

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei
Theses of doctoral (PhD) dissertation

Alkenilezett kromonszármazékok szintézise Heck-reakcióval

Synthesis of Alkenylated Chromones with Heck reaction

Vasas Attila

Témavezető / Supervisor: Dr. Patonay Tamás



DEBRECENI EGYETEM

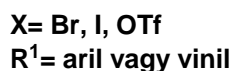
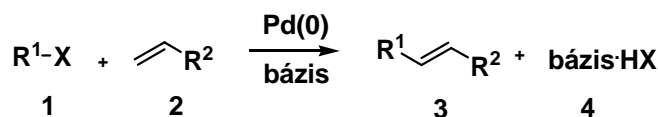
Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2010.

1. Az értekezés előzményei és célkitűzések

A fémorganikus kémia elmúlt években tapasztalható rohamos mértékű fejlődése számos olyan reakció felfedezéséhez vezetett, amelyek azóta a szintetikus szerves kémia területén széleskörű alkalmazást nyertek. Ezek közül is az egyik legjelentősebb a keresztkapcsolási (az angol irodalomban használatos nevén „cross-coupling”) reakció, amely egy nagyon hatékony, átmenetifém katalizált, szén-szén kötés kialakítására alkalmas eljárás. A módszer fontosságát az is mutatja, hogy a 2010-es évben Richard F. Heck, Akira Suzuki és Ei-Ichi Negishi a róla elnevezett reakciókért (Heck-reakció, Suzuki-reakció, Negishi-reakció) kémiai Nobel-díjat kaptak.

A Heck-reakció **2**¹ alkének terminális arilezésére vagy vinilezésére használható fel. (1. ábra)



1. ábra

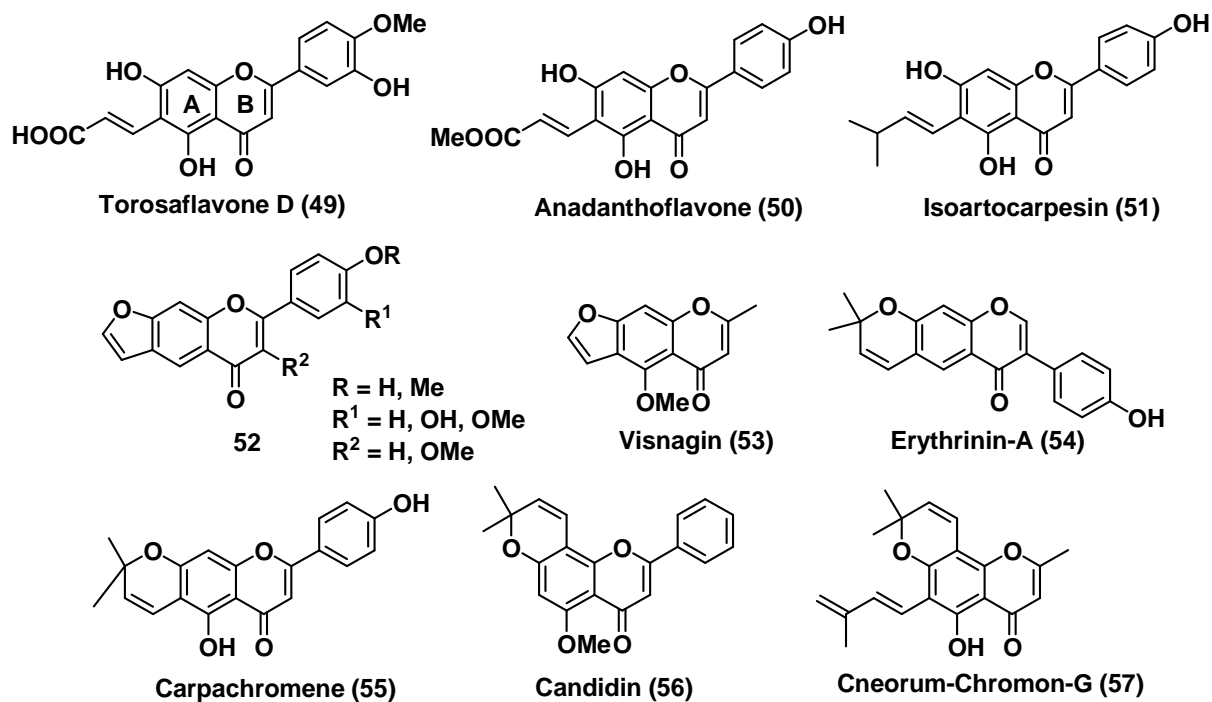
A vinil hidrogén szubsztitúciója a Heck-reakcióban erősen regio szelektív; az új szén-szén kötés a kettős kötés kevésbé szubsztituált szénatomján alakul ki. Ugyanakkor sztereoszelektív is, mert a legtöbb esetben az *E*-konfigurációjú **3** alként adja nagyobb mennyiségben.

A Heck-reakció előnye, hogy különböző funkciós csoportok jelenlétében végrehajtható. A klasszikus kapcsolási reakciók aril- vagy vinil-jodidokat, -bromidokat illetve triflátokat használnak elektrofil partnerként.

A nitrogéntartalmú heterociklusok körében a reakció igen elterjedt, de az oxigéntartalmú származékok, különösen a kromonoidok, flavonoidok, illetve kumarinok körében megjelent közlemények száma csekély. Ez arra ösztönzött, hogy szisztematikusan tanulmányozzuk a Heck-reakció alkalmazhatóságát ezen származékok körében. A keresztkapcsolási reakciók lehetőséget adhatnak számos, természetes forrásban megtalálható kromon és flavonszármazék előállítására, melyek közül néhány reprezentatív példát az 2. ábrán mutatunk be.

Ezért célul tűztük ki a 3-helyzetben, illetve A-gyűrűben alkenilcsoporttal szubsztituált kromonok előállítását és a Heck-reakció tanulmányozását. A megfelelő körülmények birtokában a reakciót ki kívántuk terjeszteni szomszédos helyzetben egy, illetve két hidroxilcsoportot tartalmazó kromonszármazékokra is.

¹ A tézisekben használt vegyületszámozás megegyezik a disszertációban használt számozással.



2. ábra

2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

A kísérleti munka során a preparatív szerves kémia mikro-, félmikro- és makro módszereit alkalmaztuk. A reakciók előrehaladásának követésére vékonyréteg-kromatográfias módszert alkalmaztunk. Az egyes vegyületek nyerstermékéből történő, tiszta formában való előállítását kristályosítással, illetve oszlopkromatográfiával valósítottuk meg. Az egyes vegyületek azonosítására és szerkezetének igazolására elemanalízist, olvadáspont meghatározást, egy- és többdimenziós NMR, IR, valamint tömegspektrometriai módszereket alkalmaztunk.

3. Új eredmények

Munkánk során a Heck-reakció teljesítőképességét vizsgáltuk kromon és flavonyszármazékok körében, halogéntartalmú szubsztrátként az egyszerűbben elérhető brómvegyületeket választva. Különböző (foszfin ligandum jelenlétében, illetve foszfinmentes körülmények között dolgozó) eljárásokat dolgoztunk ki a **25a,b**, **62a-c**, **107a-d** brómkromonok és **153** jódflavon Heck-reakcióra. Legfontosabb eredményeink az alábbiakban foglalhatók össze.

3.1 Hidroxilcsoportot nem tartalmazó brómkromonok reakciója alkénekkal

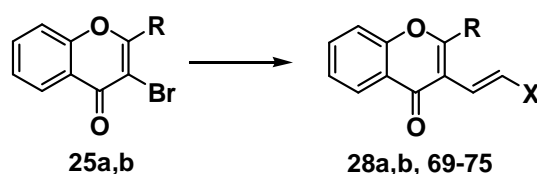
A különböző helyzetben szubsztituált brómkromonok és alkének reakcióinak vizsgálatakor három különböző körülményt fejlesztettünk ki, melyek a következők:

Pd(TPP)₄ / Et₃N / NMP / PPh₃ / 100 °C (A-körülmények);

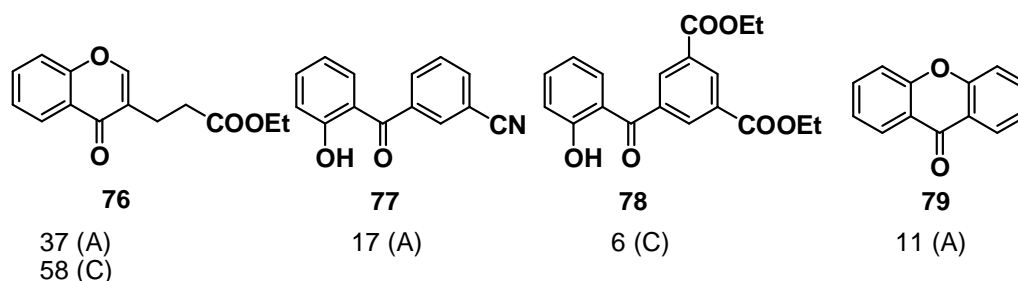
$\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Et}_3\text{N} / \text{NMP} / \text{PPh}_3 / 160\text{ }^\circ\text{C}$ (B-körülmények);

$\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{K}_2\text{CO}_3 / \text{KCl} / \text{Bu}_4\text{NBr} / \text{DMF} / 100\text{ }^\circ\text{C}$ (C-körülmények)

A 3-bróm- (**25a**) és 6-brómkromon (**62c**) esetében az A-körülmények, a 7-bróm- (**62b**) és 8-brómkromonoknál (**62a**) a B-körülmények alkalmazásával számos eddig nem ismert **28a,b**, **68a-c**, **69-75**, **89-91**, **93-96** alkenilkromont állítottunk elő (3., 4. ábra). Kimutattuk, hogy a 8-brómkromon (**62a**), illetve a 3-bróm-2-metilkromon (**25b**) kevésbé reaktív, amit a heterogyűrű közeli oxigénatomjának, illetve a 2-helyzetű metilcsoport szterikus gátlásával magyaráztunk. Kompetitív kísérletben vizsgáltuk a 6-bróm- (**62c**) és 7-brómkromon (**62b**) reaktivitását az A-körülmények között, a GC/MS analízis egyértelműen az **62b** nagyobb reaktivitását mutatta.



	28a	28b	69	70	71	72	73	74	75
X	Ph	Ph	COOEt	COOEt	CN	CN	CHO	CHO	CMe ₂ OH
R	H	Me	H	Me	H	Me	H	Me	H
Hozam % (körülmények)	72 (A) 68 (C)	26 (A) 58 (C)	41 (A) 47 (C)	37 (A)	30 (A)	24 (A)	0 (A) 8 (C)	0 (A)	63 (C)



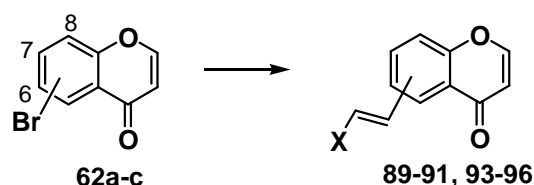
3. ábra

A keresztkapcsolás az akrilnitril kivételével minden esetben teljesen diasztereoselektív volt, kizárólag *E*-alkének keletkeztek. A relatív konfigurációt a $^3J_{\alpha,\beta}$ (15-18 Hz) magas csatolási állandó értékéből határoztuk meg. Terminális alkénként akrilnitrilt alkalmazva kevés *Z*-termék is keletkezett.

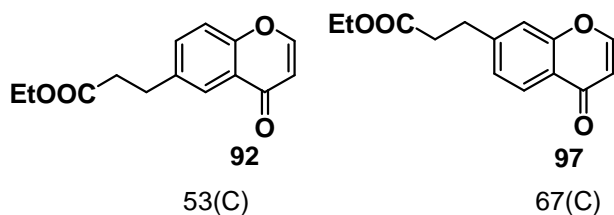
A 3-brómkromon (**25a**) és etil-akrilát, illetve akrilnitril reakciójából a **77** és **78** benzofenonokat is izoláltuk. Ezek képződésének egy, a primer termékek képződését követő szekunder Diels-Alder-reakciót tartalmazó mechanizmusára javaslatot tettünk.

A 3-brómkromon (**25a**) és akrolein-dietil-acetál reakciója az A-körülményeket használva a **76** propionsavésztert adta, míg a foszfinmentes C-körülmények között a **76** propionát mellett a megfelelő **73** szubsztituált akrilaldehid is képződött.

A 3-bróm-2-metilkromon (**25b**) reakciójában az A-körülményeket alkalmazva akrolein-dietil-acetállal a várt **74** aldehid helyett vagy a megfelelő propionát helyett xanton (**79**) keletkezett, melynek képződésére mechanizmus javaslatot tettünk.



	68a	68b	68c	89	90	91	93	94	95	96
X	Ph	Ph	Ph	CN	COOEt	CHO	CMe ₂ OH	CN	COOEt	CHO
pozíció	8	7	6	6	6	6	6	7	7	7
hozam % (körülmények)	18(A) 41(B) 96(C)	42(A) 97(B)	80(A)	48(A)	78(A) 92(C)	28(A) 10(C)	74(C)	65(B)	71(B)	12(C)



4. ábra

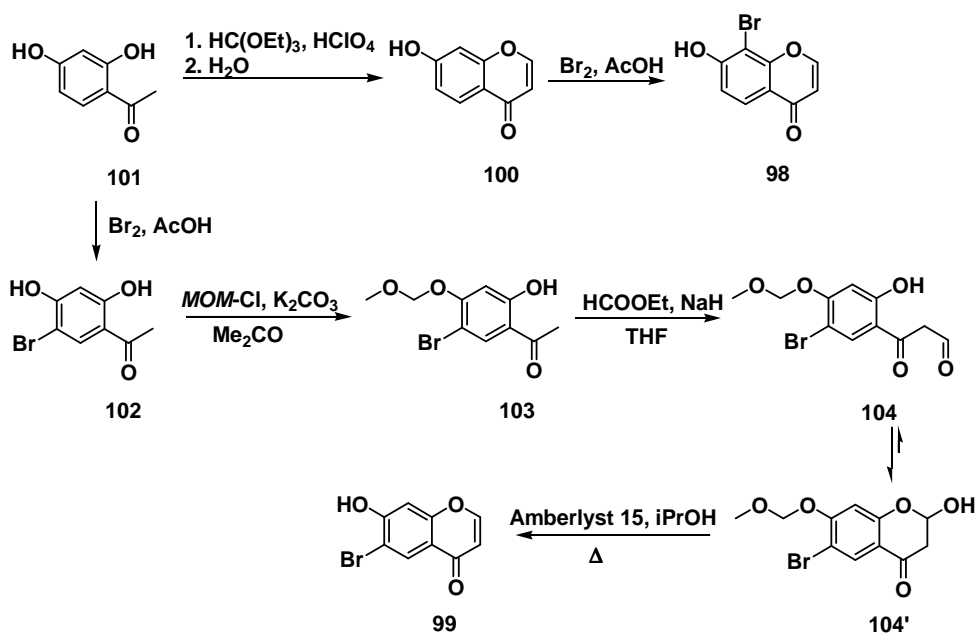
Érdekes módon a 6-brómkromon (**62c**) és akrolein-dietil-acetál reakciója az A-körülmények között a megfelelő **91** aldehidet adta. Az **62b,c** kromonoknál a C-körülményeket alkalmazva a megfelelő **92,97** propionátok képződtek nagyobb mennyiségben. A telítetlen aldehid és a propionsavészterek képződését az organopalládium intermedierek kompetitív β - és β' -hidrid eliminációjával értelmeztük.

A foszfinmentes C-körülmények általában rövidebb reakcióidő mellett jobb hozamot biztosítottak, még az alacsonyabb reaktivitású **25b** és **62a** kromonok esetében is.

3.2. Szomszédos helyzetben hidroxicsoportot tartalmazó brómkromonok Heck-reakciója

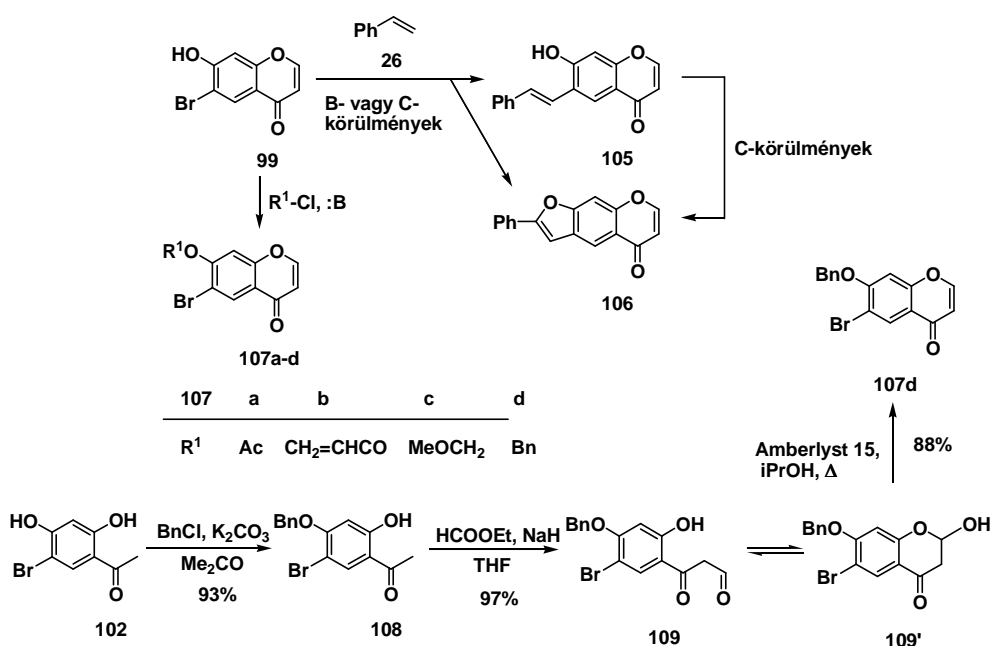
Brómkromonok Heck-reakciója során használt körülményeket kiterjesztettük a brómhoz képest szomszédos helyzetben hidroxicsoportot tartalmazó származékokra, tekintettel arra, hogy azok természetben előforduló származékok prekursorai. Elsőként az ún. rezacetofenon mintázatot tartalmazó 7-hidroxikromon brómszármazék reakcióit tanulmányoztuk.

Szelektív módszert dolgoztunk ki a 8-bróm-7-hidroxikromon (**98**) és a 6-bróm-7-hidroxikromon (**99**), mint lehetséges kiindulási anyag szintézisére 2',4'-dihidroxiacetofenonból (**101**) kiindulva (5. ábra). A **101** keton bromozását megfelelő körülmények között végezve kizárólag a **102** 5'-brómtermék keletkezik, melyből védést, egy Claisen-kondenzációt és savkatalizált gyűrűzárást és dehidratációt követően elérhetővé vált a **99** kromon. A kialakított kromonyűrűt bromozva kizárólag a **98** brómszármazékot kaptuk.



5. ábra

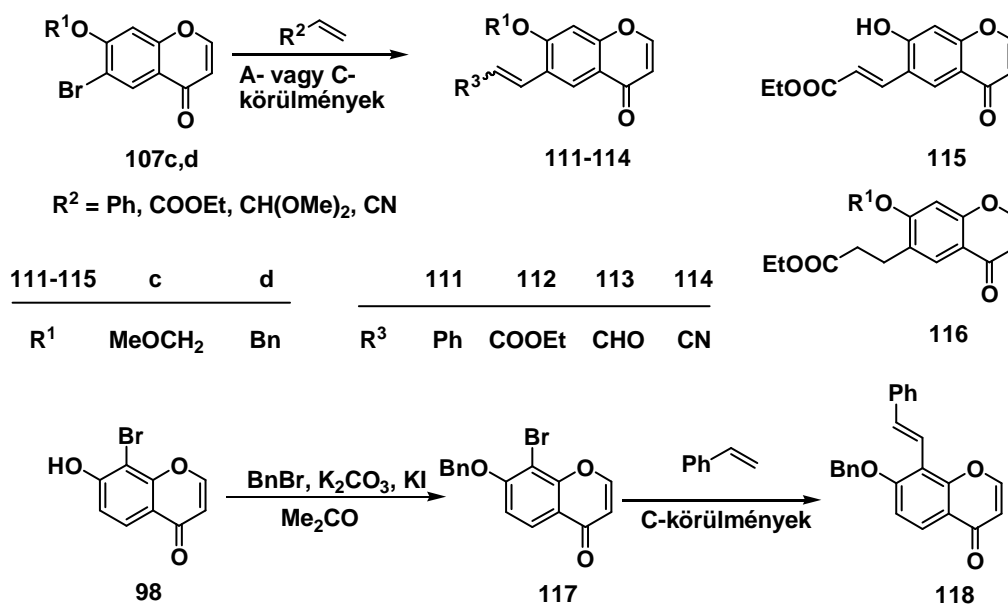
A **99** kromon és sztirol reakciója mind a B- és a C-körülmények között alacsony hozammal adta a várt **105** kapcsolási terméket (6. ábra).



6. ábra

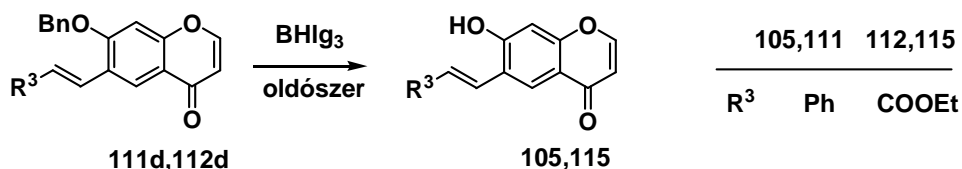
A C-körülmenyek között az irodalomban ismeretlen triciklusos 2-fenil-5H-furo[3,2-g]kromén-5-on (**106**) keletkezett, melynek képződésének mechanizmusára javaslatot tettünk és azt kontrollkísérlettel igazoltuk. A hidroxivegyület kis reaktivitása miatt különböző védőcsoportokat (acetil, metoximetil, benzil) is kipróbáltunk. Közülük egyedül a benzil bizonyult stabilnak a keresztkapcsolási körülmények között.

A **107d** kromont sztirollal vagy etil-akriláttal reagáltatva C-körülmenyek mellett a megfelelő **111d**, **112d** származékokat nyertük (7. ábra).



7. ábra

Akrolein-dietil-acetál esetében ismét a β' -elimináció terméke volt preferált, főtermékként a **116d** propionát keletkezett a **113d** aldehid mellett. Akrilnitrillel A-körülmenyeket használva a **114d** alkén *E*- és *Z*-izomereinek keverékét nyertük. A **117** bróm-kromonból kiindulva a 7-benziloxi-8-sztiril-kromont (**118**) nyertük, a korábbiakhoz hasonlóan a reakció csak magasabb hőmérsékleten vált teljessé (7. ábra).



8. ábra

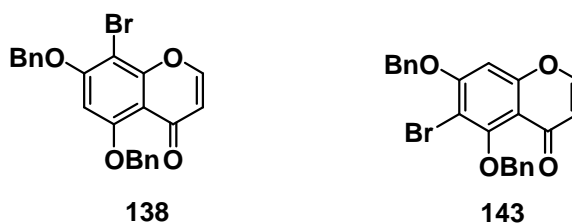
A természetes vegyületekben megtalálható szabad fenolos hidroxilcsoport kiépítése, illetve a triciklusos származékok szintézise miatt vizsgáltuk a **111d** és **112d** származékok benzilcsoportjának eltávolítását különböző Lewis-savak használata mellett (8. ábra).

A bór-trihalogenidek hatékonyan és szelektíven hasítottak, a legrövidebb reakcióidőt és legjobb hozamot bór-triklorid esetében tapasztaltuk. A bór-tribromid valamivel kisebb hatékonyságú, de könnyebb kezelhetősége előnyt jelent.

3.3. Két hidroxilcsoportot tartalmazó halokromonok és -flavonok előállítása és Heck-reakciói

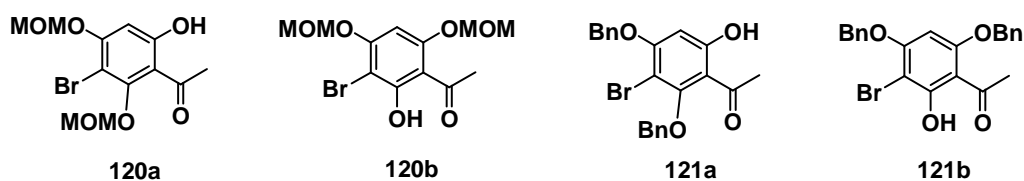
Mivel az 5,7-dihidroxikromon és -flavon alapváz (ún. floracetofenon szubsztituens mintázat) jóval gyakoribb, mint a rezacetofenon mintázat, így figyelmünket ezekre a rendszerekre fordítottuk.

Célvegyületként a **138** és **143** benzilezett származékokat kívántuk előállítani, vizsgálendő a Heck-reakcióban mutatott reaktivitásukat (9. ábra).



9. ábra

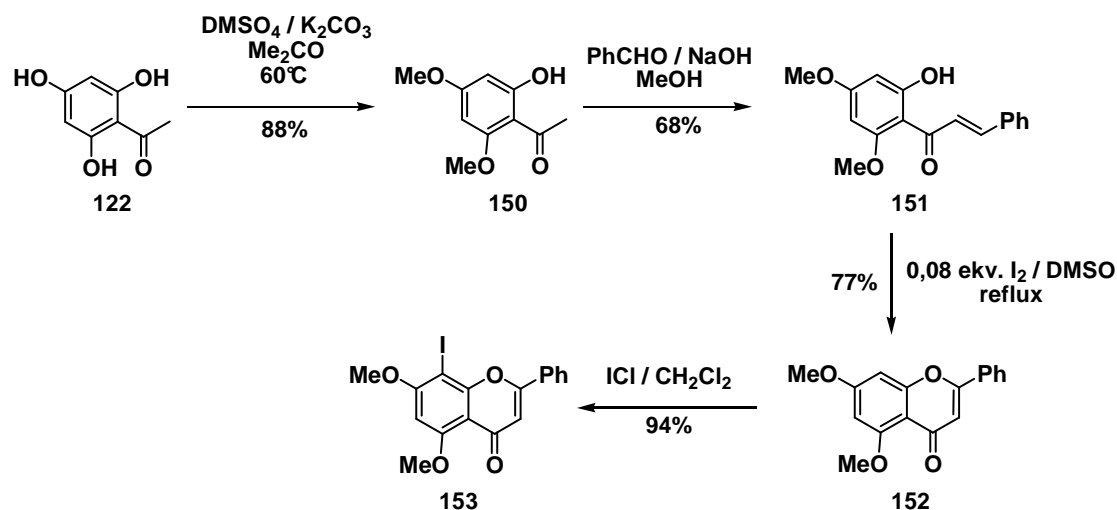
Szelektív és hatékony szintézismódszert dolgoztunk ki a 3'-bróm-2',4',6'-trihidroxiacetofenon (**123**) előállítására. Előállítottuk a **120a,b** és **121a,b** regioizomer párokat és szerkezetüket NOESY mérésekkel igazoltuk (10. ábra).



10. ábra

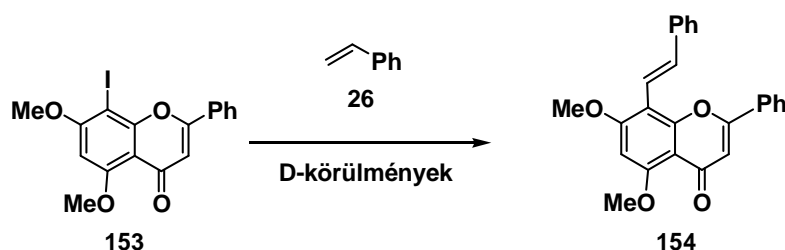
A **138** brómkromon Heck-reakciója eredménytelen volt, átalakulást nem tapasztaltunk. Ezt a benzilcsoport nagy méretével és a két elektronküldő csoport jelenlétéből következő kisebb reaktivással magyaráztuk. Feltételeztük, hogy a reaktivitás javítható a kisebb metil védőcsoport és a reaktívabb aril-jodid alkalmazásával.

Ezért floracetofenonból (**122**) kiindulva, szelektív metilezést, kalkonképzést és oxidatív ciklizációt követően előállítottuk a **152** flavont, melynek jódozásával 8-jód-5,7-dimetoxiflavonhoz (**153**) jutottunk. (11. ábra)



11. ábra

Optimalizálás után a **153** flavont módosított C-körülmények ($\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{K}_2\text{CO}_3 / \text{KCl} / \text{Bu}_4\text{NBr} / \text{DABCO} / \text{DMF} / 100^\circ\text{C}$; D-körülmények) között reagáltatva gyenge (16%) hozammal kaptuk a kívánt 5,7-dimetoxi-8-sztirilflavont (**154**). Ezzel igazoltuk a reaktívabb szubsztrátra vonatkozó feltevésünk helyességét. (12. ábra).



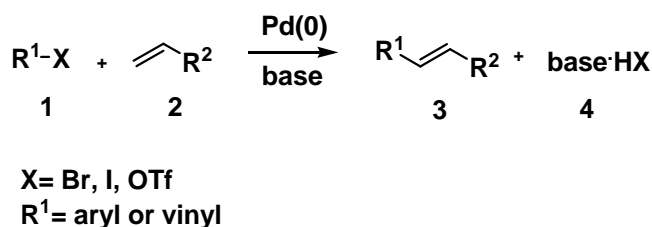
12. ábra

Kísérleteinkkel igazoltuk, hogy a brómkromonok és terminális alkének keresztkapcsolása alkalmas (2-szubsztituált-etenil)-kromonok előállítására. Különböző reakciókörülményeket dolgoztunk ki és megállapítottuk, a foszfinmentes (módosított Jeffery) körülmények rövidebb reakcióidővel és jobb hozammal adják a kívánt terméket. Bemutattuk, hogy a Heck-reakció sikeresen alkalmazható hidroxikromonok körében is, azonban annak védeése szükséges. Különböző védőcsoportokat megvizsgálva a benzilt találtuk ideálisnak, melyet szelektíven tudunk hasítani. Tanulmányoztuk a két hidroxilcsoportot tartalmazó rendszerek sajátosságait is és megoldást találtunk a csökkent reaktivitásuk ellensúlyozására. Ezzel új szintézisutat nyitottunk meg számos természetben előforduló, esetenként biológiailag aktív kromon- és flavonszármazék, illetve triciklusos analógjaik felé.

1. Introduction and the aims of the dissertation

The quick growth of the organometallic chemistry in the last years led to the discovery of several new synthetic methods which are widely used in the field of organic chemistry since then. One of the most important methodologies is the so-called „cross-coupling” reaction which is an efficient tool to build carbon-carbon bond in the presence of transition metals as catalysts. The importance of this methodology is clearly shown by the fact that Richard F. Heck, Akira Suzuki and Ei-Ichi Negishi received Nobel Prize in Chemistry in 2010 for such reactions which are carrying their name nowadays (Heck reaction, Suzuki reaction, Negishi reaction)

The Heck reaction is used for the arylation and vinylation of terminal alkenes **2**² (Scheme 1).



Scheme 1

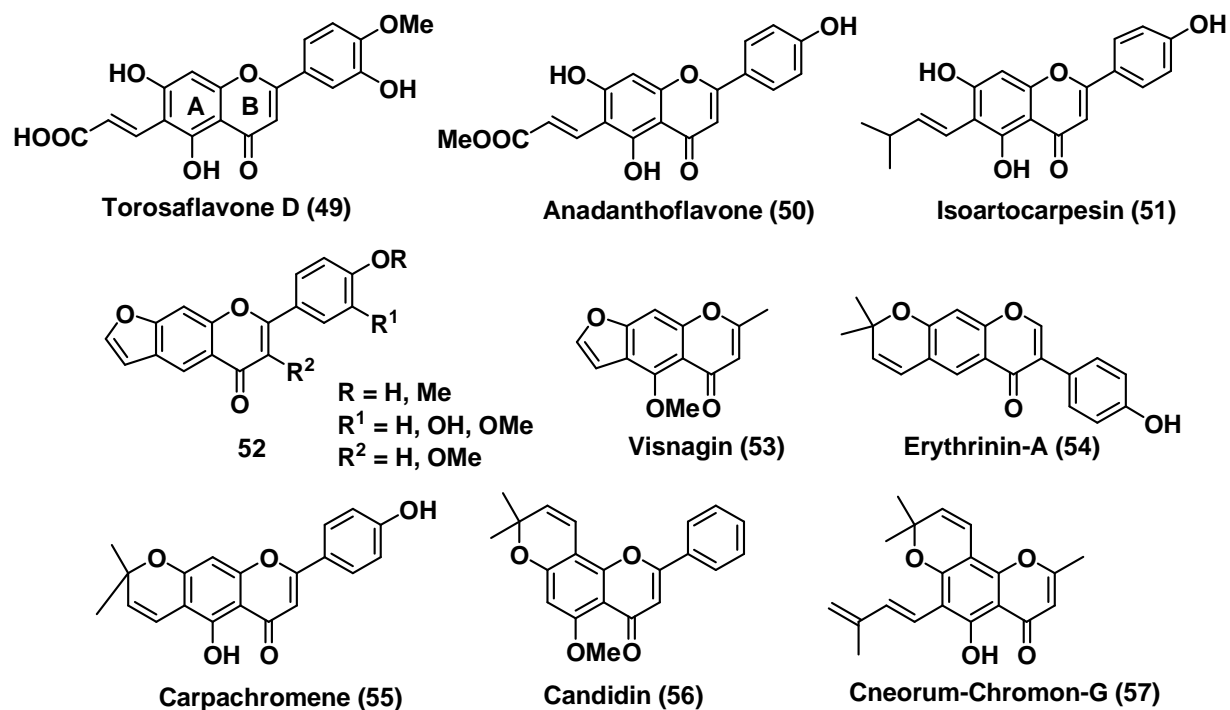
The substitution of the vinyl hydrogen is highly regioselective in the Heck reaction, the formation of the new carbon-carbon bond takes place on the less substituted carbon atom of the double bond. At the same time it is also stereoselective, because it leads the alkene **3** having *E* configuration as a major product.

The advantage of the Heck reaction is that it can be performed in the presence various functional groups. Aryl or vinyl iodides, bromides or triflates are used as electrophile partner in the classic coupling reactions. The Heck reaction is widely applied in the field of nitrogen-containing heterocycles but the reports on its application for the synthesis of O-heterocycles, particularly chromonoids, flavonoids and coumarines are quite rare and sporadic. This prompted us to investigate systematically the usefulness of this method in the field of these benzopyran derivatives. These cross-coupling reactions would allow the synthesis of numerous naturally occurring chromones and flavones, some representative examples are shown by Scheme 2.

We aimed the synthesis chromones with alkenyl substituents in their position 3 or in their ring A and the optimization of the Heck reaction for these substrates. Having the proper conditions

² Numbering of compounds in the Theses is the same that used in the dissertation.

in our hands we wished to extend the reaction for various chromones and flavones with one or two adjacent hydroxyl group.



Scheme 2

2. Applied Methods

The micro, semimicro and macro methods of modern synthetic organic chemistry were applied in our synthetic work. Reactions were monitored by thin layer chromatography, the isolation and purification of the crude products were carried out by either crystallization or by column chromatography. Elemental analyses, melting point determination, 1D or 2D NMR, IR spectroscopy and mass spectrometry were applied to identify and characterize the prepared compounds.

3. New results

During our work we examined the applicability of the Heck reaction in the field of chromones and flavones using the more easily available bromoderivatives as substrates. Various procedures (in the presence of phosphine ligands or working under phosphine-free conditions) were developed for the Heck reaction of **25a,b**, **62a-c**, **107a-d** bromochromones and **153** iodo derivate. Our most important results are as follows.

3.1 Reactions of bromochromones without hydroxy groups with alkenes

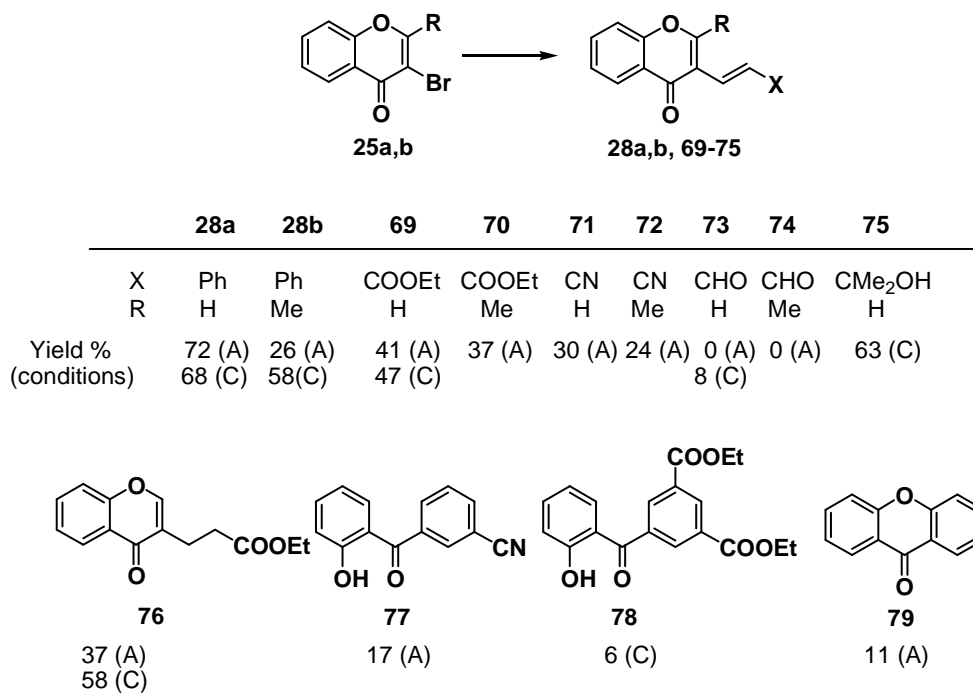
As a result of our studies on the reaction of various bromochromones and alkenes three different conditions were developed, which were the following ones:

Pd(TPP)₄ / Et₃N / NMP / PPh₃ / 100 °C (Condition A);

Pd(OAc)₂ / Et₃N / NMP / PPh₃ / 160 °C (Condition B);

Pd(OAc)₂ / K₂CO₃ / KCl / Bu₄NBr / DMF / 100 °C (Condition C)

By using Condition A for 3-bromo- (**25a**) and 6-bromochromone (**62c**) and Condition B for 7-bromo- (**62b**) and 8-bromochromone (**62a**) numerous hitherto unknown **28a,b**, **68a-c**, **69-75**, **89-91**, **93-96** alkenylchromones were synthesized (Schemes 3, 4). We have pointed out that 8-bromochromone (**62a**) and 3-bromo-2-methylchromone (**25b**) show lower reactivity, this finding was explained by the steric hindrance of the neighbouring oxygen atom of the heterocycle or the 2-methyl group.



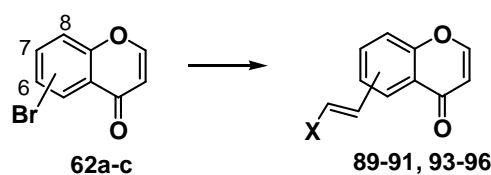
Scheme 3

The reactivity of the 6-bromo- (**62c**) and 7-bromochromone (**62b**) was compared in a competitive experiment using Condition A, the GC/MS analysis of the reaction mixture showed unambiguously the higher reactivity of **62b**.

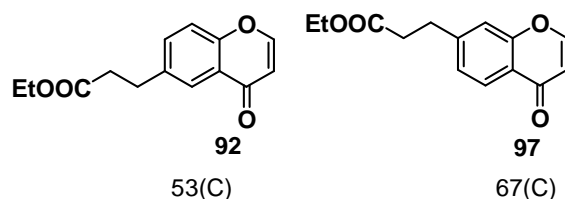
These cross-coupling reactions were diastereoselective with the exception of that using acrylonitrile, only the *E* alkenes were isolated in each case. The relative configuration was determined on the basis of the high ³J_{α,β} (15-18 Hz) coupling constants. When we used acrylonitrile as the terminal alkene, a small amount of *Z* product was also detected.

From the reaction of 3-bromochromone (**25a**) and ethyl acrylate or acrylonitrile **77** and **78** benzophenones were also isolated. The formation of these products was interpreted in terms of a secondary Diels-Alder addition which followed the primary cross-coupling reaction.

The reaction of 3-bromochromone (**25a**) and acrolein diethyl acetal using Condition A gave **76** propionate instead of the expected **73** aldehyde while under the phosphine-free Condition C the expected substituted **73** acrylaldehyde was also formed in addition to **76** propionate. The reaction of 3-bromo-2-methylchromone (**25b**) and acrolein diethyl acetal gave xanthone (**79**) instead of the expected **74** aldehyde, a mechanism was suggested for the formation of product **79**.



	68a	68b	68c	89	90	91	93	94	95	96
X position	Ph 8	Ph 7	Ph 6	CN 6	COOEt 6	CHO 6	CMe ₂ OH 6	CN 7	COOEt 7	CHO 7
Yield % (conditions)	18(A) 41(B) 96(C)	42(A) 97(B)	80(A)	48(A)	78(A) 92(C)	28(A) 10(C)	74(C)	65(B)	71(B)	12(C)



Scheme 4

Interestingly, the reaction of 6-bromochromone (**62c**) with acrolein diethyl acetal under Condition A gave the corresponding **91** aldehyde. Propionates **80**, **85** were obtained as major products from **62b,c** starting materials using Condition C. The formation of unsaturated aldehydes and propionates was explained on the basis of the competitive β and β' hydride elimination from the organopalladium intermediates.

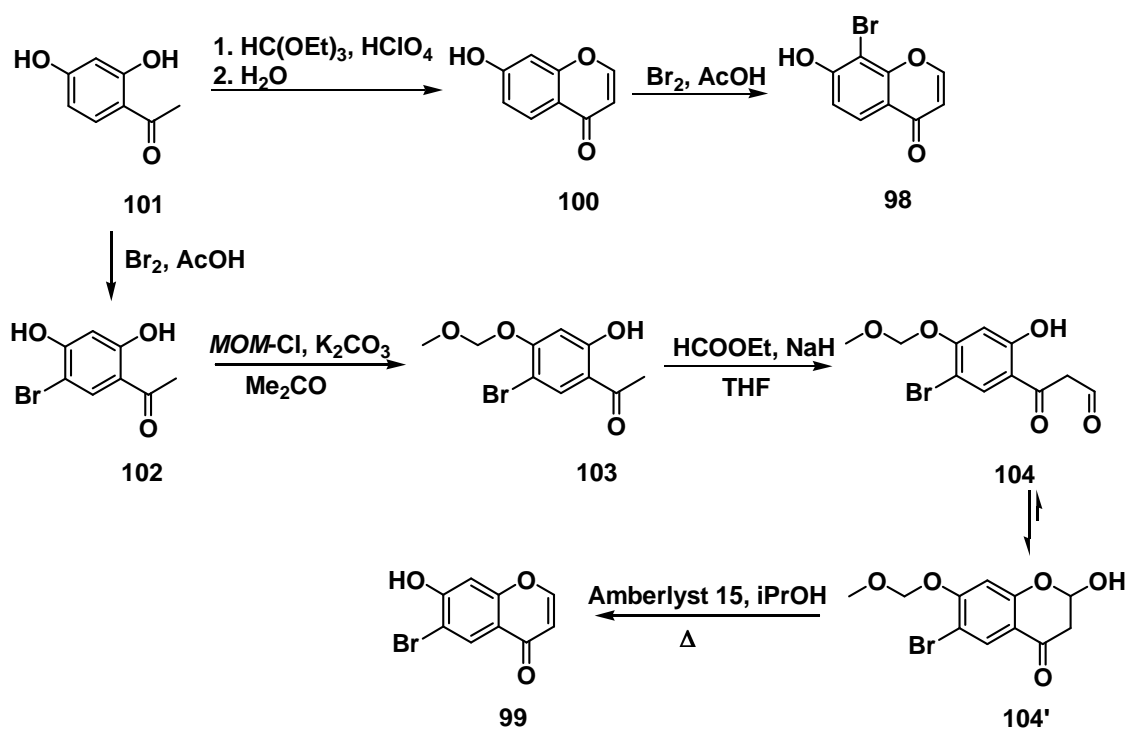
Typically, the phosphine-free condition (Condition C) resulted in better yields with shorter reaction period, even in the case of less reactive **25b** and **56a** chromones.

3.2. Reaction of bromochromones having hydroxy groups

The conditions optimized for the Heck reactions of simple bromochromones were extended to the substrates carrying adjacent hydroxy group(s). These compounds are potential precursors

of various naturally occurring chemical entities. First, we investigated the bromo derivatives of 7-hydroxychromones having the so-called resacetophenone substitution pattern.

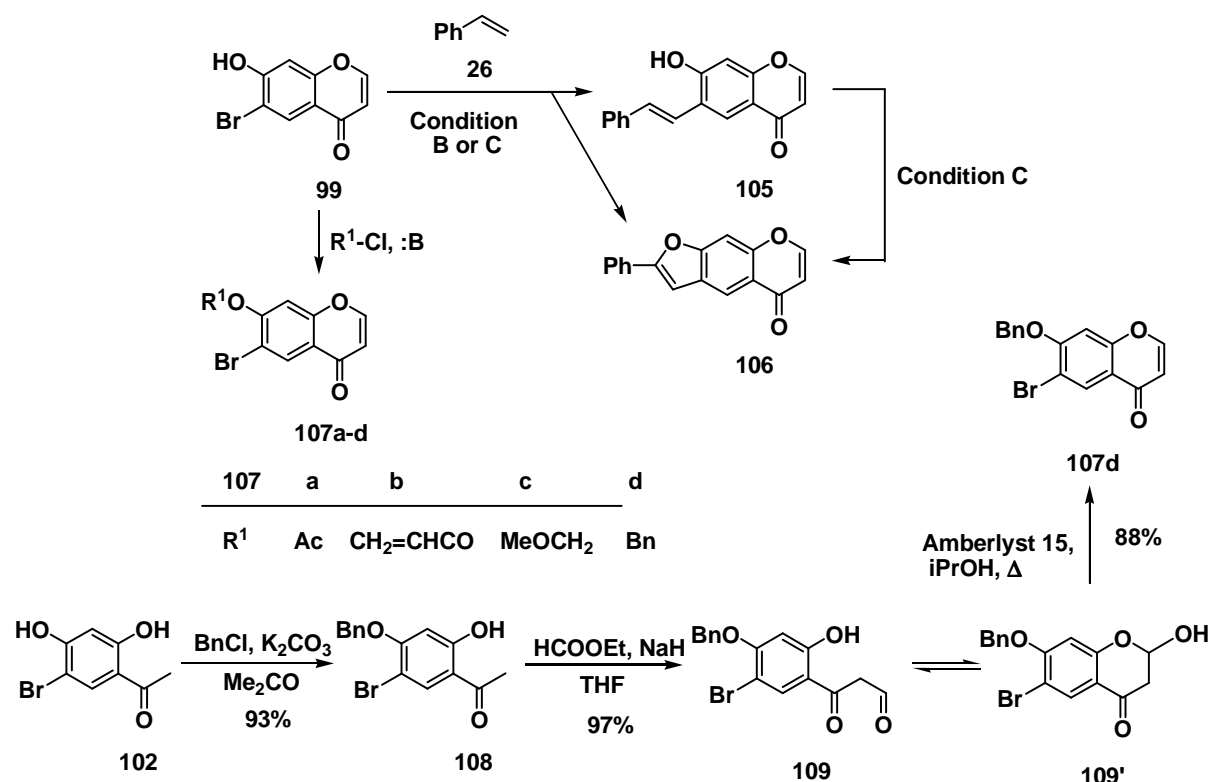
We developed a selective procedure for the synthesis of 8-bromo-7-hydroxychromone (**98**) and 6-bromo-7-hydroxychromone (**99**), possible starting materials based on 2',4-dihydroxyacetophenone (**101**) (Scheme 5). Bromination of the **101** ketone under the right conditions gave exclusively the **102** bromo compound, which, in turn, gave the expected **99** chromone after protection, Claisen condensation and acid-catalyzed ring closure followed by dehydration. When the bromination was performed after the construction of the chromone ring bromide **98** was obtained as a sole product.



Scheme 5

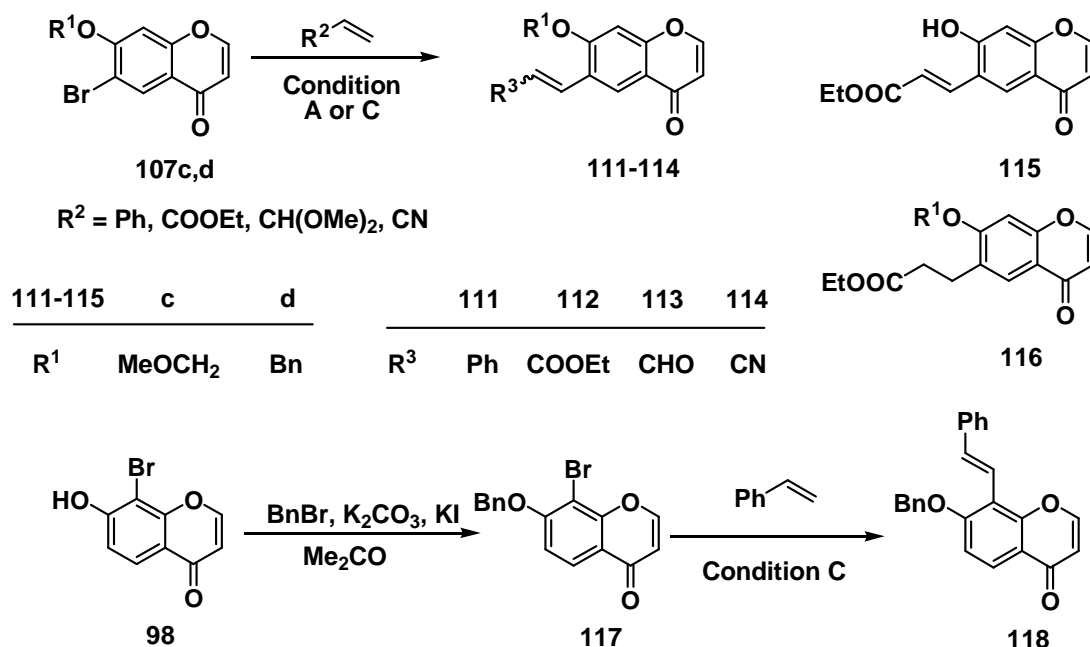
The reaction of **99** chromone and styrene gave the expected **105** product in a low yield under both Condition B and C (Scheme 6). Using Condition C an interesting by-product, the hitherto unknown tricyclic 2-phenyl-5H-furo[3,2-g]chromen-5-one (**106**) was also isolated. A mechanism for the formation of **106** was suggested and proved with a control experiment.

Due to the poor reactivity of the substrate with free hydroxy group various protecting groups such as acetyl, methoxymethyl or benzyl were tested. Only the benzyl proved to be stable from them under the condition of cross coupling. A shorter and more efficient approach was also developed for the chromone **107d** (Scheme 6).



Scheme 6

When **107d** chromone was reacted with styrene or ethyl acrylate under Condition C, **111d**, **112d** derivatives were obtained (Scheme 7).

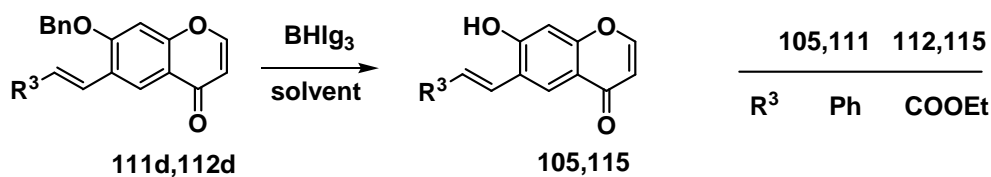


Scheme 7

Using acrolein diethyl acetal as olefin source the product of the β' elimination was preferred, again, **116d** propionate formed as the major product in addition to **113d** aldehyde. In the presence of acrylonitrile using Condition A the **114d** alkene was obtained as a mixture of the

E and *Z* diastereomers. 7-Benzyloxy-8-styrylchromone (**118**) was obtained under Condition C from **117** bromochromone but the completion of the reaction required a higher temperature (Scheme 7).

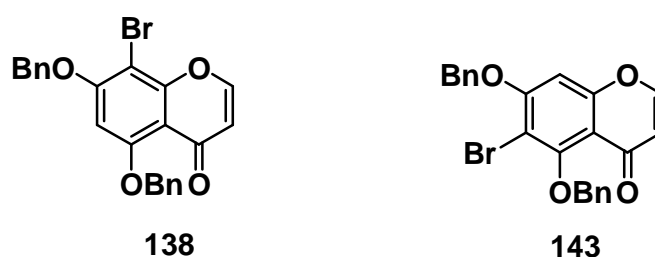
To create a free phenolic hydroxy group, a typical structural feature of naturally occurring derivatives, or to synthesize tricyclic systems, we investigated the deprotection of the benzyloxy derivatives **111d** and **112d** with various Lewis acids (Scheme 8). Boron trihalides were found to cleave effectively the protecting group, the shortest reaction periods and the highest yields were observed in the case of boron trichloride. Boron tribromide has somewhat efficiency but its easier handling offers an advantage.



Scheme 8

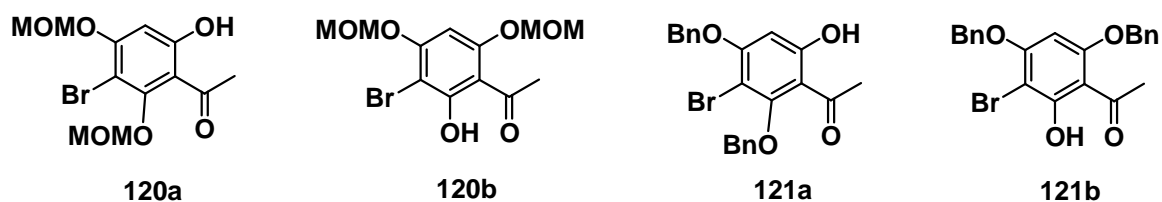
3.3. Synthesis and Heck reaction of halochromones and -flavones with two hydroxy groups

Since the 5,7-hydroxychromone and -flavone skeleton (so-called phloracetophenone substitution pattern) are much more frequent than the resacetophenone pattern, we focused our studies on these systems. We wished to synthesize **138** and **143** benzylated derivatives and to investigate their reactivity in the Heck reactions (Scheme 9).



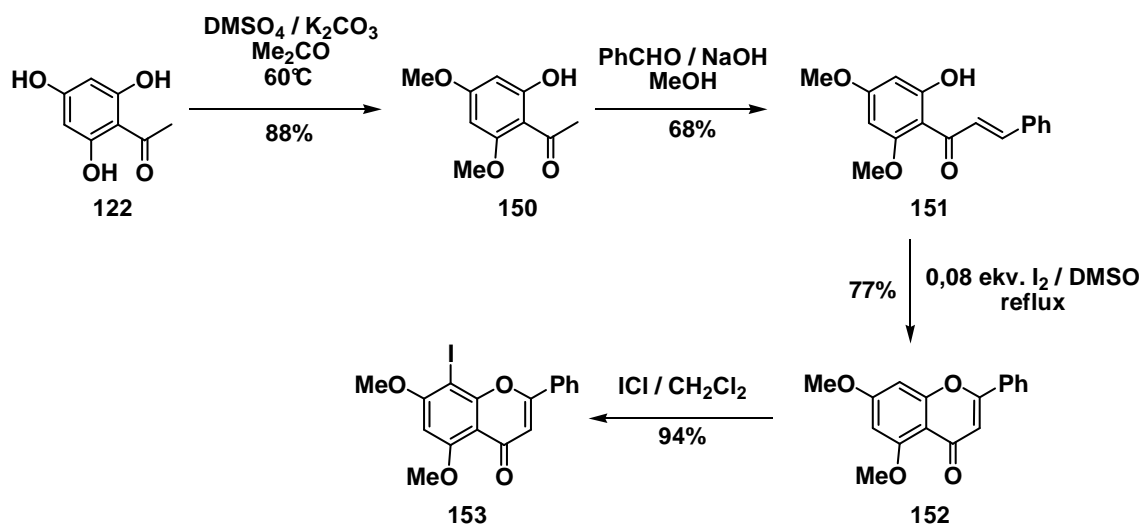
Scheme 9

We have developed a selective and efficient synthetic method for the synthesis of 3'-bromo-2',4',6'-trihydroxyacetophenone (**123**). We have also prepared the **120a,b** and **121a,b**, their structure were assigned on the basis of their NOESY spectra.



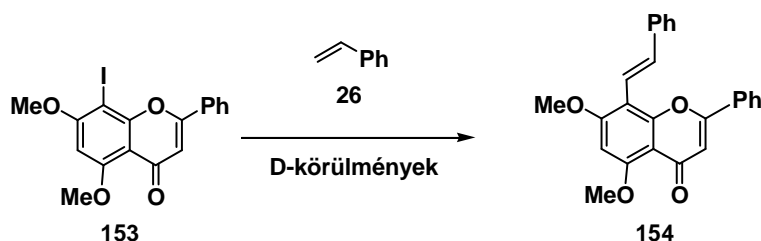
Scheme 10

The Heck reaction of **138** bromochromone was unsuccessful, no transformation was observed. This failure was explained in terms of the bulkiness of the benzyl group and the lower reactivity of the substrate due to the presence of the two electron-donating groups. We assumed that an enhanced reactivity can be reached by using the smaller methyl protecting group and the more reactive aryl iodide substrate. Therefore, we synthesized **152** flavone from floracetophenone (**122**) by methylation, formation of a chalcone and a subsequent oxidative cyclization. This product was iodinated to give 8-iodo-5,7-dimethoxyflavone (**153**) (Scheme 11).



Scheme 11

After a long optimization the reaction of **153** flavone under modified Condition C ($\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{K}_2\text{CO}_3 / \text{KCl} / \text{Bu}_4\text{NBr} / \text{DABCO} / \text{DMF} / 100^\circ\text{C}$; Condition D) 5,7-dimethoxy-8-styrylflavone (**154**) was obtained in low (16%) yield. In this way we proved the correctness of our hypothesis regarding a more reactive substrate (Scheme 12).



Scheme 12

In conclusion, we demonstrated that the cross-coupling reaction of bromochromones and terminal alkenes is suitable for the synthesis of (2-substituted alkenyl)chromones. We developed various conditions and ascertained that phosphine-free (modified Jeffery's) conditions result in the expected product in a shorter period and higher yield. We demonstrated that the Heck reaction can be successfully used in the field of hydroxychromones but its protection is necessary. By investigating various protecting groups the benzyl was the group of choice. We have also investigated the reactions of substrates with two hydroxy groups and found a solution to overcome their low reactivity. Thus, we opened up a new approach to numerous naturally occurring chromone or flavones derivatives and their tricyclic analogues frequently possessing with biological activity.

4. Publikációk /Publications

4.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények / Publications related to the dissertation

1. Patonay, T.; **Vasas, A.**; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.: Synthesis of Chromones with Alkenyl Functionalities by the Heck reaction.
Austr. J. Chem., **2010**, *63*, 1582-1593 (IF: 1.959)
2. **Vasas, A.**; Patonay, T.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.: The Heck reaction of Protected Hydroxychromones: en route to Natural Products.
Austr. J. Chem., **2011**, *64*, xxx-xxx; DOI: 10.1071/CH10296 (IF: 1.959)

4.2. További közlemények / other publications

1. Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; **Vasas, A.**; Patonay, T.: Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-3-styrylchromones.
Monatsh. Chem. **2008**, *139*, 1307-1315. (IF: 1.426)

4.3. Előadások / Lectures

1. **Vasas, A.**: Kromonok Heck-reakciója.
Debreceni Egyetem Természettudományi Karának Tudományos Diákköri Konferenciája
Debrecen, Magyarország, 2004. 11. 02.
2. **Vasas A.**: Kromonok Heck-reakciója.
XXVII. Országos Tudományos Diákköri Konferencia
Budapest, Magyarország, 2005. 03. 21-2005. 03. 23.
3. Patonay, T.; **Vasas, A.**; Kiss-Szikszai, A.; Juhász-Tóth, É.: Alkenilcsoporttal szubsztituált kromonok szintézise.
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság előadójelentése
Balatonszemes, Magyarország, 2005. 05. 25-2005. 05. 27.
4. Patonay, T.; Silva, A. M. S.; Kiss-Szikszai, A.; **Vasas, A.**; Silva, V. L. M.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.: Syntheses and Oxidative Transformations of Styrylchromones.
20th International Congress of Heterocyclic Chemistry
Palermo, Olaszország, 2005. 07. 31. - 2005. 08. 05.
5. **Vasas, A.**; Patonay, T.; Timári, G.; Silva, A. M. S.: Új kromonszármazékok előállítása Pd-katalizált keresztkapcsolásos reakciókkal.
MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság előadójelentése
Budakalász, Magyarország, 2005. 10. 11.
6. **Vasas A.**; Patonay, T.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.: Palladium-catalyzed Cross-coupling Reactions in the Field of Chromones.
2nd German-Hungarian Workshop "Chemical Diversity of Natural Products - Synthesis, Characterization and Applications",
Debrecen, Magyarország, 2006. 04. 04-2006. 04. 08.
7. **Vasas, A.**; Patonay, T.: Újabb eredmények a bróm-kromonok Heck-reakciójában.

MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság előadói ülése
Balatonszemes, Magyarország, 2006. 06. 07-2006. 06. 09.

8. **Vasas, A.**; Patonay, T.: Heck-reakció alkalmazása oxigéntartalmú-heterociklusok körében, természetben előforduló vegyületek előállítása.
XII. Nemzetközi Vegyészkonferencia
Csíkszereda, Románia, 2006. 10. 03-2006. 10. 08.
9. **Vasas, A.**; Patonay, T.: Kromonok alkenilezése Heck-reakció segítségével.
MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság előadói ülése
Budapest, Magyarország, 2006.12.01.
10. **Vasas, A.**; Patonay, T.: Alkenilezett 7-hidroxi- és 5,7-dihidroxikromonszármazékok előállítása Heck-reakcióval.
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság előadói ülése
Balatonszemes, Magyarország, 2007. 09. 12-2007. 09. 14.

4.4. Poszterek / Posters

1. Pinto, D. C. G. A.; **Vasas, A.**; Silva, A. M. S.; Patonay, T.; Cavaleiro, J. A. S.:
Microwave-promoted palladium-catalyzed coupling reactions: A new route to (*E*)-3-styrylchromones.
11th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry
Brno, Csehország, 2005. 08. 28 - 2005. 09. 01.
2. **Vasas, A.**; Patonay, T.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J.A.S.: The Heck reaction in the Field of Chromones.
13th FECEM Conference Heterocycles in Bioorganic Chemistry
Sopron, Magyarország, 2006. 05. 28-2006. 05. 31.
3. **Vasas, A.**, Patonay, T.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.: Application of the Heck Reaction for the Synthesis of Chromonoids including Natural Compounds.
12th Blue Danube Symposium in Heterocyclic Chemistry
Tihany, Magyarország, 2007. 06. 10-2007. 06. 13.