

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**PALLÁDIUM-KATALIZÁLT INTER- ÉS INTRAMOLEKULÁRIS
DIREKT ARILEZÉSI REAKCIÓK OXIGÉNTARTALMÚ
HETEROCIKLUSOKKAL**

Sipos Zoltán

Témavezető: dr. Kónya Krisztina



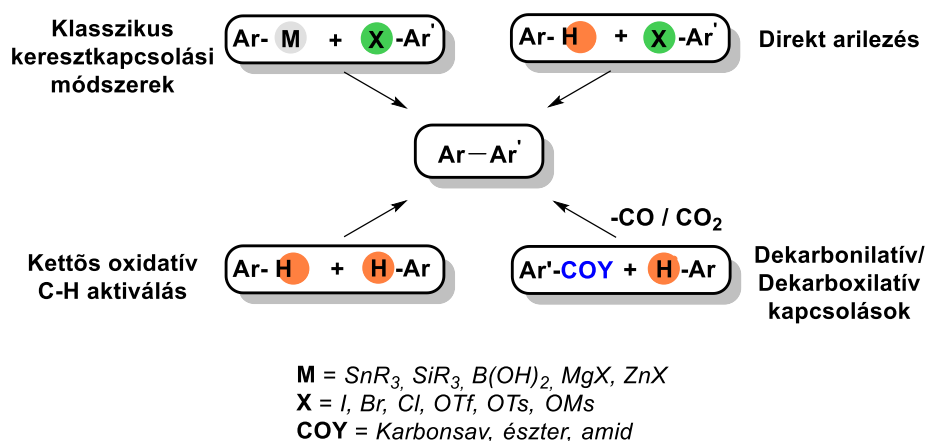
DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2018.

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók a szerves kémiai szintézisek leginkább vizsgált és leggyakrabban alkalmazott átalakításai közé tartoznak. A klasszikus keresztkapcsolási reakciók kivitelezéséhez előzetesen aktivált fémorganikus vegyületekre (Ar-M) és (pszeudo)halogenid távozó csoportot tartalmazó reakciópartnerekre (Ar'-X) van szükség, így az ilyen reakciók során nagy mennyiségű melléktermék keletkezhet (1. ábra).



1. ábra A C-H kötés aktiválási reakciók és a klasszikus keresztkapcsolások sematikus ábrája

Ezzel szemben a szén-hidrogén kötés aktiválási reakciók során az egyik, illetve akár mindkét kapcsoló partner esetében valamelyik szén-hidrogén kötés hasítása történik meg. Ennek köszönhetően jobb atomhatékonyságú szintézisutak válnak elérhetővé, melyekben kevesebb melléktermék keletkezik és a kapcsoló partnerek előzetes funkcionálizálása nem, vagy csak részben szükséges (1. ábra).

A C-H aktiválási reakciók - a szén-hidrogén kötés erőssége miatt - igen gyakran magas hőmérsékletet és hosszú reakcióidőt igényelnek. A mikrohullámú besugárzás alkalmazása ezért egy kedvező alternatívát kínál a reakciók kivitelezése során, azonban napjainkig az irodalomban még viszonylag kevés példa ismert a mikrohullámú besugárzás segített C-H kötés aktiválási reakciókra.

A flavonoidok és rokon vegyületeik a természetben, főleg a növényvilágban széles körben elterjedtek. Változatos biológiai aktivitással rendelkeznek: kiemelkedő az antioxidáns hatásuk, de kimutattak többek között antimikrobiális, rákellenes vagy éppen gyulladásgátló hatással bíró származékokat is. Kémiai szempontból a vegyületcsalád közös eleme az oxigénatomot tartalmazó benzokondenzált heterogyűrű, amely lehet telített vagy telítetlen.

Ezen előzmények alapján célul tűztük ki *O*-tartalmú heterociklusok részvételével megvalósított intra- és intermolekuláris C-H kötés aktiválási reakciók vizsgálatát

mikrohullámú reaktorban. Az intramolekuláris gyűrűzárási reakciók szubsztátumaiként különbözően szubsztituált polihidroxi flavon származékokat kívántunk alkalmazni, melyek nem álltak rendelkezésre, így szintézisüket is meg kellett oldanunk.

Az intermolekuláris kapcsolások esetében különböző *O*-tartalmú heterociklusok bróm-származékait kívántuk alkalmazni új, öttagú heterociklusokkal kapcsolt vegyületek kialakítása céljából. Ezen halogén tartalmú flavonoidok keresztkapcsolási reakcióit kutatócsoportunkban már alaposan tanulmányoztuk, azonban C-H aktiválási reakciókban történő alkalmazásukra korábban még nem tettünk kísérletet.

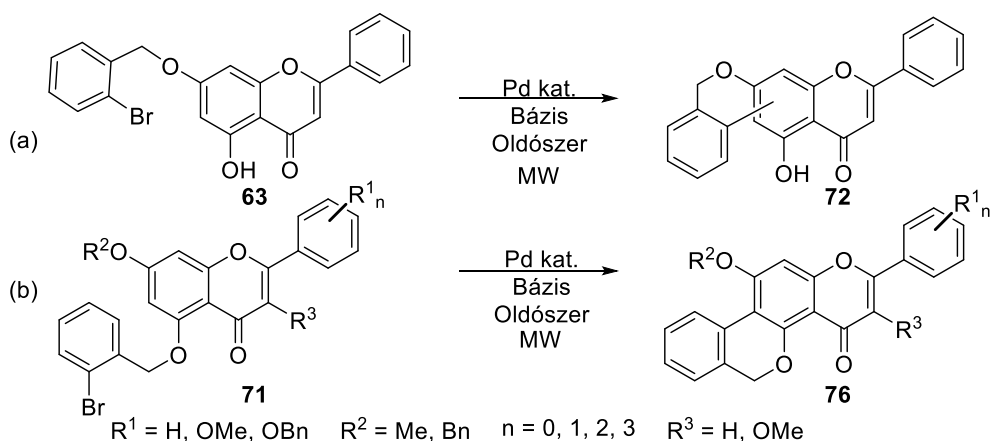
2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

Az elvégzett kísérleti munka során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro és mikro módszereit alkalmaztuk. A mikrohullámú besugárzás segítette gyűrűzárási és heteroarilezési reakciókat automatizált mintaadagolóval ellátott CEM Discover mikrohullámú szintetizáló készülékkel hajtottuk végre. A reakciók követésére vékonyréteg kromatográfiát (VRK) használtunk. Az megfelelő szubsztátumok, illetve gyűrűzárt vagy kapcsolt termékek tisztítását és elválasztását oszlopkromatográfia, illetve kristályosítás segítségével valósítottuk meg. Az előállított vegyületek szerkezetének jellemzésére klasszikus analitikai eljárásokat (olvadáspontmérés, elemanalízis), egy és kétdimenziós NMR méréseket ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HSQC, HMBC), IR spektroszkópiát, valamint tömegspektrometriát alkalmaztunk.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

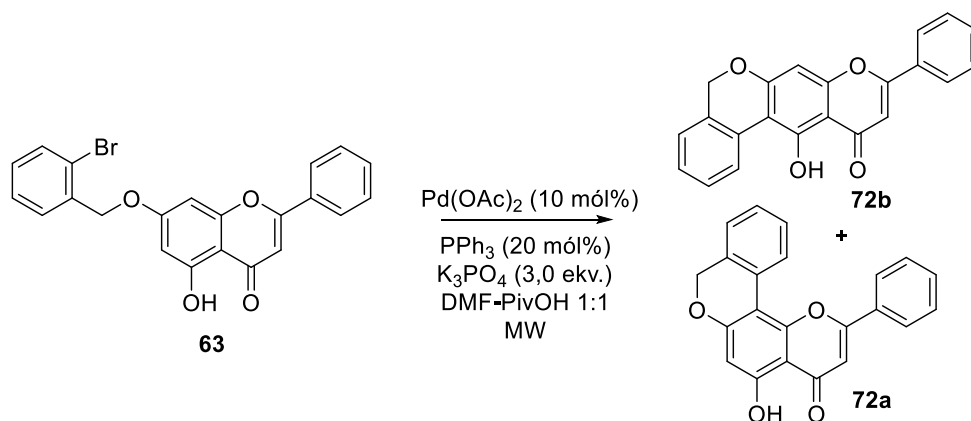
3.1 Módszert dolgoztunk ki *O*-alkilezett flavon-származékok palládium-katalizált direkt intramolekuláris arilezésére mikrohullámú reaktorban. Vizsgálatokat végeztünk a reakció során kapott regioszelektivitás értelmezésére.

Kísérletes munkánk megtervezésekor célul tűztük ki intramolekuláris gyűrűzárási reakciók végrehajtását különböző flavon származékokon. Ennek megvalósítása érdekében az átalakítani kívánt molekulák egyik szabad fenolos hidroxilcsoportját 2-brómbenzil-bromiddal 2-brómbenziloxi-csoporttá kellett alakítanunk, majd az így kapott **63** és **71** származékokból palládium-katalizált direkt arilezési reakciókban már elvégezhető a hattagú gyűrű kialakítása. A folyamat végeredményeként különböző új kondenzált tetraciklusos flavonok (**72** és **76**) állíthatók elő (2. *a* és *b* ábra).



2. ábra Az intramolekuláris gyűrűzárási reakciók sematikus ábrája

Krizint (**61**) 2-brómbenzileztünk szelektíven a 7-es pozícióban kiváló hozammal, aminek eredményeként 7-(2-brómbenzil)krizint (**63**) nyertünk. Számos klasszikus és mikrohullámú aktiválás segítette körülmény kipróbálása után megvalósítottuk a gyűrűzárást mikrohullámú reaktorban 10 mól% Pd(OAc)₂ katalizátor, 20 mól% PPh₃ ligandum, 3,0 ekvivalens K₃PO₄ bázis alkalmazásával, oldószerként *N,N*-dimetilformamid (DMF)-pivalinsav (PivOH) 1:1 arányú elegyét használtuk. Később igazoltuk, hogy szubsztöchiometrikus mennyiségű (30 mól%) pivalinsav alkalmazása is elegendő a reakció végrehajtásához. A kísérlet eredményeként a **72a** és **72b** regioizomereket kaptuk (3. ábra).



3. ábra 7-(2-Brómbenzil)krizin (**63**) palládium-katalizált intramolekuláris gyűrűzárása

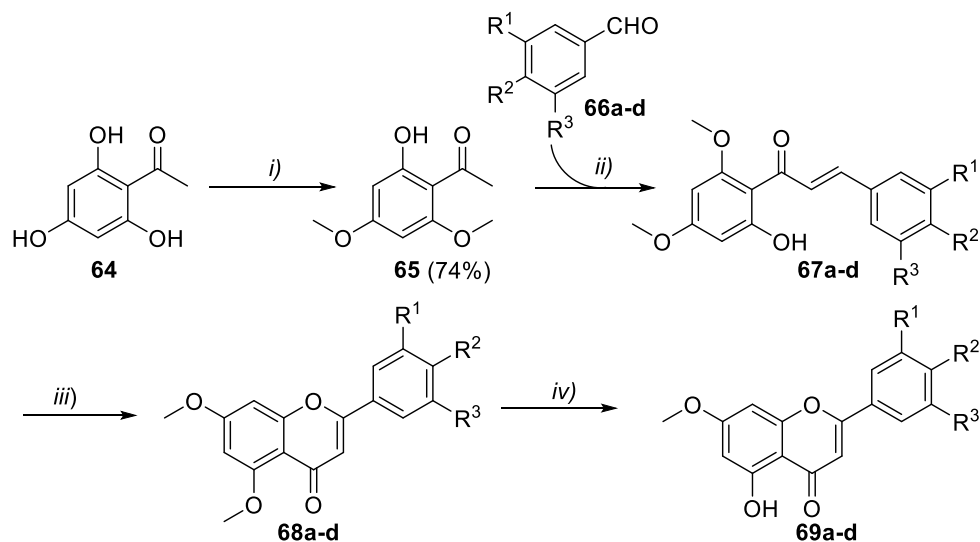
Tüzetesen megvizsgáltuk a reakció idő- és hőmérsékletfüggését és megállapítottuk, hogy a reakció preferált terméke a 2-fenil-5-hidroxi-4*H*,8*H*-benzo[*c*]pirano[2,3-*f*]kromen-4-on (**72a**). A legjobb regioszelektivitást 150 °C hőmérsékleten 10 perc reakcióidő mellett értük el, illetve ezen reakcióidő mellett már 120 °C-on is teljes konverzióval és jó szelektivitással ment végbe a reakció.

Az időfüggés tanulmányozása során megfigyeltük, hogy a reakcióidő növelése a regioszelektivitás romlásához vezet (1. táblázat). A jelenséget az 5-ös helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazó 5,7,8-trisubsztituált flavonok 5,6,7-trisubsztituált származékká történő Wessely-Moser átrendeződésével magyaráztuk, amit kísérletesen is igazoltunk.

1. táblázat 7-(2-Brómbenzil)krizin (**63**) gyűrűzárásának időfüggése

t (min)	72a (%)	72b (%)	Termékarány (72a:72b)
5	79	12	7
10	84	10	8,4
20	81	10	8
30	81	14	6
40	80	16	5
50	74	20	4
60	62	35	2

Az 7-(2-brómbenzil)krizin (**63**) intramolekuláris gyűrűzárásának vizsgálata során tapasztaltak alapján olyan származékokat (**71**) állítottunk elő, amelyek a 2. b ábrán látható módon az 5-ös helyzetben tartalmazták a 2-brómbenziloxi csoportot.



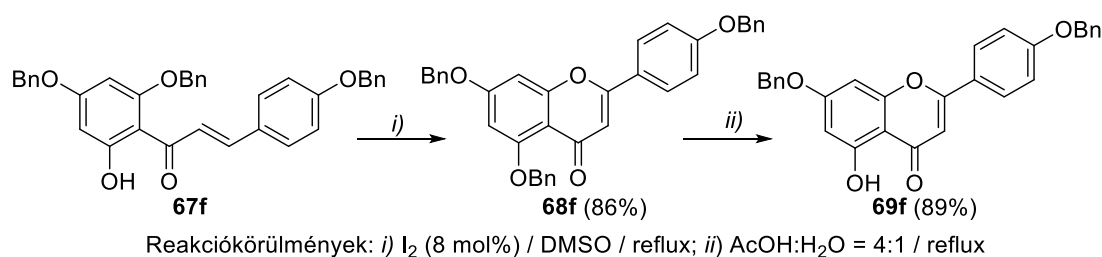
	R ¹	R ²	R ³	67	68	69
a	H	H	H	71%	81%	84%
b	H	OMe	H	99%	77%	83%
c	OMe	OMe	H	84%	76%	90%
d	OMe	OMe	OMe	52%	65%	77%

Reakciókörülmények: *i*) Me₂SO₄ / K₂CO₃ / absz. aceton; *ii*) 60% KOH / EtOH, rt;
iii) I₂ (8 mol%) / DMSO / reflux; *iv*) AlCl₃ / absz. MeCN / Δ

4. ábra A kulcsintermedier **69a-d** 5-hidroxi flavonok szintézise

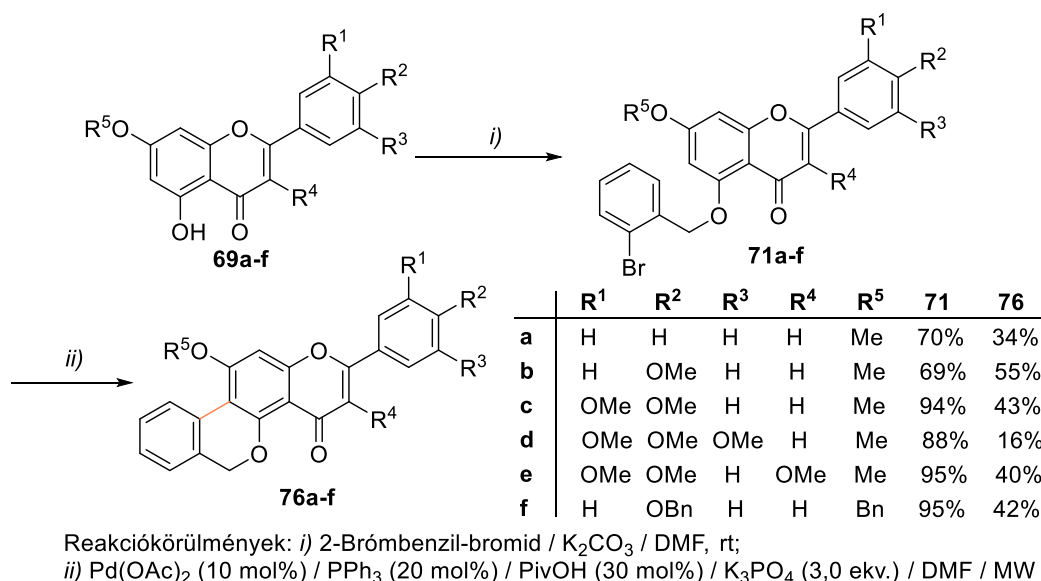
Az **71** 5-(2-brómbenziloxi)flavon származékok előállításához szükséges különbözően szubsztituált **69a-e** 5-hidroxi-flavon származékokat kvercetin esetében metilezéssel (**69e**), egyébként floracetofenonból (**64**) kiindulva állítottuk elő. A floracetofenont (**64**) dimetil-szulfáttal metileztük, majd a kapott **65** terméket irodalmi analógia alapján **66a-d** benzaldehid származékokkal reagáltatva Claisen-Schmidt kondenzációval állítottuk elő a megfelelő **67a-d** kalconokat közepes-jó hozamokkal. Ezt követően jódkatalizált gyűrűzárással jutottunk a permetilezett **68a-d** flavonokhoz, amelyekből AlCl₃ segítségével szelektív demetilezéssel közepes-jó hozamokkal kaptuk a **69a-d** 5-hidroxi-flavon származékokat (4. ábra).

A **69f** apigenin-származék előállítása során a jódkatalizált gyűrűzárást követően **68f** perbenzilezett vegyület ecetsav és víz 4:1 arányú elegyében történő forralásával végeztük el az 5-ös helyzetben lévő benzil védőcsoport szelektív eltávolítását jó hozammal (5. ábra).



5. ábra 4',7-Dibenziloxi-5-hidroxi-flavon (**69f**) szintézise

71a-f 5-(2-Brómbenziloxi)-származékokat **69a-f**-ből ezután K₂CO₃ jelenlétében DMF-ben szobahőmérsékleten 2-brómbenzil-bromiddal (**62**) reagáltatva állítottuk elő jó, illetve kiváló hozamokkal, majd mikrohullámú reaktorban elvégeztük a gyűrűzárásokat (6. ábra).

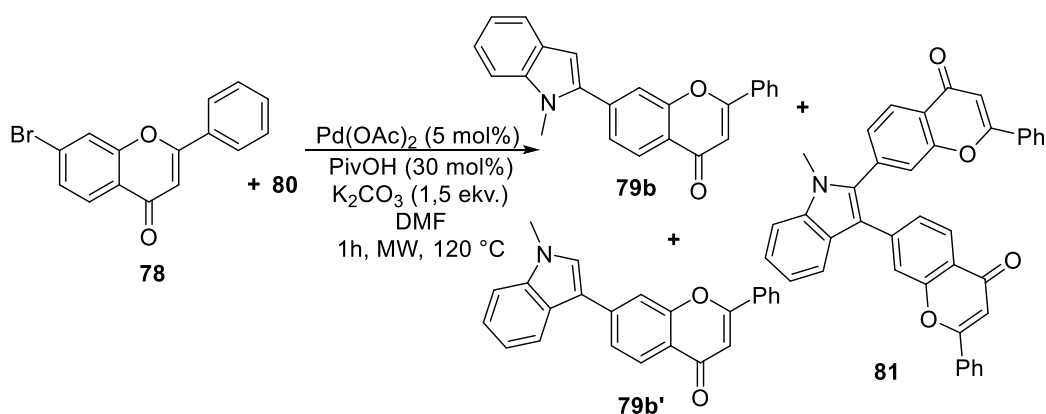


6. ábra Anguláris kondenzált tetraciklusos polialkoxiflavon származékok (**76a-f**) szintézise

A 6. ábrán látható körülmények alkalmazásával új kondenzált tetraciklusos flavonokat állítottunk elő. A **63** krizin származék direkt arilezésénél bemutatottakhoz képest itt hosszabb reakcióidőre (1-2 óra) volt szükség, a konverzió azonban így sem mindig volt teljes és a gyűrűzárást mellékreakciók (debenzileződés, dehalogéneződés) is kísérték, ezek miatt a reakcióidő további növelése nem kedvezett a termékképződésnek. A kapott hozamok ennek megfelelően többnyire közepesek (12-55%) voltak. A legjobb hozammal **71b** apigenin származék adta a kívánt **76b** terméket (55%), ennek benzilezett analógja (**71f**) gyengébb hozamot eredményezett, míg a legalacsonyabb hozamot a **76d** esetében kaptuk. A **63** gyűrűzárásánál tapasztalható képest csökkent reaktivitás oka feltehetően a nagyobb szterikus zsúfoltságban kereshető, illetve az 5-hidroxi csoport esetében erőteljes intramolekuláris hidrogénhíd érvényesül, amelynek újbóli kialakulása hajtóereje lehetett a debenzileződésnek.

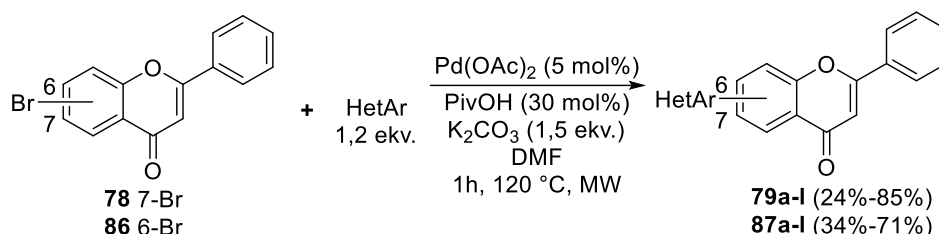
3.2 Alkalmas körülményeket dolgoztunk ki A-gyűrűjünkben bróm távozó csoportot tartalmazó O-heterociklusok kapcsolására különböző O-, N- és S-heteroaromásokkal, valamint alaposan tanulmányoztuk a kísérő mellékreakciókat is.

Kutatómunkám másik részében brómflavonok (**78** és **86**) palládium-katalizált kapcsolását tanulmányoztuk különböző heteroaromásokkal. Optimalizálási kísérleteket hajtottunk végre 7-brómflavonnal (**78**) és 1,2-dimetilimidazollal (**18a**) illetve 1-metilindollal (**80**), amelyek eredményeként sikeresen dolgoztunk ki új foszfin ligandummentes körülményeket mikrohullámú aktiválás segítette kapcsolási reakciókra. Megállapítottuk, hogy a reakció hatékony kivitelezéséhez 5 mól% Pd(OAc)₂ katalizátorra, 30 mól% pivalinsavra (PivOH) és 1,5 ekvivalens K₂CO₃ bázisra van szükség, oldószerként vízmentes DMF-et alkalmaztunk. Igazoltuk, hogy hozzáadott PivOH nélkül azonos körülmények között a konverzió lényegesen alacsonyabb. Az 1-metilindollal (**80**) végrehajtott kísérletek során **79b**, **79b'** monokapcsolt és **81** bisz-termékeket is izoláltuk, ezek szerkezetét igazoltuk (7. ábra).



7. ábra 7-Brómflavon (**78**) kapcsolása 1-metilindollal (**80**)

Sikeresen hajtottunk végre kapcsolásokat 7-brómflavon (**78**) illetve 6-brómflavon (**86**) és különböző öttagú heteroaromások (2. táblázat) között közepes, illetve jó hozamokkal (8. ábra) a kidolgozott körülményeket alkalmazva. A heterociklusokat többnyire csupán kis feleslegben alkalmaztuk, de a mennyiségük növelésével a hozamok néhány esetben javultak. Esetenként a heterociklusok által áthidalt biflavonokat is izoláltuk.



8. ábra Brómflavonok (**78** illetve **86**) kapcsolása különböző heteroaromásokkal

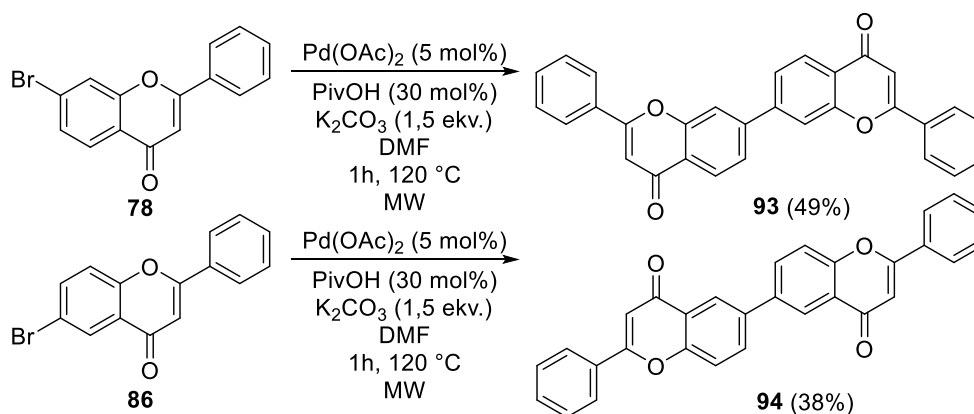
2. táblázat A kapcsolások során alkalmazott heterociklusok

Heteroaromás		Heteroaromás	
18a	1,2-Dimetilimidazol	18f	Tiazol
80	1-Metilindol	18g	4-Metiltiazol
18b	1-Metilimidazol	82	1-Metilpirazol
18c	1-Benzilimidazol	83	1-Metilpirrol
18d	4-Fenil-1-metilimidazol	16	Tiofén
18e	Oxazol	26	Benzo[b]tiofén

Meghatároztuk a kapott termékek szerkezetét, illetve a heterociklusok kapcsolódási pozícióját egy- és kétdimenziós NMR mérések segítségével. Megállapítottuk, hogy a különböző 1,3-azolok (**18a**, **18b**, **18c**, **18d**, **18e**, **18f** és **18g**) esetében a kapcsolás rendre a heterociklusok 5-ös pozíciójában történt meg, a 4-fenil-1-metilimidazol (**18d**) esetében tapasztaltuk a 2,5-diarilezett származék keletkezését is, azonban a 2-arilezett származék önállóan itt sem került izolálásra. Az egy heteroatomot tartalmazó heterociklusok esetében a kapcsolás főként a heteroatommal szomszédos szénatomon valósult meg, az ilyen típusú vegyületeknél néhány esetben a szimmetrikus bisz-termékeket is azonosítottuk. 1-Metilpirazollal (**82**) elvégezve néhány további kísérletet megállapítottuk, hogy a heterociklus koncentrációjának emelése a várakozásoknak megfelelően javítja a hozamot, így a rosszabbul teljesítők esetében elvégeztük a reakciókat 3,0 ekvivalens heteroaromással is.

Felfedeztük, majd spektroszkópiai módszerekkel és kísérletes úton is igazoltuk, hogy a reakciók során változó mértékben homo-kapcsolás is lejátszódik, ami csökkenti az általunk várt termékek hozamát. A homo-kapcsolások vizsgálata során a 7-brómflavon (**78**) esetében

7,7''-biflavon (**93**), míg a 6-bromflavon (**86**) esetében 6,6''-biflavon (**94**) keletkezett főtermékként. A kapott hozamok összevethetők ezen vegyületek irodalmi értékeivel. A reakciókörülmények alkalmazása ily módon lehetővé teszi szimmetrikus biflavonok egyszerű szintézisét (9. ábra).

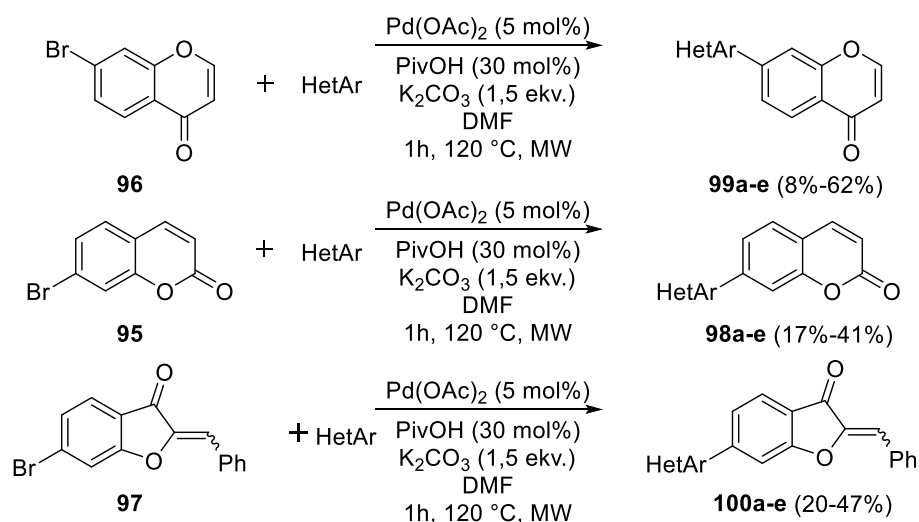


9. ábra Szimmetrikus biflavonok (**93** és **94**) szintézise Pd-katalízissal

A 7-bromflavon (**78**) és 6-bromflavon (**86**) reaktivitását összehasonlítva megállapítottuk, hogy a **86** esetében néhány kivételtől eltekintve azonos vagy jobb hozamokat kaptunk, mint a 7-bromflavonnal (**78**) elvégzett reakciókban. Kompetitivitási kísérletet hajtottunk végre **78** és **86** között 1,2-dimetilimidazollal (**18a**) és ¹H NMR alapján megállapítottuk, hogy a keletkező **79a** és **87a** termékek aránya 1,7:1 volt. Figyelembe véve azonban, hogy az izolált hozamokat mindkét szubsztrátum esetben rontotta a dehalogéneződés és a homo-kapcsolás, mint mellékreakció, feltételezhetjük, hogy a 7-bromflavon (**78**) esetében gyorsabban megtörténik a palládium oxidatív addíciója a szén-halogén kötésbe, amit ezután nagyobb valószínűséggel követhetnek a nem kívánt mellékreakciók és a homo-kapcsolás.

Kiterjesztettük a kidolgozott körülményeket egyéb *O*-tartalmú heterociklusokra is, úgy mint 7-bromkromon (**96**), 7-bromkumarin (**95**) valamint 6-brómauron (**97**). Sikeresen hajtottuk végre ezek kapcsolását néhány kiválasztott heterociklussal: 1,2-dimetilimidazollal (**18a**), 1-metilindollal (**80**), tiazol (**18f**), 4-metiltiazol (**18g**) és oxazol (**18e**) alacsony és közepes hozamokkal (10. ábra). A leggyengébb hozamokat az oxazollal (**18e**) végzett kapcsolásoknál kaptuk, míg a legjobb hozammal általában az 1,2-dimetilimidazollal (**18a**) végzett kísérletekben izoláltuk a várt **98-100** termékeket. Az 1-metilimidazol (**18a**) 6-brómauronral (**97**) elvégzett kapcsolásakor sikerült **100a** *E*-és *Z*-izomerének elválasztása is, főtermékként (**Z**)-**100a**-t nyertük.

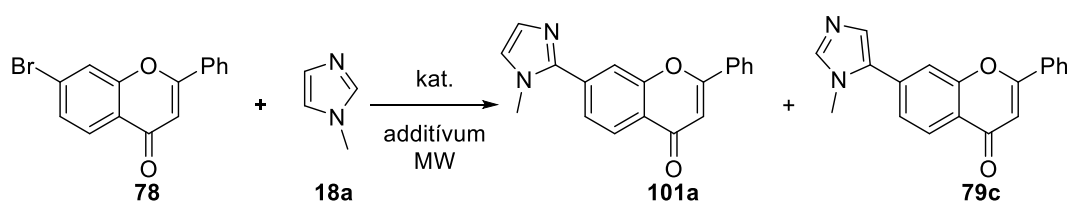
7-Brómflavanon esetében azonban az alkalmazott körülmények között terméket izolálnunk nem sikerült, a flavanon-gyűrű felnyílását tapasztaltuk.



10. ábra 7-Brómkromon (**96**), 7-brómkumarin (**95**) és 6-brómauron (**97**) heteroarilezése

3.3 Módszert dolgoztunk ki 1,3-azolok regioszelektív C-2-es helyzetű kapcsolására O-tartalmú heterociklusokkal. Az optimalizált körülményeket számos O-heterociklus és heteroaromás molekula kapcsolásán keresztül tanulmányoztuk.

Korábbi tapasztalatainkból kiindulva mikrohullámú besugárzás segítette foszfin ligandummentes körülményeket dolgoztunk ki 1,3-azolok szelektív 2-es helyzetű arilezésére. Optimalizálási reakciókat hajtottunk végre 1-metilimidazol (**18b**) és 7-brómflavon (**78**) között (11. ábra).

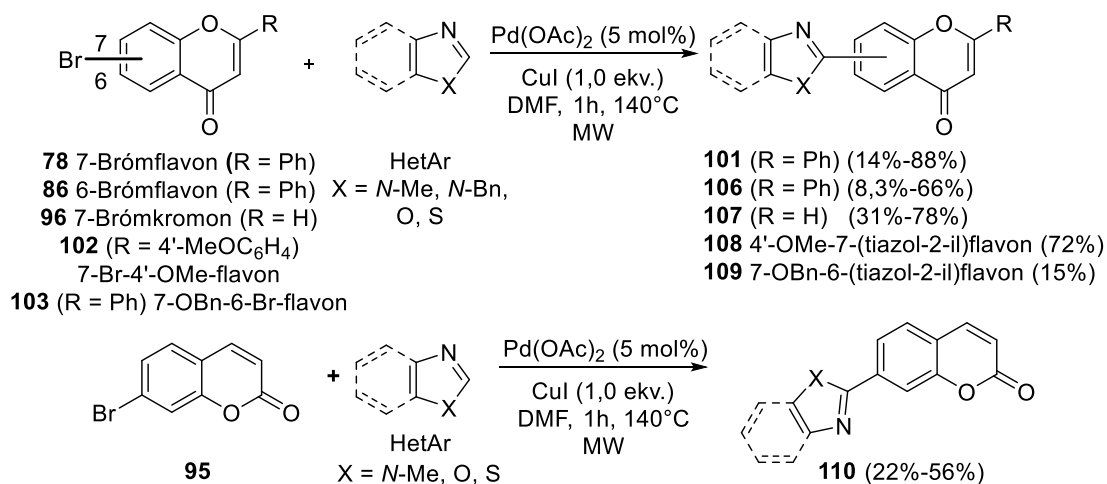


11. ábra 1-Metilimidazol (**18b**) regioszelektív C-2 helyzetű kapcsolása 7-brómflavonnal (**78**)

A legjobb eredményeket 5 mól% Pd(OAc)₂ és 1,0 ekvivalens CuI alkalmazásával értük el 140 °C-on 1 órás reakcióidő mellett, mikrohullámú reaktorban. Kimutattuk, hogy a réz(I)-jodid használata nélkülözhetetlen a jó hozamú, regioszelektív átalakításhoz.

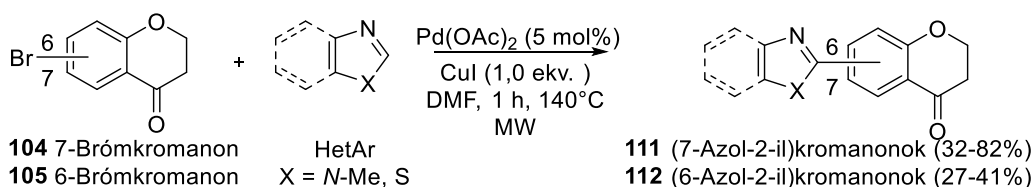
A kidolgozott körülmények használatát kiterjesztettük további O-heterociklusokra és 1,3-azolokra is (12. ábra). A 7-brómflavon (**78**) és 7-brómkromon (**96**) hasonló reaktivitást mutatott, a 6-brómflavonnal (**86**) és 7-brómkumarinnal (**95**) végzett reakciók alacsonyabb hozammal produkálták a kívánt termékeket. A B-gyűrűn metoxicsoportot tartalmazó **102** származék kapcsolása esetében nem tapasztaltunk változást a hozamban, míg a 7-benziloxi-6-

brómflavon (**103**) esetében jelentős csökkenés volt észlelhető. Megfigyeltük, hogy a 6- és 7-brómflavon (**86** és **78**) esetében az oxazollal (**18e**) végzett reakciókban csak alacsony hozammal ment végbe a kapcsolás, a réz(I)-jodid mennyiségének emelésével a hozamok növelhetők voltak. A reakciók ilyen körülmények között kiváló regioszelektivitást mutattak.



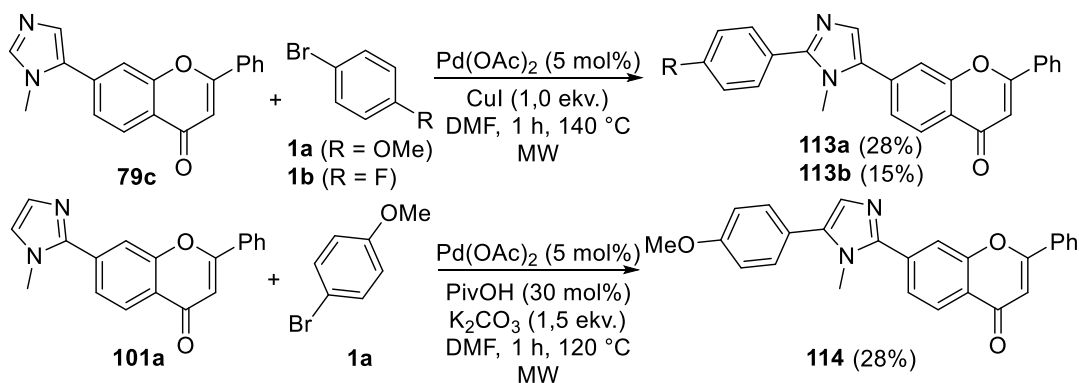
12. ábra *O*-Heterociklusok (**78**, **86**, **96**, **95**, **102** és **103**) kapcsolása 1,3-azolokkal

Elvégeztük a kapcsolási reakciót telített heterogyűrűt tartalmazó származékokkal is. Sikeresen kapcsoltunk ilyen körülmények között 7-brómkromanont (**104**) és 6-brómkromanont (**105**) 1,3-azolokkal (13. ábra), így közepes-jó hozamokkal nyertük a kívánt **111** és **112** kromanonokat.



13. ábra Kromanonok (**104** és **105**) reakciói 1,3-azolokkal

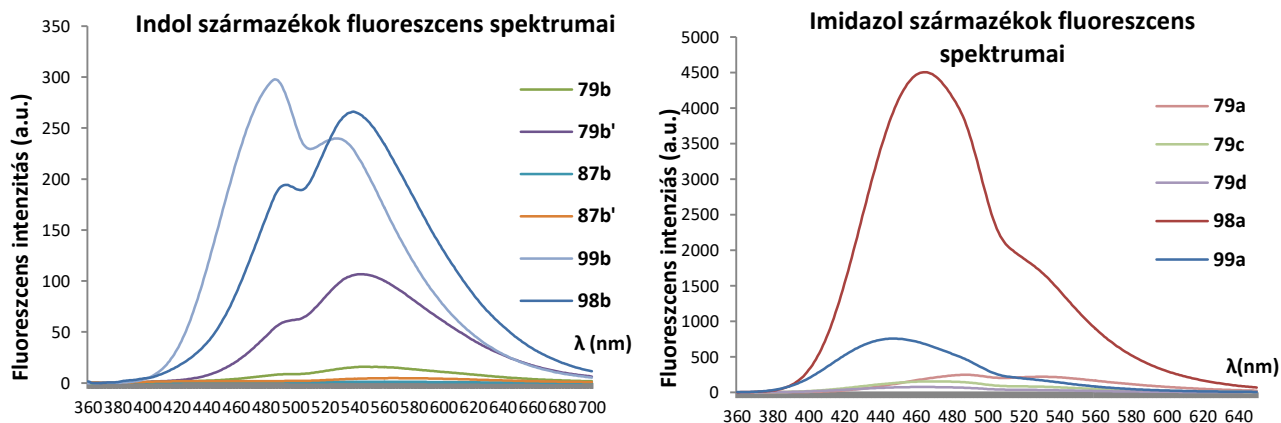
A kidolgozott komplementer szelektivitású direkt arilezési módszereket kiaknázva **78c** vegyületet 4-brómanizollal (**1a**) és 1-bróm-4-fluorbenzollal (**1b**) kapcsoltuk, így **113a** és **113b** származékokat nyertük; továbbá **101a**-ból kiindulva **114** 2,5-diarilazolt is előállítottuk (14. ábra). Ezzel demonstráltuk, hogy a kidolgozott módszerek egymást kiegészítve alkalmasak új, változatosan szubsztituált heterociklusok szintézisére.



14. ábra A kidolgozott komplementer szelektivitású módszerek konsekutív alkalmazása

3.4 Megvizsgáltuk néhány előállított származék fluoreszcenciás tulajdonságait.

A heteroarilezett flavonoidokról megállapítottuk, hogy 365 nm-es hullámhosszú UV fényel besugározva egy részük fényt emittál.



15. ábra Néhány előállított indollal és imidazzal kapcsolt származék fluoreszcens spektruma

Néhány kiválasztott termék esetében felvettük az UV-VIS spektrumokat különböző koncentrációknál, meghatároztuk az abszorpciós maximumokat és a moláris abszorpciós együtthatók (ϵ) értékeit. A vegyületeket 350 nm hullámhosszon besugározva az előbbi koncentrációknál felvettük a fluoreszcenciás spektrumokat is (15. ábra), megadtuk az emissziós maximumokat és referenciaként kinin-szulfátot használva meghatároztuk a vegyületek kvantumhasznosítási tényezőit (Φ_F) is.

A vizsgált vegyületek közül kiemelkedett a **98a** kumarin származéknál kapott kvantumhasznosítási tényező ($\Phi_F = 0,439$), a többi termék lényegesen elmaradt ettől az értéktől. Megállapítottuk továbbá, hogy az 1-metilindollal (**80**) kapcsolt flavon-származékok (**79b**, **79b'**, **87b**, **87b'**) közül a flavon vázhoz az indol-gyűrű 3-as helyzetében kapcsolódó termékek (**79b'**, **87b'**) rendelkeztek jobb fotofizikai sajátságokkal feltételezhetően a kialakuló kedvezőbb konjugációs rendszernek köszönhetően.

4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

Kutatómunkám során a palládium-katalizált kapcsolási reakciók egy nagy atomhatékonysággal rendelkező változatával, a direkt arilezési reakciókkal foglalkoztam. A reakciótípus alkalmazásával számos új oxigéntartalmú heterociklusos származékot sikerült előállítani intra- és intermolekuláris direkt arilezési reakciókban. A reakciók kivitelezésére használt mikrohullámú technika segítségével rövid reakcióidőket és kiváló konverziókat értünk el és az elvégzett kapcsolások termékei általában jó szelektivitással keletkeztek. Az eredményeket az irodalommal összevetve megállapíthatjuk, hogy a hozamok ugyan nem kiemelkedők, azonban a kidolgozott módszerek sokoldalú felhasználhatóságuk és az alkalmazott rövidebb reakcióidők miatt mégis számos előnnyel rendelkeznek.

Az általam elvégzett munka elsősorban az alapkutatót szolgálta és új, eddig kevés ismert példával rendelkező flavon származékok illetve rokon vegyületek előállítását célozta. Irodalmi analógia alapján feltételezhetjük, hogy az előállított származékok potenciálisan biológiai aktivitással rendelkezhetnek, azonban ilyen irányú vizsgálatokra eddig nem került sor. A közelmúltban az Eli Lilly and Company vállalat *in silico* szűrés során előzetesen 30 vegyületet választott ki biológiai vizsgálatokra, ezek tesztelése jelenleg is folyamatban van. Mivel a vegyületek egy része fluoreszcenciát is mutatott, adott esetben ezen tulajdonságuk kiaknázása is érdeklődésre tarthat számot.

Összességében megállapítható, hogy kutatásaink eredményeként a direkt arilezési reakciók és a mikrohullámú technika párosításával könyvtárszintézisekre kiválóan használható, a heterociklusos vegyületek funkcionálizálása terén jól alkalmazható nagy teljesítőképességű szintézisúthoz jutottunk.

Publikációs jegyzék

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

(Publications related to the dissertation)

1. Zoltán Sipos, Krisztina Kónya: Synthesis of Benzopyran Fused Flavone Derivatives *via* Microwave Assisted Intramolecular C-H Activation; *Synthesis*, **2018**, 50, 1610-1620.
DOI: 10.1055/s-0036-1591773; IF: 2.722 (2017)

2. Zoltán Sipos, Krisztina Kónya: Synthesis of 1,3-Azol-2-yl O-Heterocycles by Microwave-Irradiation-Assisted Direct C-H Functionalization; *Synlett*, **2018**, 29, 2412-2416.
DOI: 10.1055/s-0037-1611012; IF: 2.369 (2017)

Az értekezés témakörében tartott előadások

(Lectures related to the dissertation)

1. Sipos Zoltán, Kónya Krisztina: *Intra- és intermolekuláris C-H aktiválás flavanoidokon*
Hatvani István Szakkollégium Tavaszi Tudományos Hallgatói Konferencia, Debrecen, 2015.
május 7.

2. Sipos Zoltán, Patonay Tamás, Kónya Krisztina: *Intra- és intermolekuláris C-H aktiválás flavonoidokon*
MTA Alkaloid- és Flavanoidkémiai Munkabizottsági Ülés, Balatonalmádi, 2015. május 18-19.

3. Sipos Zoltán, Kónya Krisztina: *C-H Aktiválási reakciók flavon vázon*
II. Innováció a Természettudományban 2015 – Doktorandusz Konferencia, Szeged, 2015.
szeptember 26.

4. Sipos Zoltán, Kónya Krisztina: *Haloflavonok C-H aktiválási reakciói O-, N-, S-tartalmú heterociklusokkal*
MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, Balatonszemes, 2016.
május 18-20.

5. Sipos Zoltán, Kónya Krisztina: *Flavonoidok mikrohullámú aktiválás segítette C-H funkcionalizálási reakcióinak vizsgálata*

MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottságának, és az MTA Fémorganikus Kémiai Munkabizottságának egybekötött nyílt ülése, Budapest, 2016. november 18.

6. Sipos Zoltán, Kónya Krisztina: *Flavon-származékok mikrohullámú aktiválás segítette C-H funkcionalizálási reakcióinak vizsgálata*

Hatvani István Szakkollégium Őszi Tudományos Hallgatói Konferencia, Debrecen, 2016. december 16.

7. Sipos Zoltán, Nyiri Hajnalka, Kónya Krisztina: *C-H Aktiválás flavon-származékok részvételével: polikondenzált flavon-származékok és flavon-heterociklus hibridek szintézise*

MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottsági Ülés, Mátraháza, 2017. április 7.

8. Sipos Zoltán, Nyiri Hajnalka, Kónya Krisztina: *Flavonoidok intra- és intermolekuláris C-H aktiválási reakciói*

MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, Balatonszemes, 2017. május 15-17.

9. Sipos Zoltán, Nyiri Hajnalka, Kónya Krisztina: *Palládium-katalizált inter- és intramolekuláris direkt arilezési reakciók oxigéntartalmú heterociklusokkal*

MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, Balatonszemes, 2018. június 6-8.

Az értekezés témakörében bemutatott posztterek

(Posters related to the dissertation)

1. Zoltán Sipos, Tamás Patonay, Krisztina Kónya: *Study of the Effect of the Temperature and Time on the Microwave Assisted Synthesis of a New Chrysin Derivative*

Bioheterocycles 2015, XVI. International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry, Metz, Franciaország, 2015. június 7-11.

2. Zoltán Sipos, Tamás Patonay, Krisztina Kónya: *Microwave Assisted Synthesis of New Chrysin Derivatives and the Study of the Effect of the Reaction Time and Temperature on the Reaction*

16th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Balatonalmádi, 2015. június 14-17.

3. Zoltán Sipos, Krisztina Kónya: Palladium Catalyzed Microwave Assisted Synthesis of Polyannulated Flavone Derivatives

Bioheterocycles 2017, XVII. International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry, Galway, Írország, 2017. május 28-31.



Nyilvántartási szám: DEENK/362/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Sipos Zoltán
Neptun kód: OCIYM1
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10045482

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Sipos, Z.**, Kónya, K.: Synthesis of 1,3-Azol-2-yl O-Heterocycles by Microwave-Irradiation-Assisted Direct C-H Functionalization.
Synlett. 29 (18), 2412-2416, 2018. ISSN: 0936-5214.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1611012>
IF: 2.369 (2017)
2. **Sipos, Z.**, Kónya, K.: Synthesis of Benzopyran-Fused Flavone Derivatives via Microwave-Assisted Intramolecular C-H Activation.
Synthesis. 50 (08), 1610-1620, 2018. ISSN: 0039-7881.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1591773>
IF: 2.722 (2017)





További közlemények

Idegen nyelvű absztrakt kiadványok (1)

3. **Sipos, Z.**, Patonay, T.: Synthesis and Ullmann Type Amination Reactions of Bromocoumarins.
In: I. Innovation in Science - Doctoral Student Conference 2014: eBook of Abstracts. Szerk.:
Szélpál Szilárd, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 59-60, 2014. ISBN:
9789639970526

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,091

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,091**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.11.23.

