

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

5-Hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon Sonogashira-reakciói

Cseresnyés Dóra

vegyésszmérnök BSc

Témavezető: dr. Kónya Krisztina

egyetemi adjunktus

Lezárás dátuma:

2014. május 16.

Debreceni Egyetem, TTK, Szerves Kémiai Tanszék

2014.

Köszönetnyilvánítás

Hálával és köszönettel tartozom témavezetőmnek, **dr. Kónya Krisztina** egyetemi adjunktusnak, aki mindvégig segítette és irányította munkámat. Hozzá mindig bizalommal fordulhattam kérdéseimmel, szakmai tanácsaival előrehaladásomat fáradhatatlanul támogatta.

Szeretném köszönetemet kifejezni **Dr. Patonay Tamás** tanszékvezető egyetemi tanárnak, aki lehetővé tette kutatómunkám elvégzését, és bölcs útmutatásaival hozzájárult eredményes munkámhoz és a dolgozatom elkészüléséhez.

Köszönettel tartozom **Rimán Éva** technikusnak, aki mindig készségesen segített, hogy a laboratóriumban folyó munkám gördülékenyen történjen.

Köszönöm **dr. Kiss Attilának** és **dr. Kónya-Ábrahám Anitának**, akik az MS és infravörös spektrumok felvételében voltak segítségemre. Emellett köszönöm az **E407-es** és **E408-as** labor azon dolgozóinak, akik az NMR mérésekben és a spektrumok kiértékelésében nyújtottak segítséget.

Továbbá köszönöm a **kutatócsoportunk** minden egyes tagjának a támogatást és a segítséget.

Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás	2
Tartalomjegyzék	3
1. Bevezetés	4
1.1. Témaválasztás indoklása és célkitűzések	4
2. Irodalmi előzmények.....	5
2.1. A Sonogashira-reakció mechanizmusa.....	6
2.2. Sonogashira-reakció katalizátorai.....	7
2.3. Alkalmazott amin bázisok	8
2.4. Oldószer.....	8
3. Sonogashira-reakció alkalmazása és biológiai hatások	9
4. Saját vizsgálatok.....	11
4.1 Kiindulási anyag (5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon, 24) előállítása	11
4.1.1. 4',6'-Dimetoxi-2'-hidroxiacetofenon (18) előállítása	11
4.1.2. 4',6'-Dimetoxi-2'-hidroxikalkon (20) előállítása	11
4.1.3. 5,7-Dimetoxiflavon (21) előállítása.....	12
4.1.4. 5-Hidroxi-7-metoxiflavon (22) előállítása.....	13
4.1.5. 5-Hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) előállítása.....	13
4.1.6. Alternatív út a 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) előállítására.....	15
4.2. 5-Hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) Sonogashira-reakciói	15
4.2.1. Kapcsolás etinil-trimetilszilánnal (25).....	16
4.2.2. Kapcsolás fenilacetilénnel (26).....	17
4.2.3. Kapcsolás 4- <i>terc</i> -butilfenilacetilénnel (27)	19
4.2.4. Kapcsolás 3-fenilprop-1-innel (28).....	20
4.2.5. Kapcsolás 2-metilbut-3-in-2-ollal (29).....	21
5. Összefoglalás	23
6. Summary	24
7. Kísérleti rész	25
8. Irodalomjegyzék	36

1. Bevezetés

1.1. Témaválasztás indoklása és célkitűzések

Kutatócsoportunk régóta foglalkozik oxigén-tartalmú heterociklusos vegyületek, kiemelten kromanonok, kromonok, kumarinok és flavonok Heck-Mizoroki-, Buchwald-Hartwig- és Sonogashira-reakcióival.

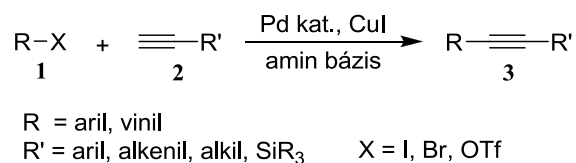
Korábban kutatócsoportunkban a metoxi-metil csoporttal védett 7-benziloxi-8-brómkromon palládium katalizált keresztkapcsolási reakcióit már vizsgálták, Heck-körülmények között sikerült terméket izolálni [1]. További kutatótársak a bróm jódra cserélésével és védőcsoport váltás után a reaktivitás növekedését tapasztalták. Ezek az eredmények még nem kerültek publikálásra.

Az A- és B-gyűrűben szubsztituált brómkromonok Sonogashira-reakcióinak kiterjesztését 5-brómkromonokra, valamint 3- és 6-brómflavonokra is vizsgálták. A reakció optimalizálásához 3-brómkromont és fenilacetilént használtak. A legmegfelelőbb körülménynek 2,5 mol % $\text{Pd(PPh}_3)_4$ katalizátor, 1,5 mol % CuI segédkatalizátor, illetve trietil-amin mint oldószer és egyben bázis használata bizonyult [2].

Munkám céljául tűztük ki az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon Sonogashira-reakcióinak tanulmányozását és a reakció optimalizálását. A kiindulási anyag előállítását követően a kapcsolásokat aromás és alifás terminális alkinekkel terveztük.

2. Irodalmi előzmények

Napjainkban a palládium-katalizált reakciók széles körben elterjedtek a szerves kémiai szintézisekben. Az alkin keresztkapcsolások területén ez minősül az egyik legjelentősebb területnek. 1975-ben Cassar [3] és Heck [4] csoportjai egymástól függetlenül bemutatták, hogy az aril- és vinil-halogenidek palládium-komplex és bázis segítségével keresztkapcsolási reakciókba hozhatóak terminális acetilénekkel. Sonogashira és Hagihara [5] még ugyanebben az évben bemutatta ugyanezen reakció enyhébb körülményét: a palládium mellett CuI katalizátort használtak, valamint oldószerként/reagensként amin bázist. Ez hasonló a szintén palládium-katalizált Stephens-Castro kapcsoláshoz [6], ahol 12 évvel korábban ilyen típusú kapcsolási reakciót hajtottak végre robbanékony alkinil-réz fémorganikus vegyületekkel.

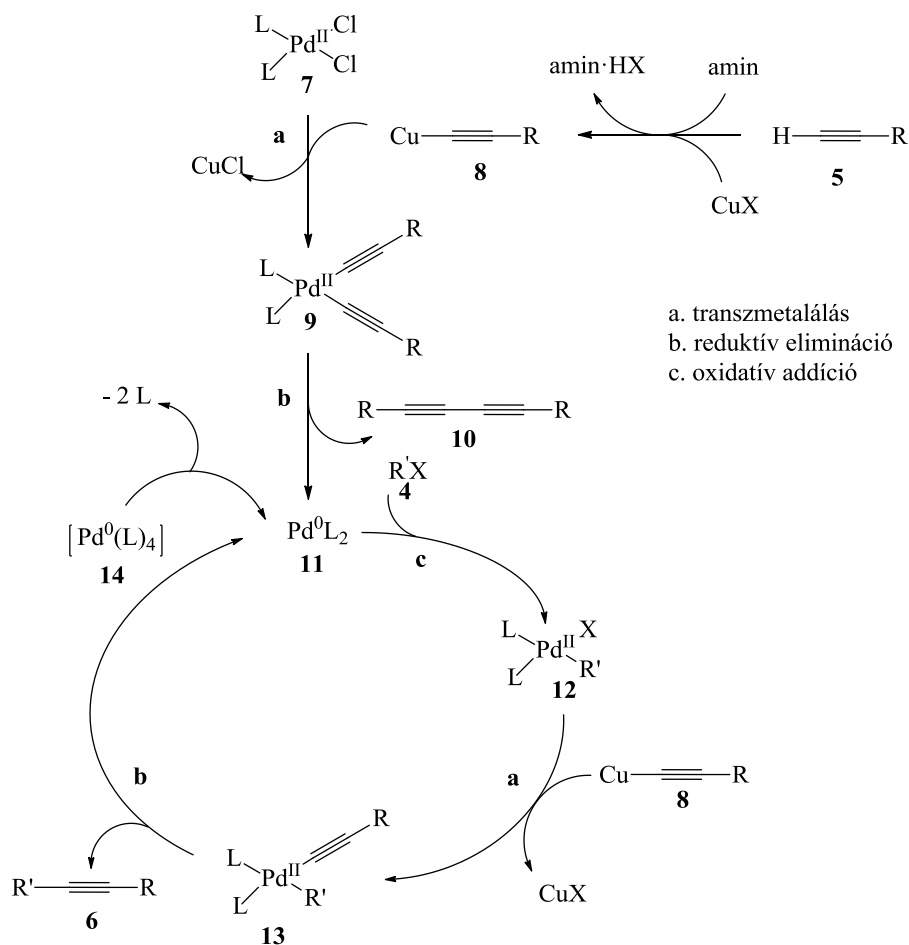


1. ábra: A Sonogashira-reakció

A Sonogashira-reakció terminális alkinek (2) kapcsolását teszi lehetővé aril-, vagy vinil-halogenidekkel (1) (1. ábra) [5]. A Sonogashira-reakció – a szükséges enyhe körülményeknek és annak köszönhetően, hogy jól tolerálja a funkciós csoportok széles körét - napjaink egyik leggyakrabban használt alkin keresztkapcsolási módszere. Nemcsak N-heterociklusok körében alkalmazzák sikeresen, de az O-heterociklusok területén is értékes eredményeket értek el [2]. 1998-ban Tsukayama és társai eredményesen kapcsolták az 5,7,4'-tribenziloxi-8-jódflavont 2-metil-3-butin-2-ollal PdCl₂ és CuI jelenlétében [7]. Hasonló módszert 6-jódflavonokon is sikerrel használtak [8a-d]. Johnson és munkatársai kromanonokat kapcsoltak ilyen körülmények között [9]. 2001-ben a Sonogashira-kapcsolást 3-bromokumarinra és fenilacetilénre alkalmazták és kiváló hozamot értek el [10]. 2003-ban Pal, Yeleswarapu és társai 3-jódflavont négy terminális alkinnel kapcsoltak Pd(PPh₃)₂Cl₂ és CuI katalizátor jelenlétében, S-prolinol bázist alkalmazva. A 3-as helyzetben szubsztituált alkinilflavonok kitermelése 52-81% között mozgott [11a-b]. A 6- és 7-jódflavonok alkinilezését is végrehajtották 3-hidroxi-3-metilbut-1-in és 3-metilbut-3-én-1-in reagensekkel [12].

2.1. A Sonogashira-reakció mechanizmusa

A Sonogashira-reakcióhoz jellemzően 2-5 mol % palládium-katalizátort használunk fel, nagyjából kétszeres mennyiségű CuI katalizátor jelenlétében. Sok esetben a reakció CuI katalizátor nélkül is lejátszódik. Palládium-katalizátorok közül leggyakoribb a $[\text{Pd}(\text{II})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ és $[\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4]$ felhasználása. A katalitikus ciklusban az aktív katalitikus komplex a **11** $[\text{Pd}(0)\text{L}_2]$ vegyület [5], habár új eredmények már az anionos $[\text{Pd}(0)\text{L}_2\text{X}]^-$ komplexre utalnak [13] (**2. ábra**). A **11** Pd(0) komplex a $[\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4]$ -ban (**14**) lévő két PPh_3 ligandum disszociációjából keletkezik a katalitikus ciklusban. Ez egy másik úton is képződhet a **7** Pd(II) komplexből. Ekkor a terminális alkin és az amin bázis, valamint a CuI reakciójából alakul ki az réz-alkinid, majd transzmetalálódási folyamatot követően dialkinil-palládium komplex (**9**) jön létre. Ezt követően redukzív eliminációval nyerjük a $[\text{Pd}(0)\text{L}_2]$ (**11**) komplexet.



2. ábra: A Sonogashira-reakció mechanizmusa

A katalitikus ciklusban a **11** komplexből és az aril/vinil-halogenidből oxidatív addícióval a Pd(II) komplex (**12**) alakul ki, amely az alkinil-réz (**8**) vegyülettel transzmetalálás során a **13** Pd(II) komplexet eredményezi. Az ezt követő redukzív elimináció

szolgáltatja a **6** keresztkapcsolt alkint és a következő katalitikus ciklushoz szükséges $[\text{Pd}(0)\text{L}_2]$ (**11**) komplexet.

A Sonogashira-reakciók egy jellemző mellékterméke a **10** Hay- vagy Glaser-termék. Ennek az **10** 1,3-butadiin származéknak a képződését az **8** réz-alkinid vegyület és a PdCl_2L_2 (**7**) reakciójával értelmezhetjük, amikor két **8** vegyület lép a $\text{Pd}(\text{II})$ koordinációs szférájába a **9** komplexet képezve. Az oxigén kiszorításával és inert környezet alkalmazásával a **10** 1,3-butadiin mennyisége minimálisra csökkenthető, illetve $\text{Pd}(0)\text{L}_4$ komplex alkalmazásával képződése elkerülhető [14]. Amennyiben az oxigén kiszorítása nem sikerül, úgy az ún. Glaser-termék keletkezése jelentős mennyiségű, mivel a Glaser-reakció körülményei nagyon hasonlóak a Sonogashira-reakcióhoz: réz katalizátor és bázis szükséges mindkettőhöz egyaránt szükséges [15].

2.2. Sonogashira-reakció katalizátorai

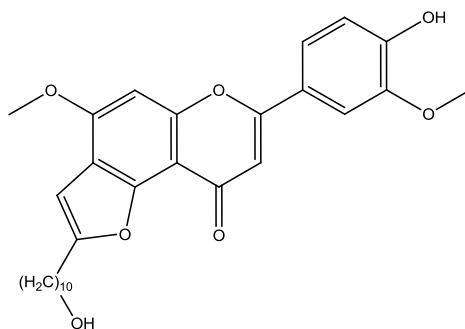
Általánosságban elmondható, hogy két palládium-katalizátor, a $[\text{Pd}(\text{II})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ és a $[\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4]$ használata a legelterjedtebb. Ezen katalizátorok a reakciókban kevés különbséget mutatnak, habár megállapítható, hogy a kitermelés kicsivel magasabb a $[\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4]$ alkalmazásával. Ennek előnye, hogy elkerüli a redukatív eliminációs lépésben lejátszódó 1,3-butadiin-származék keletkezését, így csak csekély mennyiségű Glaser-termék keletkezik. A $[\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4]$ hátránya, hogy érzékeny a levegőre, emiatt inert körülmények közötti munkavégzést igényel, valamint $0\text{ }^\circ\text{C}$ alatt tárolandó. Éppen ezért fontos, hogy csak frissen készített, vagy még aktív $[\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4]$ -t használjunk, mivel a már megbarnult katalizátor reaktivitása alacsonyabb [16]. Ezzel szemben a $[\text{Pd}(\text{II})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ levegőn jóval stabilabb és jobban viseli a $0\text{ }^\circ\text{C}$ feletti hőmérsékletet is, valamint olcsóbban beszerezhető, viszont használatakor mindig keletkezik dimer származék [14]. Sonogashira-reakcióknál szintén gyakran használt katalizátor a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Tárolás során nem igényel inert körülményeket, de ebben az esetben a PPh_3 ligandum hozzáadása nem hagyható el a jobb keresztkapcsolás eléréséhez [17].

2.3. Alkalmazott amin bázisok

Az amin bázis a Sonogashira-reakció lényeges eleme. Leggyakrabban trietil-amint, dietil-amint és izopropil-amint használnak, melyek a legtöbb körülmény között jó eredményeket mutatnak. Esetenként a reakciókban erősebb bázisok (piperidin, pirrolidin) is előfordulnak, és jelentős hozamnövekedést mutatnak [18]. Az erősebb bázis használatával akár a CuI katalizátor is elhagyható [19]. A reakciókhoz szervetlen bázisok is alkalmazhatók, például kálium-hidroxid, cézium-karbonát, nátriumhidrogén-karbonát, kálium-acetát. Ezekben az esetekben különböző apróitikus poláros oldószer (dimetilformamid, dimetil-szulfoxid, acetonitril) vagy próitikus poláros oldószer (metil-alkohol) is használatosak.

2.4. Oldószer

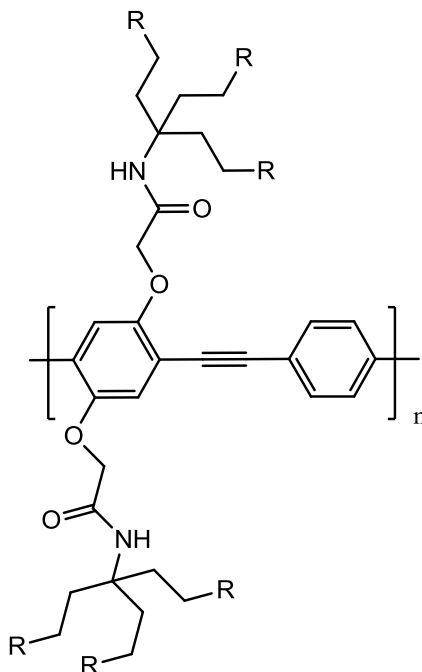
Oldószerként általában az amin bázis funkcionál. Néhány esetben az amin mellett tetrahidrofurán oldószer is használható, amivel növelhető a kitermelés, és kíméletesebbek a reakciókörülmények. Egyes esetekben a tetrahidrofurán mellett aprotikus poláros oldószer (például dimetilformamid, N-metil-2-pirrolidin) és apoláros oldószer (például toluol, benzol) is alkalmazhatók, amelyekkel csökkenhet a reakcióidő és magasabb lehet a hozam [20].



15d

4. ábra: Coower és munkatársai által előállított **15d** furo[2,3-*f*]kromenon származék

Az alkin keresztkapcsolás olyan konjugált anyagok előállítására is alkalmas, amelyek használata lehetséges az elektron vagy foton átmenettel járó eszközökben. Mivel a fenilacetilén és poliin oligomerek konjugációja kiterjedt, ezek a vegyületek gyakran szerves félvezetőként viselkednek [22]. A **16** polimer szenzort Sonogashira-keresztkapcsolási reakcióban izolálták, és az előbb említett célra alkalmazzák [23].



16

R=NH-Boc, NH₃Cl

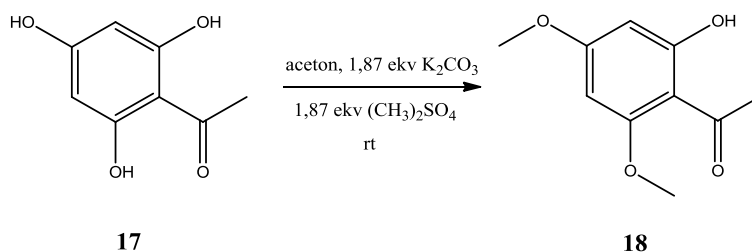
5. ábra: Poli(fenilénetinilén) (PPE) szenzor (**16**)

4. Saját vizsgálatok

4.1 Kiindulási anyag (5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon, 24) előállítása

A kiindulási anyagot öt lépésen keresztül állítottuk elő a kutatócsoportban korábban kidolgozott módszer alapján.

4.1.1. 4',6'-Dimetoxi-2'-hidroxiacetofenon (18) előállítása



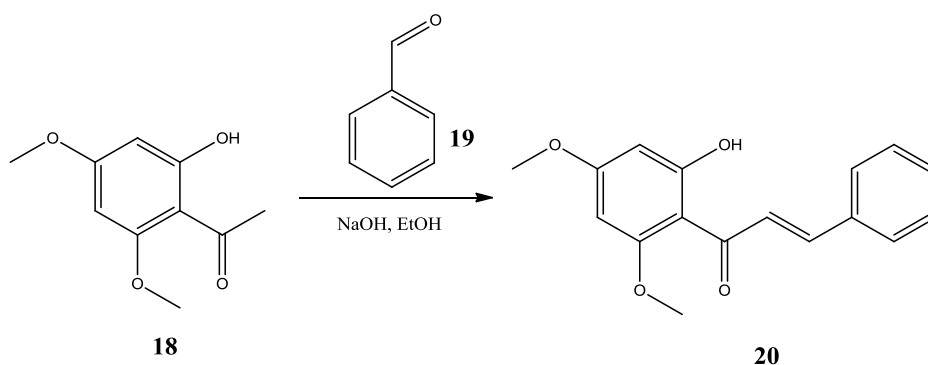
6. ábra: 4',6'-Dimetoxi-2'-hidroxiacetofenon (18) előállítása

Idő (perc)	Hozam (%)
45	74
120	83

1. táblázat: 4',6'-Dimetoxi-2'-hidroxiacetofenon (18) előállítása

Elsőként 4',6'-dimetoxi-2'-hidroxiacetofenont (18) állítottunk elő floreoacetofenonból (17) kálium-karbonát, dimetil-szulfát és acetone jelenlétében. Az O-alkilezés szobahőmérsékleten 45 perc alatt ment végbe. A feldolgozáshoz jeges vízre öntöttük és a kivált anyagot szűrtük, majd hexánnal mostuk. Így jó hozammal kaptuk a 18 vegyületet (74 %). Amennyiben a reakcióidőt 2 órára növeltük a hozam már 83 % volt. A termék azonosítását standard alapján végeztük.

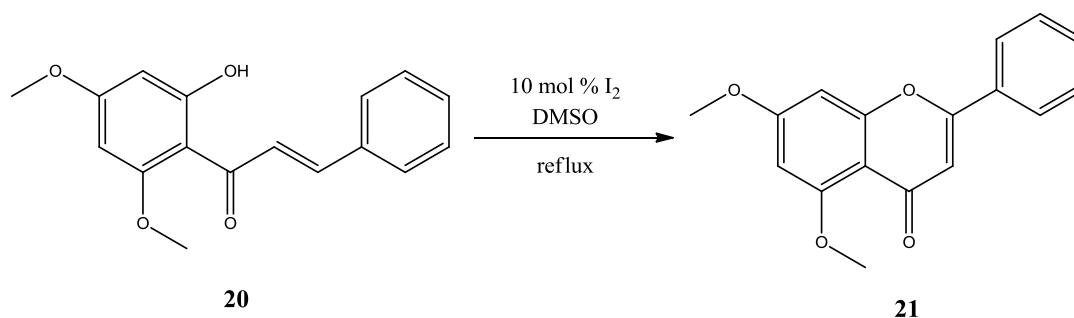
4.1.2. 4',6'-Dimetoxi-2'-hidroxikalkon (20) előállítása



7. ábra: 4',6'-Dimetoxi-2'-hidroxikalkon (20) előállítása

A 4',6'-dimetoxi-2'-hidroxiacetofenonból (**18**) Claisen-Schmidt kondenzációval 4',6'-dimetoxi-2'-hidroxiakalkont (**20**) készítettünk. A 4',6'-dimetoxi-2'-hidroxiacetofenont (**18**) etanolban feloldottuk és hozzáadtunk 50%-os nátrium-hidroxidot, végül benzaldehidet (**19**). A reakció két nap alatt szobahőmérsékleten végbement a vékonyréteg kromatográfia alapján. Ezután 10%-os sósavval dörzsmozsárban eldörzsöltük, a narancssárga kristályos anyagot szűrtük, vízzel semlegesre mostuk. Metanolos átkristályosítás után jó hozammal (66 %) sikerült izolálni a kívánt terméket. A termék azonosítását standard alapján végeztük.

4.1.3. 5,7-Dimetoxiflavon (**21**) előállítása



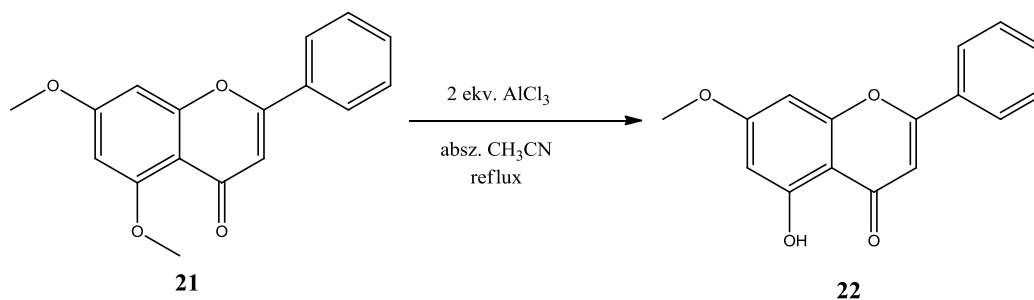
8. ábra: 5,7-Dimetoxiflavon (**21**) előállítása

Idő (perc)	Hozam (%)
180	36
60	40
20	81

2. táblázat: 5,7-Dimetoxiflavon (**21**) előállítása

Az 5,7-dimetoxiflavon (**21**) előállítása a **20** kalkonból történt oxidatív gyűrűzárási reakcióval. A 4',6'-dimetoxi-2'-hidroxiakalkont (**20**) feloldottuk dimetil-szulfidban, majd bemértünk 10 mol % jódot. 3 órán keresztül melegítettük, reflux hőmérsékleten. A reakció lejátszódása után 1%-os nátrium-tioszulfát oldatra öntöttük, szűrtük, vízzel mostuk. Mivel nem volt tiszta, ezért átkristályosítottuk hexán és acetone 5:4 elegyéből. Mivel így a hozam viszonylag alacsony volt (36 %), ezért csökkentettük a reakcióidőt, mert feltételeztük, hogy a gyűrűzáráshoz szükséges magas hőmérsékleten a termék elbomlik. Először 1 órára, majd 20 percre csökkentettük az időt és így már magasabb hozamot értünk el (81 %). Mivel a termék még tartalmazott egy kevés szennyeződést, ezért átkristályosításra minden esetben szükségünk volt, itt hexán-aceton 1:1 elegyeket használtunk. Az eredmények a **2. táblázatban** láthatók, a termékek azonosítását standard alapján végeztük.

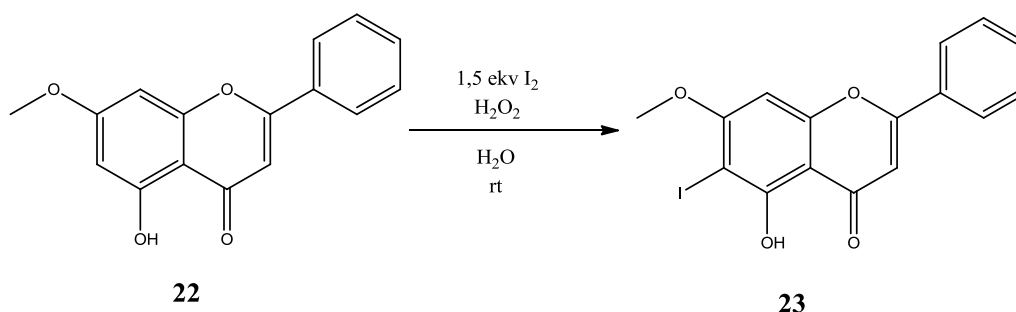
4.1.4. 5-Hidroxi-7-metoxiflavon (22) előállítása



9. ábra: 5-Hidroxi-7-metoxiflavon (22) előállítása

A **21** dimetoxiflavon 5-os helyzetű metoxi csoportját hidroxil csoporttá alakítottuk. Ehhez a 5,7-dimetoxiflavont (**21**) acetonitrilben feloldottunk, hozzáadtunk 2 ekvivalensnyi alumínium-kloridot, majd 100 °C-on, 24 óráig kevertettük. Szobahőmérsékletre hűlés után tömény sósavval savanyítottuk, és 15 percig kevertettük. Az elegyet ezután vízre öntöttük, a kivált anyagot szűrtük, vízzel és hexánnal mostuk. Jó hozammal kaptuk a terméket (75 %). Néhány esetben azonban szűréskor a szűrendő anyag a szűrőt eltömítette, lassan volt szűrhető, sőt olyan is előfordult, amikor a kiváló anyag egyáltalán nem volt szűrhető. Ilyen esetekben nátrium-klorid sót adtunk hozzá és hétvégére hűtőbe tettük. Azonban változatlanul nem volt szűrhető, ezért diklór-metánnal extraháltuk, végül átkristályosítottuk hexán-aceton 2:3 elegyből. Ebben az esetben a hozam is lényegesen csökkent (39 %). A termék azonosítását itt is standard alapján végeztük.

4.1.5. 5-Hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) előállítása



10. ábra: 5-Hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) előállítása

A jódozási reakcióhoz a 5-hidroxi-7-metoxiflavont (**22**) és 1,5 ekvivalensnyi jódot feloldottunk dioxánban, majd kevertetés közben adtunk hozzá desztillált vizet, majd 3 ekvivalensnyi 30 %-os hidrogén-peroxid oldatot. 40 °C-on 4 óráig kevertettük a reakcióelegyet, majd szobahőmérsékleten további 12 órát. Ezután 5 %-os nátrium-tioszulfát

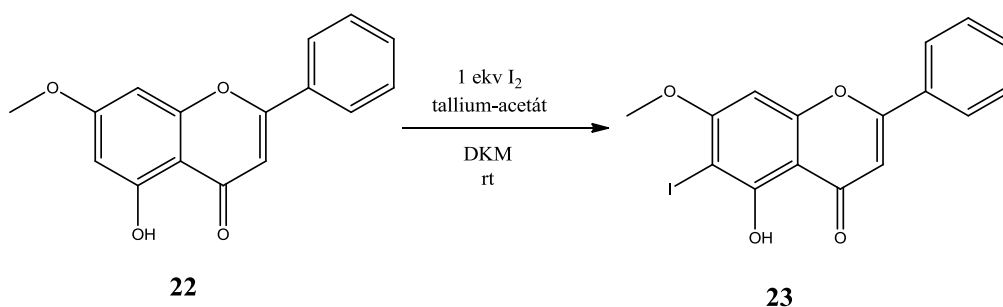
oldatra öntöttük, szűrtük, vízzel és hexánnal mostuk. Mivel maradt benne egy kevés kiindulási anyag, ezért oszlopkromatográfiával tisztítottuk, toluolt használva eluensként. Így a terméket 64 %-os hozammal izoláltuk. A reakció ismétléskor szobahőmérsékleten 24 óráig kevertettük a reakcióelegyet, amely már oszlopkromatográfiás tisztítást nem igényelt, a terméket jó (78 %) hozammal kaptuk.

Mivel a hozam a várt kiválóval szemben több esetben alulmaradt, ezért további változtatásokkal kísérleteztünk. A vizet elhagyva 1-1,5 óra alatt végbement a reakció, a nyersterméket átkristályosítottuk (eluens: metanol:aceton:acetonitril = 1:1:0,5). Így már valóban kiváló hozamokat mutathattunk fel (91 %) (3. táblázat).

Idő (óra)	Hőmérséklet	Oldószer	Hozam (%)
16	4 h 40 °C + 12 h rt	H ₂ O / dioxán	64
24	rt	H ₂ O / dioxán	86
			91
			56
			76
1	rt	dioxán	91
1,5	rt	dioxán	83
24	rt	dioxán	85
			31

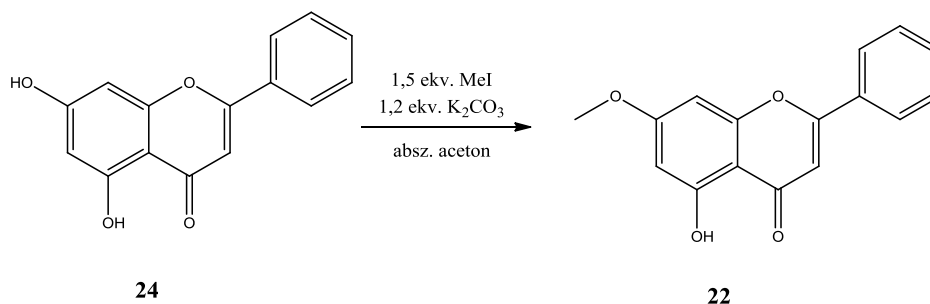
3. táblázat: 5-Hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) előállítása

A jódozást más módon is végrehajtottuk, a kutatócsoportunkban már korábban alkalmazott tallium(III)-acetáttal. Az 5-hidroxi-7-metoxiflavont (22) diklór-metánban feloldottunk, majd hozzáadtunk 1 ekvivalens tallium-acetátot. Ezt követően 1 ekvivalens jódot oldottunk diklór-metánban és 1 óra alatt folyamatos kevertetés mellett becepegtettük. Azonnal szilárd anyag kiválását tapasztaltuk, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 óráig kevertettük. A reakció lejátszódásakor a reakcióelegyet Celiten szűrtük. A termék izolálásához adszorptív szűrésre volt szükségünk (eluens: DKM:aceton = 10:1). A hozam jónak bizonyult (62 %), de nem múlta felül az előző módszert.



11. ábra: 5-Hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) előállítása tallium-acetát jelenlétében

4.1.6. Alternatív út a 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) előállítására



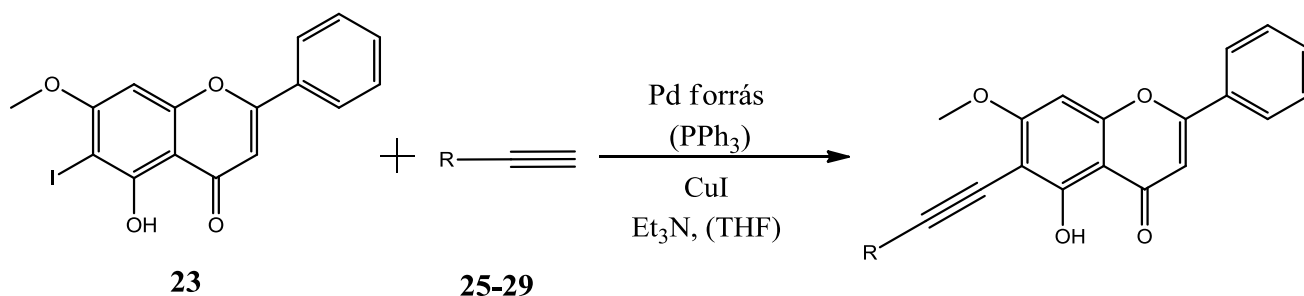
12. ábra: Alternatív út a 5-hidroxi-7-metoxiflavon (22) előállítására

Mivel az öt lépés végére az összhozam még annak ellenére is alacsonynak bizonyult, hogy az egyes lépésekben többnyire jó hozamokat értünk el, ezért kipróbáltunk egy alternatív utat a 5-hidroxi-7-metoxiflavon (22) szintézisére.

Krizinből (24) kiindulva, mely kereskedelmi forgalomban kapható, a 21 dimetil származék előállítása szükségtelenné válik, és így a demetilizálás is elhagyható. A krizin (24) egy lépésben a 22 metoxiflavonná alakítható metil-jodiddal, kálium-karbonát jelenlétében (12. ábra). Kiváló hozammal (98 %) izoláltuk a jódózashoz (10. ábra) szükséges kiindulási anyagot.

4.2. 5-Hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) Sonogashira-reakciói

A kiindulási anyag szintézise után megkezdtuk a keresztkapcsolási reakciókat. Habár kutatócsoportunk korábbi tapasztalatai alapján a 7-hidroxi-8-jódflavon esetében azt figyeltük meg, hogy a szabad hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek esetében a kapcsolások korlátozottan mennek végbe, megpróbálkoztunk a 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) keresztkapcsolásával terminális alkinekkal: etinil-trimetilszilánnal (25), fenilacetilénnel (26), 4-*terc*-butilfenilacetilénnel (27), 3-fenilprop-1-innel (28) és 2-metil-but-3-in-2-ollal (29) (4. táblázat).

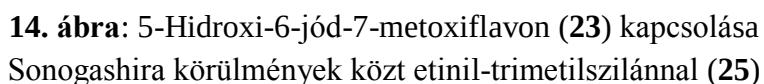


Ssz.	25	26	27	28	29
R	SiMe ₃	Ph	4- <i>t</i> BuC ₆ H ₄	Bn	CMe ₂ OH

Pd forrás: Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(1,1-bisz(difenilfoszfin)-ferrocen)Cl₂

13. ábra: 5-Hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) Sonogashira-reakciói

4.2.1. Kapcsolás etinil-trimetilszilánnal (25)



16

SSz.	Módszer	Pd kat. (mol %)	PPh ₃ (mol %)	CuI (mol %)	Bázis	Oldószer	Idő (óra)	Hőmérséklet	Hozam (%)
1.	A	Pd(dppf)Cl ₂ * 10 %	-	10	Et ₃ N	THF	50	8 h reflux + 15 h rt + 27 h reflux	-
2.	B	Pd(OAc) ₂ 10 %	-	10	Et ₃ N	THF	72	reflux	-
3.	C	Pd(OAc) ₂ 10 %	10	10	Et ₃ N	THF	31	8 h reflux + 15 h rt + 8 h reflux	22
4.	D	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 10 %	-	10	Et ₂ NH	THF	48	rt	keverék
5.	D	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 10 %	-	10	Et ₃ N	THF	3,5	reflux	52
6.	D	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 10 %	-	10	Et ₃ N	THF	6	reflux	66
7.	D'	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 10 %	-	10	Et ₃ N	acetonitril	24	rt	keverék

*dppf: 1,1-bisz(difenilfoszfin)-ferrocen-kloropalládium(II)

4. táblázat: Az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) kapcsolása
etinil-trimetilszilánnal (25) különböző körülmények közt

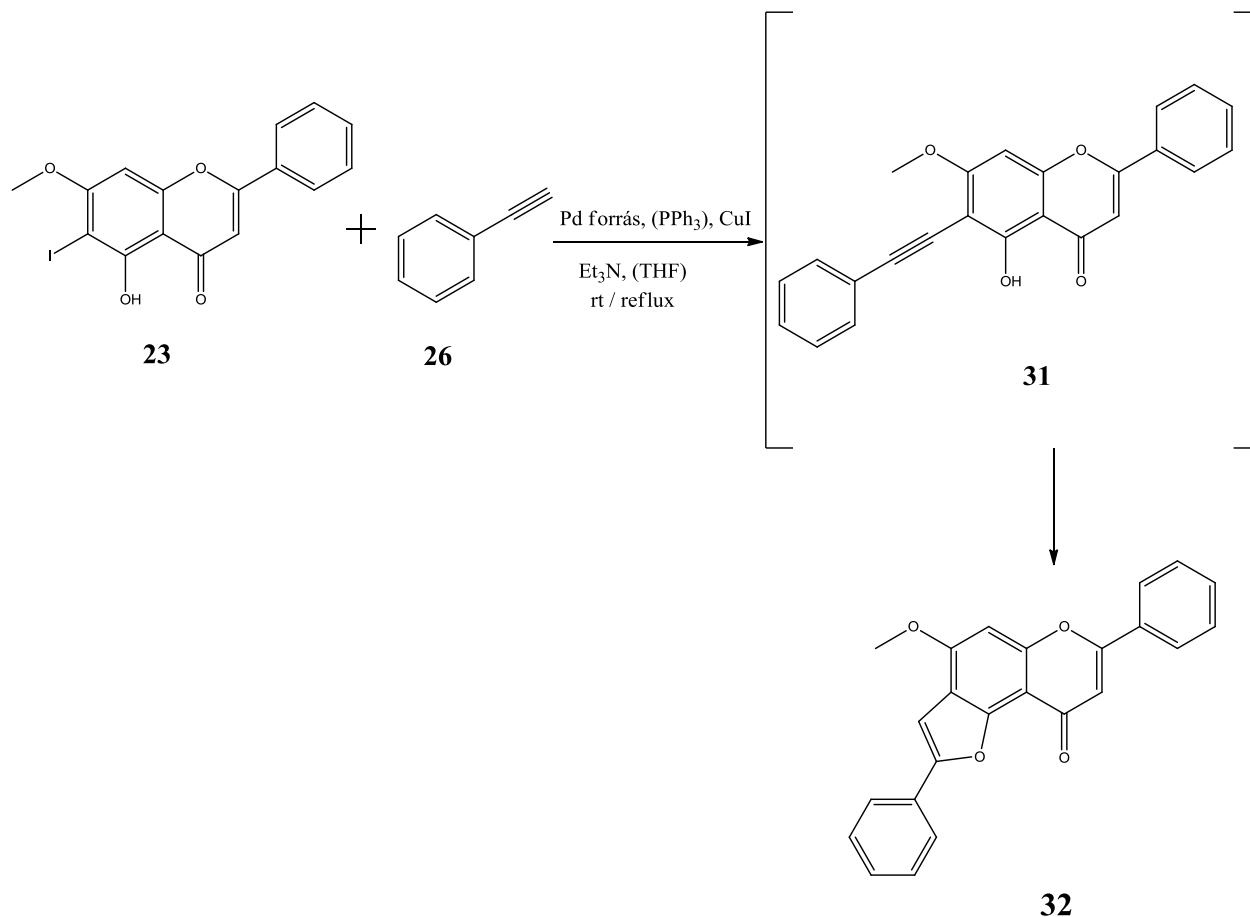
A reakcióban keletkező keverékek elválasztása nem volt egyszerű, mivel kromatográfiásan nagyon közel álltak egymáshoz a keletkező anyagok. Két alkalommal, a 4. és 7. esetben többszöri próbálkozás után sem sikerült az izolálás.

4.2.2. Kapcsolás fenilacetilénnel (26)

Fenilacetilénnel (26) történő kapcsolat során a 3. esetben (5. táblázat) alkalmazott Pd(PPh₃)₄ katalizátor és 20 mol % CuI alkalmazásával a reakció 3 óra alatt lejáródott. ¹H-NMR, ¹³C-NMR és IR mérések alapján azt tapasztaltuk, hogy a reakció közben gyűrűzárás is történt, így egy 32 furo[2,3-f]kromen-9-on származékhoz jutottunk. Ezt abból állapítottuk meg, hogy a J-modulált ¹³C-NMR spektrumban egy jelet találtunk 93.6 ppm-nél, melynek polaritása pozitív volt. Továbbá 151.0 ppm-nél egy negatív polaritású jel volt a spektrumban, azaz az alkinekre jellemző spektrumtól jelentősen eltért. Ezen túl az IR spektrumban a hármas kötésre jellemző ~ 2200 cm⁻¹ tartományban sem találtunk jelet, ami szintén a hármas kötés hiányára utal.

Ehhez hasonló jelenséget a kutatócsoportunk korábbi kísérleteiben már tapasztaltunk: 2-szubsztituált (fenil-etinil)kromon származékoknál reflux hőmérsékleten, trietil-aminban és

esetenként réz jelenléte nélkül is hasonló gyűrűzáródási reakció zajlódott le. Ugyanezt a jelenséget tapasztaltuk a 4. esetben is.



15. ábra: Az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) kapcsolása fenilacetilénnel (26) és intramolekuláris gyűrűzárás terméke

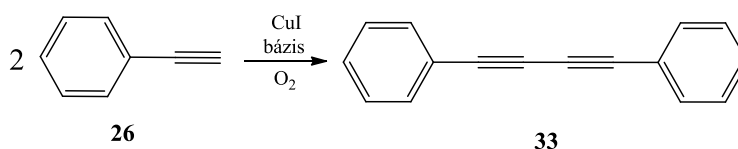
Ssz.	Módszer	26 (ekv.)	Pd kat. (mol %)	PPh3 (mol %)	CuI (mol %)	Bázis/ oldószer	Idő (óra)	Hőmérséklet	Hozam (%)
1.	C	1,5	Pd(OAc) ₂ 10 %	10 %	10 %	Et ₃ N	24	reflux	- #
2.	C	1,5	Pd(OAc) ₂ 10 %	10 %	10 %	Et ₃ N	24	rt	- ##
3.	E	2	Pd(PPh ₃) ₄ 15 %	-	20 %	Et ₃ N	3	reflux	34
4.	D	3,5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 10 %	-	10 %	Et ₃ N és THF	4	reflux	8

csak a Glaser-termék keletkezett (27 %)

csak a Glaser-termék keletkezett (25 %)

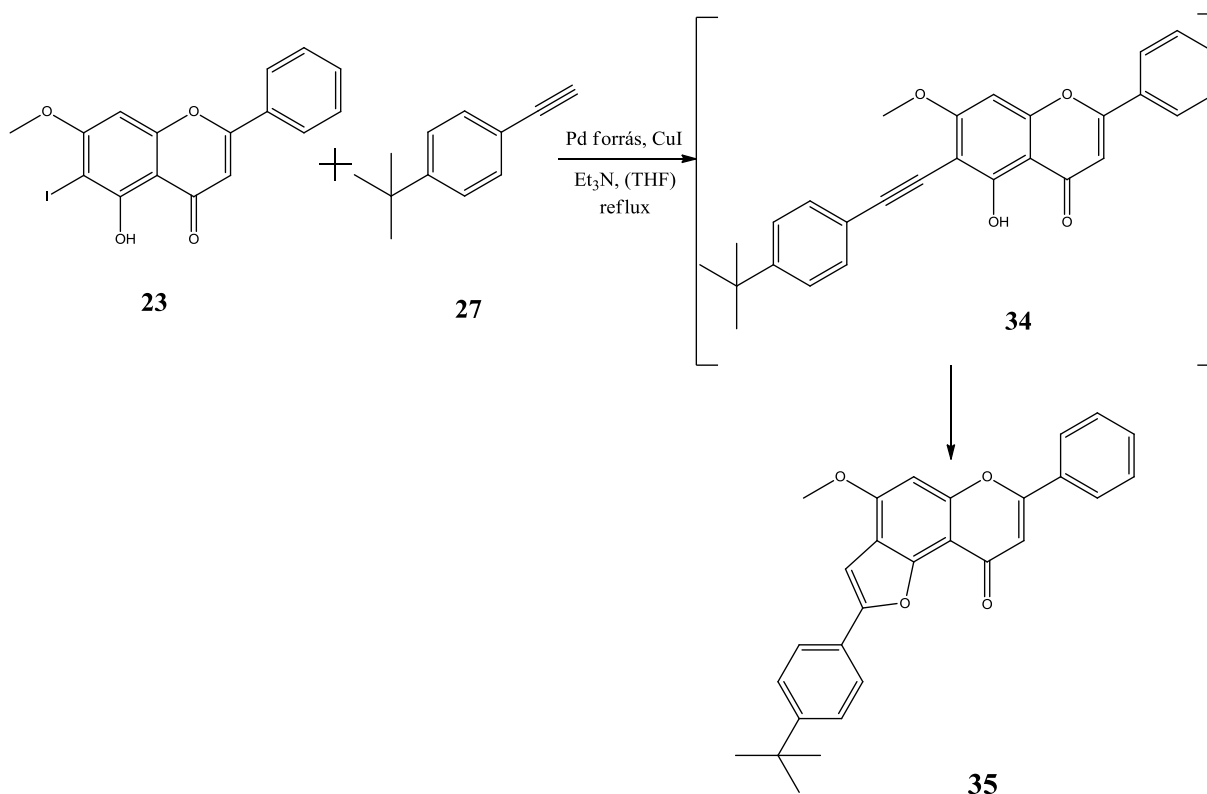
5. táblázat: Az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) kapcsolása fenilacetilénnel (26) különböző körülmények közt

Az első két esetben már a reakció kezdetekor egy új komponens jelent meg a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatnál. Ezt a terméket izolálva, majd $^1\text{H-NMR}$ és $^{13}\text{C-NMR}$ mérések után megállapítottuk, hogy nem a várt Sonogashira-termék keletkezett, hanem a **33** Glaser-termék, azaz az acetilén-származék dimerként összekapcsolódott. Mint korábban már ismerttettem a Glaser-kapcsolás részvegyületek, bázis és oxigén jelenlétében játszódik le. Ezt a jelenséget minden esetben megfigyeltük, a Glaser-terméket izoláltuk.



16. ábra: A fenilacetilén (27) Glaser-reakciója

4.2.3. Kapcsolás 4-*terc*-butilfenilacetilénnel (27)



17. ábra: Az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) kapcsolása 4-*terc*-butilfenilacetilénnel (27) és intramolekuláris gyűrűzárás terméke

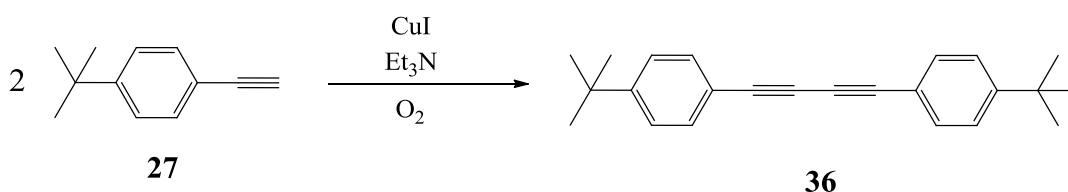
Ssz.	Módszer	27 (ekv.)	Pd kat. (mol %)	CuI (mol%)	Bázis	Oldószer	Idő (óra)	Hőmérséklet	Hozam (%)
1.	D	3,5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 10 %	10	Et ₃ N	THF	5	reflux	37
2.	E	2	Pd(PPh ₃) ₄ 15 %	20	Et ₃ N	-	2	reflux	39

6. táblázat: Az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) kapcsolása 4-*terc*-butilfenilacetilénnel (27)

A 4-*terc*-butilfenilacetilén (27) reakcióinál a korábbi reakciók tapasztalatai alapján már csak $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ és $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátort használtunk. Megfigyelhető, hogy a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátor alkalmazásakor a 2. esetben a reakció csak két óra volt, még az 1. esetben a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizátornál 5 óra.

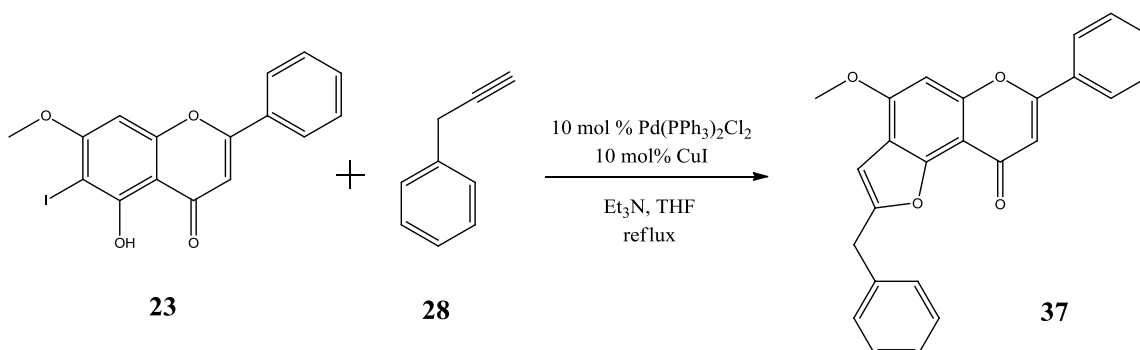
Ezen kívül a fenilacetilénnel (26) történő kapcsolással analóg módon itt is lejátszódott a gyűrűzáródás, amelyet ^{13}C -NMR méréssel igazoltunk.

Azonban mint ahogyan az a fenilacetilénnél (26) is történt, itt is mindkét esetben megjelent a 36 Glaser-termék melyet mindenhol 30 %-ban sikerült izolálni.



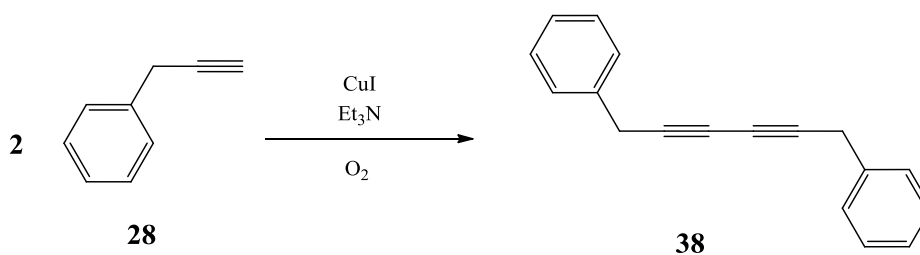
18. ábra: A 4-*terc*-butilfenilacetilén (27) Glaser-reakciója

4.2.4. Kapcsolás 3-fenilprop-1-innel (28)



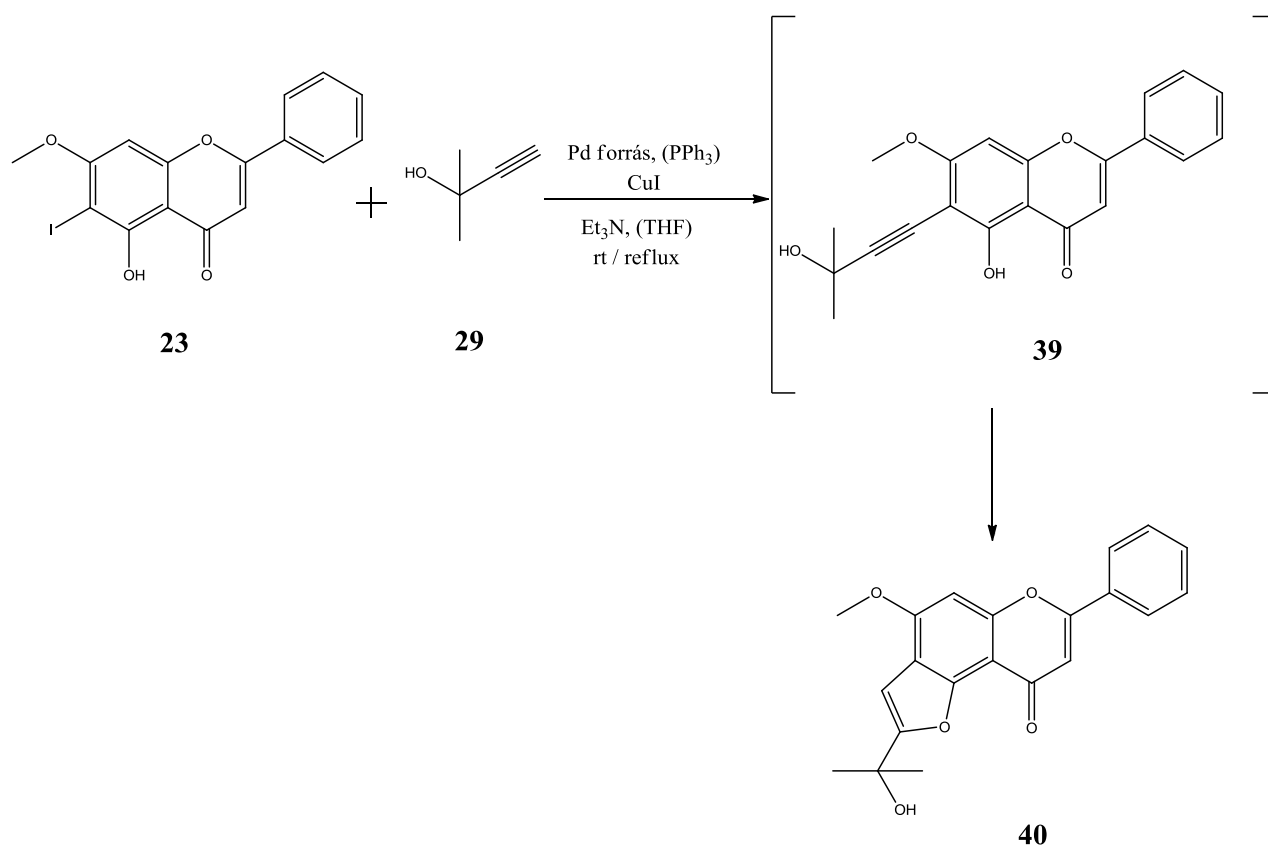
21. ábra: Az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) kapcsolása 3-fenilprop-1-innel (28)

A 3-fenilprop-1-in (28) és a 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) reakciójához 3,5 ekvivalens alkint, 10 mol % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizátort, 10 mol % CuI -ot, bázisként 10 ml trietil-amint és oldószerként tetrahydrofuránt alkalmaztunk. A fenilacetilénnel (26) és a 4-*terc*-butilfenilacetilénnel (27) történő kapcsolásokhoz hasonlóan ebben az esetben is a 37 gyűrűzárt terméket (23 % hozammal) és a 38 Glaser-terméket (28 % hozammal) tudtuk izolálni.



20. ábra: A 3-fenil-prop-1-in (28) Glaser-reakciója

4.2.5. Kapcsolás 2-metilbut-3-in-2-ollal (29)



21. ábra: Az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) kapcsolása 2-metilbut-3-in-2-ollal (29) és intramolekuláris gyűrűzárás terméke

Ssz.	Módszer	29 (ekv)	Pd kat. (mol %)	PPh ₃ (mol %)	CuI (mol %)	Bázis/oldószer	Idő (óra)	Hőmérséklet	Hozam (%)
1.	F	1,5	Pd(PPh ₃) ₄ 2,5 %	2,5 %	1,25 %	Et ₃ N	2,5	reflux	-
2.	G	1,5	Pd(OAc) ₂ 5 %	5 %	5 %	Et ₃ N	51	3 h reflux + 48 h rt	-
3.	E	1,5	Pd(PPh ₃) ₄ 15 %	-	20 %	Et ₃ N	3,5	reflux	-
4.	D	3,5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 10 %	-	10 %	Et ₃ N és THF	3,5	reflux	25
5.	E	3,5	Pd(PPh ₃) ₄ 15 %	-	20 %	Et ₃ N	3,5	reflux	9
6.	F'	3,5	Pd(PPh ₃) ₄ 2,5 %	2,5 %	1,25 %	DIPA*	3,5	reflux	9

* DIPA: diizopropil-amin

7. táblázat: Az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23) kapcsolása 2-metilbut-3-in-2-ollal (29)

A 2-metilbut-3-in-2-ollal (**29**) történő kapcsolás során mindegyik esetben elmondható, hogy történt átalakulás, de a keletkezett termék keverék volt, amiket csak nehézségek árán tudtunk elválasztani.

A $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ és $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizátorok alkalmazásakor az 1. és 2.. esetekben a keletkezett anyag ^1H -NMR vizsgálata alapján látszott, hogy nem a kívánt termék, ezért a kezdeti körülményekhez képest emeltünk a katalizátorok mennyiségén: az eredeti 2,5 mol %-os $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ helyett 15 mol %-ot mértünk be, míg a CuI mennyiségét 1,25 mol %-ról előbb 5 mol %-ra, majd 20 mol %-ra növeltük: 3. eset. Ebben az esetben sem tapasztaltuk a kívánt **39** kapcsolt termék létrejöttét. Miután egyéb alkin származékok kapcsolásában sikeresen alkalmaztuk a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizátort, ezért itt is megpróbálkoztunk vele. A 4. esetben 10 mol %-ban adtuk hozzá, a CuI -ből is 10 mol %-nyit használtunk, valamint ezeken kívül THF oldószerrel is elősegítettük a reakciót. A korábban szintén bevált $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátor emelt mennyiségét alkalmazva értünk el átalakulást: 5. eset. Mivel a kutatócsoportunkban sikeresen alkalmazták a diizopropil-amint, mint oldószert és bázist Sonogashira-reakciókban, ezért az oldószer váltást is megpróbáltuk a jobb hozam elérése érdekében, de javulást nem értünk el: 6. eset (**7. táblázat**).

5. Összefoglalás

Munkám célja az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon Sonogashira-reakcióinak vizsgálata volt. Sikertelenül előállítanunk az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (**23**) keresztkapcsolt vegyületeit a következő terminális alkinekkel: etinil-trimetilszilán (**25**), fenilacetilén (**26**), 4-*terc*-butilfenilacetilén (**27**), 3-fenilprop-1-in (**28**) és 2-metilbut-3-in-2-ol (**29**).

Az etinil-trimetilszilánnal (**25**) elvégzett reakciók során a következő körülményt dolgoztunk ki: 3,5 ekvivalens alkin, 10 mol % Pd(PPh₃)₂Cl₂, 10 mol % CuI, trietil-amin bázis, reflux hőmérséklet és 6 óra (**30**) (**D** módszer). A Pd(OAc)₂ és PPh₃ katalizátorok együttes alkalmazásával végzett reakcióban ennél lényegesen alacsonyabb hozamot tudtunk elérni.

A fenilacetilénnel (**26**) történő kapcsolásoknál kedvező körülménynek a 2 ekvivalens alkin, 15 mol % Pd(PPh₃)₄, 20 mol % CuI, trietil-amin, reflux hőmérséklet és 3 óras reakcióidő bizonyult (**E** módszer). Az etinil-trimetilszilánnal (**25**) alkalmazott körülmények (**D** módszer) alacsonyabb hozamokat eredményeztek. A reakciók során intramolekuláris gyűrűzáródást és Glaser-termék keletkezését figyeltünk meg.

A 4-*terc*-butilfenilacetilénnel (**27**) végzett kapcsolási reakciók körülményei megegyeznek az előbb említettekkel (**E** módszer), viszont itt már elég volt 2 óra a reakció lejátszódásához. Ebben az esetben is a gyűrűzárt terméket és a Glaser-terméket is izoláltuk.

3-Fenilprop-1-in (**28**) reakciójában az etinil-trimetilszilánnal (**25**) megegyező körülmények (3,5 ekvivalens alkin, 10 mol % Pd(PPh₃)₂Cl₂, 10 mol % CuI, trietil-amin bázis, reflux hőmérséklet, **D** módszer) és 5 óra volt szükséges az átalakuláshoz. Itt is a gyűrűzárt terméket és Glaser-terméket szintetizáltunk.

Az 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (**23**) és a 3-metil-but-2-in-2-ol (**29**) kapcsolásakor a korábbi módszerek mindegyikével csak alacsony hozamokat értünk el és a korábbi reakciókkal összhangban a **40** furo[2,3-*f*]kromenon gyűrűzárt származékot kaptuk.

6. Summary

Our aim was to study the Sonogashira cross-coupling reaction of the 5-hydroxy-6-iodo-7-methoxyflavon (**23**). Different terminal alkynes such as trimethylsilylacetylene (**25**), phenylacetylene (**26**), 4-*tert*-butylphenylacetylene (**27**), 3-phenylprop-1-ine (**28**) and 2-methyl-but-3-in-2-ol (**29**) were coupled with 5-hidroxy-6-iodo-7-methoxyflavon (**23**).

The following conditions were worked out in case of trimethylsilylacetylene (**25**): 3.5 eq. alkyne, 10 mol % Pd(PPh₃)₂Cl₂, 10 mol % CuI and triethylamin as base, reflux temperature and 6 hours (**30**) (**D** method). The yields were significantly lower with the use of Pd(OAc)₂ catalyst and PPh₃ ligand.

The best condition for phenylacetylene (**26**) proved to be 2 eq. alkyne, 15 mol % Pd(PPh₃)₄, 20 mol % CuI, triethylamin as base, reflux temperature and 3 hours (**E** method). The application of the conditions used for the reaction of trimethylsilylacetylene resulted lower yields. The ring-closed product and the Glaser product were also isolated.

The cross-coupling reactions with 4-*tert*-butylphenylacetylene (**27**) were carried out under the same conditions as the reactions of phenylacetylene (**26**) (**E** method) but in this case the ring-closed product was formed in 2 hours. As a byproduct the Glaser-product was also isolated.

The method mentioned in case of trimethylsilylacetylene (**25**) (3.5 eq. alkyne, 10 mol % Pd(PPh₃)₂Cl₂, 10 mol % CuI, triethylamin as base, reflux temperature and 5 hours, **D** method) works with 3-phenylprop-1-ine (**28**) as well. The ring-closed product and the Glaser-product were successfully synthesized.

The application of the methods mentioned above compound **23** with 2-methyl-but-3-in-2-ol (**29**) resulted low yields and the formation of **40** furo[2,3-*f*]chromenon derivative.

7. Kísérleti rész

A termékeket szerkezetét ^1H -NMR és ^{13}C -NMR mérésekkel igazoltuk, melyek Bruker 360 AM Avance spektrométeren készültek, 360 és 90 MHz-en. Oldószerként CDCl_3 -t használtunk. 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 AutoSpecEQ EI+ spektrométeren, a GC/MS mérések Agilent 7890A/5975C készüléken kerültek felvételre. Az oszlopkromatográfiás elválasztások Silica 60 tölteten (70-230 mesh) történtek. A vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatoknál Kieselgel 60 F254 (0.25 mm rétegvastagság, Merck) réteget alkalmaztunk.

4',6'-Dimetoxi-2'-hidroxiacetofenon (18) előállítása

10,00 g (60 mmol) floroacetofenont (17) feloldottunk 160 ml absz. acetonban, hozzáadtunk 16,4 g (112 mmol, 1,87 ekv.) kálium-karbonátot, végül 10,6 ml (112 mmol, 1,87 ekv.) dimetil-szulfátot. Szobahőmérsékleten 45 percig kevertettük. Jeges vízre öntöttük és szűrtük, hexánnal mostuk.

Hozam: 83 %

Tömeg: 9,55 g

op: 78-83 °C irodalmi op: 73-76 °C [26]

A kapott termékeket standarddel való összehasonlítással igazoltuk.

4',6'-Dimetoxi-2'-hidroxikalkon előállítása (20)

4,59 g (23,5 mmol) 4',6'-dimetoxi-2'-hidroxiacetofenont (18) 70 ml etanolban feloldottunk és hozzáadtunk 2,8 ml 50%-os nátrium-hidroxidot, végül a 2,5 ml benzaldehidet (19). Két napig szobahőmérsékleten állt, közben megkevergettük. Ezután 10%-os sósavval dörzsmozsárban eldörzsöltük (pH=1), szűrtük, vízzel semlegesre mostuk. Mivel nem volt tiszta a kapott termék, így 15 ml metanolból átkristályosítottuk.

Hozam: 71%

Tömeg: 4,73 g

op: 82-85 °C irodalmi op: 85-87 °C [27]

A kapott termékeket standarddel való összehasonlítással igazoltuk.

5,7-Dimetoxiflavon előállítása (21)

4,5 g (16 mmol) 4',6'-dimetoxi-2'-hidroxikalkont (**20**) feloldottunk 32 ml dimetil-szulfoxidban, majd bemértünk 327 mg (1,61 mmol, 10 mol %) jódot. 3 órán keresztül refluxáltattuk. Lehűlés után 1%-os nátrium-tioszulfát oldatra öntöttük, szűrtük, vízzel mostuk. Mivel nem volt tiszta, ezért átkristályosítottuk 100 ml hexán és 80 ml aceton elegyéből.

Hozam: 36 %

Tömeg: 1,99 g

Ismétlésekor a reakciót 20 perc után öntöttük 1 %-os nátrium-tioszulfát oldatra. Átkristályosítottuk 150 ml hexán és 170 ml aceton elegyéből.

Hozam: 81%

Tömeg: 4,49 g

op: 110-114 °C irodalmi op: 115-118 °C [28]

A kapott termékeket standarddel való összehasonlítással igazoltuk.

5-Hidroxi-7-metoxiflavon előállítása (22)

I) 500 mg (1,77 mmol) 5,7-dimetoxiflavont (**21**) 60 ml acetonitrilben feloldottunk, hozzáadtunk 470 mg (2 ekv., 3,52 mmol) alumínium-kloridot 100 °C-on. 24 óráig kevertettük, majd szobahőmérsékleten 5,5 ml tömény sósavval savanyítottuk, így 15 percig kevertettük. Vízzel öntöttük, szűrtük, vízzel és hexánnal mostuk.

Hozam: 84 %

Tömeg: 397 mg

II) 958 mg (3,77 mmol) krizint (**22**) feloldottunk 50 ml absz. acetonban, majd hozzáadtunk 625 mg (4,5 mmol, 1,2 ekvivalens) izzított kálium-karbonátot és megkezdtek a kevertetést. Kevertetés közben hozzáadtunk 350 µl metil-jodidot, majd elkezdtek felfűteni. Refluxon 3 óráig ment a reakció. Habár kiindulási anyag még volt, a reakciót leállítottuk, mivel 5,7-dimetoxiflavon is elkezdett keletkezni. Vízzel öntöttük, szűrtük, vízzel mostuk.

Hozam: 99%

Tömeg: 999 mg

op: 169-172 °C irodalmi op: 166-168 °C

A kapott termékeket standarddel való összehasonlítással igazoltuk.

5-Hidroxi-6-jód-7-metoxiflavon (23)

I) 100 mg (0,37 mmol) 5-hidroxi-7-metoxiflavont (**22**) és 141 mg (1,5 ekvivalens, 0,55 mmol) jódot feloldottunk 2 ml dioxánban, majd kevertetés közben hozzáadtunk 8 ml desztillált vizet, majd 126 µl (1,11 mmol, 3 ekvivalens) 30 %-os hidrogén-peroxid oldatot és 40 °C-on 4 óráig kevertettük, majd szobahőmérsékleten további 12 órát. Ezután 5 %-os nátrium-tioszulfát oldatra öntöttük, szűrtük, vízzel és hexánnal mostuk. Maradt benne kiindulási anyag, ezért oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (toluol).

Hozam: 64 %

A reakció ismétléskor szobahőmérsékleten 24 óráig ment, oszlopkromatográfiás tisztítást nem igényelt.

Hozam: 91 %

II) 100 mg (0,37 mmol) 5-hidroxi-7-metoxiflavont (**22**) és 141 mg (1,5 ekvivalens, 0,55 mmol) jódot feloldottunk 2 ml dioxánban, majd kevertetés közben 126 µl (1,11 mmol, 3 ekvivalens) 30 %-os hidrogén-peroxid oldatot és szobahőmérsékleten 1 óráig kevertettük. Ezután 5 %-os nátrium-tioszulfát oldatra öntöttük, szűrtük, vízzel és hexánnal mostuk. Aceton és acetonitril 1:1 elegyből átkristályosítottuk.

Hozam: 91 %

III) 250 mg (0,93 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**22**) 10 ml diklór-metánban feloldottunk, majd hozzáadtunk 356 mg (0,93 mmol, 1 ekvivalens) tallium-acetátot. Ezt követően 236 mg jódot (0,92 mmol, 1 ekvivalens) jódot szintén feloldottunk 14 ml diklór-metánban és 1 óra alatt folyamatos kevertetés mellett becsepegtettük. Azonnal szilárd anyag vált ki. Szobahőmérsékleten 24 óráig kevertettük. Adszorptív szűréssel tisztítottuk kloroform-hexán 3:1 elegyében.

Hozam: 62 %

op: 275-282 °C

¹H-NMR: δ: 4.01 (3H, s, OMe), 6.57 (1H, s, 8-H), 6.74 (1H, s, 3-H), 7.56 (3H, m, 3', 4', 5'-H), 7.90 (2H, m, 2', 6'-H), 13.73 (1H, s, OH)

¹³C-NMR: δ: 59.8 (OMe), 90.4 (C-8), 106.1 (C-3), 126.3 (C-2',6'), 129.1 (C-3',5'), 132.0 (C-4'), 130.9 (C-1',6'), 158.1 (C-8a), 161.1 (C-5), 161.3 (C-7), 163.5 (C-2), 181.5 (C-4)

IR: ν: 3434 (OH), 1650 (C=O), 1599 (C=C), 1244 (C-O)

GC-MS: 394.0 [M⁺] (100 %), 237.0, 107.0, 77.0.

Anal: C₁₆H₁₁IO₄, számított: C, 48.75; H, 2.81; talált: C, 48.02; H, 2.32

Sonogashira keresztkapcsolási reakciók

5-Hidroxi-7-metoxi (2-trimetilszililetinil)flavon (30):

C) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 12 mg (0,063 mmol, 10 mol %) CuI-ot, 14 mg (0,063 mmol, 10 mol %) Pd(OAc)₂-t és 17 mg (0,063 mmol, 10 mol %) PPh₃-t összemértünk, majd hozzáadtuk 0,3 ml (2,22 mmol, 3,5 ekvivalens) etinil-trimetilszilánt (**25**), 0,9 ml trietil-amint és 5 ml THF-et. Szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 31,5 óráig kevertettük (8 órát reflux hőmérsékleten, 15 órát szobahőmérsékleten, majd újabb 8 órát reflux hőmérsékleten). Ezután adszorptív szűrést alkalmaztunk Celiten, etil-acetáttal mostuk, a szűrletet bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán : aceton = 6:1).

Hozam (**30**): 22%

Tömeg (**30**): 51 mg

D) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 12 mg (0,063 mmol, 10 mol %) CuI-ot, 45 mg (0,063 mmol, 10 mol %) Pd(PPh₃)₂Cl₂-t összemértünk, majd hozzáadtuk 0,3 ml (2,22 mmol, 3,5 ekvivalens) etinil-trimetilszilánt (**25**), 0,9 ml trietil-amint és 5 ml THF-et. Szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 3,5 óráig kevertettük. Ezután adszorptív szűrést alkalmaztunk Celiten, etil-acetáttal mostuk, a szűrletet bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán:aceton = 2:1). A frakciókat bepárlás után hexánnal és diizopropiléterrel eldörzsöltük.

Hozam (**30**): 52%

Tömeg (**30**): 120 mg

D) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 12 mg (0,063 mmol, 10 mol %) CuI-ot, 45 mg (0,063 mmol, 10 mol %) Pd(PPh₃)₂Cl₂-t összemértünk, majd hozzáadtuk 0,3 ml (2,22 mmol, 3,5 ekvivalens) etinil-trimetilszilánt (**25**), 0,9 ml trietil-amint és 5 ml THF-et. Szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 3,5 óráig kevertettük. Ezután adszorptív szűrést alkalmaztunk Celiten, etil-acetáttal mostuk, a szűrletet bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán : aceton : hangyasav = 2:1:0,05). A frakciókat bepárlás után hexánnal és diizopropil-éterrel eldörzsöljük.

Hozam (**30**): 66%

Tömeg (**30**): 141 mg

op: 182-190 °C

$^1\text{H-NMR}$: δ : 0.31 (9H, s, SiMe_3), 3.98 (4H, s, 7-OMe), 6.48 (1H, s, 3-H), 6.68 (1H, s, 8-H), 7.53 (3H, m, 3',4',5'-H), 7.88 (2H, m, 2',6'-H), 13.37 (1H, s, 5-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 0.1 (SiMe_3), 56.5 (7-OMe), 89.9 (C-8), 94.8 (C-1''), 103.4 (C-2''), 106.1 (C-3), 126.2 (C-6'), 126.5 (C-2'), 128.9 (C-5'), 129.7 (C-5''), 130.9 (C-1'), 131.9 (C-4'), 157.4 (C-8a), 163.6 (C-2), 163.9 (C-5), 165.8 (C-7), 181.9 (C-4)

IR: ν : 3435 (OH), 2958 (aromás), 2153 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1649 ($\text{C}=\text{O}$), 1612 ($\text{C}=\text{C}$), 1247 ($\text{C}-\text{O}$)

GC-MS: 349.1 [$\text{M}^+ - 14,9$] (100%), 364 [M^+] (85 %)

Anal: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Si}$, számított: C, 71.11; H, 5.19; talált: C, 70.22; H, 5.02

4-Metoxi-2,7-difenil-9H-furo[2,3-f]kromen-9-on (32)

D) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 12 mg (0,063 mmol, 10 mol %) CuI -t, és 45 mg (0,063 mmol, 10 mol %) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ -t összemértünk, majd hozzáadtunk 244 μl fenilacetilént (**25**) (2,22 mmol, 3,5 ekvivalens) és 0,9 ml trietil-amint és 5 ml THF-et. Reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 4 óráig kevertettük. Ezt követően Celiten szűrtük, etil-acetáttal mostuk, a trietil-amint lepároltuk. Oszlopkromatográfiás tisztítást alkalmaztunk (eluens: hexán:aceton = 2:1). Az oszlopkromatográfiás tisztítás után sikerült kinyernünk a **33** Glaser-terméket. További oszlopkromatográfiás tisztítás után (eluens: toluol:aceton = 20:1) sikerült izolálni a **32** gyűrűzárt terméket is.

Hozam (**32**): 8 %

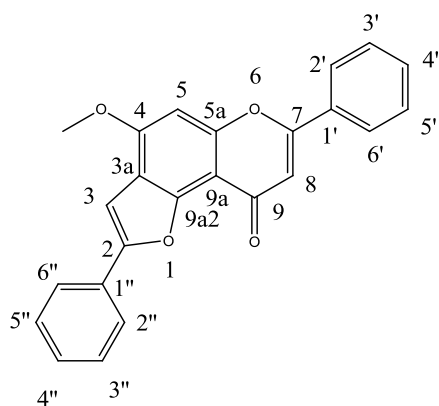
Tömeg (**32**): 19 mg

E) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 24 mg (0,13 mmol, 20 mol %) CuI -t, és 111 mg (0,095 mmol, 15 mol %) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -t összemértünk, majd hozzáadtunk 140 μl fenilacetilént (**26**) (1,26 mmol, 2 ekvivalens) és 9 ml trietil-amint. Reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 3 óráig kevertettük. Ezt követően Celiten szűrtük, etil-acetáttal mostuk, a trietil-amint lepároltuk. Oszlopkromatográfiás tisztítást alkalmaztunk (eluens: toluol:aceton = 20:1), így izoláltuk a **32** gyűrűzárt terméket. Az oszlopkromatográfiás tisztítás után nyertük ki a **33** Glaser-terméket.

Hozam (**32**): 34 %

Tömeg (**32**): 80 mg



op: 230-233 °C

$^1\text{H-NMR}$: δ : 4.00 (3H, s, OMe), 6.71 (1H, s, 5-H), 6.80 (1H, s, 8-H), 7.04 (1H, s, 3-H), 7.473 (5H, m, 3', 4', 5', 3'', 5''-H), 7.87 (4H, m, 2', 6', 2'', 6''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 56.0 (OMe), 93.6 (C-5), 98.0 (C-3), 106.9 (C-3a), 108.3 (C-8), 118.0 (C-9a), 124.9 (C-2'', 6''), 125.9 (C-2', 6'), 128.9 (C-3', 5', 3'', 5''), 129.8 (C-1'), 131.1 (C-4'), 131.6 (C-1''), 151.0 (C-4''), 156.6 (C-4), 156.8 (C-2), 161.6 (C-7), 175.9 (C-9)

IR: ν : 3059 (aromás), 1643 (C=O), 1605 (C=C), 1449 (C=C aromás), 1245 (C-O)

GC-MS: 368.1 [M^+] (100 %), 325.1, 266.1, 251.0, 139.1, 105.0.

Anal: $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_4$, számított: C, 78.25; H, 4.38 talált: C, 79.05; H, 4.02

1,4-Difenilbuta-1,3-diin (33)

Hozam (33): 35 %

Tömeg (33): 79 mg

op: 76-80 °C irodalmi op: 85-86 °C [24]

$^1\text{H-NMR}$: δ : 7.30-7.32 (3H, m, 3', 4', 5'-H), 7.50-7.52 (2H, m, 2', 6'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 73.9 (C-2, 3), 81.5 (C-1, 4), 121.64 (C-1'), 128.6 (C-3', 4', 5'), 132.4 (C-2', 6')

IR: ν : 3048 (C-H aromás), 2149 (C $\equiv$ C), 1484 (C=C aromás), 754, 686 (C-H aromás)

GC-MS: 202.1 [M^+] (100 %), 174.0, 150.0.

Anal: $\text{C}_{16}\text{H}_{10}$, számított: C, 95.02; H, 4.98, talált: C, 95.95; H, 5.12

2-(4-*tert*-Butilfenil)-4-metoxi-7-fenil-9H-furo[2,3-*f*]kromen-9-on (35)

D) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (23), 12 mg (0,063 mmol, 10 mol %) CuI-ot, 45 mg (0,063 mmol, 10 mol %) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ -t összemértünk, majd hozzáadtuk 0,4 ml (2,22 mmol, 3,5 ekvivalens) 4-*tert*-butilfenilacetilént (27), 0,9 ml trietil-amint és 5 ml THF-et. Reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 5 óráig kevertettük. Ezután adszorptív

szűrést alkalmaztunk Celiten, etil-acetáttal mostuk, a szűrletet bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán:aceton = 2:1). A sikertelen elválasztás következtében újabb tisztítás volt szükséges (eluens: hexán:aceton = 6:1). Sikeresen izoláltuk a gyűrűzárt terméket (**35**) és a Glaser-terméket (**36**).

Hozam (**35**): 32 %

Tömeg (**35**): 86 mg

D) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 12 mg (0,063 mmol, 10 mol %) CuI-ot, 45 mg (0,063 mmol, 10 mol %) Pd(PPh₃)₂Cl₂-t összemértünk, majd hozzáadtuk 0,4 ml (2,22 mmol, 3,5 ekvivalens) 4-*terc*-butilfenilacetilént (**27**), 0,9 ml trietil-amint és 5 ml THF-et. Reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 5 óráig kevertettük. Ezután adszorptív szűrést alkalmaztunk Celiten, a szűrletet bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán:aceton = 4:1). A sikertelen elválasztás következtében újabb tisztítás volt szükséges (eluens: toluol:aceton = 20:1). Sikeresen izoláltuk a gyűrűzárt terméket (**35**) és a Glaser-terméket (**36**).

Hozam (**35**): 37 %

Tömeg (**35**): 100 mg

E) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 24 mg (0,13 mmol, 20 mol %) CuI-ot, 111 mg (0,095 mmol, 15 mol %) Pd(PPh₃)₄-t összemértünk, majd hozzáadtuk 0,2 ml (2,22 mmol, 2 ekvivalens) 4-*terc*-butilfenilacetilént (**27**), és 9 ml trietil-amint. Reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 2 óráig kevertettük. Ezután adszorptív szűrést alkalmaztunk Celiten, a szűrletet bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: toluol:aceton = 20:1). Sikeresen izoláltuk a gyűrűzárt terméket (**35**), valamint a Glaser-terméket (**36**).

Hozam (**35**): 39 %

Tömeg (**35**): 104 mg

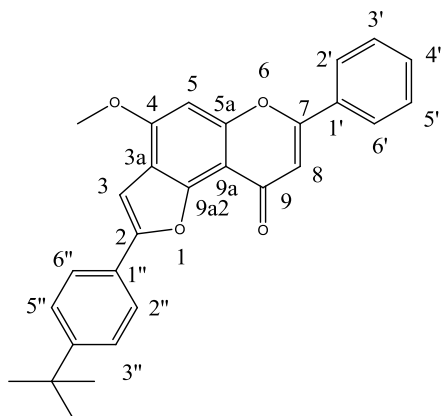
E) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 24 mg (0,13 mmol, 20 mol %) CuI-ot, 111 mg (0,095 mmol, 15 mol %) Pd(PPh₃)₄-t összemértünk, majd hozzáadtuk 0,2 ml (2,22 mmol, 2 ekvivalens) 4-*terc*-butilfenilacetilént (**27**), és 9 ml trietil-amint. Reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 2 óráig kevertettük. Ezután adszorptív szűrést alkalmaztunk Celiten, a szűrletet bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: toluol:aceton = 20:1). Nem sikerült izolálni a gyűrűzárt terméket (**35**), ezért 10 ml trietil-

amint adtunk hozzá és reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt, 44 óráig kevertettük, majd bepároltuk.

Hozam (35): 9 %

Tömeg (35): 24 mg



op: 215-222 °C

$^1\text{H-NMR}$: δ : 1.36 (9H, s, $\text{CH}_3\text{-C}$), 4.05 (3H, s, OMe), 6.79 (1H, s, 5-H), 6.84 (1H, s, 8-H), 7.07 (1H, s, 3-H), 7.51 (5H, m, 3', 4', 5', 3'', 5''-H), 7.92 (4H, m, 2', 6', 2'', 6''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 31.2 (3 $\text{CH}_3\text{-C}$), 34.8 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 56.1 (OMe), 93.6 (C-5), 97.3 (C-3), 106.9 (C-3a), 108.4 (C-8), 118.0 (C-9a), 124.6 (C-2'', 6''), 125.7 (C-2', 6'), 125.9 (C-3', 5', 3'', 5''), 127.1 (C-1''), 131.2 (C-4'), 131.7 (C-1'), 151.8 (C-4''), 156.5 (C-4), 156.8 (C-2), 157.0 (C-5a), 161.7 (C-7), 176.1 (C-9)

IR 8: ν : 2962 (aromás), 1643 (C=O), 1606 (C=C), 1493 (C=C aromás), 1245 (C-O)

GC-MS: 409.1 [$\text{M}^+ - 16$] (100 %), 425.2 [M^+], 277.0, 190.1.

Anal: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (424.49), számított: C, 79.22; H, 5.70 talált: C, 78,26; H, 4.99

1,4-Bisz(4-*terc*-butilfenil)buta-1,3-diin (36)

op: 190-195 °C irodalmi op: 209-211 °C [25]

$^1\text{H-NMR}$: δ : 1.36-1.43 (18H, m, C- CH_3), 7.44 (4H, d, 3', 5'-H, 8.4 Hz), 7.55 (4H, d, 2', 6'-H, 8.4 Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 31.1 (C- CH_3), 34.8 (C- CH_3), 73.5 (C-2), 81.5 (C-1), 118.8 (C-3), 125.4 (C-3'), 132.2 (C-2'), 152.5 (C-4')

IR: ν : 2958, 2918, 2903 (aromás), 2150 (C $\equiv$ C), 1498 (C=C aromás), 835 (C-H aromás)

GC-MS: 299. [$\text{M}^+ - 15$] (100 %), 314.2 [M^+], 114.0.

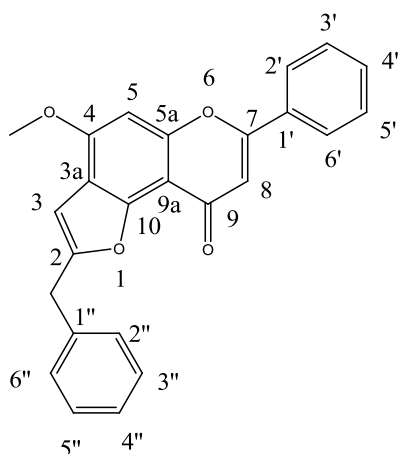
Anal: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}$, számított: C, 91.67; H, 8.33, talált: C, 90.84; H, 8.00

2-(Benzil)-4-metoxi-7-fenil-9H-furo[2,3-f]kromen-9-on (37)

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 12 mg (0,063 mmol, 10 mol %) CuI-ot, 45 mg (0,063 mmol, 10 mol %) Pd(PPh₃)₂Cl₂-t összemértünk, majd hozzáadtuk 0,3 ml (2,22 mmol, 3,5 ekvivalens) 3-fenilprop-1-int (**28**), 0,9 ml trietil-amint és 5 ml THF-et. Reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 5 óráig kevertettük. Ezután adszorptív szűrést alkalmaztunk Celiten, a szűrletet bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: toluol:aceton = 20:1). Sikeresen izoláltuk a **37** gyűrűzárt terméket és a **38** Glaser-terméket is.

Hozam (**37**): 23 %

Tömeg (**37**): 32 mg



op: 180-188 °C

¹H-NMR: δ: 3.97 (3H, s, OMe), 4.24 (2H, s, CH₂-Ph), 6.35 (1H, s, 5-H), 6.75 (1H, s, 8-H), 6.82 (1H, s, 3-H), 7.26-7.35 (6H, m, 3',4',5', 3'', 4'', 5''-H), 7.49-7.50 (4H, m, 2',6',2'',6''-H)

¹³C-NMR: δ: 350 (CH₂-Ph), 55.9 (OMe), 93.4 (C-5), 100.2 (C-3), 108.3 (C-8), 117.2 (C-9a), 125.97 (C-3a), 124.6 (C-2''',6'''), 125.7 (C-2',6'), 125.9 (C-3',5',3'',5''), 127.1 (C-1''), 131.2 (C-4'), 131.7 (C-1'' és C-5a), 136.8 (C-1'), 151.8 (C-4''), 156.2 (C-7), 156.6 (C-2), 159.3 (C-4), 161.7 (C-10), 176.2 (C-9)

IR: ν: 1636 (C=O), 1601 (C=C), 1504 (C=C aromás), 1244 (C-O)

GC-MS: 382.1 [M⁺] (100 %), 367.1, 305.1, 203.1.

Anal: C₂₅H₁₈O₄, számított: C, 78.52; H, 4.74, talált: C, 79.41; H, 4.34

1,6-Difenilhexa-2,4-diin (38)

Hozam (**38**): 28 %

Tömeg (**38**): 90 mg

op: olaj

¹H-NMR: δ: 3.60 (1H, s, 1-H), 3.61 (1H, s, 6-H), 7.02-7.3 (10H, m, 2',3',4',5',6'-H)

^{13}C -NMR: δ : 25.6 (C-1, 6), 67.2 (C-3, 4), 75.5 (C-2, 5), 121.2 (C-4'), 125.4-131.0 (C-2', 3', 5', 6'), 138.6 (C-1')

IR: ν : 3026 (C-H aromás), 1593 (C=C aromás), 732, 698 (C-H aromás)

GC-MS: 115.1 [M^+ -115] (100%), 230.1 [M^+], 152.0, 215.0.

Anal: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}$, számított: C, 93.87; H, 6.13, talált: C, 93.01; H, 5.93

2-(2-Hidroxi-2-metilpropán-1-il)-4-metoxi-7-fenil-9H-furo[2,3-f]kromen-9-on (40)

D) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 12 mg (0,063 mmol, 10 mol %) CuI-ot, 45 mg (0,063 mmol, 10 mol %) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ -t összemértünk, majd hozzáadtuk 0,2 ml (2,22 mmol, 3,5 ekvivalens) 2-metil-3-butin-2-olt (**29**), 0,9 ml trietil-amint és 5 ml THF-et. Reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 3,5 óráig kevertettük. Ezután adszorptív szűrést alkalmaztunk Celiten, etil-acetáttal mostuk a szűrletet bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán:aceton = 2:1), majd adszorptív szűréssel (eluens: hexán:aceton = 1:1). Sikeresen izoláltuk a **40** gyűrűzárt terméket.

Hozam (**40**): 25 %

Tömeg (**40**): 54 mg

E) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 24 mg (0,13 mmol, 20 mol %) CuI-ot, 111 mg (0,095 mmol, 15 mol %) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -t összemértünk, majd hozzáadtuk 0,2 ml (2,22 mmol, 2 ekvivalens) 2-metil-3-butin-2-olt (**29**), és 9 ml trietil-amint. Reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 2 óráig kevertettük. Ezután adszorptív szűrést alkalmaztunk Celiten, a szűrletet bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán-aceton = 2:1). Nem sikerült izolálni terméket, ezért 10 ml trietil-amint adtunk hozzá és reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt, 28 óráig kevertettük, majd bepároltuk. Ezután izoláltuk a **40** gyűrűzárt terméket.

Hozam (**40**): 9 %

Tömeg (**40**): 19 mg

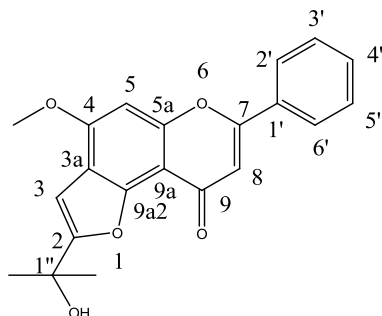
F) módszer

250 mg (0,63 mmol) 5-hidroxi-6-jód-7-metoxiflavont (**23**), 1,5 mg ($7,93 \cdot 10^{-3}$ mmol, 1,25 mol %) CuI-ot, 19 mg (0,016 mmol, 2,5 mol %) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -t, 4 mg (0,016 mmol, 2,5 mol %) PPh_3 -t összemértünk, majd hozzáadtuk 0,2 ml (2,22 mmol, 2 ekvivalens) 2-metil-3-butin-2-olt (**30**), és 5 ml diizopropil-amint. Reflux hőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt 3,5 óráig kevertettük. Ezután adszorptív szűrést alkalmaztunk Celiten, etil-acetáttal mostuk, a szűrletet

bepároltuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán-aceton = 1:1). Sikerült izolálni a **40** gyűrűzárt terméket.

Hozam (**40**): 9 %

Tömeg (**40**): 19 mg



op: 215-222 °C

Az NMR mintákat dimetil-szulfoxidban vettük fel:

$^1\text{H-NMR}$: δ : 1.56 (6H, s, C-CH₃), 4.06 (3H, s, O-CH₃), 6.76 (1H, s, 5-H), 7.02 (8-H), 7.25 (1H, s, 3-H), 7.60 (3H, m, 3',4',5'-H), 8.14 (2H, m, 2',6'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$: δ : 28.9 (C-CH₃), 56.4 (OMe), 67.4 (C-CH₃), 94.4 (C-5), 97.03 (C-3), 107.6 (C-8), 116.1 (C-9a), 125.9 (C-3a), 128.6 (C-2',6'), 128.9 (C-3',5'), 131.3 (C-1'), 131.9 (C-4'), 149.9 (C-5a), 155.8 (C-4), 156.5 (C-10), 160.8 (C-2), 165.1 (C-7), 174.5 (C-9)

IR: ν : 3396 (OH), 2974, 2930 (aromás), 1639 (C=O), 1602 (C=C), 1361 (C-O)

GC-MS: 332.1 [M⁺] (100%), 258.9, 230.0

Anal: C₂₁H₁₈O₅, számított: C, 71.99; H, 5.18 talált: C, 70.66; H, 4.88

8. Irodalomjegyzék

- [1] A. Vasas, T. Patonay, K. Kónya, M.S. Silva Arthur, A.S. Cavaleiro Jose *Aust. J. Chem.* **2011**, 64, 647-657.
- [2] T. Patonay, I. Pazurik, A. Ábrahám *Aust. J. Chem.* **2013**, 66 (6), 646-645.
- [3] L. Cassar *J. Organomet Chem.* **1975**, 93, 253-257.
- [4] H. A. Diek, R. F. Heck *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259-263.
- [5] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.
- [6] R.D. Stephens, C.E. Castro *J. Organomet. Chem.* **1963**, 28, 2163-2174.
- [7] M. Tsukayama, H. Li, M. Nishiuchi, M. Takahashi, Y. Kawamura *J. Chem. Res.* **1998**, 238-239.
- [8] (a) M. Tsukayama, A. Oda, Y. Kawamura, M. Nishiuchi, K. Yamashita *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6163-6166.
- (b) M. Tsukayama, H. Wada, Y. Kawamura, K. Yamashita, M. Nishiuchi *Chem. and Pharm. Bull.* **2004**, 52, 1285-1289.
- (c) T. Tokuoka, K. Yamashita, Y. Kawamura, M. Tsukayama, M. M. Hossain *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1201-1210.
- (d) M. M. Hossain, Y. Kawamura, K. Yamashita, M. Tsukayama *Tetrahedron Lett.* **2006**, 62, 8625-8635.
- [9] A. T. Johnson, L. Wang, A. M. Standeven, M. Escobar, R. A. S. Chandraratna *Bioorg. & Med. Chem.* **1999**, 7, 1321-1338.
- [10] M.-S. Schiedel, C. A. Briehn, P. Bauerle *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 200-208.
- [11] (a) M. Pal, V. Subramanian, K. Parasuraman, K. R. Yelleswarapu *Tetrahedron Lett.* **2003**, 59, 9563-9570.
- (b) M. Pal, V. Subramanian, K. Parasuraman, K. R. Yelleswarapu *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2305-2309.
- [12] R. Artali, P. L. Barili, G. Bombieri, P. Da Re, N. Marchini F. Meneghetti, P. Valenti *Farmaco* **2003**, 58, 875-881.
- [13] C. Amatore, A. Jutand *Handbook of Organometallic Chemistry for Organic Synthesis* (Ed.: E. Negishi), Wiley: New York, **2002**, 943-972

- [14] A. de Meijere, F. Diederich *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA:Weinheim, **2004**
- [15] Z. Chen, H. Jiang, A. Wang, S. Yang *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (19), 6700-6703
- [16] Q. Liu, D. J. Burton *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4371-4374.
- [17] A. C. Skapski, M. L. Smart *J. Chem. Soc.* **1970**, 11, 658–659.
- [18] I. N. Houpis, W. B. Choi, P. J. Reider, A. Molina, H. Churchill, J. Lynch, R. P. Volante *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9355-9358.
- [19] M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6403-6406.
- [20] S. Thorand, N. Krause *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551-8553.
- [21] D. Coowar *PCT Int. Appl* 2009130253, 29 Oct **2009**
- [22] D. A. Schultz, K. P. Gwaltney, H. Lee *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4034-4038.
- [23] J. S. Yang, T. M. Swager *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11864-11873.
- [24] S. F. Vasilevsky *Tetrahedron* **2008**, 64, 8807-8814.
- [25] D. X. Liua, F. L. Lia, H.X. Lia, J. Gaoa, J. P. Lang *Tetrahedron* **2014**, 70, 2416-2421.
- [26] P. Basabe *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4258-4269.
- [27] H. Sekizaki *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1988**, 61, 1407-1409.
- [28] B. J. Compton *Tetrahedron* **2011**, 67, 718-726.
- [29] G. Righi *Tetrahedron* **2010**, 66, 1294-1298.