

———Országos Tudományos Diákköri Dolgozat ———

PÜNKÖSTI ZOLTÁN PÉTER

3-szubsztituált kumarinszármazékok előállítására fotoizomerizációs reakcióban

Témavezetők:

Dr. Herner András

tud. munkatárs

MTA TTK, SzKI, Kémiai Biológia Kutatócsoport

Dr. Kele Péter

tud. főmunkatárs

Belső konzulens: Dr. Novák Zoltán

egyetemi adjunktus



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———

——— Természettudományi Kar ——

—— Budapest, 2014 ——

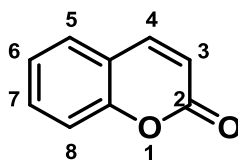
Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	3
1.1. A kumarin és származékai	3
1.2. A kumarinok előállítási stratégiái	3
1.3. Kettős kötések fotokémiai izomerizációja	5
1.4. Wittig-reakció	7
2. Célkitűzések	8
3. Rövidítések jegyzéke.....	9
4. Saját eredmények	10
4.1. Szalicilaldehyde előállítása.....	10
4.2. Fahéjsav észterek előállítása	11
4.3. Kumarinok előállítása fotoreakcióban	13
5. Kísérleti rész.....	14
3.1. Általános	14
3.2. Szalicilaldehyde előállítása.....	14
3.3. Fahéjszterek előállítása	16
3.4. Kumarinok előállítása fotoreakcióban	21
6. Összefoglalás, további tervek.....	24
7. Köszönetnyilvánítás	25
8. Irodalomjegyzék.....	26

1. Bevezetés

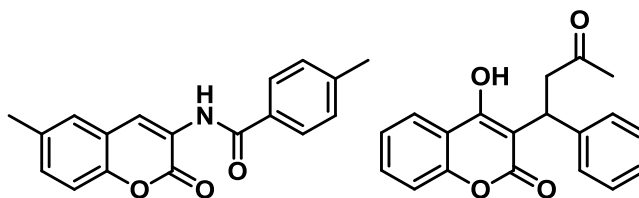
1.1. A kumarin és származékai

A kumarin a benzopironok (IUPAC neve: 2*H*-kromén-2-on) családjába tartozó vegyület. (1. ábra)



1. ábra A kumarin képlete és a kumaringyűrű számozása

A természetben állatokban és növényekben egyaránt előfordul: megtalálható többek között a fahéjban, a levendulában, a tonkababban (ebből izolálták először), és a borsmenta olajban. [1] Származékainak felhasználhatósága is sokrétű: a XIX. században parfümök illatanyagaként, majd a XX. század elején ételízesítésre is használták (ezt mára már betiltották). A kumarin és származékai jótékony hatásúak az ödéma egy formája, valamint a krónikus fertőzések kezelésében, de a legjelentősebbek az onkológiában elért eredmények: bizonyos kumarinszármazékok akadályozzák a tumor terjedését. [2] Ezen kívül léteznek fájdalomcsillapító, antibakteriális, véralvadásgátló (WarfarinTM, 2. ábra) [3], gyulladáscsökkentő [4] és gombaölő [5] hatású származékai is. A kalanolid nevű származékuk a HIV-vírus kezelésében bizonyult hatásosnak. [6] Bizonyos 3-szubsztituált kumarinok enzimek inhibitoraiként hatnak, így az Alzheimer-kór kezelésében játszanak szerepet (2. ábra). [7]

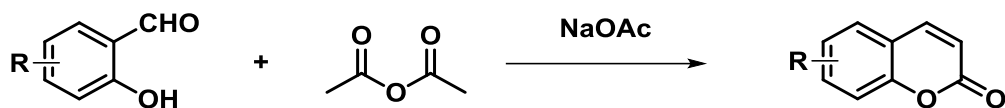


2. ábra A Warfarin és egy, az Alzheimer-kór ellen tesztelt kumarin

1.2. A kumarinok előállítási stratégiái

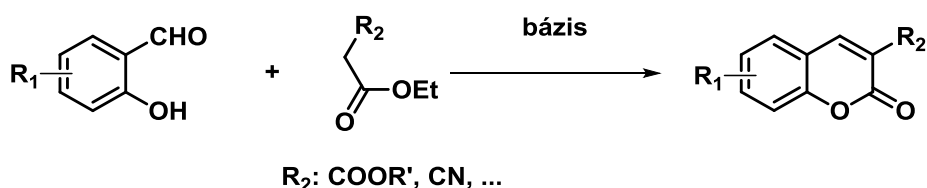
A kumarinok előállítására több módszer kínálkozik: először Perkin-reakcióval állította elő William Perkin a 19. században, mely során szalicilaldehid és ecetsav-anhidrid reagált

nátrium-acetát jelenlétében, kumarint képezve (3. ábra). A reakció kitermelése javítható vízmentes nátrium-fluorid és dibenzo-18-korona-6 koronaéter hozzáadásával. Ezzel az eljárással 3-as pozícióban szubsztituált kumarinok képződnek, de bázisérzékeny csoportok nem használhatóak.



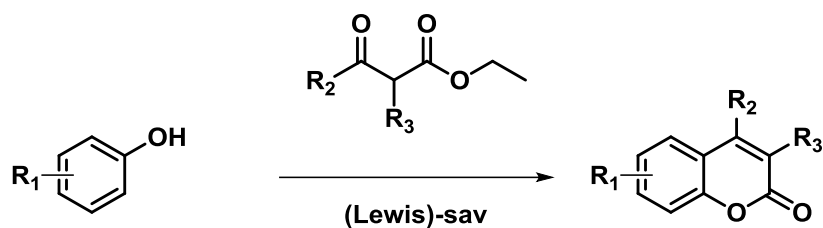
3. ábra Kumarinok Perkin-reakcióval történő előállítása

Szintén egy klasszikus előállítási út a Knoevenagel-kondenzáció (4. ábra). A reakció során egy szalicilaldehid reagál aktivált metilénecsoportot tartalmazó vegyülettel, amely két elektronszívó csoporthoz kapcsolódik (praktikusan egy karboxil-, észter-, amid-, nitro- vagy nitrilcsoporthoz) ammónia vagy amin jelenlétében, így 3-szubsztituált kumarinok képződnek. Előnye, hogy enyhe körülmények között (és báziskatalízissal) játszódik le, hátránya, hogy szükséges a két elektronszívó csoport, amiből az egyik a 3-as pozícióba kerül.



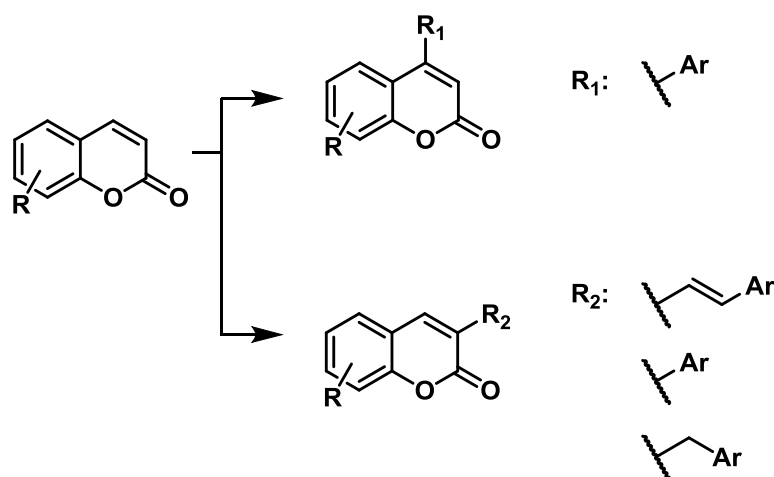
4. ábra Kumarinok előállítása Knoevenagel-kondenzációval

A von Pechmann-reakció (5. ábra) során egy fenol reagál egy β -ketoészterrel, savkatalizátor jelenlétében. [8] A módszerrel 4- és (bizonyos esetekben) 3,4-szubsztituált kumarinok állíthatók elő. Előnye, hogy kiindulási anyagként nem szükséges a szalicilaldehid, hanem elég a fenolszármazék is. Ez utóbbi egyben hátrány is, mivel a reakció érzékeny az aromás gyűrűn lévő szubsztituensekre (főleg elektronküldő szubsztituensekkel működik a reakció). További kedvezőtlen tulajdonsága, hogy általában erősen (kén)savas közegben megy végbe, így savérzékeny csoportok nem alkalmazhatók. Másik lehetőség (vízmentes) Lewis-sav (pl. AlCl_3) katalizátorok alkalmazása.



5. ábra A von Pechmann-reakció

Meg kell említeni, hogy már kialakított, de 3-as [9-10] és 4-es [11] pozícióban H-t tartalmazó elektrondús kumarinokból kiindulva számos származékot előállítottak Pd-katalizált reakcióban. (6. ábra) Ezek hasonlósága, hogy aril(esetenként benzil)-csoport beépítésére és Heck-típusú kapcsolásokra szűkülnek az irodalomban fellelhető példák.



6. ábra 3- és 4-szubsztituált kumarinok kialakítása Pd-katalizált reakcióban

Legjobb tudásunk szerint nem létezik általános módszer 3-as pozícióban szubsztituált kumarinok kialakítására. Ráadásul ezek a partikuláris módszerek is erősen függenek az aromás gyűrűn elhelyezkedő szubsztituensek minőségétől. Munkám során kísérletet tettem 3-szubsztituált kumarinok általános előállítására, az alábbiakban az ehhez szükséges reakciótípusokat mutatom be.

1.3 Kettős kötések fotokémiai izomerizációja

A fotokémia a fény hatására történő kémiai reakciókkal foglalkozó tudományterület. A fotokémiai reakciók során a fény energiáját abszorbeálja a molekula, amelyben elektronok gerjesztődnek. Ezek a reakciók főként a levegőkémia témaköréből ismertek, a szintetikus

kémiában csak alkalmanként használatosak, mivel általában egyensúlyra vezető reakciókról van szó. A fotokémiai szintézisek legismertebb fajtái az elektrociklusos reakciók, a cikloaddíciós reakciók és a geometriai izomerizációk. A következőkben a geometriai, azaz *E/Z* izomerizációra térek ki, mivel munkám során ezt az eljárást használtam fel.

Geometriai izomerizáció során a fény által szolgáltatott energia hatására a kettős kötés izomerizációja történik meg függetlenül attól, hogy termodinamikailag melyik állapot a stabilabb. Így lehetőség nyílik egy adott kémiai reakcióban keletkező (általában termikusan stabilabb) termék átalakítására. A kettős kötés izomerizációja történhet alifás és gyűrűs molekulákban egyaránt. Mivel ez a típusú izomerizáció egyensúlyi folyamat, a kívánt izomert ki kell vonni a reakcióból, hogy az ne tudjon visszaalakulni, így az egyensúly eltolódik. Egy egyensúlyi reakcióban keletkező komponens kivonására több módszer is használható. Erre egyik példa a kutatócsoportunkban is alkalmazott módszer, melynek során *Z*-ciklooktént alakítanak át *E*-izomerré, melyet ezüst-nitráttal impregnált szilikagél segítségével vonnak ki a rendszerből. [12] A módszer alapja, hogy a keletkező *E*-ciklooktént az ezüst ionok jóval erősebben komplexálják, mint a *Z*-izomert. Másik kézenfekvő lehetőség, hogy az egyensúlyban keletkező, kívánt izomert olyan reakcióba visszük, amiben a másik izomer nem reagál. Erre akkor nyílik legjobban lehetőség, ha a várt izomer intramolekuláris reakcióban vesz részt, és ezzel kivonódik az egyensúlyi rendszerből (7. ábra).



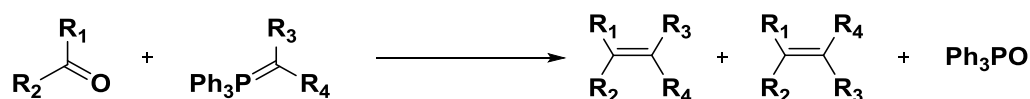
7. ábra *A geometriai izomerizáció szintetikus felhasználása*

Az egyik izomer intramolekuláris átalakulására jó példa 2-hidroxi-fahéjészterek intramolekuláris gyűrűzárása kumarinokká. A 2-hidroxi-fahéjészterek általában *E*-izomerként állíthatók elő, melyek fotokatalizáltan *Z*-izomerré alakíthatók. Utóbbi geometriai izomerben a fenolos hidroxi csoport intramolekuláris nukleofil támadást intéz az észter karbonil csoportjára, és az alkohol eliminációja során kialakul a laktongyűrű. Habár az irodalomban néhány közlemény fellelhető ennek az ötletnek a felhasználására, e példák száma igen csekély, felhasználására nem dolgoztak ki általános módszert, kiaknáztatlanul hagyva ezzel a benne rejlő szintetikus lehetőségeket. [13-15]

1.4. Wittig-reakció

A Wittig-reakció egy, a huszadik század közepén kidolgozott módszer alkének előállítására oxovegyületekből. [16] A módszer kidolgozásáért Georg Wittiget 1979-ben kémiai Nobel-díjjal jutalmazták. [17]

A Wittig-reakcióban egy aldehid vagy egy keton reagál egy foszfor-iliddel, melynek kialakításához legtöbbször trifenilfoszfánt használnak. A reakció során a karbonil oxigén helyére épül be az ilidben a foszforhoz kettős kötéssel kapcsolódó csoport, míg melléktermékként trifenil-foszfánoxid keletkezik (8. ábra). A reakcióban a foszforvegyületnek egy olyan ikerionos átmeneti állapotot kell keresztülmennie, ahol pozitív töltés alakul ki a foszforatomon és negatív a hozzá kapcsolódó szénatomon (valójában ezt nevezzük ilid formának, a kettős kötéssel jellemezhető határszerkezetét pedig foszforánnak). Ennek a formának a létrejöttét természetszerűen elősegíti, ha a foszforhoz kapcsolódó szénatomhoz elektronszívó csoportok (pl. észter, karbonil, savnitril, nitro) kapcsolódnak: ebben az esetben stabilizált ilidekről beszélünk. Amennyiben nem kapcsolódnak ilyen, $-K$ és $-I$ effektussal rendelkező csoportok a szénatomhoz, nem stabilizált ilideknek nevezzük őket. A szubsztituensek egyéb tulajdonságain (pl. a méretén) kívül az ilid stabilizáltsága befolyásolja a termékek sztereokémiáját, mivel a különböző mértékű stabilizáltság különböző reakciómechanizmusokat jelent – éppen ezért nem sikerült általános mechanizmust találni a Wittig-reakcióra, hanem az egyes eseteket külön kell megvizsgálni hozzá. Vedejs és Fleck munkája mutatott rá arra, hogy a reakció inkább kinetikailag, mint termodinamikailag kontrollált. [18] Bármilyen hatással is bírnak a szubsztituensek a reakcióra nézve, egy dolgot leszögezhetünk: egy adott Wittig-reakcióban joggal várhatjuk mindkét izomer keletkezését, de az arányuk jelentősen eltérhet.

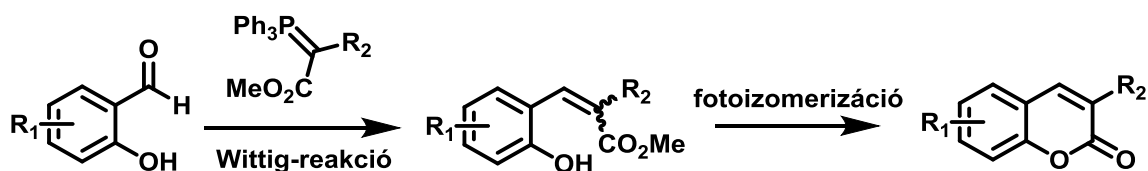


8. ábra A Wittig-reakció általános sémája

2. Célkitűzések

Kutatócsoportunkban egy védett 7-amino-3-formilkumarin előállítását akartuk megvalósítani, azonban az irodalomban fellelhető módszerek egyikével sem sikerült a célvegyülethez jutni. Ezután kerestünk stratégiát egy olyan kumarin előállítási módszerre, amely – a bevezetőben említettekkel szemben – független a szubsztituensektől és a reaktánsoktól.

Célom egy olyan 3-szubsztituált kumarinok előállítására alkalmas szintézismódszer kidolgozása és tesztelése volt, amely enyhe körülmények között is végbemegy, és független az aromás csoport szubsztituenseitől. Az eljárás kifejlesztéséhez modell-szalicilaldehydeket kívántam felhasználni, mint kiindulási vegyületeket. Ezeket különbözően szubsztituált foszforánokkal Wittig reakcióban 2-hidroxi-fahéjsav észterekké terveztem átalakítani. A keletkezett fahéjsav észterekből fotokémiai eljárással szándékoztam a Wittig-termékek *E/Z* arányát a *Z*-termék irányába eltolni. Azt reméltem, hogy az egyensúlyi *E/Z* elegyben jelen levő a *Z*-izomer spontán gyűrűzárási reakcióban vesz részt, kialakítva így a kumarinra jellemző laktont és lehetőséget teremtve ezzel az *E/Z* egyensúly eltolására. A reakciósor alapján a kumarinváz hármashelyzetű szubsztituense így az iliden található, míg az ötös, hatos, hetes és nyolcas helyettesítőket a szalicilaldehyden található csoportok határozzák meg (9. ábra).



9. ábra 3-szubsztituált kumarinok előállítására szolgáló tervezett reakciósor

3. Rövidítések jegyzéke

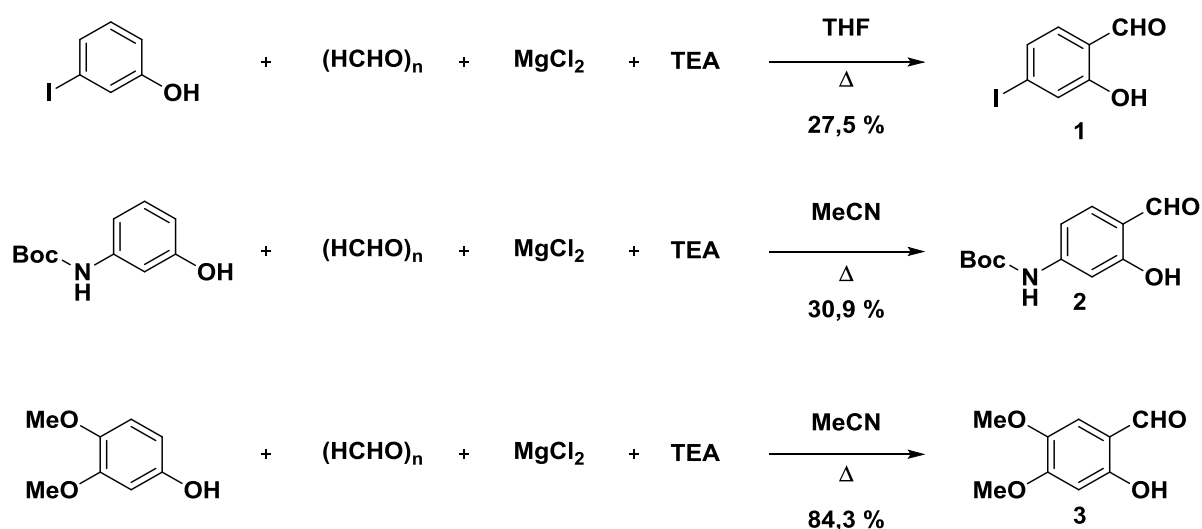
Boc	tercier-butil-oxi-karbonil
DCM	diklór-metán
EtOAc	etil-acetát
hex	hexán izomerelegy
M	mol/dm ³
MeCN	acetonitril
Ph	fenilcsoport
TEA	N,N,N-trietil-amin
THF	tetrahidrofurán
UV	ultraibolya
VRK	vékonyréteg kromatográfia

4. Saját eredmények

4.1. Szalicilaldehidek előállítása

A reakcióra kiválasztott szalicilaldehidek közül a 4-jódszalicilaldehid (**1**), a 4-(Boc-amino)-szalicilaldehid (**2**) és a 4,5-dimetoxiszalicilaldehid (**3**) nem kapható kereskedelmi forgalomban, így első lépésként ezeket állítottam elő a megfelelő fenolok *orto*-formilezésével (10. ábra). A kiindulási fenolszármazékokat paraformaldehiddel formileztem MgCl_2 és trietilamin segédanyagok segítségével, tetrahidrofurán vagy acetonitril oldószerben vízmentes körülmények között, reflux hőmérsékleten. (10. ábra) Ezt követően eltávolítottam az oldószert és sósavval visszaalakítottam a reakciómechanizmusból adódóan magnéziumsó formájában lévő fenolt. A vizes fázisból etil-acetátos extrakcióval nyertem ki a terméket. Az így kapott oldatot szárítottam, eltávolítottam róla az oldószert és oszlopkromatográfiásan tisztítottam. [19-20]

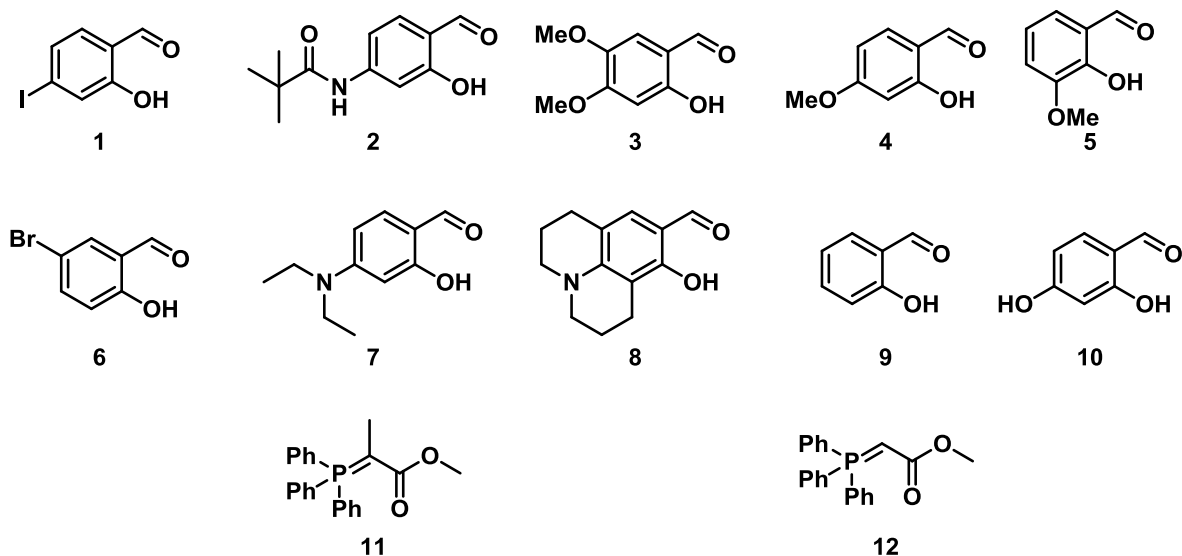
A reakcióelegyek feldolgozásakor kivételt képezett a Boc védőcsoporttal védett aminoszalicilaldehid előállítása, mivel itt a pH-t 7 fölé kellett tartani, hogy a savérzékeny védőcsoport miatt. Ezt úgy oldottam meg, hogy a lombikban maradó szilárd anyaghoz először vizet adtam, majd annyi sósavat, hogy a pH 7 fölé maradjon. A fel nem oldódott paraformaldehidet szűrőssel távolítottam el, a szűrőn maradt anyagot etil-acetáttal mostam. Ezt követően a feldolgozás az eddigiekhez hasonlóan ment.



10. ábra A kiindulási szalicilaldehidek előállítása fenolok formilezési reakciójával

4.2. Fahéjsav észterek előállítás

A fahéjsav észtereket Wittig-reakcióval állítottam elő. A reakciót tíz különböző szalicilaldehiddel végeztem el, amelyek közül hármat én állítottam elő a fent leírt formilezési reakcióval. A további hét szalicilaldehid kereskedelmi forgalomból származott, ezeket további tisztítás nélkül használtam fel (11. ábra). Wittig-reagensként két egyszerű ilidet használtam, amiket szintén magam állítottam elő (11. ábra). A 3-H-bevitelére alkalmas ilidhez (12) kereskedelmi forgalomban kapható karbometoximetil-trifenilfoszfónium bromid deprotonálásával, míg a Me-csoportot (11) tartalmazóhoz 1-bróm-propánsav metil észter és trifenilfoszfán reakciójával, illetve ennek nátrium-hidroxiddal való deprotonálásával jutottam.



11. ábra A kiindulási anyagként használt szalicilaldehidek és ilidek

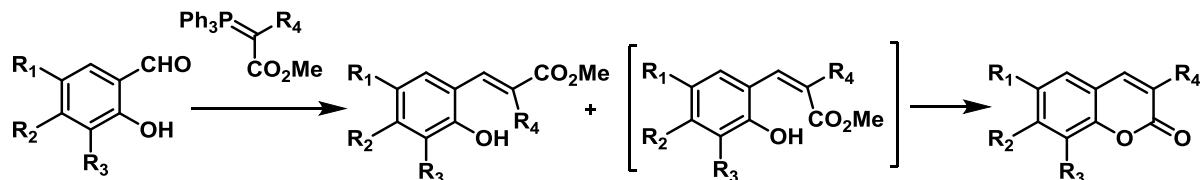
Az esetek többségében 1,5 mmol szalicilaldehid volt a kiindulási anyag. Minden esetben 1,05 ekvivalens ilidet reagáltattam a szalicilaldehiddel, oldószerként 20 ml DCM-t használva. A reakcióelegyeket egy-egy éjszakán át kevertettem szobahőmérsékleten. Néhány esetben a reakció nem játszódott le teljesen, ekkor még 0,2 ekvivalens ilidet adtam az oldathoz és még néhány órán át folytattam a kevertetést.

A reakciók lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtem. A termék, a feleslegben levő ilid és a képződő trifenilfoszfán-oxid foltja mellett a reakciók majdnem mindegyikénél megjelent a kumarint jelző folt is, mivel a reakcióban *Z*- és *E* izomer is keletkezett, amelyek közül az *E*-fahéjsav észter egy molekula metanol kilépése mellett azonnal gyűrűvé záródott. A keletkezett kumarint jelző folt általában fluoreszcenciát mutatott

365 nm-es besugárzás hatására. Külön érdekesség volt, hogy azokban az esetekben, ahol a kumarin fluoreszkált, a vékonyréteg kromatográfiás lapon a fahéjsav észtert jelző folton pár perces, 254 nm-es besugárzás hatására szintén megjelent a fluoreszcencia azaz még a kromatográfiás lapon is –legalább is részben – lejátszódott az izomerizáció és a gyűrűzárás.

A keletkező (*E*)-Wittig-terméket a képződő melléktermékektől és az esetleges maradék kiindulási szalicilaldehidtől oszlopkromatográfiásan tisztítottam meg, különböző arányú hexán : etil-acetát elegyeket használva eluensként. A *Z*-izomerből spontán kialakuló kumarint azonban egybegyűjtöttem a fahéjsav észter termékekhez tartozó frakciókkal. Ennek egyik oka az elválasztás nehézsége, azaz a nagyon közeli retenciós faktor értékek voltak. Másik oka pedig, hogy a következő lépésben, a fahéjsav észtert a „kísérőtermék” kumarinná kívántam teljes mértékben átalakítani, azaz a fahéjsav észter szempontjából még szennyező kumarin lesz a főtermék. Ennek hátránya, hogy pontos kitermelés nem adható meg a fahéjsav észterek előállítása során, viszont ez nem is volt a célom. (1. táblázat)

A fahéjsav észterek szintézisét jó kitermeléssel valósítottam meg. Az eredményeket az 1. táblázat tartalmazza. Azok az adatok, amelyek körülbelülüként vannak megjelölve, azt jelzik, hogy abban az esetben kumarin is keletkezett.



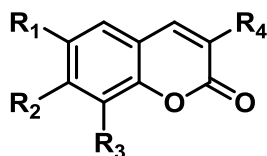
Szalicilaldehid	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄ = H	R ₄ = Me
9	H	H	H	~ 100 %	n. a.
6	Br	H	H	~ 99 %	~ 99 %
1	H	I	H	---	46,5 %
3	OMe	OMe	H	n. a.	~ 100 %
4	H	OMe	H	~ 100 %	~ 100 %
5	H	H	OMe	~ 100 %	~ 100 %
10	H	OH	H	n. a.	~ 95 %
2	H	Boc-NH	H	~ 93 %	~ 92 %
7	H	Et ₂ N	H	~ 96 %	~ 100 %
8	C ₃ H ₆ –	– N –	– C ₃ H ₆	~ 48 %	~ 63 %

1. táblázat Az előállított fahéjszterek kitermelései

4.3. Kumarinok előállítása fotoreakcióban

A keletkezett fahéjszter-kumarin termékelegyeket metanolban oldottam, majd kvarclombikban kevertettem UV-reaktorban. Az elegyet nem melegítettem, azonban az UV-fényt szolgáltató lámpák által termelt hő miatt felmelegedett kb. 40-50°C-ra. A reakciót 100%-os konverzióig játszottam le, azaz addig, míg a VRK-lapon a fahéjsztert jelző folt teljesen el nem tűnt. A metanol eltávolítása után a termékeket etanolból kristályosítottam át. Az eltérő kitermelési adatok ez utóbbi tisztítási eljárás eredményei.

Jódtartalmú kumarinok esetében a reakciósor nem alkalmazható, megfigyeltük ugyanis a jód részleges lehasadását UV-fény hatására: az UV-reaktorból való kivétel után az oldat vörösbarna színű volt és vákuumbepárláskor lila gőz hagyta el az oldatot. A keletkező jódot keményítős vízzel is kimutattam. Szerencsére ez a probléma a brómtartalmú származékokra nem állt fenn, arra a fotoreakció sikeresen alkalmazható. (2. táblázat)



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄ = H			R ₄ = Me		
			Fahéjszter	reakcióidő	hozam	Fahéjszter	reakcióidő	hozam
Br	H	H	23	n. a.	n. a.	19	12,5 h	73 %
OMe	OMe	H	n. a.	n. a.	n. a.	22	9 h	31 %
H	OMe	H	18	23,5 h	24 %	14	19,5 h	59 %
H	H	OMe	25	n. a.	n. a.	15	21 h	72 %
H	Boc-NH	H	17	n. a.	n. a.	16	12,5 h	73 %
C ₃ H ₆ –	– N –	– C ₃ H ₆	27	n. a.	n. a.	21	6,5 h	9 %

2. táblázat Az előállított kumarinok kitermelései (a hozam a kiindulási szalicilaldehidre vonatkozik)

5. Kísérleti rész

5.1. Általános

A felhasznált vegyszerek a Sigma-Aldrich, a Merck, az Alfa Aesar és a Molar Chemicals cégek termékei, azokat további tisztítás nélkül használtam. A VRK vizsgálatokhoz Kieselgel 60 F₂₅₄-t használtam a Mercktől. Az oszlopkromatográfiát Silica Gel 60-nal (Molar Chemicals) végeztem. A ¹H- és ¹³C-NMR spektrumok Bruker Avance 250 spektrométerrel készültek. A kémiai eltolódás (δ) ppm-ben szerepel az oldószer jelét használva referenciának. A csatolási állandók (*J*) Hz-ben értendők. Felhasadások rövidítése: s (szinglett), d (dublett), t (triplett), q (kvartett), m (multiplett). Ahol jelölve van, a ¹³C-NMR spektrumok leírásában ott a (+) jel primer vagy tercier, míg a (-) jel szekunder vagy kvaterner szénatomot jelöl. A tömegspektrumokat Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra tömegdetektorral kapcsolt GC-2010 Plus gázkromatográf és Shimadzu LCMS-2020 (kombinált ESI-APCI ionforrással) folyadékkromatográf készülékeken vettem fel. A fotoreaktor házi készítésű, 9 db kisnyomású higanygőzlámpából állt.

5.2. Szalicilaldehydek előállítása

2-hidroxi-4-jódbenzaldehyd (1) előállítása

1,100 g (5 mmol) 3-jódfenol 25 ml THF-nal készült oldatához 0,714 g (7,5 mmol) magnézium-kloridot, 2,6 ml (18,7 mmol) frissen desztillált TEA-t és 1,050 g (35 mmol) paraformaldehidet adtam, majd 15 órán át refluxhőmérsékleten kevertettem egy Vigreux-kolonnával ellátott lombikban. Ezt követően az oldószert bepárlással eltávolítottam. A lombikban maradt anyaghoz 25 ml 1 M-es HCl-oldatot adtam, majd még 15 percig kevertettem. A reakcióelegyet 2x20 ml etil-acetáttal extraháltam (harmadik extrakcióra VRK-vizsgálat alapján nem volt szükség), majd a szerves fázist 30 ml telített NaCl-oldattal mostam. Az oldatot 15 percen át vízmentes MgSO₄-on szárítottam. A szárítószer szűréssel való eltávolítása után bepárlással eltávolítottam az oldószert az anyagról, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/DCM = 3:2, majd 1:1). A sárgásfehér, kristályos termék tömege 341 mg (27,5 %).

$R_f = 0,70$ (hex/DCM = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 10,88$ (s, 1H), 9,74 – 9,66 (m, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 1H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 196,0(+)$, 161,1(-), 134,1(+), 129,3(+), 127,1(+), 119,8(-), 105,2(-).

4-((terc-butoxikarbonil)amino)-2-hidroxibenzaldehyd (2) előállítása

2,095 g (10 mmol) 3-(Boc-NH)-fenol 40 ml MeCN-lel készült oldatához 2,330 g (24,5 mmol) magnézium-kloridot, 5,2 ml (37,4 mmol) frissen desztillált TEA-t és 2,100 g (61,25 mmol) paraformaldehidet adtam, majd 15 órán át refluxhőmérsékleten kevertettem egy Vigreux-kolonnával ellátott lombikban. Ezt követően az oldószert bepárlással eltávolítottam. A lombikban maradt anyaghoz először vizet adtam, majd 1 M-es HCl-oldatot addig, míg a pH el nem érte a 7-es értéket. 20 ml EtOAc-ot adtam a keverékhez, majd a fel nem oldódott szilárd anyagot szűréssel elválasztottam az oldattól. A szűrletet 3x20 ml etil-acetáttal extraháltam, majd a szerves fázist 30 ml telített NaCl-oldattal mostam. Az oldatot 15 percen át vízmentes MgSO_4 -on szárítottam. A szárítószer szűréssel való eltávolítása után cellitre pároltam be az anyagot, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO_2 , hex/EtOAc = 5:1). A termék tömege 732 mg (30,9 %).

$R_f = 0,37$ (hex/EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 11,26$ (s, 1H), 9,74 – 9,70 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 1,53 (s, 9H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 194,7(+)$, 163,5(-), 146,7(-), 135,1(+), 109,9(+), 105,2(+), 81,9(-), 28,3(+).

2-hidroxi-4,5-dimetoxibenzaldehyd (3) előállítása

0,313 g (2 mmol) 3,4-dimetoxifenol 15 ml MeCN-lel készült oldatához 0,466 g (4,9 mmol) magnézium-kloridot, 1,1 ml (7,9 mmol) frissen desztillált TEA-t és 0,420 g (14 mmol) paraformaldehidet adtam, majd 15 órán át refluxhőmérsékleten kevertettem egy Vigreux-kolonnával ellátott lombikban. Ezt követően az oldószert bepárlással eltávolítottam. A lombikban maradt anyaghoz 20 ml 1 M-es HCl-oldatot adtam. A reakcióelegyet 3x20 ml etil-acetáttal extraháltam (negyedik extrakcióra VRK-vizsgálat alapján nem volt szükség), majd a szerves fázist 30 ml telített NaCl-oldattal mostam. Az oldatot 15 percen át vízmentes MgSO_4 -on szárítottam. A szárítószer szűréssel való eltávolítása után bepárlással eltávolítottam az oldószert az anyagról, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO_2 , hex/EtOAc = 5:1, majd 4:1). A narancsszínű, kristályos termék tömege 307 mg (84,3 %).

$R_f = 0,73$ (hex/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 11,39$ (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 194,1(+)$, 159,5(-), 157,4(-), 143,1(-), 113,4(-), 113,0(+), 100,3(+), 56,6(+), 56,5(+).

5.3. Fahéjészterek előállítása

Metil (E)-3-(2-hidroxi-4-jódifenil)-2-metilakrilát (13) előállítása

248 mg (1 mmol) **1**-et és 366 mg (1,05 mmol) **11**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 16 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 1:1). A termék tömege 148 mg (46,5 %).

R_f = 0,14 (hex/DCM = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.02 (d, J = 1.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 169.4(-), 154.8(-), 133.9(+), 131.2(+), 130.1(-), 129.5(+), 125.1(+), 122.6(-), 94.7(-), 52.5(+), 14.4(+).

Metil (E)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-metilakrilát (14) előállítása

228 mg (1,5 mmol) **4**-et és 549 mg (1,575 mmol) **11**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 25 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 7:1, majd 5:1). A kumarinból és fahéjészterből álló vegyes termék tömege 347 mg.

R_f = 0,77 (hex/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,75 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,39 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 170,1(-), 161,3(-), 156,1(-), 134,7(+), 131,0(+), 126,7(-), 115,8(-), 106,1(+), 101,6(+), 55,3(+), 52,2(+), 14,3(+).

Metil (E)-3-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-2-metilakrilát (15) előállítása

228 mg (1,5 mmol) **5**-et és 549 mg (1,575 mmol) **11**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 23 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 7:1, majd 5:1). A kumarinból és fahéjészterből álló vegyes termék tömege 347 mg.

R_f = 0,23 (hex/EtOAc = 5:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,90 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 5,8, 3,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 6,8, 3,0 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 2,06 (d, J = 1,4 Hz, 3H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 168,9(-), 146,5(-), 144,1(-), 134,0(+), 128,2(-), 122,1(-), 121,7(+), 118,9(+), 110,6(+), 55,7(+), 51,7(+), 14,0(+).

Metil (E)-3-(4-((terc-butoxikarbonil)amino)-2-hidroxifenil)-2-metilakrilát (16) előállítása

356 mg (1,5 mmol) **2**-et és 549 mg (1,575 mmol) **11**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 16 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 5:1, majd 1:1). A fahéjészterből és kumarinból álló vegyes termék tömege 426 mg.

R_f = 0,64 (hex/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,04 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 192,4(-), 155,0(-), 139,4(-), 133,9(+), 130,6(+), 117,8(-), 110,3(+), 105,7(+), 52,2(+), 28,5(+), 14,4(+).

Metil (E)-3-(4-((terc-butoxikarbonil)amino)-2-hidroxifenil)akrilát (17) előállítása

257 mg (1,08 mmol) **2**-et és 380 mg (1,137 mmol) **12**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 18 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 3:1). A kumarinból és fahéjészterből álló vegyes termék tömege 294 mg.

R_f = 0,33 (hex/EtOAc = 5:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,93 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 169,3(-), 157,0(-), 153,0(-), 141,5(-), 140,9(+), 129,9(+), 116,6(-), 115,6(+), 106,0(+), 81,3(-), 60,8(-), 51,8(+), 28,3(+).

Metil (E)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)akrilát (18) előállítása

152 mg (1 mmol) **4**-et és 351 mg (1,05 mmol) **12**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 16 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex:EtOAc = 3:1). A kumarinból és fahéjészterből álló vegyes termék tömege 211 mg.

R_f = 0,78 (hex/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,99 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,53 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,51 – 6,45 (m, 1H), 6,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 169,5(-), 162,7(-), 157,3(-), 141,1(+), 130,7(+), 115,2(+), 113,0(+), 107,1(+), 102,0(+), 55,9(+), 51,9(+).

Metil (E)-3-(5-bróm-2-hidroxifenil)-2-metilakrilát (19) előállítása

302 mg (1,5 mmol) **6**-et és 549 mg (1,575 mmol) **11**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 16,5 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs

vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 3:1). A kumarinból és fahéjészterből álló vegyes termék tömege 404 mg.

R_f = 0,70 (hex/EtOAc = 3:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,63 (s, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,01 (d, J = 1,5 Hz, 3H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 140,8(-), 132,7(+), 132,6(+), 132,3(+), 117,7(+), 62,6(-), 52,4(+), 14,4(+).

Metil (E)-3-(4-(N,N-dietilamino)-2-hidroxifenil)-2-metilakrilát (20) előállítása

290 mg (1,5 mmol) **7**-et és 549 mg (1,575 mmol) **11**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 16 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakció nem játszódott le teljesen, ezért még 105 mg (0,3 mmol) **11**-t adtam az oldathoz. Ezt követően még 24 órát kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 7:1, majd 5:1). A kumarinból és fahéjészterből álló vegyes termék tömege 434 mg.

R_f = 0,75 (hex/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,91 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,27-6,21 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 2,11 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 6H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 170,5(-), 156,6(-), 149,8(-), 134,9(+), 131,3(+), 123,0(-), 110,5(-), 104,1(+), 98,3(+), 52,0(+), 44,4(-), 12,7(+).

Metil (E)-3-(8-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]kinolin-9-il)-2-metilakrilát (21) előállítása

326 mg (1,5 mmol) **8**-et és 549 mg (1,575 mmol) **11**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 26 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakció nem játszódott le teljesen, ezért még 105 mg (0,3 mmol) **11**-t adtam az oldathoz. Ezt követően még 24 órát kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 7:1, majd 5:1). A kumarinból és fahéjészterből álló vegyes termék tömege 270 mg.

R_f = 0,50 (hex/EtOAc = 3:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,73 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,15 (br s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,05 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,99 – 1,91 (m, 4H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 150,8(+), 140,5(-), 134,5(-), 127,6(-), 124,8(+), 124,2(-), 113,7(+), 110,4(+), 107,2(+), 52,0(+), 50,1(+), 29,8(+), 22,3(+), 21,5(+), 21,1(+), 14,6(-).

Metil (E)-3-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-2-metilakrilát (22) előállítása

273 mg (1,5 mmol) **3**-et és 549 mg (1,575 mmol) **11**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 16,5 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs

vákuumbepárló segítségével, majd oszlop-kromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 2:1). A kumarinból és fahéjészterből álló vegyes termék tömege 399 mg.

R_f = 0,55 (hex/EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,78 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 169,8(-), 150,6(-), 149,6(-), 142,4(-), 134,6(+), 126,8 (-), 113,8(-), 113,0(+), 100,7(+), 56,6(+), 55,8(+), 52,2(+), 14,3(+).

Metil (E)-3-(5-bróm-2-hidroxifenil)akrilát (23) előállítása

302 mg (1,5 mmol) **6**-et és 527 mg (1,575 mmol) **12**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 19 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlop-kromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 3:1). A kumarinból és fahéjészterből álló vegyes termék tömege 381 mg.

R_f = 0,51 (hex/EtOAc = 3:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,94 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (br s, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Metil (E)-3-(2-hidroxifenil)akrilát (24) előállítása

183 mg (1,5 mmol) **9**-et és 527 mg (1,575 mmol) **12**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 25 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlop-kromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 5:1). A kumarinból és fahéjészterből álló vegyes termék tömege 390 mg.

R_f = 0,48 (hex/EtOAc = 3:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 8,04 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 168,9, 155,7, 141,0, 131,6, 129,3, 121,8, 120,8, 118,1, 116,5, 51,9.

Metil (E)-3-(2-hidroxi-3-metoxifenil)akrilát (25) előállítása

228 mg (1,5 mmol) **5**-et és 527 mg (1,575 mmol) **12**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 25 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlop-kromatográfiásan tisztítottam (SiO₂, hex/EtOAc = 5:1). A kumarinból és fahéjészterből álló vegyes termék tömege 361 mg.

R_f = 0,35 (hex/EtOAc = 3:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,97 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,5, 2,9 Hz, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 2H), 6,60 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,86 (s,

3H), 3,79 (s, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 168,1(-), 146,9(-), 145,5(-), 140,0(+), 120,8(+), 120,8(-), 119,7(+), 118,6(+), 111,9(+), 56,2(+), 51,6(+).

Metil (E)-3-(4-(N,N-dietilamino)-2-hidroxifenil)akrilát (26) előállítása

290 mg (1,5 mmol) **7**-et és 527 mg (1,575 mmol) **12**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 17 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakció nem játszódott le teljesen, ezért még 100 mg (0,3 mmol) **12**-t adtam az oldathoz. Ezt követően még 26 órát kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO_2 , hex/EtOAc = 7:1, majd 5:1). A kumarinból és fahéjszterből álló vegyes termék tömege 360 mg.

R_f = 0,28 (hex/EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ = 8,00 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (br s, 0,67H), 6,40 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,30 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 170,3(-), 158,1(-), 150,9(-), 142,1(+), 130,9(+), 110,7(+), 109,7(-), 104,7(+), 98,2(+), 51,5(+), 44,5(-), 12,7(+).

Metil (E)-3-(8-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]kinolin-9-il)akrilát (27) előállítása

326 mg (1,5 mmol) **8**-et és 527 mg (1,575 mmol) **12**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 17,5 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakció nem játszódott le teljesen, ezért még 100 mg (0,3 mmol) **12**-t adtam az oldathoz. Ezt követően még 4,5 órát kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO_2 , hex/EtOAc = 7:1, majd 5:1). A kumarinból és fahéjszterből álló vegyes termék tömege 197 mg.

R_f = 0,47 (hex/EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,16 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 2,80 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,71 – 2,64 (m, 2H), 1,88 (s, 4H).

Metil (E)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-metilakrilát (28) előállítása

207 mg (1,5 mmol) **10**-et és 549 mg (1,575 mmol) **11**-t 20 ml DCM-ban oldottam és 21,5 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet cellitre pároltam be rotációs vákuumbepárló segítségével, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (SiO_2 , hex/EtOAc = 3:1, majd 2:1). A kumarinból és fahéjszterből álló vegyes termék tömege 298 mg.

$R_f = 0,33$ (hex/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,79$ (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 170,5$ (-), 158,0 (-), 156,0 (-), 135,0 (+), 131,3 (+), 126,4 (-), 115,4 (-), 107,9 (+), 103,2 (+), 52,4 (+), 14,3 (+).

5.4. Kumarinok előállítása

3-metil-7-metoxi-2H-kromén-2-on (29) előállítása

347 mg **14** és a belőle keletkezett kumarin keverékét 12 ml metanolban oldottam, majd kvarclombikban 19,5 órán át kevertettem UV-reaktorban. Az oldószer vákuumbepárlással történő eltávolítása után a terméket 3 ml etanolból kristályosítottam át. A fehér kristályos termék tömege 169 mg (a kiindulási szalicilaldehidből számolva 59,2 %).

$R_f = 0,77$ (hex/EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,45$ (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 11,0, 2,4$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 162,6, 161,8, 154,9, 139,4, 127,9, 122,1, 113,2, 112,3, 100,5, 55,7, 17,0$.

m/z (%) (EI, 70 eV): 190 (100, $[\text{M}^+]$), 162 (48), 147 (83).

7-((terc-butoxikarbonil)amino)-3-metil-2H-kromén-2-on (30) előállítása

393 mg **16** és a belőle keletkezett kumarin keverékét 15 ml metanolban oldottam, majd kvarclombikban 12,5 órán át kevertettem UV-reaktorban. Az oldószer vákuumbepárlással történő eltávolítása után a terméket 1 ml etanolból kristályosítottam át. A fehér kristályos termék tömege 202 mg (a kiindulási szalicilaldehidből számolva 73,4 %).

$R_f = 0,83$ (hex/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,43$ (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,18 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,53 (s, 9H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 162,7, 154,1, 152,4, 141,1, 139,3, 127,6, 123,2, 114,8, 114,7, 105,5, 81,4, 28,4, 17,1$.

m/z (%) (ESI-APCI): 276 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

3-metil-8-metoxi-2H-kromén-2-on (31) előállítása

337 mg **15** és a belőle keletkezett kumarin keverékét 12 ml metanolban oldottam, majd kvarclombikban 21 órán át kevertettem UV-reaktorban. Az oldószer vákuumbepárlással történő eltávolítása után a terméket 1,5 ml etanolból kristályosítottam át. A fehér kristályos termék tömege 127 mg (a kiindulási szalicilaldehidből számolva 72,1 %).

$R_f = 0,78$ (hex/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,49$ (s, 1H), 7,17 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 161,7$ (s), 147,0, 142,8, 139,4, 126,0, 124,1, 120,2, 118,5, 112,4, 56,1, 17,2.
 m/z (%) (EI, 70 eV): 190 (100, $[\text{M}^+]$), 119 (31), 91 (30).

7-metoxi-2H-kromén-2-on (32) előállítása

208 mg **18** és a belőle keletkezett kumarin keverékét 15 ml metanolban oldottam, majd kvarclombikban 23,5 órán át kevertettem UV-reaktorban. Az oldószer vákuumbepárlással történő eltávolítása után a terméket 0,5 ml etanolból kristályosítottam át. A narancssárga, kristályos termék tömege 63 mg (a kiindulási szalicilaldehidből számolva 23,8 %).

$R_f = 0,50$ (hex/EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,67$ (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 162,9$, 161,5, 155,9, 143,7, 128,9, 113,0, 112,7, 112,6, 100,8, 58,2.
 m/z (%) (EI, 70 eV): 176 (100, $[\text{M}^+]$), 133 (81), 148 (65).

7-jód-3-metil-2H-kromén-2-on (33) előállítása

147 mg **13**-t 10 ml metanolban oldottam, majd kvarclombikban 5 órán át kevertettem UV-reaktorban. Az oldat ezt követően barna színű lett és bepárláskor lila gőz távozott belőle. 106 mg anyag keletkezett, amely GC-MS vizsgálat alapján 2 komponensű: az egyik a várt termék (7-jód-3-metil-kumarin), míg a másik a dehalogéneződött (3-metil-kumarin):

7-jód-3-metil-kumarin: 40 %-a az elegynek, m/z (%) (EI, 70 eV): 286 (100, $[\text{M}^+]$), 258 (40), 256 (28).

3-metil-kumarin: 61 %-a az elegynek, m/z (%) (EI, 70 eV): 160 (98, $[\text{M}^+]$), 132 (52), 131 (100).

10-metil-2,3,6,7-tetrahidro1H,5H,11H-pirano[2,3,f]pirido[3,2,1-ij]kinolin-11-on (34) előállítása

245 mg **21** és a belőle keletkezett kumarin keverékét 21 ml metanolban oldottam, majd kvarclombikban 6,5 órán át kevertettem UV-reaktorban. Az oldószer vákuumbepárlással történő eltávolítása után a terméket 1 ml etanolból kristályosítottam át. A sárga, kristályos termék tömege 34 mg (a kiindulási szalicilaldehidből számolva 8,9 %)

$R_f = 0,53$ (hex/EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,27$ (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,22 (dd, $J = 10,9$, 4,3 Hz, 4H), 2,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,03

– 1,89 (m, 4H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 163,8, 150,9, 145,0, 140,4, 124,1, 118,3, 117,5, 109,0, 50,0, 27,6, 20,8, 20,5, 16,9.

m/z (%) (ESI-APCI): 256 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

6,7-dimetoxi-3-metil-2H-kromén-2-on (35) előállítása

379 mg **22** és a belőle keletkezett kumarin keverékét 10 ml metanolban oldottam, majd kvarclombikban 9 órán át kevertettem UV-reaktorban. Az oldószer vákuumbepárlással történő eltávolítása után a terméket 3 ml etanolból kristályosítottam át. A narancssárga, kristályos termék tömege 103 mg (a kiindulási szalicilaldehidből számolva 31,2 %).

R_f = 0,59 (hex/EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ = 7,44 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,92 (d, J = 3,6 Hz, 6H), 2,18 (d, J = 0,8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 162,7, 151,7, 148,8, 146,2, 139,3, 122,6, 112,1, 107,4, 99,6, 56,3, 17,0.

m/z (%) (EI, 70 eV): 220 (100, $[\text{M}^+]$), 205 (33).

6-bróm-3-metil-2H-kromén-2-on (36) előállítása

390 mg **19** és a belőle keletkezett kumarin keverékét 15 ml metanolban oldottam, majd kvarclombikban 12,5 órán át kevertettem UV-reaktorban. Az oldószer vákuumbepárlással történő eltávolítása után a terméket 5 ml etanolból kristályosítottam át. A fehér, kristályos termék tömege 260 mg (a kiindulási szalicilaldehidből számolva 72,5 %).

R_f = 0,66 (hex/EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ = 7,54 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 0,9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 161,7, 152,1, 138,0, 133,3, 129,3, 127,3, 121,2, 118,2, 116,9, 58,3, 18,4.

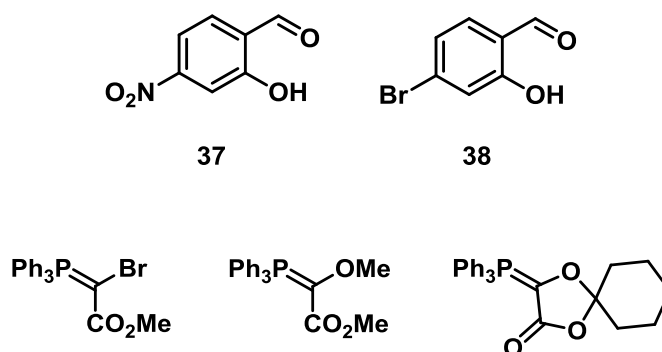
m/z (%) (EI, 70 eV): 240 (96, $[\text{M}^+]$), 238 (100, $[\text{M}+]$), 212 (36), 211 (56), 210 (38), 209 (53).

6. Összefoglalás, további tervek

Munkám során kísérletet tettem 3-szubsztituált kumarinoknak szalicilaldehidekből kiinduló, Wittig-reakció és azt követő fotoizomerizációs lépés eredményeként történő előállítására.

A kapott eredményekből megállapítható, hogy a tervezett módszerrel jó hatásfokkal lehet 3-szubsztituált kumarinokhoz jutni: a szalicilaldehidek szinte minden esetben 100 % körüli konverzióval alakulnak át a fahéjsav észter és a belőle képződő kumarin elegyév. Figyelembe véve, hogy a fotoizomerizációs lépés is teljes konverzióval megy végbe az átkristályosítási lépés tehető felelőssé az alacsonyabb kitermelési adatokért. Nagyobb anyagmennyiségek esetén azonban minden bizonnyal jobb kitermelés érhető el. Mindkét reakciólépés enyhe körülmények (50°C alatt, sav- és bázismentesen) között játszódik le, ami lehetővé teszi akár érzékeny szubsztituensek alkalmazását is. Egyetlen negatívum, hogy a reakció jódtartalmú vegyületekre nem működik, de a jódot sikeresen kiválthatjuk bróm beépítésével, ami szintén alkalmassá teszi a későbbiekben a halokumarinok további átalakítását keresztkapcsolási reakciókban.

További terveim között szerepel a már előállított, de fotoreakcióba nem vitt fahéjsav észterek átalakítása kumarinná, a reakciósor elvégzése új szalicilaldehidekkel (4-nitroszalicilaldehiddel (**37**) és 4-brómszalicilaldehiddel (**38**)), valamint új ilidek bevonása abból a célból, hogy a hármas pozícióba hidrox-, alkoxi-, vagy bróm szubsztituens vigyünk be (12. ábra). Jövőbeli terveim között szerepel az is, hogy a már bizonyított hatékonyságú módszert egy-üst eljárásban is kipróbáljam, azaz a fahéjszter izolálása nélkül alakítsam ki a kumaringyűrűt, ezzel is csökkentve az anyagvesztést és a költségeket.



12. ábra A további kiindulási szalicilaldehidek és ilidek képletei

5. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, **Dr. Herner András** tudományos munkatársnak az útmutatást és a rengeteg segítséget, amit munkám során nyújtott, valamint **Dr. Kele Péter** kutatócsoport-vezetőnek és a **kutatócsoportunk összes többi tagjának** a támogatását és segítségét. Továbbá köszönettel tartozom **Dr. Vass Gábornak**, hogy lehetővé tette számomra a fotoreaktor használatát.

6. Irodalomjegyzék

- [1] Murray, R. D. H. *Nat. Prod. Rep.*, **1995**, 12, 477.
- [2] Lacy, A., O’Kennedy, R. *Curr. Pharm. Design*, **2004**, 10, 3797.
- [3] Arora, R. B., Mathur, C. N. *Brit. J. Pharm. Chemoth.*, **1963**, 20, 29.
- [4] Kontogiorgis, C., Hadjipavlou-Litina, D. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **2003** 18, 63.
- [5] Al-Haiza, M. A., Mostafa, M. S., El-Kady, M. Y. *Scientific Journal of King Faisal University (Basic and Applied Sciences)*, **2005**, 6, 1426.
- [6] Kashman, Y., Gustafson, K. R., Fuller, R. W., Cardellina, II J. H., McMahon, J. B., Currens, M. J., Buckheit, R. W. Jr., Hughes, S. H., Cragg, G. M., Boyd, M. R. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 2735.
- [7] Viña, D., Matos, M. J., Yáñez, M., Santana, L., Uriarte, E. *Med. Chem. Commun.*, **2012**, 3, 213.
- [8] Pechmann, H. v. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 929.
- [9] Min, M., Kim, Y., Hong, S. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 196.
- [10] Jafarpour, F., Hazrati, H., Mohasselyazdi, N., Khoobib, M., Shafieeb, A. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 10935.
- [11] Li, Y., Qi, Z., Wang, H., Fu, X., Duan, C. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 2053.
- [12] Royzen, M., Yap, G. P. A., Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 3760.
- [13] Nicolaides, D. N., Fylaktakidou, K. C., Litinas, K. E., Adamopoulos, S. G. *J. Heterocyclic Chem.*, **1998**, 35, 91.
- [14] Sakai, H., Hirano, T., Mori, S., Fujii, S., Masuno, H., Kinoshita, M., Kagechika, H., Tanatani, A., *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 7055.
- [15] Gagey, N., Neveu, P., Benbrahim, C., Goetz, B., Aujard, I., Baudin, J.-B., Jullien, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 9986.
- [16] Wittig, G., Schnöllkopf, U. *Chem. Ber.*, **1954**, 87, 1318.
- [17] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1979/index.html Utolsó megtekintés: 2014-11-01
- [18] Vedejs, E., Fleck, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5861.
- [19] Hofsløkken, N. U., Skattebøl, L. *Acta Chem. Scand.*, **1999**, 53, 258.
- [20] Hansen, T. V., Skattebøl, L. *Org. Synth.* **2005**, 82, 64.