

Fémkatalizált reakciók heterociklusokon

Doktori (Ph.D.) értekezés

Bíró Andrea Beatrix

okleveles vegyész

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Doktori Iskola,
Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program

Témavezető:

Dr. Kotschy András

A doktori iskola vezetője:

Dr. Inzelt Görgy, egyetemi tanár

Programvezető:

Dr. Horváth István Tamás, egyetemi tanár



Eötvös Loránd Tudományegyetem

Budapest, 2007.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. Palládiumkatalizált kapcsolási reakciók	5
2.1.1. Szén-nitrogén kötés palládiumkatalizált kialakítása	5
2.1.1.1. Aromás aminok palládiumkatalizált szintézise	5
2.1.1.2. Szén-nitrogén kötés kialakítása palládiumkatalizált gyűrűzárási reakciókban	8
2.1.2. Szén-szén kötés kialakítása <i>orto</i> -, és <i>ipso</i> -arilezési reakciókban	10
2.1.2.1. Palládiumkatalizált többszörös arilezési reakciók	11
2.1.2.2. Benzil-fenil keton származékok átalakításai	11
2.1.2.3. α,α -diszubsztituált heteroaromás metanolszármazékok átalakításai	14
2.2. Hidroaminálási reakciók	15
2.2.1. Katalitikus hidroaminálási reakciók	16
2.2.2. Báziskatalizált hidroaminálási reakciók	18
2.3. Dibenzopirrokolín-vázak alkaloidok	19
2.3.1. Irodalmi példák dibenzopirrokolín váz szintézisére	20
3. Saját eredmények	22
3.1. Tetraciklusos vegyületek palládiumkatalizált szintézise	22
3.1.1. Tetrahydroizokinolin-származékok és analóg rendszerek szintézise	26
3.2. 6-Etínilpurin-származékok átalakításai	28
3.2.1. 6-Etínilpurin-származékok redukciója	29
3.2.2. Etínilpurin-származékok hidroaminálása	30
3.2.2.1. 6-Etínilpurin-származékok hidroaminálása	31
3.2.2.2. 6-(Feniletínil)purin-származékok hidroaminálása	33
3.2.2.3. 6-(2',2'-Dimetil-1'-hidroxibut-3-in-4-il)purin-származékok hidroaminálása	34
3.2.3. Fordított elektron igényű Diels-Alder reakció 6-énamino-purinon	37
3.3. Aril-karbinolok palládiumkatalizált arilezési reakciói	38
3.3.1. Az arilezési reakciókban alkalmazott karbinolok szintézise	39
3.3.2. Aromás karbinolok arilezési reakciói	41
3.3.3. Hetaril-karbinolok arilezési reakciói	42
3.3.3.1. 3-Tienil-karbinolok átalakításai	43
3.3.3.2. Benzotienil-karbinolok átalakításai	44

4. Összefoglalás	49
5. Summary	53
6. Kísérleti rész	54
7. Rövidítések	104
8. Irodalomjegyzék	105
9. Köszönetnyilvánítás	109

1. Bevezetés

Az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Karának Általános és Szervetlen Kémia Tanszékén 2002-ben kezdtem el doktori iskolás hallgatóként heterociklusos vegyületek fémkatalizált szüntézisével és továbbalakítási lehetőségeivel foglalkozni. Kutatásaim során elsőként az izokinolin-vázás vegyületek kerültek érdeklődésünk előterébe, melyek kiemelkedő biológiai hatással rendelkeznek. Egy másik kiemelt biológiai jelentőségű vegyületcsalád a purinszármazékok átalakításaival egy ipari együttműködés nyomán kezdtem el foglalkozni.

A fent említett vegyületcsaládok reakcióin kívül vizsgálni kívántam annak lehetőségét, hogy keresztkapcsolási reakciókban a szokásos elemorganikus kapcsolópartnerek (ón-, bór-, cink-, illetve magnéziumorganikus vegyületek) kiválthatóak-e egyszerű, fématomot nem tartalmazó szerves molekulákkal.

Doktori munkám célkitűzései a következők:

- ❖ Szén-nitrogén kötés palládiumkatalizált kialakításának vizsgálata izokinolin-vázás vegyületek szintézisében. A katalizátorrendszerben alkalmazható ligandumok hatékonyságának vizsgálata.
- ❖ Aminok és heterociklusok katalitikus addíciója etinilpurin-származékokra.
- ❖ Elemorganikus reagensek kiváltása szerves molekulákkal keresztkapcsolási reakciókban.

2. Irodalmi áttekintés

Ebben a fejezetben a doktori kutatásaim alapját képező irodalmi háttérrel mutatom be. Az egyes területek ismertetésénél a szintetikus eljárások fejlődését, valamint adott esetben a módszer érdekességeit mutatom be.

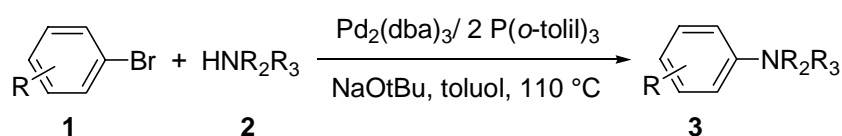
2.1. Palládiumkatalizált kapcsolási reakciók

Az átmenetifém katalizátorok egyik jelentős szintetikus alkalmazása szén-szén illetve szén-heteroatom kötések kialakítása. Ilyen átalakításokban leggyakrabban palládiumkatalizátorokat alkalmaznak. A katalitikus reakciókban az egyik partner általában egy szerves halogénvegyület (aril-, vagy vinil-halogenid), míg a másik reagens a kiváltani kívánt átalakítástól függően vagy egy elemorganikus vegyület, vagy más nukleofil, például aminvegyület.

2.1.1. Szén- nitrogén kötés palládiumkatalizált kialakítása

2.1.1.1. Aromás aminok palládiumkatalizált szintézise

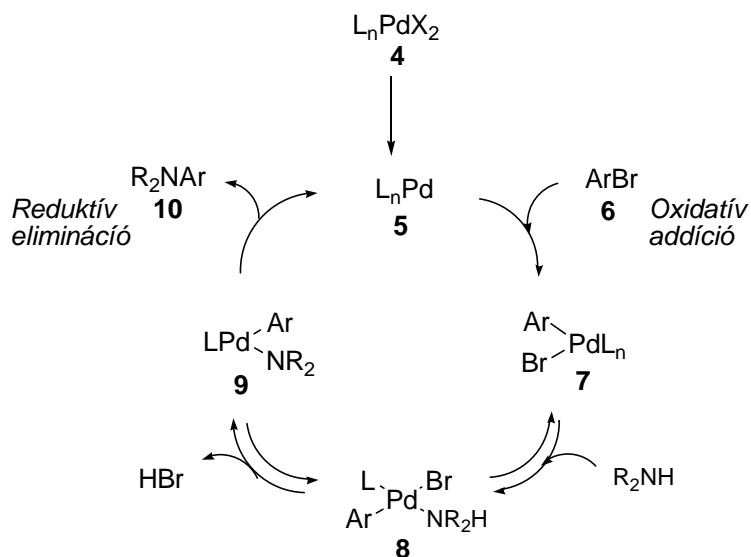
Az aromás aminok mind a laboratóriumi kutatásokban, mind az ipari alkalmazások terén nagy jelentőséggel bírnak, ezért nagyszámú klasszikus szintézisutat kidolgoztak ezen vegyületek előállítására. Forradalmian új megközelítést jelentett e téren a Buchwald és munkatársai által a kilencvenes évek elején publikált eljárás, amelyben elsőként írták le szén-nitrogén kötés kialakítását aromás gyűrűn palládiumkomplexek felhasználásával (2. ábra).¹ A leírt módszernek, amely aromás brómvegyületeken vált ki nukleofil szubsztitúciót aminokkal erős bázis (pl. nátrium-*tert*-butoxid) alkalmazásával, egyik korlátja, hogy nem alkalmazható alifás primer aminok esetében. A szerzők beszámoltak arról is, hogy a $[P(o\text{-tolil})_3]_2\text{PdCl}_2$ katalizátor helyettesíthető más katalizátorrendszerrel, pontosabban az aktív katalizátor 'in situ' is előállítható, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -ból és 2 ekvivalens $\text{P}(o\text{-tolil})_3$ -ból. Az alkalmazott reakciókörülmények között a reakció jó hozammal eredményezi a kívánt termeket (3).



1. ábra Szén-nitrogén kötés palládiumkatalizált kialakítása

Buchwald és munkatársai közleményével egy időben Hartwig és csoportja is beszámolt egy palládiumkatalizált aminálási eljárásról. Ők bázisként LiHMDS-t használtak és palládium forrásként [(*o*-tolil)₃P]₂PdCl₂-ot, vagy [(*o*-tolil)₃P]₂Pd-ot alkalmazták.² A palládiumkatalizált aromás nukleofil szubsztitúciós reakciók általánosan elfogadott reakciómechanizmusa a 2. ábrán látható. A katalitikus ciklus első lépése az aril-halogenid (6) oxidatív addíciója a 0-s oxidációs állapotú palládiumatomra (5). Az oxidatív addícióval induló folyamat megköveteli a 0-s oxidációs állapotú átmenetifém jelenlétét. Amennyiben a reagensekhez adott katalizátor-forrásban a fém magasabb oxidációs állapotban van, akkor a folyamat nyitó lépése az átmenetifém redukciója valamely, a rendszerben jelen levő redukálószer (ligandum, amin) hatására.

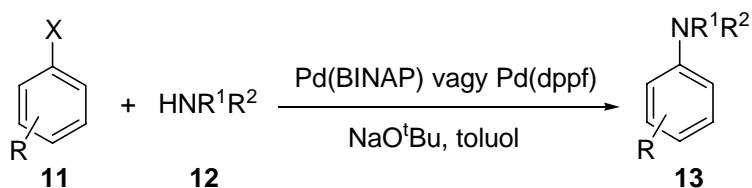
Az oxidatív addíciót követő lépésben az amin koordinálódik az aril-Pd(II)-halogenid-komplexhez (7), majd 8 erős bázis hatására, deprotonálódás során, a 9 aril-palládium-amid komplex-szé alakul. A katalitikus ciklus utolsó lépésében a 9 komplexből reaktív eliminációban alakul ki az aromás aminszármazék (10), miközben a palládium visszaalakul a katalitikusan aktív 0-s oxidációs állapotú formájába (5). A katalitikus ciklus sebességmeghatározó lépése általában a reaktív elimináció, amit nagy térigényű ligandumok alkalmazásával gyorsítani lehet.



2. ábra Aromás szén-nitrogén kötés palládiumkatalizált kialakításának mechanizmusa

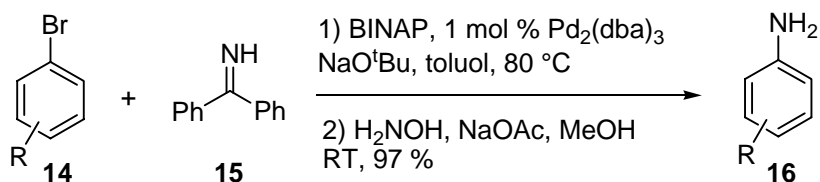
Buchwald és Hartwig számos ligandum hatását vizsgálták a palládium mellett. Hatékonyak és széles körben alkalmazhatónak a BINAP,³ valamint ferrocénvázas⁴ (pl. dppf)

és bifenilvázas⁵ ligandumok bizonyultak. A folyamatokban a leggyakrabban alkalmazott bázisok a nátrium-*tert*-butoxid és a cézium-karbonát.^{6, 7, 8}



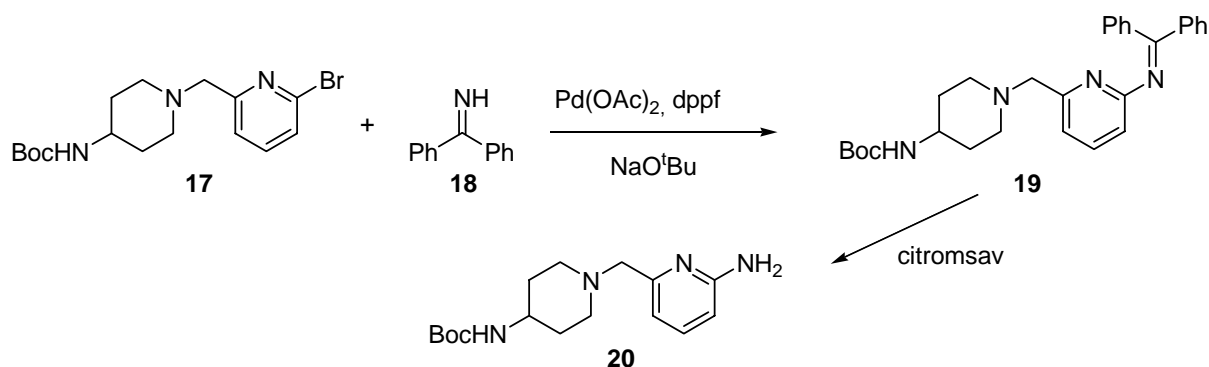
3. ábra A palládiumkatalizált aromás szén-nitrogén kötés kialakítás.

Mivel ammóniát nem lehet közvetlenül reagensként alkalmazni a folyamatban, ezért széleskörű vizsgálatok folytak az ammóniával szintetikus szempontból egyenértékű vegyület kifejlesztésére. Buchwald és munkatársai 1998-ben számoltak be arról, hogy egy kerülőút alkalmazásával benzofenon-imin (**15**) kiválóan alkalmas az alkalmazott körülmények között az aminocsoport aromás gyűrűre történő bevitelére (4. ábra).⁹ A reakció több aromás halogenid és triflátszármazék esetében is jó termeléssel végezhető el. A szerzők által leírt eljárás során első lépésben a BINAP-palládium katalizátorrendszert felhasználva megtörténik az imin arilezése, majd a benzofenon mint „védőcsoport” eltávolítását követően a megfelelő anilinszármazékhoz (**16**) jutunk.



4. ábra Aminocsoport bevitele palládiumkatalizált reakcióban

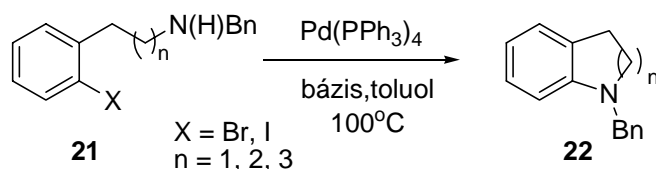
A Banyu és a Merck munkatársai sikeresen alkalmazták az eljárást muszkarin receptor antagonistá vegyületek kg-os méretű előállításánál, ahol a célmolekula egy aminopiridin származék volt (5. ábra).¹⁰ A benzofenon-imint (**18**) toluolos oldatban palládiumacetát, ferrocéntartalmú foszfin és nátrium-*tert*-butilát jelenlétében brómpiridinnel kapsolták, majd a terméket (**20**) egyszerű citromsavas vizes extrakcióval nyerték ki a reakcióelegyből.



5.ábra Aminocsoport közvetlen bevitele

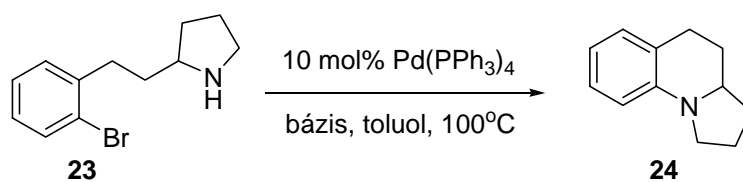
2.1.1.2. Szén-nitrogén kötés kialakítása palládiumkatalizált gyűrűzárási reakciókban

Buchwald és munkatársai a módszert hasonló sikerrel alkalmazták intramolekuláris gyűrűzárási reakciókban. A reakció enyhe körülmények között kivitelezhető, ugyanakkor magas funkciós csoport toleranciával rendelkezik. Vizsgálták az intramolekuláris aminálási reakciók lefutását különböző bázisok (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOAc , KOAc , Li_2CO_3 , Ag_2CO_3 , CaCO_3 és DBU) jelenlétében, és leghatékonyabbnak a K_2CO_3 használat bizonyult. A 6-, és 7-tagú gyűrű kialakításához hosszabb reakcióidőre volt szükség, mint az 5-tagú gyűrű esetében (6. ábra).¹¹



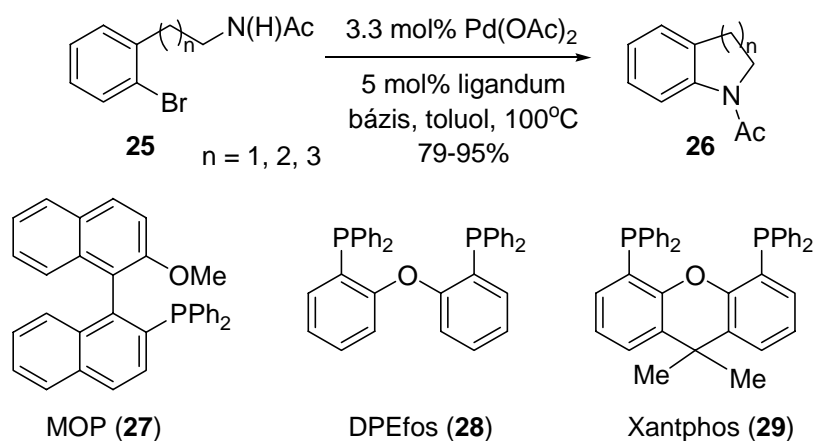
6.ábra A palládiumkatalizált ciklizáció

Hasonló körülmények között a 2-(o-brómfenil)-pirrolidin (23) palládiumkatalizált gyűrűzárási reakciója (7. ábra) nagyon lassú volt, és a kívánt terméket (24) csak közepes termeléssel adta.



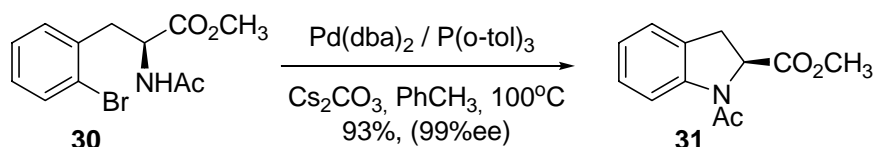
7.ábra A 2-(o-brómfenil)-pirrolidin gyűrűzárási reakciója

A 8. ábrán látható palládiumkatalizált gyűrűzárási reakciókban a Buchwaldék által 1996-ban publikált körülményeket¹¹ ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mol% Pd), 20 mol% (*o*-tolil)₃P, 1.4 ekv. K_2CO_3 vagy Cs_2CO_3 , toluol, 100°C) alkalmazva, gyenge kitermelési értékeket kaptak, amit nagy térigényű foszfinligandumok (MOP (**27**), DPEfos (**28**), Xantphos (**29**)) alkalmazásával sikerült jelentősen emelniük, függetlenül a kialakuló gyűrű tagszámától.¹² Ez a megfigyelés összhangban áll az irodalmomban leírtakkal, hiszen a kapcsolási reakciók lefutása nagymértékben befolyásolható az alkalmazott ligandummal. A foszfin típusú PR_3 ligandumok R csoportjának a módosításával megváltoztatható a foszfán elektronszerkezete, míg az R csoportok térigényének változtatásával pedig a kialakuló komplex disszociációs folyamatai befolyásolhatók. A nagy térkitöltésű ligandumok jelenlétében általában gyorsabb és enyhébb körülmények között lehet végrehajtani a kapcsolási reakciókat.



8. ábra Nagy térigényű ligandumok által segített palládiumkatalizált gyűrűzárási reakció

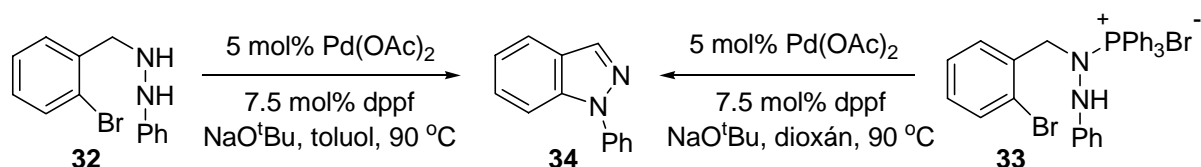
Az intramolekuláris reakciók egy másik sajátossága, hogy a 9. ábrán látható amin (**30**) gyűrűzárási reakciójában nem játszódik le racemizáció. Buchwald és munkatársai *orto*-tolil-foszfit alkalmazva ligandumként a királis információt megőrizve jutottak a kívánt termékhez (**31**) (8. ábra).¹³



9. ábra Királis amin palládiumkatalizált gyűrűzárási reakciója

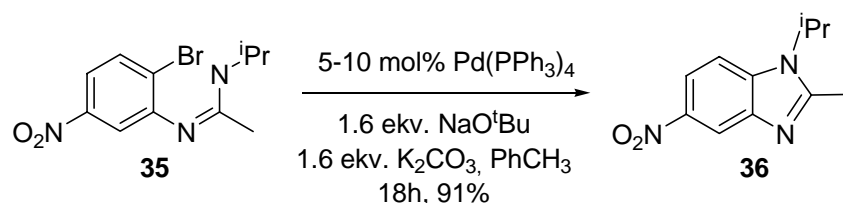
Song és munkatársai két intramolekuláris gyűrűzárási reakcióúton is megvalósította a 1-fenil-1H-indazol (**34**) szintézisét (10. ábra). 1-(*o*-Brómbenzil)-2-fenilhidrazinból (**32**)

kiindulva, 81%-ban sikerült előállítani a gyűrűzart terméket. Melléktermékként kis mennyiségben a debrómozott kiindulási anyagot izolálták. A kiindulási vegyületcsalád instabilitása miatt a könnyen előállítható *N*-(*o*-brómbenzil)-*N'*-fenilhidrazin trifenilfoszfónium-bromidszármazékából (**33**) kiindulva is elvégezték a gyűrűrendszer szintézisét. Ezekben az átalakításokban a Cs₂CO₃ hatástalannak bizonyult,¹⁴ ezért nátrium-*tert*-butoxid bázist használtak.



10.ábra 1-Fenil-1H-indazol palládiumkatalizált szintézise

2003-ban C. T. Brain és munkatársai beszámolnak arról, hogy a Buchwaldék által használt bázis (NaO^tBu / K₂CO₃) helyett NaOH is használható palládiumkatalizált gyűrűzárási reakciókban. Bár a toluolban végzett első próbálkozások nem vezettek eredményre, a NaOH gyenge oldhatóságának köszönhetően, a reakciót 20% víz jelenlétében végezve már 2 óra után teljes konverziót értek el és jó hozammal sikerült a kívánt terméket izolálniuk (**36**).¹⁵



11.ábra Intramolekuláris szén-nitrogén kötés palládiumkatalizált kialakítás

2.1.2. Szén-szén kötés kialakítása orto-, és ipso-arilezési reakciókban

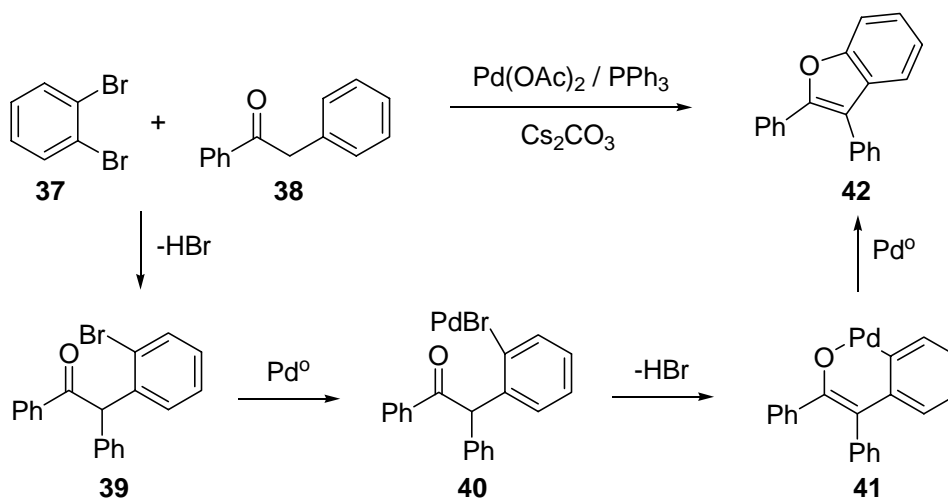
A klasszikus szerves kémiai átalakítások mellett a huszadik század második felére egyre jobban elterjedtek a fémorganikus vegyületek alkalmazásán alapuló eljárások. A szintetikus vegyészek eszköztárának fontos kellékévé váltak az átmenetifém-katalizált szén-szén kötés kialakítása alkalmas reakciók. A mára már névreakcióvá (Suzuki, Stille, Sonogashira, Kumada, Heck) váló keresztkapcsolási reakciók mellett az irodalomban gyorsan terjednek a direkt arilezési reakciók,¹⁶ amelyek C-H kötés regioselektív hasításán keresztül érik el az új szén-szén kötés kialakítását.^{17, 18, 19} Amíg a keresztkapcsolási reakciókban egy aril-halogenidet

fémorganikus vegyülettel reagáltatunk, addig a C-H aktiválással lejátszódó reakciók előnye épen abban rejlik, hogy a fémorganikus vegyület helyett egy szerves molekularészleten történik az átalakítás, ami mind környezeti, mind gazdasági szempontból is előnyt jelenthet.

2.1.2.1. Palládiumkatalizált többszörös arilezési reakciók

2.1.2.2. A benzil-fenil-kezon származékok átalakításai

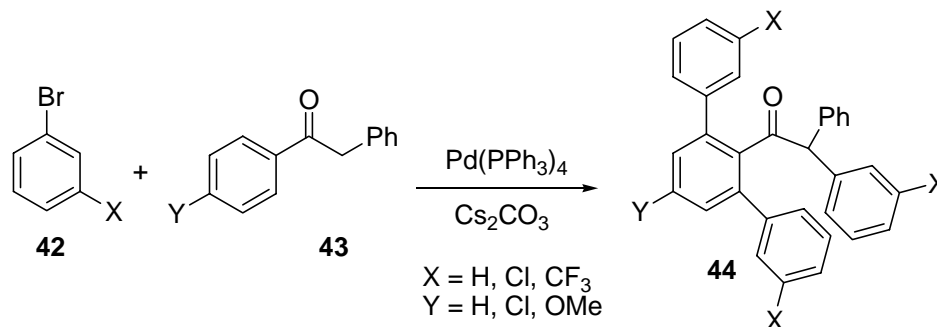
Miura és munkatársai az elmúlt évtized utolsó felében számoltak be a benzil-fenil-kezon (38) arilezési reakciójáról, mely a karbonil csoport melletti szénatomon játszódik le.^{20, 21, 22} Az átalakítás két egymást követő palládiumkatalizált folyamatból áll: az enolát részlettel kiváltott aromás nukleofil szubsztitúció, majd a benzofurángyűrű kialakítása hasonló, intramolekuláris folyamatban. (12. ábra). Miura és munkatársai az elmúlt években számos további közleményükben^{23, 24, 25} részletesen tárgyalták a karbonilcsoportot tartalmazó vegyületeken α -helyzetben végrehajtott kapcsolási reakciókat. Aromás kezonok, észterek és benzamid-származékok egyformán készségesen vettek részt regioszelektív α -arilezési reakcióban a megfelelő palládiumforrás és bázis jelenlétében.^{26, 27}



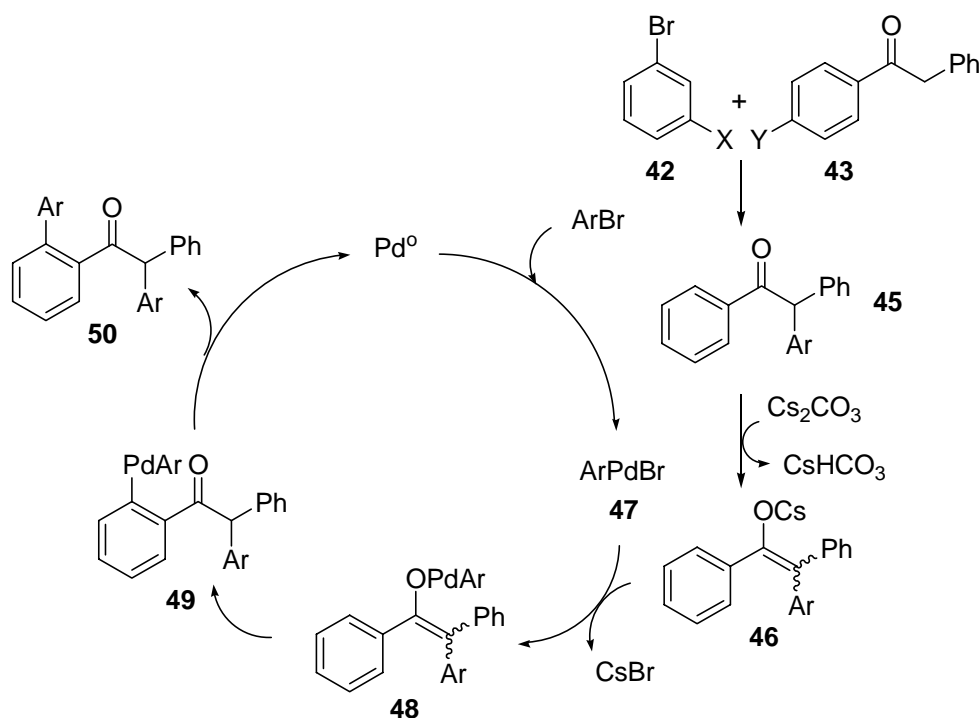
12. ábra Benzil-fenil-kezon és o-dibrómbenzol palládiumkatalizált arilezési reakciója

Miura és munkatársai sikeresen váltottak ki palládiumkatalizált többszörös arilezési reakciót benzil-fenil-kezon (43) származékokon. A reakciót 4 ekvivalens brómbenzolszármazék (42), Cs₂CO₃ és katalitikus mennyiségű Pd(PPh₃)₄ jelenlétében o-xililos közegben végezték (13. ábra).

A folyamat nyitólépése a keton alfa-helyzetének már korábról ismert arilezése, amit a ketocsoport melletti aromás gyűrűn lejátszódó *ortho*-arilezési reakciók követnek. Ennek a lépésnek a feltételezett mechanizmusát a 14. ábrán mutatja be. A folyamat kulcslépése az aril-palládium-bromid komplex koordinációja a karbonilcsoport enolát formájához, amit az aril-palládium részlet által kiváltott elektrofil szubsztitúció követ valamelyik *ortho*-helyzetben, majd a már ismert redukzív eliminációs lépésben keletkezik a termék (50).²⁷



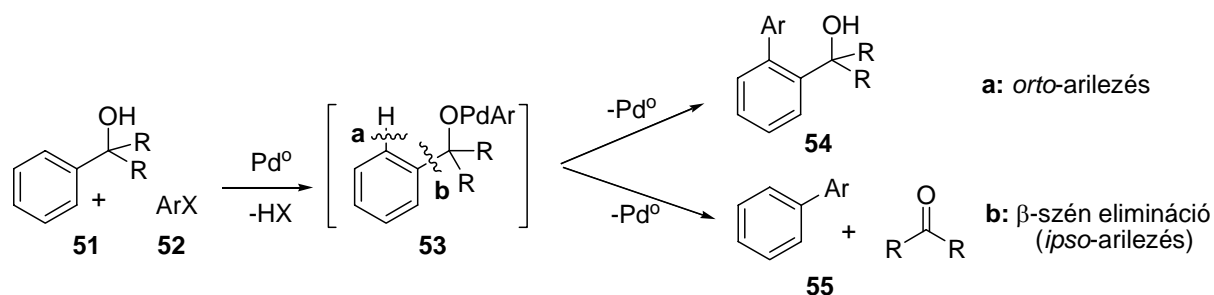
13. ábra Benzil-fenil-keton palládiumkatalizált poliarilezési reakciója



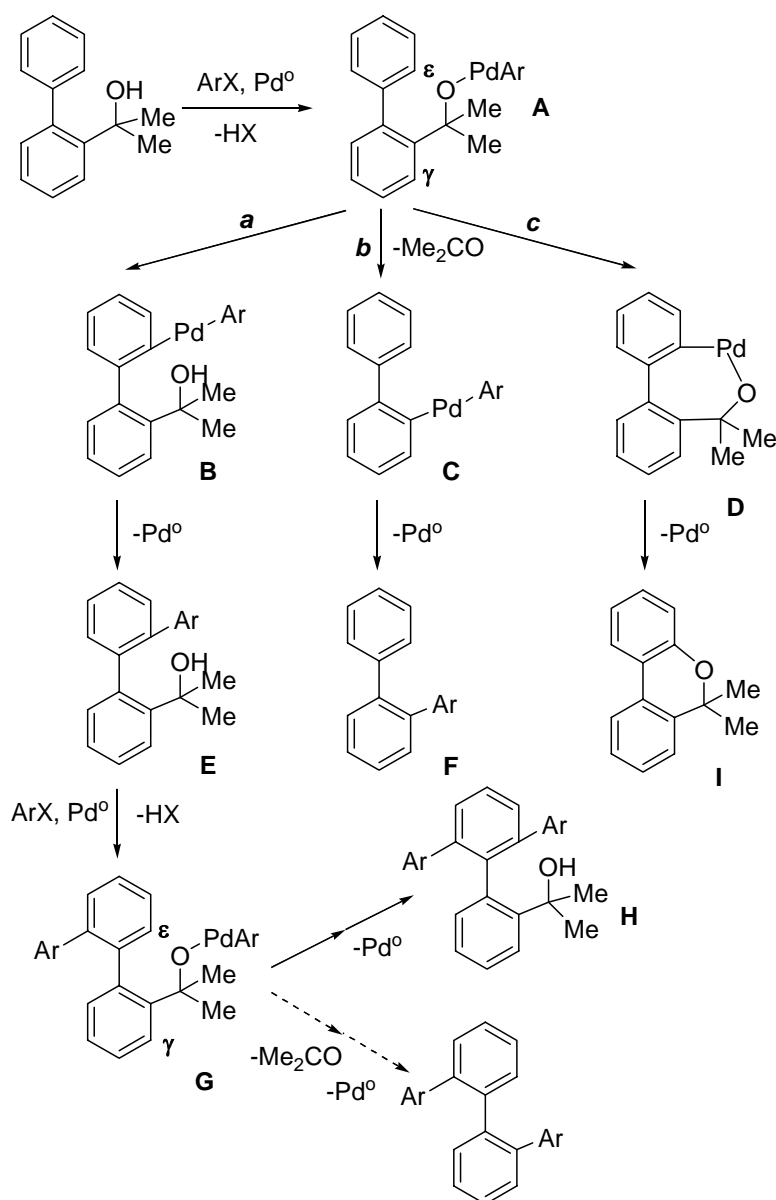
14. ábra Miurák által javasolt mechanizmus

Az irodalomból ismertek az α,α -diszubsztituált benzilalkoholok²⁸ palládiumkatalizált arilezési reakciói is. Ezen vegyületek kétféle képen is tovább alakíthatók aromás halogenidekkel. Az egyik reakcióút a karbinol részlet melletti C-H kötés (**a**: *ortho*-arilezés), a másik a karbinol és az aromás gyűrű szénatomjai közötti sp^2 - sp^3 C-C kötés hasadása során (**b**:

β -szén elimináció, ipso-arilezés) következik be (15. ábra). Miura és munkatársai behatóan vizsgálták ezen típusú átalakításokat.^{29, 30, 31} A 16. ábrán a folyamat Miura által javasolt mechanizmusa látható.³²



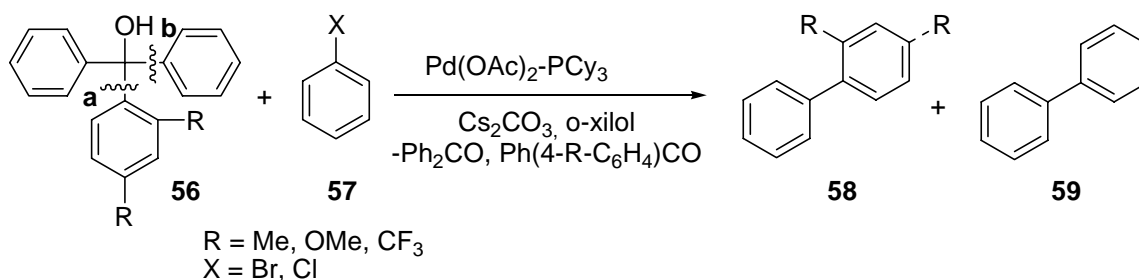
15. ábra α,α -diszubsztituált benzilalkohol-származékok palládiumkatalizált reakciói



16. ábra Az 'orto'- és 'ipso'-arilezési reakciók Miura által javasolt mechanizmusa

Az **a** úton mono- és diarilezett termékek keletkeznek C-H kötés hasadása következtében. A szerzők szerint a C-H kötés hasadásával járó *orto*-arilezési reakció nagyobb valószínűséggel játszódik le a palládium(II)-alkoholát komplexek (**A**, **G**) ϵ -helyzetében a γ -helyzethez képest. Továbbá tapasztalati tény, hogy a második arilezési lépésben a palládium(II)-alkoholát komplex (**G**) zsúfoltsága miatt az *ipso*-arilezésre alig nyílik lehetőség és a **H** termék keletkezik. A **b** úton C-C kötés hasadásával, az **F** 'ipso'-arilezett termék keletkezik, míg a megfelelő szubsztrát kiválasztásával elérhető, hogy a folyamat a **c** úton, azaz egy palladaciklus kialakulásán keresztül játszódjon le és az **I** termék keletkezzen.

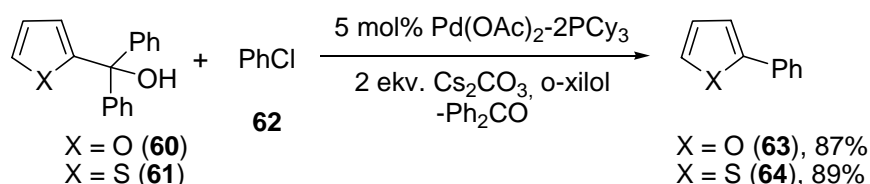
Egy 2003-as közleményben Miuráék vizsgálták a különböző *o*-, *p*- helyzetben elektronszívó, illetve elektronszállító csoportot tartalmazó trifenilmetanol-származékok palládiumkatalizált arilezési reakcióját aromás bromidokkal, illetve kloridokkal. Amennyiben az R csoport *p*-helyzetben található a reakció kevésbé szelektív, hiszen a termékek közel egyforma mennyiségben keletkeztek, ezzel ellentétben amennyiben az R csoport *o*-helyzetben található a reakció közel 100%-ban a megfelelően szubsztituált (**58**) terméket eredményezte, függetlenül attól, hogy brómbenzol vagy klórbenzol volt a reakciópartner.³²



17.ábra α,α -diszubsztituált benzilalkohol-származékok palládiumkatalizált arilezési reakciója

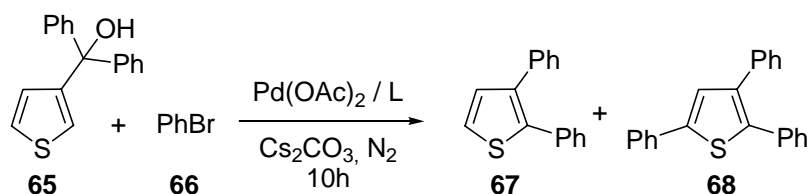
2.1.2.3. α,α -diszubsztituált heteroaromás metanolszármazékok átalakításai

Egy 2003-as közleményükben Miuráék az α,α -diszubsztituált heteroaromás metanolok palládiumkatalizált *ipso*-arilezési reakciójáról is beszámoltak. A (2-furil)-difenilmetanol (**60**) és (2-tienil)-difenilmetanol (**61**) két ekvivalens klórbenzol, 5 mol % $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-}2\text{PCy}_3$, 2 ekv. Cs_2CO_3 jelenlétében *o*-xilolos közegben főzve 2 óra elteltével jó hozammal 2-fenil-furánt (**63**), illetve a megfelelő tiofén-származékot (**64**) adta. A szerzők megfigyelése alapján a bifenil mennyisége mindkét esetben elhanyagolható volt.³²



18.ábra A 2-tienil- és (2-furil)-difenilmetanol palládiumkatalizált reakciója

Egy, a közelmúltban megjelent közleményben Miura és munkatársai³¹ a (3-tienil)-difenilmetanol (**65**) palládiumkatalizált arilezési reakcióját vizsgálták különböző oldószer és ligandum jelenlétében. A termékelegy összetételét legnagyobb mértékben az alkalmazott oldószer befolyásolta. A 18. ábrán bemutatott palládiumkatalizált arilezési folyamatokban alkalmazott arányok **65** / **66** / Pd(OAc)₂ / L / Cs₂CO₃ = 0,5 / 2 / 0.05 / 0.1 / 2 (mmol).



18.ábra **65** palládiumkatalizált arilezési reakciójának vizsgálata

A tiofén 2-es és 5-ös helyzetében C-H kötés hasadásával (*orto*-arilezés), a 3-as helyzetben C-C kötés hasadásával (*ipso*-arilezés) keletkeznek a megfelelő di- (**67**) illetve triszubsztituált (**68**) tiofén származékok. Amennyiben a folyamatban ligandumként P^tBu₂(*o*-bifenil)-t használtak toluolos közegben a 2,3-difeniltiofén (**67**) keletkezik többségében (1.táblázat).³¹

	L	oldószer	kitermelés(%) (67)	kitermelés(%) (68)
1	PCy ₃	toluol	72	20
2	P(<i>o</i> -bifenil)(^t Bu) ₂		86	10
3	PCy ₃	<i>o</i> -xilol	5	92
4	P(<i>o</i> -bifenil)(^t Bu) ₂		39	57

1.táblázat Oldószer és ligandumhatás **65** palládiumkatalizált arilezési reakciójában

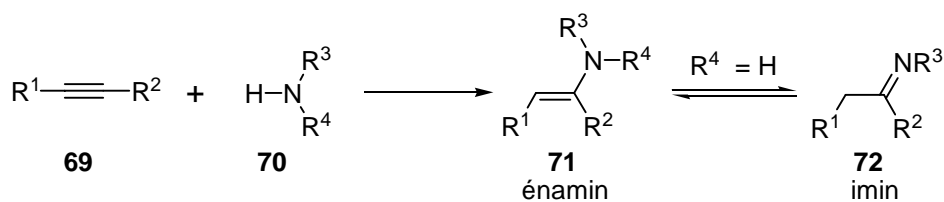
2.2. Hidroaminálási reakciók

Ammónia, primer, illetve szekunder aminok addíciója aktiválatlan alkénekre és alkínekre a szén-nitrogén kötéskialakításának egy lehetséges megközelítését jelenti. Az

eljárás szintetikus jelentőségüket jól jelzi a témában ez idáig megjelent számos összefoglaló munka.^{33, 34, 35}

2.2.1. Katalitikus hidroaminálási reakciók

A katalitikus hidroaminálási reakciók a szerves kémia fontos átalakításai, mivel ezen átalakítások direkt úton amin-, énamin-, illetve iminszármazékokat eredményeznek, melyek a szerves szintézisek fontos intermedierei és célvegyületei. (19. ábra).^{36,37}



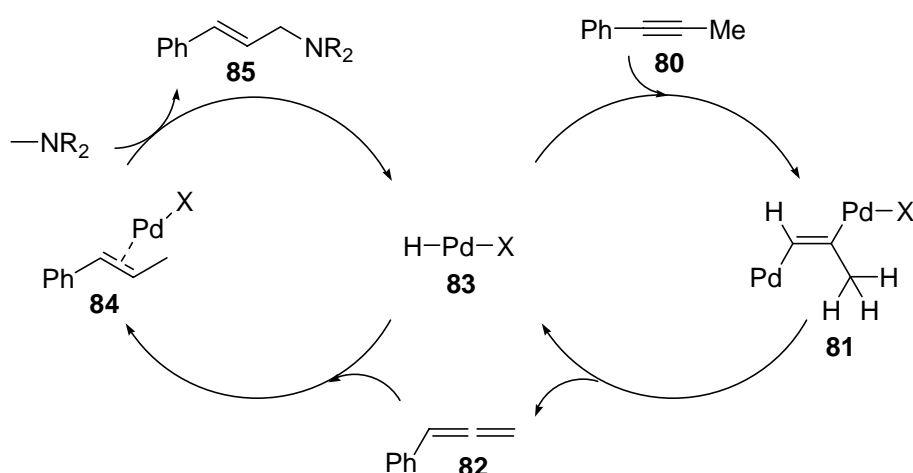
19. ábra Aminok alkínekre történő addíciója

Az első, húsz évvel ezelőtti reakciók Barluenga és munkatársai nevéhez fűződnek, akik terminális alkének katalitikus regioselektív hidroaminálási reakcióját higany- és talliumsók jelenlétében végezték.^{38, 39} A kilencvenes évek elején Livinghouse és csoportja CpTiCl₃-ot és CpTiCl(NEt)₂-ot alkalmaztak sikeresen intramolekuláris hidroaminálási reakciókban.⁴⁰ A későbbiekben alkálifémek, Zr-metallocének és komplexek,⁴¹ valamint 1996-ban Marks és munkatársai aktinoidák és lantanoidák alkalmazásáról számoltak be.^{42, 43} Nagyszámú közlemény jelent meg az elmúlt évtizedben, melyekben átmenetifémkatalizált hidroaminálási reakciókról számolnak be, az alkalmazott katalizátorrendszerek átmenetifém-atomja igen változó lehet, ismereteseek ruténium-,^{44, 45} rodium-,⁴⁶ irídium-,⁴⁷ palládium-,⁴⁸ és aranykatalizált⁴⁹ intermolekuláris hidroaminálási reakciók.

Doye részletesen vizsgálta a hidroaminálási reakciókat. Szerinte a problémát az aktiválatlan alkén és alkínszármazékoknál az amin nitrogénatom magányos elektronpárja és az elektronban gazdag, telítetlen π-rendszer között létrejövő elektorsztatikus taszítás jelenti, ami magas aktiválási gátat eredményez.

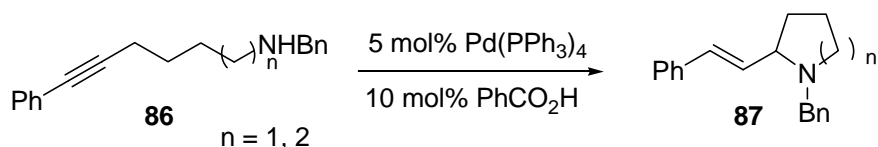
A hagyományos savkatalízis, mely kiválóan alkalmazható olefinek víz-, és alkoholaddíciója esetében, a fent említett reakciókban nem hatékony, mivel az amin sokkal bázikusabb, mint a rendszerben jelen levő alkének és alkínek ezért az amin protonálódása következik be hamarabb és ez elveszti nukleofil jellegét.⁵⁰

Számos példa található az irodalomban az 1-fenilpropín (**80**) és származékai sztereo- és regio szelektív hidroaminálására. Para helyzetben elektronszívó csoportot tartalmazó aromás alkének esetében a reakció gyenge hozammal eredményezte a kívánt terméket. A benzooesav jelenléte elengedhetetlen folyamatban, mivel a Pd(PPh₃)₄ és a benzooesav 'in situ' generálja a **83** hidropalládium spécieszt, amely egy katalitikus izomerizációs folyamatban a **80** alként a **82** allénné alakítja. A második katalitikus ciklusban a **82** allén hidropalládálása következtében kialakuló **84** π-allilpalládium-komplex reagál az aminnal a **85** allil-amin kialakulása közben (23. ábra).⁵⁴



23. ábra A palládiumkatalizált hidroaminálási reakció feltételezett mechanizmusa

Amennyiben primer aminokat 3 ekvivalens alkínnel (pl. 1-fenilpropín) reagáltatták jó hozammal állították elő a kívánt terméket. A módszer hatásosan alkalmazható intramolekuláris hidroaminálási reakcióban is. Egyszeresen védett aminoalkín-származékok gyűrűzárásával jó hozammal állítottak elő pirrolidin és piperidin-származékokat (24. ábra).

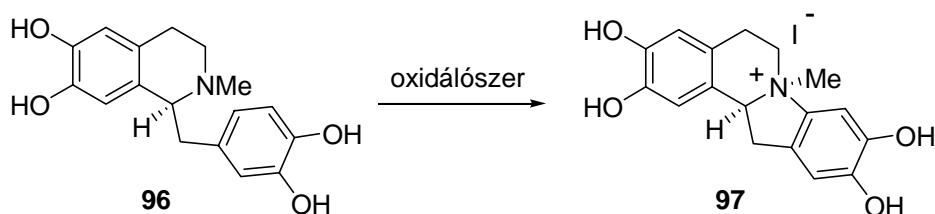


24. ábra Pirrolidin és piperidin-származékok szintézise

2.2.2. Báziskatalizált hidroaminálási reakciók

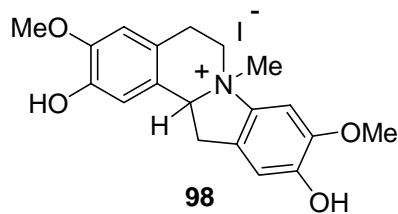
1999-ben Knochel és csoportja számoltak be alkének báziskatalizált hidroaminálási reakcióiról (25. ábra). Katalitikus mennyiségű cézium-hidroxid (CsOH·H₂O) jelenlétében

Érdekes, hogy már 1932-ben Robinson, Sugasawa, Schöpf és Thierfelder megjósolták, egymástól függetlenül, ezen vegyületek szerkezetét, amikor azt tapasztalták, hogy a **96** racém 1-benzilizokinolin oxidálószer hatására, rendkívül könnyen gyűrűzárási reakció következtében a benzopirrokolint (**97**) eredményezi (28. ábra).^{59, 60, 61}



28.ábra 97 dibenzopirrokolin-származék keletkezése

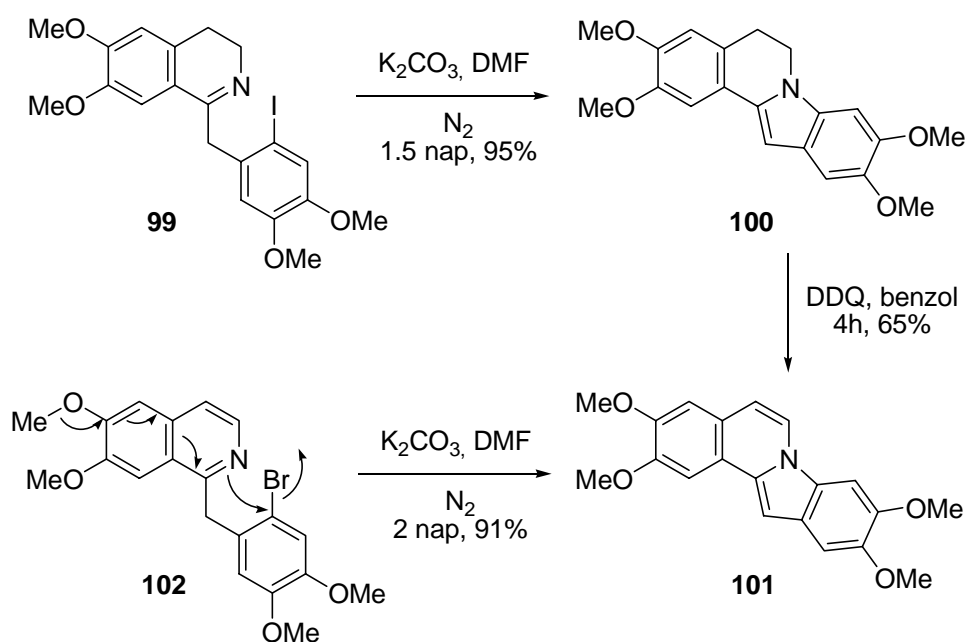
1998-ban kínai szerzők, egy Kínában őshonos fa, *Manglietia chingii* vizsgálata során a növény kérgében egy új, addig ismeretlen dibenzopirrokolin-vázas alkaloidot találtak, amelyet *mangochinin*-nek⁶² (**98**) (29. ábra) nevezték el. Kínában a fa kérgének már régóta számos népgyógyászati alkalmazása ismeretes, későbbi vizsgálatok szerint ezek a vegyületek izomrelaxáns, antibakteriális, fájdalomcsillapító és daganatellenes hatással rendelkeznek.^{63, 64, 65}



29.ábra A *Manglietia chingii* és a mangochinin szerkezeti képlete

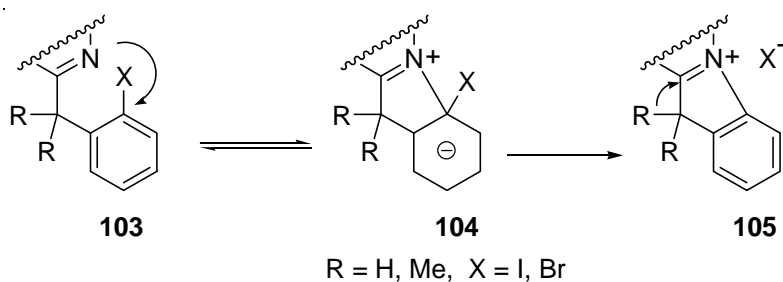
2.3.1. Irodalmi példák dibenzopirrokolin váz szintézisére

A dibenzopirrokolin-váz első totálszintézisét 1967-ben Kametani⁶⁶ és munkatársai közzölték. Kametani közleménye óta számos szintetikus módszer jelent meg a szakirodalomban hasonló gyűrűváz kialakítása érdekében. 2000-ben megjelent közleményükben Orito^{67, 68} és munkatársai 1-(2'-brómbenzil)-3, 4-dihidroizokinolin-származékok (**102**) erős bázissal végrehajtott gyűrűzárási reakcióiról számoltak be (30. ábra). Tapasztalataik szerint 1-(2-iodo-4, 5-dimetoxibenzil)-3, 4-dihidro-6, 7-dimetoxi-isokinolin (**99**) hamarabb átalakult, mint a **102** brómanalógja.



30. ábra A 2,3,9,10-tetrametoxindolo[2,1-a]izokinolin szintézise

A folyamat feltehetően az izokinolin nitrogénjének nukleofil addíciójával indul, amit a halogenid eliminációja és ez által az indol gyűrű kialakulása követ. A DMF-ben végzett gyűrűzárási reakció jó kitermeléssel eredményezte a kívánt terméket. A szerzők a módszer korlátairól is beszámoltak, hiszen a gyűrűtagszám növelésével nem sikerült a kívánt termékeket izolálniuk, azaz a folyamat nem volt alkalmas hattagú gyűrű kialakítására.⁶⁷

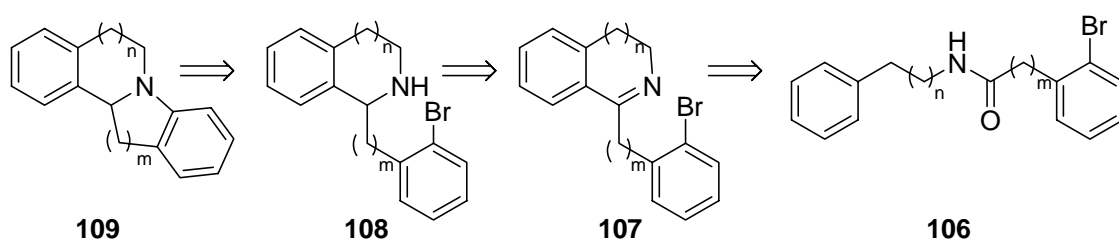


31. ábra Orito által feltételezett reakcióút

3. Saját eredmények

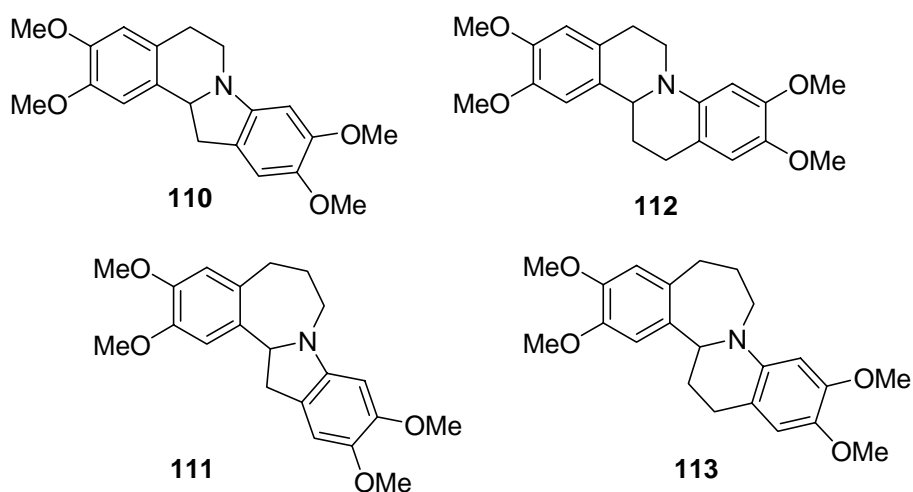
3.1. Tetraciklusos vegyületek palládiumkatalizált szintézise

A dibenzopirrokolin-váz korábban bemutatott biológiai jelentősége miatt célul tűztük ki egy olyan szintetikus eljárás kidolgozását, amely reményeink szerint egyszerűen kiterjeszhető más, hasonló gyűrűrendszerek előállítására is. Az általunk tervezett eljárás kulcslépése tetrahydroizokinolin-származékok palládiumkatalizált gyűrűzárása, amelyhez a kulcsvegyületeket (**107**) a megfelelő amidoknak (**106**) az irodalomból ismert előállításával, majd Bishler-Napieralski féle gyűrűzárásával terveztük előállítani (32. ábra).



32. ábra A dibenzopirrokolin-váz tervezett szintézise

Célvegyületeink a 33. ábrán látható **110-113** tetraciklusok voltak. Mivel a szintézisükhöz szükséges tetrahydroizokinolin-, és benzazepinszármazékok kereskedelmi forgalomban nem kaphatóak, ezért elsőként ezek előállítását kellett megvalósítanunk, amit a következőkben mutatok be.

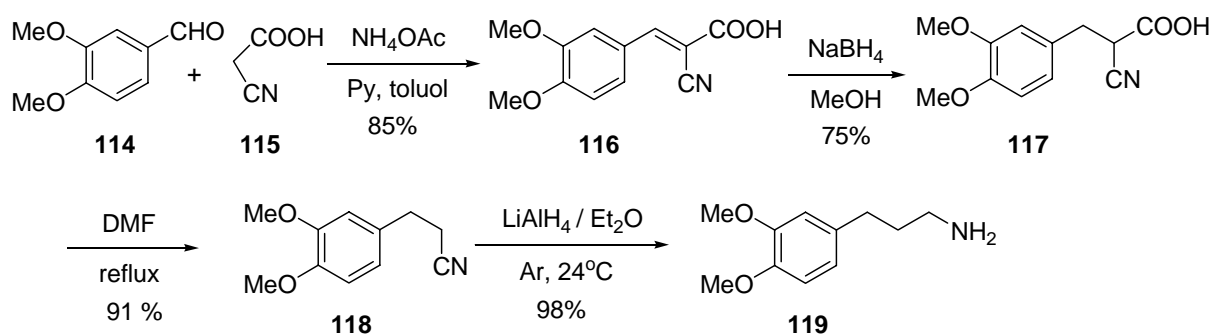


33. ábra A palládiumkatalizált gyűrűzárással előállítani kívánt tetraciklusok szerkezete

3.1.1. Tetrahydroizokinolin-származékok és analóg rendszerek szintézise

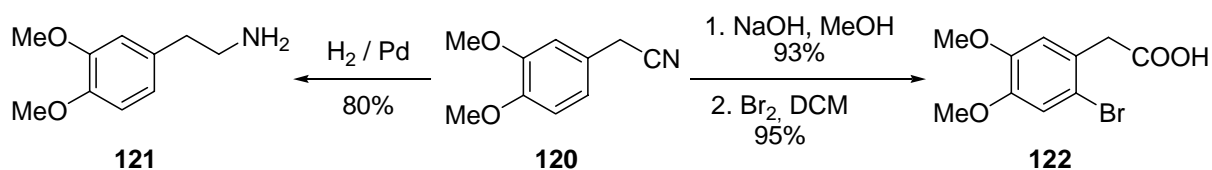
A tetrahydro-izokinolin és benzazepin-származékok előállításához elsőként a megfelelően helyettesített fenilecetsav, fenilpropionsav, fenetilamin és fenilpropilamin-származékokat kellett előállítanunk. Ezekből amidot képezve az ezt követő Bishler-Napieralski reakcióban kaptuk a palládiumkatalizált gyűrűzárási reakció kiindulási anyagait.

Az általunk választott fenilpropilamin-származék szintézisének első lépése a 3,4-dimetoxi-benzaldehyd (**114**) és ciánecetsav (**115**) báziskatalizált kondenzációs reakciója, majd ezt követi a keletkező fahéjsav-származék (**116**) NaBH₄-es redukálása (34. ábra).⁶⁹ Az így előállított (**117**) telítetlen propionsav-származékot DMF-es közegben dekarboxileztük és jó hozammal alakítottuk a **118**-as nitril-származékká. Az utolsó lépésben a 3-(3',4'-dimetoxifenil)-propionitril (**118**) LiAlH₄ jelenlétében végzett redukciójával állítottuk elő a 3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-propilamint (**119**).⁷⁰



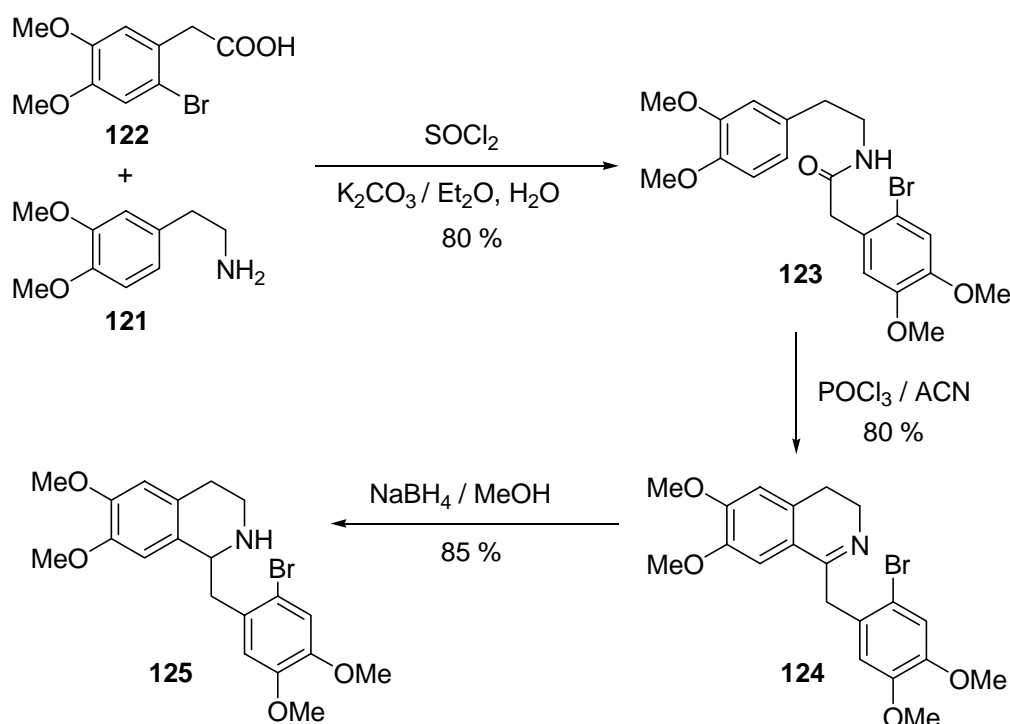
34. ábra 3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-propilamin szintézise

Az analóg fenetilamin-származékot (**121**, 2-(3',4'-dimetoxifenil)etilamin) 2-(3',4'-dimetoxifenil)acetonitrilből (**120**, homoveratronitril) kiindulva állítottuk elő a nitrilcsoport heterogén körülmények között történő redukciójával (35. ábra).⁷¹ Ugyanezen kiindulási anyag hidrolízisével, majd ezt követő brómozással 2-brom-4,5-dimetoxi-fenilecetsavhoz (**122**) jutottunk.



35. ábra 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamin és a 2-brom-4,5-dimetoxi-fenilecetsav szintézise

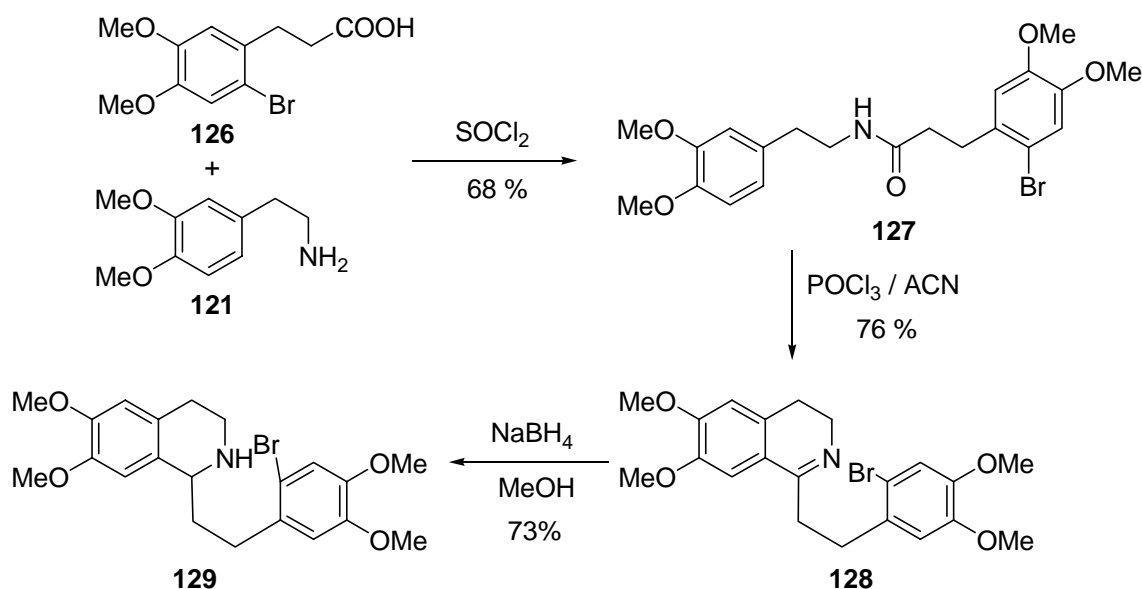
A Bischler-Napieralski-féle reakció kivitelezéséhez először a kapott karbonsavakból és aminokból amidot kellett képeznünk. A β -(3,4-dimetoxifenil)-etilamin (homoamin) (**121**) (2-bróm-3,4-dimetoxifenil)-acetyl-kloriddal (**122**) végrehajtott acilezésével (36. ábra) jó hozammal jutottunk a kívánt **123** amidhoz. Az eljárás során a brómozott savszármazékból (**122**) tionil-kloriddal előállított savkloridot nem tisztítottuk, hanem a tionilklorid feleslegének eltávolítását követően kapott nyersterméket közvetlenül használtuk fel. A jó kitermeléssel keletkező amid (**123**)⁷² foszfor-oxikloriddal végrehajtott gyűrűzárási reakcióban a kívánt dihidroizokinolin-származékká (**124**)⁷³ alakult. Az így keletkező imin (**124**) HCl sóját ammónia oldattal kezeltük, majd a szabad bázist tisztítottuk. A Bischler-Napieralski-féle gyűrűzárást többféle oldószerben is kipróbáltuk, a legjobb eredményeket acetonitril alkalmazásával érték el. Mivel **124** sóként jóval stabilisabb és könnyebben kezelhető, így a kapott tisztított termék diklórmetános oldatán HCl gázt vezetünk át, és így tiszta világossárga kristályokat kaptunk. **124** redukcióját **125**-té nátrium-borhidriddel (3 ekvivalens) valósítottuk meg.



36. ábra Az 1-(2'-bróm-4',5'-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin előállítása

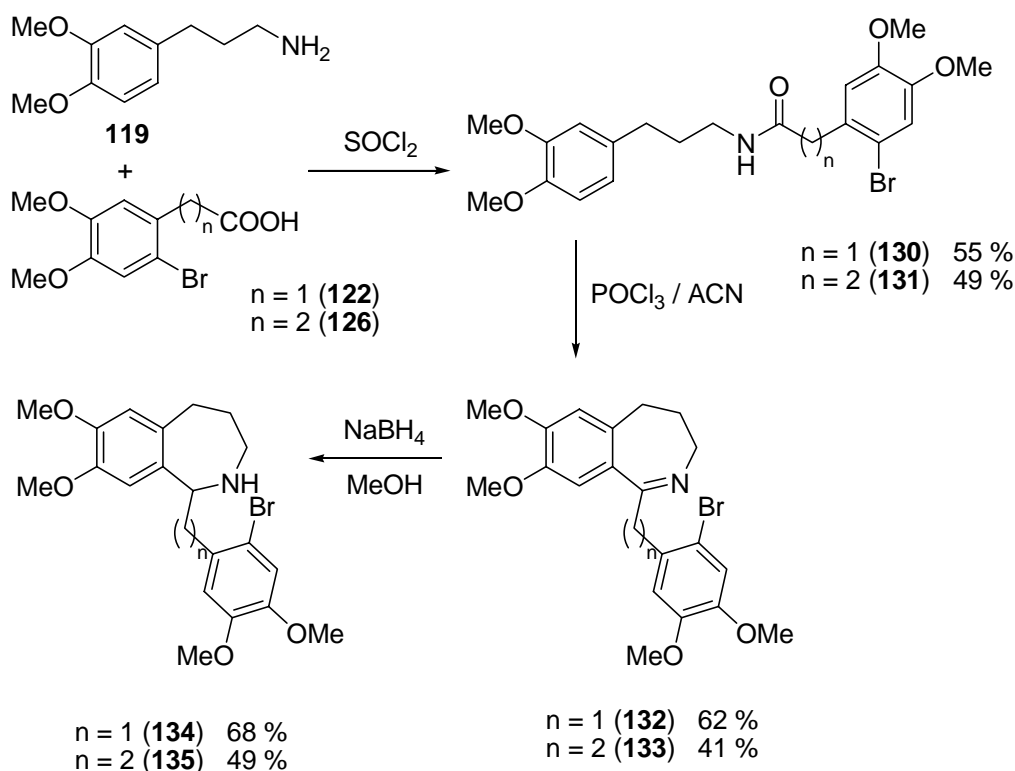
A további izokinolin és benzazepin-származékok előállításánál is hasonló szintetikus utat követtünk (37. ábra). 3-(3',4'-Dimetoxifenil)-propionsav brómozását követően az így kapott brómszármazékból (**126**) az előbbieken már bemutatott módon állítottuk elő a

savkloridot, amelyet homoaminnal (**121**) reagáltatva jó termeléssel kaptuk a kívánt amidot (**127**).⁶⁹ Az így kapott amidszármazékból (**127**), POCl₃-dal gyűrűzárási reakcióban 76 %-os hozamban állítottuk elő az izokinolin-vázat. A kapott iminszármazékban (**128**)⁷⁵ jelen levő szén-nitrogén kettős kötést metanolos közegben NaBH₄ jelenlétében sikeresen redukáltuk.



37. ábra 1-(2'-Bróm-4',5'-dimetoxifenetil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiizokinolin szintézise

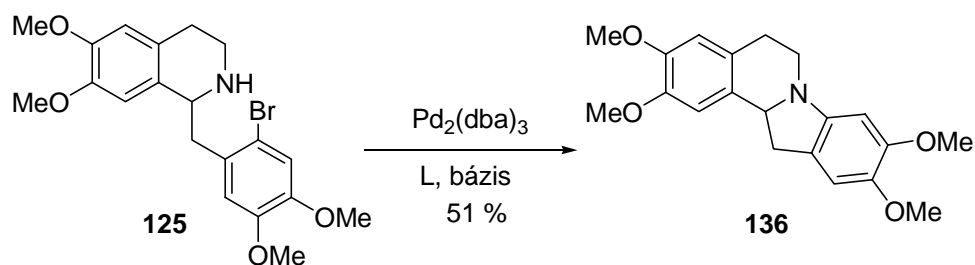
A **119** fenilpropilamin-származék acilezését a **122** és **126** savakból kiindulva is elvégeztük, és a kívánt amidokat mindkét esetben az előző esetekhez képest csökkent, közepes hozamban kaptuk (38 ábra). A folyamat következő lépését a Bischler-Napieralski-féle gyűrűzárási reakció képezte, ami szintén alacsonyabb termelési értékeket mutatott, mint az analóg dihidroizokinolin-származékok esetében. A kívánt benzazepin-származékokat (**132**, **133**)^{74, 75} a gyűrűzárási reakciók termékeinek nátrium-borohidrides redukciójával állítottuk elő. A termékek minden esetben kromatográfias tisztítást igényeltek.



38. ábra Benzazepin-származékok szintézise

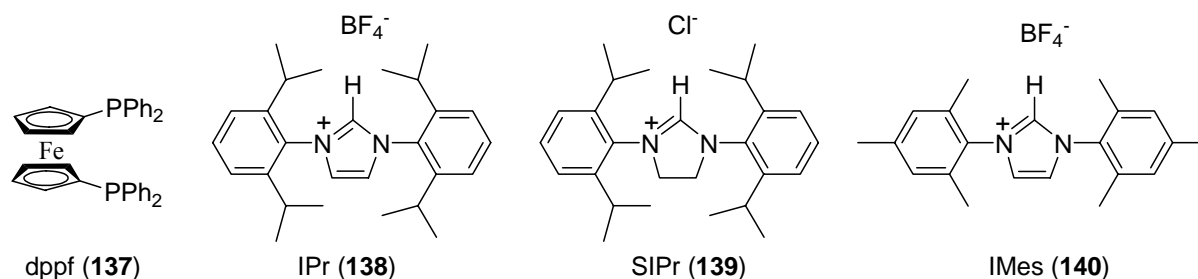
3.1.2. Tetrahydroizokinolin-származékok és analóg rendszerek palládiumkatalizált gyűrűzárása

Célmolekuláinkhoz, a különböző tetraciklusokhoz vezető palládiumkatalizált gyűrűzárási reakciót különböző összetételű katalizátorrendszerek alkalmazásával kíséreltük meg kiváltani. Az első palládiumkatalizált gyűrűzárási kísérleteket az 1,2,3,4-tetrahydroizokinolinból (**125**) kiindulva végeztük (39. ábra). Palládiumforrásként a kereskedelmi forgalomban kapható $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -ot használtuk. A reakciókat minden esetben inert körülmények között, argon atmoszférában $90\text{ }^\circ\text{C}$ -on, vízmentes oldószerekben végeztük.



39. ábra A dibenzopirrokolin váz palládiumkatalizált szintézise

Vizsgáltuk a reakció lefutását számos ligandum: trifenil-foszfín, 1,1'-bisz-difenilfoszfino-ferrocén (**137**), és különböző imidazóliumsókból *in situ* előállított heterociklusos karbének (40. ábra) jelenlétében (IPr = *N,N*-di(2',6'-diizopropil-fenil)imidazólium tetrafluoroborát (**138**), SIPr = *N,N*-di(2',6'-dizopropil-fenil)dihidroimidazólium klorid (**139**), IMes = *N,N*-dimezitol-imidazólium tetrafluoro-borát (**140**)). A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiásan követtük. A palládiumkatalizált gyűrűzárásokat minden esetben argon atmoszférában végeztük, levegő és nedvesség mentes közegben. A reakciókat 8 mol % palládium, 16 mol % ligandum és 1,4 ekvivalens bázis jelenlétében végeztük. Kontroll kísérleteinkben palládium illetve ligandum nélkül csak erős bázis jelenlétében nem észleltük a kívánt termék keletkezését. Az alkalmazott ligandumok közül **139** esetében értük el a legjobb konverziót. Trifenil-foszfín alkalmazása estén nem észleltük a kívánt termék keletkezését, az alkalmazott kiindulási anyagot javarészt változatlanul visszakaptuk.

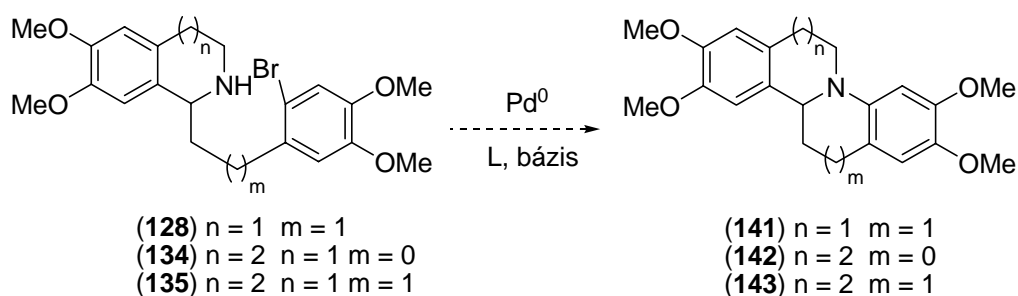


40. ábra A palládiumkatalizált gyűrűzárási reakcióban alkalmazott ligandumok

	Palládium forrás	L	Bázis	Oldószer	Reakcióidő / h	T / °C	Kitermelés / %
1	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	DMA	48	90-100	-
2	Pd ₂ (dba) ₃	dppf	Cs ₂ CO ₃	DMA	48	90-100	20
3	Pd ₂ (dba) ₃	IPr	Cs ₂ CO ₃	DMA	48	90-100	33
4	Pd ₂ (dba) ₃	SIPr	Cs ₂ CO ₃	DMA	48	90-100	51
5	Pd ₂ (dba) ₃	IMes	Cs ₂ CO ₃	DMA	48	90-100	39

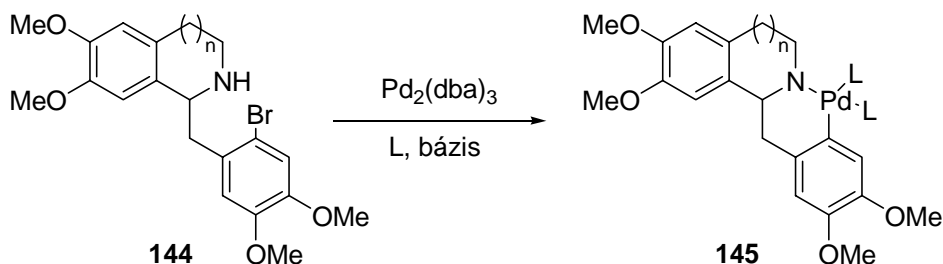
2.táblázat A palládiumkatalizált gyűrűzárási reakció hatékonyságának ligandumfüggése

A továbbiakban célunk a C-N kötés palládiumkatalizált kialakítása volt nagyobb tagszámú gyűrűrendszerek esetében. Az előbbieken leghatékonyabbnak talált katalizátorrendszer alkalmazásával palládiumkatalizált gyűrűzárási reakciót szeretnénk volna kiváltani a 41. ábrán bemutatott tetraciklusok estében is, azonban több napos kevertetés után sem sikerült a kívánt termékeket izolálni.



41. ábra Különböző tagszámú telített tetraciklusok palládiumkatalizált szintézise

Feltételezéseink szerint a tetrahydro-izokinolin váz kialakulása esetében a palládiumkatalizált gyűrűzárást megelőzően egy hattagú gyűrűt tartalmazó palladaciklus alakul ki. (42. ábra). Az egyes vegyületek eltérő reaktivitása feltehetően ezen palladaciklusos intermedierek kialakulásának nehézségével függ össze.

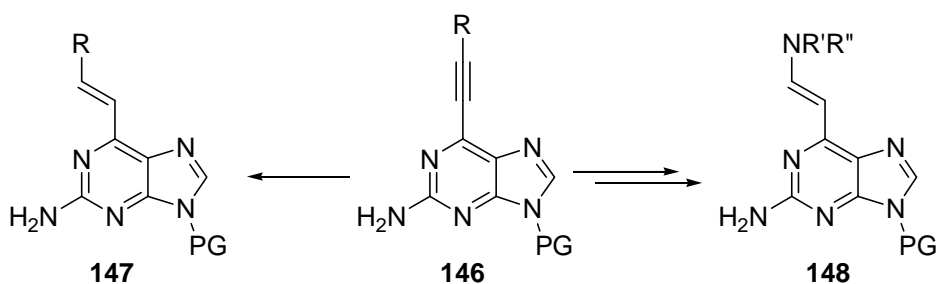


42. ábra Lehetséges köztitermék a palládiumkatalizált gyűrűzárási reakciókban

Összegzésként megállapíthatjuk, hogy bár számos tetracyklosus gyűrűrendszer prekuzorát előállítottuk, a célul kitűzött palládiumkatalizált gyűrűzárási reakciót és ezáltal a dibenzopirrokolin-váz és analógjainak új típusú szintézisét csak egy esetben sikerült megvalósítanunk.

3.2. 6-Etinpurin-származékok átalakításai

Doktori kutatásaim egy másik fontos vizsgálati területe a 6-alkinilpurin-származékok továbbalakítási lehetőségeinek vizsgálata volt. A következő fejezetben különböző etinil purinok hármas kötésének az átalakításáról, az e téren végzett kutatásaimról számolok be.

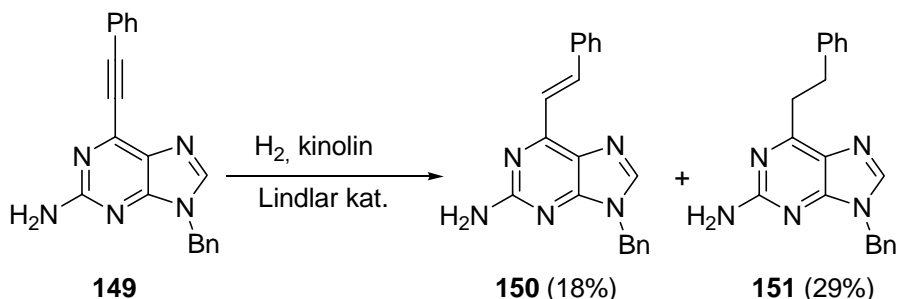


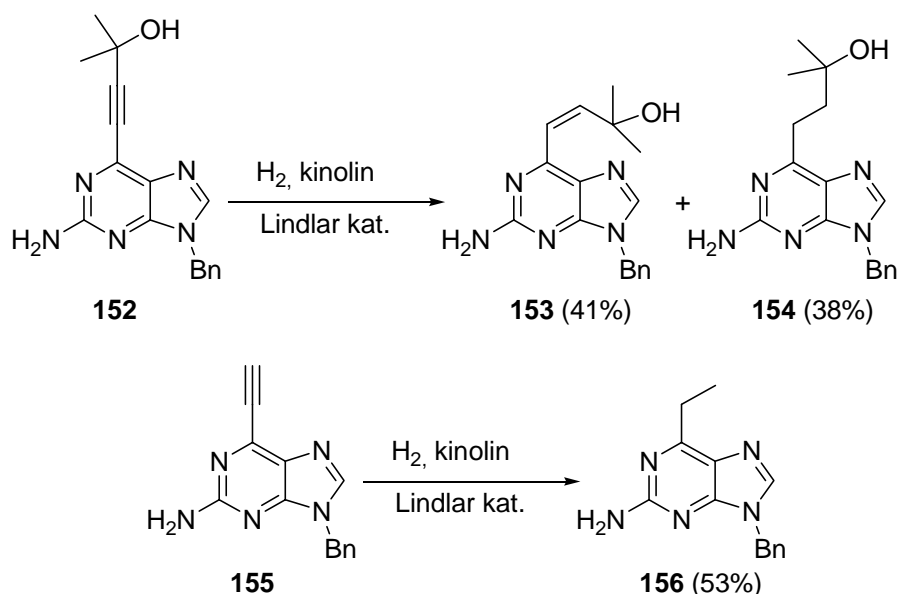
43. ábra 6-etinilpurin-származékok vizsgált reakciói

3.2.1. 6-Etinilpurin-származékok redukciója

Célunk a 6-etinilpurin- származékokban jelen levő hármas kötés részleges redukciója volt. Az így előállított kettős kötést tartalmazó vegyületek kiindulási anyagai lehetnek számos további szintézisnek (addíciós reakciók, fémkatalizált reakciók). Vizsgálatainkhoz a rendelkezésünkre álló 2-amino-9-benzil-6-feniletinil-purint⁷⁶ (**149**), a 2-amino-9-benzil-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-il)-purint⁷⁶ (**152**) és a 2-amino-9-benzil-6-etinil-purint⁷⁶ (**155**) használtuk.

A redukciókat szobahőmérsékleten és hidrogén atmoszférában Lindlar katalizátor (5-20 mol% ólommal szennyezett kalcium-karbonátra leválasztott palládium) és kinolin jelenlétében etil-acetát-metanolos közegben végeztük. A feniletinil-purin származék (**149**)⁷⁷ esetében sajnálatos módon nem sikerült teljes konverziót elérnünk, azonban a kívánt reakcióval párhuzamosan egyéb termékek keletkezését is tapasztaltuk. A reakcióelegyből kromatográfiásan sikerült a kívánt olefint elválasztani, a termék pontos geometriájának a meghatározásában az NMR vizsgálatok nyújtottak segítséget. Meglepő jelenségként tapasztaltuk, hogy a **150**-es vegyület esetében a *transz*-izomer keletkezett a várt *cisz*-izomerrel ellentétben, melyre a 16 Hz-es csatolási állandó jelentette a bizonyítékot.





44. ábra Kísérletek a hármás kötés szelektív redukálására etinilpurin-származékokon

A 2-amino-9-benzil-6-(3'-hidroxil-3'-metil-butin-1'-il)-purin (**152**) redukciójánál sem sikerült a reakciót teljes konverzió mellett kivitelezni. A **152** redukálásakor keletkező részlegesen⁷⁸ (**153**) és a teljesen redukált (**154**) termékeket oszlopkromatográfiásan választottuk el egymástól, a részlegesen redukált termék geometriájára (*cisz*) a 13 Hz-es csatolási állandó adta meg a választ.

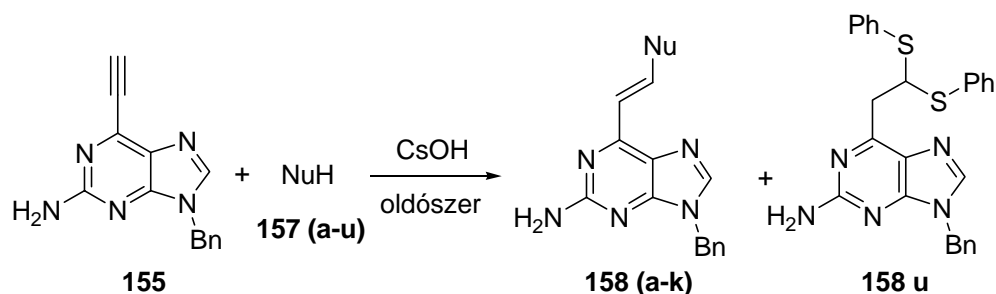
Kizárólag a 2-amino-9-benzil-6-etinil-purin (**155**) redukálásakor értünk el teljes konverziót és kaptunk egységes terméket, azonban a keletkező termék (**156**) NMR spektrumából hiányoztak az olefinekre jellemző csúcsok, azaz a hármás kötés az alkánig redukálódott.

3.2.2. Etinilpurin-származékok hidroaminálása

A 6-etinil-purin-származékok továbbalakításának egy másik lehetséges útja különböző nukleofilek addíciója a hármás kötésre. Az irodalomból ismert az 1999-ben Knochel⁷⁹ és munkatársai által közölt módszer, melyben alkíneken báziskatalizált hidroaminálási reakciókról számoltak be. A szerzők szerint katalitikus mennyiségű cézium-hidroxid (CsOH·H₂O) jelenlétében szubsztituált anilinek és heterociklusos aminok jó hozammal addicionáltak fenilacetilénekre.

3.2.2.1. 6-Etínilpurin-származékok hidroaminálása

Az első kísérletekben 2-amino-9-benzil-6-etinilpurint (**155**) reagáltattuk 1.5 ekvivalens morfolinnal (**157a**) poláros oldószerekben 20 mol% bázis jelenlétében. Szervetlen bázisok (KOH, K₂CO₃) jelenlétében 80 °C-on 7 óra alatt teljes konverziót értünk el, szerves bázis (EDIPA) használatakor a reakcióidő megnyúlását tapasztaltuk (24h) (3.táblázat). A Knochel közleményben leírtak alapján az első próbálkozásaink NMP-s közegben történtek, azonban az oldószer eltávolítása némi gondot okozott, ezért a továbbiakban választásunk az alacsonyabb forráspontú acetonitrilre esett. A morfolinnal végzett reakciók során minden esetben egyetlen termék keletkezését tapasztaltuk, azaz a reakció regio-, és szeteroszelektíven játszódott le.



45. ábra 2-amino-9-benzil-6-etinil-purin reakciója nukleofilekkel

A továbbiakban a 2-amino-9-benzil-6-etinilpurint (**155**) acetonitrilben különböző nukleofilekkel (**157b-u**) reagáltattuk 80 °C-on 20 mol% CsOH·H₂O jelenlétében. A vizsgált reakciók 16-48 óra alatt teljesen lejátszódtak és általában a kívánt terméket eredményezték. Benzilamin (**157f**) esetében termékelegy keletkezését tapasztaltuk, amiből kromatográfiás tisztítással sem sikerült a kívánt terméket izolálni. A spektroszkópia vizsgálatok többnyire a *transz*-olefin keletkezését támasztották alá.

Néhány reagens esetében (*izo*-propilalkohol (**157i**), dimetil malonát (**157m**), 2,4-pentándion (**157n**), acetecetészter (**157o**), 2-metoxipropén (**157p**)) komplex termékelegy keletkezését tapasztaltuk, melyeket nem sikerült kromatográfiásan elválasztanunk és a nyers termék spektrumainak vizsgálata alapján megállapíthattuk, hogy ezen esetekben nem voltak jelen a kívánt termékekre jellemző csúcsok. Tiofenol alkalmazásakor a folyamat nem állt meg az egyszeres addíciónál és a feleslegben vett nukleofil egy újabb molekulája addicionálódott a kettős kötésre, tioacetál-t adva.

Tapasztalataink alapján, ha oldószerként NMP- t használtunk a reakcióidő sokkal rövidebb volt, mint acetonitriles közegben, azonban az oldószer eltávolítása az utóbbi esetben lényegesebben könnyebb volt.

	NuH	Oldószer	Bázis	Reakcióidő / h	Hozam / %
a	morfolin	NMP	K ₂ CO ₃	7	kvantitatív*
		NMP	KOH	7	kvantitatív*
		NMP	EDIPA	24	kvantitatív*
		ACN	CsOH	24	96
b	diallilamin	ACN	CsOH	5	36
c	4-metilpiperazin	ACN	CsOH	4	93
d	pirrolidin	ACN	CsOH	17	62
e	dietilamin	ACN	CsOH	17	73
f	benzilamin	ACN	CsOH	17	termék elegy
g	imidazol	ACN	CsOH	48	56
h	indol	ACN	CsOH	7 nap	27
i	benzimidazol	ACN	CsOH	48	62
j	fenol	NMP	CsOH	3	70
		ACN	CsOH	48	53
k	metanol	ACN	CsOH	24	16
l	i-propilalkohol	ACN	CsOH	72	termék elegy
m	Dimetil malonát	ACN	CsOH	72	termék elegy
n	2,4-pentándion	ACN	CsOH	72	termék elegy
o	acetecetészter	ACN	CsOH	72	termék elegy
p	2-metoxipropén	ACN	CsOH	72	termék elegy
u	tiofenol	ACN	CsOH	24	81 (kétszeres addíció)

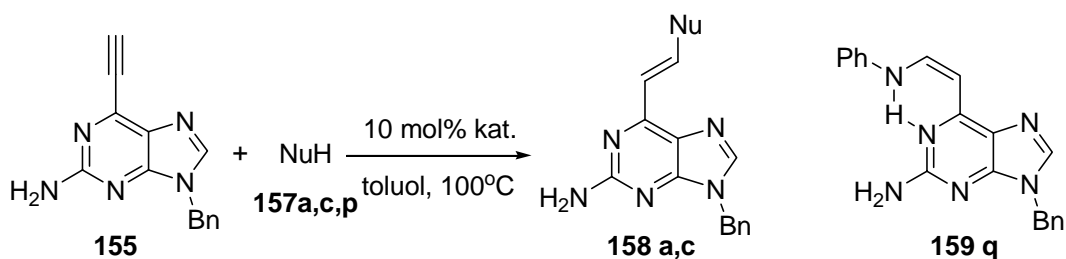
3. táblázat 2-amino-9-benzil-6-etinil-purin reakciója különböző nukleofilekkel

*szennyezésként, nyomokban NMP-t tartalmaz

ACN – acetonitril; NMP – N-metilpirrolidon

Az irodalomból ismeretesek a Beller⁵³ és munkatársai által leírt, acetilén származékokon titánkomplex jelenlétében végrehajtott hidroaminálási reakciók. A szerzők által leírt katalizátorrendszer alkalmazásával alifás- és aril-acetilének hidroaminálása során túlsúlyban a Markovnikov-termék keletkezését tapasztalták. Mi kísérleteinkben 2-amino-9-benzil-6-etinil-purint (**155**) különböző nukleofilekkel reagáltattuk 10 mol% Ti(NMe₂)₂(OC₆H₂-2,6-^tBu₂-4-Me)₂ (**72**) jelenlétében toluolos közegben (46. ábra). A reakciók többnyire az CsOH·H₂O-os hidroaminálási reakciókhoz hasonló regioszelektivitást mutattak és a *transz*-olefin keletkezését tapasztaltuk. Kivételt képez az anilin (**159 q**), amikor a kromatográfiást tisztítás követően a spektroszkópiai vizsgálatok alapján a *cisz*-olefin keletkezését észleltük gyenge hozamban. A *cisz* geometria kialakulásáért feltehetőleg az így

létrejövő hidrogénhidas 6-tagú gyűrűs szerkezet felel, amely stabilizáló hatással bír erre a szerkezetre.



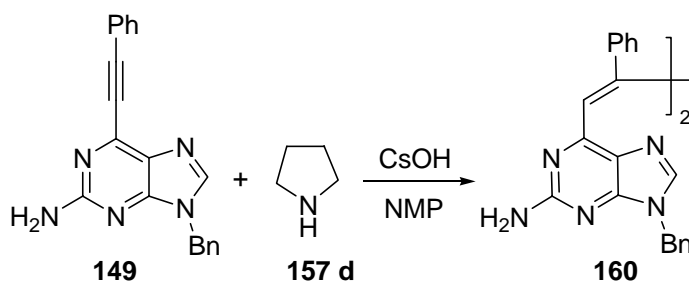
46. ábra 2-amino-9-benzil-6-etinil-purin hidroaminálási reakciója bisz(2,6-di-terc-butil-4-metilfenoxo)bisz-dimetil-titán amid jelenlétében

	NuH	Reakcióidő / h	Hozam / %
a	morfolin	24	97
c	4-metilpiperazin	48	93
q	anilin	24	20

4. táblázat 2-amino-9-benzil-6-etinil-purin reakciója különböző nukleofilekkel

3.2.2.2. 6-Feniletinil-purin-származékok hidroaminálása

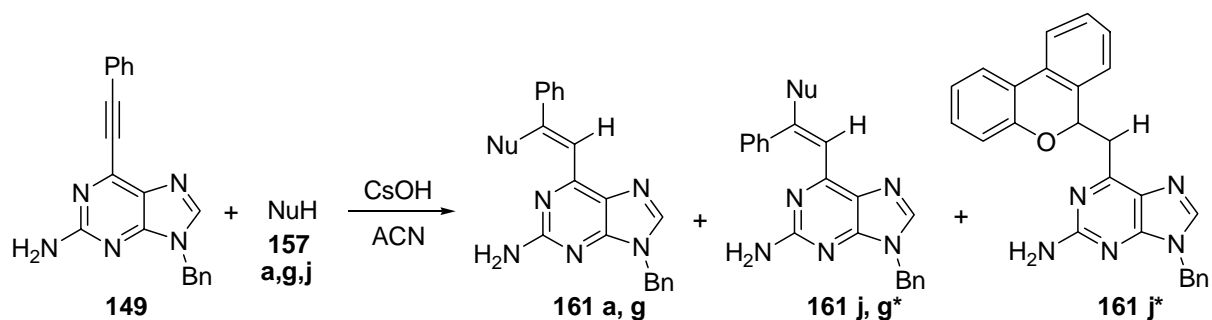
Az etinil-purinhoz hasonlóan a **149** 2-amino-9-benzil-6-feniletinil-purint is reagáltattuk piperidinnel (**157d**) és egy jól definiálható terméket izolálni. A spektroszkópai vizsgálatok alapján azonban nem hidroaminálás, hanem redukív dimerizáció játszódott le, mely során a 47. ábrán látható **160** termék keletkezett.



47. ábra 2-amino-9-benzil-6-feniletinil-purin redukív dimerizációja

A 2-amino-9-benzil-6-feniletinil-purint (**149**) reagáltattuk az előbbieken optimált körülmények között néhány további nukleofillel is (48. ábra). Morfolinnal reagáltatva egyetlen termék, a 2-amino-9-benzil-6-(2'-morfolino-2'-feniletinil)-purin (**161a**) keletkezett, imidazol, valamint fenol esetében termékelegy keletkezését tapasztaltuk. Imidazol (**157g**) estében 4:3 arányban volt jelen **161g** cisz : transz izomerje (48. ábra). A fenollal reagáltatva a keletkező két izomert többszöri tisztítással sem sikerült elválasztani a vizsgálatok alapján

kisebbségi részarányban keletkező (6H-benzo[c]kromen-6-ylmetil)-2-amino-9-benzil-purintól (**161 j***).



48. ábra 2-amino-9-benzil-6-feniletinil-purin reakciója különböző nukleofilekkel

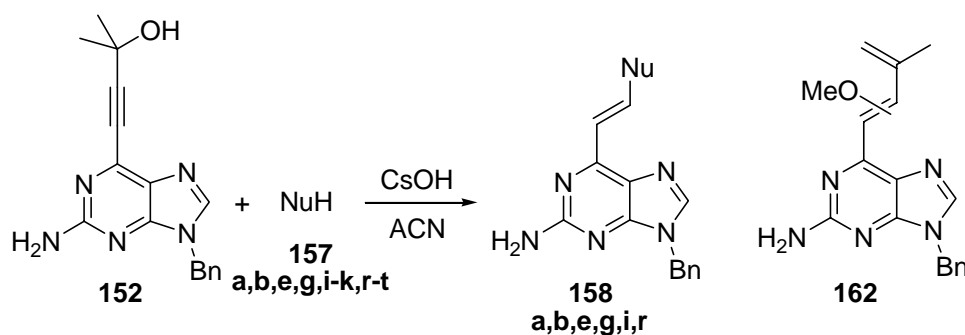
NuH	Reakcióidő / h	Hozam / %
a morfolin	24	35
g imidazol	120	45
j fenol	72	izomerek elegye

5. táblázat 2-amino-9-benzil-6-feniletinil-purin reakciója különböző nukleofilekkel

3.2.2.3. 6-(2',2'-Dimetil-1'-hidroxi-but-3-in-4-il)purin-származékok hidroaminálása

Amennyiben a 2-amino-9-benzil-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-il)-purint (**152**) acetonitrilben, 70-80 °C-on 20 mol% CsOH·H₂O jelenlétében morfolinnal (**157a**), illetve diallilamminnal (**157b**) reagáltattuk több reakció is lejátszódott egy lépésben: az aceton eliminációja és az alkalmazott amin addíciója a hármas kötésre. A kromatográfiás tisztítást követően az NMR vizsgálatok egyértelműen a **159a** (31%) illetve a **159b** (19%) termék keletkezését támasztották alá (6. táblázat). Pirrolidin alkalmazásakor komplex termékelegyhez jutottunk, amelynek összetevőit sem elválasztani, sem azonosítani nem sikerült.

Összehasonlítva a 2-amino-9-benzil-6-feniletinil-purin (**149**), illetve 2-amino-9-benzil-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-il)-purin (**152**) esetében kapott kitermelési értékeket tapasztalataink alapján elmondható, hogy a **149**-es purin származék esetében ezen értékek jóval magasabbak voltak, ugyanakkor a **152**-ből kiinduló folyamatok érdekessége, hogy **149**-et **152**-ből állítjuk elő az aceton részlet eltávolításával, így ezen eljárásokban „megspórolunk” egy szintetikus lépést.



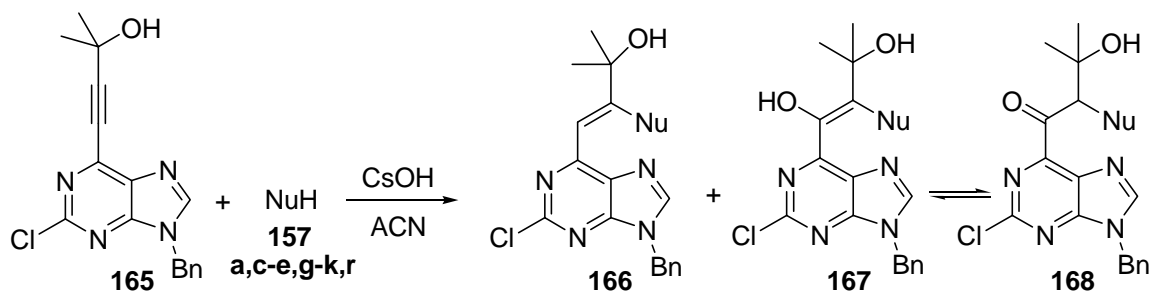
49. ábra 2-amino-9-benzil-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-il)-purin reakciója nukleofilekkel

A módszer (elimináció-addíció) kiterjesztése érdekében **152**-t számos nukleofillel (**157e,g-k,r**) reagáltattuk acetonitriles közegben 20 mol% CsOH*H₂O jelenlétében. Az esetek többségében előbb elimináció, majd ezt követően egy addíciós folyamat játszódott le. A fenol (**157j**) és butilamin (**157r**) esetében komplex termékelegy keletkezett. A metanollal végzett reakcióban az eddigiektől eltérő termék (**162**) keletkezett, amelynek szerkezetére az NMR vizsgálatok adtak meg a választ. A folyamatban nem acetone, hanem víz eliminációja játszódott le a metanol addíciója mellett.

	NuH	Reakcióidő / h	Hozam / %
a	morfolin	19	31
b	diallilamin	20	19
d	pirrolidin	24	termékelegy
e	dietilamin	24	61
g	imidazol	24	65
i	benzimidazol	24	18
j	fenol	5	termékelegy
k	metanol	5	80 (162)
r	butilamin	24	termékelegy

6. táblázat 2-amino-9-benzil-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-il)-purin reakciója nukleofilekkel

A 2-amino-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-il)-purinból (**163**) kiinduló reakciók esetében az acetonitril oldékonysági okokból kifolyólag nem bizonyult alkalmasnak ezért a reakciókat, az első próbálkozásokhoz hasonlóan, poláros oldószerekben végeztük (NMP, DMF). Az esetek túlnyomó részében teljes konverzió mellett, jó hozammal, az alkalmazott nukleofiltól függetlenül egyetlen termék keletkezését tapasztaltuk. Az NMR vizsgálatok azt mutatták, hogy az így kapott termék nem tartalmazza a megfelelő aminokra jellemző jeleket. A spektrumok vizsgálata alapján meghatároztuk a reakciókban keletkező termék (**163**) szerkezetét. Feltételezéseink nukleofilként a cézium-hidroxid viselkedik, valamint a reakcióelegyben jelen lévő aminok bázisként viselkednek az esetleg jelen levő víznyomokkal

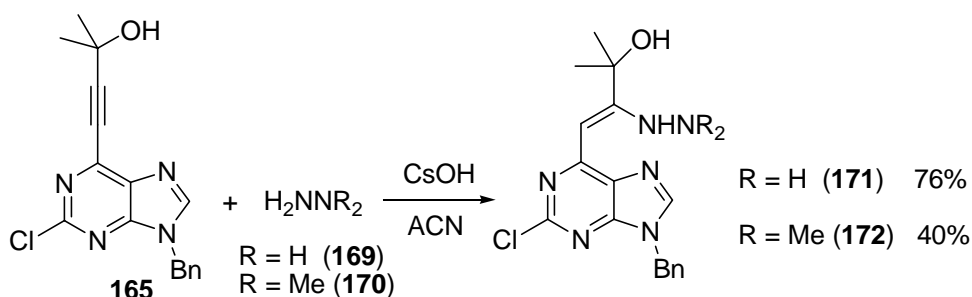


51. ábra A 9-benzil-2-kloro-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-il)-purin esetében keletkező termékek szerkezete

	NuH	Reakcióidő / h	Termék / hozam / %
a	morfolin	24	167a/168a , 33%
c	4-metilpiperazin	17	167c/168c , 40%
d	pirrolidin	96	167d/168d , 29%
e	dietilamin	6	167e/168e , 54%
g	imidazol	96	166g , 17%
h	indol	96	komplex termékelegy
i	benzimidazol	96	166i , 39%
j	fenol	5	166j , 38%
k	metanol	5	komplex termékelegy
r	2-amionpiridin	6	komplex termékelegy

8. táblázat 2-amino-9-benzil-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-il)-purin reakciója különböző nukleofilekkel

A sikeres kísérleteinkre alapozva vizsgáltuk a **152** és **165** purinszármazékok reakcióját különböző hidrazinok jelenlétében. Mind a két esetben a purinvegyületek elfogyását tapasztaltuk, azonban csak **165** esetében sikerült egységes szerkezetű terméket izolálni. Mind hidrazinra, mind *N,N*-dimetilhidrazin alkalmazásakor hasonló szerkezetű termék (**171**, **172**) keletkezését tapasztaltuk, a korábbi vizsgálatainkkal összhangban.

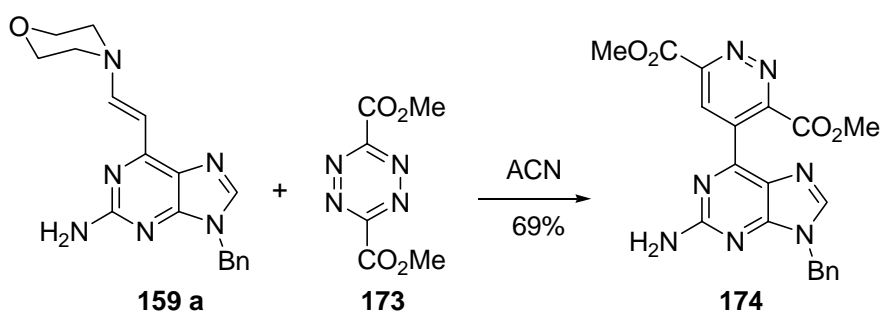


52. ábra 9-benzil-2-kloro-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-il)-purin reakciója hidrazinszármazékokkal

3.2.3. Fordított elektron igényű Diels-Alder reakció 6-énamino-purinon

Amint az már előbbieken részletes bemutatásra került, szekunder aminok etinilpurinokkal addíciós reakciókban vesznek részt énamino-purin származékokat

eredményezve. Így állítható elő **159 a** is, amelynek elektronban gazdag kettős kötése számos további átalakításnak lehet a kiindulási anyaga. Egy lehetséges út a fordított elektron igényű Diels-Alder reakció,⁸⁰ amelyben elektronhiányos diéneket (pl. tetrazinok) reagáltatnak a fent említett vegyületekkel. A 2-amino-9-benzil-6-(2'-morfolino-etén-1'-il)-purin (**159a**) reakciója 1,2,4,5-tetrazin-3,6-dikarbonsav dimetilészterrel (**173**) acetonitriles közegben már szobahőmérsékleten is kiváló hozammal eredményezte a várt 2-amino-6-piridazinil-purin származékot (**174**).



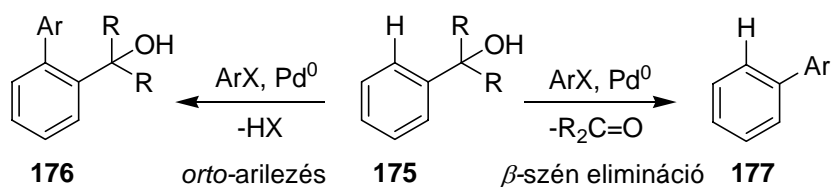
53. ábra 2-amino-9-benzil-6-(2'-morfolino-etén-1'-il)-purin fordított elektron igényű Diels-Alder reakciója

Célunknak megfelelően sikerült megvalósítanunk a vizsgált 6-etinilpurin-származékok katalitikus hidroaminálási reakcióit cézium-hidroxid jelenlétében. A vizsgált reakciók általában jó szelektivitással játszódtak le, de a hozamok erősen függtek az alkalmazott reagens minőségétől. Meglepő eredménynek tekinthető, hogy az acetilénkötés purinnal átellenes helyettesítője is komoly befolyással bírt a reakció lefutására. Néhány esetben a reakciót titánkatalizátor jelenlétében is elvégeztük annak reményében, hogy a folyamat regioszelektivitása megváltozik, de a vizsgált nukleofilek a CsOH·H₂O-os hidroaminálási reakciókhoz hasonló regioszelektivitást mutattak.

3.3. Aril-karbinolok palládiumkatalizált arilezési reakciói

Kísérleteink során az általunk kiválasztott aromás és heteroaromás karbinolokon akartunk arilezési reakciót kiváltani. Elsőként funkcionális aromás helyettesítőt tartalmazó karbinolok kapcsolási reakcióit vizsgáltuk, majd a heteroaromás analógok átalakulásaival folytattuk kísérleteinket. Egy karbinol palládiumkatalizált reakciója aromás halogenidekkel, amint az 54. ábrán is látható, két irányba is lejátszódhat, így két különböző termék keletkezésével kell számolni. Az egyik lehetséges út az *orto*-arilezés, a másik β -szén elimináció (*ipso*-arilezés) néven vált ismertté az irodalomban. Számunkra az elsődleges

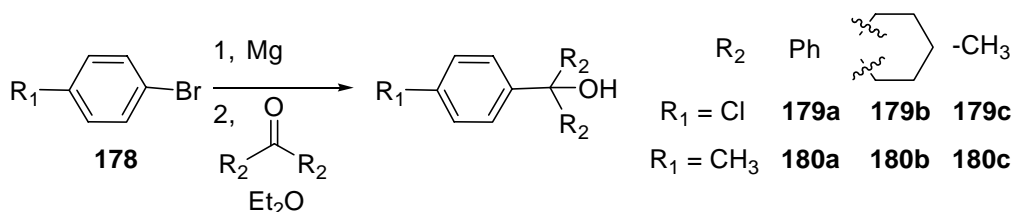
kihívást a reakció szelektívvé tétele jelentette a reakciókörülmények optimalálásával. Mivel a vizsgálatainkhoz szükséges α,α -diszubsztituált benzilalkohol-, illetve heteroaromás metanol származékok kereskedelmi forgalomban nem kaphatóak, ezért elsőként ezek előállítását kellett megvalósítanunk, amit a következőkben mutatok be.



54. ábra Karbinolok palládiumkatalizált arilezési reakciója során keletkező lehetséges termékek szerkezete

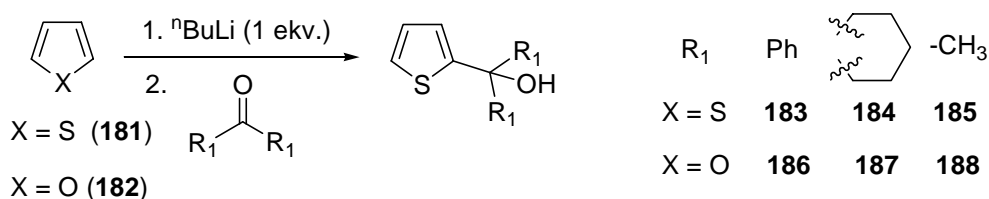
3.3.1. Az arilezési reakciókban alkalmazott karbinolok szintézise

A α,α -diszubsztituált benzilalkohol-származékok előállítása során a 4-brom-klórbenzol, illetve 4-bromtoluol esetében előbb magnéziummal kialakítottuk a Grignard reagenst, majd ezt különböző ketonokkal (benzofenon, ciklohexanon, aceton) reagáltattva kaptuk a kívánt termékeket.

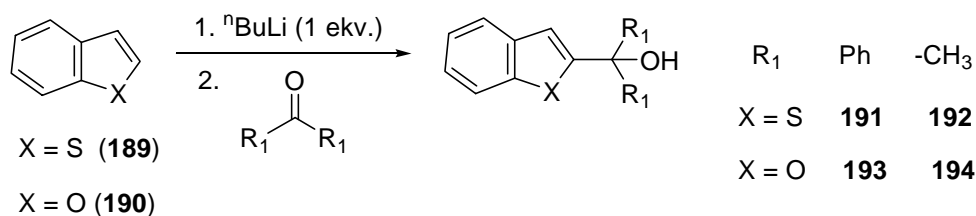


55. ábra Aromás karbinol származékok szintézise

További célunk különböző heteroaromás vegyületeken a karbinol részlet kialakítása, majd az így kialakított vegyületek reaktivitásának a vizsgálata különböző aromás-bromidok, -kloridok jelenlétében. A 2-es helyzetben litiált heteroaromás (furán^{81, 82, 83}, tiofén⁸⁴, benzofurán^{85, 86}, benzotiofén⁸⁷) rendszerek előállítását egy ekvivalens ${}^n\text{BuLi}$ jelenlétében H-Li cserével végeztünk, majd az így kialakult komplexet ketonokkal (benzofenon, ciklohexanon, aceton) reagáltattva jó hozammal állítottuk elő a kívánt termékeket (56., 57. ábra).

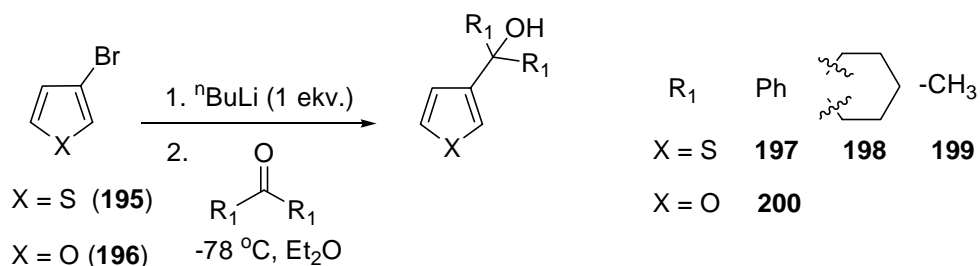


56. *ábra* 2-Furil- és 2-tienil-karbinolok szintézise



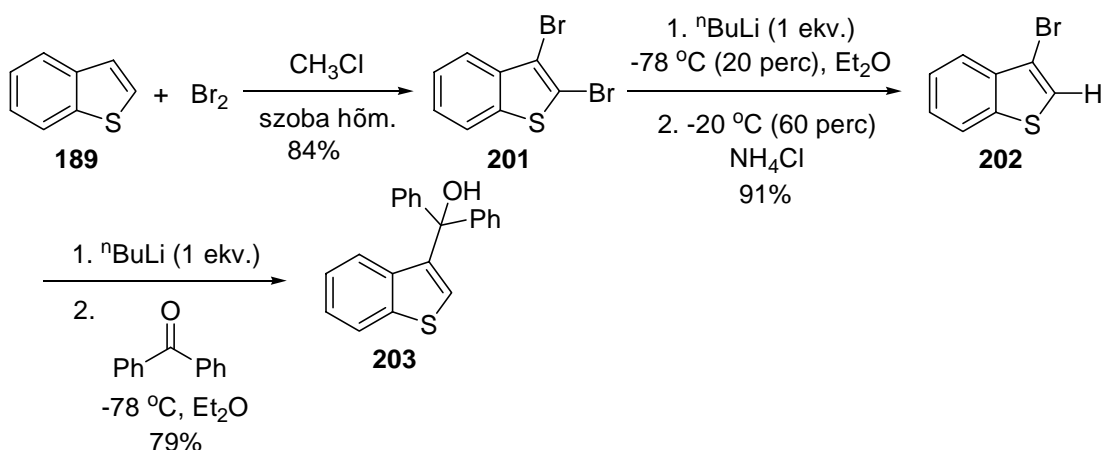
57. *ábra* 2-Benzofuril, és 2-benzotienil-karbinolok szintézise

A 3-tienilmetanol-származékok előállítása (58. *ábra*) az előzőktől annyiban különbözött, hogy a megfelelő bromozott tiofénen (195) Br-Li cserével alakítottuk ki a fémorganikus vegyületet, amit a megfelelő körülmények között könnyen tovább lehetett alakítani az általunk tervezett végtermékekké.



58. *ábra* 3-as helyzetben szubsztituált α,α -diszubsztituált-metanolok szintézise

A 3-benzotienil-karbinolok szintéziséhez szükséges alapvegyületek nem álltak rendelkezésünkre, ezért előállításukhoz megfelelő szintézisutakat terveztünk. A 3-bróm-benzo[*b*]tiofént⁸⁸ (202) benzotiofénből (185) kiindulva, irodalomból ismert reakciók alapján állítottuk elő (59. *ábra*). A szintézis első lépése a benzotiofén (189) bromozása elemi brómmal kloroformos közegben szoba hőmérsékleten. A kapott 2,3-dibróm-benzo[*b*]tiofént⁸⁹ (201) dietiléteres közegben ⁿBuLi jelenlétében jó hozammal alakítottuk a kívánt 3-brómbenzo[*b*]tioféné (202). Az utolsó lépésben a tiofénhez hasonló módon jutottunk a kívánt (benzo[*b*]tiofén-3-il)-difetil-metanolhoz (203).⁹⁰

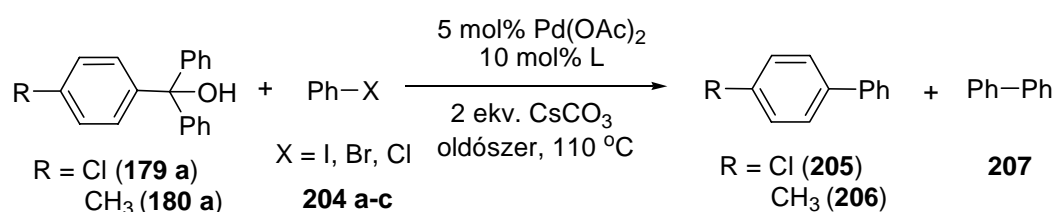


59. ábra (Benzo[b]tiofén-3-il)-difenil-metanol szintézise

3.3.2. Aromás karbinolok arilezési reakciói

Első próbálkozásaink az α,α -diszubsztitúált benzilalkoholok reaktivitásának a vizsgálatával indultak. A reakciókat irodalmi előzmények alapján argon atmoszférában, levegő és nedvesség mentes közegben végeztük. A reakciókat 5 mol % palládium, 10 mol % ligandum valamint 2 ekvivalens bázis jelenlétében végeztük.

Vizsgáltuk a α,α -difenil-4-klór-benzilakohol (179 a) és a α,α -difenil-4-metil-benzilakohol (180 a) reaktivitását jód-, bróm-, klórbenzol jelenlétében. Minden esetben több napos kevertetés mellett termékelegy keletkezését tapasztaltuk, azonban a konverzió elmaradt a 100%-tól. A reakció lefutását GC-MS-el, illetve vékonyréteg-kromatográfiásan követtük



60. ábra A difenil-benzilalkohol-származékok reakciója aromás halogenidekkel

A szelektivitás javítása és a konverzió teljessé tétele érdekében a reakciókat különböző polaritású oldószerekben is elvégeztük. Az irodalmi példákkal összhangban voltak a mi észrevételeink is, hiszen a legalkalmasabbnak az o-xilol bizonyult. Amennyiben oldószerként butanolt alkalmaztunk egyetlen termék keletkezését tapasztaltuk, azonban a várt termékekkel ellentétben az alkohol csoport hidrogénje butil csoportra cserélődött, acetonitriles közegben több napos kevertetés mellett se tapasztaltunk egyetlen terméket keletkezését sem.

	Ligandum	Reakcióidő / h	Konverzió / %	Szelektivitás / %
1	DMA	43	38	100
2	toluol	43	45	34 ^a
3	o-xilol	43	73	43 ^a
4	BuOH	43	100	100 ^b
5	ACN	43	0	0

9. táblázat Az oldószer hatásának a vizsgálata a α,α -difenil-4-klór-benzilakohol esetében

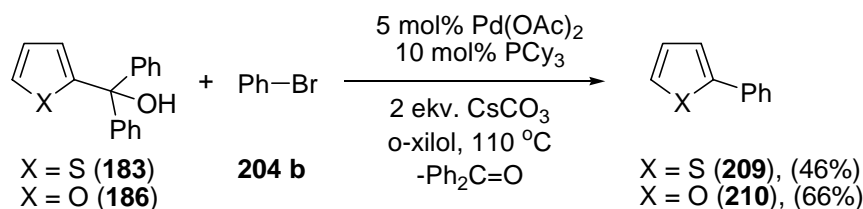
^a a205-s termékre vonatkozó érték

^b 1-(butoxidifenilmetil)-4-klorobenzolra vonatkozó érték

Kísérleteink alapján megállapítható hogy az általunk vizsgált α,α -dimetil-4-klór-benzilakohol (**179 c**) és a α,α -dimetil-4-metil-benzilakohol (**180 c**) reakciója jód-, illetve brómbenzollal minden esetben a difenil keletkezését eredményezte, azonban a konverzió 5 nap után is nagymértékben elmaradt a 100%-tól. Klórbenzollal az alkalmazott körülmények között nem sikerült reakciót kiváltanunk.

3.3.3. Hetaril-karbinolok arilezési reakciói

Mivel a benzilalkohol-származékokon csak korlátozott mértékben sikerült ipso-kapcsolást kiváltanunk, ezért a továbbiakban a hetaril-karbinol származékok reaktivitásának vizsgálatára tértünk át. Az irodalmi analógia alapján első körben olyan karbinolok reakcióját vizsgáltuk brómbenzol jelenlétében, amelyek heterociklusos gyűrűje a 2-es helyzetben kapcsolódott a karbinol részlethez. α,α -Difenil-2-furilmetanolt (**186**) és α,α -difenil-2-tienilmetanolt (**183**) brómbenzollal reagáltattunk (61. ábra), vizsgálva a keletkező termékek szerkezetét. 95°C-os olajfürdőben három órás kevertetés után mind a két reakció esetében teljes konverzió mellett egyetlen terméket sikerült izolálni, a termék szerkezetét (**209** illetve **210**) az NMR vizsgálatok támasztották alá. Ezen észlelteink összhangban vannak a Miura által leírt hasonló reakciókkal.³²



61. ábra Palládiumkatalizált ipso-kapcsolás 2-tienil, és 2-furilkarbinolokon

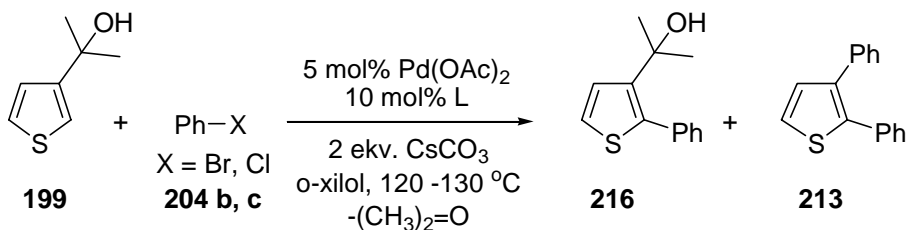
Továbbiakban figyelmünk az 1-(tiofén-2-il)ciklohexanol (**184**) és a 2-(tiofén-2-il)propán-2-ol (**185**) reaktivitásának vizsgálata felé tolodott. A reakciókat különböző

	Palládium forrás	Reakcióidő / h	Konverzió / %	Szelektivitás / %
1	Pd ₂ dba ₃	22	57	100
2	(allylPdCl) ₂	22	42	100
3	Pd(OAc) ₂	22	90	55

10. táblázat A palládium forrás hatása **197** és brómbenzol kapcsolási reakciójára triciklohexil-foszfin ligandum jelenlétében.

Az elvégzett vizsgálatok (9., 10. táblázat) alapján elmondható, hogy α,α -difenil-3-tienilmetanol (**197**) palládiumkatalizált kapcsolási reakciójában az általunk alkalmazott ligandumok közül a legalkalmasabbnak a PPh₃, és a PCy₃ bizonyult, mivel a többi esetben a konverzió nagymértékben elmaradt a 100%-tól. Amennyiben ligandumként PPh₃-t használtunk a háromszorosan arilezett tiofén keletkezésével is számolnunk kellett, ezért választásunk a továbbiakban, az irodalomban leírtakkal összhangban, a PCy₃ használatára esett.³² Magasabb hőmérséklet, illetve hosszabb reakcióidő esetében a szelektivitás rohamos romlását tapasztaltuk. A számos kísérlet ellenére sem sikerült egy jól működő katalizátorrendszert kidolgoznunk. Az alkalmazott palládiumforrások közül a legalkalmasabbnak a Pd(OAc)₂ bizonyult, hiszen a többi esetben hosszabb reakcióidő alkalmazásával sem sikerült 100%-os konverziót elérni.

Palládiumkatalizált *ipso*-kapcsolás reményében reagáltattuk a 2-(tiofén-3-il)propán-2-ol (**199**) bróm- illetve klórbenzollal. A tapasztalataink alapján megállapítható, hogy 4 óra elteltével teljes konverzió mellett a brómbenzol esetében termékelegy, a klórbenzol esetében a 2,3-difeniltiofén (**213**) keletkezését tapasztaltuk. A reakció lefutását GC-MS-el, illetve vékonyréteg-kromatográfián követtük. Amennyiben 1-(tiofén-3-il)ciklohexanolt (**198**) bróm-, illetve klórbenzollal reagáltattunk Pd(OAc)₂, PCy₃, és 2 ekvivalens Cs₂CO₃ jelenlétében sokkomponensű termékelegy keletkezését tapasztaltuk.

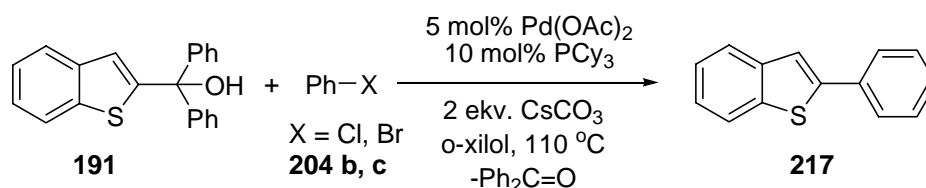


64. ábra Palládiumkatalizált kapcsolás 2-(tiofén-3-il)-izopropanolon

3.3.3.2. Benzotienil-larbinolok átalakításai

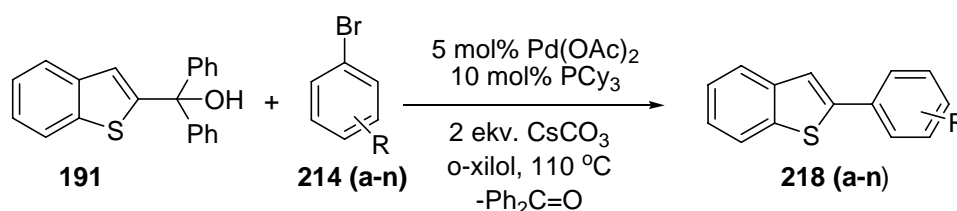
Megkíséreltük a korábban vizsgált eljárást kiterjeszteni benzotienil-karbinolokra is ezért α,α -difenil-(benzo[*b*]tiofén-2-il)-metanolt (**191**) klór illetve brómbenzollal reagáltattuk

(65. ábra). A reakciókat minden esetben inert körülmények között, argon atmoszférában vízmentes oldószerekben végeztük. A reakció lefutását GC-MS-el, illetve vékonyréteg-kromatográfiásan követtük. A vizsgálataink alapján elmondható, hogy mind a két esetben egyetlen termék (*ipso*-kapcsolás) keletkezését tapasztaltuk. Kontroll kísérletet is végeztünk, palládium illetve ligandum nélkül csak bázis jelenlétében azonban ebben az esetben nem észleltünk átalakulást.



65. ábra α,α -difenil-(benzo[*b*]tiofén-2-il)-metanol reakciója halobenzolokkal

A klórbenzollal és brómbenzollal kiváltott reakciók sikerén felbuzdulva α,α -difenil-(benzo[*b*]tiofén-2-il)-metanolt (**191**) különböző aromás bromidokkal (**214a-n**) reagáltattunk Pd(OAc)₂, PCy₃ és 2 ekvivalens Cs₂CO₃ jelenlétében vízmentes o-xilolban. Tapasztalataink alapján elmondható, hogy az aril halogenidek elektrondús illetve elektronhiányos jellegétől, valamint sztérikus igényétől függetlenül minden esetben elfogadható illetve kiváló hozammal sikerült a kívánt, *ipso*-kapcsolt termékeket izolálni. A termékek minden esetben kromatográfiás tisztítást igényeltek. A 11. táblázatban található hozamok az izolált termékekre vonatkoznak.



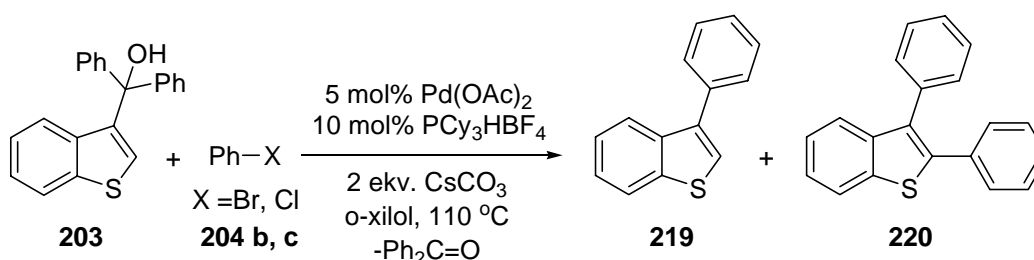
66. ábra α,α -difenil-(benzo[*b*]tiofén-2-il)-metanol reakciója aromás bromidokkal

	Reagens	Reakcióidő / h	Kitermelés / %
a	brómbenzol	8	77
b	2-klór-brómbenzol	22	74
c	4-klór-brómbenzol	19	97
d	2-bróm-toluol	20	76
e	3-bróm-toluol	46	95
f	4-bróm-toluol	22	95
g	2-bróm-anizol	20	67
h	2-fluor-brómbenzol	20	91
i	4-fluor-brómbenzol	46	51
j	1-bromnaftalén	17	69

k	2-bromnaftalén	22	73
l	9-bróm-antracén	46	68
m	2-bróm-tiofén	46	95
n	3-bróm-piridin	22	70

11. táblázat A (benzo[b]tiofén-2-il)-difetil-metanol palládiumkatalizált átalakításai

A továbbiakban vizsgáltuk az analóg α,α -difetil-(benzo[b]tiofén-3-il)-metanol (**203**) reakcióját bróm- és klórbenzollal. Előbbi tapasztalataink alapján azt vártuk, hogy hasonló a két aromás halogenid reaktivitása, azonban az elvárásainkkal ellentétben, **203**-ból kiindulva mind a két esetben termékelegy keletkezését tapasztaltuk. A reakcióban az ipso-kapcsolással keletkező mono- (**219**), illetve az ipso-, és orto-kapcsolással keletkező difetil-benzotiofén (**220**) százalékos aránya nagymértékben függött az aril-halogenidtól. Amennyiben brómbenzol volt a reakciópartner a termékelegyben 3:1 arányban volt jelen **219** és **220**. Klórbenzol esetében ezzel ellentétes összetételű termékelegy keletkezését tapasztaltuk, a konverzió egyetlen esetben sem érte el a 100%-t. A reakció lefutását GC-MS-el, illetve vékonyréteg-kromatográfián követtük, a 12. táblázatban GC konverzió értékek vannak feltüntetve.

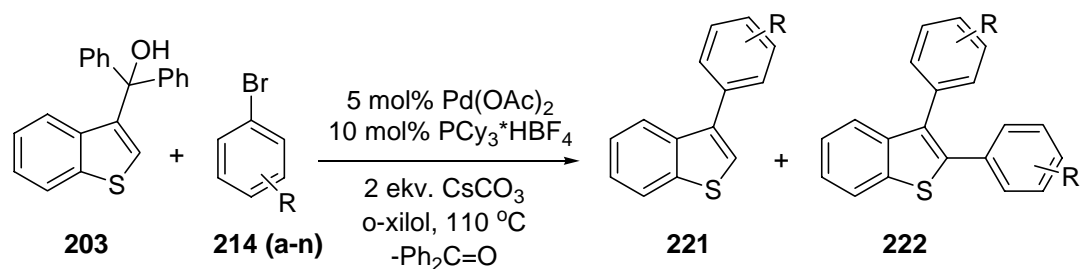


67. ábra α,α -Difetil-(benzo[b]tiofén-3-il)-metanol reakciója aromás halogenidekkel

	Reagens	Reakcióidő / h	Konverzió / %	219 / %	220 / %
1	brómbenzol	72	90	75	25
2	klórbenzol	72	53	29	71

12. táblázat **203** arilezési reakciójának termékösszetétele

A továbbiakban megvizsgáltuk **203** kapcsolási reakcióját különböző aromás bromidokkal (**214a-n**). Kíváncsiak voltunk, hogy az aromás halogenid elektronhiányos, vagy elektrondús jellege valamint térigénye hogyan befolyásolja a folyamat szelektivitását. Eredményeinket a 13. táblázatban foglaltuk össze. A feltüntetett értékek alapján elmondható, hogy a reakciókban szinte minden esetben termékelegy keletkezését tapasztaltuk, amelyből általában az ipso-kapcsolt terméket tudtuk izolálni változó hozammal. Az aril-halogenid helyettesítőjének minősége és a termékösszetétel között nem tudtunk összefüggést felfedezni.



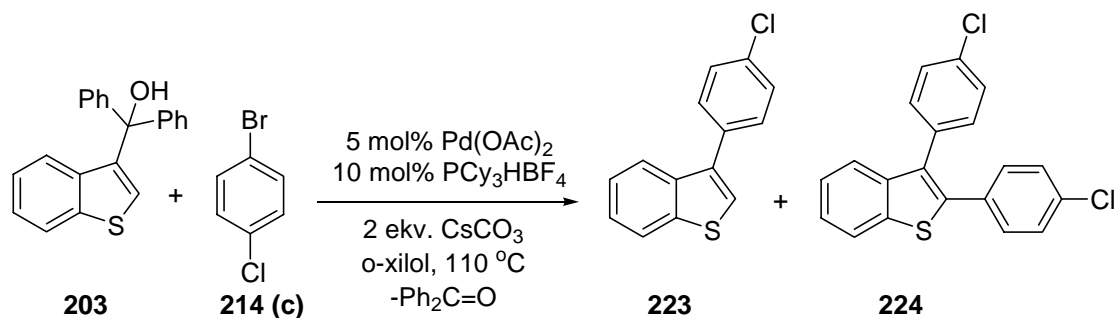
68. ábra (Benzo[b]tiofén-3-il)-difenil-metanol reakciója különböző szubsztituált aromás-bromidokkal

	Reagens	Reakcióidő / h	Konverzió	
			monoszubsztituált benzo[b]tiofén / %	konverzió diszubsztituált benzo[b]tiofén / %
a	2-klór-brómbenzol	10	94 (91 ^a)	6
b	4-klór-brómbenzol	48	89 (86 ^a)	11
c	2-bróm-toluol	48	71 (67 ^a)	29
d	3-bróm-toluol	48	55 (51 ^a)	45
e	4-bróm-toluol	96	65 (50 ^a)	35
f	2-bróm-anizol	72	75 (66 ^a)	25
g	2-fluor-brómbenzol	48	0	100 (51 ^a)
h	4-fluor-brómbenzol	96	60 (32 ^a)	40
i	1-bromnaftalén	24	55 (44 ^a)	45
j	2-bromnaftalén	48	62 (55 ^a)	38
k	2-bróm-tiofén	48	47 (37 ^a)	53

13. táblázat α,α -Difenil-(benzo[b]tiofén-3-il)-metanol reakciója különböző aromás bromidokkal

^a izolált kitermelés értékek

Bár a 13. táblázatban bemutatott reakciók nagy része szintetikus szempontból elfogadható eredményt adott, egy újabb kísérletsorozatban vizsgáltuk, hogy a különböző katalizátorrendszerek milyen mértékben módosítják **203** és 4-klór-brómbenzol (**214b**) kapcsolási reakciójának lefutását. Az kapott eredmények alapján elmondható, hogy mindent egybevetve az optimális katalizátor a korábbiakban is alkalmazott 5mol% Pd(OAc)₂ és 10mol% PCy₃*HBF₄ (14. táblázat). Amennyiben a konverziót javítandó hosszabb reakcióidőt alkalmaztunk a szelektivitás rohamos romlását tapasztaltuk, még azokban az esetekben is ahol 6 óra elteltével még csak a kívánt termék keletkezett.



69. ábra α,α -Difenil-(benzo[*b*]tiofén-3-il)-metanol reakciója 4-bróm-klórbenzollal

	Katalizátorrendszer	Reakcióidő / h	Konverzió %	Szelektivitás %
1	5mol% Pd(OAc) ₂ 10mol% PCy ₃ *HBF ₄	6	93	73
2	5mol% (PCy ₃) ₂ Pd(OAc) ₂	6	60	100
3	2.5mol% Pd(OAc) ₂ 2.5mol% (Cy ₃) ₂ Pd(OAc) ₂	6	80	91
4	5mol% Pd(OAc) ₂ 5mol% (PCy ₃) ₂ Pd(OAc) ₂	6	76	87
5	5mol% Pd ₂ (dba) ₃ 10mol% PCy ₃ *HBF ₄	6	48	100
6	5mol% [(C ₃ H ₅)PdCl] ₂ 10mol% PCy ₃ *HBF ₄	6	81	100

14. táblázat A katalizátorrendszer hatása a vizsgált reakció szelektivitására

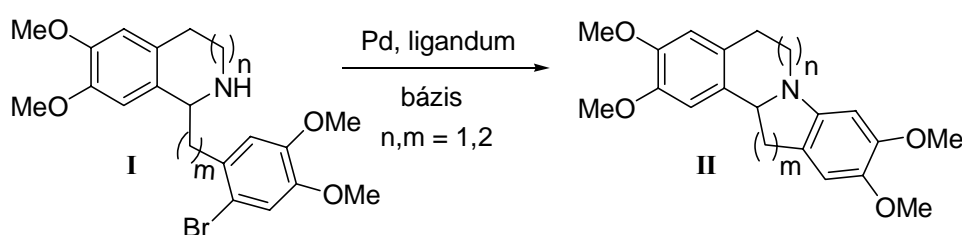
Annak lehetőségét kutatva, hogy a szokásos elemorganikus kapcsolópartnerek (ón-, bór-, cink-, illetve magnéziumorganikus vegyületek) kiválthatóak-e egyszerű, fématomot nem tartalmazó szerves molekulákkal, vizsgáltuk az aromás és heteroaromás karbinolok palládiumkatalizált átalakításait. Mivel az említett reakciók két lehetséges úton is lejátszódhatnak (*orto*-arilezés, illetve *ipso*-arilezés), ezért elsődleges célunk az említett reakciók szelektív tételére jelentette a reakciókörülmények (palládiumforrás, ligandum, bázis) optimalizálásával.

- Vizsgáltuk a 2-, 3-tienilmetanol-, valamint 2-, 3-tienilmetanol-származékok kapcsolási reakciói során a keletkező termékegy összetételét különböző ligandumok és palládium források jelenlétében.
- A tapasztalataink alapján megállapítható, hogy a α,α -difenil-(benzo[*b*]tiofén-2-il)-metanol (**191**) palládiumkatalizált arilezési reakciója esetében kizárólagosan csak egy termék (*ipso*-kapcsolás) keletkezését tapasztaltuk.
- Próbálkozást tettünk az α,α -difenil-(benzo[*b*]tiofén-3-il)-metanol (**191**) kapcsolási reakciójának a szelektív tételére is. Itt az *ipso*-kapcsolt termék mellett minden esetben keletkezett *diaryl*-benzotiofén is.

4. Összefoglalás

I. Tetraciklusos izokinolin-származékok palládiumkatalizált szintézise

Doktori kutatásaim során célunk a biológiailag aktív benzopirrokolin váz és analóg gyűrűrendszerek intramolekuláris szén-nitrogén kötés kialakításán alapuló palládiumkatalizált előállítási lehetőségeinek vizsgálata és új eljárás kidolgozása volt. Több modellvegyületet (**I**) előállítottunk és részletesen vizsgáltuk a reakciókörülmények (katalizátor, bázis) hatását az átalakulásra, valamint a kapcsolódó gyűrűk tagszámának hatását az eljárás hatékonyságára.

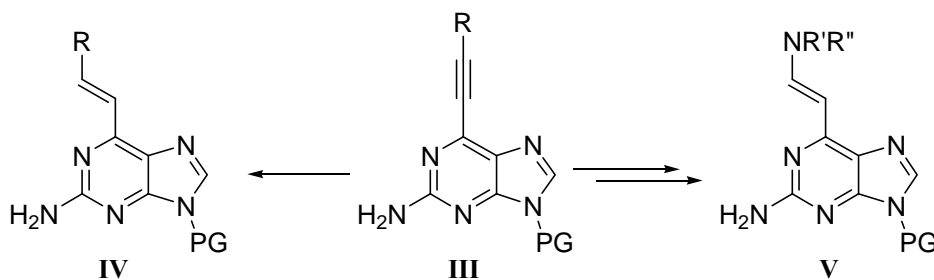


Palládiumkatalizált gyűrűzárási reakció

Az egyetlen sikeres gyűrűzárási reakciót az 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinból (**I**, $n = m = 1$) kiindulva végeztük. Palládiumforrásként a kereskedelmi forgalomban kapható $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -ot használtuk. Az általunk vizsgált ligandumforrások közül az *N,N*-di(2',6'-dizopropil-fenil)dihidro-imidazolium klorid esetében értük el a legjobb konverziót.

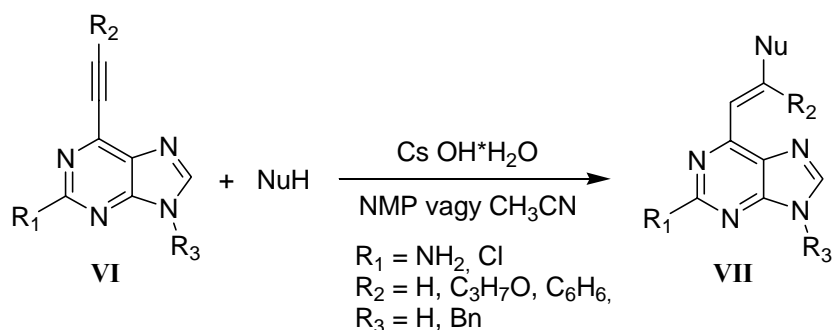
II. 6-Etinpurin-származékok átalakításai

Doktori kutatásaim egy másik fontos területe a 6-alkinilpurin-származékok továbbalakítási lehetőségeinek vizsgálata volt.



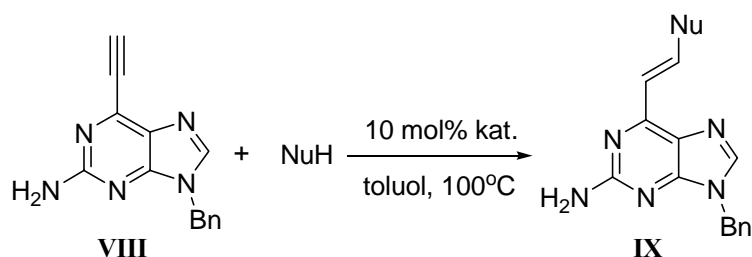
6-etinilpurin-származékok vizsgált reakciói

Céllunk a purinváz telítetlen helyettesítőjén (III) lejátszódó katalitikus hidroaminálási reakció vizsgálata volt, illetve ennek kiterjesztése további nukleofilek addíciójára a hármas kötésre. Vizsgáltuk a reakció lefutását különböző szervetlen (CsOH, KOH, K₂CO₃), illetve szerves (EDIPA) bázisok jelenlétében, az egyetlen különbséget a reakcióidő megnyúlásában tapasztaltuk. Mivel az irodalomban elterjedten használt oldószer, az N-metilpirrolidon eltávolítása körülményes, ezért kísérleteinkben a hasonlóan hatékony közeget biztosító de alacsonyabb forráspontú acetonitrilt használtuk. A továbbiakban a 6-etinilpurin-származékokat acetonitrilben különböző nukleofilekkel reagáltattuk 80 °C-on 20 mol% CsOH·H₂O jelenlétében és jellemzően a nukleofilnek a purintól távolabbi szénatomra történő addícióját (VII) észleltük.



6-etinil-purin reakciója nukleofilekkel

Az irodalomból ismeretes acetilénszármazékok titánkomplex jelenlétében végrehajtott hidroaminálási reakciója is. Mi kísérleteinkben 2-amino-9-benzil-6-etinil-purint (VIII) különböző nukleofilekkel reagáltattuk 10 mol% Ti(NMe₂)₂(OC₆H₂-2,6-^tBu₂-4-Me)₂ jelenlétében toluolos közegben. Megállapítottuk, hogy az említett reakciók többnyire az CsOH·H₂O-os hidroaminálási reakciókhoz hasonló regio-, és sztereoselektivitást mutattak, azaz az 1,2-diszubsztituált *transz*-olefin (IX) keletkezését tapasztaltuk.

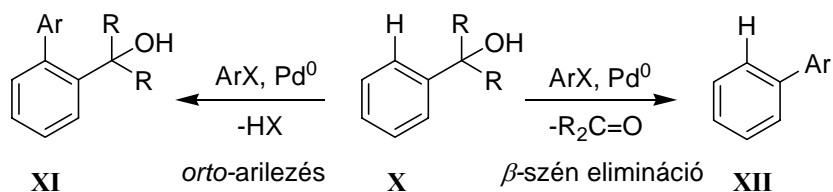


2-amino-9-benzil-6-etinil-purin hidroaminálási reakciója bisz(2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenoxo)bisz-dimetil-titán amid jelenlétében

Eredeti célunknak megfelelően vizsgálataink során alkalmazott, reakciókörülmények segítségével több esetben sikerült a reakciók hozamát növelni, a reakcióidőt csökkenteni ill. a reakcióelegyek feldolgozását egyszerűsíteni.

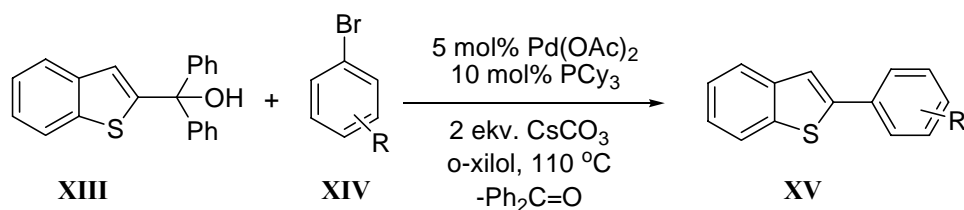
III. Aril-karbinolok palládiumkatalizált arilezési reakciói

Doktori kutatásaim harmadik részterülete annak vizsgálata volt, hogy keresztkapcsolási reakciókban a fémorganikus partner kiváltható-e valamilyen karbinollal. Ilyen rendszereken (X) aromás halogenidek palládiumkatalizált reakciója két irányba is lejátszódhat, így két különböző termék keletkezésével kell számolni. Az egyik lehetséges út az *orto*-arilezés (XI), míg a másik β -szén elimináció (*ipso*-arilezés, XII) néven vált ismertté az irodalomban. Elsődleges célunk a reakció szelektívvé tétele volt a vizsgált rendszereken a reakciókörülmények optimalálásával.



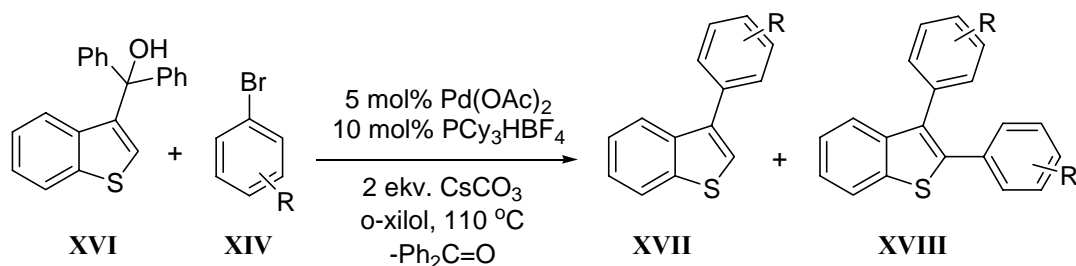
Karbinolok palládiumkatalizált arilezési reakciója során keletkező lehetséges termékek szerkezete

Részletesen vizsgáltuk benzol, tiofén, furán, benzofurán, és benzotiofén terciér-karbinol származékainak aromás halogenidekkel való palládiumkatalizált kapcsolását, különös tekintettel a reakciókörülmények (palládiumforrás, ligandum, bázis), valamint a reaktánsok szerkezetének a termékeloszlásra gyakorolt hatására. A reakciókat minden esetben inert körülmények között, argon atmoszférában vízmentes oldószerekben végeztük. A reakció lefutását GC-MS-el, illetve vékonyréteg-kromatográfiásan követtük.



Az α,α -difenil-(benzo[b]tiofén-2-il)-metanol reakciója aromás halogenidekkel

Kísérleteink alapján megállapítható, hogy érdemes szelektivitást csak a benzotiofén-származékokból kiinduló reakciókban sikerült elérnünk. A 2-benzotienil-karbinolok (**XIII**) reakcióiban az aril halogenidek (**XIV**) elektrondús, illetve elektronihiányos jellegétől, valamint sztérikus igényétől függetlenül minden esetben elfogadható illetve kiváló hozammal sikerült a kívánt **XV** *ipso*-kapcsolt termékeket izolálni.



Az α,α -difenil-(benzo[b]tiofén-3-il)-metanol reakciója aromás halogenidekkel

A továbbiakban vizsgáltuk az α,α -difenil-(benzo[b]tiofén-3-il)-metanol (**XVI**) reakcióját aromás halogenidekkel (**XIV**). Elvárásainkkal ellentétben minden esetben termékelegy keletkezését tapasztaltuk. A kísérleti eredmények azt mutatják az említett reakcióban az *ipso*-kapcsolással keletkező **XVII** mono-, illetve az *ipso*-, és *orto*-kapcsolással keletkező **XVIII** difenil-benzotiofén százalékos aránya nagymértékben függött az alkalmazott aril-halogenidről. A kivitelezett reakciók nagy részében a **XVII** monoaril-benzotiofén-származékokat elfogadható hozamban izoláltuk.

5. Summary

During my PhD studies I explored the application of metal catalysed transformations in the synthesis and functionalisation of heterocyclic compounds. Our targets included the palladium-catalysed synthesis of the dibenzopyrrocoline system, the metal catalysed hydroamination of 6-ethynylpurine derivatives and the replacement of metallic moieties by carbinol groups in palladium catalysed cross-coupling reactions.

We envisaged the preparation of the dibenzopyrrocoline system via the intramolecular Buchwald-Hartwig coupling of the appropriately substituted tetrahydro-isoquinoline derivative. The intramolecular Buchwald-Hartwig coupling of 1-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline catalyzed by a recently discovered, air and moisture stable N-heterocyclic carbene-palladium complex provided 5,6,12,12a-tetrahydro-2,3,9,10-tetramethoxyindolo[2,1-*a*]isoquinoline in pretty good yield. We also studied the effect of the solvent, base, catalyst loading, and the nature of ligand on the efficiency of the reaction. Unfortunately we failed to extend the approach to other analogous tetracyclic systems.

The reaction of 6-alkynylpurine derivatives with different nucleophiles (mainly amines) proceeded usually with good selectivity, although the efficiency of the transformation depended on the substitution pattern of the purine derivative. Following some optimization we ran the reactions in a polar solvent (mostly acetonitrile), in the presence of a 1.5 fold excess of the nucleophile, and 20 mol % catalyst (mostly CsOH·H₂O). In conclusion the studied transformations gave only one regioisomer (the nucleophile was attached to the carbon away from the purine) and its formation was mostly stereoselective (*trans*).

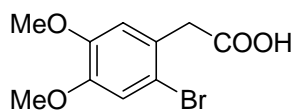
In an attempt to eliminate the need of using organometallic reagents in cross-coupling reactions we studied the palladium catalysed reaction of α,α -disubstituted arylmethanols with aryl halides. There are two competing pathways in the process: the *ortho*-arylation and the *ipso*-arylation. The principal aim of our research was to establish such conditions, where in the *ipso*-coupling the arylated heterocyclic product is formed with high selectivity.

Most of the studied systems gave complex product mixtures. The only exception was α,α -diphenyl-(2-benzo[*b*]thienyl)-methanol, which reacted readily with several aryl bromides to give the appropriate 2-aryl-benzo[*b*]thiophene derivatives in good yield. The reaction of the analogous α,α -diphenyl-(3-benzo[*b*]thienyl)-methanol with aryl bromides led to the concomitant formation of 3-aryl-benzo[*b*]thiophenes and 2,3-diaryl-benzo[*b*]thiophenes, of which the former was isolated in most cases by column chromatography in acceptable yield.

6. Kísérleti rész

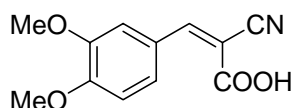
2-(2'-bróm-4',5'-dimetoxifenil)-ecetsav⁷¹ (122):

Egy 500 ml-es, kétnyakú gömblombikban 200 ml diklórmetán és 50 ml jégcet elegyében feloldunk 20 g (0.102 mol) 3,4-dimetoxifenil-ecetsavat, majd jeges-vizes hűtés mellett az oldathoz csepegtetjük 5.25 ml (16.30 g, 0.102 mol) Br₂ 50 ml diklórmetánnal készült oldatát. A brómoldat hozzáadása után a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd további 1 órán keresztül kevertetjük. A diklórmetánt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a reakcióelegyből kiváló fehér kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. Az anyagot jégcetből átkristályosítjuk. Kitermelés 26.65 g (0.097 mol, 95%) fehér kristály. Op.: 113 °C, irodalmi: 113-114 °C; IR ν_{\max} : 3220-2800, 1710, 1596, 1490 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆; 250 MHz): δ = 3.08 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.30-7.25 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ = 41.6, 55.8, 55.9, 114.5, 114.6, 115.2, 128.6, 148.0, 148.2, 178.2.



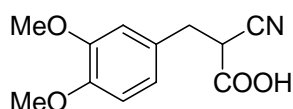
2-ciano-3-(3',4'-dimetoxifenil)-akrilsav⁷¹ (116):

Egy 500 ml-es gömblombikba bemérünk 37.00 g (0.223 mol) 3,4-dimetoxi-benzaldehydet (114), 21.00 g (0.247 mol) ciánecetsavat (115) valamint 250 ml toluolt és 45 ml piridint. Az oldathoz 1.00 g ammónium-acetátot adunk, majd az elegyet Dean-Stark típusú vízleválasztó feltétellel 12 órán keresztül refluxoltatjuk. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a kapott olajos maradékhoz kevés vizet adunk és az elegyet cc. HCl-val savanyítjuk. A kiváló sárga csapadékot szűrjük kevés vízzel mossuk, szárítjuk, majd az anyagot etanolból átkristályosítjuk. Kitermelés 44.16 g (0.189 mol, 85%) sárga kristály. Op.: 202 °C, irodalmi: 202-203 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.64 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 11.74 (br, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ = 56.3, 56.5, 100.6, 111.3, 111.9, 117.1, 125.0, 128.0, 149.5, 153.7, 154.6, 165.1.



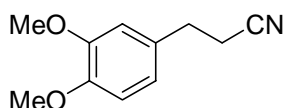
2-ciano-3-(3',4'-dimetoxifenil)-propionsav⁶⁹ (117):

Egy kétnyakú, 1000 ml-es gömblombikba bemérünk 20.00 g (0.0858 mol) 2-ciano-3-(3',4'-dimetoxifenil)-akrilsavat (**116**) 180 ml 5 %-os NaHCO₃ és 220 ml metanol elegyébe. Az oldathoz erős keverés mellett, szobahőfokon, kis részletekben hozzáadunk 6.00 g (0.159 mol) NaBH₄-et. Ezt követően a reakcióelegyet további 5 órán keresztül kevertetjük. A metanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot cc. HCl-val savanyítjuk. A kapott zagyot 3×70 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 30 ml vízzel kirázzuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a szilárd maradékot kevés izopropil-éterrel eldörzsöljük. A kapott kristályokat szűrjük. Kitermelés 16.21 g (0.069 mol, 80 %) szürkés-fehér kristály. Op.: 141 °C, irodalmi: 139 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 2.58-2.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.38-3.42 (m, 1H), 6.35-6.42 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ = 35.0, 40.0, 55.8, 55.9, 111.5, 112.5, 117.3, 121.4, 128.6, 148.3, 148.8, 167.5.



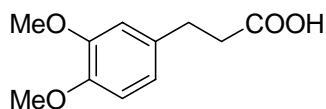
3-(3',4'-dimetoxifenil)-propionitril⁶⁹ (118):

Egy 100 ml-es gömblombikba bemérünk 15.00 g (0.064 mol) 2-ciano-3-(3',4'-dimetoxifenil)-propionsavat (**117**), valamint 40 ml DMF-et. A reakcióelegyet 2 órán keresztül forraljuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott sárgás olajhoz kevés diizopropil-étert adunk és 2 napon keresztül hűtőben tartjuk. A kiváló kristályokat szűrjük. Kitermelés 11.00 g (0.058 mol, 91 %) vajszínű kristály. Op.: 44-45 °C irodalmi: 45-46 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 2.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.75 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J*₁ = 5.9 Hz, *J*₂ = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 19.6, 31.2, 55.8, 55.9, 111.4, 111.5, 119.2, 120.3, 130.6, 148.2, 149.1.



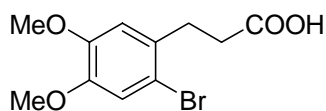
3-(3',4'-dimetoxifenil)-propionsav⁹¹ (126a):

Egy 250 ml-es, kétnyakú gömblombikban 40 ml etanol és 40 ml víz elegyében feloldunk 10 g (0.052 mol) 3-(3',4'-dimetoxifenil)-propionitrilt, majd 5.24 g (0.131 mol) NaOH adtunk a rendszerhez. Az így kapott reakcióelegyet további 6 órán keresztül refluxoltatjuk. Az etanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradék vizes oldatot jeges hűtés mellett 2M -os sósavval megsavanyítjuk. A reakcióelegyből kiváló vajszerű kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. Kitermelés 9.807 g (0.047 mol, 89%) fehér kristály. Op.: 101-102°C, irodalmi: 99.5-101°C; IR ν_{\max} : 1702, 1609, 1592, 1470, 1442, 1255, 1239, 1149, 1029, 842, 811, 770 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250 MHz): δ = 2.66 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.73-6.81 (m, 3H), 10.60 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 31.1, 35.8, 55.7, 55.8, 111.3, 111.6, 120.0, 132.7, 147.5, 148.8, 179.1.



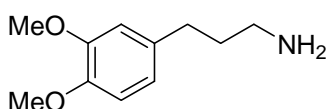
3-(2-bróm-4,5-dimethoxifenil)-propionsav⁹¹ (126):

Egy 500 ml-es, kétnyakú gömblombikban 200 ml diklórmetán és 50 ml jégcet elegyében feloldunk 5.96 g (0.028 mol) 3-(3',4'-dimetoxifenil)-propionsavat, majd jeges-vizes hűtés mellett az oldathoz csepegtetjük 1.6 ml (4.802 g, 0.03 mol) Br_2 20 ml diklórmetánnal készült oldatát. A brómoldat hozzáadása után a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd további 1 órán keresztül kevertetjük. A diklórmetánt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a reakcióelegyből kiváló fehér kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. Kitermelés 7.18 g (0.025 mol, 89%) fehér kristály. Op.: 122°C, irodalmi: 121-123°C. ^1H NMR (CDCl_3 ; 250 MHz): δ = 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 6.77 (s, 1H), 6.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 30.8, 34.1, 56.0, 56.1, 113.1, 113.9, 115.5, 131.2, 148.2, 148.3, 179.0.



3-(3',4'-dimetoxifenil)-propilamin⁷⁰ (121):

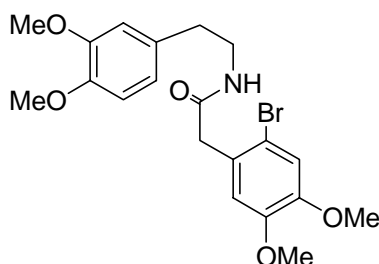
Egy 250 ml-es kétnyakú gömblombikba bemérünk 1.50 g (39 mmol) LiAlH₄-et és 80 ml absz. dietil-étert. Az elegyhez erős kevertetés mellett kb. 1 óra alatt hozzácepegtetjük 2.29 g (12.0 mmol) 3-(3',4'-dimetoxifenil)-propionitril (120) 40 ml absz. dietil-éterrel készült oldatát. A reakcióelegyet 4 órán keresztül refluxoltatjuk, majd szobahőfokon további 12 órán át kevertetjük. A reakcióelegyhez jeges-vizes hűtés mellett 1.5 ml vizet, 1.5 ml 15 %-os NaOH oldatot, majd ismét 2 ml vizet adunk. A kiváló fehér csapadékot hagyjuk leülepedni, majd a szilárd anyagról az éteres fázist dekantáljuk. A maradék zagyot celiten szűrjük, a celitet kevés dietil-éterrel mossuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, majd a szárítószert leszűrjük. A születről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott halványsárga olajat 10 ml dietil-éterben feloldjuk, majd az oldaton keresztül HCl gázt buborékoltatunk. Az oldatból kiváló fehér szűrjük. Kitermelés: 1.66 g (7.2 mmol, 60%) fehér kristály. Op.: 163 °C, irodalmi⁹² 162-163 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 1.81 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.56 (m, 2H), 6.69 (m, 3H). ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 32.6, 33.6, 40.7, 55.7, 55.8, 111.1, 111.6, 120.0, 134.1, 147.1, 148.7.



2'-bróm-4',5'-dimetoxifenil-acetil-3,4-dimetoxi-β-fenil-etil-amid⁷² (123):

Egy 50 ml-es gömblombikban 5.00 g (18.2 mmol) 2-(2'-bróm-4',5'-dimetoxi-fenil)-ecetsavat (122) 25 ml tionil-kloridban feloldunk, majd a reakcióelegyet 1 órán keresztül forraljuk. A tionil-klorid felesleget csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradék vörös olajhoz 15 ml toluolt adunk, majd csökkentett nyomáson ezt is eltávolítjuk. A kapott olajos maradékot 50 ml absz. dietil-éterben feloldjuk, majd az oldatot erős keverés és jeges-vizes hűtés mellett hozzácepegtetjük 3.42 g (18.9 mmol) homoamin, 150 ml dietil-étert és 5 %-os vizes Na₂CO₃ oldatot tartalmazó kétfázisú elegyéhez. A reakcióelegyet a savklorid hozzáadás után további 6 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyből kiváló szürkés-fehér kristályokat szűrjük, kevés dietil-éterrel mossuk. A kapott szilárd anyagot 50 ml DCM-ban feloldjuk, majd 2×20 ml 10 %-os NaOH oldattal ill. 2×20 ml 10 %-os HCl oldattal kirázzuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet bepároljuk, a kapott szilárd anyagot etil-acetát-hexán elegyből

átkristályosítjuk. Kitermelés: 6.38 g (14.6 mmol, 80%) fehér kristály. Op.: 158-159 °C, irodalmi: 158-159 °C; IR ν_{\max} : 3300, 1645, 1593, 1492 cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.55 (t, J = 7, Hz, 2H), 3.34 (dt, J_1 = 7.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.80-5.90 (br, 1H), 6.58 (dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 32.5, 35.1, 40,7, 56.2, 56.3, 56.5, 56.6, 111.5, 112.0, 114.1, 115.1, 115.9, 120.5, 127.1, 134.3, 147.6, 149.1, 149.2, 149.3, 170.2.

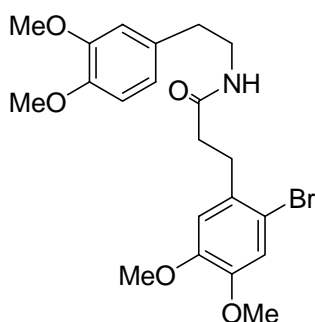


Általános eljárás amidok előállítására a megfelelő aminből és karbonsavból kiindulva:

0.02 mol savat és 0.02 mol amint bemérünk egy 25 ml-es gömblombikba, majd a reakcióelegyet 180 °C-os olajfürdőbe helyezzük. Ezen a hőmérsékleten a kapott olvadékot még 3 órán keresztül kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd a kapott szilárd maradékot 25 ml DCM-ben feloldjuk. A barnás-vöröses oldatot 2×15 ml 10 %-os NaOH-dal, 2×15 ml 10 %-os HCl oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a kapott olajos maradékot dietil-éterrel kristályosítjuk. A kiváló szürkés kristályokat szűrjük, kevés éterrel mossuk. A terméket metanol-éter elegyből átkristályosítjuk.

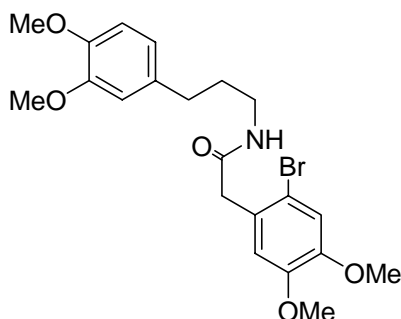
2'-bróm-4',5'-dimetoxifenil-propionil-3,4-dimetoxi- β -fenil-etil-amid^{69, 75} (127):

Kitermelés: 7.00 g (15.5 mmol, 85%) fehér kristály. Op.: 123-125 °C, irodalmi: 123 °C. IR(KBr) ν_{\max} : 3303, 2936, 2833, 1634, 1512 cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (dt, J_1 = 7.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.84-5.94 (br, 1H), 6.57 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.20 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 27.6, 35.0, 37,8, 40.7, 56.2, 56.3, 56.4, 56.5, 111.6, 111.9, 113.7, 114.0, 115.8, 120.4, 131.8, 134.3, 147.6, 148.5, 148.8, 149.2, 172.2.



2'-bróm-4',5'-dimetoxifenil-acetil-3,4-dimetoxi- γ -fenil-propil-amid⁷⁴ (130):

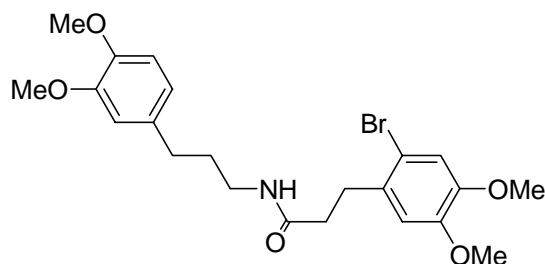
Kitermelés: 4.97 g (11.00 mmol, 55 %) fehér kristály. Op.: 127-128 °C, irodalmi: 128-130 °C; IR ν_{\max} : 3281, 3086, 2940, 2836, 1646, 1559 cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.66 (m, 2H), 2.47 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.36 (dt, J_1 = 7.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.76, (s, 3H), 3.78, (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.84-5.94 (br, 1H), 6.57 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.20 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 31.7, 33.0, 39.5, 44.1, 56.2, 56.3, 56.5, 56.6, 111.5, 111.9, 114.1, 115.1, 115.9, 120.5, 127.07, 134.3, 147.6, 149.1, 149.2, 149.3, 170.2.



2'-bróm-4',5'-dimetoxifenil-propionil-3,4-dimetoxi- γ -fenil-propil-amid⁷⁴ (131):

Kitermelés: 4.57 g (9.80 mmol, 49 %) fehér kristály. Op.: 107-108 °C, irodalmi: 108-110 °C. IR(KBr) ν_{\max} : 3279, 3080, 2939, 2836, 1646, 1510 cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.68 (m, 2H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.17 (dt, J_1 = 7.4 Hz, J_2 = 6.3 Hz, 2H) 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.37-5.48 (br, 1H), 6.59 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.20 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 31.7, 32.3, 33.1, 37.3,

39.6, 56.2, 56.3, 56.4, 56.5, 111.6, 111.9, 113.7, 114.1, 115.8, 120.4, 132.4, 134.3, 147.6, 148.4, 148.7, 149.2, 172.2.

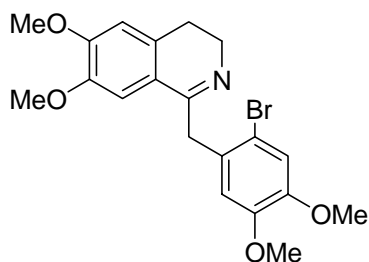


Általános eljárás Bischler-Napieralski-féle POCl₃-dal végzett gyűrűzárásra:

18 mmol amidot feloldunk 150 ml acetonitrilben, majd a reakcióelegyhez hozzáadunk 3.64 ml (6.00 g, 39.2 mmol) POCl₃-ot és 4 órán keresztül refluxoltatjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a vöröses színű olajat dietil-éterből kristályosítjuk. A kapott narancssárga kristályokat 30 ml cc. NH₄OH-ban szuszpendáljuk, majd az elegyet 3×25 ml DCM-mel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a szilárd maradékot izopropil-éterrel eldörzsöljük. Szükség esetén a kapott anyagot rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (eluens: dietil-éter-hexán) A szilárd anyagot etil-acetát-hexán elegyből átkristályosítjuk.

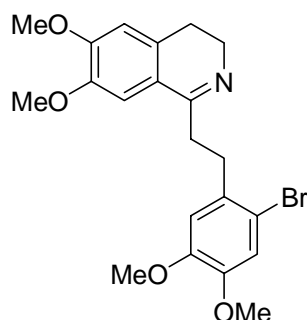
7,8,4',5'-tetrametoxi-1-(2'-bróm-benzil)-3,4-dihidroizokinolin (124):

Kitermelés: 5.74 g (13.68 mmol, 76 %) halványsárga kristály. Op. (HCl só): 226-228 °C, irodalmi: 232 °C; IR ν_{\max} : 2941, 2635, 1645, 1624, 1608, 1561, 1508 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.65 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.26 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ = 25.6, 38.3, 41.5, 56.5, 56.6, 56.8, 56.9, 111.3, 112.5, 113.5, 114.2, 116.1, 117.4, 125.5, 134.2, 148.9, 149.7, 149.9, 156.7, 174.8.



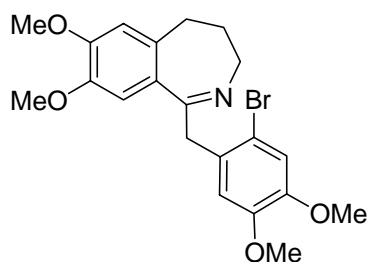
1-(2'-bróm-4',5'-dimetoxifenil- β -etil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin⁶⁹ (128):

Kitermelés: 6.72 g (15.48 mmol, 86 %) halványsárga kristály. Op.: 94-95 °C, irodalmi: 95-96 °C. IR ν_{\max} : 3010, 2970, 2910, 2842, 2772, 1642, 1605 cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.98 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.48 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.14 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 29.3, 35.9, 41.9, 45.7, 55.7, 55.8, 56.1, 56.2, 113.4, 113.6, 114.6, 115.7, 115.8, 121.3, 125.2, 136.9, 147.4, 148.5, 149.2, 153.4, 164.8.



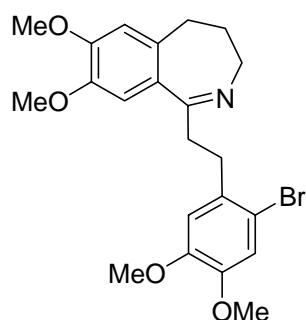
1-(2'-bróm-4',5'-dimetoxibenzil)-4,5-dihidro-7,8-dimetoxi-3H-2-benzazepin⁷⁴ (132):

Kitermelés: 4.84 g (11.16 mmol, 62 %) halvány sárga kristály . Op: (HCl só): 182-184 °C, irodalmi: 180-182 °C. IR ν_{\max} : 2952, 2941, 2858, 2834, 2635, 1638, 1602 cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 -2.30 (m, 2H), 2.44-2.58 (m, 4H) 3.76 (dt , J_1 = 6.6 Hz, J_2 = 3.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 29.3, 29.4, 42.1, 45.8, 55.5, 55.6, 55.6, 55.7, 113.5, 114.7, 115.7, 121.1, 124.9, 125.5, 128.4, 129.1, 137.0, 147.5, 148.5, 149.3, 153.5.



1-(2'-bróm-4',5'-dimetoxifenil-β-etil)-7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-3H-benz[c]azepin⁷⁵ (133):

Kitermelés: 3.31 g (7.38 mmol, 41 %) sárga kristály. Op. (HCl só): 175-176 °C, irodalmi: 181 °C. IR ν_{\max} : 2930, 2923, 2850, 2833, 2625, 1640, 1600 cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.34 (m, 4H), 2.82 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.59 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.89 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 27.9, 29.1, 34.8, 35.0, 44.6, 55.4, 55.7, 55.8, 55.9, 95.8, 110.9, 112.2, 119.1, 121.1, 121.2, 133.2, 136.2, 147.7, 153.4, 156.5, 157.3, 186.5.

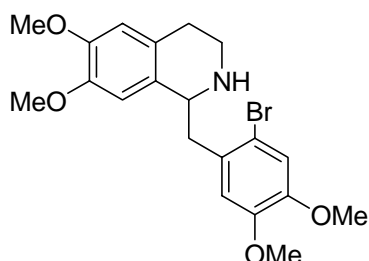


Általános eljárás a NaBH_4 -del végzett redukción:

0.200 g kiindulási imint feloldunk 5 ml metanolban és 2 ml tetrahidrofuránban, majd a reakcióelegyhez hozzáadunk 3 ekv. NaBH_4 -et és 4 órán keresztül kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk majd a kapott szilárd maradékhoz 10 ml NH_4Cl -ot adunk és diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, MgSO_4 -on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Szükség esetén a kapott anyagot rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (eluens: hexán- etil- acetát).

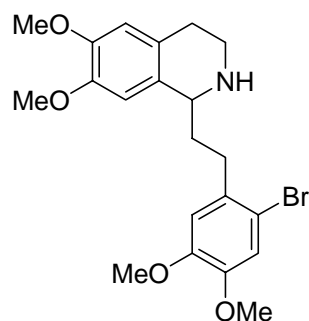
1-(2-bromo-4,5-dimetoxibenzil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-izokinolin (125):

Kitermelés: 0.136 g (0.323 mmol, 71 %) olaj; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.31 (q, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.04 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 40.3, 42.4, 55.1, 55.9, 55.9, 56.2, 56.2, 109.7, 111.7, 114.5, 114.8, 115.7, 118.8, 126.7, 129.2, 130.0, 147.2, 147.8, 148.3, 148.4.



1-(2-bromo-4,5-dimethoxyfenetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-izokinolin (129):

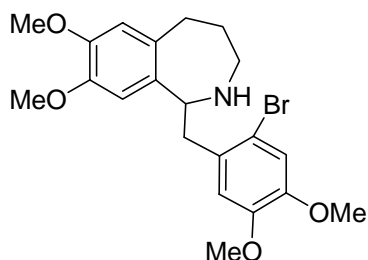
Kitermelés: 0.178 g (0.41 mmol, 89 %) olaj; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.09-2.17 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.76-2.88 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.38 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.03 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.69 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 26.2, 29.6, 36.7, 41.3, 56.1, 56.2, 56.5, 56.9, 97.2, 102.0, 109.9, 112.3, 124.8, 127.5, 131.3, 133.9, 147.7, 147.8, 155.3, 157.2, 158.0.



1-(2-bromo-4,5-dimetoxibenzil)-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-1H-benzo[c]azepin (134):

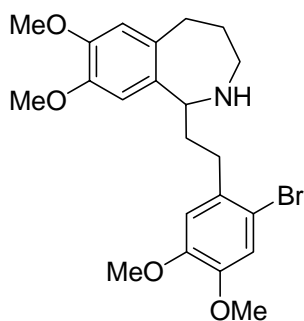
Kitermelés: 0.136 g (0.312 mmol, 68 %) olaj; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.76-1.78 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 2.97-3.03 (m, 2H), 3.25 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.09 (q, J_1 = 6.9 Hz, J_2 = 14.0 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 7.14 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.95 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ =

29.6, 34.3, 39.4, 48.4, 55.7, 55.8, 55.9, 56.0, 61.8, 111.2, 113.5, 113.7, 114.6, 115.3, 130.3, 133.7, 134.7, 146.3, 147.1, 147.9, 148.0.



1-(2-bromo-4,5-dimetoxifenetil)-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-1H-benzo[c]azepin (135):

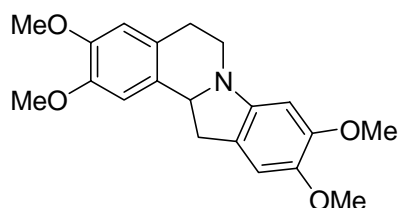
Kitermelés: 0.098 g (0.22 mmol, 49 %) olaj; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.83-2.01 (m, 2H), 2.30 (q, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 15.0$ Hz, 2H), 2.69-2.91 (m, 2H), 3.03 (t, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 4.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.41 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 27.0, 28.8, 32.9, 34.1, 55.6, 56.0, 56.2, 56.5, 60.4, 96.8, 101.5, 111.3, 113.8, 123.2, 123.8, 130.8, 133.6, 134.1, 146.8, 147.5, 155.0, 157.6.



2,3,9,10-tetrametoxi-5,6,12,12a-tetrahidro-indolo[2,1-a]izokinolin (136):

Egy argonnal kiöblített Schlenk-edénybe bemérünk 0.1g 1-(2-bromo-4,5-dimetoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetraido-izokinolint (**125**) (0.23 mmol), 2 ekv. Cs_2CO_3 (0.149g, 46 mmol), 2.05mg (2 mol %) ligandumot, 4.21mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -ot (8 mol % Pd), majd a reakcióteret argonnal átöblítjük. Gumiszepetumon keresztül 2 ml absz. DMA-t adunk a reaktánsokhoz, majd a reakcióelegyet 80 °C-on argon atmoszférában kevertetjük. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően (4-10 óra), a reakcióelegyet lehűtjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Az olajos maradékhoz 4 ml DCM-t adunk, majd a kapott szerves fázist

2×5 ml vízzel kirázzuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy). Kitermelés: 51 mg (0.15 mmol, 51%); ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ= 2.36 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.78 (m, 13H) 4.74 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.63 (m, 2H); ¹³C NMR δ= 40.7, 43.5, 55.9, 56.1, 56.5, 56.9, 98.4, 110.7, 112.3, 114.5, 114.8, 115.7, 118.8, 126.7, 129.2, 130.0, 146.2, 146.8, 147.3, 147.6.

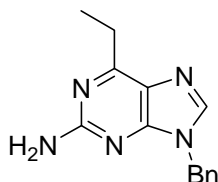


Általános eljárás 6-etinilpurin-származékok redukciónak:

Egy 50 ml-es gömblombikban feloldunk 8 ml metanolban és 8 ml etilacetátban 0.165 mol etinilpurin származékot, majd a reakcióelegyhez hozzáadunk 0.056 g Lindlar katalizátort (10 % Pd), 0.042 ml kinolint és 1 atm. hidrogén jelenlétében 5 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet celiten szűrjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk az így kapott szilárd maradékot rövid szilikagél oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán- etil-acetát).

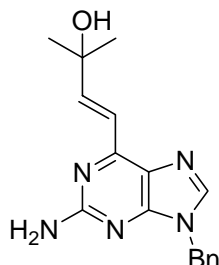
9-benzil-6-etil-9H-purin-2-amin (156):

Kitermelés: 0.020 g (0.08 mmol, 48 %); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.98 (q, *J*₁ = 7.7 Hz, *J*₂ = 15.4 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.17-7.28 (m, 5H), 7.59 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 12.9, 26.7, 46.8, 126.5, 127.9, 128.5, 129.2, 135.9, 141.0, 152.8, 160.0, 165.2.



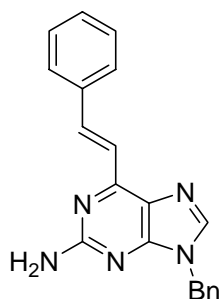
(E)-4-(2-amino-9-benzil-9H-purin-6-il)-2-metilbut-3-én-2-ol (153):

Kitermelés 0.023 g (0.074 mmol, 41 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.46 (s, 6H), 5.02 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.38 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.71 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 31.9, 55.8, 71.2, 119.2, 125.6, 128.4, 128.7, 129.3, 136.3, 136.9, 140.4, 144.7, 150.0, 159.4.



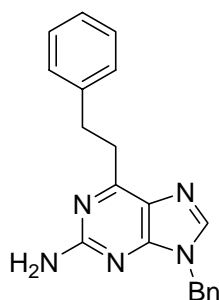
2-amino-9-benzil-6-sztiril-9H-purin (150):

Kitermelés 0.01 g (0.031 mmol, 18%); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 5.03 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.28-7.40 (m, 8H), 7.55 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.29 (d, J = 16.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 30.1, 47.0, 77.6, 122.7, 126.1, 128.0, 128.3, 128.7, 129.1, 129.4, 129.7, 133.3, 136.0, 136.6, 139.9, 140.1, 142.0, 154.4, 154.8, 160.0.



2-amino-9-benzil-6-fenetil-9H-purin (151):

Kitermelés 0.042 g (0.128 mmol, 40%); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 3.40-3.47 (m, 2H), 3.59-3.64 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.48-7.63 (m, 10H), 7.94 (s, 1H).

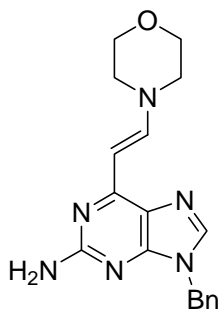


Általános eljárás 2-amino-9-benzil-6-etinilpurin (155) CsOH*H₂O katalizált hidroaminálási reakciójára:

0.08 mmol (20 mg) 2-amino-9-benzil-6-etinilpurint (155) 1ml ACN-ben feloldunk és nukleofil felesleggel (1.5 ekv. **157 a-k, u**) reagáltunk 70-80 °C-on 20mol % CsOH*H₂O jelenlétében. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd ezt követően a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (eluens: dietil-éter-hexán).

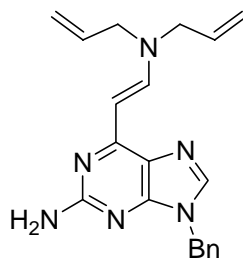
2-amino-9-benzil-6-(2-morfolino-vinil)-purin (158 a):

Kitermelés: 25 mg (0.074 mmol, 96%); Op. : 133-134 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 3.36-3.31 (m, 4H), 3.70-3.67 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.68 (d, *J* = 13.25 Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 13.21 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 17.6, 29.5, 30.6, 46.3, 49.3, 66.2, 92.1, 122.8, 127.5, 128.0, 128.8, 136.0, 139.0, 148.3, 152.1, 157.5, 159.6; MS (EI, 70 *m/z*) 336 (5%), 106 (3%), 91 (100%).



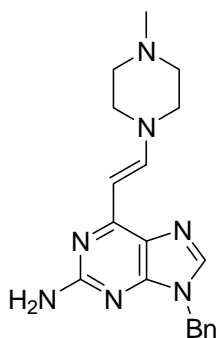
2-amino-9-benzil-6-(2-diallilamino-vinil)-purin (158 b):

Kitermelés: 14 mg (0.04 mmol, 25%) Op.: 123-124 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.33-1.25 (m, 6H), 3.88 (d, *J* = 5.37 Hz, 4H), 4.82 (s, 4.82), 5.19-5.17 (m, 2H), 5.66 (d, *J* = 13.16 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 13.29 Hz, 1H); MS (EI, 70 eV): 91 (100%), 238 (5%), 346 (5%).



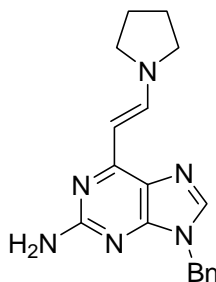
2-amino-9-benzil-6-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-vinil)-purin (158 c):

Kitermelés: 26 mg (0.074 mmol, 93%); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 2.31 (s, 3H), 2.45 (t, $J_1 = 5.27$ Hz, $J_1 = 5.00$ Hz, 4H), 3.38 (d, 4H, $J_1 = 5.05$ Hz, $J_2 = 5.05$ Hz), 5.00 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.70 (d, $J = 13.31$ Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 13.21$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 46.6, 46.8, 54.8, 123.0, 125.9, 128.0, 128.5, 129.3, 133.1, 136.8, 139.4, 149.0, 152.4, 157.1, 159.7.



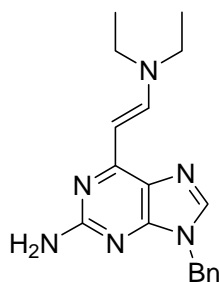
2-amino-9-benzil-6-(2-pirrolidin-vinil)-purin (158 d):

Kitermelés: 16 mg (0.05 mmol, 62%); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 2.01-2.96 (m, 8H), 5.20 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.46 (d, $J = 12.95$ Hz, 1H), 7.33- 7.21 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 12.92$ Hz, 1H).



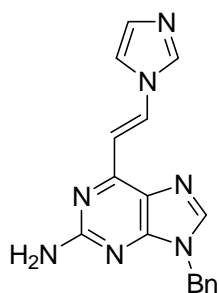
2-amino-9-benzil-6-(2-dietilamino-vinil)-purin (158 e):

Kitermelés: 19 mg (0.06 mmol, 73%); Op. : 167-168 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.17 (t, *J*₁ = 7.24 Hz, *J*₂ = 7.10 Hz, 6H), 3.01 (m, 4H), 4.93 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 13.34 Hz, 1H), 7.29- 7.17 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 13.10 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 46.3, 74.9, 119.9, 122.2, 122.6, 125.7, 127.5, 128.0, 128.8, 136.1, 138.6, 148.1, 151.2, 151.7, 156.0, 157.9, 159.3, 163.3; MS (EI, 70 *m/z*), 322 (20%), 214 (10%), 91 (60%).



2-amino-9-benzil-6-(2-imidazol-vinil)-purin (158 g):

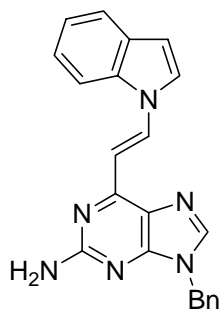
Kitermelés: 14, mg (0.044 mmol, 56%); Op.: 154-155 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 5.00 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 14.32 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 6 H), 7.65 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 14.16 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 46.9, 112.1, 116.3, 125.5, 127.9, 128.6, 129.3, 131.5, 132.1, 135.7, 137.8, 141.7, 153.2, 154.1, 159.9; MS (EI, 70 *m/z*), 317 (15%), 226 (10%), 91 (100%).



2-amino-9-benzil-6-(2-indol-vinil)-purin (158 h):

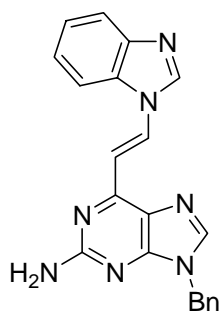
Kitermelés: 8 mg (0.022 mmol, 27%); Op.: 216-217 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 5.06 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 14.05 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 6H), 7.64-7.61

(m, 2H), 7,78- 7.72 (m, 2H), 9.12 (d, $J = 14.50$ Hz, 2H); MS (EI, 70 m/z), 91 (100%), 275 (13%), 336 (40%).



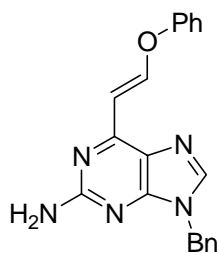
2-amino-9-benzil-6-(2-benzimidazol-vinil)-purin (158 i):

Kitermelés: 23mg (0.062 mmol, 78%); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 4.95$ (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 7H), 7.73 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J_1 = 1.7$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): $\delta = 100.5$, 111.1, 111.7, 115.3, 120.5, 121.8, 123.3, 123.9, 124.3, 127.2, 127.7, 128.6, 132.2, 137.1, 138.1, 141.9, 142.2, 142.8, 143.9, 152.9, 160.4.



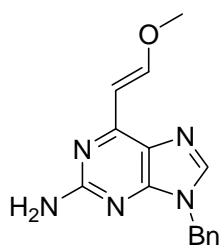
2-amino-9-benzil-6-(2-fenoxi-vinil)-purin (158 j):

Kitermelés: 19 mg (0.056 mmol, 70%); Op.: 131-132 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 5.00$ (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.52 (d, $J = 12.21$ Hz, 1H), 7.40-7.12 (m, 10H), 7.64 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 12.40$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): $\delta = 46$, 5, 98.2, 107.6, 110.5, 117.8, 124.2, 124.5, 127.5, 127.6, 128.2, 129.0, 129.8, 135.7, 140.7, 153.0, 155.2, 155.3, 156.4, 158.1, 159.7.



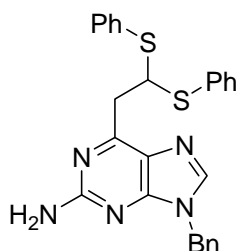
2-amino-9-benzil-6-(2-methoxy-vinyl)-purine (158 k):

Kitermelés: 4 mg (0.014 mmol, 16%); Op.: 148-149 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 3.82 (s, 3H) 4.86 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.16 (s, *J* = 12.76 Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 12.43 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 46.9, 57.4, 100.9, 110.3, 124.3, 128.0, 128.6, 129.8, 136.2, 140.8, 153.1, 155.9, 160.0.



2-amino-9-benzil-6-(2,2-bisz-fenilszulfanil-etil)-purin (158 u):

Kitermelés: 30 mg (81%); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 5.06 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.45 (t, *J*₁ = 7.63 Hz, *J*₂ = 7.53 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m 12H), 7.47-7.43 (m, 5H), 7.75 (s, 1H).



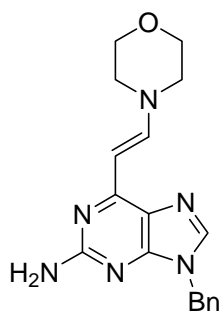
Általános eljárás 2-amino-9-benzil-6-etinilpurin (155) hidroaminálási reakciójára:

0.08 mmol (20mg) 2-amino-9-benzil-6-etinilpurint (155) 1ml ACN-ben feloldunk és nukleofil felesleggel (1.5 ekv. **157 a, c, q**) reagáltatunk 70-80 °C-on 10mol % bisz-(2,6-ditertbutil-4-metilfenoxo)-bisz-dimetil-amid-titán (72) jelenlétében. A reakció előrehaladását vékonyréteg-

kromatográfiásan követjük. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: dietil-éter-hexán).

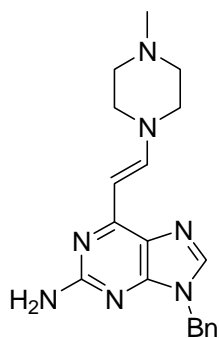
2-amino-9-benzil-6-(2-morfolino-vinil)-purin (158 a):

Kitermelés: 26 mg (0.077 mmol, 97%); Op.: 133-134 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 3.35 (t, *J*₁ = 5.03 Hz, *J*₂ = 4.75 Hz, 4H), 3.69 (t, *J*₁ = 4.70 Hz, *J*₂ = 5.10 Hz, 4H), 4.85 (s, 2H), 5.18, (s, 2H), 5.66 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 5H), 7.5 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 13.24 Hz, 1H).



2-amino-9-benzil-6-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-vinil)-purin (158 c):

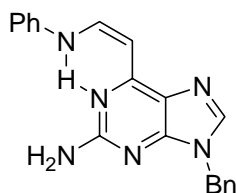
Kitermelés: 26 mg (0.074 mmol, 93%); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 2.25 (s, 3H), 2.38 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.32 (d, *J*₂ = 5.0 Hz, 4H), 4.78 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.63 (d, *J* = 13.27 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 5H), 7.47 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 13.23 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 46.6, 46.8, 54.8, 123.0, 125.9, 128.0, 128.5, 129.3, 133.1, 136. 8, 139. 4, 149.0, 152.4, 157. 1, 159.7.



2-amino-9-benzil-6-(2'-anilino-vinil)-purin (159 q):

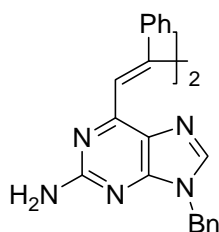
0.08 mmol (20mg) 2-amino-9-benzil-6-etinilpurint (155) 2ml toluolban feloldunk és nukleofil felesleggel (1.5 ekv. anilin (157 q)) reagáltatunk 70-80 °C-on 10mol % bisz-(2,6-ditertbutil-4-metilfenoxo)-bisz-dimetil-amid-titán jelenlétében. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk majd a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: dietil-éter-hexán).

Kitermelés: 6 mg (20%); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 4.87-4.82 (m, 2H), 5.26, (s, 2H), 5.89-5.88 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 9H), 7.63 (s, 1H), 11.63-11.52 (m, 1H).



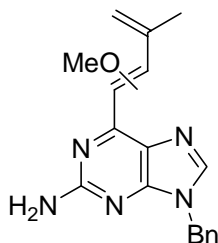
2-amino-9-benzil-6-(2'-feniletetil)-purin-2'-2'-dimer (160):

0.159 mmol (40 mg) 2-amino-9-benzil-6-fenilpurint (149) 1ml NMP-ben feloldunk és nukleofil felesleggel (1.5 ekv. piperidin (157 d)) reagáltatunk 70-80 °C-on 20mol % CsOH·H₂O jelenlétében. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk majd ezt követően a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: dietil-éter-hexán). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 5.24 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 17.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.90 (m, 2H), 8.00 (s, 1H).

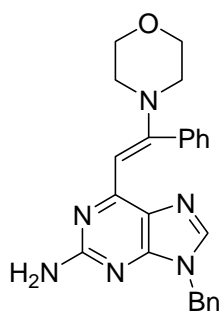


2-amino-9-benzil-6-(3'-metil-2'-metoxi-buta-1',3'-dién-1'-il)-purin (162):

0.461 mmol (10 mg) 2-amino-9-benzil-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-il)-purint (**152**) 1ml ACN-ben feloldunk és nukleofil felesleggel (1.5 ekv. metanol (**157 k**)) reagáltatunk 70-80 °C-on 20mol % CsOH*H₂O jelenlétében. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: dietil-éter-hexán). Kitermelés: 34 mg (80%); Op.: 87-88 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.41 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.28- 7.16 (m, 5H), 7.61 (d, 1H, *J* = 2.56 Hz).

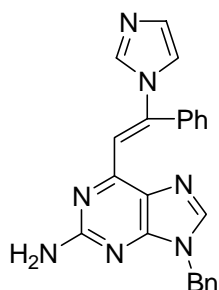
**2-amino-9-benzil-6-(2'-morpholino-2'-phenyl-vinyl)-purine (161 a):**

0.1328 mmol (40 mg) 2-amino-9-benzil-6-feniletinil-purint (**149**) 1ml ACN-ben feloldunk és nukleofil felesleggel (1.5 ekv. morfolin (**157 a**)) reagáltatunk 70-80 °C-on 20mol % CsOH*H₂O jelenlétében. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (eluens: dietil-éter-hexán). Kitermelés: 19 mg (0.046 mmol, 35%); Op.: 185-186 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 3.12 (t, *J*₁ = 4.95, *J*₂ = 4.56 Hz, 4H), 3.68 (t, *J*₁ = 4.66 Hz, *J*₂ = 4.95 Hz, 4H), 4.17 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.23-7.22 (m, 9H), 7.47(s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 46.7, 49.1, 67.2, 96.1, 125.3, 126.8, 127.9, 128.1, 128.4, 128.4, 128.7, 129.3, 129.4, 130.2, 131.3, 136.4, 137.3, 139.7, 152.5, 157.5, 159.1, 159.5; MS (EI, 70 *m/z*): 91 (100%), 293 (5%), 336 (5%).



2-amino-9-benzil-6-(2'-(imidazol-1''-il)-2'-fenil-vinil)-purin (161 g):

0.1328 mmol (40 mg) 2-amino-9-benzil-6-feniletinil-purint (**149**) 1ml ACN-ben feloldunk és nukleofil felesleggel (1.5 ekv. imidazol (**157 g**)) reagáltatunk 70-80 °C-on 20mol % CsOH*H₂O jelenlétében. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk majd ezt követően a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (eluens: dietil-éter-hexán). Kitermelés: 23mg (0.06 mmol, 45%); Op.: 194-195 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 4.59 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.14 (m, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.17 (m, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.4-7.22 (m, 10H), 7.64 (s, 1H), 7.66 (t, 1H, *J* = 1.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ= 47.1, 112.6, 119.3, 127.0, 128.1, 128.7, 128.8, 129.4, 129.5, 130.1, 130.5, 135.0, 136.0, 141.8, 143.6, 154.1, 159.5.

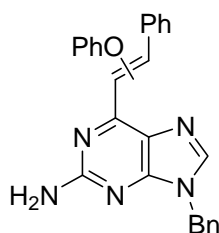


2-amino-9-benzil-6-(2'-fenoxi-2'-fenil-vinil)-purin (24j) és 6-(6H-benzo[c]kromen-6-ilmetil)-2-amino-9-benzil-purin (161 j*):

0.1328 mmol (40 mg) 1ml 2-amino-9-benzil-6-feniletinil-purint (**149**) ACN-ben feloldunk és nukleofil felesleggel (1.5 ekv. fenol (**157 j**)) reagáltatunk 70-80 °C-on 20mol % CsOH*H₂O jelenlétében. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (eluens: dietil-éter-hexán). Kitermelés: 31 mg (0.073 mmol, 55%); Op.: 130-131 °C.

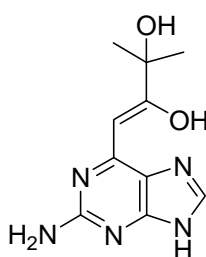
24j: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 4.72 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.36-7.23 (m, 10H), 7.39 (s, 1H), 7.68 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ= 30.1, 103.4, 108.1, 113.0, 113.4, 116.4, 122.0, 125.0, 127.3, 127.9, 128.1, 127.9, 128.6, 129.0, 129.4, 129.7, 130.2, 130.3, 141.3.

24j*: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 4.60 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.20 (m, 5H), 6.39 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ= 30.1, 103.4, 111.8, 113.0, 113.4, 116.9, 121.3, 125.0, 127.3, 127.9, 128.6, 127.9, 128.6, 129.0, 129.4, 129.7, 130.2, 130.3, 141.1.



2-amino-6-(Z-2',3'-dihidroxi-3'-metilbutén-1'-il)-purin (164):

0.152 mmol (33 mg) 2-amino-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-il)-purint (**163**) 5ml DMF-ben feloldunk és nukleofil felesleggel (1.5 ekv. pirrolidin (**157 d**)) reagáltatunk 75 °C-on 20mol % CsOH*H₂O jelenlétében. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (eluens: dietil-éter-hexán). Kitermelés: 30 mg (0.138 mmol, 85%); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.27 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 4.93 (s 1H), 6.05 (s 1 H), 7.08 (s, 2H), 7.79 (s 1H), 12.49 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 21.6, 24.6, 29.2, 74.2, 80.7, 117.5, 138.3, 150.2, 150.6, 171.2.



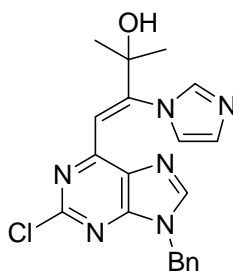
Általános eljárás 9-benzil-2-kloro-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-yil)-purin (165)

CsOH·H₂O katalizált hidroaminálási reakciójára:

0.245 mmol (80 mg) 9-benzil-2-kloro-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-yil)-purint (**165**) 2ml ACN-ben feloldunk és nukleofil felesleggel (1.5 ekv.) reagáltatunk 70-80 °C-on 20mol % CsOH·H₂O jelenlétében. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (eluens: dietil-éter-hexán).

2-klór-6-(Z-3'-hidroxi-2'-(imidazol-1''-il)-3'-metil-butén-1'-il)-purin (166 g):

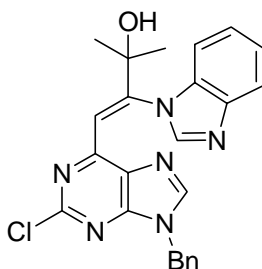
Kitermelés: 19 mg (20%); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.55 (s, 6H), 5.37 (s, 2H), 7.09-7.04 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 5H), 7.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.00 (s, 1H).



2-klór-6-(Z-2'-(benzimidazol-1''-il)-3'-hidroxi-3'-metil-butén-1'-il)-purin (166 i):

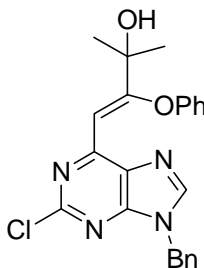
Kitermelés: 38 mg (0.096 mmol, 39%); Op.: 169-170 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.44 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.00-6.94 (m, 5H), 7.27-7.24 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.92 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 28.5,

29.1, 47.6, 73.6, 110.6, 119.3, 120.0, 122.3, 123.3, 123.4, 128.0, 129.5, 130.8, 134.7, 143.0, 144.0, 145.3, 149.7, 153.5, 154.2.



2-klór-6-(Z-3'-hidroxi-3'-metil-2'-fenoxf-butén-1'-il)-purin (166 j):

Kitermelés: 39 mg (0.093 mmol, 38%); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.57 (s, 6H), 2.87 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.75-6.69 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.82 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 28.6, 47.8, 73.7, 102.3, 116.3, 122.3, 128.2, 128.8, 129.0, 129.1, 129.2, 129.5, 130.5, 132.4, 135.0, 144.4, 153.0, 154.2, 154.8, 157.7, 167.9.

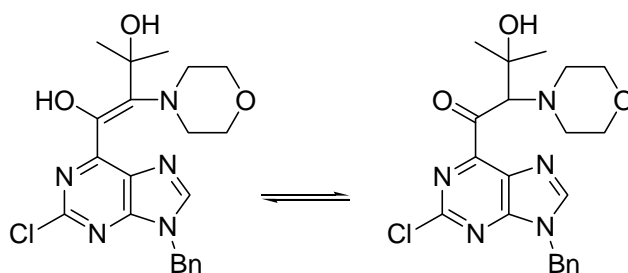


2-klóro-6-(E-1',3'-dihidroxi-3'-metil-2'-morfolino-butén-1'-il)-purin (167 a) és 2-klór-6-(E-3'-hidroxi-3'-metil-2'-morfolino-butanoil)-purin (168 a): egyensúlyi elegye

Kitermelés: 35 mg (0.081mmol, 33%);

167a: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.42 (s, 6H), 3.86-3.70 (m, 8H), 4.38 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.59 (s, 1H).

168a: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.46 (s, 6H), 3.86-3.70 (m, 8H), 4.38 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.59 (s, 1H).

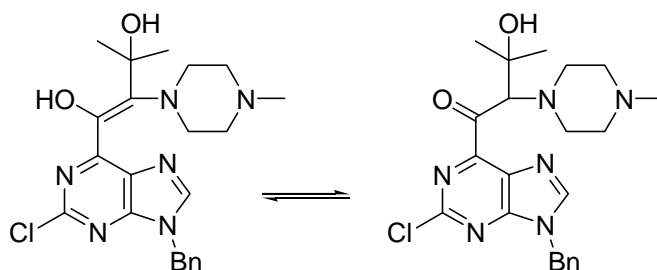


2-klór-6-(*E*-1',3'-dihidroxi-3'-metil-2'-(4''-metilpiperazino)-butén-1'-il)-purin (167 c) és 2-klór-6-(3'-hidroxi-3'-metil-2'-(4''-meilpiperazino)-butanoil)-purin (168 c) egyensúlyi elegye

Kitermelés: 43 mg (0.103 mmol, 40%).

167c: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.45 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.564 (t, $J_1 = 5.14$ Hz, $J_2 = 4.97$ Hz, 4H), 3.77 (t, $J_1 = 4.96$ Hz, $J_1 = 5.12$ Hz, 4H), 4.44 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 7.94$ Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 7.56 (s, 1H).

168c: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.40 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.54 (t, $J_1 = 5.14$ Hz, $J_2 = 4.97$ Hz, 4H), 3.90-3.86 (t, $J_1 = 4.96$ Hz, $J_2 = 5.12$ Hz, 4H), 4.35 (s, 1H), 5.22 (d, $J = 7.94$ Hz, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H), 7.65 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 28.6, 44.6, 46.7, 54.4, 73.3, 81.0, 117.4, 127.7, 127.9, 128.3, 128.4, 128.9, 129.0, 135.5, 135.7, 139.1, 149.0, 150.8, 151.2, 155.8, 221.8.

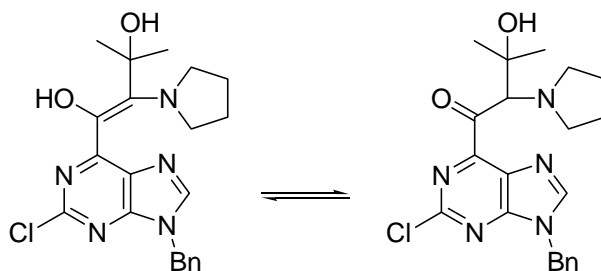


2-klór-6-(*E*-1',3'-dihidroxi-3'-metil-2'-pirrolidino-butén-1'-il)-purin (167 d) és 2-klór-6-(*E*-3'-hidroxi-3'-metil-2'-pirrolidino-butanoil)-purin (168 d) egyensúlyi elegye

Kitermelés: 29 mg (0.071 mmol, 29%).

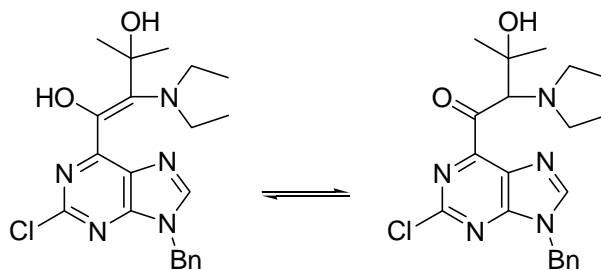
30d: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.44 (s, 6H), 2.10-2.03 (m, 4H), 3.69-3.63 (m, 4H), 4.44 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 5H), 7.52 (s, 1H).

29d: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.40 (s, 6H), 2.10-2.03 (m, 4H), 3.69-3.63 (m, 4H), 4.42 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.31-7.25 (m, 5H), 7.52 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ = 25.7, 29.0, 47.1, 47.2, 73.7, 80.4, 116.9, 128.2, 128.7, 129.3, 132.5, 136.3, 138.8, 149.7, 150.7, 198.1.



2-klór-6-(*E*-1',3'-dihidroxi-3'-metil-2'-dietilamino-butén-1'-il)-purin (167 e) és 2-klór-6-(*E*-3'-hidroxi-3'-metil-2'-dietilamino-butanoil)-purin (168 e) egyensúlyi elegye

Kitermelés: 55 mg (0.132 mmol, 54%); Op.: 121-122 °C; **29e-30e** átfedési jelek: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.89 (s, 6H), 3.60 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 7.47-7.38 (m, 6H).

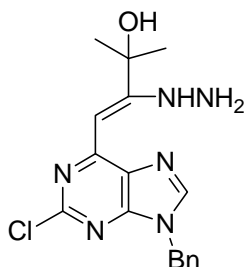


Általános eljárás 9-benzil-2-klór-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-yil)-purin (165) CsOH*H₂O katalizált hidroaminálási reakciójára:

0.245 mmol (80 mg) 9-benzil-2-klór-6-(3'-hidroxi-3'-metil-butin-1'-yil)-purint (**165**) 2ml ACN-ben feloldunk és nukleofil (1.5 ekv. (**169**, **170**)) felesleggel reagáltatunk 70-80 °C-on 20mol % CsOH*H₂O jelenlétében. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (eluens: dietil-éter-hexán).

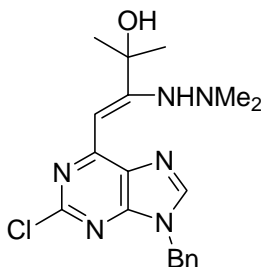
2-klór-6-(Z-3'-hidroxi-3'-metil-2'-hidrazino-butén-1'-il)-purin (171):

Kitermelés: 67 mg (0.186 mmol, 76%); Op.: 161-162 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.64 (s, 6H), 3.55 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.57 (s, 1H).



2-klór-6-(Z-3'-hidroxi-3'-metil-2'-(2'',2'')-dimetilhidrazino)-butén-1'-il)-purin (172):

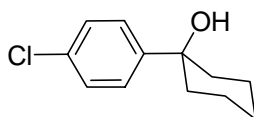
Kitermelés: 38 mg (0.098 mmol, 40%); Op.: 213-214 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.78 (s, 6H), 3.21 (s, 6H), 5.20-5.15 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 5H).



5-(2-amino-9-benzil-purin-6-il)-piridazin-3,6-dikarbonsav dimetil észter (174):

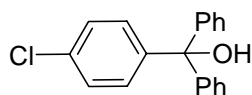
0.069 mmol (23 mg) 2-amino-9-benzil-6-(2-morfolino-vinil)-purint (**158 a**) 2ml ACN-ben feloldunk és szobahőmérsékleten 0.069 mmol (14mg) 1,2,4,5-tetrazin-3,6-dikarbonsav dimetilészterrel (**173**) reagáltatunk. A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist desztillált vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket rövid oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. (eluens: dietil-éter-hexán). Kitermelés: 20 mg (0.048mmol, 69%); Op.: 180-181 °C; ¹H NMR

72.9, 126.1, 128.2, 132.3, 147.9; MS (EI, m/z) 210 (M^+ , 10%), 192 (45%), 177 (15%), 129 (100%), 77 (20%).



(4-klórfenil)difenilmetanol (180 c):

Kitermelés 2.76 g (0.009 mol, 57%); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 2.72 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 14H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 81.6, 127.3, 127.5, 127.9, 128.0, 128.1, 129.3, 133.1; MS (EI, m/z) 294 (M^+ , 5%), 278 (10%), 259 (5%), 243 (10%), 201 (5%), 183 (10%), 165 (20%), 105 (35%), 77 (25%).

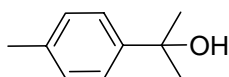


Általános szintézis a 4-metil-benzilalkoholok előállítására:

Egy 100 ml-es, háromnyakú kihevített gömblombikban 30 ml absz. Et_2O -ben feloldunk 0.0166 mol (2.85 g) bróm-toluolt és pár jód kristály jelenlétében 0.0165 mol (0.396 g) magnéziummal reagáltatunk. A teljes bróm-toluol hozzáadása után a reakcióelegyet 1 órán keresztül állandó kevertetés mellett refluxoltatjuk, majd 0.011 mol keton 10 ml absz. Et_2O -es oldatát cseppenként az előző oldathoz adunk. Végül a reakcióelegyet 1 órán keresztül refluxoltatjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó nyers reakcióelegyet 2x telített NH_4Cl oldattal, 1x telített NaCl oldattal és 1x vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy).

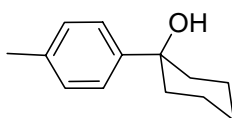
2-p-tolil-propán-2-ol (181 a):

Kitermelés 1.225 g (8.17 mmol, 74 %), szintelen olaj; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.62 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 20.8, 31.5, 72.2, 124.2, 128.7, 135.9, 146.2.



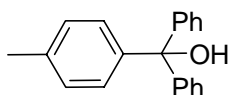
1-p-tolil-ciklohexanol (181 b):

Kitermelés 1.54 g (8.11 mmol, 74 %), szintelen olaj; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.61-1.82 (m, 11H), 2.35 (s, 3H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 20.9, 22.2, 25.5, 38.8, 72.9, 124.5, 128.9, 136.2, 146.5; MS (EI, m/z) 190 (M^+ , 5%), 172 (65%), 157 (50%), 144 (30%), 129 (100%), 115 (40%), 77 (15%).



Difenil(p-tolil)metanol (181 c):

Kitermelés 2.38 g (8.69 mmol, 79 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 2.31 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 7.09 (q, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 13.0 Hz, 4H), 7.25 (s, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 21.0, 81.8, 127.1, 127.7, 127.8, 128.5, 136.8, 144.0, 146.9; MS (EI, m/z) 274 (M^+ , 5%), 257 (7%), 197 (40%), 119 (35%), 91 (30%), 77 (50%).

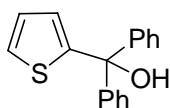


Általános szintézis a 2-tienil-metanolok előállítására:

Egy argonnal kiöblített Schlenk-edénybe bemérünk 0.028 mol (2.24 ml) tiofént (**181**) feloldunk 12 ml absz. Et_2O -ben majd 0.028 mol $^n\text{BuLi}$ -al (1.6 mol/dm^3) reagáltatunk -78°C -on, a reakcióteret argonnal átöblítjük és 60 percen keresztül kevertetjük. Majd 0.028 mol ketont 25 ml absz. Et_2O feloldunk és az előző oldathoz csepegtetünk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szoba hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó nyers reakcióelegyet 2x telített ammóniumklorid oldattal, 1x telített nátriumklorid oldattal és 1x vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy).

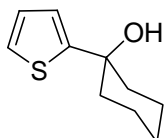
α,α -Difenil-(tiofén-2-il)metanol⁸⁴ (183):

Kitermelés 7.22 g (27.14 mmol, 97%); Op.: 128-129 °C, irodalmi: 131°C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 3.20 (s, 1H), 6.63-6.64 (d, J = 2.7, 1H), 6.80-6.83 (t, J_1 = 3.7, J_2 = 5.0, 1H), 7.12-7.31 (m, 11H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ = 79.9, 125.5, 126.3, 126.4, 126.7, 127.1, 127.3, 127.4, 127.7, 128.2, 143.5, 146.4, 152.0; IR ν_{\max} : 3467, 3061, 3026, 1597, 1445, 1166, 1002, 697 cm⁻¹; MS (EI, m/z) 266 (M⁺, 10%), 249 (8%), 189 (75%), 161 (80%), 77 (80%).



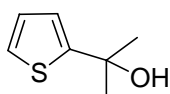
1-(Tiofén-2-il)-ciklohexanol (184):

Kitermelés: 2.9 g (15.93 mmol, 57%), szintelen olaj; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.75-1.15 (m, 10H), 2.64 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.00 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ = 21.9, 22.0, 25.1, 39.6, 71.6, 121.6, 123.2, 126.2, 154.4; MS (EI, m/z) 182 (M⁺, 20%), 164 (90%), 135 (100%), 126 (20%).



2-(Tiofén-2-il)-propán-2-ol (185):

Kitermelés 2.5 g (17.61 mmol, 63%); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.57 (s, 6H), 3.38 (s, 1H), 6.83-6.86 (m, 2H), 7.07-7.09 (dd, J_1 = 1.75 Hz, J_2 = 4.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ = 31.8, 70.8, 121.7, 123.3, 126.2, 154.2; MS (EI, m/z) 142 (M⁺, 3%), 125 (20%), 109 (5%), 84 (8%).

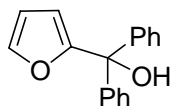


Általános szintézis a 2-furil-metanolok előállítására:

Egy argonnal kiöblített Schlenk-edénybe bemérünk 0.028 mol (2.24 ml) frissen desztillált furánt (**182**) feloldunk 12 ml absz. Et₂O és 0.028 mol ⁿBuLi-al (1.6 mol/dm³) reagáltatunk - 78°C-on, majd a reakcióteret argonnal átöblítjük és 60 percen keresztül kevertetjük. Majd 0.028 mol ketont 25 ml absz. Et₂O feloldunk és az előző oldathoz csepegtetünk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szoba hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó nyers reakcióelegyet 2x telített ammóniumklorid oldattal, 1x telített nátriumklorid oldattal és 1x vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy).

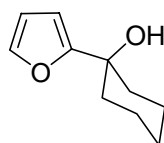
α,α -Difenil-(furán-2-il)methanol⁸³ (**186**):

Kitermelés 4.9 g (0.03 mol, 70%); Op.:87.5-88.5 °C, irodalmi: 92°C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 3.13 (s, 1H), 5.94-5.95 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.33-6.35 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 10H), 7.45-7.46 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ = 77.9, 109.6, 110.0, 127.2, 127.6, 128.0, 142.6, 144.6, 157.8; MS (EI, m/z) 250 (M⁺, 25%), 233 (10%), 205 (25%), 173 (65%), 95 (100%).



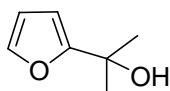
1-(Furán-2-il)-ciklohexanol (**187**):

Kitermelés 0.98 g (5.90 mmol, 21%), szintelen olaj; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.37-2.00 (m, 10H), 2.19 (s, 1H), 6.17-6.18 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.28-6.30 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 1H), 7.31-7.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ = 22.1, 25.4, 36.4, 69.9, 104.3, 109.9, 141.2, 159.9; MS (EI, m/z) 182 (M⁺, 20%), 164 (90%), 135 (100%), 126 (20%).



2-(Furán-2-il)-propán-2-ol^{81, 82} (188):

Kitermelés 0.71 g (5.63 mmol, 18%); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.93 (s, 6H), 2.93 (s, 1H), 6.25-6.23 (m, 1H), 6.14-6.16 (m, 1H), 7.30-7.31 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 28.2, 68.5, 103.4, 109.7, 141.1, 160.2; MS (EI, *m/z*) 126 (M⁺, 20%), 110 (15%), 96 (5%), 79 (20%).

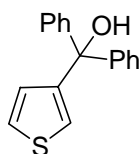


Általános szintézis a 3-tienil-metanolok élőállítására:

Egy argonnal kiöblített Schlenk-edénybe bemérünk 0.028 mol (2.62 ml) 3-brom-tiofént (**195**) feloldunk 15 ml absz. Et₂O-ben majd 0.028 mol ⁿBuLi-al (1.6 mol/dm³) reagáltatjuk -78°C-on, a reakcióteret argonnal átöblítjük és 10 percen keresztül kevertetjük. Majd 0.028 mol ketont 25 ml absz. Et₂O feloldunk végezetül az előző oldathoz csepegtetünk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szoba hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó nyers reakcióelegyet 2x telített ammóniumklorid oldattal, 1x telített nátriumklorid oldattal és 1x vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy).

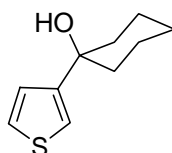
α,α-Difenil-(3-tienil)-metanol (197)⁹⁷:

Kitermelés 4.98 g (18.72 mmol, 66%); Op.: 155-156 °C, irodalmi: 158-159 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 2.82 (s, 1H), 6.91-6.93 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 3.1 Hz, 1H), 7.01-7.99 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 5.0 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 11H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 79.8, 123.5, 125.8, 127.2, 127.3, 127.8, 127.9, 146.5, 148.5; IR *v*_{max}: 3461, 3061, 1491, 1446, 1017, 786, 700 cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 266 (M⁺, 10%), 249 (8%), 189 (75%), 161 (80%), 77 (80%).



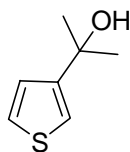
1-(Tiofén-3-il)-ciklohexanol (198):

Kitermelés 4.064 g (22.33 mmol, 80%), szintelen olaj; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.30-1.32 (m, 1H), 1.45-1.83 (m, 9H), 2.02 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.22-7.25 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 22.1, 25.5, 38.8, 71.6, 119.2, 125.5, 125.6, 151.1; MS (EI, m/z) 182 (M^+ , 20%), 164 (90%), 135 (100%), 126 (20%).



2-(Tiofén-3-il)-propán-2-ol (199):

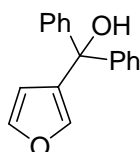
Kitermelés 2.54 g (17.89 mmol, 64%), szintelen olaj; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.52 (s, 6H), 2.72 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.20-7.23 (dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 60 MHz): δ = 31.1, 70.8, 118.7, 125.5, 125.6, 150.9; MS (EI, m/z) 142 (M^+ , 20%), 124 (60%), 109 (45%), 97 (35%), 84 (30%).



α,α -Difenil-(furán-3-il)metanol (200):

Egy argonnal kiöblített Schlenk-edénybe bemérünk 0.0034 mol (0.37 ml) 3-bróm-furánt (196) feloldunk 16 ml absz. THF-ben és 0.0034 mol $^n\text{BuLi}$ -al (1.6 mol/dm³) reagáltatjuk -78°C-on, majd a reakcióteret argonnal átöblítjük és 5 percen keresztül kevertetjük. Majd a reakcióelegy hőmérsékletét 0°C-ra csökkentjük és 0.0034 mol (0.619 g) benzofenont 25 ml absz. Et₂O-ben feloldva az előző oldathoz csepegtetünk. A reakcióelegyet 4 órán keresztül szoba hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó

nyers reakcióelegyet 2x telített ammóniumklorid oldattal, 1x telített nátriumklorid oldattal és 1x vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy). Kitermelés 0.37 g (1.48 mmol, 43%); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.49 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 9,19-7.36 (m, 11H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 77.2, 110.3, 126.8, 127,4, 127,6, 127,9, 128,0, 128,1, 132,6, 141,3, 141,7, 143,5, 146,2; MS (EI, *m/z*) 250 (M⁺, 25%), 233 (10%), 205 (25%), 173 (65%), 95 (100%).

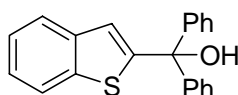


Általános szintézis a 2-benzo[*b*]tienil-metanolok előállítására:

Egy argonnal kiöblített Schlenk-edénybe bemérünk 4.47 mmol (0.6 g) benzo[*b*]tiofént (**189**) feloldunk 7 ml THF-ben 4.47 mmol ⁿBuLi-al (1.6 mol/dm³) reagáltatjuk -78 °C-on majd a reakcióteret argonnal átöblítjük és 10 percen, keresztül kevertetjük. Ezután 4.47 mmol (0.33 ml) ketont feloldunk 6 ml THF-ben és az előző oldathoz csepegtetünk. A reakcióelegyet 24 órán keresztül szoba hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó nyers reakcióelegyet 2x telített ammóniumklorid oldattal, 1x telített nátriumklorid oldattal és 1x vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy).

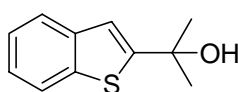
α,α-Difenil-(benzo[*b*]tiofén-2-il)-metanol⁸⁷ (**191**):

Kitermelés: 2.28 g (7.21 mmol, 97%); Op.: 70-72.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 2.98 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.16-7.3 (m, 12H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 80.4, 122.2, 123.5, 123.7, 124.2, 124.3, 127.3, 127.7, 128.0, 139.2, 140.1, 145.8, 152.6; IR *v*_{max}: 3497, 1445, 832, 725 cm⁻¹; MS (EI, eV) 316 (M⁺, 30%), 299 (25%), 239 (35%), 221 (20%), 161 (32%), 133 (20%), 105 (100%), 77 (75%).



2-(Benzo[b]tiofén-2-il)-propán-2-ol (192):

Kitermelés 0.537 g (5.21 mmol, 63%); Op.: 52-53°C; irodalmi Op.: 54-55°C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.66 (s, 6H), 7.09 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.61-7.65 (dd, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 6.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 32.0, 71.7, 118.3, 122.3, 123.3, 124.0, 124.2, 139.2, 154.9.

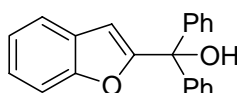


Általános szintézis a 2-benzofuril-metanolok előállítására:

Egy argonnal kiöblített Schlenk-edénybe bemérünk 0.0051 mol (0.55 ml) benzofuránt (**190**) feloldjuk 7 ml absz. THF-ben és 0.0051 mol ⁿBuLi-al (1.6 mol/dm³) reagáltatjuk -78°C-on, majd a reakcióteret argonnal átöblítjük és 60 percen keresztül kevertetjük. Majd 0.0051 mol (0.37 ml) ketont 10 ml absz. THF-ben felhígítunk és az előző oldathoz csepegtetünk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szoba hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó nyers reakcióelegyet 2x telített ammóniumklorid oldattal, 1x telített nátriumklorid oldattal és 1x vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy) illetve ciklohexánból átkristályosítjuk.

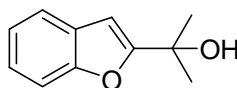
α,α-Difenil-(benzo[b]furán-2-il)-metanol^{85, 86} (193):

Kitermelés: 1.07 g (3.57 mmol, 70%); Op: 126-127 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 3.18 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.11-7.25 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 10H), 7.38-7.44 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 78.4, 106.5, 111.4, 121.3, 122.9, 124.5, 127.3, 127.8, 127.9, 128.1, 144.0, 155.1, 160.2; IR *v*_{max}: 3543, 3024, 1452, 1168, 1019, 754, 700 cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 250 (M⁺, 25%), 173 (70%), 95 (100%), 77 (70%).



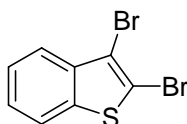
2-(Benzo[*b*]furán-2-il)-propán-2-ol^{85, 86} (194)

Kitermelés: 0.088 g (0.5 mmol, 10%); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 1.53 (s, 6H), 2.55 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.01-7.14 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 28.6, 69.2, 100.2, 111.1, 120.9, 122.6, 123.8, 128.2, 154.5, 163.0.



2,3-dibróm-benzo[*b*]tiofén^{89, 93} (201):

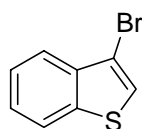
Egy gömblombikba 20 ml kloroform és 7.45 mmol (1 g) benzotiofén (**189**) elegyéhez jeges-vizes hűtés és állandó kevertetés mellett 14.9 mmol (0.76 ml) Br₂ és 10 ml kloroformmal készült oldatát csepegtetünk. A brómoldat hozzáadása után a reakcióelegyet hagyjuk és további 4 órán keresztül keveredni. A kloroformot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet 10-15 percre a hűtőbe helyezzük. Az addig olajszerű anyagból rózsaszínű kristályok váltak ki. A megfelelő tisztasági fok érdekében az anyagot metanolból átkristályosítjuk. Kitermelés: 1.82 g (6.23 mmol, 84%); Op.: 55-56 °C; irodalmi Op.: 58-59 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.34-7.46 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 111.7, 114.2, 121.8, 123.2, 125.4, 125.6, 137.4, 138.8; IR ν_{max}: 1451, 1245, 1020, 986, 895, 743, 716 cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 292 (M⁺, 100%), 213 (25%), 132 (95%).



3-brómbenzo[*b*]tiofén⁹³ (202):

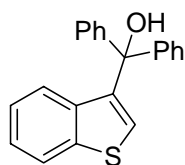
Egy argonnal kiöblített Schlenk-edénybe bemérünk 6.24 mmol (1.82 g) 2,3-dibróm-benzo[*b*]tiofént (**201**) feloldunk 30 ml absz. Et₂O-ban és 6.24 mmol ⁿBuLi-al (2.5 mol/dm³)

reagáltatjuk -78°C -on, majd a reakcióteret argonnal átöblítjük és 20 percen keresztül kevertetjük. Ezután hagyjuk a reakcióelegyet felmelegedni -20°C -ra és további 1 órán kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó nyers reakcióelegyet telített ammóniumklorid oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy). Kitermelés: 1.2 g (5.63 mmol, 91%); ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 7.39\text{--}7.52$ (m, 3H), 7.85–7.86 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.87–7.88 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): $\delta = 107.6, 122.7, 123.0, 123.4, 124.9, 125.2, 137.4, 138.5$; MS (EI, m/z) 212 (M^+ , 100%), 133 (65%), 89 (95%).



α,α -Difenil-(benzo[b]tiofén-3-il)-metanol⁹⁰ (203):

Egy argonnal kiöblített Schlenk-edénybe bemérünk 0.0187 mol (4 g) 3-bróm-benzo[b]tiofént (202) feloldunk 70 ml Et_2O -ben majd 0.0187 mol $^n\text{BuLi}$ -al (2.5 mol/dm^3) reagáltatjuk -78°C -on, a reakcióteret argonnal átöblítjük végezetül, 10 percen keresztül kevertetjük. Ezután 0.0187 mol (3.4 g) difenil-metanont 30 ml Et_2O -ben feloldunk s az előző oldathoz csepegtetünk. A reakcióelegyet 24 órán keresztül szoba hőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó nyers reakcióelegyet 2x telített NH_4Cl oldattal, 1x telített NaCl oldattal és 1x vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy). Kitermelés: 4.67 g (14.78 mmol, 79%); Op.: $119\text{--}121^{\circ}\text{C}$, irodalmi: $125\text{--}126^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 3.08$ (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.15–7.22 (dtd, $J_1 = 1.1$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, $J_3 = 1.3$ Hz, 1H), 7.29–7.38 (m, 11H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): $\delta = 80.0, 122.6, 123.7, 124.1, 125.3, 126.8, 127.1, 127.2, 127.9, 137.3, 141.0, 141.6, 145.4$; IR ν_{max} : 3605, 3058, 3024, 1598, 1003, 766, 740, 704, 626 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 316 (M^+ , 40%), 299 (10%), 239 (75%), 221 (40%), 161 (30%), 133 (30%), 105 (80%), 77 (100%).

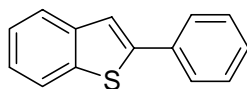


Általános szintézis a 2-aril-benzo[*b*]tiofének előállítására:

Egy argonnal átöblített üvegedénybe bemérünk 0.189 mmol (60 mg) benzo[*b*]tiofén-2-il-difenil-metanolt (**203**) és feloldjuk 6 ml *o*-xilolban, majd aromás halogenid felesleget (2 ekv.) adunk a rendszerhez. A reakcióelegyhez 10 mol % PCy₃-t (0.0189 mmol, 53 mg), 5 mol% Pd(OAc)₂-t (0.00949 mmol, 21 mg) és 0.378 mmol (0.123 g) és utoljára 2 ekv. Cs₂CO₃-t adunk, végezetül a reakcióteret argonnal öblítjük át és 110-120 °C-on kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a kapott szilárd maradékot 10 ml diklórmetánban feloldjuk és vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy).

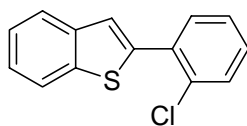
2-Fenil-benzo[*b*]tiofén⁹⁴ (**218 a**):

Kitermelés 31 mg (0.148 mmol, 77%); Op.: 165-167 °C, irodalmi: 171.5-172 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.31-7.53 (m, 6H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.91-7.95 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 122.6, 124.4, 124.5, 127.2, 128.2, 128.6, 129.1, 130.0, 132.4, 137.5, 138.0, 196.7; MS (EI, *m/z*) 210 (M⁺, 100%), 135 (15%); IR (KBr) ν_{max}: 3052, 2923, 1446, 858, 757, 724, 686 cm⁻¹.



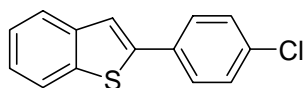
2-(2-Klórfenil)-benzo[*b*]tiofén (**218 b**):

Kitermelés 34mg (0.139 mmol, 74%); Op.: 67.5-69 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.30-7.43 (m, 4H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.82-7.89 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 122.0, 123.8, 124.4, 124.5, 124.6, 126.9, 129.2, 130.5, 131.9, 132.8, 133.2, 139.8, 140.1, 140.3; IR ν_{max}: 2963, 1261, 832, 802, 747, 723 cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 244 (M⁺, 100%), 208 (30%), 133 (2%), 86 (8%), 63 (6%), 51 (6%); Anal. Calc. for C₁₄H₉ClS: C, 68.71%; H, 3.71%; Cl, 14.49; S, 13.10%. Found: C, 68.66%; H, 3.97%.



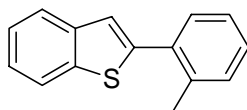
2-(4-Klórfenil)-benzo[*b*]tiofén⁹⁵ (218 c):

Kitermelés 41 mg (0.168 mmol, 97%); Op.: 190-191 °C, irodalmi: 191-191.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.30-7.45 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H) 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ= 119.8, 122.3, 123.6, 124.6, 124.7, 127.6, 129.1, 132.8, 134.1, 139.5, 140.5, 142.8; IR ν_{\max} : 3058, 1487, 1457, 1095, 818, 746, 728 cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 244 (M⁺, 100%), 208 (25%), 165 (30%), 134 (5%).



2-o-Tolil-benzo[*b*]tiofén⁹⁶ (218 d):

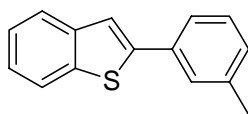
Kitermelés 32 mg (76%); Op.: 69-70 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 2.47 (s, 3H), 7.23-7.38 (m, 6H), 7.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 21.5, 122.4, 123.4, 123.9, 124.5, 124.7, 126.3, 128.7, 131.0, 131.2, 134.6, 136.8, 140.5, 140.6, 143.9; MS (EI, *m/z*) 224 (M⁺, 100%), 208 (10%), 134 (3%), 77 (2), 63 (4%), 51 (6%).



2-m-Tolil-benzo[*b*]tiofén⁹⁷ (218 e):

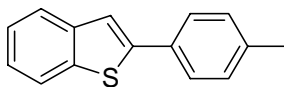
Kitermelés 40 mg (0.180 mmol, 95%); Op.: 77-78 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 2.45 (s, 3H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 21.4, 119.3, 122.2, 123.5, 123.6, 124.2, 124.4, 127.2, 128.8, 129.0, 134.2, 138.6, 139.4, 140.7, 144.4; IR ν_{\max} : 3051,

1525, 831, 783, 746, 725 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 224 (M^+ , 100%), 208 (20%), 134 (5%), 63 (8%), 51 (4%).



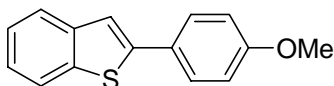
2-p-Tolil-benzo[b]tiofén (218 f):

Kitermelés 40 mg (0.180 mmol, 95%); Op.: 162-163.5 °C, irodalmi: 163 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 2.38 (s, 3H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 21.2, 118.8, 122.2, 123.4, 124.1, 124.4, 126.4, 129.6, 131.5, 138.3, 139.3, 140.8, 144.4; IR (KBr): 3053, 2911, 1499, 1455, 809, 740, 725 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 224 (M^+ , 100%), 208 (10%), 134 (2%), 134 (8%), 63 (6%), 51 (2%).



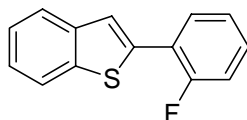
2-(4-Metoxifenil)-benzo[b]tiofén⁹⁸ (218 g):

Kitermelés 35 mg (67%); Op.: 198.5-199.5 °C, irodalmi: 200-202 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 3.86 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 55.8, 114.8, 118.6, 122.6, 123.7, 124.3, 124.9, 127.5, 128.2, 139.6, 141.3, 144.6, 160.2; IR ν_{max} : 3058, 2931, 1604, 1495, 1246, 1018, 821, 735, 698 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 240 (M^+ , 100%), 225 (70%), 208 (5%), 63 (10%).



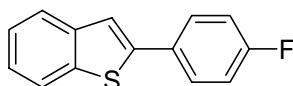
2-(2-Fluorofenil)-benzo[b]tiofén (218 h):

Kitermelés 39 mg (0.172 mmol, 91%); O.p.: 55-56 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.13-7.24 (m, 2H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.78-7.86 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ= 116.2, 116.6, 122.0, 123.5, 123.8, 124.5, 124.6, 129.3, 129.5, 137.3, 139.4, 140.4, 157.6, 161.6; MS (EI, *m/z*) 228 (M⁺, 100%), 208 (5%), 196 (10%), 183 (30%), 170 (5%), 157 (8%), 144 (3%), 133 (3%); Analízis: C₁₄H₉FS számított: C, 73.45%; H, 3.89%; F; 8.32%. S, 13.85%; talált: C, 73.66%; H, 3.97%; S, 14.05%.



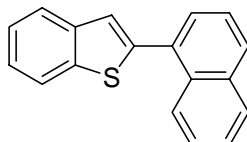
2-(4-Fluorofenil)-benzo[*b*]tiofén (218 i):

Kitermelés 39 mg (91%); Op.: 162-164 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 6.91 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.05-7.16 (m, 3H), 7.46 (q, *J*₁ = 5.1 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 115.8, 116.1, 119.4, 122.2, 123.5, 124.4, 124.6, 128.2, 130.5, 139.4, 140.6, 143.0; IR *v*_{max}: 3059, 1510, 1261, 821, 744 cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 228 (M⁺, 100%), 208 (5%), 183 (30%); Analízis: C₁₄H₉FS számított: C, 73.66%; H, 3.97%; F, 14.05%; S, 14.05%; talált: C, 73.38%; H, 4.12%.



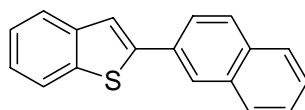
2-(α-Naftil)-benzo[*b*]tiofén⁹⁹ (218 j):

Kitermelés 34 mg (0.130 mmol, 69%); Op.: 102-103 °C, irodalmi: 105 °C; ¹H NMR(CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.29-7.61 (m, 7H), 7.69-7.95 (m, 4H), 8.23-8.33 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 127.3, 122.1, 123.6, 124.0, 124.2, 124.5, 125.2, 125.7, 126.1, 126.6, 126.7, 127.1, 128.4, 128.9, 129.9, 132.4, 133.8, 142.1; IR *v*_{max}: 3052, 1505, 806, 792, 777, 752 cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 260 (M⁺, 100%), 207 (10%), 134 (5%), 63 (2%), 51 (4%).



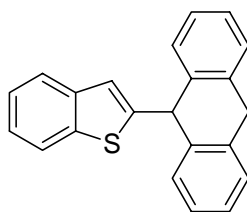
2-(β -Naftil)-benzo[*b*]tiofén (218 k):

Kitermelés 36 mg (0.138 mmol, 73 %); Op.: 196-197 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 7.38-7.42 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.89-8.03 (m, 7H), 8.30 (s, 1H); IR ν_{max} : 2963, 1261, 832, 802, 747, 723 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 260 (M^+ , 100%), 208 (5%), 134 (8%), 63 (2%), 51 (6%).



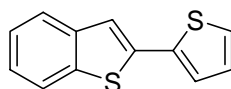
2-(Antracén-9-il)-benzo[*b*]tiofén (218 l):

Kitermelés 43 mg (0.138 mmol, 68%); Op.: 226.5-228 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 7.41-7.52 (m, 7H), 7.90-7.97 (m, 4H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 122.2, 123.6, 124.3, 124.5, 125.3, 126.1, 126.2, 126.5, 127.2, 128.3, 128.3, 128.4, 131.1, 131.4, 134.1, 140.1; IR ν_{max} : 3050, 3027, 1440, 886, 824, 746 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 310 (M^+ , 100%), 276 (10%), 154 (50%); Analízis: $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{S}$ számított: C, 85.12%; H, 4.55%; S, 10.33%, talált: C, 85.04%; H, 4.38%.



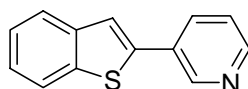
2-(Tiofén-2-il)-benzo[*b*]tiofén¹⁰⁰ (218 m):

Kitermelés 39 mg (0.180 mmol, 95%); Op.: 155-156 °C, irodalmi 156 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 6.96 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.13-7.31 (m, 5H), 7.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 119.7, 122.1, 123.4, 124.5, 124.8, 125.0, 125.4, 127.9, 137.2, 137.4, 139.0, 140.3; IR ν_{max} : 3050, 1416, 816, 724, 693 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 216 (M^+ , 100%), 184 (15%), 171 (25%), 158 (10%), 77 (2), 63 (4%), 51 (3%).



2-(β-Piridil)-benzo[b]tiofén (218 n):

Kitermelés 28 mg (0.132 mmol, 70%); Op.: 118.5-120.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.33-7.39 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 120.7, 122.3, 123.6, 123.8, 124.8, 124.9, 130.3, 133.5, 139.7, 140.2, 140.4, 147.4, 149.1; IR *v*_{max}: 3052, 1662, 1524, 831, 803, 745, 726 cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 211 (M⁺, 100%), 79 (25%), 51 (4%); Analízis: C₁₃H₉NS számított: C, 73.90%; H, 4.29%; N, 6.63%; S, 15.18%; talált: C, 73.66%; H, 4.33%; N, 6.30%.



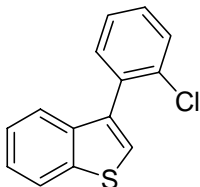
Általános szintézis a 3-aryl-benzo[b]tiofének előállítására:

Egy argonnal átöblített üvegedénybe bemérünk 0.316 mmol (0.1 g) benzo[b]tiofén-3-ildifenil-metanolt és feloldunk 7 ml o-xilolban majd aromás halogenid felesleget (2 ekv.) adunk a rendszerhez. A reakcióelegyhez 10 mol % PCy₃-t (0.0189 mmol, 53 mg), 5 mol% Pd(OAc)₂-t (0.00949 mmol, 21 mg) és 0.378 mmol (0.123 g) és utoljára 2 ekv. Cs₂CO₃-t adunk, végezetül a reakcióteret argonnal öblítjük át és 110-120 °C-on kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a kapott szilárd maradékot 10 ml DCM-ben feloldjuk és vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott szilárd terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: hexán-etil-acetát elegy).

3-(2-Klórfenil)-benzo[b]tiofén (221 a):

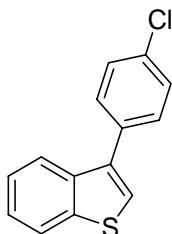
Kitermelés: 42 mg (0.172 mmol, 91%), szintelen olaj; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.36-7.45 (m, 6H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.92-7.96 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 122.7, 123.2, 124.2, 124.4, 125.4, 126.7, 128.9, 129.1, 129.9, 130.0, 132.0, 133.8, 138.3, 139.7; IR *v*_{max}: 3023, 1231, 827, 792, 753, 731 cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 224 (M⁺, 100%), 208 (35%), 165

(45%); Analízis: C₁₄H₉ClS számított: C, 68.71%; H, 3.71%; Cl, 14.49; S, 13.10%; talált: C, 69.04%; H, 4.05%.



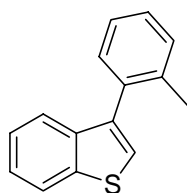
3-(4- Klórfenil)-benzo[b]tiofén (221 b):

Kitermelés: 40 mg (0.164 mmol, 86%), szintelen olaj; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.23 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.84-7.93 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 122.6, 123.0, 123.7, 124.5, 124.6, 128.7, 128.9, 129.1, 129.9, 130.8, 131.7, 134.4, 136.8, 140.7; IR ν_{\max} : 3052, 1523, 1190, 829, 782, 751, 727, 677 cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 244 (M⁺, 100%), 208 (30%), 165 (30%); Analízis: C₁₄H₉ClS számított: C, 68.71%; H, 3.71%; Cl, 14.49%; S, 13.10%; talált: C, 68.88%; H, 3.59%.



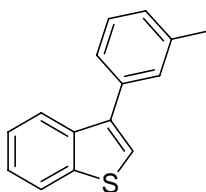
3-o-Tolil-benzo[b]tiofén (221 c):

Kitermelés 28 mg (0.125 mmol, 67%); O.p.: 178-179 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 2.20 (s, 3H), 7.30-7.40 (m, 7H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 20.2, 122.7, 123.2, 123.7, 124.1, 124.2, 125.7, 127.9, 130.2, 130.5, 135.4, 137.1, 137.5, 139.0, 139.9; ν_{\max} : 3031, 1521, 1483, 802 cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 224 (M⁺, 100%), 208 (35%), 76 (10%); Analízis: C₁₅H₁₂S számított: C, 80.31%; H, 5.39%; S, 14.29%, talált: C, 79.83%; H, 5.15%.



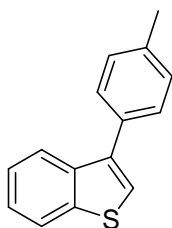
3-m-Tolil-benzo[b]tiofén (221 d):

Kitermelés 22 mg (0.098 mmol, 51%), szintelen olaj; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 2.44 (s, 3H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.38-7.12 (m, 6H), 7.89-7.94 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 21.5, 122.9, 123.0, 123.2, 124.3, 124.4, 125.8, 128.3, 128.6, 129.4, 135.9, 137.9, 138.2, 138.4, 140.6; ν_{max} : 3029, 1539, 1499, 828, 742 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 224 (M^+ , 100%), 208 (20%), 76 (5%); Analízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{S}$ számított: C, 80.31%; H, 5.39%; S, 14.29%, talált: C, 79.90%; H, 5.45%. C, 80.31%; H, 5.39%; S, 14.29%, talált: C, 79.40%; H, 5.45%.



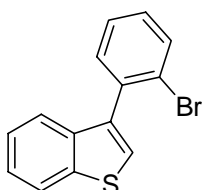
3-p-Tolil-benzo[b]tiofén (221 e):

Kitermelés: 22 mg (0.098 mmol, 50%); Op.: 122.5-123.5 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 2.46 (s, 3H), 7.25 (d, J = 7.5, 2H), 7.39-7.43 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92-7.97 (m 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 21.3, 122.9, 123.0, 124.2, 124.3, 126.8, 128.6, 129.4, 133.1, 137.3, 138.0, 138.1, 140.7; IR ν_{max} : 3025, 2918, 1541, 1494, 845, 822, 805, 761, 733 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 224 (M^+ , 100%), 208 (15%), 134 (5%); Analízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{S}$ számított: C, 80.31%; H, 5.39%; S, 14.29%, talált: C, 79.98%; H, 5.05%. C, 80.31%; H, 5.39%; S, 14.29%, talált: C, 79.98%; H, 5.05%.



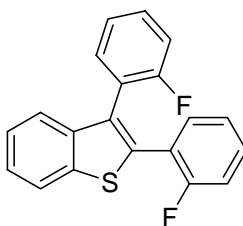
3-(2-Brómfenil)-benzo[*b*]tiofén (221 f):

Kitermelés 7 mg (0.023 mmol, 12%); ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.26-7.31 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 5H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 122.7, 123.3, 124.0, 124.2, 124.4, 125.6, 127.3, 129.3, 131.0, 132.0, 133.2, 136.5, 136.7, 138.3; MS (EI, *m/z*) 290 (M⁺, 45%), 208 (35%), 158 (3%), 133 (3%).



2,3-bisz(2-fluorofenil)-benzo[*b*]tiofén (222 g):

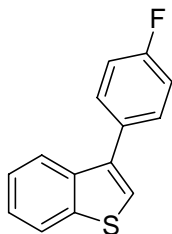
Kitermelés: 31 mg (0.096 mmol, 51%); O.p.: 95-96 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 6.96 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.06-7.30 (m, 4H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.83-7.93 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 115.7, 116.1, 121.9, 122.1, 123.2, 123.3, 123.8, 123.9, 124.0, 124.1, 124.5, 124.8, 129.5, 129.7, 129.8, 130.1, 130.2, 132.3, 139.4, 139.5; MS (EI, *m/z*) 322 (M⁺, 100%), 302 (30%), 257 (15%); Analízis: C₁₄H₉FS számított: C, 73.66%; H, 3.97%; F, 14.05%; S, 14.05%, talált: C, 73.19%; H, 4.05%.



3-(4-fluorofenil)-benzo[*b*]tiofén (221 h):

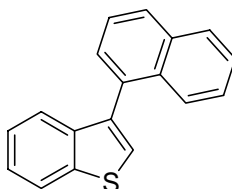
Kitermelés 14 mg (0.061 mmol, 32%), szintelen olaj; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.21-7.29 (m, 2H), 7.35-7.57 (m, 5H), 7.67-7.71 (m, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 115.5, 115.8, 122.1, 122.7, 123.0, 123.4, 124.4, 124.5, 130.2, 130.3, 131.1, 137.8, 140.6, 164.3; IR ν_{max}: 2924, 1509, 1217, 820, 806, 736, cm⁻¹; MS (EI, *m/z*) 228 (M⁺, 100%), 208 (3%), 183 (70%); Analízis: C₁₄H₉FS számított: C, 73.66%; H, 3.97%; F, 14.05%;

S, 14.05%; talált: C, 73.30%; H, 4.25%. C, 73.66%; H, 3.97%; F, 14.05%; S, 14.05%, talált: C, 73.30%; H, 4.25%.



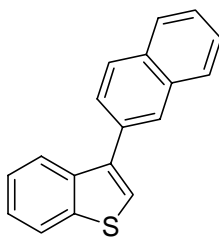
3-(Naftalén-1-il)-benzo[b]tiofén¹⁰¹ (221 i):

Kitermelés 22 mg (0.085 mmol, 44%); Op.: 89-91 °C, irodalmi 90-92 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.25 (q, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 6.7 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* = 8Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 122.7, 123.5, 124.2, 124.4, 125.0, 125.4, 125.9, 126.1, 126.2, 127.8, 128.2, 128.3, 132.4, 133.6, 133.7, 136.3, 139.5, 139.9; IR *v*_{max}: 3049, 1500, 803, 793, 763; MS (EI, *m/z*) 260 (M⁺, 100%), 213 (20%), 129 (50%).



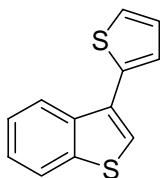
3-(Naftalén-2-il)-benzo[b]tiofén¹⁰² (221 j):

Kitermelés 27 mg (0.104 mmol, 55%); Op.: 53-54 °C irodalmi 59 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ= 7.15-7.37 (m, 8H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.83-8.89 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ= 123.0, 123.8, 124.4, 124.5, 126.0, 126.3, 126.4, 127.0, 127.4, 127.7, 128.1, 128.2, 128.3, 132.7, 133.4, 133.5, 138.0, 140.7; IR *v*_{max}: 3015, 1492, 853, 812, 754; MS (EI, *m/z*) 260 (M⁺, 100%), 207 (35%), 129 (25%).



3-(Tiofén-2-il)-benzo[b]tiofén (221 k):

Kitermelés 15mg (37%); Op.: 152.5-153.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ = 7.18 (dd, J_1 = 3.8 Hz, J_2 = 5.0 Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ = 123.3, 123.9, 124.3, 124.4, 125.0, 125.2, 125.6, 128.0, 131.0, 133.3, 137.7, 140.9; MS (EI, m/z) 216 (M^+ , 100%), 184 (15%), 171 (30%), 158 (10%), 101 (5%).



7. Rövidítések

Ac	acetilcsoport
ACN	acetonitril
Ar	arilcsoport
BINAP	2,2'-bisz(difenilfoszfano)-1,1'-binaftil
Bn	benzilcsoport
Boc	<i>tert</i> -butoxi-karbonil
ⁿ Bu	butilcsoport
^t Bu	<i>tert</i> -butilcsoport
bpy	2,2'-bipiridin
Cy	ciklohexilcsoport
dba	dibenzilidén-aceton
DBU	1,8-diazabicyklo(5.4.0)undec-7-én
DCM	diklórmétán
DDQ	2,3-dikloro-5,6 dinitro-benzofenon
DMA	dimetilacetamid
DMF	N,N-dimetilformamid
DMSO	dimetilszulfoxid
dppf	1,1'-bisz-difenilfoszfino-ferrocén
EDIPA	etil-diizopropilamin
Et	etilcsoport
IMes	N,N-dimezitol-imidazolium tetrafluoroborát
IPr	N,N-di(2',6'-diizopropil-fenil)imidazolium tetrafluoroborát
L	ligandum
<i>m</i>	meta
Me	metilcsoport
NMP	N-metil-2-pirrolidon
Nu	nukleofil
SIPr	N,N-di(2',6'-diizopropil-fenil)dihidro-imidazolium klorid
<i>o</i>	orto
<i>p</i>	para
PG	védőcsoport
PPh ₃	trifenilfoszfin
Ph	fenilcsoport
ⁱ Pr	izopropilcsoport
Py	piridin
TEA	triethyl-amin
THF	tetrahidrofurán
Tos	<i>p</i> -toluol-szulfonil
X	halogén

8. Irodalomjegyzék

- ¹ Guram A. S., Rennels R. A., Buchwald S. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348.
- ² Louie J., Hartwig J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.
- ³ Wolfe J. P., Wagaw S., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216.
- ⁴ Hamann B. C., Hartwig J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383.
- ⁵ Kuwabe S., Torraca K. E., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12202-12206.
- ⁶ Mann, G., Hartwig, J. F., Driver, M. S., Fernandez-Rivas C., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 827-828.
- ⁷ Wolfe J. P., Tomori H., Sadighi J. P., Yin J., Buchwald S. L., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-1174.
- ⁸ Purohit V., Basu A. K., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1871-1874.
- ⁹ J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 2155-2157.
- ¹⁰ Mase, T., Houpins, I. N., Akao A., Dorziotis I., Emerson K., Hoang T., Iida T., Itoh T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6775-6786.
- ¹¹ Wolfe J. P., Rennels R. A., Buchwald S. L., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525-7546.
- ¹² Yang B. H., Buchwald S. L., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35-37.
- ¹³ Wagaw S., Rennels R., Buchwald S., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8451-8458.
- ¹⁴ Song J. J., Yee N. K., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2937-2940.
- ¹⁵ Steer J.T., Brain C.T., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6814-6816.
- ¹⁶ Gürbüz N., Özdemir I., Cetinkaya B., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2273-2277.
- ¹⁷ Cuny G. D., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8149-8152.
- ¹⁸ Limmert M. E., Bedford R. B., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8669-8682.
- ¹⁹ Churruca F., sanMartin R., Tellitu I., Domínguez E., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1591-1594.
- ²⁰ Satoh T., Kawamura Y., Miura M., Nomura M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740-1742.
- ²¹ Satoh T., Kametani Y., Terao Y., Miura M., Nomura M., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5345-5348.
- ²² Okazawa T., Satoh T., Miura M., Nomura M., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5286-5287.
- ²³ Terao Y., Fukuoka Y., Satoh T., Miura M., Nomura M., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 101-104.
- ²⁴ Satoh T., Kametani Y., Terao Y., Miura M., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5345-5348.
- ²⁵ Kametani Y., Satoh T., Miura M., Nomura M., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2655-2658.

- ²⁶ Terao Y., Kametani Y., Wakui H., Satoh T., Nomura M., Miura M., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5967-5974.
- ²⁷ Satoh T., Miura M., Nomura M., *J. Organometallic Chem.* **2002**, *653*, 161-166.
- ²⁸ Yokooji A., Satoh T., Kametani Y., Terao Y., Miura M., Nomura M., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6757-6763.
- ²⁹ Terao Y., Nomoto M., Satoh T., Nomura M., Miura M., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6942-6944.
- ³⁰ Wakui H., Kawasaki S., Satoh T., Nomura M., Miura M., *J. Org. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8658-8659.
- ³¹ Nakano M., Satoh T., Miura M., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8309-8311.
- ³² Terao Y., Wakui H., Nomoto M., Satoh T., Nomura M., Miura M., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5236-5243.
- ³³ Pohlki F., Doye S., *Chemical Society Reviews* **2003**, *32*, 104-114.
- ³⁴ Müller T. E., Beller M., *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703.
- ³⁵ Bytschkov I., Doye S., *Chem. Eur. J.* **2003**, *125*, 12584-12605.
- ³⁶ Müller T. E., Beller M., *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703.
- ³⁷ Heilen H. J. Mercker, D. Frank R. A. Reck, R. Jäckh, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH, Weinheim, 5. kiadás, 1985, A2, 1-36.
- ³⁸ Barluenga J., Aznar F., Liz R., Rodes R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 2732-2737.
- ³⁹ Barluenga J., Aznar F., *Synthesis* **1977**, 195-197.
- ⁴⁰ McGrane P. L., Jensen M., Livinghouse T., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5459-5460.
- ⁴¹ Oguma K., Miura M., Satoh T., Momura M., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10464-10465.
- ⁴² Yanwn L., Tobin, J. M. *Organometallics* **1996**, *15*, 3770-3772.
- ⁴³ Campo M. A., Larock R. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14326-14327.
- ⁴⁴ Uchimarū Y., *Chem. Commun.* **1999**, 1133-1134.
- ⁴⁵ Tokunaga M., Eckert M., Wakatsuki Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3222-3225.
- ⁴⁶ Hartung C. G., Tillack A., Trauthwein H., Beller M., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6339-6343.
- ⁴⁷ Field L. D., Messerle B. A., Vuong K.Q., Turner P., *Organometallics* **2005**, *24*, 4241-4250.
- ⁴⁸ Kadota I., Shibuya A., Lutete L. M., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4570-4571.
- ⁴⁹ Mizushima E., Hayashi T., Tanaka M., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349-3352.
- ⁵⁰ Doye S., *Synlet* **2004**, *10*, 1653-1672.
- ⁵¹ Penzien J., Müller T. E., Lercher, J. A., *Chem. Commun.* **2000**, 1753-1754.

- ⁵² Shanbhag G. V., Kumbar S. M., Joseph T., Halligudi S. B., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 141-143.
- ⁵³ Khendkar V., Tillack A., Beller M., *Org. Letter* **2003**, *25*, 4767-4770.
- ⁵⁴ Bajracharya G., Huo Z., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4883-4886.
- ⁵⁵ Tzalis D., Koradin C., Knochel P., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6193-6195.
- ⁵⁶ Ewing J., Hughes G. K., Ritchie E., Taylor W. C., *Nature* **1952**, *169*, 618-619.
- ⁵⁷ Takano S., Satoh S., Ogasawara K., *Heterocycles* **1987**, *26*, 1483-1485.
- ⁵⁸ Benington F., Morin R.D., *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1050-1053.
- ⁵⁹ Schöpf C., Theirfelder K., *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *22*, 498.
- ⁶⁰ Robinson R., Sugasawa S. R., *J. Chem. Soc.* **1932**, 789.
- ⁶¹ Sielecki T. M., Meyers A.I., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2789-2790.
- ⁶² Qiu S.-X., Liu C., Zhao S.-X., Xia Z.- C., Farnsworth N. R., Fong H. H. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4167-4170.
- ⁶³ Ambros A., von Angerer A., Wiegrebe W., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1988**, *321*, 481.
- ⁶⁴ Ambros A., von Angerer A., Wiegrebe W., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1988**, *321*, 743.
- ⁶⁵ Ewing J., Hughes G. K., Ritchie E., Taylor W. C., *Aust. J. Chem.* **1953**, *6*, 78-85.
- ⁶⁶ Kametani T., Ogasawara K., *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2208-2212.
- ⁶⁷ Orito K., Harada R., Uchiito S., Tokuda M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1799-1801.
- ⁶⁸ Orito K., Miyazawa M., Kanbayashi R., Tokuda M., Sugimoto H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6583-6596.
- ⁶⁹ Kano S., Yokomatsu T., Shibuya, S., *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *32*, 1098-1102.
- ⁷⁰ Karim M. A., Linnell W. H., Sharp L. K., *J. Pharm. Pharmacol* **1960**, *12*, 74-81.
- ⁷¹ Stenlake J., Waigh R. D., Dewar G. H., Hughes R., Chapple D. J., Cocker G. G., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1981**, *16*, 515-524.
- ⁷² Watanabe A., Kunitomo J., *Heterocycles* **1998**, *48*, 1623-1630.
- ⁷³ Ambros A., von Angerer A., Wiegrebe W., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1988**, *321*, 481.
- ⁷⁴ Kano, S., Yokomatsu, T., Shibuya, S., *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2401-2409.
- ⁷⁵ Kano, S., Yokomatsu, T., Shibuya, S., *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2875-2881.
- ⁷⁶ Elngovan A., Wang Y.-H., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841-1844.
- ⁷⁷ Nikles M., Bur D., Séquin U., *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1569-1578.
- ⁷⁸ Brathe A., Gundersen L. L., Rise F., Eriksen A. B., Vollsnæs A. V., Wang L., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 211-228.
- ⁷⁹ Tzalis D., Koradin C., Knochel P., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6193-6195.

- ⁸⁰ Boger D. L., Panek J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5745-5754.
- ⁸¹ Lattanzi A., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5629-5632.
- ⁸² Wu H.-J., Ying F.-H., Shao W.-D., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6168-6172.
- ⁸³ Ramanathan V., Levine R., *J. Org. Chem* **1962**, 27, 1216-1218.
- ⁸⁴ Abarca B., Asensio G., Ballesteros R., Varea T., *J. Org. Chem* **1991**, 56, 3224-3229.
- ⁸⁵ Katritzky A. ., Bobrov S., Khashab N., Kirichenko K., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4269-4271.
- ⁸⁶ Shinohara T., Suzuki K., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6937-6940.
- ⁸⁷ Avendao C., de Diego C., eluergo J., *Magn. Reson. Chem. E.N.* **1990**, 28, 1011-1017.
- ⁸⁸ Arnault H., *Synthesis* **2002**, 213-216.
- ⁸⁹ Cross, P. E., Dickinson, R. P., Parry, M. J., *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1637-1643.
- ⁹⁰ Bistrizycki S. A., *Helv. Chim. Acta* **1931**, 28, 141-153.
- ⁹¹ Lewwis J.S. *J.Org. Chem.* **1961**, 26, 1754-1758.
- ⁹² Openshaw H. T., Whittaker N., *J. Chem. Soc.* **1961**, 4939-4944.
- ⁹³ Yue D., Larock C. R. *J.Org. Chem.* **2002**, 6, 1905-1909.
- ⁹⁴ Klayman D. L., Shine R. J., Bower J. D., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1537-1541.
- ⁹⁵ Patel M. V., Rohde J. J., Gracias V., Kolasa T., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6665-6667.
- ⁹⁶ Uozumi Y., Nakai Y., *Org. Lett.* **2002**, 4, 2997-3000.
- ⁹⁷ Belen A., Gregorio A., Rafael B., Teresa V., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3224-3229.
- ⁹⁸ Banfield J. E., Davies W., Gamble N. W., Middleton S., *J. Chem. Soc.* **1956**, 4791-4798.
- ⁹⁹ Ohta A., Akita Y., Ohkuwa T., Chiba M., Fukunaga R., *Heterocycles* **1990**, 31, 1951-1958.
- ¹⁰⁰ Tilak B. D., *Tetrahedron* **1960**, 9, 76-95.
- ¹⁰¹ Robert D., Schuetz L. C., *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 206-208.
- ¹⁰² Robert H., Brophy J. J., Colman L.J., Tairyck W. J., *J. Sci. Ind. Res. Sect. B.* **1960**, 19, 395-398.

9. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek Kotschy Andrásnak, aki munkámat szakmailag és emberileg mindvégig támogatta, időt és energiát nem sajnálva irányított a kutatómunka során.

Külön szeretném kifejezni köszönetemet az NMR mérésekért Csámpai Antalnak továbbá kollégáimnak és barátaimnak szeretetükért és segítségükért, amellyel körülvettek, és az elmúlt években munkám eredményességéhez hozzájárultak: Bostai Baeatrix, Faragó János, Novák Zoltán, Kele Péter, Paczal Attila, Nagy Tibor, Csékei Márton, Nagy András, Dénes Julia, Nagy Krisztina, Vlád Gábor, Mehdi Hasan, Lantos Diana, Kende Anikó, Túrós György, Timári Géza, Szepes László, Torkos Kornél, Rábai József, Rohonczy János, Vass Elemér, Tarczay György, Kovácsné Juhász Éva, Fábiánné Simon Györgyi.

Jövendőbeli férjemnek és családomnak külön köszönök minden támogatást, amivel munkámat segítették.