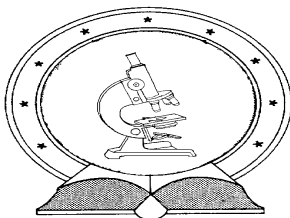


DE TTK



1949

Alkinilezett kromonszarmazékok előállítása Sonogashira reakcióval

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Ábrahám Anita

Témavezető: Dr. Patonay Tamás
Konzulens: Dr. Kiss Attila

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2015.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Tudományok Doktori Iskola „*Természetes eredetű heterociklusok*”
című *K/6* programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem
természettudományi doktori (*PhD*) fokozatának elnyerése céljából
Debrecen,.....

.....
a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy *Ábrahám Anita* doktorjelölt 2006-2009 között a fent
megnevezett Doktori Iskola *K/5* programjának keretében irányítással
végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló
alkotó tevékenységgel meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását
javasolom.

Debrecen,.....

.....
a témavezető aláírása

.....
konzulens aláírása

Alkinilezett kromonszármazékok előállítása Sonogashira reakcióval

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a doktori tudományágban

Írta: Ábrahám Anita okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémia Doktori iskolája
(„Természetes eredetű heterociklusok és analógjaik szintézise és
szerkezetvizsgálata” című K/6 programja) keretében

Témavezető: Dr. Patonay Tamás

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr. Joó Ferenc
tagok: Dr. Zsuga Miklós
Dr. Kotschy András

A doktori szigorlat időpontja: 2009. december 10.

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.
tagok: Dr.
Dr.
Dr.
Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 200... ..

Mindenek előtt köszönöm témavezetőmnek, *Dr. Patonay Tamásnak* témavezetésem alatt nyújtott fáradtságos munkáját, segítségét, lehetőségeket, amiket kaptam tőle. Köszönöm, hogy a csapata tagja lehettem.

Szeretném megköszönni *Dr. Kiss Attilának* szakmai és baráti támogatását illetve segítségét abban, hogy ez a dolgozat célba érjen.

Köszönettel tartozom, *Dr. Kónya Krisztinának és Rimán Évának* az általuk nyújtott szakmai segítségért.

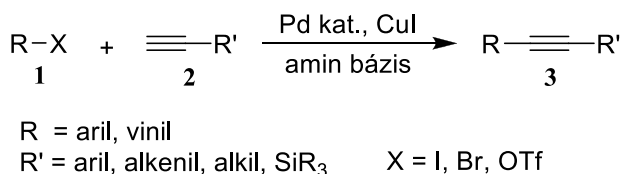
Köszönettel tartozom a *MTA-DE Homogén Katalízis Kutatócsoport* vezetőjének *Dr. Joó Ferencnek*, kollégámnak *Dr. Papp Gábornak* a redukciókban nyújtott segítségért illetve a dolgozatom írása alatti türelmükért.

És végül, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni *családom minden tagjának* a szeretetüket, türelmüket, támogatásukat és a biztató szavakat, amelyek erőt adtak céljaim megvalósításához.

1. Bevezetés	2
1.1. Sonogashira reakció mechanizmusa.....	2
1.2. Leggyakrabban alkalmazott katalizátorok	4
1.3. Leggyakrabban alkalmazott bázisok, oldószerek.....	4
1.4. Sonogashira reakció alkalmazása oxigéntartalmú heterociklusok körében	5
1.5. Természetben előforduló triciklusos rendszerek.....	8
2. Célkitűzések.....	11
3. Előzmények.....	12
4. Saját vizsgálatok	13
4.1. Az A-, és B-gyűrűben szubsztituált brómkromonok, brómflavonok előállítása, illetve Sonogashira reakciójuk	13
4.2. Etinilkromonok és etinilflavonok előállítása.....	17
4.2.1. Etinilhidas kromonszármazékok előállítására.....	22
4.2.2. 3-Azidokromanon cikloaddíciós reakciója etinilkromonokkal.....	23
4.3. 6-Bróm-7-hidroxikromon Sonogashira reakciója	28
4.4. Védőcsoport eltávolítása (trimetilszilil)-etinilkromon esetében és gyűrűzárási reakciója.....	31
4.5. Védőcsoport eltávolítása feniletinilkromon esetében és gyűrűzárási reakciója	36
4.6. Védőcsoport eltávolítása 3-hidroxi-3-metil-1-butinilkromon 101 esetében és gyűrűzárási reakciója	39
4.7. 6-Bróm-7-hidroxikromon Sonogashira reakciója	43
4.8 Feniletinilkromonok redukciója	46
5. Összefoglaló.....	59
6. Summary	62
7. Kísérleti rész	63
Irodalom.....	108

1. Bevezetés

A palládium-katalizált átalakítások napjainkra a szerves szintézisek széles körben alkalmazott reakcióivá váltak [1]. Ezen belül mi a Sonogashira reakcióval foglalkoztunk, amely **2** terminális alkinek kapcsolását teszi lehetővé **1** aril-, vagy vinil-halogenidekkel (1. ábra) [2a,b].



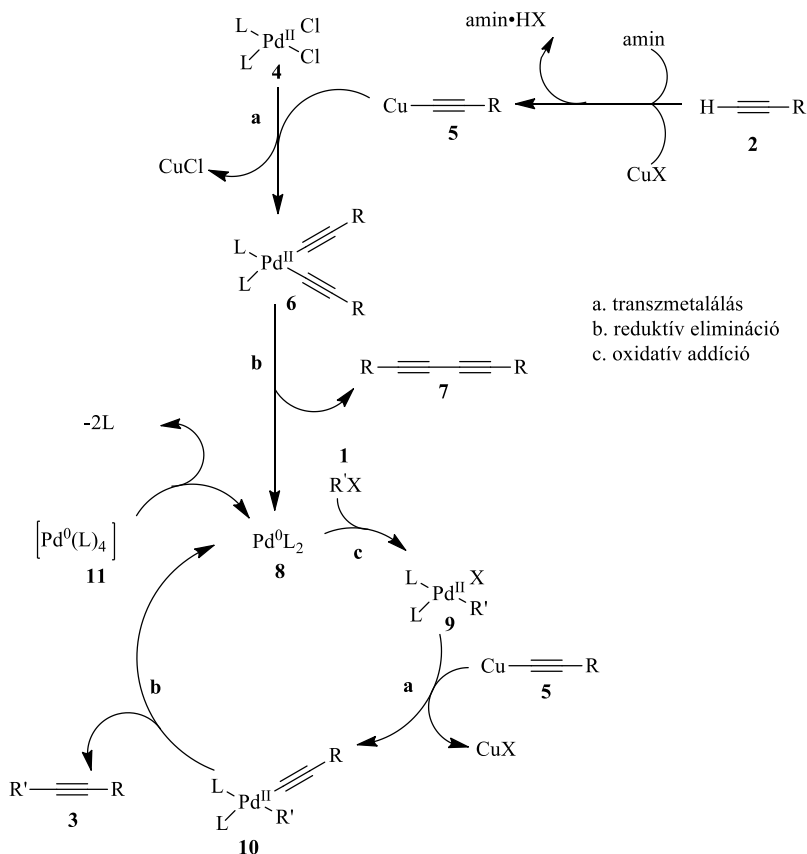
1. ábra Sonogashira reakció

Az első ilyen típusú kapcsolási reakciót alkinil-réz fémorganikus vegyületekkel hajtotta végre Stephens és Castro 1963-ban [3]. Majd Sonogashira és Hagihara tovább fejlesztette acetilénzámazékok kapcsolási reakcióját palládium katalizátor, réz(I)-jodid segédkatalizátor, amin bázis/oldószer használatával [2a]. Később ezt a fejlesztést Sonogashira reakciónak nevezték el.

1.1. Sonogashira reakció mechanizmusa

A reakcióhoz leggyakrabban 2-5 mol% palládiumot használnak és általában fele mennyiségű réz(I)-jodidot. Számos esetben, a reakcióban a palládium kis mennyisége elhasználódik, valamint a reakció végbemehet réz (I)-jodid nélkül is. A klasszikus és széles körben használt katalizátorok a reakciókhoz a Pd(II) és a Pd(0) komplexek. Az aktív katalitikus komplex a katalitikus ciklusban Sonogashira-reakciónál is a [Pd(0)L₂] (**8**) (2. ábra). A katalitikus ciklusban a [Pd(0)(L)₂] (**8**) egyrészt képződhet a [Pd(0)(L)₄] (**11**) komplexből két ligandum disszociációjával. A másik lehetséges folyamat Pd(II) (**4**) komplexből a következő lépéseken keresztül játszódik le: a

terminális alkinből, amin bázis és réz(I)-jodid jelenlétében az **5** alkinil-réz vegyület képződik, ebből transzmetalálással kialakul a **6** dialkinil-Pd(II) szarmazék, amelyből redukzív eliminációval képződik a **8** [Pd(0)L₂] és a **7** butadiin szarmazék (Hay-termék vagy Glaser-termék néven is ismert) [4].



2. ábra Sonogashira reakció katalitikus ciklusa

A katalitikus ciklus oxidatív addíciós lépéssel indul, amely során R' aril-, vagy vinilcsoport kapcsolódik a palládiumhoz. Az **5** réz-acetilid transzmetalálása során kialakuló **10** aril-, vagy vinilalkinil-palládium-komplexből az utolsó lépésben, redukzív eliminációval keletkezik a kívánt **3** acetilénszarmazék és visszakapjuk a **8** reaktív palládium komplexet (2. ábra). Természetesen a keresztkapcsolási reakciókat kezdetül Pd⁰(L)₄

11 komplexszel is. Ebben az esetben ki tudjuk kerülni az egyébként igen nagy mennyiségben keletkező **7** butadiin melléktermék képződését.

1.2. Leggyakrabban alkalmazott katalizátorok

Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciókban legelterjedtebbek a $[\text{Pd}(\text{II})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ katalizátorok. Ezen katalizátorok alkalmazásának a hátránya, hogy az aktív komplex képződéséhez szükséges redukív eliminációs lépésben gyakran nagy mennyiségű butadiin-szarmazék képződik. Ennek kiküszöbölése érdekében gyakran alkalmaznak $[0]$ oxidációs állapotú palládium komplexeket, például $[\text{Pd}[0](\text{PPh}_3)_4]$ -t (**11**). Azonban hátránya ezeknek a katalizátoroknak, hogy levegőre sokkal érzékenyebbek, ezért inert körülmények közötti munkavégzést igényelnek, illetve költségesebbek.

Az utóbbi években igen elterjedt más fémsók alkalmazása katalizátorként. Érdeemes megemlíteni a CuI/DABCO katalizált reakciókat, mivel jó hozammal adják a várt termékeket, a drága Pd-katalizátor elhagyásával. A reakció további előnye, hogy *orto* helyzetű heteroatom esetén kitűnő hozammal sikerült szubsztituált benzofurán és indol szarmazékokat előállítani [5]. Gonzáles-Arelanno és munkatársai, $\text{Au}(\text{I})$, $\text{Au}(\text{III})$ komplexek reaktivitását hasonlították össze Pd(0) illetve Pd(II) katalizátorokkal. $\text{Au}(\text{III})$ -katalizátorral érték el a legjobb hozamot és azt is megállapították, hogy az Au-kolloid, tehát az $\text{Au}(0)$ alacsony aktivitást mutat [6]. Érdekességnek számít a Fe- illetve a Co-katalizált Sonogashira reakció. Előnyei közé sorolható az alacsony ár, kis toxikusság és a Co-katalizátor regenerálhatósága [7, 8].

1.3. Leggyakrabban alkalmazott bázisok, oldószerek

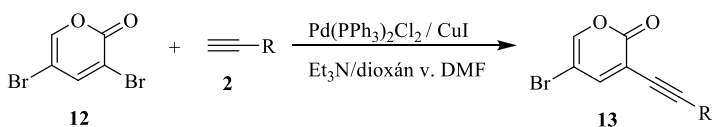
Aminbázisok használata igen jelentős a Sonogashira-reakcióban. Főként trietilamint, dietilamint, illetve izopropilamint alkalmaznak. Erősen bázikus

gyűrűs aminok (piperidin, pirrolidin) használatakor, esetenként jelentős hozamnövekedés érhető el [9]. Aminbázisokat kapcsolási reakciókban nem csak reaktánsként, hanem egyben oldószerként is alkalmazzák. Az aminbázishoz hozzáadott segédoldószerek, mint a tetrahydrofuran (THF), dimetilformamid (DMF), benzol, illetve toluol használata jelentős hozamnövekedést és reakcióidőcsökkenést eredményezhet [10].

1.4. Sonogashira reakció alkalmazása oxigéntartalmú heterociklusok körében

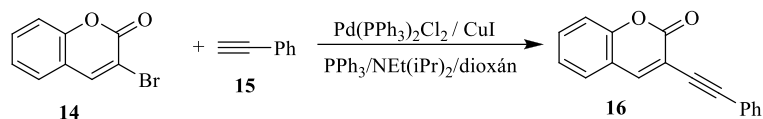
A keresztkapcsolási reakciók igen népszerűek lettek az utóbbi néhány évtizedben, így ipari alkalmazásuk is egyre gyakoribbá vált. Az irodalomban azonban főként nitrogén-tartalmú heterociklusok kapcsolási reakciója szerepel, oxigén-tartalmú heterociklusok Sonogashira reakciójáról kevés említést találtam.

Cho és munkatársai [11] a 3,5-dibróm-2-piront (**12**) kapcsolták különböző alkinekkel jó, illetve kiváló hozammal. Pd forrásként Pd(PPh₃)₂Cl₂-ot, CuI segédkatalizátort, bázisként trietilamint, és DMF oldószert alkalmaztak. A reakció regioszelektív, hiszen a C3-as pozíciót találták kedvezményezettnek e körülmények között (3. ábra).



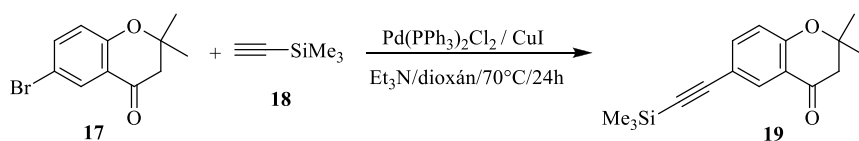
3. **ábra** 3,5-Dibróm-2-piron Sonogashira reakciója

3-Bróm-kumarin (**14**) és fenilacetilén (**15**) kapcsolási reakciója során Bäuerle és munkatársai [12] Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalizátort, PPh₃ ligandumot, CuI segédkatalizátort, etil-diizopropilamin bázist, oldószerként pedig dioxánt alkalmaztak. A reakció szobahőmérsékleten 16 óra, 50 °C-on 8 óra alatt ment végbe. A várt **16** terméket kiváló hozammal sikerült izolálniuk (4. ábra).



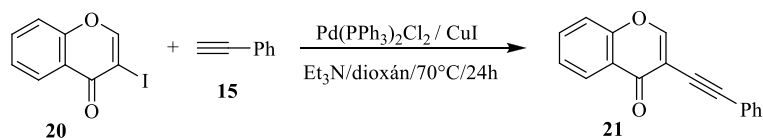
4. ábra 3-Brómkumarin Sonogashira reakciója

Hasonló körülmények között Johnson és munkatársai [13] kiváló hozammal állítottak elő 2,2-dimetil-6-[2-(trimetilszilil)etinil]kromanont (**19**). A reakcióidő hosszabb, mint az előző esetben, ami magyarázható a ligandum hiányával (5. ábra).



5. ábra 6-Bróm-2,2-dimetilkromanon Sonogashira reakciója

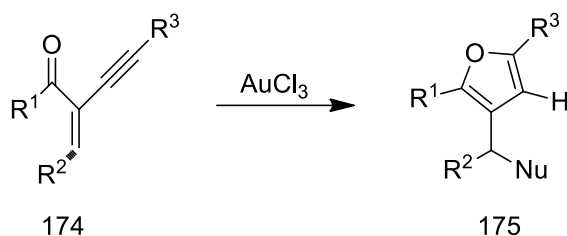
Flavonok és kromonok körében a kapcsolási reakciókat eddig csak jódszármazékokon hajtották végre. Ezek a vegyületek sokkal reaktívabbak a bróm-származékoknál, hisz a disszociációs energia a C-I kötés esetében a legkisebb. Így a katalitikus ciklus első lépésénél, az oxidatív addíciónál kisebb energiagát kerül a reakcióútba. Ezzel magyarázhatók a Larock és munkatársai által közölt eredmények, akik sikeresen állítottak elő 3-(2-feniletinil)kromont (**21**) [14].



6. ábra 3-Jódkromon Sonogashira reakciója

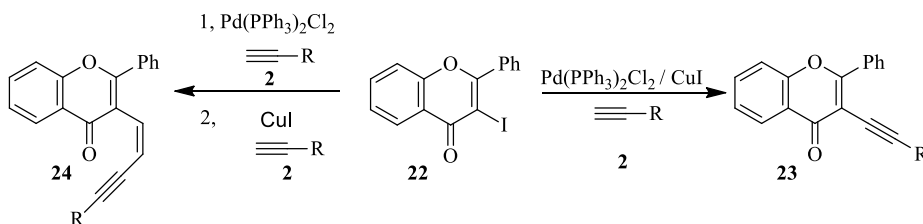
3-Jódkromonból (**20**) és fenilacetilénből (**15**) kiindulva, N,N-dimetil-formamid oldószert, Pd(PPh₃)₂Cl₂, katalizátort, CuI segédkatalizátort és trietil-amin bázist alkalmazva, a 3-(2-feniletinil)kromon (**21**) kiváló (91%) hozammal képződött. Ezeket az eredményeket szobahőmérsékleten sikerült elérni (6. ábra).

A 2-(1-alkinil)-2-alkén-1-on szerkezetű vegyületek, melyek közé tartozik a **21** is, egyik alkalmazási lehetősége, hogy arany(III)-klorid katalizátor jelenlétében furán származékokká alakíthatóak [14] (7. ábra).



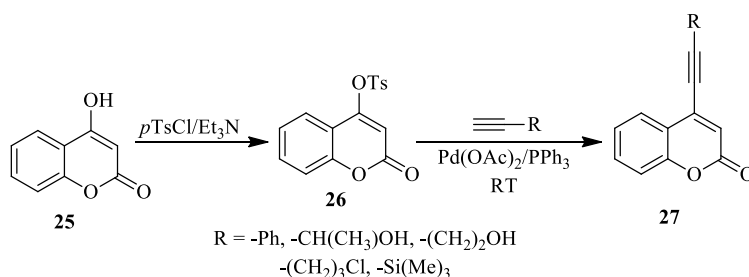
7. ábra Gyűrűzárás furán származékká

Hasonló eredményeket értek el Pal és Yeleswarapu 3-jódflavon (**22**) és különböző **2** terminális acetilének közötti reakciókkal [15]. Ezekben a reakciókban bázisként (*S*)-prolint, oldószerként pedig dimetil-formamid-víz 5:1 arányú elegyét alkalmazták. Katalizátorként Pd(PPh₃)₂Cl₂-t illetve segédkatalizátorként CuI-ot alkalmazták. Ilyen reakciókörülmények között kiváló hozammal azonosították a Sonogashira kapcsolt terméket (**23**) (8. ábra). Abban az esetben ha első lépésként a 3-jódflavont (**22**) ugyanezen körülmények között CuI jelenléte nélkül (Heck-körülmény) reagáltatják az alkin származékkal (**2**), majd egy második lépésben egy újabb ekvivalens alkinnel (**2**) és CuI-dal reagáltatva főtermékként 3-eninil (**24**) származékhoz jutottak (8. ábra).



8. ábra 3-Jódflavon Sonogashira reakciója

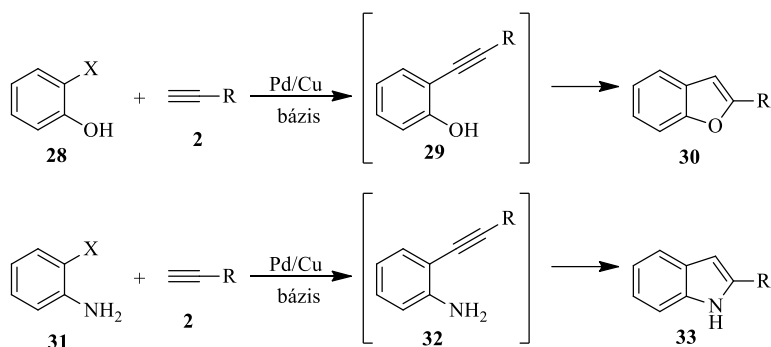
Fu és munkatársai rézmentes kapcsolási körülmények között alkinileztek vinil-tozilát származékokat [16]. Első lépésként a 4-hidroxi-kumarint (**25**) 4-toziloxikumarinná (**26**) alakították, majd ezt a terméket reagáltatták különböző terminális **2** alkinekkel. A kapcsolási reakciókat szobahőmérsékleten végezték el, amivel jó illetve kiváló hozamokat értek el (9. ábra).



9. ábra 4-Toziloxikumarin Sonogashira reakciója

1.5. Természetben előforduló triciklusos rendszerek

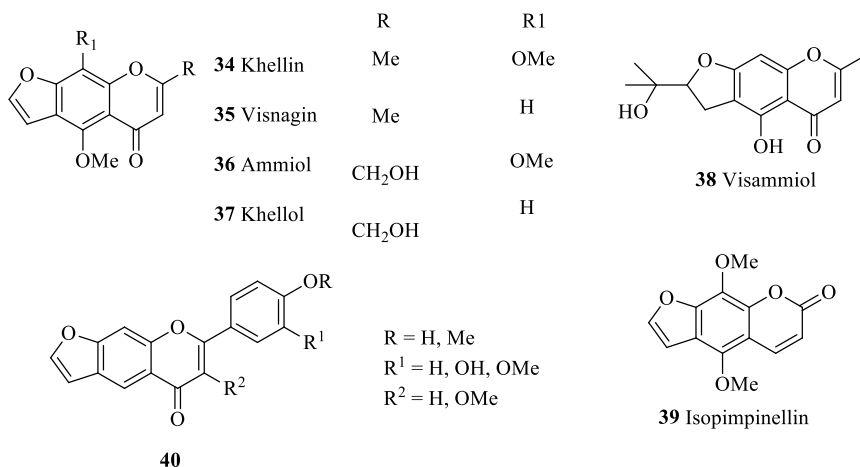
Korábbiakban bemutattam, hogy Larock és munkatársai az alkinilcsoportokhoz képest β-helyzetű oxocsoport részvételével furángyűrűt alakítottak ki (7. ábra). Irodalmi áttekintésem során azt tapasztaltam, hogy benzofurán (30,33) [17,18] és indol [19] vázrendszerek előállítására elterjedten alkalmazzák a Sonogashira reakciót. Ilyen reakciókörülmények között az *orto* helyzetű nukleofil sajátságú csoportoknak (OH, NH₂) az acetilén csoporton történő támadása során mindkét vázrendszer kiépíthető [20,21] (10. ábra).



10. ábra Benzofuránok és indolok előállítása

Ez lehetőséget ad természetes eredetű szarmazékok előállítására is.

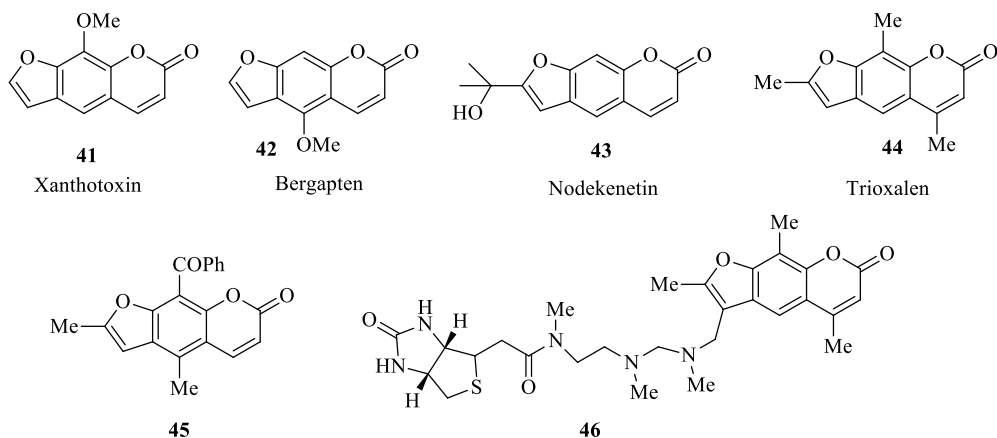
A furokromon vagy furokumarin váz számos a természetben előforduló vegyület alapváza. Ezen vegyületek között nagy számban található különböző növényekből izolálható és biológiai aktivitással rendelkező molekulák. Ilyenek például az *Ammi visnaga* és a *Pimpinella monoica* gyógynövények, amelyek az *Umbelliferae* családba sorolhatóak. Ezekben a növényekben találhatóak a furokumarin (psoralen) alapvázat tartalmazó isopimpinellin (39), illetve furokromonvázat tartalmazó vegyületek, a khellin (34), visnagin (35), visammiol (38), ammiol (36), és a khellol (37) (11. ábra).



11. ábra Természetben előforduló triciklusos rendszerek

Ezeknek a vegyületeknek koszorúértágító, hörgőtágító [22], illetve antivirális hatása van [23-26]. A visnaginnak (35) értágító hatása van és csökkenti a vérnyomást azáltal, hogy gátolja a kalcium beáramlását a sejtekbe [27]. Később leírták, hogy részt vesz a nukleotid foszfodiészteráz ciklusban is [28]. Egyiptomi népi gyógyászatban gyakran alkalmazták az *Ammi visnaga* növény keverékét különböző vesebetegségek kezelésére, mivel khellin (34) tartalma miatt vizelethajtó, illetve simaizom görcsoldó hatása van, ami az epeutak és a húgyutak görcseit is megszünteti [29]. Gyógyszerként a khellint (34) nem alkalmazzák, mivel egy sor nemkívánatos mellékhatása van.

A kettes helyzetben aril-csoportot csoportot tartalmazó 40 furokromonok a *Pongamia* fajokból [30,31], illetve az *Ochna squarrosa*-ból [32] nyerhetők ki. Közülük néhánynak fájdalomcsillapító és gyulladásgátló [32] hatása van. Mások gátolják a tirozin-foszfátáz 1B enzimet, melynek az inzulin szabályozásában van nagy jelentősége [33] (11. ábra).



12. ábra Természetben előforduló furokumarinok

Néhány természetben előforduló furokumarin származékot mutatok be a 12. ábrán. Közülük többet kitűnő eredménnyel alkalmaznak PUVA-terápiában, felhasználva azok fotoszenzibilizáló tulajdonságát. Ez a terápia a fényérzékenyítő anyagok és az ultraibolya sugárzás együttes hatásán alapuló bőrgyógyászati kezelésmód, amit bizonyos bőrbetegségek, pl. pikkelysömör, vitiligo vagy idült bőrgyulladás gyógyításában alkalmaznak [34,35]. Fototoxikus tulajdonságát használják fel a **46** vegyületnek, mivel 99 %-osan gátolja a limfociták növekedését UV-sugárzás hatására [35]. A **45** vegyületnek pedig antibakteriális hatása van [34,35].

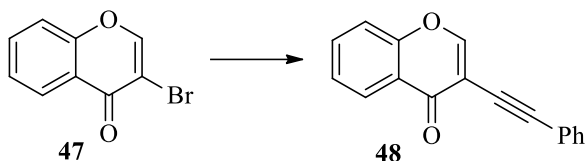
2. Célkitűzések

Kutatócsoportunk már több éve foglalkozik oxigén-tartalmú heterociklusok, azon belül a kromonok, flavonok, kromanonok, illetve kumarinok Heck-, Sonogashira-, illetve Buchwald-Hartwig-reakcióinak tanulmányozásával.

Ezért célul tűztük ki A-, illetve B-gyűrűben szubsztituált brómkromonok Sonogashira reakciójának kiterjesztését 5-brómkromonra (61), 3- és 6-brómflavonra (59b,60a) különböző acetilénszármazékok és más palládiumforrások alkalmazásával. A kapcsolási reakciókat végre kívántuk hajtani olyan alkinekkel is, melynek szubsztituenseit vagy szerkezeti elemeit eltávolítva etinilcsoportot tartalmazó kromon és flavonszármazékok nyerhetők. Majd az optimális reakciókörülményeket felhasználva a Sonogashira reakciót kívántuk kiterjeszteni a halogénhez viszonyítva *orto*-helyzetben hidroxilcsoportot tartalmazó kromonok esetére. Ezzel a reakcióval lehetőségünk nyílik természetben előforduló, vagy ezek alapvázát tartalmazó vegyületek előállítására.

3. Előzmények

Mint azt már említettem a „Célkitűzések” fejezetben, kutatócsoportunk már korábban is foglalkozott kromonok, illetve flavonok keresztkapcsolási reakcióival. Sonogashira reakció optimalizálását 3-brómkromon (47) és fenilacetilén (15) reakcióján végezték el [36]. Kiindulási pontként az irodalomban már ismert reakciókörülményt választottak, amely kiváló eredménnyel működött aril-bromidok és fenilacetilén (15) között [37], majd az oldószer, bázis és hőmérséklet változtatásával igyekeztek az optimális körülményt megtalálni. Az első kísérletnél a fenilacetilén (15) és a bázis trietil-amin anyagmennyisége másfélszerese volt a 3-brómkromonnak (47). Kutatócsoportunk katalizátorként 2,5 mól% Pd(PPh₃)₄-et és 1,5 mól% CuI-ot, oldószerként absz. tetrahidrofuránt használtak 60°C-on. Ilyen reakciókörülmények között közepes hozamot sikerült elérniük. Vizsgálták a reakció oldószer-, bázis- és hőmérsékletfüggését is.



13. ábra A Sonogashira reakció optimalizálása

A kísérletekből megállapították, hogy a 3-bróm-kromon (**47**) és fenil-acetilén (**15**) Sonogashira-kapcsolására optimális reakciókörülményt az 1. táblázat 6. sorában feltüntetett kombináció jelentette. Az optimális reakciókörülményt felhasználva sikeresen kiterjesztették a Sonogashira reakciót A-gyűrűben szubsztituált bróm-kromonokra és a **15**, **18**, **89** acetilénszármazékokra is.

1. táblázat 3-Bróm-kromon és fenilacetilén reakciója

Sor	Oldószer	Bázis	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (óra)	kitermelés (%) ^a
1	absz. THF	Et ₃ N	60	7	42
2	absz. THF	Et ₃ N	r.t.	72	0
3	absz. THF	pirrolidin	70	6	0
4	THF	DABCO	70	7	19
5	DMF	Et ₃ N	70	7	9
6		Et ₃ N	70	2	46

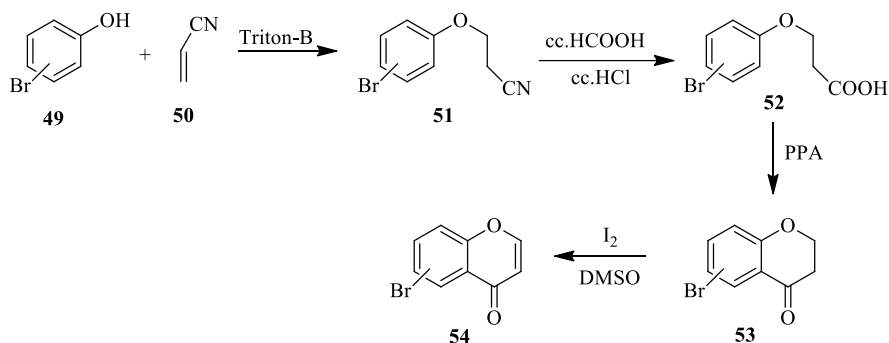
^a Izolált hozam

4. Saját vizsgálatok

4.1. Az A-, és B-gyűrűben szubsztituált bróm-kromonok, brómflavonok előállítása, illetve Sonogashira reakciójuk

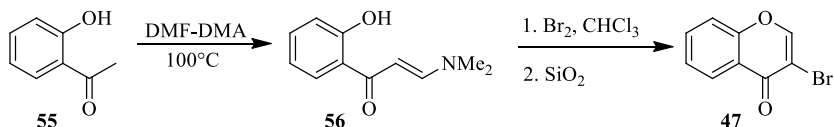
Doktori munkám megkezdésekor az első lépés a kiindulási anyagok előállítása volt. 3-, illetve A-gyűrűben szubsztituált bróm-kromonok előállítására az irodalomban már ismert [38, 39, 40, 41] módszereket használtam. Az A-gyűrűben brómozott **54** kromonok előállításakor a **49**

szubsztituált fenolokból indultunk ki, amelyeket Michael-addícióval akrilnitrilre (**50**) kapcsoltunk. Az így kapott **51** 3-(4-szubsztituált-fenoxi)-propionsavnitrileket savas hidrolízissel a megfelelő **52** propionsavakká alakítottuk, majd ezeket polifoszforsavval zártuk **53** kromanonokká. Végül katalitikus mennyiségű jód jelenlétében és forró dimetilszulfoxiddal **54** kromonokká dehidrogéneztek [42] (14. ábra).



14. ábra B-gyűrűben szubsztituált brómkromonok előállítása

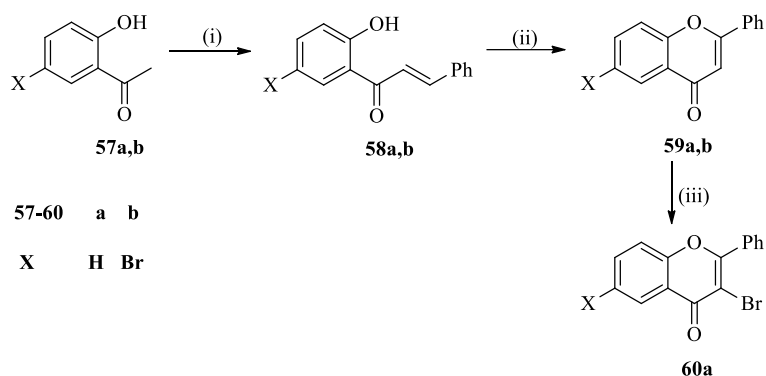
A 3-brómkromont (**47**) az irodalomban közölt eljárás szerint állítottuk elő a 2'-hidroxiacetofenonból (**55**) kiindulva **56** β-enaminon keresztül [39, 40, 41] (15. ábra).



15. ábra 3-brómkromon előállítása

A 3-, illetve 6-brómflovont (**60a**, **59b**) szintén irodalmi módszer alapján állítottam elő [43]. A 6-brómflovonhoz (**59b**) egy háromlépéses reakcióval jutottunk el. Ennek első lépése 5'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (**57b**) és benzaldehid közötti aldol kondenzáció. A keletkező **58b** kalkont katalitikus

mennyiségű jóddal dimetilszulfidban reflux hőmérsékleten gyűrűbe zártuk és dehidratáltuk (**16. ábra**). A 3-brómflavon (**60a**) előállítása hasonló módon történt. Kiindulási anyagként 2'-hidroxiaceton (**58a**) használtunk, az ebből nyert flavon (**59a**) brómozását *N*-brómszukcinimiddel széntetrakloridban végeztük [44] (**16. ábra**).



16. ábra 3-bróm-, illetve 6-brómflavon előállítása

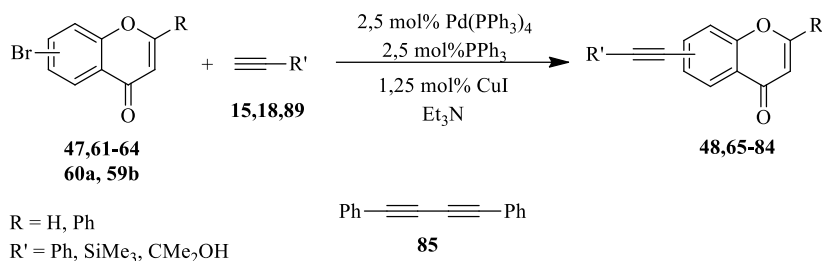
Reakciókörülmények: (i) PhCHO/ NaOH/ EtOH; (ii) I₂/ DMSO; (iii) NBS/CCl₄

Korábban említett optimális körülményeket alkalmazva kiterjesztettük a Sonogashira-reakciót 5-brómkromon (**61**), valamint a 3-bróm- (**60a**) és a 6-brómflavon (**59b**) körére. A reakciók során általában közepes vagy jó hozammal nyertük a megfelelő Sonogashira termékeket (2. táblázat). Kivételt képezett az 5-brómkromon (**61**) és a fenilacetilén (**15**) reakciója, amikor kizárólag 1,4-difenilbutadiint (**85**) izoláltunk 35%-os hozammal. Ez utóbbi, a 2. abrán **7** számmal jelölt homokapcsolt (más néven Hay- vagy Glaser-termék) [45]. Ezt a mellékterméket más reakcióknál nem tapasztaltuk. A kitermelés széles határok között mozog, de a legtöbb esetben közepes illetve jó hozammal mentek a reakciók végbe. Figyelemre méltó, hogy a halogén atom helyzete nincs különösebb hatással a reakció körülményekre illetve a kitermelésre ellentétben a brómkromonok Heck-Mizoroki reakciójával, ahol a

7-brómkromon (**63**) jelentősen nagyobb reaktivitást mutatott a 6-bróm analóghoz képest [39a].

Irodalmi áttekintésem során több hivatkozást is találtam hordozóra kötött katalizátorok alkalmazására [46-48]. A megkötött katalizátorok előnye, hogy kiszűrhetők a reakcióelegyből és újrahasznosíthatók, ami csökkenti a termék fémszennyeződését, ezzel pedig gazdaságosabbá teszi a reakciót. A legtöbb esetben csontszénre leválasztott palládium katalizátort alkalmaznak. Esetünkben a 7-brómkromon (**63**) fenilacetilénnel (**15**), a 8-brómkromon (**64**) 2-metil-3-butin-2-ollal (**89**), illetve a 3-brómkromon (**47**) trimetilszililacetilénnel (**18**) történő keresztkapcsolása során alkalmaztunk katalizátorként az eddig használt $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ helyett Pd-C-et. A kitermelésben kismértékű csökkenés figyelhető meg. Kivételt képez a 3-brómkromon (**47**) kapcsolása trimetilszililacetilénnel (**18**). Ebben az esetben valamivel jobb eredményt értünk el Pd-C-nel. Ezeket az eredményeket szintén a 2. táblázatban tüntettem fel.

Mivel ezeket a reakciókat már a doktori munkám végén vizsgáltuk, bővebb kiterjesztésre nem volt módunk. A reakció esetleges későbbi alkalmazása során érdemes lehet a Pd-C-et használni, mivel ez sokkal gazdaságosabb, és stabilabb. Ezzel szemben a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ levegőre érzékeny és rövid ideig tárolható. Feldolgozás szempontjából sem igényel nagyobb körültekintést, hiszen melléktermék nem keletkezik, így a katalizátortól való megtisztításhoz elegendő az oszlopkromatográfia.



17. ábra A Sonogashira-reakció kiterjesztése

2. táblázat Sonogashira-reakciók különböző terminális alkinekkel

	Kromon	Termék (kitermelés, %)		
		R' = Ph (15)	R' = SiMe ₃ (18)	R' = CMe ₂ OH (89)
1	3-brómkromon (47)	48 (46)	71 (58) (79)*	78 (30, 58)
2	5-brómkromon (61)	65 (0) ^a	72 (50)	79 (30)
3	6-brómkromon (62)	66 (72)	73 (76)	80 (48)
4	7-brómkromon (63)	67 (89) (53)*	74 (48)	81 (84)
5	8-brómkromon (64)	68 (64)	75 (62, 73)	82 (62) (61)*
6	3-brómflavon (60a)	69 (85)	76 (93)	83 (57)
7	6-brómflavon (59b)	70 (28)	77 (92)	84 (90)

* Pd/C alkalmazása mellett

^a Csak 1,4-difenilbutadiint (**85**) izoláltunk.

Pazurik István eredményei [36]

Saját eredmények

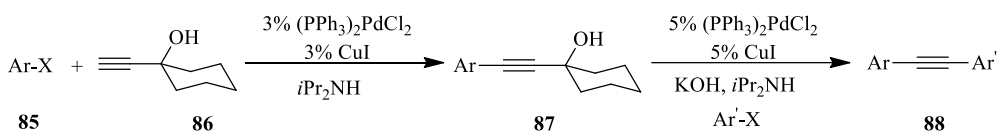
4.2. Etinilkromonok és etinilflavonok előállítása

Kutatócsoportunk célkitűzései közé tartozott etinilhidas kromonzármazékok előállítása is. Irodalmi áttekintésem során több irodalmi hivatkozást találtam **88** diarilacetilének előállításáról és annak fontosságáról. Ezen vegyületeknek fontos szerepük van különböző szintetikus átalakításokban, illetve a konjugált acetilénszármazékok polimerek [49] alkotóelemei, emellett optikai [50] és elektronikai [51] sajátságú anyagok alkotóelemei. Terminális acetilének Sonogashira-reakcióval történő

előállításának egy lehetősége, ha **85** arilhalogenideket kapcsolunk védőcsoporttal rendelkező acetilénekkel. A védőcsoport eltávolítása után egy terminális acetilénhez jutunk, amit egy újabb Sonogashira reakcióba vihetünk.

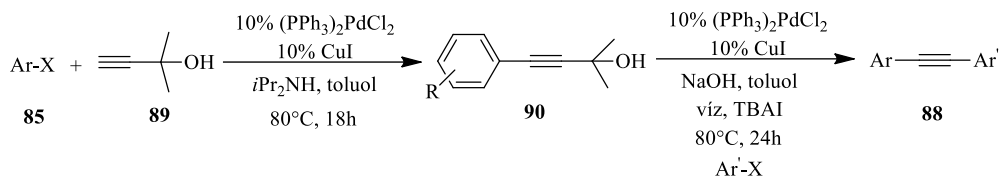
Ennek megvalósítására két lehetséges út létezik. Az egyik a két lépésben végrehajtott reakció (**szekvenciális kapcsolás**), ahol a védőcsoporttal rendelkező **87** arilacetilén izolálása után, védőcsoport eltávolítására alkalmas reagens (pl. káliumhidroxid) segítségével ebből alkint generálnak, ami az alkalmazott reakcióban jelenlévő másik aril-halogeniddel a várt **88** diarilacetilént eredményezi.

Kotschy és munkatársai eljárást dolgoztak ki **88** diarilacetilének előállítására szekvenciális Sonogashira reakcióval **85** arilhalogenidekből és 1-ariletinilciklohexanolból (**86**) kiindulva [52] (18. ábra).



18. ábra 1-ariletinilciklohexanol szekvenciális Sonogashira kapcsolása

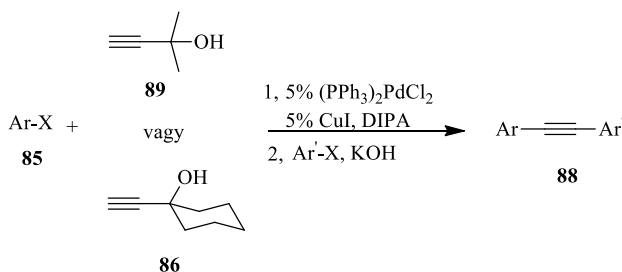
Chow és munkatársai 2-metil-3-butin-2-olt (**89**) alkalmaztak acetilénforrásként szekvenciális kapcsolási reakcióknál [53]. Az első kapcsoláskor keletkezett terméket izolálták, majd ezután végezték el egy kétfázisú rendszerben a védőcsoport eltávolítását, illetve az újabb kapcsolást, ami a diarilacetilén **88** származékot eredményezte (19. ábra).



19. ábra 2-Metil-3-butin-2-ol használata szekvenciális Sonogashira kapcsolásban

A másik lehetőség **88** diarilacetilének előállítására a „one-pot” reakció, más szóval „egy-üst” reakció (**dominó kapcsolás**), amely során az első kapcsolási reakciót, illetve a védőcsoport eltávolítást, majd végül a második kapcsolást is egy reakcióedényben hajtják végre.

Kotschy és kutatócsoportja dominókapcsolással történő **88** diarilacetilének előállítására is kidolgozott egy hatékony eljárást [52]. Acetilénforrásként 2-metil-3-butin-2-olt (**89**), illetve 1-etinil-ciklohexanolt (**86**) alkalmaztak (20. ábra).



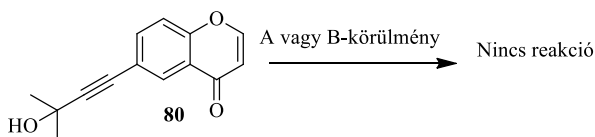
20. ábra 2-Metil-3-butin-2-ol és 1-etinilciklohexanol dominó Sonogashira kapcsolása

Mi az etinilhidas kromonszármazékok előállítását két lépésben, vagyis szekvenciális közelítést alkalmazva kívántuk megvalósítani. A védőcsoport eltávolítása után a keletkező újabb acetilénszármazékot izoláltuk. Ennek fontosságát abban látjuk, hogy e származékokat később kutatócsoportunk

hasznosíthatja a Sonogashira-reakció más területein, illetve „klick-reakciókban”.

Mint a példákön is láthattuk, védett acetilénként főként trimetilszilil-acetilént (**18**) és 2-metil-3-butin-2-olt (**89**) alkalmaznak. A két acetilénszarmazék reaktivitásban hasonlít, különbségüket a védőcsoport eltávolításának a módja adja. Az aceton vagy ciklohexanon felszabadításához erős bázis és magas hőmérséklet szükséges, amit sok molekula nehezen tolerál. Ez a mi esetünkben is előfordult.

A **80** butinol származékot kiindulási anyagként használva elsőként porított nátriumhidroxiddal vízmentes toluolban végeztük el a reakciót reflux hőmérsékleten (A-körülmény) [54]. Ezen reakciókörülmények között nem tapasztaltunk semmiféle átalakulást. Hasonló eredményre jutottunk nátriumhidriddel absz. toluolban reflux hőmérsékleten (B-körülmény) [55] (21. ábra).

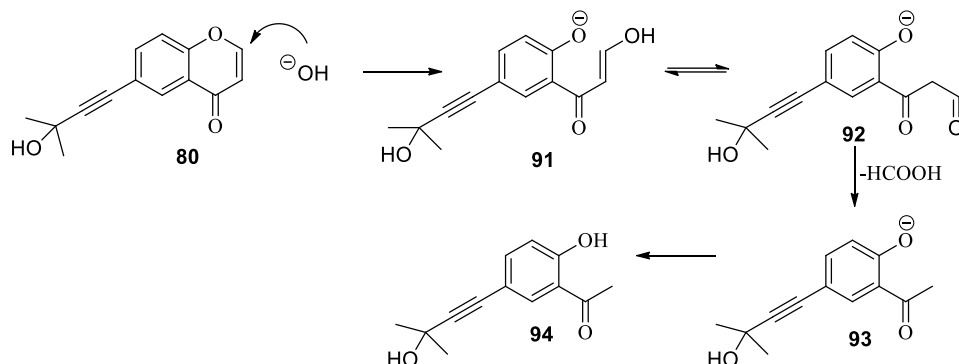


A-körülmény: 3 ekv. NaOH, absz. toluol, reflux

B-körülmény: 2 ekv. NaH, absz. toluol, reflux

21. ábra Védőcsoport eltávolítása 2-metil-3-butin-2-ollal kapott terméknel

A Chow és munkatársai [53] által alkalmazott reakciókörülményeket használva 5 M-os NaOH és tetrabutylammónium-jodid jelenlétében, toluolban 80 °C-on nem a várt terméket izoláltuk. Ilyen reakciókörülmények között egy gyűrűfelnylással keletkezett **94** szubsztituált acetofenonhoz jutottunk. Ennek keletkezésére mechanizmust is javasoltunk (22. ábra).

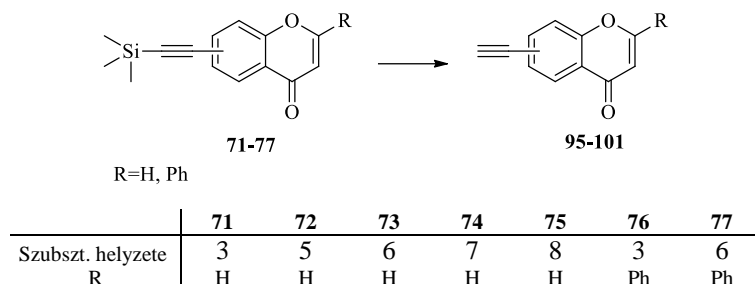


22. ábra Védőcsoport eltávolításának mechanizmusa 2-metil-3-butin-2-ollal kapott termékénél

A mechanizmus szerint a hidroxidion, mint nukleofil támad az elektrofil 2-es szénatomra, ennek hatására egy gyűrűfelnylás következik be. Ezt egy retro-Claisen lépés követi, amely során hangyasav távozik a molekulából, majd utolsó lépésként protoncsere során kapjuk a **94** acetofenon származékot (22. ábra).

Mivel ez a bázis-indukált út nem járható etinilkromonok előállítására, ezért a trimetilszilil csoport eltávolítását tanulmányoztuk (23. ábra). A trimetilszilil-csoport eltávolítására is alkalmaznak nátrium-karbonátot metanolban [56], de a kromon gyűrű érzékenysége miatt ezzel a reakciókörülménnyel nem próbálkoztunk. Az irodalomban ismert körülmény trimetilszilil-csoport eltávolítására Cu(I) illetve Ag(I)-ionok alkalmazása [57,58,59]. Viszont ezekben az esetekben dimerizációt figyeltek meg és a megfelelő butadiin származékot azonosították [57,59]. Mi egy enyhébb reakciókörülményeket igényelő fluorid-ionok jelenlétében történő trimetilszilil védőcsoport eltávolítást választottunk, hisz fluoridionok jelenlétében tetrahidrofuránban [60] vagy metanolban [61] már szobahőmérsékleten eltávolítható.

A védőcsoport eltávolítását tetrahydrofuranban, tetrabutylammónium-fluorid (TBAF) 1M-os, tetrahydrofuranal készült oldatával végeztük el szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt.



23. ábra Védőcsoport eltávolítása trimetilszilil csoport esetében

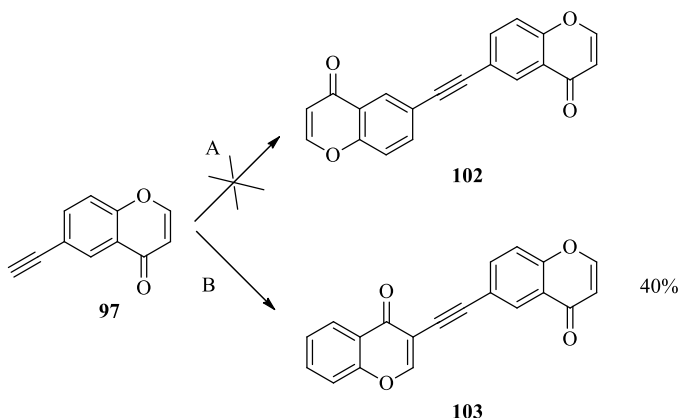
3. táblázat Trimetilszilil védőcsoport eltávolítása

Sor	TMS csop. helyzete	R	Termék (kitermelés, %)
1	3	H	95 (29)
2	5	H	96 (79)
3	6	H	97 (81)
4	7	H	98 (68)
5	8	H	99 (62)
6	3	Ph	100 (72)
7	6	Ph	101(91)

A reakció minden esetben rövid időn belül lejártszódot, majd adszorptív szűrés után a várt termékeket izoláltuk. Minden esetben jó, illetve kiváló hozammal sikerült a várt termékeket előállítani. Kivételt képez a hármask pozíció, mivel ebben az esetben gyengébb hozamot sikerült elérnünk (3. táblázat). A keletkező etinilkromonok és etinilflavonok stabil vegyületek, laborkörülmények között hosszú ideig eltarthatóak [125].

4.2.1. Etinilhidas kromoszarmazékok előállítására

Miután sikeresen előállítottuk az etinilkromonokat, lehetőségünk nyílt az etinilhidas kromoszarmazékok előállítására. A kapcsolási reakciókhoz az eddig is alkalmazott Sonogashira körülményeket használtuk, bár a reakció teljes lejátszódásához szükség volt a hőmérséklet emeléséhez. Acetilénforrásként 6-etinilkromont (**97**), míg aril-halogenidként pedig 3-brómkromont (**47**), illetve 6-brómkromont (**62**) alkalmaztunk. 6-Brómkromon (**62**) esetén nem a várt eredményt kaptuk, hiszen a reakció nem játszódott le. Ebben az esetben a reakciókörülmények további optimalálása szükséges. A 3-brómkromon (**47**) reakciójánál a várt terméket közepes (40%) hozammal sikerült izolálnunk [125].



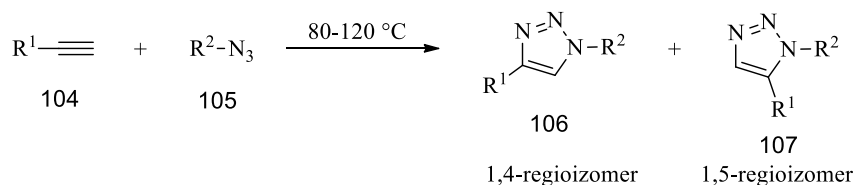
24. ábra Etinilhidas kromoszarmazékok előállítása

Reakciókörülmények: (A) 6-brómkromon / Pd(PPh₃)₄ / CuI / Et₃N / 100°C
(B) 3-brómkromon / Pd(PPh₃)₄ / CuI / Et₃N / 100°C

4.2.2 3-Azidokromanon cikloaddíciós reakciója etinilkromonokkal

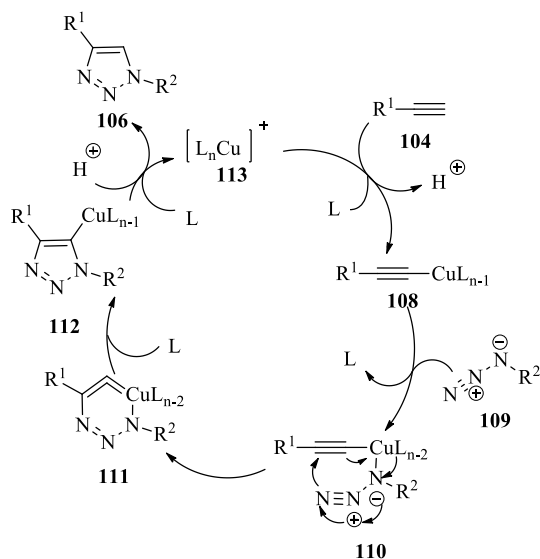
Kutatócsoportunk vizsgálta réz(I)-katalizált (CuAAC, Sharpless-Medal reakció) alkin-azid 1,3-cikloaddíciós reakcióit különböző α -azido ketonok, mint például szubsztituált **114** 2-azidoacetofenonok, **116** 3-azidokromanonok és terminális alkinek között.

1961-ben Huisgen írta le a később róla elnevezett reakciót, miszerint terminális vagy belső alkinek és azidok 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciójában 1,2,3-triazaolok képződnek [62,63], bár ilyen típusú reakciókról korábban már Henkel és Weygand is beszámoltak [64]. Ezen reakciók legfőbb hátránya, hogy a terminális alkineknél a reakció viszonylag magas hőmérsékletet igényel. Ilyen reakciókörülmények között 1,4- és 1,5-diszubsztituált triazolok keveréke keletkezik.



25. ábra A Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció általános reakcióegyenlete

2002-ben Sharpless [65] és Meldal [66] egymástól függetlenül készült munkáiban arról számolnak be, hogy réz(I)ionok jelenlétében a reakció magas regioszelektivitást mutat. Réz(I)-katalizált alkin-azid 1,3-cikloaddíciós reakcióban (CuAAC) kizárólag **106** 1,4-diszubsztituált triazolok képződnek. A reakció mechanizmusára javaslatot is tettek, amely a 26. ábrán látható.



26. ábra A CuAAC reakció mechanizmusa

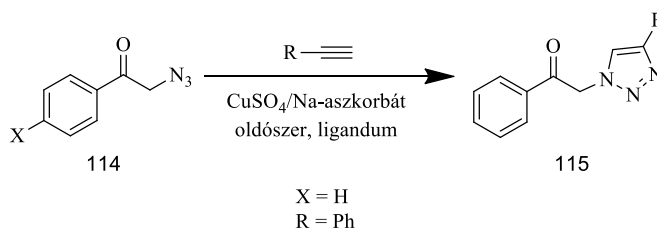
A katalitikus ciklus első lépésében a **104** terminális alkin és a **113** komplexált réz(I)ion koordinációja alakul ki, amely során egy ligandum vesztés mellett kialakul a π -komplex, mely **108** δ -komplexszé alakul át. Ez a réz koordináció az alkin pKa értékét csökkenti, így az acetilén sp hidrogénje elég savassá válik, hogy vizes közegben is ki tudjon alakulni a réz-acetilid. A következő lépésben a **109** szerves azid támadása során leszorít egy ligandumot a rézről, majd kialakul a nitrogén és a réz között a kötés. Ezt követően az azid távolabbi nitrogénje támad az alkin C2 szénatomjára ezzel kialakítva egy hattagú **111** réz(III) metallaciklust. A hattagú metallaciklusból gyűrűszűkülés következtében kialakul a **112** triazolil-réz-intermedier, majd az ezt követő protonálódás során képződik a **106** triazol származék és visszakapjuk a **113** katalizátor aktív formáját.

Sharpless és munkatársai igazolták továbbá, hogy bizonyos ruténium-komplexek alkalmazásával 1,5-ös helyzetben szubsztituált regioizomerek szelektív szintézise valósítható meg [67].

Az 1,2,3-triazolok elterjedését nemcsak könnyű előállíthatóságuk tette népszerűvé, hanem fontos szerepet töltenek be a gyógyszer tudományok, a biológia és az anyagtudományok területén. Több 1,2,3-triazol származék értékes gyógyszerkémi és agrokémi hatást mutatnak [68,69]. Néhányról ezek közül antiallergén, antihisztamin [70,71], antibakteriális [72], tuberkulózis gátló [73], anti-HIV [74,75] és antitumor [76] aktivitásáról számolnak be. Ezen kívül széles körben alkalmazzák peptid nanocsövek [77], dendrimerek [78], folyadékkristályok [79] illetve fluoreszcens jelölő molekulák [80] előállítására.

Meglepő módon az irodalomban kevés említés esik α -azido ketonok 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióiról. Összesen csak két irodalomban alkalmazzák a klasszikus Huisgen-féle reakció körülményeket ezekre a vegyületekre [81,82].

Kutatócsoportunk elsőként a 2-azidoacetofenon (**114**) és fenilacetilén (**15**) közötti CuAAC reakciót vizsgálták az optimális reakció körülmény megtalálása érdekében.



27. ábra A CuAAC reakció optimalizálása

4. táblázat

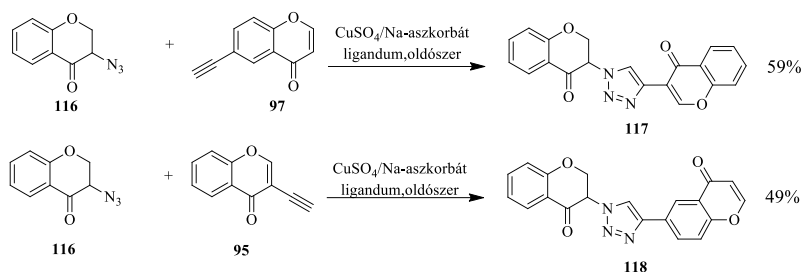
Sor	Cu forrás	Ligandum	Oldószer	Hőmérséklet °C	Reakcióidő (h)	Hozam %
1	CuSO ₄	-	tBuOH-H ₂ O (2:1)	RT	21	6
2	CuSO ₄	sBu ₂ NH	tBuOH-H ₂ O (2:1)	RT	3	13
3	CuSO ₄	TMEDA	tBuOH-H ₂ O (2:1)	RT	25	38
4	CuSO ₄	2,2'-dipiridil	tBuOH-H ₂ O (2:1)	RT	330	-
5	CuSO ₄	TMEDA	tBuOH-H ₂ O (2:1)	50	2	59
6	CuSO ₄	-	tBuOH-H ₂ O (1:2)	RT	2	53
7	CuSO ₄	TMEDA	tBuOH-H ₂ O (1:2)	RT	2	65
8	CuCN	-	tBuOH-H ₂ O (1:2)	RT	120	53

1,2 ekv. fenilacetilén, 1 mol% Cu-forrás, 4 mol% Na-aszorbát, 8 mol% ligandum (ha van)

TMEDA: *N,N,N',N'*-tetrametilétán-1,2-diamin

Az optimálást követően a 2-azidoacetofenon (**114**) CuAAC reakcióját tanulmányozták különböző terminális alkinekkal (2-metil-3-butin-2-ol, etil-propiolát, trimetilszililacetilén) illetve a reakciót kiterjesztették 4-es helyzetben szubsztituált fenacil azidokra is (X = Cl, F, MeO, NO₂). Ezen kívül sikeresen alkalmazták a cikloaddíciós reakciókat α -(4-szubsztituált 1,2,3-triazol-1-il)benzo(hetera)ciklanonok előállítására is [83]. Mivel ezek a reakciótípusok nem képezik részét doktori értekezésemnek, ezért ezek részletes bemutatásától eltekintek.

Miután sikeresen előállítottunk etinilkromonokat illetve flavonokat szerettük volna megvizsgálni ezek cikloaddíciós reakcióit is.



28. ábra 3-Azidokromonok cikloaddíciós reakciója etinilkromonokkal

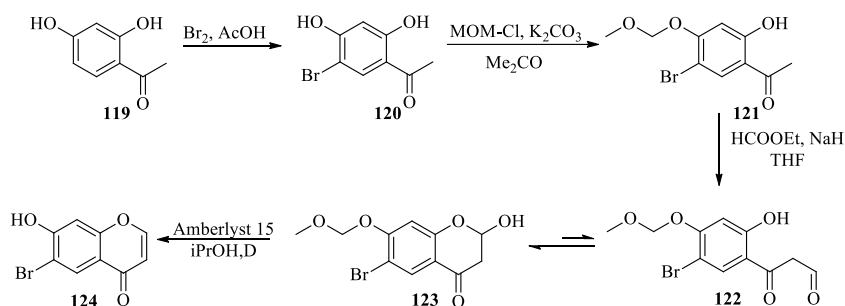
Kutatócsoportunk elvégezte 3-azidokromonok (**116**) 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióit 6-etinil- (**97**), illetve 3-etinilkromonnal (**95**) is. Ebben az esetben is oldószerként *tert*-butilalkohol-víz (1:2) arányú elegyét használták illetve a reakció TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletán-1,2-diamin) ligandum nélkül játszódott le. A várt **117**, **118** 1,2,3-triazol-1,4-diil hidat tartalmazó (bis)kromonoid származékokat közepes hozammal sikerült előállítani. Ez a reakcióút a továbbiakban hasznos lehet biológiailag aktív származékok előállítására is.

4.3. 6-Bróm-7-hidroxikromon és származékainak Sonogashira reakciói

Miután sikeresen optimalizáltuk az A-, illetve B-gyűrűben brómatomot tartalmazó kromonok és flavonok Sonogashira reakcióját, a reakciót ki kívántuk terjeszteni a brómatomhoz viszonyítva orto helyzetben hidroxilcsoportot tartalmazó kromonokra is. Az így keletkezett vegyületek

jelentőségét az adja, hogy a bevezetőben már említett, természetben előforduló triciklusos vegyületek ezek gyűrűzárásával előállíthatók.

A kiindulási anyagot, a 6-brom-7-hidroxikromont (**124**) a kutatócsoportunk által már korábban közölt módszerrel állítottuk elő [39,29] (29. ábra). A szintézis nehézségét az első lépés, a 2',4'-dihidroxiacetofenon (**119**) brómozása jelenti. Irodalmi adatok is alátámasztják, hogy az erősen aktivált aromás gyűrű miatt lehetőség van nemcsak regioizomerek, hanem dibrómszarmazék képződésére is [84-88]. Kutatócsoportunk által alkalmazott reakciókörülmények között 1,3 ekvivalens bróm jelenlétében, jégcetben szobahőmérsékleten végzett brómozás során főleg a várt 5'-brom-2',4'-dihidroxiacetofenon (**120**) képződött 61 %-os hozammal (29. ábra).



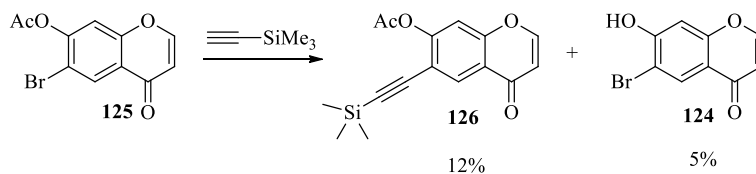
29. ábra 6-Bróm-7-hidroxikromon (**124**) előállítása

Következő lépésként a 4'-hidroxilcsoport szelektív metoximetilezését végeztük el. A reakcióban keletkező **121** acetofenont etilformiáttal reagáltattuk, nátriumhidrid jelenlétében. A képződött **122** 3-oxopropanal $^1\text{H-NMR}$ szerint deuterokloroformban **123** gyűrűzárt formában van jelen. Utolsó lépésként erősen savas karakterű gyantával végeztük el egyidejűleg a dehidratációt, illetve a védőcsoport eltávolítását (29. ábra).

Mint azt már a bevezetőben is említettem, hogy benzofurán, illetve indol vázrendszerek kiépítésére elterjedten alkalmazzák a Sonogashira reakciót.

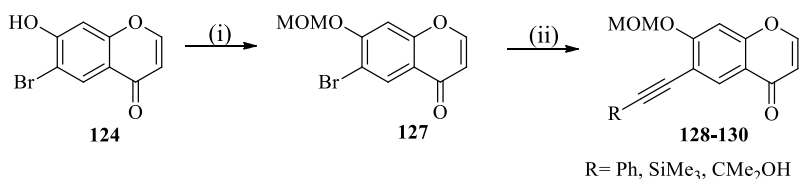
Ezekben az esetekben a kiindulási anyag szabad hidroxil-, illetve amincsoportot tartalmaz. Ezt alapul véve szükségesnek tartottuk a 6-bróm-7-hidroxi-kromon (**124**) kapcsolásánál a védőcsoport alkalmazását.

Elsőként acetil védőcsoporttal végeztük el a kapcsolási reakciókat. A reakciókörülmények megegyeztek az előzmények fejezetben leírt, általunk optimális körülményként említettél. Ilyen reakciókörülmények között az acetil védőcsoport instablnak bizonyult, mivel a várt **126** terméket igen alacsony hozammal sikerült izolálnunk és melléktermékként a védőcsoport eltávolításával keletkező 6-bróm-7-hidroxi-kromon (**124**) is jelen volt (30. ábra).



30. ábra Acetil védőcsoport alkalmazása Sonogashira reakcióban

Hasonló labilitást tapasztalt kutatócsoportunk Heck-reakciók esetében is [39]. Ezt követően a **127** metoximetil-csoporttal védett 6-bróm-7-hidroxi-kromon (**124**) Sonogashira reakcióját tanulmányoztuk.



31. ábra 6-Bróm-7-metoximetoxikromon (**127**) Sonogashira reakciója

Reakciókörülmények: (i), 1,2 ekv. MOMCl, 1,2 ekv. K₂CO₃, absz. acetón. (80 %) (ii) Alkin / Pd(PPh₃)₄ / CuI / Et₃N / 70°C

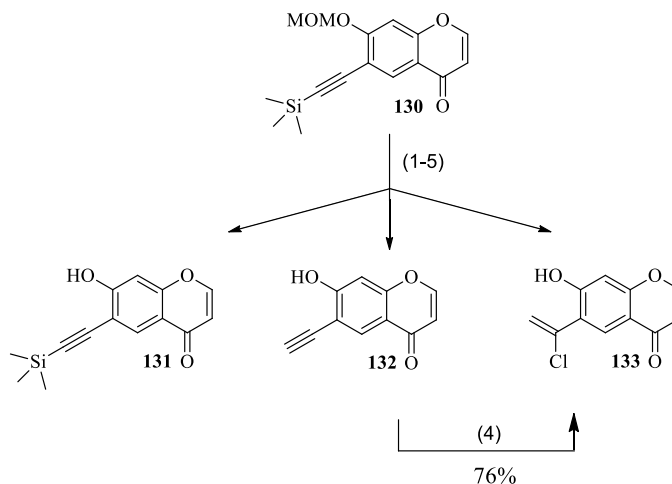
5. táblázat 6-Bróm-7-metoximetoxikromon (**127**) Sonogashira reakciói

R	Termék	Hozam (%)
Ph	128	83
CMe ₂ OH	129	77
SiMe ₃	130	77

6-Bróm-7-hidroxikromon (**124**) metoximetil-csoporttal történő védését hagyományos körülmények között, bázis jelenlétében metoximetil-kloriddal, vízmentes acetonban végeztük el. Ez a védőcsoport a kapcsolási körülmények között már stabilnak bizonyult. A **128-130** Sonogashira termékeket jó hozammal sikerült előállítani és egyik esetben sem tapasztaltuk a védőcsoport lehasadását a reakció során (31. ábra).

4.4. A (metoximetil) és a (trimetilszilil) védőcsoport eltávolítása 6-[2-(trimetilszilil)etinil]-7-(metoximetoxi)kromon esetében és az azt követő gyűrűzárási reakció

Miután sikeresen kiterjesztettük a Sonogashira reakciót 6-bróm-7-(metoximetoxi)kromonra (**127**), a figyelmünket a gyűrűzárási reakciókra irányítottuk. A triciklusos rendszerek kiépítéséhez szükségünk van egy szabad fenolos hidroxil-csoportra, melyet a védőcsoport eltávolításával alakíthatunk ki. A metoximetil-védőcsoport eltávolítását elsőként 7-(metoximetoxi)-6-[2-(trimetilszilil)etinil]kromon (**130**) esetében végeztük el (32. ábra).



32. ábra A (metoximetil) és a (trimetilszilil) védőcsoport eltávolítása

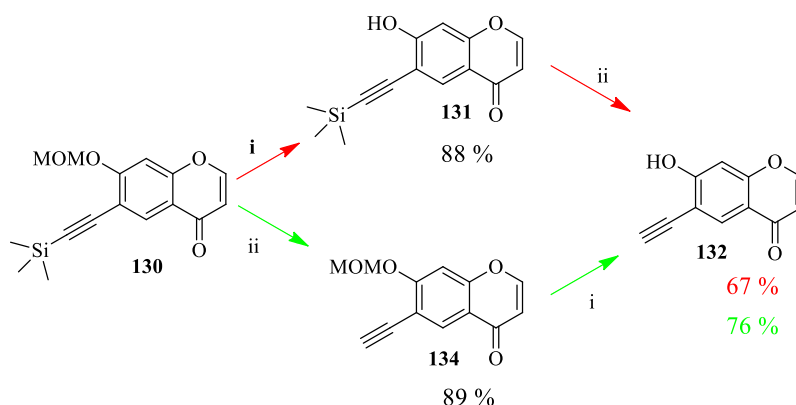
Az első reakciókörülményt már alkalmaztuk 6-brom-7-hidroxikromon (**124**) előállításánál is a metoximetil-védőcsoport eltávolítására. Ebben az esetben is hasonló jó eredményeket értünk el, hisz a várt **131** terméket sikerült izolálnunk jó hozammal (6. táblázat 1. sor). Irodalmi áttekintésünk során több egyéb módszert is találtunk a metoximetil-csoport eltávolítására. Víz/ecetsav 50%-os elegyében, katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében 50 °C-on végezve a reakciót a várt **131**, illetve a védő- és a TMS végcsoport eltávolításával keletkező 6-etinil-7-hidroxikromon **132** keletkezett, közel azonos mennyiségben (5. táblázat 3. sor) [89].

6. táblázat A (metoximetil) és a (trimetilszilil) védőcsoport eltávolítása

Sor	Körülmény	Termék (Hozam, %)		
		131	132	133
1	Amberlyst 15 H ⁺ , iPrOH, reflux	88	0	0
2	50 % AcOH-H ₂ O, kat. cc. H ₂ SO ₄ , 50 °C	38	29	0
3	50 % AcOH-H ₂ O, kat. cc. H ₂ SO ₄ , reflux	9	64	0
4	1,4-dioxán, 2N HCl, 80 °C	41	23	13
5	MeOH/kat.cc HCl	Nincs reakció		

Ugyanezen reakciókörülmények között, ha a hőmérsékletet tovább emeljük, a reakció eltolható a **132** vegyület képződésének irányába (6. táblázat 3. sor). Ez azt jelenti, hogy az acetál védőcsoport hasítása gyorsabb a szililcsoport hasításánál. Weinreb és munkatársai által alkalmazott körülmények között, metanolban katalitikus mennyiségű sósav jelenlétében nem tapasztaltunk átalakulást (6. táblázat 5. sor) [90]. Végül a védőcsoport eltávolítását 1,4-dioxánban 2N sósav jelenlétében is elvégeztük (6. táblázat 4. sor). Ebben az esetben három terméket azonosítottunk. A **131** és **132** vegyület mellett egy, a hármas kötésre történő sósav addícióval származtatható **133** terméket is sikerült izolálni. Ennek igazolására kontrol reakciót is végeztünk. Amikor a 6-etinil-7-hidroxi-kromont (**132**) reagáltattuk ugyanezen reakciókörülmények között 76 %-os hozammal kaptuk a **133** sósav addicionált terméket (32. ábra, 4. reakcióút).

Megvizsgáltuk a 6-etinil-7-hidroxi-kromon (**132**) két lépésben való előállítását is, mivel az előzőekben bemutatott körülmények között csak közepes hozammal, illetve a **131** és **133** vegyületek keverékékként tudtuk előállítani.

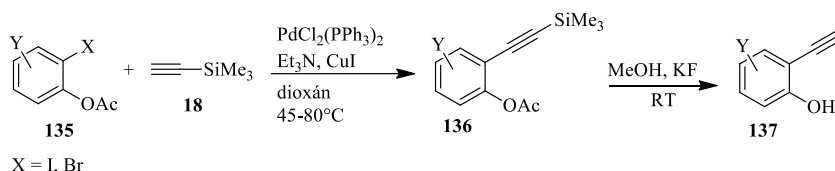


33. ábra A (metoximetil) és a (trimetilszilil) védőcsoportok szekvenciális hasításának összehasonlítása

Reakciókörülmények: (i) Amberlyst 15 H⁺, iPrOH, reflux
(ii) 1M Bu₄NF/absz. THF

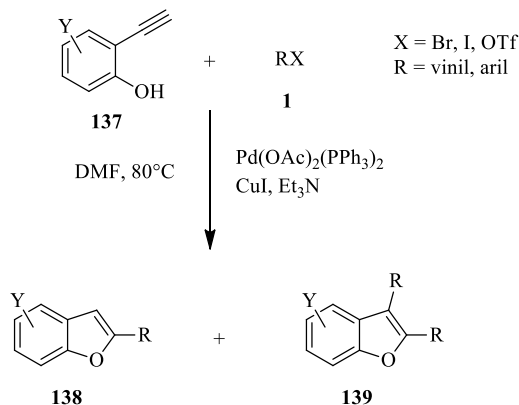
Abban az esetben, ha először a metoximetil-csoportot távolítottuk el savas ioncserélő gyantával, majd ezt követően a trimetilszilil-csoportot fluorid ionokkal, 67 %-os összhozammal sikerült a **132** várt terméket megkapni. Fordított sorrendben végezve a hasításokat 76 %-os összhozammal izoláltuk a 6-etinil-7-hidroxikromont (**132**). Így ez utóbbi módszer bizonyult a leghatékonyabbnak 6-etinil-7-hidroxikromon (**132**) előállítására (33. ábra).

Miután birtokunkban volt egy, az *orto*-helyzetben hidroxilcsoportot tartalmazó szabad acetilénszámazék, kísérleteinket a gyűrűzárasi reakció vizsgálatával folytattuk. Arcadi és munkatársai [91] hasonló szerkezetű vegyületek, *orto*-jód-, illetve -brómfenolok Sonogashira és gyűrűzárasi reakcióit tanulmányozták. Megállapították, hogy védőcsoport alkalmazása nélkül, illetve Pd(OAc)₂(PPh₃)₂ katalizátort használva a keresztkapcsolást *in situ* gyűrűzáródás követi. Ennek elkerülése miatt acetil védőcsoportot alkalmaztak, amelyet a trimetilszilil-csoporttal együtt távolítottak el (34. ábra).



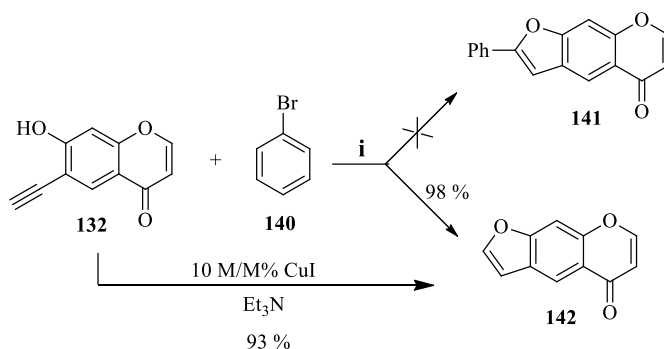
34. ábra *o*-Halogénfenolok Sonogashira reakciója

Ezt követően az *o*-etinilfenolt (**137**) reagáltatták **1** aril- és vinilhalogéniddel, mely során egy újabb Sonogashira-reakció és egy azt követő gyűrűzárás eredményeként a megfelelő **138** 2-szubsztitált, illetve a **139** 2,3-diszubsztituált benzofuránhoz jutottak (35. ábra).



35. ábra *o*-Etilfenolok Sonogashira reakciója

Miután birtokunkban volt a 6-etinil-7-hidroxikromon (**132**), szeretnénk volna egy fordított Sonogashira-reakciót is megvalósítani, ahol acetilénforrásként a kromon-szarmazék szerepel. Modellreakciónkban 6-etinil-7-hidroxikromont (**132**) reagáltattuk brómbenzollal (**140**) Sonogashira körülmények között, azonban nem a várt 2-fenil-5*H*-furo[3,2-*g*]kromén-5-ont (**141**) izoláltuk. A reakcióban keresztkapcsolás nem történt, csak az acetilénszarmazék spontán gyűrűzárásával képződő, **142** furokromont kaptuk magas hozammal (36. ábra).



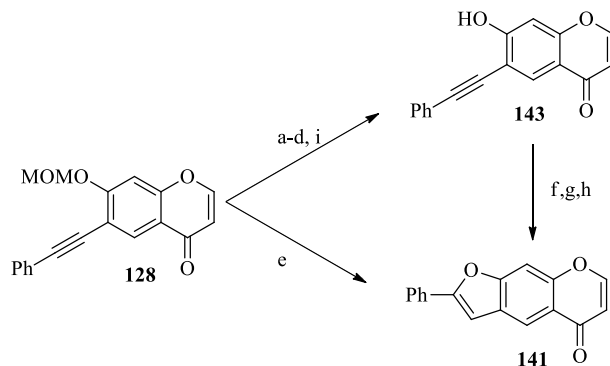
36. ábra 6-Etinil-7-hidroxikromon gyűrűzárási reakciója

Reakciókörülmény: (i) 2,5 mol% Pd(PPh₃)₄, 2,5 mol% PPh₃, 1,25 mol% CuI, Et₃N

Ennek alapján feltételezhető, hogy a bázikus közeg miatt a gyűrűzárási lépés sokkal gyorsabb, mint a keresztkapcsolás. A feltevés bizonyítására kontrol reakciót végeztünk, a 6-etinil-7-hidroxikromont (**132**) trietilaminban, réz(I)jodid jelenlétében 80 °C-on kevertettük, egy órán át. Ebben az esetben is kiváló hozammal képződött a **142** furokromon származék (32. ábra). Későbbi vizsgálatok alapján (4.5., 4.6. fejezet) kitűnt, hogy a Cu(I) jelenléte sem szükséges a gyűrűzáráshoz. A reakciót vízmentes toluolban, KOH bázissal, reflux hőmérsékleten végezve is végbement a gyűrűzáras, de gyengébb hozammal (12%).

4.5. A metoximetil védőcsoport eltávolítása 6-(2-feniletinil)-7-(metoximetoxi)kromon esetében és a termék gyűrűzárási reakciója

A védőcsoport eltávolítását 6-(2-feniletinil)-7-(metoximetoxi)kromon (**128**) esetében is elvégeztük. Elsőként itt is a savas karakterű Amberlyst 15H⁺ ioncserélő gyantával, 2-propanolban hajtottuk végre a védőcsoport eltávolítását (7. táblázat, 1. sor). Ebben az esetben csak közepes hozammal ment a reakció. Oldószercseréje esetén, ha 2-propanol helyett 1,2-diklóretánt alkalmaztunk, a kitermelés 58 %-ra nőtt. Ez azzal magyarázható, hogy a képződött 6-(2-feniletinil)-7-hidroxikromon (**143**) jobban oldódik az 1,2-diklóretánban, mint 2-propanolban. Így elkerülhető, hogy a termék kiváljon a gyanta felületén, amiről nehéz lemosni. Jobb hozamot sikerült elérni 1,4-dioxánban is, 50 °C-on, 2N sósav jelenlétében (7. táblázat, 2. sor). Így a **143** várt terméket 78 %-os hozammal sikerült előállítani. Hasonló eredményt értünk el Das kutatócsoportja által leírt reakciókörülmények alkalmazásával, akik jó eredménnyel alkalmazták a szilikagél felületén megkötött nátriumhidrogén-szulfátot, mint heterogén katalizátort [92].



37. ábra A metoximetil védőcsoport eltávolítása 6-(2-feniletinil)-7-metoximetoxikromon (**128**) esetében

Reakciókörülmények: (a) Amberlyst 15 H⁺, iPrOH, reflux (b) 1,4-dioxán, 2N HCl, 50°C, (c) NaHSO₄.SiO₂, DKM, RT, 24h, (d) Montmorillonit K10, absz. DKM, RT, 24h, (e) 1,4-dioxán, 2N HCl, 80°C, (f) 10 ekv. KOH, absz. toluol, 60°C, 5h, (g) 10 M/M % CuI, Et₃N, 70°C, (h) Et₃N, 70 °C, (i) Amberlyst 15 H⁺, 1,2-diklóretán, reflux

7. táblázat: A metoximetil védőcsoport eltávolítás és a gyűrűzárás eredményei

Sor	Körülmények	Kiindulási anyag	Termék (Hozam, %)	
			143	141
1	a	128	46	0
2	b	128	78	0
3	c	128	79	0
4	d	128	23	0
5	e	128	0	65
6	f	143	0	35
7	g	143	0	85
8	h	143	0	93
9	i	128	58	0

A NaHSO₄.SiO₂ heterogén katalizátor előállítását Breton kutatócsoportja által leírt módszer alapján végeztem [93]. Ezt a körülményt feltalálójáról

Nishiguchi körülménynek nevezik [94]. A katalizátor alkalmazásánál fontos, hogy használata előtt a katalizátort 120°C-on kell aktiválni 48 órán keresztül. Esetünkben a védőcsoport eltávolítását 79 %-os hozammal sikerült megvalósítani (7. táblázat, 3. sor).

Az utóbbi időben a szerves kémiai átalakításokban egyre gyakrabban alkalmazzák a montmorillonit agyagásványt, hisz kivételesen enyhe körülményeket igényel, használata egyszerű, olcsó és nem utolsó szempont, hogy tisztítása könnyű és újrahasznosítható. A montmorillonit agyagot és ioncserélt formáit gyakran alkalmazzák Lewis-sav katalizált reakcióknál, így aldol-kondenzációnál [95], Prins-reakcióknál [96], Claisen-átrendeződéseknél [97], Diels-Alder reakcióknál [98]. A Montmorillonit K10 agyagot sikeresen alkalmazták *orto*-szubsztituált metoximetil-csoporttal védett fenolok esetében a védőcsoport eltávolítására is [99]. Esetünkben ez a módszer a többihez viszonyítva gyenge hozammal (23%) adta a várt terméket (7. táblázat, 4. sor). Igaz, a reakciókörülmény sokkal enyhébb, hiszen szobahőmérsékleten végeztük a reakciót.

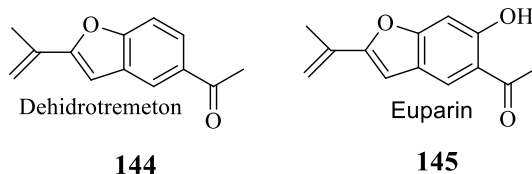
A védőcsoport eltávolítását 2N sósav jelenlétében 1,4-dioxánban is elvégeztük. Ha a reakció hőmérsékletét 80 °C-on tartottuk, akkor a **141** gyűrűzárt terméket izoláltuk.

Tanulmányoztuk a 6-(2-feniletinil)-7-hidroxikromon (**143**) gyűrűzárási reakcióit is. Kálium-hidroxiddal vízmentes toluolban 60 °C-on alacsony hozammal (35%) (7. táblázat, 6. sor), míg trietilaminban, réz(I)jodid jelenlétében 70°C-on jó hozammal sikerült a gyűrűzárt **141** formát kialakítani (7. táblázat, 7. sor). Ugyanez a reakciókörülmény a 6-etinil-7-hidroxikromon (**132**) esetén is hatékonynak bizonyult. Kíváncsiak voltunk, hogy a gyűrűzáras mechanizmusában szerepet játszik-e a réz(I)-jodid, így elvégeztük a reakciót a réz(I)-jodid elhagyásával is. Csak trietilamin jelenlétében 70°C-on kitűnő hozammal (93%) sikerült a 2-fenilfurokromont (**141**) előállítanunk

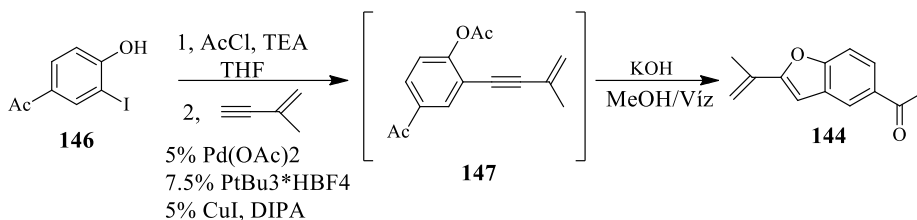
(7. táblázat, 8. sor). Megállapítható, hogy a gyűrűzáráshoz kizárólag csak a bázis szükséges. Ennek magyarázatát az adja, hogy bázis hatására a hidroxilcsoport deprotonálódik, majd nukleofilként támad a hármaskötés β -C-atomjára.

4.6. Védőcsoport eltávolítása a 6-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)-7-(metoximetoxi)kromon esetében és a termék gyűrűzárási reakciója

A 6-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)kromon (**129**) esetében is elvégeztük a védőcsoport eltávolítását. Itt három reakciókörülményt vizsgáltunk. Elsőként Amberlyst 15H⁺ gyantával végeztük el a védőcsoport eltávolítását izopropil-alkoholban, reflux hőmérsékleten. A reakció során három terméket azonosítottunk. Közel azonos mennyiségben keletkezett a várt **148** termék, illetve a 7-hidroxi-6-(3-hidroxi-1-izopropoxi-3-metilbut-1-én-1-il)kromon (**151**), a **148** hármaskötésére történő izopropilalkohol addíció terméke (8. táblázat, 3. sor). A harmadik, alacsony hozammal képződő termék a 2-(prop-1-én-2-il)-5*H*-furo[3,2-*g*]kromén-5-on (**152**) volt (40.ábra). Ennek a származéknak az egyszerűbb analógja természetben előforduló vegyület, ez az euparin (**145**) [100] illetve dehidrotremeton (**144**) [101] (38.ábra).



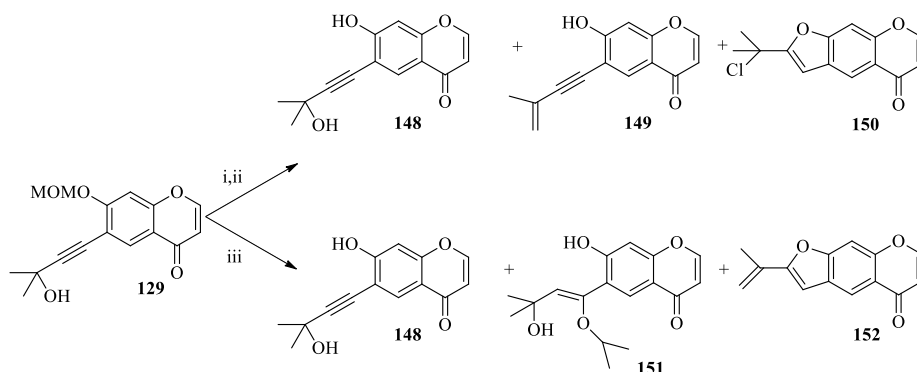
38. ábra Dehidrotremeton, Euparin



39. ábra Dehidrotremeton szintézise

A dehidrotremeton szintézisét Sonogashira körülmények között Kotschy és munkatársai valósították meg, 4-hidroxi-3-jódacetofenon (**146**) és 1-butén-3-in között végbemenő „one-pot” reakcióban, acetyl védőcsoport alkalmazása mellett [102] (39. ábra).

1,4-Dioxánban 2N sósav jelenlétében, szobahőmérsékleten két új terméket izoláltunk. A várt terméket nem tudtuk kimutatni, viszont jelen volt egy, a védőcsoport eltávolításával és a végcsoportból vízkilépéssel keletkező **149** vegyület, illetve sikerült azonosítanunk egy újabb furángyűrűjében szubsztituált **150** furokromont (8. táblázat, 1. sor). Magasabb hőmérsékleten ugyan ezt a két terméket azonosítottuk, illetve 17 %-os hozammal a várt **148** termék is keletkezett (8. táblázat, 2. sor) (40. ábra).



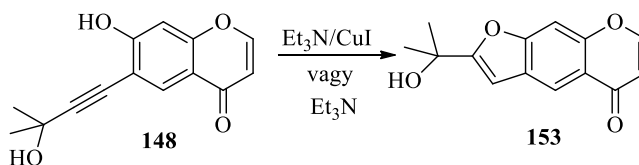
40. ábra Védőcsoport eltávolítása a 6-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)-7-(metoximetoxi)kromon (**129**) esetében

Reakciókörülmények: (i) 1,4-dioxán, 2N HCl, RT, (ii) 1,4-dioxán, 2N HCl, 80°C, (iii) Amberlyst 15H⁺, iPrOH, reflux

8. **táblázat** Védőcsoport eltávolítása a 6-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)-7-(metoximetoxi)kromon (**129**) esetében

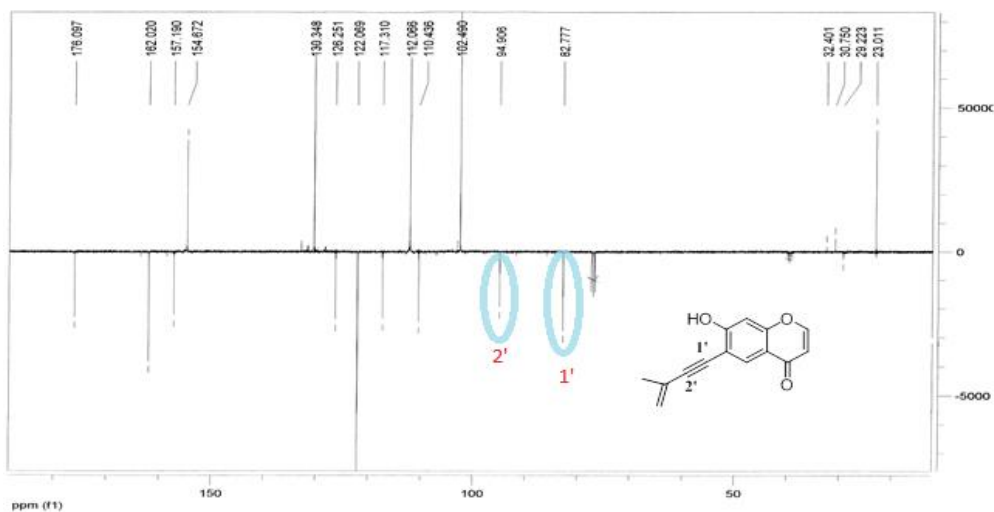
Sor	Körülmény	Termék (Hozam, %)				
		148	149	150	151	152
1	i	0	10	35	0	0
2	ii	17	45	18	0	0
3	iii	35	0	0	32	5

Ebben az esetben is elvégeztük a fenolos hidroxilcsoport és a hármaskötés közötti gyűrűzárást trietil-aminban réz(I)-jodid jelenlétében (76 %), majd réz(I)-jodid nélkül is (93 %) a **153** vegyület képződése céljából. Itt is azt tapasztaltuk, hogy a gyűrűzáráshoz nem szükséges a réz(I)-jodid jelenléte (41. ábra).



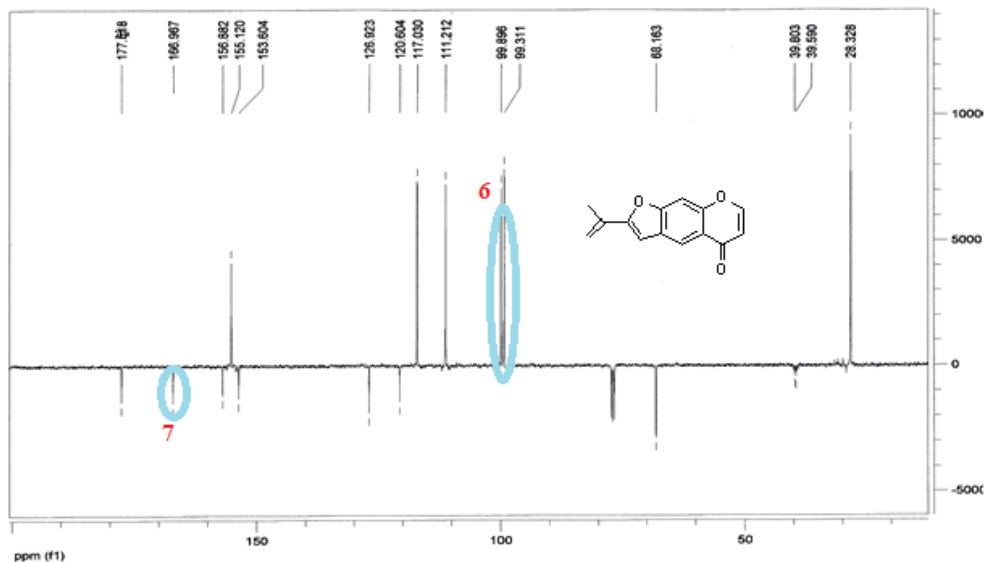
41. ábra 6-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)-7-hidroxikromon (**148**) gyűrűzárása

Az új vegyületek szerkezetének bizonyításához 2D-NMR méréseket végeztünk. A ROESY, illetve HMBC spektrumban megjelenő keresztcsúcsokból eldönthető, hogy nyílt vagy a gyűrűzárt forma van jelen a reakció során. A gyűrűzárt termékeknél minden esetben GC-MS mérésekkel is igazoltuk jelenlétüket.



42. ábra A **121** vegyület ^{13}C -NMR spektruma

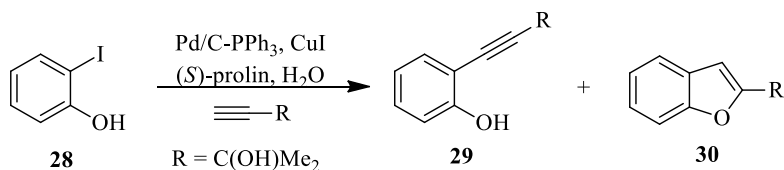
A nyílt, illetve gyűrűzart szerkezet azonosítása ugyanakkor egyszerű ^{13}C -NMR spektrum alapján is elvégezhető. A **149** vegyület acetilén egységének kvaterner szenei viszonylag magas térerőnél (84,8 és 94,5 ppm) jelennek meg. Ezzel szemben a **152** triciklusos vegyületben a furángyűrű mindkét szénatomja (különösen a furángyűrű oxigénje melletti) alacsonyabb térerőnél jelenik meg. Diagnosztikus értékű, hogy a két szén egyike ebben az esetben terciér.



43. ábra A 152. vegyület ^{13}C -NMR spektruma

4.7. 6-Bróm-7-hidroxikromon (124) Sonogashira reakciója

Amint azt az 1.5. pontban bemutattam, az (*o*-hidroxi-/aminofenil)etin származékok intramolekuláris gyűrűzárása benzofuránok és indolok szintézisére ad lehetőséget. Yeleswarapu és munkatársai 2-alkil/aril szubsztituált benzofurán/nitrobenzofurán előállításánál 10%-os Pd/C-et alkalmaztak katalizátorként. Bázisként prolint használtak. Az oldószer víz volt, amely a reakciót költséghatékonyabbá és biztonságosabbá teszi [15].

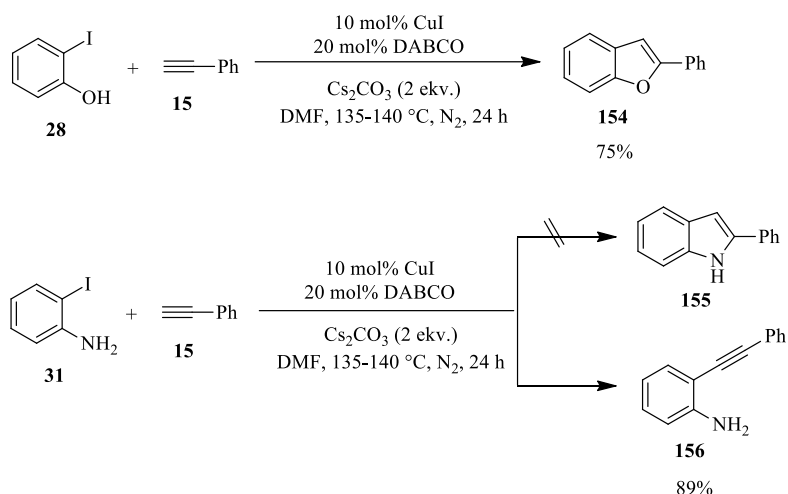


44. ábra 2-szubsztituált benzofurán előállítása

A reakció optimalása során 50°C-on a **29** és **30** termékeket izolálták, míg 80 °C-on csak a **30** termék volt jelen. Tehát a hőmérséklet növelésével a

reakció teljes mértékben eltolható a **30** 2-szubsztituált benzofurán keletkezésének irányába (44. ábra).

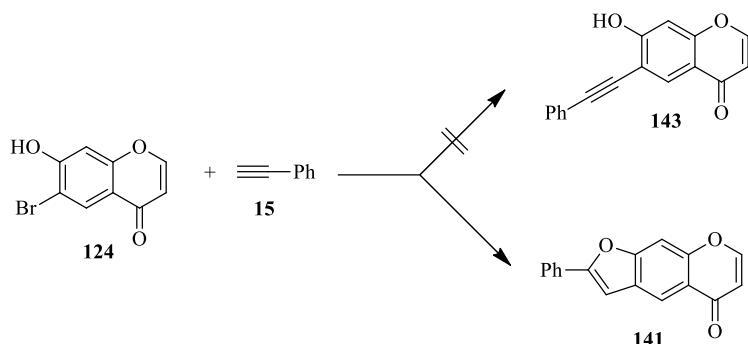
Xi-Chao és munkatársai találtak egy olcsó és hatékony CuI/DABCO (1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán) katalizált palládium mentes Sonogashira körülményt aril- és vinil-halogenidek terminális alkinnel történő keresztkapcsolási reakciójához. Ezt a reakciókörülményt alkalmazták 2-jódfenol (**28**) és 2-jódanilin (**31**) fenilacetilénnel (**15**) történő keresztkapcsolása esetében is [103] (45. ábra).



45. ábra CuI/DABCO katalizált Sonogashira reakció

A reakció kimenetele sajátosan függött a heteroatomtól. 2-Jódfenol (**28**) keresztkapcsolása esetén kitűnő hozammal nyerték a **155** benzofurán származékot, míg 2-jódanilin (**31**) Sonogashira reakciója során a 2-feniletinilanilint (**156**) izolálták.

A fenti eredményekre alapozva elvégeztük a védőcsoportot *nem tartalmazó* 6-bróm-7-hidroxikromon (**124**) keresztkapcsolási reakcióját fenilacetilénnel (**15**), több, az irodalomban is ismert Sonogashira körülményt alkalmazva.

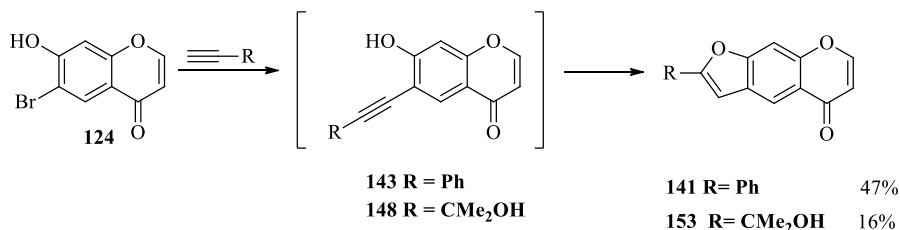


46. ábra 6-Bróm-7-hidroxikromon (**124**) keresztkapcsolási reakciója

A-körülmény: 2,5 mol% Pd(PPh₃)₄, 2,5 mol % PPh₃, 1,25 mol% CuI, Et₃N, 24h, *B-körülmény:* 20 mol% DABCO, 10 mol % CuI, 2 ekv. Cs₂CO₃, DMF, 140°C, *C-körülmény:* 10 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂, 10 mol% CuI, Et₃N, 24h, 80°C

A Xi-Chao és munkatársai [103] által közölt B-körülményt alkalmazva, mi is a gyűrűzárt terméket, a **141** fenilfurokromont kaptuk, de jóval alacsonyabb hozammal (21%) sikerült a terméket izolálnunk. A Villemin és Goussu [104] által közölt körülményeket felhasználva, Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalizátor jelenlétében a várt **141** terméket igen alacsony (8%) hozammal sikerült kiperarálnunk.

Ezért elvégeztük 6-bróm-7-hidroxikromon (**124**) Sonogashira reakcióját fenilacetilénnel (**15**), illetve 2-metil-3-butin-2-ollal (**89**) az általunk optimalizált körülményeket alkalmazva (A-körülmény) (47. ábra).



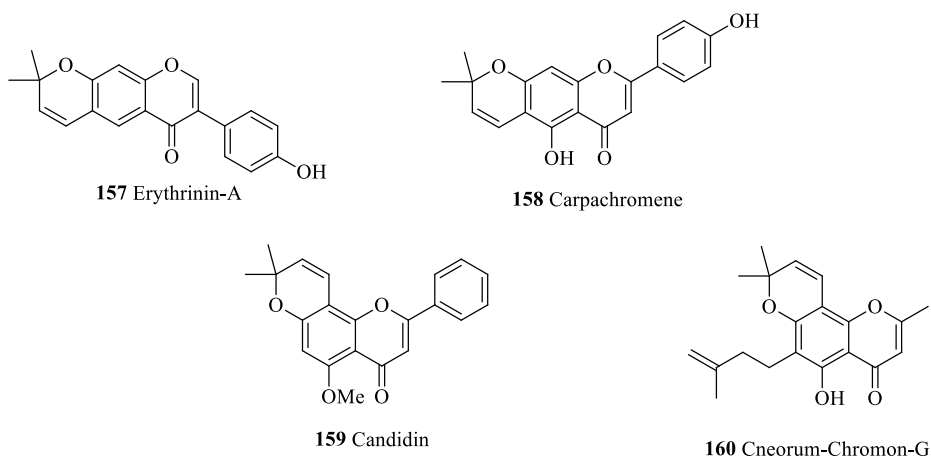
47. ábra 6-Bróm-7-hidroxikromon (**124**) keresztkapcsolási reakciója

Reakciókörülmény: 2,5 mol% Pd(PPh₃)₄, 2,5 mol% PPh₃, 1,25 mol% CuI, Et₃N

Azt tapasztaltuk, hogy fenilacetilén (**15**) esetében közepes (47%), míg 2-metil-3-butin-2-ollal (**89**) jóval alacsonyabb (16%) hozammal képződött a megfelelő a **141**, **153** 2-szubsztituált-furokromon. Ugyanakkor, ez az „egy-üst” reakció idő-, illetve költséghatékony a négylépéses reakcióhoz képest. Hiszen 6-bróm-7-hidroxikromonból (**124**) kiindulva négylépéses reakció során fenilacetilénnel (**15**) az összesített hozam 46%, a 2-metil-3-butin-2-ollal (**75**) pedig 17 %-nak adódott, vagyis gyakorlatilag megegyezett az „egy-üst” módszer kitermelésével (47. ábra).

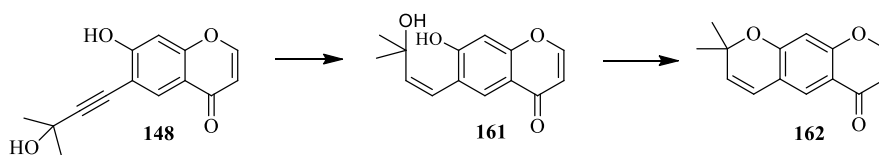
4.8 A különböző helyzetben 2-feniletinil csoportot tartalmazó kromonok redukciója

Célkitűzéseink közé tartozott továbbá olyan triciklusos rendszerek kiépítése, amelyek két hattagú oxigéntartalmú heterociklust foglalnak magukba. Ezen vegyületek közül néhány a természetben is megtalálható, illetve biológiai aktivitással rendelkezik. Ilyen, két hattagú oxigéntartalmú heterociklust tartalmazó triciklusos rendszer például az Erythrinin-A (**157**) [18,105], amely *Erythrina variegata*-ben található meg. Hasonló flavon szerkezettel rendelkezik a Carpachromene (**158**) is. Ezt a vegyületet az *Atalantia monophylla* [106], *Ficus formosana f. formosana* [107] és *Erythrina vogelii* [108] növényekből izolálták. Ez a származék néhány sejtvonallal szemben citotoxikus hatással bír. A Candidinnek (Isopongaflavone, **159**) anguláris triciklusos rendszere van. Ez a vegyület a *Tephrosia candida* növény magjában található meg [109]. Biológiai aktivitása a cAMP foszfodiészteráz gátló hatásában rejlik [110] (48. ábra).



48. ábra Természetben előforduló triciklusos kromonok és flavonok

A *Cneorum pulverulentum*-ból izolált Cneorum-Chromone-G (**160**) nyílt és gyűrűzárt alkenil részt egyszerre tartalmaz [111]. Ezeknek a vegyületeknek előállítása hidroxil-csoportot tartalmazó kromonok, illetve flavonok Sonogashira reakciójával, majd azt követő redukciójával és gyűrűzárással elméletileg megvalósítható (49. ábra).



49. ábra Triciklusos kromonok előállítása Sonogashira reakció segítségével

Ahhoz, hogy a gyűrűzárást végrehajthassuk, az alkinilcsoportot kontrollált módon - parciálisan és diasztereoselektíven – kell redukáljuk.

Alkinek szelektív katalitikus hidrogénezésével számos élelmiszer-, gyógyszer- és kozmetikai ipari alapanyagot, terméket állítanak elő. Hidrogénezési reakciókban átmeneti- és nemesfémeket (Pt, Ru, Rh, Ni, Cu, Pd) alkalmaznak. A katalízisnek két nagy fajtáját különböztethetjük meg, a

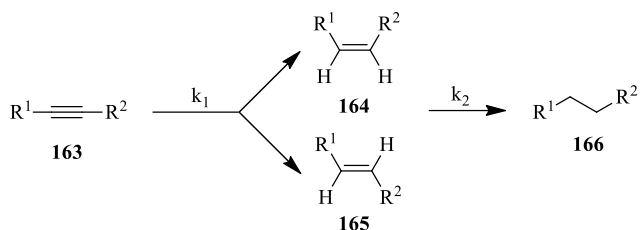
homogén és a heterogén katalízist. Heterogén katalízis során a szubsztrátum és a katalizátor külön fázisban vannak, a szilárd katalizátor felületén ún. aktív helyek találhatóak, melyeken a reakció le játszódik. Ezen aktív helyek különbözőek lehetnek, így nemkívánatos mellékreakciók is le játszódhatnak.

A homogén katalízis során a katalizátor, a reaktánsok és a termékek azonos fázisban vannak, ezek főként oldatreakciók. Nagy előnyük a szelektivitás; megfelelően megválasztott reakciókörülményekkel elérhetjük egyes funkciós csoportok szelektív átalakítását. Előny a heterogén katalízishez képest, hogy a katalizátor teljes mennyisége részt vesz a reakcióban, tehát az összes fématom egy-egy aktív helyet tud létesíteni. Hátránya a költségekben mutatkozik meg, ugyanis a felhasznált fémkomplexek drágák és a regenerálásuk is költséges. További hátrány, hogy gyakran érzékenyek, például oxigén vagy magasabb hőmérséklet hatására elbomlanak. Homogén katalízisben általában átmenetifémek, legtöbbször platinafémek komplexei játszókat a katalizátor szerepét.

Mivel az oldható katalizátorok előállítására komoly anyagi költséggel jár, ezért egyre elterjedtebben törekednek arra, hogy a fémorganikus katalizátort a reakció végén valamilyen módon visszanyerjék, és újabb katalitikus folyamatokban használják fel. A legjobb megoldásnak a két fázisú homogén katalízis ígérkezett [112], mely során a katalizátort az egyik fázis, a szubsztrátumot és a terméket pedig a másik fázis oldja. Így lehetőség nyílik a katalizátor visszanyerésére. Ugyanakkor, mivel két fázis van jelen, a reakció lefolyásához szükséges az intenzív keverés.

Az alkének alkénekévé történő hidrogénezése igen jelentős főként, ha a reakciókörülmények változtatásával szelektíven elő tudjuk állítani a **164 Z**- vagy **165 E**-alkéneket. Az **163** alkének redukciója több lépésben játszódhat le, és több termék is keletkezhet. Első lépésben a hármaskötés redukciója során olefinszarmazék keletkezik, belső olefinek esetén *Z/E*-izoméria léphet fel,

majd a második lépésben a teljesen telített származék, az **166** alkán keletkezhet (50. ábra).

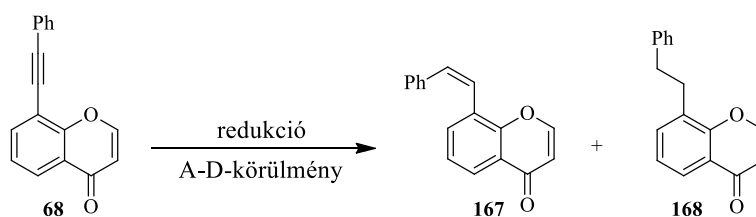


50. ábra Alkinek hidrogénezésénél általános kimenetele

A kétlépcsős redukció abból ered, hogy a katalizátorhoz az alkin sokkal erősebben koordinálódik, mint a redukció során keletkező alkén. Tehát alkán képződésére kicsi a lehetőség mindaddig, míg a rendszerben van kiindulási anyag. További lehetőség a csökkentett aktivitású (ún. mérgezett) katalizátorok alkalmazása, ekkor a két hidrogénezési lépés eltérő reakciósebességét használják ki a részleges redukcióra ($k_1 >$ vagy $\gg k_2$). Katalizátormérgeknek jellemzően nitrogén-, foszfor-, arzén-, illetve kéntartalmú molekulákat, fémeket (pl. Pb), fémionokat (pl. Fe²⁺), valamint halogenid ionokat (pl. Cl⁻) alkalmaznak. Katalizátorméreg hatásuk oka, hogy a nitrogén-, foszfor- vagy kénatomok nemkötő elektronpárjaikkal datív kötést alakítanak ki a nemesfémek d-pályáival és így a katalizátor aktív komponense és a mérgezmolekula között erős, kémiai jellegű és nagyon specifikus kötés jön létre, ami gátolja a katalitikus folyamatok végbemenetelét. Alkinek redukciójára igen gyakran Lindlar-katalizátort (Pd/CaCO₃) alkalmaznak, amit Pb(OAc)₂-tal mérgeznek [113].

Irodalmi áttekintésem során azt találtam, hogy a Pd/CaCO₃ katalizátor esetében katalizátorméregként kinolint is használnak [114-118]. Egy másik gyakori alkin redukciós eljárás során pedig kinolinnal részlegesen mérgezett, bárium-szulfát hordozóra felvitt palládium-katalizátort alkalmaztak [119].

Megvizsgáltuk a 8-(2-feniletinil)kromon (**68**) heterogén katalitikus hidrogénezését Lindlar-katalizátor alkalmazása mellett. Elsőként CaCO₃-ra leválasztott Pd katalizátort alkalmaztunk, katalizátorméregként pedig kinolint (A-körülmény). A reakciókat szobahőmérsékleten, gázbürettában elhelyezett atmoszférikus nyomású hidrogén jelenlétében hajtottuk végre. A termékek tisztaságát és a termékelegy összetételét HPLC-vel vizsgáltuk meg, a tisztán elkülönített redukált termékek szerkezetét NMR spektrumok segítségével azonosítottuk. A reakciók során azt tapasztaltuk, hogy a reakció termékeloszlásában nagy szerepet játszik az oldószer is (51. ábra, 9. táblázat).



51. ábra 8-(2-Feniletinil)kromon (**54**) hidrogénezése

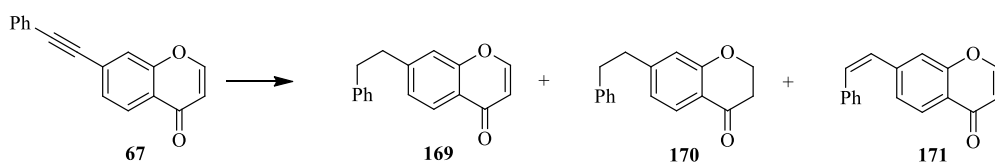
9. táblázat: 8-(2-Feniletinil)kromon (**68**) hidrogénezése

Sor	Körülmény	167	168
1	A/1	-	86 %
2	A/2		74 % (1:1)
3	A/3	-	61 %
4	B	-	76%
5	C	-	71%
6	D	87%	-

A-körülmény: 50M/M% Lindlar-kat., vízmentes piridin, H₂, oldószer (MeOH: A/1, EtOAc: A/2, THF: A/3); B-körülmény: 50M/M% Lindlar-kat.(Pb-mal mérgezett), MeOH, H₂; C-körülmény: 50M/M% Lindlar-kat., vízmentes piridin, H₂; **D-körülmény: 10%-os Pd/C, kinolin, benzol, H₂**

A 9. táblázat adataiból jól látható, hogy Lindlar-katalizátor alkalmazása során az metanol és tetrahidrofurán oldószer alkalmazása során kizárólag a **168** teljesen telített származékot sikerült előállítanunk (9. táblázat, 1., 2. sor). Etilacetát használatával a várt **167** termék, illetve a **168** teljesen telített származék közel azonos mennyiségben keletkezett (9. táblázat, 3. sor). Itt a problémát a termékek elválasztása okozta, hiszen oszlopkromatográfiásan nem tudtuk a két anyag elválasztását megvalósítani. A B-körülményeknél a kereskedelmi forgalomban levő, ólommal mérgezett Lindlar-katalizátort alkalmaztuk. Ebben az esetben is a **168** telített származékot nyertük. Hasonló eredményre jutottunk a C-körülményekkel is. A D-körülmények szerint, 10%-os Pd/C-et alkalmazva kinolin jelenlétében és benzol oldószer használatával sikerült a kívánt *cis*-8-feniletienilkromont (**167**) előállítanunk kitűnő hozammal (9. táblázat, 6. sor).

Feniletienilkromonok hidrogénezése során nem csak oldószerfüggést tapasztaltunk, hanem pozíciófüggést is. Elvégeztük 7-(2-feniletienil)kromon (**67**) hidrogénezését is különböző körülményeket alkalmazva (52. ábra).



52. ábra 7-(2-Feniletienil)kromon (**67**) hidrogénezése

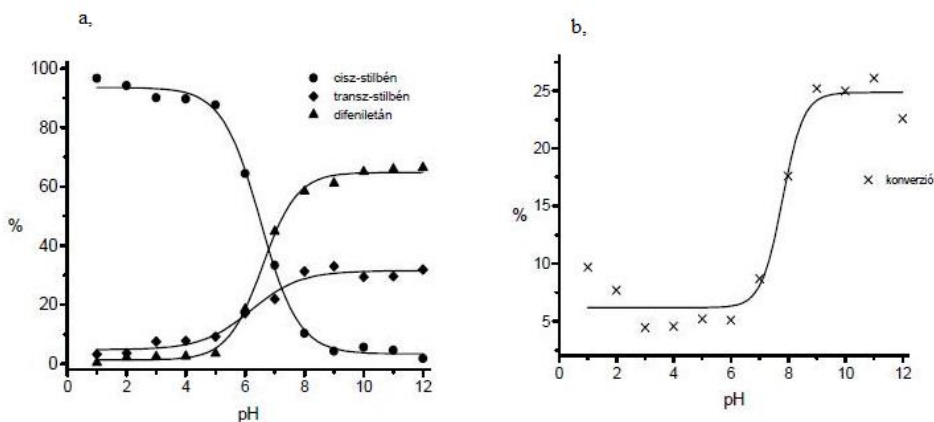
10. táblázat 7-(2-Feniletienil)kromon (**67**) hidrogénezése

Sor	Körülmény	169	170	171
1	Lindlar-kat., kinolin, MeOH	64%	32%	-
2	Pd-BaSO ₄ , kinolin, EtOAc	96%	-	4%
3	Pd/C, kinolin, benzol	91%	-	8%

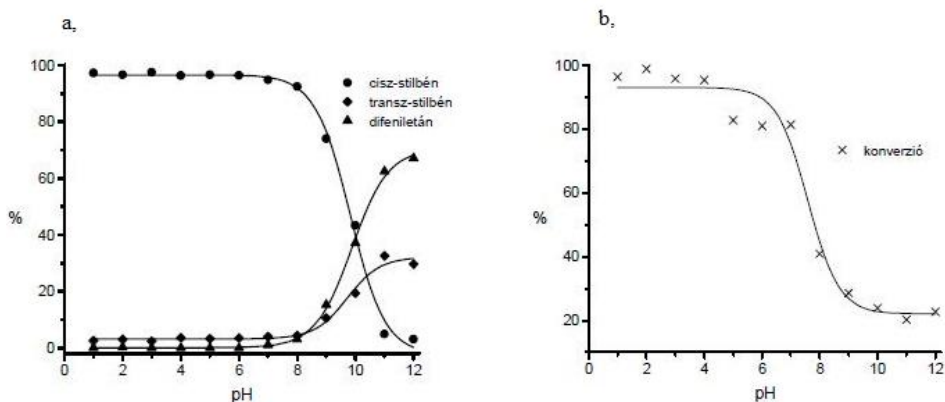
Lindlar-katalizátort alkalmazva az **169** alkánszámazék mellett a kromonváz redukciójával keletkező **170** kromonoszámazék is megjelent a reakcióban, amit GC-MS segítségével azonosítottunk (10. táblázat, 1. sor). A 8-(2-feniletinil)kromon (**68**) esetében jól működő reakciókörülményeket (Pd /C, kinolin és benzol) alkalmazva 7-feniletinilkromon (**67**) esetében a Pd /C, kinolin és benzol nem a várt sikert hozta, hiszen csak 8 %-os hozammal sikerült a **171** terméket azonosítanunk nagy mennyiségű **169** 2-feniletil számazék mellett (10. táblázat, 3. sor).

Mivel a heterogén katalízis nem hozta a várt eredményeket ezért a sokkal szelektívebb homogén katalízis felé fordultunk. Ezekhez a reakciókhoz segítséget kaptunk a Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszéken működő Homogén Katalízis Kutatócsoporttól. A Kutatócsoport vizsgálta a $\{[\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2]_2\}$ katalizátor használatát alkinek hidrogénezésére vizes/szerves kétfázisú rendszerekben. A pH és a nyomás változtatásával érték el a kívánt szelektivitást, valamint vizsgálták a jodidion hatását az adott komplex katalizátorok tulajdonságaira [120]. Példaként a difenilacetilén hidrogénezését említeném, hisz ez a szerkezet hasonlít a legjobban a feniletinilkromonhoz. Azt tapasztalták, hogy a difenilacetilén savas közegű hidrogénezésekor a *cisz*-stilbén jelenik meg fő termékként, míg a *transz*-stilbén és a teljesen telített termék, a difeniletán pH=5-ig csak elhanyagolható mennyiségben van jelen a termékelegyenben. Lúgos közegben pH=8 felett a *cisz* termék már csak kis mennyiségben jelenik meg, a difeniletán a fő termék, de mellette jelentős mennyiségű *transz*-stilbén is jelen van. A savas közegben kialakuló meggyvörös színű $[\text{HRuCl}(\text{mtppps})_3]$ monohidrid a *cisz*-termék képződésének kedvez, míg a lúgos közegben jelenlévő sárga színű $[\text{H}_2\text{Ru}(\text{mtppps})_3]$ dihidrid hatására inkább a *transz*-és a telített termék keletkezik (53. ábra) [121].

A $[\text{HRuCl}(\text{mtppps})_3]$ monohidrid és a $[\text{H}_2\text{Ru}(\text{mtppps})_3]$ dihidrid kialakulása közötti átmenet 7-8-as pH-n valósul meg. A különféle hidridek eltérő sebességgel katalizálják az egyes termékek képződését.



53. ábra Difenilacetilén hidrogénezése vizes-szerves kétfázisú rendszerekben $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$ komplexszel
 (a) A termékösszetétel pH függése, (b) konverzió pH függése

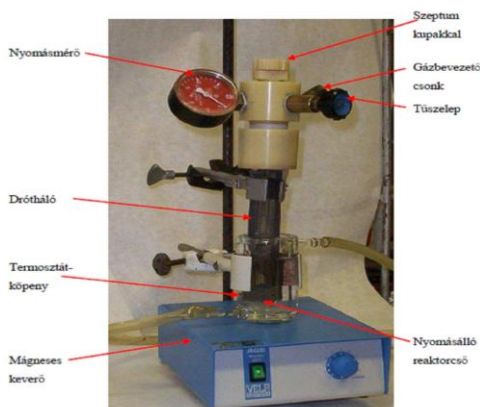


54. ábra Difenilacetilén hidrogénezése NaI jelenlétében vizes-szerves kétfázisú rendszerekben $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$ komplexszel
 (a) A termékösszetétel pH függése, (b) konverzió pH függése

Vizsgálták a difenilacetilén hidrogénezését nátrium-jodid felesleg mellett az előzőhöz hasonló kétfázisú rendszerben [121]. A jodid jelenléte

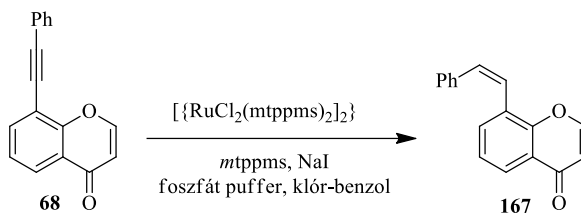
befolyásolta a termékeloszlást, illetve a konverziót is. Alacsonyabb pH-n a *cisz*-stilbén volt a fő termék, csak pH = 11-12-n jelent meg a *transz*-stilbén és a difeniletán. A termékváltás pH = 9-10 körül valósul meg. Ez összhangban van az egyes pH értékeken kialakuló hidridekkel. Savas közegben, hidrogén atmoszférában a $[\text{HRuI}(\text{mtppps})_3]$ hidrido-jodo komplex keletkezik, míg lúgos közegben viszont a $[\text{H}_2\text{Ru}(\text{mtppps})_3]$ dihidrido forma alakul ki. A konverzió savas közegben közel 100%, tehát a hidrido-jodo komplex jobban katalizálja a hidrogénezést, mint a hidrido-kloro komplex (50. ábra).

A Kutatócsoport eredményeit és segítségét felhasználva az általuk közölt körülményeket alkalmaztuk feniletinilkromonok hidrogénezésére.



55. ábra Nyomásálló üvegreaktor

A reakciókat erre a célra kialakított nyomásálló üvegreaktorban végeztük el (55. ábra). A reaktor fala vastag üvegből készült és speciális feltétellel van ellátva, amelyen nyomásmérő, tűszelepes gázbevezető és az oldószer beadagolását, illetve mintavételt lehetővé tevő szilikongumi szeptum található. Elsőként a 8-(2-feniletinil)kromon (**68**) hidrogénezését végeztük el.



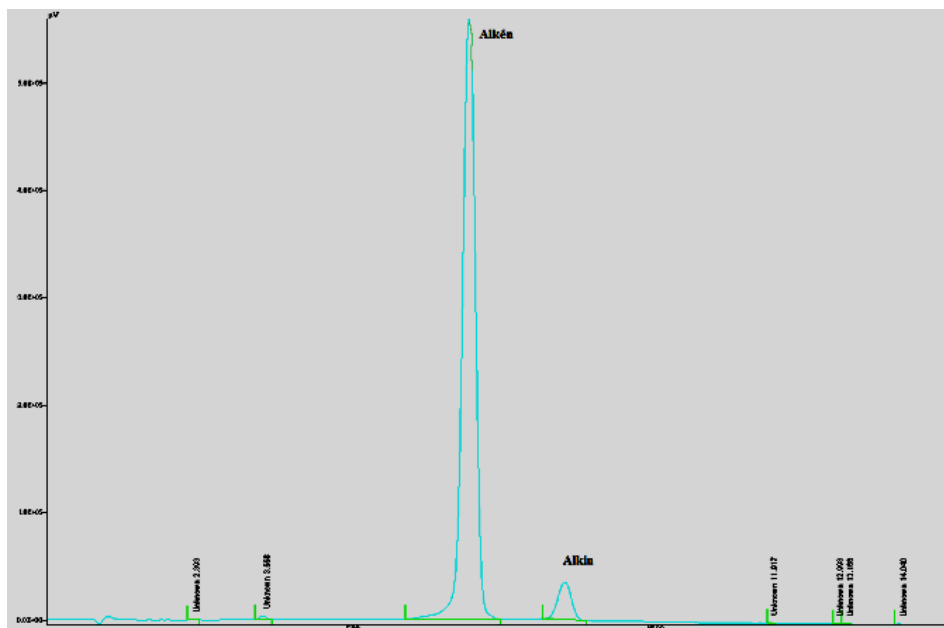
56. ábra A 8-(2-feniletinil)kromon (**68**) hidrogénezése vizes-szerves kétfázisú rendszerekben $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtpms})_2\}_2]$ komplexszel

11. táblázat: A 8-(2-feniletinil)kromon (**68**) hidrogénezése $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtpms})_2\}_2]$ komplexszel

Sor	Körülmény	167	68
1	60°C, 4 óra	60%	40%
2	60°C, 8 óra	70%	30%
3	80°C, 8 óra	94%	6%

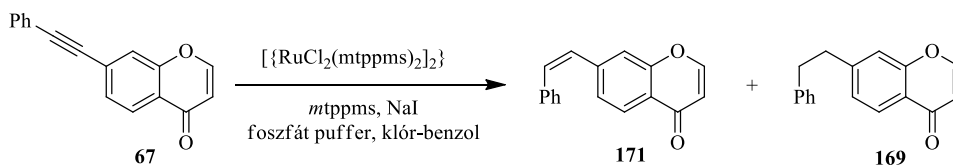
Körülmény: $n_{\text{kat}} = 6,79 \times 10^{-3}$, $V_{0,2\text{M foszfát puffer}} = 2\text{ml}$,
 $V_{\text{szubsztrát 0,5M-os klór-benzolos oldata}} = 1\text{ml}$, $n_{\text{NaI}} = 10 \times n_{\text{kat}}$, $p(\text{H}_2) = 1\text{ bar}$

A reakció optimalizálása során a hőmérsékletet, illetve a reakcióidőt változtattuk. A 11. táblázatból jól látható, hogy mind a hőmérséklet és mind a reakcióidő növelése a várt termék képződését segíti elő. Mivel az alkán-alkén származék keverékét nehéz elválasztani, ezért számunkra az a cél, hogy a kívánt terméket a lehető legtisztább formában állítsuk elő. A termékek tisztaságát minden esetben HPLC-s mérésekkel vizsgáltuk (57. ábra).



57. ábra 8-(2-feniletinil)kromon (**68**) hidrogénezésének HPLC-s vizsgálata (10. táblázat, 3. sor reakciója)

Ugyanezen reakciókörülményeket alkalmazva elvégeztük a 7-(2-feniletinil)kromon (**67**) hidrogénezését is. Ebben az esetben a Lindlar-katalizátoros redukcióhoz hasonlóan sokkal rosszabb eredményeket értünk el, mint a 8-(2-feniletinil)kromon (**68**) esetében, a redukció kemoszelektivitása lecsökkent és az alkén mellett jelentős mennyiségű alkán is megjelent, még alacsonyabb konverzió esetén is. A hőmérséklet és a reakcióidő növelésével, bár csökken a kiindulási anyag mennyisége, de ezzel egyidőben növekszik a telített származéké (58. ábra, 12. táblázat).



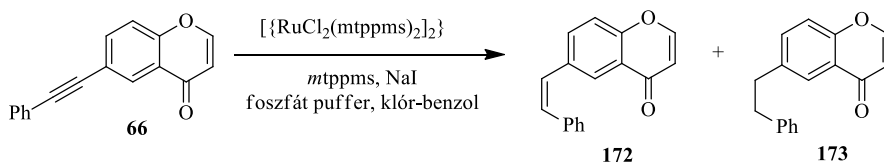
58. ábra A 7-(2-feniletinil)kromon (**67**) hidrogénezése vizes-szerves kétfázisú rendszerekben $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtpms})_2\}_2]$ komplexszel

12. táblázat: A 7-(2-feniletinil)kromon (**67**) hidrogénezése $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$ komplexszel

Sor	Körülmény	67	171	169
1	60°C, 3 óra	73%	5%	22%
2	80°C, 1 óra	60%	4%	36%
3	80°C, 4 óra	17%	11%	72%
4	80°C, 8 óra	-	16%	84%

Körülmény: $n_{\text{kat}} = 6,79 \times 10^{-3}$, $V_{0,2\text{M foszfát puffer}} = 2\text{ml}$, $V_{\text{szubsztrát}} 0,5\text{M-os klór-benzolos oldata} = 1\text{ml}$, $n_{\text{NaI}} = 10 \times n_{\text{kat}}$, $p(\text{H}_2) = 1\text{ bar}$

Elvégeztük 6-(2-feniletinil)kromon (**66**) hidrogénezését is ugyanezen reakciókörülményeket alkalmazva. Ebben az esetben is hasonló eredményre jutottunk, mint a 7-(2-feniletinil)kromonnál (**66**), vagyis a redukciós lépések időben nem különülnek el és mindvégig az alkán termék dominál a *cis*-alkénnel szemben (59. ábra, 13. táblázat).



59. ábra 6-(2-feniletinil)kromon (**66**) hidrogénezése vizes-szerves kétfázisú rendszerekben $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$ komplexszel

13. táblázat: A 6-(2-feniletinil)kromon (**66**) hidrogénezése $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$ komplexszel

Sor	Körülmény	66	172	173
1	60°C, 4 óra	90%	0,5%	9,5%
2	80°C, 4 óra	14%	10%	76%
3	80°C, 8 óra	-	7%	93%

Körülmény: $n_{\text{kat}} = 6,79 \times 10^{-3}$, $V_{0,2\text{M foszfát puffer}} = 2\text{ml}$, $V_{\text{szubsztrát } 0,5\text{M-os klórbenzolos oldata}} = 1\text{ml}$, $n_{\text{NaI}} = 10 \times n_{\text{kat}}$, $p(\text{H}_2) = 1\text{ bar}$

Kísérleteink alapján elmondható, hogy a $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}]_2$ komplexszel történő hidrogénezés esetében is erős pozíciófüggés figyelhető meg, hisz a Lindlar-katalizátoros hidrogénezésekhez hasonlóan a 8-feniletinilkromonnál (**68**) optimalizált körülmények nem működnek 6-, illetve 7-(2-feniletinil)kromonok (**66**, **67**) esetében.

A redukciók vizsgálatát idő hiánya miatt nem folytattam tovább, így annak általános eljárásá történő fejlesztése, illetve a gyűrűzárás megoldása egy későbbi dolgozat témáját szolgáltatja majd.

5. Összefoglaló

Terminális acetilének palládium katalizált keresztkapcsolási reakciói aril- és vinilhalogenidekkel (Sonogashira-reakció) igen hasznosak és széles körben alkalmazottak a szerves szintetikus kémiában. Irodalmi áttekintésünk során N-heterociklusos vegyületek Sonogashira reakcióval történő előállítására sok, ezzel szemben az O-heterociklusos vegyületekére csak igen kevés említést találtunk. Ezért célul tűztük a reakció kiterjesztését különbözően szubsztituált brómkromonokra.

A reakcióhoz szükséges kiindulási anyagokat (különböző helyzetben szubsztituált brómkromonok és brómflavonok) irodalmi módszerek szerint állítottuk elő. A reakció optimalizálását 3-brómkromon (**47**) és fenilacetilén (**15**) között végeztük el. A megfelelő körülménynek 2,5 mol% Pd(PPh₃)₄ katalizátor, 1,5 mol% CuI segédkatalizátor illetve trietilamin mint oldószer és egyben bázis használata bizonyult. Az optimalizálást követően a reakciót kiterjesztettük több acetilén származék (fenilacetilén (**15**), trimetilszililacetilén (**18**), 2-metil-3-butin-2-ol (**89**)), illetve szubsztituált brómkromon (3-, 5-, 6-, 7-, 8-brómkromon, **47**, **61-64**) és brómflavon (3-, 6-brómflavon, **60a**, **59b**) esetére is. Ezekben a reakciókban a várt Sonogashira termékeket közepes, illetve kitűnő hozammal sikerült előállítanunk.

A Sonogashira-reakcióba vitt terminális alkinek 1-hidroxi-1-metiletil és a trimetilszilil csoportjai a keresztkapcsolás körülményei illetve a feldolgozás során stabilnak bizonyultak. Ezeket védőcsoportnak tekinthetjük, hiszen eltávolításuk után egy újabb terminális acetilénszármazékokat szolgáltatnak. A 3-hidroxi-3-metil-butin-1-ol csoport eltávolítása problémát okozott, mivel több, az irodalomban ismert védőcsoport eltávolítási módszert eredménytelenül próbáltunk ki. Toluolban, 5M nátrium-hidroxid oldat és tetrabutilammónium-jodid jelenlétében a reakció során a várt etinil termék

helyett csak a gyűrűfelfnyílással és egy C₁ fragmens kihaladásával keletkezett **94** szubsztituált acetofenont izoláltunk. Trimetilszilil csoport eltávolítására egy általános módszert (tetrabutilammónium-fluorid/THF) alkalmazva sikeresen állítottunk elő etinilkromonokat, melyeket újabb keresztkapcsolási reakciónál terminális alkinként használtunk, illetve vizsgáltuk ezen vegyületek cikloaddíciós reakcióit. Kutatócsoportunk elvégezte 3-azidokromonok (**116**) 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióit 6-etinil- (**97**), illetve 3-etinilkromonnal (**95**). A várt **117**, **118** 1,2,3-triazol-1,4-diil hidat tartalmazó (bis)kromonoid származékokat közepes hozammal sikerült előállítani.

Természetben előforduló triciklusos rendszerek kiépítéséhez megvizsgáltuk a 6-bróm-7-hidroxikromon (**124**) Sonogashira-reakcióját. Kimutattuk, hogy szabad hidroxilcsoport esetében a kapcsolás gyenge hozamú, valamint azt, hogy az acetyl védőcsoport a reakció körülményei között nem stabil. Sikeresen elvégeztük a metoximetil egységgel védett hidroxil-csoportot tartalmazó brómkromonok reakcióját különféle acetylén származékokkal és tanulmányoztuk a MOM védőcsoport eltávolítását is.

A **130** (trimetilszilil)etinil származék esetében savas Amberlyst 15 H⁺ gyantával a várt **131** terméket kaptuk jó hozammal, míg ecetsavban katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében a várt **131** termék, illetve 6-etinil-7-hidroxikromon (**132**) keletkezett. 1,4-Dioxánban, 2N sósav jelenlétében három terméket azonosítottunk. A kívánt **131** termék és a 6-etinil-7-hidroxikromon (**132**) mellett megjelent a **133** hármas kötésre történő sósav addíció terméke.

6-Etinil-7-hidroxikromont (**132**) terminális alkinként, halogén forrásként brómbenzolt (**140**) alkalmazva a várt 2-phenyl-5*H*-furo[3,2-*g*]kromén-5-on (**141**) helyett csak az 5*H*-furo[3,2-*g*]kromén-5-ont (**142**) nyertük, ezzel

igazoltuk, hogy bázikus közegben a gyűrűzárás a kapcsolási reakciónál gyorsabban játszódik le.

A 6-(2-feniletinil)-7-metoximetoxikromon (**128**) esetében elvégezve a védőcsoport eltávolítását, Amberlyst 15 esetén közepes, míg 2N sósav jelenlétében, 1,4-dioxánban jó hozammal kaptuk a **143** várt terméket. Magasabb hőmérsékleten a **141** gyűrűzárt terméket izoláltuk. A **141** triciklusos szarmazék előállítására a legjobbnak a trietilamin jelenlétében végbemenő gyűrűzárás bizonyult. Kimutattuk, hogy a nem védett 6-bróm-7-hidroxikromon (**124**) és fenilacetilén (**15**) Sonogashira reakciója egy lépésben, közepes hozammal adja a **141** triciklusos terméket. Ez az egy lépéses reakció gazdaságosabb és előnyösebb ezen célvegyület előállítására, hiszen a korábban bemutatott négy lépéses szekvencia összesített hozama is gyakorlatilag azonos.

A védőcsoport eltávolításánál 3-hidroxi-3-metil-1-butinilkromonból (**129**) Amberlyst 15 H⁺ gyantával végezve három terméket kaptunk. A várt szabad fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó **148** alkinil szarmazék és annak izopropilalkoholos **151** adduktja mellett bár alacsony hozammal, de keletkezett egy újabb dehidratált oldalláncot tartalmazó **152** furokromon is. A fenolos hidroxilcsoport hármas kötésre történő addíciójával járó, trietilaminos gyűrűzárást ez esetben is sikerrel alkalmaztuk.

6-Bróm-7-hidroxikromon (**124**) keresztkapcsolási reakcióját „egy-üst” módszerrel 2-metil-3-butin-2-ollal (**89**) elvégezve gyenge hozammal, de közvetlenül a megfelelő **153** furokromonhoz jutottunk, melyet korábban a (metoximetil)-csoporttal védett Sonogashira termékből a védőcsoportot eltávolítva, bázikus gyűrűzárással sikerült előállítani.

Természetben előforduló piranokromon alapvázat tartalmazó vegyületek előállításához nélkülözhetetlen a Sonogashira termékek a megfelelő *cisz*-alkénekké alakítása szelektív redukcióval. Heterogén fázisú katalitikus

hidrogénezés során több körülményt is kipróbáltunk, de a legtöbb esetben csak a teljesen telített származékot kaptuk. Optimalizációs vizsgálataink eredményeként a 8-(2-feniletinil)kromonból (**68**) sikerrel állítottuk elő a *cisz*-8-(2-feniletinil)kromont (**167**) katalizátorként Pd/C-et, kinolin adalékot és oldószerként benzolt alkalmazva. A 8-(2-feniletinil)kromon (**68**) homogén kétfázisú rendszerben, vízoldható Ru-komplex katalizátorral végzett hidrogénezését vizsgálva, a reakció főtermékeként az ugyancsak **167** *cisz*-alként nyertük. A reakció pH függő, mivel a savas közegben kialakuló $[\text{HRuCl}(\text{mtpms})_3]$ monohidrid a *cisz*-termék képződésének kedvez, míg a lúgos közegben jelenlévő $[\text{H}_2\text{Ru}(\text{mtpms})_3]$ dihidrid hatására inkább a *transz*- és a telített termékek keletkeznek.

Kimutattuk, hogy mind a heterogén, mind a homogén fázisú katalitikus hidrogénezés kimenetele függ az alkinil egység pozíciójától. Szemben a 8-helyzetű származékkal, a 6- és 7-analóg esetén alkán/alkén keverék képződik, az alkán dominanciája mellett.

6. Summary

The palladium-catalyzed coupling of terminal acetylenes with aryl and vinyl halides (Sonogashira coupling) is an important and widely used carbon-carbon bond forming reaction in organic synthesis. Our literature review revealed that these reactions are often used in the synthesis of N-heterocycles, but only a few reports were published for the synthesis of O-heterocycles. Therefore, we decided to extend the applicability of the reaction for various bromo-substituted chromones.

The needed starting materials, *i.e.* bromochromones and bromoflavones substituted in various positions, have been synthesized according to literature procedures. The Sonogashira reaction was optimized for 3-bromochromone (**47**) and phenylacetylene (**15**). The use of 2.5 mol% Pd(PPh₃)₄ catalyst, 1.5 mol% CuI co-catalyst, and triethyl amine as base and also as solvent was found to be the best condition. After the optimization, we extended our studies to the reactions of acetylene compounds such as phenylacetylene (**15**), trimethylsilylacetylene (**18**), 2-methyl-3-butyn-1-ol (**89**), and various bromochromones such as 3-, 5-, 6-, 7-, and 8-bromochromone (**47**, **61-64**) and bromoflavones such as 3- and 6-bromoflavone (**60a**, **59b**). In these reactions, we obtained the corresponding Sonogashira products in moderate-to-good and in some cases in excellent yields.

1-Hydroxy-1-methylethyl and trimethylsilyl endgroups of terminal acetylenes used in Sonogashira coupling proved to be stable under the reaction conditions. These groups can be considered as protecting groups because their removal resulted in new terminal acetylenes. Several literature methods were tested for the cleavage of the 1-hydroxy-1-methylethyl unit but all of the attempts led to failure. The protocol using 5M aq. sodium hydroxide

and tetrabutylammonium iodide in toluene at 80 °C failed to give the desired ethynyl product; only substituted acetophenone **94** was isolated. Its formation can be explained by the opening of the chromone ring and a subsequent extrusion of a C₁ unit. Removal of trimethylsilyl protecting group was performed by a standard method (tetrabutylammonium fluoride/THF) at room temperature. In this way, we successfully synthesized new ethynylchromones which can be used in further cross-coupling reactions as terminal alkynes.

In order to develop a new approach to synthesize naturally occurring tricyclic systems, the Sonogashira reaction of 6-bromo-7-hydroxychromone (**124**) was studied. It was observed that in the presence of free phenolic hydroxyl groups, the cross-coupling has poor efficiency and, in addition to that, the acetyl protecting group is unstable under the reaction conditions. However, the reaction of hydroxy-bromochromones protected by methoxymethyl groups with various acetylenes was successfully performed. Moreover, the removal of the MOM protecting group of these derivatives was also studied.

In the case of the (trimethylsilyl)ethynyl derivative **130**, the desired product **131** was obtained in good yields with Amberlyst 15 resin. While using a catalytic amount of sulfuric acid in acetic acid solution, both the expected product **131** and 6-ethynyl-7-hydroxychromone (**132**) were formed. Three different products were identified when using 2N hydrochloric acid in 1,4-dioxane solvent. In addition to the expected product **131** and 6-ethynyl-7-hydroxychromone (**132**), formation of **133** by hydrogen chloride addition to the triple bond was also detected.

In the reaction of 6-ethynyl-7-hydroxychromone (**132**) as a terminal alkyne and bromobenzene as a halogen source, only 5*H*-furo[3,2-*g*]chromen-5-one (**142**) was isolated instead of the expected 2-phenyl-5*H*-furo[3,2-

g]chromen-5-one (**141**). Thus, we proved that the ring-closure is faster than the cross-coupling under basic conditions.

Cleavage of the protecting group of 6-(2-phenylethynyl)-7-(methoxymethoxy)chromone (**128**) in the presence of Amberlyst 15 in 1,4-dioxane led to the desired product **143** in moderate yield, whereas good yield was achieved using 2N hydrochloric acid at 50 °C. At higher temperatures, the ring-closed product **141** was isolated. The best condition to prepare the tricyclic derivative **117** is ring-closure in the presence of triethyl amine base. It was also shown that the one-step reaction of the unprotected 6-bromo-7-hydroxychromone (**124**) with phenylacetylene (**15**) results in the formation of a tricyclic derivative **141** in moderate yield. However, this one-step approach is more favourable and cost-efficient since the overall yield is comparable to the previously presented four-step sequence.

During the deprotection of 3-hydroxy-3-methyl-1-butynylchromone **129** with Amberlyst 15 resin, three different products were obtained. Not only the expected alkynyl product **148** with a free phenolic hydroxy group and its adduct **151** with isopropyl alcohol were isolated, but an other furochromone **152** with a dehydrated side chain was detected in low yield. The addition of the free phenolic hydroxy function to the triple bond to form a cyclic product in the presence of triethyl amine was successfully applied in this case, too.

Using “one-pot” cross-coupling of 6-bromo-7-hydroxychromone (**124**) with 2-methyl-3-butyn-2-ol (**89**), the corresponding furochromone **153** was directly obtained in low yield. The same product was isolated previously by the cleavage of the protecting group followed by ring-closure under basic conditions.

To synthesize naturally-occurring compounds with a pyranochromone skeleton, the selective reduction of Sonogashira products to *cis*-alkenes is necessary. Several reaction conditions were tested in heterogeneous catalysis

to get the *cis* isomers, but in most cases only alkanes were obtained. Attempts to optimize the hydrogenation reaction of 8-(2-phenylethynyl)chromone (**68**) to get *cis*-8-(2-phenylethenyl)chromone (**167**) led to a highly successful method which uses Pd/C as a catalyst, quinoline as an additive, and benzene as solvent. The hydrogenation of 8-(2-phenylethynyl)chromone (**68**) in the presence of a water soluble Ru-complex catalyst under homogeneous biphasic condition resulted in the **167** *cis*-alkene as the major product. The reduction is pH dependent: in acidic medium, [HRuCl(*mtp*ppms)₃] monohydride is formed, which is more favourable for the formation of *cis*-alkene whereas in basic medium, [H₂Ru(*mtp*ppms)₃] dihydride produced mainly *trans*-alkene and the saturated product.

We also showed that the outcome of both the heterogeneous and the homogeneous catalytic hydrogenation strongly depends on the position of the alkynyl unit. With 2-phenylethynyl functional groups in the 6th or 7th position, an alkene/alkane mixture formed with a preference for the alkane product, a contrast to the derivative with the alkyne unit in the 8th position.

7. Kísérleti rész

A termékeket szerkezetét $^1\text{H-NMR}$ és $^{13}\text{C-NMR}$ mérésekkel támasztottuk alá. A mérések Bruker 360 AM Avance spektrométeren készültek, 360, illetve 90 MHz-en. Oldószerként CDCl_3 -t használtunk, az eltérő oldószereket az adott helyen feltüntettem. Az IR spektrumok Perkin-Elmer 16PC FT-IR és Jasco FT-IR 4100A készüléken készültek KBr pasztillában, a sávok megadása hullámszámskálán cm^{-1} egységben történt. A tömegspektrumok mérése AutoSpecEQ EI+ spektrométeren és Agilent 7890A/5975C készüléken történt, az elemanalízist Elementar Vario Microcube berendezésen végeztük. Az oszlopkromatográfiás elválasztások Silica 60 tölteten (70-230 mesh) történtek. A vékonyréteggromatográfiás vizsgálatoknál Kieselgel 60 F_{254} (0.25 mm rétegvastagság, Merck) réteget alkalmaztunk.

A **47**, **61-64** brómkromonokat, a 6-bróm-7-hidroxikromont (**124**) és a 2'-hidroxi-5'-brómkalkont (**58b**) irodalmi recept [39] alapján állítottuk elő.

6-Brómflavon (**59b**)

34,42 g (113,5 mmol) 2'-hidroxi-5'-brómkalkont (**58b**) feloldottunk 227 cm^3 dimetilszulfidban, majd hozzáadtunk 2,42 g (9,56 mmol) jódot. A reakcióelegyet reflux hőmérsékleten kevertettük 2 órán keresztül, majd a reakcióelegyet 1%-os nátrium-tioszulfát oldatra öntöttük. A szilárd kiválást szűrtük és vízzel mostuk. Kitermelés: 53%

op.: 187-189 °C, irod. op.: 189-190 °C [122]

3-Brómflavon (**60a**)

16,97 g (76 mmol) flavont (**59a**) feloldottunk 230 cm³ szén-tetrakloridban, majd hozzáadtunk 22,73 g (0,1 mmol) N-brómszukcinimidet és a reakcióelegyet 30 percen keresztül reflux hőmérsékleten kevertettük. Ezután hozzáadtunk 1,5 cm³ vízmentes piridint és folytattuk a kevertetést reflux hőmérsékleten 5 órán keresztül. A reakció befejeztével 50 cm³ diklórmétánnal hígítottuk a reakcióelegyet és 3×100 cm³ vízzel mostuk. A diklórmétánt izzított magnéziumsulfáton szárítottuk és bepároltuk. A szilárd terméket szűrtük, majd hexánnal mostuk. Kitermelés: 77%

op.: 135-137 °C, irod.op.: 138 °C [44]

Általános módszer 48, 65-68 (2-feniletinil)kromonok előállítására

562 mg (2,5 mmol) **47**, **61-64** Brómchromont vagy brómflavont (**59b**, **60a**), 0,41 cm³ (383 mg, 3,75 mmol) fenilacetilént (**15**), 15 cm³ trietil-amint, 72 mg (0,0622 mmol) *tetrakis*(trifenilfoszfino-palládium(0)-t, 16 mg (0,0622 mmol) trifenilfoszfint és 6 mg (0,0315 mmol) réz(I)-jodidot mértünk be egy hűtővel, ellátott gömblombikba. Nitrogén atmoszféra alatt 70 °C-on fűthető mágneses keverővel kevertettük a reakcióelegyet. Miután a kiindulási anyag elreagált, az elegyről az oldószert vákuumban bepároltuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán:aceton= 4:1 (v/v%)).

3-(2-Feniletinil)kromon (**48**)

Kitermelés: 46%, reakció idő: 2 óra.

op.: 174,5-178 °C, irod.op.: 179-181 °C [123]

¹H-NMR: 7,35 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7,42–7,50 (m, 2H, 6-H, 8-H), 7,60 (m, 2H, 2',6'-H), 7,70 (m, 1H, 7-H), 8,24 (s, 1H, 2-H), 8,29 (dd, *J* 7,9 1,6, 1H, 5-H).

¹³C-NMR: δ: 79,48 (C-α), 94,98 (C-β), 111,35 (C-3), 118,16 (C-8), 122,64 (C-4a), 123,53 (C-1'), 125,69 (C-6), 126,19 (C-4'), 128,23 (C-5), 128,58 (C-

5'), 131,77 (C-2',6'), 133,93 (C-7), 155,90 (C-8a), 157,83 (C-2), 175,25 (C-4)

IR: ν : 3074 (C-H), 1650 (C=O), 1616 (C=C), 1464, 1380, 1302, 1216, 754 (aromás vázrezgés).

Anal. C₁₇H₁₀O₂ (246.27), számított C, 82,91; H, 4,09%. Talált: C, 83,08; H, 4,01%.

1,4-Difenilbutadiin (85)

Kitermelés: 35%, reakcióidő: 3 óra.

op.: 81-83 °C, irod. op.: 87-88 °C [124]. A termék ¹H NMR spektruma megegyezett az irodalomban [124] közölttel.

6-(2-Feniletinil)kromon (66)

Kitermelés: 72 %, reakcióidő: 4,5 óra.

op.: 116-117°C

¹H-NMR: δ : 6,34 (1H, d, $J = 6,4$ Hz, 3-H), 7,29-7,39 (3H, m, 3',4',5'-H), 7,43 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, 8-H), 7,48-7,57 (2H, m, 2',6'-H), 7,77 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 7-H), 7,84 (1H, d, $J = 6,4$ Hz, 2-H), 8,36 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ : 87,97 (C- α), 90,78 (C- β), 113,43 (C-3), 118,85 (C-8), 121,09 (C-6), 122,96 (C-4a), 125,08 (C-1'), 128,73 (C-3',5'), 128,96 (C-5), 129,38 (C-5, C-4'), 131,97 (C-2',6'), 136,75 (C-7), 155,62 (C-2), 156,15 (C-8), 177,11 (C-4)

IR: ν : 3066 (C=C), 1648 (C=C), 1610 (C=C), 1492, 1440, 1318, 836, 754 (aromás vázrezgés).

Anal. C₁₇H₁₀O₂ (246.27), számított: C, 82,91; H, 4,09%. Talált: C, 82,88; H, 3,91 %.

7-(2-Feniletinil)kromon (67)

Kitermelés: 89 %, reakcióidő: 3,75 óra.

op.: 129-130 °C

¹H-NMR: δ: 6,34 (1H, d, *J* = 6,0 Hz, 3-H), 7,38, 7,49-7,60 (7H, m, Ar-H), 7,84 (1H, d, *J* = 6,0 Hz, 2-H), 8,17 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, 5-H).¹³C-NMR: δ: 87,66 (C-α), 93,25 (C-β), 113,15 (C-3), 120,83 (C-8), 122,15 (C-4a), 124,13 (C-1'), 125,75 (C-6), 128,30 (C-4'), 128,42 (s, C-3',5'), 128,95 (C-7), 129,04 (C-5), 131,75 (C-2',6'), 155,34 (C-2), 156,08 (C-8a), 176,94 (C-4)

IR: v: 3064, 2204 (C≡C), 1648 (C=O), 1616 (C=C), 1422, 1348, 1308, 1028, 828 (aromás vázrezgés).

Anal. C₁₇H₁₀O₂ (246.27), számított: C, 82,91; H, 4,09%. Talált: C, 83,04; H, 3,99%.**8-(2-Feniletinil)kromon (68)**

Kitermelés: 64 %, reakcióidő: 2,5 óra.

op.: 94-96 °C

¹H-NMR: δ: 6,39 (1H, d, *J* = 6,4 Hz, 3-H), 7,33-7,45 (4H, m, 3',4',5',6-H), 7,53-7,66 (2H, m, 2',6'-H), 7,85 (1H, dd, *J* = 6,4 Hz, *J* = 1,4 Hz, 7-H), 7,95 (1H, d, *J* = 6,4 Hz, 2-H), 8,17 (1H, dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,4 Hz, 5-H).¹³C-NMR: δ: 82,68 (C-α), 96,10 (C-β), 113,15 (C-3), 114,16 (C-8), 122,45 (C-1'), 124,77 (C-6), 125,02 (C-4a), 125,76 (C-4'), 128,41 (C-3',5'), 128,89 (C-5), 131,69 (C-2',6'), 137,20 (C-7), 155,35 (C-2), 156,11 (C-8a), 177,22 (C-4)

IR: v: 3070, 3066, 1658 (C=O), 1618 (C=C), 1588, 1574, 1476, 1432, 1406, 1334, 1246, 800, 760.

Anal. C₁₇H₁₀O₂ (246.27), számított: C, 82,91; H, 4,09%. Talált: C, 82,97; H, 3,91%.

3-(2-Feniletinil)flavon (69)

Kitermelés: 85 %, reakcióidő: 3 óra.

op.: 161-163 °C

¹H-NMR: δ ([D₆]DMSO): 7,44 (5H, br s, Ar-H), 7,57 (1H, m, 6-H), 7,67 (3H, br s, Ar-H), 7,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, 8-H), 7,89 (1H, m, 7-H), 8,13 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, 1H, 5-H), 8,23 (2H, m, 2',6'-H).

¹³C-NMR: δ ([D₆]DMSO): 80,0 (C- α), 96,1 (C- β), 105,6 (C-3), 118,1 (C-8), 121,0 (C-4a), 121,8 (C-1'), 122,0 (C-6), 124,7 (C-4'), 125,6 (C-4''), 128,0 (C-2', C-6'), 128,3 (C-3', C-5'), 128,4 (C-2'',6''), 130,5 (C-3'',5''), 130,1 (C-1'), 131,4 (C-5), 134,3 (C-7), 154,6 (C-8a), 174,8 (C-4).

IR: ν : 3058, 1645 (C=O), 1613 (C=C), 1554, 1464, 1396 (flavon vázrezgés), 1306, 1120, 753, 705.

Anal. C₂₃H₁₄O₂ (322.36), számított: C, 85,70; H, 4,38%. Talált: C, 85,61; H, 4,48%.

6-(2-Feniletinil)flavon (70)

Kitermelés: 28 %, reakcióidő: 3 óra.

op.: 178-181 °C

¹H-NMR: δ : 6,84 (1H, s, 3-H), 7,37 (3H, m, 8-H, 4-H, 4''-H), 7,56 (6H, m, 3',3'',2', 6', 5',5''-H), 7,83 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,9$ Hz 7-H), 7,94 (2H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz 2'', 6''-H), 8,39 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ : 87,8 (C- α), 90,6 (C- β), 107,8 (C-3), 118,6 (C-8), 120,9 (C-4a), 122,9 (C-6), 124,1 (C-1''), 126,4 (C-3'', 5''), 128,7 (C-3', C-5'), 128,8 (C-4'), 129,1 (C-4''), 129,2 (C-2', 6'), 131,7 (C-1'), 131,8 (C-2'', 6''), 131,9 (C-5), 136,6 (C-7), 155,8 (C-8a), 163,6 (C-2), 177,8 (C-4).

IR: ν : 3061, 1657 (C=O), 1614 (C=C), 1567, 1497, 1449, 1356 (flavon vázrezgés) 842, 769, 759.

Anal. C₂₃H₁₄O₂ (322.36), számított: C, 85,70; H, 4,38%. Talált: C, 85,56; H, 4,11%.

Általános módszer a **78-84 (3-hidroxi-3-metil-1-butinil)kromonok előállítására**

562 mg (2,500 mmol) **47, 61-64** Brómkromont vagy brómflavont (**59b, 60a**), 0,36 cm³ (313 mg, 3,75 mmol) 2-metil-3-butin-2-olt (**89**), 15 cm³ trietilamint, 72 mg (0,0622 mmol) *tetrakis*(trifenilfoszfino)palládium(0)-t, 16 mg (0,0622 mmol) trifenil-foszfinat és 6 mg (0,0315 mmol) réz(I)-jodidot bemértünk egy hűtővel ellátott gömblombikba. Nitrogén atmoszféra alatt 70 °C-on, fűthető mágneses keverővel kevertettük a reakcióelegyet. Miután a kiindulási anyag elreagált, az elegyről az oldószert vákuumban eltávolítottuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol-etilacetát= 4:1 (v/v%)).

3-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)kromon (78)

Kitermelés: 48 %, reakcióidő: 3 óra.

op.: 109-111 °C

¹H-NMR: δ: 1,64 (6H, s, Me₂), 3,60-3,80 (1H, br s, OH), 7,36-7,50 (2H, m, 6, 8-H), 7,69 (1H, m, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,4 Hz, 7-H), 8,14 (1H, s, 2-H), 8,22 (1H, dd, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,4 Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ: 31,5 (C-Me₂), 65,4 (CMe₂OH), 72,2 (C-α), 101,1 (C-β), 111,0 (C-3), 118,5 (C-8), 123,5 (C-4a), 126,1 (C-5), 126,4 (C-6), 134,4 (C-7), 156,2 (C-8a), 158,2 (C-2), 176,3 (C-4).

IR: ν: 3416 (C-OH), 3072 (C-H), 1652 (C=O), 1614 (C=C), 1466, 1284, 1232, 1166 (C-O), 768.

Anal. C₁₄H₁₂O₃ (228.25), számított: C, 73,67, H 5,30%. Talált: C, 73,55; H, 5,41%.

5-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)kromon (79)

Kitermelés: 50 %, reakcióidő: 2 óra.

op.: 101,5-103,5°C

¹H-NMR: δ: 1,72 (6H, s, Me₂), 2,94 (1H, s, OH), 6,29 (1H, d, *J* = 5,8 Hz, 3-H), 7,39 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, 8-H), 7,45 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, 6-H), 7,56 (1H, m, *J* = 7,8 Hz, 7-H), 7,77 (1H, d, *J* = 5,8 Hz, 2-H).

¹³C-NMR: δ ([D₆]DMSO): 31,0 (Me₂), 63,3 (CMe₂OH), 73,7 (C-α), 102,4 (C-β), 112,1 (C-3), 112,9 (C-4a), 124,0 (C-5), 124,5 (C-6), 124,7 (C-8), 136,9 (C-7), 155,9 (C-8a), 156,6 (C-2), 175,6 (C-4).

IR: ν: 3404 (C-OH), 2980, 1653 (C=O), 1594, 1474, 1400, 1388, 1344, 1171 (C-O), 954, 845, 768.

Anal. C₁₄H₁₂O₃ (228.25), számított: C, 73,67, H 5,30%. Talált: C, 73,79; H, 5,22%.

6-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)kromon (80)

Kitermelés: 56 %, reakcióidő: 1,5 óra.

op.: 127,5-128,5°C

¹H-NMR: δ: 1,64 (6H, s, Me₂), 2,96 (1H, s, OH), 6,36 (1H, d, *J* = 6,0 Hz, 3-H), 7,38 (1H, d, *J* = 9,1 Hz, 8-H), 7,65 (1H, dd, *J* = 9,1 Hz, *J* = 2,0 Hz, 7-H), 7,86 (1H, d, *J* = 6,0 Hz, 2-H), 8,23 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ: 32,0 (Me₂), 66,1 (CMe₂OH), 81,0 (C-α), 95,8 (C-β), 113,7 (C-3), 119,0 (C-8), 121,0 (C-6), 125,2 (C-4a), 129,8 (C-5), 137,2 (C-7), 156,1 (C-2), 156,4 (C-8a), 177,6 (C-4).

IR: ν: 3378 (OH), 2980, 1632 (C=O), 1608 (C=C), 1600, 1478, 1442, 1228, 1166 (C-O), 928, 846, 826.

Anal. C₁₄H₁₂O₃ (228.25), számított: C, 73,67, H 5,30%. Talált: C, 73,72; H, 5,21%.

7-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)kromon (81)

Kitermelés: 84 %, reakció idő: 0,5 óra.

op.: 121-122°C

¹H-NMR: δ: 1,65 (6H, s, Me₂), 3,06 (1H, s, OH), 6,35 (1H, d, *J* = 6,4 Hz, 3-H), 7,35 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, 6-H), 7,42 (1H, br s, 8-H), 7,84 (1H, d, *J* = 6,4 Hz, 2-H), 8,10 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ: 31,9 (Me₂), 66,1 (CMe₂OH), 81,0 (C-α), 98,9 (C-β), 113,8 (C-3), 121,6 (C-8), 124,8 (C-4a), 126,4 (C-6), 129,1 (C-5), 129,4 (C-7), 156,2 (C-2), 156,7 (C-8a), 177,8 (C-4).

IR: ν: 3436 (OH), 2976, 1654, 1632 (C=O), 1618 (C=C), 1590, 1428, 1352, 1274, 1162 (C-O), 1146, 856, 824.

Anal. C₁₄H₁₂O₃ (228.25), számított: C, 73,67, H 5,30%. Talált: C, 73,71; H, 5,19%.

8-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)kromon (82)

Kitermelés: 73 %, reakcióidő: 3 óra.

op.: 131-132°C

¹H-NMR: δ: 1,68 (6H, s, Me₂), 3,03 (1H, s, OH), 6,38 (1H, d, *J* = 5,8 Hz, 3-H), 7,31 (1H, t, *J* = 7,3 Hz, 6-H), 7,69 (1H, dd, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,4 Hz, 7-H), 7,87 (1H, d, *J* = 5,8 Hz, 2-H), 8,14 (1H, dd, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,4 Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ: 31,6 (C-Me₂), 65,8 (CMe₂OH), 75,6 (C-α), 101,4 (C-β), 113,4 (C-3), 114,0 (C-8), 125,0 (C-5), 125,1 (C-4a), 126,10 (C-6), 137,7 (C-7), 155,7 (C-2), 156,4 (C-8a), 177,8 (C-4)

IR: ν: 3380 (C-OH) 2980, 1636 (C=O), 1586, 1410, 1332, 1242, 1174, (C-O), 808, 756.

Anal. C₁₄H₁₂O₃ (228.25), számított: C, 73,67, H 5,30%. Talált: C, 73,55; H, 5,45%.

3-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)flavon (83)

Kitermelés: 93 %, reakcióidő: 4 óra.

op.: 138,5-141°C

¹H-NMR: δ: 1,60 (6H, s, Me₂), 7,43 (1H, m, 6-H), 7,47-7,56 (4H, m, 8-H, 3',5'-H, 4'-H), 7,71 (1H, m, 7-H), 8,18 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 2,1 Hz, 8-H), 8,25 (1H, dd, J = 8,2 Hz, J = 1,9 Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ: 32,6 (Me₂), 64,9 (CMe₂OH), 85,6 (C-α), 111,1 (C-β), 112,1 (C-3), 117,9 (C-8), 124,6 (C-6), 125,5 (C-4a), 125,7 (C-5), 127,3 (C-6', C-2'), 128,6 (C-5', C-3'), 130,4 (C-4'), 132,9 (C-1'), 135,5 (C-7), 156,8 (C-2), 157,3 (C-8a), 179,6 (C-4).

IR: ν: 3437 (C-OH), 2982, 1630 (C=O), 1615 (C=C), 1466, 1386 (flavon vázrezgés), 1239, 1135, 953, 760.

Anal. C₂₀H₁₆O₃ (304.35), számított: C, 78,93; H 5,30%. Talált: C, 79,08; H, 5,28%.

6-(3-Hidroxi-3-metil-but-1-inil)flavon (84)

Kitermelés: 90 %, reakcióidő: 3 óra.

op.: 129-132°C

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ: 1,53 (6H, s, Me₂), 5,60 (1H, s, OH), 7,06 (1H, s, 3-H), 7,60 (5H, m, Ph), 7,79 (2H, m, 6-H, 7-H), 7,98 (1H, s, 5-H), 8,10 (2H, d, J = 6,9 Hz, 2',6'-H).

¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ: 38,5 (C-Me₂), 63,1 (CMe₂OH), 78,5 (C-α), 96,5 (C-β), 106,5 (C-3), 118,8 (C-8), 119,3 (C-6), 122,8 (C-4a), 125,9 (C-3',5'), 126,9 (C-4'), 128,6 (C-2',6'), 130,4 (C-1'), 131,4 (C-5), 135,9 (C-7), 154,5 (C-4a), 162,2 (C-2), 175,8 (C-4).

IR: ν: 3458 (C-OH), 2978, 2929, 1643 (C=O), 1613 (C=C), 1565, 1450, 1434, 1358 (flavon vázrezgés), 1214 (C-OH), 1170, 843.

Anal. C₂₀H₁₆O₃ (304.35), számított: C, 78,93; H 5,30%. Talált: C, 78,79; H, 5,42%.

Általános eljárás az 71-77 [2-(trimetilszilil)etinil]kromonok előállítására

A-körülmény: 562 mg (2,500 mmol) **47**, **61-64** Brómkromont vagy brómflavont (**59b**, **60a**), 0,53 cm³ (368,4 mg, 3,75 mmol) trimetilszililacetilént (**18**), 15 cm³ trietil-amint, 72 mg (0,0622 mmol) *tetrakis*(trifenilfoszfino)palládium(0)-t, 16 mg (0,0622 mmol) trifenilfoszfint és 6 mg (0,0315 mmol) réz(I)-jodidot bemértünk egy hűtővel, ellátott gömblombikba. Nitrogén atmoszféra alatt fűthető mágneses keverővel 70 °C-on kevertettük a reakcióelegyet. Miután a kiindulási anyag elreagált, az elegyről az oldószert vákuumban bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán-aceton= 4:1 (v/v%)).

B-körülmény: A reakció körülményei és a feldolgozás megegyezik az A-körülménnyel azzal a különbséggel, hogy Pd forrásként 72 mg 10%-os Pd-C-et alkalmaztunk.

3-[2-(Trimetilszilil)etinil]kromon (71)

Kitermelés: A-körülmény: 58 %, B-körülmény: 79%, reakcióidő: 3 óra.

op.: 95-96°C

¹H-NMR: δ(CDCl₃): 0,27 (9H, s, Me), 7,38-7,49 (2H, m, 6,8-H), 7,68 (1H, m, *J* = 8,7 Hz, *J* = 1,4 Hz, 7-H), 8,18 (1H, s, 2-H), 8,24 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 1,4 Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ(CDCl₃): 0,2 (Me₃), 94,9 (C-β), 101,3 (C-α), 111,5 (C-3), 118,5 (C-8), 123,8 (C-4a), 126,1 (C-5), 126,5 (C-6), 134,3 (C-7), 156,1 (C-8a), 159,1 (C-2), 175,6 (C-4)

IR: ν : 2956, 2164 (C \equiv C), 1648 (C=O), 1614 (C=C), 1464, 1218, 1188, 860, 842, 762.

Anal. C₁₄H₁₄O₂Si (242,35), számított: C, 69,38; H, 5.82%. Talált: C, 69,12; H, 5,65%.

5-[2-(Trimetilszilil)etinil]kromon (72)

Kitermelés: A-körülmény: 50 %, reakcióidő: 1 óra.

op.: 76-77°C

¹H-NMR: δ : 0,37 (9H, s, Me₃), 6,30 (1H, d, J = 5,6 Hz, 3-H), 7,38 (1H, m, 7-H), 7,55 (2H, m, 6, 8-H), 7,75 (1H, d, J = 5,6 Hz, 2-H).

¹³C-NMR: δ : 0,2 (Me₃), 102,5 (C- β), 102,6 (C- α), 112,8 (C-3), 119,0 (C-8), 123,8 (C-4a), 126,8 (C-6), 126,9 (C-5), 133,2 (C-7), 155,1 (C-8a), 157,1 (C-2), 176,0 (C-4)

IR: ν : 2959, 2142 (C \equiv C), 1661, 1645 (C=O), 1592, 1470, 1400, 1343, 1250, 985, 842, 760.

Anal. C₁₄H₁₄O₂Si (242,35), számított: C, 69,38; H, 5.82%. Talált: C, 69,49; H, 5,72%.

6-[2-(Trimetilszilil)etinil]kromon (73)

Kitermelés: A-körülmény: 48 %, reakcióidő: 0,5 óra, oszlopkromatográfia: hexán-aceton=8:1 (v/v%).

op.: 98-99°C

¹H-NMR: δ : 0,28 (9H, s, Me₃), 6,33 (1H, d, J = 6,0 Hz, 3-H), 7,46 (1H, d, J = 8,7 Hz, 8-H), 7,72 (1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 2,1 Hz, 7-H), 7,84 (1H, d, J = 6,0 Hz, 2-H), 8,31 (1H, d, J = 2,1 Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ : 0,5 (Me₃), 96,5 (C- β), 103,8 (C- α), 113,8 (C-3), 119,1 (C-8), 121,3 (C-6), 125,3 (C-4a), 130,4 (C-5), 137,4 (C-7), 156,0 (C-2), 156,4 (C-8a), 177,4 (C-4)

IR: ν : 2959, 2142, 2166 (C \equiv C), 1650 (C=O), 1614 (C=C), 1474, 1438, 1246, 914, 834.

Anal. C₁₄H₁₄O₂Si (242,35), számított: C, 69,38; H, 5,82%. Talált: C, 69,29; H, 5,69%.

7-[2-(Trimetilszilil)etinil]kromon (74)

Kitermelés: A-körülmény: 84 %, reakcióidő: 0,5 óra, oszlopkromatográfia: hexán-aceton= 8:1 (v/v%).

op.: 156-159°C

¹H-NMR: δ : 0,28 (9H, s, Me₃), 6,33 (1H, d, J = 6,0 Hz, 3-H), 7,46 (1H, d, J = 8,7 Hz, 6-H), 7,57 (1H, br s, 8-H), 7,85 (1H, d, J = 6,0 Hz, 2-H), 8,17 (1H, d, J = 8,7 Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ : 0,4 (Me₃), 99,7 (C- β), 103,6 (C- α), 113,9 (C-3), 122,0 (C-8), 125,1 (C-4a), 126,4 (C-6), 129,3 (C-5), 129,4 (C-7), 156,1 (C-2), 156,7 (C-8a), 177,6 (C-4).

IR: ν : 3068, 2964, 2902 (C-H), 2160 (C \equiv C), 1648 (C=O), 1618 (C=C), 1424, 1250, 936, 874, 844, 822.

Anal. C₁₄H₁₄O₂Si (242,35), számított: C, 69,38; H, 5,82%. Talált: C, 69,33; H, 5,71%.

8-[2-(Trimetilszilil)etinil]kromon (75)

Kitermelés: 73 %, A-körülmény, reakcióidő: 2 óra, oszlopkromatográfia: hexán-aceton= 8:1.

op.: 96-98°C

¹H-NMR: δ : 0,31 (9H, s, Me₃), 6,37 (1H, d, J = 6,5 Hz, 3-H), 7,35 (1H, m, 6-H), 7,81 (1H, dd, J = 7,5 Hz, J = 1,4 Hz, 7-H), 7,94 (1H, d, J = 6,5 Hz, 2-H), 8,16 (1H, dd, J = 7,5 Hz, J = 1,4 Hz, 5-H).

^{13}C -NMR: δ : 0,2 (Me₃), 98,2 (C- β), 102,5 (C- α), 113,5 (C-3), 114,3 (C-8), 125,0 (C-6), 125,3 (C-4a), 126,4 (C-5), 138,2 (C-7), 155,7 (C-2), 156,7 (C-8a), 177,5 (C-4).

IR: ν : 3072 (C-H), 2152 (C \equiv C), 1660 (C=O), 1572, 1476, 1432, 1402, 1326, 1242, 1030, 844, 808, 754.

Anal. C₁₄H₁₄O₂Si (242,35), számított: C, 69,38; H, 5,82%. Talált: C, 69,47; H, 5,84%.

3-[2-(Trimetilszilil)etinil]flavon (76)

Kitermelés: 93 %, A-körülmény, reakcióidő: 5 óra, reakcióhőmérséklet: 90°C.

op.: 58-59°C

^1H -NMR: δ : 0,27 (9H, s, Me₃), 7,44 (1H, m, 6-H), 7,54-7,58 (4H, m, 8, 4', 3', 5'-H), 7,70 (1H, m, 7-H), 8,22-8,29 (3H, dd, 5, 2', 6'-H).

^{13}C -NMR: δ : 0,2 (Me₃), 94,6 (C- α), 104,9 (C- β), 118,1 (C-8), 119,0 (C-3), 123,9 (C-4a), 125,1 (C-6), 126,1 (C-5), 127,1 (C-2', C-6'), 128,2 (C-3', C-5'), 130,1 (C-4'), 132,78 (C-1'), 134,2 (C-7), 157,0 (C-8a), 158,9 (C-2), 178,5 (C-4).

IR: ν : 2959, 2153 (C \equiv C), 1651 (C=O), 1614 (C=C), 1465, 1381 (flavon vázrezgés), 1250, 1183, 1140, 895, 859.

Anal. C₂₀H₁₈O₂Si (318,45), számított: C, 75,43; H, 5,70%. Talált: C, 75,40; H, 5,58%.

6-[2-(Trimetilszilil)-etinil]flavon (77)

Kitermelés: 92 %, A-körülmény, reakcióhőmérséklet: 80 °C, reakcióidő: 1,5 óra, oszlopkromatográfia: toluol-etil-acetát= 4:1 (v/v%).

op.: 158-160°C

$^1\text{H-NMR}$: δ : 0,33 (9H, s, Me_3), 6,84 (1H, s, 3-H), 7,54 (4H, m, 3',4',5',8-H), 7,75 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 7-H), 7,91 (2H, dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 1,9$ Hz 2',6'-H), 8,34 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 0,2 (Me_3), 95,6 (C- α), 103,2 (C- β), 107,5 (C-3), 118,2 (C-8), 120,5 (C-6), 123,6 (C-4a), 126,2 (C-3',5'), 129,0 (C-2',6'), 129,5 (C-4'), 131,5 (C-1'), 131,7 (C-5), 136,6 (C-7), 155,0 (C-8a), 163,3 (C-2), 177,4 (C-4)

IR: ν : 3066, 2957, 2166 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 1612 ($\text{C}=\text{C}$), 1566, 1477, 1452, 1433, 1360 (flavon vázrezgés), 832, 776.

Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Si}$ (318.45), számított: C, 75.43; H, 5.70%. Talált: C, 75,59; H, 5,61%.

2'-Hidroxi-5'-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)acetofenon (94)

6-(3-Hidroxi-3-metil-but-1-inil)kromont (**80**), (250 mg, 1,095 mmol), tetrabutil-ammonium-jodidot (40 mg, 0,1095 mmol) és 5 M nátrium-hidroxid oldatot (0,66 cm^3 , 3,29 mmol) bemértünk egy hűtővel ellátott gömblombikba, majd hozzáadtunk 15 cm^3 toluolt és 70 °C-on kevertettük. A reakció lejátszódása után az oldószert eltávolítottuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán-aceton = 4:1 (v/v%)).

Kitermelés: 39 %, reakcióidő: 0,5 óra.

op.: 56,5-57,5°C

$^1\text{H-NMR}$: δ : 1,63 (6H, s, Me_2), 2,04 (1H, s, CMe_2OH), 2,64 (3H, s, COMe), 6,93 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, 3'-H), 7,50 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 4'-H), 7,81 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, 6'-H), 12,34 (1H, s, 2'-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 29,2 (C-2), 32,5 (Me_2), 64,6 (CMe_2OH), 78,2 (C- α), 93,0 (C- β), 115,9 (C-3'), 119,0 (C-5'), 126,7 (C-1'), 129,8 (C-6'), 137,6 (C-4'), 160,2 (C-2'), 188,2 (C1).

IR: ν : 3629 (OH), 2986, 1648 (C=O), 1566, 1478, 1364, 1321, 1302, 1235, 1194, 1152, 968, 930, 817.

Anal. C₁₃H₁₄O₃ (218,25), számított: C, 71,54, H 6,47%. Talált: C, 71,39; H, 6,42%.

Általános eljárás 95-101 etinilkromonok és etinilflavonok előállítására

Trimetilszilil-etinilkromont (116 mg, 0,48 mmol) feloldottunk 5 cm³ THF-ban, majd hozzácepegettünk 1 M tetrabutil-ammoniumfluorid/THF oldatot (50 mg, 0,158 mmol, 0,158 cm³). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt kevertettük. Miután a kiindulási anyag elreagált, az oldószert eltávolítottuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán-aceton = 2:1 (v/v%)).

3-Etinilkromon (95)

Kitermelés: 29 %, reakcióidő: 20 perc.

op.: 126-129°C

¹H-NMR: δ : 3,28 (1H, s, \equiv CH), 7,36-7,50 (2H, m, 6,8-H), 7,70 (1H, m, 7-H), 8,19 (1H, s, 2-H), 8,26 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ : 74,0 (C- β), 83,6 (C- α), 110,7 (C-3), 118,5 (C-8), 123,8 (C-4), 126,2 (C-6), 126,6 (C-5), 134,5 (C-7), 155,3 (C-8a), 159,2 (C-2), 175,5 (C-4)

IR: ν : 3245 (\equiv CH), 1639 (C=O), 1614 (C=C), 1464, 1378, 1346, 1166, 850, 757.

Anal. C₁₁H₆O₂ (170,17), számított: C, 77,64; H, 3,55%. Talált: C, 77,47; H, 3,67%.

5-Etinilkromon (96)

Kitermelés: 79 %, reakcióidő: 15 perc.

op.: 122-124°C

¹H-NMR: δ: 3,54 (1H, s, ≡CH), 7,33 (1H, d, J = 6,0 Hz, 3-H), 7,42 (1H, m, 7-H), 7,58 (2H, m, 6,8-H), 7,77 (1H, d, J = 6,0 Hz, 2-H).

¹³C-NMR: δ: 82,0 (C-β), 83,3 (C-α), 113,8 (C-3), 118,9 (C-8), 121,0 (C-4a), 125,3 (C-5), 132,4 (C-6), 132,6 (C-7), 154,1 (C-2), 156,9 (C-8a), 172,2 (C-4).

IR: ν: 3236 (≡CH), 2095 (C≡C), 1639 (C=O), 1593, 1472, 1401, 1347, 1291, 1210, 966, 833, 763, 715.

Anal. C₁₁H₆O₂ (170.17), számított: C, 77,64; H, 3,55%. Talált: C, 77,71; H, 3,52%.

6-Etinilkromon (97)

Kitermelés: 81 %, reakcióidő: 15 perc.

op.: 182-185°C

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ: 4,36 (1H, s, ≡CH), 6,40 (1H, d, J = 6,5 Hz, 3-H), 7,69 (1H, d, J = 8,9 Hz, 8-H), 7,87 (1H, d, J = 8,9 Hz, 7-H), 8,05 (1H, br s, 5-H), 8,33 (1H, d, J = 6,5 Hz, 2-H).

¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ: 78,5 (C-β), 80,5 (C-α), 111,5 (C-3), 117,6 (C-8), 118,0 (C-6), 123,2 (C-4a), 127,7 (C-5), 135,4 (C-7), 154,7 (C-8a), 154,8 (C-2), 174,4 (C-4).

IR: ν: 3216 (≡CH), 2104 (C≡C), 1647 (C=O), 1615 (C=C), 1474, 1437, 1313, 1196, 832.

Anal. C₁₁H₆O₂ (170.17), számított: C, 77,64; H, 3,55%. Talált: C, 77,59; H, 3,61%.

7-Etinilkromon (98)

Kitermelés: 68 %, reakcióidő: 10 perc.

op.: 161,5-162,5°C.

$^1\text{H-NMR}$: δ : 3,30 (1H, s, $\equiv\text{CH}$), 6,34 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, 3-H), 7,49 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, 6-H), 7,58 (1H, br s, 8-H), 7,85 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, 2-H), 8,15 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 81,0 (C- β), 82,3 (C- α), 113,2 (C-3), 121,7 (C-8), 125,5 (C-4a), 125,9 (C-6), 127,7 (C-7), 128,6 (C-5), 155,4 (C-2), 156,0 (C-8a), 180,8 (C-4).
IR: ν : 3244 ($\equiv\text{CH}$), 2106 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1665, 1643 ($\text{C}=\text{O}$), 1599, 1428, 1343, 1298, 1212, 876, 820.

Anal. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_2$ (170,17), számított: C, 77,64; H, 3,55%. Talált: C, 77,52; H, 3,49%.

8-Etinilkromon (99)

Kitermelés: 62 %, reakcióidő: 2 óra.

op.: 233-236°C

$^1\text{H-NMR}$: δ : 3.48 (1H, s, $\text{C}\equiv\text{C-H}$), 6.38 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, 3-H), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, 6-H), 7.84 (1H, dd, $J = 5.5$ Hz, 7-H), 7.94 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, 2-H), 8.20 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 80.08 (C- β), 81.12 (C- α), 110.04 (C-8), 116.04 (C-3), 124.74 (C-10), 125.47 (C-6), 128.16 (C-7), 129.14 (C-5), 155.68 (C-2), 158.00 (C-9), 179.50 (C-4).

IR: ν : 3082 (C-H), 2105 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1648 ($\text{C}=\text{O}$), 1613 ($\text{C}=\text{C}$), 1574 (aromás vázrezgés).

Anal. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_2$ (170.17), számított: C, 77,64; H, 3,55%. Talált: C, 77,77; H, 3,64%.

3-Etinilflavon (100)

Kitermelés: 72%, reakcióidő: 2 óra.

op.: 165-167°C

$^1\text{H-NMR}$: δ : 3.44 (1H, s, $\text{C}\equiv\text{C-H}$), 7.44 (1H, t, $J = 6,8$ Hz, 6-H), 7.56 (5H, m, Ar-H), 7.70 (1H, dt, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 7-H), 8.18 (1H, dd, $J = 4,2$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 8-H), 8.29 (1H, dd, $J = 6,2$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 69,88 (C- β), 76,18 (C- α), 108,74 (C-3), 116,94 (C-8), 124,54 (C-10), 125,97 (C-6), 125,12 (C-5), 126,78 (C'-2, C'-6), 128,24 (C'-3, C'-5), 130,46 (C-4'), 132,35 (C-1'), 133,78 (C-7), 156,64 (C-9), 157,24 (C-2), 179,26 (C-4).

IR: ν : 3098, 2905 (C-H), 2165 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1648 (C=O), 1615 (C=C), 1564 (aromás vázrezgés).

Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (246.27), számított: C, 82,91; H, 4,09%. Talált: C, 89,80; H, 3,97%.

6-Etinilflavon (101)

Kitermelés: 91 %, reakcióidő: 2 óra.

op.: 167,5-168,5°C

$^1\text{H-NMR}$: δ : 3.15 (1H, s, $\text{C}\equiv\text{C-H}$), 6.83 (1H, s, 3-H), 7.53 (5H, m, 2',3',4',5'-H), 7.78 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 7-H), 7.92 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 8-H), 8.37 (1H, s, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 77,14 (C- β), 84,58 (C- α), 105,34 (C-3), 116,87 (C-6), 121,23 (C-8), 126,64 (C-10), 126,97 (C-2', C-6'), 127,68 (C'-3, C'-5), 130,69 (C-4'), 132,13 (C-5), 132,31 (C-1'), 139,56 (C-7), 159,54 (C-9), 163,32 (C-2), 178,38 (C-4).

IR: ν : 3104 (C-H), 2114 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1648 (C=O), 1615 (C=C), 1565 (aromás vázrezgés).

Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (246.27), számított: C, 82,91; H, 4,09%. Talált: C, 83,04; H, 4,19%.

**1-(4-Oxo-4H-1-benzopirán-3-il)-2-(4-oxo-4H-1-benzopirán-6-il)acetylén
(103)**

3-Brómkrómont (**47**) (562 mg 2,500 mmol), 6-etinilkromont (**97**) (638 mg, 3,750 mmol), 15 cm³ trietil-amint, 72 mg (0,0622 mmol) *tetrakis*(trifenilfoszfino)palládium(0)-t, 16 mg (0,0622 mmol) trifenilfoszfint és 6 mg (0,0315 mmol) réz(I)-jodidot bemértünk egy hűtővel ellátott gömblombikba. Nitrogén atmoszféra alatt, fűthető mágneses keverővel 100 °C-on kevertettük a reakcióelegyet. Miután a kiindulási anyag elreagált, az elegyről az oldószert vákuumban eltávolítottuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán-aceton= 2:1 (v/v%)).

Kitermelés: 40%, reakcióidő: 2 óra.

op.: 264-267°C

¹H-NMR (DMSO): δ: 6,42 (1H, d, *J* = 6,4 Hz, 3'-H), 7,57 (1H, m, 6-H), 7,75 (2H, m, 8, 8'-H), 7,87-7,93 (3H, m, 5, 7, 7'-H), 8,14 (1H, m, 5-H), 8,34 (1H, d, *J* = 6,4 Hz, 2'-H), 8,90 (1H, s, 2-H).

IR: ν: 3070 (C-H), 1666 (C=O), 1615 (C=C), 1465 (aromás vázrezgés), 1311, 1225, 1140, 834, 761.

Anal. C₂₀H₁₀O₄ (314.30), számított: C, 76,43; H, 3,21%. Talált: C, 76,22; H, 3,18%.

Általános eljárás 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciókra

Egy gömblombikban a 3-azidokromon (1mmol), etinilkromon származék (1,2 mmol), CuSO₄·5H₂O (1 mol%) illetve Na-aszorbát (4 mol%) keverékét *tert*-butilalkohol-víz (1:2) arányú elegyében kevertetjük szobahőmérsékleten.

Miután a kiindulási anyag elreagált (vékonyréteg kromatográfiásan követjük, eluens: hexán-etilacetát = 3:1 (v/v%)). A reakcióelegyet vízre öntjük, majd a szilárd kiválást szűrjük, majd vízzel illetve diizopropiléterrel mossuk. A

termék tisztítását kristályosítással vagy oszlopkromatográfiásan végeztük el eluens: hexán-etilacetát = 2:1 (v/v%).

6-(1-(4-Oxokromán-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4H-kromén-4-on (118)

Kitermelés: 49 %, op.: 246-246 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5,01 (2H, m 2'-H), 5,68 (1H, dd, $J = 10,1, 5,8$ Hz, 3''-H), 6,37 (1H, d, $J = 6,1$ Hz, 3-H), 7,15 (2H, m, 6', 8'-H), 7,57 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, 8''-H), 7,63 (1H, m, 6'-H), 7,88 (1H, d, $J = 6,1$ Hz, 2''-H), 8,01 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, 7''-H), 8,08 (1H, s, 5-H), 8,42 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, 5'-H), 8,45 (1H, s, 5''-H);

$^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 61,4 (C-3'), 69,2 (C-2'), 113,0 (C-8'), 118,3, 119,1 (C-6', C-8''), 119,6 (C-4a'), 121,1 (C-3''), 122,4, 122,8 (C-5', C-5''), 125,0 (C-4a''), 127,8 (C-6''), 128,2, 131,5 (C 7', C-7''), 137,4 (C-5), 146,4 (C-4), 155,4 (C-2''), 156,3 (C-8a'), 161,5 (C-8a''), 177,4 (C-4''), 185,3 (C-4').

IR v: 3077, 1698 (C=O, kromanon), 1648 (C=O, kromon), 1623, 1608, 1473, 1465, 1313, 1036, 1016, 828.

Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$, számított: C, 66,85; H, 3,65; N, 11,69. Talált: C, 66,97; H, 3,57; N, 11,77.

3-[1-(4-Oxokromán-3-il)-1H-(1,2,3-triazol-4-il)]-4H-kromén-4-on (117)

Kitermelés: 59%, op.: 208-209 °C

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4,96 (2H, m, 2'-H), 5,71 (1H, dd, $^3 J_{\text{ax}} = 11,2$ Hz, $^3 J_{\text{eq}} = 5,8$ Hz, 3'-H), 7,16 (3H, m, 6'-H, 8'-H, 8''-H), 7,45–7,72 (4H, 3xm, 7'-H, 8'-H, 6''-H, 7''-H), 8,00 (1H, dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 5''-H), 8,30 (1H, dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 5'-H), 8,50 (1H, s, 2''-H), 8,61 (1H, s, 5-H); ^{13}C

NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 61,4 (C-3'), 69,1 (C-2'), 115,6 (C-3''), 118,1, 118,3 (C-8', C-8''), 119,7 (C-4a'), 122,6 (C-6'), 124,0 (C-6'), 124,3 (C-4'), 125,5, 126,0 (C-5'', C-6''), 128,1 (C-5'), 133,8 (C-7'), 137,1 (C-7''), 138,9 (C-4), 153,5 (C-2''), 156,0, 161,4 (C-8a', C-8a''), 174,8 (C-4''), 185,4 (C-4').

IR v: 29247, 1705 (C=O, kromanon), 1651 (C=O, kromon), 1608, 1477, 1467, 13019, 1215 (C–N), 1039, 761;

Anal. C₂₀H₁₃N₃O₄, számított: C, 66,85; H, 3,65; N, 11,69. Talált: C, 66,98; H, 3,79; N, 11,53.

6-[2-(Trimetilszilil)etil]-7-acetoxikromon (126)

7-Acetoxi-6-brómkromont (**125**) (354 mg, 1.25 mmol), trimetilszililacetilént (0,27 cm³, 1.875 mmol), tetrakis(trifenilfoszino)palladium(0)-t (36 mg, 0,0311 mmol), trifenil-foszfint (8.2 mg, 0,0311 mmol) és réz(I)-jodidot (3 mg, 0,015 mmol) bemértünk egy hűtővel ellátott gömblombikba. Nitrogén atmoszféra alatt, fűthető mágneses keverővel 70 °C-on kevertettük a reakcióelegyet. Miután a kiindulási anyag elreagált, az elegyről az oldószert vákuumban lepároltuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol-etilacetát = 4:1 (v/v%)).

Hozam: 12%, reakcióidő: 1 óra.

op.: 127-131°C

¹H-NMR: δ = 0.26 (s, 9H, SiMe₃), 2.37 (s, 3H, Ac), 6.31 (d, J = 6,3 Hz, 1H, 3-H), 7.33 (s, 1H, 8-H), 7.80 (d, J = 5,9 Hz, 1H, 2-H), 8.32 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR: δ : 0,11 (SiMe₃), 20,94 (Ac), 98,00 (C- α), 101,11 (C- β), 112,25 (C-8), 113,37 (C-3), 115,90 (C-6), 122,82 (C-10), 131,38 (C-5), 155,35 (C-2), 155,53 (C-7), 156,38 (C-9). 170,77 (C=O, észter), 176,15 (C-4).

IR: ν : (KBr): 3432, 1251, 1170 (C-OH), 3091, 1777 (C=O, észter), 2159 (C \equiv C), 1648 (C=O, kromon), 1617 (C=C), 1287, 1194, 1135 (C-O-C), 963 (C-H).

Anal. C₁₇H₁₈O₃Si (298.41), számított: C, 68,42; H 6,08%. Talált: C, 68,29; H, 6,18%.

A reakció melléktermékeként 5 % 6-bróm-7-hidroxikromon (**94**) is keletkezett, ennek fizikai és spektrális sajátságai megegyeztek az irodalomban találtakkal.

6-Bróm-7-(metoximetoxi)kromon (**127**)

3,000 g (12,450 mmol) 6-Bróm-7-hidroxikromont (**124**) és 2,060 g (14,91 mmol) kálium-karbonátot kevertettünk 120 cm³ vízmentes acetonban és hozzácepegtettünk 2,21 cm³ metoximetil-kloridot (28,44 mmol) szobahőmérsékleten. 3 óra kevertetés után bepároltuk. A maradékhoz 100 cm³ vizet adtunk és diklórmétánnal (2x150 cm³) extraháltuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritottuk és bepároltuk. A kivált szilárd anyagot hexánnal mostuk és szűrtük. A vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatokat toluol : etil-acetát = 4 : 1 rendszerben végeztük.

Hozam: 80 %, reakcióidő: 3 óra

op: 127-129 °C

IR: ν : (KBr): 3088, 2943, 1640 (C=O), 1595, 1435, 1292 (C-O-C), 1231, 1153 (C-O-C), 1086, 1036 (C-O-C), 982, 919, 866, 853.

¹H-NMR: δ = 3.54 (s, 3H, OMe), 5.35 (s, 2H, OCH₂), 6.30 (d, J = 6,0 Hz, 1H, 3-H), 7.19 (s, 1H, 5-H), 7.80 (d, J = 6,0 Hz, 1H, 2-H), 8.39 (s, 1H, 8-H).

¹³C-NMR: δ = 56.7 (CH₃), 95.0 (CH₂), 103.6 (C-3), 110.7 (C-6), 112.9 (C-8), 120.1 (C-4a), 130.0 (C-5), 155.1 (C-2), 156.7, 157.5 (C-7, C-8a), 175.8 (C-4).

Anal. $C_{11}H_9BrO_4$ (298.41), számított: C, 46.34; H, 3.18%. Talált: C, 46,49; H, 3,15%.

7-(Metoximetoxi)-6-(2-feniletinil)kromon (128)

356 mg (1,250 mmol) 6-Bróm-7-metoximetoxikromont (**127**), 0,21 cm³ (191 mg, 1,875 mmol) fenilacetilént (**15**), 10 cm³ trietil-amint, 36 mg (0,0311 mmol) tetrakis(trifenilfoszfino)palládium(0)-t, 8 mg (0,0322 mmol) trifenilfoszfint és 3 mg (0,016 mmol) réz(I)-jodidot bemértünk egy hűtővel ellátott gömblombikba. Nitrogén atmoszféra alatt, fűthető mágneses keverővel 70 °C-on kevertettük a reakcióelegyet. Miután a kiindulási anyag elreagált, az elegyről az oldószert vákuumban lepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol-etil-acetát = 4:1 (v/v%)).

Hozam: 83 %, reakcióidő: 20 perc.

op.: 101-102°C

¹H-NMR: δ = 3.57 (s, 3H, OMe), 5.37 (s, 2H, OCH₂), 6.29 (d, J = 6.2 Hz, 1H, 3-H), 7.17 (s, 1H, 8-H), 7.26 (m, 3H, 3'-,4'-,5'-H), 7.56 (m, 2H, 2'-,6'-H), 7.78 (d, J = 6.2 Hz, 1H, 2-H), 8.33 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR: δ = 56,72 (OMe), 77,51 (C- α), 94,20 (C- β), 95,10 (OCH₂), 102,81 (C-8), 110,10 (C-3), 112,81 (C-6), 113,13 (C-10), 119,42 (C-4'), 123,15 (C-3', C-5'), 128,46 (C-4'), 128,68 (C-5), 131,80 (C-2', C-6'), 155,10 (C-2), 157,25 (C-9), 161,25 (C-7), 176,35 (C-4).

IR: v: (KBr): 3074, 2936, 2159 (C \equiv C), 1648 (C=O), 1617 (C=C), 1595, 1435, 1286 (C-O-C), 1250 (C-O-C), 1231, 1157 (C-O-C), 1085, 1036 (C-O-C), 987, 942, 921, 866, 850.

Anal. $C_{19}H_{14}O_4$ (306.32), számított: C, 74,50; H, 4.61%. Talált: C, 74,41; H, 4,43%.

3-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)-7-(metoximetoxi)kromon (129)

356 mg (1,25 mmol) 6-Bróm-7-(metoximetoxi)kromont (**127**), 0,18 cm³ (156 mg, 1,875 mmol) 2-metil-3-butin-2-olt (**89**), 10 cm³ trietil-amint, 36 mg (0,0311 mmol) tetrakis(trifenilfoszfino)palládium(0)-t, 8 mg (0,0322 mmol) trifenilfoszfint és 3 mg (0,016 mmol) réz(I)-jodidot bemértünk egy hűtővel ellátott gömblombikba. Nitrogén atmoszféra alatt, fűthető mágneses keverővel 70 °C-on kevertettük a reakcióelegyet. Miután a kiindulási anyag elreagált, az elegyről az oldószert vákuumban eltávolítottuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol-etil-acetát = 4:1 (v/v%)).

Hozam: 77 %, reakcióidő: 2 óra.

op.: 139-142°C

¹H-NMR: δ = 1.64 (s, 6H, Me₂), 3.54 (s, 3H, OMe), 5.32 (s, 2H, OCH₂), 6.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 3-H), 7.27 (s, 1H, 8-H), 7.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 2-H), 8.21 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR: δ = 31,51 (Me₂), 56,72 (OMe), 65,71 (C-C(CH₃)₂OH), 73,54 (C-α), 65,12 (C-β), 98,34 (OCH₂), 102,98 (C-8), 112,30 (C-3), 113,10 (C-6), 119,22 (C-10), 131,24 (C-5), 155,22 (C-2), 157,39 (C-9), 161,28 (C-7), 176,48 (C-4).

IR: v: (KBr): 3074, 2936, 2159 (C≡C), 1648 (C=O), 1617 (C=C), 1595, 1435, 1286 (C-O-C), 1250 (C-O-C), 1231, 1157 (C-O-C), 1085, 1036 (C-O-C), 987, 942, 921, 866, 850.

IR: v: (KBr): 3527 (OH), 3065, 2978 (C≡C), 1643 (C=O), 1609 (C=C), 1458, 1231 (C-O-C), 1249, 1157 (C-O-C), 1096, (C-O-C), 962, 931, 870, 739.

Anal. C₁₆H₁₆O₅ (288.30), számított: C, 66,66; H, 5.59%. Talált: C, 66,78; H, 5,41%.

7-(Metoximetoxi)-6-[2-(trimetilszilil)etinil]kromon (130)

356 mg (1,25 mmol) 6-Bróm-7-(metoximetoxi)kromont (**127**), 0,27 cm³ (156 mg, 1,875 mmol) trimetilszililacetilént (**15**), 10 cm³ trietil-amint, 36 mg (0,0311 mmol) tetrakis(trifenil-foszfino)-palládium(0)-t, 8 mg (0,0322 mmol) trifenil-foszfint és 3 mg (0,016 mmol) réz(I)-jodidot bemértünk egy hűtővel ellátott gömblombikba. Nitrogén atmoszféra alatt fűthető mágneses keverővel 70 °C-on kevertettük a reakcióelegyet. Miután a kiindulási anyag elreagált, az elegyről az oldószert vákuumban lepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol-etil-acetát = 4:1 (v/v%)).

Hozam: 77 %, reakcióidő: 1 óra.

op.: 118-120°C

¹H-NMR: δ = 0.27 (s, 9H, SiMe₃), 3.51 (s, 3H, OMe), 5.33 (s, 2H, OCH₂), 6.27 (d, J = 5,6 Hz, 1H, 3-H), 7.25 (s, 1H, 8-H), 7.76 (d, J = 5,6 Hz, 1H, 2-H), 8.29 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR: δ = 0,16 (SiMe₃), 55,24 (OMe), 94,87 (OCH₂), 100,61 (C- α), 103,14 (C-8), 109,54 (C- β), 111,86 (C-3), 112,23 (C-6), 118,49 (C-10), 129,45 (C-5), 154,87 (C-2), 156,78 (C-9), 160,47,43 (C-7), 175,00 (C-4).

IR: v: (KBr): 2958, 1664 (C=O), 2158 (C \equiv C), 1618 (C=C), 1288, 1249, 1152, 1038, 1088 (C-O-C), 955 (C-H).

Anal. C₁₆H₁₈O₄Si (302.40), számított: C, 63,55; H, 6,00%. Talált: C, 63,66; H, 5,87%.

Védőcsoport eltávolítás 7-(metoximetoxi)-6-[2-(trimetilszilil)etil]-kromon (**130**) esetén

A-Körülmény

7-(Metoximetoxi)-6-[2-(trimetilszilil)etil]kromont (**130**) (120 mg, 0.33 mmol), Amberlyst 15 H⁺ gyantát (120 mg) és 2-propanolt (10 cm³) bemértünk egy hűtővel, fűthető mágneses keverővel ellátott gömblombikba,

majd reflux hőmérsékleten kevertettük 2,5 órán keresztül. Miután a kiindulási anyag elreagált, a gyantát még melegen kiszűrtük és forró metanollal mostuk. A szűrletet bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol-etil-acetat = 4:1 (v/v%)).

7-Hidroxi-6-[2-(trimetilszilil)etinil]kromon (131)

Hozam: 88%

op.: 195-198°C

¹H-NMR: δ = 0.17 (s, 9H, SiMe₃), 6.16 (d, J = 6,2 Hz, 1H, 3-H), 6.85 (s, 1H, 8-H), 7.81 (s, 1H, 5-H), 8.10 (d, J = 6,2 Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR: δ = 0,12 (SiMe₃), 72,09 (C- α), 84,58,44 (C-8), 102,68 (C- β), 109,49 (C-3), 111,95 (C-6), 116,85 (C-10), 130,37 (C-5), 156,43 (C-2), 157,06 (C-9), 163,41 (C-7), 175,13 (C-4).

IR: ν : (KBr): 3224 (OH), 2956, 1651 (C=O), 2159 (C \equiv C), 1618 (C=C), 1466, 1396, 1248 (C-O), 1239, 871, 844, 827.

Anal. C₁₄H₁₄O₃Si (258.35), számított: C, 65,09; H, 5,46%. Talált: C, 64,89; H, 5,44%.

B-Körülmény

7-(Metoximetoxi)-6-[2-(trimetilszilil)etinil]kromonhoz (**130**) (100 mg, 0.397 mmol) 50 % AcOH-H₂O-ben (10 cm³) 50 μ L cc. H₂SO₄ -at adtunk. A reakcióelegyet 50°C-on 2,5 órán keresztül kevertettük, míg a kiindulási anyag el nem reagált. Az oldószert eltávolítottuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán-aceton-kloroform = 2:1:1 (v/v%)).

Termék: **131**, Hozam: 38%

Termék: **132**, Hozam: 29%

6-Etinil-7-hidroxikromon (132)

op.: 179.5-182.5°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.25$ (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{C-H}$), 6.20 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, 3-H), 6.90 (s, 1H, 8-H), 7.86 (s, 1H, 5-H), 8.12 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 77,66$ (C- α), 78,39 (C- β), 103,66 (C-8), 109,03 (C-6), 112,23 (C-3), 118,23 (C-10), 127,12 (C-5), 153,99 (C-2), 160,45 (C-9), 166,43 (C-7), 178,76 (C-4).

IR: ν : (KBr): 3266 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$), 3070 (OH), 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 1613 ($\text{C}=\text{C}$), 1467, 1403, 1244 (C-O), 870, 851, 827.

Anal. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_3$ (186.17), számított: C, 70,97; H, 3,25%. Talált: C, 80,09; H, 3,24%.

C- Körülmény

7-(Metoximetoxi)-6-[2-(trimetilszilil)etinil]kromonhoz (**130**) (140 mg, 0.463 mmol) 50 % AcOH- H_2O -ben (10 cm^3) 50 μL cc. H_2SO_4 -at adtunk. A reakcióelegyet reflux hőmérsékleten 2,5 órán keresztül kevertettük, míg a kiindulási anyag el nem reagált. Az oldószert eltávolítottuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán-aceton-kloroform = 2:1:1 (v/v%)).

Termék: **131**, Hozam: 9%

Termék: **132**, Hozam: 64%

D-Körülmény

7-(Metoximetoxi)-6-[2-(trimetilszilil)etinil]kromonhoz (**130**) (100 mg, 0.397 mmol) 1,4-dioxánban (10 cm^3) 50 μL 2N HCl oldatot adtunk. A reakcióelegyet 80 $^\circ\text{C}$ -on 4,5 órán keresztül kevertettük, míg a kiindulási anyag el nem reagált. Majd az oldószert eltávolítottuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán-aceton-kloroform = 2:1:1 (v/v%)).

Termék: **131**, Hozam: 41%

Termék: **132**, Hozam: 23%

Termék: **133**, Hozam: 13%

7-Hidroxi-6-[1-klóretenil]kromon (131)

op.: 225-227°C

¹H-NMR: δ = 5.82 (d, 1H, CH₂), 6.07 (d, 1H, CH₂), 6.26 (d, J = 6.1 Hz, 1H, 3-H), 6.97 (s, 1H, 8-H), 8.06 (s, 1H, 5-H), 8.19 (d, J = 6.1 Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR: δ = 103,11 (C-8), 112,03 (C-10), 116,54 (C-3), 118,87 (C- β), 123,45 (C-6), 126,64 (C-5), 133,99 (C- α), 156,38 (C-2), 157,18 (C-9), 159,89 (C-7), 175,38 (C-4).

IR: ν : (KBr): 3073 (OH), 2945 (C=O), 1617 (C=C), 1466, 1396, 1242 (C-O), 874, 859, 827.

Anal. C₁₁H₇ClO₃ (222.63), számított: C, 59,35; H 3,17%. Talált: C, 60,07; H, 3,22%.

6-Etínil-7-hidroxikromon (132) előállítása két lépésben

A. 6-Etínil-7-(metoximetoxi)kromon (134)

7-(Metoximetoxi)-6-[2-(trimetilszilil)etínil]kromont (**130**) (608 mg, 2 mmol) feloldottunk THF-ban (15 cm³), majd hozzá csepegtettük 1 M tetrabutylammóniumfluorid/THF oldatot (210 mg, 0,6 mmol, 0,6 cm³). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt kevertettük 2 órán keresztül. Miután a kiindulási anyag elreagált, az oldószert eltávolítottuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol-etil-acetát = 4:1 (v/v%)).

Hozam: 89 %.

op.: 101-103°C

¹H-NMR: δ = 1.59 (s, 2H, OCH₃), 2.75 (s, 3H, CH₂), 6.29 (d, J = 6,1 Hz, 1H, 3-H), 6.93 (s, 1H, 8-H), 7.78 (d, J = 6.1 Hz, 1H, 2-H), 8.69 (s, 1H, 5-H).

^{13}C -NMR: $\delta = 56,13$ (OMe), $78,77$ (C- α), $85,77$ (C- β), $95,14$ (OCH₂), $103,46$ (C-8), $112,57$ (C-3), $112,73$ (C-6), $118,89$ (C-10), $130,61$ (C-5), $157,27$ (C-2), $157,48$ (C-9), $161,49$ (C-7), $175,35$ (C-4).

IR: ν : (KBr): 3068 , 2922 , 1636 (C=O), 1915 (C \equiv C-H), 1599 , 1283 , 1155 , 1091 (C-O-C), 919 , 868 , 857 .

Anal. C₁₃H₁₀O₄ (230.22), számított: C, 67,82; H, 4,38%. Talált: C, 67,99; H, 4,48%.

B. 6-Etinil-7-hidroxikromon (132)

6-Etinil-7-(metoximetoxi)kromont (**134**) (294 mg, 128 mmol), Amberlyst A-15 gyantát (250 mg) és 2-propanolt (30 cm³) bemértük egy hűtővel, fűthető mágneses keverővel ellátott gömblombikba, majd reflux hőmérsékleten kevertettük 2,5 órán keresztül. Miután a kiindulási anyag elreagált a gyantát még melegen kiszűrtük és forró metanollal mostuk. A szűrletet bepároltuk, majd a szilárd terméket szűrtük és hexánnal mostuk.

Hozam: 86 %

A termék fizikai állandói és spektrális sajátságai alapján megegyezett a korábbiak szerint előállított **132** vegyülettel.

5H-furo[3,2-g]kromén-5-on (142) előállítása 6-etinil-7-hidroxikromon (132) és brómbenzol reakciójával

94 mg (60 μL , 0,599 mmol) brómbenzolt (**140**), 167 mg (0,897 mmol) 6-etinil-7-hidroxikromont (**132**), 10 cm³ trietil-amint, 17,5 mg (0,015 mmol) tetrakis(trifenilfoszfino)palládium(0)-t, 4 mg (0,015 mmol) trifenil-foszfint és 2 mg (0,0106 mmol) réz(I)-jodidot bemértünk egy hűtővel ellátott gömblombikba. Nitrogén atmoszféra alatt fűthető mágneses keverővel 70 °C-on kevertettük a reakcióelegyet. Miután a kiindulási anyag elreagált, a reakcióelegyet vízre öntöttük, majd diklórmetánnal extraháltuk (3x50ml). A

szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk. Miután az oldószert eltávolítottuk, a szilárd terméket hexánnal eldörzsültük, majd szűrtük és mostuk.

5H-furo[3,2-g]kromén-5-on (142)

Hozam: 98 %.

op.: 162-164°C

¹H-NMR: δ = 6,34 (d, J = 5,9 Hz, 1H, 3-H), 6,91 (s, 1H, 6-H), 7,57 (s, 1H, 9-H), 7,74 (s, 1H, 7-H), 7,89 (d, 1H, J = 5,9 Hz, 1H, 2-H), 8,47 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR: δ = 99,93 (C-9), 106,82 (C-6), 109,89 (C-3), 111,61 (C-5a), 118,11 (C-5), 121,20 (C-6a), 125,96 (C-7), 132,02 (C-9a), 147,53 (C-2), 155,41 (C-8a), 177,73 (C-4).

IR: v: (KBr): 1647 (C=O), 1631 (C=C), 1474, 1294, 866, 824, 770.

Anal. C₁₁H₆O₃ (186.17), számított: C, 70,97; H, 3,25%. Talált: C, 71,11; H, 3,17%.

5H-furo[3,2-g]kromén-5-on (142) előállítása a 6-etinil-7-hidroxikromon (132) trietilaminos gyűrűzárásával

6-Etinil-7-hidroxikromont (**132**) (100 mg, 0,537 mmol) és 10 cm³ trietilamint 80° C-on, nitrogén atmoszféra alatt kevertettük mindaddig, míg a kiindulási anyag el nem reagált. Ezután a reakcióelegyet vízre öntöttük majd diklórmetánnal extraháltuk (3x50cm³). A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk. Miután az oldószert vákuumban eltávolítottuk, a szilárd termékhez hexánt adtunk, szűrtük és hexánnal mostuk

Hozam: 96%. A termék fizikai állandói és spektrális sajátságai alapján megegyezett a korábbiak szerint előállított **142** vegyülettel.

Védőcsoport eltávolítása 7-(metoximetoxi)-6-(2-feniletinil)kromon (128) esetében

A-Körülmény

7-(Metoximetoxi)-6-(2-feniletinil)kromont (**128**) (150 mg, 0,49 mmol), Amberlyst A-15 gyantát (150 mg) és 2-propanolt (15 cm³) bemértünk egy hűtővel ellátott gömblombikba, majd fűthető mágneses keverővel reflux hőmérsékleten kevertettük 2 órán keresztül. Miután a kiindulási anyag elreagált, a gyantát még melegen kiszűrtük és forró metanollal mostuk. A szűrletet bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol-etil-acetát = 1:1 (v/v%)).

6-(2-Feniletinil)-7-hidroxikromon (143)

Hozam: 46%

op.: 222-225°C

¹H-NMR: δ = 6.26 (d, J = 5.9 Hz, 1H, 3-H), 6.99 (s, 1H, 8-H), 7.45 (m, 3H, 3'-, 4'-, 5'-H), 7.58 (m, 2H, 2'-, 6'-H), 7.99 (s, 1H, 5-H), 8.19 (d, J = 5.9 Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR: δ = 84,90 (C- α), 93, 10 (C- β), 102,73 (C-8), 109,98 (C-3), 112,03 (C-6), 117,14 (C-10), 122,45 (C-1''), 128,01 (C-4''), 128,72 (C-3'', C-5''), 129,95 (C-5), 131,38 (C-2'', C-6''), 155,33 (C-2), 157,18 (C-9), 162,59 (C-7), 174,99 (C-4).

IR: ν : (KBr): 3423 (OH), 2950, 1639 (C=O), 1616 (C=C), 1461, 1399, 1248 (C-O), 870, 844, 824.

Anal. C₁₇H₁₀O₃ (262.26), számított: C, 77.86; H, 3.84%. Talált: C, 77,97; H, 3,87%.

D-Körülmény

7-(Metoximetoxi)-6-(2-feniletinil)kromonhoz (**128**) (100 mg, 0.326 mmol) 1,4-dioxánban (10 cm³) 50 μ L 2N HCl-oldatot csepegtettünk. A reakcióelegyet 50 °C-on 3 órán keresztül kevertettük, míg a kiindulási anyag

el nem reagált. Az oldószert eltávolítottuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán-aceton-kloroform = 2:1:1 (v/v%)) és 78 %-os hozammal nyertük a **119** terméket, melynek fizikai állandói és spektrális sajátságai megegyeztek a korábban megadottakkal.

E-Körülmény

7-Metoximetoxi-6-(2-feniletinil)kromon (**128**) (150 mg, 0.489 mmol) diklórmétánnal (10 cm³) készült oldatához hozzáadtuk a még forró NaHSO₄·SiO₂-ot (400 mg). (A katalizátort használat előtt 120 °C-on tartottuk 48 órán keresztül.) A reakcióelegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció végbemenetele után a katalizátort kiszűrtük és forró diklórmétánnal mostuk. Az oldószert eltávolítása után a kapott szilárd terméket hexánnal kezeltük, szűrtük és mostuk. 79 %-os hozammal nyertük a **143** terméket, melynek fizikai állandói és spektrális sajátságai megegyeztek a korábban megadottakkal.

F-Körülmény

7-Metoximetoxi-6-(2-feniletinil)kromonhoz (**128**) (70 mg, 0,228 mmol) hozzáadtuk a vízmentes diklórmétánt (5 cm³) és a Montmorillonit K 10 agyagot (70 mg). A reakcióelegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció végbemenetele után a katalizátort kiszűrtük és etil-acetáttal mostuk. A fázisokat egyesítettük, majd az oldószert eltávolítottuk és a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol-etil-acetát = 4:1 (v/v%)). Így 23 %-os hozammal nyertük a **143** terméket, melynek fizikai állandói és spektrális sajátságai megegyeztek a korábban megadottakkal.

2-Fenil-5*H*-furo[3,2-*g*]kromén-5-on (141)**D-Körülmény**

7-Metoximetoxi-6-(2-feniletinil)kromonhoz (**128**) (100 mg, 0,326 mmol) 1,4-dioxánban (10 cm³) 50 µL 2N HCl-oldatot csepegtettünk. A reakcióelegyet 80 °C-on 24 órán keresztül kevertettük, míg a kiindulási anyag el nem reagált. Majd az oldószert eltávolítottuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán-aceton-kloroform = 2:1:1 (v/v%)).

Hozam: 65%

op.: 273-275°C

¹H-NMR: δ = 6,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H, 3-H), 7,13 (s, 1H, 9-H), 7,39-7,51 (m, 3H, 3', 5', 4'-H), 7,58 (s, 1H, 3-H), 7,89 (átlapoló s és d, 3H, 7-H és 2',6'-H), 8,43 (s, 1H, 4-H).

¹³C-NMR: δ = 99,8, 101,1 (C-3, C-9), 111,9 (C-6), 117,7 (C-4), 121,6 (C-3a), 125,2 (C-2',6'), 128,0 (C-4a), 128,9 (C (C-3',5')), 129,4 (C-4'), 129,5 (C-1'), 154,5 (C-9a), 155,3 (C-7), 157,4, 158,8 (C-2, C-8a), 177,9 (C-5).

IR: ν: (KBr): 1644 (C=O), 1622 (C=C), 1472, 1300, 868, 828, 764.

Anal. C₁₇H₁₀O₃ (262,26), számított: C, 77,86; H, 3,84%. Talált: C, 77,69; H, 3,97%.

G-Körülmény

7-Hidroxi-6-(2-feniletinil)kromont (**143**) (40 mg, 0.153 mmol) és 80 mg kálium-hidroxidot vízmentes toluolban (10 cm³) kevertettünk 60 °C-on 24 órán keresztül egy hűtővel és kalcium-kloridos csővel ellátott gömblombikban. Miután a kiindulási anyag elreagált, az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A szilárd maradékot feloldottuk 20 cm³ diklórmétánban és 2x20 cm³ vízzel mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után kapott szilárd terméket hexánnal kezeltük, szűrtük és mostuk. Így 35 %-os hozammal nyertük a **141**

terméket, melynek fizikai állandói és spektrális sajátságai megegyeztek a korábban megadottakkal.

H-Körülmény

7-hidroxi-6-(2-feniletinil)kromon (**143**) (30 mg, 0.115 mmol) és 10 cm³ trietil-amint 80° C-on nitrogén atmoszféra alatt kevertettük addig, amíg a kiindulási anyag el nem reagált. Ezután a reakcióelegyet vízre öntöttük, majd diklórmétánnal extraháltuk (3x50ml). A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk. Miután az oldószert eltávolítottuk, a szilárd terméket hexánnal kezeltük, szűrtük, majd mostuk. Így 93 %-os hozammal nyertük a **141** terméket, melynek fizikai állandói és spektrális sajátságai megegyeztek a korábban megadottakkal.

Védőcsoport eltávolítása 3-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)-7-(metoxi-metoxi)kromon (129) esetében

D-Körülmény

3-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)-7-(metoximetoxi)kromonhoz (**129**) (100 mg, 0,347 mmol) 1,4-dioxánban (10 cm³) 50 µL 2N HCl-oldatot csepegtettünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 órán keresztül kevertettük, míg a kiindulási anyag el nem reagált, majd az oldószert eltávolítottuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol-etil-acetát = 1:1 (v/v%)) és a **149**, valamint **150** termékeket nyertük.

7-Hidroxi-6-(3-metil-3-butén-1-in-1-il)kromon (149)

Hozam: 10%

op.: 173-176°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,89$ (s, 3H, CH_3), 5,42 (s, 2H, CH_2), 6,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H, 3-H), 6,93 (s, 1H, 8-H), 7,88 (s, 1H, 5-H), 8,16 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H, 2-H), 11,44 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 23,01$ (C-5'), 82,78 (C-1'), 94,91 (C-2'), 102,50 (C-8), 110,44 (C-6), 112,07 (C-2), 117,31 (C-5a), 122,07 (C-4'), 126,25 (C-5), 130,35 (C-3'), 154,67 (C-3), 157,19 (C-8a), 162,02 (C-7), 176,10 (C-4).

IR: v: (KBr): 3425 (OH), 1639 (C=O), 1616 (C=C), 1462, 1397, 1256 (C-O), 871, 844, 821 cm.

Anal. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (226.23), számított: C, 74,33; H, 4.46%. Talált: C, 74,41; H, 4,28%.

2-(1-Klór-1-metiletil)-5H-furo[3,2-g]kromén-5-on (150)

Hozam: 35%

op.: 123-126°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,23$ (s, 6H, CH_3), 5,88 (s, 1H, 6-H), 6,28 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H, 3-H), 6,81 (s, 1H, 9-H), 7,74 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H, 2-H), 8,26 (s, 1H, 5-H).

IR: v: (KBr): 1683 (C=O), 1650 (C=C), 1474, 1291, 869, 839, 779 cm.

Anal. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ (262.69), számított: C, 64,01; H, 4.22%. Talált: C, 64,20; H, 4,22%.

I-Körülmény

3-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)-7-(metoximetoxi)kromonhoz (**129**) (100 mg, 0,347 mmol) 1,4-dioxánban (10 cm³) 50 μL 2N HCl-oldatot csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet 80°C-on 2 órán keresztül kevertettük, míg a kiindulási anyag el nem reagált. Majd az oldószert eltávolítottuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: toluol-etil-acetát=1:1 (v/v%)) a **148**, **149** és **150** termékeket nyertük.

7-Hidroxi-6-(3-hidroxi-3-metil-1-butil)kromon (148)

Hozam: 17%

op.: 180.5-181.5°C

¹H-NMR: δ = 1,47 (s, 6H, CH₃), 5,46 (s, 1H, OH), 6,23 (d, J = 5,9 Hz, 3-H), 6,93 (s, 1H, 8-H), 7,86 (s, 1H, 5-H), 8,16 (d, J = 5,9 Hz, 2-H), 11,25 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR: δ = 31,54 (C-Me), 63,63 (C-3'), 76,11 (C-1'), 99,50 (C-2'), 102,38 (C-8), 110,48 (C-6), 111,77 (C-2), 116,29 (C-5a), 129,64 (C-5), 154,78 (C-3), 156,88 (C-8a), 163,36 (C-7), 174,86 (C-4).

IR: ν : (KBr): 3419 (OH), 2980, 1633 (C=O), 1620 (C=C), 1466, 1401, 1238 (C-O), 868, 836.

Anal. C₁₄H₁₂O₄ (244.25), számított: C, 68,85; H, 4,95%. Talált: C, 69,02; H, 4,81%.

Termék: **149**, Hozam: 45%. A fizikai állandó és spektrális sajátságok megegyeztek a korábban megadottakkal.

Termék: **150**, Hozam: 18%. A fizikai állandó és spektrális sajátságok megegyeztek a korábban megadottakkal.

A-Körülmény

3-(3-Hidroxi-3-metil-1-butil)-7-(metoximetoxi)kromont (**129**) (320 mg, 0,88 mmol), Amberlyst A-15 gyantát (330 mg) és 2-propanolt (30 cm³) bemértünk egy hűtővel, fűthető mágneses keverővel ellátott gömblombikba, majd reflux hőmérsékleten kevertettük 2 órán keresztül. Miután a kiindulási anyag elreagált, a gyantát még melegen kiszűrtük és forró metanollal mostuk. A szűrletet bepároltuk és maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-aceton-kloroform = 2:1:1 (v/v%)) a **148**, **151** és **152** termékeket nyertük.

Termék: **148**, Hozam: 35 %.

7-Hidroxi-6-(3-hidroxi-1-izopropoxi-3-metil-1-butenil)kromon (151)

Hozam: 32%

op.: 137-139 °C

¹H-NMR: δ = 1,17 (s, 6H, iPrO), 1,47 (s, 6H, CH₃), 5,41 (s, 1H, =CH-), 6,24 (d, J = 6,1 Hz, 1H, 3-H), 6,93 (s, 1H, 8-H), 7,87 (s, 1H, 5-H), 8,17 (d, J = 6,1 Hz, 1H, 2-H), 11,39 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR: δ = 25,04 (C-6',6''), 30,52 (C-4',4''), 67,36 (C-5'), 70,85 (C-3'), 103,82 (C-8), 105,10 (C-2'), 111,24 (C-6), 112,86 (C-2), 117,28 (C-5a), 123,45 (C-1'), 130,94 (C-5), 157,12 (C-3), 158,20 (C-8a), 163,27 (C-7), 175,18 (C-4).

IR: ν : (KBr): 3079, 2932, 1618 (C=O), 1555, 1464, 1246, 1166, 1109 (C-O-C), 870, 849, 821.

Anal. C₁₇H₂₀O₅ (304.34), számított: C, 67,09; H, 6.62%. Talált: C, 67,15; H, 6,43%.

2-(1-Metiletenil)-5H-furo[3,2-g]kromén-5-on (152)

Hozam: 5%

op.: 135-138°C

¹H-NMR: δ = 2,13 (s, 3H, CH₃), 5,35 (s, 1H, CH₂), 5,79 (s, 1H, CH₂), 6,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H, 3-H), 7,13 (s, 1H, 6-H), 7,87 (s, 1H, 9-H), 8,26 (s, 1H, 5-H), 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 2-H).

¹³C-NMR: δ = 18,77 (1'-Me), 100,1 (C-9), 111,19 (C-6), 114,89 (C-2'), 117,32 (C-4), 120,94 (C-4a), 127,29 (C-3a), 132,13 (C-2'), 154,20 (C-9a), 156,61 (C-7), 156,90 (C-8a), 158,71 (C-2), 176,50 (C-5).

IR: ν : (KBr): 3088, 2923, 1631, 1657 (C=O), 1644 (C=C), 1561, 1471, 1237, 1157, 1097 (C-O-C), 868, 844.

Anal. $C_{14}H_{10}O_3$ (226.23), számított: C, 74,33; H, 4.46%. Talált: C, 74,21; H, 4,40%.

3-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)-7-hidroxikromon (148) gyűrűzárási reakciója trietil-aminnal

3-(3-Hidroxi-3-metil-1-butinil)-7-hidroxikromont (**148**) (82 mg, 0,336 mmol) és 10 cm³ trietil-amint 80° C-on nitrogén atmoszféra alatt kevertettük addig, míg a kiindulási anyag el nem reagált. Ezután a reakcióelegyet vízre öntöttük majd diklórmétánnal extraháltuk (3x50ml). A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A szilárd terméket hexánnal kezeltük, majd szűrtük és mostuk.

2-(1-Hidroxi-1-metiletil)-5H-furo[3,2-g]kromén-5-on (153)

Hozam: 93%

¹H-NMR: δ = 1,67 (s, 6H, CH₃), 6,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H, 3-H), 6,69 (s, 1H, 6-H), 7,49 (s, 1H, 9-H), 7,87 (d, J = 5,3 Hz, 1H, 2-H), 8,32 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR: δ = 28,33 (C-Me), 68,16 (C-OH), 99,31 (C-9), 99,89 (C-3), 111,21 (C-7), 117,03 (C-4), 120,60 (C-5a), 126,92 (C-4a), 153,60 (C-8a), 155,12 (C-6), 156,88 (C-9a), 166,96 (C-2), 177,52 (C-5).

IR: ν : (KBr): 3409 (OH), 1643 (C=O), 1808 (C=C), 1447, 1282, 867, 835, 758 cm.

Általános eljárás 67, 68 7-, illetve 8-(2-feniletinil)kromonok heterogén katalitikus hidrogénezésére

A reakciókat gázbürettával ellátott gömblombikban hajtottuk végre. Elsőként 150 mg (50 tömeg%) katalizátort (Pd/CaCO₃, Pd/BaSO₄, Pd/C), 100 µL kinolint és 20 cm³ oldószert (metanol, tetrahydrofuran, etil-acetát, benzol) mértünk be a gömblombikba, majd a katalizátor szuszpenzióját hidrogén atmoszféra alá helyeztük és háromszor hidrogénnel átöblítettük. Ezután kevertetés közben hidrogénnel telítettük a katalizátort. A katalizátor telítése után az **67**, **68** (2-feniletinil)kromont (300 mg, 1,2 mmol) feloldottuk 10 cm³ oldószerben, a hidrogénnel telített katalizátorhoz adtuk és szobahőmérsékleten hidrogén atmoszférában kevertettük. A reakció befejeztével a katalizátort kiszűrtük, oldószert vákuumban eltávolítottuk. A szilárd maradékot hexánnal kezeltük, szűrtük és mostuk.

***cisz*-8-(2-Feniletinil)kromon (167)**

¹H-NMR: δ = 6,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, 3-H), 6,80-6,86 (dd, *J* = 12,0 Hz, 2H, Ph-CH=CH-), 7,08-7,31 (m, 6H, Ar-H), 7,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, 7-H), 7,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, 2-H), 8,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, 5-H).

¹³C-NMR: δ = 39,77 (C-3), 66,65 (C-2), 121,64 (C-10), 123,32 (C-8), 123,43 (C-6), 128,21 (C-2', C-6'), 128,36 (C-5), 129,14 (C-3', C-5'), 129,48 (C-4'), 129,66 (C-β), 129,99 (C-α), 134,88 (C-7), 135,17 (C-1'), 155,43 (C-9), 180,04 (C-4).

Anal. C₁₇H₁₂O₂ (248.28), számított: C, 82,24; H, 4,87%. Talált: C, 82,12; H, 4,94%.

8-(2-Feniletinil)kromon (168)

¹H-NMR: δ = 2,95-2,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 3,15-3,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 6,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, 3-H), 7,17-7,32 (m, 6H, Ar-H), 7,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H, 7-H), 7,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, 2-H), 8,07 (d, *J* = 6,24 Hz, 1H, 5-H).

^{13}C -NMR: $\delta = 30,27$ (C- α), $35,54$ (C- β), $39,65$ (C-3), $65,32$ (C-2), $121,69$ (C-10), $122,56$ (C-6), $126,55$ (C-4'), $128,77$ (C-2', C-6'), $128,89$ (C-3', C-5'), $131,52$ (C-8), $135,12$ (C-7), $141,03$ (C-1'), $156,79$ (C-9), $182,04$ (C-4).

Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (250.30), számított: C, 81,58; H, 5,64%. Talált: C, 81,37; H, 5,53%.

7-(2-Feniletíl)kromon (169)

^1H -NMR: $\delta = 2,96$ - $3,05$ (m, 4H, PhCH_2CH_2), $6,31$ (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, 3-H), $6,97$ (s, 1H, 8-H), $6,90$ (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, 6-H), $7,15$ - $7,31$ (m, 6H, Ar-H), $7,80$ (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, 2-H), $8,11$ (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, 5-H).

^{13}C -NMR: $\delta = 35,65$ (C- α), $36,54$ (C- β), $112,27$ (C-3), $118,76$ (C-8), $125,69$ (C-10), $126,33$ (C-4'), $126,87$ (C-5), $127,99$ (C-6), $128,77$ (C-2', C-6'), $128,79$ (C-3', C-5'), $141,10$ (C-1'), $145,25$ (C-7), $154,02$ (C-2), $178,88$ (C-4).

Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (250.30), számított: C, 81,58; H, 5,64%. Talált: C, 81,64; H, 5,51%.

7-(2-Feniletíl)kromán-4-on (170)

^1H -NMR: $\delta = 2,79$ (t, $J = 6,7$ Hz, 1H, 3-H), $2,92$ (s, 4H, PhCH_2CH_2), $4,52$ (t, $J = 6,7$ Hz, 1H, 2-H), $6,78$ (s, 1H, 8-H), $6,85$ (d, $J = 8,03$ Hz, 1H, 6-H), $7,16$ - $7,31$ (m, 6H, Ar-H), $7,81$ (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, 5-H).

^{13}C -NMR: $\delta = 35,64$ (C- α), $36,40$ (C- β), $39,67$ (C-3), $64,02$ (C-2), $118,44$ (C-8), $122,54$ (C-10), $123,33$ (C-6), $126,66$ (C-4'), $128,78$ (C-5), $128,79$ (C-2', C-6'), $128,79$ (C-3', C-5'), $141,14$ (C-1'), $145,32$ (C-7), $180,05$ (C-4).

Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (252.31), számított: C, 80,93; H, 6,39%. Talált: C, 81,09; H, 6,50%.

Általános eljárás 66-68 6-, 7-, illetve 8-(2-feniletinil)kromonok homogén katalitikus hidrogénezésére

A redukciókat üvegreaktorban végeztük 1 bar H₂ nyomás alkalmazásával. Bemértünk az üvegcsőbe 6,6 mg ($6,79 \times 10^{-3}$ mmol ruténium) $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$ katalizátort és 123 mg (0,5 mmol) **66**, **67** és **68** (2-feniletinil)kromont. A reakcióteret oxigénmentesítettük és egy szeptumon keresztül hozzáadtuk az előzőleg oxigénmentesített 0,2 M-os foszfát puffert (2 cm³) és 1 cm³ toluolt. A reakcióelegy pH-ja 2. Ezután a gázbevezető szelepen keresztül megtöltöttük a reaktort 1 bar hidrogénnel, és 8 órán át 80 °C-on termosztálva kevertettük. A termékeket HPLC-vel azonosítottuk.

Irodalom

- [1] a) G. Tímári *Magy. Kém. Foly.* **2005**, *111*, 177.
b) A. de Meijere, F. Diederich *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH:Weinheim, **2004**
c) F. Faigl, L. Kollár, A. Kotschy, L. Szepes *Szerves Fémvegyületek Kémiája*, Nemzeti Tankönyvkiadó: Budapest, **2001**
d) N. Miyaura, *Topics in Current Chemistry*, *219*, **2002**
- [2] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
b) K. Sonogashira *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46.
- [3] C. E. Castro, R. D. Stephens *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163.
- [4] (a) C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422. [doi:10.1002/CBER.186900201183](https://doi.org/10.1002/CBER.186900201183)
(b) C. Glaser, *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 137. [doi:10.1002/JLAC.18701540202](https://doi.org/10.1002/JLAC.18701540202)
- [5] J.-H. Li, J.-L. Li, D.-P. Wang, S.-F. Pi, Y.-X. Xie, M.-B. Zhang *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2053.
- [6] C. Gonzáles-Arelanno, A. Abad, A. Corna *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536.
- [7] M. Carril, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4863.
- [8] L. Feng, A. P. Sun, J. Bao *Synlett.* **2008**, *9*, 1415.
- [9] I. N. Houpis, W. B. Choi, P. J. Reider, A. Molina, H. Churchill, J. Lynch, R. P. Volante *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9355.
- [10] S. Thorand, N. Krause *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551.
- [11] J.-H. Lee, J.-S. Park, C.-G. Cho *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1171.
- [12] M.-S. Schiedel, C. A. Briehn, P. Bäuerle *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 200.

- [13] A. T. Johnson, L. Wang, A. M. Standeven, M. Escobar, R. A. S. Chandratana *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1321.
- [14] T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164.
- [15] a) M. Pal, V. Subramanian, K. Parasuraman, K. R. Yeleswarapu *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9563.
 b) M. Pal, V. Subramanian, K. Parasuraman, K. R. Yeleswarapu *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2305.
- [16] X. Fu, S. Zhang, J. Yin, D. P. Schumacher *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6673.
- [17] M. Pal, V. Subramanian, K. R. Yeleswarapu *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8221.
- [18] A. Arcadi, F. Marinelli *Synthesis*, **1986**, 749.
- [19] H. A. Oskooie, M. M. Heravi, F. K. Behbahani *Molecules*, **2007**, *12*, 1438.
- [20] a, G. Kirsch, S. Hesse, A. Comel *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 47.
 b, L. De Luca, G. Nieddu, A. Porcheddu, G. Giacomelli *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1.
 c, A. Arcadi; F. Marinelli *Synthesis*, **1986**, 749.
- [21] N. G. Kundu, M. Pal, J. S. Mahanty, M. De *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1997**, 2815.
- [22] O. Zene *Dtsch. Med. J.* **1955**, *6*, 3, 109.
- [23] J. B. Hudson, E. A. Graham, L. L. Hudson, G. H. N. Towers *Planta Med.* **1988**, *54*, 131.
- [24] K. El-Sayed, H. L. Ammon, A. M. Abd El-Rahman *Acta Cryst.* **1988**, *C44*, 676.
- [25] D. L. Luthria, A. Banerji *Proc. Indian Acad. Sci.* **1994**, *106*, 1149.
- [26] S. Chimichi, M. Boccacini, B. Cosimelli, G. Viola, D. Vedaldi, F. Dall'Acqua *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4859.

- [27] a) J. K. Lee, J. S. Jung, S. H. Park *Arch. Pharm. Res.* **2010**, *33*, 1843.
 b) J. Duarte, F. Pérez-Vizcaino, A. I. Torres, A. Zarzuelo, J. Jiménez, J. Tamargo *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *286*, 115.
 c) J. Duarte, I. Vallejo, F. Pérez-Vizcaino, A. Zarzuelo, A. Zarzuelo, J. Jiménez, J. Tamargo *Planta Med.* **1997**, *63*, 233.
 d) H. W. Rauwald, O. Brehm, K. P. Odenthal *Planta Med.* **1994**, *60*, 101.
 e) J. Duarte, A. I. Torres, A. Zarzuelo *Planta Med.* **2000**, *66*, 89.
- [28] J. Duarte, C. Lugnier, A. I. Torres, F. Pérez-Vizcaino, A. Zarzuelo, J. Jiménez, J. Tamargo *Gen. Pharm.* **1999**, *32*, 71.
- [29] T. Patonay, D. Molnár, Z. Murányi *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 233.
- [30] P. Das Kanungo, A. Ganguly, A. Guha, A. Bhattacharya, N. Adityachaudhury *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3373.
- [31] T. Tanaka, M. Inuma, K. Yuki, Y. Fujii, M. Mizuo *Phytochemistry*
- [32] V. Anuradha, P.V. Srinivas, R. Ranga Rao, K. Manjulatha, M. G. Purohit, J. Madhusana *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6820.
- [33] M. Dixit, B. J. Tripathi, A.K. Tamrakar, A.K. Srivastava, B. Kumar, A. Goel, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 727.
- [34] S. Chimichi, M. Boccalini, B. Cosimelli, G. Viola, D. Vedaldi, F. Dall'Acqua *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4859.
- [35] Stanley, W. L. *US Pat.* **1959**, 2 889 337 (*Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 22020g).
- [36] Pazurik István, *Diplomamunka*, **2006**
- [37] S. Thorand, N. Krause *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551.
- [38] R. Sagers, J. Bordner, B. W. Dominy, M.J. Peterson *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1716.
- [39] a) A. Vasas, *Doktori értekezés*, Debrecen, 2011.
 b) T. Patonay, A. Vasas, A. Kiss-Szikszai, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro *Austr. J. Chem.* **2010**, *63*, 1582.

(c) A. Vasas, T. Patonay, K. Kónya, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro *Austr. J. Chem.* **2011**, *64*, 647

[40] S. G. Davies, B. E. Mobbs *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **1987**, 2597.

[41] R. B. Gammill *Synthesis* **1979**, 901.

[42] T. Patonay, J. A. S. Cavaleiro, A. Lévai, A. M. S. Silva *Heterocycl. Comm.* **1997**, *3*, 223.

[43] H. Cerecetto, M. González *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3356.

[44] *Magy. Kém. Foly.* **1962**, *68*, 305.

[45] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320. [doi:10.1021/JO01056A511](https://doi.org/10.1021/JO01056A511)

[46] A. Kotschy, Z. Novák *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3327.

[47] J. Pietsch, R. G. Heidenreich *Synlett*, **2002**, *7*, 1118.

[48] S. Raju, M. Pal *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6185.

[49] a) U. Ziener, A. Godt *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6137.

b) V. Francke, T. Mangel, K. Muellen *Macromolecules*, **1998**, *31*, 2447.

c) C. J. Yu, Y. Chong, J.-F. Kayyem, M. Gozin, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2070.

d) S. Huang, J. M. Tour *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3347.

e) L. B. Sessions, B. R. Cohen, R. B. Grubbs, *Macromolecules*, **2007**, *40*, 1926.

f) Z. Zhu, T. M. Swager *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3471.

[50] a) L. T. Cheng, W. Tam, S. R. Marder, A. E. Stiegman, G. Rikken, C. W. Spangler, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 10643.

b) M. Moroni, J. Le Moigne, S. Luzzati *Macromolecules* **1994**, *27*, 562.

c) Y. Nakano, K. Ishizuka, K. Muraoka, H. Ohtani, Y. Takayama, F. Sato *Org Lett.* **2004**, *6*, 2373.

d) Y. Takayama, T. Hanazawa, T. Andou, K. Muraoka, H. Ohtani, M. Takahashi, F. Sato *Org Lett.* **2004**, *6*, 4253.

- [51] a) L. A. Bumm, J. J. Arnold, M. T. Cygan, T. D. Dunbar, T. P. Burgin, L. Jones, D. L. Allara, J. M. Tour, P. S. Weiss, *Science* **1996**, *271*, 1705.
- b) J. M. Tour, L. Jones, D. L. Pearson, J. J. S. Lamba, T. P. Burgin, G. M. Whitesides, D. L. Allara, A. N. Parikh, S. Atre, *S. J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9529.
- c) J. S. Schumm, D. L. Pearson, J. M. Tsur, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 1360.
- [52] Kotschy András, *Fémorganikus reagensek és katalizátorok alkalmazása heterociklusos vegyületek szintézisében (MTA Doktori Értekezés)*, **2008**.
- [53] H. Chow, C. Wan, K. Low, Y. Yeung, *Y J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1910.
- [54] J. G. Rodríguez, J. Esquivias *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4831.
- [55] Z. Novák, P. Nemes, A. Kotschy *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4917.
- [56] A. T. Johnson, L. Wang, A. M. Standeven, M. Escobar, R. A. S. Chandraratna, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1321. doi:[10.1016/S0968-0896\(99\)00055-3](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(99)00055-3)
- [57] A. Nagy, Z. Novák, A. Kotschy, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4453. doi:[10.1016/J.JORGANCHEM.2004.12.036](https://doi.org/10.1016/J.JORGANCHEM.2004.12.036)
- [58] A. Carpita, L. Mannocci, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1859 and references cited therein. doi:[10.1002/EJOC.200400810](https://doi.org/10.1002/EJOC.200400810)
- [59] (a) Y. Nishihara, K. Ikegashira, K. Hirabayashi, J.-I. Ando, A. Mori, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1780. doi:[10.1021/JO991686K](https://doi.org/10.1021/JO991686K)
- (b) Y. Nishihara, M. Takemura, A. Mori, K. Osakada, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *620*, 282. doi:[10.1016/S0022-328X\(00\)00794-4](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)00794-4)
- [60] A. Lindström, L. Ripa, A. Hallberg *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2291.
- [61] A. Arcadi, S. Cacchi, S. Di Giuseppe, G. Fabrizi, F. Marinelli *Synlett* **2002**, 453.
- [62] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75* 604–637.

- [63] R. Huisgen, G. Szeimes, L. Moebius, *XXXII. Chem Ber.* **1967**, *100*, 2494–2507.
- [64] K. Henkel, F. Weygand, *Chem Ber.* **1943**, *76*, 812–818.
- [65] V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew Chem.* **2002**, *41*, 2596–2599. doi:[10.1002/1521-3773\(20020715\)41: 14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4)
- [66] Tornøe CW, C. Christensen, M. Meldal *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064. doi:[10.1021/jo011148j](https://doi.org/10.1021/jo011148j)
- [67] L. Zhang , X. Chen , P. Xue , Sun HHY, ID. Williams ,KB. Sharpless, V. Fokin , Jia G) *J Am Chem Soc*, **2005**, *127*, 15998–15999. doi:[10.1021/ja054114s](https://doi.org/10.1021/ja054114s)
- [68] H. Dehne (1994) 1,2,3-Triazole. In: Schumann E (ed) *Methoden der organischen chemie (Houben-Weyl), Vol E8d*. Thieme, Stuttgart, pp 305–405
- [69] W-Q. Fan, AR. Katritzky (1996) 1,2,3-Triazoles. In: Katritzky AR, Rees CW, Scriven EFV (eds) *Comprehensive heterocyclic chemistry II, Vol. 4. Elsevier Science*, Oxford, pp 1–126. doi:[10.1016/B978-008096518-5.00079-4](https://doi.org/10.1016/B978-008096518-5.00079-4)
- [70] D.R. Buckle , D.J. Outred, C.J.M. Rockell, H. Smith, B.A. Spicer, *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 251–254. doi:[10.1021/jm00356a025](https://doi.org/10.1021/jm00356a025)
- [71] D.R. Buckle, C.J.M. Rockell, H. Smith, B.A. Spicer, *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 2262–2267. doi:[10.1021/jm00161a022](https://doi.org/10.1021/jm00161a022)
- [72] M.J. Genin, B.A. Allwine, D.J. Anderson, M.R. Barbachyn, D.E. Emmert, S.A. Garmon, D.R. Graber, K.C. Grega, J.B. Hester, D.K. Hutchinson, J. Morris, R.J. Reischer, C.W. Ford, G.E. Zurenko, J.C. Hamel, R.D. Schaadt, D. Stapert, B.H. Yagi, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 953–970. doi:[10.1021/jm990373e](https://doi.org/10.1021/jm990373e)

- [73] K. Dabak, Ö. Sezer, A. Akar, A. Olcay, *J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 215–218. doi:[10.1016/S0223-5234\(02\)01445-9](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(02)01445-9)
- [74] R. Alvarez, S. Velázquez, A. San-Félix, S. Aquaro, E. De Clercq, C-F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M.J. Camarasa, *J Med Chem*, **1994**, *37*, 4185–4194. doi:[10.1021/jm00050a015](https://doi.org/10.1021/jm00050a015)
- [75] N. Joubert, R.F. Schinazi, L.A. Agrofoglio, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11744–11750. doi:[10.1016/j.tet.2005.09.034](https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.034)
- [76] L. Tian, Y. Sun, LiH, X. Zheng, Y. Cheng, X. Liu, B. Qian, *J Inorg Biochem*, **2005**, *99*, 1646–1652. doi:[10.1016/j.inorgbio.2005.05.506](https://doi.org/10.1016/j.inorgbio.2005.05.506)
- [77] W.S. Home, C.D. Stout, M.R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9372–9376. doi:[10.1021/ja034358h](https://doi.org/10.1021/ja034358h)
- [78] P. Wu, A.K. Feldman, A.K. Nugent, C.J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J.M.J. Fréchet, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, *Angew. Chem.*, **2004**, *43*, 3928–3932. doi:[10.1002/anie.200454078](https://doi.org/10.1002/anie.200454078)
- [79] E-H. Ryu, Y. Zhao, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1035–1037, doi:[10.1021/ol047468h](https://doi.org/10.1021/ol047468h)
- [80] K. Sivakuma, F. Xie, B.M. Cash, S. Long, H.N. Barnhill, Q. Wang, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4603–4606. doi:[10.1021/ol047955x](https://doi.org/10.1021/ol047955x)
- [81] E. Gudrinietce, N. Bruvele, A. Ievins, *Dokl Akad Nauk SSSR*, **1966**, *171*, 869–871, *Chem. Abstr.*, **1967**, *67*, 53900h
- [82] R.K. Hunnur, P.R. Latthe, B.V. Badami, *J. Chem. Res.*, **2005**, *9*, 592–594. doi:[10.3184/030823405774308907](https://doi.org/10.3184/030823405774308907)
- [83] K. Kónya, Sz. Fekete, A.Ábrahám, T. Patonay, *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 91. doi:[10.1007/S11030-012-9360-7](https://doi.org/10.1007/S11030-012-9360-7)
- [84] S. B. Patwari, M. A. Baseer, Y. B. Vibhute, S. R. Bhusare *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4893.
- [85] M. L. Malik, S. K. Grover *Indian J. Chem.* **1976**, *14B*, 513.
- [86] T. R. Seshadri, S. Varadarajan *J. Sci. Ind. Res.* **1952**, *11B*, 39.

- [87] N. Kaneniwa *Yakugaku Zasshi* **1955**, 75, 785; *Chem. Abstr.* **1956**, 50, 23961.
- [88] A. P. Nair, J. Christine *E-Journal Chem.* **2009**, 6, 303.
- [89] F. B. LaForge *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 3040.
- [90] J. Auerbach, S. M. Weinreb *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1974**, 142, 298.
- [91] A. Arcadi, S. Cacchi, M. Del Rosario, G. Fabrizi, F. Marinelli *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9280.
- [92] C. Ramesh; N. Ravindranath; B. Das, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7101-7103.
- [93] G. W. Breton *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8952.
- [94] T. Nishiguchi, C. Kamio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 707.
- [95] T.-P. Loh, X.-R. Li *Tetrahedron* **1999**, 55, 10789.
- [96] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. M. Kumar, C. V. S. R. Murthy *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 89.
- [97] W. G. Dauben, J. M. Cogen, V. Behar, V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3241.
- [98] J. M. Adams, S. Dyer, K. Martin, W. A. Matear, R. W. McCabe *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 761.
- [99] J. P. Deville, V. Bahar *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4097.
- [100] B. Kamthong, A. J. Robertson *J. Chem. Soc.* **1939**, 925.
- [101] J. DeGraw, W. A. Bonner *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3917.
- [102] M. Csékei, Z. Novák, G. Tímári, A. Kotschy *Arkivoc* **2004** (vii), 285.
- [103] J.-H. Li *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2053.
- [104] D. Villemin, D. Goussu *Heterocycles*, **1989**, 29, 1255.
- [105] V. H. Deshpande, A. D. Pendse, R. Pendse *Indian J. Chem.* **1977**, 15B, 205.
- [106] A. Saraswathy, K. Balakrishna, R. Bhima Rao, T. Allirani, A. Patra,

- R. Pichal *Fitoterapia* **1998**, *69*, 463.
- [107] Y.-W. Sheu, L.-C. Chiang, I.-S. Chen, Y.-C. Chen, I.-L. Tsai *Planta Med.* **2005**, *71*, 1165.
- [108] M. I. Ali, Z. Ahmed, A. F. K. Wafflo, M. S. Ali *Nat. Prod. Commun.* **2010**, *5*, 889.
- [109] S. S. Chibber, S. K. Dutt *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1460.
- [110] T. Nikaido, T. Ohmoto, U. Sankawa, T. Tomimori, Y. Miyaichi, Y. Imoto *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 654.
- [111] A. Mondon, H. Callsen, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2005.
- [112] B. Cornils, W. A. Herrmann, *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, 2nd ed., Wiley-VCH: Weinheim, **2002**
- [113] J. Rajaram, A. P. S. Narula, H. P. S. Chawla, Sukh Dev *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2315.
- [114] S. Chandrasekhar, Ch. Narsihmulu, G. Chandrashekar, T. Shyamsunder *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2421.
- [115] W. Huang, S. P. Pulaski, J. Meinwald *J. Org. Chem.* **1982**, *48*, 2270.
- [116] K.-K. Chan, N. Cohen, J. P. Noble, A. C. Specian, G. Saucy *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3497.
- [117] J. A. Marshall, X.-J. Wang *J. Org. Chem.* **1991**, *57*, 1242.
- [118] J. G. Ulan, E. Kuo, W. F. Maier *J. Org. Chem.* **1986**, *52*, 3126.
- [119] D. J. Cram, N. L. Allinger *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2518.
- [120] H. H. Horváth, F. Joó *React. Kinet. Catal. Lett.* **2005**, *85*, 355.
- [121] a, Horváth Henrietta, *Doktori értekezés*, **2009**.
- b, B. Cornils, W. A. Herrmann, *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, 2nd ed., Wiley-VCH: Weinheim, **2002**
- [122] N. J. Reddy, M. Bokadia, T. Sharma, J. A. Donnelly, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 638. doi:[10.1021/JO00316A034](https://doi.org/10.1021/JO00316A034)
- [123] T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164.

[124] a) S. R. Landor, P. D. Landor, Z. T. Fonum, G. W. B. Mpango *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1979**, 2289.

b) N. Kakusawa, K. Yamauchi, J. Kurita *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2956.

[125] T. Patonay, I. Pazurik, A. Ábrahám *Aust. J. Chem.* **2013**, 66, 646–654