



Potenciálisan herbicid hatású heteroariloxi-fenoxipropionsav
származékok szintézise és O-heterociklusos vegyületek
dezoxigenálása

doktori (Ph.D.) értekezés

Kövér József

Debreceni Egyetem
Debrecen, 2003

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Antus Sándor tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkámat irányította, és értékes útmutatásaival segítette. Megköszönöm, hogy a dolgozatom összeállításában és megírásában is segítségemre volt.

Megköszönöm Dr. Tímár Tibornak és Dr. Tompa Józsefnek azt a sokoldalú segítséget, mellyel az elméleti konzultációk során a munkámat támogatták.

Ezúton szeretném megköszönni Porkoláb Éva, Nácsa Erika és Kompár Lászlóné vegyésztechnikusoknak a kísérleti munka során nyújtott segítségüket.

Köszönettel tartozom Dr. Jekő Józsefnek és Dr. Szabó Zoltánnak akik az MS és NMR spektrumok elkészítéséhez nyújtottak segítséget. Külön köszönöm Horváth Sándorné, Szabóné Orosz Mária és Tamás Lajosné munkáját.

Köszönettel tartozom az ICN Hungary Rt mindazon dolgozóinak, akik valamilyen módon segítettek abban, hogy e dolgozat elkészülhessen.

Köszönettel tartozom Borza Gyulának azért, hogy számomra e dolgozat elkészítését lehetővé tette.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni feleségemnek és családom minden tagjának a sok türelmet és a biztató szavakat, amelyek az elmúlt évek során nagy segítségemre voltak.

Tartalomjegyzék

I. Fejezet

Potenciálisan herbicidhatású heteroariloxi-fenoxipropionsav származékok szintézise

1.	Bevezetés	1
2.	A téma irodalmi háttere	3
2.1.	Fenoxialkánsavak és származékaik (fenoxi herbicidek) előállítása	3
2.2.	A 2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionsav és származékai előállítása	13
2.3.	Optikailag aktív 2-szubsztituált propionsav származékok előállítása	16
2.4.	Optikailag aktív 2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionsav származékok előállítása	18
3.	Kísérleti munkám	19
3.1.	Potenciálisan herbicid hatású optikailag aktív 2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid származékok szintézise	19
3.2.	Farmakológiai vizsgálatok eredményei	26
3.2.1	2-Alkilamino-6-klórbenzoxazol származékok görcsoldó és izomrelaxáns hatásának vizsgálata	26
3.2.2.	R (+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid származékok herbicid hatásának vizsgálata.	28
4.	Kísérleti rész	30
4.1.	2-(Szubsztituált)-amino-6-klórbenzoxazol származékok előállítása	31
4.2.	Optikailag aktív 2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionsav és származékai előállítása.	33
4.3.	Optikailag aktív 2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionsav származékok előállítása.	38
5.	Összefoglalás	44
6.	Summary	47
7.	Irodalomjegyzék	49

II. fejezet

O-heterociklusos vegyületek dezoxigenálása

1.	Bevezetés	56
2.	2,2-Dimetilkromán-4-on származékok előállítása	57
2.1.	2,2-Dimetilkromán-4-on származékok előállítása szubsztituált fenolok Friedel-Crafts típusú reakciójával	57
2.2.	2,2-Dimetilkromán-4-on származékok előállítása 2-hidroxiacetofenon származékokból	59
2.3.	2,2-Dimetilkromán-4-on előállítása 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on hidroxil csoportjának eltávolításával.	59
2.3.1.	7-Hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on hidroxil csoportjának eltávolítása izokarbamid származékának redukciójával	60
2.3.2.	7-Hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on hidroxil csoportjának eltávolítása az N,N-dimetil-tiokarbamoil származékának redukciójával	61
2.3.3.	7-Hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on hidroxil csoportjának eltávolítása a fenil-tetrazolil-éter származékának redukciójával	61
2.3.4.	7-Hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on hidroxil csoportjának eltávolítása szulfonsav észterének redukciójával	62
3.	Fenolos hidroxil csoport eltávolítása trifluormetánszulfonsav észterének redukciójával.	64
4.	Saját vizsgálatok	65
4.1.	2,2-Dimetilkromán-4-on származékok előállítása	65
5.	Ariltriflátok Pd(0)-katalizált dezoxigenálásának vizsgálata flavonoidok körében	72
5.1.	Egy hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok vizsgálata	73
5.2.	Két hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok vizsgálata	74
5.3.	Három hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok vizsgálata	75
6.	Kísérleti rész	77
6.1.	Szubsztituált 7-hidroxi-2,2,-dimetilkromán-4-on származékok előállítása	77
6.2.	7-Trifluormetánszulfoniloxi-2,2-dimetilkromán-4-on származékok előállítása	80

6.3.	2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on előállítása és reakcióinak vizsgálata	82
6.3.1.	2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on reakciója alifás primer aminokkal	82
6.3.2.	2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on reakciója nátrium-tetrahidrido-borát (NaBH ₄) / nikkell(II)-klorid rendszerben	83
6.3.3.	2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on katalitikus redukciója Pd(C) / etanol rendszerben	84
6.3.4.	2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on reakciója Pd(OAc) ₂ / PPh ₃ / HCOOH rendszerben	84
6.4.	2,2-Dimetilkromán-4-on származékok előállítása	85
6.5.	Egy-, kettő- illetve három hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok reakciója	87
6.5.1.	Egy hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok reakciója	87
6.5.2.	Egy trifluormetánszulfoniloxi csoportot tartalmazó flavonoid származékok redukciója	89
6.5.3.	Két hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok reakciója	91
6.5.4.	Két trifluormetánszulfoniloxi csoportot tartalmazó flavonoid származékok redukciója	92
6.5.5.	Három trifluormetánszulfoniloxi csoportot tartalmazó flavonoid származékok reakciója	93
6.5.6.	Három trifluormetánszulfoniloxi csoportot tartalmazó flavonoid származékok redukciója	94
7.	Összefoglalás	95
8.	Summary	97
9.	Irodalomjegyzék	99

I. Potenciálisan herbicidhatású heteroariloxi-fenoxipropionsav származékok szintézise

1. Bevezetés

Az ENSZ Élelmezési és Mezőgazdasági Szervezetének az „Ember és éhezés” című kiadványa szerint a Föld lakosságának több mint a fele éhínséggel küzd és az élelmiszerhiány ott a legnagyobb, ahol a népesség növekedése a leggyorsabb: ez pedig az un. harmadik földrészt országai.

Egyes becslések szerint napjainkra már az emberiség kétharmada él olyan körülmények között, hogy már a napi egyszeri étkezés sem biztosított. Az élelmiszertermelés további csökkenésének a veszélye - mely tartós tényezőnek bizonyul - a szakértők szerint figyelemreméltó üzenet a jövő emberisége számára.

A megbízható felmérések szerint a kártevők, mikroorganizmusok és gyomnövények a mezőgazdasági termelést évente 35 %-al csökkentik, amely szintén hozzájárul a gyors ütemben növekvő népesség élelmezési gondjainak fokozódásához.

E termésveszteség csökkentése sajnos ma már nemcsak gazdasági probléma, hanem alapvető emberi létkérdés.

A rohamosan fokozódó iparosodás a mezőgazdaságban foglalkoztatottak számát jelentősen lecsökkentette, ezért elsősorban a nagyüzemi mezőgazdasági termelés során a gyomnövények elpusztítása csak növényvédőszer alkalmazásával lehetséges.

A növényvédőszer (herbicidek) közé különböző hatásmechanizmussal nagyszámú vegyülettypust sorolhatunk. Alkalmazás módjuk szerint levélherbicideket, illetve talajherbicideket, felhasználásuk ideje szerint pedig pre- (vetés előtti), illetve postemergens (vetés utáni) herbicideket különböztethetünk meg.

Az első növényvédőszer a fenoxiecetsav származékok voltak, melyek hatását az 1930-as években ismerték fel. Jóllehet, ezt egy hosszú kutatás-fejlesztési munka előzte meg, mégis ettől az időponttól kezdve a hatóanyag analógok kutatása – fejlesztése a mai napig változatlan intenzitással folyik.

E kutatások létjogosultságát támasztja alá Goosey¹ azon megállapítása is, hogy a racionális fejlesztési módszerek, mint a molekuláris biológia, a számítástechnikai tudományok és a biofizikai technikák fejlődése mellett az analógok kutatása továbbra is napi gyakorlatban maradt. Ewans és Lawson² éppen az ariloxi-fenoxipropionátokat említik az analóg kémiai megközelítés kitűnő példáiként.

A herbicidek kutatása – fejlesztése mai is hosszú folyamat, eredményes műveléséhez számos tudományág összehangolt munkája szükséges. Még mindig

keveset tudunk ugyanis arról, hogy a hatóanyag és a receptor között molekuláris szinten milyen kölcsönhatások játszódnak le a növényben. Ezen ismeretek hiányában a hatóanyagok biológiai hatása nem, vagy csak nehezen tervezhető és ezért még napjainkban is nagyszámú hatóanyag-jelölt molekula előállítását, tesztelését kell elvégezni.

Általános vélemény szerint a kutató – fejlesztő munka során mintegy 40 ezer potenciálisan aktív molekulát kell megvizsgálni ahhoz, hogy csak egy a szigorú követelmények szerint a hatóanyag-jelölt (lead-molekula) molekulát megtaláljuk. Ezt követően a hatásos molekula számos analógját állítják elő azért, hogy a leghatékonyabb származékot megtalálják.

A nagyüzemi mezőgazdasági termelés fellendülése és ezzel párhuzamosan a folyamatos fenoxiecetsav és az egyre nagyobb mennyiségben alkalmazott triazin gyomirtó szer használata azonban azt eredményezte, hogy a hetvenes évektől kezdődően a gabona és kukorica kulturákban veszélyes mértékben elszaporodtak az egyszikű gyomnövények, mint a tarackbúza (*Agropyron repens*), csillagpázsit (*Cynodon dactylon*) és a fenyércirok (*Sorghum halepense*).

Ezért a környezetvédelmi követelmények szigorodása, a környezet herbicidterhelésének csökkentése, a talajok kímélésének igénye következtében egyre nagyobb mértékben merül fel a hatékony, szelektív egynyári és évelő fűféle gyomnövények károsítására alkalmas növényvédő szerek iránti igény.

Doktori értekezésemet a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén Dr. Antus Sándor tanszékvezető egyetemi tanár irányításával készítettem. A kutató munkám kezdetekor (1990) a Tiszavasvári Alkaloida Vegyészeti Gyár Rt. Kutató vegyész voltam és ezért kézenfekvő volt, hogy témaválasztásom az O-heterociklusos vegyületek kémiája területén a munkahelyem egyik kutatási irányához a „Potenciálisan herbicidhatású növényvédőszerek kutatásához” kapcsolódjak.

1996-ban az Akzo Nobel Rt.-hoz mint értékesítési szaktanácsadó kerültem át. A kényszerű állásváltást követően kutató munkám azonban nem szakadt meg, mivel Antus professzor úr laboratóriumában lehetőséget biztosított a preparatív munka végzésére. Minthogy ezt napi folytonossággal folytatni már nem tudtam, ezért érdeklődésem a szakaszos munkavégzést igénylő fenolkémiai problémák felé fordult és elsősorban O-heterociklusok dezoxigenálásával foglalkoztam.

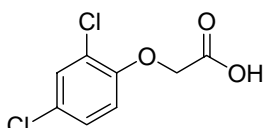
A dolgozatom a fentiek alapján két részben független témát dolgoz fel. Az első fejezetben (I.) a „Potenciálisan herbicidhatású heteroariloxi-fenoxipropionsav származékok szintézise,, - szerepel, a második fejezetben (II.) pedig az „O-heterociklusos vegyületek dezoxigenálása,, területén elért eredményeimet ismertetem. E témák irodalmi háttérét is fejezetenként dolgoztam fel, ezért a képletek számozása a második fejezetben újra kezdődik, illetve az irodalmi hivatkozások listáját a megfelelő fejezethez csatoltam.

I. Fejezet

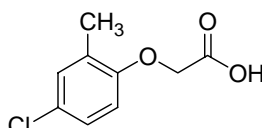
2. A téma irodalmi háttere

2.1. Fenoxialkánsavak és származékaik (fenoxi herbicidek) előállítása

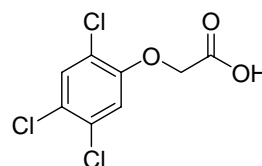
A második világháború idején a növényélettani kutatások során fedezték fel a hormonhatású fenoxi herbicideket. A fenoxialkánsavak, melyeket az 1940-es évek közepén írtak le először, még ma is a legfontosabb és egyben a legnagyobb mennyiségben előállított szelektív herbicidek. Széleskörű alkalmazásuk gazdaságosságuknak és nagyfokú szelektivitásuknak köszönhető. A fenoxiecetsav származékok közül a legszélesebb körben alkalmazott hormon-hatású herbicidek a 2,4-diklór-fenoxiecetsav (**1**) (2,4-D), 4-klór-2-metil-fenoxiecetsav (**2**) (MCPA) és a 2,4,5-triklór-fenoxiecetsav (**3**) (2,4,5-T), melyeket nemcsak vízben jól oldódó alkáli, ammónium vagy amin sójuk, hanem szerves oldószerben oldódó alkil-észterek formájában is forgalmazzák.



1

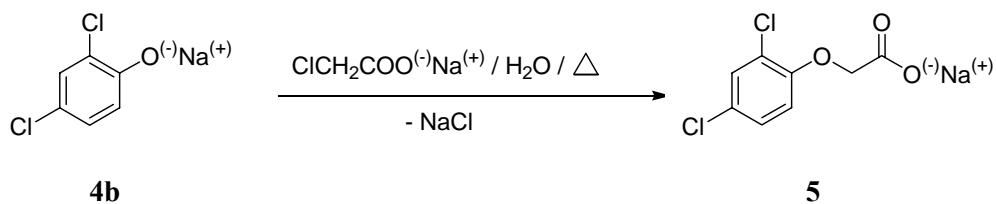


2

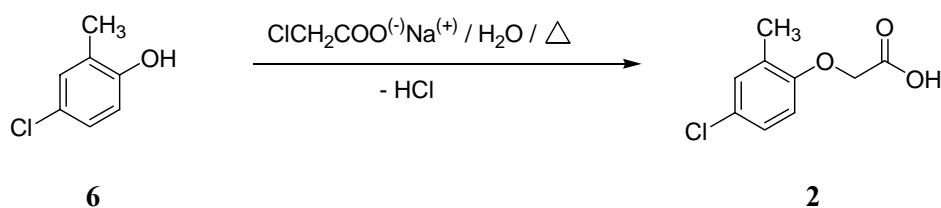


3

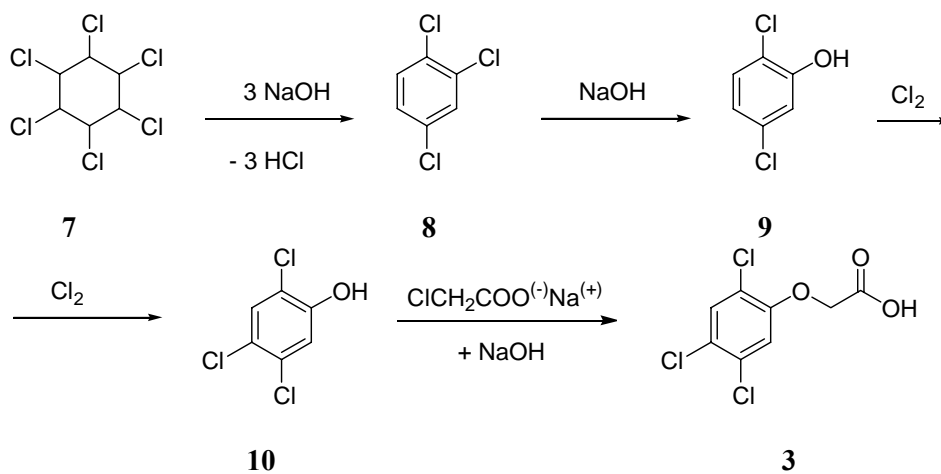
Így például a 2,4-diklór-fenoxiecetsav (**1**) (2,4-D) amin illetve alkil sóként vízes koncentrátumként (water soluble concentrates, WSC), míg észter származékai emulgeálható koncentrátum (emulsifiable concentrates, EC) formában kerül kereskedelmi forgalomba. A 2,4-diklór-fenoxiecetsav (**1**) előállítására számos eljárás található az irodalomban³. Többnyire 2,4-diklórfenol nátrium sójából (**4b**) és 1-klórecetsav nátrium vagy ammóniumsójából vízes közegben állítják elő.



Az ily módon nyert termék minden esetben tartalmaz 2,4-diklórfenolt is. Tiszta formában egy költségesebb eljárás szerint a fenoxiecetsav vizes vagy szerves közegben végzett klórozásával állítják elő. Az észter származékot egyszerű észterezési reakcióban 2,4-diklór-fenoxiecetsavból (**1**) nyerik. A 4-klór-2-metil-fenoxiecetsav (**2**) (MCPA) herbicid hatását 1945-ben ismerték fel. Előállítását 4-klór-2-metilfenolból (**6**) történt, melyet nátrium monokloracetáttal reagáltattak vizes lúg oldatban⁴.

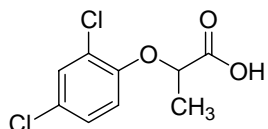


A 2,4,5-triklór-fenoxiecetsavat (**3**, 2,4,5-T) Hammer és Tukey⁵ a 2,4,5-triklórfenol (**10**) nátrium monokloracetáttal végzett alkilezésével állította elő. A 2,4,5-triklórfenolt (**10**) Galat⁶ szerint hexaklórciklohexánból (**7**) három lépésben (**7** → **8** → **9** → **10**) nyerték.

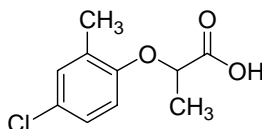


A fenoxiecetsav típusú herbicidek α -metil származékai (fenoxipropionsav származékok) is herbicid hatású vegyületek. A csoport jelentősebb képviselői a 2-

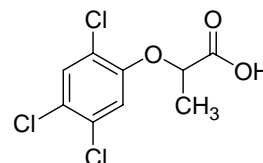
(2,4-diklór-fenoxi)-propionsav (**11**) (Diklórprop, 2,4-DP), a 2-(4-klór-2-metil-fenoxi)-propionsav (**12**) (MCP, Mecoprop) és a 2-(2,4,5-triklór-fenoxi)-propionsav (**13**) (2,4,5-TP, Fenoprop).



11



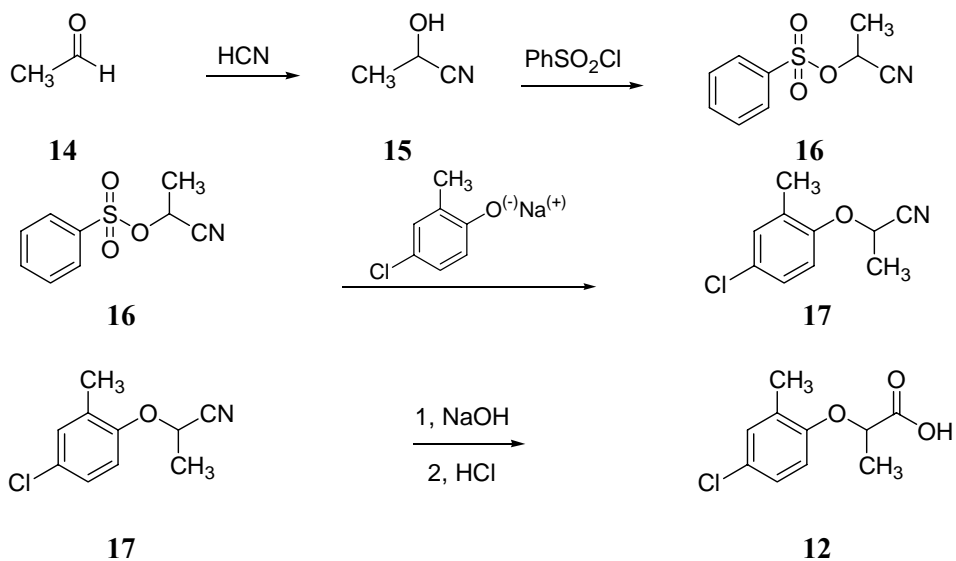
12



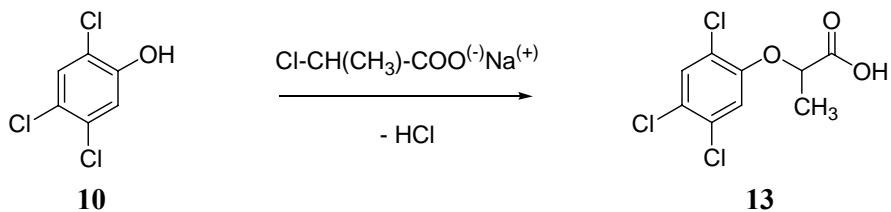
13

A fenoxipropionsav származékok egy aszimmetria centrumot (C-2) tartalmazó királis vegyületek. Burström és munkatársai⁷ észlelték először, hogy csak az R-(+)-enantiomernek van gyomirtó hatása, az S-(-)-enantiomer inaktív. Luckwill és Lloyd-Jones⁸ szerint a 2-fenoxiecetsavak hatásereősége eltér a megfelelő fenoxipropionsavakétól. Feltételezésük szerint a fenoxiecetsav a növényekben dekarboxileződés révén elveszti hatását, míg a fenoxipropionsav a 2-metil szubsztituensének köszönhetően megtartja aktivitását, sőt olyan növényeket is károsít, melyek a fenoxiecetsavra érzéketlennek bizonyultak.⁹⁻¹⁰ Leafe¹¹ vizsgálatai során megállapította, hogy a ragadós-galaj (*Galium aparine*) – mely 4-klór-2-metil-fenoxiecetsav (**2**) (MCPA) kezelés hatására érzéketlen maradt – 2-(4-klór-2-metil-fenoxi)-propionsavval (**12**) teljesen elpusztítható volt. A Diklórpropot (**11**) 2,4-diklórfenol és 2-klórpropionsav reakciójával vagy 2-fenoxipropionsav klórozásával¹² állították elő. Biológiai hatását elsőként Zimmermann és Hitchcock közölte.¹³ E vegyület posztemergens herbicid, többnyire borsos keserűfű (*Poligonum spp.*) és a tyúkhúr (*Stellaria media*) gyomnövények ellen használják. Gyakran alkalmazzák más herbicidekkel [2,4-D (**1**), MCP (**12**), 2,4,5-TP (**13**)] kombinálva is.

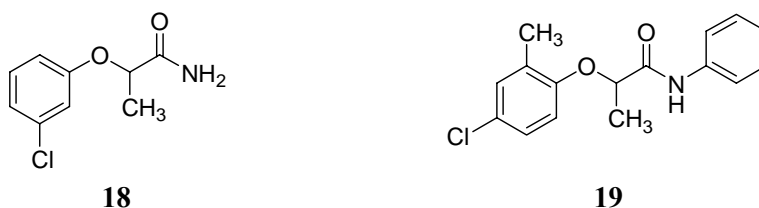
A 2-(4-klór-2-metil-fenoxi)-propionsav (**12**) (MCP) előállítását 4-klór-2-metil-fenolból (**6**) és acetaldehidből (**14**) kiindulva Stevensson és Brooks¹² közölték. Acetaldehidből (**14**) kiindulva két lépésben (**14** → **15** → **16**) 2-toziloxipropionitrilt (**16**) állították elő. Ezt a vegyületet 4-klór-o-krezol nátrium sójával reagáltatva a 2-(2-metil-4-klór-fenoxi)-propionitrilt (**17**) nyerték, melynek lúgos hidrolízise vezetett a célvegyülethez (**12**).



A 2-(2,4,5-triklór-fenoxi)-propionsav (**13**) (2,4,5-TP, Fenoprop) előállítása 2,4,5-triklór-fenolból (**10**) és nátrium-2-klórpropionáttól analóg módon a 2,4,5-T (**3**) előállításával történt.

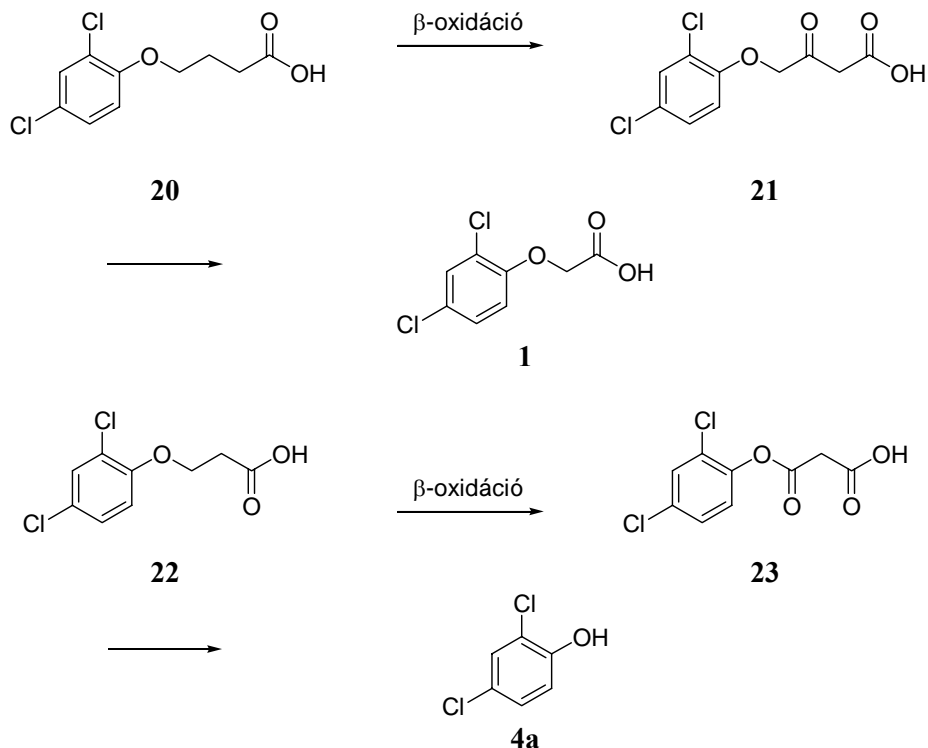


A Fenopropot (**13**) szintén szokták más herbicidekkel (pl. Mecoprop) kombinálva alkalmazni rizs és gabonanövény kultúrák gyomnövényei ellen. Említésre érdemes, hogy Synerholm és Zimmerman¹⁴ a 2-(3-klór-fenoxi)-propionamid (**18**), Buchanan¹⁵ pedig a 2-(4-klór-2-metil-fenoxi)-propánanilid (**19**) gyomirtó hatását is megfigyelték.

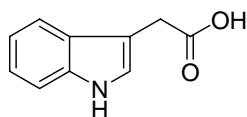


Synerholm és Zimmermann¹⁶ a fenoxi-alkánsav származékok biológiai hatásának vizsgálata során arra is rámutattak, hogy a fenoxipropánsav homológok

a növényekben enzimatis β -oxidációval metabolizálódnak és a lánc hosszúságától függően aktív fenoxiecetsav származékok (pl. **20** \rightarrow **21** \rightarrow **1**) vagy inaktív fenol származékok (pl. **22** \rightarrow **23** \rightarrow **4a**) keletkeznek.

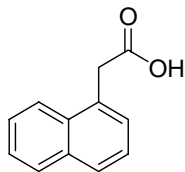


Ebből következik, hogy hosszabb alkiláncot tartalmazó fenoxialkánsvak közül csak azok lehetnek biológiailag hatásosak, melyekből (páratlan számú metilén csoportot tartalmazó oldallánc esetén) a növényekben enzimatis β -oxidációval fenoxiecetsav származékok keletkezhetnek, azaz a biológiai hatás az oxidáció során keletkező fenoxiecetsavhoz rendelhető. A fenoxialkánsvak hatás – szerkezet összefüggésének vizsgálata tulajdonképpen a XIX. század végén tett megfigyelésekre vezethető vissza. Sachs¹⁷ 1880-ban ugyanis kimutatta, hogy a növények olyan anyagokat termelnek, amelyek növekedésüket szabályozzák. Went¹⁸ azt is megállapította, hogy növekedés nem létezhet a szabályozó anyagok nélkül, melyek kivonására és vizsgálatára kidolgozott egy praktikus eljárást. E vegyületcsalád első képviselőjét a heteroauxint Köglnek és munkatársainak¹⁹ sikerült elkülöníteni, és ezt a vegyületet indol-3-ecetsavként (IAA) (**24**) azonosították.²⁰

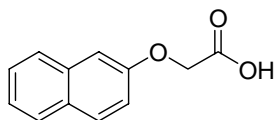


24

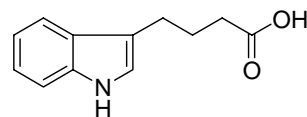
Ezt követően széleskörű vizsgálatok kezdődtek meg az indol-ecetsav származékok és analógjainak hatását illetően. Behatóan tanulmányozták²¹ például az 1-naftilecetsav (NAA) (25), 2-naftoxiecetsav (NOXA) (26) és a 4-(indol-3-il)-butánsav (IBA) (27) növekedést szabályozó hatását különféle növényeken.



25



26



27

Jóllehet e vegyületeket elsősorban kerti kultúrákban a növények gyökérnövekedésére kifejtett kedvező hatásuk miatt használták, de herbicid hatásukat csak 1945-ben figyelték meg. Nutman és munkatársai²² számoltak be elsőként a NAA (25) szelektív herbicid hatásáról. Megfigyelték ugyanis, hogy a vadrepce (*Sinapsis arvensis*) és a cukorrépát (*Beta vulgaris L. var. saccharifera*) a NAA elpusztítja, de a gabonaféléket (pl. zabot) nem károsítja. A későbbi vizsgálatok során az is kiderült, hogy a 2,4-D-nek (1) és MCPA-nak (2) a NAA (25) hatását számottevően meghaladó aktivitása van.

A fenoxiecetsavak auxingátló hatásának felismerése után intenzív kutatás kezdődött meg a kémiai szerkezet és a biológiai aktivitás kapcsolat felderítése érdekében.²³ Veldstra²⁴ megállapította, hogy a növények növekedését befolyásoló anyagnak az alábbi követelményeknek kell eleget tennie:

- a növény szöveteibe be kell jutnia
- a szövetekben szabadon áramolva átalakulás nélkül kell elérnie a hatás helyét jelentő sejteket
- megfelelő szerkezeti sajátosságokkal kell rendelkeznie, hogy aktivitását kifejtthesse. Ezt az aktivitást nevezzük elsődleges vagy primer hatásnak.

Arilalkánsavak növekedésgátló hatásának vizsgálata során Koepfli és munkatársai²⁵ arra a következtetésre jutottak, hogy a herbicid hatás az alábbi három szerkezeti elemhez köthető.

A vegyületnek rendelkeznie kell:

- legalább egy telítetlen kötést tartalmazó gyűrűs szerkezettel
- olyan oldallánccal, amelyben karboxil csoport van
- legalább egy szénatommal, amely a karboxil csoportot és a gyűrűt elválasztja

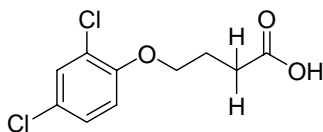
Fawcett és munkatársai²⁶ azt is megfigyelték, hogy a gyűrűt és az oldalláncot összekötő atom nemcsak szénatom, hanem oxigén, nitrogén vagy kén atom is lehet.

A biológiai vizsgálatok során az is bebizonyosodott²⁶, hogy a herbicidhatás szempontjából a gyűrű és az oldallánc között az éterkötés a legkedvezőbb.

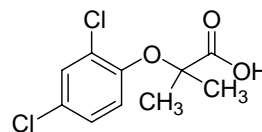
Az analógok vizsgálata azt is mutatta, hogy a herbicidhatásnak nem feltétlenül szükséges feltétele a szabad karboxil csoport jelenléte. Elegendő az is, ha a vegyület olyan funkciós csoportot tartalmaz, amelyből a növényben alakul ki ez a csoport. Így az észterek, amidok, nitrilek vagy alkoholok is - amelyekből hidrolízissel vagy biológiai oxidációval kialakulhat a megfelelő karbonsav - potenciális herbicideknek tekinthetők.

Az un. „ α -hidrogén” szükségességének felismerése alapvető megállapítás volt a hatás – szerkezet összefüggések megismerése szempontjából. Osborne és Wain²⁷, Wain²⁸, Fawcett és munkatársai²⁹ kimutatták ugyanis, hogy csak azok a fenoxikarbonsav származékok hatásosak, amelyek a karboxil csoportot tartalmazó szénatomjukon hidrogén atomot is tartalmaznak.

Így például a 2,4-diklórfenoxi-butánsav (**20**) biológiailag aktív, míg a 2,4-diklórfenoxi-izobutánsav (**28**) inaktív.

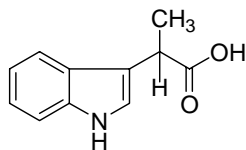


20

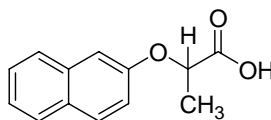


28

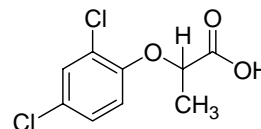
A 2-indolil-, naftoxi- és fenoxi-propionsavak (**29,30,11**) királis vegyületek.



29



30



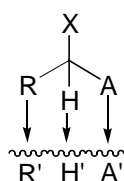
11

Kögl és munkatársai³⁰, Thiman³¹, Aberg³², valamint Smith és Wain³³ vizsgálatai egyértelműen igazolták, hogy a jobbraforgató enantiomerek számottevően aktívabbak

a balra forgatónál. Az eltérő aktivitás oka a biológiai receptor - enantiomer molekula viszonyában keresendő. A hatásért felelős három csoport:

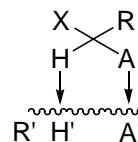
- telítetlen gyűrűrendszer (R),
- α -hidrogénatom (H)
- karboxilcsoport (A)

E csoportok lépnek ugyanis kapcsolatba a receptor kötőhelyeivel (gyűrű, H, COOH kötőhelyek). Minthogy a biológiai receptorok maguk is királis molekulákból épülnek fel, így az enantiomerek és a receptor felületének kötőhelyei között eltérő kötődés valósulhat meg. Egyik magyarázat szerint az aktív R-(+)-enantiomer és a receptor felületének kötőhelyei között hárompontos kötődés jön létre, míg az S-(-)-enantiomer esetében csak kétpontos érintkezés valósulhat csak meg.



3-pontos „aktív” kapcsolódás

Receptor felület - R-enantiomer
kötődés



2-pontos „inaktív” kapcsolódás

Receptor felület - S-enantiomer
kötődés

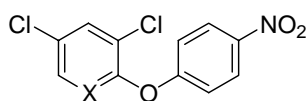
Ariens³⁴ kimutatta, hogy az enantiomerek un. kompetitív antagonisták, azaz egymás hatását gátolják.

Ha ugyanis az inaktív enantiomer nagy mennyiségben van jelen, az csökkentheti az aktív enantiomer hatását oly módon, hogy a kétpontos kapcsolódása révén elfoglalja az aktív receptor kötőhelyeit és így az aktív enantiomer a receptor felületéhez nem tud kötődni. E hátrányos folyamat kiküszöbölése érdekében a 80-as évektől kezdődően enantiomertiszta hatóanyagok kutatása és fejlesztése került előtérbe. Az enantiomer-tiszta hatóanyagok alkalmazása azért is előnyös, mert így nemcsak a kémiai szintézis során használt anyagmennyiségeket, energiaszükségletet lehet csökkenteni, hanem a haszonnövények védelme fele anyagmennyiséggel is megoldható. Ez utóbbi szempont a szigorodó környezetvédelmi előírások miatt is igen fontos.

Hatásmódjuk szerint *kontakt* és *mély hatású* növényvédőszeret különböztethetünk meg. Ezeket együttesen *lokoszisztematikusnak* nevezzük. *Kontakt*

hatásúnak azokat a szereket nevezzük, melyek hatásukat az érintkezés helyén fejtik ki. A *mély hatású* szerek a növényekbe felszívódnak, de a felszívódás helyéről nem vándorolnak tovább. A felszívódó szerek másik csoportját azok képezik, melyek miután felszívódtak a növény szervezetébe, tovább is vándorolnak a felszívódás helyéről.

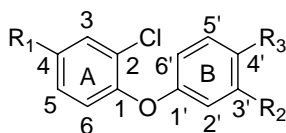
Ezeket *transzlokálódó szisztematikus* szereknek nevezzük. A transzlokálódó szisztematikus herbicidek kifejlesztése a Nitrofen [(2,4-diklór-1-(4-nitro-fenoxi)-benzol)] (**30**) hatás- szerkezet összefüggésének vizsgálatához kapcsolódott. E vegyület gyenge kontakt alkalmazhatóságát úgy próbálták javítani, hogy a molekula 2,4-diklórbenzol részét 2,4-diklórpipridinre cserélték. E módosítás azonban hátrányos volt mivel a **31** a növényeken klorózist (a növények zöld részeinek sárgulását) okozta.



30: X = CH

31: X = N

A **31** molekula módosítását olyan módon folytatták, hogy a nitro csoporthoz orto-helyzetbe elektronküldő metoxi csoportot építettek be. Az így kapott Klometoxifen (**32**) herbicid hatása jóllehet fokozódott, de továbbra is kontakt hatásműködésű maradt.

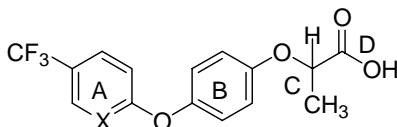


	R₁	R₂	R₃
32	Cl	CH ₃ O	NO ₂
33	CF ₃	H	NO ₂
34	CF ₃	OCH(CH ₃)COOCH ₃	NO ₂
35	CF ₃	OCH(CH ₃)COOCH ₃	CN

Ezt követően az A-gyűrű 4-es helyzetű klór atomját trifluormetil csoportra cserélték (**30** → **33**), mely változtatás további jelentős mértékű herbicid aktivitást eredményezett, de a hatás jellege változatlanul kontakt maradt.

A transzlokációs képesség (az anyagcserével kapcsolatos anyagszállítás, illetve áthelyeződés) a nitro csoporthoz képest orto helyzetben 2-oxi-propánsav-metilészter beépítéskor (**33** → **34**) megjelent és megmaradt akkor is, ha az addig

nélkülözhetetlenek tartott nitro csoportot szintén erős elektronvonzó nitril csoportra cserélték ki (**34** → **35**). További hatásváltozást okozott a 2-oxi-propánsav szubsztituens 4'-helyzetbe történő áthelyezése továbbá a klór és nitril csoport elhagyása (**35** → **36**).



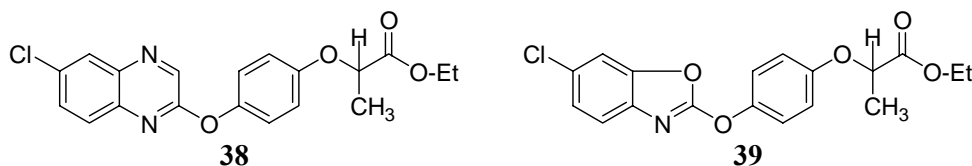
36 : X = CH **37** : X = N

Ez a módosítás alapvető herbicid hatásbeli változást eredményezett. A difeniléter vegyületekre jellemző kétszikúirtó hatás megszűnt és az anyag gyenge migrációs képességű, szelektív, erős egyszikúirtó hatásúvá vált.

Egyszikűek azok a növények, melyek csírázaskor csak egy sziklevelet (a magból csírázaskor elsőként fejlődő levél) hajtanak.

E **36** vegyület transzlokációs képességét a trifluorometil-benzol csoportnak trifluorometil-piridin csoportra történő cseréjével még növelni lehetett (**36** → **37**).

Az így nyert (\pm)-2-[4-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-fenoxi]-propionsav (Fluazifop) (**37**) - mint láhattuk - célorientált kutató-fejlesztő munka eredménye, melynek piacra kerülését követően számos transzlokálódó szisztematikus herbicid analóg került kifejlesztésre. Ezek közül széleskörű felhasználást nyertek a Nissan Chemical Industrie Ltd. Kutató laboratóriumában kifejlesztett³⁶ Quizalofop-etil (**38**) és a Hoechst A.G.-nál előállított³⁷ Fenoxaprop-ethyl (**39**) is.



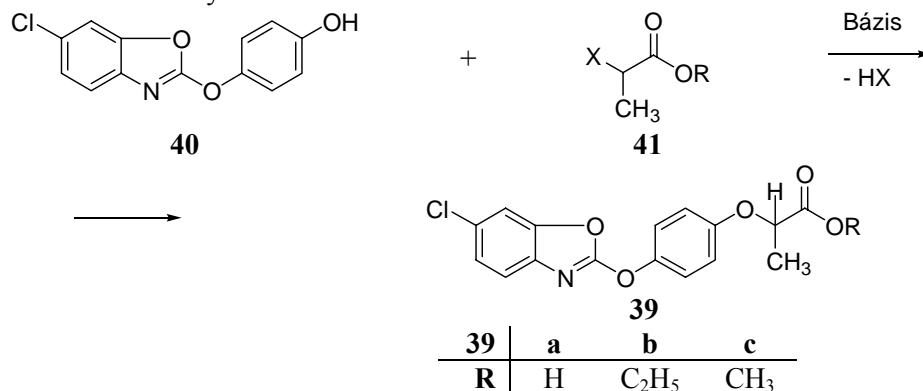
Mindkét vegyület a növényekbe a leveleken keresztül szívódik fel és jut el a hatás helyéhez, a fiatal hajtások merisztéma szöveteihez, ahol felhalmozódik.³⁸

Mínthogy doktori munkám során új, szelektív egyszikű herbicid hatású vegyület előállításának reményében e két vegyület szerkezetének módosításával foglalkoztam, ezért a következő fejezetben ismertetem előállításukat.

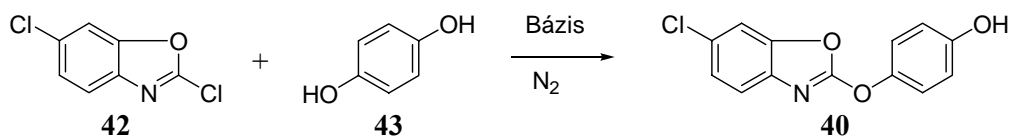
2.2. A 2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionsav és származékai előállítása

A 2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionsavnak (**39a**) és észtereinek (**39b,c**) találmányi bejelentéseken és szabadalmakon alapuló szakirodalma meglehetősen nagy. A különböző eljárások elsősorban a kiindulási anyagok reagáltatásának sorrendjében, illetve a kivitelezési körülményekben térnek el egymástól.

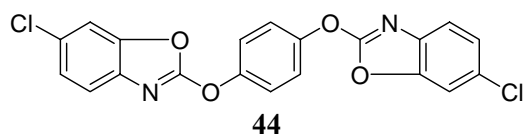
Az egyik lehetőség szerint a 2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionsavat (**39a**) és észtereit (**39b,c**) a 2-(4-hidroxi-fenoxi)-6-klórbenzoxazolnak (**40**) megfelelő távozó csoporttal 2-helyzetben szubsztituált propionsavszármazékkal (**41**) történő alkilezésével állítják elő. Az alkilezőszer (**41**) lehasadó csoportja (X) többnyire halogén (klór vagy bróm), meziloxi vagy toziloxi csoport. Reakcióközeggként legtöbbször dipoláris - aprotikus oldószert (acetonitril, dimetil-szulfoxid, 2-butanon), savmegkötőként pedig többnyire vízmentes kálium-karbonátot, ritkábban nátrium-hidroxidot, vagy nátrium-metilátot használnak. Kühlein és munkatársai³⁹ 2-(4-hidroxi-fenoxi)-6-klórbenzoxazol (**40**) etil-2-klórpropionáttal (**41c**, X = Cl, R = Et) etil-metilketonban, nátrium karbonát jelenlétében és nyomás alatt 130 °C-on reagáltatták és az etil-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionátot (**39b**) 96 %-os hozammal nyerték.



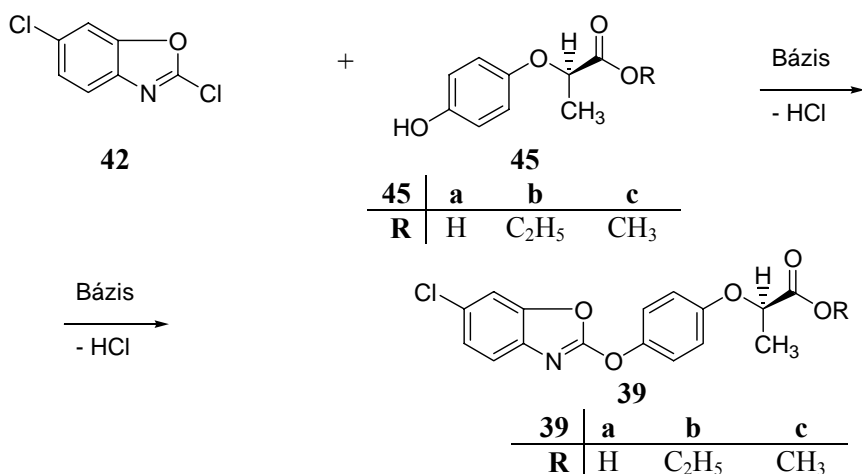
A 2-(4-hidroxi-fenoxi)-6-klórbenzoxazol (**40**) Kussmaul és munkatársai⁴⁰ 2,6-diklórbenzoxazolból (**42**) nitrogén alatt xilolban 120 °C-on hidrokinonnal (**43**) reagáltatva 88 %-os hozammal állították elő.



Handte⁴¹ e vegyület előállításánál oldószerként dimetil-szulfoxidot, illetve N,N-dimetilformamidot használt. Megállapították, hogy mindkét körülmény között szennyezősként az 1,4-bisz-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-benzol (**44**) is keletkezett, amely Klaus és munkatársai⁴² megfigyelése szerint a hidrokinon (**43**) feleslegben történő alkalmazásával visszaszorítható volt.

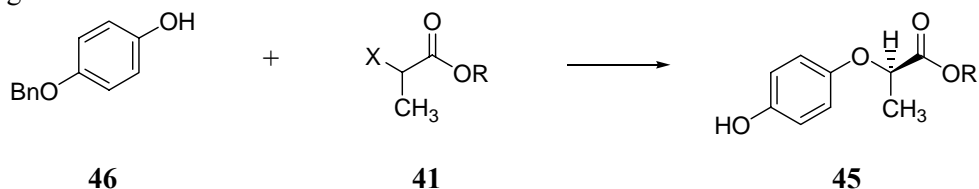


A másik lehetőség szerint a 2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionsavat (**39a**) és észtereit (**39b,c**) a 2,6-diklórbenzoxazol (**42**) és a 2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionsav etil- illetve metilészterének (**45b,c**) reakciójával nyerték. Reakcióközegként ebben az esetben is dipoláris - aprotikus oldószert, savmegkötőként pedig vízmentes kálium-karbonát alkalmaztak. Megfigyelték azt is, hogy savmegkötőként alkálifém-hidridek (LiH, NaH) alkalmazhatók és ez esetben a reakció már szobahőmérsékleten is kivitelezhető. A hozamok általában meghaladták a 80 %-ot. Nestler és munkatársai⁴³ az etil-(*R*)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionátot [(+)-(**39b**)] etil-(*R*)-(+)-2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionátból [(+)-(**45b**)] kiindulva 2,6-diklórbenzoxazollal (**42**) acetonitrilben, az acetonitril forráspontján, kálium-karbonát jelenlétében állították elő. A metilészter (**39c**) előállítását Varadaraj és Davenport⁴⁴ e módszerrel (**42** + **45c**) írták le.

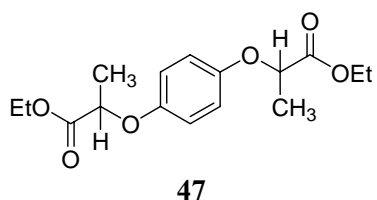


A 2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionsav etil- illetve metilészterének (**45b,c**) jó hozamú előállítását Newman és Cella⁴⁵ hidrokinon monobenzil-éteréből (**46**) írták le.

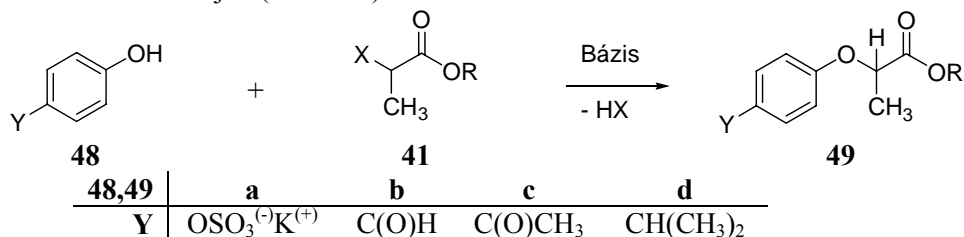
E vegyület reakciója 2-helyzetben jó távozó csoportot (X = Hlg, TsO, MzO) tartalmazó racém, vagy optikailag aktív propionsav-észterekkel (**41**) alkilezve, majd a benzil védőcsoportot katalitikus hidrogénezéssel eltávolítva a **45** terméket kapták meg.



Rehn és munkatársai⁴⁶ hidrokinont (**43**) reagáltattak 25 %-os nátrium hidroxid oldatban metil-2-klórpropionáttal (**41b**, X = Cl, R = CH₃), majd a kapott terméket lúggal hidrolizálva és ezt követően etanollal észterestíve 85 %-os hozammal nyert etil-2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionát (**45b**) mellett 8 %-ban a (**47**) bisz-észtert is izolálták.



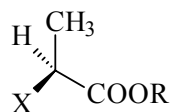
Jóllehet hidrokinon monobenzil-éterből (**46**) kiinduló szintézisének az eljárás hátránya azonban ez esetben is az, hogy a 4-benzyloxyfenol előállítása során hasonló nehézségekkel kell szembe nézni. Watson⁴⁷, Lin és munkatársai⁴⁸ a bisz-szennyezést (**47**) a fenolból Elbs-féle oxidációjával nyerhető kálium-4-hidroxi-fenil-szulfát sónak (**48a**) a **41** 2-halopropionsav-észterekkel (X = Hlg, R = C₂H₅, vagy CH₃) történő alkilezésével küszöbölték ki. A módszer előnye, hogy a hidrokinonnál olcsóbb, azonban e vegyület előállításánál veszélyes peroxo-diszulfát sóval kell dolgozni és a hozamok is meglehetősen alacsonyak. A bisz-szennyezést küszöbölik ki azok az eljárásváltozatok⁴⁹⁻⁵² is, amelyeknél a **48b-d** fenol származékokból indultak ki. Az O-alkilezést követően ugyanis a 4-helyzetben lévő szubsztituenst fenolos hidroxil csoporttá transzformálják (**49** → **45**).



2.3. Optikailag aktív 2-szubsztituált propionsav származékok előállítása

A 80-as években vált ismertté, hogy a (hetero)ariloxi-fenoxipropionsav herbicidek (R)-(+)-enantiomere kétszer olyan hatékony, mint a racém módosulat.⁵³⁻⁵⁶

E származékok előállítását többnyire királis szintézissel oldották meg. Királis forrásként többnyire a 2-klór-, vagy 2-brómpropionsavat (**41a,d**) illetve észtereit (**41b,c,e,f**) használták, de az irodalomban található hivatkozás a 2-hidroxi-propionsav észteréből (**41h**) könnyen nyerhető mezilát (**41i**) és tozilát (**41j**) használatára is.



41

(S)-enantiomer

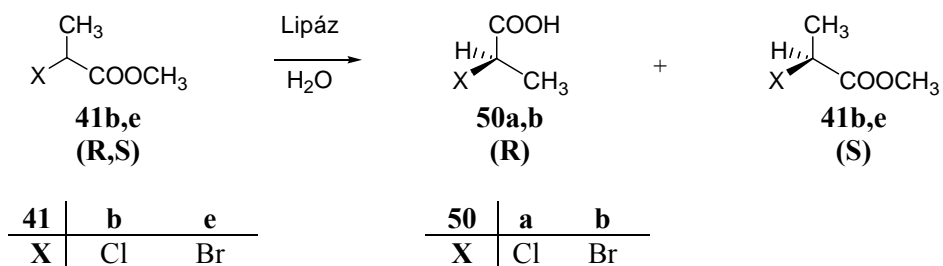
41	X	R	41	X	R
a	Cl	H	g	OH	H
b	Cl	CH ₃	h	OH	CH ₃
c	Cl	C ₂ H ₅	i	mezil	OH
d	Br	H	j	tozil	OH
e	Br	CH ₃	k	Cl	Na
f	Br	C ₂ H ₅			

E vegyületek előállításának irodalma meglehetősen nagy, részletes ismertetésük messze meghaladná e dolgozat kereteit, ezért fontosságuk miatt a teljességre törekvő igénye nélkül csak néhány példát említek meg. Minthogy különböző (hetero)ariloxi-fenoxi-propionsav származékok R-konfigurációjú enantiomerjei a királis kiindulási anyagokból inverzióval képződnek, ezért szintézisüket az S-konfigurációjú propionsav származékokból oldották meg. Hang⁵⁷ a természetes (S)-(+)-2-hidroxi-propionsavat (**41g**) fermentációs úton állította elő. Römbach és munkatársai⁵⁸ a racém 2-hidroxi-propionsav észterek enzimkatalizált rezolválásával jutott a jobbrafordító 2-hidroxi-propionsavhoz [**S-(+)-41g**].

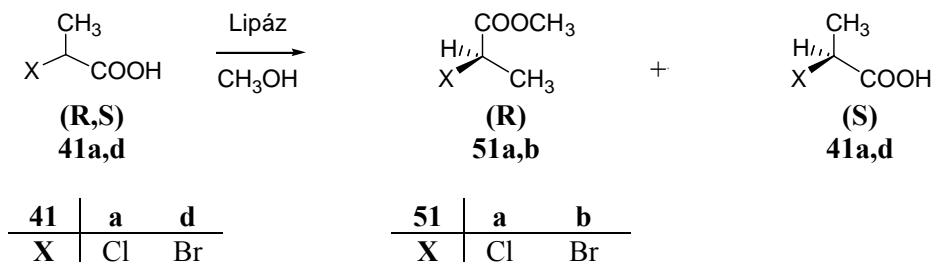
Saus és munkatársai⁵⁹, Augustine és munkatársai⁶⁰ 2-oxopropionsav észtereinek enantioszelektív katalitikus hidrogénezésével R-(+)- és S-(-)-2-hidroxi-propionsav észtereket nyertek. Módszerük hátránya, hogy drága királis katalizátorokkal is csak alacsony optikai tisztaságot értek el. Az S-2-halopropionsav észterek (**41b,c,e-f**) egyik előállítási lehetősége a balrafordító 2-hidroxi-propionsav észterekből a hidroxil csoport halogénre történő cserélésével lehetséges. Halogénező szerként Crosby⁶¹,

Tokunaga és munkatársai⁶² szulfinil-kloridot, Desmurs és munkatársai⁶³ karbonil-dikloridot alkalmaztak.

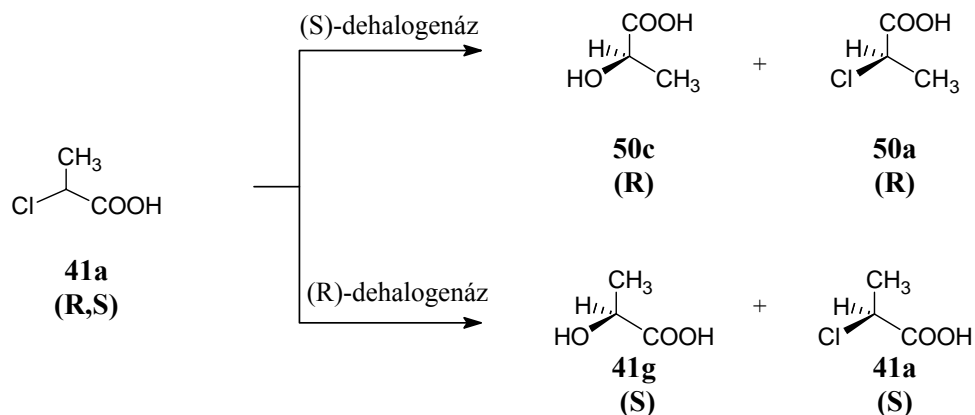
Az utóbbi időben a biokatalízis látványos térhódítása révén az észterázokat és lipázokat sikeresen alkalmazták 2-halopropionsav valamint észterek enzimkatalizált kinetikus rezolválására. Bucher és munkatársai⁶⁴, Matson és munkatársai⁶⁵ kétfázisú rendszerben (víz és vízzel nem elegyedő oldószerek) a metil-2-klór-, illetve a metil-2-brompropionát (**41b**), (**41e**) enantioszelektív hidrolízisét valósították meg.



Bodnár és munkatársai⁶⁶, Kirchner és munkatársai⁶⁷ pedig a racém 2-halopropionsav aszimmetrikus észteresítését közölték.



Motosugi és munkatársai⁶⁸ bakteriális eredetű S-dehalogenáz (halohidroláz) enzimmel a C-Cl kötés enantioszelektív hidrolízise révén racém 2-klórpropionsavból (**41a**) kiindulva R-(+)-2-klórpropionsav (**50a**) és R-(+)-2-hidroxi-propionsav előállítását (**50c**) oldották meg. A szén – halogén kötés hasadása tehát inverzióval játszódott le.

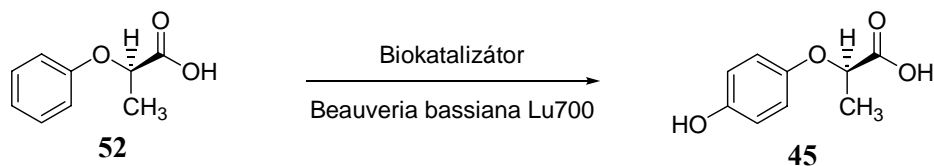


Taylor⁶⁹, Sheldon és munkatársai⁷⁰ olyan enzimet találtak, amellyel az R-(+)-2-klórpropionsav enantioszelektív hidrolízise valósítható meg. Ezt a módszert olyan ipari méretű eljárásá fejlesztették, amellyel évente 1500 tonna (R)-2-klórpropionsav (**50a**) is előállítható.

2.4. Optikailag aktív 2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionsav származékok előállítása

Mint már erre a 15. oldalon utaltunk az R-(+)-2-(4-hidroxifenoxi)-propionsav (**45a**) hidrokinonból (**43**) és a megfelelően megválasztott optikailag tiszta S-(-)-2-szubsztituált propionsavból [**S-(-)-41**] állítható elő. Egy további lehetőség a vegyületek előállítására a racemátjának enzimatiszikus rezolválása. Barton és munkatársai⁷¹ racém metil-2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionátnak (**45c**) különféle lipáz enzimekkel végzett rezolválását tanulmányozták szerves /puffer rendszerekben, különböző pH és hőmérséklet tartományban.

A legjobb eredményt 25 % toluolt tartalmazó 6,8-as pH értékű pufferben érték el. A 38 %-os konverzióánál kapott R-(+)-2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionsavat (**45a**) nagyobb mint 99 % optikai tisztasággal nyerték. Dingler és munkatársai⁷² optikailag tiszta R-(+)-2-fenoxipropionsav (**52**) mikrobiológiai hidroxilezését (**52** → **45a**) oldották meg,

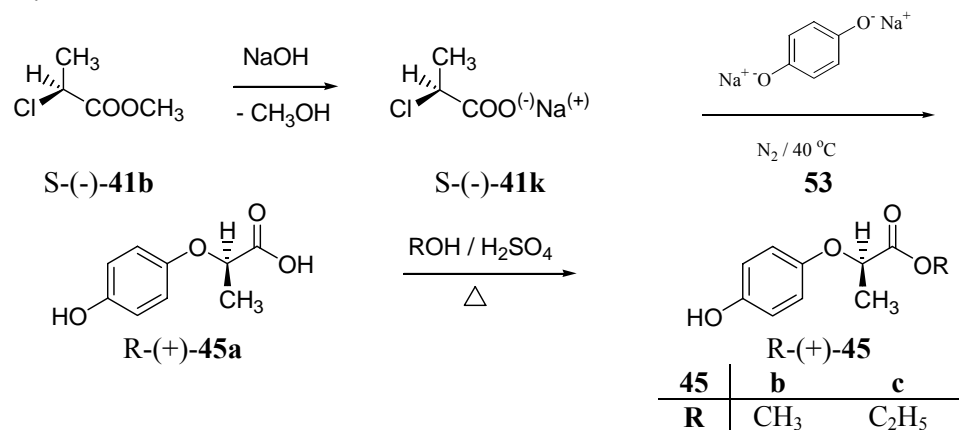


3. Kísérleti munkám

3.1. Potenciálisan herbicid hatású optikailag aktív (R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid származékok szintézise

Az előző fejezetben ismertetett hatás – szerkezet összefüggéseket feltáró vizsgálatok azt mutatták, hogy a (hetero)ariloxi-fenoxipropionátok gyomirtó hatását a kiralitáscentrum abszolút konfigurációja mellett alapvetően az észtercsoport alkoholkomponensének lánchosszúsága is befolyásolja. A szerlebontási vizsgálatok⁷³ egyértelműen igazolták, hogy az alkoholkomponens szerepe elsősorban abban van, hogy számottevően befolyásolja a herbicid növényi sejtekbe történő bejutását, valamint ezt követően az észterek savvá történő enzimkatalizált hidrolízisét. A (hetero)ariloxi-fenoxi-propionátok hatásmechanizmus vizsgálata során ugyanis bebizonyosodott, hogy nem az észter, hanem a savforma felelős az acetyl-coenzim-A karboxiláz (ACC) aktivitásának csökkenéséért. Ezen eredmények ismeretében a Fenoxaprop-etil (**39b**) szabadalmi irodalmát áttekintve megállapítottuk, hogy a kereskedelmi forgalomban lévő herbicidnek [Whip[®] (gyártó: Hoechst- Roussel)] amid analógjai szabadalmilag védhető vegyületek. Előállításukra két racionális út is kínálkozott.

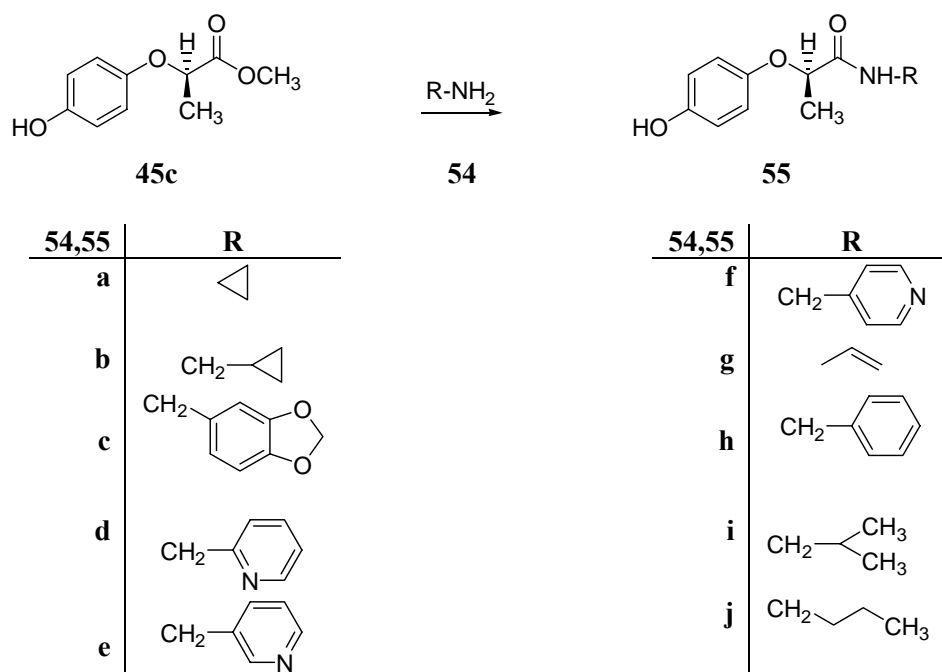
Az egyik megközelítés szerint a Fenoxaprop-etil szintézisét követve a könnyen hozzáférhető hidrokinnból (**43**) és a metil-S(-)-2-klórpropionátból (**41b**) indultunk ki.



A racemizáció elkerülése érdekében a metil-S(-)-2-klórpropionátból (**41b**) egyszerű lúgos hidrolízissel az S-(-)-2-klórpropionsav nátrium sóját (**41k**) állítottuk elő, mellyel a hidrokinn-dinátrium sóját (**53**) nátrium-hidroxid oldatban argon atmoszféra alatt 5 órán keresztül alkilezve 48,5 %-os hozammal az R-(+)-2-(4-hidroxifenoxi)-propionsavat (**45a**) kaptuk meg. E vegyület metanolban illetve

etanolban végzett savkatalizált észteresítése magas hozammal (89,5 és 93,3%) a kívánt etil- (**45b**), és metil-R-(+)-2-(4-hidroxifenoxi)-propionátot (**45c**) szolgáltatta. Az így kapott észterek optikai tisztaságáról (ee % > 97) nemcsak a nátrium-D-vonalán mért optikai forgatóképességüknek az irodalmi értékekkel történő összehasonlítása tanúskodott, hanem azt királis shift reagens, a tris[3-(trifluorometilhidroximetilén)-D-camforato]-europium (III) (Eu(tfc)₃) jelenlétében felvett ¹H NMR színeképükkel is igazoltuk.

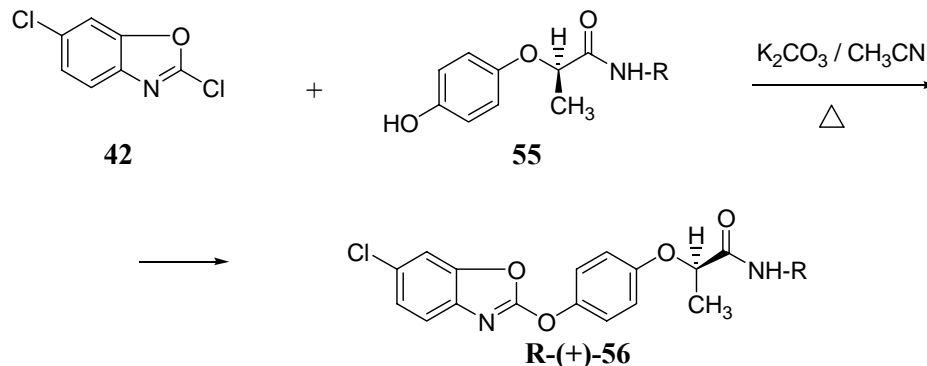
A szintézis következő lépésében az R-(+)-(**45c**) metilészter racemizációmentes amidálását kíséreltük meg. Azt reméltük, hogy az alifás primer amint (**54**) 6-molekvalens feleslegben véve az amin forrásponjtján a kívánt átalakulás (COOCH₃ → CONHR) gyorsan lejátszódik anélkül, hogy az α-helyzetű aktív hidrogén protonként lehasadna a molekuláról.



A reakció kromatográfiás követése azt mutatta, hogy az alkalmazott amin (**54a-j**) szerkezetétől függően 3,5 – 10 órás melegítéssel az átalakulás teljessé volt tehető.

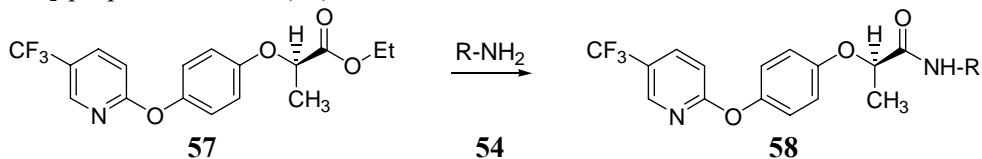
Megjegyzésre érdemes, hogy toluolt alkalmazva a reakcióidő számottevően megnőtt. A reakciókban keletkező termékeket az amin feleslegének híg sósavas eltávolítása után oszlopkromatográfiás tisztítás után 72 – 87 % hozammal kristályos

formában izoláltuk és szerkezetüket ^1H NMR színképükkel igazoltuk. A királis shift reagens $[\text{Eu}(\text{tfc})_3]$ hozzáadása után megismételt ^1H NMR mérés azt is megmutatta, hogy az átalakulás során az **55h** amid optikai tisztaságát (ee % = 98,2) megőriztük. Az így nyert optikailag tiszta propionamid származékokat (**55a-j**) vízmentes acetonitrilben savmegkötőként vízmentes kálium-karbonátot alkalmazva 2,6-diklórbenzoxazollal (**42**) alkileztük. Ez utóbbi vegyületet a kereskedelemben könnyen hozzáférhető 2(3H)-benzoxazolomból az irodalomban leírt⁷⁴ módon o-diklórbenzolban foszforpentakloriddal nyertük.



Az alkilezési reakcióból a szokásos feldolgozás után közvetlenül kristályosítással vagy oszlopkromatográfias tisztítással jó termeléssel (65 – 88 %) izoláltuk a kívánt benzoxazoliloxi-fenoxipropionamid származékokat. E vegyületek szerkezetét és optikai tisztaságát (ee% > 98) hasonlóan a kiindulási **55** amidokhoz ^1H NMR vizsgálatokkal igazoltuk.

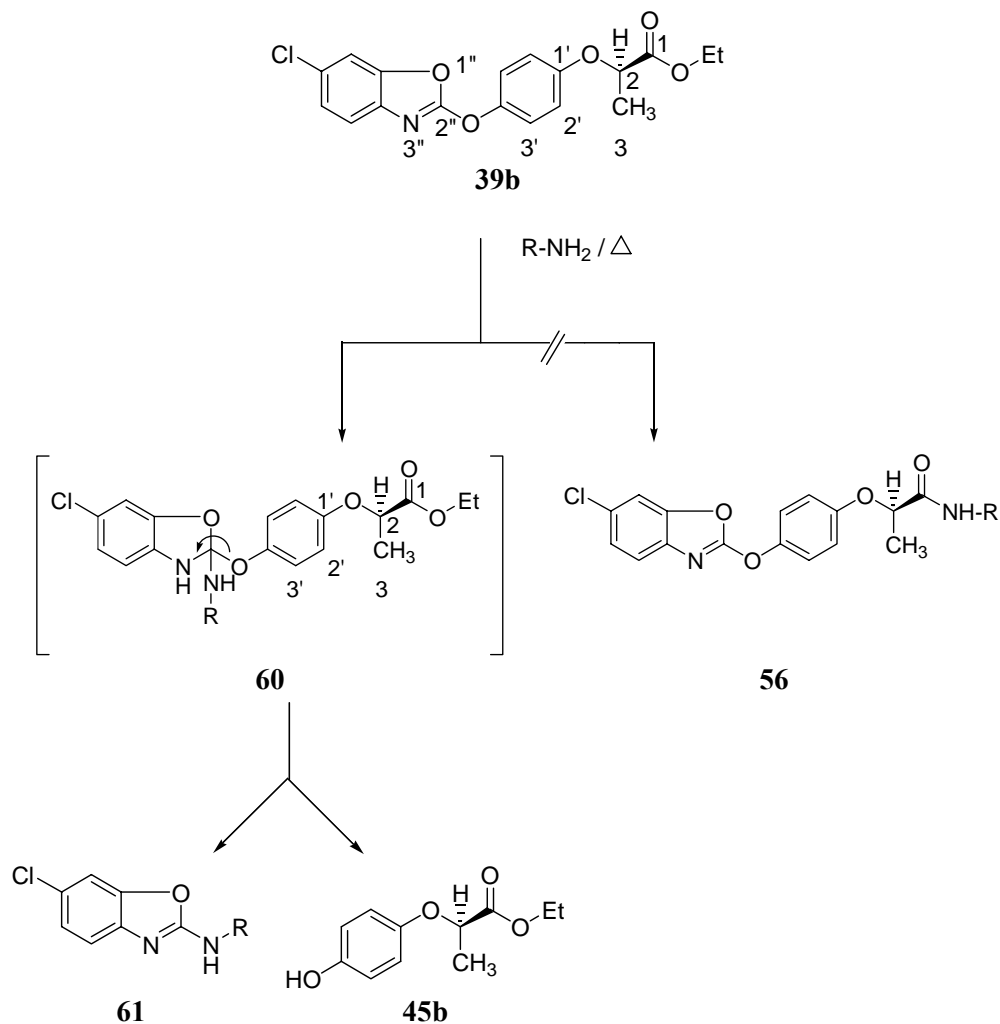
Másik megközelítés szerint az **56** amidokat megkíséreltük az etil-R-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionát (**R-(+)-39b**) (Fenoxaprop-P-etil) direkt amidálásával is megvalósítani. E vegyületet az irodalomban leírt⁷⁵ módon 2,6-diklórbenzoxazolból (**42**) kiindulva kétlépéses szintézissel (**45a** → **45c** + **42** → **39b**) nyertük. Tompa és munkatársai⁷⁶ szabadalma alapján az etil-R-(+)-2-[4-(5-trifluorometilpiridiloxi)-fenoxi]-propionát (**57**) alifás primer aminok (**54**) feleslegében melegítve racemizáció nélkül a megfelelő R-(+)-2-[4-(5-trifluorometilpiridiloxi)-fenoxi]-propionamidokká (**58**) alakíthatók.



Azt reméltük, hogy a Fenoxaprop-P-etil [**R-(+)-(39b)**] és a Quizalofop-etil [**R-(+)-(38)**] amidálása is hasonlóan megvalósítható.

A **38** és **39b** észter ezért ciklopropil-metilaminban (**54b**) melegítettük.

A **39b** észter reakció kromatográfiai követése azt mutatta, hogy a kiindulási anyag igen gyorsan átalakult, de nem egy, hanem két termék keletkezett. E vegyületeket feldolgozás után oszlopkromatográfiával izoláltuk és szerkezetüknek spektroszkópiai vizsgálatok (NMR, MS) kombinált alkalmazásával 2-ciklopropilamino-6-klórbenzoxazolként (**61a**), illetve etil-R-(+)-2-(4-hidroxifenoxi)-propionátként (**45b**) azonosítottuk.



Az átalakítás során tehát az történt, hogy a ciklopropilamin nem az észtercsoporttal reagált (**39b** \rightarrow **56**), hanem feltehetően a benzoxazol C-2''

szénatomjára történő addícióval a **60** típusu tetraédes intermedier keletkezett, amely a szén – oxigén kötés heterolitikus hasadása révén a 2-ciklopropilamino-6-klórbenzoxazol (**61b**) formájában stabilizálódott. A reakció alaposabb tanulmányozása megmutatta, hogy az átalakulás független az alifás primer amin szerkezetétől és már szobahőmérsékleten is gyakorlatilag kvantitatív hozammal elvégezhető.

E nem várt reakció elméleti háttérét CAChe-program⁷⁷ segítségével végzett semiempirikus kvantumkémiai számítások derítették fel. E számításokkal meghatároztuk ugyanis a kiindulási anyagunk (**39b**) töltéseloszlását, valamint a határmolekulapályák (HOMO – LUMO) energiakülönbségét. Ezen értékek, mint azt az 1. táblázat adatai mutatják, arról tanúskodnak, hogy a molekula C-2” szénatomja a legérzékenyebb nukleofil támadásokkal szemben.

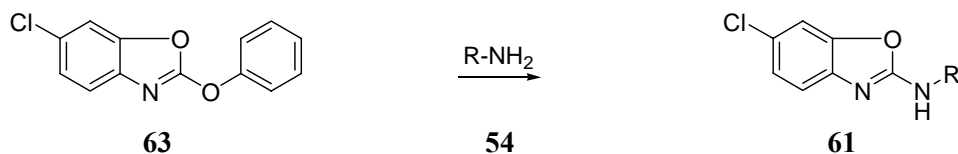
Ez a megfigyelés a 2-alkilamino-6-klórbenzoxazol származékok (**61**) egyszerű, új szintézisét tette lehetővé.

Szénatom	Nettó töltés	Nukleofil superdelocalizability
2”	0,1888	1,37260
1	0,3641	1,09021

1.táblázat A **39b** észter töltéseloszlás és határmolekulapálya értékei

2,6-Diklórbenzoxazolból (**42**) kiindulva fenollal (**62**) kálium-karbonát jelenlétében, acetonitrilben magas hozammal (86 %) a 2-fenoxi-6-klórbenzoxazol (**63**) nyerhető, amely megfelelő kiindulási anyagul szolgált az irodalomban eddig még le nem írt 2-alkilamino-6-klórbenzoxazol (**61**) származékok előállításához.

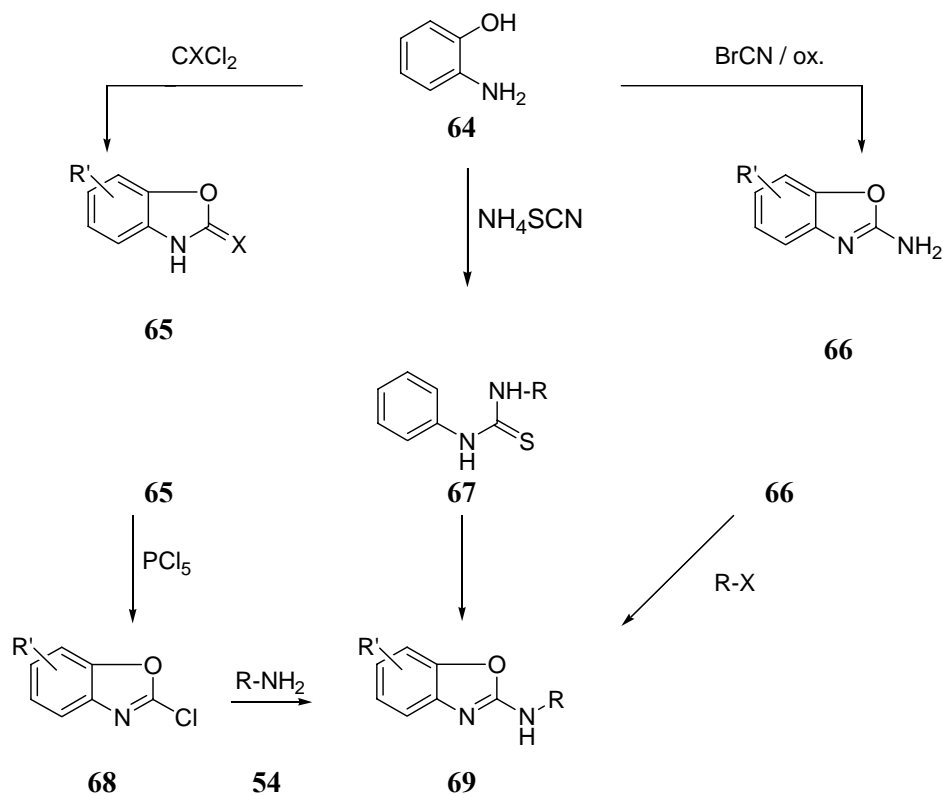
Azt találtuk ugyanis, hogy 2-fenoxi-6-klórbenzoxazolból (**63**) számított, vagy egy – két molfeleslegben vett alifás primer aminnal (**54**) a megfelelő 2-alkilamino-6-klórbenzoxazol (**61**) származékok nemcsak poláris aprotikus (acetonitril), dipoláris aprotikus (N,N-dimetilformamid) és poláris protikus (etanol) oldószerben szobahőmérsékleten nyerhetők jó termeléssel (87 – 92 %), hanem a megfelelő amint oldószerként alkalmazva már szobahőmérsékleten végzett néhány perces (1 – 20 perc) átalakításban is - mint azt a 2. táblázat adatai mutatják - közel kvantitatív hozammal és igen nagy tisztaságban előállíthatók.



61	R	Reakcióidő (perc)	Hozam (%)	HPLC tisztaság (%)
a	ciklopropil	3	93,5	99,8
b	ciklopropil-metil	1	96,4	-
c	3,4-metiléndioxibenzil	3	96,5	99,6
d	2-piridilmetil	1	98,3	100
e	3-piridilmetil	4	95,0	99,5
f	4-piridilmetil	20	98,3	99,7
g	allil	7	92,9	97,5
h	benzil	2	91,0	99,1
i	izopropil	9	90,9	99,7
j	butil	2	91,2	99,4

2. táblázat 2-alkilamino-6-klórbenzoxazolok előállítása

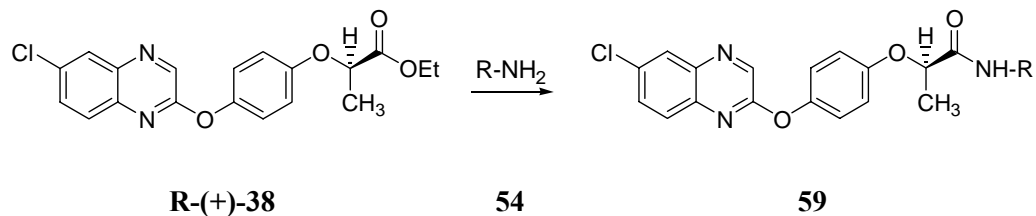
A 2-alkilaminobenzoxazolok (**61**) általunk felismert egyszerű előállításának jelentőségét az adja meg, hogy ilyen típusú heterociklusok igen széles spektrumú biológiai hatással (pl. fájdalomcsillapító, görcsoldó, gyulladáscsökkentő) rendelkeznek⁷⁸⁻⁸² és előállításuk az irodalom alapján^{83,84} megfelelően szubsztituált 2-aminofenolból (**64**) kiindulva a vázolt utakon történhet.



E szintézisutak⁸⁴ mellett, hogy igen toxikus reagenseket (pl. foszgén, tiofoszgén, bróncián, higany(II)-, vagy ólom(IV)oxid stb.) igényelnek, az alkalmazott primer amintól ($R-NH_2$) (**54**) erősen függő nyeredékkal (20 – 80 %) szolgáltatják a **69** célvegyületeket.

A **38** észtert szintén ciklopropil-metilaminban (**54b**) melegítettük és a reakció kromatográfiás követés 2 óra elteltével egy termék keletkezését mutatta, melyet feldolgozás és szerkezetének spektroszkópiás vizsgálata során **59b** anyagként azonosítottuk.

Az etil-2-[4-(6-klór-2-kinoxazoliloxi)-fenoxi]-propionát (**38**) amidálását hasonló körülmények között végeztük alifás primer aminokkal (**54**), mint a **39b** anyagunk esetében tettük.



Az amidálási reakció elméleti hátterét szintén a CAChe-program⁷⁷ segítségével végzett semiempirikus kvantumkémiai számítások szolgáltatták. Szintén meghatároztuk a kiindulási anyagunk [(**R-(+)-38**)] töltéseloszlását, valamint a határmolekulapályák (HOMO – LUMO) energiakülönbségét.

Szénatom	Nettó töltés	Nukleofil superdelocalizability
2''	0,075	1,16416
1	0,360	0,96026

Ezen értékek most arról tanúskodnak, hogy az **R-(+)-39b** molekula C-2''-es szénatom (0,1888) és az **R-(+)-38** molekula C-2''-es szénatom (0,075) töltéseloszlása között 1 nagyságrend különbség van. Így a **38** észter C-2''-es szénatomja kevésbé érzékeny nukleofil támadásra, és a reakció a C-1-es szénatomon játszódhat le, melyet kísérleteink is megerősítettek.

3.2. Farmakológiai vizsgálatok eredményei

3.2.1. 2-Alkilamino-6-klórbenzoxazol származékok görcsoldó és izomrelaxáns hatásának vizsgálata

A **61** vegyületeink görcsoldó (anticonvulsiv) és izomrelaxáns hatását egereken az ICN Hungaria Rt. (korábban Alkaloida Vegyészeti Gyár Rt.) Biológiai és Farmakológiai Osztályán vizsgálták.

A vegyületek görcsoldó hatásának mértékét 120 g / kg dózisban i.p. adott pentetrazollal kiváltott extenzor görcs⁸⁵ gátlásával illetve a forgórudas (rotating rod) teszten⁸⁶⁻⁸⁷ nyert adatokkal jellemezték. A vizsgálandó anyagokat 600 mg / kg dózisban 2 %-os karboximetilcellulóz (CMC) szuszpendálva 1 órával a pentetrazol adagolása előtt i.p. adták az állatoknak. A 30 percet túlélő állatok száma alapján a vegyületeink ED₅₀ értékét is meghatározták. Referens anyagként a Myoflexin[®]-t (5-klór-2(3H)-benzoxazon) használták. Ezen vizsgálati módszernél azt vizsgálták, hogy egy 30 mm átmérőjű 16 perc⁻¹ fordulatszámú rudon az egerek hány százaléka tud megkapaszkodni legalább 120 másodpercig. Mint az látható a (**61a**), (**61e**) és (**61i**) származékok görcsoldó hatása szignifikánsan erősebb, mint a referensként alkalmazott Myoflexin[®] készítményé.

Vizsgált anyag	Forgórudas teszt ^a (Rotating rod) (%)	Pentetrazol teszt ^b (%)
61a	98	100
61c	84	2
61d	53	15
61e	83	100
61f	76	67
61g	97	48
61h	66	1
61i	98	100
61j	68	50

a: 600 mg / kg dózis

b: 600 mg / kg dózis

E vegyületek görcsoldó hatását megvizsgálták elektroshockkal szemben is. Az anyagokat 100-, 300-, illetve 600 mg / kg dózisban adták *per os* az állatoknak (egerek) a kezelést megelőzően 1 órával. Az elektroshockot 100 Hz-es, 50 mA-es, 0,3 másodperc időtartamú váltóárammal hozták létre corneális elektródok alkalmazásával az egerek szemében. A kísérletben 30 – 40 g tömegű nőstény egereket használtak, referens anyagként karbamazepint alkalmaztak 100 mg / kg dózisban. Védőhatásnak a hátsó láb extenzor görcsének elmaradását tekintették.⁸⁵

Vizsgált anyag	Védés (%) ^a	Védés (%) ^b	Védés (%) ^c
61a	90	60	0
61e	100	60	0
61i	90	30	10
Karbamazepin	-	-	100

a: 600 mg / kg dózis esetén / b: 300 mg / kg dózis esetén / c: 100 mg / kg dózis

A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy mindhárom anyag csak magas dózisban hatásos, alacsonyabb dózisban a hatás jelentősen csökken, illetve megszűnik, elmaradva a referensként alkalmazott karbazepin hatásától.

3.2.2. R (+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid származékok herbicid hatásának vizsgálata.

Az R (+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid származékok (56) vizsgálatát Dr. Földesi Dezső Úr irányításával a Gyógynövénykutató Intézet Rt.-nál (Budakalász) végezték.

A vizsgálatokat üvegházi körülmények között, a Gyógynövénykutató Rt-ban kidolgozott I. jelű szkinrendszerben négy herbicidre érzékeny növényfajon (2 egyszikű, 2 kétszikű) végezték. A teszteléshez használt növényfajok a következők voltak:

- paradicsom (*Lycopersicum esculentum*)
- mustár (*Sinapis alba*)
- rozs (*Secale cereale*)
- kukorica (*Zea mays*)

Az alkalmazott segédanyagrendszerek összetétele:

„A” segédanyagrendszer	„B” segédanyagrendszer
5 % Symperonic NP8	10 % Symperonic NP8
2,5 % Fenilszulfonát CA	5 % Fenilszulfonát CA
92,5 % N-metil-pirrolidon	5 % DMF
	80 % Klórbenzol

A vegyületeket a preemergens kezeléseknél 2 és 0,5 kg / ha, a posztemergens kezeléseknél 1 és 0,25 kg / ha dózisban alkalmazták, kezeletlen kontroll mellett.

A vegyületek egységes, jó oldódása érdekében „A” és „B” jelzésű segédanyagrendszert használtak, melyeket a kezelése során a kísérleti vegyszerek nélkül, mint oldószer kontrollt alkalmaztak. A segédanyagok felhasználásával a vegyületekből törzsoldatot készítettek. A törzsoldatok és azok hígítását a vegyületek kipermetezése előtt közvetlenül készítették el. A hígítás során minden törzsoldat opálosodott, zavarosodott, kivétel az „A” oldószerben kijuttatott vegyületek voltak, melyek a kipermetezésig gyakorlatilag oldatban maradtak.

A növények vetését a posztemergens kezeléshez a kipermetezést megelőzően két héttel végezték, 160 cm² nevelőfelületű műanyag konténerben, melyet humuszban gazdag palántanevelő földdel töltöttek meg.

A vegyületeket preemergens vizsgálatokhoz a vetés után azonnal permetezték ki, illetve posztemergens vizsgálathoz a két hetes 2 – 4 lomblevelés fejlettségi állapotú

tesztnövényekre. A kezeléskor napos volt az idő, az üvegházban 25 – 28 °C hőmérséklettel.

A permetezés után 4 – 6 órával a 2%-os „B” jelzésű segédanyagban oldott vegyületekkel kezelt növényeken perzselés nyomokat észleltek. Ugyanezt tapasztalták a „B” segédanyag kontroll esetében is, tehát az 1 kg / ha dózisban alkalmazott vegyületekhez használt 5 % töménységű segédanyag vegyszer nélkül is károsított.

A segédanyag okozta károsítás a posztemergens kezeléseknél megnehezítette az értékelést. A preemergens kezelések semmiféle fitotoxikus hatást nem okoztak, ezért a növényeken megismételték a posztemergens kezelést. Az első alkalommal kijuttatott dózisokat (1 és 0,25 kg / ha) 0,5 kg / ha és 0,125 kg / ha dózisokkal is kiegészítették. A perzselés elkerülése érdekében az „A” segédanyagrendszerből csak 5 %-os törzsoldatot készítettek, valamint az előzőleg nem károsító „B” segédanyag rendszert alkalmazták. A második posztemergens kezeléskor az időjárás borús, az üvegházi hőmérséklet 20 – 22 °C volt.

A kezelések értékelése:

A preemergensen alkalmazott vegyületek, minthogy 2 és 0,5 kg / ha dózisban a tesztnövények kelését és növekedését nem befolyásolták, így humuszban gazdag palántanevelő földben herbicid hatásuk nincs.

Az első posztemergens permetezési sorozat objektív értékelését a „B” segédanyagrendszer perzselő hatása nem tette lehetővé, ezért amikor a tesztnövények a „B” segédanyag károsító hatását nagyrészt kinőtték, a vegyületek herbicid hatását ezután értékelték. A tesztnövényeken a károsítás viszonylag lassan fejlődött ki, általában a permetezés után 2 héttel volt először megfigyelhető. A tünetek a növények csökkent növekedési ütemében, levél sárgulásában, a levél és szár fonnyadásában, majd viszonylag gyors (4 – 5 nap) pusztulásában nyilvánultak meg. A „B” segédanyagrendszer mind az egy, mindpedig a kétszikű tesztnövények leveleit károsította. A növények a kezelés után 2 – 3 héttel ezt azonban kinőtték, új hajtást, leveleket fejlesztettek. Ilyen újránövekedés a referensként alkalmazott etil-(*R*)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionát (**39b**) esetében (dózis: 1 és 0,25 kg / ha) elmaradt. A vegyületeink közül az N-(3,4-metiléndioxi-benzil)-(*R*)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (**56c**) és az N-(allil)-(*R*)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (**56g**) bizonyult 1 kg / ha dózis esetén hatásosnak. A hatás a kukorica tesztnövény növekedés csökkenésében, levélsárgulásában, majd töből való kidőlésében jelentkezett.

A második posztemergens permetezési sorozatnál a kezelések utáni időszak időjárása lényegesen eltért az első kezelés utáni időszakétól. Az első kezelés utáni időszakban gyakran volt napsütés és így az üvegház hőmérséklete 25 – 30 °C-ra is felmelegedett. A második kezelést követő időben gyakorlatilag borús és hideg volt az időjárás, így az üvegházban az átlaghőmérséklet nem haladta meg a 20 – 22 °C-ot.

Feltételezhetően ez okozta, hogy a referensként alkalmazott **39b** az értékelési időszak végére csak 1 kg / ha dózisban a kukoricát károsította jelentősen. Az N-allil-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (**56g**) szintén hatásosnak bizonyult, de az N-(3,4-metiléndioxi-benzil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (**53c**) hatástalannak bizonyult.

4. Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások

A vegyületek olvadáspontját Kofler készülék segítségével határoztuk meg, és korrekció nélkül adtuk meg. A vékonyrétegekromatográfiás elválasztásokhoz Kiesegel 60 F₂₅₄ (Merck) vékonyréteget használtunk. A reakciók feldolgozása során a szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk. Az ¹H-NMR spektrumokat Varian Gemini 200 készüléken vették fel, oldószerként CDCl₃-t és DMSO-d₆[*]-ot, belső standardként TMS-t használtak. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm, míg a csatolási állandókat (J) Hz-ben adtuk meg. Az MS felvételek EI módban 70 eV-on VG TRIO-2 típusú tömegspektrométerrel készültek. A vegyületek forgatásait Perkin-Elmer 341. típusú polariméteren mértük, és a minták koncentrációit g / 100 mL egységben adtuk meg. A HPLC elválasztásokat Hewlett Packard 1082 és 1090 típusú készüléken végezték az alábbi HPLC-s kromatografálási körülmények között.

	A	B
Készülék	Hewlett Packard 1082	Hewlett Packard 1090
Kolonna	Hypersil MOS, 150 x 4.6 mm	Hypersil MOS, 100 x 4.6 mm
Eluens A	1000 ml 0,01 M KH ₂ PO ₄ 1 ml cc. H ₃ PO ₄ 100 ml CH ₃ OH	1000 ml 0,01 M KH ₂ PO ₄ 1 ml cc. H ₃ PO ₄ 100 ml CH ₃ OH
Eluens B	CH ₃ OH	CH ₃ OH
B %	70	75
Áramlási sebesség	1,5 ml / perc	0,5 ml / perc
Detektálás	240 nm	254 nm
Injektált térfogat	10 µl	2 µl

4.1. 2-(Szubsztituált)-amino-6-klórbenzoxazol származékok előállítás

2-(Ciklopropil)-amino-6-klórbenzoxazol (61a)

2-Fenoxi-6-klórbenzoxazolhoz (**63**) (1,50 g, 6,10 mmol) hozzáadtunk 3 mol-ekvivalens ciklopropilamint (**54a**) (1,30 ml, 18,30 mmol) és szobahőmérsékleten kevertettük, vékonyréteg-kromatográfiásan követtük. A reakcióelegyet kloroformmal extraháltuk (2 x 10 ml), a szerves fázist 0,5 M sósav oldattal (2 x 15 ml), majd 0,5 M nátrium-hidroxid oldattal (15 ml) mostuk. A szerves fázist vízzel mostuk (2 x 20 ml), magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, a kloroformot csökkentett nyomáson eltávolítottuk és 1,19 g **61a** terméket kaptunk (93,5 %).

Op.: 152 – 153 °C.

HPLC: 99,8 %

¹H-NMR: δ: 0,70 – 1,00 (m, 4H, CH-(CH₃)₂), 2,90 (m, 1H, -CH-(CH₃)₂), 5,70 (sz, 1H, -NH-), 7,10 – 7,40 (m, 3H, heteroaromás protonok)

MS (m/e %): 208 (M⁺, 90), 168 (35), 153 (11), 139 (45), 113 (16), 76 (46), 56 (43), 41 (60)

2-(Ciklopropilmetil)-amino-6-klórbenzoxazol (61b)

Reakcióidő: 1 perc

Hozam: 96,4 %

Op.: 138 – 139 °C

HPLC: 99,4 %

¹H-NMR[*]: δ: 0,20 – 0,30 (m, 2H, ciklopropil-CH₂), 0,40 – 0,50 (m, 2H, ciklopropil-CH₂), 1,10 (m, 1H, ciklopropil-CH), 3,20 (t, J = 6,30 Hz, 2H, NH-CH₂-) 7,10 (dd, J₁ = 8,30 Hz, J₂ = 1,90 Hz, 1H, H-5), 7,30 (d, J = 8,26 Hz, 1H, H-4), 7,50 (d, J = 1,80 Hz, 1H, H-7), 8,20 (t, J = 5,80 Hz, 1H, -NH-)

MS (m/e %): 222 (M⁺, 6), 181 (12), 168 (22), 76 (15), 63 (12)

6-Klór-2-(3,4-metiléndioxibenzil)-aminobenzoxazol (61c)

Reakcióidő: 3 perc

Hozam: 96,5 %

Op.: 149 – 150 °C

HPLC: 99,6 %

¹H-NMR: δ: 4,65 (d, J = 7,50 Hz, 2H, NH-CH₂), 5,30 (sz, 1H, NH-CH₂), 5,95 (s, 2H, O-CH₂-O), 6,75 – 6,90 (m, 3H, heteroaromás protonok), 7,10 – 7,30 (m, 3H, heteroaromás protonok)

MS (m/e %): 302 (M⁺, 7), 151 (90), 135 (100)

2-(2-Aminometil-piridil)-amino-6-klórbenzoxazol (61d)

Reakcióidő: 1 perc
Hozam: 98,3 %
Op.: 192 – 193 °C
HPLC: 100 %

¹H-NMR[*]: δ: 4,80 (d, J = 3,70 Hz, 2H, NH-CH₂), 6,60 (sz, 1H, NH-CH₂), 7,10 – 7,40 (m, 5H, heteroaromás + piridil protonok), 7,60 – 7,80 (m, 1H, piridil proton), 8,75 (m, 1H, piridil proton)

MS (m/e %): 259 (M⁺, 24), 93 (100), 79 (12), 65 (25)

2-(3-Aminometilpiridil)-amino-6-klórbenzoxazol (61e)

Reakcióidő: 4 perc
Hozam: 95,0 %
Op.: 147 – 148 °C
HPLC: 99,5 %

¹H-NMR[*]: δ: 4,55 (d, J = 2,50 Hz, 2H, NH-CH₂), 7,00 – 7,30 (m, 3H, heteroaromás + piridil protonok), 7,35 – 7,45 (m, 1H, piridil proton), 7,55 (m, 1H, piridil proton), 7,70 – 7,80 (m, 1H, heteroaromás proton) 8,60 (m, 1H, heteroaromás), 8,70 (m, 1H, piridil proton), 8,80 (sz, 1H, -NH-)

MS (m/e %): 259 (M⁺, 20), 242 (14), 92 (100), 65 (25)

2-(4-Aminometilpiridil)-amino-6-klórbenzoxazol (61f)

Reakcióidő: 20 perc
Hozam: 98,3 %
Op.: 140 – 141 °C
HPLC: 99,5 %

¹H-NMR: δ: 4,70 (s, 2H, NH-CH₂), 5,85 (sz, 1H, -NH-), 7,15 – 7,35 (m, 5H, heteroaromás + piridil protonok), 7,25 – 7,35 (m, 4H, piridil proton), 8,60 (m, 2H, piridil protonok)

MS (m/e %): 259 (M⁺, 67), 242 (12), 167 (28), 139 (30), 118 (14), 107 (15), 93 (100), 76 (22)

2-(Allil)-amino-6-klórbenzoxazol (61g)

Reakcióidő: 7 perc
Hozam: 92,9 %
Op.: 97 – 98 °C
HPLC: 97,5 %

¹H-NMR δ: 4,10 (m, 2H, NH-CH₂), 5,20 – 5,40 (m, 2H, allil-CH₂-), 5,60 (sz, 1H, -NH-), 5,90 – 6,10 (m, 1H, allil-CH), 7,10 – 7,30 (m, 3H, heteroaromás protonok)

MS (m/e %): 208 (M⁺, 100), 193 (17), 180 (30), 167 (59), 139 (82), 112 (17), 76 (50)

2-(Benzil)-amino-6-klórbenzoxazol (61h)

Reakcióidő: 2 perc
Hozam: 91,0 %
Op.: 132 – 133 °C
HPLC: 99,1 %

¹H-NMR [*]: δ: 4,50 (d, J = 6,23 Hz, 2H, NH-CH₂), 7,10 – 7,40 (m, 7H, heteroaromás + aromás protonok), 7,55 (d, J = 2,14 Hz, 1H, H-7), 8,65 (t, J = 6,42 Hz, 1H, NH-CH₂)

MS (m/e %): 258 (M⁺, 12), 91 (100), 65 (12)

2-(Izopropil)-amino-6-klórbenzoxazol (61i)

Reakcióidő: 9 perc
Hozam: 90,9 %
Op.: 113 – 114 °C
HPLC: 99,7 %

¹H-NMR: δ: 1,35 (d, J = 7,80 Hz, 6H, CH-(CH₃)), 3,95 – 4,15 (m, 1H, CH-(CH₃)), 4,90 (sz, 1H, NH-CH), 7,10 – 7,30 (m, 3H, heteroaromás protonok)

MS (m/e %): 210 (M⁺, 23), 168 (100), 113 (12), 76 (12), 41 (16)

2-(n-Butil)-amino-6-klórbenzoxazol (61j)

Reakcióidő: 2 perc
Hozam: 91,2 %
Op.: 83 – 84 °C
HPLC: 99,4 %

¹H-NMR: δ: 0,90 (t, J = 8,10 Hz, 3H, butil-CH₃), 1,30 – 1,50 (m, 2H, butil-CH₂), 1,60 – 1,70 (m, 2H, butil-CH₂), 3,45 (q, J = 6,90 Hz, 2H, NH-CH₂), 5,50 (sz, 1H, NH-CH₂), 7,10 – 7,30 (m, 3H, heteroaromás protonok)

MS (m/e %): 224 (M⁺, 35), 181 (45), 168 (100), 137 (21), 125 (22), 113 (12), 78 (10)

4.2. Optikailag aktív 2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionsav és származékai előállítása.

R-(+)-2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionsav (45a)

Nátrium-hidroxidot (70,4 g, 1,76 mol) feloldottuk vízben (300 ml) és ehhez az oldathoz kevertetés közben metil-(S)-(-)-2-klórpropionátot (**41b**) {[α]_d²⁰ = - 26 ± 2, Fluka, > 97 %} (196 g, 1,60 mol) csepegtettünk 40 °C-on. A metanolt csökkentett nyomáson lepároltuk, és (S)-(-)-2-klórpropionát nátrium sóit (**41k**) kaptunk vizes oldatban. Ezt a vizes oldatot szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 1 óra alatt csepegtettük NaOH (192 g, 4,8 mol), víz (275 ml), hidrokinon (**43**) (220 g, 2 mol)

elegyéhez, majd 5 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegy pH értékét pH = 6 állítottuk cc. HCl-al (290 ml), 10 %-os NaHCO₃ oldattal (3 x 100 ml), majd metil-izobutil-ketonnal (3 x 300 ml) extraháltuk. A vizes fázis pH értékét pH = 1 állítottuk cc. HCl-al (160 ml), majd metil-izobutil-ketonnal (3 x 300 ml) extraháltuk. Szárítás után (MgSO₄) az oldószert lepároltuk, a maradékot benzollal mostuk (500 ml), majd a benzolt lepároltuk. A maradékot (157,5 g) vízből átkristályosítottuk, és 141,3 g terméket kaptunk (48,5 %).

Reakcióidő: 5 óra
Hozam: 48,5 %
Op.: 148 – 149 °C
Irodalmi⁸⁸ Op.: 144 °C
[α]_D²⁵ = + 60,68 (1% aceton)
Irodalmi⁸⁹ [α]_D²⁵ = + 58,57 (1% aceton)

¹H-NMR: δ: 1,48 (d, J = 6,79 Hz, 3H, CH₃-CH-), 4,66 (q, J = 6,73 Hz, 1H, CH₃-CH), 6,66 – 6,76 (m, 4H, aromás protonok), 9,01 (br, 1H, HO-), 12,92 (br, 1H, COOH)

Metil-(R)-(+)-2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionát (45c)

(R)-(+)-2-[4-Hidroxi-fenoxi]-propionsavat (**45a**) (100 g) oldottunk metanolban (250 ml), hozzáadtunk cc. H₂SO₄-t (10 ml) és 3 órán keresztül 80 °C-on kevertettük. Az oldószert lepároltuk, majd toluolban oldottuk (30 ml), vízzel (3 x 50 ml), 5 %-os NaHCO₃ oldattal (3 x 50 ml), sós vízzel (3 x 50 ml) extraháltuk és szárítottuk. Az oldószert lepároltuk és 100,4 g **45c** terméket kaptunk (világos sárga olaj, 93,3 %).

Reakcióidő: 3 óra
Hozam: 93,3 %
Op.: olaj
[α]_D²⁵ = + 28,04 (1% CHCl₃)
Irodalmi⁹⁰ [α]_D²⁵ = + 27,50 (1% CHCl₃, ee. 97 %)

¹H-NMR: δ: 1,60 (d, J = 7,25 Hz, 3H, CH₃-CH-), 3,70 (s, 3H, CH₃-O-), 4,65 (q, J = 6,80 Hz, 1H, CH₃-CH-), 5,40 (s, 1H, HO-), 6,70 (m, 4H, aromás protonok)

Etil-(R)-(+)-2-(4-hidroxi-fenoxi)-propionát 48c

Hozam: 89,5 %
Op.: olaj
[α]_D²⁵ = + 42,6 (1% CHCl₃)
Irodalmi⁹¹ [α]_D²⁵ = + 44,80 (1,57 % CHCl₃, ee. 98 %)

¹H-NMR: δ: 1,25 (t, J = 7,10 Hz, 2H, CH₃-CH₂-), 1,60 (d, J = 7,10 Hz, 3H, CH₃-CH-), 4,20 (q, J = 7,00 Hz, 2H, CH₃-CH₂-), 4,65 (q, J = 6,80 Hz, 1H, CH₃-CH-), 6,75 (m, 4H, aromás protonok)

N-ciklopropil-(R)-(+)-(4-hidroxi-fenoxi)-propionamid (55a)

Metil-(R)-(+)-2-[4-hidroxi-fenoxi]-propionáthoz (45c) (11,76 g, 0,060 mol) amino-ciklopropánt (54a) (25 ml, 0,36 mol) adtunk és az amin forráspontján 8 órán keresztül a reakcióelegyet kevertettük. A reakcióelegy pH értékét 5 %-os NaOH oldattal pH = 8 értékre állítottuk, majd CHCl₃-ot (50 ml) adtunk a reakcióelegyhez és vízzel (50 ml) extraháltuk. A vizes fázis pH értékét 5 %-os HCl oldattal pH = 6 értékre állítottuk, CHCl₃-al (50 ml) extraháltuk. A szerves fázist sós vízzel (30 ml) mostuk, szárítottuk, az oldószert vákuumban lepároltuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás után (hexán : aceton = 2:1) 10,70 g (84 %) fehér kristályos terméket kaptunk.

Reakcióidő: 8 óra

Hozam: 84,0 %

Op.: 97-98 °C

$[\alpha]_D^{25} = +15,9$ (1% CHCl₃)

¹H-NMR: δ: 0,43-0,53 (m, 4H, ciklopropil CH₂-protonok), 0,73-0,85 (m, 4H, ciklopropil CH₂-protonok), 1,50 (d, J = 7,35 Hz, 3H, -CH-CH₃), 2,65-2,80 (m, 1H, ciklopropil CH-proton), 4,52 (q, J = 7,76 Hz, CH₃-CH-), 6,61-6,86 (m, 6H, aromás protonok, NH-, HO-)

N-(ciklopropilmetil)-(R)-(+)-(4-hidroxi-fenoxi)-propionamid (55b)

Reakcióidő: 10 óra

Hozam: 78 %

Op.: 82 – 83 °C

$[\alpha]_D^{25} = +15,4$ (1% MeOH)

¹H-NMR: δ: 0,13-0,23 (m, 2H, ciklopropil CH₂-protonok), 0,42-0,54 (m, 2H, ciklopropil CH₂-protonok), 0,82-1,03 (m, 1H, ciklopropil CH-proton), 1,55 (d, J = 8,10 Hz, 3H, CH₃-CH-), 3,11-3,21 (dd, J = 6,80 Hz, 2H, -CH₂-ciklopropil), 4,55 (q, J = 7,60 Hz, 1H, CH₃-CH-), 6,62 (s, 1H, HO-), 6,70 (br, 1H, -NH-), 6,80 (s, 4H, aromás protonok)

R-(+)-(4-hidroxi-fenoxi)-N-(3,4-metiléndioxi-benzil)-propionamid (55c)

Reakcióidő: 5 óra

Hozam: 87 %

Op.: 78 – 79 °C

$[\alpha]_D^{25} = +23,0$ (1% CHCl₃)

¹H-NMR: δ: 1,55 (d, J= 7,45 Hz, 3H, -CH₃-CH-), 4,35 (d, J= 6,68 Hz, 2H, -NH-CH₂-Ar), 4,60 (q, J= 7,78 Hz, 1H, CH₃-CH-), 5,93 (s, 2H, O-CH₂-O-), 6,60-6,77 (m, 7H, aromás-H), 6,81 (sz, 1H, NH), 7,36 (s, 1H, HO-)

N-(2-aminometilpiridil)-(R)-(+)-(4-hidroxi-fenoxi)-propionamid (55d)**Reakcióidő:** 7,5 óra**Hozam:** 85 %**Op.:** 96 – 97 °C $[\alpha]_D^{25} = +23,1$ (1% CHCl₃)¹H-NMR: δ: 1,55 (d, J= 6,78, 3H, CH₃-CH-), 4,50-4,65 (m, 3H, CH₃-CH-, NH-CH₂-), 6,70 (s, 4H, aromás H), 7,20-7,25 (m, 3H, HO-, piridil H), 7,60-7,75 (m, 2H, NH-, piridil H), 8,50 (m, 1H, piridil H)**N-(3-aminometilpiridil)-(R)-(+)-(4-hidroxi-fenoxi)-propionamid (55e)****Reakcióidő:** 5,5 óra**Hozam:** 72,0 %**Op.:** 141 – 142 °C $[\alpha]_D^{25} = +15,9$ (1% CHCl₃)¹H-NMR [*]: δ: 1,45 (d, J= 6,20 Hz, 3H, CH₃-CH-), 4,30 (d, J = 7,35 Hz, 2H, -CH₂-piridil), 4,60 (q, J = 7,36 Hz, 1H, -CH-CH₃), 6,60-6,80 (m, 4H, aromás H), 7,10 (m, 2H, piridil H), 8,40 (m, 2H, piridil H), 8,65 (br, 1H, -NH-), 9,05 (s, 1H, HO).**N-(4-aminometilpiridil)-(R)-(+)-(4-hidroxi-fenoxi)-propionamid (55f)****Reakcióidő:** 3,5 óra**Hozam:** 81,0 %**Op.:** 191 – 192 °C $[\alpha]_D^{25} = +14,2$ (1% MeOH)¹H-NMR [*]: δ: 1,44 (d, J= 6,80 Hz, 3H, CH₃-CH-), 4,29 (m, 2H, -CH₂-piridil), 4,62 (q, J = 7,06 Hz, 1H, -CH-CH₃), 6,63-6,84 (m, 4H, aromás H), 7,09 (d, J = 7,40 Hz, 2H, piridil H), 8,42 (d, J = 7,25, 2H, piridil H), 8,67 (t, J = 7,35, 1H, -NH-), 9,07 (s, 1H, HO).**N-(allil)-(R)-(+)-(4-hidroxi-fenoxi)-propionamid (55g)****Reakcióidő:** 10 óra**Hozam:** 76,0 %**Op.:** 135 – 136 °C $[\alpha]_D^{25} = +13,48$ (1% MeOH)¹H-NMR [*]: δ: 1,35 (d, J= 6,86 Hz, 3H, -CH₃-CH-), 3,70 (m, 2H, NH-CH₂), 4,55 (q, J= 7,10 Hz, 1H, CH₃-CH), 5,00-5,1 (m, 2H, CH₂-CH), 5,65-5,85 (m, 1H, CH₂-CH=CH), 6,60-6,80 (m, 4H, aromás-H), 8,15 (br, 1H, -NH-CH₂-), 9,00 (s, 1H, HO-)

N-(benzil)-(R)-(+)-(4-hidroxi-fenoxi)-propionamid (55h)**Reakcióidő:** 4 óra**Hozam:** 94,2 %**Op.:** olaj $[\alpha]_D^{25} = +17,9$ (1% CHCl₃)**¹H-NMR:** δ: 1,55 (d, J= 7,55 Hz, 3H, CH₃-CH-), 4,48 (d, J= 7,50 Hz, 2H, -CH₂), 4,60 (q, J= 7,78 Hz, 1H, CH₃-CH), 6,45 (sz, 1H, HO-), 6,76 (s, 1H, 4H, aromás-H), 6,90 (br, 1H, -NH-CH₂-), 7,15-7,35 (m, 5H, benzil aromás-H)**N-(izopropil)-(R)-(+)-(4-hidroxi-fenoxi)-propionamid (55i)****Reakcióidő:** 6 óra**Hozam:** 84 %**Op.:** 117 - 118 °C $[\alpha]_D^{25} = +21,30$ (1% CHCl₃)**¹H-NMR:** δ: 1,09 (d, J= 8,08 Hz, 3H, CH(CH₃)CH₃), 1,18 (d, J= 8,10 Hz, 3H, CH(CH₃)CH₃), 1,52 (d, J= 7,25 Hz, 3H, CH₃-CH-), 4,00-4,20 (m, 1H, CH(CH₃)CH₃), 4,50 (q, J= 7,65 Hz, 1H, CH₃-CH), 6,38 (br, 1H, -NH-CH-), 6,48 (sz, 1H, HO-), 6,77 (m, 4H, aromás-H)**N-(n-butil)-(R)-(+)-(4-hidroxi-fenoxi)-propionamid (55j)****Reakcióidő:** 2 óra**Hozam:** 87 %**Op.:** 137- 138 °C $[\alpha]_D^{25} = +10,5$ (1% CHCl₃)**¹H-NMR:** δ: 0,88 (t, J= 8,16 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₃), 1,17-1,35 (m, 2H, butil-CH₂), 1,38-1,56 (m, 4H, butil-CH₂), 1,52 (d, J= 7,76 Hz, 3H, CH₃-CH-), 3,29 (q, J= 7,12 Hz, 2H, NH-CH₂), 4,53 (q, J= 7,35 Hz, 1H, CH₃-CH), 6,64 (br, 1H, -NH-CH-), 6,70-6,85 (m, 4H, aromás-H), 7,25 (sz, 1H, HO-)**2,6-Diklórbenzoxazol (42) előállítása**

Orto-diklórbenzolhoz (250 ml) hozzáadtunk foszforpentakloridot (156,18 g, 0,75 mol), majd 160 °C-ra melegítettük. Ehhez az oldathoz 60 perc alatt kis részletekben 6-klórbenzoxazol-2-on-t (42,37 g, 0,25 mol) adtunk, minden részlet beadása során erős sósav képződést figyelhetünk meg. A 6-klórbenzoxazol-2-on beadása után további 15 percig 160 °C-on kevertetettük a reakció elegyet, majd 0 °C-ra hűtöttük. Ekkor a feleslegben alkalmazott PCl₅ kivált a reakcióelegyből, melyet üvegszűrőn kiszűrtünk és kevés hideg o-diklórbenzollal mostuk. A 2,6-diklórbenzoxazolt (42) vákumdesztillálással nyertük 110 °C-on 13 torr nyomáson (33,84 g, 72 % hozam).

Op.: (Irodalmi adat⁷⁴) 49 - 50 °C (48 - 49 °C)
Irodalmi GC⁷⁴: 99,7 %.

4.3. Optikailag aktív 2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionsav származékok előállítása.

Metil-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionát (39c) előállítása

Metil-(R)-(+)-2-[4-hidroxi-fenoxi]-propionátot (45c) (4,00 g, 20,4 mmol) oldottunk acetonitrilben (50 ml) és hozzáadtunk kálium karbonátot (4,17 g, 30,2 mmol), majd 1 órán keresztül 80 °C-on kevertettük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük vissza és hozzáadtuk a 2,6-diklórbenzoxazolint (42) (4,00 g, 21,27 mmol).

A reakcióelegyet további két órán keresztül 80 °C-on kevertettük. A meleg reakcióelegyet szűrtük, majd a szűrletet szobahőmérsékletre hűtöttük. A szűrletből a (39c) termék állás közben kristályosodott, melyet kiszűrtünk. A nyersterméket etanolból átkristályosítottuk, és fehér kristályos terméket kaptunk (5,48 g, 83,0 %).

Reakcióidő: 2 óra
Hozam: 83,0 %
Op.: 97–98 °C
Irodalmi op⁹²: 97 °C
Irodalmi $[\alpha]_D^{25}$: + 43,3 (1, 6 % CHCl₃)

¹H-NMR: δ: 1,65 (d, J = 7,35 Hz, 3H, CH₃-CH), 3,80 (s, 3H, -O-CH₃), 4,75 (q, J = 6,90 Hz, 1H, -CH-CH₃), 6,95 (m, 2H, aromás protonok), 7,25 (dd, J₁ = 8,80 Hz, J₂ = 2,10 Hz, 1H, heteroaromás proton), 7,35 (dd, J₁ = 10,20 Hz, J₂ = 2,90 Hz, 2H, aromás H), 7,40 (d, J = 8,00 Hz, 1H, aromás H), 7,45 (d, J = 2,10 Hz, 1H heteroaromás H)

Etil-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionát (39b)

Reakcióidő: 3 óra
Hozam: 88 %
Op.: 84 – 85 °C
Irodalmi op⁹²: 82,5-83,5 °C
 $[\alpha]_D^{25}$: + 41,14, (1% CHCl₃)
Irodalmi $[\alpha]_D^{75}$: + 30,0, (1n CHCl₃)
HPLC 99,1 %

¹H-NMR: δ: 1,25 (t, J = 7,20 Hz, 3H, CH₃-CH₂-), 1,65 (d, J = 6,90 Hz, 3H, -CH-CH₃), 4,25 (q, J = 6,90 Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 4,75 (q, J = 6,95 Hz, 1H, -CH-CH₃), 6,90-7,00 (m, 2H, aromás H), 7,20 (dd, J₁ = 8,80 Hz, J₂ = 2,10 Hz, 1H, heteroaromás H), 7,20-7,40 (m, 5H, aromás H)

MS (m/e %): 361 (M⁺, 65), 288 (100), 261 (32), 182 (15), 140 (13), 119 (35), 91 (33),

N-(ciklopropil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (56a)

N-ciklopropil-(R)-(+)-2-[4-hidroxi-fenoxi]-propionamidot (**55a**) (7,51 g, 34 mmol) oldottunk acetonitrilben (50 ml) és hozzáadtuk a kálium karbonátot (6,95 g, 50,2 mmol), majd 1 órán keresztül 80 °C-on kevertettük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és 2,6-diklórbenzoxazol (42) (6,40 g, 34 mmol) adtunk a reakcióelegyhez, majd további két órán keresztül 80 °C-on kevertettük. A meleg reakcióelegyet szűrtük, a szűrletet szobahőmérsékletre hűtöttük. A szűrletből az **56a** termék állás közben kristályosodott, melyet kiszűrtünk. A nyersteget etanolból kristályosítottuk, és fehér kristályos terméket kaptunk (8,61 g, 68,0 %).

Reakcióidő: 2 óra
Hozam: 68,0 %
Op.: 188–189 °C
[α]_D²⁵ = + 13,36 (1% CHCl₃)
HPLC 98,5 %

¹H-NMR: δ: 0,40-0,90 (m, 4H, ciklopropil CH₂), 1,50-1,60 (d, J = 6,86 Hz, 3H, CH₃-CH), 2,65-2,80 (m, 1H, -CH-CH₃), 4,50-4,70 (q, J = 7,35 Hz, 1H, -CH-ciklopropil), 6,60-6,70 (br, 1H, -NH-), 6,90-7,00 (m, 2H, aromás H), 7,20-7,50 (m, 5H, heteroaromás + aromás H)

MS (m/e %): (M⁺, 8), 288 (20), 261 (20), 112 (95), 84 (100)

N-(ciklopropilmetil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (56b)

Reakcióidő: 1,5 óra
Hozam: 88 %
Op.: 157–158 °C
[α]_D²⁵ = + 13,60 (1% CHCl₃)
HPLC 98,3 %

¹H-NMR: δ: 0,10-0,60 (m, 4H, ciklopropil CH₂), 0,80-1,00 (m, 1H, ciklopropil-CH), 1,60 (d, J = 7,55 Hz, 3H, CH₃-CH), 3,10-3,20 (m, 2H, ciklopropil-CH₂), 4,50-4,70 (q, J = 7,55 Hz, 1H, -CH-CH₃), 6,50 (br, 1H, -NH-), 6,90-7,10 (m, 2H, aromás H), 7,20-7,50 (m, 5H, heteroaromás + aromás H)

MS (m/e %): 386 (M⁺, 10), 288 (18), 261 (18), 126 (52), 98 (42), 55 (100)

N-(3,4-metiléndioxibenzil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (56c)

Reakcióidő: 10 óra
Hozam: 67 %
Op.: 158–159 °C

$[\alpha]_D^{25} = + 50,87$ (1% CHCl₃)

HPLC 99,2 %

¹H-NMR: δ: 1,55 (d, J = 7,45 Hz, 3H, -CH-CH₃), 4,37 (d, J = 6,68 Hz, 2H, -NH-CH₂-), 4,60-4,70 (q, J = 7,45 Hz, 1H, -CH-CH₃), 5,90 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 6,70 (br, 1H, -NH), 6,75-6,85 (m, 2H, aromás H), 6,90-7,00 (m, 5H, heteroaromás + aromás H)

MS (m/e %): 466 (M⁺, 10), 288 (10), 206 (85)

N-(2-aminometilpiridil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (56d)

Reakcióidő: 4 óra

Hozam: 88 %

Op.: 142 – 143 °C

$[\alpha]_D^{25} = + 38,90$ (1% CHCl₃)

HPLC 93,4 %

¹H-NMR: δ: 1,75 (d, J = 8,37 Hz, 3H, -CH₃-CH-), 4,55 (d, J = 6,65 Hz, 2H, -NH-CH₂-), 4,80 (q, J = 8,37 Hz, 1H, CH₃-CH-), 7,00-7,50 (m, 9H, heteroaromás + aromás-H), 7,60-7,70 (m, 2H, piridil H), 8,40-8,50 (m, 2H, piridil H)

MS (m/e %): 423 (M⁺, 5), 162 (33), 135 (100)

N-(3-aminometilpiridil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (56e)

Reakcióidő: 9 óra

Hozam: 62 %

Op.: 165 – 166 °C

$[\alpha]_D^{25} = + 32,0$ (1% CHCl₃)

HPLC 100 %

¹H-NMR: δ: 1,60 (d, J = 7,14 Hz, 3H, -CH₃-CH-), 4,40-4,60 (d, 2H, J = 6,70 Hz, 2H, NH-), 4,70-4,80 (q, J = 8,17 Hz, 1H, CH₃-CH-), 6,85(br, 1H, -NH-), 6,95 (m, 2H, aromás-H), 7,20-7,60 (m, 7H, hetero-, piridil-, aromás-H), 8,50 (m, 2H, piridil H)

MS (m/e %): (M⁺, 8), 315 (25), 288 (15), 261 (8), 92 (100)

N-(4-aminometilpiridil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (56f)

Reakcióidő: 3 óra

Hozam: 65 %

Op.: 154 – 155 °C

$[\alpha]_D^{25} = + 21,75$ (1% CHCl₃)

HPLC 100 %

¹H-NMR: : δ: 1,65 (d, J = 6,11, 3H, -CH₃-CH-), 4,50 (d, J = 6,97, 2H, -CH₂-piridil-), 4,70-4,85 (q, J = 9,30, 1H, CH₃-CH-), 6,90 (br, 1H, -NH-), 7,00-7,10 (m, 4H,

piridil-protonok, aromás protonok), 7,20-7,50 (m, 5H, hetero + aromás-protonok, piridil proton), 8,50 (m, 2H, piridil protonok).

MS (m/e %): (M^+ , 8), 315 (35), 288 (18), 261 (19), 120 (35), 92 (100)

N-(allil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (56g)

Reakcióidő: 7,5 óra

Hozam: 75 %

Op.: 137 – 138 °C

$[\alpha]_D^{25}$ = + 19,20 (1% $CHCl_3$)

HPLC 99,6 %

1H -NMR: δ : 1,60 (d, J = 8,60 Hz, 3H, CH_3 -CH-), 3,90-4,00 (m, 2H, - CH_2 -NH-), 4,70 (q, J = 8,55 Hz, 1H, CH_3 -CH-), 5,10-5,20 (m, 2H, allil- CH_2 -), 5,70-5,90 (m, 1H, allil-CH-), 6,50 (br, 1H, -NH-), 6,90-7,00 (m, 2H, aromás H), 7,20-7,50 (m, 5H, hetero + aromás H)

MS (m/e %): 361 (25), 287 (35), 210 (45), 137 (72), 110 (100)

N-(benzil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (56h)

Reakcióidő: 3 óra

Hozam: 72 %

Op.: 157 – 158 °C

$[\alpha]_D^{25}$ = + 42,73 (1% $CHCl_3$)

HPLC 96,7 %

1H -NMR: δ : 1,65 (d, J = 7,25 Hz, 3H, CH_3 -CH-), 4,40-4,60 (m, 2H, -NH- CH_2 -), 4,75 (q, J = 6,68 Hz, 1H, CH_3 -CH-), 6,75 (br, 1H, -NH-), 6,90-7,00 (m, 2H, aromás H), 7,20-7,40 (m, 10H, hetero + aromás H)

MS (m/e %): 347 (69), 288 (82), 261 (28), 91 (100)

N-(izopropil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (56i)

Reakcióidő: 5 óra

Hozam: 65 %

Op.: 152 – 153 °C

$[\alpha]_D^{25}$ = + 19,50 (1% $CHCl_3$)

HPLC 91,6 %

1H -NMR: δ : 1,10 (d, J = 8,30 Hz, 3H, CH_3 -CH-), 1,20 (d, J = 8,30 Hz, 3H, CH_3 -CH), 1,65 (d, J = 6,70 Hz, 3H, CH_3 -CH-), 4,00-4,20 (m, 1H, izopropil-CH-), 4,50-4,70 (q, J = 7,90 Hz, 1H, CH_3 -CH-), 6,20 (br, 1H, -NH-), 6,90-7,00 (m, 2H, aromás H), 7,20-7,50 (m, 5H, hetero + aromás H)

MS (m/e %): 374 (M^+ , 21), 288 (16), 169 (15), 114 (55), 86 (100)

N-(n-butil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (56j)

Reakcióidő: 3 óra
Hozam: 74 %
Op.: 137 – 138 °C
[α]_D²⁵ = + 8,35 (1% CHCl₃)
HPLC 93,1 %

¹H-NMR: δ : 0,90 (t, J = 6,95 Hz, 3H, butil-CH₃), 1,20-1,50 (m, 4H, butil-CH₂-), 1,60 (d, J = 6,85 Hz, 3H, CH₃-CH-), 3,20-3,35 (m, 2H, butil-CH₂-), 4,65 (q, J = 8,30 Hz, 1H, CH₃-CH-), 6,40 (br, 1H, -NH-), 6,90-7,00 (m, 2H, aromás H), 7,20-7,40 (m, 5H, hetero + aromás H)

MS (m/e %): 388 (M⁺, 15), 288 (15), 137 (40), 128 (62), 110 (35), 100 (100)

N-(2-aminometilpiridil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-kinoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (59d)

(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-kinoxazoliloxi)-fenoxi]-propionsav etilészterhez (**38**) (9,30 g, 25 mmol) hozzáadtunk 5 mol-ekvivalens 2-aminometilpiridintt (**54d**) (16,22 g, 15,15 ml, 0,15 mol) és az amin visszafolyás hőmérsékletén kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan (hexán – aceton 2:1) követtük, 14 óra után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és kloroformot (100 ml) adtunk hozzá. A reakcióelegyet 5%-os sósav oldattal (2 x 50 ml) extraháltuk, majd a szerves fázist sós vízzel mostuk, szárítottuk és szűrtük. A kloroformot csökkentett nyomáson eltávolítottuk és **59b** terméket kaptunk (9,17 g, 84,55 %). A nyersteget etanolból (100 ml) kristályosítottuk, fehér kristályos anyagot kaptunk (8,73 g, 80,50 %).

Reakcióidő: 14 óra
Hozam: 80,50 %
Op.: 145 – 146 °C
[α]_D²⁵ = + 42,90 (1% CHCl₃)
HPLC 99,8

¹H-NMR: δ : 1,66 (d, J = 6,75 Hz, 3H, CH₃-CH), 4,62 (d, J = 5,41 Hz, 2H, NH-CH₂), 4,78 (q, J = 6,79 Hz, 1H, CH₃-CH), 7,0-7,1 (m, 2H, aromás-H), 7,15-7,30 (m, 4H, heteroaromás-H), 7,55-7,70 (m, 4H, heteroaromás-, aromás-H), 8,05 (d, J = 2,12 Hz, 1H, kinoxazolil H-5), 8,54 (m, 1H, kinoxazolil H-6), 8,68 (s, 1H, kinoxazolil H-3)

N-(3-aminometilpiridil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-kinoxazoliloxi)-fenoxi]-

propionamid (59e)

Reakcióidő: 10 óra
Hozam: 97,60 %
Op.: 176 – 177 °C
[α]_D²⁵ = + 35,2 (1% CHCl₃)
HPLC 99,8

¹H-NMR: δ: 1,64 (d, J = 6,72 Hz, 3H, CH₃-CH), 4,53 (d, J = 6,23 Hz, 2H, NH-CH₂), 4,78 (q, J = 6,83 Hz, 1H, CH₃-CH), 6,95-7,05 (m, 3H, aromás-H), 7,15-7,25 (m, 2H, heteroaromás-H), 7,15-7,25 (m, 4H, heteroaromás-H), 7,50-7,70 (m, 4H, heteroaromás-H), 8,05 (d, J = 2,11 Hz, 1H, kinoxazolil H-5), 8,55-8,60 (m, 2H, aromás H), 8,68 (s, 1H, kinoxazolil H-3)

N-(4-aminometilpiridil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-kinoxazoliloxi)-fenoxi]-

propionamid (59f)

Reakcióidő: 7 óra
Hozam: 76,11 %
Op.: 185 – 186 °C
[α]_D²⁵ = + 23,03 (1% CHCl₃)
HPLC 99,9

¹H-NMR: δ: 1,67 (d, J = 6,75, 3H, CH₃-CH), 4,56 (d, J = 6,10 Hz), 2H, NH-CH₂), 4,80 (q, J = 6,72 Hz, 1H, CH₃-CH), 6,90-7,05 (m, 3H, aromás-H), 7,10-7,28 (m, 5H, heteroaromás-H), 7,55-7,65 (m, 2H, heteroaromás-H), 8,05 (d, J = 1,62 Hz, 1H, kinoxazolil H-5), 8,51-8,54 (m, 1H, kinoxazolil H-6), 8,70 (s, 1H, kinoxazolil H-3)

5. Összefoglalás

A Föld népességének gyors ütemű növekedése miatt napjainkban már az emberiség kétharmada él olyan körülmények között, hogy a már a napi egyszeri étkezése sem biztosított. A mikroorganizmusok és gyomnövények a mezőgazdasági termelést évente akár 35 %-al is képesek csökkenteni, amely szintén hozzájárul az élelmezési gondok fokozásához. Az 1970-es évek elejétől a szántóföldi kultúrákban elszaporodó, egyre nagyobb gondot okozó egyszikű gyomnövények mindinkább szükségessé tették az ellenük eredményesen alkalmazható olyan készítmények kifejlesztését, amelyek szelektívek, szisztematikusak, posztemergensen kijuttathatók, alacsony dózisban is hatékonyak, továbbá megfelelnek az egyre szigorodó környezetvédelmi, toxikológiai előírásoknak is.

A növényvédőszer-piaci elemzésekre és prognózisokra is támaszkodva célul tűztük ki új, egyszikű gyomnövények szelektív irtására alkalmas hatóanyagok kifejlesztését, melyhez modell-, illetve referencia molekulaként a fenoxaprop-P-etil szolgált.

Irodalmi módszerek alkalmazásával előállítottuk a referens R-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionsav etilésztert (**39b**). Kézenfekvőnek tűnt, hogy a célul kitűzött R-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (**56**) származékot a kiindulási **39b** észter származék amidálásával állítsuk elő. Megállapítottuk, hogy ezen az uton az **56** amidok előállítása nem lehetséges, mivel a benzoxazol C-2-es szénatomjának reakcióképessége nukleofil reagensekkel - alifás primer aminok – erősebb, mint az észter karbonil csoportja. Ezen a reakcióuton a reakcióban képződő **60** intermedier molekula hasadásával a 4-hidroxifenoxi-priopionsav etil észtert (**45b**) illetve 2-alkilamino-6-klórbenzoxazol (**61**) kaptuk. Ez a megfigyelésünk alapot szolgáltatott arra, hogy a biológiailag is fontos 2-alkilamino-6-klórbenzoxazol (**61**) előállítására egyszerű, könnyen és kiváló hozammal történő módszert dolgozzunk ki. Eljárásunk alkalmazásával 10 új, 2-alkilamino-6-klórbenzoxazol (**61**) származékot állítottunk elő kiváló hozammal és tisztaságban.

A cél **56** amidok előállítására így más reakcióutat kellett választanunk, mellyel sikerült előállítanunk 10 új, optikailag tiszta R-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (**56**) származékot.

Az optikailag tiszta **56** amidok előállításának kulcslépése volt egyrészt az etil-R-(+)-2-(4-hidroxifenoxi)-propionát (**45b**) előállítása hidrokinonból és optikailag tiszta Metil-S-(-)-2-klórpropionáttól, másrészt a **45b** anyagunk racemizációmentes amidálása. Az előállított **45b** észter optikai tisztaságáról nemcsak a nátrium-D

vonalan mért optikai forgatóképességének az irodalmi értékekkel történő összehasonlítása tanúskodott, hanem azt királis shift reagens – tris[3-(trifluorometilhidroximetilén)-D-camforat]europium (III), $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ jelenlétében felvett ^1H NMR szinképükkel is igazoltuk. Az R-(+)-**45** észterek racemizációmentes amidálását sikerült megvalósítanunk alifás primer aminok (**54**) 6-molekvivalens feleslegében végzett reakciójával, anélkül, hogy az α -helyzetű aktív hidrogén protonként lehasadt volna a molekuláról. A kapott új **55** amidok királis shift reagens [$\text{Eu}(\text{tfc})_3$] hozzáadása után végzett ^1H NMR mérése megmutatta, hogy az átalakulás során az optikai tisztaságot megőriztük.

Az új 2-alkilamino-6-klórbenzoxazol (**61**) származékok görcsoldó és izomrelaxáns hatását egereken az ICN Hungaria Rt Biológiai és Farmakológiai osztályán végezték. A vegyületek görcsoldó hatásának mértékét a pentetrazollal kiváltott extenzor görcsgátlásával illetve forgórudas teszten nyert adatokkal jellemezték. Referens anyagként Myoflexin[®]-t (5-klór-2(3H)-benzoxazon) használtak.

A vizsgálati eredmények alapján három anyag, a 2-ciklopropilamino-6-klórbenzoxazol (**61a**), 3,4-metiléndioxi-benzilamino-6-klórbenzoxazol (**61c**) és az izopropilamino-6-klórbenzoxazol (**61i**) származékok görcsoldó hatása szignifikánsan erősebbnek bizonyult, mint a referens anyagként használt Myoflexin[®]. E három anyag görcsoldó hatását vizsgálták elektroshockkal kiváltott görcsel szemben, referens anyagként karbamazepint alkalmaztak. A kapott eredmények alapján megállapítható volt, hogy mindhárom anyag csak magas dózisban (600 mg / kg) hatásos, alacsonyabb dózisban (300 mg / kg és 100 mg / kg) a hatás jelentősen csökken illetve megszűnik, elmaradva a referensként alkalmazott karbamazepin hatásától.

Az R-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid származékok (**56**) biológiai vizsgálatát a Gyógynövénykutató Intézet Rt, Budakalász dolgozói végezték. A tesztelést pre-, illetve postemergens hatásirányban 4 növényfajon (paradicsom, mustár, rozs és kukorica) végezték.

A vizsgálat eredmények alapján a preemergensen alkalmazott **56** vegyületek 2 és 0,5 kg / ha dózisban a tesztnövények kelését és növekedését nem befolyásolták, így humuszban gazdag palántanevelő földben herbicid hatásuk nincs.

A posztemergens sorozat értékelése során látszott, a tesztnövényeken a károsítás viszonylag lassan fejlődött ki, általában a permetezés után 2 héttel volt először megfigyelhető. Vegyületeink közül az N-(3,4-metiléndioxibenzil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (**56c**) és az N-allil-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-

2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (**56g**) 1 kg / ha dózisban bizonyult hatásosnak a tesztnövényeken.

A második posztemergens permetezési sorozatnál a kezelések utáni időszak időjárása lényegesen eltért az első kezelés utáni időszakétól.

Az N-allil-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (**56g**) szintén hatásosnak bizonyult 1 kg / ha dózisban, míg az N-(3,4-metiléndioxibenzil)-(R)-(+)-2-[4-(6-klór-2-benzoxazoliloxi)-fenoxi]-propionamid (**56c**) most hatástalannak bizonyult.

6. Summary

The publication "Man and Hunger" of the Food and Agricultural Organisation of the United Nations reported that more than half the population of the Earth is in a state of famine. The situation is aggravated because food-shortage is greatest where increase in population is highest: in the countries of the third world.

According to reliable estimates, biotic factors, i. e. animal pests, microorganisms and weeds, diminish the yield of agricultural produce by 35 %. Even in the past, mankind could not accept a loss of 35 %, and will be able to afford it still less in the future. The saving of perishable agricultural produce is no longer an economic, but a fundamental humanitarian problem. During World War II plant physiological research, which began almost a century ago, led to the discovery of substances of immense practical importance – the hormone-type phenoxy herbicides. Phenoxyalkanoic acids, introduced in the middle of the 1940s, are even today the most important selective herbicides, manufactured and used in the largest quantity. Owing to their particular selectivity, their wide field of applicability and their economy, demand for this type of herbicide continues to increase.

Ethyl-[2-(4-6-chloro-2-benzoxazolyloxy)-phenoxy]-propionate (Fenoxaprop-ethyl) is one of the member of phenoxy-phenoxy acid derivative, which was discovered in the laboratories of the Hoechst AG in 1982. This postemergence herbicide was developed for the selective control of annual and perennial grass weeds in broad-leaved crops.

During our work we aimed to develop a new potential herbicide of the analogue of Fenoxaprop-ethyl. We choiced this molecule as a reference product. We planned to prepare the new R-(+)-[2-(4-6-chloro-2-benzoxazolyloxy)-phenoxy]-propionamide (**56**) via ethyl-[2-(4-6-chloro-2-benzoxazolyloxy)-phenoxy]-propionate (**39b**).

We reacted **39b** product with 6 molequivalent aliphatic primary amines (**54**) at the boiling point of the appropriate amines without using any solvents. We found that the target **56** products were not formed during this reaction but we got two other products. These products were identified by ¹H NMR as 2-alkylamino-6-chlorobenzoxazole (**61**) and ethyl-(4-hidroxy-phenoxy)-propionate (**45b**).

CAChe programme was used to find out the base of this unexpected result and this data showed, that the reactivity of the carbone C-2 of benzoxale unit is higher than the carbonyl atom of the the ester unit. The aliphatic primary amines attack the benzoxazole carbone to form the **60** product than this product is dissociate to form the **45b** and **61** products.

We proved that the target **56** products could not be produced this way but we found the very easy and efficient way to produce the biologically important **61** products. The target **56** amides were prepared another way. The key-move to get **56** amides was to prepare the optically active ethyl-(4-hydroxy-phenoxy)-propionate (**45b**) and (4-hydroxy-phenoxy)-propionamides (**55**).

Ethyl-(4-hydroxy-phenoxy)-propionate (**45b**) was prepared by the reaction of hydroquinone with optically active methyl-(S)-(-)-2-chloropropionate. The optical purity of **45b** was proved by ¹H NMR spectroscopy using optically shift reagent (tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylene)-D-camphorato]europium (III), Eu(tfc)₃).

The biological test of the new 2-alkylamino-6-chlorobenzoxazole derivatives (**61**) was carried out at the Biological Department of ICN, Hungary Ltd.

The anticonvulsive activity of **61** products were measured by rotarod test. Reference was Myoflexin[®] (5-chloro-2(3H)-benzoxazole). It was found that the anticonvulsive activity of 2-cyclopropylamino-6-chlorobenzoxazole (**61a**), 3,4-methylenedioxy-benzylamino-6-chlorobenzoxazole (**61c**) and isopropylamino-6-chlorobenzoxazole (**61i**) was higher than the reference Myoflexin[®].

The activity of these products was measured by another test method, the maximal electroshock seizure (M.E.S.). The reference was carbamazepine.

All of the test products showed anticonvulsive activity at a dose of 600 mg per kg but were less active at a lower dose of 300 and no activity was detected at 100 mg per kg.

Biological test of the new prepared R-(+)-[2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy)-phenoxy]-propionamide (**56**) was done at „Gyógynövénykutató Intézet Rt”. The test plants were tomato, mustard, rye and corn.

It was found that the **56** products showed no activity in pre-emergence at a dose of 2 and 0.5 kg per ha.

The post-emergence testing showed that the N-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-(R)-(+)-2-[4-(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]-phenoxy]-propionamide (**56c**) and the N-allyl-(R)-(+)-2-[4-(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]-phenoxy]-propionamide (**56g**) had activity at a dose of 1 kg / ha. The second post-emergence testing was carried out at the worse weather condition but in spite of this the N-allyl-(R)-(+)-2-[4-(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]-phenoxy]-propionamide (**56g**) had also the activity at a dose of 1 kg / ha.

N-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-(R)-(+)-2-[4-(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]-phenoxy]-propionamide (**56c**) showed no activity in this condition.

7. Irodalomjegyzék

1. M. W. Goosey, Towards the rational design of crop protection agents., *Pestic. Sci.* **34(4)**, 313-320, (1992)
2. D. A. Evans, K. R. Lawson, Crop protection chemicals- research and development perspectives and opportunities., *Pestic. Outlook.* **3(2)**, 10-17, (1992)
3. N. N. Melnikov, In: Chemistry of pesticides, Eds: F. A. Gunther, J. D. Gunther, Springer, New York, Heidelberg, Berlin, 408 (1971)
4. S. Truchlik, K. Dulak, K. KarolM. Frantisek, M. Paldan, S. Pasko, Preparation of (4-chloro-2-methylphenoxy)alkanoic acids by chlorination of (2-methylphenoxy)alkanoic acids, CS 269031 szabadalom,(1990), 6 pp. 19900831 Patent written in Slovak. Application: CS 88-5587 19880812.
5. C. L. Hammer, H. B. Tukey, The herbicidal action of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid on bindweed, *Science*, N. Y., 100, 154-155, (1944)
6. A. Galat, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3890, (1952)
7. H. Burström, B. Sjöberg, B. A. M. Hansen, The plant-growth activity of phenoxythioacetic acids., *Acta Agr. Scand.*, **6**, 155-177, (1956)
8. L. C. Luckwill, C. P. Lloyd-Jones, Metabolism of plant growth regulators. I. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in leaves of red and black currant, *Ann. Appl. Biol.*, **48**, 613-625, (1960)
9. C. H. Fawcett, D. J. Osborne, R. L. Wain, R. D. Walker, Plant growth-regulating substances. VI. Side-chain structure in relation to growth-regulating activity in the aryloxyalkylcarboxylic acids, *Ann. Appl. Biol.*, **40**, 232-243, (1953)
10. G. B. Lush, E. L. Leafe, *Proc. 3rd Brit. Weed Control Conf., Brighton*, 625, (1956)
11. E. L. Leafe, Metabolism and selectivity of plant-growth regulator herbicides, *Nature (London)*, **193**, 485-486, (1962)
12. B. Stevenson, L. Brooks, *Brit. Pat.* 822,199, (1959)
13. P. W. Zimmermann, A. E. Hitchcock, Substances effective for increasing fruit set and inducing seedless, *Proc. Am. Soc. Hort. Sci.*, **45**, 353, (1944)
14. M. E. Synerholm, P. W. Zimmermann, *Contrib. Boyce Thompson Inst.*, **45**, 369-361, (1947)
15. G. A. Buchanan, *Res. Rep. South. Weed Control Conf.*, **20**, 57, (1967)

16. M. E. Synerholm, P. W. Zimmermann, *Contr. Boyce Thompson Inst.*, **14**, 369, (1947)
17. J. Sachs, *Arb. Bot. Inst., Würzburg*, **2**, 452, (1880)
18. F. W. Went, *Rec. Trav. Bot. Nederland*, **25**, 1, (1928)
19. F. Kögl, A. J. Haagen-Smit, H. Erxleben, Plant-growth substances. XI: A new auxin („hetero-auxin“) from urine, *Z. Physiol. Chem.*, **228**, 90-103, (1934)
20. F. Kögl, D. G. F. R. Kostermans, Plantw-growth substances. XVI: The constitution-specificity of heteroauxin., *Z. Physiol. Chem.*, **235**, 201-216, (1935)
21. P. W. Zimmermann, F. Wilcoxon, *Contr. Boyce Thompson Inst.*, **7**, 209, (1935)
22. P. S. Nutman, H. G. Thornton, J. H. Quastel, *Nature (London)*, **155**, 498, (1945)
23. R. L. Wain, In.: *Advances in Pest. Control Res.*, **Vol. III.**, Wiley – Interscience, New York, **203-305**, (1958)
24. H. Veldstra, Research on plant-growth substances. IV. Relation between chemical structure and physiological activity. 2. Contemplations on place and mechanism of the action of the growth substances, *Enzymologia*, **11**, 137-163, (1944)
25. J. B. Koepfli, K. V. Thimann, F. W. Went, Phytohormones: structure and physiological activity. I., *J. Biol. Chem.*, **122**, 763-780, (1938)
26. C. H. Fawcett, R. L. Wain, F. Wightman, Plant growth-regulating substances. VIII. The growth-promoting activity of certain aryloxy- and arylthiolkane-carboxylic acids., *Ann. Appl. Biol.*, **43**, 342-354, (1955)
27. D. J. Osborne, R. L. Wain, *Proc. 2nd Internat. Congr. Crop Protection, London*, 333, (1949)
28. R. L. Wain, Plant.growth substances, *Monograph*, **No. 2**, Royal Inst. Chem. London., 16, (1953)
29. C. H. Fawcett, R. C. Seeley, H. F. Taylor, R. L. Wing, F. Wightman, *Nature (London)*, **176**, 1026, (1955)
30. F. Kögl, B. Z. Verkaaik, *Z. Physiol. Chem.*, **280**, 167, (1944)
31. K. V. Thimann, Planth growth substances, *Univ. Wisconsin Press, Madison*, 21, (1951)
32. B. Aberg, In: The chemistry and mode of action of plant growth substances. *Proceeding of a symposium held at Wye College (University of London)*. Eds: R. L. Wain, F. Wightman, Butterworth Science Publications, London, 93, (1956)
33. M. S. Smith, R. L. Wain, *Proc. Roy. Soc. (London)*, **B139**, 118, (1951)
34. E. J. Ariens, Stereospecificity of bioactive agents. In: Stereoselectivity of

- pesticides; *Biological and chemical problems*. Eds: E. J. Ariens, J. J. S. van Rensen, W. Welling, Elsevier, Amsterdam, 39-108 (1988)
35. T. Haga, K. Fujikawa, N. Sakashita, R. Nishiyama, Development of a New Herbicide, Fluazifop-butyl. *J. Pesticide Sci.* **12(2)**, 311 – 325, (1987)
 36. G. Sakata, K. Makino, Y. Kawamura, Y. Ura, T. Ikai, *Proc. 10th Internat. Congr. Plant Prot. Brighton*, **Vol. 1.**, 315, (1983)
 37. H. Bieringer, G. Hörlein, R. Handte, P. Langelüddecke, *Proc. Brit. Crop Prot. Conf. – Weeds, Brighton*, **Vol. 1.**, 11, (1982)
 38. H. Köcher, H. M. Keller, K. Löttsch, E. Dorn, Q. Wink, Mode of action and metabolic fate of herbicide fenoxaprop-ethyl, HOE 3317, *Proc. Brit. Crop Prot. Conf. – Weeds, Brighton*, **Vol. 1.**, 341-347, (1982)
 39. K. Kühlein, J. Becherer, U. Kussmaul, Verfahren zur Herstellung von Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl- und Bezthiazolyloxyphenoxypropionsaure derivaten, *EP. 157.225 sz. szabadalom*, (CA 104: 68847c)
 40. U. Kussmaul, J. Becherer, R. Handte, R. Müller, Verfahren zur Herstellung heterocyclischer Phenylether, *DE. 3311285 sz. szabadalom*, (CA 102: 113474a)
 41. R. Handte, Heterocyclische phenylether und Verfahren zu ihrer Herstellung, *DE. 2738963 sz. szabadalom*, (CA 90: 186933t)
 42. R. Klaus, P. Kreienbühl, P. Schnurrenberger, J. Wenger, P. Winternitz, Synthesis of the New Graminicide Propaquizafop. In: *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals*, eds: D. R. Baker, J. G. Fenyes, W. K. Moberg, ACS Symposium Series No. 443., American Chemical Society, Washington, D. C. 226 – 235, (CA 114: 101943n)
 43. H. J. Nestler, G. Hörlein, R. Handte, H. Bieringer, F. Schwerdt, P. Langelüddecke, P. Frisch, Optically active herbicides, *GB. 2042503 sz. szabadalom*, (CA 95: 24528r)
 44. E. Varadaraj, K. G. Davenport, Preparation of ethyl-2-(4-(6-chloro-2-benzoxazolyl)phenoxy)propionate by a novel method, *EP. 334597 sz. szabadalom*, (CA 112: 178947h)
 45. M. S. Newmann, J. A. Cella, Studies on the monoalkylation of hydroquinone, *J. Org. Chem.*, **39(2)**, 214-215, (1974)
 46. K. Rehn, H. J. Nestler, Hydroxyphenoxy alkanecarboxylic acids, *DE. 3240805 sz. szabadalom*, (CA 101: 151579a)
 47. K. G. Watson, Process for the synthesis of phenoxyalkane derivatives, *PCT WO 82/00639. sz. szabadalom*, (CA 96: 217459y)

48. Y. L. Lin, J. L. Huang, C. S. Wu, H. G. Liu, D. Y. Yang, Design, synthesis, and evaluation of postulated transient intermediate and substrate analogues as inhibitors of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 1709 – 1713, (2002)
49. I. Hashiba, T. Nishikimi, S. Tsuchiya, Process for producing 2-(4-hydroxyphenoxy)propionate derivatives, *EP. 129034 sz. szabadalom*, (CA 102: 220554y)
50. E. W. Otterbacher, Preparation of hydroxyaromatic ethers, *US. 4528394 sz. szabadalom*, (CA 103: 160213v)
51. V. Elango, K. G. Davenport, Synthesis of 2-(4-hydroxyphenoxy)alkanoic acids, *EP. 334595 sz. szabadalom*, (CA 112: 138758r)
52. A. Mendoza, E. W. Otterbacher, Preparation of monoalkylated dihydroxybenzenes and novel compounds prepared thereby, *EP. 129851 sz. szabadalom*, (CA 103: 22265n)
53. P. A. Chaloner, Chirality and biological activity, *Brighton Crop Prot. Conf. – Weeds.* **2**. 697 – 706, (1989), (CA 112: 134323x)
54. H. P. Huff, B. Buettner, E. Ebert and P. Langelueddeke, HOE 046360 – the optical active isomer of fenoxaprop-ethyl for broad spectrum grass – weed control in dicotyledonous crops, *Brighton Crop Prot. Conf.-Weeds*, **2**, 717 – 722, (1989), (CA. 112: 173984h)
55. D. Cartwright, The synthesis, stability and biological activity of the enantiomers of pyridyloxyphenoxypropionates, *Brighton Crop Prot. Conf. – Weeds.* **2**. 707 – 716, (1989), (CA 112: 173983g)
56. E. J. Ariens, Stereospecificity of bioactive agents. In: *Stereoselectivity of Pesticides; Biological and Chemical problems*, Eds: J. J. S. van Rensen, W. Welling, Elsevier, Amsterdam. 39 – 108, (CA 109: 2466z)
57. Y. D. Hang, Direct fermentation of biomass to L-(+)-lactic acid by *Rhizopus oryzae*, *US. 4963486 sz. szabadalom*, (CA 114: 41060k)
58. J. Römbach, W. Loettel, P. Kleine, *Candida cylindracea* Lipase-katalysierte Hydrolyse von D,L-Milchsäure-n-butylester, *Wiss. Z. – Tech. Hochsch. Köthen.* **3.**, 18 – 25, (1992)
59. A. Saus, K. Zimmermann, O. Guertler, Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate, *Chem. - Ztg.* **115(9)**, 252 – 253, (1991), (CA 115: 279402u)
60. R. L. Augustine, S. K. Tanielyan, L. K. Doyle, Enantioselective heterogeneous catalysis I. A working model for the catalyst: modifier: substrate interactions in

- chiral pyruvate hydrogenations, *Tetrahedron: Asymmetry* **4(8)**, 1803 – 1827, (1993)
61. J. Crosby, Process for the preparation of the optical isomers of α -chloro (or bromo) propionic acid esters, *GB. 2055802 sz. szabadalom*, (CA 95: 149970k)
 62. T. Tokunaga, T. Kagawa, H. Watanabe, K. Tsuzuki, M. Ito, Optically active lactate, derivatives thereof and process of producing same, *EP. 383613 sz. szabadalom*, (1990)
 63. J. R. Desmurs, P. Metivier, G. Padilla, H. Rajoharison, Preparation d'esters d'acide-2-chloro-propionique, *EP. 380393 sz. szabadalom*, (CA 114: 142677x)
 64. M. Buchner, R. Estermann, H. Mayrhofer, G. Banko, Verfahren zur enzymatischen Hydrolyse eines Carbonsaure derivatives, *EP. 511526 sz. szabadalom*, (CA 118: 58237d)
 65. S. L. Matson, S. A. Wald, C. M. Zepp, D. R. Dodds, Method for membrane reactor resolution of stereoisomers, *US. 5077217 sz. szabadalom*, (CA 116: 172458k)
 66. J. Bodnár, L. Gubicza, L. P. Szabó, Enantiomeric separation of 2-chloropropionic acid by enzymatic esterification in organic solvents, *J. Mol. Catal.*, **61(3)**, 353 – 361, (1990), (CA 114: 42023n)
 67. G. Kirchner, M. P. Scollar, A. M. Klibanov, Resolution of racemic mixtures via lipase catalysis in organic solvents, *J. Am. Chem. Soc.*, **107(24)**, 7072 – 7076, (1985)
 68. K. Motosugi, N. Esaki, K. Soda, Enzymic preparation of D- and L-lactic acid from racemic 2-chloropropionic acid, *Biotechnol. Bioeng.*, **26(7)**, 805 – 806, (CA 101: 88798d)
 69. S. C. Taylor, S-2-chloropropanoic acid by biotransformation. *Oppor. Biotransform.* 170 – 176, (1990), (CA 114: 205480a)
 70. R. A. Sheldon, H. E. Schoemaker, J. Kamphuis, W. H. J. Boesten, E. M. Meijer, Enzymatic methods for the industrial synthesis of optically active compounds. In: *Stereoselectivity of Pesticides*; Biological and Chemical Problems. Eds: E. J. Ariens, J. J. S. van Rensen, W. Welling, Elsevier, Amsterdam, 109 – 451, (1988)
 71. M. J. Barton, J. P. Hamman, K. C. Fichter, G. J. Calton, Enzymatic resolution of (R,S)-2-(4-hydroxyphenoxy)propionic acid, *Enzyme Microb. Technol.*, **12**, 577 – 583, (1990)
 72. C. Dingler, W. Ladner, G. A. Krei, B. Cooper, B. Hauer, Preparation of (R)-2-

- (4-hydroxyphenoxy)propionic acid by biotransformation, *Pestic. Sci.*, **46**, 33 – 35, (1996)
73. O. Wink, U. Luley, Enantioselective transformation of the herbicides diclofop-methyl and fenoxaprop-ethyl in soils, *Pestic. Sci.*, **22**, 31 – 40, (1988)
 74. J. Becherer, R. Handte, H. J. Nestler, U. Kussmaul, 2-Chlorobenzoxazoles, *Ger. Offen. DE 3,333,417 szabadalom* (1985), (CA 103: 71305j)
 75. H. J. Nestler, G. Hörlein, R. Handte, H. Bieringer, F. Schwerdt, P. Langelüddeke, P. Frisch, Optically active herbicides, *GB. 2042503 sz. szabadalom*, (CA 95: 24528r)
 76. J. Tompa, F. Bartha, T. Tímár, Á. Veres, V. Galamb, É. Porkoláb, D. Miklós, Preparation of 2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate esters and amides as herbicides, *EP. 426491 sz. szabadalom*, (CA 115: 114363u)
 77. CAChe Ver. 3.2 (Oxford Molecular Ltd., 1999)
 78. S. Ünlü, H. Erdogan, R. Sunal, B. Gümüşel, Antiinflammatory activities of some 2-benzoxazolinone derivatives, *J. Fac. Pharm. Gazi.*, **9(2)**, 75 – 80, (1992)
 79. H. Ucar, K. van Derpoorten, S. Cacciaguerra, S. Spampinato, J. P. Stables, P. Depovere, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge, J. H. Poupaert, Synthesis and anticonvulsant activity of 2(3H)-benzoxazolone and 2(3H)-benzothiazolone derivatives, *J. Med. Chem.*, **41(7)**, 1138 –1145, (1998)
 80. M. Van der Graaff, N. P. E. Vermeulen, I. E. P. Crul. D. D. Breimer, Dose-dependent pharmacokinetics of zoxazolamine in the rat, *Drug Metab. Dispos.*, **14(3)**, 331 – 335, (1986)
 81. S. Sato, G. Levy, Kinetics of drug action in disease states XXXV. Effect of hypovolemia on the pharmacodynamics of zoxazolamine in rats, *J. Pharm. Sci.*, **78(9)**, 785 – 786, (1989)
 82. E. S. Lazer, C. K. Miao, H. C. Wong, R. Sorcek, D. M. Spero, A. Gilman, K. Pal, M. Behnke, A. G. Graham, J. M. Watrous, C. A. Homon, J. Nagel, A. Shah, Y. Guindon, P. R. Farina, J. Adams, Benzoxazolamines and benzothiazolamines: Potent, enantioselective inhibitors of leukotriene biosynthesis with a novel mechanism of action, *J. Med. Chem.*, **37(7)**, 913 – 923, (1994)
 83. R. J. Nachman, o-Hydroxyphenylureas. Intermediates in the use fusion synthesis 2-benzoxazolinone, *J. Heterocyclic. Chem.*, **20**, 1423-1425, (1983)
 84. J. W. Cornforth, Benzoxazoles and related systems, *Heterocyclic compounds. Vol. 5*, Five membered heterocycles containing two heteroatoms and their benzo

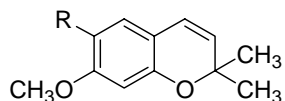
- derivatives, Ed: R. C. Elderfield, John Wiley & Sons, Inc., 418-451, (1957)
85. L. S. Goodman, M. S. Grewal, W. C. Brown and E. A. Swinyard, Comparison of maximal seizures evoked by pentylene-tetrazol (metrazol) and electroshock in mice, and their modification by anticonvulsants, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **108**, 168 – 176, (1953)
 86. W. J. Kinnard, Jr. and C. J. Carr, A preliminary procedure for the evaluation of central nervous system depressants, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **121**, 354 – 361, (1957)
 87. E. A. Swinyard, W. C. Brown and L. S. Goodman, Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **106**, 319 – 330, (1952)
 88. H. Sobotka, J. Austin, p-Hydroxyphenoxy aliphatic acids, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3813 – 3815, (1952)
 89. S. Someya, S. Koura, M. Ito, Y. Kitamura, H. Watanabe, K. Tsuzuki, Preparation of phenoxy propionic acid derivatives for use as herbicides, *Eur. Pat. Appl. EP 288,275 szabadalom* (1988), (CA 110: 154321g)
 90. M. Ito, S. Aman, T. Morooka, E. Watanabe, K. Tsuzuki, Preparation of tetrahydrofurfuryl phenoxypropionates as herbicides or intermediates therefor, *EP. 410758 sz. szabadalom*, (CA 115: 49380f)
 91. K. Makino, S. Akiyama, K. Fukuda, S. Gozyo, Process for preparing 2-(4-hydroxyphenoxy)-alkanoic acid compounds, *EP 180126 sz. szabadalom*, (CA 105: 97160z)
 92. R. Handte, G. Hörlein, H. Köcher, P. Langelüddecke, Herbicidal heterocyclic phenyl esters, *DE 2,640,730 sz. szabadalom*, (CA 88: 190816h)
 93. K. Sato, N. Yamazaki, Preparation of highly-pure 2-(4-hydroxyphenoxy)propionate esters as intermediates for herbicides, *JP. 63174952 sz. szabadalom*, (CA 109: 230565m)

II. O-heterociklusos vegyületek dezoxigenálása

1. Bevezetés

A rovarölő szerek rendszeres felhasználásának hátrányai és veszélyei már a hatvanas években jelentkeztek és az alaposabb vizsgálatok számos rovarölő szer jelentős toxicitását, karcinogén és mutagén hatását igazolták. Ezen okok, valamint a környezetvédelmi előírások szigorodása miatt a rovarölőszer kutatás alapelve gyökeresen átalakult: a kártevők kontrollja került ugyanis előtérbe a közvetlen elpusztításuk helyett.

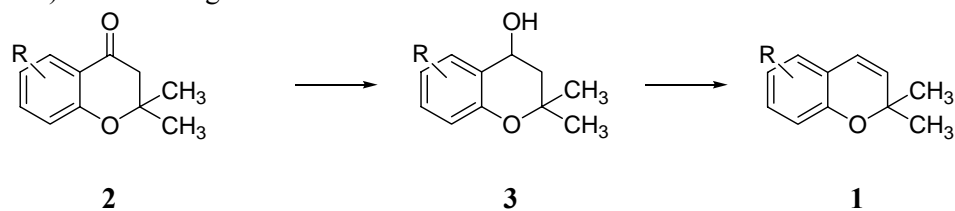
A hetvenes évek közepén Bowers és munkatársai^{1,2} közölték, hogy a kék bojtocskából (*Ageratum houstonianum*) két „bioaktív frakciót” izoláltak, amelyek néhány rovarfajnál (egyenes szárnyúak, poloskafélék, sáskák) fejlődési rendellenességet okoznak. Az extraktumok tisztítása és hatóanyaguk szerkezet-meghatározása során kiderült, hogy a rovarok lárváin az idő előtti átalakulást (precocious metamorphosis) okozó hatásért a 2,2-dimetil-7-metoxi-2H-kromén (Prekocén-1, **1a**, P-1) és a 2,2-dimetil-6,7-dimetoxi-2H-kromén (Prekocén-2, **1b**, P-2) felelős.



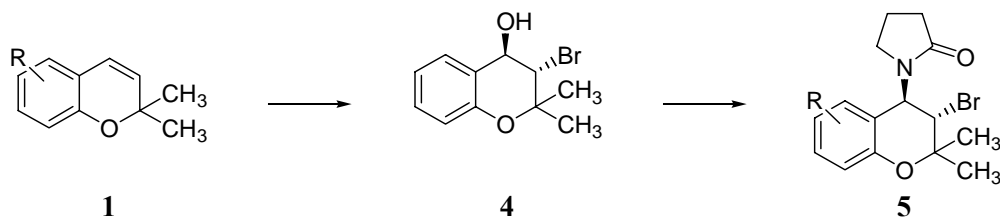
1a,b

1	a	b
R	H	CH ₃ O

E felismerést követően a hatás-szerkezet összefüggések vizsgálata kapcsán a hatás fokozása érdekében számos Prekocén analóg szintézisét valósították meg.³⁻¹² Az esetek nagy többségében ezen analógok szintézisét a megfelelő 2,2-dimetilkromán-4-on származékok (**2**) lítium-tetrahidrido-aluminátos (LiAlH₄) vagy nátrium-tetrahidrido-borátos (NaBH₄) redukcióját követő savkatalizált vízeliminációjával (**2** → **3** → **1**) oldották meg.



Említésre érdemes, hogy a 2,2-dimetilkromén származékok (**1**) szolgálták kiindulási anyagul az Evans és munkatársai¹³⁻¹⁵ által 1983-ban felismert új hatásmechanizmusú (kálium csatorna aktivátor) vérnyomáscsökkentő benzopirán-származékok (**5**), így például a Cromakalim (**5**) [R = 6-CN] szintéziséhez (**1** → **4** → **5**) is.



Míthogy a fentiek alapján tehát a két biológiailag is értékes vegyületcsalád szintetikusán a 2,2-dimetilkromán-4-on (**2**) származékok előállítására támaszkodik és a doktori munkám során különféle krománszármazékok előállításával is foglalkoztam, ezért dolgozatomban összefoglaltam e vegyületcsalád előállításának irodalmát.

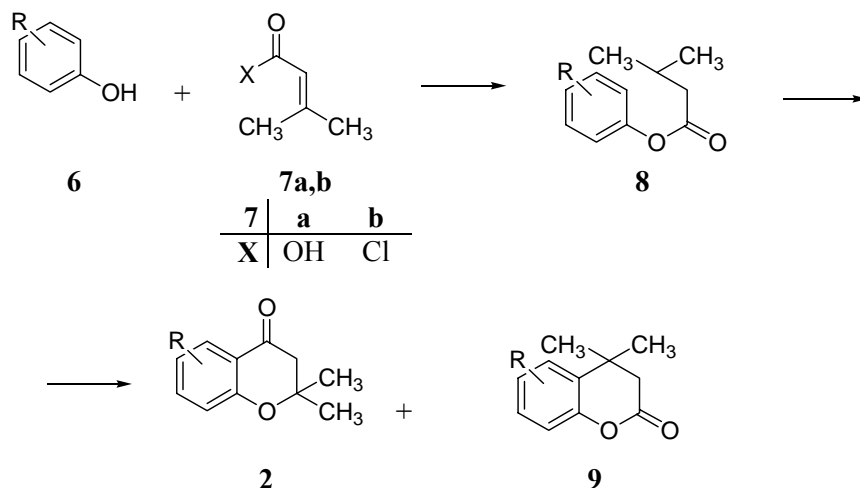
2. 2,2-Dimetilkromán-4-on származékok előállítása

A 2,2-dimetilkromán-4-onok (**2**) előállítására¹⁶ az irodalomban számos módszer ismert. Ezeket két nagy csoportba sorolhatjuk attól függően, hogy a 2,2-dimetilbenzopirán vázat közvetlenül különféle fenolszármazékból kiindulva alakítjuk ki, vagy más benzopirán-származékok módosításával állítjuk elő.

2.1. 2,2-Dimetilkromán-4-on származékok előállítása szubsztituált fenolok Friedel-Crafts típusú reakciójával

A szubsztituált fenolok (**6**) Friedel-Crafts típusú reakciója Lewis-savak jelenlétében [alumínium(III)-klorid, cink(II)-klorid, titán(IV)-klorid stb.] 3-metilbut-2-énsavval (**7a**) vagy 3-metilbut-2-énsav kloriddal (**7b**) az irodalom szerint a legáltalánosabban használt módszer a 2,2-dimetilkromán-4-onok (**2**) előállítására.¹⁷

Skraup^{18,19} és Beng¹⁸ kimutatták, hogy fenolból (**6a**, R = H) 3-metilbut-2-énsav kloriddal (**7b**) először a 3-metilbut-2-énsav-fenil észter (**8**, R = H) keletkezik cink(II)-klorid jelenlétében, amely Lewis-sav alkalmazása nélkül is hevítés hatására 2,2-dimetilkromán-4-onná (**2a**, R = H) ciklizálható.



Baker és munkatársai²⁰ fenolt (**6**, R = H) 3-metilbut-2-énsav kloriddal (**7b**) Lewis-sav nélkül hevítve 79 %-os hozammal preparálták a 3-metilbut-2-énsav fenil észtert (**8**), de ha a reakciót alumínium(III)-klorid jelenlétében végezték, akkor 45 %-os hozammal már a 2,2-dimetilkromán-4-on (**2a**) keletkezett. Cologne és Chambard²¹ megfigyelése szerint a 3-metilbut-2-énsav-fenil észterből (**8**) alumínium(III)-kloriddal szén-diszulfidban csak nyomokban keletkezik a 2,2-dimetilkromán-4-on (**2a**), főtermékként 67 %-os hozammal 3,4-dihidro-4,4-dimetilkumarin (**9**, R = H) izolálható.

Sebők és munkatársai^{22,23} részletesen vizsgálták a szubsztituált fenolok (**6**) reakcióját 3-metilbut-2-énsavval (**7a**) cink(II)-klorid / foszfor-oxiklorid és alumínium(III)-klorid / foszfor-oxiklorid rendszerben. Megállapították, hogy a 2,2-dimetilkromán-4-on (**2a**) képződését a kiindulási fenol szubsztituensei nagymértékben befolyásolják.

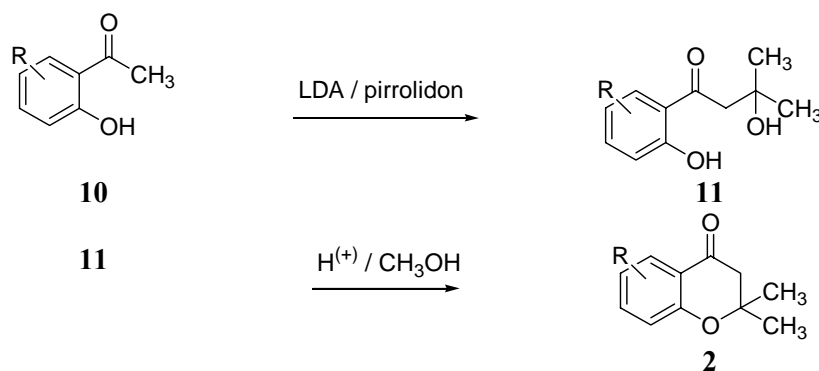
Kimutatták, hogy 3-metilbut-2-én savval (**7a**) történő Friedel-Crafts típusú reakció preparatív szempontból csak abban az esetben alkalmas 2,2-dimetilkromán-4-on (**2**) előállítására ha a kiindulási fenol vegyület rezorcin típusú.

Eltérő esetben bonyolult összetételű termékelegyeket kaptak, melyből a cél termék (**2**) nem – vagy csak nehezen volt izolálható. Megjegyzendő, hogy elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó fenolok esetén mind az alumínium(III)-klorid / foszfor-triklorid-oxid, mind pedig cink(II)-klorid / foszfor-triklorid-oxid rendszerben a megfelelő fenilészterek (**8**) keletkeznek főtermékként, azaz a gyűrűzárás (**8** → **2**) csak alacsony termeléssel valósítható meg.

2.2. 2,2-Dimetilkromán-4-on származékok előállítása

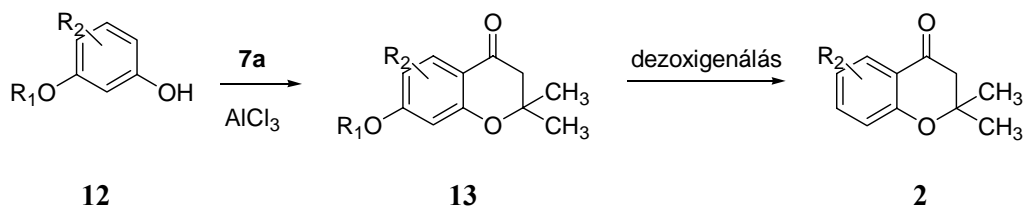
2-hidroxiacetofenon származékokból

A 2,2-dimetilkromán-4-on származékok (**2**) előállítása 2-hidroxiacetofenon származékokból (**10**) kiindulva is megvalósíthatók. Banerji és munkatársai²⁴⁻²⁶ 2-hidroxiacetofenon (**10**) származékokat reagáltatták acetonnal lítium-di(izopropil)-amid (LDA) jelenlétében, - 30 °C-on és a **11** β-ketol termékeket kapták meg, melyekből sósavas kezelés hatására metanolban a megfelelő **2** termékek képződtek. 2-Hidroxiacetofenonból (**10a**, R = H) 85 %-os hozammal 2,2-dimetilkromán-4-on származék (**2a**, R = H) képződött.



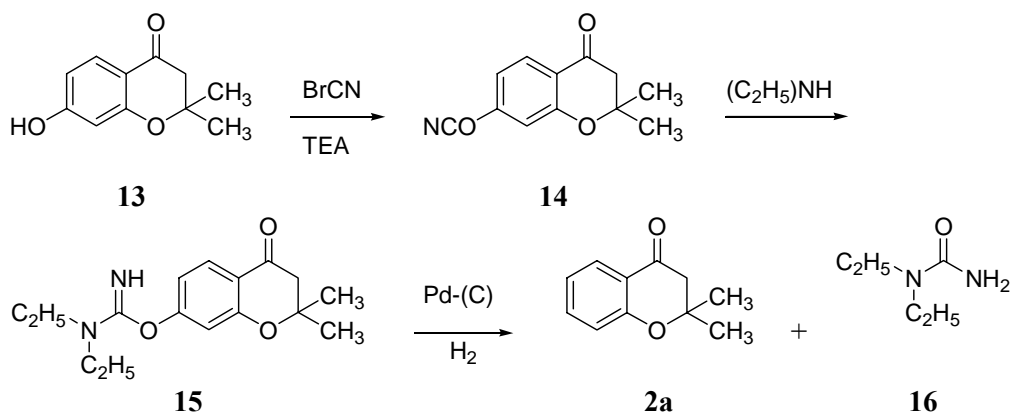
2.3. 2,2-Dimetilkromán-4-on előállítása 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on hidroxil csoportjának eltávolításával.

A 2.1. fejezetben utaltunk arra, hogy fenol és szubsztituált fenol származékainak Friedel-Crafts illetve Fries-átrendeződési reakcióit felhasználva jó hozammal a 2,2-dimetilkromán-4-on származékok (**2**) csak meta helyzetű elektronküldő hidroxil vagy alkoxi csoportot tartalmazó fenolokból (**12**, R₁ = H, vagy alkil) lehet előállítani. Így azonban minden esetben szubsztituált 7-hidroxi-, vagy 7-alkoxi-2,2-dimetilkromán-4-on származékok (**13**, R₁ = H, vagy alkil) keletkeznek. A hidroxil csoport eltávolításával azonban olyan 2,2-dimetilkromán-4-on (**2**) származékok is előállíthatók lennének, amelyek más úton nem -, vagy csak nagyon rossz hozammal nyerhetők. Az irodalomban számos módszer²⁷⁻³¹ ismeretes a fenolos hidroxil csoport eltávolítására. E módszereket kritikailag értékelve Sebők és munkatársai³² behatóan megvizsgálták, hogy miként alkalmazhatók a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (**13**, R₁, R₂ = H) esetében.



2.3.1. 7-Hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on hidroxil csoportjának eltávolítása izokarbamid származékának redukciójával

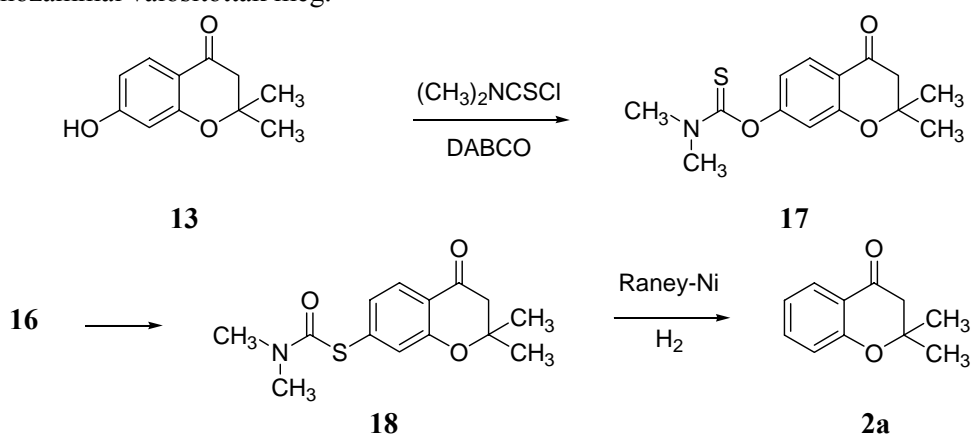
Vowinkel és Base³³ eljárását alkalmazva Sebők és munkatársai 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-ont (**13**) brómcianállal reagáltatták, trietilamin jelenlétében, vízmentes éterben, -5 °C-on és 98%-os hozammal a 7-cianáto-2,2-dimetilkromán-4-ont (**14**) nyerték. A szintézis következő lépésében e vegyületet dietil-aminnal reagáltatva közel kvantitatív hozammal a 7-(1,1-dietil-2-izokarbamido)-2,2-dimetilkromán-4-ont (**15**) kapták meg. E vegyületnek abszolút etanolban, 10 %-os palládium-szén katalizátor jelenlétében végzett redukciója 87 %-os termeléssel szolgáltatotta a 2,2-dimetilkromán-4-ont (**2a**).



A reakcióban N,N-dietilkarbamid (**16**) is képződik, ami savas mosással könnyen eltávolítható a reakcióelegyből.

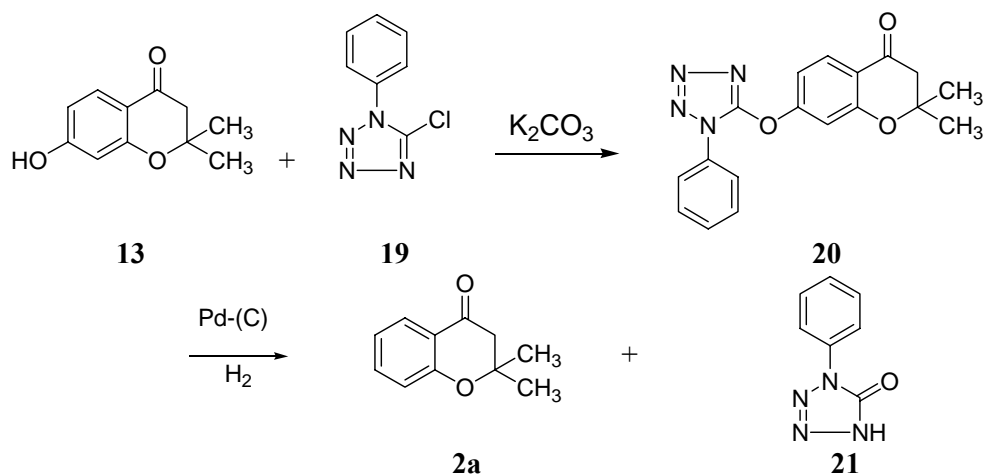
2.3.2. 7-Hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on hidroxil csoportjának eltávolítása az N,N-dimetil-tiokarbamoil származékának redukciójával

A **13** kromanonszármazék hidroxil csoportjának eltávolítását megfelelő tiokarbamid származékán keresztül Newman és Karnes³⁴ által javasolt módon is megoldották.³² A 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-onból (**13**) N,N-dimetil-tiokarbamoil kloriddal bázis jelenlétében [1,4-diazabiciklo[2,2,2]oktán (DABCO)], N,N-dimetilformamidban 98 %-os hozammal a 7-[(N,N-dimetil-tiokarbamoil)-oxi]-2,2-dimetilkromán-4-ont (**17**) állították elő, melynek N,N-dietilanilinben, nitrogén atmoszféra alatt végzett termikus átrendeződési reakciója vezetett a 7-[(N,N-dimetilkarbamoil)-tio]-2,2-dimetilkromán-4-onhoz (**18**). A szintézis utolsó lépésében a deszulfurálást abszolút éterben, Raney-nikkel katalizátort használva 87 %-os hozammal valósították meg.



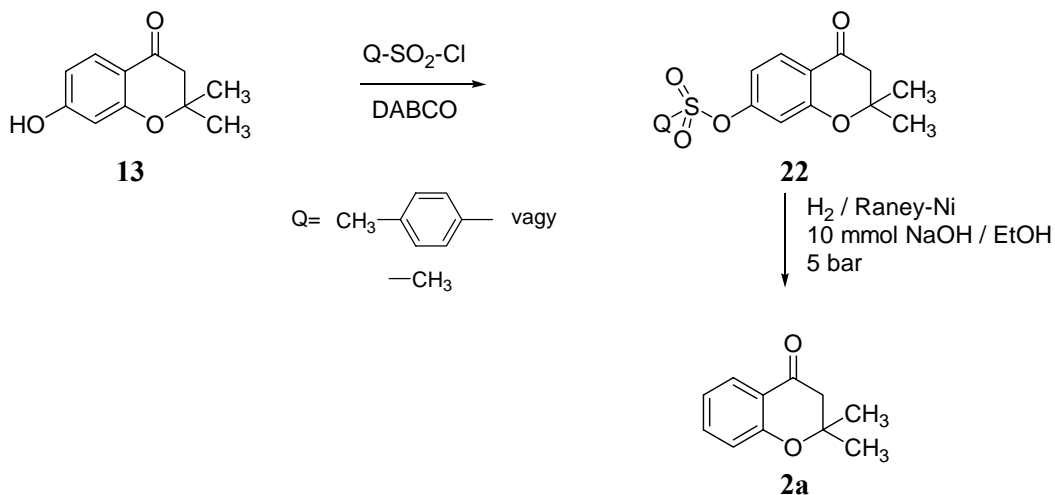
2.3.3. 7-Hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on hidroxil csoportjának eltávolítása a fenil-tetrazolil-éter származékának redukciójával

Sebők és munkatársai azt találták³², hogy Musliner és Gates³⁵ módszere is alkalmazható a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (**13**) hidroxil csoportjának az eltávolítására. A 7-[(1-fenil-5-tetrazolil)-oxi]-2,2-dimetilkromán-4-ont (**20**) 1-fenil-5-klór-1H-tetrazollal (**19**) végzett alkilezéssel állították elő, majd e származékot abszolút etanolban 10 %-os palládium-szén katalizátor jelenlétében, 5 bar hidrogénnyomás alatt hidrogénezve az 1-fenil-5-tetrazolon (**21**) mellett 2,2-dimetilkromán-4-ont (**2a**) kapták.



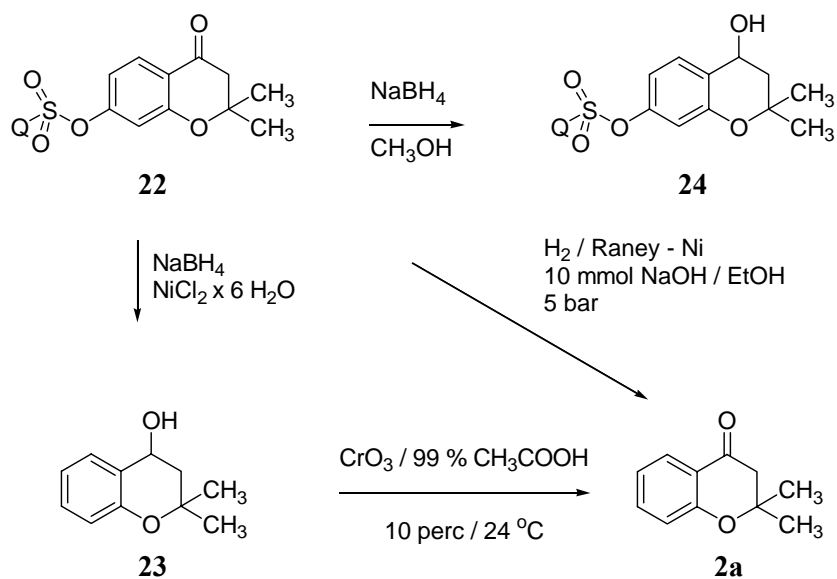
2.3.4. 7-Hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on hidroxil csoportjának eltávolítása szulfonsav észtereinek redukciójával

Sebők és munkatársai³² Klaus és munkatársai³⁶ módszerét is sikerrel alkalmazták a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (**13**) hidroxil csoportjának eltávolítására. E módszer szerint a megfelelő fenol származékokból p-toluol-szulfonsav-, vagy metánszulfonsav- kloriddal bázis, például 1,4-diazabiciklo[2,2,2]-oktán (DABCO) jelenlétében a megfelelő szulfonátokat (**13** → **22**) állították elő, melynek Raney-nikkkel nátrium-hidroxid jelenlétében, etanolban, szobahőmérsékleten, 5 bar hidrogénnyomáson végzett redukciója kielégítő hozammal (76, 82 %) szolgáltatva a kívánt célvegyületet (**2a**).



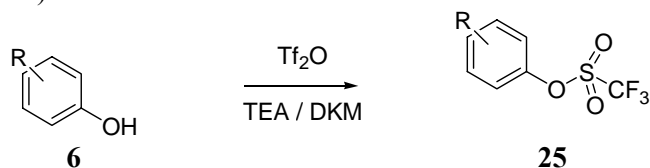
Jóllehet a 2.3.1. – 2.3.4. pontokban felsorolt átalakításokkal a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (**13**) dezoxigenálását jó termeléssel (76 – 87 %) lehetett megoldani, mégis e módszerek széleskörű alkalmazását meglehetősen korlátozza, hogy a szén – oxigén illetve szén – kén kötés hasítása katalitikus hidrogénezéssel történik. Ezen körülmények között jóllehet a karbonil csoport nem redukálódott, de redukcióra szintén érzékeny csoportokat (például halogén, allil csoport) megőrizni nem lehetett. Ezt a hátrányt Sebők és munkatársai³² - Wang és munkatársai³⁷ módszerét alkalmazva – küszöbölték ki.

A **22** tozilátot (Q = p-toluil) reagáltatták ugyanis nátrium-tetrahidrido-boráttal / nikkell(II)-klorid jelenlétében és 90 %-nál jobb hozammal a 2,2-dimetilkromán-4-olt (**23**) kapták meg, amelyből Livingstone²⁸, Hepworth és munkatársai^{29,38} módszerét alkalmazva króm-trioxiddal oxidálva közel kvantitatív hozammal a 2,2-dimetilkromán-4-onhoz (**2a**) jutottak. Említésre érdemes, hogy ha a redukciót nikkell(II)-klorid nélkül végezték, akkor csak a karbonil csoport redukálódott és a szulfonsav észter csoport érintetlen maradt (**22** → **24**).



3. Fenolos hidroxil csoport eltávolítása trifluormetánszulfonsav észterének redukciójával.

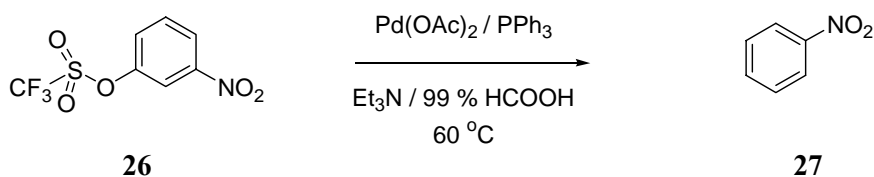
Az aril-trifluormetánszulfonátok (aril-triflátok) kémiája az utóbbi időkben a szerves kémia egyre intenzívebben vizsgált területévé vált. Alkalmazásuk, mint azt Ritter³⁹ összefoglaló közleménye is bizonyítja széles körben elterjedt az aromás vegyületek körében is. Az aril-triflátok többnyire a fenolos hidroxil csoportot tartalmazó vegyületek trifluormetánszulfonsav-anhidriddel történő reakciójával állíthatók elő alacsony hőmérsékleten. Kotsuki és munkatársai⁴⁰ fenolt (**6**, R = H) reagáltattak trifluormetánszulfonsav anhidriddel diklórometánban, - 15 ° C-on, trietilamin jelenlétében és 10 perc után közel kvantitatív hozammal izolálták a fenil-triflátot (**25**, R = H).



Neuville és munkatársai⁴¹ szubsztituált fenol (**6**, R = 4-*tert*-Bu) származékot reagáltattak 4-nitro-fenil-triflátal, N,N-dimetilformamidban, kálium-karbonát jelenlétében, szobahőmérsékleten 4 órán keresztül és 83 % hozammal izolálták a 4-(*tert*-butil)-feniltriflátot (**25**, R = 4-*tert*-Bu).

Martinez és munkatársai⁴² figyelték meg, hogy a fenil-triflát (**25**, R = H) palládium-szén vagy platina-oxid katalizátort alkalmazva katalitikus hidrogénezéssel már szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson, vízmentes etanolban is kvantitatív hozammal a benzollá alakítható.

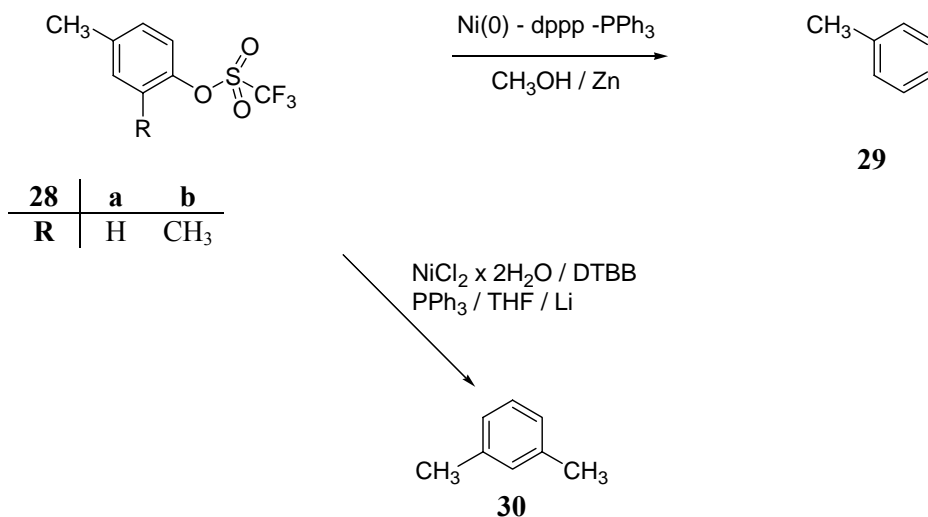
Cacchi és munkatársai⁴³ azt is kimutatták, hogy fenil-triflátok (pl. *m*-nitrofenil-triflát (**26**) N,N-dimetilformamidban, trietilamin, palládium-acetát, trifenilfoszfin jelenlétében argon atmoszféra alatt 60 °C-on 99%-os hangyasavval 79 %-os nyeredékkal a nitrobenzollá (**27**) redukálható.



Sasaki és munkatársai⁴⁴ ariltriflátok dezoxigenálását nikkel (0) / cink – 1,3-bisz-(difenilfoszfino)propán (dppp) / trifenilfoszfin komplex segítségével valósították

meg. Például a p-metil-feniltriflátból (**28a**, R = H) 16 órás reakció után GLC szerint 97%-ban kapták a toluolt (**29**).

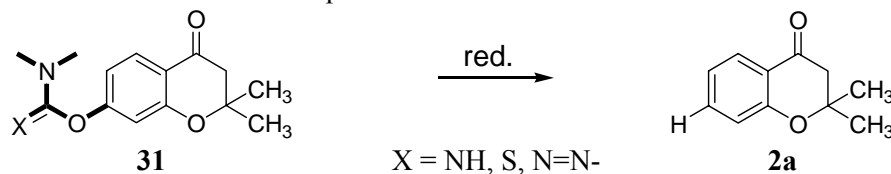
Radivoy és munkatársai⁴⁵ az aril-triflát származékok redukcióját nikkell (II)-klorid dihidrát - lítium – katalitikus mennyiségű DTBB [di-(terc-butil)-difenil] jelenlétében tetrahydrofuranban, szobahőmérsékleten valósították meg. A 2,4-dimetilfenil-triflátot (**28b**, R = H) redukálták, és oszlopkromatográfiás tisztítás után 58 %-os hozammal jutottak az 1,3-dimetilbenzolhoz (**30**).



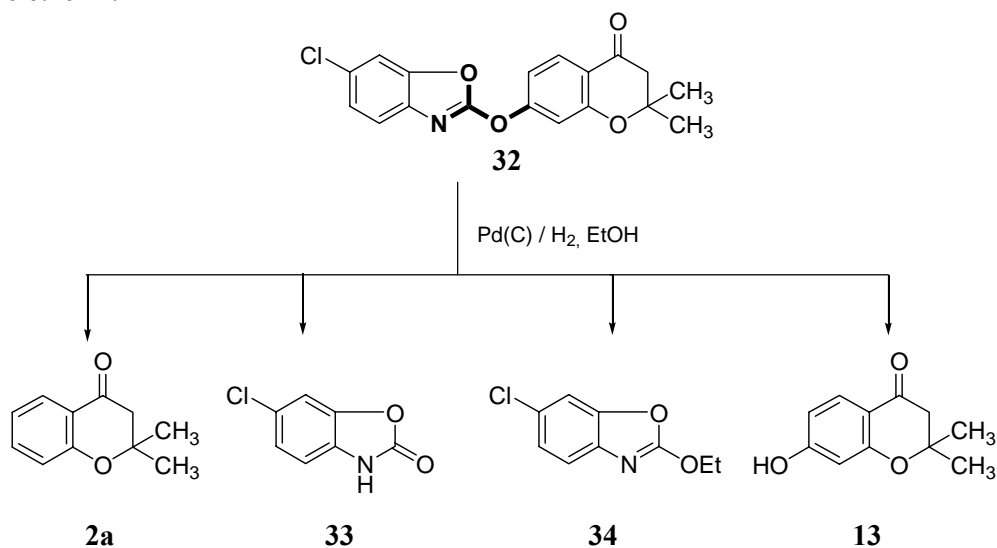
4. Saját vizsgálatok

4.1. 2,2-Dimetilkromán-4-on származékok előállítása

Doktori munkám másik célja az volt, hogy az O-heterociklusos vegyületek szélesebb körében alkalmazható módszert dolgozzak ki fenolos hidroxil csoport(ok) eltávolítására. Sebők és munkatársai³² által közöltek alapján (2.3.1 – 2.3.4. fejezetek) kézenfekvőnek látszott, hogy a fenolos hidroxil csoport eltávolítását a 2-ariloxi-6-klórbenzoxazolon esetében is kipróbáljam. Az előző fejezetekben tárgyalt fenolos hidroxil csoport eltávolítási módszerek közös jellemzője ugyanis, hogy a katalitikus hidrogénezéssel a hasítandó szén – oxigén kötést az alábbi típusú erősen elektronszívó szerkezeti elem beépítésével aktiválták.

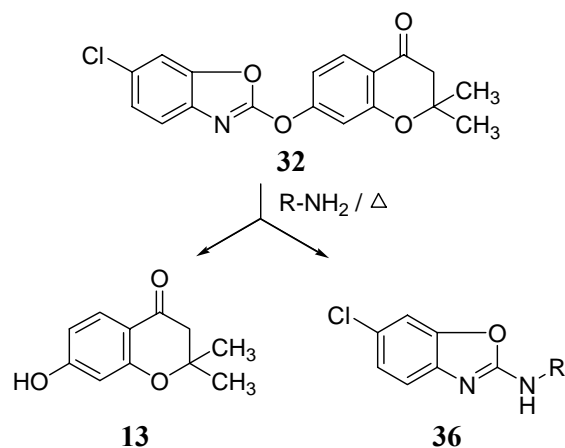


Mínt hogy a fentiekhez hasonló szerkezeti rész a 2,2-dimetil-7-(6'-klór-2-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on (**32**) benzoxazol gyűrűjében is felismerhető, ezért először e vegyület katalitikus hidrogénezését próbáltuk meg abban a reményben, hogy a reakcióban a 6'-klór-2-benzoxazolón (**33**) mellett 2,2-dimetilkromán-4-on (**2a**) keletkezik.



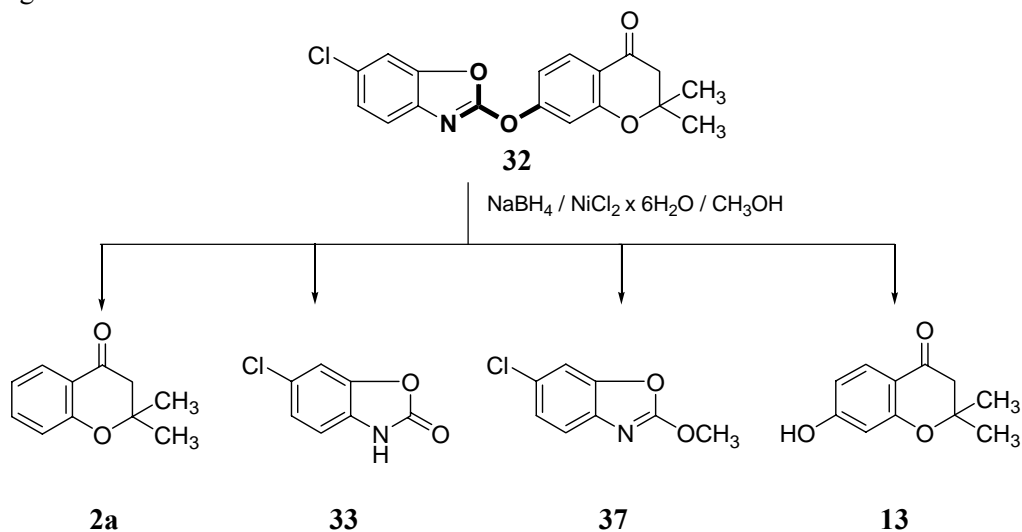
A katalitikus hidrogénezést abszolút etanolban csontszenes palládiumot alkalmazva 5 bar nyomáson végezve azt találtuk, hogy a kívánt átalakulás a várt módon játszódott le és 38 %-os hozammal a 2,2-dimetilkromán-4-on (**2a**) keletkezett, de e mellett a kiindulási anyagunk (**32**) az oldószerként alkalmazott etanollal is reagált és a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-onná (**13**) (35 %), valamint 2-etoxi-6-klórbenzoxazolá (**34**) alakult.

A **34** vegyület fenti reakcióban való keletkezése alapot szolgáltatott arra, hogy a **32** anyag reakcióját megvizsgáltuk alifás primer aminokkal (**35**) oldószer alkalmazása nélkül, a reakcióelegyet az amin forráspontján kevertetve.



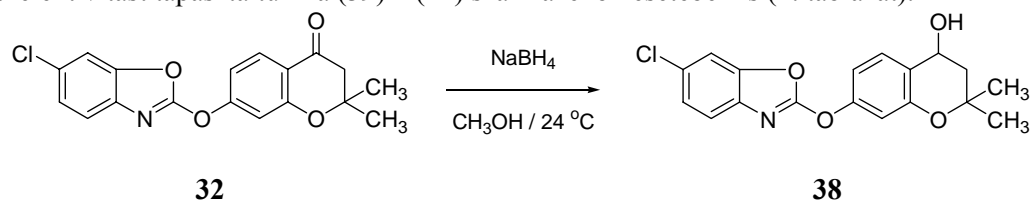
A reakció kivitelezése során azt tapasztaltuk, hogy a **32** anyag rövid idő alatt átalakult és két termék keletkezését detektáltuk, melyeket feldolgozás és spektroszkópiás módszerrel történő elemzés után 2-(N-szubsztituált)-amino-6-klórbenzoxazolként (**36**) és 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-onként (**13**) azonosítottunk.

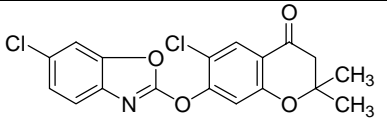
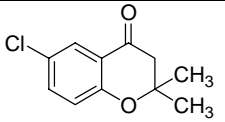
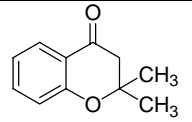
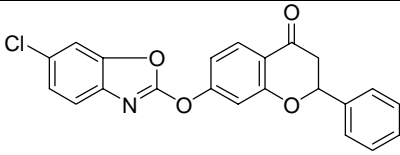
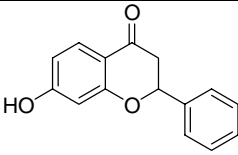
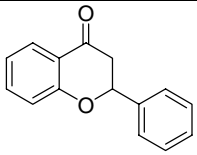
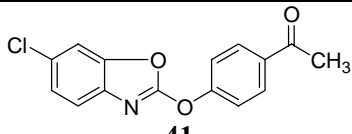
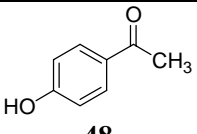
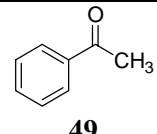
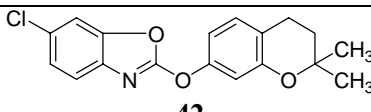
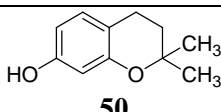
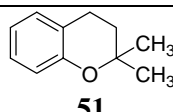
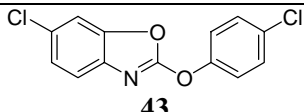
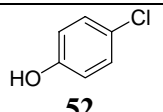
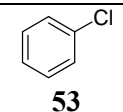
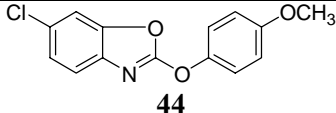
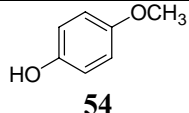
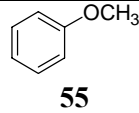
A szén – oxigén kötés redukív hasítását Sebők és munkatársai³² által közölt körülmények között nikkel(II)-kloriddal aktivált nátrium-tetrahidridoboráttal is megkíséreltük.



A reakció során ez esetben is többkomponensű reakcióelegyet kaptunk, melyből oszlopkromatográfias elválasztás után a 6-klór-2-benzoxolon (**33**), 6-klór-2-metoxibenzoxazol (**37**) és a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (**13**) mellett a kívánt vegyületet (**2a**) csak 27 %-os nyeredékkal kaptuk meg. Említésre érdemes, hogy a

2,2-dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-olt (**38**), melyet a **32** NaBH₄-es redukciójával állítottunk elő a nikkel(II)-kloriddal aktivált NaBH₄-es redukciója során - ellentétben Sebők és munkatársai által tapasztaltaktól - nem tudtunk kimutatni, azaz a dezoxigenáláskor (**32** → **2a**) a karbonil csoport érintetlen maradt. Hasonló szelektivitást tapasztaltunk a (**39**) - (**41**) származékok esetében is (1. táblázat).



Kiindulási anyag	Termékek	Termékarány (GC szerint)
 39	 45  2	9:1
 40	 46  47	0:1
 41	 48  49	1:4
 42	 50  51	4:1
 43	 52  53	8:1
 44	 54  55	1:0

1. táblázat: 2-Ariloxi-benzoxazoliloxi származékok dezoxigenálása NaBH₄ – NiCl₂ reagenssel

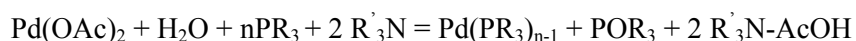
Az 1. táblázat adatai nemcsak azt mutatják, hogy a benzoxazolil csoport aktivitása révén egyéb aromás karbonil vegyületek fenolos hidroxil csoportja szelektíven a karbonil csoport sérülése nélkül redukcióval eltávolítható, hanem azt is jelzik, hogy a hasítandó szén – oxigén kötés aktiválásában a karbonil csoport elektronszívó tulajdonságának is jelentős szerepe van. A **42** krománszármazék esetében ugyanis a **40** és **41** ketonszármazékokhoz viszonyítva már számottevő reaktivitás csökkenést tapasztaltunk, a **44** fenolszármazékból pedig már csak hidrolízis termék (**44** → **54**) keletkezett. Ezen eredmények egyértelműen arra utaltak, hogy a benzoxazolil csoport aktiváló hatása csekély és így fenolok hidroxil csoportjainak jó termelésű redukcióval eltávolítása a felhasználásukkal széles körben nem valósítható meg.

Mint már erre dolgozatomban az irodalmi előzmények ismertetése kapcsán is utaltam (62 – 63. oldal) Sebők és munkatársai³² a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (**13**) hidroxil csoportját távolították el igen magas (90 %) hozammal úgy, hogy a tozilcsoport bevezetésével (**13** → **22**, Q = p-toluil) aktiválták a natrium-tetrahidroborát / nikkell(II)-klorid segítségével hasítandó szén – oxigén kötetést. A kívánt átalakítás (**22** → **2a**) mellett azonban a karbonil csoport kettőskötésének telítődése is lejátszódott és így a redukció során a 2,2-dimetilkromán-4-olt (**23**) kapták meg.

Úgy gondoltuk, hogy a redukciót kemoszelektívvé tehetjük, ha a hasítandó szén – oxigén kötés polarizáltságát a tozilát (mezilát) csoportnak trifluormetilszulfonát csoporttal történő helyettesítésével számottevően fokozzuk. Ez a módosítás az irodalom alapján arra is lehetőséget adott, hogy a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (**13**) hidroxil csoportjának eltávolítását a Cacchi és munkatársai⁴³ által leírt módon kíséreljük meg.

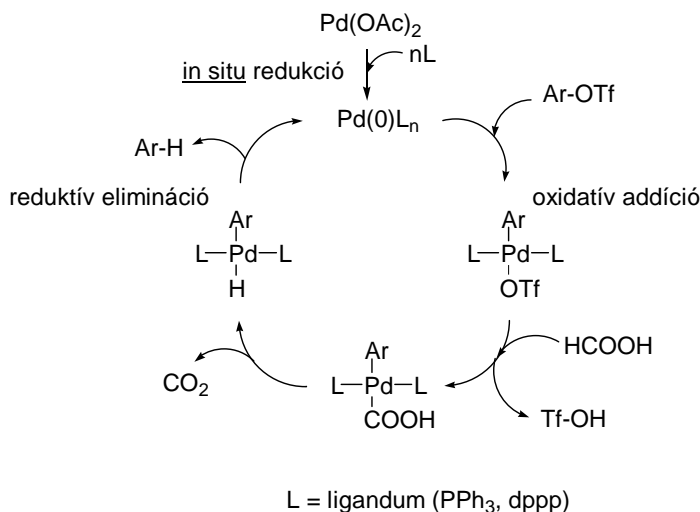
Cacchi és munkatársai⁴³ egyszerű fenoltriflát származékok trietilamin / palládium(II)-acetát / trifenilfoszfín / dimetilformamid / 99 % hangyasav rendszerben végzett redukciójakor azt találták, hogy a megfelelő benzol származékok keletkeztek.

Feltételezésük szerint a katalizátor aktiválása során a palládium(II)-acetát *in situ* redukálódik a trifenil foszfín hatására, a következő reakció szerint:

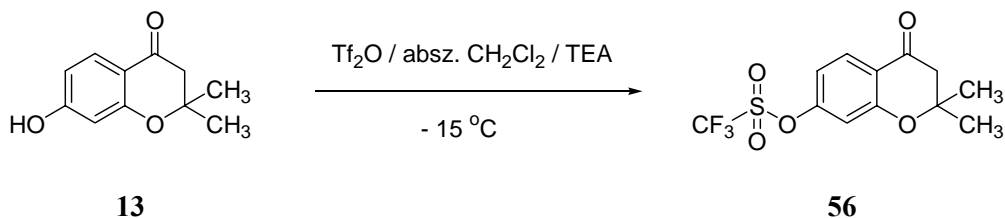


Az így keletkező aktív palládium komplex $[\text{Pd}(0)\text{L}_n]$ a következő lépésben aril-trifláttal reagál és *oxidatív addícióban* beékelődik az ariltriflát szén – oxigén kötésébe. Ezt követően a komplexről a formiát anion letaszítja a triflát csoportot és a

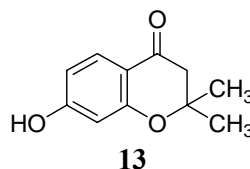
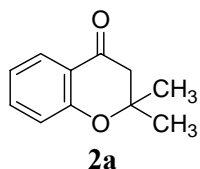
megfelelő karboxil intermedier keletkezik. Az így keletkezett komplex szén-dioxid vesztés után aril-palládium komplexé alakul át, melyből *reduktív eliminációval* képződik a dehidroxilezett származék, miközben a palládium komplex $[Pd(0)L_n]$ regenerálódik.



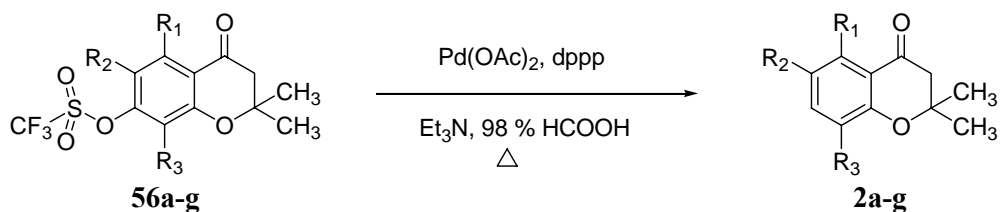
A 7-(trifluormetánszulfoniloxi)-2,2-dimetilkromán-4-ont (**56**) 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-onból (**13**) trifluormetánszulfonsav anhidriddel vízmentes diklórmetánban, trietilamin jelenlétében – 15 °C-on 92 %-os hozammal állítottuk elő.



Ezt követően **56**-ot oldottuk vízmentes N,N-dimetilformamidban, trietilamin és hangyasav jelenlétében argon atmoszféra alatt 60 °C-on 2 mol % palládium-acetáttal reagáltattuk. A reakció vékonyréteg kromatográfiás követése azt mutatta, hogy a kiindulási anyag 50 perc után teljesen átalakult és két termék keletkezett. E vegyületeket oszlopkromatográfiával izoláltuk és fizikai jellemzőik alapján (op. ¹H NMR adatok) azonosítottunk. A 93 %-os nyeredékkal kapott főtermék a 2,2-dimetilkromán-4-on (**2a**) volt, amely mellett a hidrolízis terméket – a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-ont (**13**) – 4 %-os hozammal kaptuk meg.



Megpróbáltuk a dezoxigenálási módszert a sztérikusan zsúfoltabb 7-hidroxi-6-klór-2,2,-dimetilkromán-4-onnal (**13**, R = Cl) is megvalósítani. A megfelelő triflát (**56**) előállítása nem jelentett problémát, azonban mint azt a redukciós lépés kromatográfiás követése mutatta ez esetben a kiindulási anyag átalakulása rövidebb (30 perc) időt igényelt és a kívánt termék (**2b**) keletkezése (28 %) mellett a triflát csoport hidrolízise (**56b** → **13b**) is jelentős mértékben (61 %) előtérbe került. Az irodalomból⁴⁶ ismeretes, hogy ariltriflátok redukciójának sebességét a palládium(II)-acetátból keletkező Pd(0) komplex stabilitása számottevően befolyásolja. Megkíséreltük ezért a trifenilfoszfin helyett egy un. kétfogú foszfin ligandumot – az 1,3-difenilfoszfino-propánt (dppp) – alkalmazni. A reakció kromatográfiás követése a reakció sebességnövekedéséről tanúskodott. A kiindulási anyag (**56b**) 15 perc múlva már teljesen átalakult és az előző reakcióhoz képest a termékarány is megfordult. Feldolgozás és tisztítás után ugyanis 70 %-os hozammal a 6-klór-2,2,-dimetilkromán-4-ont (**2b**) kaptunk a 28 %-ban keletkező hidrolízis termék (**13b**) mellett. A hozamnövekedés egyértelműen azt mutatta, hogy a dppp alkalmazása során a redukció felgyorsul és a termelést csökkentő hidrolízis a háttérbe szorul. E dezoxigenálási módszer alkalmazhatóságát a további 2,2-dimetilkromán-4-on származékok triflátjainak (**56**) sikeres átalakításával igazoltuk.



2,13,56	R ₁	R ₂	R ₃	reakció idő (perc)	termelés (%)
a	H	H	H	50	93
b	H	Cl	H	15	70
c	CH ₃	H	H	20	90
d	H	H	CH ₃	30	91
e	CH ₃ O	H	H	70	95
f	H	CH ₃ O	H	30	92
g	H	H	CH ₃ O	15	95

2. táblázat 2,2-Dimetilkromán-4-on származékok dezoxigenálása

A 2. táblázat adatai egyértelműen mutatják, hogy a szén – oxigén kötés redukív hasítása elektronban gazdag aromás származékok körében is magas hozammal elvégezhető és így lehetőség nyílt olyan 2,2-dimetilkrám-4-on származékokra, melyek a 2.1. fejezetben ismertetett módszerekkel közvetlenül egyáltalán nem vagy csak alacsony hozammal állíthatók elő.

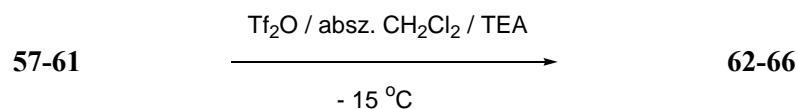
5. Ariltriflátok Pd(0)-katalizált dezoxigenálásának vizsgálata flavonoidok körében

A 7-hidroxi-2,2-dimetilkrómán-4-on származékok (13) körében tapasztalt sikeres dezoxigenálási reakció alkalmazhatósági körének (scope and limitations) meghatározása érdekében vizsgálatainkat kiterjesztettük a flavonoidok különféle csoportjaira is. A szubsztrátumok kiválasztása során elsősorban arra törekedtünk, hogy a természetes eredetű flavonoidoknak minél több csoportjáról kapjunk információt a reakció alkalmazhatóságát illetően.

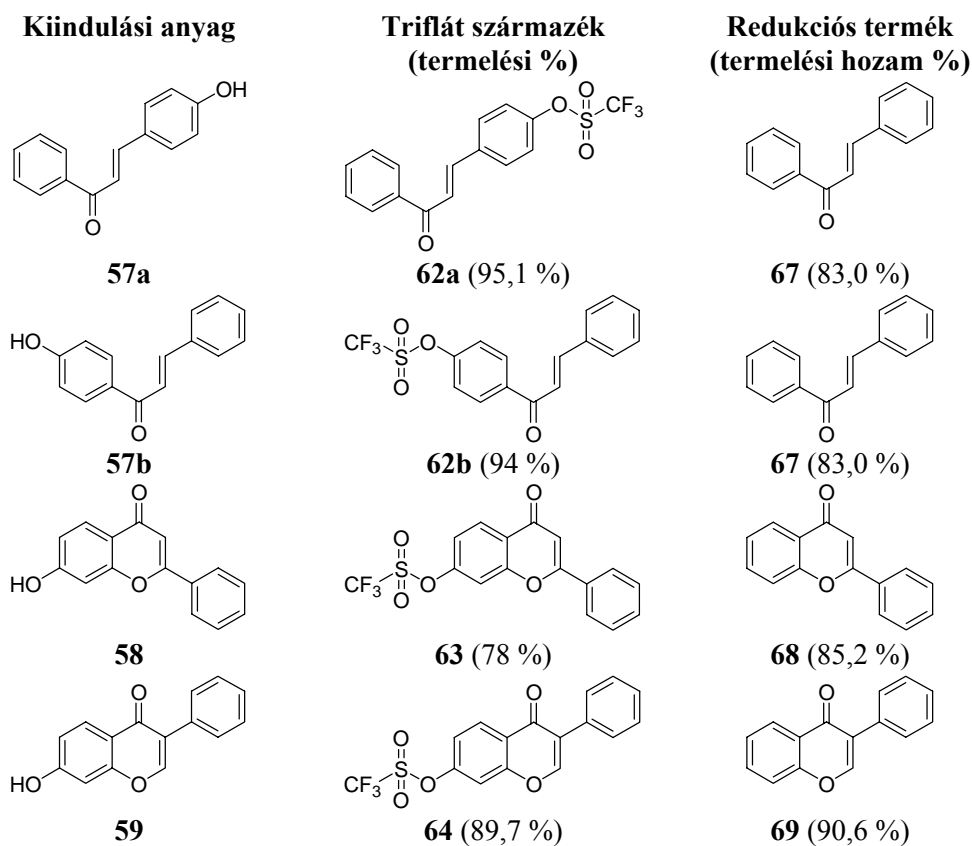
5.1. Egy hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok vizsgálata

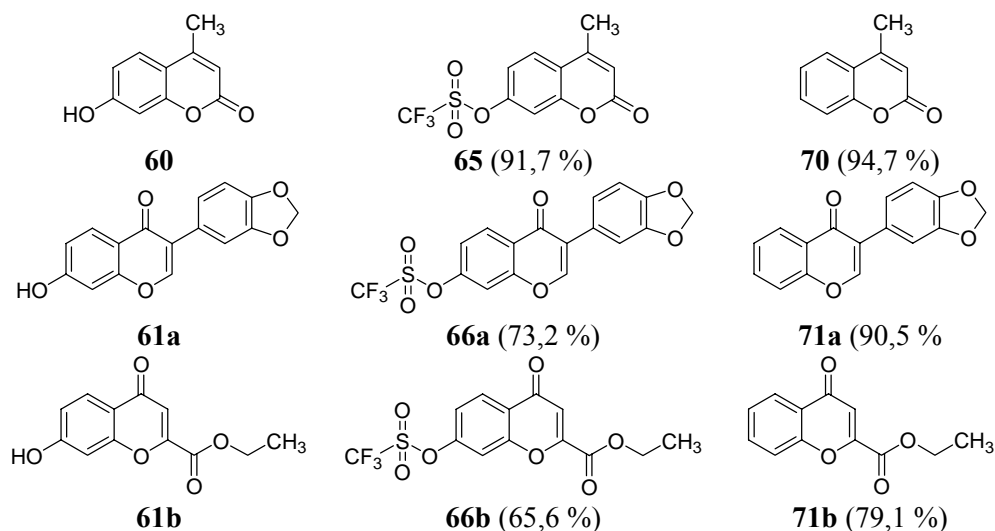
Vizsgálataink a kalkonok (**57**), flavonok (**58**), izoflavonok (**59**), kumarinok (**60**) és a kromonok (**61**) csoportjára terjedt ki. A megfelelő triflátokat (**62-66**) trifluormetánszulfonsav-anhidriddel abszolút diklórmetánban, savmegkötőként trietil-amint használva mínusz 15 °C-on állítottuk elő.

A reakciók minden esetben gyorsan lezajlottak, feldolgozás és tisztítás után jó hozammal nyertük az észter **62-66** származékokat (3. táblázat).



E trifluormetánszulfoniloxi származékok (**62-66**) redukcióját az előző fejezetben ismertetett módszerrel elvégezve minden esetben magas hozammal (79,1 – 94,7 %) kaptuk meg a megfelelő dezoxigenált vegyületeket (**67-71**, 3. táblázat), azaz a dezoxigenálás e vegyületcsaládok körében kemoszelektívnek bizonyult.

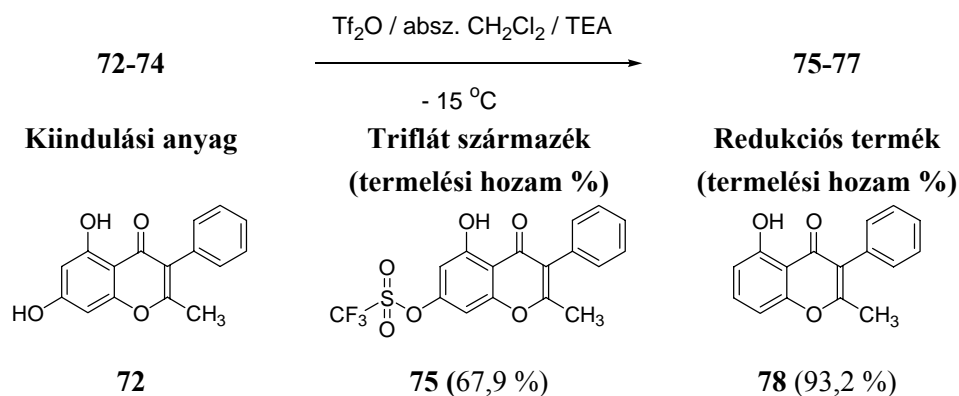


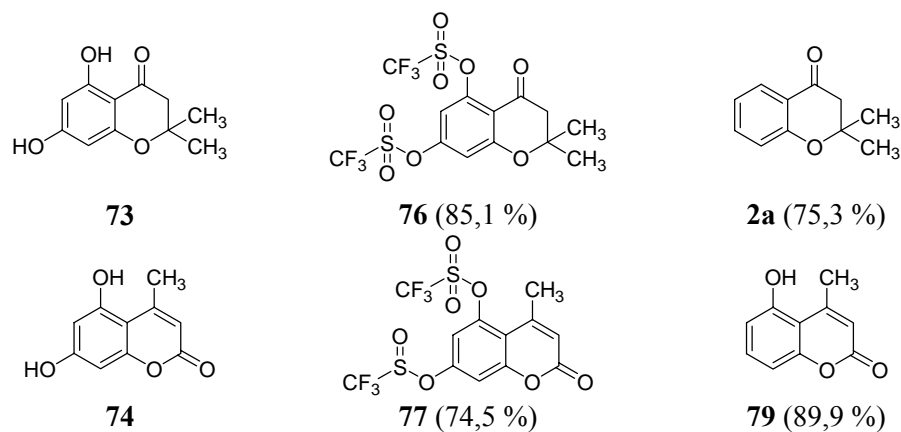


3. táblázat Egy hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok deoxigenálása

5.2. Két hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok vizsgálata

E csoportban az izoflavonoidok (**72**), kromanonok (**73**) és kumarinok (**77**) egy – egy képviselőjének a reaktivitását vizsgáltuk. A megfelelő triflátokat a szokásos módon (Tf_2O , CH_2Cl_2 , TEA, $-15\text{ }^\circ\text{C}$) állítottuk elő. Említésre érdemes, hogy a (**72**) izoflavon esetében a két hidroxil csoport reaktivitása között jelentős szelektivitást tapasztaltunk. Az acilezés során ugyanis fő termékként a 7-trifluormetánszulfoniloxi (**75**) származékot (67,9 %) kaptuk meg az 5,7-ditriflát származék (25 %) mellett, azaz a C-7 helyzetű hidroxil csoport fokozott aciditása miatt gyorsabban reagált a trifluormetánszulfonsav anhidriddel, mint a karbonil csoporttal hidrogénhíd kötésben lévő C-5 helyzetű hidroxil csoport.

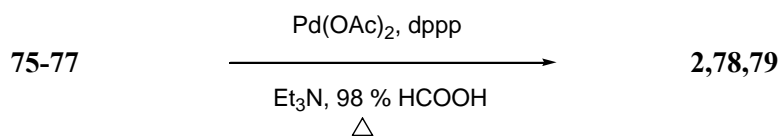




4. táblázat Két hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok dezoxigenálása

Említésre érdemes a másik két modell vegyület (**73,74**) esetében nem észleltük e szelektivitás különbséget és így a megfelelő ditriflátok (**76,77**) keletkeztek (4. táblázat).

Az előállított trifluormetánszulfoniloxi származékok (**75-77**) redukcióját a standard körülmények között végeztük el.

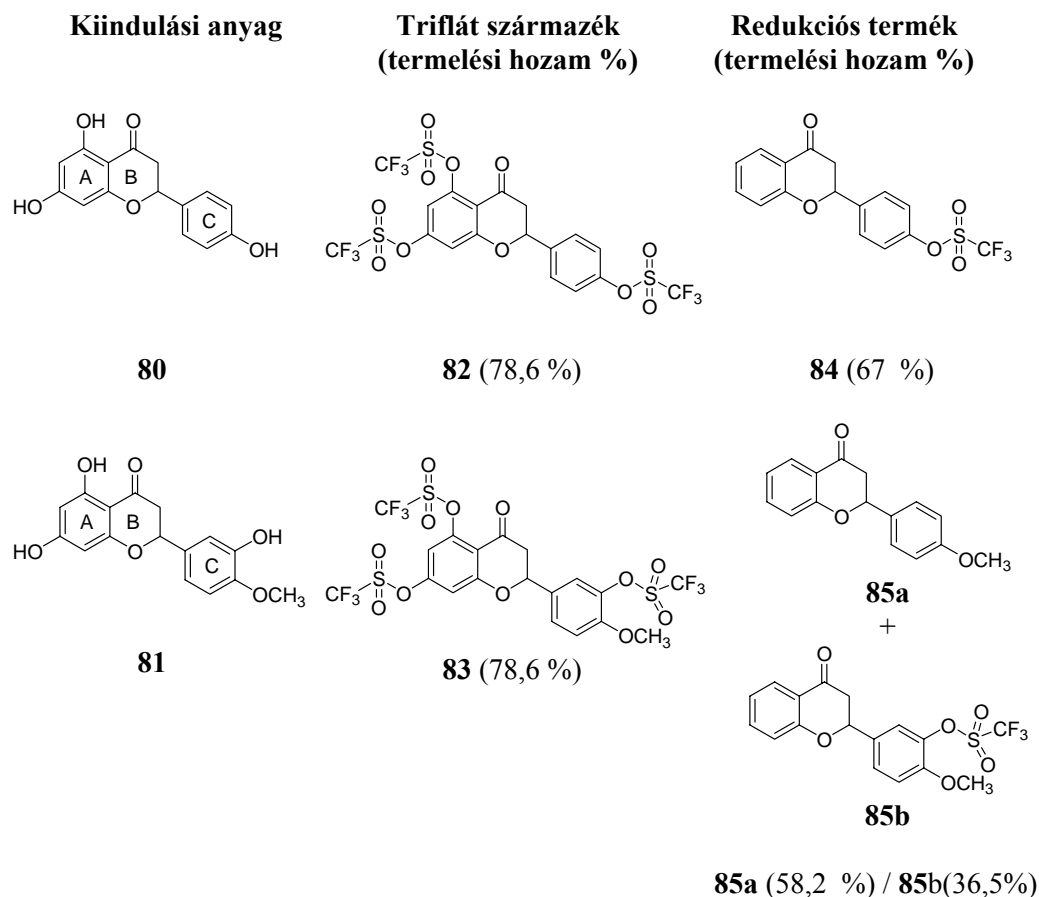


A dezoxigenálás e modell vegyületek esetében is sikeres volt és magas hozammal (75 – 93 %) a megfelelő redukciós terméket kaptuk meg (4. táblázat).

5.3. Három hidroxil csoportot tartalmazó flavanoid származékok vizsgálata

E vegyület családban természetes eredetű flavanon származék a 4',5,7-trihidroxi-flavanon (naringenin) (**80**) és a 3',5,7-trihidroxi-4'-metoxiflavanon (heszperetin) (**81**) dezoxigenálását vizsgáltuk meg. A megfelelő tritriflátok előállítása trifluormetánszulfonsav-anhidriddel vízmentes diklórmetánban, savmegkötőként trietil-amint használva mínusz 15 °C-on történt. Mint azt a reakciók kromatográfias követése mutatta mindkét esetben a kiindulási anyag 2 óra után teljesen átalakult és a reakcióelegyek oszlopkromatográfias feldolgozása után a megfelelő tritriflát (**82,83**) származékokat izoláltuk (5. táblázat).

E vegyületek redukcióját is a standard körülmények között végeztük el. A reakció kromatográfiás követése azt mutatta, hogy a kiindulási anyagok átalakulása hosszabb (2 – 4 óra) időt igényelt.



5. táblázat Három hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok dezoxigenálása

A **82** származék esetében 2 óra után 67 %-os hozammal kapott termék ^1H és ^{13}C NMR színeke arról tanúskodott, hogy a három trifluormetánszulfoniloxi csoport közül a C-5 és C-7 helyzetben lévők hasadtak le, míg a C-4' helyzetű érintetlen maradt.

A **83** flavanon származék esetében 4 óra elteltével két termék keletkezését tudtuk vékonyrétegekromatográfiásan detektálni. E vegyületeket oszlopkromatográfiás izolálást követően ^1H NMR színepek alapján a 4'-metoxiflavanonként (**85a**, 58,2 %) és a 3'-trifluormetánszulfoniloxi-4'-metoxiflavanonként (**85b**, 36,5 %) azonosítottuk.

Mind a naringenin, mind pedig a heszperetin triflátjainak (**82,83**) átalakítása azt mutatta, hogy a karbonil csoporttal aktivált A-gyűrűben lévő triflát csoportok sokkal reakcióképesebbek és így a dezoxigenálás trifluormetánszulfoniloxi származékon keresztül az általunk alkalmazott körülmények között a heteroaromás részen könnyebben megvalósítható, mint a 2-helyzetű fenil (C) gyűrűn.

6. Kísérleti rész

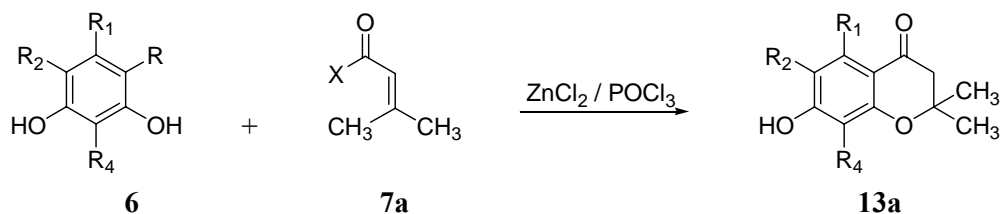
Általános kísérleti eljárások.

A vegyületek olvadáspontját Kofler készülék segítségével határoztuk meg, és korrekció nélkül adtuk meg. A vékonyrétegekromatográfiás elválasztásokhoz Kiesegel 60 F₂₅₄ (Merck) vékonyréteget használtunk. A reakciók feldolgozása során a szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk. Az ¹H-NMR spektrumokat Varian Gemini 200 készüléken vettük fel, oldószerként CDCl₃-t és DMSO-d₆[*]-ot, belső standardként TMS-t használtunk. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm, míg a csatolási állandókat (J) Hz-ben adtuk meg. Az MS felvételek EI módban 70 eV-on VG TRIO-2 típusú tömegspektrométerrel készültek.

6.1. Szubsztituált 7-hidroxi-2,2,-dimetil-4-kromanon származékok előállítása

A szubsztituált 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on származékokat (**13**) irodalmi módszer alkalmazásával állítottuk elő.²³

20 ml Foszfor-triklorid-oxid és 1,10 g (11 mmól) 3-metilbut-2-énsav (**7a**) oldatához hozzáadtunk 2,04 g (15 mmól) izzított cink(II)-kloridot és az elegyet 15 percig szobahőmérsékleten kevertettük. Ezután beadtunk 10 mmólt a megfelelő szubsztituált fenol-származékból (**6**) és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót vékonyrétegekromatográfiásan követtük, majd a kiindulási fenolszármazék elfogyása után a reakcióelegyet 100 g zúzott jégre öntöttük, 3 x 50 ml dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázist vízzel savmentesre mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, majd rotációs vákuumbepárlással eltávolítottuk az oldószert. A kapott terméket 50 ml 2 %-os nátrium-hidroxid oldatban oldottuk és szobahőmérsékleten 1 órán keresztül kevertettük. Az oldatot 10 °C alá hűtöttük és koncentrált sósav segítségével az oldat pH értékét pH = 1-re állítottuk. A kivált anyagot szűrtük, vízzel mostuk és szárítottuk. A nyersterméket kristályosítással, oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.



7-Hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (13a)

Reakció idő: 3 óra

Hozam: 87 %

Op.: 171 – 172 °C

Irodalmi¹⁰ Op.: 171 – 172 °C

¹H-NMR[*]: δ: 1,39 (s, 6H, 2-CH₃), 2,65 (s, 2H, 3-CH₂), 6,25 (d, J = 2,20 Hz, 1H, 8-CH), 6,48 (dd, J₁ = 2,20 Hz, J₂ = 8,60 Hz, 1H, 6-CH), 7,60 (d, J = 8,60 Hz, 1H, 5-CH), 10,50 (sz, 1H, -OH)¹⁰

5,7-Dihidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (13b)

Reakció idő: 3 óra

Hozam: 80 %

Op.: 197 – 198 °C

Irodalmi⁷ Op.: 198 – 199 °C

¹H-NMR[*]: δ: 1,40 (s, 6H, 2-CH₃), 2,65 (s, 2H, 3-CH₂), 5,90 (m, 2H, aromás protonok), 10,80 (sz, 1H, -OH), 12,10 (m, 1H, -OH)⁷

6,7-Dihidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (13c)

Reakció idő: 3 óra

Hozam: 75 %

Op.: 208 – 209 °C

Irodalmi⁷ Op.: 207 – 209 °C

¹H-NMR[*]: δ: 1,35 (s, 6H, 2-CH₃), 2,65 (s, 2H, 3-CH₂), 6,25 (d, J = 2,20 Hz, 1H, 8-CH), 7,05 (s, 1H, 5-CH), 8,00 (sz, 1H, -OH), 8,50 (sz, 1H, -OH)⁷

7,8-Dihidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (13d)

Reakció idő: 5 óra

Hozam: 78 %

Op.: 142 – 143 °C

Irodalmi⁷ Op.: 142 – 143 °C

¹H-NMR[*]: 1,40 (s, 6H, 2-CH₃), 2,65 (s, 2H, 3-CH₂), 6,45 (d, J = 9,60 Hz, 1H, 6-CH), 7,10 (d, J = 9,60 Hz, 1H, 5-CH), 8,50 (sz, 1H, -OH), 10,00 (sz, 1H, -OH)⁷

7-Hidroxi-2,2,5-trimetilkromán-4-on (13e)**Reakció idő:** 2 óra**Hozam:** 83 %**Op.:** 199 – 200 °C**Irodalmi⁹ Op.:** 198 – 200 °C**¹H-NMR:** δ: 1,45 (s, 6H, 2-CH₃), 2,10 (s, 3H, 8-CH₃), 2,68 (s, 2H, 3-CH₂), 6,49 (d, J = 8,61 Hz, 1H, 5 vagy 6-CH), 6,55 (sz, 1H, -OH), 7,66 (d, J = 8,63 Hz, 1H, 5 vagy 6-CH)⁹**7-Hidroxi-2,2,8-trimetilkromán-4-on (13f)****Reakció idő:** 4 óra**Hozam:** 75 %**Op.:** 183 – 184 °C**Irodalmi⁸ Op.:** 182 – 183 °C**¹H-NMR:** δ: 1,45 (s, 6H, 2-CH₃), 2,10 (s, 3H, 8-CH₃), 2,68 (s, 2H, 3-CH₂), 6,49 (d, J = 8,61 Hz, 1H, 5 vagy 6-CH), 6,55 (sz, 1H, -OH), 7,66 (d, J = 8,63 Hz, 1H, 5 vagy 6-CH)⁸**7-Hidroxi-5-metoxi-2,2-dimetilkromán-4-on 13g****Reakció idő:** 2,5 óra**Hozam:** 66 %**Op.:** 211 - 212 °C**Irodalmi⁴⁷ Op.:** 208 – 209 °C**¹H-NMR:** δ: 1,41 (s, 6H, 2-CH₃), 2,64 (s, 2H, 3-CH₂), 3,81 (s, 3H, 5-CH₃O), 6,04 (s, 2H, aromás protonok)**7-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetilkromán-4-on (13h)****Reakció idő:** 2,5 óra**Hozam:** 65 %**Op.:** 112 – 113 °C**Irodalmi⁴⁸ Op.:** 107 °C**¹H-NMR:** δ: 1,43 (s, 6H, 2-CH₃), 2,66 (s, 2H, 3-CH₂), 3,89 (s, 3H, 6-CH₃O), 6,25 (s, 1H, OH), 6,45 (s, 1H, aromás proton), 7,28 (s, 1H, aromás proton)⁴⁸**7-Hidroxi-8-metoxi-2,2-dimetilkromán-4-on (13i)****Reakció idő:** 2,5 óra**Hozam:** 62 %**Op.:** 113 – 114 °C**Irodalmi³² Op.:** 113 – 114 °C**¹H-NMR:** δ: 1,50 (s, 6H, 2-CH₃), 2,69 (s, 2H, 3-CH₂), 3,94 (s, 3H, 8-CH₃O), 6,38 (s, 1H, OH), 6,58 – 6,62 (d, J = 8,70 Hz, 1H, aromás proton), 7,57 – 7,61 (d, J = 8,70 Hz, 1H, aromás proton)³²

7-Hidroxi-6-klór-2,2-dimetilkromán-4-on (13j)

Reakció idő: 14 óra

Hozam: 76 %

Op.: 194 – 195 °C

Irodalmi⁵ Op.: 197 – 198 °C

¹H-NMR: δ : 1,46 (s, 6H, 2-CH₃), 2,68 (s, 2H, 3-CH₂), 6,06 (s, 1H, OH), 6,57 (s, 1H, aromás proton), 7,87 (s, 1H, aromás proton)⁵

6.2. 7-Trifluormetánszulfoniloxi-2,2-dimetilkromán-4-on származékok előállítás

7-Hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-ont (**13a**) (2,40 g, 12,50 mmol) oldottunk diklórmetánban (20 ml) és trietilamint (3,00 ml, 21,65 mmol) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet -15 °C-ra hűtöttük. Ehhez a hűtött reakcióelegyhez keverés közben becepegettünk trifluormetánszulfonsav anhidrid (2,15 ml, 13,10 mmol) diklórmetánnal (5 ml) készült oldatát. A reakciót vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követtük. Harminc perc után kiindulási anyagot már nem tudtunk kimutatni. A reakcióelegyhez diklórmetánt adtunk (30 ml), majd telített NaHCO₃ oldattal (2 x 30 ml) extraháltuk, sós vízzel (2 x 30 ml) mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és szárazra pároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, kristályos **56a** terméket kaptunk (3,81 g, 94,0 %)

Reakció idő: 0,5 óra

Hozam: 94 %

Op.: 29-30 °C.

Irodalmi⁴⁹ Op.: - (nincs adat)

¹H-NMR: δ : 1,45 (s, 6H), 2,75 (s, 2H), 6,90 (dd, $J_1 = 9,32$ Hz, $J_2 = 2,36$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 9,28$ Hz, 1H)

MS (m/e %): 324 (M^+ , 8), 309 (22), 269 (12), 176 (19), 149 (19), 107 (39), 79 (32), 69 (100), 51 (36)

7-Trifluormetánszulfoniloxi-6-klór-2,2-dimetilkromán-4-on (56b)

Reakció idő: 0,5 óra

Hozam: 92 %

Op.: 58 – 58,5 °C

¹H-NMR: δ : 1,45 (s, 6H, 2-CH₃), 2,75 (s, 2H, 3-CH₂), 7,00 (s, 1H, H-8), 8,00 (s, 1H, H-5)

MS (m/e %): 358 (M^+ , 6), 343 (12), 303 (6), 210 (10), 141 (12), 113(9), 85 (7), 69 (100), 55 (14)

7-Trifluorometánszulfoniloxi-5-metil-2,2-dimetilkromán-4-on (56c)

Reakció idő: 20 perc

Hozam: 93 %

Op.: olaj

¹H-NMR: δ: 1,45 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,75 (s, 2H), 6,65 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,80 Hz, 1H)

MS (m/e %): 338 (M⁺, 26), 323 (10), 283 (16), 121 (25), 93 (11), 69 (100).

7-Trifluorometánszulfoniloxi-8-metil-2,2-dimetilkromán-4-on (56d)

Reakció idő: 10 perc

Hozam: 90 %

Op.: 53-54 °C

¹H-NMR: δ: 1,50 (s, 6H, 2-CH₃), 2,25 (s, 3H, 8-CH₃), 2,75 (s, 2H, 3-CH₂), 6,90 (d, J = 9,13 Hz, 1H, H-5 vagy H-6), 7,80 (d, J = 9,10 Hz, 1H, H-5 vagy H-6)

MS (m/e %): 338 (M⁺, 20), 323 (51), 283 (22), 190 (25), 149 (29), 93 (11), 69 (100), 39 (42)

7-Trifluorometánszulfoniloxi-2,2-dimetil-5-metoxikromán-4-on (56e)

Reakció idő: 10 perc

Hozam: 93 %

Op.: olaj

¹H-NMR: δ: 1,45 (s, 6H, 2-CH₃), 2,70 (s, 2H, 3-CH₂), 3,90 (s, 3H, 5-OCH₃), 6,35 (d, J = 2,17 Hz, 1H, H-6 v, H-8), 6,50 (d, J = 2,15 Hz, 1H, H-6 v, H-8)

MS (m/e %): 354 (M⁺, 11), 339 (10), 298 (39), 206 (7), 138 (10), 83 (8), 69 (100)

7-Trifluorometánszulfoniloxi-2,2-dimetil-6-metoxikromán-4-on (56f)

Reakció idő: 10 perc

Hozam: 89 %

Op.: 87-88 °C

¹H-NMR: δ: 1,45 (s, 6H, 2-CH₃), 2,75 (s, 2H, 3-CH₂), 3,90 (s, 3H, 6-OCH₃), 6,90 (s, 1H, H-5 v, H-8), 7,45 (s, 1H, H-5 v, H-8)

MS (m/e %): 354 (M⁺, 8), 339 (15), 299 (8), 206 (5), 165 (6), 137 (32), 69 (100)

7-Trifluorometánszulfoniloxi-2,2-dimetil-8-metoxikromán-4-on (56g)

Reakció idő: 15 perc

Hozam: 88 %

Op.: olaj

¹H-NMR: δ: 1,55 (s, 6H, 2-CH₃), 2,80 (s, 2H, 3-CH₂), 4,05 (s, 3H, 8-OCH₃), 6,85 (d, J = 8,80 Hz, 1H, H-5 v, H-6), 7,65 (d, J = 8,80 Hz, 1H, H-5 v, H-6)

MS (m/e %): 354 (M⁺, 30), 339 (41), 299 (31), 206 (25), 107 (100), 109 (28), 69 (100)

6.3. 2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on előállítása és reakcióinak vizsgálata

7-Hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-ont (**13a**) (10,56 g, 55 mmol) oldottunk acetonitrilben (75 ml), hozzáadtunk vízmentes kálium karbonátot (7,60 g, 55 mmol) és 2,6-diklórbenzoxazolt (**86**) (9,40 g, 50 mmol) majd a reakcióelegyet 80 °C-on kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük (hexán – acetón 3:1). A kiindulási (**13a**) anyag átalakulása után (90 perc) a reakcióelegyből a kálium karbonátot forrón kiszűrtük és acetonnal mostuk (2 x 20 ml), szobahőmérsékletre hűtöttük vissza és a szűrletet bepároltuk. A maradékot kloroformban oldottuk (50 ml), majd 10 %-os NaOH oldattal extraháltuk (3 x 30 ml). A szerves fázist telített sós vízzel (3 x 40 ml) mostuk, majd MgSO₄-on szárítottuk. A nyersterméket etanolból (300 ml) kristályosítottuk, fehér kristályos **32** terméket kaptunk (15,11 g, 87,97 %)

Reakció idő: 90 perc

Hozam: 87,97 %

Op.: 141 - 142 °C

¹H-NMR: δ: 1,70 (s, 6H, C2-CH₃), 2,95 (s, 3H, C3-H), 7,02-7,07 (dd, J₁ = 2,40 Hz, J₂ = 8,63 Hz, 1H, H⁷-7), 7,10-7,11 (d, J = 2,20 Hz, 1H, H⁷-5), 7,26-7,30 (dd, J₁ = 1,81 Hz, J₂ = 8,93 Hz, 1H, H-6), 7,44-7,48 (m, 2H, aromás protonok), 7,94-7,99 (d, J = 8,79 Hz, 1H, H-5)

MS (m/e %): 343 (M⁺, 50), 328 (85), 288 (33), 259 (10), 174(14), 119 (95), 63 (100)

6.3.1. 2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on reakciója alifás primer aminokkal

2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-onhoz (**32**) (0,50 g, 1,45 mmol) hozzáadtunk 3 mol-ekvivalens 2-aminometil-piridint (**35a**) (0,45 ml, 4,35 mmol) és szobahőmérsékleten kevertettük, vékonyréteg-kromatográfiásan követtük. A reakcióelegyet kloroformmal extraháltuk (2 x 10 ml), a szerves fázist 0,5 M sósav oldattal (2 x 15 ml), majd 0,5 M nátrium-hidroxid oldattal (2 x 15 ml) mostuk. A szerves fázist vízzel mostuk (2 x 20 ml), magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, a kloroformot csökkentett nyomáson eltávolítottuk és 0,35 g **36a** terméket kaptunk (95,5 %).

Reakció idő 2 perc

Hozam 95,5 %

Op.: 192 – 193 °C

¹H-NMR[*]: δ: 4,80 (d, J = 3,70 Hz, 2H, NH-CH₂), 6,60 (sz, 1H, NH-CH₂), 7,10 – 7,40 (m, 5H, heteroaromás + piridil protonok), 7,60 – 7,80 (m, 1H, piridil proton), 8,75 (m, 1H, piridil proton)

2-(N-3-aminometilpiridil)-amino-6-klórbenzoxazol (36b)

Reakcióidő: 20 perc

Hozam: 92,6 %

Op.: 143 – 144 °C

¹H-NMR[*]: δ: 4,55 (d, J = 2,50 Hz, 2H, NH-CH₂), 7,00 – 7,30 (m, 3H, heteroaromás + piridil protonok), 7,35 – 7,45 (m, 1H, piridil proton), 7,55 (m, 1H, piridil proton), 7,70 – 7,80 (m, 1H, heteroaromás proton) 8,60 (m, 1H, heteroaromás), 8,70 (m, 1H, piridil proton), 8,80 (sz, 1H, -NH-)

2-(N-4-aminometilpiridil)-amino-6-klórbenzoxazol (36c)

Reakcióidő: 30 perc

Hozam: 96,6 %

Op.: 135 – 138 °C

¹H-NMR δ: 4,70 (s, 2H, NH-CH₂), 5,85 (sz, 1H, -NH-), 7,15 – 7,35 (m, 5H, heteroaromás + piridil protonok), 7,25 – 7,35 (m, 4H, piridil proton), 8,60 (m, 2H, piridil protonok)

6.3.2. 2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on reakciója nátrium-tetrahidrido-borát (NaBH₄) / nikkell(II)-klorid rendszerben

2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-ont (**32**) (1,0305 g, 3 mmol), oldottuk metanolban (150 ml), majd 6 kristályvizes nikkell(II)-kloridot (0,7844 g, 3,3 mmol) adtunk hozzá és szobahőmérsékleten kevertetés közben részletekben 30 perc alatt hozzáadtunk nátrium-tetrahidrido-borátot (NaBH₄) (0,4540 g, 12 mmol). Minden részlet hozzáadása során erős pezsgést figyeltünk meg, a reakcióelegyet vékonyréteggromatográfiás módszerrel követtük (benzol – dietiléter 8:1). A reakció lejátszódása után a metanolt csökkentett nyomáson eltávolítottuk, a maradékot oldtuk kloroformban (30 ml), vízzel extraháltuk (2 x 25 ml), MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán – etilacetát 3:1) és tiszta kristályos formában **2a** anyagot kaptunk (0,1352 g, 25,60 %).

Reakció idő: 30 perc

Hozam: 25,60 %

Op.: 86-87 °C

Irodalmi³² Op.: 89-90 °C

¹H-NMR: δ: 1,45 (s, 6H, 2-CH₃), 2,70 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,85 (, dd, J₁ = 7,69 Hz, J₂ = 1,74 Hz, 1H)³²

MS (m/e %): 176 (M⁺, 40), 161 (100), 121 (72), 120 (69), 92 (82), 63 (36)³²

6.3.3. 2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on katalitikus redukciója Pd(C) / etanol rendszerben

2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-ont (**32**) (0,10 g, 0,29 mmol), oldottunk abszolút etanolban (25 ml), hozzáadtunk 10 %-os palládium-szenet (0,15 g), majd az egészet bombában hidrogén atmoszféra alatt (5 bar.) 1 órán keresztül kevertettük. Egy óra elteltével a katalizátort kiszűrtük és az etanolt csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A maradékot preparatív rétegen elválasztottuk (hexán – etilacetát 3:1), a frakciókat bepároltuk. A frakciók azonosítására ¹H NMR spektroszkópiás módszert használtunk és ezek alapján tiszta kristályos formában **2a** anyagot kaptunk (19,65 mg, 38,25 %), de 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-ont (**13**) is kaptunk (19,97 mg, 35 %).

6.3.4. 2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-on reakciója Pd(OAc)₂ / PPh₃ / HCOOH rendszerben

2,2-Dimetil-7-(6'-klór-2'-benzoxazoliloxi)-kromán-4-ont (**32**) (0,1717 g, 0,5 mmol) oldottunk N,N-dimetilformamidban (5 ml), palládium(II)-acetátot (2 mg, 0,0089 mmol, 0,0178 mol%), trifenil foszfint (5 mg, 0,019 mmol, 0,038 mol%), trietil amint (0,20 ml, 1,44 mmol) és 98 %-os hangyasavat (0,01 ml, 0,27 mmol) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet argon alatt 60 °C-on kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük (hexán – etilacetát 3:1). A kiindulási **32** anyag átalakulása után (13 óra) a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük vissza, majd éterrel extraháltuk (3 x 40 ml). Az éteres fázist telített NaHCO₃-oldattal (3 x 40 ml), sós vízzel (3 x 40 ml) mostuk, majd MgSO₄-on szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán – etilacetát 3:1), fehér kristályos **2a** terméket kaptunk (46,89 mg, 53,3 %). A vizes fázis pH értékét cc. sósav segítségével savasra állítottuk, éterrel extraháltuk (2 x 10 ml), vízzel mostuk, majd MgSO₄-on szárítottuk, bepároltuk és 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on (**13**) anyagot kaptunk (45,11 mg, 46,05 %).

6.4. 2,2-Dimetilkromán-4-on származékok előállítása

7-Trifluorometánszulfoniloxi-2,2-dimetilkromán-4-ont (**56a**) (1,35 g, 4,16 mmol) oldottunk N,N-dimetilformamidban (10 ml) és argon alatt palládium(II)-acetátot (0,0214g, 0,094 mmol), trifenil foszfint (0,0458 g, 0,0174 mmol), trietil amint (1,70 ml, 12,14 mmol) és 98 %-os hangyasavat (0,30 ml, 4 mmol) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet 60 °C-on kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A kiindulási **56a** anyag átalakulása után (50 perc) a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük vissza, majd éterrel extraháltuk (3 x 40 ml). Az éteres fázist telített NaHCO₃-oldattal (3 x 40 ml), sós vízzel (3 x 40 ml) mostuk, majd MgSO₄-on szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán – etilacetát 3:1), fehér kristályos **2a** terméket kaptunk (0,6827 g, 93,06 %)

Reakció idő: 50 perc

Hozam: 93,06 %

Op.: 88,5-89 °C

Irodalmi³² Op.: 89-90 °C

¹H-NMR: δ: 1,45 (s, 6H, 2-CH₃), 2,70 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,85 (, dd, J₁ = 7,69 Hz, J₂ = 1,74 Hz, 1H)³²

MS (m/e %): 176 (M⁺, 40), 161 (100), 121 (72), 120 (69), 92 (82), 63 (36)³²

6-Klór-2,2-dimetilkromán-4-on előállítása

7-Trifluorometánszulfoniloxi-6-klór-2,2-dimetilkromán-4-ont (**56b**) (0,9608 g, 2,68 mmol) oldottunk N,N-dimetilformamidban (10 ml) és argon alatt palládium acetátot (0,0130 g, 0,058 mmol), 1,3-(bisz(difenilfoszfino))-propánt (dppp) (0,0218 g, 0,052 mmol), trietil amint (1,30 ml, 9,38 mmol) és 98 %-os hangyasavat (0,20 ml, 5,8 mmol) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet 60 °C-on kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük. A kiindulási **56b** anyag átalakulása után (15 perc) a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük vissza, majd éterrel extraháltuk (3 x 40 ml). Az éteres fázist telített NaHCO₃-oldattal (3 x 40 ml), sós vízzel (3 x 40 ml) mostuk, majd MgSO₄-on szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán – etilacetát 4 : 1), olaj **2b** terméket kaptunk (0,3972 g).

Reakció idő: 15 perc

Hozam: 70,40 %

Op.: olaj

Irodalmi²⁷ fp: 110-115 °C / 0,05 Hgmm

¹H-NMR: δ: 1,45 (s, 6H, C2-CH₃), 2,73 (s, 2H, C3-CH₂), 6,90 (d, J = 8,79 Hz, 1H, H-8), 7,40 (dd, J₁ = 8,80 Hz, J₂ = 2,81 Hz, 1H, H-7), 7,82 (d, J = 2,80 Hz, 1H, H-5)

MS (m/e %): 210 (M⁺, 27), 195 (100), 155 (59), 154 (52), 126 (48), 98 (18), 75 (12), 63 (74)

2,2,5-Trimetilkromán-4-on (2c)**Reakció idő:** 25 perc**Hozam:** 90 %**Op.:** 68-69 °C**Irodalmi²¹ Op.:** 96,5 °C**¹H-NMR:** δ: 1,45 (s, 6H, C2-CH₃), 2,65 (s, 3H, C5-CH₃), 2,75 (s, 2H, C3-CH₂), 6,75 (m, 2H, heteroaromás protonok), 7,30 (m, 1H, heteroaromás proton)**MS (m/e %):** 190 (M⁺, 41), 175 (53), 134 (100), 106 (45), 105 (38), 78 (35), 77 (39), 63 (12), 51 (28)**2,2,8-Trimetilkromán-4-on (2d)****Reakció idő:** 30 perc**Hozam:** 91 %**Op.:** olaj**Irodalmi²³ Op.:** olaj**¹H-NMR:** δ: 1,45 (s, 6H, C2-CH₃), 2,25 (s, 3H, C8-CH₃), 2,70 (s, 2H, C3-CH₂), 6,85 (m, 1H, heteroaromás proton), 7,30 (m, 1H, heteroaromás proton), 7,70 (m, 1H, heteroaromás proton)²³**MS (m/e %):** 190 (M⁺, 52), 175 (100), 135 (68), 134 (64), 106 (83), 78 (18), 77 (25), 51 (17)²³**2,2-Dimetil-5-metoxikromán-4-on (2e)****Reakció idő:** 70 perc**Hozam:** 95 %**Op.:** 124 - 125 °C**Irodalmi⁵⁰ Op.:** 118 - 119 °C**¹H-NMR:** 1,45 (s, 6H, C2-CH₃), 2,70 (s, 2H, C3-CH₂), 3,90 (s, 3H, C5-OCH₃), 6,60 (m, 2H, heteroaromás proton), 7,35 (m, 1H, heteroaromás proton)⁵⁰**MS (m/e %):** 206 (M⁺, 40), 191 (28), 151 (42), 150 (100), 122 (42), 107 (69), 63 (12)**2,2-Dimetil-6-metoxikromán-4-on (2f)****Reakció idő:** 30 perc**Hozam:** 92 %**Op.:** 75 - 76 °C**Irodalmi⁵⁰ Op.:** 71 - 72 °C**¹H-NMR:** 1,45 (s, 6H, C2-CH₃), 2,70 (s, 2H, C3-CH₂), 3,80 (s, 3H, C6-OCH₃), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H-8), 7,1 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,90 Hz, 1H, H-7), 7,30 (d, J = 2,90 Hz, 1H, H5)⁵⁰**MS (m/e %):** 206 (M⁺, 37), 191 (100), 151 (64), 135 (14), 122 (10), 107 (36), 79 (42), 63 (16)

2,2-Dimetil-8-metoxikromán-4-on (2g)

Reakció idő: 20 perc

Hozam: 91 %

Op.: 132 - 133 °C

Irodalmi⁵⁰ Op.: 126 - 127 °C

¹H-NMR: 1,50 (s, 6H, C2-CH₃), 2,75 (s, 2H, C3-CH₂), 3,90 (s, 3H, C8-OCH₃), 6,90 (t, J = 8,10, 1H, H-6), 7,05 (dd, J₁ = 7,90 Hz, J₂ = 1,50 Hz, 1H, H-5 v, H-7), 7,50 (dd, J₁ = 7,95 Hz, J₂ = 1,50 Hz, 1H, H-5 v, H-7)⁵⁰

MS (m/e %): 206 (M⁺, 49), 191 (87), 151 (94), 150 (24), 136 (7), 122 (100), 121 (42), 107 (28), 92 (20), 79 (15), 63 (15)⁵⁰

6.5. Egy-, kettő- illetve három hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok reakciója

6.5.1. Egy hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok reakciója

7-Hidroxiflavon-4-on-t (**58**) (0,452 g, 2 mmol) oldottunk diklórmetánban (20 ml) és trietilamint (0,85 ml, 6 mmol) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet -15 °C-ra hűtöttük. Ehhez a hűtött reakcióelegyhez keverés közben becsepegtettünk trifluormetánszulfonsav anhidrid (0,50 ml, 3 mmol) diklórmetánnal (5 ml) készült oldatát. A reakciót vékonyréteg kromatográfias módszerrel követtük (hexán – etilacetát 2:1). Harminc perc után kiindulási anyagot már nem tudtunk kimutatni. A reakcióelegyhez diklórmetánt adtunk (30 ml), majd telített NaHCO₃ oldattal (2 x 30 ml) extraháltuk, sós vízzel (2 x 30 ml) mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szárazra pároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiasan tisztítottuk, kristályos **63** terméket kapunk (0,5480g, 78,0 %)

Reakció idő: 30 perc

Hozam: 78 %

Op.: 137 - 138 °C

¹H-NMR: δ: 6,87 (s, 1H, H-3), 7,32 – 7,38 (dd, J₁ = 2,25 Hz, J₂ = 8,82 Hz, 1H, H-6), 7,51 – 7,59 (m, 4H, aromás protonok), 7,91 – 7,96 (m, 2H, aromás protonok), 8,33 – 8,37 (d, J = 8,80 Hz, 1H, H-5)

4-Trifluormetánszulfoniloxi-kalkon (62a)

Reakció idő: 15 perc

Hozam: 95,1 %

Op.: 60 – 61 °C

¹H-NMR: δ: 7,32-7,37 (d, J = 8,72 Hz, 2H, aromás protonok), 7,49-7,52 (d, J = 5,99 Hz, 2H, aromás protonok), 7,56-7,66 (m, 5H, aromás protonok, CH proton), 8,00-8,06 (dd, J₁ = 1,37 Hz, J₂ = 8,71 Hz, 2H, aromás protonok)

4'-Trifluormetánszulfoniloxi-kalkon (62b)

Reakció idő: 20 perc

Hozam: 94 %

Op.: 96 – 97 °C

¹H-NMR: δ: 7,14-7,55 (m, 6H, aromás protonok, CH proton), 7,60-7,75 (m, 4H, aromás protonok), 7,80-8,15 (m, 3H, aromás protonok, CH proton)

7-Trifluormetánszulfoniloxi-izoflavon-4-on (64)

Reakció idő: 45 perc

Hozam: 89,7 %

Op.: 146 – 147 °C

¹H-NMR: δ: 7,26-7,57 (m, 7H, aromás protonok), 8,06 (s, 1H, H-2), 8,41-8,46 (d, J = 8,84 Hz, 1H, H-5)

7-Trifluormetánszulfoniloxi-4-metilkromén-2-on (65)

Reakció idő: 30 perc

Hozam: 91,7 %

Op.: 83 – 84 °C

¹H-NMR: δ: 2,47 (d, J = 1,18 Hz, 3H, 4-CH₃), 6,36-6,38 (q, J = 1,29 Hz, 1H, H-3), 7,22-7,23 (d, J = 2,45 Hz, 1H, H-8), 7,27-7,30 (dd, J₁ = 2,48 Hz, J₂ = 8,60 Hz, 1H, H-6), 7,68-7,72 (d, J = 8,50 Hz, 1H, H-5)

3-Benzo[1,3]-dioxol-5-il-7-trifluormetánszulfoniloxi-kromén-4-on (66a)

Reakció idő: 30 perc

Hozam: 73,2 %

Op.: 174 - 175 °C

¹H-NMR: δ: 6,01 (s, 2H, dioxil-CH₂), 6,89 (d, J = 8,02 Hz, 1H, benzodioxil H-7), 6,95-7,00 (dd, J₁ = 1,66 Hz, J₂ = 8,01 Hz, 1H, benzodioxil H-6), 7,08-7,09 (d, J = 1,56 Hz, 1H, benzodioxil H-4), 7,31-7,37 (dd, J₁ = 2,35 Hz, J₂ = 8,87 Hz, 1H, H-6), 7,46-7,47 (d, J = 2,32 Hz, 1H, H-8), 8,02 (s, 1H, H-2), 8,40-8,44 (d, J = 8,83 Hz, 1H, H-5)

Etil-7-trifluormetánszulfoniloxi-4-oxo-4H-benzopirán-2-karboxilát (66b)

Reakció idő: 30 perc

Hozam: 65,6 %

Op.: 127 – 128 °C

¹H-NMR: δ: 1,41-1,48 (t, J = 7,14 Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 4,43-4,54 (q, J = 7,14 Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 7,16 (s, 1H, H-3), 7,35-7,40 (dd, J₁ = 2,31 Hz, J₂ = 8,87 Hz, 1H, H-6), 7,60-7,61 (d, J = 2,34 Hz, H-8), 8,29-8,34 (d, J = 8,89 Hz, 1H, H-5)

6.5.2. Egy trifluormetánszulfoniloxi csoportot tartalmazó flavonoid származékok redukciója

7-(Trifluormetánszulfoniloxi)-flavon-4-on-t (**63**) (0,3709 g, 1,0 mmol) oldottunk N,N-dimetilformamidban (10 ml) és argon alatt palládium(II)-acetátot (0,0045 g, 0,02 mmol), 1,3-bisz-dimetilfoszfinopropánt (dppp) (0,0085 g, 0,02 mmol), trietil amint (0,40 ml, 3,0 mmol) és 98 %-os hangyasavat (0,08 ml, 2 mmol) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet 60 °C-on kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük (hexán – etilacetát 3:1). A kiindulási **63** anyag átalakulása után (60 perc) a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük vissza, majd éterrel extraháltuk (3 x 40 ml). Az éteres fázist telített NaHCO₃-oldattal (3 x 40 ml), sós vízzel (3 x 40 ml) mostuk, majd MgSO₄-on szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán – etilacetát 3:1), fehér kristályos **68** terméket kaptunk (0,1897 g, 85,2 %)

Reakció idő: 60 perc
Hozam: 85,2 %
Op.: 96 – 97 °C
Irodalmi⁵¹ Op.: 97 °C

¹H-NMR: δ: 6,84 (s, 1H, H-3), 7,40-7,75 (m, 7H, aromás protonok), 7,92-7,99 (m, 2H, aromás protonok), 8,22-8,27 (dd, J₁ = 1,15 Hz, J₂ = 7,97 Hz, 1H, H-5)

1,3-Difenil-2-propén-1 on (kalkon) * (**67**)

Reakció idő: 90 perc
Hozam: 83 %
Op.: 56 – 57 °C
Irodalmi⁵² Op.: 60 – 62 °C

¹H-NMR: δ: 7,40-7,70 (m, 10H, aromás + alkén protonok), 8,00-8,06 (m, 2H, aromás protonok)

* **62a** kiindulási anyagból

1,3-Difenil-2-propén-1 on (kalkon) * (**67**)

Reakció idő: 60 perc
Hozam: 83 %
Op.: 57 – 58 °C
Irodalmi⁵² Op.: 60 – 62 °C

¹H-NMR: δ: 7,41-7,87 (m, 10H, aromás + alkén protonok), 8,01-8,05 (m, 2H, aromás protonok)

* **62b** kiindulási anyagból

3-Benzo[1,3]-dioxol-5-il-kromén-4-on (71a)

Reakció idő: 60 perc
Hozam: 90,5 %
Op.: 150 - 151 °C
Irodalmi⁵³ Op.: 154 – 156 °C

¹H-NMR: δ: 6,00 (s, 2H, dioxil-CH₂), 6,97-7,02 (dd, J₁ = 1,31 Hz, J₂ = 8,05 Hz, 1H, benzodioxil H-6), 7,11-7,12 (d, J = 1,38 Hz, 1H, benzodioxil H-4), 7,40-7,74 (m, 4H, aromás protonok), 8,00 (s, 1H, H-2), 8,29-8,34 (dd, J₁ = 1,40 Hz, J₂ = 7,94 Hz, 1H, H-5)

Izoflavon-4-on (69)

Reakció idő: 30 perc
Hozam: 90,6 %
Op.: 134 – 135 °C
Irodalmi⁵⁴ Op.: 133 – 134 °C

¹H-NMR: δ: 7,35-7,74 (m, 7H, aromás protonok), 8,03 (s, 1H, H-2), 8,30-8,35 (dd, J₁ = 1,38 Hz, J₂ = 7,98, 1H, H-5)

4-Metilkromén-2-on (70)

Reakció idő: 30 perc
Hozam: 94,7 %
Op.: 75 – 76 °C
Irodalmi⁵⁵ Op.: 75 – 78 °C

¹H-NMR: δ: 2,45-2,46 (d, J = 1,31 Hz, 3H, 4-CH₃), 6,30-6,32 (q, J = 1,24 Hz, 1H, H-3), 7,27-7,37 (m, 2H, aromás protonok), 7,50-7,65 (m, 2H, aromás protonok)

Etil-4-oxo-4H-benzopirán-2-karboxilát (71b)

Reakció idő: 90 perc
Hozam: 79,1 %
Op.: 66 – 67 °C
Irodalmi⁵⁶ Op.: 64 – 65 °C

¹H-NMR: δ: 1,40-1,48 (t, J = 7,19 Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 4,42-4,53 (q, J = 7,17 Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 7,13 (s, 1H, H-3), 7,42-7,50 (m, 1H, H-6 vagy H-7), 7,60-7,65 (dd, J₁ = 1,10 Hz, J₂ = 8,40 Hz, 1H, H-8), 7,71-7,80 (m, 1H, H-6 vagy H-7), 8,19-8,23 (dd, J₁ = 1,72 Hz, J₂ = 8,01 Hz, 1H, H-5)

6.5.3. Két hidroxil csoportot tartalmazó flavonoid származékok reakciója

5,7-Dihidroxi-2-metil-3-fenilkromén-4-on-t (72) (0,536 g, 2 mmol) oldottunk diklórmetánban (20 ml) és trietilamint (0,85 ml, 6 mmol) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet -15 °C-ra hűtöttük. Ehhez a hűtött reakcióelegyhez keverés közben becspegettünk trifluormetánszulfonsav anhidrid (0,50 ml, 3 mmol) diklórmetánnal (5 ml) készült oldatát. A reakciót vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követtük (hexán – etilacetát 2:1). Harminc perc után kiindulási anyagot már nem tudtunk kimutatni. A reakcióelegyhez diklórmetánt adtunk (30 ml), majd telített NaHCO₃ oldattal (2 x 30 ml) extraháltuk, sós vízzel (2 x 30 ml) mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szárazra pároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán – etilacetát 4:1)., kristályos 75 terméket kaptunk (0,5434 g, 67,9 %)

Reakció idő: 30 perc

Hozam: 67,9 %

Op.: 128 - 129 °C

¹H-NMR[*]: δ: 2,30 (s, 3H, CH₃), 7,02 (s, 1H, aromás proton), 7,35-7,44 (m, 7H, aromás protonok), 13,14 (s, 1H, OH)

5,7-Di-(trifluormetánszulfoniloxi)-2,2-dimetilkromán-4 on (76)

Reakció idő: 30 perc

Hozam: 85,1 %

Op.: 123 – 124 °C

¹H-NMR: δ: 1,51 (s, 6H, (CH₃)₂), 2,80 (s, 2H, H-3), 6,73-6,74 (d, J = 2,20 Hz, 1H, H-8), 6,97-6,99 (d, J = 2,29 Hz, 1H, H-6)

5,7-Di-(trifluormetánszulfoniloxi)-4-metilkromén-2-on (77)

Reakció idő: 30 perc

Hozam: 74,5 %

Op.: 129 – 130 °C

¹H-NMR: δ: 2,63-2,64 (d, J = 1,25 Hz, 3H, 4-CH₃), 6,40-6,42 (q, J = 1,24 Hz, 1H, H-3), 7,25-7,26 (d, J = 2,46 Hz, aromás proton), 7,35-7,36 (d, J = 2,46 Hz, aromás proton)

6.5.4. Két trifluormetánszulfoniloxi csoportot tartalmazó flavonoid származékok redukciója

7-Trifluormetánszulfoniloxi-2-metil-3-fenilkromén-4-on-t (**75**) (0,4000 g, 1,0 mmol) oldottunk N,N-dimetilformamidban (10 ml) és argon alatt palládium(II)-acetátot (0,0045 g, 0,02 mmol), 1,3-bisz-dimetilfoszfinopropánt (dppp) (0,0085 g, 0,02 mmol), trietil amin (0,40 ml, 3,0 mmol) és 98 %-os hangyasavat (0,1 ml, 2 mmol) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet 60 °C-on kevertettük. A reakciót vékonyréteg-kromatográfián követtük (hexán – etilacetát 4:1). A kiindulási **75** anyag átalakulása után (60 perc) a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük vissza, majd éterrel extraháltuk (3 x 40 ml). Az éteres fázist telített NaHCO₃-oldattal (3 x 40 ml), sós vízzel (3 x 40 ml) mostuk, majd MgSO₄-on szárítottuk. A nyersteget oszlopkromatográfián tisztítottuk (eluens: hexán – etilacetát 3:1), fehér kristályos **78** terméket kaptunk (0,2350 g, 93,20 %)

Reakció idő: 60 perc
Hozam: 93,20 %
Op.: 108 – 109 °C
Irodalmi⁵⁷ Op.: 86- 87 °C

¹H-NMR: δ: 2,33 (s, 3H, CH₃), 6,77-6,82 (m, 1H, aromás proton), 6,88-6,92 (m, 1H, aromás proton), 7,26-7,32, (dd, J₁ = 2,05 Hz, J₂ = 8,15 Hz, 2H, H-6,H-8), 7,43-7,57 (m, 4H, aromás protonok), 12,69 (s, 1H, OH)

2,2-Dimetilkromán-4-on * **2a**

Reakció idő: 30 perc
Hozam: 75,30 %
Op.: 88 – 90 °C
Irodalmi³² Op.: 84 – 85 °C

¹H-NMR: δ: 1,46 (s, 6H, (CH₃)₂), 2,72 (s, 2H, CH₂), 6,90-7,01 (m, 2H, aromás protonok), 7,43-7,51 (m, 1H, aromás proton), 7,84-7,88 (dd, J₁ = 1,53 Hz, J₂ = 7,75 Hz, 1H, H-5)

* **76** kiindulási anyagból

5-hidroxi-4-metil-7-trifluormetánszulfoniloxi-kromén-2-on (**79**)

Reakció idő: 15 perc
Hozam: 64,2 %
Op.: 231 - 233 °C
Irodalmi⁵⁸ Op.: 231 - 232 °C

¹H-NMR[*]:δ: 2,60 (d, J = 1,24 Hz, 3H, 4-CH₃), 6,29 (q, J = 1,35 Hz, 1H, 3-CH), 6,83 (d, J = 2,57 Hz, 1H, H-6 v. H-8), 7,13 (d, J = 2,55 Hz, 1H, H-6 v. H-8)

6.5.5. Három trifluormetánszulfoniloxi csoportot tartalmazó flavanoid származékok reakciója

4',5,7-Trihidroxiflavan-4-on-t (naringenin) (**80**) (0,272 g, 1 mmol) oldunk diklórmetánban (20 ml) és trietilamint (1,25 ml, 9 mmol) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet -15 °C-ra hűtöttük. Ehhez a hűtött reakcióelegyhez keverés közben becspegettünk trifluormetánszulfonsav anhidrid (0,60 ml, 3,5 mmol) diklórmetánnal (5 ml) készült oldatát. A reakciót vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követtük (toluol – hexán 3:1). Harminc perc után kiindulási anyagot már nem tudtunk kimutatni. A reakcióelegyhez diklórmetánt adtunk (30 ml), majd telített NaHCO₃ oldattal (2 x 30 ml) extraháltuk, sós vízzel (2 x 30 ml) mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szárazra pároltuk.

A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, kristályos **82** terméket kapunk (0,5598 g, 78,6 %)

Reakció idő: 30 perc

Hozam: 78,6 %

Op.: 139 - 140 °C.

¹H-NMR: δ: 2,95-3,10 (m, 2H, H-3), 5,61-5,70 (dd, J₁ = 3,64 Hz, J₂ = 12,58 Hz, 1H, H-2), 6,85-6,87 (d, J = 2,26 Hz, 1H, H-6 vagy H-8), 7,12-7,13 (d, J = 2,31 Hz, 1H, H-6 vagy H-8), 7,37-7,43 (m, 2H, aromás protonok), 7,55-7,60 (m, 2H, aromás protonok)

MS (m/e %): 668 (M⁺, 5), 535 (4), 443 (5), 311 (10), 252 (20), 190 (10), 119 (82), 91 (57), 69 (100)

3',5,7-Trifluormetánszulfoniloxi-4'-metoxiflavan-4-on (**83**)

Reakció idő: 30 perc

Hozam: 63,9 %

Op.: 144 - 145 °C.

¹H-NMR: δ: 2,93-3,17 (m, 2H, H-3), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 5,53-5,61 (dd, J₁ = 3,32 Hz, J₂ = 12,51 Hz, 1H, H-2), 6,84-6,86 (d, J = 2,36 Hz, 1H, H-6 vagy H-8), 7,09-7,10 (d, J = 2,48 Hz, 1H, H-6 vagy H-8), 7,12-7,14 (d, J = 8,49 Hz, 1H, H'-5), 7,35-7,36 (d, J = 2,13 Hz, 1H, H'-2), 7,39-7,44 (dd, J₁ = 2,20 Hz, J₂ = 8,44 Hz, 1H, H'-6)

6.5.6. Három trifluormetánszulfoniloxi csoportot tartalmazó flavanoid származékok redukciója

4',5,7-Tri-(trifluormetánszulfoniloxi)-flavan-4-on-t (**82**) (0,3690 g, 0,55 mmol) oldottunk N,N-dimetilformamidban (10 ml) és argon alatt palládium(II)-acetátot (0,0075 g, 0,033 mmol), 1,3-bisz-dimetilfoszfinopropánt (dppp) (0,0136 g, 0,033 mmol), trietil amin (0,70 ml, 5,0 mmol) és 98 %-os hangyasavat (0,15 ml, 3,3 mmol) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet 60 °C-on kevertettük. A reakciót vékonyrétegkromatográfiásan követtük (toluol – hexán 3:1). A kiindulási **82** anyag átalakulása után (2 óra) a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, majd éterrel extraháltuk (3 x 40 ml). Az éteres fázist telített NaHCO₃-oldattal (3 x 40 ml), sós vízzel (3 x 40 ml) mostuk, majd MgSO₄-on szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol – hexán 3:1), fehér kristályos **84** terméket kaptunk.

Reakció idő: 2 óra
Hozam: 67 %
Op.: 89 – 90 °C

¹H-NMR: δ: 2,85-3,10 (m, 2H, H-3), 5,49-5,57 (dd, J₁ = 3,85 Hz, J₂ = 12,37 Hz, 1H, H-2), 7,05-7,14 (m, 2H, H-6, H-7), 7,34-7,40 (m, 2H, aromás protonok), 7,50-7,51 (d, J = 1,79 Hz, H-8), 7,54-7,62 (m, 2H, aromás protonok), 7,93-7,97 (d, J₁ = 1,46 Hz, J₂ = 7,69 Hz, 1H, H-5)

MS (m/e %): 372 (M⁺, 22), 254 (14), 239 (21), 211(8), 147 (40), 134 (52), 120 (100), 92 (73), 69 (75)

4'-Metoxiflavan-4-on (**85a**)

Reakció idő: 4 óra
Hozam: 58,1 %
Op.: 87 – 88 °C
Irodalmi⁵⁹ Op.: 88 – 89 °C

¹H-NMR: δ: 2,80-2,90 (m, 2H, H-3), 3,84 (s, 1H, 4'-OCH₃), 5,40-5,48 (dd, J₁ = 2,99 Hz, J₂ = 13,2 Hz, 1H, H-2), 6,80-7,4 (m, 6H, aromás, heteroaromás H), 7,91-7,95 (dd, J₁ = 1,75 Hz, J₂ = 8,13 Hz, 1H, 3'-H)

MS (m/e %): 254 (M⁺, 8 %), 149 (20), 134 (32), 111 (26), 97 (42), 57 (76)

3'- Trifluormetánszulfoniloxi-4'-metoxiflavan-4-on (**85b**)

Reakció idő: 4 óra
Hozam: 36,5 %
Op.: 70 – 71 °C

¹H-NMR: δ: 2,90-3,05 (m, 2H, H-3), 3,95 (s, 3H, 4'-OCH₃), 5,40-5,50 (dd, J₁ = 3,0 Hz, J₂ = 13,07 Hz, 1H, H-2), 7,0-7,5 (m, 6H, aromás, heteroaromás-H), 7,91-7,96 (dd, J₁ = 1,63 Hz, J₂ = 8,22 Hz, 1H, 3'-H)

MS (m/e %): 402 (M⁺, (30), 282 (23), 269 (36), 149 (55), 121 (38), 92 (29)

7. Összefoglalás

A szubsztituált 2,2-dimetilkromán-4-on származékok fontos gyógyszeripari intermedierek. Az irodalmi adatokat feldolgozva a szubsztituált 2,2-dimetilkromán-4-onok előállítására a szubsztituált fenolok 3-metilbut-2-énsavval történő Friedel-Crafts típusú reakciója cink(II)-klorid / foszfor-triklorid oxid vagy alumínium(III)-klorid / foszfor-triklorid-oxid rendszerekben a legalkalmasabb. Mindkét rendszer preparatív szempontból csak akkor használható szubsztituált 2,2-dimetilkromán-4-on származékok előállítására, ha a kiindulási fenol rezorcín szerkezetű. Ebben az esetben a végtermék minden esetben a szubsztituált 7-hidroxi-, illetve 7-alkoxi-2,2-dimetilkromán-4-on. A rezorcín szerkezettől eltérő kiindulási fenol származékok alkalmazása esetében bonyult összetételű termékelegyet kapunk, melyből a 2,2-dimetilkromán-4-on származékok nehezen vagy egyáltalán nem preparálhatók.

A hetes helyzetű hidroxil csoport eltávolításával olyan szubsztituált 2,2-dimetilkromán-4-on származékok nyerhetők, melyek közvetlenül nehezen-, vagy egyáltalán nem állíthatók elő.

Az irodalomban ismert fenolos hidroxil csoport eltávolítási módszerek közül e cél eléréséhez alkalmasnak látszott az eltávolítandó hidroxil csoport szén – oxigén kötését trifluormetánszulfonil csoport beépítésével aktiválni és ezen csoportot palládium(II)-acetát / trifenilfoszfin / sav / trietilamin rendszer alkalmazásával eltávolítani.

E rendszer segítségével sikerrel tudtuk megoldani a 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on vegyület hidroxil csoportjának dezoxigenálását. 7-Hidroxi-6-klór-2,2-dimetilkromán-4-on dezoxigenálása esetében előtérbe került a hidrolízis és a cél 6-klór-2,2-dimetilkromán-4-on származékokat alacsony hozammal tudtuk előállítani.

A trifenilfoszfin ligandumot kétfogó foszfin ligandumra (1,3-difenilfoszfino-propán, dppp) cserélve sikerült a dezoxigenálási reakció sebességét olyan mértékűre növelni, hogy a hidrolízis csekély mértékben valósulhatott meg. Munkánk során minden esetben a palládium(II)-acetát / dppp / hangyasav / trietilamin rendszert alkalmaztuk.

A 7-hidroxi-2,2-dimetilkromán-4-on származékok körében tapasztalt sikeres dezoxigenálási reakció alkalmazhatósági körének (scop and limitations) meghatározása érdekében vizsgálatainkat kiterjesztettük a flavonoidok különféle csoportjaira. A szubsztrátumok kiválasztása során elsősorban arra törekedtünk, hogy a természetes eredetű flavonoidoknak minél több csoportjáról kapjunk információt a reakció alkalmazhatóságát illetően.

Vizsgáltuk az egy hidroxil csoportot tartalmazó kalkonok, flavonok, izoflavonok, kumarinok és kromonok dezoxigenálását. Megállapítottuk, hogy a hidroxil csoportok trifluormetánszulfoniloxi származékainak redukciójával magas hozammal eltávolíthatók (82,8 – 94,7 %) és minden esetben a megfelelő dezoxigenált vegyületeket kaptuk meg, azaz a flavonoid származékok alapváza változatlan maradt.

Munkánk során vizsgáltuk a két hidroxil csoportot - 5,7 dihidroxi - tartalmazó izoflavonoid, kromanonok és kumarinok képviselőjének a reaktivitását. Azt találtuk, hogy a 3-fenil-5,7-dihidroxi-2-metilkromén-4-on esetében a két hidroxil csoport reaktivitása között jelentős szelektivitás található és az acilezés során fő termékként a 7-triflát származékot sikerült előállítanunk, melynek dezoxigenálása az 5-hidroxi-2-metilkromén-4-ont szolgáltatja. Másik két modell vegyület mindkét hidroxil csoportja reagált az acilezőszerrel, és így a megfelelő ditriflátokon keresztül a dezoxigenálás magas hozammal (75 – 93 %) kivitelezhető.

Vizsgáltuk három hidroxil csoportot tartalmazó flavanoid származék hidroxil csoportjának eltávolítását.

Két természetes eredetű flavanon származék - a 4',5,7-trihidroxi-flavan-4-on (naringenin) és 3',5,7-trihidroxi-4'-metoxiflavan-4-on (heszperetin) – dezoxigenálását vizsgáltuk. Mindkét flavanon származék átalakítása azt mutatta, hogy a karbonil csoporttal aktivált A-gyűrűben lévő hidroxil csoportok triflátjai sokkal reakcióképesebbek és így a dezoxigenálás a trifluormetánszulfoniloxi származékon keresztül az általunk alkalmazott körülmények között a heteroaromás részen könnyebben megvalósítható, mint a 2-helyzetű fenil (C-gyűrű csoporton).

8. Summary

The substituted 2,2-dimethylchroman-4-ones are important intermediates for the pharmaceutical industry. According to the literature for the preparation of substituted 2,2-dimethylchroman-4-ones Friedel-Crafts reaction of substituted phenols and 3-methylbut-2-én acid in zinc chloride / phosphorus oxychloride or aluminum chloride / phosphorus oxychloride is the most suitable method. It has been found that both systems are beneficial for the synthesis of substituted 2,2-dimethylchroman-4-ones in case the starting phenols is of resorcinol type and we can from the other products 7-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-ones each case. It can be easily recognized that a facile deoxygenation of 7-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-ones would lead to the formation of such chroman-4-on derivatives, which could not be directly prepared, and their synthesis often requires a complicated multistep reaction sequence.

Due to the great reactivity of trifluoromethanesulfonates (triflates) as a leaving group, aryl triflates can serve as versatile intermediates in organic synthesis for preparing variously substituted aromatic and heteroaromatic compounds. In our interest in this field, we are particularly interested in the development of an efficient method to deoxygenate of aromatic hydroxyl group.

The substituted 7-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-ones were prepared with excellent yields by the above mentioned reaction. Based on the methods in the literature, we investigated to remove of the hydroxy group of substituted 7-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-ones.

The catalytic system consisting of palladium(II) acetate and bidentate phosphine ligand [1,3-bis(diphenylphosphino)propane, dppp] was efficient. After the successful deoxygenation of substituted 7-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-on derivatives we investigated the applicability of this method to remove the hydroxyl group of the different products - chalcone, 4-methylchromen-2-on, 2-phenyl-, and 3-phenylchromenon – *via* their triflate derivatives. We experienced that the deoxygenation was successful each case and got the appropriate deoxygenated products in high yield.

We also investigated the removal of hydroxyl group of the products contain two hydroxyl group at C-5 and C-7 position. It was found that there was a difference in the reactivity of the two hydroxyl groups of the 3-phenyl-5,7-dihydroxy-2-methylchromen-4-on. The C-7 hydroxyl group was more reactive than C-5, therefore we got the 7-triflate derivatives of 3-phenyl-5,7-dihydroxy-2-methylchromen-4-on. The deoxygenation of this led to 5-hydroxy-2-methylchromen-4-on product. The difference in reactivity of the two other compounds – 5,7-dihydroxy-2,2-

dimethylchroman-4-on and 5,7-dihydroxy-4-methylchromen-2-on – was not experienced. The ditriflate of these products were easily prepared and the deoxygenate of these were easily performed.

Finally, we examined the deoxygenate of the two natural products that contains three hydroxyl group.

The tritriflate derivatives of 4',5,7-trihydroxy-2-phenylchroman-4-on (naringenin) and 3',5,7-trihydroxy-4'methoxy-2-phenylchroman-4-on (hesperetin) were prepared. The deoxygenate process of these products showed that the deoxygenate of 5,7-ditriflate group were easily than the 4'-triflate group.

9. Irodalomjegyzék

1. W. S. Bowers, in: *The Juvenile Hormones* (L. I. Gilbert, ed.), Plenum Press, New York, 394 – 408, (1975)
2. W. S. Bowers, T. Ohta, J. S. Cleere, P. A. Marsella, Discovery of insect anti-juvenile hormones in plants, *Science*, **193(4253)**, 542 – 547, (1976)
3. F. Camps, J. Coll, A. Messeguer, M. A. Pericas, Fluorinated chromenes. 2,2,-Trifluoroethoxy precocene analogs and their corresponding 3,4-epoxides, *Tetrahedron Lett.*, **21(24)**, 2361 – 2364, (1980)
4. T. Tímár, J. Cs. Jászberényi, S. Hosztafi, Synthesis of regioisomers of various 7-O-substituted Precocene-3 analogs, *Acta Chim. Hung.*, **126(4)**, 487 – 495, (1989)
5. P. Sebők, T. Tímár, J. Cs. Jászberényi, J. Jekő, Synthesis of analogues of Precocenes containing 6-chloro- or 6-tert-butyl substituents, *Acta Chim. Hung.*, **126(4)**, 471 – 485, (1989)
6. T. Tímár, J. Cs. Jászberényi, S. Hosztafi, Synthesis of analogues of Precocene-3 containing various 7-O-substituents, *Acta Chim. Hung.*, **126(2)**, 149 – 156, (1989)
7. T. Tímár, J. Cs. Jászberényi, A Novel Synthesis of Precocenes. Efficient Synthesis and Regioselective O-Alkylation of Dihydroxy-2,2-dimethyl-4-chromanones, *J. Heterocyclic Chem.*, **25(3)**, 871 – 877, (1988)
8. T. Tímár, S. Hosztafi, J. Cs. Jászberényi, Synthesis of analogues of natural Precocenes containing a 8-methyl substituent, *Acta Chim. Hung.*, **125(4)**, 617 – 629, (1988)
9. T. Tímár, J. Cs. Jászberényi, S. Hosztafi, Synthesis of analogues of natural Precocenes containing a 5-methyl substituent, *Acta Chim. Hung.*, **125(3)**, 457 - 463, (1988)
10. T. Tímár, S. Hosztafi, J. Cs. Jászberényi, K. E. Kövér, Gy. Batta, Synthesis of analogues of natural Precocene - I containing various 7-O-substituents, *Acta Chim. Hung.*, **125(2)**, 303 – 312, (1988)
11. P. Sebők, T. Tímár, J. Cs. Jászberényi, Gy. Batta, Selective synthesis of analogs of the natural Precocenes. Synthesis and regioselective O-alkylation of 6-chloro- and 6-tert-butyl-7,8-dihydroxy-2,2-dimethyl-4-chromanones, *Heterocycles*, **27(11)**, 2595 – 2607, (1988)
12. P. Anastasis, P. E. Brown, Analogues of Antijuvenile Hormones, *J. Chem.*

- Soc. Perkin Trans. I.*, 2013 – 2018, (1982)
13. J. M. Evans, C. S. Fake, T. C. Hamilton, R. H. Poyser, E. A. Watts, Synthesis and antihypertensive activity of substituted trans-4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-ols, *J. Med. Chem.*, **26(11)**, 1582 – 1589, (1983)
 14. J. M. Evans, C. S. Fake, T. C. Hamilton, R. H. Poyser, G. A. Showell, Synthesis and antihypertensive activity of 6,7-disubstituted-trans-4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-ols, *J. Med. Chem.*, **27(9)**, 1127 – 1131, (1984)
 15. V. A. Ashwood, R. E. Buckingham, F. Cassidy, J. M. Evans, E. A. Faruk, T. C. Hamilton, D. J. Nash, G. Stemp, K. Willcoks, Synthesis and antihypertensive activity of 4-(cyclic amide)-2H-1-benzopyrans, *J. Med. Chem.*, **29(11)**, 2194 – 2201, (1986)
 16. T. Tímár, A. Lévai, T. Eszenyi, P. Sebök, Synthesis of 2,2-dimethyl-4-chromanones, *J. Heterocyclic. Chem.*, **37**, 1389 – 1417, (2000)
 17. Chromenes, Chromanones and Chromones, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 31. (G. P. Ellis, ed.), John Wiley and Sons, Interscience, New York, Chapter I – IV. (1977)
 18. S. Skraup, E. Beng, Superheating of homogeneous organic compounds. III. Arylester of unsaturated acids, *Ber.*, **60B**, 942 – 950, (CA 21: 2125)
 19. S. Skraup, Superheating of phenyl β,β -dimethylacrylate., *Ber.*, **61**, 1665 – 1666, (CA 23: 96)
 20. W. Baker, A. J. Floyd, J. F. W. McOmie, G. Pope, A. S. Weaving, J. H. Wild, Condensation products of phenols and ketones. X. The structure of Dianin's compound, an unique inclusion – forming substance., *J. Chem. Soc.*, 2010 – 2017, (1956)
 21. J. Cologne, R. Chambard, The isomerization of phenolic esters of α -ethylenic acids., *Bull. Soc. Chim. France*, **20**, 573 – 578, (1953)
 22. P. Sebök, J. Jekő, T. Tímár, J. Cs. Jászberényi, Synthesis of benzopyran derivatives. XIX. On the synthesis of substituted 2,2-dimethyl-4-chromanones and related compounds, *Tetrahedron Lett.*, **33(20)**, 2791 – 2794, (1992)
 23. P. Sebök, J. Jekő, T. Tímár, J. Cs. Jászberényi, On the reaction of substituted phenols and 3-methylbut-2-enoic acid. A comparative study, *Heterocycles*, **38(9)**, 2099 – 2114, (1994)
 24. A. Banerji, N. C. Goomer, Enolates of o-hydroxy acetophenones: novel synthesis of 2,2-dimethyl-4-chromanones, *Tetrahedron Lett.*, **20(38)**, 3685 –

- 3686, (1979)
25. A. Banerji, N. C. Goomer, A new synthesis of 2,2-dialkylchromenes. Application to synthesis of anti-juvenile hormones precocene-I and precocene-II., *Indian. J. Chem.*, **20B(2)**, 144 – 146, (1981)
 26. A. Banerji, G. P. Kalena, A new method of cyclodehydration of 3,3-dialkyl-1-oxo-1-(2-hydroxyaryl)propan-3-ols to 2,2-dialkyl-4-chromanones: Synthesis of cannabinoid synthon, *Synth. Commun.*, **19(1-2)**, 159 – 166, (1989)
 27. H. J. Kabbe, A. Widdig, Synthesis and reaction of 4-chromanones, *Angew. Chem.*, **21(4)**, 254 – 256, (1982)
 28. R. Livingstone, Reaction of some chromenes and naphthopyrans with bromine II., *J. Chem. Soc.*, 76 – 79, (1962)
 29. J. D. Hepworth, R. Livingstone, Reaction of some chromenes and naphthopyrans with bromine and chlorine IV., *J. Chem. Soc., (C)*, 2013 – 2016, (1966)
 30. M. V. Paradkar, S. A. Kulkarni, M. N. Kanvinde, Mild and efficient conversion of 2,2-dimethyl-chromans into chromanones using CAN. Synthesis of graveolones, *Synth. Commun.*, **20**, 3259 – 3264, (1990)
 31. S. A. Kulkarni, M. V. Paradkar, Efficient synthesis of precocenes, *Synth. Commun.*, **22(11)**, 1555 – 1562, (1992)
 32. P. Sebök, T. Tímár, T. Eszenyi, T. Patonay, Modification of hydroxybenzopyranoids: Facile deoxygenation of 2,2-dimethyl-7-hydroxy-4-chromanones and a new approach to their novel mercapto analogs, *J. Org. Chem.*, **59**, 6318 – 6321, (1994)
 33. E. Vowinkel, H. J. Baese, Reductive removal of phenolic hydroxyl groups. 2. Hydrogenolytic cleavage of O-aryl-N,N-dialkylpseudoureas, *Chem. Ber.*, **107(4)**, 1213 – 1220, (CA 81: 13238f)
 34. M. S. Newman, H. A. Karnes, Conversion of phenols to thiophenols via dialkylthiocarbamates, *J. Org. Chem.*, **31(12)**, 3980 – 3984, (1966)
 35. W. J. Musliner, J. W. Gates, Replacement of phenolic hydroxyl groups by hydrogen, *J. Am. Chem. Soc.*, **88(18)**, 4271 – 4273, (1966)
 36. K. Claus, H. Jensen, *Angew. Chem.*, **85**, 981, (1973)
 37. F. Wang, K. Chiba, M. Tada, Facile deoxygenation of phenols and enols using sodium borohydride – nickel chloride, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 1897 – 1900, (1992)
 38. J. D. Hepworth, T. K. Jones, R. Livingstone, Synthesis and reaction of some

- chloro-2,2-dimethylchromens, *Tetrahedron*, **37(15)**, 2613 – 2616, (1981)
39. K. Ritter, Synthetic transformations of vinyl and aryl triflates, *Synthesis*, 735 – 762, (1993)
 40. H. Kotsuki, S. Kobayashi, H. Suenaga, H. Nishizawa, High pressure organic chemistry; XI. A new convenient synthesis of aromatic amines from activated phenols, *Synthesis*, 1145 – 1147, (1990)
 41. L. Neuville, A. Bigot, M. E. T. H. Dau, J. Zhu, 4-Nitrophenyltriflate and 4-nitrophenylnonaflate as new perfluoroalkanesulfonyl transfer agents: experimental and computational studies, *J. Org. Chem.*, **64**, 7638 – 7642, (1999)
 42. A. G. Martinez, R. M. Alvarez, J. A. Aguirre, L. R. Subramanian, Mechanism of hydrogenolysis. Part 1. Catalytic hydrogenation of vinyl and aryltrifluoromethanesulphonates, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 1595 – 1598, (1986)
 43. S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, Palladium-catalyted triethylammonium formate reduction of aryl triflates. A selective method for the deoxygenation of phenols, *Tetrahedron Lett.*, **27(45)**, 5541 – 5544, (1986)
 44. K. Sasaki, M. Sakai, Y. Sakakibara, K. Takagi, Nickel (O)-catalyzed reduction of aryl triflates with zinc powder and methanol, *Chem. Lett.*, 2017 – 2018, (1991)
 45. G. Radivoy, F. Alonso, M. Yus, Reduction of sulfonates and aromatic compounds with the NiCl₂ x 2 H₂O – Li – Arene (cat.) combination, *Tetrahedron*, **55**, 14479 – 14490, (1999)
 46. J. M. Saá, M. Dopico, G. Martorell, A. G. Raso, Deoxygenation of highly hindered phenols, *J. Org. Chem.*, **55**, 991 – 995, (1990)
 47. S. W. George, A. Robertson, Experiments on the synthesis of rotenone and its derivatives part XIV. The structure of toxicarol, *J. Chem. Soc.*, **Part II.** 1535 – 1542, (1937)
 48. F. Camps, J. Coll, A. Messguer, M. A. Pericas, S. Ricart, W. S. Bowers, D. M. Soderlund, An Improved Procedure for the Preparation of 2,2-Dimethyl-4-chromanones, *Synthesis*, 725 – 727, (1980)
 49. D. Mai, H. Tian, H. Sun, A. P. Kozikowsjki, S. Pshenichkin, J. T. Wroblewski, Synthesis and biological activity of cyclic analogues of MPPG and MCPG as metabotropic glutamate receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7(9)**, 1195 – 1198, (1997)

50. F. Camps, J. Coll, O. Colomina, A. Messeguer, Fries rearrangement of methoxyphenyl 3-methylbut-2-enoates, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 363 – 368, (1985)
51. A. Nishinaga, H. Ando, K. Maruyama, T. Mashino, A new metal complex promoted system for highly selective synthesis of 4H-chromen-4-ones, *Synthesis*, 839 – 841, (1992)
52. R. D. Offenbauer, S. F. Nelsen, Aldehyde and ketone condensation reactions catalyzed by boric acid, *J. Org. Chem.* **33(2)**, 775 – 777, (1968)
53. Gy. Litkei, R. Bognár, Z. Dinya, Flavonoids, XX. Reactions of substituted 2'-benzyloxychalcone epoxides, *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.*, **71(4)**, 403 – 421, (1972)
54. A. Lévai, L. Balogh, Synthesis of isoflavones substituted in ring B by the oxidative rearrangement of 2'-hydroxychalcones with thallium(III) nitrate, *Pharmazie*, **30(H.11)**, 747, (1975)
55. A. N. Brubaker, J. DeRuiter, W. L. Whitmer, Synthesis and rat lens aldose reductase inhibitory activity of some benzopyran-2-ones, *J. Med. Chem.*, **29**, 1094 – 1099, (1986)
56. G. P. Ellis, D. Shaw, Benzopyrones. 7. Synthesis and antiallergic activity of some 2-(5-tetrazolyl)chromones, *J. Med. Chem.*, **15(8)**, 865 – 867, (1972)
57. A. Lévai, P. Sebők, New procedures for the preparation of isoflavones with unsubstituted ring A, *Synth. Commun.*, **22(12)**, 1735 – 1750, (1992)
58. D. Dauzone, C. Manneret, A new synthesis of flavanones, *Synthesis*, 1305 – 1308, (1997)
59. H. J. Kabbe, A. Widdig, Synthesis and reaction of 4-chromanones, *Angew. Chem.*, **21(4)**, 254 – 256, (1982)