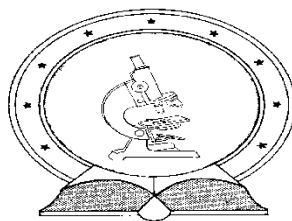


DE TTK



1949

Palládium-katalizált inter- és intramolekuláris direkt arilezési reakciók oxigéntartalmú heterociklusokkal

Doktori (PhD) értekezés

Sipos Zoltán

Témavezető: dr. Kónya Krisztina, egyetemi adjunktus

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2018.

*Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács **Kémiai Tudományok Doktori Iskola K/5 „Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája”** programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.*

Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Debrecen, 2018. november 30.

a jelölt aláírása

*Tanúsítom, hogy **Sipos Zoltán** doktorjelölt **2014-2017** között a fent megnevezett Doktori Iskola **K/5** programjának keretében irányítással végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult.*

Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2018. november 30.

a témavezető aláírása

Palládium-katalizált inter- és intramolekuláris direkt arilezési reakciók oxigéntartalmú heterociklusokkal

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Kémia tudományágban

Írta: **Sipos Zoltán** okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok doktori iskolája K/5 program (Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája programja) keretében

Témavezető: dr. Kónya Krisztina, egyetemi adjunktus

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr. Bányai István

tagok : Dr. Huszthy Péter

Dr. E. Kövér Katalin

A doktori szigorlat időpontja: 2018. május 31.

Az értekezés bírálói:

Dr.

Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

Dr.

Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 20... ..

Köszönetnyilvánítás

„Mindenre van erőm a Krisztusban, aki megerősít engem.” Fil. 4:13

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, *dr. Kónya Krisztinának*, aki mellettem állt és bátorított a kutatómunkában, és hasznos gondolataival, tanácsaival segített továbblendülni a felmerülő problémákon.

Hálával tartozom *Prof. Dr. Somsák László* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy az általa vezetett Szerves Kémiai Tanszéken lehetővé tette jelen dolgozat elkészültét.

Köszönöm az E-407 és E-408 laboratórium minden korábbi és jelenlegi munkatársának barátságukat és a mindennapi munkában nyújtott segítségüket. Külön köszönet illeti *Rimán Évát* a kiindulási anyagok szintézisében nyújtott segítségével, *Nyiri Hajnalka* korábbi Kémia BSc. hallgatót a lelkes és precíz munkájáért, ami komoly segítség volt számomra, illetve *Kondor Zoltánt* és *Pajtás Dávidot* a munkaidőn belül és kívül eltöltött jó kedélyű pillanatokért és szakmai diskurzusokért.

Szeretném megköszönni *dr. Kiss Attila* egyetemi adjunktusnak, *dr. Kónya-Ábrahám Anitának* és *Tóth Lászlónak* az analitikai mérésekben nyújtott pótolhatatlan segítségüket.

Hála illeti *dr. Kele Pétert* és *dr. Kormos Attilát*, illetve az *MTA TTK Szerves Kémiai Intézet Kémiai Biológia Kutatócsoportját* a fluoreszcenciás vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségükért.

Óriási köszönettel tartozom családomnak és barátaimnak, külön kiemelve *Édesanyámat* és *Kedvesemet*, akik támogatásukkal és szeretetükkel pótolhatatlan extra motivációt nyújtottak az évek során. Nélkülük soha nem jutottam volna el ideig.

Végezetül szeretnék megemlékezni két személyről, akik ugyan már nem élhették meg jelen értekezés elkészültét, azonban nélkülük nem lennék az, aki ma vagyok. Szeretettel gondolok fiatalon elhunyt *édesapám* emlékére, aki mindig mindenben támogatott és bátorított, és korábbi témavezetőmre, *Dr. Patonay Tamásra*, aki elindított a szerves kémia rögzös ösvényén és megszerettette velem a kutatómunka minden szépségét.

A kutatás részben a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió Támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	1
2. Irodalmi áttekintés.....	4
2.1 A klasszikus keresztkapcsolások és a C-H kötés aktiválási reakciók összehasonlítása	4
2.2 A direkt arilezések lehetséges mechanizmusai	7
2.2.1 Oxidatív addíció	8
2.2.2 Heck-típusú karbometallálás	9
2.2.3 Aromás elektrofil szubsztitúció (S _E Ar)	10
2.2.4 Koncertikus metallálás-deprotonálódás.....	11
2.3 C-H kötés aktiválási reakciók <i>O</i> -heterociklusok részvételével.....	14
2.4 Mikrohullámú aktiválás alkalmazása direkt arilezési reakciókban	17
2.4.1 Mikrohullámú besugárzás segítette C-H funkcionalizálás	20
3. Célkitűzés	24
4. Saját eredmények	25
4.1 Intramolekuláris direkt arilezési reakciók vizsgálata	25
4.1.1 A kiindulási anyagok szintézise	25
4.1.2 Direkt intramolekuláris arilezési kísérletek 63 krizin származékkal	30
4.1.3 Kondenzált tetraciklusos flavon származékok (76) szintézise	35
4.2 Oxigéntartalmú heterociklusok kapcsolása kisméretű öttagú heterociklusokkal ligandummentes körülmények között.....	36
4.2.1 Kísérletek 7-brómflavon (78) és 1,2-dimetilimidazol (18a) reakciójának optimalizálására.....	37
4.2.2 Kísérletek 7-brómflavon (78) és 1-metilindol (80) reakciójának optimalizálására	40
4.2.3 7-Heteroarilflavonok (79) szintézise ligandummentes mikrohullámú aktiválás segítette direkt arilezési körülmények között.....	42
4.2.4 6-Heteroarilflavonok (87) szintézise ligandummentes mikrohullámú aktiválás segítette direkt arilezési körülmények között.....	44
4.2.5 A kapott hozamok értelmezésére irányuló további vizsgálatok ..	46
4.2.6 Kapcsolások egyéb, bróm távozó csoportot tartalmazó <i>O</i> -heterociklusokkal.....	49
4.2.7 Fluoreszcenciás vizsgálatok	51
4.3 C-2 szelektív kapcsolási reakciók 1,3-azolokkal	56
4.3.1 A C-2 szelektív reakciókörülmények optimalizálása	57

4.3.2 Kapcsolási reakciók különböző bróm távozócsoportot tartalmazó <i>O</i> -heterociklusok és különböző 1,3-azolok C-2 pozíciója között.....	59
4.3.3 Kísérletek a két komplementer regioszelektivitású módszer egymást követő alkalmazására	63
5. Összefoglalás.....	65
6. Summary	70
7. Kísérleti rész.....	75
7.1 Általános eljárás 71 5-[(2-brómbenzil)oxi]flavon származékok előállítására.....	76
7.2 Általános eljárás a mikrohullámú besugárzás segített palládium-katalizált intramolekuláris direkt arilezési reakcióhoz.....	80
7.3 Általános eljárás 7- (79) és 6-heteroarilflavonok (87) szintézisére.....	84
7.4 Általános eljárás öttagú heterociklusokkal szubsztituált kumarin (98), kromon (99) és auron származékok (100) előállítására	96
7.5 Általános eljárás szimmetrikus biflavonok szintézisére.....	102
7.6 Általános eljárás (1,3-azol-2-il)- <i>O</i> -heterociklusok szintézisére.....	103
8. Irodalomjegyzék.....	113
9. Függelék.....	121
9.1 Az intramolekuláris direkt arilezési reakciók során használt kiindulási anyagok előállítása.....	121
9.1.1 Általános eljárás 67 kalkonok előállítására	121
9.1.2 Általános eljárás 68 peralkilezett flavon származékok előállítására	123
9.1.3 Általános eljárás 69 5-hidroxiflavonok előállítására	125

Az értekezésben előforduló rövidítések jegyzéke

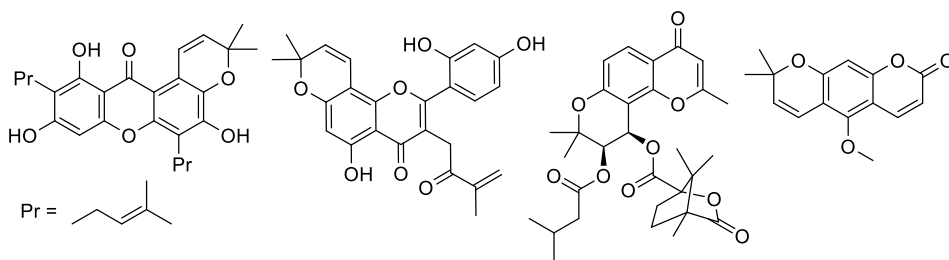
absz.	vízmentes
Ac	acetil
AcOH	ecetsav
AMLA	ambifil fém-ligandum aktiválás (<i>Ambiphilic Metal Ligand Activation</i>)
Bn	benzil
CMD	koncertikus metallálás-deprotonálódás
coe	ciklooktén
COSY	kétdimenziós homokorrelációs spektroszkópia (<i>Correlation Spectroscopy</i>)
C-H	szén-hidrogén kötés
DDQ	5,6-diciano-2,3-diklór-1,4-benzokinon
DFT	sűrűségfüggő elmélet (<i>Density Functional Theory</i>)
DG	irányító csoport (<i>Directing Group</i>)
DKM	diklórmetán
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamid
DMBA-H	<i>N,N</i> -dimetilbenzil-amin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
dmpe	1,2-bisz(dimetilfoszfino)etán
dppb	1,4-bisz(difenilfoszfino)bután
DMSO	dimetil-szulfoxid
ekv.	ekvivalens
ESI-MS	elektroporlasztásos ionizációs tömegspektrometria
ESIPT	gerjesztett állapotú intramolekuláris protontranszfer (<i>Excited-State Intramolecular Proton Transfer</i>)
HetAr	heteroaromás, heteroaril
HMBC	heteronukleáris többkötéses korreláció (<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>)
HSQC	heteronukleáris egykvantum korreláció (<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>)
HTS	nagy áteresztőképességű szűrés (<i>High Throughput Screening</i>)
ICT	intramolekuláris töltésátmenet (<i>Intramolecular Charge Transfer</i>)
IES	belső elektrofil szubsztitúció (<i>Internal Electrophilic Substitution</i>)
KIE	kinetikus izotópeffektus (<i>Kinetic Isotopic Effect</i>)
Me	metil
MeO	metoxi
MeCN	acetonitril
MW	mikrohullámú besugárzás
NHC	<i>N</i> -heterociklusos karbén
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
Nu	nukleofil
op.	olvadáspont
PCy₃	triciklohexilfoszfin
Pd(OAc)₂	palládium-acetát
Ph	fenil

phen	1,10-fenantrolin
Piv	pivaloil
PivOH	pivalinsav (2,2-dimetilpropánsav)
PPh₃	trifenilfoszfin
rt	szobahőmérséklet
S_EAr	aromás elektrofil szubsztitúció
<i>t</i>-Bu	<i>terc</i> -butil
TMV	dohánymozaik vírus (<i>Tobacco Mosaic Virus</i>)
TS	átmeneti állapot (<i>Transition State</i>)
UV-Vis	ultraibolya-látható (spektroszkópia)
VRK	vékonyréteg kromatográfia
Xantphos	4,5-bisz(difenilfoszfino)-9,9-dimetilxantén
X-Phos	2-diciklohexilfoszfino-2',4',6'-triizopropilbifenil

1. Bevezetés

Az új szén-szén kötések létrehozása a szintetikus szerves kémia kialakulása óta nagy hagyománnyal rendelkező, fontos megoldandó feladat. A szén-szén kötés jelentőségét mi sem jellemzi jobban, minthogy az élet sem alakulhatott volna ki bolygónkon enélkül.¹ A számos jól ismert szén-szén kötés kialakítási módszer közül napjainkig Nobel-díjjal jutalmazták a Grignard-reakció (1912), a Diels-Alder-reakció (1950), a Wittig-reakció (1979), valamint az olefin metatézis kidolgozását (2005),² legutóbb pedig 2010-ben Heck, Negishi és Suzuki munkásságát díjazták a „palládium-katalizált szerves kémiai keresztkapcsolások” felderítésében elért elévülhetetlen érdemeikért.² Ezek a módszerek fontos szerepet töltenek be a különböző biaril és heterobiaril típusú vegyületek kialakításában.³ A természetben az egyszerű aromás gyűrűk összekapcsolódása az enzimek működésének köszönhetően kiváló hatékonysággal érhető el egyelektron- és protontranszferek sorozatán keresztül. A (hetero)biarilek igen elterjedt szerkezeti elemek a szerves kémiában: egyaránt megtalálhatók gyógyszerhatóanyagokban, természetes eredetű vegyületekben és az anyagtudomány számára fontos építőelemekben.^{4,5} Jelen dolgozat is az ilyen típusú vegyületek kialakításához szükséges átalakítások egy új megközelítését, a C-H kötés funkcionálizálás alkalmazását tűzte ki célul a kívánt transzformációk kivitelezéséhez.

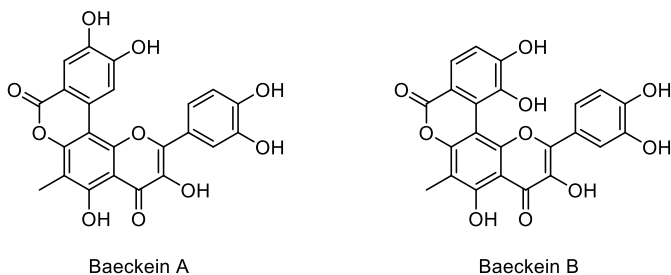
A kutatómunkám egyik részében előállítani kívánt *2H*-benzopirán (*2H*-kromén) egység gyakori alkotóeleme természetes eredetű és potenciálisan bioaktív vegyületeknek.⁶ Ilyen származékok elterjedten fordulnak elő kondenzált formában különböző oxigéntartalmú heterociklusokkal, például xantonokkal,⁷ kromán-vázis származékokkal (kromonokkal,⁸ flavonokkal⁹) vagy kumarinokkal¹⁰ (1. ábra).



1. ábra Néhány példa kondenzált benzopirán egységet tartalmazó *O*-heterociklusokra

A szubsztituált dibenzopirán származékok szintén értékes szintetikus célmolekulák, hiszen figyelemreméltó biológiai aktivitással rendelkeznek,¹¹ továbbá alkalmazhatók sejt leképezésben használható fluoreszcens polimer nanorészecskék valamint polimer alapú napkollektorok tervezésében is.¹²

Benzopirán egységet tartalmazó annellált policiklusos flavon származékokat a természetből is izoláltak. A kinyert vegyületek változatos biológiai aktivitással bírtak: találtak közöttük immunszuppresszív,¹³ citotoxikus,¹⁴ antibakteriális és antifungális,¹⁵ valamint dohánymozaik vírus (TMV)¹⁶ ellenes hatással rendelkezőket egyaránt. A hagyományos kínai gyógyászat már évszázadok óta használja a reuma és kígyómárások kezelésére a mirtuszfélék családjába tartozó *Baeckea frutescens* gyökereit, amelyben a Baeckein A és Baeckein B nevű kondenzált tetraciklusos flavonoidok is megtalálhatók (2. ábra).¹⁷



2. ábra A *Baeckea frutescens* gyökereiből izolált kondenzált tetraciklusos flavonoidok

Vizsgálataimat a következőkben a heteroaromás alegységgel rendelkező flavonoidok szintézisével terveztem kiegészíteni. Heterociklussal szubsztituált flavonoidok leggyakrabban különböző flavon-glikozidok formájában ismertek.¹⁸ A különböző öt-, illetve hattagú heterociklussal kapcsolt származékok tekintetében változatos biológiai aktivitásról olvashatunk az irodalomban. Park és munkatársai 8-(hetero)aril krizin analógok esetében ciklooxygenáz-2 (COX-2) katalizálta prosztaglandin E₂ (PGE₂) inhibitor hatást tártak fel,¹⁹ míg Bandgar és társai 8-pirazol-5-il származékok gyulladásgátló hatását vizsgálták.²⁰ Egy kutatócsoport a cisztás fibrózisért felelős CTFR gén aktiválására alkalmas flavon származékokat vizsgált, amelyek között megtalálhatók voltak tiofén, furán és benzofurán egységet tartalmazó vegyületek egyaránt.²¹ Griffin és munkatársai DNS-függő protein kináz inhibitoroként funkcionáló kromonokat és kumarinokat állítottak elő és

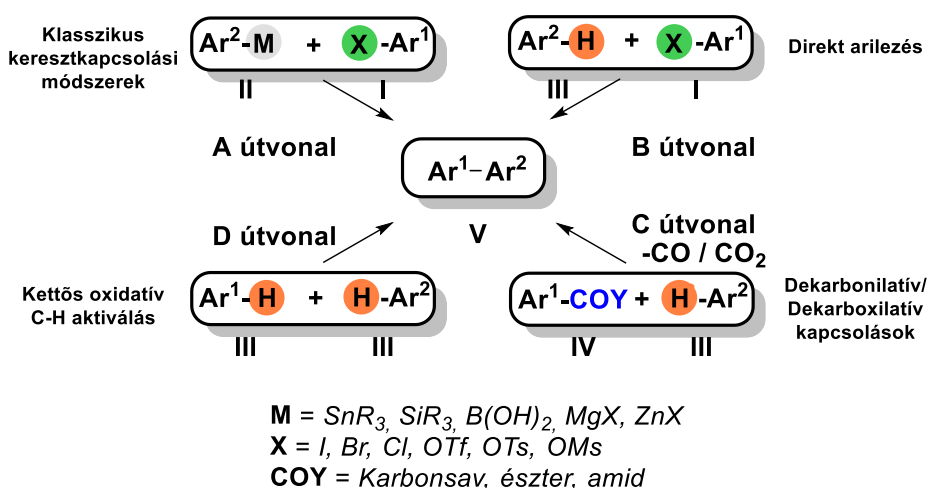
tanulmányozták ezek hatását.²² Arra a következtetésre jutottak, hogy az analóg vegyületek közül a kromonok rendelkeztek jobb aktivitással. Göker amidinobenzimidazol egységet tartalmazó 2-fenil-, illetve 2- metil-4*H*-benzopirán-4-onok szintézisét és potens antimikrobiális hatását ismertette,²³ míg japán szerzők receptorkötődés-függő fluoreszcenciával rendelkező nem-szteroid progeszteron receptor antagonistá hatású 6-arilkumarinokról számoltak be.²⁴

A fenti példák alapján látható, hogy a doktori kutatómunkám céljaként előállítani kívánt vegyületekhez hasonló származékok változatos tulajdonságokkal rendelkeznek, így az előállításukra szolgáló új módszerek kidolgozása a szintetikus szerves kémia egy releváns megoldandó feladatát jelenti.

2. Irodalmi áttekintés

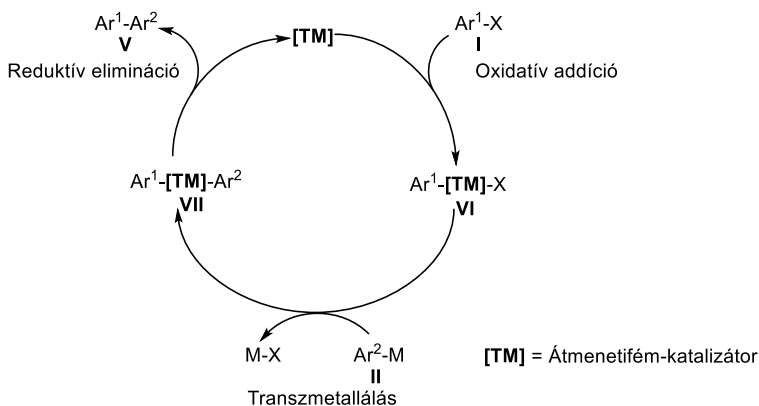
2.1 A klasszikus keresztkapcsolások és a C-H kötés aktiválási reakciók összehasonlítása

A bevezetőben említett biarilek (V) szintézisére általánosan használt keresztkapcsolási reakciókban egy előzetesen aktivált fémorganikus vegyületből (II) indulnak ki (3. ábra). Az átalakítás során ezt egy alkalmas átmenetifém-katalizátor jelenlétében valamilyen (pszeudo)halogénid távozó csoportot tartalmazó I kapcsolópartnerrel reagáltatják (3. ábra, A útvonal).



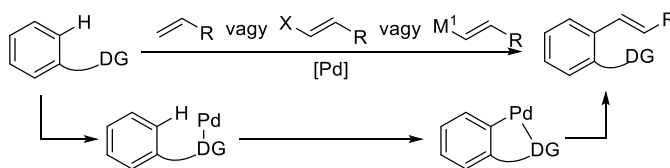
3. ábra A klasszikus keresztkapcsolások és a C-H kötés aktiválási reakciók sematikus ábrája

A keresztkapcsolási reakciók általánosan elfogadott mechanizmusa a 4. ábrán látható.² A folyamat során I (pszeudo)halogén távozó csoportot tartalmazó aromás vegyület valamilyen átmenetifém-katalizátorra (leggyakrabban Pd(0) komplexre) történő oxidatív addíciójával kapjuk VI-t. Ez a VI intermedier transzmetallálási lépésben vesz részt egy a reakció típusnak megfelelően megválasztott fémorganikus aril-donorral (II). Ennek eredményeként VII részecske keletkezik, amelyből a megfelelő V biaril-származék redukzív eliminációval képződik, miközben a katalizátor regenerációja is megtörténik. Hasonló mechanizmussal értelmezhetők a Mizoroki-Heck-reakció kísérleti tapasztalatai is, azonban ekkor a transzmetallálási lépés helyett az alkén beékelődése, majd szén-szén kötésmenti rotációt követően egy *szin* β-hidrid elimináció játszódik le egymás utáni (konszekutív) lépésekben.



4. ábra A keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusának sémája

Heck munkásságával egy időben Fujiwara és Moritani olyan reakciókörülményekről számolt be, amelyek segítségével távozó csoporttal nem rendelkező benzol származékok alkenilezése volt kivitelezhető palládium-katalizált reakciókban.²⁵ Szubsztituált származékok esetében a reakció regioizomerek keverékét eredményezte, azonban a regioszelektivitás különböző irányító csoportok (DG) használatával javítható volt (5. ábra).



5. ábra Irányító csoport segítette regioszelektív Fujiwara-Moritani reakció sémája

A hagyományos keresztkapcsolási reakciók széles körben használhatók, azonban hátrányuk, hogy alkalmazásukhoz valamilyen **II** fémorganikus vegyületre van szükség. Kereskedelmi forgalomban ezeknek csupán szűk hányada hozzáférhető, a megfelelő aromás vegyületből történő előállításuk pedig gyakran soklépéses szintéziseket igényel, amelyek változó hozammal eredményezik a kívánt származékokat, miközben számos nem kívánt melléktermék is képződhet. Ezen felül a keresztkapcsolási reakciók kivitelezése során jelentős mennyiségű (olykor toxikus) hulladék is keletkezhet.

Ahogy a kémiai szintézisekben egyre fontosabb szemponttá vált a fenntarthatóság, úgy nyert egyre nagyobb teret az úgynevezett „zöld kémia”

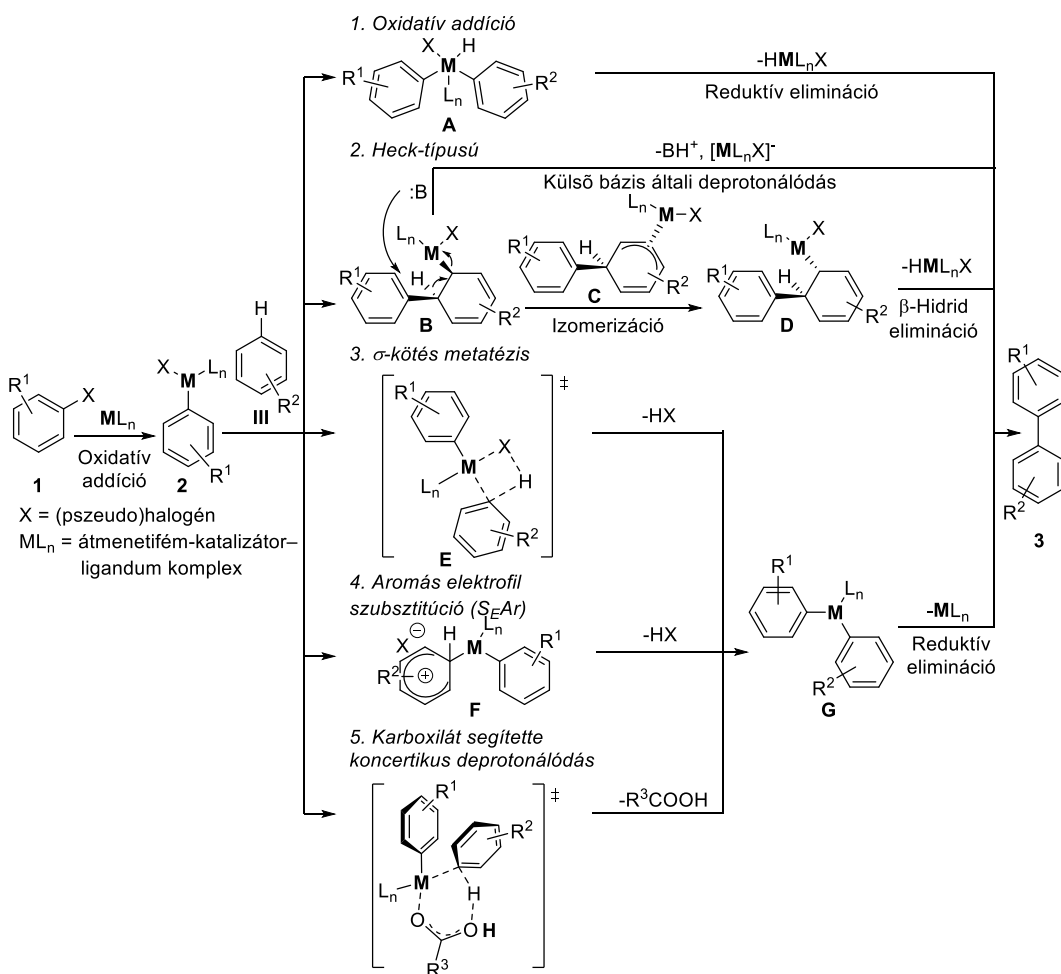
alapelveinek követése.²⁶ A katalitikus módszerek kiemelkedő helyet töltenek be ezen a területen, hiszen segítségükkel kiváló hozamok érhetők el jó szelektivitás és atomhatékonyság mellett,²⁷ az elmúlt bő évtizedben pedig igen komoly erőfeszítéseket tettek a különböző V (hetero)biaril származékok ilyen módon történő előállítására. A szén-hidrogén kötés hasításán alapuló átmenetifém-katalizált arilezési módszerek tehát méltán kerültek az érdeklődés középpontjába.²⁸

A szén-hidrogén kötés funkcionalizálása során többnyire valamilyen átmenetifém (Pd, Ru, Rh vagy Ir) ékelődik be a szén-hidrogén kötésbe (90-105 kcal/mol) és egy új, lényegesen gyengébb fém-szén kötés (50-80 kcal/mol) alakul ki. A C-H kötés aktiválásán alapuló arilezési reakciók kivitelezésére a résztvevő partnerek minőségétől függően többféle megoldás is szóba jöhet a 3. ábrán látható módon (3. ábra, B-D útvonalak). Az egyik legrészletesebben vizsgált módszer szerint (B útvonal) valamilyen I (pszeudo)halogenid származékot reagáltatunk egy aktiválatlan III (hetero)aromás kapcsolópartnerrel, amely elektronhiányos vagy elektronban gazdag is lehet.^{3,29} Manapság egyre szélesebb körben terjednek el a dekarboxilatív és dekarbonilatív kapcsolások (C útvonal), amelyek során CO₂ vagy CO fejlődik, így a nem kívánatos káros melléktermék-képződés jelentősen visszaszorítható.^{3,30,31} Atomhatékonyság szempontjából a legideálisabb megoldás természetesen a kettős oxidatív (más perspektívából dehidrogenatív) kapcsolások megvalósítása (D útvonal), hiszen ekkor a szén-hidrogén kötések hasítása során fejlődő hidrogén gázon kívül elvileg nem keletkezik egyéb melléktermék.^{3,32,33} Termodinamikai okokból azonban ez a folyamat gyakran nem kedvező, ezért a reakciók propagálására valamilyen oxidálószerrel használnak.^{32c} A C-H aktiválási reakciók örökös problémája a regioszelektivitás kérdése, azonban ennek megfelelő irányítására számos módszer létezik.

Jól látható a fentiekből, hogy az arilezési reakciók kivitelezésére számos különböző eszköz áll rendelkezésre, amelyek segítségével a kívánt transzformációk változatos körülmények között, különféle távozó csoportok részvételével, egyre jobban irányítható regioszelektivitás mellett hajthatók végre.

2.2 A direkt arilezések lehetséges mechanizmusai

A C-H kötések aktiválása, ezen belül is az aromás vegyületek ilyen módon történő funkcionálizálása régóta foglalkoztatja a kémikusokat. Az első sikeres kísérletek óta számos kutatócsoport fordított kiemelt figyelmet a direkt arilezések kulcslépésének számítató szén-hidrogén kötés hasítási (C-H aktiválási) lépés értelmezésére. Az alkalmazott szubsztrátumoktól, átmenetifémektől, ligandumoktól és reakció-körülményektől függően az irodalomban több feltételezett útvonal került tárgyalásra (6. ábra).^{29,34,35,36}



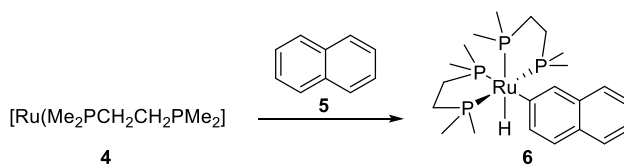
6. ábra A direkt arilezési reakciók C-H aktiválási lépésének feltételezett útvonalai

Mivel doktori kutatómunkám során különböző flavonoidok és rokon *O*-heteroaromások brómtartalmú származékainak palládium-katalizált inter- és

intramolekuláris átalakításait vizsgáltam, a következőkben szeretném röviden bemutatni a direkt arilezési reakciók lehetséges mechanizmusait (6. ábra). A heteroaromásokkal végzett C-H funkcionálizálási reakciókat leggyakrabban Heck-típusú (6. ábra, 2. *útvonal*), aromás elektrofil szubsztitúción alapuló (6. ábra, 4. *útvonal*), vagy a bázis segített koncertikus metallálás-deprotonálódási (6. ábra, 5. *útvonal*) mechanizmusokkal értelmezik. A sokféle lehetőség miatt a bizonytalanság még mindig elég jelentős, esetenként több párhuzamosan érvényesülő folyamat együttes hatása sem zárható ki. Mivel a vizsgálatok során irányítócsoport segítségével kontrollált regioszelektív módszerekkel nem foglalkoztunk, így ezen fontos alternatíva tárgyalásától eltekintek. A mechanizmusok tárgyalása során különböző példákat mutatok be a direkt arilezési reakciók alkalmazására intramolekuláris és intermolekuláris körülmények között egyaránt.

2.2.1 Oxidatív addíció

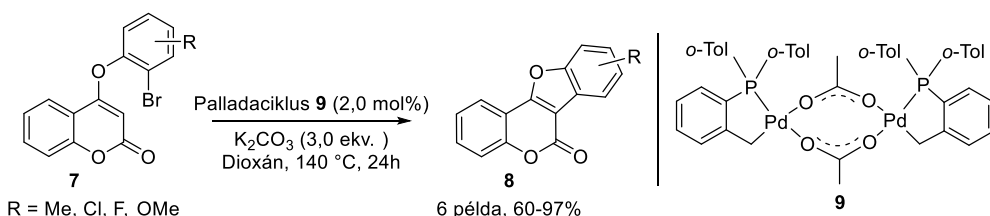
Az oxidatív addíciós mechanizmus legfőbb jellemzői az átmeneti állapotban egyidejűleg történő C-H kötéshasadás, illetve az M-C és M-H kötések kialakulása (melynek eredményeként a fém oxidációs állapota formálisan kettővel növekszik, **A**), valamint a keletkező új σ -kötések befogadásához szükséges változások lejátszódása a komplex geometriájában (6. ábra, 1. *útvonal*). A mechanizmus tipikusan késői átmenetifémek elektronban gazdag komplexeire jellemző (pl. Re, Fe, Ru, Os, Ir, Pt), amelyek esetében a geometriai változások könnyedén megvalósulhatnak.³⁵ Feltételezhetően **4** ruténium komplex és a naftalin (**5**) között is ilyen mechanizmus szerint alakult ki a fém-szén kötés Chatt úttörő metallálási reakciójában (7. ábra).³⁷



7. ábra [Ruténium(0)(dmpe)₂]-naftalin komplex (**6**) kialakítása oxidatív addícióval

Kapdi és munkatársai **8** benzofurokumarin származékokat állítottak elő **7** kumaril-éterekből Herrmann-Beller katalizátor (**9**) használatával (8. ábra).³⁸ A reakció mechanizmusát a reakcióelegyek UV-Vis stopped flow analízisével (gyors

reakciók kinetikájának vizsgálata ultraibolya-látható fény spektroszkópia segítségével) és elektroporlasztásos ionizációt alkalmazó tömegspektrometriával (ESI-MS) támasztották alá, és azt találták, hogy a nagyméretű palladaciklus **9** használata fontos szerepet töltött be az oxidatív addíciós mechanizmusban.

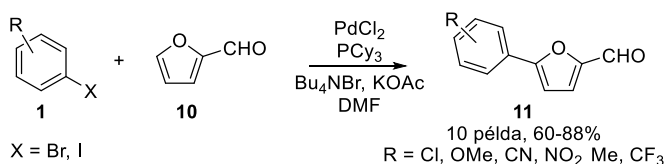


8. ábra Benzofurokumarinok (**8**) előállítása intramolekuláris C-H aktiválással

2.2.2 Heck-típusú karbometallálás

A Heck-típusú karbometallálás során az aromás rendszer dezaromatizációját követően (**B**) kétféle útvonal eredményezheti a (hetero)biaril származékokat (6. ábra, 2. útvonal). Az egyik szerint a várt **V** termék a klasszikus Heck-reakcióhoz hasonlóan egy izomerizációs lépést követően (**C** és **D**) β -hidrid-eliminációval keletkezik, míg a másik feltételezés szerint egy külső bázis segíti elő az *anti*-deprotonálódást.

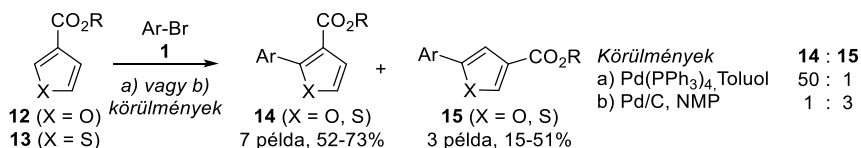
A GSK (GlaxoSmithKlein) kutatói furfurool (**10**) regioszelektív palládium-katalizált arilezését vizsgálva egy Heck-szerű és egy aromás elektrofil szubsztitúciós útvonalat is javasoltak, melyek közül az utóbbit tartották valószínűbbnek (9. ábra).³⁹



9. ábra Furfurool (**10**) regioszelektív C-5 arilezése **1** aril-halogenidekkel

Szintén ez a kutatócsoport tanulmányozta **12** 3-karboxifurán- és **13** tiofén származékok átalakításait is (10. ábra).⁴⁰ A lejátszódó reakció mechanizmusát az alkalmazott reakciókörülményektől tették függővé és a regioszelektivitásbeli különbségeket is ez alapján értelmezték. Az apoláris oldószer (toluol) és a foszfinligandum jelenléte a **14** képződéséhez vezető Heck-típusú intermedier

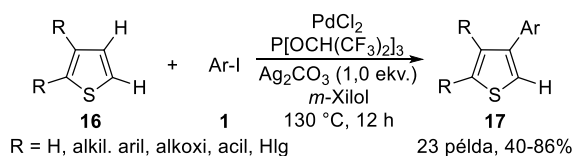
kialakulásához szükséges Ar-Pd-X részecske stabilizációja számára volt kedvező, míg a poláris oldószer (NMP) és a ligandum hiánya az elektrofil útvonalon keresztül lejátszódó folyamatot segítette és a **15** terméket eredményezte főként.



10. ábra 3-Karboxifurán- (**12**) és tiofén (**13**) származékok regioszelektív arilezése

Az előzőekkel egy időben további közleményekben is beszámoltak a Heck-típusú mechanizmusról mint lehetséges útvonal,⁴¹ azonban az egyes szerzők ennek valószínűségét általában csekélynek ítélték.^{29b}

Itami és munkatársai egy β -szelektív módszert írtak le **16** tiofének **1** aril-jodidokkal történő arilezésére a rendkívül elektronhiányos P[OCH(CF₃)₂]₃ ligandum jelenlétében (11. ábra).⁴²



11. ábra Tiofének (**16**) β -szelektív arilezése **1** aril-jodidokkal

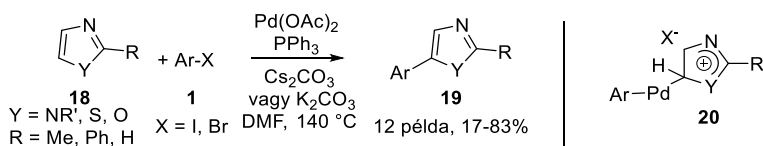
A reakció mechanizmusának felderítése céljából Tang és munkatársai sűrűségfüggő elméleten alapuló (DFT) számításokat végeztek és arra a megállapításra jutottak, hogy a foszfin-ligandum kulcsfontosságú a reakció lefutásában, valamint a folyamat vélhetően egy nem tradicionális (*anti*- β -hidrid eliminációs) Heck-mechanizmus szerint zajlik le.⁴³

2.2.3 Aromás elektrofil szubsztitúció (S_EAr)

Az **1** (pszeudo)aril-halogenid oxidatív addícióját követően a **2** intermedier egy ionos liganduma az aromás komponenssel kicserélődik, és ennek eredményeként **F** pozitív töltésű, nem aromás Wheland-intermedier keletkezik. A termék deprotonálódást követően redukzív eliminációval keletkezik **G**-ből (6. ábra, 4. útvonal).

Az elektronban gazdag heteroaromások direkt arilezési reakcióiban az aromás elektrofil szubsztitúció az egyik leggyakrabban javasolt mechanizmus.^{29l,41a,44} Ilyen jellegű mechanizmus érvényesülésekor a kapcsolás feltételezhetően a gyűrű leginkább nukleofil karakterű pozíciójában megy végbe.

Miura és munkatársai egy lehetséges mechanizmust vázoltak fel **18** 1,3-azolok szelektív 5-ös helyzetű arilezésére (12. ábra).⁴⁵ Feltételezésük szerint a reakció **20** intermedieren keresztül játszódhat le. Az általuk tapasztalt, **19** vegyületre vonatkozó regio szelektivitás jó egyezést mutatott az 1,3-azolok különböző pozícióinak aromás elektrofil szubsztitúciós reakciókban mutatott nukleofil karakterével (C-5 > C-4 > C-2).

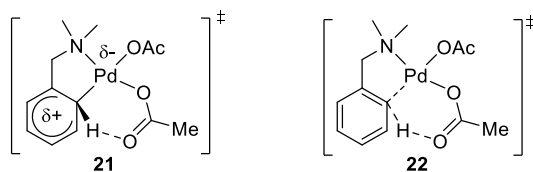


12. ábra Miura regio szelektív C-5 arilezése és a mechanizmus kulcsintermediere (**20**)

Li és munkatársai imidazo[1,2-*a*]pirimidinek palládium-katalizált C-3 arilezését tanulmányozva egy a Miura által javasolthoz hasonló mechanizmussal értelmezték a reakció szelektivitását.^{44a} Gevorgyan és munkatársai indolizinek heteroarilezési reakcióit járták körül kiemelkedő alapossággal.^{44b} Kísérletesen nem észleltek primer kinetikus izotópeffektust (KIE), amiből $S_{\text{E}}\text{Ar}$ mechanizmusra következtettek. Mivel aromás elektrofil szubsztitúció esetében a C-H kötés hasadási lépés gyors és nem az a sebességhatározó lépés, ilyenkor általában nem várható KIE (azaz $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1$).

2.2.4 Koncertikus metallálás-deprotonálódás

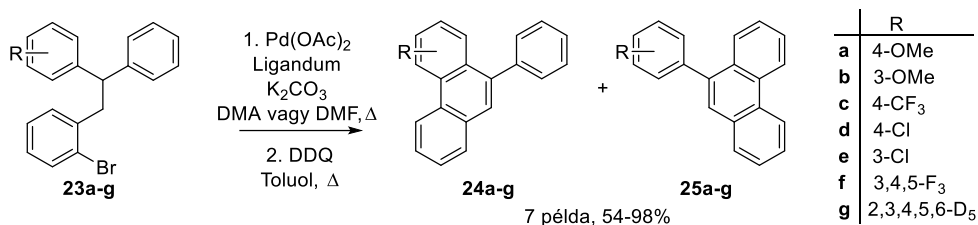
Davies 2005-ben számításon kémiai módszerek segítségével az *N,N*-dimetil-benzil-amin (DMBA-H) *ortho*-palladálási reakciójának mechanizmusát vizsgálta.⁴⁶ Korábban Ryabov ezt egy rendezett hattagú átmeneti állapot (TS, **21**) kialakulásával értelmezte, amelyben az acetát ligandum végzi a hidrogén lehasítását (13. ábra).⁴⁷



13. ábra A Ryabov által javasolt (**21**) és a Davies által számítással meghatározott (**22**) TS

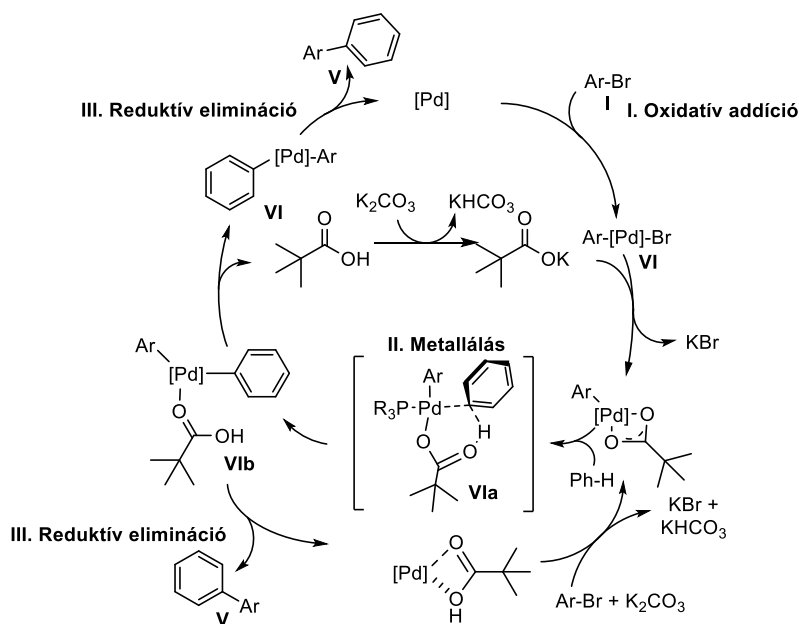
Már Ryabov-ék sem zárták ki az agosztikus kölcsönhatás esetleges szerepét, a számítási eredmények azonban egyértelműen arra utaltak, hogy az átmeneti állapotban (**22**, 13. ábra) a C-H kötés agosztikus kölcsönhatás okozta polarizációja révén az *orto*-proton C-H savassága növekszik, így azt a koordinációs szférába lépő intramolekuláris acetát bázis könnyedén leszakíthatja. Davies és munkatársai az elektrofil fémcentrum és intramolekuláris (karbonát vagy karboxilát) bázis segítségével hattagú átmeneti állapoton keresztül megvalósuló C-H kötés aktiválást ambifil fém-ligandum aktiválásnak (AMLA(6)) nevezték el.⁴⁸ A mechanizmusra elfogadottan használatos a Fagnou és munkatársai által bevezetett koncertikus (egyidejű) metallálás-deprotonálódás (CMD) terminológia, illetve irídium-katalizált analóg folyamatokban beszélhetünk belső elektrofil szubsztitúcióról (IES) is (6. ábra, 5. *útvonal*).⁴⁹

Az intramolekuláris direkt arilezés háttérét kutatva Echavarren kimutatta, hogy **23a-g** szubsztituált és szubsztituátlan aromás gyűrűt egyaránt tartalmazó származékok esetében a szubsztituens minőségétől függetlenül hasonló termékarány érhető el a szubsztituált aromás gyűrű részvételével lejátszódó arilezés javára (1,1-2,4:1) (14. ábra). A három fluoratomot tartalmazó **23f** esetében is szinte kizárólag a **24f** termék keletkezett, ami nem volt értelmezhető S_EAr típusú mechanizmussal.⁵⁰ A deuterált **23g** vegyülettel elvégzett kísérletekben jelentős kinetikus izotópeffektust mértek (hőmérséklettől függően $k_H/k_D = 5,0$ ill. 6,7), ami a sebesség-meghatározó lépésben történő protontranszferrel magyarázható. DFT számításokkal továbbá arra jutottak, hogy az átmeneti állapot kialakulásában fontos szerepet játszik a hidrogén-karbonát ion (HCO_3^-) is.



14. ábra Intramolekuláris palládium-katalizált arilezési reakciók (Echavarren et al.)

A Fagnou-csoportban vizsgálták az alkalmazott szubsztrátumok, távozó csoportok, ligandumok, bázisok illetve a hozzáadott segédanyagok (additívumok) szerepét a direkt intramolekuláris arilezési reakciókban,^{51,52} továbbá semleges és elektronhiányos arének direkt arilezési reakcióit is tanulmányozták.^{53,54} Az intra- és intermolekuláris reakciók vizsgálatának eredményeként arra a következtetésre jutottak, hogy a szubsztöchiometrikus mennyiségű pivalinsav (PivOH) protontranszfer reagensként szerepel a mechanizmusban és ezért kedvezően hat a konverzióra és a reakciósebességre is (15. ábra).

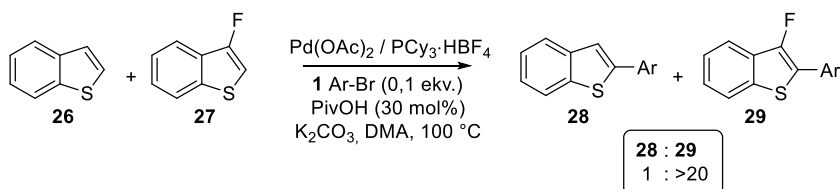


15. ábra A pivalát segítette Pd-katalizált direkt arilezés feltételezett mechanizmusa

A karboxilát segédkatalizátorok alkalmazása a C-H arilezésben igen aktív katalitikus rendszert eredményezett.⁵⁵ Larock⁵⁶ és Sames⁵⁷ korábban is használtak sztöchiometrikus mennyiségű pivalát sokat palládium és ródium tartalmú katalitikus

rendszerekben, azonban Fagnou volt az első, aki segédkatalizátorként alkalmazta azt. A pivalát a karbonát/ hidrogén-karbonát ligandumokhoz hasonlóan feltételezhetően a CMD mechanizmus kulcslépésében tölti be feladatát (15. ábra).

Ahogy arról már korábban szó volt, a heteroaromás vegyületek direkt arilezése során tapasztalt regioszelektivitás általában magyarázható az $S_{E}Ar$ mechanizmussal. Azonban Fagnou és Gorelsky kimutatta, hogy a CMD mechanizmus alkalmas lehet az ilyen típusú kapcsolópartnerek reaktivitásának értelmezésére is, miközben a segítségével a regioszelektivitás is megjósolható.^{58,59} Ennek bizonyításakor kísérletesen azt tapasztalták, hogy a szubsztituátlan benzotiofénhez (**26**) képest kevésbé nukleofil karakterű 3-fluorbenzotiofén (**27**) gyorsabban reagál az **1** aril-halogenidekkel, ami nem fordulhatna elő $S_{E}Ar$ mechanizmus érvényesülése esetében (16. ábra).^{58f}

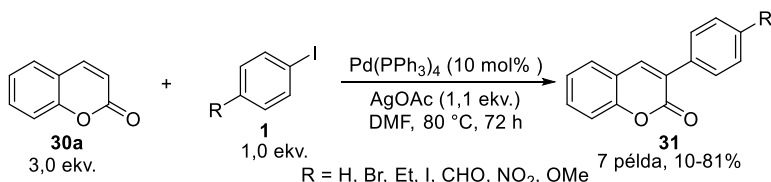


16. ábra Benzotiofén (**26**) és 3-fluorbenzotiofén (**27**) kompetitív arilezése

2.3 C-H kötés aktiválási reakciók *O*-heterociklusok részvételével

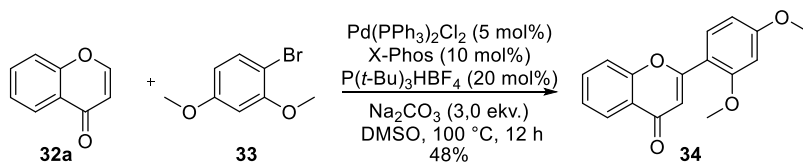
A vonatkozó szakirodalmat áttekintve találhatóak példák *O*-tartalmú heterociklusok részvételével megvalósított C-H kötés funkcionálizálási reakciókra. Ezekben az átalakítás általában a heteroatomot tartalmazó gyűrűn történt. A következőkben ezek közül szeretnék bemutatni néhány példát.

Pereira és munkatársai 2010-ben kumarin (**30a**) és az **1** jódarének kapcsolását valósították meg a **31** 3-arilkumarinok előállítása céljából (17. ábra).⁶⁰ A várt **31** termékeket közepes-jó hozamokkal sikerült előállítaniuk, a reakció feltételezésük szerint Heck-típusú mechanizmus szerint ment végbe.



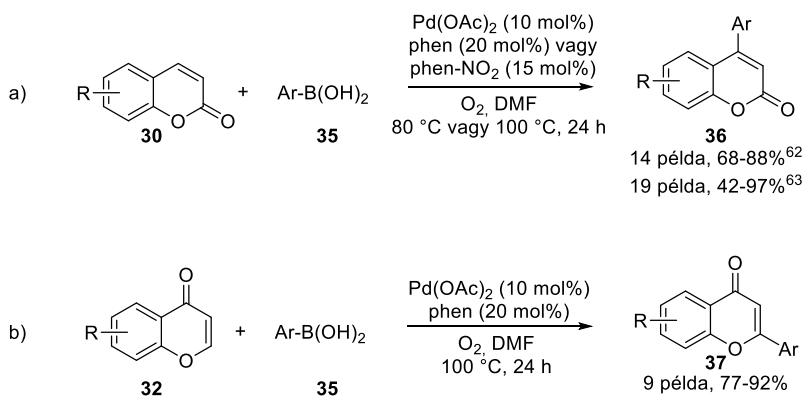
17. ábra Kumarin (**30a**) C-3 arilezése **1** jódarénekkel

Gowala kromont (**32a**) alakított 2',4'-dimetoxiflavonná (**34**) gyűrűs α,β -telítetlen ketonok elektronban gazdag 1 aril-bromidokkal történő kapcsolása során Heck-körülmények között (18. ábra).⁶¹



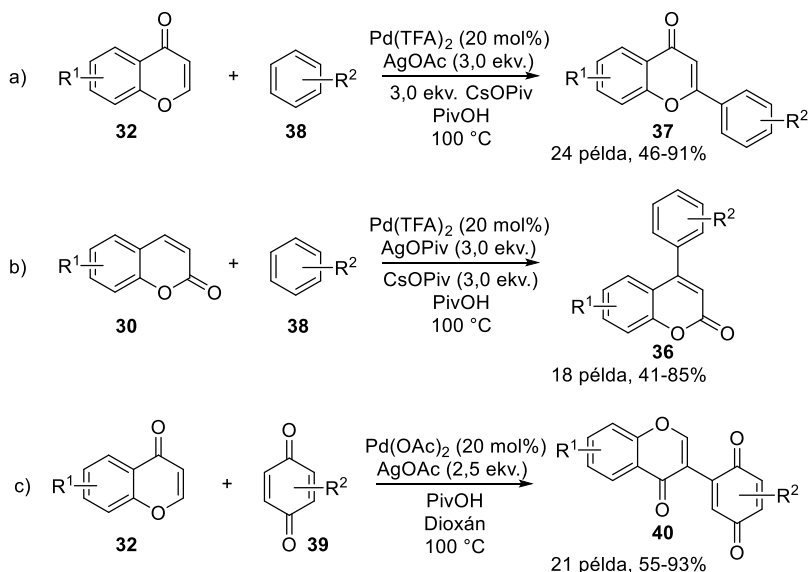
18. ábra Kromon (**32a**) reakciója 1-brom-2,4-dimetoxibenzollal (**33**)

Egy analóg stratégia *O*-heterociklusok arilezésére **35** aril-boronsavak alkalmazása aril-forrásként Heck-körülmények között. Shafiee⁶² és Li⁶³ 2012-ben **30** kumarin származékok C-4 helyzetű arilezését közölte egymástól függetlenül oxigén-atmoszféra alkalmazása mellett (19. a) ábra.). Figyelemre méltó a Pereira által leírtakhoz viszonyított komplementer reaktivitás az alkalmazott körülményektől függően (vö. 17. ábra).



19. ábra **30** Kumarinok és **32** kromonok arilezése **35** aril-boronsavakkal

Shafiee és munkatársai kiterjesztették a körülmények alkalmazását a **32** kromonokra is, így új alternatívát nyújtottak a **37** flavon származékok előállítására (19. b) ábra). Lee hasonló reakciókörülmények között „egy-üst” reakcióban végezte el kromanonok oxidációját majd az azt követő oxidatív Heck-kapcsolást, így közepes-jó hozamokkal nyerte a megfelelő flavonokat.⁶⁴



20. ábra Kettős oxidatív (dehidrogenatív) kapcsolások **32** kromonokkal és **30** kumarinokkal

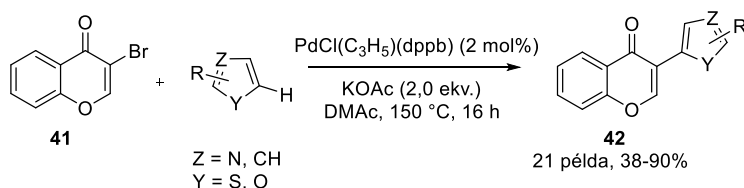
Hong és munkatársai a kettős oxidatív C-H kötés funkcionizálás területén érték el jelentős eredményeket. Kromonokból (**32**) kiindulva jó hozamokkal állítottak elő **37** flavonokat különbözően szubsztituált **38** benzol származékokkal. A módszerük kiváló regioszelektivitással eredményezte a C-2 kapcsolt **37** termékeket (20. a) ábra).⁶⁵

Az alkalmazott körülményeket kis módosítással a **30** kumarinok körére is kiterjesztették, így a **36** 4-arilkumarinokat tudtak előállítani jó hozamokkal (20. b) ábra).⁶⁶ C-3 szelektivitást tapasztaltak, amikor a **32** kromonokat **39** 1,4-benzokinon származékokkal kísérelték meg kapcsolni, termékként ekkor a **40** izoflavon kinonokat kapták (20. c) ábra).⁶⁷ A tapasztalt regioszelektivitások értelmezése és a mechanizmusok felderítése céljából elméleti számításokkal támogatott kísérleteket végeztek, ami alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a regioszelektivitásbeli különbségek két útvonal versengéséből (CMD és karbopalladalás) fakadtak.⁶⁸

Kim és munkatársai hasonló reakciókörülményeket alkalmazva kromonokból flavonokat állítottak elő kettős oxidatív kapcsolással.⁶⁹ Chen polifluorarénnel kapcsolt enonokat és C-3-szubsztituált termékeket kapott.⁷⁰ A reakció kulcsa a dioxánban oldott diizopropil-szulfid reagens használata volt, a katalizátor

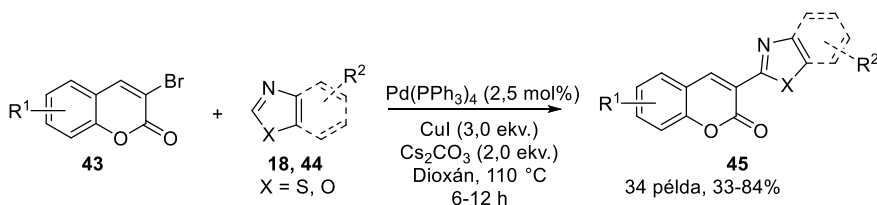
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ot és az oxidálószeret (Ag_2CO_3) pedig három egyenlő részletben adták a reakcióelegyhez.

Doucet és munkatársai 3-brómkromont (**41**) kapcsoltak különféle öttagú heterociklusokkal (21. ábra).⁷¹ Katalizátorként a levegőn stabil $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ -t használták 2,0 ekvivalens kapcsoló partner és KOAc bázis alkalmazása mellett 150 °C-on.



21. ábra 3-Brómkromon (**41**) kapcsolása öttagú heterociklusokkal

Hong, Kim és Min **43** 3-brómkumarin származékok direkt arilezését tanulmányozta **44** heteroaromásokkal palládium-katalizált reakciókban, réz-jodid és cézium-karbonát bázis jelenlétében (22. ábra).⁷² Munkájuk során a kapott **45** fluorofór termékek fotofizikai tulajdonságait is vizsgálták.

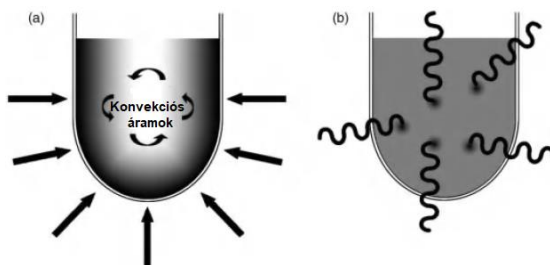


22. ábra 3-Brómkumarinok (**43**) kapcsolása heterociklusokkal

2.4 Mikrohullámú aktiválás alkalmazása direkt arilezési reakciókban

Mivel a szerves kémia egyik legfontosabb alkalmazási területe az új gyógyszerhatóanyagok fejlesztése, napjaink szintetikus szerves kémiájának egyik fontos elve a „gyorsan, sokat”, azaz minél nagyobb számú és jobb hozamú (esetleg sikerrátájú) reakció kivitelezése minél rövidebb idő alatt. Jelentős igény alakult ki a minél szerteágazóbb vegyületkönyvtárak szintézisére, hiszen az új vezérmolekulák kiválasztása nagy diverzitású szerkezeteket igényel. Ennek köszönhetően megjelentek olyan módszerek, technikák (pl. kombinatorikus kémia, szilárd fázisú szintézisek, robotizált szintézisek, nagy áteresztőképességű szűrések (HTS)), amelyek elsődleges célja ezen igények kielégítése volt.⁷³

A mikrohullámú besugárzás alkalmazása a szerves szintézisekben napjainkra a szintetikus vegyszerek egyik kedvelt és elterjedten alkalmazott technikája lett.^{74,75} Egy ideális világban a kémiai átalakítások szobahőmérsékleten játszódna le, a kiindulási anyagok pár perc alatt teljesen átalakulnának, és kvantitatív hozammal kapnánk a várt terméket. Azonban a valóságban a folyamatok jelentős része magas hőmérsékletet, hosszú reakcióidőt igényel és azon túl, hogy több termék is keletkezhet, még a hozamok is változatosak.^{74c} A hőközlésre klasszikusan használt módszerek kevésbé hatékonyak, mivel jelentősen függenek a konvektív áramoktól és az áthatolni kívánt anyagok hővezető képességétől. Ebből adódóan a reakcióedény hőmérséklete gyakran magasabb, mint a reakcióelegy és inhomogén hőmérsékletprofilok alakulhatnak ki. Ezzel szemben a mikrohullámú besugárzás hatékony hőközlést tesz lehetővé azáltal, hogy a mikrohullámú energia közvetlenül a reakcióelegyben jelenlévő molekulákkal lép kölcsönhatásba (23. ábra).⁷⁶



23. ábra A hagyományos (a) és mikrohullámú (b) hőközlés összehasonlítása

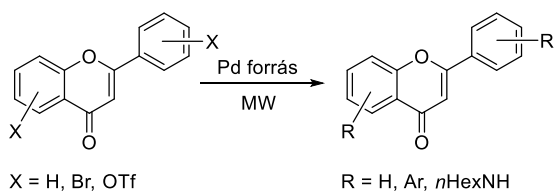
A mikrohullámú kémia alapja a mikrohullámú dielektromos hőközlés, ami függ az egyes anyagok mikrohullámú energia elnyelő képességétől. Az elektromágneses hullám oszcilláló elektromos komponense kölcsönhatásba lép az anyaggal, a hőközlés létrejöttében pedig két jelenség játszik lényeges szerepet: a dipoláris polarizáció és az ionos vezetés. Előbbi a dipólusmomentummal rendelkező, illetve polarizált részecskék (pl. oldószer molekulák) orientációjának folyamatos változtatását (rotációját) jelenti a változó mágneses tér hatására. A molekuláris súrlódások és dielektromos veszteségek hatására a rendszerben hő fejlődik. A másik mechanizmusban, az ionos vezetésben jellemzően a töltéssel rendelkező részecskék (főként ionok) vesznek részt: az elektromos mezőben elmozdulva ütköznek a szomszédos atomokkal vagy molekulákkal, ezáltal hőt generálnak.

Egy anyag vagy oldószer azon képességét, hogy egy adott frekvencián és hőmérsékleten milyen mértékben képes a mikrohullámú energiát hővé alakítani meghatározza a veszteségi tényező ($\tan \delta$). A jó elnyeléshez – és következésképpen a hatékony hőközléshez – nagy veszteségi tényezőjű reakcióközegekre (pl. etanol, DMSO) van szükség a mikrohullámú reaktorok standard működési frekvenciáján (2,45 GHz). Rosszul abszorbeáló oldószerek esetében poláris segédanyagokra, pl. ionos folyadékokra lehet szükség. Mivel a mikrohullámú reakcióedények gyártására használt anyagok (üveg, Teflon) a mikrohullám számára „áttetszőek”, így gyakorlatilag csak a reakcióelegy kerül melegítésre.

Az első mikrohullámú hőközlést alkalmazó szintéziseket Gedye⁷⁷ és Giguere⁷⁸ közölte 1986-ban. Az általuk használt átalakított mikrohullámú sütők helyett ma már beépített keverővel rendelkező, külső infravörös vagy belső száloptikás szenzorokkal kontrollált változtatható hőmérsékletű készülékeket használunk, amelyek lehetővé teszik a hőmérséklet illetve a nyomás on-line szabályozását.^{74c} Az egyszerre egyetlen reakcióedényt befogadó, nagy energiasűrűséggel rendelkező, optimalizálásra kiválóan alkalmazható monomódusú és a több reakcióedényt befogadó, nagyobb léptékű termelést lehetővé tevő multimódusú reaktorok egyaránt elterjedtek.⁷⁹

A mikrohullámú aktiválás egyik gyakori alkalmazási területe a palládium-katalizált kapcsolási reakciók kivitelezése.^{74b,75,80,81} Jelentős reakcióidő-csökkenés érhető el ily módon, miközben a módszer gyakran jobb hozamú, „tisztább” reakciókat eredményez.

Caddick és munkatársai 2006-ban bróm- vagy trifliloxi-csoportot tartalmazó flavon származékok palládium-katalizált Suzuki-Miyaura és Buchwald-Hartwig kapcsolási reakcióit végezték el mikrohullámú melegítés segítségével (24. ábra).⁸² A kutatócsoportunkban monohaloflavonok Buchwald-Hartwig reakcióinak tanulmányozása során a ligandumok teljesítőképességének összehasonlítására alkalmazták a mikrohullámú szintézistechnikát.⁸³

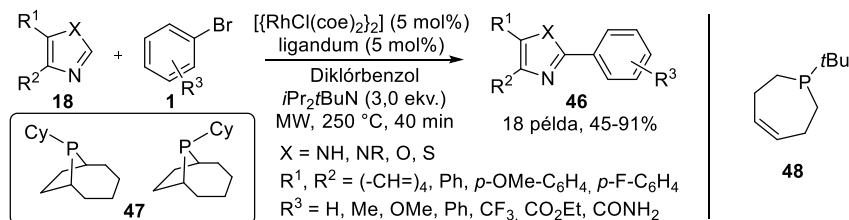


24. ábra Palládium-katalizált mikrohullámú besugárzás segítette arilezés és aminálás

2.4.1 Mikrohullámú besugárzás segítette C-H funkcionizálás

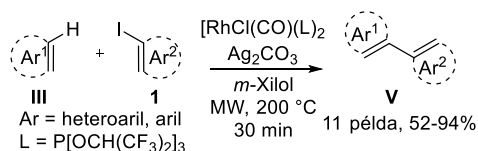
A szén-hidrogén kötés aktiválásán alapuló direkt arilezési reakciók esetében gyakran szükséges az alkalmazható szubsztrátumok köre, nagy mennyiségű katalizátort igényelnek, miközben hosszú időn keresztül magas hőmérsékleten zajlik a folyamat, gyakran megkérdőjelezhető regioszelektivitás mellett. Ezért a mikrohullámú kémia alkalmazása kiváló alternatívát nyújthat a C-H funkcionizálás területén, hiszen segítségével az oldószerek forráspontja fölötti hőmérsékletek érhetőek el és a reakcióidők drasztikusan csökkenthetők. Mindezen előnyök ellenére, habár a heteroaromás vegyületek direkt (hetero)arilezési reakciói széles körben tárgyaltak,^{29c,29h,58b,84,85} a mikrohullámú aktiválás segítette C-H funkcionizálásra viszonylag kevés példa található a szakirodalomban.⁸⁶ A következőkben néhány válogatott példán keresztül szeretném szemléltetni a mikrohullámú besugárzás alkalmazását a direkt arilezésben.

Bergman és munkatársai **18** azolok ródium-katalizált arilezését valósították meg mikrohullámú reaktorban magas hőmérsékleten (25. ábra).⁸⁷ A **47** biciklusos foszfin-ligandum alkalmazása csökkentette a nem kívánt dehalogéneződést. Néhány évvel később (*Z*)-1-*terc*-butil-2,3,6,7-tetrahydrofoszfepin ligandumot (**48**) használva szélesebb szubsztráttoleranciával rendelkező körülményekhez jutottak. A reakció a megfelelő **46** termékeket egy NHC-intermedier kialakulásán keresztül eredményezte.⁸⁸



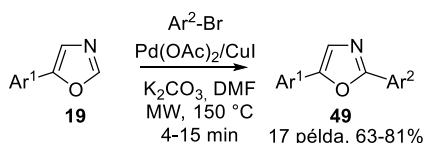
25. ábra Azolok ródium-katalizált C-2 szelektív arilezése

Itami és kollégái egy kiváló aktivitással rendelkező, széles körben alkalmazható ródium alapú módszert dolgoztak ki (hetero)aromás vegyületek arilezésére **1** aril-jodidokkal (26. ábra).⁸⁹ A kifejlesztett ródium-komplex működésében kiemelt szerepet töltött be az erősen π -akceptor tulajdonságokkal rendelkező $\text{P}[\text{OCH}(\text{CF}_3)_2]_3$ ligandum.



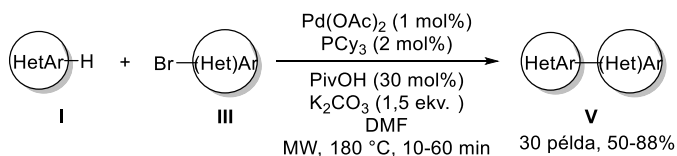
26. ábra (Hetero)aromás kapcsolása **1** aril-jodidokkal ródium-katalizált reakcióban

Piguel és munkatársai 2007-ben közzölték a Miura⁴⁵ körülményein alapuló mikrohullámú aktiválás segítette palládium-katalizált ligandummentes direkt arilezési módszerüket.⁹⁰ A palládium-réz alapú katalitikus rendszer segítségével a **49** 2,5-diariloxazolok jó hozamú szintézisét végezték el **19**-ből kiindulva (27. ábra).



27. ábra 5-Ariloxazolok (**19**) C-2 arilezése ligandummentes körülmények között

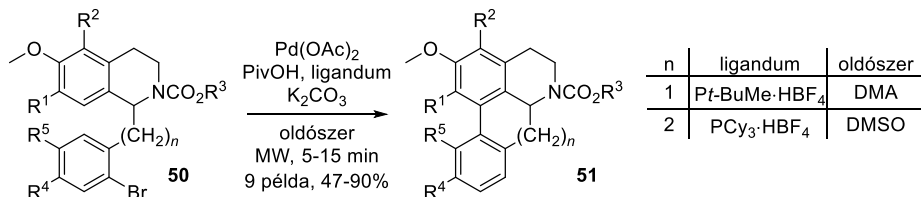
A Kappe-csoportban Fagnou eljárását^{58b} módosították és különböző öttagú *N*-, *S*- és *O*-heterociklusok direkt arilezését végezték el 180 °C-on (28. ábra),⁹¹ ekkor az általában jellemző hosszú reakcióidő (1,5-72 óra) helyett csupán 10-60 percre volt szükség. A módszer lehetővé tette olyan heterociklusok átalakítását is alacsony katalizátor- és ligandum-koncentráció mellett, amelyek az eredeti körülmények között nem voltak reakcióba vihetők.



28. ábra Különböző öttagú heterociklusok Fagnou-eljáráson alapuló direkt arilezése

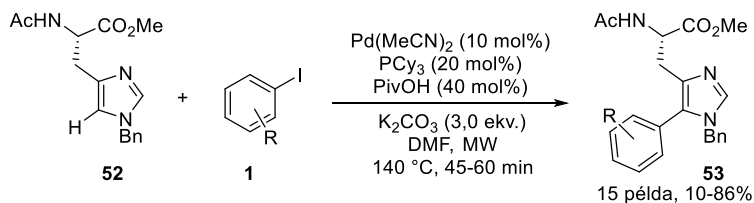
Harding és munkatársai az **51** aporfín és C-homoaporfín alkaloidok szintézisére alkalmaztak mikrohullámú technikát (29. ábra).⁹² A mellékreakcióként

jelentkező dehalogéneződés kiküszöbölését a katalizátor/ ligandum-arány változtatásával oldották meg.



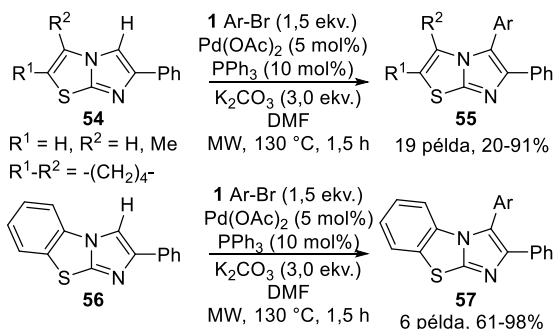
29. ábra Aporfinok és C-homoaporfinok (**51**) előállítása direkt intramolekuláris ciklizációval

Jain társaival az **52** védett L-hisztidin regioselektív C-5 arilezését valósította meg **1** aril-jodidokkal (30. ábra).⁹³ A Pd(MeCN)₂/PCy₃/PivOH katalitikus rendszer használata elektronküldő és elektronszívó aril-jodidok esetében is eredményesnek bizonyult és többnyire jó hozamokkal szolgáltatta a várt **53** termékeket.



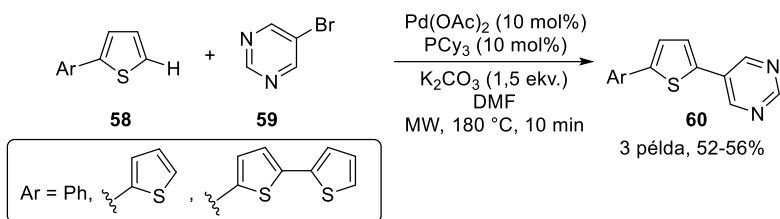
30. ábra Védett L-hisztidin (**52**) C-5 arilezése **1** aril-jodidokkal

Jing az **55** imidazo[2,1-*b*]tiazolok könyvtárszintéziséről számolt be közleményében közepes-jó hozamokkal.⁹⁴ A körülmények alkalmazását kiterjesztették a 2-fenilbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol (**56**) vázra is (31. ábra). DFT számítások alapján a reakció koncertikus metallálás-deprotonálódás (CMD) mechanizmus szerint játszódik le.



31. ábra Biarilezett imidazo[2,1-*b*]tiazol (**55** és **57**) vegyületkönyvtárak szintézise

Verbitszkij és munkatársai **58** 2-ariltioféneket kapcsoltak 5-brómpirimidinnel (**59**) (32. ábra).⁹⁵ Az kapott termékek ígéretes optikai és elektronikus tulajdonságokkal rendelkezhetnek, ezért az előállított **60** vegyületek optikai és elektrokémiai sajátosságait is vizsgálták. Az előállított származékok, illetve további vegyületek antimikobakteriális hatását is tesztelték.⁹⁶

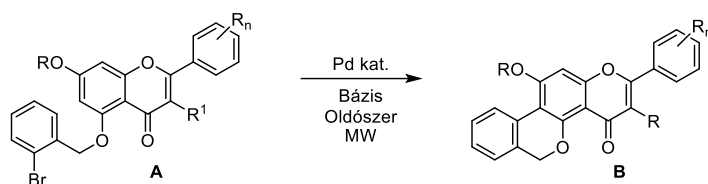


32. ábra 2-Ariltiofének (**58**) 5-brómpirimidinnel (**59**) történő direkt arilezése

3. Célkitűzés

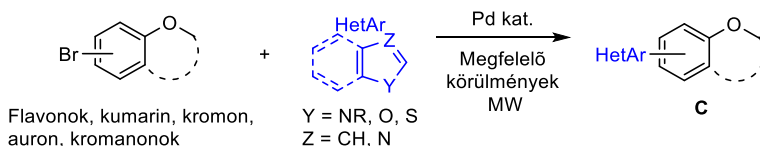
A flavonoidok és rokon vegyületek elterjedtsége és változatos biológiai hatása⁹⁷ kapcsán nagy számban kerültek előállításra különböző aktivitással bíró származékok.⁹⁸ Ahogyan arra a 2.3 fejezetben rámutattam, az általunk vizsgálni kívánt vegyületcsalád vonatkozásában jellemzően az adott molekulák heterogyűrűjében lévő C-H kötések funkcionálizálására találhatunk példákat, az A-gyűrű módosítására vonatkozó esetek azonban nem ismertek az irodalomban.

Az irodalom áttekintése után *O*-heterociklusok részvételével megvalósított intra- és intermolekuláris direkt arilezési reakciók tanulmányozását tűztük ki célul. Az intramolekuláris ciklizációs reakciók kivitelezéséhez szükséges (poli)alkoxi származékok (**A**) egy részének szintézisét is meg kellett valósítanunk, majd ezekből kiindulva új tetraciklusos flavonokat (**B**) terveztünk előállítani (33. ábra).



33. ábra Kondenzált tetraciklusos flavonok előállítása

Kutatócsoportunkban korábban sikeresen alkalmaztak (pszeudo)halogenid távozó csoportokat tartalmazó *O*-heterociklusos származékokat keresztkapcsolási reakciókban. Ezen származékokat kívántuk kipróbálni az intermolekuláris direkt arilezési reakciókban is, mivel ilyen jellegű átalakításokat korábban még nem kíséreltek meg. Kapcsoló partnerként öttagú, egy vagy két heteroatomot (O, S, N) tartalmazó heterociklusokat terveztünk használni (34. ábra).



34. ábra Direkt intermolekuláris arilezési reakciók flavonoidokkal és rokon vegyületekkel

A mikrohullámú kémia direkt arilezések terén nyújtott nagy potenciálja miatt a megvalósítani kívánt reakciókat a rendelkezésünkre álló CEM Discover mikrohullámú reaktorral terveztük kivitelezni.

4. Saját eredmények

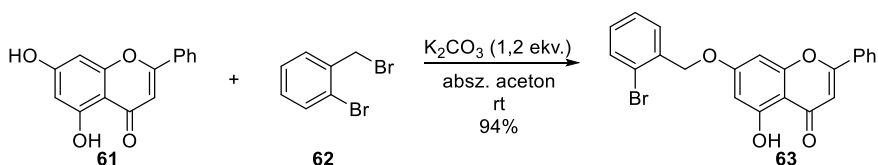
4.1 Intramolekuláris direkt arilezési reakciók vizsgálata

Az 1980-as évek elején Ames és munkatársai több közleményben is beszámoltak az általuk „ciklodehidrohalogénezésnek” nevezett palládium-katalizált reakcióról, ami benzokondenzált heterociklusok szintézisét tette lehetővé.⁹⁹ Úttörő eredményeik nyomán széles körben indult meg a palládium-katalizált intramolekuláris direkt arilezés tanulmányozása. Az alkalmazható szubsztrátumok közül kiemelkedő szerepet töltöttek be az összekapcsoló egységhez (úgynevezett linkerhez, ami lehet egy atom vagy atomcsoport is) képest szomszédos helyzetben (pseUDO)halogenid távozó csoportot tartalmazó származékok.^{51-52,100-101} Ilyen módszerek alkalmazásával policiklusos flavon származékokat is állítottak elő a közelmúltban.¹⁰² Pardo és munkatársai sikeresen alkalmaztak benzopiránnal kondenzált pirán-2-on gyűrűrendszer kialakítására egy palládium–pivalinsav alapú katalitikus rendszert.¹⁰³

A fenti előzmények után a célkitűzéseinket figyelembe véve kézenfekvő ötletnek tűnt kísérletet tenni egy kondenzált tetraciklusos flavon származékok előállítására alkalmas palládium-katalizált módszer kidolgozására.

4.1.1 A kiindulási anyagok szintézise

Munkánk során az anellált policiklusos flavonoidok szintézisét az A-gyűrű megfelelő pozíciójában (2-brómbenzil)oxi csoportot tartalmazó származékokból kívántuk megvalósítani. A kereskedelmi forgalomban hozzáférhető krizint (**61**) 2-brómbenzil-bromiddal (**62**) reagáltattuk, így kiváló hozammal jutottunk a **63** szabad hidroxilcsoportot tartalmazó származékhoz (35. ábra).



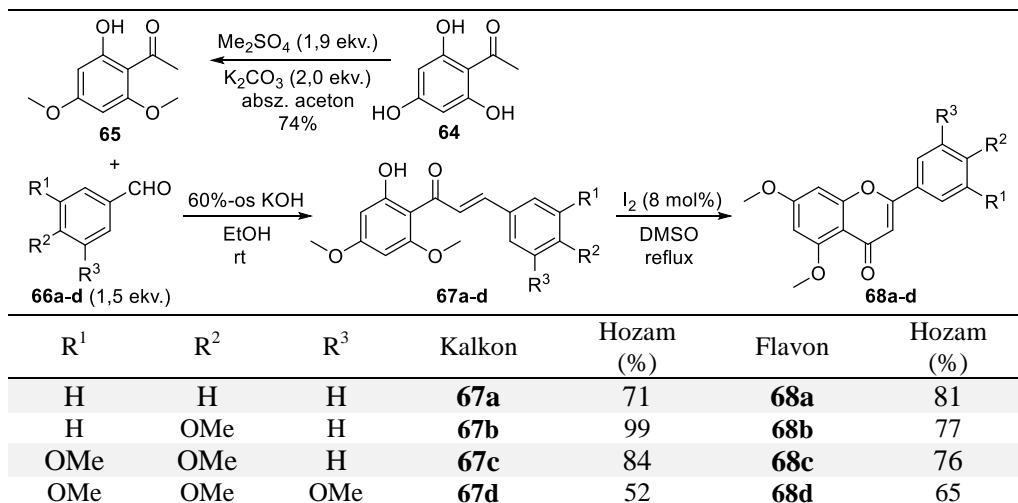
35. ábra 7-(2-Brómbenzil)oxi-5-hidroxi flavon (**63**) előállítása krizinből (**61**)

Bár a krizin (**62**) két fenolos hidroxilcsoportot is tartalmaz, amelyek részt vehettek volna a benzilezési reakcióban, azt tapasztaltuk, hogy csak a 7-es helyzetben lévő hidroxilcsoport reagált és kizárólag a monobenzilezett **63** származék keletkezett. A szelektivitás oka feltételezhetően az 5-ös helyzetben lévő hidroxil- és az oxocsoport között kialakuló erős intramolekuláris hidrogénkötésben keresendő, ami kellő stabilitást biztosít az érintett funkciós csoportnak, hogy az alkalmazott enyhe körülmények között kizárólag a kinyert **63** keletkezzen. Az előállított **63** vegyületet használtuk ezután az intramolekuláris gyűrűzárási kísérletek modellvegyületeként, illetve az idő- és hőmérsékletfüggés tanulmányozására (4.1.2 fejezet).

A hamarosan tárgyalásra kerülő kezdeti eredmények alapján olyan több metoxicsoporttal rendelkező flavonokat szintetizáltunk, amelyek a flavon váz 5-ös helyzetében szabad fenolos hidroxilcsoportot tartalmaztak. Ily módon kívántuk elősegíteni, hogy a gyűrűzárások a későbbiekben kellő regioszelektivitással játszódhassanak le. Ezek a származékok az irodalomban ismertek, azonban kereskedelmi forgalomban többnyire viszonylag költségesen szerezhetők be (pl. 10 mg 5,7-dimetoxiflavon (**68a**) - ami a további funkcionálizáláshoz szükséges 5-hidroxi-7-metoxiflavon (**69b**) prekuzora - ára a Sigma-Aldrich Kft.-nél 26460 Ft +ÁFA),¹⁰⁴ viszont olcsó építőelemekből egyszerűen előállíthatók.

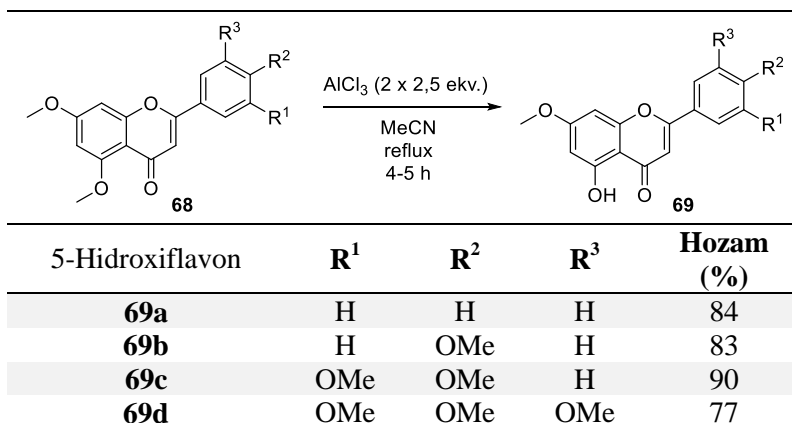
A kiindulási anyagok szintézise során megvalósított reakcióút első három lépése az 1. táblázatban látható. Ennek kivitelezése során elsőként floracetofenont (2',4',6'-trihidroxiacetofenont; **64**) metileztünk dimetil-szulfáttal és a kapott 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenont (**65**) 60%-os vizes KOH oldat segítségével etanolban kondenzáltattuk a megfelelő **66** benzaldehidekkel. A Claisen-Schmidt-kondenzáció az esetek többségében készségeesen lejátszódott, azonban a **67d** terméket még nagy aldehid felesleg mellett is csak közepes hozammal sikerült izolálni (1. táblázat). A kapott **67** kalkonokat ezután katalitikus mennyiségű elemi jód jelenlétében DMSO-ban forralva alakítottuk **68a-d** permetilezett flavonokká (1. táblázat). Mivel ezek a módszerek az irodalomban jól ismertek, ennek megfelelően az egyes lépések általában közepes-jó hozamokkal mentek végbe.

1. táblázat 2'-Hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenon (**65**) előállítása, majd Claisen-Schmidt kondenzációt követően **68a-d** permetoxiflavon származékok szintézise



Következő lépésként egy alkalmas módszert kellett találnunk az 5-ös helyzetű MeO-csoport szelektív demetilizésére. Irodalmi analógia alapján BBr₃-dal kíséreltük ezt meg,¹⁰⁵ azonban ilyen körülmények között nem tapasztaltunk változást. Ehelyett a vegyületeket acetonitrilben oldottuk jeges hűtés mellett és a lehűtött oldathoz 2,5 ekvivalens AlCl₃-ot adtunk,^{98e} majd a reakcióelegyet hagytuk felmelegedni és körülbelül két órán át forraltuk (2. táblázat).

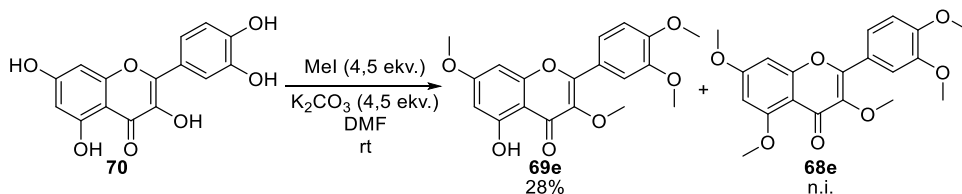
2. táblázat A demetilezett **69a-d** flavonok előállítása és izolált hozamai



Ekkor vékonyréteg kromatográfia segítségével ellenőriztük a konverziót, ami általában nem volt teljes, ezért a szuszpenziót újabb 2,5 ekvivalens Lewis-sav hozzáadását követően a **68a-d** kiindulási anyagok teljes konverziójáig melegítettük. Ilyen körülmények alkalmazása mellett jó-kiváló hozamokkal jutottunk a kívánt **69a-d** 5-hidroxi-flavonokhoz (2. táblázat).

A vékonyréteg kromatográfias vizsgálatok során **68a-d** kiindulási anyagok a kapott **69a-d** termékekhez képest kisebb R_f értékkel voltak detektálhatók, ami egyértelműen a nagy stabilitású intramolekuláris hidrogénhid kialakulására utalt, ez pedig az ^1H és ^{13}C NMR mérésekkel együtt igazolta, hogy valóban az általunk előállítani kívánt termékek keletkeztek. Abraham és munkatársai közleményében olvashatunk az intramolekuláris hidrogénkötés erősségének meghatározásáról, illetve ennek különböző tulajdonságokat befolyásoló hatásáról.¹⁰⁶

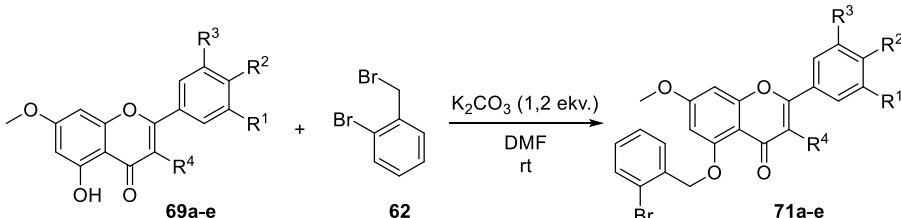
Ezzel párhuzamosan kvercetin (3,3',4',5,7-pentahidroxi-flavont; **70**) metileztünk metil-jodiddal, ami a várt **69e** termék és **68e** permetilezett kvercetin keverékét eredményezte (36. ábra). A melléktermékként keletkezett **68e**-t acetonnal elmosva 28%-os hozammal kaptuk a tiszta **69e**-t.



36. ábra Kvercetin (**70**) metilezése metil-jodiddal

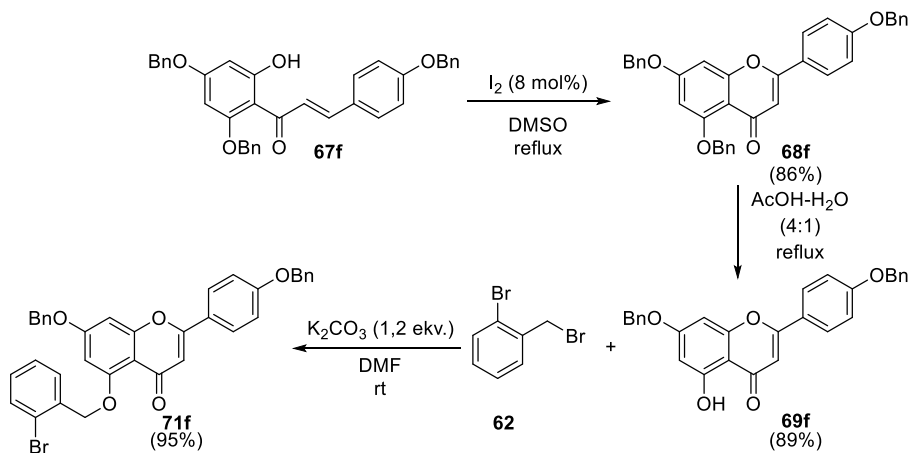
Az előállított **69** 5-hidroxi-flavon származékokat ezután a korábban ismertetett módszerhez hasonló módon 2-brómbenzil-bromiddal (**62**) reagáltattuk kálium-karbonát jelenlétében DMF-ben szobahőmérsékleten, ennek eredményeként kiváló hozamokkal kaptuk **71a-e** vegyületeket (3. táblázat).

3. táblázat A gyűrűzáráshoz használni kívánt **71a-e** 5-(2-brómbenzil(oxi))flavonok előállítása



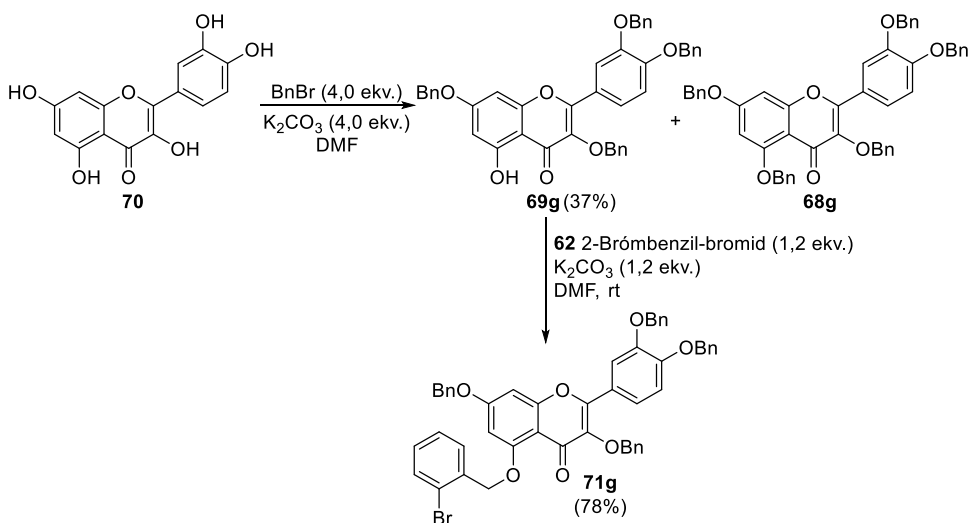
Vegyület	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Hozam (%)
71a	H	H	H	H	70
71b	H	OMe	H	H	69
71c	OMe	OMe	H	H	94
71d	OMe	OMe	OMe	H	88
71e	OMe	OMe	OMe	OMe	95

A védőcsoportok esetleges hatását is vizsgálni kívántuk a gyűrűzárási reakciók során, így **71b** metilezett származék mellett **71f** benzilezett apigenint is előállítottuk (37. ábra). Ehhez a megfelelő **67f** kalkon gyűrűzárását követően kapott perbenzilezett **68f** apigenint ecetsav-víz 4:1 arányú elegyében forraltuk, ami kiváló hozammal eredményezte az 5-ös helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazó **69f** vegyületet.¹⁰⁷ A 2-brómbenzilezett **71f** ezután már előállítható volt a fentebb ismertetett módszerrel. A három lépésre vonatkoztatott összhozam 73%-nak adódott.



37. ábra 7-(Benziloxi)-2-(4-(benziloxi)fenil)-5-((2-brómbenzil)oxi)flavon (**71f**) szintézise

Hasonló módon a kvercetin (**70**) benzil-védett származékát is szintetizáltuk. A kiindulási anyag benzilezése során a halványsárga szabad **69g** 5-hidroxi származékot 37%-os hozammal izoláltuk, és ezt alakítottuk tovább a már jól bevált módon, így jó hozammal kaptuk a kívánt **71g** vegyületet (38. ábra).



38. ábra **71g** Benzilezett kvercetin származék szintézise kvercetinből (**70**) kiindulva

4.1.2 Direkt intramolekuláris arilezési kísérletek **63** krizin származékkal

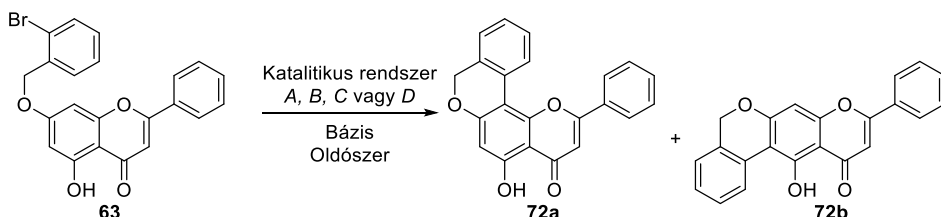
Az új kondenzált tetraciklusos flavonok előállítására irányuló első kísérleteinket a 7-es helyzetben szubsztituált **63** krizinnel kezdtük meg. A reakciókörülmények optimalizálása során tapasztaltak a 4. táblázatban kerültek összefoglalásra. Ahogyan az a reakcióegyenletből is látható, két termék képződését feltételeztük, amelyek közül a C-8 pozícióban gyűrűzárt **72a** keletkezése szterikusan kevésbé gátoltnak tűnt, míg a C-6 funkcionáliszt **72b**-t zsúfoltabbnak ítéltük.

Rawal módszerét^{100c} alkalmazva (4. táblázat, 1. sor) a kívánt termék(ek)et nem sikerült izolálni. Átalakulást nem tapasztaltunk sem oldószerként pivalinsavat alkalmazva, sem akkor, amikor a palládiumforrást Pd(PPh₃)₄ helyett palládium-acetátra cseréltük jégecetben (4. táblázat, 2. és 3. sor). Ahogyan azt már a 2.2.4 fejezetben tárgyaltuk, egy esetleges koncertikus metallálás-deprotonálódás (CMD) típusú mechanizmus esetében a pivalinsav protontranszfer ágensként elősegítheti a

C-H kötés hasítását.^{52,54} A közelmúltban továbbá oxidatív inter- és intramolekuláris C-H arilezési reakciók oldószereként is sikeresen alkalmazták a PivOH-t.^{52,54,65,67,108}

A hagyományos olajfürdős hőközlés alkalmazásakor tapasztalt sikertelen kísérleteket követően az intramolekuláris gyűrűzáráshoz a rendelkezésünkre álló CEM Discover mikrohullámú reaktort hívtuk segítségül.

4. táblázat Az intramolekuláris direkt arilezés körülményeinek vizsgálata



Sor	Katalitikus rendszer ^a	Bázis	Oldószer	T (°C)	t (h)	Hozam (%)	
						72a	72b
1	A	KOtBu (3,0 ekv.)	DMA	95 ^b	48	-	-
2	A	KOAc (3,0 ekv.)	PivOH	120 ^b	24	-	-
3	B	-	AcOH	130 ^b	48	-	-
4	C	Cs ₂ CO ₃ (2,0 ekv.)	DMF	160 ^c	1	komplex elegy	
5	C	Cs ₂ CO ₃ (2,0 ekv.)	DMF:PivOH (2:1)	150 ^c	1	n.i. ^e	43
6 ^d	C	Cs ₂ CO ₃ (2,0 ekv.)	DMF:PivOH (2:1)	150 ^c	1	-	-
7	C	KOAc (3,0 ekv.)	DMF:PivOH (1:1)	150 ^c	1	n.i. ^e	8,2
8	C	K ₃ PO ₄ (3,0 ekv.)	DMF:PivOH (2:1)	150 ^c	2	31	42
9 ^f	D	K ₃ PO ₄ (3,0 ekv.)	DMF	120 ^c	0,25	60	19

^aKatalitikus rendszer A: Pd(PPh₃)₄ (10 mol%); B: Pd(OAc)₂ (10 mol%); C: Pd(OAc)₂ (10 mol%), PPh₃ (20 mol%); D: Pd(OAc)₂ (10 mol%), PPh₃ (20 mol%), PivOH (30 mol%) ^bOlajfürdőn melegítve. ^cMikrohullámú reaktorban végzett reakció. ^dCu(OAc)₂ (3,0 ekv.) segédanyagot is tartalmazott; a reakció során a nyomás drasztikusan megemelkedett a készülékben. ^eA **63** kiindulási anyag és **72a** keverékét is detektáltuk VRK-val, azonban ezeket nem tudtuk elválasztani. ^fA körülmények az idő- és hőmérsékletfüggés tapasztalatai alapján megválasztva.

A Miura-féle körülményeket⁴⁵ módosítva egy komplex reakcióelegyhez jutottunk (4. táblázat, 4. sor), amelyben a kiindulási anyag egy óra reakcióidő után kis mértékben átalakult, és vékonyréteg kromatográfiával egy új potenciális termékfolt megjelenését észleltük. A reakciót DMF-PivOH 2:1 arányú elegyben megismételve 43% hozammal sikerült izolálnunk a korábban csak VRK-val

detektált terméket, amelyről megállapítottuk, hogy az a C-6 szubsztituált **72b** vegyületnek felel meg. A második, kisebb R_f értékű termék jelenlétét is megfigyeltünk (**72a**), azonban ezt nem sikerült elválasztani a kiindulási anyagtól. Néhány további kísérlet végrehajtása után a 4. táblázat 8. sorában látható körülmények alkalmazása mellett teljes konverziót értünk el és **72a** és **72b** regioizomer termékeket 73% összhozammal kaptuk.

A két termék szerkezetének meghatározása céljából kétdimenziós NMR méréseket is végeztünk **72b** vegyülettel. A ^1H - ^{13}C HMBC spektrumban a szabad fenolos hidroxilcsoport hidrogénjének könnyen azonosítható szinglettje ($\delta = 14.11$ ppm) nem adott keresztesúcsot pozitív fázisú szénnel, ami alapján kijelenthető volt, hogy **72b** az 5,6,7-triszubsztituált flavon, és ebből adódóan **72a** a regioizomer 5,7,8-triszubsztituált származék, amelynek ^1H NMR spektrumában a kevésbé árnyékolt hidroxilcsoport jele majdnem 1 ppm-mel alacsonyabb kémiai eltolódással detektálható ($\delta = 13.15$ ppm).

Vizsgáltuk az intramolekuláris direkt arilezés időfüggését is (5. táblázat). A 4. táblázat 8. sorában ismertetett körülményeket megtartva a reakcióidőt 5 perc és 60 perc között változtattuk és a reakcióelegyek összetételét GC-MS-sel elemeztük. Az ezekben jelenlévő komponensek egyértelműen azonosíthatók voltak, a két termék eltérő retenciós ideje pedig lehetővé tette a regioizomerek megkülönböztetését. Megállapítottuk, hogy reakcióidőtől függetlenül minden esetben elfogyott az összes kiindulási anyag, és főtermékként a 8-as helyzetben gyűrűzárt **72a** keletkezett. A 4. táblázat 8. sorában szereplő izolált hozamok ennek a megfigyelésnek azonban némiképp ellent mondtak, hiszen ott a **72b** terméket izoláltuk nagyobb mennyiségben (42% **72b** és 31% **72a**).

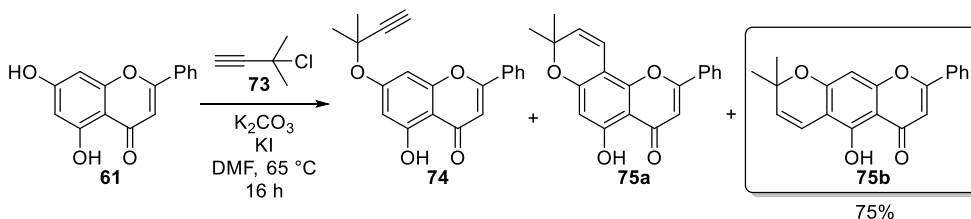
Azt tapasztaltuk, hogy bár a reakció öt perc után teljes konverzióval lejáródott, a reakcióidő növelésével párhuzamosan megfigyelhető volt a termékarányok változása is: fél óra után **72b** mennyisége növekedni kezdett, ennek köszönhetően pedig a **72a:72b** arány kb. 8:1-ről 2:1-re csökkent, ahogyan a reakcióidőt öt percről egy órára emeltük (5. táblázat).

5. táblázat A reakcióidő változtatásának hatása **63** intramolekuláris arilezésére

Sor	t (min)	72a (%) ^a	72b (%) ^a	Termékarány (72a:72b)
1	5	79	12	6,6:1
2	10	84	10	8,4:1
3	20	81	10	8,1:1
4	30	81	14	5,8:1
5	40	80	16	5,0:1
6	50	74	20	3,7:1
7	60	62	35	1,8:1

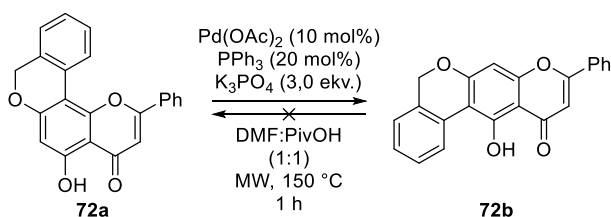
^aGC-MS-sel meghatározva.

A regioizomerek izolált hozamai és a GC-MS alapján meghatározott termékarányok közötti látszólagos ellentmondás az 5,7,8-trisubsztituált **72a** flavon Wessely-Moser átrendeződésével¹⁰⁹ magyarázható, ami a piron-gyűrű felnyílását követően **72b** 5,6,7-trisubsztituált származékot eredményezett. Hlubucek és társai hasonló tapasztalatokat írtak le 2,2-dimetilkromének szintézise kapcsán, amikor krizinből (**61**) kiindulva várakozásaikkal ellentétben főtermékként **74** vagy **75a** helyett a bekeretezett **75b**-t izolálták (39. ábra).¹¹⁰



39. ábra Krizin (**61**) reakciója 3-klór-3-metilbut-1-innel (**73**) (Hlubucek et al.)

A jelenség vizsgálata céljából megpróbáltuk az egyes termékeket a 40. ábrán látható módon a korábban alkalmazott körülmények között egymásba alakítani. Az időfüggési kísérletek főtermékeként azonosított **72a** esetében vékonyréteg kromatográfiásan kimutatható volt **72b** keletkezése, azonban a fordított esetben nem láttunk jelentősebb változást.



40. ábra Kísérletek **72a** és **72b** egymásba alakítására

A reakció hőmérsékletfüggésének felderítése céljából egy az előzőhöz hasonló kísérletsorozatot hajtottunk végre (6. táblázat). A reakcióidőt a teljes sorozat alatt 10 percnél választottuk és GC-MS mérések segítségével arra a megállapításra jutottunk, hogy ilyen reakcióidő esetében 110 °C feletti hőmérsékleten teljes konverzió érhető el, miközben az alkalmazott hőmérséklettől függetlenül a keletkező termékek aránya közel állandónak volt tekinthető. A hőmérsékletet 90 °C alá csökkentve azonban a konverzió jelentősen csökkent.

6. táblázat A hőmérséklet változtatásának hatása **63** direkt intramolekuláris arilezésére

Sor	T (°C)	72a (%)	72b (%)	Konverzió ^a
1	80	6	1	7
2	90	79	10	94
3	110	79	12	99
4	120	79	15	100
5	130	80	11	100
6	140	79	12	100
7	150	84	10	100

^aA konverzió GC-MS-sel meghatározva.

Az elvégzett vizsgálatok alapján tehát a legjobb regioszelektivitás 10 perces reakcióidő mellett 150 °C-on érhető el, azonban a reakció 120 °C-on is jó regioszelektivitással játszódik le, teljes konverzió mellett. Az előbbi megállapítások igazolása céljából az eredeti reakciót elvégeztük 120 °C-on, 15 perc reakcióidővel szubsztöchiometrikus mennyiségű (30 mól%) pivalinsav jelenlétében (4. táblázat, 9. sor). Ekkor teljes konverzió mellett 60% **72a**-t és 19% **72b**-t izoláltunk, tehát kísérletesen is sikerült bizonyítani, hogy valóban előbbi a reakció főterméke, valamint azt is megállapítottuk, hogy a katalitikus mennyiségű PivOH használata is elegendő a reakció kivitelezéséhez.

4.1.3 Kondenzált tetraciklusos flavon származékok (76) szintézise

Megvalósítottuk az anellált tetraciklusok regio szelektív szintézisét direkt intramolekuláris arilezéssel: a 7. táblázat szerint kísérleteket végeztünk a 4.1.1 fejezetben említett 5-(2-brómbenzil(oxi)) **71a-g** vegyületekkel.

7. táblázat Kondenzált tetraciklusos flavon származékok (76) szintézise

71a-g $\xrightarrow[\text{DMF, 1 h, 120 } ^\circ\text{C, MW}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (10 mol\%), PPh}_3 \text{ (20 mol\%), PivOH (30 mol\%), K}_3\text{PO}_4 \text{ (3,0 ekv.)}}$ **76a-g**

Kiindulási anyag	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Termék	Konverzió ^a (%)	Hozam (%) ^b
71a	H	H	H	H	OMe	76a	89	34
71b	H	OMe	H	H	OMe	76b	71	55
71c^c	OMe	OMe	H	H	OMe	76c	91	43
71d	OMe	OMe	OMe	H	OMe	76d	92	16
71e	OMe	OMe	H	OMe	OMe	76e	n.d.	40
71f	H	OBn	H	H	OBn	76f	93	42
71g	OBn	OBn	H	OBn	OBn	-	n.a.	-

^aA visszanyert kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^bIzolált hozamok. ^c140 °C-on elvégzett kísérlet.

A PivOH mennyiségét ezekben a reakciókban is 30 mól%-nak választottuk egyrészt a reakcióelegyek feldolgozásának egyszerűsítése céljából¹, másrészt láttuk, hogy a **63** krizin származékkal elvégzett reakció ekkora mennyiségű PivOH mellett is jó hozammal ment végbe. A **63** vegyület esetében a gyűrűzárás kedvezményezett pozíciója a szterikusán kevésbé gátolt C-8 helyzet volt, az új kísérletek során pedig a szén-szén kötést a nehezebben hozzáférhetőnek tűnő C-6 helyzetben kívántuk kialakítani, feltételeztük, hogy ezek a reakciók hosszabb reakcióidőt igényelhetnek. Ezért a gyűrűzárásokat egy óra alatt hajtottuk végre 120 °C-on. Habár ezen reakcióidő mellett nem mindig kaptunk teljes konverziót, hosszabb reakcióidő (2 óra) mellett sem sikerült számottevően jobb hozamokat elérnünk. A reakcióelegyek

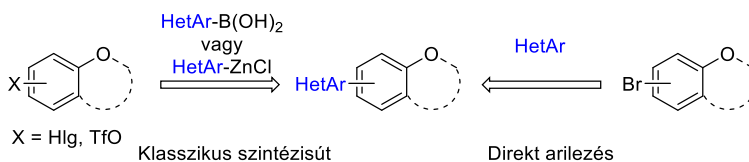
¹ A pivalinsav szobahőmérsékleten szilárd, ebből adódóan szobahőmérsékletre hűtve a PivOH-t oldószerként tartalmazó reakcióelegy beszilárdult.

feldolgozása során szinte minden esetben észleltük a dehalogéneződött és debenzileződött melléktermékek keletkezését is, azonban ezek mennyiségét nem határoztuk meg. Néhány terméket nehezen lehetett elválasztani a reakció során a trifenilfoszfinból képződő trifenilfoszfin-oxidtól. Az érintett termékek azonban acetonban viszonylag rosszul oldódtak, így egy egyszerű mosással kellő tisztaságot lehetett elérni, azonban ez helyenként gyengébb hozamokat eredményezett (7. táblázat).

A legjobb hozammal (55%) a **76b** apigenin származékot sikerült előállítani, míg a leggyengébb hozammal (16%) a **76d** származékot nyertük ki. **71e** kvercetin származék intramolekuláris arilezése gyenge hozammal adta **76e**-t, azonban **71g**-vel elvégezve a reakciót a kívánt **76g** terméket izolálni nem tudtuk, a reakció eredményeként jelentős mennyiségű debenzileződött és dehalogéneződött anyagot kaptunk. A különböző védőcsoportokat tartalmazó apigenin származékok (**76b** és **76f**) közül a kisebb térkitöltésű metil védőcsoportokat tartalmazó **76b** kb. 10%-kal jobb hozammal adta a kívánt **76b** terméket, azonban a kvercetin származékokkal ellentétben ezek között nem tapasztaltunk szignifikáns reaktivitásbeli különbséget.

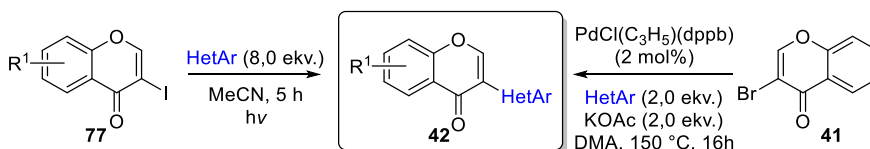
4.2 Oxigéntartalmú heterociklusok kapcsolása kisméretű öttagú heterociklusokkal ligandummentes körülmények között

Ahogy az a bevezető szakaszban már említésre került, a heteroaril-egységet tartalmazó *O*-heterociklusok változatos biológiai aktivitással rendelkezhetnek. Az ilyen heterobiaril vegyületek előállítása során az A-gyűrű (azaz a kondenzált benzo-gyűrű) funkcionálizálása általában valamilyen átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakció segítségével valósítható meg. Az átalakítások kivitelezésére leggyakrabban a Suzuki-Miyaura kapcsolást,^{19,21-22,24,111} ritkábban a Negishi-reakciót¹¹² használják. A szintézisek során a megfelelő fémorganikus reagenst egy jó távozó csoportot tartalmazó *O*-heterociklussal hozzák reakcióba a 41. ábrán látható módon.



41. ábra A-gyűrűben heteroarilezett O-heterociklusok előállítási lehetőségei

Az irodalomban találhatóak példák a heteroatomot tartalmazó gyűrű funkcionálására is. Zhang és munkatársai **77** 3-jódkromonok fotokatalizált heteroarilezését valósították meg enyhe körülmények között (42. ábra, **77**→**42**),¹¹³ a módszert később 3-jódflavonok tandem ciklizációjára is kiterjesztették.¹¹⁴ A közelmúltban Molander 2-trifluorborátokromanonok fotoredox heteroarilezését közölte, ekkor különböző flavanonokat állítottak elő organokatalitikusan.¹¹⁵ Hong és munkatársai **43** 3-brómkumarinok direkt heteroarilezését végezték el **18** és **44** 1,3-azolokkal (22. ábra). Doucet és munkatársai pedig **42** 3-heteroaril-kromonokat szintetizáltak palládium-katalizált direkt arilezéssel (42. ábra, **41**→**42**).⁷¹



42. ábra 3-Halokromonok (**41** és **77**) C-H funkcionálása heterociklusokkal

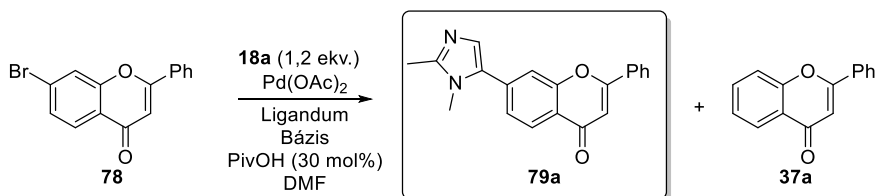
Legjobb tudomásunk szerint korábban csak az utóbbi két közleményben foglalkoztak brómkumarinok vagy brómkromonok palládium-katalizált módszerekkel történő direkt arilezésével. Mivel kutatócsoportunkban kiemelt figyelmet szenteltünk a haloflavonok és kromonok keresztkapcsolási reakcióinak tanulmányozására,¹¹⁶ ezért érdeklődésünk az ilyen származékok öttagú heterociklusokkal történő kapcsolása felé fordult.

4.2.1 Kísérletek 7-brómflavon (**78**) és 1,2-dimetilimidazol (**18a**) reakciójának optimalizálására

Munkánk kezdetén első szubsztrátumként a 7-brómflavont (**78**) választottuk, mivel a 7-bróm származékok korábban Mizoroki-Heck^{116g} és Buchwald-Hartwig⁸³ típusú kapcsolási reakciókban a regioizomer brómvegyületekhez képest fokozott reaktivitást mutattak. Előzetes kísérletek után így a **78** vegyületet (2,0 ekv.) 1,2-

dimetil-1*H*-imidazollal (**18a**) reagáltattuk. A **18a** imidazol származék direkt arilezési reakciókban a blokkolt C-2 pozíciónak köszönhetően rendre jó C-5 szelektivitást mutatott, ezért találtuk ideális tesztvegyületnek az előzetes vizsgálatok során. Első kísérletként a Miura által kidolgozott körülményeket⁴⁵ alkalmaztuk, így 25%-os hozammal jutottunk a kívánt **79a** termékhez (8. táblázat, 1. sor).

8. táblázat A **78** és **18a** közötti kapcsolás körülményeinek optimalizálása



Sor	Pd(OAc) ₂ (mól%)	Ligandum	Bázis	t (h)	T (°C)	Konverzió ^a (%)	79a (%) ^b
1	5	PPh ₃ (10 mol%)	Cs ₂ CO ₃ (2,0 ekv.)	48	130 ^c	n.d. ^d	25
2 ^e	2	PCy ₃ (4 mol%)	K ₂ CO ₃ (1,5 ekv.)	0.5	180	n.d. ^f	n.d.
3 ^e	2	PCy ₃ (4 mol%)	K ₂ CO ₃ (1,5 ekv.)	0.5	130	n.d. ^g	n.d.
4	2	PCy ₃ (4 mol%)	K ₂ CO ₃ (1,5 ekv.)	1	100	56	30
5	5	PCy ₃ (10 mol%)	K ₂ CO ₃ (1,5 ekv.)	0.6	120	100	58
6	5	X-Phos (10 mol%)	K ₂ CO ₃ (1,5 ekv.)	0.6	120	65	53
7	5	-	K ₂ CO ₃ (1,5 ekv.)	0.6	120	49	40
8	5	-	K ₂ CO ₃ (1,5 ekv.)	2	120	98	85

^aA visszagyűjtött kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^bIzolált hozamok. ^cOlajfürdőn melegítve; nem adtuk hozzá PivOH-t. ^dNem meghatározott: főlös mennyiségű 7-brómflavont (**78**) használtunk; VRK-val jelentős mennyiségű flavont (**37a**) azonosítottunk. ^eA két reakciót (2-3. sor) együtt dolgoztuk fel analitikai vizsgálatok céljából. ^f180 °C-on a dehalogéneződés volt a domináns reakció: **37a** volt a főtermék és további azonosítatlan melléktermékek is keletkeztek. ^gA **79a** termék keletkezése mellett a kiindulási anyag dehalogéneződését is észleltük.

Az alkalmazott körülmények között a termékképződést a kiindulási anyag erőteljes dehalogéneződése kísérte, így jelentős mennyiségű flavon (**37a**) keletkezett nem izolált melléktermékként. A kísérlet során főlös mennyiségű **78** brómflavont használtunk az idézett irodalmi körülményeknek megfelelően, azonban

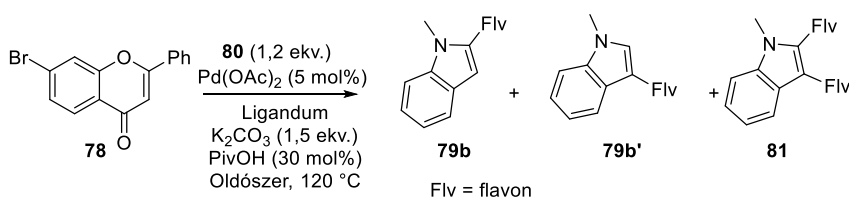
mivel a reakció ekkor csupán gyenge hozammal eredményezte a kívánt terméket, és számunkra a brómflavon volt az értékes szubsztrátum, így egy eltérő megközelítéshez folyamodtunk és inkább az olcsó **18a** heterociklust alkalmaztuk kis feleslegben. Emellett mivel az intramolekuláris direkt arilezési reakciók során a mikrohullámú besugárzás reakcióparaméterekre vonatkozó kedvező hatását tapasztaltuk (4.1 fejezet), így jelen esetben is ennek kipróbálása mellett döntöttünk. A Kappe és munkatársai által módosított Fagnou körülményeket (28. ábra)⁹¹ kipróbálva az összes kiindulási anyag elfogyott és vékonyréteg kromatográfia segítségével termékképződést észleltünk, azonban az alkalmazott magas hőmérsékleten a főtermék a dehalogéneződött flavon (**37a**) lett (8. táblázat, 2. sor). Ezekén felül keletkeztek további nem azonosított melléktermékek is. A hőmérsékletet 130 °C-ra változtatva még mindig teljes konverziót értünk el, de a dehalogéneződés háttérbe szorult (8. táblázat, 3. sor). A két reakciót ezután együtt dolgoztuk fel, hogy az analitikai mérésekhez megfelelő mennyiségű tiszta **79a** terméket kapjunk. A reakcióelegy oszlopkromatográfias tisztítása erősen poláris eluens használatát igényelte, mert a termék a startponthoz nagyon közel futott. Megoldásként a nyersterméket etil-acetát–MeOH = 10:1 arányú elegyben tisztítottuk, így gyors és hatékony elválasztási módszerhez jutottunk. A reakció hőmérsékletét 100 °C-ra csökkentve a hosszabb reakcióidő ellenére alacsonyabb konverziót tapasztaltunk (56%), azonban csupán kismértékű dehalogéneződés volt tapasztalható, **79a** pedig 30%-os hozammal képződött (8. táblázat, 4. sor). A Pd(OAc)₂ mennyiségét 5 mól%-ra, a triciklohexilfoszfinét pedig 10 mól%-ra emelve 120 °C-on a reakció teljes konverzióval játszódott le és a terméket 58%-os hozammal kaptuk (8. táblázat, 5. sor). A foszfin ligandumot 2-diciklohexilfoszfino-2',4',6'-triizopropilbifenilre (X-Phos) cserélve **78** konverziója lényegesen alacsonyabbnak bizonyult, miközben gyakorlatilag változatlan hozammal nyertük a **79a** terméket (8. táblázat, 6. sor). A ligandum elhagyása nem okozott jelentős változást a konverzióban (65%-ról 49%-ra csökkent), és a keletkezett **79a** mennyisége is ígéretes volt az átalakulás mértékét figyelembe véve. A biztató előjelek után két órás reakcióidővel is végrehajtottuk a kísérletet, ekkor a várt **79a** terméket kiváló hozammal (85%) izoláltuk (8. táblázat, 8. sor). Örömteli tapasztalat

volt a ligandummentes körülmények alkalmazhatósága, hiszen korábban problémát jelentett a termékek elválasztása a foszfinszármazékoktól (4.1.3 fejezet).

4.2.2 Kísérletek 7-brómflavon (78) és 1-metilindol (80) reakciójának optimalizálására

Az előző kísérletsorozattal párhuzamosan a 7-brómflavon (78) és 1-metil-1*H*-indol (80) között lejátszódó reakciót is tanulmányoztuk. Választásunk azért esett a 80 heterociklusra, mert a direkt arilezési reakciókban mutatott regioszelektivitását az irodalomban alaposan körüljárták,^{84a,84d} továbbá biológiai aktivitásuk tekintetében is igen komoly jelentőséggel bíró szerkezeti egységnek számítanak.¹¹⁷

9. táblázat A 78 és 80 közötti kapcsolás körülményeinek optimalizálása

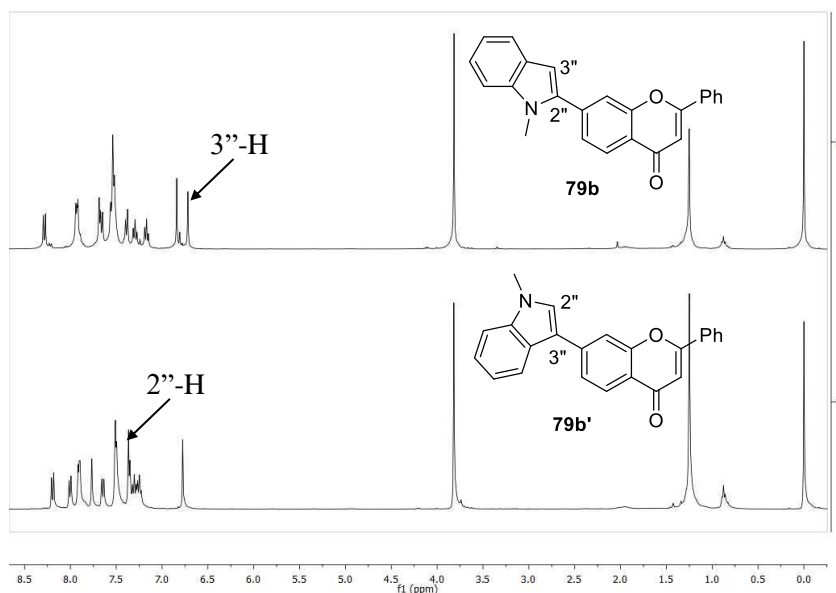


Sor	Ligandum	Oldószer	t (h)	Konverzió ^a (%)	79b (%) ^b	79b' (%) ^b	81 (%) ^b
1 ^c	P(<i>t</i> -Bu) ₃ HBF ₄ (10 mol%)	DMA	24	92	31	23	26
2	PCy ₃ (10 mol%)	DMF	1	100	22	15	22
3	PCy ₃ (10 mol%)	Toluol	1	24	6	1.7	n.i.
4 ^d	-	DMF	1	-	-	-	-
5	-	DMF	1	100	28	15	33
6	-	DMF	0.5	95	22	17	30
7 ^e	-	DMF	0.5	59	9.4	9.4	14
8	-	1,4-Dioxán	1	26	-	-	-
9	-	DMSO	1	85	32	21	n.d. ^f
10 ^g	-	DMF	1	nem teljes	15	26	-

^aA visszagyűjtött kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^bIzolált hozamok. ^cOlajfürdőn 100 °C-on melegítve; a többi reakciót mikrohullámú reaktorban hajtottuk végre. ^dKatalizátor nélkül végrehajtva; csak minimális dehalogéneződést láttunk VRK-san. ^ePivalinsav hozzáadása nélkül. ^fNem meghatározott. ^gBázisként AgOAc-ot (1,5 ekv.) használtunk; 81 keletkezése nem volt kimutatható VRK-val.

Egy lezárt bombacsőben 7-brómflavont (78) és 1-metilindolt (80) reagáltattunk a 9. táblázat 1. sorában látható körülmények között, olajfürdőn

melegítve 24 órán át.⁵⁹ A hivatkozott közlemény alapján két regioizomer termék, azaz a C-2 pozícióban szubsztituált 7-(1-metil-1*H*-indol-2-il)flavon (**79b**) és a C-3 pozícióban kapcsolt 7-(1-metil-1*H*-indol-3-il)flavon (**79b'**) keletkezését vártuk, ezeken túl azonban képződött az indol C-2, C-3 pozíciójában áthidalt **81** biflavon származék is. A két mono-kapcsolt termék ¹H NMR spektrumát összehasonlítva jelentős különbség volt tapasztalható az indol szubsztituátlan 2''-H vagy 3''-H hidrogénjének kémiai eltolódásában, hiszen a C-2 helyzetben kapcsolt **79b** termék esetében a heteroatomtól távolabb elhelyezkedő 3''-H proton 6.72 ppm-nél látható, míg a regioizomer **79b'** termék esetében a 2''-H hidrogén 7.37 ppm-nél jelent meg (43. ábra). Utóbbi vegyület esetében megtörtént a jelek tényleges asszignációja is 2D NMR mérések segítségével. Az ¹H-¹³C HMBC spektrumban az *N*-metil csoport hidrogénjei az indol heterogyűrűjében lévő protonhoz tartozó szénatom pozitív fázisú jelével (128.1 ppm) és az indol váz C-7 anellációs szénatomjával (137.7 ppm) adtak keresztcúcsot, ami igazolta **79b'** szerkezetét.



43. ábra A 7-brómflavon (**78**) 1-metilindollal (**80**) végzett kapcsolása során kapott regioizomer **79b** és **79b'** termékek ¹H NMR spektrumai

A reakciót a 8. táblázat 5. sorában megadott körülmények között is elvégeztük mikrohullámú besugárzást alkalmazva, így szintén az előbb ismertetett termékekhez jutottunk, **79b**, **79b'** és **81** aránya 1,5:1,0:1,5 volt (9. táblázat, 2. sor).

Lényegesen alacsonyabb konverziót értünk el oldószerként toluolt alkalmazva, míg a palládiumforrás elhagyása esetében egyáltalán nem tapasztaltunk átalakulást, ami bizonyítja, hogy a transzformáció palládium-katalizált útvonalon át megy végbe (9. táblázat, 3. és 4. sor).

Ezután próbára tettük az 1,2-dimetilimidazollal (**18a**) történő kapcsolás során eredményesnek bizonyuló ligandummentes körülményeket is, és azt tapasztaltuk, hogy a mikrohullámú reaktorban az előzetes kísérlet (9. táblázat, 1. sor) hozamaihoz hasonló értékeket kaptunk rövidebb reakcióidő alatt (9. táblázat, 5. sor). A reakcióidő további csökkentése nem okozott különösebb változást, azonban a pivalinsav segédkatalizátor elhagyásakor a konverzió, valamint az egyes termékek hozamai is körülbelül a felükre csökkentek (9. táblázat, 6. és 7. sor). Ez egybevágott az irodalomban közölt megfigyelésekkel,^{58b} tehát a direkt arilezés PivOH nélkül is lejátszódott, azonban a használata felgyorsította a folyamatot.

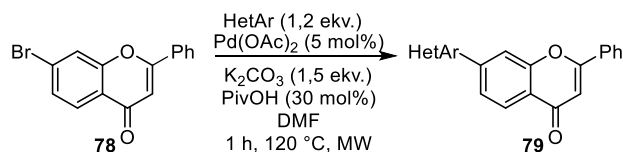
1,4-Dioxánban termékképződést nem tapasztaltunk, csak minimális mértékű dehalogéneződést (9. táblázat, 8. sor); a DMSO a DMF-hez hasonlóan jó oldószernek bizonyult (9. táblázat, 9. sor), azonban mivel különösebb előnyét nem láttuk az alkalmazásának, így a kiválasztott oldószer a DMF maradt munkánk további részében. Ezüst-acetát hozzáadására az addig megfigyelt termékarány megfordult, és a **79b'** termék lett a reakció fő mono-kapcsolt terméke, valamint ekkor **81** biflavont nem izoláltuk (9. táblázat, 10. sor).

4.2.3 7-Heteroarilflavonok (79) szintézise ligandummentes mikrohullámú aktiválás segítette direkt arilezési körülmények között

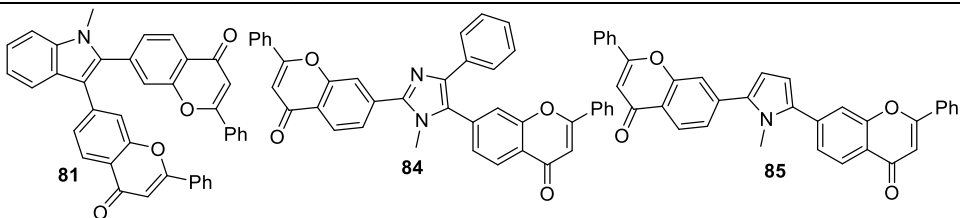
Miután a ligandummentes direkt arilezési körülményeket sikeresen alkalmaztuk a **78** brómflavon 1,2-dimetilimidazollal (**18a**) és 1-metilindollal (**80**) történő kapcsolása során, a vizsgált heterociklusok körét kiterjesztettük további egy vagy két heteroatomot tartalmazó heteroaromásokkal illetve esetenként benzokondenzált származékaikkal is (lásd 10. táblázat). A reakciók többségében a már korábban is ismertetett módon kapcsoló partnerként 1,2 ekvivalensnyi heteroaromás származékot használtunk, azonban néhány esetben a hozamok javítása miatt nagyobb feleslegre (3,0 ekv.) volt szükség.

A különböző imidazolok (**18a**, **18b** és **18c**) 49-85% hozammal adták a kívánt mono-kapcsolt termékeket. Az újonnan kialakított egységek regioszelektíven az azolok C-5 pozíciójában kapcsolódtak a flavon vázhoz (10. táblázat, 1, 3-4. sor). Biflavonok keletkezését egyáltalán nem tapasztaltuk, illetve az aktiválható 2''-H hidrogénnel rendelkező **18b** és **18c** esetében nem észleltük a C-2 pozícióban kapcsolt termékek képződését.

10. táblázat 7-Brómfavon (**78**) direkt arilezése különböző heterociklusokkal



Sor	HetAr	Konverzió ^a (%)	Mono termék 79	79 (%) ^b	Bisz termék	Bisz termék ^c (%) ^b
1 ^d	1,2-Dimetilimidazol (18a)	98	79a	85	n.d. ^e	-
2	1-Metilindol (80)	100	79b 79b'	28 15	81	33
3	1-Metilimidazol (18b)	100	79c	49	n.d. ^e	-
4	1-Benzilimidazol (18c)	70	79d	53	n.d. ^e	-
5	1-Metil-4-fenilimidazol (18d)	100	79e	40	84	20
6 ^f	Oxazol (18e)	100	79f	42	n.d. ^e	-
7	Tiazol (18f)	90	79g	57	n.d. ^e	-
8	4-Metiltiazol (18g)	100	79h	43	n.d. ^e	-
9 ^f	1-Metilpirazol (82)	81	79i	38	n.d. ^e	-
10	1-Metilpirrol (83)	100	79j	36	85	55
11 ^f	Tiofén (16)	80	79k	41	n.d. ^e	-
12 ^f	Benzo[b]tiofén (26)	95	79l	40	n.d. ^e	-



^aA visszagyűjtött kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^bIsolált hozamok. ^cHa izolálásra került. ^dReakcióidő: 2 h. ^eNem észleltük. ^f3,0 Ekv. heterociklust használtunk.

Érdekes módon azonban a sztérikusan zsúfoltabbnak tűnő **18d** esetében a C-5 pozícióban kapcsolt **79e** mellett **84** áthidalt biflavon is keletkezett (10. táblázat, 5. sor). Az alkalmazott körülmények között C-2 helyzetben mono-kapcsolt terméket ekkor sem kaptunk, ami határozottan arra utal, hogy ilyen reakciókörülmények

esetében az 1,3-azolok C-2 pozíciója a C-5 helyzethez viszonyítva csökkent reaktivitással bír. A C-4 helyzetben lévő elektronküldő fenilcsoport és a flavon egység vélhetően együttesen csökkentette a 2^o-H hasításához szükséges aktiválási energiagátat. Ezáltal **79e** reaktívabbá vált, mint a kiindulási **18d**, így keletkezhetett **84** triaril imidazol is.¹¹⁸ A kapcsolás sikeresen lejátszódott egyéb 1,3-azolokkal, azaz oxazollal (**18e**), tiazollal (**18f**) és 4-metiltiazollal (**18g**) is, a megfelelő **79f-79h** termékeket 42-57% hozammal nyertük (10. táblázat, 6-8. sor).

A kezdeti gyenge hozamok után **79i** termék 38%-os hozammal keletkezett a **82** pirazol mennyiségét 3,0 ekvivalensre emelve (10. táblázat, 9. sor), azonban a heterociklus mennyiségének további növelés nem javította tovább az izolált hozamot. A kapott ¹H NMR spektrum alapján az új szén-szén kötés a pirazol gyűrű C-5 pozíciójában épült ki. Az 1-metilpirrollal (**83**) végrehajtott reakció 36% hozammal szolgáltatta **79j**-t, azonban a reakció főterméke ebben az esetben az 55% hozammal keletkező **85** szimmetrikus áthidalt 7,7'-biszflavon lett (10. táblázat, 10. sor). A tiofén (**16**) és benzo[*b*]tiofén (**26**) hasonló reaktivitást mutatott a kapcsolási reakciók során, a megfelelő **79k** és **79l** termékeket pedig 41 és 40%-kal kaptuk (10. táblázat, 11-12. sor).

4.2.4 6-Heteroarilflavonok (**87**) szintézise ligandummentes mikrohullámú aktiválás segítette direkt arilezési körülmények között

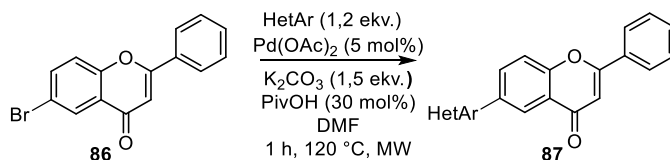
Miután sikeresen végrehajtottuk a 7-brómflavon (**78**) és különböző egyszerű heterociklusos vegyületek közötti direkt arilezéseket, megkíséreltük a reakciókörülmények kiterjesztését a 6-brómflavon (**86**) reakcióira (11. táblázat).

A mono-kapcsolt termékek közül a legjobb hozamot ebben az esetben is az 1,2-dimetilimidazollal (**18a**) végrehajtott reakcióban értük el (11. táblázat, 1. sor). Az 1-metilindollal (**80**) elvégzett reakcióban ismét három termék keletkezett, azaz a két regioizomer mono-kapcsolt termék (**87b** és **87b'**) mellett **88** biflavont is izoláltuk (11. táblázat, 2. sor). Ezek aránya ebben az esetben 3,4:1:4,4 adódott.

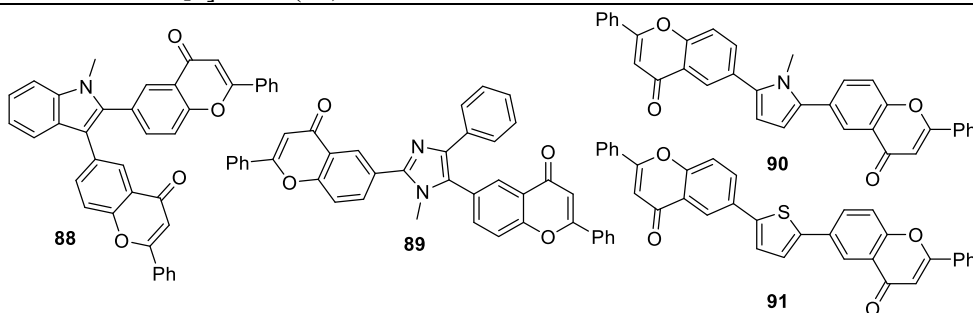
Az **18b-18d** imidazolok esetében a várt **87d-87e** termékeket 37-53%-os hozamokkal izoláltuk (11. táblázat, 3-5. sor), továbbá **18d** esetében **89** triarilezett származék is keletkezett. Az egyéb, oxigén- és kénatomot is tartalmazó 1,3-azolok

tekintetében a megfelelő **87f-87h** termékeket 42-62%-os hozammal nyertük ki (11. táblázat, 6-8. sor).

11. táblázat 6-Brómflavon (**86**) direkt arilezése különböző heterociklusokkal



Sor	HetAr	Konverzió ^a (%)	Mono termék 87	87 (%) ^b	Bisz- termék	Bisz- termék ^c (%) ^b
1	1,2-Dimetilimidazol (18a)	100	87a	71	n.d. ^e	-
2	1-Metilindol (80)	100	87b 87b'	34 10	88	44
3	1-Metilimidazol (18b)	100	87c	53	n.d. ^e	-
4	1-Benzilimidazol (18c)	65	87d	37	n.d. ^e	-
5 ^d	1-Metil-4-fenilimidazol (18d)	97	87e	41	89	28
6 ^f	Oxazol (18e)	nem teljes	87f	60	n.d. ^e	-
7	Tiazol (18f)	96	87g	42	n.d. ^e	-
8	4-Metiltiazol (18g)	100	87h	62	n.d. ^e	-
9 ^f	1-Metilpirazol (82)	100	87i	54	n.d. ^e	-
10	1-Metilpirrol (83)	100	87j	47	90	40
11 ^f	Tiofén (16)	93	87k	56	91	33
12	Benzo[<i>b</i>]tiofén (26)	100	87l	32	n.d. ^e	-



^aA visszagyűjtött kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^bIzolált hozamok. ^cHa izolálásra került. ^dReakcióidő: 2 h. ^eNem észleltük. ^f3,0 Ekv. heterociklust használtunk.

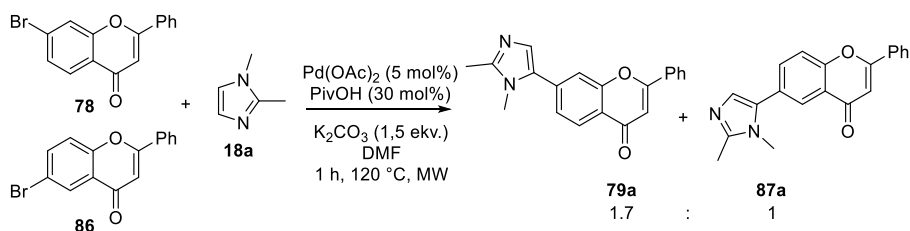
Az 1-metilpirazol (**82**) 54%-os kitermeléssel szolgáltatva **87i**-t (11. táblázat, 9. sor). Amikor 6-brómflavont (**86**) 1-metilpirrollal (**83**) reagáltattunk, körülbelül 1:1 arányban kaptuk a kívánt **87j** mono-kapcsolt terméket és a **90** áthidalt biflavont (11. táblázat, 10. sor). A tiofének (**16** és **26**) alkalmazásának eredményeként 32%, illetve 56% hozammal keletkezett **87k** és **87l** mono-termék (11. táblázat, 11-12. sor), azonban megjegyzendő, hogy **16** esetében a tiofén által áthidalt **91** biflavon is

izolálásra került. Ilyen jellegű származékot a 7-brómflavonnal (**78**) elvégzett analóg reakcióban nem detektáltuk.

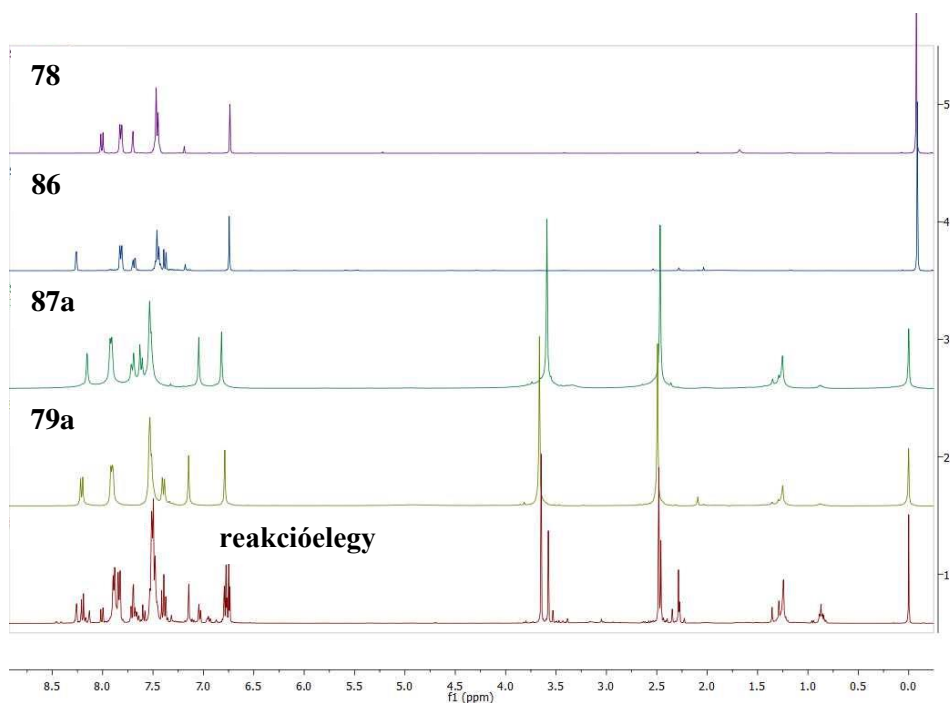
Egyik táblázatban sem szerepel ugyan, de hajtottunk végre kísérleteket 1-metil-1*H*-benzimidazollal (**92**) is, azonban ekkor a többi kapcsoláshoz képest alacsonyabb konverziót tapasztaltunk mindkét brómflavon esetében, és a kívánt termékeket nem sikerült kellő tisztasággal és hozammal izolálni. Ez is arra utal, hogy az alkalmazott ligandummentes körülmények között az 1,3-azolok C-2 helyzetű reakciója nem kedvező folyamat, és hiába volt elvileg ez a **92** legaktívabb pozíciója, a várt kapcsolat elmaradt.

4.2.5 A kapott hozamok értelmezésére irányuló további vizsgálatok

Munkánk során néhány eset kivételével hasonló vagy jobb hozamokat értünk el a 6-brómflavonnal (**86**), mint a 7-brómflavonnal (**78**), ami a kutatócsoport korábbi eredményeinek ismeretében némileg váratlan volt (lásd 83. és 114g hivatkozásokat). Ezért végrehajtottunk egy olyan kísérletet, amely során ugyanabban a reakcióedényben 1-1 ekvivalens 6- (**86**) és 7-brómflavont (**78**) helyeztünk el és 1,2 ekvivalens 1,2-dimetilimidazolt (**18a**) adtunk hozzájuk (44. ábra).



44. ábra 6- és 7-Brómflavon (**78** és **86**) kompetíciós reakciója **18a** jelenlétében

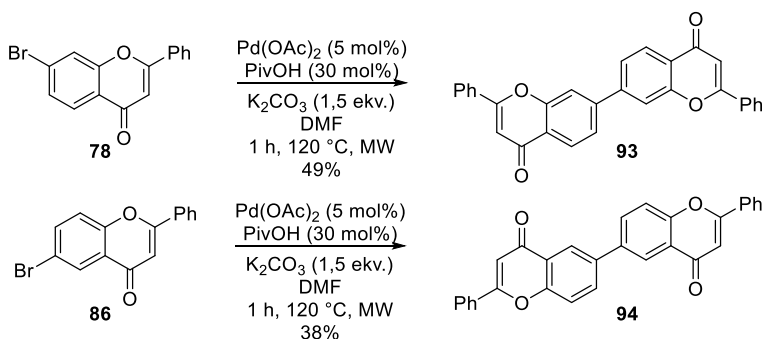


45. ábra A kompetíciós reakció és az egyes előforduló vegyületek ¹H NMR spektrumai

A kapott nyerste termék ¹H NMR spektrumát összevetettük az előforduló vegyületek spektrumaival (45. ábra), így az egyes komponensek sikeres hozzárendelése után a **79a** és a **87a** arányát a kísérletben 1,7:1,0-nek találtuk a **79a** és **87a** termékek 3-H (6.78 és 6.79 ppm) és 4''-H protonjainak (7.15 és 7.05 ppm) integráljai alapján. Ez valóban kísérletesen is megerősítette **78** feltételezett nagyobb reaktivitását, azonban nem adott választ arra, hogy miért értünk el esetenként jobb hozamokat a **87** 6-heteroarilflavonok szintézise során.

Az általánosan tapasztalt jó konverziók ellenére a mono-kapcsolt termékek szintézise során változó hozamokat kaptunk (**79a-I** esetében 24-85% között, míg **87a-I** esetében 34-71% között). A gyengébb hozamok részben a kiindulási anyagok hidrodehalogénezésével magyarázhatók. Ezen felül mindkét szubsztrátum kapcsán fedeztünk fel visszatérő melléktermékeket: az oszlopkromatográfiás tisztítások során rendszeresen rosszul oldódó anyag vált ki az oszlop végén. Az egyik termékünk GC-MS analízise után ezen szennyező molekulatömege 442,1 Da-nak adódott, ami megfelelt a homokapcsolt biflavonok tömegének. A jelenség tisztázására mindkét szubsztrátummal kapcsoló partner nélküli kísérleteket

hajtottunk végre. Így közepes hozamokkal sikerült előállítani az irodalomban ismert **93** és **94** szimmetrikus biflavonokat (46. ábra).¹¹⁹ Az irodalmi hozamokkal összehasonlítva elmondható, hogy ilyen körülmények között **93** vegyület jobb hozammal izolálható (35% helyett 49%), míg a 6,6''-biflavon esetében a hozam gyengébb volt a Suzuki-reakcióban kapott értéktől (67% helyett 38%). Azonban mivel a boronsavak előzetes szintézisére itt nincs szükség, ez némileg egyszerűbb reakcióutat jelenthet.



46. ábra Szimmetrikus homo-kapcsolt biflavonok (**93** és **94**) előállítása

Ahogy már említettem, ezek a vegyületek a kromatográfiás tisztítás során rosszul oldódtak, ezért néhány esetben nehéz volt teljesen megszabadulni tőlük.

Egy másik kísérletben **78** és **86** brómflavonokat heterociklus hozzáadása nélkül vittük reakcióba egy reakcióedényben. Az el nem reagált kiindulási anyagok aránya a reakció végén **78:86** = 1:1,2-nek adódott, a reakció főtermékei pedig LC-MS alapján a korábban már izolált **93** és **94** szimmetrikus biflavonok voltak, amelyek mellett kisebb mennyiségben néhány regioizomer származék is előfordult.

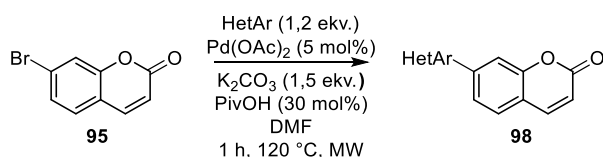
Ezek alapján feltételeztük, hogy a katalitikus ciklus kezdetén a palládium katalizátor oxidatív addíciója a 7-brómflavon (**78**) szén-halogén kötésére gyorsabban megtörténik, mint a 6-brómflavon (**86**) esetében, ennek következményeként a keletkezett részecske nagyobb valószínűséggel vehet részt a lehetséges mellékreakciókban, mint amilyen a hidrodehalogénezés vagy a redukív homo-kapcsolás. Ez pedig választ adhat a direkt arilezések hozamaira vonatkozó megfigyelésünkre. Továbbá mivel a reakciók során a nem aktív palládium

részecske, a koagulált úgynevezett „palladium black” képződése is megfigyelhető, a ciklus során a katalizátor egy része egyértelműen kiesett a katalitikus ciklusból.

4.2.6 Kapcsolások egyéb, bróm távozó csoportot tartalmazó O-heterociklusokkal

Az alkalmazható szubsztrátumok körének bővítése céljából kísérleteket végeztünk 7-brómkumarinnal (**95**), 7-brómkromonnal (**96**) és 6-brómauronnal (**97**, **78** konstitúciós izomere, amit ugyanabból a kalkonból lehet előállítani). Ezekben a reakciókban kapcsoló partnerként 1,2-dimetilimidazolt (**18a**), oxazolt (**18e**), tiazolt (**18f**), 4-metiltiazolt (**18g**), valamint 1-metilindolt (**80**) alkalmaztunk.

12. táblázat 7-Brómkumarin (**95**) kapcsolása heterociklusokkal



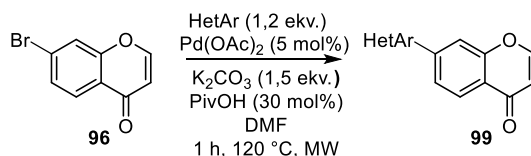
Sor	HetAr	Konverzió ^a (%)	Termék	98 (%) ^b
1	1,2-Dimetilimidazol (18a)	100	98a	41
2	1-Metilindol (80)	89	98b 98b'	15 23
3	Oxazol (18e)	99	98c	17
4	Tiazol (18f)	80	98d	24
5	4-Metiltiazol (18g)	97	98e	40

^aA visszagyűjtött kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^bIzolált hozamok.

A 7-brómkumarinnal (**95**) végzett reakciók során a konverziók jellemzően jók voltak, azonban a reakcióelegyekben a kiindulási anyag dehalogéneződése is megfigyelhető volt vékonyréteg kromatográfia segítségével. Az egyes termékeket (**98a-e**) többnyire közepes hozamokkal izoláltuk (17-41%, 12. táblázat). Általános tendenciaként megállapítható (ami igaz volt a másik két szubsztrátum esetében is), hogy leggyengébb hozammal az oxazollal (**18e**) végzett reakciók esetében izoláltuk a megfelelő terméket (**97** esetében nem is sikerült azt kellő tisztasággal kinyerni), míg a **18a** imidazollal kapcsolt termékeket általában jobb hozammal kaptuk (12-14. táblázatok 1. sorai). Az előállított 7-(1,2-dimetilimidazol-5-il)kumarin (**98a**) szerkezetét 2D NMR mérésekkel is alátámasztottuk. A **80** indollal végzett kapcsolás során mindkét lehetséges mono-kapcsolt származékot (**98b** és **98b'**) megkaptuk (12.

táblázat, 2. sor), amelyek megkülönböztethetők voltak az indol váz heterogyűrűjében található 2'-H vagy 3'-H hidrogén kémiai eltolódása alapján. Bisz-terméket a **95**, **96** és **97** szubsztrátumokkal elvégzett reakciók egyikében sem izoláltunk.

13. táblázat 7-Brómchromon (**96**) kapcsolása különböző heterociklusokkal



Sor	HetAr	Konverzió ^a (%)	Termék	99 (%) ^b
1	1,2-Dimetilimidazol (18a)	95	99a	45
2	1-Metilindol (80)	95	99b 99b'	32 30
3	Oxazol (18e)	94	99c	8
4	Tiazol (18f)	68	99d	51
5	4-Metiltiazol (18g)	91	99e	24

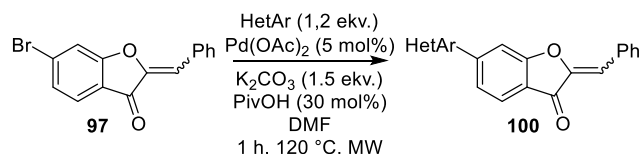
^aA visszagyűjtött kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^bIzolált hozamok.

A 7-brómchromon (**96**) és **80** kapcsolása során **99b** C-2 és **99b'** C-3 szubsztituált terméket körülbelül azonos mennyiségben nyertük ki (13. táblázat, 2. sor). Az oxazollal (**18e**) végzett kapcsolás eredményeként az összes reakciót figyelembe véve itt kaptuk a legalacsonyabb izolált hozamot (13. táblázat, 3. sor). Elképzelhető, hogy a **18e** alacsony forráspontja miatt (69-70 °C)¹²⁰ az alkalmazott 120 °C-os hőmérsékleten nem maradt kellő ideig oldat fázisban, ami megnehezítette a kapcsolást a kiindulási anyagokkal. Ennek a feltételezésnek azonban némileg ellentmond az, hogy a brómflavonok esetében **79f** és **87f** termékeket 42% és 60% hozammal izoláltuk. Megfigyelhető volt még mind **95**, mind **96** esetében az, hogy a tiazollal (**18f**) végrehajtott reakció esetében volt a legalacsonyabb a konverzió.

A 6-brómauron (**97**) direkt arilezése során számításba kellett vennünk azt, hogy az egyes termékek keletkezése során *E/Z* izoméria is szóba kerülhet. Ez néhány esetben azzal járt, hogy egy-egy terméket nem tudtunk kellően tiszta formában izolálni és nehezen hozzárendelhető termékkeverékek keletkeztek. A 14. táblázatban szereplő hozamok minden esetben olyan termékekre vonatkoznak, amelyeket a reakcióelegyek tisztítása után sikerült tiszta formában kinyerni.

Az 1,2-dimetilimidazollal (**18a**) végzett kapcsolás eredményeként két terméket azonosítottunk, amelyek kb. 7:1 arányban képződtek (14. táblázat, 1. sor). A ^1H és ^{13}C NMR spektrumok elemzése után irodalmi analógia segítségével¹²¹ megállapítottuk, hogy a reakció főterméke a (Z)-**100a** volt.

14. táblázat 6-Brómauron (**97**) kapcsolása különböző heterociklusokkal



Sor	HetAr	Konverzió ^a (%)	Termék	100 (%) ^b
1	1,2-Dimetilimidazol (18a)	100	(Z)- 100a (E)- 100a	41 6 ^c
2	1-Metilindol (80)	56	100b 100b'	25 ^d n.i. ^e
3	Tiazol (18f)	89	100d	37
4	4-Metiltiazol (18g)	99	100e	41

^aA visszagyűjtött kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^bAmennyiben nincs más információ megadva, a Z-izomerek izolált hozamai szerepelnek. ^cAz E-izomer izolált hozama. ^dA C-2 kapcsolt termék ^1H NMR mérés alapján. ^eNem izoláltuk megfelelő tisztasággal.

A két izomer megkülönböztetése során segítségünkre volt, hogy az E-izomerek esetében az exociklusos szénatom jellemzően magasabb kémiai eltolódás értéknél (120-130 ppm körül) detektálható,^{121d} és esetünkben a kisebb mennyiségben keletkezett termékben 118.9 ppm-nél láttuk a megfelelő jelet, míg a másik termék esetében ez 113 ppm környékén jelent meg. A **80** heterociklussal elvégzett reakcióból csupán a C-2 kapcsolt **100b** terméket tudtuk tisztán kinyerni, azonban további termékek és melléktermékek keletkezése volt megfigyelhető. Az oxazollal (**18e**) végrehajtott reakció során **100c**-t nem sikerült megfelelő tisztasággal kinyerni a reakcióelegyből.

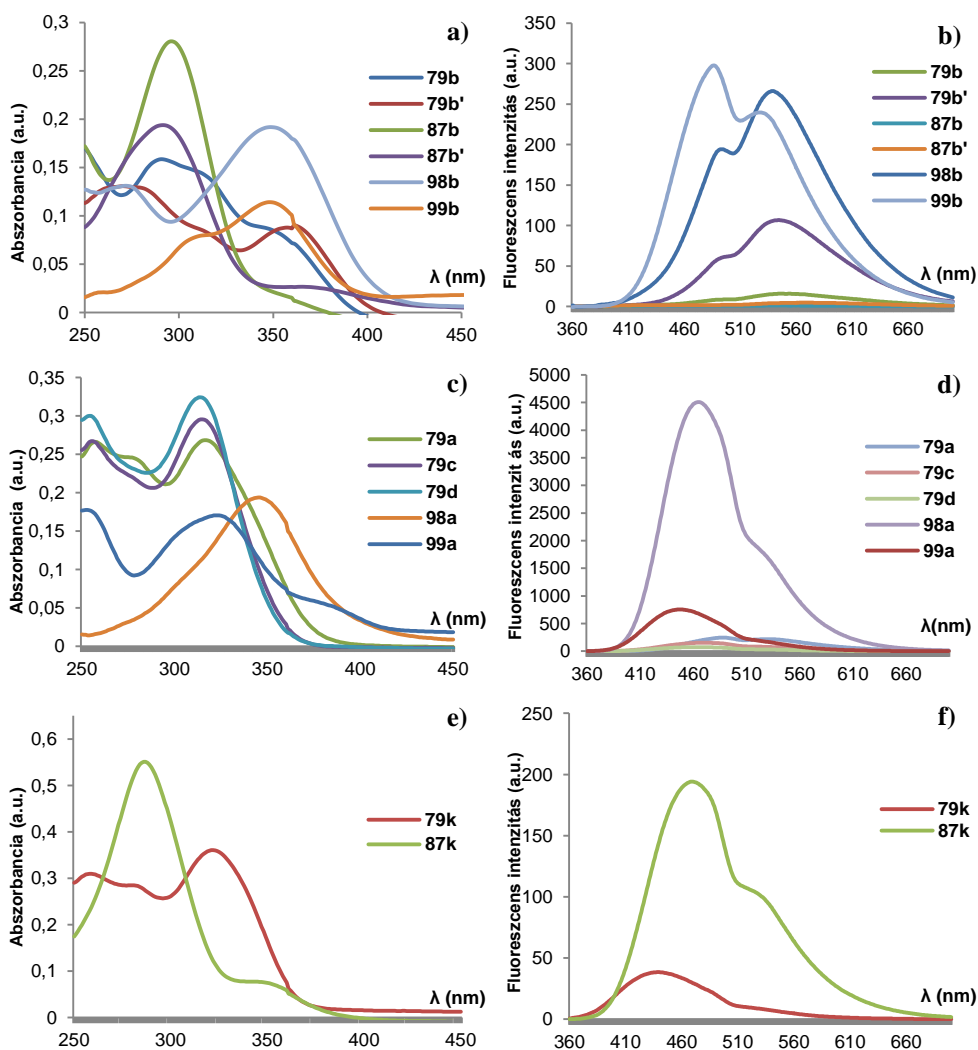
4.2.7 Fluoreszcenciás vizsgálatok

Az előző szakaszokban ismertetett heteroarilezett O-heterociklusok szintézise során tettünk egy érdekes megfigyelést. Amikor ugyanis a VRK-k detektálása során a kromatogramokat 366 nm-es hullámhosszú lámpával világítottuk meg, a termékek egy részénél kisebb-nagyobb intenzitású fluoreszcenciát észleltünk.

Az átmenetifém-katalizált C-H aktiválási reakciók alkalmazása az utóbbi időben egyre jelentősebb szerepet tölt be a funkcionális fluorofórok hatékony szintézisében.¹²² A különböző flavon,¹²³ kromon¹²⁴ és kumarin¹²⁵ származékok fluoreszcens emissziós képessége jól ismert. Az ilyen típusú származékoknál az észlelt fluoreszcencia a C-6 vagy C-7 helyzetű elektronküldő csoport és az elektronakceptorként funkcionáló karbonilcsoport között megjelenő intramolekuláris töltésátmenet (*intramolecular charge transfer*, ICT) következménye.¹²⁶ A gerjesztés hatására jelentős változás következik be az érintett vegyületek dipólusmomentumában, ami az abszorpciós és/vagy emissziós spektrumokban észlelhető intenzitásbeli vagy hullámhosszbeli eltolódásban nyilvánul meg, így az érintett származékok szolvatokróm viselkedést tanúsíthatnak. Megemlítendő, hogy 3-hidroxikromon-vázis származékok esetében a gerjesztés során az oxocsoport és a hidroxilcsoport között gerjesztett állapotú intramolekuláris proton transzfer (*excited-state intramolecular proton transfer*, ESIPT) játszódhat le, ami az emissziós spektrumban két elkülönülő sávval rendelkező forma megjelenését (N* normál és T* ESIPT termék) okozhatja, ez pedig tovább módosíthatja a vegyületek fotofizikai sajátságait.^{124a}

Ahogy az a fenti rövid kitekintésből is kiderül, a származékainknál tapasztalt emisszió korántsem példa nélküli jelenség, és a kromon-, illetve kumarin-vázhoz (azaz a megfelelő benzopiron-vázhoz) kapcsolódó szubsztituensek minőségének függvényében a fluoreszcencia befolyásolható. A különböző alapvázak, kapcsolódó heterociklusok és a kapcsolódási helyzet hatásának tanulmányozása céljából kiválasztottunk 13 vegyületet (15. táblázat) és a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpontjának Kémiai Biológia kutatócsoportjával együttműködve felvettük ezek abszorpciós (47. ábra a, c, e) és emissziós spektrumait (47. ábra, b, d, f) acetonitrilben. Az abszorpciós spektrumok felvétele során a méréseket rendre 5, 10, 15, 20 és 40 μM koncentrációk mellett hajtottuk végre egy 1 cm \times 1 cm-es küvetében, majd a felvett UV-Vis spektrumok segítségével a Lambert-Beer törvényből meghatároztuk az egyes vegyületek moláris abszorpciós koefficienseit (15. táblázat).

Hasonló módon az emissziós spektrumokat is rögzítettük 5, 10, 15 és 20 μM koncentrációknál (példaként lásd 47. ábra, b, d, e), az egyes mintákat 350 nm hullámhosszon gerjesztettük.



47. ábra A kiválasztott vegyületek UV-Vis (a, c és e) illetve emissziós spektrumai (b, d és f) az *O*-heterociklushoz kapcsolódó heteroaril egység alapján csoportosítva: a és b – 1-metilindollal kapcsolt származékok; c és d – szubsztituált imidazolokkal kapcsolt származékok; e és f – tiofénnel kapcsolt származékok. Minden spektrumot acetonitrilben vettünk fel, a megadott spektrumok az indol származékok esetében 10 μM koncentrációhoz, míg az imidazol és tiofén származékok esetében 15 μM koncentrációhoz tartoznak. Az emissziós spektrumok felvétele során a besugárzás 350 nm-en történt.

A különböző koncentrációkhoz tartozó fluoreszcens intenzitásokat ezután a gerjesztési hullámhosszhoz tartozó abszorbanciák függvényében ábrázolva egyeneseket illesztettünk a kapott pontokra, és ezek meredekségét az 1. egyenletbe

behelyettesítve határoztuk meg a kinin-szulfát referenciavegyületre¹²⁷ vonatkoztatott kvantumhasznosítási tényezőket (15. táblázat).

$$\Phi_x = \Phi_{St} \left(\frac{Grad_x}{Grad_{St}} \right) \left(\frac{\eta_x^2}{\eta_{St}^2} \right) \quad (1)$$

ahol St index a referencia-vegyületre, míg x a vizsgált anyagokra utal; Φ a fluoreszcens kvantumhasznosítási tényezőket, $Grad$ az egyenesek meredekségeit, η pedig az oldószer törésmutatóját jelenti ($\eta_{MeCN} = 1,344$ 20 °C-on).

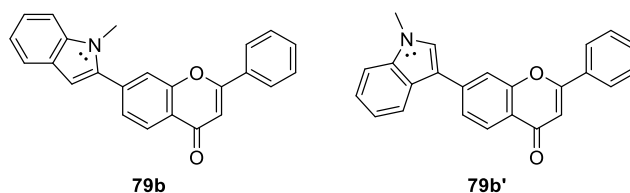
15. táblázat A kiválasztott vegyületek acetonnitrilben felvett abszorpciós (λ_{absz}) és emissziós (λ_{em}) maximumai, moláris abszorpciós koefficiensei és a meghatározott kvantumhasznosítási tényezők értékei

Sor	Vegyület	λ_{absz}^{max} (nm) ^a	λ_{em}^{max} (nm) ^b	ϵ^c	Φ_F^d
1	79b	291	547	1,88	0,004
2	79b'	270	544	1,30	0,027
3	87b	296	540	3,14	0,002
4	87b'	292	567	2,09	0,005
5	98b	349	539	1,79	0,04
6	99b	340	486	1,13	0,065
7	79a	317	488	1,02	0,048
8	79c	315	470	1,95	0,047
9	79d	312	463	2,18	0,027
10	98a	342	464	1,37	0,439
11	99a	322	448	1,15	0,144
12	79k	322	437	2,26	0,005
13	87k	286	470	3,69	0,058

^aCsak a legnagyobb abszorpciós maximumokat tüntettük fel. ^bEmissziós maximumok 350 nm-en történő gerjesztés mellett. Csak a legnagyobb emissziós maximumok szerepelnek a táblázatban. ^cMoláris abszorpciós koefficiensek ($\times 10^4$ M⁻¹cm⁻¹). ^dKinin-szulfátra ($\Phi_F = 0.54$)¹²⁷ vonatkoztatott fluoreszcens kvantumhasznosítási tényezők.

A kapott kvantumhasznosítási tényezők általában alacsonyok voltak, 0,002 és 0,439 között változtak. Azonban a várakozásainknak megfelelően a kapott eredmények elemzését követően a szerkezetek alapján néhány következtetést le tudunk vonni. Az 1-metilindol egységet tartalmazó vegyületek esetében (15. táblázat, 1-6. sor) a kromén váz C-2 szubsztituensének (oxocsoport vagy fenilcsoport) hiánya hipszokrom eltolódáshoz vezetett az emissziós spektrumokban, ami **99b** esetében 53-81 nm különbséget jelentett a többi hasonló vegyülethez képest (15. táblázat, 1-6. sor). A flavon származékok (**79b**, **79b'**, **87b** és **87b'**)

esetében nagyon alacsony volt a kvantumhasznosítás mértéke (15. táblázat, 1-4. sor), de még így is jelentős különbség mutatkozott a C-7 és C-6 szubsztituált analógok között a **79** 7-heteroarilflavonok javára (15. táblázat, 1-2. illetve 3-4. sor). Ezen felül az is látható volt, hogy az 1-metilindol (**80**) C-3 pozíciójában kapcsolt molekulák (**79b'** és **87b'**) esetében a C-2 származékokhoz viszonyítva nagyobb kvantumhasznosítási tényezőket kaptunk. Ennek oka feltehetően a gerjesztés során a nitrogén nemkötő elektronpárjából kiinduló intramolekuláris töltésátvitel megvalósulásához jobban illeszkedő, kiterjedt konjugációval rendelkező szerkezet (48. ábra).



48. ábra A regioizomer 7-indolilflavonok (**79b** és **79b'**) szerkezetei

Összehasonlítottuk öt imidazol-5-yl származék fotofizikai tulajdonságait is (**79a**, **79c**, **79d**, **98a** és **99a**, 15. táblázat, 7-11. sor). Itt azt tapasztaltuk, hogy a flavonok kevésbé intenzív fluoreszcenciát mutattak, mint **98a** és **99a**. Az analóg **79a** és **79c** viselkedésében gyakorlatilag nem volt különbség, míg **79d** esetében a benzil szubsztituens enyhe hipszokróm eltolódást eredményezett és kisebb kvantumhasznosítási tényezőt mértünk. Az összes vizsgált vegyület közül kiemelkedett **98a** kumarin kvantumhasznosítási tényezője (15. táblázat, 10. sor).

Meglepő különbséget tapasztaltunk a regioizomer **79k** és **87k** tiofenil flavonok sajátságaiban (15. táblázat, 12-13. sor), hiszen az emissziós spektrumban batokróm eltolódást figyeltünk meg, továbbá a kvantumhasznosítási tényezőket összevetve azt láttuk, hogy **87k** C-6 pozícióban szubsztituált származéknál tízszeres növekedés tapasztalható.

A kidolgozott direkt arilezési módszer tehát alkalmas volt fluoreszcens származékok gyors és könnyen kivitelezhető szintézisére.

4.3 C-2 szelektív kapcsolási reakciók 1,3-azolokkal

A 4.2.4 fejezetben említésre került, hogy az 1-metilbenzimidazollal (92) elvégzett kísérletek során a várt termékeket nem sikerült kellő tisztasággal és hozammal izolálni. Ez egyrészt megerősítette, hogy az alkalmazott ligandummentes körülményeink jó szelektivitást mutattak az 1,3-azolok C-5 pozíciójára, másrészt viszont felkeltette az érdeklődésünket annak vizsgálatára, hogy hogyan lehetséges az új szén-szén kötést szelektíven a C-2 pozícióban kialakítani.

Miura immáron két évtizeddel ezelőtt megjelent kiemelkedő jelentőségű munkája óta⁴⁵ számos közlemény jelent meg az azolok regioszelektív direkt arilezésére vonatkozóan.¹²⁸ Találunk az irodalomban fotokatalitikus reakciót,¹²⁹ nikkkel-katalizált folyamatot,¹³⁰ illetve olyan eljárást is, ahol szulfinát-sókat¹³¹ vagy éppen szilícium- és ónorganikus származékokat¹³² használnak távozó csoportként a C-2 arilezés során. A publikációk jelentős része azonban valamilyen rezet is tartalmazó körülményt mutat be.¹³³ Bellina és munkatársai jelentős munkát végeztek a területen,^{44c,84b,134-135} a réz-segítette C-2 arilezés mechanizmusát egy rézorganikus intermedier kialakulásával magyarázták.¹³⁶ Ehhez hasonló útvonalat feltételezett Huang is diklór-bisz(di-*terc*-butil-klórfoszfino)palládium (PXPd) és réz(Xantphos)-jodid által kokatalizált rendszerük mechanizmusának vizsgálata során.¹³⁷ Daugulis és munkatársai réz(I)-jodid-1,10-fenantrolin katalitikus rendszert alkalmaztak direkt arilezési reakciókban, az alkalmazott vegyületek között különböző azolok is szerepeltek.¹³⁸ Piguel és munkatársai, ahogyan arról már volt szó, a 49 2,5-diariloxazolok mikrohullámú aktiválás segítette szintézisét végezték el (27. ábra),⁹⁰ Blagg pedig imidazo[4,5-*b*]piridinek regioszelektív C-2 arilezése során az optimális körülmények felderítésére mikrohullámú technikát is használt.¹³⁹

Habár a C-2 szelektív átalakítás mechanizmusára vonatkozóan többféle feltevés is napvilágot látott, a pontos mechanizmus továbbra sem egyértelmű. Gorelsky DFT számítások alapján arra a megállapításra jutott, hogy a folyamat nem a már említett rézorganikus intermedieren keresztül játszódik le, hanem a reaktivitás a réz N-3 atomhoz történő koordinációjából fakad.^{58c,58d} Ahogyan a fentiekből is nyilvánvaló, az azolok regioszelektív arilezése egy igen fontos szeletét képezi a C-H kötés funkcionálizálási reakciók vizsgálatának.

4.3.1 A C-2 szelektív reakciókörülmények optimalizálása

Az optimális reakciókörülmények felderítése érdekében a korábbiakhoz hasonlóan ismételt a CEM Discover mikrohullámú reaktorban hajtottunk végre kísérleteket. Az optimalizálási kísérletek kezdetén ismét a 7-brómflavont (**78**) választottuk szubsztrátumként és ennek kapcsolását végeztük el 2,0 ekvivalens 1-metilimidazollal (**18b**) (16. táblázat).

16. táblázat A 7-brómflavon (**78**) és 1-metilimidazol (**18b**) regioszelektív C-2 helyzetű kapcsolása során kipróbált reakciókörülmények, illetve a kapott konverziók és hozamok^a

Sor	Segédanyagok	t (h)	T (°C)	Konverzió ^b (%)	101a (%) ^c	79c (%) ^c
1	-	1	140	22	4	7
2 ^d	CuI (0,5 ekv.)	1	140	-	-	-
3	CuI (0,5 ekv.) K ₂ CO ₃ (1,5 ekv.)	1	140	100	73	10
4	CuI (0,5 ekv.)	1	140	75	68	-
5	CuI (1,0 ekv.)	1	140	100	88	n.i. ^e
6 ^f	CuI (1,0 ekv.)	1	140	-	-	-
7 ^f	CuI (1,0 ekv.)	96	140	71	43	15
8	CuI (2,0 ekv.)	1	140	100	72	n.i. ^e
9	CuI (1,0 ekv.)	0,5	140	80	74	n.i. ^e
10	CuI (1,0 ekv.)	1	120	73	72	n.i. ^e

^aAmennyiben más nem szerepel, a reakciókat Pd(OAc)₂ prekatalizátor jelenlétében hajtottuk végre mikrohullámú reaktorban. ^bA visszanyert kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^cIzolált hozamok. ^dPd forrás hozzáadása nélkül. ^en.i. = Nem izoláltuk, nyomnyi mennyiségben vékonyréteg kromatográfia segítségével kimutatható volt.

^fOlajfürdőn végrehajtott reakció.

A kapcsolási reakció főtermékeként **101a**-t vártuk, és reméltük, hogy a regioizomer **79c** minél kisebb mennyiségben, vagy egyáltalán nem keletkezik (16. táblázat). Mivel a **79c** vegyületet korábban már sikeresen izoláltuk, így azt a vékonyréteg kromatográfiai vizsgálatok során referenciaként használhattuk.

Ha a reakciót segédanyagok nélkül, csak a katalizátor (5 mól% Pd(OAc)₂) jelenlétében hajtottuk végre, akkor 22%-os konverziót értünk el és gyenge hozammal mindkét lehetséges terméket izolálni tudtuk (16. táblázat, 1. sor). A kísérletet palládiumforrás nélkül, 50 mól% réz(I)-jodiddal megismételve nem tapasztaltunk átalakulást (16. táblázat, 2. sor), azonban a két fémeket együttesen alkalmazva, 1,5 ekvivalens bázis jelenlétében teljes konverzió mellett 73% hozammal izoláltuk a kívánt **101a** terméket és emellett kinyertünk 10% C-5 kapcsolt **79c** vegyületet is (16. táblázat, 3. sor). A kálium-karbonát elhagyásakor a konverzió ugyan valamelyest csökkent, azonban ekkor csak a kívánt **101a** vegyületet izoláltuk regioszelektíven (16. táblázat, 4. sor). A CuI mennyiségét 1,0 ekvivalensre növelve a reakció teljes konverzióval futott és kiváló hozammal kaptuk a **101a**-t, és a **79c** származék csupán nyomnyi mennyiségben volt megfigyelhető a reakcióelegyben (16. táblázat, 5. sor). Kísérleteket hajtottunk végre hagyományos olajfürdős melegítés mellett is azért, hogy megvizsgáljuk a mikrohullámú besugárzás kapcsolásra vonatkozó hatását. Egy órányi melegítés után nem tapasztaltunk átalakulást (16. táblázat, 6. sor), míg 96 óra után a konverzió 71% volt és a **101a**-t 43%-os hozammal izoláltuk (16. táblázat, 7. sor), azonban ekkor már különböző melléktermékek keletkezése is észlelhető volt. Mindazonáltal ezek a kísérletek megerősítették, hogy a kivitelezni kívánt átalakítás szempontjából a mikrohullámú besugárzás alkalmazása előnyös. A nagyobb mennyiségű (2,0 ekvivalens) réz(I) hozzáadása után kapott némileg gyengébb hozam oka feltételezhetően a tisztítási nehézségekben keresendő (16. táblázat, 8. sor). A reakcióelegyekből a réz-jodidot kezdetben telített ammónium-klorid oldatos mosással kíséreltük meg eltávolítani, azonban ekkor az oszlopkromatográfiás tisztítás során idővel egyes frakciók (köztük a terméket tartalmazóké) színe sötétebb lett és az ¹H NMR mérés eredményeként egy rossz minőségű nehezen értelmezhető spektrumot kaptunk. Azonban a feldolgozás során egy 10%-os Na₂S₂O₃-oldatos kirázást is közbeiktatva ezeket a problémákat már nem tapasztaltuk. A reakcióidőt fél órára csökkentve nem számottevő mértékben ugyan, de a konverzió és a hozam is csökkent (16. táblázat, 9. sor), míg a reakciót egy óra reakcióidő mellett 120 °C-on megismételve gyakorlatilag semmilyen változást nem tapasztaltunk a magasabb

hőmérsékletű, de rövidebb idejű reakcióhoz képest (16. táblázat, 10. sor), így a további kísérletekben 1 órás 140 °C-os melegítést alkalmaztunk.

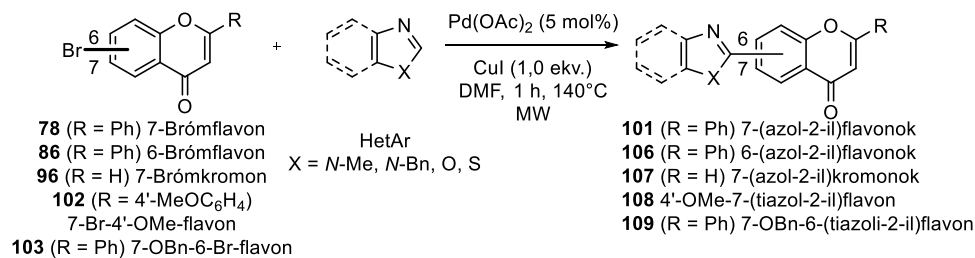
4.3.2 Kapcsolási reakciók különböző bróm távozócsoportot tartalmazó *O*-heterociklusok és különböző 1,3-azolok C-2 pozíciója között

Ezek után az előző szakaszban bemutatott körülmények alkalmazását további *O*-heteroaromásokra is kiterjesztettük. Ily módon a korábban már sikeresen használt **78** és **86** brómflavonokon, 7-brómkumarinon (**95**) és 7-brómkromonon (**96**) kívül két további szubsztituált brómflavont is kipróbáltunk, így egy-egy kísérlet erejéig 7-bróm-4'-metoxiflavonnal (**102**) és 7-(benziloxi)-6-brómflavonnal (**103**) is elvégeztük a reakciót. Ezeken túl telítetlen alapvázal rendelkező kiindulási anyagokat, 7- (**104**) és 6-brómkromanont (**105**) is kapcsolásba tudtunk vinni.

A kapcsolási kísérletek során szerettünk volna egy általános képet kapni az azolok reaktivitásáról az alkalmazott körülmények között, így kapcsolópartnerként kiválasztottuk a rendelkezésünkre állók közül a legegyszerűbbeket ügyelve arra, hogy *N*-, *O*- és *S*-tartalmú 1,3-azol egyaránt legyen közöttük. Választásunk így az 1-metilimidazolra (**18b**), oxazolra (**18e**) és tiazolra (**18f**), valamint az azolok C-2 szelektív kapcsolásának vizsgálata során kiindulási pontnak tekinthető 1-metil-1*H*-benzimidazolra (**92**) esett. A heteroaréneken lévő szubsztituensek hatásának vizsgálata céljából **78** brómflavont 1-benzilimidazollal (**18c**) és 4-metiltiazollal (**18g**) is reagáltattuk. A **104** és **105** kromanonok vizsgálatának idejére azonban a **18e** elfogyott és jelen értekezés elkészültéig újabb mennyiséget rendelni már nem tudtunk, így ezektől a reakcióktól eltekintettünk.

Első körben **78**, **86**, **102** és **103** brómflavonok, illetve a 7-brómkromon (**96**) direkt arilezését végeztük el a fenti heterociklusokkal, rendre 2,0 ekvivalens heteroarént alkalmazva kapcsoló partnerként. A kapott eredmények a 17. táblázatban kerültek összefoglalásra.

17. táblázat Brómflavonok (**78**, **86**, **102** és **103**) ill. 7-brómkromon (**96**) kapcsolása 1,3-azolokkal



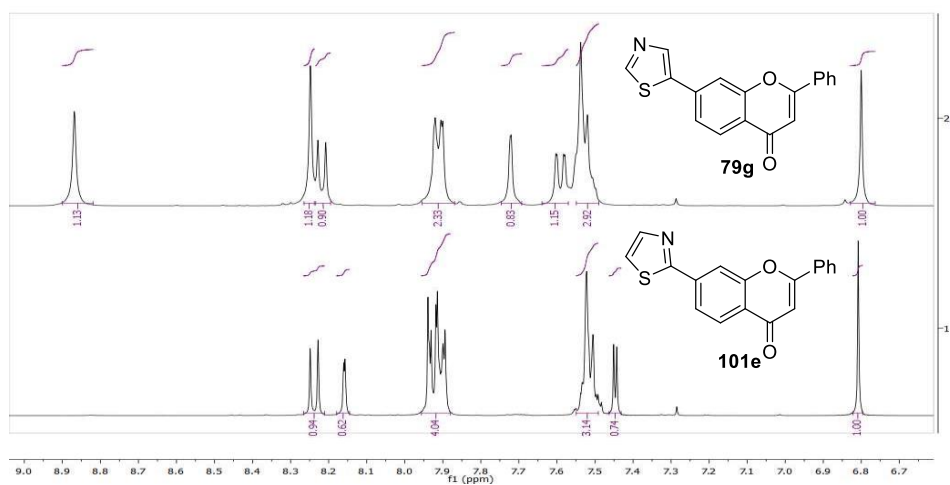
Sor	Ar-Br	Azol	Konverzió ^a (%)	Termék	Hozam (%) ^b
1	78	1-Metilimidazol (18b)	100	101a	88
2	78	1-Benzilimidazol (18c)	100	101b	38
3	78	1-Metilbenzimidazol (92)	100	101c	62
4 ^c	78	Oxazol (18e)	52	101d	14
5	78	Tiazol (18f)	78	101e	73
6	78	4-Metiltiazol (18g)	85	101f	76
7	86	1-Metilimidazol (18b)	100	106a	52
8	86	1-Metilbenzimidazol (92)	100	106b	66
9 ^c	86	Oxazol (18e)	52	106c	8,3
10	86	Tiazol (18f)	75	106d	48
11	96	1-Metilimidazol (18b)	100	107a	63
12	96	1-Metilbenzimidazol (92)	100	107b	78
13 ^c	96	Oxazol (18e)	63	107c	31
14	96	Tiazol (18f)	83	107d	75
15 ^c	102	Tiazol (18f)	86	108	72
16 ^c	103	Tiazol (18f)	61	109	15

^aA visszanyert kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^bIzolált hozamok. ^cA reakcióidő 1,5 óra volt.

A kromon alapvázat tartalmazó származékok esetében a **18b** és **92** vegyületekkel elvégzett reakciókban a kiindulási anyag átalakulása teljes volt, a tiazolok (**18f** és **18g**) esetében egységesen 70-80% közötti konverziókat észleltünk, azonban az oxazollal (**18e**) végrehajtott reakciókban még hosszabb (1,5 órás) reakcióidő ellenére is csak 50% körül volt a kiindulási anyag fogyása. Nem tapasztaltunk reaktivitásbeli különbséget a **78** és 4'-metoxi származéka (**102**) között a **18f** azollal megvalósított reakciók során, mindkettő 70% körüli hozammal produkálta a kívánt **101e** és **108** terméket (17. táblázat, 5. és 15. sor). Az 1-metilimidazollal (**18b**) végzett kapcsolások során közepes-jó hozamokkal kaptuk a kívánt **101a**, **106a** és **107a** származékokat (17. táblázat, 1. 7. és 11. sor). Az 1-

benzilimidazol (**18c**) használata **18b** helyett előnytelennek bizonyult, mivel **101b** származékot lényegesen alacsonyabb hozammal nyertük, mint **101a**-t (88% helyett 38%; 17. táblázat 2. sor). Az 1-metilbenzimidazol (**92**) a várakozásainknak megfelelően sokkal kezelhetőbben viselkedett, mint az előzőleg ismertetett körülmények alkalmazásakor és jó hozammal izoláltuk a kapcsolt **101c**, **106b** és **106b** vegyületeket.

Megállapítottuk, hogy a 7-es helyzetben szubsztituált **78** és **102** flavon illetve **96** kromon alkalmazása hasonló hozamokat eredményezett (17. táblázat, 1-6. illetve 11-14. sor), ezektől a 6-bromflavonnal (**86**) végzett reakciók hozamai általában körülbelül 10%-kal elmaradtak (17. táblázat, 7-10. sor). Ebben az esetben tehát érvényesült a kutatócsoportban korábban észlelt reaktivitásbeli különbség a 7-brom származékok javára. Az A-gyűrűn 7-es helyzetben benziloxi-csoportot tartalmazó **103** flavon esetében jelentősen csökkent a konverzió és a hozam is a **18f** tiazollal elvégzett reakció során, így megállapítottuk, hogy a nagy térkitöltésű csoport alkalmazása nem kedvező az arilezési reakcióban (17. táblázat, 16. sor). A **18e**-vel végzett reakciókban **96** jobb hozammal adta a heteroarilezett **107c**-t, mint a két bromflavon (17. táblázat, 3. 7. és 11. sor), hiszen a **18e** C-5 helyzetű kapcsolásakor pontosan fordított volt a helyzet (vö. 10., 11. és 13. táblázat). A két alacsony hozamú reakciót megismételtük 2,0 ekvivalens réz-jodid hozzáadásával is, ekkor **101d**-t 22%-os, míg a **106c**-t 28%-os hozammal sikerült izolálni.



49. ábra A regioizomer tiazollal (**18f**) kapcsolt **79g** és **101e** ¹H NMR spektrumai

Szemléltetésül a 49. ábrán összehasonlítottuk a tiazol (**18f**) és 7-brómflavon (**78**) kapcsolásából a két különböző módszerrel kapott **79g** és **101e** termékek ¹H NMR spektrumait. A **79g** tiazol-5-il származék esetében a 2''-H hidrogén 8.87 ppm kémiai eltolódásnál látható, míg **101e**-nél ilyen kémiai eltolódásnál nincs jel, viszont itt megjelenik a 5''-H-höz rendelhető dublett 7.45 ppm-nél ($J = 3.2$ Hz). A C-2 helyzetben kapcsolt termék esetében a H-6, H-4'' és a H-2',6' hidrogének jelei egymásra tolódtak, az egyes jeleket még 2D mérés segítségével sem lehetett elkülöníteni, az azonban COSY és HSQC mérések alapján a korreláló jelekből eldönthető, hogy valóban ezekről az említett protonokról van szó.

18. táblázat 7-Brómkumarin (**95**) direkt arilezése heterociklusokkal azok C-2 pozíciójában

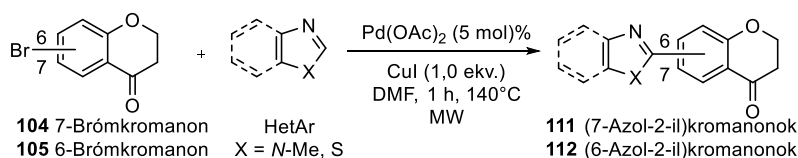
Sor	Azol	Konverzió ^a (%)	Termék	Hozam (%) ^b
1	1-Metilimidazol (18b)	100	110a	56
2	1-Metilbenzimidazol (92)	100	110b	36
3 ^c	Oxazol (18e)	36	110c	22
4	Tiazol (18f)	43	110d	35

^aA visszanyert kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^bIzolált hozamok. ^cA reakcióidő 1,5 óra volt.

A 7-brómkumarin (**95**) a 6-brómflavonhoz (**86**) hasonló reaktivitást mutatott (18. táblázat), különbség a **92**-vel elvégzett reakcióban izolált alacsonyabb hozamban volt (18. táblázat, 2. sor), illetve abban, hogy ezzel a szubsztrátummal a 7-(oxazol-2-il)kumarint (**110c**) 1,0 ekvivalens rézforrás jelenlétében viszonylag jobb hozammal izoláltuk (18. táblázat, 3. sor).

Néhány kísérlet erejéig próbálkoztunk a másik direkt kapcsolási módszerünket alkalmazva telített heterogyűrűt tartalmazó származékok (pl. 7-brómflavon) kapcsolásával, de bázikus körülmények között csak a gyűrű felnyílását észleltük.¹⁴⁰ Mivel a Pd(OAc)₂ és CuI katalizált bázikus anyagokat nem adtunk a reakcióelegyhez, ezért bízunk abban, hogy megoldható a kromanon származékok szintézise is.

19. táblázat Brómkromanonok (**104** és **105**) kapcsolása 1,3-azolokkal



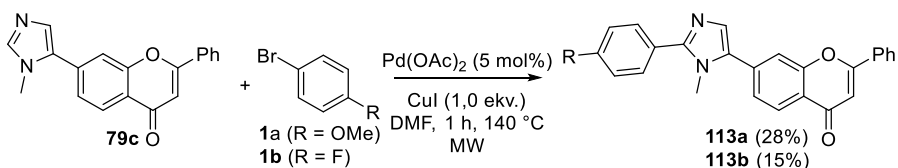
Sor	Ar-Br	Azol	Konverzió ^a (%)	Termék	Hozam (%) ^b
1	104	1-Metilimidazol (18b)	100	111a	54
2	104	1-Metilbenzimidazol (92)	100	111b	82
3	104	Tiazol (18f)	67	111c	32
4	105	1-Metilbenzimidazol (92)	86	112b	41
5	105	Tiazol (18f)	60	112c	27

^aA visszanyert kiindulási anyag mennyisége alapján meghatározva. ^bIzolált hozamok.

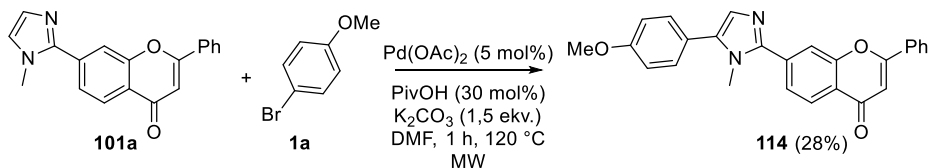
A 19. táblázatban látható módon a kívánt **111** és **112** termékeket közepes-jó hozamokkal nyertük. A korábbi tapasztalatoknak megfelelően a tiazollal (**18f**) végzett kapcsolások során a konverziók alacsonyabbnak bizonyultak és a megfelelő **111c** és **112c** termékek is alacsonyabb hozammal kerültek izolálásra (19. táblázat, 3. és 6. sor).

4.3.3 Kísérletek a két komplementer regioszelektivitású módszer egymást követő alkalmazására

Miután a kezünkben volt két módszer, amelyek egymást kiegészítve teszik lehetővé azolok C-2 és C-5 helyzetű funkcionálizálását, megkíséreltük az egyes módszerek segítségével előállított 7-(1-metilimidazol-5-il)flavont (**79c**) illetve 7-(1-metilimidazol-2-il)flavont (**101a**) további direkt arilezési reakciókba vinni. A **79c** vegyületet ezért 4-brómanizollal (**1a**) reagáltattuk a Pd(OAc)₂-CuI kokatalizált körülmények alkalmazása mellett, így 28% hozammal kaptuk a **113a**-t (50. ábra). Aril-bromidként 1-bróm-4-fluorbenzolt (**1b**) alkalmazva 15% hozammal kaptuk a várt **113b** terméket. A reakció során nem alakult át az összes kiindulási anyag, azonban itt a körülmények optimalizálása nem volt célunk, csupán demonstrációs jelleggel kíséreltük meg az átalakítást.



50. ábra 79c származék arilezése 1 aril-bromidokkal



51. ábra 101a származék kapcsolása 4-brómanizollal (1a)

A regioizomer **101a** vegyületet 4-brómanizollal (**1a**) reagáltatva szintén csak részleges átalakulást értünk el és a kívánt **114** terméket 28% hozammal nyertük (51. ábra).

Bár ezek a példák csupán szemléltető jelleggel kerültek kivitelezésre, annak bemutatására kitűnően alkalmasak voltak, hogy a direkt arilezési reakciók és a mikrohullámú technika párosításával könyvtárszintézisekre kiválóan használható, a heterociklusos vegyületek funkcionálizálása terén jól alkalmazható nagy teljesítőképességű szintézisúthoz jutunk.

5. Összefoglalás

Doktori kutatómunkám során a kutatócsoport korábbi tevékenységéhez kapcsolódóva különböző oxigéntartalmú heterociklusos vegyületek palládium-katalizált direkt arilezési reakcióit vizsgáltam. Az elvégzett kísérletes munka két nagy részterületre osztható: vizsgáltuk egyrészt (2-brómbenzil)oxi-csoportot tartalmazó flavonok intramolekuláris gyűrűzárási reakcióit kondenzált tetraciklusos dibenzopiránok előállítására céljából; másrészt pedig különböző, bróm távozó csoportot tartalmazó vegyületek kapcsolását öttagú heterociklusokkal, illetve ezek benzokondenzált módosulataival. Az átalakítások kivitelezése során kiemelt figyelmet fordítottam a mikrohullámú aktiválás alkalmazására, ennek segítségével sikerült az irodalomban leírtakhoz képest rövidebb reakcióidőket elérni.

Az intramolekuláris direkt arilezés tanulmányozásához modellvegyületként a 7-[(2-brómbenzil)oxi]-5-hidroxi-flavont (**63**) választottuk, amelyet krizinből (**61**) állítottuk elő kiváló hozammal. A kapott származékot palládium-katalizált körülmények között, DMF-PivOH elegyében a gyűrűzárt regioizomer **72a** és **72b** származékokká alakítottuk, amelyek szerkezetét 2D NMR mérésekkel egyértelműen azonosítottuk. A reakció időfüggését vizsgálva GC-MS mérések segítségével megállapítottuk, hogy a C-8 pozícióban arilezett **72a** volt a reakció főterméke és az 5,6,7-triszubsztituált **72b** kisebb mennyiségben keletkezett, azonban a reakcióidő növelésével a termékarány fokozatosan kiegyenlítődt. Ez a tapasztalat jól korrelált azzal a ténnyel, hogy a reakciókörülmények tanulmányozása során a **72b**-t izoláltuk jobb hozammal. A kísérletes tapasztalatot az 5-ös helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazó 5,7,8-triszubsztituált **72a** vegyület Wessely-Moser átrendeződésével magyaráztuk. Szubsztöchiometrikus mennyiségű (30 mól%) pivalinsav alkalmazásával az időfüggés tanulmányozása során tapasztalattal jól egyező izolált hozamokat értünk el (60% **72a** és 19% **72b**). A reakció hőmérsékletfüggését vizsgálva megállapítottuk, hogy 110 °C felett gyakorlatilag teljes konverzió érhető el.

A fenti tapasztalatokat figyelembe véve előállítottunk különböző **71a-g** 5-[(2-brómbenzil)oxi]flavonokat, amelyek a B gyűrűjükön metoxi-, illetve benziloxi-csoportokat is tartalmaztak. Ily módon csupán egyetlen regioizomer termék

keletkezhetett és nem kellett a Wessely-Moser átrendeződéstől tartani. Ekkor azonban a sztérikusan zsúfoltabb szerkezet, és a kevésbé reaktívnak tűnő pozíció miatt hosszabb reakcióidőt feltételeztünk és a kísérletes tapasztalatok ezt meg is erősítették. A **63** intramolekuláris direkt arilezése során alkalmazott mikrohullámú aktiválás segítette körülményeket sikeresen alkalmaztuk **76a-f** kondenzált tetraciklusos flavonok szintézisére, amelyeket 16-55% közötti hozamokkal izoláltunk. A hozamokat a dehalogéneződés, illetve a debenzileződés csökkentette. A **71g** poli-benziloxi kvercetin származék esetében csak hidrodehalogénezett és debenzilezett származékokat kaptunk, a kívánt terméket (**76g**) izolálni nem tudtuk.

Munkám további részében intermolekuláris heteroarilezési reakciókat vizsgáltam, célunk új heteroaril-flavonok és rokon vegyületek szintézise volt. A reakciókörülmények optimalizálása céljából 7-brómflavont (**78**) két független kísérletsorozatban 1,2-dimetil-1*H*-imidazollal (**18a**) illetve 1-metil-1-*H*-indollal (**80**) reagáltattunk. Az elvégzett reakciók eredményeként olyan mikrohullámú aktiválás segítette körülményekhez jutottunk, amelyeket alkalmazva foszfinligandum hozzáadása nélkül, palládium-acetát (5 mól%) katalizátor, PivOH (30 mól%) és K₂CO₃ bázis (1,5 ekvivalens) jelenlétében absz. DMF-ben általában 1 óra reakcióidő alatt lehetett a kívánt flavon-heteroaromás hibrideket előállítani. A **80** molekulával elvégzett kapcsolások során **79b** C-2 kapcsolt, **79b'** C-3 kapcsolt és **81** C-2, C-3 kapcsolt biflavon származékokat egyaránt izoláltunk.

A körülmények alkalmazását kiterjesztettük további heteroarénekre is, így **78** flavont tudtuk kapcsolni különböző azolokkal (**18a-g**, **82**), 1-metilpirrollal (**83**) és tiofénekkel (**16**, **26**). A **79a-l** termékek közepes és jó hozamokkal keletkeztek, néhány esetben a heterociklus által áthidalt biflavonokat is izolálni tudtuk. A kapott termékek szerkezetét több esetben 2D NMR mérésekkel támasztottuk alá. Az azolok esetében a kapcsolat rendre a C-5 pozícióban történt meg, C-2 szubsztituált mono-kapcsolt terméket nem izoláltunk, de az egyéb származékok esetében is általában a várakozásainknak várt regioselektivitással nyertük a megfelelő vegyületeket. Szubsztrátumként 6-brómflavont (**86**) alkalmazva **87a-l** 6-heteroarilflavonokat jellemzően hasonló, de sok esetben jobb hozammal tudtuk izolálni, mint **79** vegyületeket. A csoportunk korábbi, keresztkapcsolási reakciók

vizsgálata során kapott eredményei alapján éppen ellentétes tapasztalatokra számítottunk, így vizsgálatokat végeztünk a jelenség felderítésére.

A 7- (**78**) és 6-brómflavon (**86**) illetve 1,2-dimetilimidazol (**18a**) versengő reakcióját vizsgálva a nyers termék ^1H NMR spektruma alapján megállapítottuk, hogy a főtermék a feltételezéseinknek megfelelően a 7-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)flavon (**79a**) volt, ami még mindig nem adott magyarázatot a **79a-l** és **87a-l** előállítására során kapott hozamokra.

A mellékreakcióként megjelenő dehalogéneződést a 120 °C-os reakcióhőmérséklet segítségével jelentősen vissza tudtuk szorítani, azonban további visszatérő melléktermékek megjelenését is megfigyeltük. Ezeket **93** és **94** szimmetrikus biflavonokként azonosítottuk és keletkezésüket kísérletesen tanulmányoztuk.

Ezen kiegészítő vizsgálatok eredményeként feltételeztük, hogy a kapcsolási reakciók kezdeti szakaszában a palládium oxidatív addíciója a **78** esetében gyorsabb, azonban ezután a keletkezett részecske nagyobb valószínűséggel tud részt venni nem kívánt kísérő folyamatokban, ami végeredményben a kissé gyengébb izolált hozamokhoz vezethet.

Végeztünk kapcsolási reakciókat egyéb szubsztrátumokkal is, így 7-brómkumarint (**95**), 7-brómkromont (**96**) és 6-brómauront (**97**) is sikeresen heteroarileztünk a kidolgozott módszerrel. **98** 7-Heteroarilkumarinokat, **99** 7-heteroarilkromonokat és **100** 6-heteroarilauronokat gyengébb hozamokkal nyertük, mint **79** és **87** származékokat, azonban a kapott tendenciák itt is hasonlóak voltak, mint **78** és **86** flavonok esetében. Legalacsonyabb hozamokkal az oxazollal (**18e**) végzett reakciók szolgáltatták a kívánt termékeket. **100** Auronok esetében főtermékként általában a stabilabb *Z*-izomereket kaptuk, azonban **100a** esetében kis mennyiségben (*E*)-**100a**-t is sikerült izolálni.

Az előállított új származékoknál különböző mértékű fluoreszcenciát is tapasztaltunk, így néhány kiválasztott vegyület esetében ezt is vizsgáltuk. A származékok többnyire kis kvantumhasznosítással rendelkeztek, kiemelendő **98a** kromon, amely a vizsgált molekulák közül kiemelkedő értékeket produkált.

Mivel a fenti körülmények alkalmazása során az 1,3-azolokkal kivitelezett reakciókban rendre a C-5 kapcsolt származékot kaptuk jó szelektivitással, így érdeklődésünket kiterjesztettük a C-2 származékok szintézisére is. Így sikerült olyan Pd(OAc)₂ és CuI által katalizált, bázis- és ligandummentes körülményekhez jutnunk, amelyek kiváló regioszelektivitással nyújtották a C-2 kapcsolt termékeket. Ezeket a körülményeket alkalmazva sikeresen hajtottunk végre átalakításokat 1-metilimidazollal (**18b**), 1-benzilimidazollal (**18c**), 1-metilbenzimidazollal (**92**), oxazollal (**18e**), tiazollal (**18f**) és 4-metiltiazollal (**18g**) közepes és jó hozamokkal. A megfelelő 7-es helyzetben szubsztituált **101a-f** flavonokat és **107a-d** kromonokat, illetve **106a-d** 6- heteroarilflavonokat és **110a-d** kumarinokat hasonló hozamokkal izoláltuk. A flavonok szubsztituáltsága terén azt találtuk, hogy **102** 7-bróm-4'-metoxiflavon hasonló hozamot eredményezett, mint **78**, azonban **103** 7-benziloxi-6-brómflavon esetében lényegesen alacsonyabb hozamról számolhattunk be. Azt tapasztaltuk továbbá, hogy **95** kumarin és **96** kromon jobb hozammal reagált oxazollal (**18e**), mint **78** és **86** flavonok, az izolált hozamokon a réz(I)-jodid mennyiségének növelése némileg javított.

A módszer segítségével 7-brómkromanonnal (**104**) és 6-brómkromanonnal (**105**) is végeztünk kapcsolásokat és közepes, valamint jó hozamokkal nyertük **111a-c** és **112b-c** vegyületeket.

A komplementer reaktivitás kiaknázása céljából **78c** vegyületet 4-brómanizollal (**1a**) és 1-bróm-4-fluorbenzollal (**1b**) is kapcsoltuk, továbbá **101a**-ból kiindulva **1a**-val előállítottuk **114** 2,5-diarilazolt is. Ezzel demonstráltuk, hogy a kidolgozott módszerek egymást kiegészítve alkalmasak új, változatosan szubsztituált heterociklusok szintézisére.

Sikerült tehát különböző flavonoidok és rokon vegyületek részvételével új heterociklusokat állítottunk elő változó hozamokkal. A szintézisek kivitelezését mikrohullámú besugárzással segítettük elő, és az intermolekuláris kapcsolásokat ligandummentes körülmények alkalmazásával oldottuk meg. 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.

6. Summary

In connection with the ongoing work of our research group, I have studied the palladium-catalyzed direct arylation reactions of different *O*-heterocyclic compounds during my PhD studies. My experimental work covered two main fields: 1.) direct intramolecular ring-closure reactions of flavones bearing a (2-bromobenzyl)oxy group to obtain fused tetracyclic dibenzopyrans and 2.) the coupling of different compounds bearing a bromo leaving group with five-membered heterocycles, as well as their benzo-fused derivatives. High emphasis was devoted to the application of microwave-assisted techniques, as it facilitated shorter reaction times compared to most of the examples from the literature.

7-[2-(Bromobenzyl)oxy]-5-hydroxyflavone (**63**) was selected as a model compound for the direct intramolecular arylation, which was prepared from crysin (**61**) in excellent yield. Then, **63** was converted to the regioisomer fused **72a** and **72b** derivatives under palladium-catalyzed conditions, using a mixture of DMF and PivOH as solvent. The exact structures of the regioisomers were elucidated by 2D NMR measurements, and **72a** was found to be the C-8 coupled, while **72b** was found to be the C-6 coupled product. The time-dependence of the reaction was explored with the help of GC-MS measurements to demonstrate that the C-8 arylated **72a** was the major product and 5,6,7-trisubstituted **72b** was the minor product; nevertheless, the ratio of the products started to equilibrate as longer reaction times were used. This correlated well with the fact that **72b** was isolated in better yields during the screening of the reaction conditions. The experimental observation was explained by a Wessely-Moser type rearrangement of the 5,7,8-trisubstituted **72a** bearing an unprotected hydroxyl group at the 5-position to provide **72b** under the conditions used. When substoichiometric amounts of pivalic acid (30 mol %) was used, the isolated yields were in good agreement with the results of the study of the time-dependence (60% **72a** and 19% **72b**). We also studied the influence of the reaction temperature to conclude that practically full conversion could be obtained above 110 °C.

Based on these observations, a range of 5-[2-(bromobenzyl)oxy]flavones **71a-g** were prepared, which contained a different number of methoxy or benzyloxy

groups on their B rings. Thus, the regioselective formation of one single product was ensured and there was no need to worry about the Wessely-Moser rearrangement. However, as our aim was to synthesize sterically more hindered products while furnishing the coupling at position 6 which was considered to be less reactive, the reaction times were presumed to be longer, and the experimental result proved our hypothesis to be true. Therefore, the microwave irradiation assisted conditions that were applied during the direct arylation of **63** were exploited to produce fused tetracyclic flavones **76a-f** in 16-55% isolated yields. The yields were reduced by hydrodehalogenation, as well as by debenylation. In the case of polybenzylated quercetin derivative **71g**, only dehalogenated or debenzylated compounds were isolated and we could not isolate the desired product **76g**.

The next part of my work was focused on intermolecular heteroarylation reactions. Our goal was to synthesize novel heteroaryl flavones and related compounds. In order to optimize the reaction conditions, two series of independent parallel experiments were conducted with 7-bromoflavone (**78**) as the substrate, using 1,2-dimethyl-1*H*-imidazole (**18a**) or 1-methyl-1*H*-indole (**80**) as coupling partners. As the result of these experiments, microwave irradiation assisted, phosphine ligand-free conditions were developed that facilitated the synthesis of the desired flavon-heteroarene hybrids. The reactions were usually complete within one hour in the presence of palladium acetate (5 mol %) as the precatalyst, pivalic acid (30 mol %) and potassium carbonate (1.5 equiv.) as the base in anhydrous DMF. In the case of the reactions with **80**, the two possible mono-coupled products (C-2 coupled **79b** and C-3 coupled **79b'**), as well as the heterocycle-bridged biflavone derivative **81** were all isolated.

Afterwards, the application of the reaction conditions was extended to additional heterocycles, hence **78** was coupled with different 1,3-azoles (**18a-g**, **82**), 1-methyl-1*H*-pyrrole (**83**) and thiophenes **16** and **26**. Products **79a-l** were isolated in moderate to good yields; in a few cases the heterocycle-bridged biflavones were also obtained. The exact structures of the prepared compounds were also supported by 2D NMR measurements. In the case of the azoles, the coupling occurred at the C-5 position of the heterocycle and C-2 mono-coupled products were not isolated at

all; moreover, the other heterocycles also afforded the desired products with acceptable regioselectivity.

Using 6-bromoflavone (**86**) as the substrate resulted in the formation of compounds **87a-1** in similar or even better yields as the ones observed in the case of products **79a-1**. Considering the previous results of the research group in the field of cross-coupling with these substrates, the yields **87a-1** were expected to be lower; therefore, additional experiments were carried out to elucidate this phenomenon.

A competitive reaction between 7-bromoflavone (**78**) and 6-bromoflavone (**86**) with 1,2-dimethylimidazole was conducted and the ratio of products **79a** and **87a** were determined by ¹H NMR of the crude reaction mixture. This confirmed our expectation that 7-(1,2-dimethyl-1*H*-imidazole-5-yl)flavone was the major product and therefore **78** proved to be more reactive. Still, it did not explain the observed yields of **79a-1** and **87a-1**.

The formation of the by-product dehalogenated flavone **37a** was suppressed by the utilization of 120 °C as the reaction temperature; nevertheless, the formation of other recurring undesired products was observed. These by-products were identified to be the homo-coupled symmetrical biflavones **93** and **94**, and their formation was also studied.

According to the results of these additional experiments, we assumed that the oxidative addition of palladium occurs faster in the case of **78** and the initial phase of the coupling, but the species formed as the result of the oxidative addition has a higher possibility to participate in the undesired processes, which might give rise to the slightly decreased yields.

Other *O*-heterocycles containing bromo leaving groups, namely 7-bromocoumarin (**95**), 7-bromochromone (**96**) and 6-bromoaurone (**97**) were also subjected to the developed conditions with a small range of heterocycles. As a result, 7-heteroaryl coumarins **98**, 7-heteroaryl chromones **99** and 6-heteroaryaurones **100** were obtained in low to moderate yields; nonetheless, similar tendencies could be observed as in the case of flavones **78** and **86**. Reactions with oxazole (**18e**) furnished the desired products in the lowest yields. In the case of products **100**,

major isomer was found to be the appropriate *Z*-isomer, although in the case of **100a**, a small amount of (*E*)-**100a** was also isolated.

The prepared compounds were found to emit light to different degrees, thus a small selection of our products were subjected to photophysical studies. These derivatives generally displayed low quantum efficiency; compound **98a** must be highlighted as it had the highest quantum yield among the studied compounds.

As the utilization of the above described conditions with 1,3-azoles **18** as coupling partners resulted in the corresponding C-5 coupled products with good regioselectivity, our interest was expanded to the exploitation of the C-2 position in direct arylation reactions to design methods with switchable, complementary reactivity. A Pd(OAc)₂ and copper-iodide co-catalyzed methodology, supported by microwave irradiation, was found to provide the desired reactivity with 1-methylimidazole (**18b**). This ligand- and base-free method provided excellent regioselectivity with preference of the C-2 position of the azoles. These reaction conditions were then successfully used to accomplish transformations with 1-methylimidazole (**18b**), 1-benzylimidazole (**18c**), 1-methylbenzimidazole (**92**), oxazole (**18e**), thiazole (**18f**) and 4-methylthiazole (**18g**) as the azoles in moderate to good yields. The appropriate 7-substituted flavones **101a-f** and chromones **107a-d**, as well as 6-heteroaryl flavones **106a-d** and coumarins **110a-d** were isolated in similar yields, respectively. Concerning the substitution pattern of the flavones, it was found that the application of 7-bromo-4'-methoxyflavone (**102**) resulted in a similar yield with **18f** as did **78**; however, the use of 7-(benzyloxy)-6-bromoflavone (**103**) proved to be detrimental, as a significantly lower yield was achieved in comparison with the yield of **106d**.

It was surprising that the coupling of **95** and **96** with **18e** afforded the corresponding products in higher yields than flavone **78** and **86**. By increasing the amount of added CuI, the yields of **101d** and **106c** could be improved.

As we had convenient conditions in hand, the substrate scope was broadened with bromochromanones **104** and **105** which had unsaturated heterocyclic rings. The couplings with azoles **18b**, **92** and **18f** afforded products **111a-c** and **112b-c** in moderate to good yields.

To exploit the complementary reactivity, compound **78c** was reacted with 4-bromoanisole (**1a**) and 1-bromo-4-fluorobenzene (**1b**) to yield products **113a-b**, while the regioisomer **101a** was coupled with **1a** to afford 2,5-diarylazole **114**. These reactions were carried out to demonstrate that the developed methods provide complementary tools to synthesize novel, diversely substituted heterocycles.

The application of microwave irradiation technique to facilitate the reactions resulted in shorter reactions times and excellent conversions; moreover, the couplings usually provided the desired products in good selectivity. When compared to the results from the literature, we can assess that the yields of these reactions are not superior; however, the versatility of these methods, as well as the applied shorter reaction times suggest that our methodology can be a valuable asset of organic synthesis.

The aim of this work was mainly to prepare novel flavone derivatives and related compounds with only a few known examples in the literature as part of the basic research. According to literature analogies, the prepared derivatives may be potentially biologically active; however, no studies have been done to explore this so far. Recently, as a result of an *in silico* screening by Eli Lilly and Company, 30 of our compounds were chosen for biological studies, these studies are in progress at the moment. Moreover, several of our products showed fluorescent emission, which may provide an additional level to the application of these new derivatives.

In conclusion, as a result of our research a highly efficient synthetic methodology was developed by pairing direct arylation reactions and microwave irradiation techniques which can be used to carry out library syntheses, as well as late-stage functionalization of heterocyclic compounds.

7. Kísérleti rész

A kísérletek végrehajtásához szükséges oldószereket és vegyszereket a kereskedelmi forgalomból szereztük be (Molar, Sigma Aldrich, TCI), a hexán izomerelegyet és az etil-acetátot desztillációval tisztítottuk, míg az egyéb oldószerek további tisztítás nélkül kerültek felhasználásra. A reakciókat vékonyréteg kromatográfiával követtük, a kromatogramokat Kieselgel 60 F₂₅₄ alumínium hordozóra felvitt szilikagél rétegeken (0,2 mm rétegvastagság, EMD-Millipore) készítettük el. Az oszlopkromatográfiás tisztítások kivitelezése szilikagélt használtunk (Silica gel 60, 0,063-0,200 mm, Merck-Millipore). A szerkezetazonosításhoz szükséges NMR méréseket 360 MHz-es Bruker AM-360 (¹H – 360.13 MHz, ¹³C – 90.56 MHz), illetve 400 MHz-es Bruker DRX-400 (¹H – 400.13 MHz, ¹³C – 100.03 MHz) készülékeken végeztük el. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm egységben adtuk meg, referenciaként az ¹H NMR mérések során CDCl₃-ban TMS-t (δ = 0.00), DMSO-*d*₆ esetében az oldószerjelet (δ = 2.50) használtuk, ¹³C NMR mérésekhez pedig a megfelelő oldószerjeleket (CDCl₃: δ = 77.00, DMSO-*d*₆: δ = 39.52). A csatolási állandók (*J*) Hz-ben kerültek megadásra. Az olvadáspontokat Büchi B-540 olvadáspontmérő készüléken mértük és korrigálatlanul °C-ban kerültek megadásra. A tömegspektrometriás mérések Agilent 5975 MS-sel (EI, 70 eV) kapcsolt Agilent 7890 GC készüléken vagy egy Accela HPLC rendszerrel kiegészített Thermo LTQ XL HPLC-MS készüléken kerültek végrehajtásra. Az elemanalíziseket (CHNS) egy Elementar Vario MicroCube műszer segítségével végeztük. Az IR spektroszkópiás méréseket KBr tabletták formájában végeztük el egy Jasco FT-IR 4100A berendezés használatával. A fluoreszcenciás vizsgálatok- Jasco FP-8300 spektrofluoriméteren történtek meg, a mintákat rendre 350 nm-en gerjesztve. A megadott hozamok rendre izolált hozamokat jelentenek.

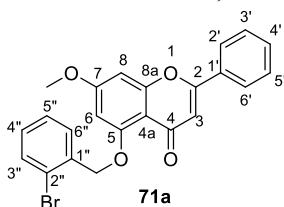
A mikrohullámú kísérleteket egy CEM Explorer automatizált adagolóval ellátott CEM Discover (CEM Corporation, USA) rendszeren végeztük el dinamikus üzemmódot használva. A reakcióidők ezen kísérleteknél a beállított hőmérsékleten történő tartózkodásra utalnak, és nem foglalják magukba a felfűtési időt, amely maximum két perc volt. A reakciók végrehajtása során standard 10 ml térfogatú Pyrex reakcióedényeket használtunk, amiket kisméretű teflonbevonatú keverőmagokkal láttunk el, a keverés sebességét magasra állítottuk. A kívánt összetevők bemérése után a reakcióedényeket PTFE bevonatú, szilikon szeptummal ellátott PEEK kupakkal zártuk le. A hőmérséklet követésére a készülék saját belső IR hőmérőjét használtuk. A nyomás ellenőrzése a berendezés saját hidraulikus szenzora segítségével történt meg. A reakcióedények megadott hőmérsékleten tartása, majd szobahőmérsékletre történő hűtése sűrített levegővel zajlott automatikusan a reakcióidő letelte után.

Az intramolekuláris gyűrűzárás során felhasznált, de az irodalomban ismert származékok előállítására és jellemzése hely hiányában a Függelékben található.

7.1 Általános eljárás 71 5-[(2-brómbenzil)oxi]flavon származékok előállítására

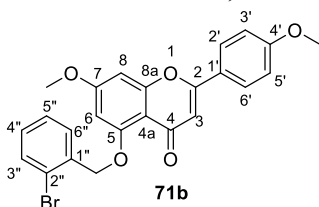
A megfelelő **69** 5-hidroxi flavon vízmentes DMF-ben készült oldatához (5 ml per 0.5 mmol flavon) vízmentes 1.2 ekv. K_2CO_3 -ot adtunk. Az így kapott szuszpenziót fél órán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd 2-brómbenzil-bromidot (**62**, 1.2 ekv.) csepegtettünk hozzá és a kapott reakcióelegyet éjszakán át kevertettük tovább. Ha másnapra nem volt teljes az átalakulás (VRK-val ellenőriztük; a fenolos hidroxilcsoport eltűnése vizes vas(III)-klorid oldattal indikálható), további részletekben K_2CO_3 -ot (0.6 ekv. vagy 1.2 ekv.) és 2-brómbenzil-bromidot (0.6 ekv. vagy 1.2 ekv.) adtunk a reakcióelegyhez és kevertettük, míg az összes kiindulási anyag el nem fogyott. Ekkor jeges vízre öntöttük, a kiváló csapadékot szűrtük, vízzel majd hexánnal mostuk és így jutottunk a tiszta termékekhez. Ha a csapadék nem volt jól szűrhető, diklórmetánban oldottuk, és a vizes fázist diklórmetánnal (2 x 20 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat $MgSO_4$ -on szárítottuk, szűrtük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A bepárlási maradékot hexánnal eldörzsöltük és kiszűrtük a termékeket.

5-[(2-Brómbenzil)oxi]-2-fenil-7-metoxi-4H-kromén-4-on (71a)



69a 5-Hidroxi flavonból kiindulva (0.268 g, 1.0 mmol, 1.0 ekv.) 0.305 g (70%) fehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán-etil-acetát = 2:1; op. 176-178 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 3''-H), 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 6''-H), 7.53-7.49 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 5''-H), 7.18 (dt, J = 7.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, 4''-H), 6.68 (s, 1H, 3-H), 6.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 6.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 5.21 (s, 2H, 5-OCH₂), 3.91 (s, 3H, 7-OMe). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 177.4 (C-4), 164.0 (C-7), 160.8 (C-2), 159.9 (C-5), 159.2 (C-8a), 135.7 (C-1''), 132.0 (C-6''), 131.6 (C-1'), 131.2 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 128.9, 128.8 (C-3'',4''), 128.0 (C-5''), 126.0 (C-2',6'), 120.7 (C-2''), 110.0 (C-4a), 109.1 (C-3), 97.5 (C-6), 93.3 (C-8), 70.1 (OCH₂), 55.8 (7-OMe). IR (KBr): 3456, 3062, 3026, 3005, 2922, 2853, 1648, 1609, 1577, 1489, 1450, 1433, 1349, 1214, 1202, 1186, 1163, 1129, 1022, 845, 814 cm^{-1} . MS: m/z = 437.25 [$M+H^+$; 100%], 439.25 [$M+H^++2$], 440.17, 459.17 [$M+Na^+$], 461.17 [$M+Na^++2$], 210.00, 211.92, 330.50, 290.17. Számított: $C_{23}H_{17}BrO_4$: C, 63.17; H, 3.92. Mért: C, 63.20; H, 3.94.

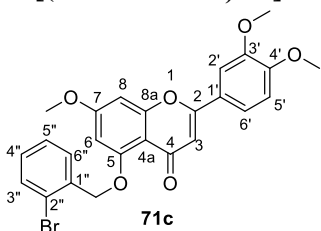
5-[(2-Brómbenzil)oxi]-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4H-kromén-4-on (71b)



69b 5-Hidroxi flavonból kiindulva (0.30 g, 1.0 mmol, 1.0 ekv.) 0.322 g (69%) törtefehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán-etil-acetát = 2:1; op. 206-208 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 3''-H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2',5'-H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 6''-H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 5''-H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 4''-H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 3',5'-H), 6.57 (s, 1H, 3-H), 6.56 (s, 1H, 8-H), 6.44 (s, 1H, 6-H), 5.18 (s, 2H, 5-OCH₂), 3.89, 3.87 (s, 6H, 2 x OMe). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 177.3 (C-4),

163.8 (C-7), 162.0 (C-2), 160.7 (C-4'), 159.7 (C-5), 159.1 (C-8a), 135.8 (C-1''), 131.9 (C-6''), 128.8 (C-3'',4''), 128.0 (C-5''), 127.6 (C-3',5'), 123.8 (C-2''), 120.7 (C-1'), 114.3 (C-2',6'), 109.4 (C-4a), 107.6 (C-3), 97.4 (C-6), 93.3 (C-8), 70.0 (OCH₂), 55.7, 55.4 (2 x OMe). IR (KBr): 3461, 3053, 3009, 2940, 2912, 2844, 1894, 1747, 1644, 1606, 1573, 1512, 1488, 1433, 1349, 1313, 1270, 1249, 1213, 1186, 1162, 1131, 1024, 834, 815, 753 cm⁻¹. MS: *m/z* = 467.25 [M+H⁺], 469.08 [M+H⁺+2, 100%], 470.25, 491.17 [M+Na⁺], 298.17, 210.08, 212.00. Számított: C₂₄H₁₉BrO₅: C, 61.69; H, 4.10. Mért: C, 61.72; H, 4.07.

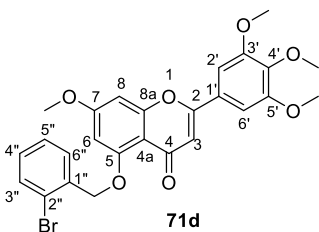
5-[(2-Brómbenzil)oxi]-2-(3,4-dimetoxifenil)-7-metoxi-4H-kromén-4-on (71c)



69c 5-Hidroxi flavonból kiindulva (0.20 g, 0.61 mmol, 1.0 ekv.) 0.286 g (94%) világosbarna kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán-etil-acetát = 2:1; op. 204-206 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3''-H), 7.54 (d, *J* = 7.9, 1H, 6''), 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.45-7.42 (m, 1H, 5''-H), 7.31 (s, 1H, 2'-H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 4''-H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 6.58 (s, 1H, 3-H), 6.56 (s, 1H, 8-H), 6.43 (s,

1H, 6-H), 5.19 (s, 2H, 5-OCH₂), 3.97, 3.94, 3.89 (3 x s, 3 x 3H, 3 x OMe). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 177.3 (C-4), 163.8 (C-7), 160.7 (C-2), 159.7 (C-5), 159.1 (C-8a), 151.7 (C-4'), 149.1 (C-3'), 135.7 (C-1''), 131.9 (C-6''), 128.8, 128.8 (C-3'',C-4''), 127.9 (C-5''), 123.9 (C-2''), 119.5 (C-1'), 119.5 (C-6'), 110.0 (C-5') 109.3 (C-4a), 108.5 (C-2'), 107.8 (C-3), 97.4 (C-6), 93.3 (C-8), 70.0 (OCH₂), 56.0, 56.0, 55.8 (3 x OMe). IR (KBr): 3087, 3062, 2999, 2938, 2838, 1644, 1607, 1517, 1489, 1453, 1435, 1355, 1322, 1285, 1258, 1201, 1163, 1124, 1024, 840, 815, 745 cm⁻¹. MS: *m/z* = 497.25 [M+H⁺, 100%], 499.08 [M+H⁺+2], 500.25, 501.17, 519.25 [M+Na⁺], 521.17 [M+Na⁺+2], 328.17, 329.25, 209.92, 212.00. Számított: C₂₅H₂₁BrO₆: C, 60.38; H, 4.26. Mért: C, 60.31; H, 4.23.

5-[(2-Brómbenzil)oxi]-7-metoxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4H-kromén-4-on (71d)

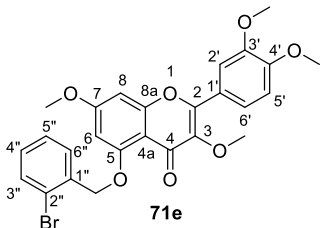


69d 5-Hidroxi flavonból kiindulva (0.203 g, 0.57 mmol, 1.0 ekv.) 0.262 g (88%) sárgás színű kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán-etil-acetát = 2:1; op. 170-173 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3''-H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 6''-H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 5''-H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 4''-H), 7.09 (s, 2H, 2',6'-H), 6.66 (s, 1H, 3-H), 6.59 (s, 1H, 8-H), 6.46 (s, 1H, 6-H), 5.23 (s, 2H, 5-

OCH₂), 3.96 (s, 6H, 2 x OMe), 3.93, 3.92 (2 x s, 2x3H, 2 x OMe). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.6 (C-4), 164.1 (C-7), 160.8 (C-2), 159.8 (C-5), 159.2 (C-8a), 153.5 (C-3',5'), 140.9 (C-4'), 135.6 (C-1''), 132.0 (C-6''), 128.9, 128.8 (C-3'',4''), 128.0 (C-5''), 126.7 (C-2''), 120.8 (C-1'), 109.3 (C-4a), 108.7 (C-3), 103.5 (C-2',6'), 97.6 (C-6), 93.4 (C-8), 70.1 (OCH₂), 61.0 (4'-OMe), 56.4 (2 x OMe, 3',5'-OMe), 55.8 (7-OMe). IR (KBr): 3428, 3099, 3066, 2926, 2850, 1715, 1642, 1608, 1506, 1492, 1456, 1420, 1350, 1250, 1221, 1166, 1127, 1069, 1025, 836, 819, 753 cm⁻¹. MS: *m/z* = 551.33 [M+2+Na⁺], 549.33 [M+Na⁺], 529.33 [M+2+H⁺, 100%],

527.33 [M+H⁺], 380.25, 212.00. Számított: C₂₆H₂₃BrO₇: C, 59.22; H, 4.40. Mért: C, 59.17; H, 4.36.

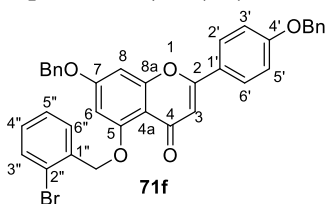
5-[(2-Brómbenzil)oxi]-2-(3,4-dimetoxifenil)-3,7-dimetoxi-4H-kromén-4-on (71e)



69e 5-Hidroxi flavonból kiindulva (0.179 g, 0.5 mmol, 1.0 ekv.) 0.250 g (95%) szürkés színű kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 184–186 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, 3''-H), 7.73 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.55 (dd, *J* = 7.9 Hz, 0.8 Hz, 1H, 6''-H), 7.47 (td, *J* = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.19 (td, *J* = 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H, 4''-

H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5''-H), 6.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 6.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 5.23 (s, 2H, 5-OCH₂), 3.98, 3.97 (2 x s, 2 x 3H, 3'-OMe, 4'-OMe), 3.91, 3.87 (2 x s, 2 x 3H, 3-OMe, 7-OMe). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.9 (C-4), 163.8 (C-7), 159.3 (C-5), 158.8 (C-8a), 152.9 (C-2), 150.9 (C-4'), 148.7 (C-3'), 141.3 (C-3), 135.7 (C-1''), 131.9 (C-6''), 128.9 (C-3'', 4''), 128.1 (C-5''), 123.3 (C-2''), 121.7 (C-6'), 120.7 (C-1'), 111.2 (C-5'), 110.8 (C-2'), 109.7 (C-4a), 97.1 (C-6), 93.0 (C-8), 70.1 (OCH₂), 60.0 (3-OMe), 56.0, 55.9, 55.8 (3 x OMe, 3'-OMe, 4'-OMe, 7-OMe). IR (KBr): 3087, 3063, 3025, 2974, 2937, 2911, 2837, 1747, 1631, 1606, 1517, 1486, 1438, 1358, 1267, 1252, 1220, 1197, 1175, 1162, 1141, 1022, 817, 771 cm⁻¹. MS: *m/z* = 551.25 [M+2+Na⁺], 530.17, 529.17 [M+H⁺+2], 527.33 [M+H⁺, 100%], 358.17, 343.17, 340.17, 315.17, 212.00. Számított: C₂₆H₂₃BrO₇: C, 59.22; H, 4.40. Mért: C, 59.24, H, 4.44.

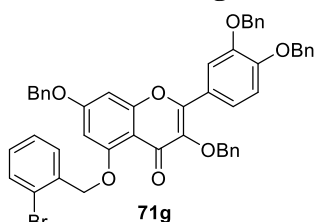
7-[Benziloxi]-2-(4-(benziloxi)fenil)-5-((2-brómbenzil)oxi)-4H-kromén-4-on (71f)



69f 5-Hidroxi flavonból kiindulva (0.225 g, 0.5 mmol, 1.0 ekv.) 0.295 g (95%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 188–190 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 3''-H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2', 6'-H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 6''-H), 7.49–7.33 (m, 11H, 5''-H, 2 x fenil csoport), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 4''-H), 7.07

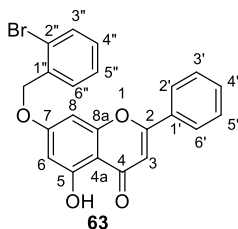
(d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 3', 5'-H), 6.67 (s, 1H, 3-H), 6.59 (s, 1H, 8-H), 6.55 (s, 1H, 6-H), 5.18 (s, 2H, 5-OCH₂), 5.14 (s, 4H, 4', 7-OCH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.4 (C-4), 162.9 (C-7), 161.2 (C-2), 160.8 (C-4'), 159.7 (C-5), 159.3 (C-8a), 136.3 (C-1''), 135.8, 135.6 (OBn – 2 x C-1), 131.9 (C-6''), 128.8 (OBn, 2 x C-3,5), 128.7 (OBn, 2 x C-4), 128.5 (C-4''), 128.2 (C-3''), 128.0 (C-5''), 127.7, 127.7 (OBn, 2 x C-2,6), 127.5 (C-3', 5'), 124.0 (C-2''), 120.6 (C-1'), 115.2 (C-2', 6'), 109.9 (C-4a), 107.8 (C-3), 97.9 (C-6), 94.3 (C-8), 70.6 (5-OCH₂), 70.2 (4', 7-OCH₂). IR (KBr): 3060, 3031, 2921, 2853, 1642, 1606, 1508, 1485, 1344, 1296, 1256, 1170, 1113, 1021, 833 cm⁻¹. MS: *m/z* = 643.25 [M+2+Na⁺], 641.33 [M+Na⁺], 621.33 [M+2+H⁺], 619.33 [M+H⁺, 100%]. Számított: C₃₇H₂₇BrO₄: C, 69.80; H, 4.39. Mért: C, 69.73; H, 4.32.

3,7-Bisz(benziloxi)-2-(3,4-bisz(benziloxi)fenil)-5-((2-brómbenzil)oxi)-4H-kromén-4-on (71g)



69g 5-Hidroxi flavonból kiindulva (0.331 g, 0.5 mmol, 1.0 ekv.) 0.323 g (78%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 4:1; op. 167-170 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 3''-H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 2'-H), 7.56-7.50 (m, 2H, 5'-H, 6''-H), 7.48-7.28 (m, 18H, benzil csoportok aromás protonjai), 7.24-7.15 (m, 4H, 4'',5''-H, Ar), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 5'-H), 6.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 8-H), 6.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 5.23 (s, 4H, 7-OCH₂, 5-OCH₂), 5.12, 5.09 (2 x s, 2 x 2H, 3'-OCH₂, 4'-OCH₂), 4.96 (s, 2H, 3-OCH₂). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.9 (C-4), 162.8 (C-7), 159.4 (C-5), 158.7 (C-8a), 153.4 (C-2), 150.5 (C-4'), 148.2 (C-3'), 139.8 (C-3), 137.0, 136.9, 136.8, 135.7, 135.6 (C-1'', benzil csoportok C-1 szenei), 132.0 (C-6''), 128.85, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1 (14 C, benzil csoportok Ar szenei), 128.0 (C-4''), 127.9 (C-3''), 127.8 (C-5''), 127.7, 127.4, 127.2 (benzil csoportok Ar szenei), 123.9 (C-1'), 122.1 (C-6'), 120.8 (C-2''), 115.2 (C-2'), 113.7 (C-5'), 109.8 (C-4a), 97.6 (C-6), 94.0 (C-8), 74.2, 71.0, 70.9, 70.6, 70.2 (5 x C-OCH₂). IR (KBr): 3063, 3031, 2932, 2349, 2310, 1743, 1626, 1604, 1509, 1454, 1431, 1272, 1193, 1019, 752, 735, 696 cm^{-1} . Számított: $\text{C}_{50}\text{H}_{39}\text{BrO}_7$: C, 72.20; H, 4.73. Mért: C, 72.24; H, 4.78.

7-[(2-Brómbenzil)oxi]-2-fenil-5-hidroxi-4H-kromén-4-on (63) szintézise



Krizint (**61**) (1.5 g, 5.91 mmol, 1.0 ekv.) szuszpendáltunk vízmentes acetonban (40 ml), majd erőteljes kevertetés mellett vízmentes K_2CO_3 -ot (0.98 g, 7.09 mmol, 1.2 ekv.) adtunk hozzá. 2-Brómbenzil-bromidot (**62**) (1.77 g, 7.09 mmol, 1.2 ekv.) oldottunk vízmentes acetonban (20 ml) és részletekben a szuszpenzióhoz adtuk. A reakcióelegyet az összes kiindulási anyag átalakulásáig egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük (eluens: hexán–etil-acetát = 1:1). A keletkező szilárd anyagot vízzel, majd acetonnal mostuk, így 2.36 g (94%) törtfehér szilárd anyagot kaptunk; op. 179-180 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 12.74 (s, 1H, 5-OH), 7.93-7.86 (m, 2H, 2',6'-H), 7.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 3''-H), 7.52 (m, 4H, 3',4',5'-H, 6''-H), 7.36 (t, J = 6.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H, 4''-H), 6.66 (s, 1H, 3-H), 6.58 (s, 1H, 8-H), 6.46 (s, 1H, 6-H), 5.20 (s, 2H, 7-OCH₂). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 182.4 (C-4), 164.3 (C-7), 164.0 (C-2), 162.2 (C-5), 157.7 (C-8a), 135.0 (C-1''), 132.8 (C-6''), 131.8 (C-4'), 131.2 (C-1'), 129.6 (C-4''), 129.0 (C-3',5'), 128.8 (C-3''), 127.7 (C-5''), 126.3 (C-2',6'), 122.4 (C-2''), 106.0 (C-4a), 105.9 (C-3), 99.0 (C-6), 93.4 (C-8), 68.8 (OCH₂). IR (KBr): 3071, 2911, 2853, 2689, 1667, 1622, 1589, 1564, 1504, 1491, 1472, 1447, 1420, 1351, 1303, 1288, 1273, 1210, 1197, 1169, 1123, 1076, 1044, 1027, 861, 808, 767 cm^{-1} . MS: m/z = 424.0 [$\text{M}^+ + 2$], 422.0 [M^+], 393.1, 369.1, 343.1 [100%], 314.9, 287.1, 241.1, 225.0, 168.9, 170.9, 123.0, 107.0, 90.0. Számított: $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$: C, 62.43; H, 3.57. Mért: C, 62.45; H, 3.60.

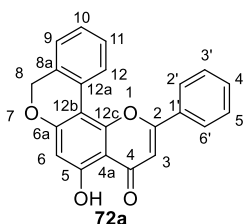
7.2 Általános eljárás a mikrohullámú besugárzás segített palládium-katalizált intramolekuláris direkt arilezési reakcióhoz

Egy kisméretű keverőmaggal ellátott 10 ml-es Pyrex® mikrohullámú reaktoredénybe bemértük a megfelelő 5- vagy 7-((2-brómbenzil)oxi)flavont (1.0 ekv.), Pd(OAc)₂-ot (10 mól%), PPh₃-t (20 mól%), pivalinsavat (30 mól%) és K₃PO₄-ot (3.0 ekv.). Ezután vízmentes DMF-t (1 ml) adtunk hozzá, a reakcióedényt N₂ gázzal öblítettük át és a csövet PEEK kupakkal zártuk le. A lezárt reakcióedényt ezután a mikrohullámú reaktorba helyeztük, ahol a kívánt hőmérsékletre melegítettük, és a jelzett hőmérsékleten 1 órán át kevertettük. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük, meghígítottuk diklórmetánnal és vákuumban szilikagélre pároltuk. A nyerstelemek oszlopkromatográfiás tisztításával nyertük a megfelelő termékeket.

7-[(2-Brómbenzil)oxi]-2-fenil-5-hidroxi-4*H*-kromén-4-on (63) gyűrűzárása

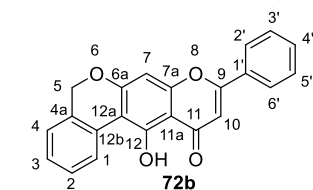
7-[(2-Brómbenzil)oxi]-2-fenil-5-hidroxi-4*H*-kromén-4-onból (63) kiindulva (1.0 mmol, 0.423 g, 1.0 ekv.) Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.10 mmol), PPh₃ (52.5 mg, 0.20 mmol), PivOH (31 mg, 0.30 mmol), K₃PO₄ (0.637 g, 3.0 mmol) hozzáadásával vízmentes DMF-ben (2 ml) végrehajtva a reakciót két terméket (72a és 72b) kaptunk; eluens: toluol.

2-Fenil-5-hidroxi-4*H*,8*H*-benzo[*c*]pirano[2,3-*f*]kromén-4-on (72a)



207 mg (60%) sárga kristályos anyag; op. 239-237 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 13.15 (s, 1H, 5-OH), 8.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 12-H), 7.98-7.92 (m, 2H, 2',6'-H), 7.62-7.52 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 11-H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 10-H), 7.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, 9-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 6.53 (s, 1H, 6-H), 5.12 (s, 2H, 8-CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 182.9 (C-4), 164.3 (C-6a), 162.2 (C-5), 161.9 (C-2), 154.3 (C-12c), 132.0 (C-4'), 131.4 (C-1'), 130.6 (C-8a), 129.3 (C-3',5'), 128.6 (C-11), 127.3 (C-12a), 127.2 (C-10), 126.6 (C-2',6'), 125.2 (C-9), 125.0 (C-12), 107.1 (C-12b), 106.4 (C-3), 104.0 (C-4a), 101.2 (C-6), 69.3 (C-8). IR (KBr): 3076, 3037, 2998, 2921, 2852, 1661, 1591, 1449, 1428, 1376, 1294, 1162, 1115, 1087, 1056, 833, 758 cm⁻¹. MS: *m/z* = 342.1 [M⁺; 100%], 313.1, 281.1, 239.0, 208.0, 184.1, 155.0, 127.0. Számított: C₂₂H₁₄O₄; C, 77.18; H, 4.12. Mért: C, 77.25; H, 4.15.

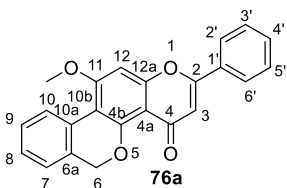
9-Fenil-12-hidroxi-5*H*,11*H*-benzo[*c*]pirano[3,2-*g*]kromén-11-on (72b)



63 mg (19%) sárga kristályos anyag; op. 203-205 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 14.11 (s, 1H, 5-OH), 8.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 1-H), 7.87-7.82 (m, 2H, 2',6'-H), 7.54-7.46 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 2-H), 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 3-H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 4-H), 6.64 (s, 1H, 3-H), 6.59 (s, 1H, 8-H), 5.09 (s, 2H, 5-CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 182.9 (C-11), 163.8 (C-9), 161.8 (C-6a), 159.8 (C-12), 156.5 (C-7a), 131.8 (C-4'), 131.0 (C-1'), 130.0 (C-4a), 129.0 (C-3',5'), 128.5 (C-2), 127.7 (C-12b), 127.2 (C-3), 126.3 (C-1), 126.2 (C-2',6'),

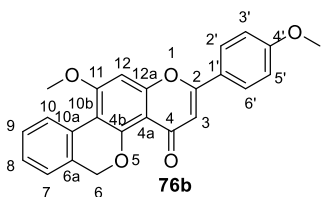
124.1 (C-4), 107.4 (C-12a), 106.3 (C-11a), 105.6 (C-10), 95.8 (C-7), 69.1 (C-5). IR (KBr): 3072, 3018, 2921, 2850, 2827, 2769, 2712, 1644, 1587, 1564, 1485, 1446, 1420, 1390, 1342, 1255, 1214, 1162, 1133, 1059 cm^{-1} . MS: $m/z = 342.1$ [M^+ , 100%], 313.1, 281.0, 258.1, 239.1, 207.0, 171.1, 139.1, 115.1. Számított: $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 77.18; H, 4.12. Mért: C, 77.23; H, 4.14.

2-Fenil-11-metoxi-4*H*,6*H*-benzo[*c*]pirano[2,3-*h*]kromén-4-on (76a)



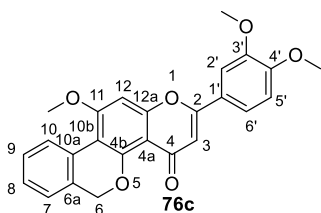
71a-ból kiindulva (0.144 g, 0.33 mmol, 1.0 ekv.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.4 mg, 0.033 mmol), PPh_3 (17.3 mg, 0.066 mmol), PivOH (10 mg, 0.099 mmol), K_3PO_4 (0.210 g, 0.99 mmol) hozzáadásával vízmentes DMF-ben (1 ml) 120 °C-on végrehajtva a reakciót 40 mg (34%) barna kristályos anyagot kaptunk (konverzió: 89%); eluens: hexán–etil-acetát = 2:1; op. 176–178 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 10-H), 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.51 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.40–7.33 (m, 1H, 9-H), 7.32–7.26 (m, 1H, 8-H), 7.20 (s, 1H, 7-H), 6.89 (s, 1H, 3-H), 6.76 (s, 1H, 12-H), 5.18 (s, 2H, 6- CH_2), 4.07 (s, 3H, 11-OMe). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.3$ (C-4), 161.7 (C-11), 161.6 (C-2), 158.3 (C-4b), 156.7 (C-12a), 131.6 (C-4'), 131.1 (C-1'), 130.7 (C-6a), 129.0 (C-3',5'), 128.1 (C-8), 127.6 (C-9), 127.4 (C-10a), 126.2 (C-2',6'), 126.0 (C-7), 124.4 (C-10), 110.7 (C-10b), 108.9 (C-4a), 108.2 (C-3), 93.5 (C-12), 69.4 (C-6), 56.3 (11-OMe). IR (KBr): 3061, 3034, 2924, 2852, 1726, 1656, 1601, 1577, 1492, 1451, 1434, 1419, 1352, 1233, 1195, 1130, 1105 cm^{-1} . MS: $m/z = 379.17$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 358.17, 357.17 [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%], 343.33, 342.17, 340.17, 326.17, 325.25. Számított: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 77.52; H, 4.53. Mért: C, 77.55; H, 4.56.

11-Metoxi-2-(4-metoxifenil)-4*H*,6*H*-benzo[*c*]pirano[2,3-*h*]kromén-4-on (76b)



71b-ből kiindulva (0.154 g, 0.33 mmol, 1.0 ekv.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.4 mg, 0.033 mmol), PPh_3 (17.3 mg, 0.066 mmol), PivOH (10 mg, 0.099 mmol), K_3PO_4 (0.210 g, 0.99 mmol) hozzáadásával vízmentes DMF-ben (1 ml) 120 °C-on végrehajtva a reakciót 70 mg (55%) barna kristályos anyagot kaptunk (konverzió: 71%); eluens: hexán–etil-acetát = 2:1; op. 182–184 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 10-H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 2',6'-H), 7.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, 9-H), 7.32–7.25 (m, 1H, 8-H), 7.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 3',5'-H), 6.72 (s, 1H, 3-H), 6.61 (s, 1H, 12-H), 5.19 (s, 2H, 6- CH_2), 4.05 (s, 3H, 11-OMe), 3.88 (s, 3H, 4'-OMe). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.2$ (C-4), 162.1 (C-11), 161.1 (C-2), 160.8 (C-4'), 158.2 (C-4b), 156.7 (C-12a), 130.8 (C-6a), 128.1 (C-8), 127.7 (C-10a), 127.7 (C-4'), 127.6 (C-3',5'), 127.4 (C-9), 126.0 (C-7), 124.3 (C-10), 123.8 (C-1'), 114.4 (C-2',6'), 110.3 (C-10b), 109.5 (C-4a), 107.6 (C-3), 93.4 (C-12), 69.4 (C-6), 56.0 (11-OMe), 55.5 (4'-OMe). IR (KBr): 3038, 3003, 2828, 2835, 1639, 1599, 1574, 1512, 1493, 1462, 1425, 1354, 1301, 1260, 1179, 1130, 1033 cm^{-1} . MS: $m/z = 409.33$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 388.25, 387.33 [$\text{M}+\text{H}^+$; 100%], 372.25, 356.25. Számított: $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_5$: C, 74.60; H, 4.70. Mért: C, 74.67; H, 4.78.

11-Metoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)-4*H*,6*H*-benzo[*c*]pirano[2,3-*h*]kromén-4-on



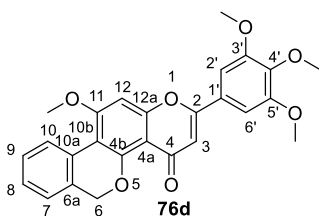
(76c)

71c-ből kiindulva (0.149 g, 0.30 mmol, 1.0 ekv.) Pd(OAc)₂ (6.7 mg, 0.030 mmol), PPh₃ (15.7 mg, 0.060 mmol), PivOH (9 mg, 0.090 mmol), K₃PO₄ (0.191 g, 0.90 mmol) hozzáadásával vízmentes DMF-ben (1 ml) 140 °C-on végrehajtva a reakciót 54 mg (43%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk (konverzió: 91%);

eluens: hexán–aceton = 2:1; op. 217-220 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, 10-H), 7.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.38-7.27 (m, 3H, 2'-H, 8-H, 9-H), 7.20 (s, 1H, 7-H), 6.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, 5'-H), 6.70 (s, 1 H, 3-H), 6.61 (s, 1 H, 12-H), 5.18 (s, 2H, 6-CH₂), 4.04 (s, 3H, 11-OMe), 3.97, 3.94 (2 x s, 2 x 3H, 3'-OMe, 4'-OMe). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.1 (C-4), 161.1 (C-11), 160.8 (C-2), 158.2 (C-4b), 156.6 (C-12a), 151.7 (C-4'), 149.2 (C-3'), 130.7 (C-6a), 128.0 (C-8), 127.6 (C-10a), 127.4 (C-9), 126.0 (C-7), 124.3 (C-10), 123.8 (C-1'), 119.5 (C-6'), 111.0 (C-5'), 110.3 (C-10b), 109.4 (C-4a), 108.5 (C-2'), 107.8 (C-3), 93.4 (C-12), 69.4 (C-6), 56.0 (11-OMe), 55.9 (3'-OMe, 4'-OMe). IR (KBr): 2956, 2923, 2853, 1731, 1638, 1598, 1573, 1518, 1494, 1465, 1440, 1423, 1361, 1271, 1250, 1109, 1021 cm⁻¹.

MS: *m/z* = 439.33 [M+Na⁺], 418.33, 417.33 [M+H⁺, 100%], 401.25, 400.33, 386.33, 373.25. Számított: C₂₅H₂₀O₆: C, 72.11; H, 4.84. Mért: C, 72.02; H, 4.73.

11-Metoxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4*H*,6*H*-benzo[*c*]pirano[2,3-*h*]kromén-4-on

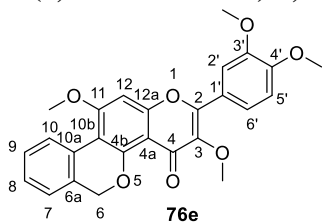


(76d)

71d-ből kiindulva (0.125 g, 0.237 mmol, 1.0 ekv.) Pd(OAc)₂ (5.0 mg, 0.024 mmol), PPh₃ (12.4 mg, 0.047 mmol), PivOH (7.3 mg, 0.071 mmol), K₃PO₄ (0.150 g, 0.711 mmol) hozzáadásával vízmentes DMF-ben (1 ml) 120 °C-on végrehajtva a reakciót 17 mg (16%) fehér kristályos anyagot kaptunk (konverzió: 92%); eluens:

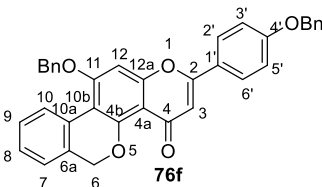
hexán–aceton = 2:1; op. 245-247 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 10-H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 9-H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 8-H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, 7-H), 7.09 (s, 2H, 2',6'-H), 6.74 (s, 1H, 3-H), 6.66 (s, 1H, 12-H), 5.21 (s, 2H, 6-CH₂), 4.09 (s, 3 H, 11-OMe), 3.97 (s, 6H, 3',5'-OMe), 3.93 (s, 3H, 4'-OMe). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.1 (C-4), 161.2 (C-11), 160.7 (C-2), 158.2 (C-4b), 156.7 (C-12a), 153.5 (C-3',5'), 140.8 (C-4'), 130.7 (C-6a), 128.1 (C-8), 127.5 (C-9), 126.7 (C-10a), 126.0 (C-7), 124.4 (C-10), 110.5 (C-10b), 109.9 (C-1'), 109.5 (C-4a), 108.8 (C-3), 103.4 (C-2',6'), 93.4 (C-12), 69.5 (C-6), 61.0 (4'-OMe), 56.4 (3'-OMe, 5'-OMe), 56.1 (11-OMe). IR (KBr): 3447, 3053, 2946, 2920, 2836, 1645, 1598, 1507, 1461, 1423, 1357, 1251, 1203, 1182, 1129, 1071 cm⁻¹. MS: *m/z* = 470.33, 448.42, 447.33 [M+H⁺, 100%], 417.33. Számított: C₂₆H₂₂O₇: C, 69.95; H, 4.97. Mért: C, 69.87; H, 4.92.

2-(3,4-Dimetoxifenil)-3,11-dimetoxi-4*H*,6*H*-benzo[*c*]pirano[2,3-*h*]kromén-4-on (76e)



71e-ből kiindulva (0.125 g, 0.237 mmol, 1.0 ekv.) Pd(OAc)₂ (5.0 mg, 0.024 mmol), PPh₃ (12.4 mg, 0.047 mmol), PivOH (7.3 mg, 0.071 mmol), K₃PO₄ (0.150 g, 0.711 mmol) hozzáadásával vízmentes DMF-ben (1 ml) 120 °C-on végrehajtva a reakciót 42 mg (40%) fehér kristályos anyagot kaptunk (konverzió: n.d.); eluens: hexán–aceton = 1:1; op. 212-215 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 10-H), 7.70 (m, 2H, 2',6'-H), 7.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 9-H), 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 8-H), 7.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, 7-H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5'-H), 6.66 (s, 1H, 12-H), 5.19 (s, 2H, 6-CH₂), 4.05 (s, 3H, 11-OMe), 3.96 (2 x s, 2 x 3H, 3'-OMe, 4'-OMe), 3.89 (s, 3H, 3-OMe). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 173.5 (C-4), 161.1 (C-11), 157.2 (C-4b), 156.8 (C-12a), 152.7 (C-2), 150.8 (C-4'), 148.6 (C-3'), 141.1 (C-3), 130.7 (C-6a), 128.1 (C-8), 127.6 (C-10a), 127.3 (C-9), 125.9 (C-7), 124.3 (C-10), 123.3 (C-1'), 121.6 (C-6'), 111.3 (C-5'), 110.8 (C-2'), 109.9 (C-10b), 106.7 (C-4a), 93.0 (C-12), 69.4 (C-6), 59.9 (3-OMe), 56.04, 55.98, 55.91 (7-OMe, 3'-OMe, 4'-OMe). IR (KBr): 3007, 2962, 2933, 2837, 1723, 1637, 1600, 1576, 1516, 1495, 1460, 1439, 1420, 1358, 1323, 1268, 1242, 1217, 1163, 1144, 1127 cm⁻¹. MS: *m/z* = 469.33 [M+Na⁺], 448.33, 447.33 [M+H⁺, 100%], 432.17, 389.25. Számolt: C₂₆H₂₂O₇: C, 69.95; H, 4.97. Mért: C, 69.98; H, 5.01.

11-(Benziloxi)-2-(4-(benziloxi)fenil)-4*H*,6*H*-benzo[*c*]pirano[2,3-*h*]kromén-4-on (76f)



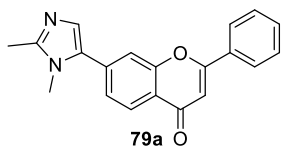
71f-ből kiindulva (0.204 g, 0.33 mmol, 1.0 ekv.) Pd(OAc)₂ (7.4 mg, 0.033 mmol), PPh₃ (17.3 mg, 0.066 mmol), PivOH (10 mg, 0.099 mmol), K₃PO₄ (0.210 g, 0.99 mmol) hozzáadásával vízmentes DMF-ben (1 ml) 120 °C-on végrehajtva a reakciót 74 mg (42%) sárga kristályos anyagot kaptunk (konverzió: 93%); eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 233-236 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.29-8.21 (m, 1H, 10-H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, fenil csoport 2,6-H), 7.46-7.36 (m, 6H, fenil csoportok, 2 x 3,4,5-H), 7.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 9H), 7.32-7.21 (m, 3H, fenil csoport, 2,6-H, 8-H), 7.20-7.16 (m, 1H, 7-H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3',5'-H), 6.76 (s, 1H, 3-H), 6.59 (s, 1H, 12-H), 5.28 (s, 2H, 6-OCH₂), 5.18, 5.11 (2 x s, 4H, 2 x OCH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.1 (C-4), 161.2 (C-11), 160.8 (C-2), 160.0 (C-4b), 158.1 (C-4'), 156.8 (C-12a), 136.2 (C-6a), 135.5 (fenil csoportok, C-1 x 2), 130.8 (C-10a), 128.8, 128.6 (2 x OBn – C-3,5), 128.3, 128.2 (2 x OBn – C-4), 128.1 (C-8), 127.6 (C-9), 127.4 (C-3',5'), 127.4 (2 x OBn – C-2',6'), 126.1 (C-7), 124.3 (C-10), 123.8 (C-1'), 115.2 (C-2',6'), 110.5 (C-10b), 109.6 (C-4a), 107.6 (C-3), 94.5 (C-12), 71.1 (11-OCH₂), 70.1 (4'-OCH₂), 69.4 (C-6). IR (KBr): 3057, 3028, 2922, 2876, 1729, 1636, 1597, 1575, 1511, 1494, 1460, 1453, 1427, 1353, 1314, 1297, 1264, 1244, 1181, 1132, 1099, 1037, 1025, 827, 808, 764, 732 cm⁻¹. MS: *m/z* = 561.42 [M+Na⁺], 540.50, 539.50 [M+H⁺, 100%], 448.42. Számított: C₃₆H₂₆O₅: C, 80.28; H, 4.87. Mért: C, 80.30; H, 4.89.

7.3 Általános eljárás 7- (79) és 6-heteroarilflavonok (87) szintézisére

Egy kisméretű keverőmaggal ellátott 10 ml-es Pyrex® mikrohullámú reaktoredénybe bemértük a megfelelő **78** vagy **86** brómflavont (1.0 ekv.), K_2CO_3 -ot (1.5 ekv.), $Pd(OAc)_2$ -ot (5 mól%), PivOH-at (30 mól%) és ekkor hozzáadtuk a heterociklust (1.2 ekv. vagy 3.0 ekv.), ha az szilárd halmazállapotú volt. Hozzámértünk a vízmentes DMF-ot (1 ml) és a folyékony halmazállapotú heterociklusok ekkor kerültek bemérésre (1.2 ekv. vagy 3.0 ekv). A reakcióedényt N_2 gázzal öblítettük át és a csövet lezártuk egy PEEK kupakkal. A reakcióedényt ezután a mikrohullámú reaktorba helyeztük, 120 °C-ra melegítettük és 1 órán át kevertettük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, diklórmetánnal hígítottuk és vákuumban szilikagélre pároltuk. A kívánt termékeket a nyerstelemek oszlopkromatográfiás tisztításával kaptuk.

A szükséges **78** és **86** kiindulási anyagokat irodalmi módszerek alapján állítottuk elő, azok tulajdonságai megegyeztek az irodalomban közöltekkel.¹⁵⁵

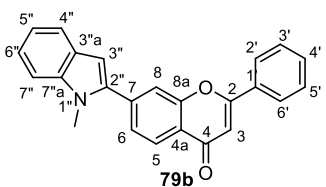
7-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-fenil-4H-kromén-4-on (79a)



7-Brómflavonból (**78**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 98%, 89 mg (85 %) fehér kristályos anyagot kaptuk; eluens: etil-acetát–MeOH = 10:1; op. 124-128 °C.

1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.96-7.85 (m, 2H, 2',6'-H), 7.57-7.48 (m, 4H, 3',4',5'-H, 8-H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 6-H), 7.15 (s, 1H, 4''-H), 6.79 (s, 1H, 3-H), 3.67 (s, 3H, *N*-Me), 2.49 (s, 3H, Me). ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 177.5 (C-4), 163.2 (C-2), 156.1 (C-8a), 147.4 (C-2''), 135.9 (C-7), 131.7 (C-5''), 131.4 (C-4'), 131.4 (C-1'), 128.8 (C-3',5'), 127.7 (C-4''), 126.0 (C-2',6'), 125.9 (C-5), 124.6 (C-6), 122.4 (C-4a), 116.3 (C-8), 107.5 (C-3), 31.6 (C-*N*-Me), 13.5 (Me). IR (KBr): 3337, 3231, 3060, 2921, 2852, 1948, 1893, 1629, 1553, 1508, 1486, 1423, 1403, 1372, 1304, 1149, 1038, 907, 883, 767 cm^{-1} . MS: m/z = 316.1 (100%), 288.1, 262.1, 213.1, 186.1, 144.1, 117.0, 102.1. Számított: $C_{20}H_{16}N_2O_2$: C, 75.93; H, 5.10; N, 8.86. Mért: C, 75.89; H, 5.07; N, 8.81.

2-Fenil-7-(1-metil-1H-indol-2-il)-4H-kromén-4-on (79b)

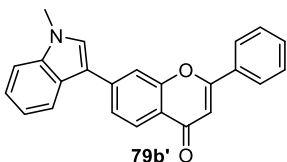


7-Brómflavonból (**78**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100%, 33 mg (28%) zöldessárga kristályos anyagot kaptunk a reakció fő mono-kapcsolt termékeként; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 161-164 °C. 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.98-7.90 (m, 2H, 2',6'-H), 7.73-7.64

(m, 2-H, 8-H, 4''-H), 7.57-7.50 (m, 4-H, 6-H, 3',4',5'-H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 7''-H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 6''-H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 5''-H), 6.84 (s, 1H, 3-H), 6.72 (s, 1H, 3''-H), 3.82 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 177.9 (C-4), 163.5 (C-2), 156.2 (C-8a), 139.3 (C-2''), 139.1 (C-7''a), 138.4 (C-7), 131.7(C-1'), 131.6 (C-4'), 129.0 (C-3',5'), 127.8 (C-3''a), 126.3 (C-2',6'), 126.0 (C-6), 125.9 (C-5), 122.9 (C-4a), 122.7 (C-6''), 120.9 (C-5''), 120.3 (C-4''), 118.0 (C-8), 109.8 (C-7''), 107.8 (C-3), 103.7 (C-3''), 31.5 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3106, 3068, 3050, 2923, 2852, 1625, 1604, 1572, 1546, 1493, 1450, 1427, 1372, 1137

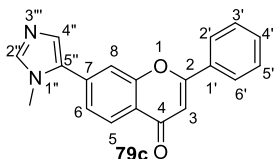
cm⁻¹. MS: m/z = 351.1 (100%), 323.1, 278.1, 192.1, 161.6, 139.1, 102.1. Számított: C₂₄H₁₇NO₂: C, 82.03; H, 4.88; N, 3.99. Mért: C, 82.05; H, 4.91; N, 3.96.

2-Fenil-7-(1-metil-1H-indol-3-il)-4H-kromén-4-on (79b')



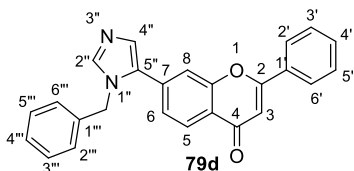
7-Brómflovonból (**78**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100%, 17 mg, (15%) sárga kristályos anyagot kaptunk az előző reakció másodlagos mono-kapcsolt termékeként; eluens: hexán-etil-acetát = 1:1; op. 158-160 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 4''-H), 7.94-7.90 (m, 2H, 2',6'-H), 7.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H, 8-H), 7.66 (dd, J = 8.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 7.54-7.50 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.37 (m, 2H, 2''-H, 7''-H), 7.31 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.0 Hz, 5''-H), 7.28-7.24 (m, 1H, 6''-H), 6.79 (s, 1H, 3-H), 3.83 (s, 3H, *N*-Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.2 (C-4), 163.1 (C-2), 156.9 (C-8a), 141.9 (C-7), 137.7 (C-7''a), 131.9 (C-1'), 131.4 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 128.1 (C-2''), 126.2 (C-2',6'), 125.8 (C-5), 125.6 (C-3''a), 124.1 (C-6), 122.5 (C-5''), 121.2 (C-4a), 120.7 (C-6''), 119.7 (C-4''), 114.8 (C-8), 114.6 (C-3''), 109.9 (C-7''), 107.6 (C-3), 33.1 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3430, 3051, 2921, 2851, 2349, 2309, 1640, 1626, 1449, 1427, 1371, 770, 737 cm⁻¹. MS: m/z 351.1 (100%), 323.1, 281.1, 252.1, 221.1, 192.1, 161.6, 126.1, 101.1. Számított: C₂₄H₁₇NO₂: C, 82.03; H, 4.88; N, 3.99. Mért: C, 82.01; H, 4.85; N, 4.01.

2-Fenil-7-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4H-kromén-4-on (79c)



7-Brómflovonból (**78**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100%, 49 mg (49%), sárgás árnyalatú törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát-MeOH = 10:1; op. 234-236 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.97-7.90 (m, 2H, 2',5'-H), 7.62 (s, 1H, 2''-H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H, 8-H), 7.55 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.46 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H, 8-H), 7.30 (s, 1H, 4''-H), 6.83 (s, 1H, 3-H), 3.81 (s, 3H, *N*-Me). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 177.6 (C-4), 163.5 (C-2), 156.3 (C-8a), 146.5 (C-5''). 140.4 (C-2''), 135.3 (C-7), 131.6 (C-4'), 131.5 (C-1'), 129.8 (C-4''), 128.9 (C-3',5'), 126.2 (C-2',6', C-5), 124.7 (C-6), 122.8 (C-4a), 116.7 (C-8), 107.7 (C-3), 33.0 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3090, 3059, 3000, 2957, 2922, 1954, 1644, 1608, 1575, 1497, 1484, 1376, 1122, 768, 679 cm⁻¹. MS: m/z = 302.1 (100%), 274.1, 232.0, 200.0, 172.0, 102.0, 76.0. Számított: C₁₉H₁₄N₂O₂: C, 75.48; H, 4.67; N, 9.27. Mért: C, 75.43; H, 4.72; N, 9.22.

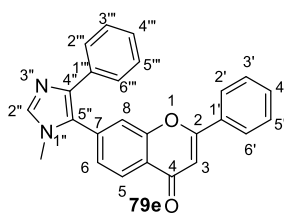
7-(1-Benzil-1H-imidazol-5-il)-2-fenil-4H-kromén-4-on (79d)



7-Brómflovonból (**78**) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 70%, 132 mg (53%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát; op. 197-199 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.95-7.84 (m, 2H, 2',6'-H), 7.68 (s, 1H, 2''-H), 7.58-7.45 (m, 4H, 3',4',5'-H, 8-H), 7.39-7.23 (m, 5H, 2''',3''',4''',5''',6'''-H), 7.14-6.97 (m, 2H, 6-H, 4''-H), 6.80 (s, 1H, 3H), 5.28 (s, 2H, *N*-CH₂). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 177.6 (C-4), 163.4

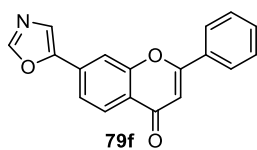
(C-2), 156.1 (C-8a), 140.1 (C-2''), 136.1 (C-1'''), 135.3 (C-7, C-5''), 131.6 (C-4'), 131.5 (C-1'), 130.0 (C-4'''), 129.0 (C-3',5', C-3''',5'''), 128.1 (C-4''), 126.6 (C-2''',6'''), 126.1 (C-2',6'), 126.1 (C-5), 125.1 (C-6), 122.9 (C-4a), 117.3 (C-8), 107.7 (C-3), 49.2 (C-N-CH₂). IR (KBr): 3428, 3082, 3065, 3037, 2370, 2322, 1961, 1929, 1810, 1639, 1606, 1549, 1496,1424, 1372, 1134, 1021, 835, 773, 733, 691 cm⁻¹. MS: *m/z* = 378.1, 205.1, 176.1, 91.1 (100%), 65.1. Számított: C₂₅H₁₈N₂O₂: C, 79.35; H, 4.79; N, 7.40. Mért: C, 79.42; H, 4.85; N, 7.43.

2-Fenil-7-(4-fenil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4H-kromén-4-on (79e)



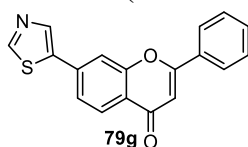
7-Brómflovonból (78) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%, 101 mg (40%) kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát–hexán = 3:1; op. 274-276 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5-H), 7.95-7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.64 (s, 1H, 2'' (im-2H)), 7.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, 8-H), 7.56-7.51 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.50-7.47 (m, 2H, 2''',6'''-H), 7.40 (dd, *J* = 8.1, *J* = 1.2 Hz, 1H, 6-H), 7.28-7.18 (m, 3H, 3''',4''',5'''-H), 6.88 (s, 1H, 3-H), 3.60 (s, 3H, N-Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.8 (C-4), 163.7 (C-2), 156.3 (C-8a), 154.5 (C-2''), 139.7 (C-4''), 136.5 (C-7), 134.0 (C-5''), 131.8 (C-4'), 131.5 (C-1'), 129.1 (C-3',5'), 128.3 (C-3''',5'''), 127.5 (C-6), 127.0 (C-2''',6'''), 126.9 (C-4'''), 126.5 (C-5), 126.3 (C-2',6'), 123.6 (C-4a), 119.8 (C-8), 107.9 (C-3), 32.5 (C-N-Me). IR (KBr): 3083, 3054, 2924, 2852, 2373, 1944, 1644, 1507, 1450, 1420, 1371, 1175, 1047, 911, 886, 774, 681 cm⁻¹. MS: *m/z* = 378.1 (100%, M⁺), 362.1, 334.1, 275.1, 219.1, 189.1. Számított: C₂₅H₁₈N₂O₂: C, 79.35; H, 4.79; N, 7.40. Mért: C, 79.39; H, 4.82; N, 7.35.

2-Fenil-7-(oxazol-5-il)-4H-kromén-4-on (79f)



7-Brómflovonból (78) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%, 81 mg (42%) fehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 173-177 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 5-H), 8.03 (s, 1H, 2''-H), 7.95-7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.81 (s, 1H, 8-H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 6-H), 7.57 (s, 1H, 4''-H), 7.56-7.51 (m, 3H, 3',4',5'-H), 6.84 (s, 1H, 3-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.6 (C-4), 163.6 (C-2), 156.4 (C-8a), 151.5 (C-2''), 149.8 (C-5''), 132.6 (C-7), 131.8 (C-4'), 131.3 (C-1'), 129.0 (C-3',5'), 126.6 (C-5), 126.2 (C-2',6'), 124.1 (C-4''), 123.3 (C-4a), 121.0 (C-6), 113.2 (C-8), 107.6 (C-3). IR (KBr): 3109, 3081, 2974, 2921, 2850, 1650, 1627, 1450, 1526, 1375, 1108 cm⁻¹. MS: *m/z* = 289.1 (100%), 261.1, 233.1, 206.1, 187.0, 159.0, 130.7, 104.0. Számított: C₁₈H₁₁NO₃: C, 74.73; H, 3.83; N, 4.84. Mért: C, 74.76; H, 3.85; N, 4.82.

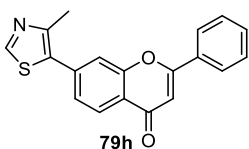
2-Fenil-7-(tiazol-5-il)-4H-kromén-4-on (79g)



7-Brómflovonból (78) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 90%, 115 mg (57%) halványsárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 4:1, graduálisan 2:1-re erősítettük; op. 182-185 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.87 (s, 1H, 2''-H), 8.25 (s, 1H, 4''-H), 8.22 (d, *J*

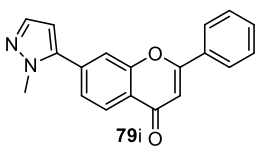
= 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.96-7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.72 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, 8-H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.55-7.49 (m, 3H, 3',4',5'-H), 6.80 (s, 1H, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.5$ (C-4), 163.4 (C-2), 156.3 (C-8a), 153.6 (C-2''), 140.7 (C-4''), 137.4 (C-5''), 136.4 (C-7), 131.7 (C-4'), 131.3 (C-1'), 129.0 (C-3',5'), 126.6 (C-5), 126.2 (C-2',6'), 123.6 (C-6), 123.3 (C-4a), 115.6 (C-8), 107.7 (C-3). IR (KBr): 3078, 3037, 2924, 2852, 1953, 1644, 1605, 1450, 1430, 1371, 1152, 768 cm^{-1} . MS: $m/z = 305.1$ (100%), 277.1, 250.0, 203.0, 175.0, 147.0, 125.0, 102.1, 76.1. Számított: $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C, 70.80; H, 3.63; N, 4.59; S, 10.50. Mért: C, 70.74; H, 3.59; N, 4.57; S, 10.58.

2-Fenil-7-(4-metiltiazol-5-il)-4H-kromén-4-on (79h)



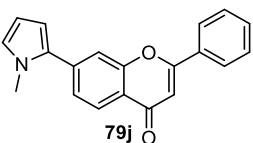
7-Brómflavonból (78) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%, 91 mg (43%) fehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: toluol–etil-acetát = 4:1; op. 175-177 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.79$ (s, 1H, 2''-H), 8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 5-H), 7.99-7.93 (m, 2H, 2',6'-H), 7.66 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.58-7.54 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.51 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.5 Hz), 6.86 (s, 1H, 3-H), 2.65 (s, 3H, 4''-Me). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.6$ (C-4), 163.5 (C-2), 156.1 (C-8a), 151.4 (C-2''), 150.0 (C-4''), 137.7 (C-7), 131.7 (C-4'), 131.5 (C-1'), 130.0 (C-5''), 129.0 (C-3',5'), 126.2 (C-6,2',6'), 126.1 (C-5), 123.0 (C-4a), 118.1 (C-8), 107.8 (C-3), 16.4 (C-4''-Me). IR (KBr): 3066, 3040, 2956, 2922, 2853, 1646, 1625, 1609, 1448, 1424, 1371, 1314, 1162, 945, 85 cm^{-1} . MS: $m/z = 319.0$ (100%), 291.1, 264.0, 217.0, 189.0, 161.0, 134.0, 102.0, 76.0. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: C, 71.45; H, 4.10; N, 4.39; S, 10.04. Mért: C, 71.42; H, 4.06; N, 4.34; S, 10.08.

2-Fenil-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-kromén-4-on (79i)



7-Brómflavonból (78) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 81%, 38 mg (38%) törtefehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 174-177 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.30$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 5-H), 7.97 – 7.93 (m, 2H, 2',6'-H), 7.65 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, 8-H), 7.58-7.54 (m, 4-H, 3',4',5',3''-H), 7.49 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.3 Hz 1H, 6-H), 6.86 (s, 1H, 3-H), 6.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 4''-H), 4.00 (s, 3H, N-Me). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.7$ (C-4), 163.7 (C-2), 156.1 (C-8a), 141.6 (C-C-5''), 138.8 (C-3''), 136.1 (C-7), 131.8 (C-4'), 131.5 (C-1'), 129.1 (C-3',5'), 126.3 (C-6,2',6'), 125.4 (C-5), 123.4 (C-4a), 117.8 (C-8), 107.9 (C-3), 107.0 (C-4''), 37.9 (C-N-Me). IR (KBr): 3123, 3065, 2923, 2853, 1644, 1562, 1537, 1495, 1474, 1450, 1432, 1414, 1370, 1266, 1047 cm^{-1} . MS: $m/z = 302.1$ (100%), 274.1, 207.0, 172.1, 137.0, 102.1, 75.0. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 75.48; H, 4.67; N, 9.27. Mért: C, 75.41; H, 4.74; N, 9.32.

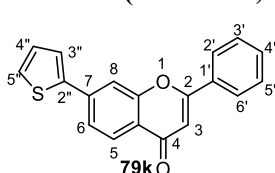
2-Fenil-7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4H-kromén-4-on (79j)



7-Brómflavonból (78) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%, 72 mg (36%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: toluol–etil-acetát = 2:1; op. 165-167 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-H),

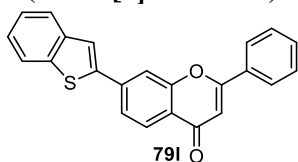
7.96-7.90 (m, 2H, 2',6'-H), 7.58-7.50(m, 4H, 8,3',4',5'-H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 6-H), 6.81 (s, 2H, 3,5''-H), 6.43 (s, 1H, 3''-H), 6.25 (s, 1H, 4''-H). 3.78 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.0$ (C-4), 163.3 (C-2), 156.3 (C-8a), 138.8 (C-7), 132.5 (C-2''), 131.7 (C-1'), 131.5 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.2 (C-2',6'), 125.8 (C-5''), 125.6 (C-6), 125.1 (C-5), 121.8 (C-4a), 116.2 (C-8), 110.9 (C-3''), 108.5 (C-4''), 107.7 (C-3), 35.5 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3099, 3029, 2953, 1953, 1650, 1626, 1607, 1477, 1418, 1374, 1146, 770 cm^{-1} . MS: $m/z = 301.1$ (100%), 273.1, 231.0, 202.1, 171.1, 142.0, 102.0, 76.0. Számított: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 79.72; H, 5.02; N, 4.65. Mért: C, 79.76; H, 5.06; N, 4.61.

2-Fenil-7-(tiofén-2-il)-4*H*-kromén-4-on (79k)



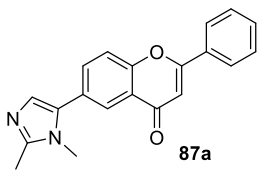
7-Brómflavonból (**78**) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 80%, eluens: 82 mg (41%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; hexán-étil-acetát = 4:1; op. 172-173 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.16$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.93-7.87 (m, 2H, 2',6'-H), 7.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.60 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, 6-H), 7.53-7.47 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.46 (dd, $J = 3.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, 5''-H), 7.38 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, 3''-H), 7.11 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, 4''-H), 6.77 (s, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.7$ (C-4), 163.2 (C-2), 156.5 (C-8a), 141.9 (C-2''), 139.6 (C-7), 131.5 (C-4'), 131.4 (C-1'), 128.9 (C-3',5'), 128.4 (C-4''), 126.9 (C-5''), 126.2 (C-5), 126.1 (C-2',6'), 125.1 (C-3''), 122.7 (C-6), 122.5 (C-4a), 114.0 (C-8), 107.6 (C-3). IR (KBr): 3073, 2922, 2852, 1643, 1619, 1605, 1493, 1450, 1429, 1374, 1147, 1042, 777, 701 cm^{-1} . MS: $m/z = 304.1$ (100%), 276.1, 247.1, 231.1, 215.1, 202.0, 174.0, 146.0, 120.0, 102.1. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$: C, 74.98; H, 3.97; S, 10.53. Mért: C, 74.93; H, 3.93; S, 10.54.

7-(Benzo[*b*]tiofén-2-il)-2-fenil-4*H*-kromén-4-on (79l)



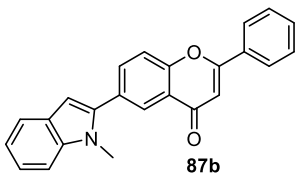
7-Brómflavonból (**78**) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 95%, 93 mg (40%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán-étil-acetát = 3:1, graduálisan 2:1-re erősítettük; op. 197-199 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.85-7.80 (m, 2H, 2',6'-H), 7.76-7.68 (m, 2H, 7''-H, 4''-H), 7.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, 8-H), 7.57 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, 6-H), 7.55 (s, 1H, 3''-H), 7.50-7.43 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.32-7.25 (m, 5''-H, 6''-H), 6.70 (s, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.6$ (C-4), 163.2 (C-2), 156.3 (C-8a), 141.5 (C-2''), 140.1 (C-4''a), 139.8 (C-7''a), 139.4 (C-7), 131.5 (C-4'), 131.4 (C-1'), 128.9 (C-3',5'), 126.1 (C-2',6', C-5), 125.2 (C-5''), 124.7 (C-6''), 124.0 (C-4''), 123.0 (C-4a), 122.9 (C-6), 122.2 (C-7''), 121.7 (C-3''), 114.9 (C-8), 107.5 (C-3). IR (KBr): 3057, 2955, 2923, 2852, 2349, 2321, 1796, 1643, 1620, 1606, 1449, 1435, 1423, 1367, 1175, 825 cm^{-1} . MS: $m/z = 354.1$ (100%), 326.1, 297.1, 252.0, 224.1, 195.0, 163.1, 126.1, 102.1. Számított: $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$: C, 77.94; H, 3.98; S, 9.05. Mért: C, 77.97; H, 3.99; S, 9.08.

6-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-fenil-4*H*-kromén-4-on (87a)



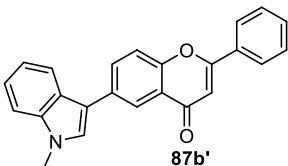
6-Bróm-flavonból (**86**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100%, 75 mg (71%) sárgás kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát–MeOH = 10:1; op. 180-183 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 5-H), 7.95-7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.71(dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 7-H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 8-H), 7.56-7.49 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.05 (s, 1H, 4''-H), 6.82 (s, 1H, 3-H), 3.59 (s, 3H, *N*-Me), 2.47 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 177.7 (C-4), 163.3 (C-2), 155.2 (C-8a), 146.5 (C-2''), 133.7 (C-7), 131.7 (C-5''), 131.5 (C-4'), 131.4 (C-1'), 128.9 (C-3',5'), 127.8 (C-6), 126.7 (C-4''), 126.1 (C-2',6'), 124.1 (C-5), 123.8 (C-4a), 118.6 (C-8), 107.4 (C-3), 31.4 (C-*N*-Me), 13.5 (Me). IR (KBr): 3052, 2988, 2921, 2853, 1958, 1643, 1619, 1552, 1503, 1480, 1450, 1142, 1022, 908, 824, 769 cm⁻¹. MS: *m/z* = 316.1 (100%), 274.0, 214.0, 157.9, 102.0, 76.0. Számított: C₂₀H₁₆N₂O₂: C, 75.93; H, 5.10; N, 8.86. Mért: C, 75.91; H, 5.12; N, 8.89.

2-Fenil-6-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-4*H*-kromén-4-on (87b)



6-Brómflavonból (**86**) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%, 79 mg (34%) barna kristályos anyagot kaptunk a reakció fő mono-kapcsolt termékeként; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 162-166 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 5-H), 7.94-7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.82 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, 7-H), 7.62 (m, 2H, 8-H, 4''-H), 7.51 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 7''-H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 5''-H), 7.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 6''-H), 6.84 (s, 1H, 3-H), 6.62 (s, 1H, 3''-H), 3.76 (s, 3H, *N*-Me). ¹³C NMR (100 MHz CDCl₃): δ = 177.9 (C-4), 163.4 (C-2), 155.6 (C-8a), 139.5 (C-7a''), 138.5 (C-2''), 134.5 (C-7), 131.6 (C-4'), 131.5 (C-1'), 130.0 (C-6), 129.0 (C-3',5'), 127.7 (C-4a''), 126.2 (C-2',6'), 125.5 (C-5), 123.8 (C-4a), 122.0 (C-6''), 120.6 (C-5''), 120.0 (C-4''), 118.5 (C-8), 109.7 (C-7''), 107.5 (C-3), 102.6 (C-3''), 31.2 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3433, 3052, 2926, 2853, 1644, 1614, 1570, 1466, 1452, 1426, 1381, 1356, 836, 786, 758 cm⁻¹. MS: *m/z* = 351.1 (100%), 322.1, 294.1, 278.0, 249.0, 221.0, 192.0, 175.4, 154.0. Számított: C₂₄H₁₇NO₂: C, 82.03; H, 4.88; N, 3.99. Mért: C, 82.06; H, 4.93; N, 3.93.

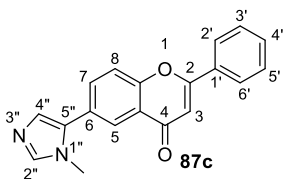
2-Fenil-6-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-kromén-4-on (87b')



6-Brómflavonból (**86**) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%, 24 mg (10%) halványbarna kristályos anyagot kaptunk a reakció másodlagos mono-kapcsolt termékeként; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 172-175 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 5-H), 8.03 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.3 Hz, 1H, 7-H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4''-H), 7.97-7.93 (m, 2H, 2',6'-H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 7.56-7.52 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 7''-H), 7.36 (s, 1H, 2''-H), 7.33-7.28 (m, 1H, 5''-H), 7.26-7.21 (m, 1H, 6''-H), 6.86 (s, 1H, 3H), 3.85 (s, 3H, *N*-Me). ¹H NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.6 (C-4), 163.2 (C-2), 154.5 (C-8a), 137.5 (C-7a''), 133.3 (C-6), 132.8 (C-7), 131.9 (C-1'), 131.5 (C-4'), 129.0 (C-3',5'),

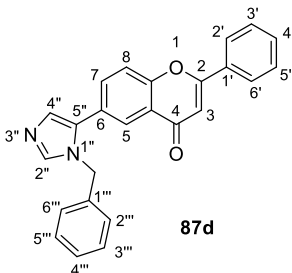
127.2 (C-2''), 126.3 (C-2',6'), 125.8 (C-4a''), 124.3 (C-4a), 122.6 (C-5), 122.2 (C-6''), 120.3 (C-5''), 119.7 (C-4''), 118.4 (C-8), 114.9 (C-3''), 109.7 (C-7''), 107.4 (C-3), 33.0 (C-N-Me). IR (KBr): 3436, 3058, 2922, 2853, 1716, 1635, 1618, 1542, 1451, 1360, 770,739 cm⁻¹. MS: *m/z* = 351.1, 331.9, 309.1, 278.1, 249.0, 221.0, 192.0, 175.3, 151.0. Számított: C₂₄H₁₇NO₂: C, 82.03; H, 4.88; N, 3.99. Mért: C, 82.01; H, 4.93; N, 3.97.

2-Fenil-6-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4*H*-kromén-4-on (87c)



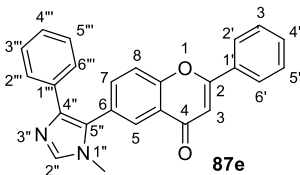
6-Brómflavonból (**86**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100%, 53 mg (53%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát–MeOH = 10:1; op. 177-179 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 7.99-7.88 (m, 2H, 2',5'-H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H, 7-H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 8-H), 7.59-7.50 (m, 4H, 3',4',5'-H, 2''-H), 7.21 (s, 1H, 4''-H), 6.85 (s, 1H, 3-H), 3.75 (s, 3H, *N*-Me). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 177.8 (C-4), 163.5 (C-2), 155.5 (C-8a), 147.3 (C-5''), 139.6 (C-2''), 133.8 (C-7), 131.7 (C-4'), 131.5 (C-1'), 129.0 (C-3',5'), 128.9 (C-4''), 127.1 (C-6), 126.2 (C-2',6'), 124.3 (C-5), 123.9 (C-4a), 118.8 (C-8), 107.5 (C-3), 32.7 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3431, 3119, 3105, 3059, 2923, 2852, 1917, 1645, 1620, 1568, 1549, 1494, 1479, 1471, 1453, 1429, 1353, 1229, 1127, 908, 833, 689 cm⁻¹. MS: *m/z* = 302.1 (100%), 248.1, 200.0, 172.1, 117.1, 102.1, 89.0, 76.1. Számított: C₁₉H₁₄N₂O₂: C, 75.48; H, 4.67; N, 9.27. Mért: C, 75.51; H, 4.70; N, 9.26.

6-(1-Benzil-1*H*-imidazol-5-il)-2-fenil-4*H*-kromén-4-on (87d)



6-Brómflavonból (**86**) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 65%, 93 mg (37%) barna kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát; op. 168-171 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, 5-H), 7.98-7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.64 (s, 1H, 2''-H), 7.60-7.51 (m, 5H, 7-H, 8-H, 3',4',5'-H), 7.32-7.23 (m, 4H, 2''',3''',5''',6'''-H), 7.07-6.96 (m, 2H, 4''-H, 4'''-H), 6.84 (s, 1H, 3-H), 5.23 (s, 2H, *N*-CH₂). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 177.6 (C-4), 163.3 (C-2), 155.5 (C-8a), 139.2 (C-2''), 136.0 (C-1'''), 133.9 (C-7), 131.6 (C-4'), 131.3 (C-1'), 129.1 (C-4'''), 128.9 (C-3',5'), 128.8 (C-3''',5'''), 127.9 (C-4''), 127.0 (C-6), 126.6 (C-2''',6'''), 126.1 (C-2',6'), 125.1 (C-5), 123.8 (C-4a), 118.5 (C-8), 107.4 (C-3), 49.0 (C-*N*-CH₂). IR (KBr): 3103, 3066, 3030, 1953, 1646, 1618, 1451, 1427, 1353, 1232, 1132, 908, 773, 720 cm⁻¹. MS: *m/z* = 378.1 (100%), 287.0, 185.0, 91.1, 65.1. Számított: C₂₅H₁₈N₂O₂: C, 79.35; H, 4.79; N, 7.40. Mért: C, 79.33; H, 4.74; N, 7.45.

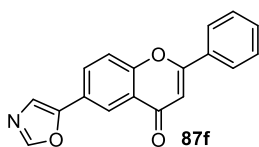
2-Fenil-6-(4-fenil-1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4*H*-kromén-4-on (87e)



6-Bróm-flavonból (**86**) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 97%, 103 mg (41%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát–hexán = 4:1; op. 202-205 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (s, 1H, 5-H), 7.98-7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.68-7.57 (m, 3H, 7-H, 2''',6'''-H), 7.57-7.50 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.46 (d, *J* =

7.3 Hz, 2H, 3''',5'''-H), 7.26-7.11 (m, 3H, 8-H, 2'-H, 4'''-H), 6.87 (s, 1H, 3-H), 3.54 (s, 3H, *N*-Me). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 177.6 (C-4), 163.5 (C-2), 155.9 (C-8a), 139.0 (C-4''), 137.9 (C-2''), 136.3 (C-7), 134.1 (C-5''), 131.7 (C-4'), 131.3 (C-1'), 129.0 (C-3',5'), 128.1 (C-3''',5'''), 127.7 (C-6), 127.1 (C-4'''), 127.0 (C-1'''), 126.8 (C-2''',6'''), 126.5 (C-5), 126.2 (C-2',6'), 124.2 (C-4a), 119.0 (C-8), 107.6 (C-3), 32.2 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3432, 3107, 3059, 3031, 2923, 2853, 1964, 1818, 1644, 1618, 1568, 1508, 1449, 1430, 1354, 1246, 1141, 910, 842, 778, 698 cm⁻¹. MS: *m/z* = 378.1 (100%), 275.0, 219.1, 151.1, 102.1, 76.0. Számított: C₂₅H₁₈N₂O₂: C, 79.35; H, 4.79; N, 7.40. Mért: C, 79.30; H, 4.74; N, 7.36.

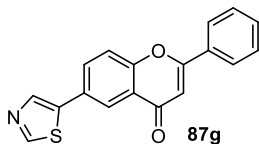
2-Fenil-6-(oxazol-5-ol)-4*H*-kromén-4-on (87f)



6-Brómflovonból (86) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: majdnem teljes, 115 mg (60%) fehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 211-213 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.45 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, 5-H), 7.99-7.93 (m, 2H, 7-H, 2''-H), 7.93-7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 7.57-7.49 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.46 (s, 1H, 4''-H), 6.83 (s, 1H, 3-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.7 (C-4), 163.5 (C-2), 155.8 (C-8a), 150.8 (C-2''), 150.1 (C-5''), 131.8 (C-4'), 131.3 (C-1'), 129.5 (C-7), 129.0 (C-3',5'), 126.2 (C-2',6'), 125.0 (C-6), 124.2 (C-4a), 122.4 (C-4''), 121.2 (C-5), 119.0 (C-8), 107.5 (C-3).

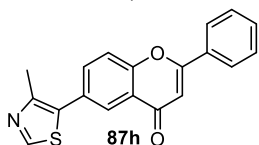
IR (KBr): 3118, 3069, 2924, 1644, 1624, 1581, 1569, 1451, 1435, 1362, 1109, 953 cm⁻¹. MS: *m/z* = 289.1 (100%), 261.1, 222.1, 187.0, 159.0, 131.0, 104.0. Számított: C₁₈H₁₁NO₃: C, 74.73; H, 3.83; N, 4.84. Mért: C, 74.69; H, 3.81; N, 4.86.

2-Fenil-6-(tiazol-5-il)-4*H*-kromén-4-on (87g)



6-Brómflovonból (86) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 96%, 85 mg (42%) halványsárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1, graduálisan 1:2-re erősítettük; op. 207-210 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.80 (s, 1H, 2''-H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 5-H), 8.17 (s, 1H, 4''-H), 7.96-7.89 (m, 3H, 2',6'-H, 7-H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 7.54 (m, 3-H, 3',4',5'-H), 6.85 (s, 1H, 3-H) ppm ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.8 (C-4), 163.6 (C-2), 155.9 (C-8a), 152.7 (C-2''), 139.8 (C-4''), 137.7 (C-5''), 132.0 (C-7), 131.8 (C-4'), 131.4 (C-1'), 129.1 (C-3',5'), 128.5 (C-6), 126.3 (C-2',6'), 124.3 (C-4a), 123.6 (C-5), 119.1 (C-8), 107.6 (C-3) ppm. IR (KBr): 3115, 3065, 2958, 2932, 1654, 1616, 1454, 1438, 1359, 1235, 1142, 839 cm⁻¹. MS: *m/z* = 305.0 (100%), 277.1, 247.1, 203.0, 175.0, 147.0, 120.0, 76.0. Számított: C₁₈H₁₁NO₂S: C, 70.80; H, 3.63; N, 4.59; S, 10.50. Mért: C, 70.78; H, 3.64; N, 4.60; S, 10.47.

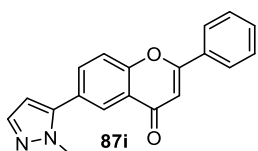
2-Fenil-6-(4-metiltiazol-5-il)-4*H*-kromén-4-on (87h)



6-Brómflovonból (86) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%, 132 mg (62%) halványsárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: toluol–etil-acetát = 4:1, graduálisan 2:1-re erősítettük és végül az oszlopot etil-acetáttal mostuk le; op. 163-166 °C. ¹H NMR (360 MHz,

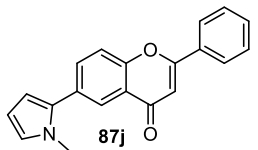
CDCl₃): 8.74 (s, 1H, 2''-H), 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 5-H), 7.97-7.92 (m, 2H, 2',6'-H), 7.77 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.2 Hz, 1H, 7-H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 8-H), 7.57-7.53 (m, 3H, 3',4',5'-H), 6.86 (s, 1H, 3-H), 2.59 (s, 3H, 4''-Me). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 177.8 (C-4), 163.5 (C-2), 155.6 (C-8a), 150.8 (C-2''), 150.8 (C-4''), 136.4 (C-5''), 134.5 (C-7), 131.8 (C-4'), 131.5 (C-1'), 129.3 (C-6), 129.1 (C-3',5'), 126.3 (C-2',6'), 126.1 (C-5), 124.0 (C-4a), 118.7 (C-8), 107.7 (C-3), 16.1 (C-4''-Me). IR (KBr): 3075, 3064, 2957, 2922, 1917, 1642, 1613, 1568, 1476, 1455, 1435, 1358, 828, 690 cm⁻¹. MS: *m/z* = 319.0 (100%), 291.1, 261.1, 217.0, 190.1, 160.0, 134.0, 102.0, 76.0. Számított: C₁₉H₁₃NO₂S: C, 71.45; H, 4.10; N, 4.39; S, 10.04. Mért: C, 71.47; H, 4.12; N, 4.31; S, 10.05.

2-Fenil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4*H*-kromén-4-on (87i)



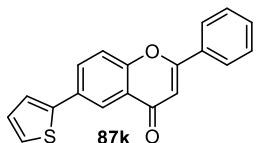
6-Brómflavonból (**86**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100 %; 54 mg (54%) fehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 151-153 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 5-H), 8.00-7.92 (m, 2H, 2',6'-H), 7.77 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, 7-H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 7.59-7.53 (m, 4H, 3',4',5',3''-H), 6.88 (s, 1H, 3-H), 6.40 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 4''-H), 3.96 (s, 3H, *N*-Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.9 (C-4), 163.7 (C-2), 155.9 (C-8a), 141.8 (C-5''), 138.7 (C-3''), 134.0 (C-7), 131.8 (C-4'), 131.5 (C-1'), 129.1 (C-3',5'), 128.0 (C-6), 126.3 (C-2',6'), 125.5 (C-5), 124.0 (C-4a), 118.8 (C-8), 107.7 (C-3), 106.6 (C-4''), 37.7 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3061, 2923, 2852, 1648, 1619, 1450, 1356, 909, 828, 772 cm⁻¹. MS: *m/z* 302.1, 301.1 (100%), 273.1, 247.1, 222.1, 200.0, 171.0, 143.0, 102.0. Számított: C₁₉H₁₄N₂O₂: C, 75.48; H, 4.67; N, 9.27. Mért: C, 75.39; H, 4.61; N, 9.34.

2-Fenil-6-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-4*H*-kromén-4-on (87j)



6-Brómflavonból (**86**) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%, 94 mg (47%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: toluol–etil-acetát = 4:1; op. 123-126 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 5-H), 7.96-7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.75 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 7-H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 7.55-7.49 (m, 3-H, 3',4',5'-H), 6.83 (s, 1H, 3-H), 6.37-6.29 (m, 1H, 5''-H), 6.37-6.29 (m, 1H, 3''-H), 6.22 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, 4''-H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 178.1 (C-4), 163.3 (C-2), 155.0 (C-8a), 134.0 (C-7), 132.7 (C-2''), 131.8 (C-1'), 131.5 (C-4'), 130.7 (C-6), 129.0 (C-3',5'), 126.2 (C-2',6'), 124.5 (C-5''), 124.1 (C-5), 123.8 (C-4a), 118.3 (C-8), 109.6 (C-3''), 108.1 (C-4''), 107.5 (C-3). IR (KBr): 3057, 2922, 2853, 1922, 1818, 1703, 1646, 1617, 1568, 1450, 1354, 909, 770, 696 cm⁻¹. MS: *m/z* = 301.1, 300.1 (100%), 273.0, 248.0, 228.1, 199.0, 171.0, 142.1, 102.0, 76.0. Számított: C₂₀H₁₅NO₂: C, 79.72; H, 5.02; N, 4.65. Mért: C, 79.74; H, 5.05; N, 4.59.

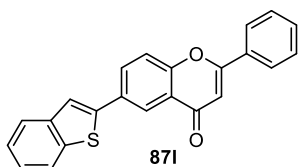
2-Fenil-6-(tiofén-2-il)-4*H*-kromén-4-on (87k)



6-Brómflavonból (**86**) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 93%, 113 mg (56%) sárga kristályos anyagot kaptunk, eluens: hexán–etil-acetát = 4:1; op. 185-189 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 5-H),

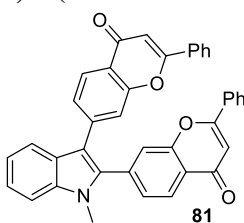
7.94-7.87 (m, 3H, 7-H, 2',6'-H), 7.58-7.54 (m, 1H, 8-H), 7.54-7.49 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.40 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 5''-H), 7.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 3''-H), 7.12-7.07 (m, 1H, 4''-H), 6.82 (s, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.1$ (C-4), 163.3 (C-2), 155.4 (C-8a), 142.4 (C-2''), 131.8 (C-6, C-1'), 131.6 (C-4'), 131.3 (C-7), 129.0 (C-3',5'), 128.2 (C-4''), 126.2 (C-2',6'), 125.7 (C-5''), 124.1 (C-4a), 124.0 (C-5), 121.9 (C-3''), 118.7 (C-8), 107.5 (C-3). IR (KBr): 3067, 2956, 2923, 2852, 1734, 1631, 1615, 1566, 1481, 1451, 1366, 1303, 1045, 909 cm^{-1} . MS: $m/z = 304.1$ (100%), 276.1, 260.1, 245.1, 221.0, 202.0, 174.0, 146.0, 120.0, 102.1. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$: C, 74.98; H, 3.97; S, 10.53. Mért: C, 74.96; H, 3.96; S, 10.49.

6-(Benzo[*b*]tiofén-2-il)-2-fenil-4*H*-kromén-4-on (871)



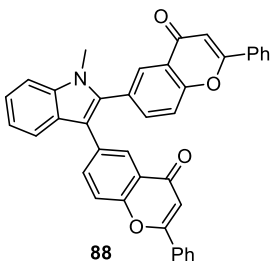
6-Brómflavonból (**86**) (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%, 75 mg (32%) halványsárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: toluol–etil-acetát = 3:1; op. 222-225 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.51$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 5-H), 8.01 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.95-7.91 (m, 2H, 2',6'-H), 7.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, 7''-H), 7.80-7.77 (m, 1H, 4''-H), 7.64 (s, 1H, 3''-H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 8-H), 7.57-7.51 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.39 (m, 2H, 5'',6''-H), 6.91 (s, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.1$ (C-4), 163.8 (C-2), 155.9 (C-8a), 142.1 (C-2''), 140.5 (C-4''a), 139.7 (C-7''a), 131.9 (C-4'), 131.4 (C-1'), 129.1 (C-3',5'), 127.1 (C-6), 126.4 (C-2',6'), 124.7 (C-6''), 123.9 (C-4a), 123.8 (C-5''), 122.8 (C-4''), 122.3 (C-7''), 120.6 (C-3''), 118.9 (C-8), 107.4 (C-3). IR (KBr): 3054, 3035, 2921, 2851, 1644, 1614, 1451, 1424, 1357, 1236, 1139, 823 cm^{-1} . MS: $m/z = 354.1$ (100%), 326.2, 295.1, 281.1, 252.0, 224.0, 208.0, 195.0, 176.9, 152.1, 102.1. Számított: $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$: C, 77.94; H, 3.98; S, 9.05. Mért: C, 77.91; H, 3.95; S, 9.02.

7,7'-(1-Metil-1*H*-indol-2,3-diil)bisz(2-fenil-4*H*-kromén-4-on) (81)



7-Bróm-flavonból (**78**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100%, 28 mg (30%) sárga kristályos anyagot kaptunk a megfelelő reakció bisz-termékeként; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 281-284 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.30$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 4H), 7.59-7.53 (m, 4H), 7.52-7.48 (m, 6H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.78 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.2$, 177.8, 163.7, 163.3, 156.5, 156.0, 141.0, 137.8, 137.0, 136.4, 131.8, 131.7, 129.0, 129.0, 127.9, 127.1, 126.4, 126.3, 126.6, 125.7, 123.7, 123.5, 121.7, 121.3, 120.4, 119.5, 181.2, 114.8, 110.1, 108.0, 107.7, 31.2. IR (KBr): 3059, 2924, 2851, 1645, 1607, 1449, 1421, 1366, 908, 771. MS: $m/z = 594.33$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 572.25 [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%], 279.08. Számított: $\text{C}_{39}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C, 81.95; H, 4.41; N, 2.45. Mért: C, 82.07; H, 4.51; N, 2.39.

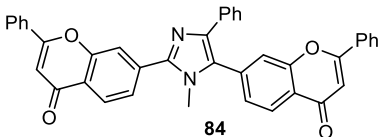
6,6'-(1-Metil-1H-indol-2,3-diil)bis(2-fenil-4H-kromén-4-on) (88)



6-bróm-flavonból (86) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%; 83 mg (44%) barnássárga szilárd anyagot kaptunk a megfelelő reakció bisz-termékeként; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 125-128 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 5H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 8H), 7.44 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.74 (s, 3H, *N*-Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.3, 177.9, 163.6, 163.2, 155.9, 154.6, 137.5, 136.8, 136.2, 135.8, 132.4, 131.8, 131.7, 131.5, 131.4, 129.0, 128.9, 128.8, 127.7, 126.7, 126.3, 126.2, 125.9, 124.0, 122.9, 120.8, 119.4, 118.7, 118.1, 114.5, 109.8, 107.7, 107.5, 31.1.

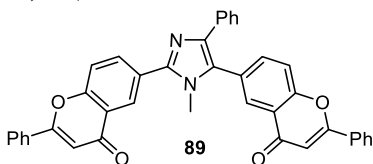
IR (KBr): 3437, 3058, 2924, 2853, 1714, 1648, 1617, 1568, 1495, 1467, 1451, 1432, 1355, 772, 743 cm⁻¹. MS: *m/z* = 594.33 [M+Na⁺], 572.42 [M+H⁺, 100%], 573.42, 570.58, 443.5, 327.33. Számított: C₃₉H₂₅NO₄: C, 81.95; H, 4.41; N, 2.45. Mért: C, 81.78; H, 4.36; N, 2.43.

7,7'-(4-Fenil-1-metil-1H-imidazol-2,5-diil)bis(2-fenil-4H-kromén-4-on) (84)



7-brómflavonból (78) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%; 40 mg (20%) sárga szilárd anyagot kaptunk a megfelelő reakció bisz-kapcsolt termékeként; eluens: hexán–etil-acetát = 1:3; op. 269-272 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.95–7.92 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59–7.53 (m, 9H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.73 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.9, 177.8, 163.8, 163.8, 156.4, 156.2, 146.9, 140.0, 136.3, 135.7, 133.5, 131.9, 131.8, 131.6, 131.5, 129.7, 129.1, 128.5, 127.7, 127.3, 126.7, 126.3, 126.2, 125.3, 123.9, 123.8, 122.6, 120.1, 118.5, 108.0, 107.9, 33.9. IR (KBr): 3060, 2923, 4852, 1953, 1645, 1575, 1561, 1493, 1465, 1450, 1420, 1368, 1142, 1026, 910, 772, 692 cm⁻¹. MS: *m/z* = 599.58 [M+H⁺, 100%], 600.42, 511.42, 431.42, 235.25. Számított: C₄₀H₂₆N₂O₄: C, 80.25; H, 4.38; N, 4.68. Mért: C, 80.16; H, 4.32; N, 4.63.

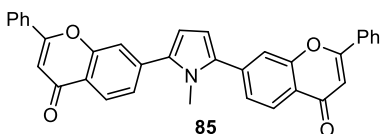
6,6'-(4-Fenil-1-metil-1H-imidazol-2,5-diil)bis(2-fenil-4H-kromén-4-on) (89)



6-Brómflavonból (86) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 97%; 55 mg (28%) sárga szilárd anyagot nyertünk a megfelelő reakció bisz-kapcsolt termékeként; eluens: hexán–etil-acetát = 1:4; op. 132-135 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.53 (s, 1H), 8.38-8.28 (m, 2H), 7.98-7.95 (m, 4H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 8H), 7.28-7.18 (m, 3H), 6.93-6.86 (m, 2H), 3.68 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.9, 177.8, 163.7, 163.6, 156.3, 156.1, 146.7, 138.9, 136.5, 135.1, 133.8, 131.8, 131.8, 131.5, 129.3, 129.3, 129.1, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 127.3, 126.9, 126.3, 125.1, 124.4, 123.6, 119.2, 119.0, 107.8, 107.7, 33.7. IR (KBr): 3062, 2955, 2924, 2853, 1715, 1648,

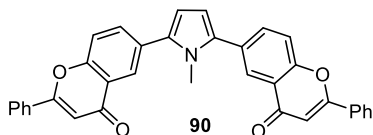
1617, 1450, 1429, 1388, 773, 691 cm^{-1} . MS: $m/z = 599.42$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%], 600.42, 470.33, 425.33. Számított: $\text{C}_{40}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 80.25; H, 4.38; N, 4.68. Mért: C, 80.23; H, 4.42; N, 4.65.

7,7'-(1-Metil-1H-pirrol-2,5-diil)bisz(2-fenil-4H-kromén-4-on) (85)



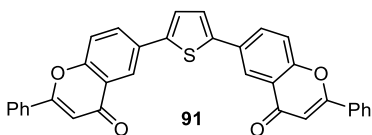
7-Bróm-flavonból (78) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%; 95 mg (55%) sárga szilárd anyagot kaptunk a megfelelő reakció biszkapcsolt terméként; eluens: toluol–etil-acetát = 2:1; op. 266–269 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.29$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2x5-H), 7.96 (m, 4H, 2x 2',6'-H), 7.68 (s, 2H, 2x8-H), 7.59–7.54 (m, 8H, 2x6-H, 2x3',4',5'-H), 6.86 (s, 2H, 2x3-H), 6.57 (s, 2H, pirrol 3-H, 4-H), 3.82 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.0$ (2xC-4), 163.5 (2xC-2), 156.4 (2xC-8a), 138.3 (2xC-7), 137.1 (pirrol C-2, C-5), 131.7 (2xC-1'), 131.7 (2xC-4'), 129.1 (2xC-3',5'), 126.3 (2xC-2',6'), 126.0 (2xC-6), 125.4 (2xC-5), 122.4 (2xC-4a), 116.8 (2xC-8), 111.5 (pirrol C-3, C-4) 107.8 (2xC-3), 35.2 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3059, 2955, 2928, 1958, 1644, 1575, 1493, 1450, 1419, 1371, 1298, 1249, 1189, 1041, 1026, 909, 868, 770 cm^{-1} . MS: $m/z = 522.42$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%], 523.42, 385.42, 319.42. Számított: $\text{C}_{35}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 80.60; H, 4.45; N, 2.69. Mért: C, 80.54; H, 4.41; N, 2.67.

6,6'-(1-Metil-1H-pirrol-2,5-diil)bisz(2-fenil-4H-kromén-4-on) (90)



6-Bróm-flavonból (86) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%; 70 mg (40%) sárga szilárd anyagot kaptunk a megfelelő reakció bisztermékeként; eluens: toluol–etil-acetát = 4:1; op. 248–252 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.29$ (s, 2H, 2x5-H), 7.93 (m, 4H, 2x2',6'-H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2x7-H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2x8-H), 7.54 (s, 6H, 2x3',4',5'-H), 6.85 (s, 2H, 2x3-H), 6.44 (s, 2H, pirrol 3-H, 4-H), 3.71 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.1$ (2xC-4), 163.3 (2xC-2), 155.2 (2xC-8a), 135.9 (pirrol C-2, C-5), 134.0 (2xC-7), 131.8 (2xC-1'), 131.6 (2xC-4'), 130.6 (2xC-6), 129.0 (2xC-3',5'), 126.3 (2xC-2',6'), 124.5 (2xC-5), 124.0 (2xC-4a), 118.4 (2xC-8), 110.1 (pirrol C-3, C-4), 107.6 (2xC-3), 34.6 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3062, 3955, 1646, 1615, 1569, 1495, 1474, 1451, 1354, 1139, 1023, 909, 773, 688 cm^{-1} . MS: $m/z = 544.42$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 522.42 [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%], 523.42, 487.58, 399.42. Számított: $\text{C}_{35}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 80.60; H, 4.45; N, 2.69. Mért: C, 80.56; H, 4.38; N, 2.66.

6,6'-(Tiofén-2,5-diil)bisz(2-fenil-4H-kromén-4-on) (91)



6-Brómflavonból (86) kiindulva (200 mg, 0.66 mmol), konverzió: 100%; 58 mg (33%) sárga szilárd anyagot kaptunk a megfelelő reakció biszkapcsolt terméként; eluens: toluol–etil-acetát = 4:1; op. 238–242 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.42$ (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, 2x5-H), 7.96–7.91 (m, 6H, 2x7-H, 2x2',6'-H'), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2x8-H), 7.54 (m, 6H, 2x3',4',5'-H), 7.42 (s, 2H, tiofén 3,4-H), 6.84 (s, 2H, 2x3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.1$ (2xC-4), 163.4 (2xC-2),

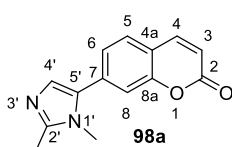
155.5 (2xC-8a), 142.5 (tiofén, 2xC-2), 131.7 (2xC-4'), 131.6 (2xC-1'), 131.4 (2xC-6), 131.0 (2xC-7), 129.1 (2xC-3',5'), 126.3 (2xC-2',6'), 125.2 (2xC-5), 124.2 (2xC-4a), 121.7 (tiofén, C-3, C-4), 118.9 (C-8), 107.5 (2xC-3) ppm IR (KBr): 3061, 2955, 2923, 2852, 1637, 1614, 1568, 1541, 1495, 1476, 1452, 1434, 1357, 1298, 1142, 1043, 1026, 908, 800, 773, 751, 685 cm⁻¹. MS: *m/z* = 525.33 [M+H⁺, 100%.], 526.33, 457.58, 413.50. Számított: C₃₄H₂₀O₄S: C, 77.85; H, 3.84; S, 6.11. Mért: C, 77.88; H, 3.87; S, 6.09.

7.4 Általános eljárás öttagú heterociklusokkal szubsztituált kumarin (98), kromon (99) és auron származékok (100) előállítására

Egy kisméretű keverőmaggal ellátott 10 ml-es Pyrex® mikrohullámú reakcióedénybe bemértük a 7-brómokumarint (95, 112.5 mg, 0.50 mmol, 1.0 ekv.) vagy a 7-brómokromont (96, 112.5 mg, 0.50 mmol, 1.0 ekv) vagy a 6-brómauront (97, 150.5 mg, 0.50 mmol, 1.0 ekv.) és K₂CO₃-ot (104 mg, 0.75 mmol, 1.5 ekv.), Pd(OAc)₂-ot (5 mól%, 5.6 mg, 0.025 mmol), valamint pivalinsavat (30 mól%, 15 mg, 0.15 mmol) és ekkor adtuk hozzá a megfelelő szilárd halmazállapotú heterociklust (0.6 mmol, 1.2 ekv.). Ezután vízmentes DMF-et (1 ml) adtunk hozzá és nitrogént buborékkoltattunk át a reakcióelegyet. Ekkor mértük be a heterociklust (0.6 mmol, 1.2 ekv.) ha folyadék halmazállapotú volt. A reakcióedényt nitrogénnel öblítettük át, majd lezártuk egy PEEK kupakkal, majd a mikrohullámú reaktorba helyeztük és egy órán keresztül 120 °C-on kevertettük. A reakcióelegyet ezután sűrített levegővel szobahőmérsékletűre hűtöttük, DKM-nal hígítottuk (25 ml) és szilikagélre pároltuk. A nyerstermékek oszlopkromatográfiás tisztításával nyertük a megfelelő kívánt termékeket.

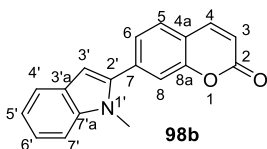
A szükséges 98,¹⁵⁶ 99^{124a} és 100¹⁵⁷ kiindulási anyagokat irodalmi módszerek alapján állítottuk elő, azok tulajdonságai megegyeztek az irodalomban közöltekkel.

7-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2H-kromén-2-on (98a)



7-Brómokumarinból (95) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 100%; 50 mg (41%) sárga szilárd anyagot kaptunk, eluens: etil-acetát-metanol = 10:1; op. 133-140 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 4-H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.34-7.2 (m, 2H, 6-H, 8-H), 7.09 (s, 1H, 4'-H), 6.43 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 3-H), 3.62 (s, 3H, *N*-Me), 2.48 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 160.5 (C-2), 154.2 (C-8a), 147.5 (C-2'), 142.9 (C-4), 134.1 (C-7), 131.9 (C-5'), 128.2 (C-5), 127.4 (C-4'), 124.1 (C-6), 117.8 (C-4a), 116.4 (C-3), 115.4 (C-8) 31.7 (C-*N*-Me), 13.6 (C-Me). IR (KBr): 3422, 2962, 2922, 2852, 1732, 1619, 1541, 1481, 1432, 1402, 1141, 838 cm⁻¹. MS: *m/z* = 240.1 (100%), 212.1, 198.0, 186.0, 170.1, 158.0, 143.0, 115.0, 101.0, 89.0. Számított: C₁₄H₁₂N₂O₂: C, 69.99; H, 5.03; N, 11.66. Mért: C, 69.95; H, 4.99; N, 11.70.

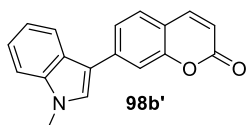
7-(1-Metil-1H-indol-2-il)-2H-kromén-2-on (98b)



7-Brómokumarinból (95) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 89%; 21 mg (15%) sötétsárga szilárd anyagot kaptunk, eluens: hexán-etil-acetát = 4:1, graduálisan 1:1-re erősítve; op. 167-170 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 4-H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 4'-

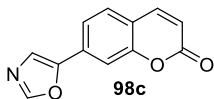
H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 7'-H), 7.45 (m, 2H, 6-H, 8-H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 6'-H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, 5'-H), 6.67 (s, 1H, 3'-H), 6.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 3-H), 3.79 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.6$ (C-2), 154.0 (C-8a), 143.0 (C-4), 139.4 (C-7'a), 139.0 (C-2'), 136.4 (C-7), 127.9 (C-6), 127.7 (C-3'a), 125.1 (C-5), 122.6 (C-6'), 120.8 (C-5'), 120.3 (C-4'), 118.0 (C-4a), 116.7 (C-8), 116.5 (C-3), 109.8 (C-7'), 103.4 (C-3'), 31.5 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3079, 3057, 2923, 2852, 1729, 1613, 1465, 1135, 1103, 953, 853, 790, 736 cm^{-1} . MS: $m/z = 275.1, 260.1, 246.1, 217.1, 204.0, 191.1, 176.0, 151.0, 123.6, 108.6$. Számított: $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 78.53; H, 4.76; N, 5.09. Mért: C, 78.51; H, 4.73; N, 5.11.

7-(1-Metil-1H-indol-3-il)-2H-kromén-2-on (98b')



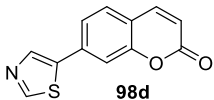
7-Brómkumarinból (95) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 89%; 32 mg (23%) sárga szilárd anyagot kaptunk az előző reakció másik termékeként; eluens: hexán–etil-acetát = 4:1, graduálisan 1:1-re erősítve; op. 87-92 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 4'-H), 7.71 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 4-H), 7.63 (s, 1H, 8-H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.42-7.37 (m, 2H, 2'-H, 7'-H), 7.35-7.30 (m, 1H, 6'-H), 7.29-7.26 (m, 1H, 5'-H), 6.36 (d, $J = 9.4$ Hz, 3-H), 3.88 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.2$ (C-2), 154.9 (C-8a), 143.3 (C-4), 140.2 (C-7'a), 137.8 (C-7), 128.0 (C-6), 127.8 (C-2'), 125.8 (C-3'a), 123.1 (C-5), 122.6 (C-5'), 120.8 (C-6'), 119.7 (C-4'), 116.4 (C-4a), 115.1 (C-3'), 115.0 (C-8), 114.2 (C-3), 109.9 (C-7'), 33.1 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3054, 2924, 2853, 1732, 1612, 1538, 1468, 1416, 1370, 1226, 1131, 1102, 1086, 743 cm^{-1} . MS: $m/z = 275.0, 246.1, 217.1, 191.0, 176.0, 151.0, 123.5, 108.6$. Számított: $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 78.53; H, 4.76; N, 5.09. Mért: 78.56; H, 4.81; N, 5.04.

7-(Oxazol-5-il)-2H-kromén-2-on (98c)



7-Brómkumarinból (95) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 99%; 18 mg (17%) halványsárga szilárd anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 212-218 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.00$ (s, 1H, 2'-H), 7.71 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 4-H), 7.61-7.54 (m, 3H, 5-H, 6-H, 8-H), 7.51 (s, 1H, 4'-H), 6.45 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.3$ (C-2), 154.5 (C-8a), 151.4 (C-2'), 149.9 (C-5'), 142.7 (C-4), 130.8 (C-7), 128.5 (C-6), 123.8 (C-4'), 120.3 (C-5), 118.8 (C-4a), 116.9 (C-8), 112.2 (C-3). IR (KBr): 3155, 3109, 3065, 3049, 2957, 2922, 2852, 1671, 1628, 1433, 1362, 1328, 1102, 1016, 955, 869, 839 cm^{-1} . MS: $m/z = 213.0$ [M^+ , 100%], 185.0, 173.0, 157.0, 145.0, 130.0, 117.0, 102.0, 89.0. Számított: $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_3$: C, 67.61; H, 3.31; N, 6.57. Mért: C, 67.56; H, 3.28; N, 6.62.

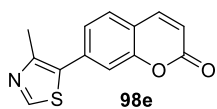
7-(Tiazol-5-il)-2H-kromén-2-on (98d)



7-Brómkumarinból (95) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 80%; 27 mg (23%) halványsárga szilárd anyagot nyertünk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 169-174 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.85$ (s, 1H, 2'-H), 8.20 (s, 1H, 4'-H), 7.72 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 4-H), 7.56-7.49 (m, 3H, 5-H, 6-H, 8-H), 6.45 (d, $J =$

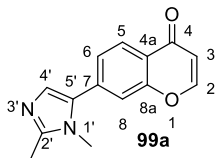
9.5 Hz, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 160.2 (C-2), 154.4 (C-8a), 153.4 (C-2'), 142.7 (C-4), 141.6 (C-5'), 140.5 (C-4'), 134.7 (C-7), 128.6 (C-6), 122.8 (C-5), 118.6 (C-4a), 116.9 (C-8), 114.7 (C-3). IR (KBr): 3079, 3056, 2956, 2923, 2853, 1912, 1723, 1618, 1599, 1451, 1392, 1179, 1105, 947, 851 cm^{-1} . MS: m/z = 229.0 [M^+ , 100%], 201.0, 173.9, 157.0, 145.0, 130.0, 112.9, 102.0, 87.0 Számított: $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$: C, 62.87; H, 3.08; N, 6.11; S, 13.98. Mért: C, 62.82; H, 3.05; N, 6.14; S, 13.91.

7-(4-Metiltiazol-5-il)-2H-kromén-2-on (98e)



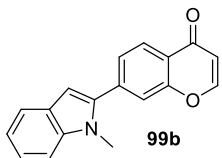
7-Brómkumarinból (95) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 97%; 49 mg (40%) sárga szilárd anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1; op. 189-191 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.76 (s, 1H, 2'-H), 7.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 4-H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 7.43 (s, 1H, 8-H), 7.38 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, 6-H), 6.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 3-H), 2.60 (s, 3H, Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.3 (C-2), 154.0 (C-8a), 151.3 (C-2'), 149.8 (C-4'), 142.8 (C-4), 135.8 (C-7), 130.2 (C-5'), 128.1 (C-6), 125.2 (C-5), 118.0 (C-4a), 116.9 (C-8), 116.9 (C-3), 16.4 (C-Me). IR (KBr): 3421, 3085, 3064, 2989, 2956, 2920, 1729, 1617, 1416, 1398, 1140, 1104, 932, 844 cm^{-1} . MS: m/z = 243.0 (100%), 227.9, 215.0, 202.0, 188.0, 174.0, 155.0, 144.0, 115.0. Számított: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: C, 64.18; H, 3.73; N, 5.76; S, 13.18. Mért: C, 64.15; H, 3.69; N, 5.79; S, 13.22.

7-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-4H-kromén-4-on (99a)



7-Brómkromonból (96) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 95%; 54 mg (45%) narancssárga krisályokat nyertünk; eluens: etil-acetát–metanol = 10:1; op. 178-181 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ = 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 2-H), 7.44 (d, J = 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.41 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, 8H), 7.12 (s, 1H, 4'-H), 6.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 3-H), 3.63 (s, 3H, *N*-Me), 2.48 (s, 3H, Me). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 176.9 (C-4), 156.5 (C-8a), 155.3 (C-2), 147.6 (C-2'), 136.0 (C-7), 131.6 (C-5'), 127.7 (C-4'), 126.2 (C-6), 124.8 (C-5), 123.4 (C-4a), 116.5 (C-8), 113.1 (C-3), 31.6 (C-*N*-Me), 13.6 (C-Me). IR (KBr): 3390, 3241, 3076, 3052, 2955, 2923, 2853, 1664, 1646, 1624, 1427, 1345, 1306, 1182, 847, 816 cm^{-1} . MS: m/z = 240.1 (100%), 225.1, 212.0, 198.0, 186.0, 171.0, 155.9, 143.0, 129.0, 116.0, 106.0. Számított: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.99; H, 5.03; N, 11.66. Mért: C, 69.97; H, 5.05; N, 11.68.

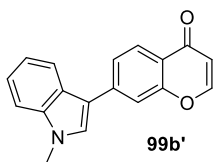
7-(1-Metil-1H-indol-2-il)-4H-kromén-4-on (99b)



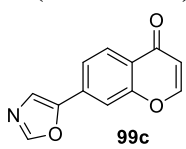
7-Brómkromonból (96) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol) konverzió: 95%; 44 mg (32%) sárga szilárd anyagot nyertünk; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1, graduális 1:1-re erősítve; op. 167-169 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 2-H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H, 8-H), 7.55 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 7'-H), 7.32-7.27 (m, 1H, 6'-H), 7.19-7.15 (m, 1H, 5'-H), 6.70 (s, 1H, 3'-H), 6.36 (d, J = 6.0 Hz, 3-H), 3.79 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 177.1 (C-4), 156.4 (C-8a), 155.3 (C-2) 139.2 (C-7'a), 139.0 (C-

2'), 138.4 (C-7), 127.7 (C-3'a), 126.0 (C-5, C-6), 123.8 (C-4a), 122.7 (C-6'), 120.9 (C-5'), 120.3 (C-4'), 118.0 (C-8), 113.2 (C-3), 109.8 (C-7'), 103.7 (C-3'), 31.5 (C-N-Me). IR (KBr): 3085, 3062, 3047, 2923, 2853, 1649, 1620, 1598, 1556, 1466, 1424, 1342, 1298, 832, 731 cm⁻¹. MS: *m/z* = 275.1 [M⁺, 100%], 257.1, 246.1, 233.0, 217.1, 204.1, 191.0, 176.1, 163.0, 151.0, 130.0, 108.6. Számított: C₁₈H₁₃NO₂: C, 78.53; H, 4.76; N, 5.09. Mért: C, 78.47; H, 4.71; N, 5.12.

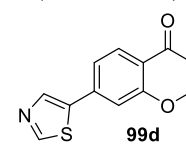
7-(1-Metil-1*H*-indol-3-il)-4*H*-kromén-4-on (99b')

 7-Brómkromonból (96) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 95%; 41 mg (30%) vörös szilárd anyagot kaptunk az előző reakció másik termékeként; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1, graduálisan 1:1-re erősítve; op. 129-133 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, 2-H), 7.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.68 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 7.40 (m, 2H, 2'-H, 7'-H), 7.33 (dt, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, 6'-H), 7.29-7.24 (m, 1H, 5'-H), 3.87 (s, 3H, N-Me). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 177.5 (C-4), 157.2 (C-8a), 155.1 (C-2), 142.0 (C-7), 137.7 (C-7'a), 128.2 (C-2'), 126.0 (C-5), 125.6 (C-3'a), 124.2 (C-6), 122.6 (C-5'), 122.1 (C-4a), 120.8 (C-6'), 119.7 (C-4'), 114.7 (C-3'), 114.7 (C-8), 113.0 (C-3), 109.9 (C-7'), 33.1 (C-N-Me). IR (KBr): 2954, 2923, 2853, 1747, 1648, 1521, 1541, 1466, 1430, 1339, 1260, 1228, 749 cm⁻¹. MS: *m/z* = 275.1 [M⁺, 100%], 260.1, 247.1, 232.1, 218.0, 192.0, 174.1, 164.0, 151.1, 137.2, 123.5. Számított: C₁₈H₁₃NO₂: C, 78.53; H, 4.76; N, 5.09. Mért: C, 78.43; H, 4.69; N, 5.08.

7-(Oxazol-5-il)-4*H*-kromén-4-on (99c)

 7-Brómkromonból (96) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 94%; 8 mg (8%) sárga szilárd anyagot kaptunk; eluens: hexán–acetón = 2:1; op. 186-187 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 8.02 (s, 1H, 2'-H), 7.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, 2-H), 7.74 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, 8-H), 7.68 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 1H, 6-H), 7.56 (s, 1H, 4'-H), 6.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, 3-H). ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.8 (C-4), 156.8 (C-8a), 155.4 (C-2), 151.5 (C-2'), 149.8 (C-5'), 132.7 (C-7), 126.9 (C-5), 124.5 (C-4a), 124.4 (C-4'), 121.2 (C-6), 113.4 (C-8), 113.4 (C-3). IR (KBr): 3155, 3108, 3065, 3049, 2957, 2922, 2852, 1671, 1628, 1433, 1362, 1102, 869, 839 cm⁻¹. MS: *m/z* = 213.0 [M⁺, 100%], 185.0, 172.9, 158.0, 145.0, 130.0, 119.0, 102.0. Számított: C₁₂H₇NO₃: C, 67.61; H, 3.31; N, 6.57. Mért: C, 67.54; H, 3.33; N, 6.51.

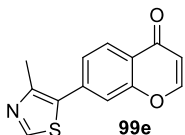
7-(Tiazol-5-il)-4*H*-kromén-4-on (99d)

 7-Brómkromonból (96) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 68%; 59 mg (51 %) halványsárga szilárd anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 202-205 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.87 (s, 1H, 2'-H), 8.27-8.22 (m, 2H, 5-H, 4'-H), 7.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, 2-H), 7.65 (s, 1H, 8-H), 7.62 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, 6-H), 6.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, 3-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 176.9 (C-4), 156.8 (C-8a), 155.4 (C-2), 153.7 (C-2'), 140.9 (C-4'), 137.3 (C-5'), 136.6 (C-7), 126.9 (C-C-5), 124.3 (C-4a), 123.9 (C-6), 115.9 (C-8), 113.3

(C-3). IR (KBr): 3080, 3044, 2956, 2923, 2853, 1643, 1619, 1598, 1551, 1432, 1348, 1315, 1271, 1242, 988, 872, 858 cm^{-1} .

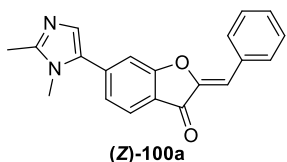
MS: m/z = 229.0 [M^+ , 100%], 211.9, 201.9, 185.0, 174.0, 157.0, 148.0, 132.0, 120.0, 102.0. Számított: $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$: C, 62.87; H, 3.08; N, 6.11; S, 13.98. Mért: C, 62.84; H, 3.10; N, 6.08; S, 14.01.

7-(4-Metiltiazol-5-il)-4H-kromén-4-on (99e)



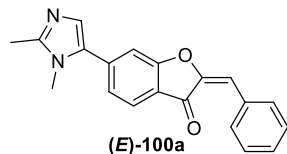
7-Brómkromonból (**96**) kiindulva (112.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 91%; 29 mg (24%) fehér szilárd anyagot kaptunk; eluens: hexán-aceton = 2:1; op. 170-172 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ = 8.78 (s, 1H, 2'-H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 2-H), 7.54 (s, 1H, 8-H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 6-H), 6.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 3-H), 2.62 (s, 3H, Me). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 176.9 (C-4), 156.4 (C-8a), 155.4 (C-2), 151.5 (C-2'), 150.1 (C-4'), 137.9 (C-7), 130.0 (C-5'), 126.4 (C-5), 126.2 (C-6), 123.9 (C-4a), 118.3 (C-8), 113.3 (C-3), 16.4 (C-Me). IR (KBr): 3446, 3054, 3006, 2923, 2853, 1677, 1624, 1426, 1350, 982, 830 cm^{-1} . MS: m/z = 243.0 [M^+ , 100%], 226.0, 216.0, 187.0, 172.0, 161.0, 146.0, 134.0, 115.0. Számított: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: C, 64.18; H, 3.73; N, 5.76; S, 13.18. Mért: C, 64.20; H, 3.77; N, 5.71; S, 13.20.

(Z)-2-Benzilidén-6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)benzofurán-3(2H)-on (Z-100a)



6-Brómauronból (**97**) kiindulva (150.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 100%; 45 mg (41%) narancssárga szilárd anyagot nyertünk a reakció főtermékeként; eluens: etil-acetát-metanol = 10:1; op. 125-128 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ = 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.75 (s, 1H, 7-H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.51-7.39 (m, 4H, 4-H, 3',4',5'-H), 7.01 (s, 1H, 4''-H), 6.94 (s, 1H, benzilidén-H), 3.54 (s, 3H, N-Me), 2.48 (s, 3H, Me). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 184.3 (C-3), 165.4 (C-7a), 147.0 (C-2), 146.3 (C-2''), 137.5 (C-4), 132.1 (C-5''), 131.9 (C-1'), 131.6 (C-3',5'), 130.1 (C-4'), 128.9 (C-2',6'), 126.2 (C-6), 126.1 (C-4'), 123.9 (C-5), 122.0 (C-3a), 113.7 (C-7), 113.4 (C-benzilidén), 31.32 (C-N-Me), 13.6 (C-Me). IR (KBr): 3411, 3056, 3024, 2953, 2923, 2854, 1708, 1650, 1617, 1593, 1505, 1423, 1281, 1183, 1122 cm^{-1} . MS: m/z = 316.1, 274.1, 246.1, 214.1, 186.0, 157.2. Számított: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 75.93; H, 5.10; N, 8.86. Mért: C, 75.97; H, 5.12; N, 8.75.

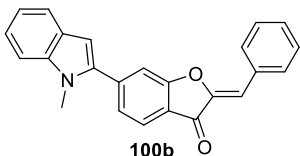
(E)-2-Benzilidén-6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)benzofurán-3(2H)-on (E-100a)



6-Brómauronból (**97**) kiindulva (150.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 100%; 10 mg (7%) barna szilárd anyagot nyertünk az előző reakció másik termékeként; eluens: etil-acetát-metanol = 10:1; op. 150-153 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ = 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H, C-7), 7.98-7.93 (m, 2H, 2',6'-H), 7.73 (dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 1H, 5-H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4-H), 7.61-7.52 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.08 (s, 1H, 4''-H), 6.87 (s, 1H, benzilidene-H), 3.61 (s, 3H, N-Me), 2.50 (s, 3H, Me). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 177.95, 163.6, 155.7, 146.5, 134.2, 132.1, 131.8, 131.5, 129.1, 127.3, 126.3,

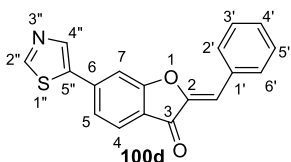
125.6, 124.7, 124.1, 118.97, 107.7, 31.7, 13.4. IR (KBr): 3422, 3057, 2923, 2852, 1645, 1619, 1451, 1355, 825, 772, 741 cm^{-1} . MS: m/z = 316.1, 301.1, 274.1, 248.0, 214.0, 186.1, 158.0, 117.0, 102.0. Számított: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 75.93; H, 5.10; N, 8.86. Mért: C, 75.91; H, 5.15; N, 8.83.

(Z)-2-Benzilidén-6-(1-metil-1H-indol-2-il)benzofurán-3(2H)-on (100b)



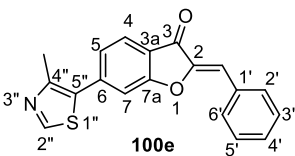
6-Bróm-auronból (**97**) kiindulva (150.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 56%; 46 mg (25%) narancssárga szilárd anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 10:1; op. 175-178 °C. A másik regioizomert tiszta formában nem izoláltuk. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.81 (dd, J = 8.5 Hz, 1.9 Hz, 1H, 5-H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 4''-H), 7.51-7.41 (m, 4H, 4''-H, 3',4',5'-H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.27 (dt, J = 7.8 Hz, 0.9 Hz, 1H, 6''-H), 7.19-7.13 (m, 1H, 5''-H), 6.95 (s, 1H, benzylidene-H), 6.59 (s, 1H, 3''-H), 3.75 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 184.4 (C-3), 165.6 (C-7a), 147.1 (C-2), 139.6 (C-7'a), 138.4 (C-2'), 138.0 (C-4), 132.1 (C-1'), 131.6 (C-3',5'), 130.1 (C-4'), 128.9 (C-2',6'), 128.5 (C-6), 127.8 (C-3'a), 124.8 (C-5), 122.1 (C-6'), 121.9 (C-3a), 120.6 (C-5'), 120.1 (C-4'), 113.7 (C-7), 113.2 (C-benzylidene), 109.7 (C-7'), 102.3 (C-3'), 31.2 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3403, 3045, 2923, 2853, 1708, 1645, 1614, 1592, 1473, 1431, 1295, 1267, 1200, 1161, 1116, 752 cm^{-1} . MS: m/z = 351.1 [100%, M^+], 335.0, 322.1, 278.0, 249.1, 192.1, 175.0, 154.1. Számított: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 82.03; H, 4.88; N, 3.99. Mért: C, 82.07; H, 4.96; N, 3.96.

(Z)-2-Benzilidén-6-(tiazol-5-il)benzofurán-3(2H)-on (100d)



6-Brómauronból (**97**) kiindulva (150.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 89%; 56 mg (37%) sárga szilárd anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1; op. 195-196 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ = 8.79 (s, 1H, 2''-H), 8.08 (s, 1H, 4'-H), 7.98 (s, 1H, 7-H), 7.92 (m, 2H, 2',6'-H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.46 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4-H), 6.94 (s, 1H, benzilidén-H). ^1H NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 184.1 (C-3), 165.7 (C-7a), 152.5 (C-2''), 146.9 (C-2), 140.9 (C-4''), 139.4 (C-5''), 135.4 (C-4), 131.9 (C-1'), 131.7 (C-3',5'), 130.2 (C-4'), 128.9 (C-2',6'), 126.9 (C-6), 122.7 (C-5), 122.3 (C-3a), 114.1 (C-7), 113.7 (C-benzilidén). IR (KBr): 3112, 3086, 3029, 2956, 2923, 2853, 1708, 1649, 1616, 1590, 1527, 1470, 1455, 1393, 1297, 1277, 1209, 1241, 1126 cm^{-1} . MS: m/z = 304.0 [M^+ , 100%], 277.0, 264.0, 245.0, 221.0, 203.0, 189.0, 175.0, 152.5, 138.5, 120.0, 102.0, 89.0. Számított: $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C, 70.80; H, 3.63; N, 4.59; S, 10.50. Mért: C, 70.84; H, 3.69; N, 4.54; S, 10.48.

(Z)-2-Benzilidén-6-(4-metiltiazol-5-il)benzofurán-3(2H)-on (100e)



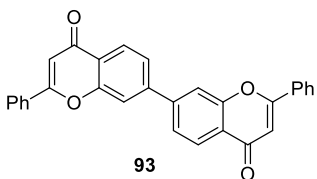
6-Bróm-auronból (**97**) kiindulva (150.5 mg, 0.50 mmol), konverzió: 99%; 65 mg (41%) narancssárga szilárd anyagot kaptunk; eluens: hexán-aceton = 3:1; op. 145-149 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.71 (s, 1H, 2''-H), 7.92 (m, 2H, 2',6'-H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 7-

H), 7.71 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1.9 Hz, 1H, 5-H), 7.45 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4-H), 6.93 (s, 1H, benzilidén-H), 2.54 (s, 3H, Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 184.0$ (C-3), 165.3 (C-7a), 150.6 (C-2''), 149.0 (C-4''), 146.9 (C-2), 137.7 (C-4), 131.9 (C-5''), 131.6 (C-3',5'), 130.2 (C-1'), 130.1 (C-4'), 128.9 (C-2',6'), 127.5 (C-6), 125.0 (C-5), 122.0 (C-3a), 113.8 (C-7), 113.3 (C-benzilidén), 16.0 (C-Me). IR (KBr): 3421, 3062, 3030, 2955, 2921, 2851, 1713, 1647, 1615, 1476, 1409, 1162, 1119 cm^{-1} . MS: $m/z = 318.0$ (100%), 319.0 [M^+], 291.0., 276.0, 259.0, 217.0, 202.0, 176.0, 134.0. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: C, 71.45; H, 4.10; N, 4.39; S, 10.04. Mért: C, 71.47; H, 4.16; N, 4.34; S, 10.05.

7.5 Általános eljárás szimmetrikus biflavonok szintézisére

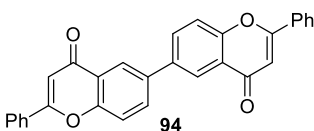
Egy keverőmaggal ellátott 10 ml-es Pyrex® mikrohullámú reakcióedénybe bemértük a megfelelő brómflavont (1.0 ekv., 0.33 mmol, 100 mg), K_2CO_3 -ot (1.5 ekv., 0.495 mmol, 69 mg), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ot (5 mól%, 0.0165 mmol, 3.7 mg) és pivalinsavat (30 mól%, 0.1 mmol, 10 mg) és DMF-ot (1 ml) adtunk hozzá. Az edényt átöblítettük nitrogénnel és lezártuk egy PEEK kupakkal. A lezárt reakcióedényt behelyeztük a mikrohullámú reaktorba és 1 órán át 120°C -on kevertettük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, meghígítottuk DKM-nal (25 ml), majd szilikagélre pároltuk. A nyerstermékek oszlopkromatográfiás tisztításával (eluens: hexán–etil-acetát = 1:1, graduálisan 1:2-re erősítettük) nyertük a megfelelő termékeket.

7,7''-Biflavon (93)



7-Brómflavonból (**78**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 93%; 36 mg (49%) krémszínű szilárd anyagot nyertünk; op. $339\text{--}343^\circ\text{C}$ [irodalmi op. 346°C].¹¹⁹ A spektrális adatok megfelelnek az irodalomban közölt értékeknek. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.36$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2x5-H), 8.01-7.95 (m, 4H, 2x2',6'-H), 7.91 (s, 2H, 2x8-H), 7.76 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 2H, 2x6-H), 7.60-7.55 (m, 6H, 2x3',4',5'-H), 6.89 (s, 2H, 2x3-H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.0$ (2xC-4), 163.8 (2xC-2), 156.6 (2xC-8a), 144.7 (2xC-7), 131.8 (2xC-4'), 131.6 (2xC-1'), 129.1 (2xC-3',5'), 126.7 (2xC-6), 126.3 (2xC-2',6'), 124.3 (2xC-5), 123.7 (2xC-4a), 116.8 (2xC-8), 107.9 (2xC-3). IR (KBr): 3064, 2955, 2923, 2853, 1722, 1644, 1625, 1607, 1449, 1411, 1370, 1046, 1018, 908, 775 cm^{-1} . MS: $m/z = 443.25$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%] 415.17, 401.17, 341.17, 313.17, 297.08, 285.08, 239.00, 194.94, 164.92.

6,6''-Biflavon (94)



6-Brómflavonból (**86**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 79%; 28 mg (38%) krémszínű szilárd anyagot kaptunk, op. $293\text{--}297^\circ\text{C}$ [irodalmi op. $312\text{--}313^\circ\text{C}$].¹¹⁹ A spektrális adatok megfelelnek az irodalomban közölt értékekkel.

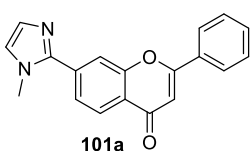
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.49$ (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, 2x5-H), 8.06 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 2H, 2x7-H), 7.95 (m, 4H, 2x2',6'-H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2x8-

H), 7.58-7.52 (m, 6H, 2x3',4',5'-H), 6.87 (s, 2H, 2x3-H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 178.2 (2xC-4), 163.5 (2xC-2), 155.9 (2xC-8a), 136.4 (2xC-6), 132.3 (2xC-7), 131.7 (2xC-4'), 131.6 (2xC-1'), 129.1 (2xC-3',5'), 126.3 (2xC-2',6'), 124.1 (2xC-4a), 123.6 (2xC-5), 119.0 (2xC-8), 107.6 (2xC-3). IR (KBr): 3062, 2922, 2850, 1715, 1648, 1613, 1450, 1419, 1356, 909, 847, 775 cm⁻¹. MS: *m/z* = 443.25 [M+H⁺, 100%], 425.25, 401.17, 373.17, 341.17, 297.08, 269.17, 241.17, 195.00, 164.92, 129.00.

7.6 Általános eljárás (1,3-azol-2-il)-*O*-heterociklusok szintézisére

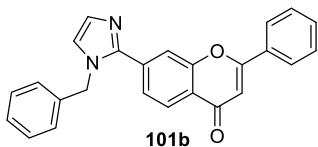
Egy keverőmaggal ellátott 10 ml-es Pyrex® mikrohullámú reakcióedénybe levegőn bemértük a megfelelő bróm távozó csoportot tartalmazó *O*-heterociklust (100 mg, 1.0 ekv.), Pd(OAc)₂-ot (5 mól%) és réz(I)-jodidot (1,0 ekv.). Ezután hozzáadtuk az oldószer absz. DMF-ot (1 ml) és a megfelelő 1,3-azolt (2,0 ekv.). Az edényt nitrogénnel öblítettük át és lezártuk egy PEEK kupakkal. A reakcióelegyet 5 percig szobahőmérsékleten kevertettük majd a kapott zöld színű heterogén elegyet behelyeztük a mikrohullámú reaktorba és 1 órán át (oxazol (18e) esetében 1,5 óra) 140 °C-on kevertettük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, meghígítottuk etil-acetáttal (15 ml), mostuk telített ammónium-klorid oldattal (2x15 ml) és híg (kb. 10%-os) nátrium-tioszulfát oldattal. Az egyesített vizes fázisokat extraháltuk etil-acetáttal (2x10 ml), majd az egyesített szerves fázisokat újra mostuk telített ammónium-klorid oldattal (1x10 ml) és telített sóoldattal (1x10ml). Ha az extrakció során csapadékképződést tapasztaltunk, víz hozzáadásával segítettük elő az inhomogén rendszer megbontását. A szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, majd szilikagélre pároltuk. A nyerstermékek oszlopkromatográfiás tisztításával nyertük a megfelelő termékeket.

2-Fenil-7-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4*H*-kromén-4-on (101a)



7-Brómflavonból (78) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100%; 88 mg (88%) halványsárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát–metanol = 10:1; op. 206-207 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.96-7.91 (m, 3H, 8-H, 2',6'-H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.57-7.52 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.20 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, 5''-H), 7.06 (s, 1H, 4''-H), 6.86 (s, 1H, 3-H), 3.89 (s, 3H, *N*-Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.0 (C-4), 163.7 (C-2), 156.2 (C-8a), 145.7 (C-2''), 135.9 (C-7), 131.7 (C-4'), 131.6 (C-1'), 129.3 (C-4''), 129.1 (C-3',5'), 126.3 (C-2',6'), 126.0 (C-5), 124.9 (C-6), 123.7 (C-5''), 123.5 (C-4a), 117.9 (C-8), 107.8 (C-3), 34.9 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3432, 3095, 2923, 2853, 1650, 1627, 1607, 1476, 1450, 1421, 1376, 1281, 1148, 837, 771 cm⁻¹. MS: *m/z* = 302.1 [M⁺], 301.1 [100%], 273.1, 219.1. Számított: C₁₉H₁₄N₂O₂: C, 75.48; H, 4.67; N, 9.27. Mért: C, 75.51; H, 4.72; N, 9.30.

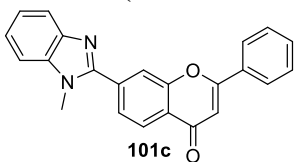
2-Fenil-7-(1-benzil-1*H*-imidazol-2-il)-4*H*-kromén-4-on (101b)



7-Brómflavonból (78) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100%; 48 mg (38%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát; op. 143-144 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz,

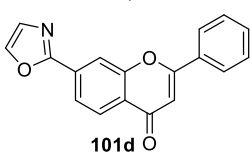
1H, 5-H), 7.91-7.86 (m, 2H, 2',6'-H), 7.85 (s, 1H, 8H), 7.59 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.56-7.47 (m, 4H, 3',4',5'-H, 4''-H), 7.39-7.32 (m, 2H, 3''',5'''-H), 7.27 (s, 1H, 5''-H), 7.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2''',6'''-H), 7.08 (s, 1H, 4''-H), 6.82 (s, 1H, 3-H), 5.33 (s, 2H, CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.9$ (C-4), 163.6 (C-2), 156.1 (C-8a), 146.1 (C-2''), 136.3 (C-2'''), 135.8 (C-7), 131.7 (C-4'), 131.5 (C-1'), 129.7 (C-4''), 129.2 (C-3''',5'''), 129.1 (C-3',5'), 128.2 (C-4'''), 126.6 (C-2''',6'''), 126.3 (C-2',6'), 126.0 (C-5), 125.0 (C-6), 123.6 (C-4a), 122.8 (C-5''), 118.3 (C-8), 107.7 (C-3), 50.8 (CH₂). IR (KBr): 3433, 3061, 2925, 2853, 1636, 1623, 1560, 1449, 1408, 1374, 1286, 1133, 1022, 772 cm⁻¹. MS: $m/z = 379.25$ [M+H⁺, 100%]. Számított: C₂₅H₁₈N₂O₂: C, 79.35; H, 4.79; N, 7.40. Mért: C, 79.57; H, 4.76; N, 7.30.

2-Fenil-7-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4H-kromén-4-on (101c)



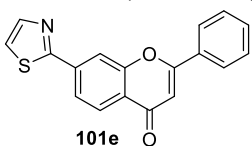
7-Bróm-flavonból (78) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100%; 76 mg (62%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát; op. 236-237 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.37$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-H), 8.09 (s, 1H, 8-H), 8.00-7.93 (m, 2H, 2',6'-H), 7.89-7.81 (m, 2H, 6-H, 4''-H), 7.60-7.53 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 7''-H), 7.41-7.32 (m, 2H, 5'',6''-H), 6.88 (s, 1H, 3-H), 3.98 (s, 3H, N-Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.8$ (C-4), 163.9 (C-2), 156.1 (C-8a), 150.9 (C-2''), 142.8 (C-3''a), 135.5 (C-7,7''a), 131.8 (C-4'), 131.4 (C-1'), 129.1 (C-3',5'), 126.3 (C-2',6'), 126.2 (C-5), 125.7 (C-6), 124.3 (C-4a), 123.6 (C-6''), 122.95 (C-5''), 120.2 (C-4''), 119.3 (C-8), 109.9 (C-7''), 107.9 (C-3), 32.0 (C-N-Me). IR (KBr): 3434, 3061, 1643, 1628, 1561, 1469, 1422, 1373, 1040, 1026, 743 cm⁻¹. MS: $m/z = 353.25$ [M+H⁺, 100%], 338.17, 295.42, 269.25, 251.08. Számított: C₂₃H₁₆N₂O₂: C, 78.39; H, 4.58; N, 7.95. Mért: C, 78.43; H, 4.61; N, 7.99.

2-Fenil-7-(oxazol-2-il)-4H-kromén-4-on (101d)



7-Brómflavonból (78) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), reakcióidő: 1,5 h; konverzió: 52%; 13 mg (14%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 176-179 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.32$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 8.27 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, 8-H), 8.09 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.97-7.93 (m, 2H, 2',6'-H), 7.82 (s, 1H, 5''-H), 7.58-7.54 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.35 (s, 1H, 4''-H), 6.87 (s, 1H, 3-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.8$ (C-4), 163.8 (C-2), 162.5 (C-2''), 156.3 (C-8a), 139.7 (C-5''), 132.1 (C-7), 131.8 (C-4'), 131.5 (C-1'), 129.2 (C-4''), 129.1 (C-3',5'), 126.6 (C-5), 126.3 (C-2',6'), 124.8 (C-4a), 122.9 (C-6), 115.9 (C-8), 107.8 (C-3). IR (KBr): 3431, 3104, 2924, 2853, 1658, 1626, 1451, 1429, 1374, 911, 728 cm⁻¹. MS: $m/z = 289.1$ [100%, M⁺], 261.1, 233.1, 206.1, 187.0, 159.0, 130.8, 103.0, 76.0. Számított: C₁₈H₁₁NO₃: C, 74.73; H, 3.83; N, 4.84. Mért: C, 74.77; H, 3.79; N, 4.86.

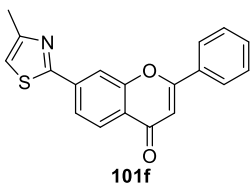
2-Fenil-7-(tiazol-2-il)-4H-kromén-4-on (101e)



7-Brómflavonból (78) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol); konverzió: 78%; 74 mg (73%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1; op. 188-189 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.24$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H),

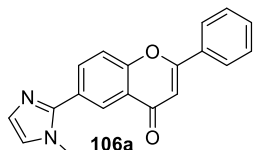
8.16 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.96-7.88 (m, 4H, 6, 2',6',5''-H), 7.55-7.49 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 4''-H), 6.81 (s, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.6$ (C-4), 165.8 (C-2''), 163.5 (C-2), 156.3 (C-8a), 144.3 (C-5''), 138.2 (C-7), 131.7 (C-4'), 131.3 (C-1'), 128.9 (C-3',5'), 126.4 (C-5), 126.1 (C-2',6'), 124.4 (C-4a), 123.2 (C-6), 120.5 (C-4''), 115.5 (C-8), 107.6 (C-3). IR (KBr): 3444, 3118, 3071, 2923, 1650, 1624, 1610, 1451, 1429, 1368, 862, 769. cm^{-1} . MS: $m/z = 305.0$ [100%, M^+], 277.0, 220.9, 203.0, 175.0, 146.9. Számított: $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C, 70.80; H, 3.63; N, 4.59; S, 10.50. Mért: C, 70.75; H, 3.64; N, 4.63; S, 10.52.

2-Fenil-7-(4-metiltiazol-2-il)-4H-kromén-4-on (101f)



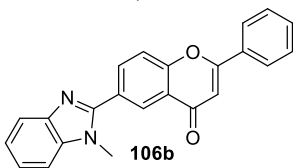
7-Brómflavonból (**78**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol); konverzió: 85%; 81 mg (76%) halványsárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1; op. 206-207 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.23$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 5-H), 8.15 (s, 1H, 8.15 (s, 1H, 8-H), 7.97-7.88 (m, 3H, 6-H, 2',6'-H), 7.58-7.48 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.00 (s, 1H, 5''-H), 6.82 (s, 1H, 3-H), 2.54 (s, 3H, 4''-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.7$ (C-4), 164.9 (C-2''), 163.6 (C-2), 156.3 (C-8a), 154.7 (C-4''), 138.5 (C-7), 131.6 (C-4'), 131.4 (C-1'), 129.0 (C-3',5'), 126.4 (C-5), 126.2 (C-2',6'), 124.3 (C-4a), 123.1 (C-6), 115.3 (C-8), 115.2 (C-5''), 107.6 (C-3), 17.2 (C-Me). IR (KBr): 3433, 3079, 2922, 1650, 1624, 1609, 1576, 1562, 1450, 1420, 1366, 1005, 856, 772, 675 cm^{-1} . MS: $m/z = 318.9$, 290.9, 206.9, 188.9, 145.5, 70.9. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: C, 71.45; H, 4.10; N, 4.39; S, 10.04. Mért: C, 71.41; H, 4.13; N, 4.42; S, 10.07.

2-Fenil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4H-kromén-4-on (106a)



6-Brómflavonból (**78**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100%; 52 mg (52%) narancssárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát–metanol = 10:1; op. 208-210 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.27$ (s, 1H, 5-H), 8.25-8.16 (m, 1H, 7-H), 7.97-7.90 (m, 2H, 2',6'-H), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 8-H), 7.58-7.48 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.18 (brs, 1H, 5''-H), 7.04 (brs, 1H, 4''-H), 6.85 (s, 1H, 3-H), 3.86 (s, 3H, N-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.8$ (C-4), 163.5 (C-2), 155.9 (C-8a), 134.7 (C-7), 131.7 (C-4'), 131.4 (C-1'), 129.0 (C-3',5',4''), 127.8 (C-6), 126.2 (C-5,3',5'), 123.9 (C-5''), 123.40 (C-4a), 118.9 (C-8), 107.5 (C-3), 34.9 (C-N-Me). IR (KBr): 3434, 3133, 3102, 3064, 3034, 2923, 2852, 1651, 1621, 1496, 1451, 1424, 1357, 1288, 1236, 1137, 1017 cm^{-1} . MS: $m/z = 303.17$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%], 279.17, 264.83, 236.92, 227.83, 219.08. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 75.48; H, 4.67; N, 9.27. Mért: C, 75.44; H, 4.63; N, 9.35.

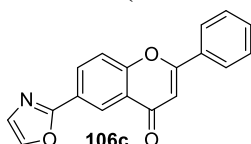
2-Fenil-6-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4H-kromén-4-on (106b)



7-Bróm-flavonból (**86**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), konverzió: 100%; 77 mg (66%) homokszínű kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát; op. 210-212 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.54$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.32 (dd, $J = 8.7$ Hz, 2.2 Hz, 1H, 7-H), 7.97-7.93 (m,

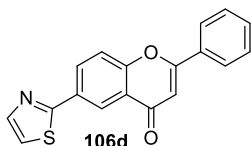
2H, 2',6'-H), 7.83 (dd, $J = 6.4$ Hz, 2.3 Hz, 4''-H), 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 8-H), 7.58-7.53 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.42 (dd, $J = 6.6$ Hz, 2.3 Hz, 1H, 7''-H), 7.38-7.29 (m, 2H, 5'',6''-H), 6.88 (s, 1H, 3-H), 3.96 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.7$ (C-4), 163.6 (C-2), 156.7 (C-8a), 151.8 (C-2''), 142.8 (C-3''a), 136.7 (C-7''a), 135.3 (C-7), 131.8 (C-4'), 131.4 (C-1'), 129.1 (C-3',5'), 127.4 (C-6), 126.3 (C-2',6'), 125.7 (C-5), 123.6 (C-4a), 123.1 (C-6''), 122.7 (C-5''), 119.9 (C-4''), 119.2 (C-8), 109.8 (C-7''), 107.7 (C-3), 31.9 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3441, 3073, 2924, 2853, 1643, 1622, 1569, 1451, 1428, 1354, 1141, 1023, 772, 741 cm^{-1} . MS: $m/z = 353.25$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%], 279.17, 241.17, 189.9. Számított: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 78.39; H, 4.58; N, 7.95. Mért: C, 78.37; H, 4.59; N, 7.92.

2-Fenil-6-(oxazol-2-il)-4H-kromén-4-on (106c)



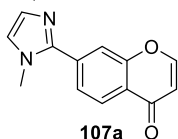
6-Brómflavonból (**86**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol), reakcióidő: 1,5 h; konverzió: 52%; 8 mg (8,3%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 261-263 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.88$ (s, 1H, 5-H), 8.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.99-7.91 (m, 2H, 2',6'-H), 7.78 (s, 1H, 5''-H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 8-H), 7.59-7.52 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.29 (s, 1H, 4''-H), 6.88 (s, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.8$ (C-4), 163.6 (C-2), 160.7 (C-2''), 157.2 (C-8a), 139.2 (C-5''), 131.8 (C-7), 131.7 (C-4'), 131.5 (C-1'), 129.1 (C-3',5'), 128.7 (C-4''), 126.3 (C-2',6'), 124.8 (C-6), 124.1 (C-4a), 123.9 (C-5), 119.0 (C-8), 107.8 (C-3). IR (KBr): 3422, 3143, 3117, 3107, 3069, 2924, 2853, 1644, 1624, 1569, 1453, 1434, 1355, 1262, 914, 769, 693 cm^{-1} . MS: $m/z = 289.0$ [M^+ , 100%], 261.0, 233.0, 206.0, 187.0, 159.0. Számított: $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: C, 74.73; H, 3.83; N, 4.84. Mért: C, 74.78; H, 3.85; N, 4.81.

2-Fenil-6-(tiazol-2-il)-4H-kromén-4-on (106d)



6-Brómflavonból (**86**) kiindulva (100 mg, 0.33 mmol); konverzió: 75%; 49 mg (48%) halványsárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1; op. 227-228 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.68$ (d, $J = 2.0$ Hz), 8.44 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.1 Hz, 1H, 7-H), 7.96-7.91 (m, 2H, 2',6'-H), 7.89 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 5''-H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 8-H), 7.54 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.39 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 4''-H), 6.86 (s, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.8$ (C-4), 166.5 (C-2''), 163.5 (C-2), 156.9 (C-8a), 143.8 (C-5''), 131.8 (C-7), 131.6 (C-4'), 131.4 (C-1'), 130.9 (C-6), 129.1 (C-3',5'), 126.3 (C-2',6'), 124.1 (C-4a), 123.8 (C-5), 119.7 (C-4''), 119.0 (C-8), 107.7 (C-3). IR (KBr): 3445, 3127, 3079, 2925, 2853, 1745, 1618, 1453, 1360, 1243, 1052, 907, 826, 682 cm^{-1} . MS: $m/z = 305.0$ [100%, M^+], 277.0, 203.0, 175.0, 147.0, 102.0. Számított: $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C, 70.80; H, 3.63; N, 4.59; S, 10.50. Mért: C, 70.83; H, 3.66; N, 4.58; S, 10.55.

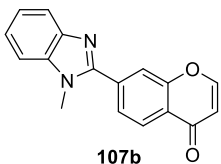
7-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-4H-kromén-4-on (107a)



7-Brómchromonból (**96**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol), konverzió: 100%; 63 mg (63%) narancssárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát–metanol = 10:1; op. 188-190 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.25$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.89 (d, $J = 6.1$

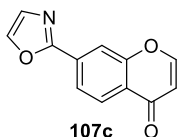
Hz, 1H, 2-H), 7.78 (s, 1H, 8-H), 7.71 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.17 (s, 1H, 5'-H), 7.05 (s, 1H, 4'-H), 6.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.85 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.0$ (C-4), 156.3 (C-8a), 155.5 (C-2), 145.4 (C-2'), 135.8 (C-7), 129.1 (C-4'), 125.9 (C-5), 124.9 (C-6), 124.2 (C-4a), 123.7 (C-5'), 117.7 (C-8), 113.1 (C-3), 34.8 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3432, 3098, 3053, 2923, 2852, 1657, 1627, 1476, 1422, 1352, 1282, 1020, 824 cm^{-1} . MS: $m/z = 226.0$ [M^+], 225.0 [100%], 197.0, 172.0, 143.0. Számított: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.02; H, 4.46; N, 12.38. Mért: C, 69.05; H, 4.43; N, 12.42.

7-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)-4*H*-kromén-4-on (107b)



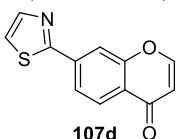
7-Brómkromonból (**96**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol), konverzió: 100%; 96 mg (78%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát; op. 250-251 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.35$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 5-H), 7.93 (s, 1H, 8-H), 7.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, 2-H), 7.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 7'-H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 6-H), 7.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 4'-H), 7.40-7.34 (m, 2H, 5',6'-H), 6.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.94 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.0$ (C-4), 156.3 (C-8a), 155.7 (C-2), 151.3 (C-2'), 142.8 (C-3'a), 136.7 (C-7'a), 135.5 (C-7), 126.4 (C-5), 125.8 (C-6), 125.2 (C-4a), 123.6 (C-6'), 122.9 (C-5'), 120.2 (C-4'), 119.3 (C-8), 113.4 (C-3), 109.8 (C-7'), 31.9 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3444, 3096, 3064, 2923, 2853, 1662, 1627, 1468, 1434, 1426, 1351, 1022, 760, 733 cm^{-1} . MS: $m/z = 276.1$ [M^+], 275.1 [100%], 247.1, 205.1, 179.1, 151.0, 104.0, 77.0. Számított: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73.90; H, 4.38; N, 10.14. Mért: C, 73.86; H, 4.42; N, 10.20.

7-(Oxazol-2-il)-4*H*-kromén-4-on (107c)



7-Brómkromonból (**96**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol), reakcióidő: 1,5 h; konverzió: 63%; 29 mg (31%) halványsárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán-etil-acetát = 1:1; op. 197-199 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.29$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 8.13 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, 8-H), 8.08 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, 2-H), 7.81 (s, 1H, 5'-H), 7.33 (s, 1H, 4'-H), 6.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.9$ (C-4), 160.1 (C-2'), 156.5 (C-8a), 155.6 (C-2), 139.7 (C-5'), 132.1 (C-7), 129.1 (C-4'), 126.7 (C-5), 125.6 (C-4a), 122.8 (C-6), 115.98 (C-8), 113.3 (C-3). IR (KBr): 3432, 3150, 3122, 3099, 3073, 2923, 2853, 1666, 1638, 1429, 1246, 1115, 1026, 827, 729 cm^{-1} . MS: $m/z = 213.0$ [100%, M^+], 185.0, 159.0, 130.0, 115.0, 102.0. Számított: $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_3$: C, 67.61; H, 3.31; N, 6.57. Mért: C, 67.68; H, 3.35; N, 6.53.

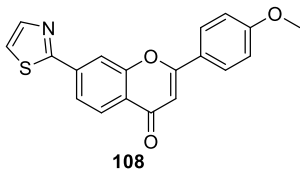
7-(Tiazol-2-il)-4*H*-kromén-4-on (107d)



7-Brómkromonból (**96**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol); konverzió: 83%; 76 mg (75%) halványsárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán-etil-acetát = 1:1; op. 192-193 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.26$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 8.09 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, 8-H), 7.98-7.94 (m, 2H, 6-H, 5'-H), 7.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, 2-H), 7.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 4'-H), 6.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.0$ (C-4), 165.8 (C-2'), 156.7 (C-8a), 155.6 (C-2), 144.4

(C-5'), 138.4 (C-7), 126.7 (C-5), 125.4 (C-4a), 123.4 (C-6), 120.6 (C-4'), 115.7 (C-8), 113.3 (C-3). IR (KBr): 3093, 3075, 2924, 1662, 1641, 1626, 1555, 1429, 1351, 1244, 1135, 880, 867, 821, 747 cm^{-1} . MS: $m/z = 229.0$ [100%, M^+], 201.0, 172.0, 143.0, 117.0, 58.0. Számított: $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$: C, 62.87; H, 3.08; N, 6.11; S, 13.98. Mért: C, 62.82; H, 3.03; N, 6.14; S, 13.96.

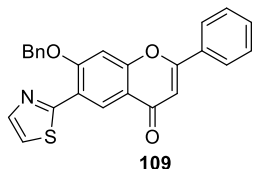
2-(4-Metoxifenil)-7-(tiazol-2-il)-4H-kromén-4-on (108)



108

7-Bróm-4'-metoxiflavonból (**102**) kiindulva (110 mg, 0.33 mmol); konverzió: 86%; 80 mg (72%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán-etil-acetát = 2:1 fokozatosan 1:2-re erősítve; op. 221-222 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.27$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 5-H), 8.20 (s, 1H, 8-H), 8.00-7.93 (m, 2H, 6-H, 5''-H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2', 6'-H), 7.47 (s, 1H, 4''-H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 3', 5'-H), 6.76 (s, 1H, 3-H), 3.90 (s, 3H, OMe). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.7$ (C-4), 163.8 (C-2), 162.5 (C-2''), 156.4 (C-8a, C-4'), 144.4 (C-5''), 138.2 (C-7), 128.0 (C-3', 5'), 126.6 (C-5), 124.5 (C-4a), 123.7 (C-1'), 123.2 (C-6), 120.5 (C-4''), 115.6 (C-8), 114.5 (C-2', 6'), 106.4 (C-3), 55.5 (C-OMe). IR (KBr): 3435, 3121, 3065, 2843, 1645, 1622, 1607, 1514, 1431, 1308, 1251, 1183, 1139, 1027, 862, 828 cm^{-1} . MS: $m/z = 335.0$ [100%, M^+], 320.0, 307.0, 292.0, 264.0, 234.0, 206.0, 174.9, 153.5, 132.0, 115.9. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$: C, 68.05; H, 3.91; N, 4.18; S, 9.56. Mért: C, 68.02; H, 3.93; N, 4.20; S, 9.59.

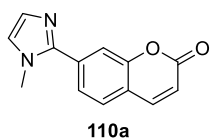
7-(Benziloxi)-2-fenil-6-(tiazol-2-il)-4H-kromén-4-on (109)



109

7-(Benziloxi)-6-brómflavonból (**103**) kiindulva (100 mg, 0.246 mmol); konverzió: 61%; 15 mg (15%) sárga szilár anyagot kaptunk; eluens: hexán-etil-acetát = 2:1; op. 214-216 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.25$ (s, 1H, 5-H), 7.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 5''-H), 7.92-7.87 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.59-7.49 (m, 5H, 3', 4', 5'-H, 2'', 6'''-H), 7.48-7.39 (m, 3H, 3''', 4''', 5'''-H), 7.37 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 4''-H), 7.16 (s, 1H, 8-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 5.40 (s, 2H, OCH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.4$ (C-4), 163.0 (C-2), 160.6 (C-2''), 159.1 (C-7), 157.7 (C-8a), 142.3 (C-5''), 134.8 (C-1'''), 131.7 (C-1'), 131.5 (C-4'), 129.0 (C-3', 5'), 128.8 (C-3''', 5'''), 128.7 (C-5), 128.0 (C-2'', 6'''), 126.7 (C-4'''), 126.2 (C-2', 6'), 121.7 (C-4a), 120.2 (C-4''), 118.1 (C-6), 107.8 (C-3), 100.6 (C-8), 71.7 (OCH_2). IR (KBr): 3449, 3059, 2924, 1636, 1920, 1596, 1496, 1458, 1357, 1266, 1224, 1177, 1085, 911, 770, 743, 688 cm^{-1} . MS: $m/z = 412.33$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%]. Számított: $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: C, 72.98; H, 4.16; N, 3.40; S, 7.79. Mért: C, 73.05; H, 4.22; N, 3.27; S, 7.73.

7-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-2H-kromén-2-on (110a)

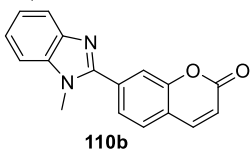


110a

7-Bróm-kumarinból (**95**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol), konverzió: 100%; 56 mg (56%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát-metanol = 10:1; op. 185-186 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75$ (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 4-H), 7.67 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.60-7.55 (m, 2H, 5-H, 8-H), 7.17 (s, 1H, 5'-H), 7.04 (s, 1H, 4'-H), 6.45 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 3-H), 3.83 (s,

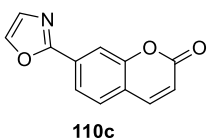
3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.4 (C-2), 153.8 (C-8a), 145.6 (C-2'), 142.9 (C-4), 133.8 (C-7), 129.0 (C-5'), 128.0 (C-5), 124.6 (C-6), 123.6 (C-4'), 118.5 (C-4a), 116.9 (C-3), 115.9 (C-8), 34.8 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3429, 3127, 3096, 3048, 2998, 2957, 2925, 1788, 1735, 1614, 1548, 1473, 1286, 1266, 957, 842 cm^{-1} . MS: m/z = 226.0 [M^+], 225.0 [100%], 197.0, 169.0, 143.0, 115.0. Számított: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.02; H, 4.46; N, 12.38. Mért: C, 68.97; H, 4.38; N, 12.46.

7-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)-2*H*-kromén-2-on (110b)



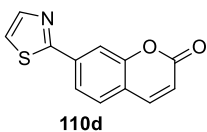
7-Brómkumarinból (**95**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol), konverzió: 100%; 44 mg (36%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:3; op. 241–242 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H, 7'-H), 7.81–7.73 (m, 2H, 6-H, 4-H), 7.71 (s, 1H, 8-H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 4'-H), 7.35 (p, J = 7.0 Hz, 2-H, 5',6'-H), 6.50 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 3-H), 3.92 (s, 3H, *N*-Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.2 (C-2), 153.7 (C-8a), 151.5 (C-2'), 142.8 (C-3'a), 142.7 (C-4), 136.7 (C-7'a), 133.5 (C-7), 128.2 (C-5), 125.5 (C-6), 123.5 (C-6'), 122.9 (C-5'), 120.0 (C-4'), 119.5 (C-4a), 117.6 (C-3), 117.2 (C-8), 109.8 (C-7'), 31.9 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3429, 3079, 2924, 2853, 1726, 1620, 1460, 1392, 1138, 1101, 965, 853, 740 cm^{-1} . MS: m/z = 276.1 [M^+], 275.1 [100%], 247.1, 219.1, 193.1, 143.0, 109.7, 77.0. Számított: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73.90; H, 4.38; N, 10.14. Mért: C, 73.94; H, 4.41; N, 10.17.

7-(Oxazol-2-il)-2*H*-kromén-2-on (110c)



7-Brómkumarinból (**96**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol), reakcióidő: 1,5 h; konverzió: 36%; 21 mg (22%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 173–174 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.01–7.95 (m, 2H, 6-H, 8-H), 7.79 (s, 1H, 5'-H), 7.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 4-H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.31 (s, 1H, 4'-H), 6.49 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.33 (C-2'), 160.30 (C-4), 154.2 (C-8a), 142.7 (C-4), 139.6 (C-5'), 130.4 (C-7), 129.1 (C-4'), 128.4 (C-5), 122.3 (C-6), 120.1 (C-4a), 117.6 (C-3), 114.5 (C-8). IR (KBr): 3421, 3145, 3121, 3065, 2924, 2853, 1712, 1619, 1424, 1217, 1110, 845, 729 cm^{-1} . MS: m/z = 213.0 [100%, M^+], 185.0, 157.0, 130.0, 115.0, 102.0. Számított: $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_3$: C, 67.61; H, 3.31; N, 6.57. Mért: C, 67.56; H, 3.27; N, 6.61.

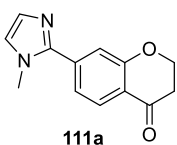
7-(Tiazol-2-il)-2*H*-kromén-2-on (110d)



7-Brómkumarinból (**96**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol); konverzió: 43%; 36 mg (35%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1; op. 174–175 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.91–7.87 (m, 2H, 6-H, 8-H), 7.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 4-H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 7.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H, 4'-H), 6.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 3-H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 166.0 (C-2'), 160.3 (C-2), 154.3 (C-8a), 144.3 (C-5'), 142.7 (C-4), 136.6 (C-7), 128.4 (C-5), 122.4 (C-6), 120.3 (C-4'), 119.8 (C-4a), 117.2 (C-3), 114.5 (C-8). IR (KBr): 3430, 3121, 3077, 2924, 2853, 1732, 1713,

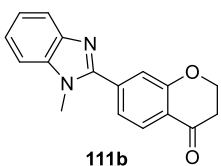
1613, 1478, 1421, 1277, 1153, 1110, 1061, 930, 890, 853 cm^{-1} . MS: $m/z = 229.0$ [100%, M^+], 201.0, 172.0, 143.0, 115.0, 58.0. Számított: $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$: C, 62.87; H, 3.08; N, 6.11; S, 13.98. Mért: C, 62.90; H, 3.06; N, 6.08; S, 13.99.

7-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-4H-kromán-4-on (111a)



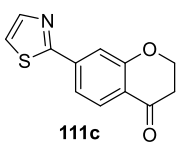
7-Brómkromanonból (**104**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol), konverzió: 100%; 54 mg (54%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát–metanol = 95:5; op. 117-119 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 6-H), 7.27 (s, 1H, 8-H), 7.15 (s, 1H, 5'-H), 7.01 (s, 1H, 4'-H), 4.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 3.80 (s, 3H, $N\text{-Me}$), 2.85 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.2$ (C-4), 161.6 (C-8a), 145.98 (C-2'), 137.6 (C-7), 128.9 (C-5'), 127.3 (C-5), 123.4 (C-4'), 121.3 (C-6), 120.8 (C-4a), 117.4 (C-8), 67.1 (C-2), 37.6 (C-3), 34.8 (C- $N\text{-Me}$). IR (KBr): 3444, 3107, 3076, 2955, 2924, 2854, 1685, 1615, 1564, 1475, 1421, 1405, 1325, 1283, 1180, 1038, 1025, 880 cm^{-1} . MS: $m/z = 228.1$ [100%, M^+], 199.0, 171.0, 143.0, 117.0. Számított: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27. Mért: C, 68.60; H, 5.58; N, 12.20.

7-(1-Metil-1H-benzimidazol-2-il)-4H-kromán-4-on (111b)



7-Brómkromanonból (**104**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol), konverzió: 100%; 100 mg (82%) világosbarna kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:2; op. 166-168 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.01$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 7'-H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.39-7.26 (m, 4H, 8-H, 4', 5', 6'-H), 4.57 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 3.86 (s, 3H, $N\text{-Me}$), 2.84 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.1$ (C-4), 161.5 (C-8a), 151.7 (C-2'), 142.6 (C-3'a), 137.1 (C-7), 136.5 (C-7'a), 127.4 (C-5), 123.3 (C-6'), 122.7 (C-5'), 122.0 (C-6), 121.5 (C-4a), 119.93 (C-4'), 118.7 (C-8), 109.7 (C-7'), 67.1 (C-2), 37.6 (C-3), 31.7 (C- $N\text{-Me}$). IR (KBr): 3432, 3061, 2975, 2890, 1684, 1617, 1473, 1325, 1286, 1254, 1173, 1036, 741 cm^{-1} . MS: $m/z = 278.1$ [100%, M^+], 249.1, 221.1, 193.0, 139.1, 117.0, 96.6. Számított: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73.37; H, 5.07; N, 10.07. Mért: C, 73.41; H, 5.10; N, 10.03.

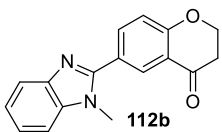
7-(Tiazol-2-il)-4H-kromán-4-on (111c)



7-Brómkromanonból (**104**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol); konverzió: 67%; 33 mg (32%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1, flash kromatográfiával tisztítva, eluens: hexán–6% etil-acetát erősítve hexán–etil-acetát = 1:1-re; op. 78-81 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.93 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 5'-H), 7.65-7.57 (m, 2H, 6-H, 8-H), 7.43 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 4'-H), 4.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 2.85 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.1$ (C-4), 166.4 (C-2'), 162.1 (C-8a), 144.3 (C-5'), 140.1 (C-7), 128.0 (C-5), 121.9 (C-4a), 120.4 (C-4'), 119.5 (C-6), 115.6 (C-8), 67.2 (C-2), 37.7 (C-3). IR (KBr): 3446, 3114, 3098, 3074, 2904, 1684, 1614, 1431, 1330, 1285, 1256, 1175, 1134, 1036, 869, 837 cm^{-1} . MS: $m/z = 231.0, 203.0$.

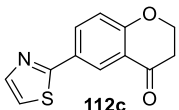
175.0, 147.0, 117.0, 103.0, 58.0. Számított: C₁₂H₉NO₂S: C, 62.32; H, 3.92; N, 6.06; S, 13.86. Mért: C, 62.28; H, 3.95; N, 6.10; S, 13.80.

6-(1-Metil-1H-benzimidazol-2-il)-4H-kromán-4-on (112b)



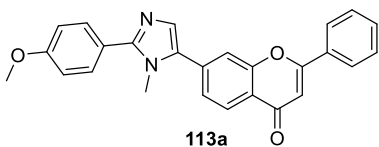
6-Brómkromanonból (**105**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol), konverzió: 86%; 50 mg (41%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:2; op. 140-141 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 5-H), 8.01 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.3 Hz, 1H, 7-H), 7.83-7.77 (m, 1H, 7'-H), 7.39-7.35 (m, 1H, 4'-H), 7.33-7.28 (m, 2H, 5',6'-H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 4.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, -OCH₂-), 3.86 (s, 3H, *N*-Me), 2.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, -CH₂-). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 190.9 (C-4), 162.6 (C-8a), 152.3 (C-2'), 142.7 (C-3'a), 137.1 (C-7), 136.5 (C-7'a), 127.5 (C-5), 123.5 (C-6), 122.8 (C-6'), 122.4 (C-5'), 120.8 (C-4a), 119.6 (C-4'), 118.8 (C-8), 109.6 (C-7'), 67.1 (C-2), 37.5 (C-3), 31.7 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3421, 3048, 2924, 2371, 2321, 1690, 1618, 1470, 1411, 1277, 1130, 1030, 797, 752 cm⁻¹. MS: *m/z* = 278.1 [100%, M⁺], 249.0, 221.0, 193.0, 125.0, 96.7. Számított: C₁₇H₁₄N₂O₂: C, 73.37; H, 5.07; N, 10.07. Mért: C, 73.39; H, 5.06; N, 10.05.

6-(Tiazol-2-il)-4H-kromán-4-on (112c)



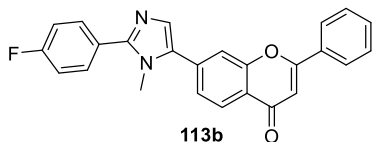
6-Brómkromanonból (**105**) kiindulva (100 mg, 0.44 mmol); konverzió: 60%; 27 mg (27%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 3:1; op. 95-97 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 5-H), 8.18 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.2 Hz, 1H, 7-H), 7.84 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 4.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, -OCH₂-), 2.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, -CH₂-). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 191.1 (C-4), 167.0 (C-2'), 162.9 (C-8a), 143.6 (C-5'), 133.7 (C-7), 127.4 (C-6), 125.4 (C-5), 121.2 (C-4a), 118.81 (C-8), 118.77 (C-4'), 67.2 (C-2), 37.6 (C-3). IR (KBr): 3444, 3133, 3068, 2913, 1692, 1614, 1481, 1291, 1237, 1061, 1028, 833, 735 cm⁻¹. MS: *m/z* = 231.0 [100%, M⁺], 203.0, 175.0, 147.0, 117.0, 58.0. Számított: C₁₂H₉NO₂S: C, 62.32; H, 3.92; N, 6.06; S, 13.86. Mért: C, 62.35; H, 3.96; N, 6.02; S, 13.91.

2-Fenil-7-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4H-kromén-4-on (113a)



79c-ből kiindulva (75 mg, 0.25 mmol) Pd(OAc)₂ (2.8 mg, 0.0125 mmol, 5 mól%), CuI (48 mg, 0.25 mmol, 1.0 ekv.) jelenlétében DMF-ben (1 ml) 4-brómanizollal (**1a**, 94 mg, 0.50 mmol, 2,0 ekv., 63 μl) reagáltatva mikrohullámú reaktorban 1 óra reakcióidő mellett 140 °C-on 36 mg (36%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát–metanol = 10:1; op. 209-211 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.77-7.60 (m, 3H), 7.59-7.47 (m, 5H), 7.03 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). IR (KBr): 3399, 3059, 2998, 2925, 2837, 1645, 1532, 1451, 1422, 1371, 1296, 1251, 1180, 1026, 909, 829, 771, 680 cm⁻¹. MS: *m/z* = 409.33 [M+H⁺, 100%]. Számított: C₂₆H₂₀N₂O₃: C, 76.46; H, 4.94; N, 6.86. Mért: C, 76.50; H, 4.88; N, 6.89.

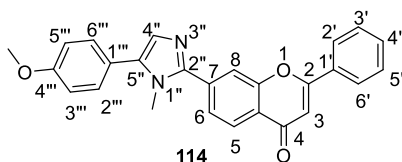
2-Fenil-7-(2-(4-fluorfenil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4H-kromén-4-on (113b)



113b

79c-ből kiindulva (75 mg, 0.25 mmol) Pd(OAc)₂ (2.8 mg, 0.0125 mmol, 5 mól%), CuI (48 mg, 0.25 mmol, 1.0 ekv.) jelenlétében DMF-ben (1 ml) 1-bróm-4-fluorbenzollal (**1b**, 88 mg, 0.50 mmol, 2,0 ekv., 55 µl) reagáltatva mikrohullámú reaktorban 1 óra reakcióidő mellett 140 °C-on 15 mg (15%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát–metanol = 10:1; op. 202-205 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.60-7.51 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H, *N*-Me). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 177.9, 163.6, 161.9, 156.4, 148.8, 144.7, 135.6, 131.8, 131.6, 130.9, 130.8, 129.2, 129.1, 126.4, 126.3, 125.0, 123.0, 117.0, 116.0, 115.8, 107.9, 34.2. IR (KBr): 3425, 3059, 2923, 2853, 1638, 1606, 1526, 1450, 1423, 1371, 1235, 1020, 834 cm⁻¹. MS: *m/z* = 396.1 [M⁺, 100%], 342.9, 293.1, 274.1, 246.0, 222.8, 205.0, 184.1. Számított: C₂₅H₁₇FN₂O₂: C, 75.75; H, 4.32; N, 7.07. Mért: C, 75.71; H, 4.28; N, 7.10.

2-Fenil-7-(5-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-4H-kromén-4-on (114)



114

101a-ből kiindulva (100 mg, 0.33 mmol) Pd(OAc)₂ (3.7 mg, 0.0165 mmol, 5 mól%), K₂CO₃ (68 mg, 0.495 mmol, 1.5 ekv.) és PivOH (10 mg, 0.100 mmol, 30 mül%) jelenlétében DMF-ben (1 ml) 4-brómanizollal (**1a**, 123 mg, 0.66 mmol, 2,0 ekv., 83 µl) reagáltatva mikrohullámú reaktorban 2x1 óra reakcióidő mellett 120 °C-on 38 mg (28%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát–metanol = 10:1; op. 193-195 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 8.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.99 (s, 1H, 8-H), 7.97-7.89 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 6-H), 7.59-7.50 (m, 3H, 3', 4', 5'-H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2''', 6'''-H), 7.22 (s, 1H, 4''-H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3''', 5'''-H), 6.86 (s, 1H, 3-H), 3.87 (s, 3H, *N*-Me), 3.77 (s, 3H, OMe). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 177.9 (C-4), 163.6 (C-2), 159.7 (C-4'''), 156.2 (C-8a), 146.7 (C-2''), 136.5 (C-5''), 136.2 (C-7), 131.6 (C-4'), 131.6 (C-1'), 130.2 (C-3', 5'), 129.0 (C-2''', 6'''), 127.8 (C-4''), 126.2 (C-2', 6'), 125.9 (C-5), 124.9 (C-6), 123.3 (C-1'''), 121.9 (C-4a), 117.7 (C-8), 114.3 (C-3''', 5'''), 107.7 (C-3), 55.3 (OMe), 33.9 (C-*N*-Me). IR (KBr): 3445, 3062, 3003, 2926, 2837, 2349, 2310, 1646, 1626, 1608, 1495, 1451, 1421, 1370, 1250, 1179, 1026, 835 cm⁻¹. MS: *m/z* = 409.33 [M+H⁺, 100%]. Számított: C₂₆H₂₀N₂O₃: C, 76.46; H, 4.94; N, 6.86. Mért: C, 76.50; H, 4.88; N, 6.89.

8. Irodalomjegyzék

- (1) Pace, N. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 805.
- (2) Nobelprize.org. Palladium-Catalyzed Cross Couplings in Organic Synthesis. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/advanced-chemistryprize2010.pdf (2017. November 24)
- (3) Yamaguchi, J.; Itami, K. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2014, p 1315.
- (4) (a) Dumrath, A.; Lübbe, C.; Beller, M. In *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2013, p 445; (b) King, A. O.; Yasuda, N. In *Organometallics in Process Chemistry*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2004, p 205; (c) Lightowler, S.; Hird, M. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 3963; (d) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442; (e) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
- (5) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960.
- (6) (a) Ferreira, S. B.; da Silva, F. d. C.; Pinto, A. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1080; (b) Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G. Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939.
- (7) (a) Azevedo, C. M. G.; Afonso, C. M. M.; Soares, J. X.; Reis, S.; Sousa, D.; Lima, R. T.; Vasconcelos, M. H.; Pedro, M.; Barbosa, J.; Gales, L.; Pinto, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 798; (b) Chen, J.-J.; Chen, I.-S.; Duh, C.-Y. *Planta Med* **2004**, *70*, 1195; (c) Zelefsack, F.; Guilet, D.; Fabre, N.; Bayet, C.; Chevalley, S.; Ngouela, S.; Lenta, B. N.; Valentin, A.; Tsamo, E.; Dijoux-Franca, M.-G. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 954; (d) Zou, Y.-S.; Hou, A.-J.; Zhu, G.-F.; Chen, Y.-F.; Sun, H.-D.; Zhao, Q.-S. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1947.
- (8) (a) Devlin, J. P.; Freter, K.; Stewart, P. B. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 205; (b) Yu, D.; Chen, C.-H.; Brossi, A.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4072.
- (9) (a) Achmad, S. A.; Hakim, E. H.; Juliawaty, L. D.; Makmur, L.; Suyatno; Aimi, N.; Ghisalberti, E. L. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 878; (b) Iinuma, M.; Yokoyama, J.; Ohyama, M.; Tanaka, T.; Ruangrunsi, N. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 785; (c) Zhang, L.; Tao, G.; Chen, J.; Zheng, Z.-P. *Molecules* **2016**, *21*, 1130.
- (10) (a) Devlin, J. P.; Bauen, A.; Possanza, G. J.; Stewart, P. B. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 480; (b) Barnard, D. L.; Xu, Z.-Q.; Stowell, V. D.; Yuan, H.; Smee, D. F.; Samy, R.; Sidwell, R. W.; Nielsen, M. K.; Sun, L.; Cao, H.; Li, A.; Quint, C.; Deignan, J.; Crabb, J.; Flavin, M. T. *Antiviral Chem. Chemother.* **2002**, *13*, 39; (c) Su, C.-R.; Yeh, S. F.; Liu, C. M.; Damu, A. G.; Kuo, T.-H.; Chiang, P.-C.; Bastow, K. F.; Lee, K.-H.; Wu, T.-S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6137.
- (11) (a) Devlin, J. P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 343; (b) Devlin, J. P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 350.
- (12) (a) Fan, M.; Zhou, Y.; Guo, Y.; Song, J.; Duan, X. *Anal. Methods* **2017**, *9*, 3255; (b) Zhou, Y.; Li, M.; Guo, Y.; Lu, H.; Song, J.; Bo, Z.; Wang, H. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 31348.
- (13) Shou, Q. Y.; Tan, Q.; Shen, Z. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3389.
- (14) Wang, Y.-H.; Hou, A.-J.; Chen, L.; Chen, D.-F.; Sun, H.-D.; Zhao, Q.-S.; Bastow, K. F.; Nakanish, Y.; Wang, X.-H.; Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 757.
- (15) Thelingwani, R. S.; Dhansay, K.; Smith, P.; Chibale, K.; Masimirembwa, C. M. *Xenobiotica* **2012**, *42*, 989.
- (16) Yang, Y. L.; Limei; Lou, Jie; Cheng, Yang; Wang, Yede; Shu, Duntao; Shi, Lei; Gao, Xue-Mei; Ning, Ping; Hu, Quifen *Heterocycles* **2015**, *91*, 375.

- (17) Jia, B.-X.; Yang, J.; Chen, X.-Q.; Cao, Y.; Lai, M.-X.; Wang, Q. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 2283.
- (18) (a) Veitch, N. C.; Grayer, R. J. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1626; (b) Veitch, N. C.; Grayer, R. J. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 555.
- (19) Che, H.; Lim, H.; Kim, H. P.; Park, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4657.
- (20) Chavan, H. V.; Bandgar, B. P.; Adsul, L. K.; Dhakane, V. D.; Bhale, P. S.; Thakare, V. N.; Masand, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1315.
- (21) Springsteel, M. F.; Galiotta, L. J. V.; Ma, T.; By, K.; Berger, G. O.; Yang, H.; Dicus, C. W.; Choung, W.; Quan, C.; Shelat, A. A.; Guy, R. K.; Verkman, A. S.; Kurth, M. J.; Nantz, M. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4113.
- (22) (a) Murr, M. D.-E.; Cano, C.; Golding, B. T.; Hardcastle, I. R.; Hummersome, M.; Frigerio, M.; Curtin, N. J.; Menear, K.; Richardson, C.; Smith, G. C. M.; Griffin, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4885; (b) Payne, S. L.; Rodriguez-Artegui, S.; Bardos, J.; Cano, C.; Golding, B. T.; Hardcastle, I. R.; Peacock, M.; Parveen, N.; Griffin, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3649.
- (23) Göker, H.; Boykin, D. W.; Yıldız, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1707.
- (24) Kinoshita, M.; Negishi, M.; Sakai, H.; Hirano, T.; Mori, S.; Fujii, S.; Kagechika, H.; Tanatani, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5602.
- (25) (a) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166; (b) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Matsuda, M.; Teranishi, S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 633; (c) Moritanl, I.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119.
- (26) (a) Poliakov, M.; Licence, P. *Nature* **2007**, *450*, 810; (b) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; Hanefeld, U. In *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2007, p 1.
- (27) (a) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259; (b) Li, C.-J.; Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 13197.
- (28) (a) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359; (b) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369.
- (29) (a) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792; (b) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; (c) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269; (d) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094; (e) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Pham, Q.-N.; Lazareva, A. *Synlett* **2006**, *2006*, 3382; (f) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077; (g) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; (h) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 17; (i) Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G. *J. Mol. Cat. A. Chem.* **2017**, *426*, 275; (j) Sehnal, P.; Taylor, R. J. K.; Fairlamb, I. J. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824; (k) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173; (l) Simonetti, M.; Cannas, D. M.; Larrosa, I. In *Advances in Organometallic Chemistry*; Pérez, P. J., Ed.; Academic Press: 2017; Vol. 67, p 299.
- (30) Rodriguez, N.; Goossen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030.
- (31) Gautam, P.; Bhanage, B. M. In *Strategies for Palladium-Catalyzed Non-Directed and Directed C-H Bond Functionalization*; Maiti, D., Ed.; Elsevier: 2017, p 233.
- (32) (a) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 74; (b) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780; (c) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215.
- (33) Choy, P. Y.; Wong, S. M.; Kapdi, A.; Kwong, F. Y. *Org. Chem. Front.* **2018**.
- (34) Gayakhe, V.; Gholap, A.; Kapdi, A. R. In *Strategies for Palladium-Catalyzed Non-Directed and Directed C-H Bond Functionalization*; Elsevier: 2017, p 417.
- (35) Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749.

- (36) Kapdi, A. R. In *Organometallic Chemistry: Volume 38*; The Royal Society of Chemistry: 2012; Vol. 38, p 48.
- (37) Chatt, J.; Davidson, J. M. *J. Chem. Soc.* **1965**, 843.
- (38) Kapdi, A. R.; Karbelkar, A.; Naik, M.; Pednekar, S.; Fischer, C.; Schulzke, C.; Tromp, M. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 20905.
- (39) McClure, M. S.; Glover, B.; McSorley, E.; Millar, A.; Osterhout, M. H.; Roschangar, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1677.
- (40) Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 301.
- (41) (a) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569; (b) Toyota, M.; Ilangovan, A.; Okamoto, R.; Masaki, T.; Arakawa, M.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4293.
- (42) Ueda, K.; Yanagisawa, S.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946.
- (43) Tang, S.-Y.; Guo, Q.-X.; Fu, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866.
- (44) (a) Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M. S.; Hoerner, R. S.; Javadi, G. J.; Cai, D.; Larsen, R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4835; (b) Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159; (c) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Mannina, L.; Rossi, R.; Viel, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3997; (d) Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.
- (45) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.
- (46) Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754.
- (47) Ryabov, A. D.; Sakodinskaya, I. K.; Yatsimirsky, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629.
- (48) Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5820.
- (49) Oxgaard, J.; Tenn, W. J.; Nielsen, R. J.; Periana, R. A.; Goddard, W. A. *Organometallics* **2007**, *26*, 1565.
- (50) García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066.
- (51) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.
- (52) Lafrance, M.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6015.
- (53) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.
- (54) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754.
- (55) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.
- (56) (a) Zhao, J.; Yue, D.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5288; (b) Huang, Q.; Fazio, A.; Dai, G.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7460.
- (57) Wang, X.; Lane, B. S.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996.
- (58) (a) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118; (b) Liégault, B.; Lapointe, D.; Caron, L.; Vlassova, A.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826; (c) Gorelsky, S. I. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 153; (d) Gorelsky, S. I. *Organometallics* **2012**, *31*, 794; (e) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658; (f) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.
- (59) Liégault, B.; Petrov, I.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047.

- (60) Martins, S.; Branco, P. S.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A.; Pereira, A. *Synlett* **2010**, 2010, 2918.
- (61) Gowala, T. N.; Pabba, J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1801.
- (62) Khoobi, M.; Alipour, M.; Zarei, S.; Jafarpour, F.; Shafiee, A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2985.
- (63) Li, Y.; Qi, Z.; Wang, H.; Fu, X.; Duan, C. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2053.
- (64) Lee, J.; Yu, J.; Son, S. H.; Heo, J.; Kim, T.; An, J.-Y.; Inn, K.-S.; Kim, N.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 777.
- (65) Min, M.; Choe, H.; Hong, S. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 47.
- (66) Min, M.; Hong, S. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9613.
- (67) Moon, Y.; Hong, S. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7191.
- (68) Choi, H.; Min, M.; Peng, Q.; Kang, D.; Paton, R. S.; Hong, S. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 3900.
- (69) Kim, K. H.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2761.
- (70) Chen, F.; Feng, Z.; He, C.-Y.; Wang, H.-Y.; Guo, Y.-l.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1176.
- (71) Belkessam, F.; Derridj, F.; Zhao, L.; Elias, A.; Aidene, M.; Djebbar, S.; Doucet, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4888.
- (72) Min, M.; Kim, B.; Hong, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2692.
- (73) (a) Seneci, P.; Miertus, S. *Mol. Divers.* **2000**, 5, 75; (b) Macarron, R.; Banks, M. N.; Bojanic, D.; Burns, D. J.; Cirovic, D. A.; Garyantes, T.; Green, D. V. S.; Hertzberg, R. P.; Janzen, W. P.; Paslay, J. W.; Schopfer, U.; Sittampalam, G. S. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 188; (c) Smith, R. A.; Griebenow, N. In *High-Throughput Screening in Drug Discovery*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2006, p 259; (d) Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Portlock, D. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 273.
- (74) (a) Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2009, p 1; (b) Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, D. In *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2012, p 1; (c) Oliver Kappe, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1127.
- (75) Caddick, S.; Fitzmaurice, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3325.
- (76) Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1.
- (77) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
- (78) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
- (79) (a) Kremsner, J. M.; Stadler, A.; Kappe, C. O. In *Microwave Methods in Organic Synthesis*; Larhed, M., Olofsson, K., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2006, p 233; (b) Bowman, M. D.; Holcomb, J. L.; Kormos, C. M.; Leadbeater, N. E.; Williams, V. A. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, 12, 41.
- (80) Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4925.
- (81) Wang, K. H.; Wang, J. X. *Microwave-Assisted Synthesis in C-C and Carbon-Heteroatom Coupling Reactions*.
- (82) Fitzmaurice, R. J.; Etheridge, Z. C.; Jumel, E.; Woolfson, D. N.; Caddick, S. *Chem. Commun.* **2006**, 4814.
- (83) Kónya, K.; Pajtás, D.; Kiss-Szikszai, A.; Patonay, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 828.
- (84) (a) Beck, E. M.; Gaunt, M. J. In *C-H Activation*; Yu, J.-Q., Shi, Z., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010, p 85; (b) Bellina, F.; Rossi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1223; (c) Jakab, A.; Dalicsek, Z.; Soós, T. *Eur. J. Org.*

- Chem.* **2015**, *2015*, 56; (d) Sandtory, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2403; (e) Théveau, L.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *ChemCatChem* **2016**, 8, 3183; (f) Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1584.
- (85) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6611.
- (86) (a) Besson, T.; Fruit, C. *Synthesis* **2016**, 48, 3879; (b) Sharma, A.; Vacchani, D.; Van der Eycken, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 1158.
- (87) Lewis, J. C.; Wu, J. Y.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1589.
- (88) Lewis, J. C.; Berman, A. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2493.
- (89) Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11748.
- (90) Besselièvre, F.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S.; Piguel, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3278.
- (91) Baghbanzadeh, M.; Pilger, C.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8138.
- (92) (a) Chaudhary, S.; Pecic, S.; LeGendre, O.; Harding, W. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2437; (b) Chaudhary, S.; Harding, W. W. *Tetrahedron* **2011**, 67, 569.
- (93) Mahindra, A.; Bagra, N.; Jain, R. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10954.
- (94) Zhu, Y.-S.; Shi, B.; Fang, R.; Wang, X.; Jing, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5773.
- (95) Verbitskiy, E. V.; Cheprakova, E. M.; Zhilina, E. F.; Kodess, M. I.; Ezhikova, M. A.; Pervova, M. G.; Slepukhin, P. A.; Subbotina, J. O.; Schepochkin, A. V.; Rusinov, G. L.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5164.
- (96) Verbitskiy, E. V.; Cheprakova, E. M.; Slepukhin, P. A.; Kravchenko, M. A.; Skorniyakov, S. N.; Rusinov, G. L.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 225.
- (97) (a) Ververidis, F.; Trantas, E.; Douglas, C.; Vollmer, G.; Kretzschmar, G.; Panopoulos, N. *Biotechnol. J.* **2007**, 2, 1214; (b) Falcone Ferreyra, M. L.; Rius, S.; Casati, P. *Front. Plant Sci.* **2012**, 3; (c) Venkataraman, K. In *The Flavonoids*; Harborne, J. B., Mabry, T. J., Mabry, H., Eds.; Springer US: Boston, MA, 1975, p 267; (d) Panche, A. N.; Diwan, A. D.; Chandra, S. R. *J. Nutr. Sci.* **2016**, 5.
- (98) (a) Zhu, Z.-Y.; Wang, W.-X.; Wang, Z.-q.; Chen, L.-J.; Zhang, J.-Y.; Liu, X.-c.; Wu, S.-p.; Zhang, Y.-m. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 75, 297; (b) Ribeiro, D.; Freitas, M.; Tomé, S. M.; Silva, A. M. S.; Porto, G.; Fernandes, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 67, 280; (c) Zhong, D.; Liu, M.; Cao, Y.; Zhu, Y.; Bian, S.; Zhou, J.; Wu, F.; Ryu, K.-C.; Zhou, L.; Ye, D. *Molecules* **2015**, 20; (d) Li, B.-W.; Zhang, F.-H.; Serrao, E.; Chen, H.; Sanchez, T. W.; Yang, L.-M.; Neamati, N.; Zheng, Y.-T.; Wang, H.; Long, Y.-Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3146; (e) Jang, J.; Kim, H. P.; Park, H. *Arch. Pharm. Res.* **2005**, 28, 877; (f) Freitas, M.; Ribeiro, D.; Tomé, S. M.; Silva, A. M. S.; Fernandes, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 153; (g) Dao, T. T.; Sook Chi, Y.; Kim, J.; Kim, H. P.; Kim, S.; Park, H. *Arch. Pharm. Res.* **2003**, 26, 345; (h) Dao, T. T.; Chi, Y. S.; Kim, J.; Kim, H. P.; Kim, S.; Park, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1165.
- (99) (a) Ames, D. E.; Bull, D. *Tetrahedron* **1982**, 38, 383; (b) Ames, D. E.; Opalko, A. *Synthesis* **1983**, 1983, 234; (c) Ames, D. E.; Opalko, A. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1919.
- (100) (a) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9186; (b) Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N. *Top. Catal.* **2010**, 53, 991; (c) Hennings, D. D.; Iwasa, S.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2; (d)

- Korenaga, T.; Suzuki, N.; Sueda, M.; Shimada, K. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *780*, 63.
- (101) Suna, E.; Shubin, K. In *Cross Coupling and Heck-Type Reactions 3*; 2013 ed.; Larhed, M., Odell, L. R., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2013; Vol. 1, p 643.
- (102) (a) Kim, Y.; Moon, Y.; Kang, D.; Hong, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3413; (b) Shin, Y.; Yoo, C.; Moon, Y.; Lee, Y.; Hong, S. *Chem. Asian. J.* **2015**, *10*, 878.
- (103) Pardo, L. M.; Prendergast, A. M.; Nolan, M.-T.; Ó Muimhneacháin, E.; McGlacken, G. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3540.
- (104) 2018. Április 6-i adatok, a www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/cds010458?lang=hu®ion=HU oldal alapján.
- (105) Chu, H.-W.; Wu, H.-T.; Lee, Y.-J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2647.
- (106) Abraham, M. H.; Abraham, R. J.; Acree, W. E.; Aliev, A. E.; Leo, A. J.; Whaley, W. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11075.
- (107) Yamasaki, K.; Hishiki, R.; Kato, E.; Kawabata, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 17.
- (108) (a) Liégault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022; (b) Potavathri, S.; Pereira, K. C.; Gorelsky, S. I.; Pike, A.; LeBris, A. P.; DeBoef, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14676.
- (109) Wessely, F.; Moser, G. H. *Monatsh. Chem.* **1930**, *56*, 97.
- (110) Hlubucek, J.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. *Austr. J. Chem.* **1971**, *24*, 2347.
- (111) (a) Anitha, N.; Reddy, K. V.; Rao, Y. J. In *Heterocyclic Communications* 2014; Vol. 20, p 129; (b) Fernandes, C.; Soares, P.; Gaspar, A.; Martins, D.; Gomes, L. R.; Low, J. N.; Borges, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3006; (c) Kim, K.; Choe, H.; Jeong, Y.; Lee, J. H.; Hong, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2550; (d) Noël, T.; Musacchio, A. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 5180; (e) Sakai, H.; Hirano, T.; Mori, S.; Fujii, S.; Masuno, H.; Kinoshita, M.; Kagechika, H.; Tanatani, A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7055.
- (112) Yang, Y.; Oldenhuis, N. J.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 615.
- (113) Yang, Q.; He, Y.; Wang, T.; Zeng, L.; Zhang, Z. *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 9.
- (114) Yang, Q.; Wang, R.; Han, J.; Li, C.; Wang, T.; Liang, Y.; Zhang, Z. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 43206.
- (115) Matsui, J. K.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 950.
- (116) (a) Akrawi, O. A.; Patonay, T.; Kónya, K.; Langer, P. *Synlett* **2013**, *24*, 860; (b) Kondor, Z.; Fuentes, D. P.; Vogel, C.; Patonay, T.; Kónya, K. *Synlett* **2016**, *27*, 888; (c) Kondor, Z.; Herczeg, M.; Borbás, A.; Patonay, T.; Kónya, K. *Synlett* **2016**, *27*, 2709; (d) Pajtás, D.; Kónya, K.; Kiss-Szikszai, A.; Džubák, P.; Pethő, Z.; Varga, Z.; Panyi, G.; Patonay, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4578; (e) Pajtás, D.; Patonay, T.; Kónya, K. *Synthesis* **2016**, *48*, 97; (f) Patonay, T.; Pazurik, I.; Ábrahám, A. *Austr. J. Chem.* **2013**, *66*, 646; (g) Patonay, T.; Vasas, A.; Kiss-Szikszai, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Austr. J. Chem.* **2010**, *63*, 1582; (h) Vasas, A.; Patonay, T.; Kónya, K.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Austr. J. Chem.* **2011**, *64*, 647.
- (117) (a) Zhang, M.-Z.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 421; (b) Sravanthi, T. V.; Manju, S. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 1.
- (118) Gorelsky és munkatársai hasonló jelenséget közöltek, amikor különböző C-2 szubsztituált tiofének reaktivitását hasonlították össze. A 2-feniltiofén esetében gyorsan keletkezett jelentős mennyiségű 2,5-difeniltiofén is. Lásd: Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.
- (119) Kohari, Y.; Hoshino, Y.; Matuyama, H.; Nakano, H. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1871.

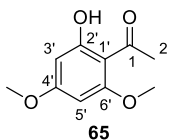
- (120) Rogova, E. A.; Roshchina, O. A.; Samsonova, T. I.; Genis, A. V. *Fibre Chem.* **2009**, *41*, 385.
- (121) (a) Hoffmann, M.; Miaskiewicz, S.; Weibel, J.-M.; Pale, P.; Blanc, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 37138; (b) Sousa, C. M.; Berthet, J.; Delbaere, S.; Coelho, P. J. *Dyes Pigm.* **2012**, *92*, 537; (c) Venkateswarlu, S.; Panchagnula, G. K.; Gottumukkala, A. L.; Subbaraju, G. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6909; (d) Carrasco, M. P.; Newton, A. S.; Gonçalves, L.; Góis, A.; Machado, M.; Gut, J.; Nogueira, F.; Hänscheid, T.; Guedes, R. C.; dos Santos, D. J. V. A.; Rosenthal, P. J.; Moreira, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 523.
- (122) de Moliner, F.; Kielland, N.; Lavilla, R.; Vendrell, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3758.
- (123) (a) Bi, X.; Liu, B.; McDonald, L.; Pang, Y. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 4981; (b) Klymchenko, A. S.; Duportail, G.; Mély, Y.; Demchenko, A. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 11219; (c) Liu, B.; McDonald, L.; Liu, Q.; Bi, X.; Zheng, J.; Wang, L.; Pang, Y. *Sens. Actuators B Chem.* **2016**, *235*, 309; (d) Liu, B.; Pang, Y.; Bouhenni, R.; Duah, E.; Paruchuri, S.; McDonald, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11060.
- (124) (a) Giordano, L.; Shvadchak, V. V.; Fauerbach, J. A.; Jares-Erijman, E. A.; Jovin, T. M. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 1011; (b) Lvovskaya, M. I.; Roshal, A. D.; Doroshenko, A. O.; Kyrychenko, A. V.; Khilya, V. P. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2006**, *65*, 397; (c) Martynov, I. Y.; Barachevsky, V. A.; Ayt, A. O.; Kobeleva, O. I.; Valova, T. M.; Levchenko, K. S.; Yarovenko, V. N.; Krayushkin, M. M. *Opt. Mater.* **2014**, *37*, 488; (d) Zimmerman, J. R.; Johntony, O.; Steigerwald, D.; Criss, C.; Myers, B. J.; Kinder, D. H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3256.
- (125) (a) Satpati, A. K.; Kumbhakar, M.; Nath, S.; Pal, H. *Photochem. Photobiol.* **2009**, *85*, 119; (b) Signore, G.; Nifosi, R.; Albertazzi, L.; Storti, B.; Bizzarri, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1276; (c) Takadate, A.; Masuda, T.; Murata, C.; Tanaka, T.; Irikura, M.; Goya, S. *Anal. Sci.* **1995**, *11*, 97.
- (126) Kim, E.; Park, S. B. In *Advanced Fluorescence Reporters in Chemistry and Biology I: Fundamentals and Molecular Design*; Demchenko, A. P., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010, p 149.
- (127) Melhuish, W. H. *J. Phys. Chem.* **1961**, *65*, 229.
- (128) (a) Bizouard, P.; Testa, C.; Zinovyeva, V. A.; Roger, J.; Hierso, J.-C. *Synlett* **2016**, *27*, 1227; (b) Campeau, L.-C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J.-P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276; (c) Gu, Z.-S.; Chen, W.-X.; Shao, L.-X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5806; (d) Nandurkar, N. S.; Bhanushali, M. J.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1045; (e) Strotman, N. A.; Chobanian, H. R.; Guo, Y.; He, J.; Wilson, J. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3578; (f) Besselièvre, F.; Lebrequier, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Piguel, S. *Synthesis* **2009**, *2009*, 3511.
- (129) Tobisu, M.; Furukawa, T.; Chatani, N. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1203.
- (130) Muto, K.; Hatakeyama, T.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6792.
- (131) Liu, B.; Guo, Q.; Cheng, Y.; Lan, J.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13415.
- (132) Han, W.; Mayer, P.; Ofial Armin, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6904.
- (133) (a) Cerna, I.; Pohl, R.; Hocek, M. *Chem. Commun.* **2007**, 4729; (b) Tani, S.; Uehara, T. N.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 123; (c) Thireau, J.; Schneider, C.; Baudequin, C.; Gaurrand, S.; Angibaud, P.; Meerpoel, L.; Levacher, V.; Querolle, O.; Hoarau, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2491.
- (134) (a) Bellina, F.; Benelli, F.; Rossi, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5529; (b) Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970; (c) Bellina,

- F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 1379; (d) Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 5621.
- (135) Lessi, M.; Panzetta, G.; Marianetti, G.; Bellina, F. *Synthesis* **2017**, 49, 4676.
- (136) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Mannina, L.; Rossi, R.; Viel, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 693.
- (137) Huang, J.; Chan, J.; Chen, Y.; Borths, C. J.; Baucom, K. D.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3674.
- (138) Do, H.-Q.; Khan, R. M. K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15185.
- (139) Macdonald, J.; Oldfield, V.; Bavetsias, V.; Blagg, J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2335.
- (140) (a) Yamashita, A.; Norton, E. B.; Hanna, C.; Shim, J.; Salaski, E. J.; Zhou, D.; Mansour, T. S. *Synthetic Communications* **2006**, 36, 465; (b) Nudelman, N. S.; Furlong, J. J. P. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2004**, 4, 263; (c) Akuamoah, R. K.; Brown, P. E.; Marcus, W. Y.; Steele, J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 197.
- (141) Basabe, P.; de Román, M.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Blanco, A.; Boderó, O.; Mollinedo, F.; Sierra, B. G.; Urones, J. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4258.
- (142) Sekizaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 1407.
- (143) Detsi, A.; Majdalani, M.; Kontogiorgis, C. A.; Hadjipavlou-Litina, D.; Kefalas, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 8073.
- (144) Phrutivorapongkul, A.; Lipipun, V.; Ruangrunsi, N.; Kirtikara, K.; Nishikawa, K.; Maruyama, S.; Watanabe, T.; Ishikawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 187.
- (145) Hörhammer, L.; Wagner, H.; Rösler, H.; Keckeisen, M.; Farkas, L. *Tetrahedron* **1965**, 21, 969.
- (146) McGarry, L. W.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4349.
- (147) Smith, J. A.; Maloney, D. J.; Hecht, S. M.; Lannigan, D. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5018.
- (148) Banerji, A.; Goomer, N. C. *Synthesis* **1980**, 1980, 874.
- (149) Anderson, J. A. *Can. J. Res.* **1932**, 7, 285.
- (150) Maloney, D. J.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1097.
- (151) Gulati, K. C.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* **1936**, 267.
- (152) González, A. G.; Aguiar, Z. E.; Luis, J. G.; Ravelo, A. G.; Vázquez, J. T.; Domínguez, X. A. *Phytochemistry* **1989**, 28, 2871.
- (153) Mehta, P. P.; Whalley, W. B. *J. Chem. Soc.* **1963**, 5327.
- (154) Mateeva, N. N.; Kode, R. N.; Redda, K. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 1251.
- (155) Fekete, S.; Patonay, T. S.; Artur M. S.; Cavaleiro, José, A. S. *Arkivoc* **2012**, 2012, 210.
- (156) Belluti, F.; Perozzo, R.; Lauciello, L.; Colizzi, F.; Kostrewa, D.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Rampa, A.; Bolognesi, M. L.; Recanatini, M.; Brun, R.; Scapozza, L.; Cavalli, A. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 7516.
- (157) Mughal, E. U.; Sadiq, A.; Murtaza, S.; Rafique, H.; Zafar, M. N.; Riaz, T.; Khan, B. A.; Hameed, A.; Khan, K. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 100.

9. Függelék

9.1 Az intramolekuláris direkt arilezési reakciók során használt kiindulási anyagok előállítása

2'-Hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenon (**65**) szintézise

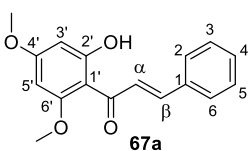


2',4',6'-Trihidroxiacetofenon (**64**) (10.0 g, 59,5 mmol) acetonos oldatához (350 ml) K_2CO_3 -ot (16.45 g, 119 mmol, 2.0 ekv.) adtunk KPG-vel történő kevertetés mellett, szobahőmérsékleten. A szuszpenzióhoz dimetil-szulfátot (14.15 g, 112.2 mmol, 10.6 ml) csepegtettünk óvatosan erőteljes kevertetés mellett, majd a reakcióelegyet 5 órán át olajfürdőn refluxoltattuk. Ezután hagytuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűlni és egy éjszakán át kevertettük ezen a hőmérsékleten. Ekkor a reakcióelegyet szűrtük, az oldószert vákuumban eltávolítottuk és a maradékot metanolból (15 ml) átkristályosítottuk. A kristályokat szűrtük, vízzel mostuk, így 8.65 g (44.1 mmol, 74%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; op. 74-75 °C [irodalmi op. 73-76 °C].¹⁴¹ 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.02 (s, 1H, 2'-OH), 6.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 3'-H), 5.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 5'-H), 3.84 (s, 3 H, 6'-OMe), 3.81 (s, 3H, 4'-OMe), 2.60 (s, 3H, Me). ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.0 (C-1), 167.5 (C-4'), 166.0 (C-6'), 162.9 (C-2'), 106.0 (C-1'), 93.5 (C-3'), 90.6 (C-5'), 55.4 (4'-OMe, 6'-OMe), 32.8 (C-2).

9.1.1 Általános eljárás 67 kalcionok előállítására

2'-Hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenon (**65**) lehűtött etanolos oldatához (kb. 2.7-3.0 ml per 1.0 mmol **65**) 60%-os vizes KOH oldatot (2.5 g per 1.0 mmol **65**) adtunk jeges hűtés mellett. Az elegyet néhány percig kevertettük, majd hozzáadtuk a megfelelő aldehidet (1.5 ekv.). Néhány óra elteltével a reakcióelegy színe narancssárgára vagy vörösre változott; tovább kevertettük egy éjszakán át. A kapott oldatot 10%-os sósavval savanyítottuk (pH = 1), a kiváló sárga csapadékot szűrtük, hideg etanollal és vízzel mostuk, majd szükség szerint metanolból átkristályosítottuk.

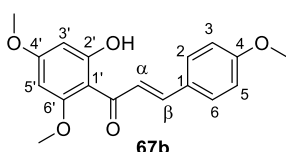
(*E*)-3-Fenil-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)prop-2-én-1-on (**67a**)



65-ből kiindulva (4.59 g, 23.5 mmol) etanolban (70 ml) elvégezve a reakciót átkristályosítás után (15 ml MeOH) 4.73 g (71%) narancssárga kristályos anyagot nyertünk; op. 86-89 °C [irodalmi op. 89-90 °C].¹⁴² 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.31 (s, 1H, 2'-OH), 7.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H, β -H), 7.77 (d, J = 15.6 Hz, 1H, α -H), 7.61-7.58 (m, 2H, 2,6-H), 7.39 (m, 3H, 3,4,5-H), 6.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 3'-H), 5.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 5'-H), 3.90 (s, 3H, 6'-OMe), 3.81 (s, 3H, 4'-OMe). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 192.6 (C=O), 168.4 (C-4'), 166.2 (C-6'), 162.5 (C-2'), 142.2 (C- β), 135.5 (C-1), 130.0 (C-4), 128.8 (C-3,5), 128.3 (C-2,6), 127.5 (C- α), 106.3 (C-1'), 93.8 (C-3'), 91.2 (C-5'), 55.8, 55.5 (C-4'-OMe, C-6'-OMe). IR (KBr): 3092, 3061, 3007, 2967, 2940, 2847, 1629, 1585, 1438, 1415, 1345, 1284, 1219, 1158, 1113, 975, 925, 817, 742 cm^{-1} . MS: m/z

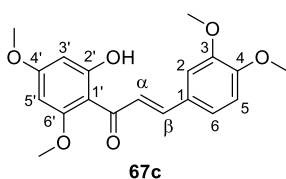
= 323.17 [M+K⁺], 307.25 [M+Na⁺], 285.17 [M+H⁺; 100%] 268.17; 239.08.
Számított: C₁₇H₁₆O₄: C, 71.82; H, 5.67. Mért: C, 71,76; H, 5.64.

(E)-1-(2-Hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-én-1-on (67b)



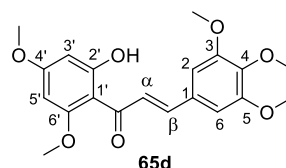
65-ből kiindulva (8.65 g, 44.0 mmol) etanolban (120 ml) elvégezve a reakciót átkristályosítás után 13.69 g (99%) narancssárga kristályos anyagot nyertünk; op. 108-110 °C [irodalmi op. 109-112 °C].¹⁴³ ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 (s, 1H, 2'-OH), 7.80 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, β-H), 7.76 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, α-H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2',6'-H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3',5'-H), 6.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 3'-H), 5.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 5'-H), 3.89, 3.83, 3.81 (3 x s, 3 x 3H, 4-OMe, 4'-OMe, 6'-OMe). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 192.5 (C=O), 168.3 (C-4'), 165.9 (C-6'), 162.4 (C-2'), 161.3 (C-4), 142.4 (C-β), 130.0 (C-3,5), 128.2 (C-1), 125.0 (C-α), 114.3 (C-2,6), 106.2 (C-1'), 93.7 (C-3'), 91.1 (C-5'), 55.7, 55.5, 55.30 (C-4'-OMe, C-6'-OMe, C-4-OMe). IR (KBr): 3446, 3086, 3002, 2979, 2941, 2843, 2658, 1621, 1581, 1558, 1513, 1440, 1423, 1347, 1291, 1257, 1220, 1179, 1159, 1116, 1033, 972, 825 cm⁻¹. MS: *m/z* = 337.25 [M+Na⁺], 316.25, 315.25 [M+H⁺, 100%], 299.17. Számított: C₁₈H₁₈O₅: C, 68.78, H, 5.77. Mért: C. 68.82, H, 5.79.

(E)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)prop-2-én-1-on (67c)



65-ből kiindulva (0.59 g, 3.0 mmol) etanolban (10 ml) elvégezve a reakciót 0.861 g (84%) narancssárga kristályos anyagot nyertünk; op. 140-142 °C [irodalmi op. 143-145 °C].¹⁴⁴ ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 14.40 (s, 1H, 2'-OH), 7.80 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, β-H), 7.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, α-H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 6-H), 7.13 (s, 1H, 2-H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 6.11 (s, 1H, 3'-H), 5.97 (s, 1H, 5'-H), 3.94, 3.93 (2 x s, 6H, 3-OMe, 6'-OMe), 3.91 (s, 3H, 4-OMe), 3.84 (s, 3H, 4'-OMe). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 192.4 (C=O), 168.4 (C-4'), 166.0 (C-6'), 162.4 (C-2'), 151.0 (C-3), 149.1 (C-4), 142.6 (C-β), 128.6 (C-1), 125.4 (C-α), 122.6 (C-6), 111.2 (C-5), 110.5 (C-2), 106.3 (C-1'), 93.8 (C-3'), 91.3 (C-5'), 56.0, 55.8, 55.7, 55.5 (C-4'-OMe, C-6'-OMe, C-3-OMe, C-4-OMe). IR (KBr): 3444, 3136, 2993, 2935, 2845, 1620, 1583, 1550, 1510, 1484, 1467, 1442, 1422, 1363, 1332, 1262, 1220, 1186, 1159, 1112, 1024, 985, 842, 817 cm⁻¹. MS: *m/z* = 345.08 [M+H⁺, 100%], 343.33, 341.33, 207.00. Számított: C₁₉H₂₀O₆: C, 66.27; H, 5.85. Mért: C. 66.24; H, 5.81.

(E)-1-(2-Hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-én-1-on (67d)



65-ből kiindulva (0.294 g, 1.5 mmol) etanolban (10 ml) elvégezve a reakciót 0.29 g (52%) sárga kristályos anyagot nyertünk; op. 173-176 °C [irodalmi op. 175-176 °C].¹⁴⁵ ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 14.33 (s, 1H, 2'-OH), 7.80 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, β-H), 7.69 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, α-H), 6.84 (s, 2H, 2,6-H), 6.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 3'-H), 5.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 5'-H), 3.93-3.85 (m, 12H, 3-OMe, 5-OMe, 4'-OMe, 6'-OMe), 3.83 (s, 3H,

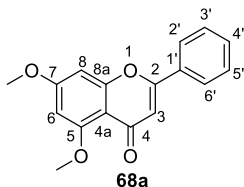
4-OMe). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 192.3$ (C=O), 168.4 (C-4'), 166.2 (C-6'), 162.4 (C-2'), 153.4 (C-3,5), 142.3 (C- β), 131.1 (C-1,4), 126.9 (C- α), 105.6 (C-2,6), 99.9 (C-1'), 93.8 (C-3'), 91.3 (C-5'), 60.9 (C-4'-OMe), 56.1 (C-3'-OMe,5'-OMe), 55.8, 55.5 (C-4'-OMe, C-6'-OMe). IR (KBr) = 2998, 2923, 2852, 2836, 1637, 1579, 1504, 1415, 1325, 1279, 1221, 1123, 997, 827.

MS: $m/z = 397.50$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 376.17, 375.17 [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%], 357.17, 326.50, 311.25, 299.17, 222.08, 221.08. Számított: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 64.16; H, 5.92. Mért: C, 64.21; H, 5.96.

9.1.2 Általános eljárás 68 peralkilezett flavon származékok előállítására

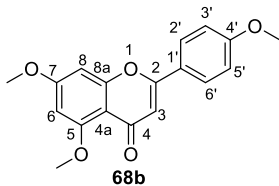
A megfelelő **67** kalkon dimetil-szulfoxidos oldatához (2-5 ml DMSO per 1.0 mmol kalkon) jódot (8 mól%) adtunk és a reakcióelegyet a kiindulási anyag elfogyásáig enyhén refluxoltattuk (VRK). Ekkor 10%-os $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ oldatra öntöttük és kevertettük rövid ideig. A kiváló szilárd anyagot kiszűrtük, mostuk vízzel, majd hexánnal. A nyersterméket etanol-víz (1:1) elegyből kristályosítva nyertük a tiszta termékeket.

2-Fenil-5,7-dimetoxi-4H-kromén-4-on (68a)



67a Kalkonból kiindulva (4.5 g, 16.0 mmol, 1.0 ekv.) 32 ml DMSO-ban jódot (0.26 g, 1.28 mmol, 8 mól%) jelenlétében 4.49 g (81%) fehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 148-150 °C [irodalmi op. 148-149 °C]. 146 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85$ -7.81 (m, 2H, 2',6'-H), 7.51-7.46 (m, 3 H, 3',4',5'-H), 6.65 (s, 1H, 3-H), 6.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 8-H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 3.93 (s, 3H, 5-OMe), 3.89 (s, 3H, 7-OMe). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 117.4$ (C-4), 163.9 (C-7), 160.7 (C-2), 160.4 (C-5), 159.7 (C-8a), 131.3 (C-1'), 131.0 (C-4'), 128.8 (C-3',4'), 125.8 (C-2',6'), 109.1 (C-4a), 108.9 (C-3), 96.0 (C-6), 92.7 (C-8), 56.3, 55.6 (2 x OMe). IR (KBr) = 3073, 3008, 2995, 2974, 2943, 2840, 1648, 1609, 1453, 1348, 1215, 1158, 1118, 821. MS: $m/z = 284.17$, 283.17 [$\text{M}+\text{H}^+$; 100%], 268.17, 239.08. Számított: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 72.33; H, 5.00. Mért: C, 72.35; H, 5.03.

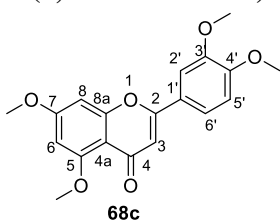
5,7-Dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-4H-kromen-4-on (68b)



67b Kalkonból kiindulva (11.0 g, 35.0 mmol, 1.0 ekv.) 100 ml DMSO-ban jódot (0.71 g, 2.8 mmol, 8 mól%) jelenlétében 8.46 g (77%) szürke kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 151-153 °C [irodalmi op. 153-155 °C]. 147 ^1H NMR (360 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.95$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2',6'-H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 3',5'-H), 6.79 (s, 1H, 3-H), 6.63 (s, 1H, 8-H), 6.46 (s, 1H, 6-H), 3.88, 3.83, 3.81 (s, 3 x 3H, 3 x OMe). ^{13}C NMR (90 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 175.6$ (C-4), 163.6 (C-7), 161.7 (C-2), 160.2 (C-5), 159.6 (C-4'), 159.1 (C-8a), 127.6 (C-3',5'), 123.0 (C-1'), 114.4 (C-2',6'), 108.3 (C-4a), 106.7 (C-3), 96.1 (C-6), 93.3 (C-8), 56.0, 55.9, 55.4 (3 x OMe). IR (KBr): 3420, 3099, 3072, 3005, 2976, 2942, 2839, 16667, 1643, 1605, 1571, 1513, 1491, 1450, 1426, 1396, 1351, 1304, 1265, 1184, 1168, 835 cm^{-1} . MS: $m/z = 313.17$ [$\text{M}+\text{H}^+$; 100%], 314.17, 335.17 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 298.17,

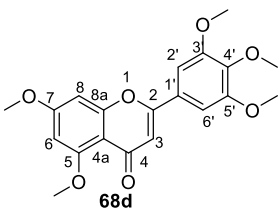
269.08, 255.08, 240.08, 227.08. Számított: C₁₈H₁₆O₅: C, 69.22; H, 5.16. Mért: C, 69.14; H, 5.09.

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5,7-dimetoxi-4H-kromén-4-on (68c)



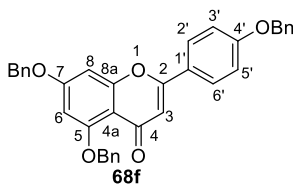
67c Kalkonból kiindulva (0.806 g, 2.34 mmol, 1.0 ekv.) 10 ml DMSO-ban jódot (0.047 g, 0.19 mmol, 8 mól%) jelenlétében 0.606 g (76%) világosbarna kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 1:1; op. 186–189 °C [irodalmi op. 190–191 °C].¹⁴⁸ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.29 (s, 1H, 2'-H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 6.58 (s, 1H, 3-H), 6.35 (s, 1H, 8-H), 6.35 (s, 1H, 6-H), 3.96 (s, 3H, 5-OMe), 3.95 (s, 6H, 3',4'-OMe), 3.91 (s, 3H, 7-OMe). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.4 (C-4), 163.8 (C-7), 160.7 (C-2), 160.4 (C-5), 159.6 (C-8a), 151.6 (C-4'), 149.0 (C-3), 123.8 (C-1'), 119.3 (C-6'), 110.9 (C-5'), 109.0 (C-4a), 108.4 (C-2'), 107.7 (C-3), 95.9 (C-6), 92.7 (C-8), 56.2, 55.9, 55.6 (4 x OMe). IR (KBr): 3215, 3108, 3085, 3004, 2942, 2840, 1645, 1604, 1516, 1486, 1461, 1421, 1387, 1356, 1269, 1254, 1120, 1201, 1159, 1139, 1118, 1099, 870, 834, 806 cm⁻¹. MS: *m/z* = 343.25 [M+H⁺, 100%], 344.25, 365.25 [M+Na⁺], 327.17, 313.25, 299.17, 285.08, 270.17. Számított: C₁₉H₁₈O₆: C, 66.66; H, 5.30. Mért: C, 66.38; H, 5.26.

5,7-Dimetoxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4H-kromén-4-on (68d)



67d Kalkonból kiindulva (0.374 g, 1.0 mmol, 1.0 ekv.) 5 ml DMSO-ban jódot (0.02 g, 0.08 mmol, 8 mól%) jelenlétében 0.243 g (65%) világosbarna kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–acetón = 2:1; op. 190–192 °C [irodalmi op. 192–193 °C].¹⁴⁹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.08 (s, 2H, 2',6'-H), 6.64 (s, 1H, 3-H), 6.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 6.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 3.97 (s, 3H, 5-OMe), 3.96 (s, 6H, 3',5'-OMe), 3.93 (s, 3H, 7-OMe), 3.92 (s, 3H, 4'-OMe). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.6 (C-4), 164.0 (C-7), 160.9 (C-2), 160.5 (C-5), 159.8 (C-8a), 153.5 (C-3',5'), 140.8 (C-4'), 126.7 (C-1'), 109.2 (C-4a), 108.8 (C-3), 103.3 (C-2',6'), 96.2 (C-6), 92.8 (C-8), 61.0 (4'-OMe), 56.4, 56.3, 55.8 (4 x OMe). IR (KBr): 3480, 3006, 2944, 2839, 1640, 1606, 1508, 1491, 1419, 1351, 1246, 1160, 1129, 1066, 841, 818 cm⁻¹. MS: *m/z* = 395.25 [M+Na⁺], 374.25, 373.25 [M+H⁺; 100%], 343.25, 328.17, 312.25. Számított: C₂₀H₂₀O₇: C, 64.51; H, 5.41. Mért: C, 64.43; H, 5.37.

5,7-Bisz(benziloxi)-2-(4-(benziloxi)fenil)-4H-kromén-4-on (68f)



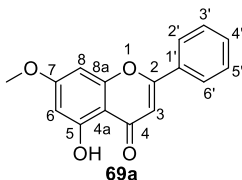
67f Kalkonból kiindulva (1.09 g, 2.0 mmol, 1.0 ekv.) 10 ml DMSO-ban jódot (0.04 g, 0.16 mmol, 8 mól%) jelenlétében 0.943 g (86%) törtfehér kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1; op. 151–153 °C [irodalmi op. 153–155 °C].¹⁵⁰ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 5-OBn – 2',6'-H), 7.49–7.31 (m, 13H, Ph protonok), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3',5'-H), 6.61 (s, 1H, 3-H), 6.56 (s, 1H, 8-H), 6.47 (s, 1H, 6-H), 5.20 (s, 2H, 5-

OCH₂), 5.11, 5.09 (2 x 2H, 4',7-OCH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.3 (C-4), 162.8 (C-7), 161.1 (C-2), 160.6 (C-5), 159.6 (C-4', C-8a), 136.4 (5-OBn – C-1), 136.2 (7-OBn – C-1), 135.7 (4'-OBn – C-1), 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.6, 127.4 (Aromások, benzil csoportok jelei), 126.5 (C-3',5'), 124.0 (C-1'), 115.1 (C-2',6'), 109.8 (C-4a), 107.7 (C-3), 98.3 (C-6), 94.2 (C-8), 70.7, 70.4, 70.1 (3 x OCH₂). IR (KBr): 3062, 3031, 2938, 2870, 1643, 1606, 1509, 1454, 1344, 1258, 1239, 1178, 1166, 832 cm⁻¹. MS: *m/z* = 580.50, 579.50 [M+K⁺], 563.42 [M+Na⁺], 542.42, 541.50 [M+H⁺, 100%], 472.42, 361.33. Számított: C₃₆H₂₈O₅: C, 79.98; H, 5.22. Mért: C, 79.95; H, 5.27.

9.1.3 Általános eljárás 69 5-hidroxi flavonok előállítására

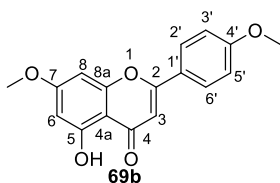
A megfelelő **68** peralkilezett flavon vízmentes acetonitrilben készült oldatához (kb. 10 ml per 1.0 mmol flavon) 0 °C-on jeges hűtés mellett, N₂ atmoszféra alatt egy részletben AlCl₃-ot (2.5 ekv.) adtunk. A reakcióelegyet rövid ideig ezen a hőmérsékleten kevertettük, majd felengedtük szobahőmérsékletre és 1.5-2 órán át forraltuk. A reakciót hagytuk visszahűlni szobahőmérsékletre és az előrehaladását VRK-val ellenőriztük, majd szükség szerint egy újabb részlet AlCl₃-ot adtunk hozzá és további 1.5-2 órán át forraltuk. Amikor a reakció teljesen lejátszódott, hagytuk lehűlni, és tört jégre öntöttük, majd 6N sósavat (30 ml per mmol flavon) adtunk hozzá. A keletkezett szuszpenziót diklórmetánnal (3 x 60 ml per mmol flavon) extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat telített NaCl oldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és szűrtük. Az oldószert csökkentett nyomáson bepároltuk, a bepárlási maradékot hexánnal eldörzsöltük és szűrés után kaptuk a tiszta termékeket.

2-Fenil-5-hidroxi-7-metoxi-4H-kromén-4-on (69a)



68a Flavonból kiindulva (0.50 g, 1.77 mmol, 1.0 ekv.) 0.397 g (84%) világosbarna kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán–etil-acetát = 2:1; op. 161-163 °C [irodalmi op. 165 °C]. ¹⁵¹ ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 12.72 (s, 1H, OH), 7.87 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.7 Hz, 2 H, 2',6'-H), 7.55-7.48 (m, 3H, 3',4',5'-H), 6.64 (s, 1H, 3-H), 6.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 6.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 3.87 (s, 3H, 7-OMe). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 182.5 (C-4), 165.6 (C-7), 164.0 (C-2), 162.2 (C-5), 157.8 (C-8a), 131.9 (C-4'), 131.3 (C-1'), 129.1 (C-3',5'), 126.3 (C-2',6'), 105.9 (C-3), 105.7 (C-4a), 98.3 (C-6), 92.7 (C-3), 55.9 (7-OMe). IR (KBr): 3070, 3014, 2978, 2949, 2843, 2688, 1667, 1609, 1588, 1495, 1452, 1435, 1352, 1202, 1168, 1159, 1119, 1102, 1039 cm⁻¹. MS: *m/z* = 269.08 [M+H⁺, 100%], 270.08, 266.33, 261.83, 254.17, 249.25, 239.25, 235.42, 227.08, 226.00, 225.08. Számított: C₁₆H₁₂O₄: C, 71.64; H, 4.51. Mért: C, 71.67; H, 4.54.

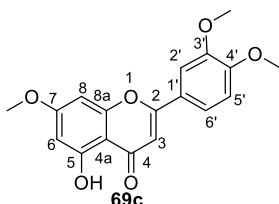
5-Hidroxi-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4H-kromén-4-on (69b)



68b Flavonból kiindulva (0.624 g, 2.0 mmol, 1.0 ekv.) vízmentes acetonitrilben (20 ml) 0.495 g (83%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát; op. 162-163 °C [irodalmi op. 164 °C]. ¹⁵² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.80 (brs, 1H, OH), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2',6'-H),

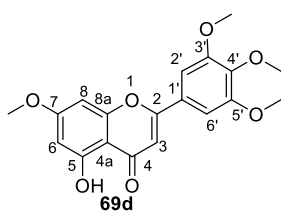
7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 3',5'-H), 6.56 (s, 1H, 3-H), 6.47 (s, 1H, 8-H), 6.35 (s, 1H, 6-H), 3.92-3.85 (2 x s, 2 x 3H, 4'-OMe, 7-OMe). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 182.4$ (C-4), 165.5 (C-7), 164.0 (C-2), 162.6 (C-5), 162.1 (C-4'), 157.7 (C-8a), 128.0 (C-3',5'), 123.5 (C-1'), 114.5 (C-2',6'), 105.5 (C-4a), 104.2 (C-3), 98.1 (C-6), 92.6 (C-8), 55.8, 55.6 (4'-OMe, 7-OMe). IR (KBr): 3087, 2989, 2945, 2844, 1666, 1604, 1509, 1442, 1382, 1338, 1313, 1269, 1188, 1162, 1028, 834 cm^{-1} . MS: $m/z = 321.08$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], 299.08 [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%], 300.25, 284.08, 271.25, 256.17, 257.00, 241.00. Számított: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C, 68.45; H, 4.73. Mért: C, 68.49; H, 4.77.

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-hidroxi-7-metoxi-4H-kromén-4-on (69c)



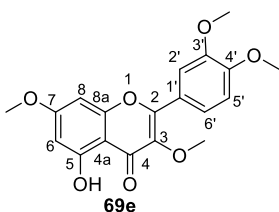
69c Flavonból kiindulva (0.342 g, 1.0 mmol, 1.0 ekv.) vízmentes acetonitrilben (10 ml) 0.296 g (90%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: etil-acetát; op. 160-162 °C [irodalmi op. 159-160 °C]. 153 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.78$ (s, 1H, OH), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 6'-H), 7.32 (s, 1H, 2'-H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5'-H), 6.57 (s, 1H, 3-H), 6.48 (s, 1H, 8-H), 6.35 (s, 1H, 6-H), 3.99-3.95 (2 x s, 2 x 3H, 3',4'-OMe), 3.88 (s, 3H, 7-OMe). ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 182.3$ (C-4), 165.4 (C-7), 163.9 (C-2), 162.1 (C-5), 157.6 (C-8a), 152.2 (C-3'), 149.3 (C-4'), 123.7 (C-1'), 120.0 (C-6'), 111.1 (C-5'), 108.7 (C-2'), 105.5 (C-4a), 104.6 (C-3), 98.0 (C-6), 92.6 (C-8), 56.1 (3'-OMe, 4'-OMe), 55.8 (7-OMe). IR (KBr): 3444, 3091, 2998, 2923, 2848, 1662, 1617, 1518, 1505, 1438, 1379, 1348, 1328, 1261, 1216, 1161, 1120, 1040, 1021, 832 cm^{-1} . MS: $m/z = 351.17$, 330.25, 329.17 [$\text{M}+\text{H}^+$; 100%], 314.25, 313.17, 299.17, 296.08, 285.17. Számított: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$: C, 65.85; H, 4.91. Mért: C, 65.89; H, 4.93.

5-Hidroxi-7-metoxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4H-kromén-4-on (69d)



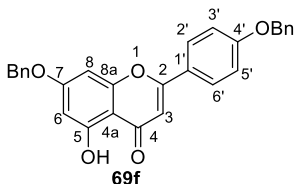
69d Flavonból kiindulva (0.306 g, 0.82 mmol, 1.0 ekv.) vízmentes acetonitrilben (10 ml) 0.226 g (77%) sárga kristályos anyagot kaptunk; eluens: hexán-aceton = 1:1; op. 178-180 °C [irodalmi op. 188-190 °C]. 154 ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.72$ (s, 1H, OH), 7.09 (s, 2H, 2',6'-H), 6.61 (s, 1H, 3-H), 6.51 (s, 1H, 8-H), 6.39 (s, 1H, 6-H), 3.96 (s, 6H, 3'-OMe, 4'-OMe), 3.94 (s, 3H, 4'-OMe), 3.90 (s, 3H, 7-OMe). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 182.3$ (C-4), 165.6 (C-7), 163.8 (C-2), 162.2 (C-5), 157.7 (C-8a), 153.6 (C-3',5'), 141.4 (C-4'), 126.5 (C-1'), 105.6 (C-3), 105.3 (C-4a), 103.7 (C-2',6'), 98.2 (C-6), 92.7 (C-8), 61.1 (4'-OMe), 56.4 (3'-OMe, 5'-OMe), 55.8 (C-7). IR (KBr): 3481, 3054, 3002, 2924, 2852, 1659, 1620, 1563, 1507, 1450, 1421, 1348, 1329, 1311, 1250, 1201, 1184, 1165, 1130, 846, 771 cm^{-1} . MS: $m/z = 359.17$ [$\text{M}+\text{H}^+$; 100%], 360.17, 343.25, 329.25, 313.08. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$: C, 63.68; H, 5.06. Mért: C, 63.75; H, 5.09.

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-hidroxi-3,7-dimetoxi-4*H*-kromén-4-on (69e) előállítása



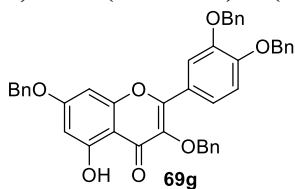
Kvercetin (**70**) (0.604 g, 2.0 mmol, 1.0 ekv.) vízmentes DMF-ben készült oldatához K_2CO_3 -ot (1.24 g, 9.0 mmol, 4.5 ekv.) adtunk. A szuszpenziót 30 percen át szobahőmérsékleten kevertettük, majd metil-jodidot (1.28 g, 9.0 mmol, 4.5 ekv.) adtunk hozzá lassan, és a keletkező reakcióelegyet 3 napon át kevertettük. A reakcióelegy VRK-s ellenőrzése (eluens: hexán–etil-acetát = 1:1) két keletkezett terméket mutatott. Ekkor a reakcióelegyet vízre öntöttük és a kiváló csapadékot kiszűrtük. A vizes fázis tartalmazta kisebb R_f értékű permetilezett kvercetin (**68e**) nagy részét és további **69e**-t; 10%-os sósavval savanyítva (pH = 1) újabb csapadék kiválást tapasztaltunk és az újabb részlet kivált szilárd anyagot kiszűrtük. Az kiszűrt szilárd anyagokat egyesítettük, acetonnal majd hexánnal mostuk, így 0.201 g (28%) halványsárga kristályos anyagot kaptunk; op. 156-158 °C [irodalmi op. 158-159 °C].¹⁰⁵ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.64 (s, 1H, OH), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.69 (s, 1H, 2'-H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 6.44 (s, 1H, 8-H), 6.35 (s, 1H, 6-H), 3.97 (s, 6H, 3'-OMe, 4'-OMe), 3.88 (s, 3H, 3-OMe), 3.87 (s, 3H, 7-OMe). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.7 (C-4), 165.4 (C-7), 162.0 (C-5), 156.7 (C-8a), 155.8 (C-2), 151.4 (C-4'), 148.7 (C-3'), 138.9 (C-3), 122.9 (C-1'), 122.1 (C-6'), 111.2 (C-5'), 110.8 (C-2'), 106.0 (C-4a), 97.8 (C-6), 92.2 (C-8), 60.2 (3-OMe), 56.0, 56.0, 55.8 (3 x OMe, 3'-OMe, 4'-OMe, 7-OMe). IR (KBr): 3002, 2945, 2911, 2838, 1655, 1603, 1592, 1542, 1513, 1498, 1432, 1419, 1327, 1314, 1272, 1254, 1235, 1211, 1158, 1127, 1028, 824 cm^{-1} . MS: m/z = 381.25 [$M+Na^+$], 360.25, 359.25 [$M+H^+$; 100%], 344.25, 329.25, 301.17. Számított: $C_{19}H_{18}O_7$; C, 63.68; H, 5.06. Mért: C, 63.77; H, 5.10.

7-Benziloxi-2-(4-(benziloxi)fenil)-5-hidroxi-4*H*-kromén-4-on (69f) előállítása¹⁰⁷



68f Flavont (0.54 g, 1.0 mmol, 1.0 ekv.) szuszpendáltunk 50 ml ecetsav és 12.5 ml víz elegyében (AcOH– H_2O = 4:1). A szuszpenziót hat órán át forraltuk, majd hagytuk szobahőmérsékletre hűlni és egy éjszakán át kevertettük. Másnap szűrtük, mostuk vízzel. Az anyalúgot etil-acetáttal (2 x 50 ml) extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat telített $NaHCO_3$ oldattal mostuk (jelentős gázfejlődés), $MgSO_4$ -on szárítottuk, szűrtük, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A keletkező nyerterméket hexánnal eldörzsöltük és kiszűrtünk 0.401 g (89%) törtfehér terméket; op. 183-186 °C. 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.81 (brs, 1H, OH), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2', 6'-H), 7.49-7.25 (m, 10H, 2 x fenil csoport), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 3', 5'-H), 6.56 (s, 2H, 3-H, 8-H), 6.40 (s, 1H, 6-H), 5.14 (s, 4H, 2 x CH_2). ^{13}C (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 181.8 (C-4), 164.0 (C-7), 163.5 (C-2), 161.6 (C-5), 161.3 (C-8a), 157.2 (C-4'), 135.7, 135.4 (OBn – 2x C-1), 128.2 (OBn, 2 x C-3,5), 127.8, 127.8 (OBn, 2 x C-4), 127.6 (C-3', 5'), 127.0 (OBn, 2 x C-2,6), 123.1 (C-1'), 114.9 (C-2', 6'), 105.2 (C-4a), 103.8 (C-3), 98.4 (C-6), 92.9 (C-8), 69.9, 69.7 (2 x OCH_2). IR (KBr): 3456, 3064, 3031, 1658, 1602, 1500, 1455, 1437, 1379, 1336, 1267, 1186, 1159, 1015, 1003, 907, 831 cm^{-1} . MS: m/z = 452.25, 451.25 [$M+H^+$, 100%], 443.33, 361.17, 360.08, 355.17. Számított: $C_{29}H_{22}O_5$; C, 77.32; H, 4.92. Mért: C, 77.35; H, 4.97.

3,7-Bisz(benziloxi)-2-(3,4-bisz(benziloxi)fenil)-5-hidroxi-4*H*-kromén-4-on (69g)



Kvercetin (**70**) (0.453 g, 1.5 mmol, 1.0 ekv.) DMF-es oldatához (7.5 ml) K_2CO_3 -ot (1.036 g, 7.5 mmol, 5.0 ekv.) adtunk és kb. 30 percig kevertettük. Ezután lassan hozzácsepegtettük a benzil-bromidot (1.28 g, 7.5 mmol, 5.0 ekv., 0.89 ml) és éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ekkor 0.1 M-os sósavra öntöttük (15 ml) és a kiváló törtfehér csapadékot diklórmetánba oldottuk át (15 ml). A vizes fázist diklórmetánnal extraháltuk (3 x 30 ml), majd az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk (2 x 15 ml), $MgSO_4$ -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán–etil-acetát = 3:1), így 0.371 g (37%) sárga kristályos anyagot kaptunk; op. 127-129 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.69 (s, 1H, OH), 7.71 (s, 1H, 2'-H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.48-7.21 (m, 20 H, benzil csoportok aromás protonjai), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5'-H), 6.45 (s, 1H, 8-H), 6.43 (s, 6-H), 5.23 (s, 2H, 7-OCH₂), 5.11, 5.04 (2 x s, 2 x 2H, 3'-OCH₂, 4'-OCH₂), 4.98 (s, 2H, 3-OCH₂). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 178.8 (C-4), 164.4 (C-7), 162.0 (C-5), 156.6 (C-8a), 156.3 (C-2), 151.0 (C-4'), 148.2 (C-3'), 137.4 (C-3), 136.9, 136.6, 136.4, 135.8 (benzil csoportok C-1 szenei), 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.4, 127.3, 127.1 (20 C, benzil csoportok aromás szenei), 123.4 (C-1'), 122.6 (C-6'), 115.2 (C-2'), 113.6 (C-5'), 106.1 (C-4a), 98.5 (C-6), 93.0 (C-8), 74.3, 71.0, 70.8, 70.4 (4 x C-OCH₂). IR (KBr): 3446, 3089, 3062, 3031, 2924, 2855, 1659, 1601, 1498, 1455, 1377, 1318, 1197, 1170, 732, 695 cm^{-1} . Számított: $C_{43}H_{34}O_7$: C, 77.94; H, 5.17. Mért: C, 77.97; H, 5.15.