.3$ Hz, 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.46 (dd, $J = 1.5$ Hz, 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.82 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 4-H) ppm. — ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 66.9$ (C-2',3',5',6'), 111.6 (C-4a), 119.5 (C-7), 121.6 (C-3), 123.6 (C-8a), 129.6 (C-5), 132.7 (C-6), 138.2 (C-4), 151.0 (C-8), 165.9 (C-2) ppm.

7. Irodalomjegyzék

- [1] Bruneton, J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*, Second Edition, Hampshire UK, Intercept Ltd. **1999**, 263.
- [2] Hoult, J. R. S.; Payá, M. *Gen. Pharmacol.* **1996**, 27, 713.
- [3] (a) Murray, R. D. H.; Mendez, J.; Brown, R. A. *The Natural Coumarins*. John Wiley & Sons, New York, **1982**.
(b) Murray, R. D. H. *Nat. Prod. Rep.* **1989**, 8, 591.
(c) Murray, R. D. H. *Coumarins. In Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, (Edited by Herz, W.; Kirby, G. W.; Steglich, W.; Tamm, C.) Springer-Verlag, New York. **1991**, 58, 84.
- [4] Egan, D.; O’Kennedy, R.; Moran, E.; Cox, D.; Prosser, E.; Thornes, RD. *Drug. Metab. Rev.* **1990**, 22, 503.
- [5] Egan, D.; O’Kennedy, R. *J. Chromatogr. B.* **1992**, 582, 137.
- [6] Finn, G.; Kenealy, E.; Creaven, B.; Egan, D. *Cancer Letts* **2002**, 183, 61.
- [7] Lake, B. *Food Chem. Tox.* **1999**, 37, 423.
- [8] Ojala, T. *Biological Screening of Plant Coumarins*, PhD Thesis, University of Helsinki, Helsinki, Finland, **2001**.
<http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/mat/farma/vk/ojala/biologic.pdf>
- [9] Lacy, A.; O’Kennedy, R. *Current Pharm. Design* **2004**, 10, 3797.
- [10] Mulwad, V.V.; Pawar, R.B. *Indian J. Chem.* **2003**, 42B, 2091.
- [11] Sharma, P.; Pritmani, S. *Indian J. Chem.* **1999**, 38B, 1139.
- [12] Rajanarendar, E.; Karunakar, D.; Srinivas, M. *Indian J. Chem.* **2004**, 43B, 643.
- [13] Anklekar, K. Y.; Lakkannavar, C. D.; Kulkarni, G. M.; Kulkarni, M. V. *Indian J. Chem.* **2003**, 42B, 1548.
- [14] Purohit, N. V. *Indian J. Chem.* **2001**, 40B, 222.
- [15] Nawrot-Modranka, J.; Nawrot, E.; Graczyk, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41(11), 1301.
- [16] Spino, C.; Dodier, M.; Sotheeswaran, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3475.
- [17] Kontogiorgis, C.; Hadjipavlou-Litina, D. J. *Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2003**, 18, 63.
- [18] Khan, M. S. Y.; Sharma, P. *Indian J. Chem.* **1993**, 32, 817.
- [19] Mora, A.; Paya, M.; Rios, J.; Alcaraz, M. J. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, 40, 793.
- [20] Casley-Smith, J. R.; Jamal, S. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1993**, 8, 247.
- [21] Lee, R. E.; Bykadi, G.; Ritschel, W. A. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* **1981**, 31, 640.
- [22] Levine, W. G. *Anticoagulants. Heparin and oral anticoagulants*. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Fourth Edition. Macmillan, New York. **1970**, 65, 1445.

- [23] (a) Huang, H. C.; Chu, S. H.; Lee Chao, P. D. *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, 198, 211.
 (b) Huang, H. C.; Huang, Y. L.; Chang, J. L.; Chen, C. C.; Lee, Y. T. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, 217, 143.
 (c) Huang, H. C.; Lee, C. R.; Weng, Y. I.; Lee, M. C.; Lee, Y. T. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, 218, 123.
 (d) Huang, H. C.; Weng, Y. I.; Lee, C. R.; Jan, T. R.; Chen, Y. L.; Lee, Y. T. *Br. J. Pharmacol.* **1993**, 110, 1508.
- [24] Chang, H. M.; But, P. H. *Pharmacology and Application of Chinese Materia Medica*, World Scientific Publishing, Singapore, **1986**, 896.
- [25] Prosdociimi, M.; Finesso, M.; Tessari, F.; Gorio, A.; Languino, L. R.; de Gaetano, G.; Dejana, E. *Thromb. Res.* **1985**, 39, 399.
- [26] (a) Kashman, Y.; Gustafson, K. R.; Fuller, W. R.; Cardellina, J. H.; McMahon, J. B.; Currens, M. J.; Buckheit, R. W.; Hughes, S. H.; Cragg, G. M.; Boyd, M. R. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2735.
 (b) Boyer P. L.; Currens, M. J.; McMahon, J. B.; Boyd, M. R.; Hughes, S. H. *J. Virology* **1993**, 67, 2412.
 (c) Spino C.; Dodier M.; Sotheeswaran, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3475.
- [27] Nayyar, A.; Jain, R. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 1873.
- [28] (a) Cooke, D.; Fitzpatrick, B.; O’Kennedy, R.; McCormack, T.; Egan, D. *Coumarins – Multifaceted Molecules with Many Analytical and Other Applications. Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action.* (Eds: O’Kennedy, R.; Thornes, R. D.), Chichester, John Wiley & Sons, **1997**, 303.
 (b) Cooke, D. *Studies on the Mode of Action of Coumarins (Coumarin, 6-hydroxycoumarin, 7-hydroxycoumarin and Esculetin) at a Cellular Level.* PhD Thesis, Dublin City University, Dublin, Ireland, **1999**.
- [29] (a) Gellert, M.; O’Dea, M. H.; Itoh, T.; Tomizawa, J. I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1976**, 73, 4474.
 (b) Pereira, N. A.; Pereira, B. M. R.; Celia do Nascimento, M.; Parente, J. P.; Mors, W. B. *Planta Med.* **1994**, 60, 99.
 (c) Levine, C.; Hiasa, H.; Mariani, K. J. *Biochim. Biophys. Acta.* **1998**, 1400, 29.
 (d) Burlison, J. A.; Neckers, L.; Smith, A. B.; Maxwell, A.; Blagg, B. S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15529.
- [30] (a) Cironi, P.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2004**, 16, 1.
 (b) Bailly, C. *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents* **2004**, 4, 363.
 (c) Handy, S. T.; Zhang, Y. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, 37, 411.

- [31] (a) Quesada, A. R.; Gravalos, M. D. G.; Puentes, J. L. F. *Br. J. Cancer* **1996**, 74, 677.
 (b) Ishibashi, F.; Tanabe, S.; Oda, T.; Iwao, M. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 500.
 (c) Facompré, M.; Tardy, C.; Bal-Mahieu, C.; Colson, P.; Perez, C.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Cancer Res.* **2003**, 63, 7392.
 (d) Tardy, C.; Facompré, M.; Laine, W.; Baldeyrou, B.; García-Gravalos, D.; Francesch, A.; Mateo, C.; Pastor, A.; Jiménez, J. A.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1697.
 (e) Marco, E.; Laine, W.; Tardy, C.; Lansiaux, A.; Iwao, M.; Ishibashi, F.; Bailly, C.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3796.
- [32] Reddy, M. V. R.; Rao, M. R.; Rhodes, D.; Hansen, M. S. T.; Rubins, K.; Bushman, F. D.; Venkateswarlu, Y.; Faulkner, D. J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1901.
- [33] Ridley, C. P.; Reddy, M. V. R.; Rocha, G.; Bushman, F. D.; Faulkner, D. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3285.
- [34] de Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions I-II*. Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
- [35] Timári, G. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2005**, 111, 177.
- [36] Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992.
- [37] Miyaoura, M.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- [38] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- [39] Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.
- [40] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.
- [41] Baba, S.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729.
- [42] (a) Czamik, A. W. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 112.
 (b) Negwer, M. *Organic-chemical Drugs and Their Synonyms: (an International Survey)*, 7th edn., Akademie Verlag GmbH, Berlin, **1994**.
 (c) Montgomery, J. H. *Agrochemicals Desk Reference: Environmental Data*, Lewis Publishers, Chelsea, MI, **1993**.
 (d) Loutfy, R. O.; Hsiao, C. K.; Kazmaier, P. M. *Photogr. Sci. Eng.* **1983**, 27, 5.
 (e) Schein, L.B. *Electrophotography and Development Physics*, 2nd edn., Springer-Verlag, Berlin, **1992**.
 (f) Lewis P. A. *Pigment Handbook*, John Wiley & Sons, New York, Vol. I. **1987**.
 (g) D'Aprano, G.; Leclerc, M.; Zotti, G.; Schiavon, G. *Chem. Mater.* **1995**, 7, 33.
- [43] Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformation: A Guide to Functional Group Preparations*, Wiley-VCH, New York, **1999**.
- [44] Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927.

- [45] (a) Boger, D. L.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3175.
 (b) Boger, D. L.; Duff, S. R.; Panek, J. S.; Yasuda, M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5782.
- [46] Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901.
- [47] Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1348.
- [48] Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609.
- [49] (a) Hartwig, J. F. in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Negishi, E., Ed., Wiley-Interscience, New York, **2002**, 1051.
 (b) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131.
- [50] Mase, T.; Houpins, I. N.; Akao, A.; Dorziotis, I.; Emerson, K.; Hoang, T.; Iida, T.; Itoh, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6775.
- [51] (a) Alcatar-Roman, L. M.; Hartwig, J. F.; Rheingold, A. L.; Liable-Sands, L. M.; Guzei, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4618.
 (b) Guari, Y.; van Strijdonc, G. P. F.; Boele, M. D. K.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 475.
- [52] Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6653.
- [53] (a) Singh, U. K.; Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14104.
 (b) Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'Barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, 12, 3168.
 (c) Amatore, C.; Broeker, G.; Jutand, A.; Khalil, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5176.
 (d) Amatore, C.; Jutand, A. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178.
 (e) Amatore, C.; Jutand, A. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 511.
 (f) Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; Medjour, Y. *Organometallics* **2002**, 21, 4540.
- [54] (a) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7215.
 (b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6066.
 (c) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1144.
- [55] (a) Yin, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1101.
 (b) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6043.
- [56] (a) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, 14, 3081.
 (b) Kranenburg, M.; Delis, J. G. P.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vrieze, K.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1839.

- [57] Old, D. W.; Wolf, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722.
- [58] (a) Wolf, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1158.
 (b) Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13978.
- [59] Wüllner, G.; Jänsch, H.; Kannenberg, S.; Schubert, S.; Boche, G. *Chem. Commun.* **1998**, 1509.
- [60] (a) Audisio, P.; Messaoudi, S.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6928.
 (b) Wang, W.; Ding, Q.; Fan, R.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3647.
- [61] Hofsløkken, N. U.; Skattebøl, L. *Acta Chem. Scand.* **1999**, 53, 258.
- [62] Grove, S. J. A.; Kiyoi, T.; Mistry, A. D.; Ray, P. C.; Wishart, G. **2009**.
 WO 2009/037220
- [63] Luliński, S.; Serwatowski, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5384.
- [64] Harayama, T.; Nakatsuka, K.; Nishioka, H.; Murakami, K.; Hayashida, N.; Ishii, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 2170.
- [65] Glennon, R.A.; Raghupathi, R.; Bartyzel, P.; Teitler, M.; Leonhardt, S. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 734.
- [66] Minasyan, G. G. *Armianskii Khim. Zh.* **1982**, 35, 583.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni *Dr. Juhászné Dr. Tóth Éva* egyetemi tanársegédnek, hogy témavezetőként munkámat mindvégig lelkiismeretesen irányította és értékes útmutatásaival segítette azt. Megköszönném továbbá dolgozatom összeállításában nyújtott segítségét.

Köszönetet mondok *Dr. Patonay Tamás* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tette számomra TDK dolgozatom a Szerves Kémiai Tanszéken, saját kutatócsoportjában való elkészítését.

Köszönetemet szeretném kifejezni *Dr. Kónya Krisztina* egyetemi adjunktusnak hasznos tanácsaiért, segítségéért, *Deák Edina* vegyésztechnikusnak pedig az IR mérések elvégzéséért.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani az E-408-as laboratórium dolgozóinak is mindennapi segítségükért és barátságukért.