

Aminoflavonok és flavon-aminosav hibridek előállítása Buchwald-Hartwig reakcióval

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

a szerző neve: Pajtás Dávid

témavezető neve: Prof. Dr. Patonay Tamás[†]

konzulens neve: dr. Kónya Krisztina

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi Doktori Tanács
Kémia Doktori Iskola
Debrecen, 2015

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

Debrecen, 2015.

A jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Pajtás Dávid doktorjelölt 2012-2015. között a fent megnevezett Doktori Iskola „Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája” című K/5 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javasolom.

A doktori disszertáció a jelölt témavezetője, Prof. Dr. Patonay Tamás elhunytát követően került véglegesítésre, ezért jelen nyilatkozatot dr. Kónya Krisztina, a jelölt konzulense egyben a kutatócsoport tagja, valamint Prof. Dr. Somsák László, a doktori program vezetője hitelesíti aláírásával.

Debrecen, 2015.

dr. Kónya Krisztina

A konzulens aláírása

Prof. Dr. Somsák László

A doktori program vezetőjének aláírása

Aminoflavonok és flavon-aminosav hibridek előállítása Buchwald-Hartwig reakcióval

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

Írta: Pajtás Dávid, okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémia doktori iskolája
(„Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája” című K/5
programja) keretében

Témavezető: Dr. Patonay Tamás[†]
Konzulens: dr. Kónya Krisztina

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr. Bányai István

tagok: Dr. Tímári Géza
Dr. Kövér Katalin

A doktori szigorlat időpontja: 2015. július 10.

Az értekezés bírálói:

Dr.	
Dr.	
Dr.	

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.	
tagok: Dr.	
Dr.	
Dr.	
Dr.	

Az értekezés védésének időpontja: 20.....

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik nélkül ez a kutatás és a belőle készült doktori értekezés nem jöhetett volna létre:

Prof. Dr. Patonay Tamás, egyetemi tanárnak és témavezetőmnek, hogy csoportjában lehetőséget biztosított a kutatómunka végzésére és munkámat figyelemmel kísérve segítette előrejutásomat.

Külön köszönet **dr. Kónya Krisztina** egyetemi adjunktusnak, konzulensemnek, aki napi szinten segítségemre volt, és hogy vezetésével elkészíthettem doktori értekezésem.

Köszönöm **dr. Kiss Attila** egyetemi adjunktusnak az előállított molekulák analitikai méréseinél nyújtott segítségét.

Köszönöm **dr. Pethő Zoltán** PhD hallgatónak a biológiai vizsgálatokban nyújtott segítségét.

Kiemelt köszönet jár munkatársaimnak az együttműködő csoportmunkáért.

Külön köszönettel tartozom családomnak az odaadó támogatásukért és biztatásukért.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2 Az értekezés előzményei.....	1
2.1. Aminoflavonok csoportosítása, biológiai tulajdonságaik	1
2.2. Aminoflavonok előállítása	4
2.3. Keresztkapcsolási reakciók – C-C és C-N kötés kialakítás	6
2.3.1. Ullmann reakció	7
2.3.2. Buchwald-Hartwig reakció	8
3. Célkritizálás.....	11
4. Új, tudományos eredmények.....	12
4.1. Kiindulási anyagok előállítása	12
4.2. Monohaloflavonok Buchwald-Hartwig reakciója aminokkal.....	16
4.3. Monobrómflavonok Buchwald-Hartwig reakciója aminosav-észterekkel ...	21
4.3.1. 6-Brómflavon kapcsolása <i>L</i> -fenilalanin-metilészterrel	21
4.3.2. 7-Brómflavon kapcsolása aminosav-észterekkel	25
4.3.3. 7-Brómflavon kapcsolása dipeptid-észterekkel	33
4.4. 6,7-Dibrómflavon kapcsolása aminokkal és aminosav-észterrel	35
2.4.1. 6,7-Dibrómflavon kapcsolása butil-aminnal – optimálási reakciók ...	35
2.4.2. 6,7-Dibrómflavon Buchwald-Hartwig kapcsolása aminokkal.....	48
2.4.3. 6,7-Dibrómflavon kapcsolása <i>L</i> -fenilalanin-metilészterrel.....	40
4.5. Flavon-dipeptid hibrid szintézise flavon-aminosav hibrid molekulából ..	42
5. Farmakológiai vizsgálatok	45
6. Összefoglalás	46
7. Summary	50
8. Kísérleti rész	54
9. Irodalomjegyzék.....	108
10. Publikációs jegyzék.....	118

Az értekezésben előforduló rövidítések jegyzéke:

Ac	acetil
Arg	arginin
Asp	asparaginsav
BINAP	2,2'- <i>bisz</i> (difenilfoszfino)-1,1'-binaftil
Bn	benzil
Boc	<i>terc</i> -butoxikarbonil
Bu/<i>i</i>Bu/<i>t</i>Bu	butil/ <i>izobutil</i> / <i>terc</i> -butil
Cys	cisztein
DavePhos	2-diciklohexilfoszfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil
dba	dibenzilidénaceton
DKM	diklórmétán
DME	1,2-dimetoxietán
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
DPPF	1,1'- <i>bisz</i> (difenilfoszfino)ferrocén
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
Et	etil
HOBt	1-hidroxibenztriazol
Ile	izoleucin
Leu	leucin
Lys	lizin
Me	metil
Met	metionin
Ms	metilszulfanil (mezil)

Nu	nukleofil
<i>o</i>-Tol	<i>o</i> -tolil
Ph	fenil
Phe	fenilalanin
Pr/<i>i</i>Pr	propil/ <i>iz</i> opropil
Pro	prolin
PTB	piridínium-tribromid
Ser	szerin
SPhos	2-diciklohexilfoszfino-2',6'-dimetoxibifenil
TBAB	tetrabutilammónium-bromid
TBPB	tetrabutilfoszfónium-bromid
TEA	trietylamin
Tf	trifluormetilszulfonil (triflil)
TFA	trifluorecetsav
THF	tetrahidrofurán
Trp	triptofán
XantPhos	4,5- <i>bisz</i> (difenilfoszfino)-9,9-dimetilxantén
XPhos	2-diciklohexilfoszfino-2',4',6'-triizopropilbifenil
Val	valin

1. Bevezetés

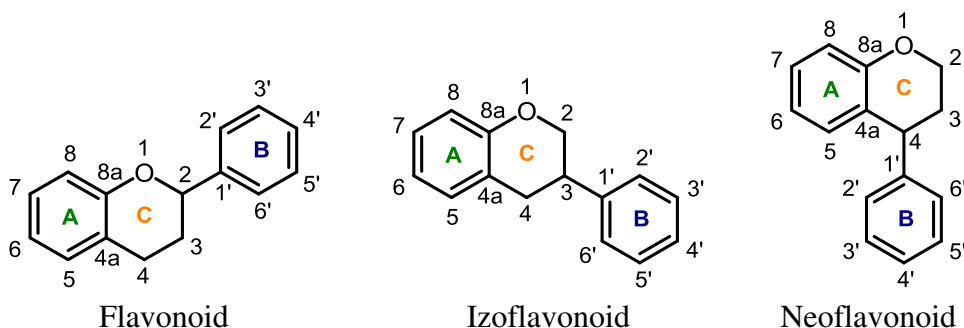
A flavonoidok a természetben előforduló biomolekulák, a növények egyik legjelentősebb molekulacsalcáját alkotják. Jelenlétüket kimutatták a növények virágaiban, leveleiben, azon belül a levélerezetben, de még a levélviaszban is. Gyakorlatilag minden növényi részben kisebb-nagyobb mennyiségben előfordul valamilyen származékuk, nagyszámú természetes módosulatuk ismert [1].

Gyakori előfordulásuk és sokféle származékainak köszönhetően a flavonszármazékok sokrétű funkcióval bírnak, pl. a virágok változatos színét (kék, piros, sárga) számos esetben flavonoidok adják, aminek fontos rovarcsalogató szerepe van a beporzási szakaszban. A levelek ugyancsak tartalmaznak flavonoidokat, bár ezek színét a klorofill többnyire elfedi. Sok származékot izoláltak a levél különböző részeiből, a növényre káros UV-B sugárzás elleni védelem egyik alapját jelentik. Antioxidáns hatásuk révén enyhítik a sejten belüli oxidatív stresszt, és betölthetnek gyulladáscsökkentő szerepet is [2].

2. Az értekezés előzményei

2.1. Aminoflavonok csoportosítása, biológiai tulajdonságaik

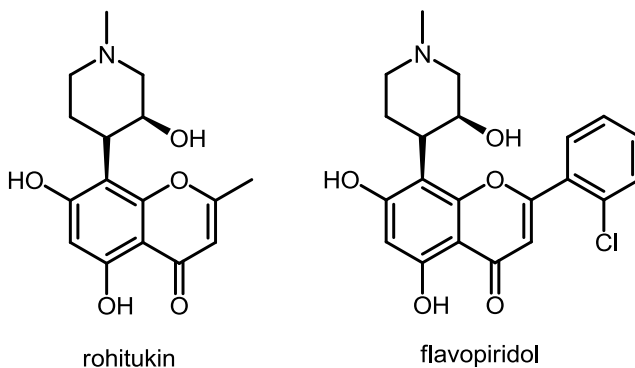
A flavonoidok fenil csoporttal szubsztituált benzopirán származékok, alapvázuk szerint három főcsoportba sorolhatóak, így megkülönböztetünk flavonoid, izoflavonoid és neoflavonoid vázas vegyületeket (1. ábra).



1. ábra: A flavonoidok vázrendszer típusai

Az amino csoporttal funkcionalizált benzopirán származékok jelentős csoportját képezik az oxigén-tartalmú heterociklusoknak, számos vegyületük mutat figyelemreméltó biológiai aktivitást.

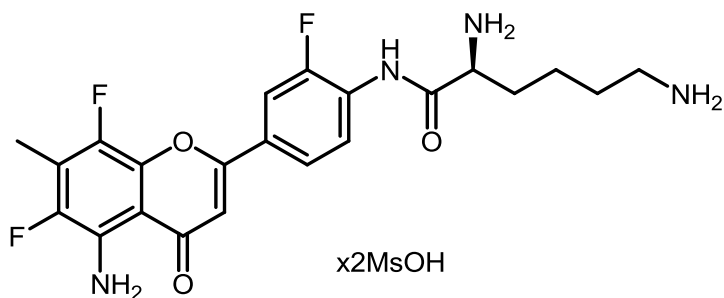
Ezen vegyületcsalád első csoportja, ahol a nitrogén közvetlenül nem kapcsolódik az aromás/heteroaromás gyűrűhöz. A rohitukin (2. ábra) egy kromon vázat tartalmazó alkaloid, melyet az *Amoora rohituka* és *Disoxylum binectifarum* növényekből izoláltak, és ciklin-függő kináz inhibitor hatást mutat [3,4]. Félszintetikus származéka a flavopiridol, mely ígéretes daganatellenes hatóanyag [5-7]; ez utóbbi flavonoid esetén már fázis III. klinikai vizsgálatok vannak folyamatban [8].



2. ábra: A rohitukin és flavopiridol szerkezete

Másik fontos alosztályba tartoznak azon nitrogéntartalmú kromon és flavon származékok, melyeknél a nitrogén közvetlenül kapcsolódik a flavon váz A- vagy B-gyűrűjéhez. Ezen származékok sokrétű és kiemelt biológiai sajátságokkal bírnak. A flavonoidok antioxidáns, gyulladáscsökkentő és antimikrobiális tulajdonságain [9-11] túl az aminoflavonok kiemelkedő enzimgátló sajátságokat is mutatnak. A 6-amino-5,7-dihydroxiflavon már alacsony koncentrációban kimagasló α -glükózidáz enzim gátló tulajdonságot mutatott [12], míg a 4'-aminoflavonok hidroxiszármazékai tirozin-kináz enzim gátló hatással bírnak [13,14], továbbá aminoflavonok esetén nem ritka a ciklin-függő kináz gátló [15] hatás sem. Az 5,4'-diamino-, 5- vagy 6-amino-4'-dimetilaminoflavon származékok figyelemre méltó sejtosztódás gátló hatást mutattak az MCF-7 emlőrák sejtvonalon [16,17]. Mindemellett aminoflavonoknál tumorelles [18], citotoxikus [19], és központi idegrendszer védő tulajdonságokat [20] is megfigyeltek.

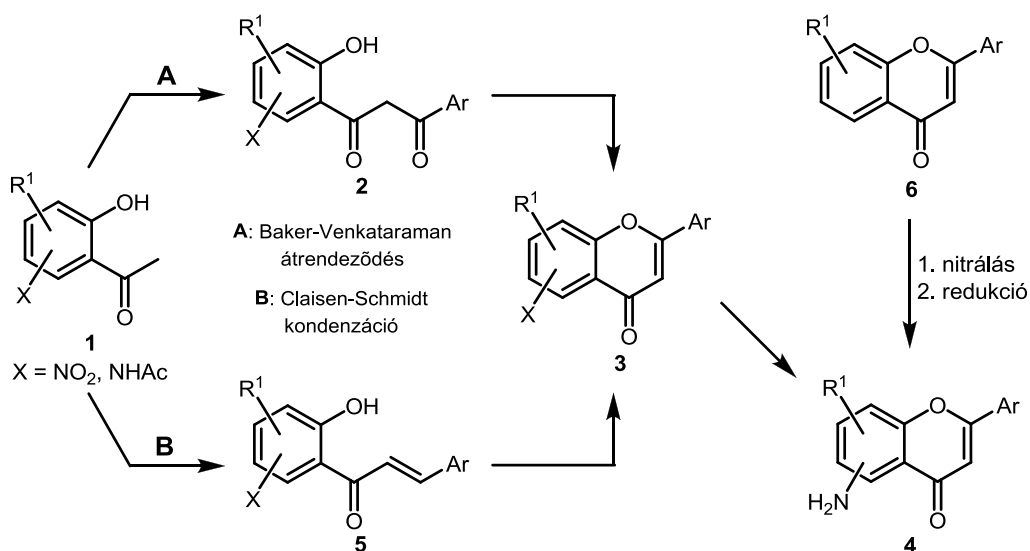
Az NSC 710464 (AFP 464, 3. ábra) egy aminoflavon alapú peptid, melyet rákellenes hatóanyagnak tartanak [21]. Ezen vegyület fázis I. klinikai vizsgálatai folyamatban vannak, és pozitív eredményeket mutat jól körülhatárolható daganatokkal szemben.



3. ábra: Az NSC710464 (AFP 464) szerkezete

2.2. Aminoflavonok előállítása

A flavonok előállítása általában a megfelelő kromon (4*H*-1-benzopirán-4-on) váz kialakításával történik hagyományos módszerek alapján [22,23]. Mindazonáltal aminoflavon előállítására korlátozott számú módszer ismeretes, kiváltképp, mikor az amino funkció az A-gyűrűhöz kapcsolódik. A leggyakoribb szintetikus módszer a Baker-Venkataraman átrendeződés [24], vagy a Claisen-Schmidt kondenzáción [25] alapszik (4. ábra).



4. ábra: Aminoflavonok előállítása hagyományos módszerek alapján

Első esetben aroilezést követő Baker-Venkataraman átrendeződés valósul meg erős bázikus közegben [26,27], majd a **2** 1,3-diketon gyűrűzárása során kapjuk a flavonszármazékot. Utóbbi esetben egy bázis indukált aldol-típusú kondenzáción keresztül a megfelelő **5** kalkonszármazékhoz juthatunk [28,29], mely gyűrűzárása ugyancsak a **3** nitro- vagy acetamidoflavon

köztitermékhez vezet. Az előállítani kívánt aminoflavon (**4**) elkészíthető redukción ($X = \text{NO}_2$) vagy hidrolízisen ($X = \text{NHAc}$) keresztül, habár ezen átalakítások általában erőteljes körülményeket igényelnek (4. ábra). A redukciós lépés több módon is kivitelezhető: $\text{H}_2/\text{Pd}/(\text{C})$ [14,30], $\text{N}_2\text{H}_4/\text{Pd}(\text{C})$ [17], SnCl_2 [15,20], $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ [31], Fe/AcOH [32]. Mindkét módszer problémája a megfelelő 2'-hidroxiacetofenon származék (**1**) szintézise, ebben az esetben ugyanis a szelektivitás és a funkciós csoport tolerancia szab határokat.

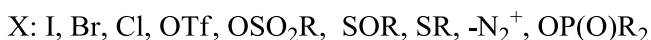
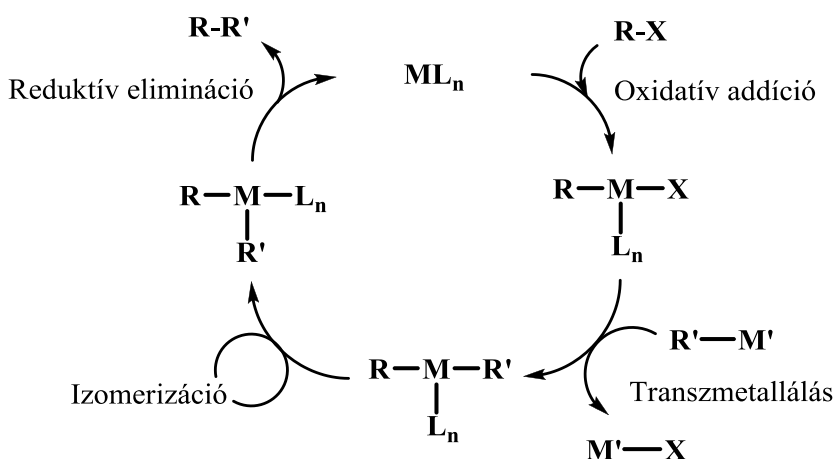
Alternatív megoldást kínál egy előzőleg előállított flavon struktúra (**6**) nitrálása majd redukálása, azonban az első lépés regioszelektivitása ebben az esetben is limitáló tényező [14,20,30] (4. ábra).

Alkilezett/arilezett aminofunkcióval rendelkező flavonok előállítása a szubsztituátlan aminocsoport kialakításánál sokkal nagyobb kihívást jelent. A direkt alkilezés a szelektivitás hiánya miatt alacsony hozamokhoz vezet [16,17,33].

Az utóbbi évtizedekben a szén-nitrogén kötés kialakítására előtérbe kerültek a halogén és triflát szubsztituált aromás/heteroaromás rendszerek különböző keresztkapcsolási reakciói, ezzel alkil- és arilamino csoporttal szubsztituált aromás vegyületeket szolgáltatva. Meglepő módon keresztkapcsolással történő aminoflavon származékok előállítására csak korlátozott számú közlemény született. Triflátból kiindulva 7-amino-5-hidroxi flavont [34], míg bromidból kiindulva 4'-aminoizoflavont [19] állítottak elő. Caddick és munkatársai különbözően szubsztituált bróm- és trifliloxi flavonok reakcióit vizsgálták mikrohullámú körülmények között, azonban csak és kizárólag *n*-hexil-amint használtak nitrogénforrásként [35].

2.3. Keresztkapcsolási reakciók – C-C és C-N kötés kialakítás

Az átmenetifém által katalizált keresztkapcsolási reakciók kiemelkedő fontosságú szintézisutat jelentenek a preparatív szerves kémia és így a gyógyszerkutatók számára. A szén-szén kötés kialakítására alkalmas keresztkapcsolási reakciók (5. ábra) gyorsan elterjedtek, 2010-ben Suzuki [36], Negishi [37] és Heck [38] munkásságát kémiai Nobel-díjjal jutalmazták.



B: Suzuki-Miyaura kapcsolás [36]

Sn: Stille kapcsolás [40]

Zn: Negishi kapcsolás [37]

Mg: Kumada-Karasch kapcsolás [41]

Cu: Sonogashira kapcsolás [39]

Si: Hiyama kapcsolás [42]

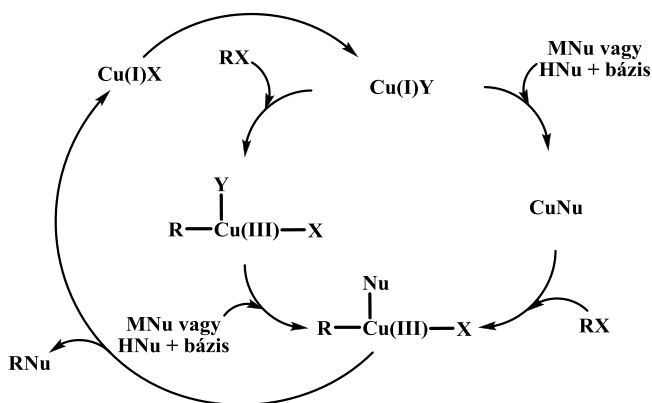
5. ábra: Szén-szén kötés kialakítása keresztkapcsolási reakciókkal

Az utóbbi időben az érdeklődés fókuszpontjába kerültek a szén-heteroatom (nitrogén, oxigén, kén) kialakítására alkalmas keresztkapcsolási reakciók. A szén-nitrogén kötés kialakítására elterjedten alkalmazott két módszer az Ullmann és a Buchwald-Hartwig reakció.

2.3.1. Ullmann reakció

Az Ullmann reakció biaril vegyületek kialakítására szolgáló szén-szén kötés kialakítására alkalmas rézkatalizált keresztkapcsolási reakciónak indult [43], majd 1903-ban kiterjesztették a módszert aromás vegyületek keresztkapcsolásos aminálására [44]. Kezdetben ezek a reakciók magas hőmérsékleten, erélyes körülmények között mentek végbe. Az 1960-as években kezdődött meg a ligandumok alkalmazása, melyek katalitikus hatása révén sikerült mérsékelni az alkalmazott hőmérsékletet [45].

A katalitikus kör első lépése a réz(I)-són történő nukleofil szubsztitúció, melyet az aril-halogenid oxidatív addíciója követ. Ennek során a réz +3-as oxidációs állapotba kerül, majd redukzív elimináció során kapjuk a célzott terméket és a katalizátort réz(I)-só formájában (6. ábra).



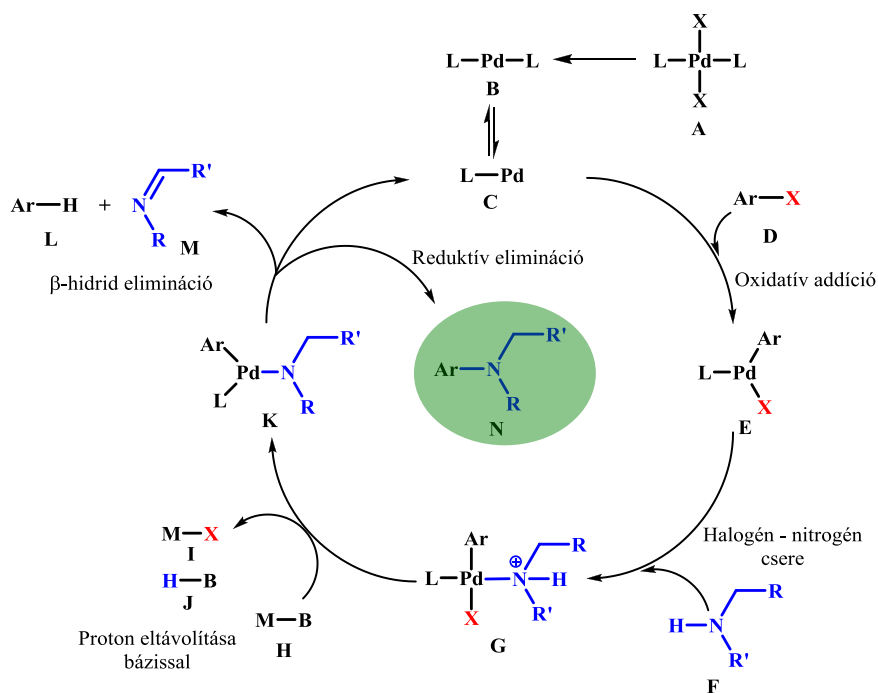
6. ábra: Az Ullmann reakció katalitikus ciklusa [46]

A nukleofil jellegétől függően a szén-heteroatom kötés kiépítése oxigén [47], kén [48], foszfor [49] és halogén [50] esetében is lehetséges.

2.3.2. Buchwald-Hartwig reakció

Az első palládium katalizált szén-nitrogén kötés kialakítást Migita és társai írták le 1983-ban [51], ahol aromás halogenideket reagáltattak ónamin vegyületekkel $[(o\text{-tol})_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$ jelenlétében, azonban az ónvegyület hő illetve vízérzékenysége jelentősen korlátozta a reakció felhasználhatóságát.

1995-ben Stephen L. Buchwald [52] és John F. Hartwig [53] egymástól függetlenül, elsőként hajtott végre erős bázis jelenlétében szekunder aminnal és anilin-származékokkal reakciókat arilbromid szubsztrátokon, ezzel kiküszöbölve az ónvegyületek használatát. A felfedezés, illetve a századfordulóig hozzáadott jelentős munkásság révén [54] a palládium-katalizált keresztkapcsolást szén-nitrogén kötés kialakítására Buchwald-Hartwig reakciónak nevezzük.

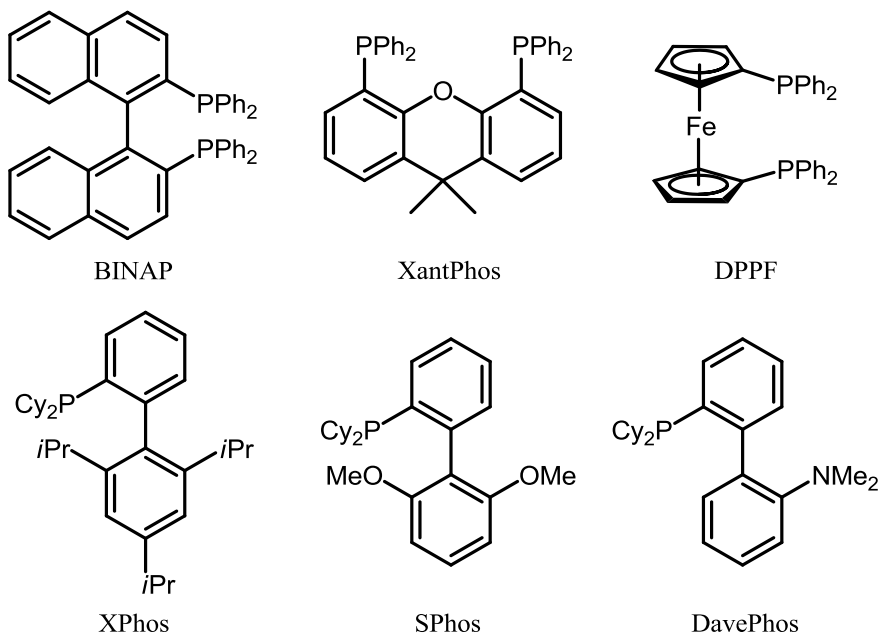


7. ábra: A Buchwald-Hartwig reakció katalitikus ciklusa

Az Ullmann-reakcióhoz hasonlóan itt is katalitikus ciklusról beszélhetünk, amiben a katalizátor mellett fontos szerep jut a foszfán ligandumoknak is (7. ábra). A katalizátor palládium(0) fémhez foszfánligandum koordinálódik, ezt akár *in situ* is generálhatjuk a rendszerben. Az így keletkező **C** komplex egy ciklus részét képezi, mely mindig visszatér a kezdeti oxidációs állapotba. A kezdeti lépés egy oxidatív addíció, mely során a palládium(0) beékelődik az aromás mag és a halogén közé, ezzel +2-es oxidációs állapotba jutva (**E**). Ennek hajtóereje a foszfánligandum által okozott megnövekedett elektronsűrűség a palládium körül. Ezt követően az **F** primer vagy szekunder amin nukleofil szubsztitúciója játszódik le a palládiumon. A folyamatban keletkező **G** komplex bázis (**H**) hatására bekövetkező dehidrohalogéneződése után nyerjük a két kapcsolódó csoportot tartalmazó Pd(II)-komplext (**K**), melyből redukzív eliminációval nyerjük a terméket (**N**) illetve a katalizátort (**C**) eredeti aktív formájában. Egy ún. β -hidrid eliminációs folyamatban melléktermékként megjelenhet a szubsztrát dehalogéneződött formája (**L**) is.

A leggyakrabban használt palládium forrás a palládium(II)-acetát ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) [55], a dipalládium(0)*tris*(dibenzilidénaceton) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) [56], vagy a tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$]. Utóbbi katalizátorhoz további ligandum hozzáadása nem szükséges. A folyamat fenntartásához célszerű inert atmoszférát alkalmazni, elkerülve a palládium(0) és a levegő oxigénjének találkozását, mely a fém oxidációját okozná.

Ligandumként egy- vagy többfogú foszfánvegyületeket használnak. Kiemelt felhasználásúvá vált a BINAP [57] illetve később a XantPhos [58] is, valamint előszeretettel használnak ferrocén alapú [59] foszfánligandumokat is (8. ábra).



8. ábra: Néhány gyakran használt foszfán ligandum

A dehidrohalogéneződéshez szükséges bázisként leggyakrabban nátrium-*terc*-butilátot (NaOtBu) [60] használnak, de kevésbé erős bázisok, úgy mint cézium-karbonát (Cs_2CO_3) [61], vagy kálium-foszfát (K_3PO_4) [62] is alkalmasak erre a célra.

Az alkalmazott oldószer dipoláros-aprotikus vagy apoláros lehet. A legszélesebb körben használt oldószer az abszolút toluol [63]. Előfordul továbbá az 1,2-dimetoxietán (DME) [64], az 1,4-dioxán [65], ritkábban az N,N-dimetilformamid (DMF) [66] vagy a tetrahydrofurán (THF) [67], illetve ezek keveréke is. Az oldószer minősége fontos tényező lehet a polaritás és a hőmérséklet szempontjából. Amennyiben a kiindulási anyagok és termékek az adott körülmények között nem hőérzékenyek, a hőmérséklet emelése növelheti a kapcsolás reakciósebességét.

3. Célkitűzés

Az aminoflavonok közleményekben bemutatott farmakológiai aktivitása figyelemreméltó, különösképpen az enzimgátló és tumorelles hatásokat tekintve. Az előállítás hagyományos módszereivel szemben a keresztkapcsolással történő szintézis kézenfekvő megoldásnak kínálkozik.

A keresztkapcsolásban történő szintézisükre vonatkozó csekély irodalmi példa arra ösztönzött bennünket, hogy bemutassuk az A-gyűrűben különbözően szubsztituált bróm- és klórflavonok Buchwald-Hartwig reakcióját szisztematikusan kiválasztott primer és szekunder alifás aminokkal valamint anilin-származékokkal, kísérletet téve a kapcsolás határainak feltérképezésére. A tapasztalatok alapján megállapításokat kívántunk tenni az amin típusának, illetve a szubsztitúció helyzetének a hozamra gyakorolt hatására.

A megfelelő reakciókörülmények birtokában a reakciót terveztük kiterjeszteni karboxil-védett α -aminosav-, illetve peptid-észterekre, ezzel az irodalomban nem ismert flavon-aminosav és flavon-peptid hibrid molekulákhoz jutva.

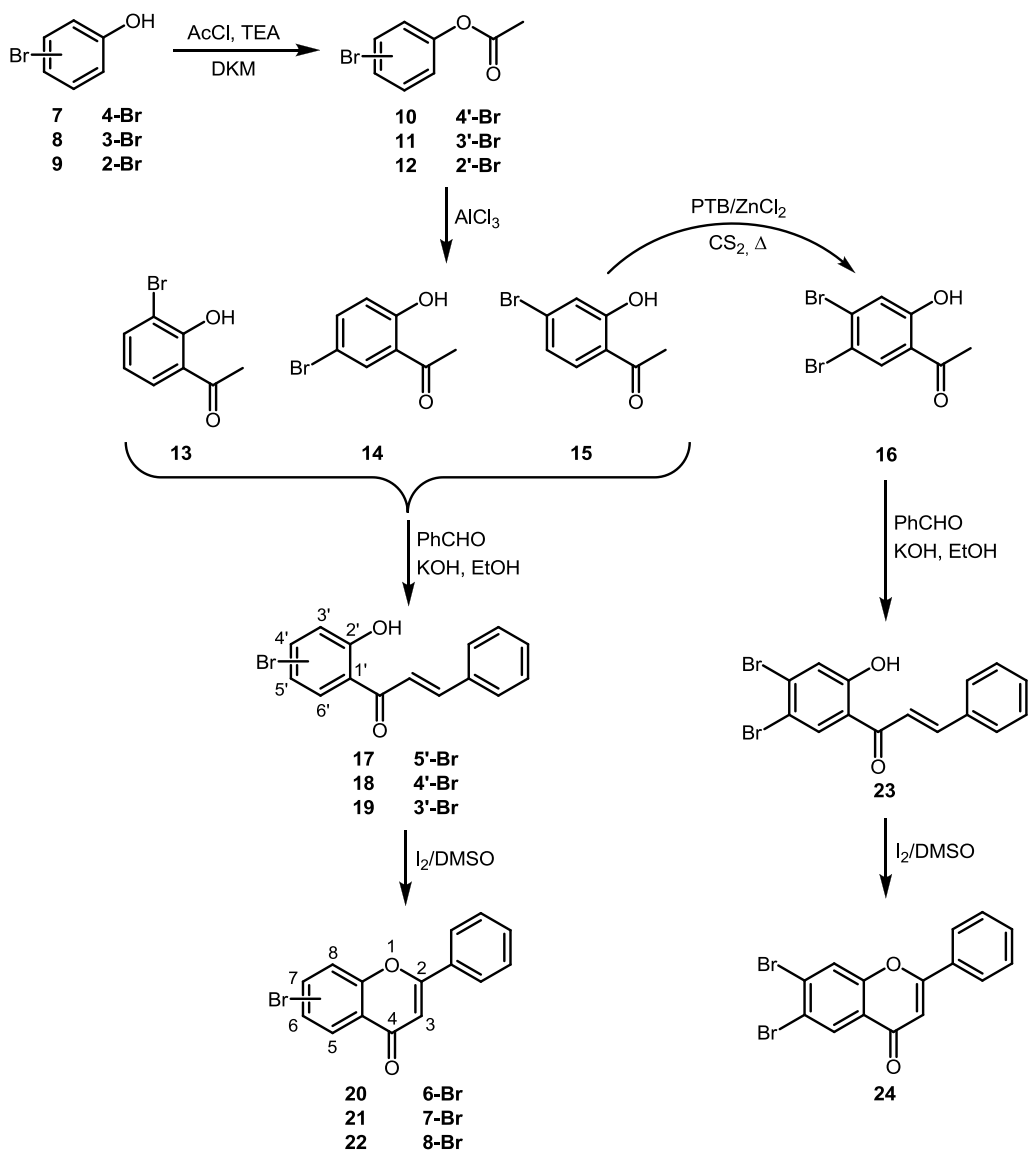
Ezen túl terveztük dibrómfavon származékok szelektív Buchwald-Hartwig kapcsolását aminokkal és aminosav-észterekkel.

Távlati célként szerepelt flavon-peptid hibrid molekulák alternatív szintézise flavon-aminosav vegyületek továbbalakításával.

Az előállított új vegyületek reprezentatív körének biológiai aktivitását tumoros sejtekkel szemben terveztük mérni életképesség és sejtosztódás vizsgálatokban.

4. Új tudományos eredmények

4.1. Kiindulási anyagok előállítása

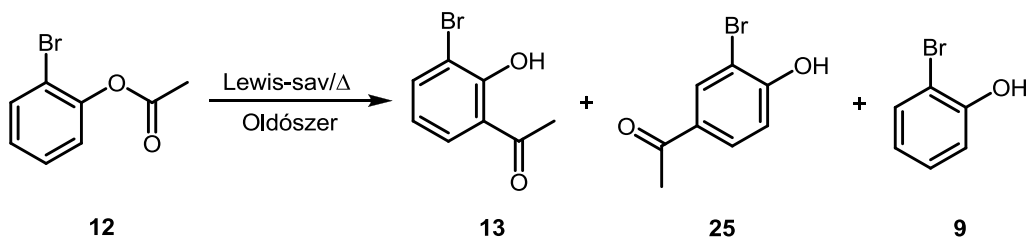


9. ábra: Szubsztrátok szintézise Claisen-Schmidt kondenzáción keresztül

Szintetikus munkám során négy különböző monobróm-, kettő monoklór- és egy dibrómflavon vegyületből indultam ki. A használni kívánt szubsztrátok nem kaphatóak kereskedelmi forgalomban, így először ezek bróm- illetve klórfenolból induló szintézisét hajtottuk végre, amely során a Claisen-Schmidt kondenzáción keresztüli utat követtük irodalmi analógia alapján [68] (9. ábra). A megfelelő **7-9** brómfenolok acetyl-kloriddal való acilezését követően jó hozammal izoláltuk a megfelelő **10-12** észtereket. Következő lépésként a Fries-átrendeződést hajtottunk végre alumínium-klorid mint Lewis-sav jelenlétében. Míg 4'- (**10**) és 3'-brómfenil-acetátnál (**11**) a Fries-átrendeződés oldószermentes körülmények között jó hozammal szolgáltatta a megfelelő acetofenonok (**14, 15**), addig 2'-brómfenil-acetát (**12**) esetén ezen körülmények között *para* helyzetbe átrendezett **25** terméket kaptunk.

Bár a Caddick csoport a 8-brómflavon (**22**) szintézisét leírta [35], az általuk használt módszer O-acilezést követő Baker-Venkataraman átrendezést alkalmaz [69]. Ez a módszer lassúnak bizonyult, és csak alacsony hozammal sikerült a terméket izolálniuk.

A 3'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (**13**) szintéziséhez különböző oldószerek alkalmazását vizsgáltuk meg, melyek az *orto* helyzetű átrendeződéshez kedvezőbbek lehetnek (1. táblázat). Nitrobenzol, 1,4-dioxán és szén-diszulfid esetén a **13** vegyület keletkezését nem tapasztaltuk. Az 1,2-diklóretánban végzett reakció során az *orto* átrendeződés bekövetkezett és így sikerült a szükséges **13** acetofenont izolálni. Azonban jelentős mennyiségű 3'-bróm-4'-hidroxiacetofenon (**25**) is keletkezett, továbbá a **12** észter egy része dezacileződött a folyamat során mivel a kiindulási 2-brómfenol (**9**) keletkezését is detektáltuk (10. ábra, 1. táblázat).

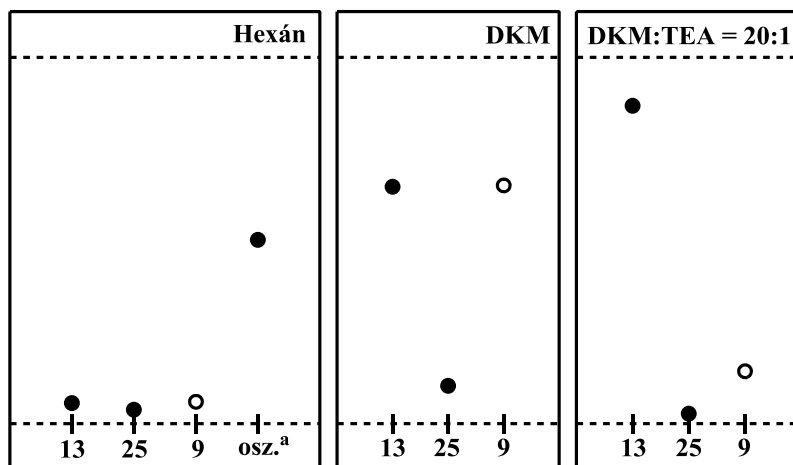
**10. ábra: A 2-brómfenil-acetát (12) Fries-átrendeződése**

Szám	Oldószer	Lewis-sav	T (°C)	t (óra)	13 hozam (%)	25^b	9^b
1	-	AlCl ₃	100	3	nyomokban	+	-
2	nitrobenzol	ZnCl ₂	100	3	0	-	-
3	nitrobenzol	AlCl ₃	100	0.75	0	+	-
4	1,4-dioxán	AlCl ₃	100	3	0	-	-
5	szén-diszulfid	AlCl ₃	46	5	0	-	-
6	1,2-diklóretán	AlCl ₃	84	48	23	+	+
7	1,2-diklóretán	AlCl ₃	84	96	29	+	+
8	klórbenzol ^a	AlCl ₃	130	3	37	+	+
9	1,2-diklórbenzol	AlCl ₃	140	3	62	+	+

a: nagy mennyiségű *p*-klóracetofenon megjelenése, b: VRK alapján, nem került izolálásra

1. táblázat: Optimálási reakciók 3'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (13) szintézisére

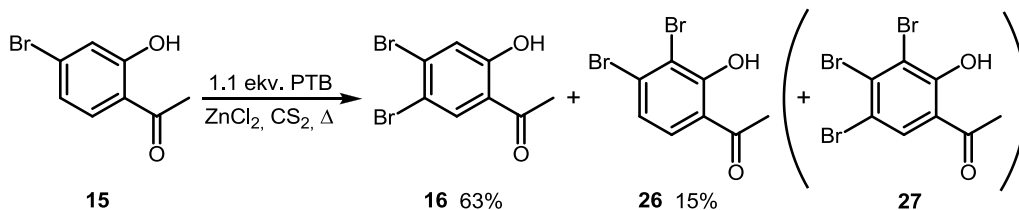
A legjobb hozamot 140°C-on 1,2-diklórbenzolban végrehajtott reakció után kaptuk, miután sikerült a **13** acetofenont a keletkezett 2-brómfenoltól (**9**) kromatográfiásan elválasztani. A magas forráspontú oldószert szilikagélen történő hexános adszorbtív szűréssel távolítottuk el, majd az anyagot kromatográfiásan tisztítottuk DKM:TEA = 20:1 eluenssel. A trietilamin alkalmazása a melléktermék 2-brómfenol (**9**) és a 3'-bróm-4'-hidroxiacetofenon (**25**) retenciós faktorát jelentősen csökkentette, míg a kívánt termék 3'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (**13**) elúciós készsége - annak gyengébb savassága miatt - nem csökkent (11. ábra), így az elválasztás kezdeti problémáját megoldottuk.



a: 1,2-diklórbenzol

11. ábra: Vékonyrétegek a 2-brómfenil-acetát (12) Fries-átrendeződéséről

A 4',5'-dibróm-2'-hidroxiacetofenon (**16**) előállítását a 4'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (**15**) brómozásán keresztül valósítottuk meg szén-diszulfidban piridínium-tribromiddal. Ebben az esetben több brómozott terméket is kaptunk. Közepes hozammal keletkezett a 4',5'-dibróm-2'-hidroxiacetofenon (**16**), továbbá kis hozammal izoláltuk a 3',4'-dibróm-2'-hidroxiacetofenont (**26**) is. Kis mennyiségben keletkezett a **27** származék is, melyet vékonyréteg kromatográfia segítségével standard alapján azonosítottunk (12. ábra).



12. ábra: 4'-Bróm-2'-hidroxiacetofenon (15) brómozása

A továbbiakban az izolált acetofenon származékok (**13-16**) Claisen-Schmidt kondenzációját hajtottuk végre benzaldehiddel etanolban 60%-os vizes KOH oldat hozzáadásával, erősen bázikus közegben. Az így nyert kalkonszármazékok (**17-19**, **23**) oxidatív gyűrűzárása szolgáltatta a keresztkapcsoláshoz szükséges **20-22**, **24** kiindulási anyagokat (9. ábra). A 6- és 7-klórflavon (**28**, **29**) szubsztrátokat, melyek reaktivitását össze kívánjuk vetni a brómszármazékokéval, a 6- és 7-brómflavonnal (**20**, **21**) azonos metódus alapján állítottuk elő a megfelelő klórfenolokból kiindulva. A kutatómunkám során ugyancsak felhasznált 7-bróm-4'-metoxiflavont (**30**) a 4'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (**15**) és a 4-metoxibenzaldehid Claisen-Schmidt kondenzációját követő gyűrűzárással nyertük.

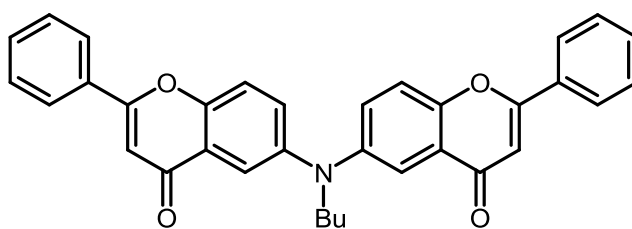
4.2. Monohaloflavonok Buchwald-Hartwig reakciója aminokkal

Kísérletes munkánk kezdetén a Caddick és társai által leírt [35] reagensteket alkalmazva, termikus körülmények között reagáltattuk a 6- (**20**), 7- (**21**), és 8-brómflavont (**22**) szisztematikusan kiválasztott primer és szekunder aminokkal valamint anilin-származékokkal. A reakciók során 5 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ katalizátor és 7.5 mol% BINAP mellett bázisként 1.4 ekvivalens nátrium-*terc*-butilátot használtunk, a kapcsolni kívánt amin 1.2 ekvivalens mennyiségben volt jelen (2. táblázat).

		5 mol% Pd₂(dba)₃ 7.5 mol% BINAP 1.4 ekv. NaOtBu 1.2 ekv. amin absz. toluol 110°C, 3 óra			
6-Br	20				
7-Br	21				
8-Br	22				
Amin		6-Br (20)	7-Br (21)	8-Br (22)	
31	R ¹ R ²	32	33	34	
a	Bu H	46%	81%	51%	
b	<i>i</i> Bu H	46%	79%	---	
c	<i>s</i> Bu H	38%	70%	---	
d	<i>t</i> Bu H	0%	26%	---	
e	Bn H	59%	89%	66%	
f	2-Me-C ₆ H ₄ H	53%	---	---	
g	4-Cl-C ₆ H ₄ H	48%	55%	59%	
h	4-MeO-C ₆ H ₄ H	75%	74%	65%	
i	Bu Bu	18%	16%	---	
j	-(CH ₂) ₄ -	40%	79%	---	
k	-(CH ₂) ₅ -	58%	55%	---	
l	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	51%	74%	47%	
m	Ph Me	31%	41%	---	
n		73%	---	50%	
o		48%	---	---	

2. táblázat: Izolált hozamok monobrómfavonok és aminok Buchwald-Hartwig reakciójában

A vizsgált vegyületek esetén legkevésbé reaktívnak a 6-os pozíció bizonyult, ezzel közel azonos, vagy jobb hozamokat lehetett elérni 8-as helyzetű kapcsolás esetén, és legaktívabbnak a 7-es helyzetet találtuk. 6-brómflavon (**20**) és *n*-butil-amin (**31a**) reakciója esetén a diszubsztituált **35** kapcsolt terméket is izoláltuk 11%-os hozammal (13. ábra). A tapasztalat érdekessége, hogy csak a 6-os pozícióban és kizárólag az *n*-butil-amin (**31a**) esetén tettünk erre vonatkozó megfigyelést. A Caddick csoport ugyancsak leírta [35] *n*-hexil-amin esetén a **35** molekulával analóg vegyület keletkezését.

**35****13. ábra: *N,N*-bisz(flavon-6-il)-butil-amin (**35**) szerkezete**

A 6- (**20**) és 7-brómflavon (**21**) esetén a butil-amin izomerek [*n*-butil-amin, *izobutil*-amin, *szek*-butil-amin, *terc*-butil-amin (**31a-d**)] reakcióival bizonyítottuk, hogy az alifás aminok α -helyzetű elágazásai sztérikusan gátolják a kapcsolást. Egy β -helyzetű elágazás [*izobutil*-amin (**31b**)] gyakorlatilag nem befolyásolja a hozamokat, míg egy α -helyzetű elágazás esetén [*szek*-butil-amin (**31c**)] egyértelmű hozamcsökkenést tapasztalhatunk mindkét szubsztrát esetén. Két α -helyzetű elágazás [*terc*-butil-amin (**31d**)] 7-brómflavon (**21**) esetén 26%-ra csökkentette a várt termék mennyiségét, 6-brómflavonnál (**20**) pedig sikertelen kapcsoláshoz vezetett, melyen a reakcióidő növelésével sem tudtunk javítani.

Összehasonlítva a 6- (**28**) és 7-klórflavon (**29**) reaktivitását az azonos szubsztitúciójú brómszármazékokhoz képest a **31a,e,g,j** aminok esetén megállapítottuk, hogy a brómflavonok (**20**, **21**) reaktivitása számottevően meghaladja a klórszármazékok (**28**, **29**) reakcióképességét, valamint, hogy a 6-os és 7-es pozíciók reaktivitásbeli különbségei a klórflavonokra (**28**, **29**) fokozottan érvényesek (3. táblázat).

5 mol% Pd₂(dba)₃
 7.5 mol% BINAP
 1.4 ekv. NaOtBu
 1.2 ekv. amin
 absz. toluol
 110°C, 3 óra

6-Cl 28
7-Cl 29

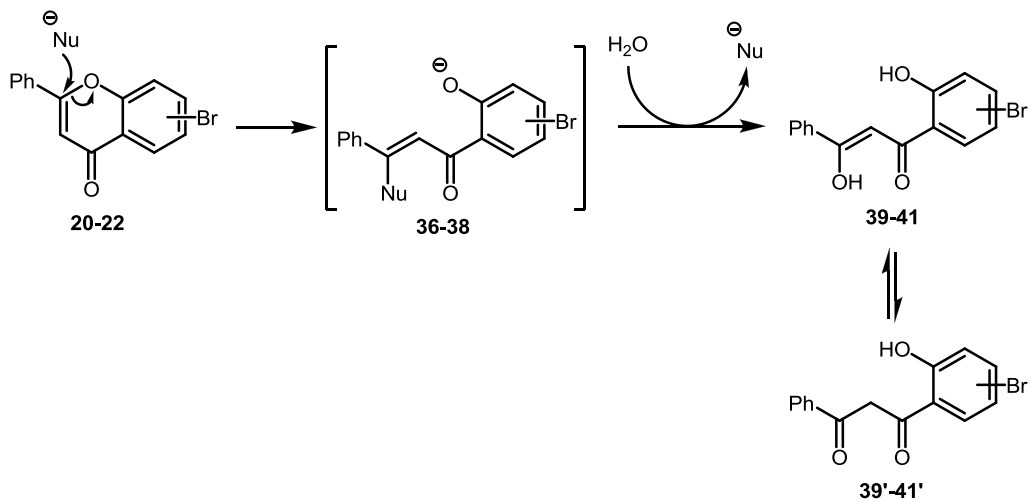
32, 33

Amin			32		33	
31	R ¹	R ²	6-Cl (28)	6-Br (20)	7-Cl (29)	7-Br (21)
a	Bu	H	7.7%	46%	32%	81%
e	Bn	H	8.8%	59%	41%	89%
g	4-Cl-C ₆ H ₄	H	6.5%	48%	36%	55%
j	-(CH ₂) ₄ -		7.3%	40%	38%	79%

3. táblázat: A 6- és 7-haloflavonok reaktivitásainak összehasonlítása

Az alkalmazott reakciókörülmények között egy feltételezhetően bázisindukált mellékreakciót is megfigyeltünk, ahol egy nukleofil anion a flavongyűrű 2-es szénatomjánál felnyitotta a gyűrűt (14. ábra). A feltételezett köztitermék (**36-38**) a feldolgozás során egy újabb nukleofil támadás révén hidroxiszármazékká (**39-41**) alakult, melyet izoláltunk. A gyűrűfelnyílás mértéke az egyes kiindulási anyagoknál jelentős eltérést mutatott. Míg 6-brómflavonnál (**20**) gyakorlatilag nem volt jellemző, 7-brómflavon (**21**) esetén

számolni kellett a megjelenésével, 8-brómflavonnál (**22**) pedig a gyűrűfelnylás a kapcsolás sebességével volt összemérhető. Ez utóbbi esetben sikerült a **41** 1,3-diketonszármazékot tisztán izolálnunk és teljesen karakterizálnunk.



14. ábra: Gyűrűfelnylási melléreakció brómflavonok esetén

Elvégeztük a 7-bróm-4'-metoxiflavon (**30**) Buchwald-Hartwig reakcióját alifás primer és szekunder aminok valamint anilin-származékok reprezentatív körével. Az alkalmazott körülmények az összehasonlíthatóság érdekében a 7-brómflavonnál (**21**) elvégzett reakció körülményeivel mindenben megegyeztek. Közel azonos, vagy jobb hozamokkal sikerült a termékeket izolálni (4. táblázat), amit a korábban ismertetett gyűrűfelnylás kisebb mértéke mellett a termékek jobb kristályosodási tulajdonságának is tulajdonítunk.

R: H 21		R: H 33		
R: OMe 30		R: OMe 42		
Amin			7-Br (21)	7-Br-4'-OMe (30)
31	R ¹	R ²	33	42
a	Bu	H	81%	84%
e	Bn	H	89%	71%
g	4-Cl-C ₆ H ₄	H	55%	80%
h	4-MeO-C ₆ H ₄	H	74%	70%
i	Bu	Bu	16%	13%
k	-(CH ₂) ₅ -		55%	61%
m	Ph	Me	41%	60%

4. táblázat: Hozamok 7-bróm- (21) és 7-bróm-4'-metoxiflavon (30) esetén

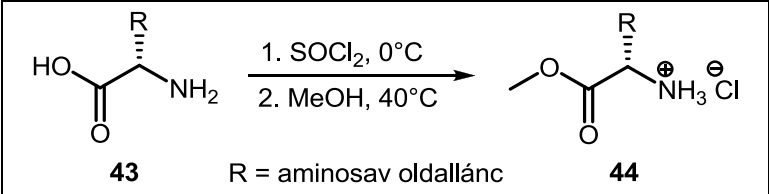
4.3. Monobrómfavonok Buchwald-Hartwig reakciója aminosav-észterekkel

4.3.1. 6-Brómfavon kapcsolása *L*-fenilalanin-metilészterrel

Az aminosavak szerzett tapasztalatok alapján érdekesnek találtuk a kapcsolás kiterjesztését α -aminosavakra, ezzel eddig ismeretlen flavon-aminosav hibrideket szintetizálva. Legjobb tudomásunk szerint flavonvázal kapcsolatos aminosav vegyületekre csupán két példa áll rendelkezésre az irodalomban, de egyik kialakítás sem Ullmann vagy Buchwald-Hartwig típusú reakció alkalmazásával történt. Míg Georg *et al.* 8-amino-2'-klór-5-

hidroxiflavont kapcsolt *N*-Boc-védett aminosavval [15], addig Lee és munkatársai előzőleg előállított 6-aminoflavon származékokat alkilezett α -bróm- α -fenilecetsav-tioészterrel [70].

A reakcióinkhoz használt aminosav-metilésztereket irodalmi analógia alapján [71] készítettük, azokat hidroklorid só formájában kiváló hozammal izoláltuk (5. táblázat).

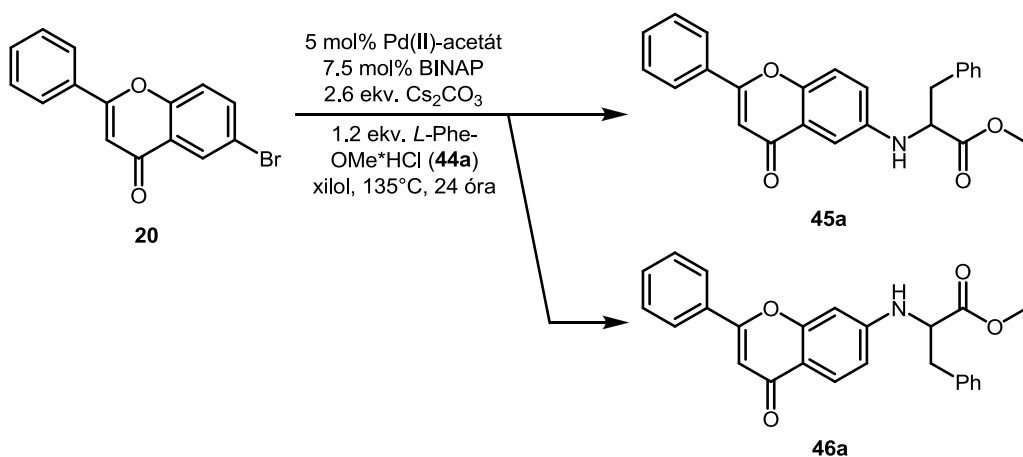
 43 R = aminosav oldallánc 44			
Aminosav	43	44	Hozam (%)
<i>L</i> -Phe	a	a	92
<i>D</i> -Phe	a'	a'	75
<i>L</i> -Leu	b	b	84
<i>L</i> -Ala	c	c	92
<i>L</i> -Met	d	d	98
<i>L</i> -Asp	e	e^a	96
<i>L</i> -Ser	f	f	98
<i>L</i> -Trp	g	g	79
<i>L</i> -Val	h	h	91
<i>L</i> -Ile	i	i	63
<i>L</i> -Pro	j	j	80
<i>L</i> -Cys	k	k	92
<i>L</i> -Fenilglicin	l	l	73

a: karbonsav-dimetilészter

5. táblázat: Aminosav-észter szintézis termékei és hozamai

Kezdetben a 6-brómflavon (**20**) és az *L*-fenilalanin-metilészter (**44a**) kapcsolását teszteltük, azonban a korábban az aminoknál alkalmazott körülmények nem vezettek eredményre. Hosszas optimalizálást követően módosítva a reagensek típusát és mennyiségét, a reakció idejét és hőmérsékletét, sikerült olyan körülményeket találnunk, ahol a kérdéses 6-{[2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (**45**) ~5%-ban keletkezett (6. táblázat). Mindemellett a regioizomer 7-{[2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (**46a**) is izolálásra került ~6%-os hozammal (15. ábra).

A regioizomer megjelenését magyarázhatjuk az ún. „halogéntánc” effektussal [72], mely nem ritka jelenség erősen bázikus közegben halogéntartalmú heterociklusok esetén. Mindazonáltal a két izomer hasonló hozama alapján valószínűbbnek vélünk egy eliminációs-addíciós lépést arin mechanizmuson keresztül [73].



15. ábra: 6-Brómflavon (20) kapcsolása *L*-fenilalanin-metilészterrel (44a) – regioizomer megjelenése

Szám	Katalizátor	Foszfán	Bázis (ekv.)	Oldószer	T (°C)	t (óra)	Termék
1	Pd ₂ (dba) ₃	A	NaOtBu (1.4)	toluol	110	3	---
2	Pd ₂ (dba) ₃	A	NaOtBu (2.6)	toluol	110	3	---
3	Pd ₂ (dba) ₃	B	NaOtBu (1.4)	toluol	110	3	---
4	Pd ₂ (dba) ₃	C	NaOtBu (1.4)	toluol	110	3	---
5	Pd ₂ (dba) ₃	B	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	toluol	80	20	Nyomnyi
6	Pd ₂ (dba) ₃	C	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	toluol	80	20	Nyomnyi
7	Pd(OAc) ₂	A	NaOtBu (2.6)	toluol	80	3	---
8	Pd(OAc) ₂	A	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	toluol	80	3	Nyomnyi
9	Pd(OAc) ₂	A	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	toluol	80	22	Nyomnyi
10	Pd(OAc) ₂	B	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	dioxán	80	3	---
11	Pd(OAc) ₂	C	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	dioxán	80	3	---
12	Pd(OAc) ₂	A	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	DMF	110	3	---
13	Pd(OAc) ₂	A	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	NMP	110	3	---
14	Pd(OAc) ₂	A	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	DMF	140	3	---
15	Pd(OAc) ₂	A	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	NMP	140	3	---
16	Pd[PPh ₃] ₄	-	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	toluol	110	3	---
17	PdCl ₂	A	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	toluol	110	3	---
18	Pd(OAc) ₂	A	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	toluol	110	24	4.2% (45a) 4.2% (46a)
19	Pd(OAc) ₂	A	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	toluol	110	48	3.9% (45a) 6.1% (46a)
20	Pd(OAc) ₂	A	Cs ₂ CO ₃ (2.6)	xilol	135	24	4.9% (45a) 6.1% (46a)

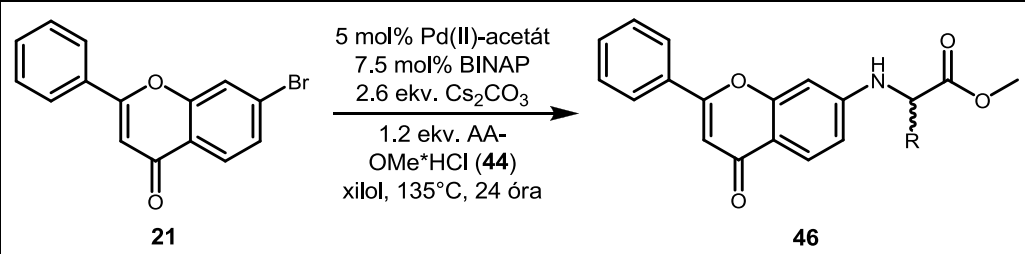
A : 2,2'-Bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil (BINAP); B : 2-diciklohexilfoszfino-2',6'-

dimetoxibifenil (SPhos); C : 2-diciklohexilfoszfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil (DavePhos)

6. táblázat: 6-Brómflavon (20) kapcsolása L-fenilalanin-metilészterrel (44a)

4.3.2. 7-Brómflavon kapcsolása aminosav-észterekkel

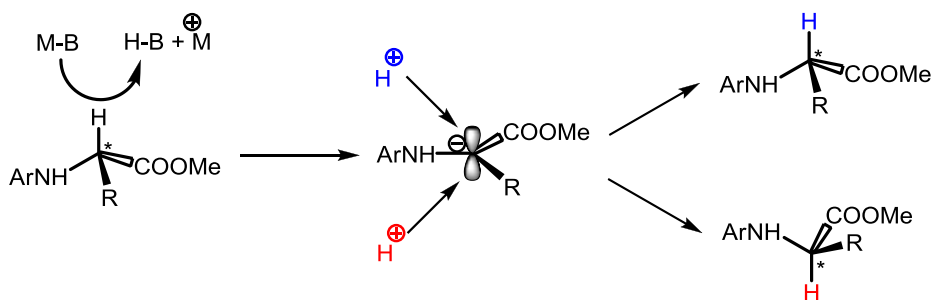
Magasabb hozamok reményében a módosított körülmények mellett a korábban már bemutatott nagyobb reaktivitású 7-brómflavonnal (**21**) kapcsoltuk az *L*-fenilalanin-metilésztert (**44a**) és így a kívánt terméket 64%-kal izoláltuk. További aminosavakkal elvégezve a reakciót közepes, ill. jó hozammal sikerült a **46** kapcsolt termékeket izolálni (7. táblázat). Az *L*-szerin- (**44f**) és az *L*-triptofán-metilészterrel (**44g**) végzett kapcsolás nem hozott eredményt, vélhetően az aminosav-észterek rossz oldhatósága miatt. *L*-szerin-metilészternél (**44f**) valószínűsíthető, hogy az oldalláncban lévő protikus hidroxil-csoport is felelős a sikertelen reakcióért.

			
AA-OMe*HCl	44	46	Hozam (%)
<i>L</i> -Phe	a	a	64
<i>D</i> -Phe	a'	a'	59
<i>L</i> -Leu	b	b	56
<i>L</i> -Ala	c	c	30
<i>L</i> -Met	d	d	40
<i>L</i> -Asp	e^a	e	11
<i>L</i> -Ser	f	f	0
<i>L</i> -Trp	g	g	0

a: karbonsav dimetilészter

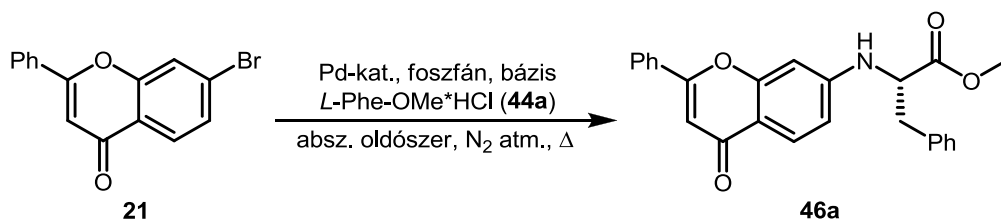
7. táblázat: 7-Brómflavon (**21**) kapcsolása aminosav-metilészterekkel

Bár kezdetben enantiomertiszta aminosavakból indultunk ki, a királis HPLC vizsgálatok alapján az izolált **46a-e** kapcsolt termékek mindössze 10% alatti enantiomerfelesleggel bírtak. A fellépő racemizáció az erősen bázikus közeg következménye, mely a sztereogéncentrum deprotonálódását okozza és az ezt követő, nem szelektív újraprotonálódás eredményezi az enantiomerkeverék megjelenését (16. ábra).



16. ábra: Aminosav rész racemizációja erősen bázikus közegben

Mérlegelve a flavon-aminosav hibridek későbbi farmakológiai felhasználását, szükségesnek véltük megkísérelni enantiomertiszta termékek előállítását. Ennek érdekében széleskörű vizsgálatot indítottunk az enantiomerfelesleg megtartása érdekében, mely során a 7-brómflavont (**21**) reagáltattuk az *L*-fenilalanin-metilészterrel (**44a**) (17. ábra). Az optimálás során izolált hozamokat és a hozzájuk tartozó enantiomerfeleslegeket a 8. táblázatban szemléltetjük.



17. ábra: Enantiomerfelesleg optimálási kísérlet

Szám	Pd(OAc) ₂ (mol%)	foszfán (mol%)	Bázis (2.6 ekv.)	Oldószer	T (°C)	t (óra)	Hozam (%) ^a	ee.%
Bázis optimalálás								
1	5	BINAP (7.5)	Cs ₂ CO ₃	xilol	135	24	64	7.0
2	5	BINAP (7.5)	K ₃ PO ₄	xilol	135	24	11	66
3	5	BINAP (7.5)	KHCO ₃	xilol	135	24	24	2.7
4	5	BINAP (7.5)	KHCO ₃	xilol	90	24	6.1	67
Oldószer optimalálás								
5	5	BINAP (7.5)	K ₃ PO ₄	DMF	135	24	0	-
6	5	BINAP (7.5)	K ₃ PO ₄	<i>i</i> BuCOMe	115	24	0	-
7	5	BINAP (7.5)	K ₃ PO ₄	NMP	135	24	0	-
8	5	BINAP (7.5)	K ₃ PO ₄	C ₆ H ₅ Cl	135	24	9.5	58
9	5	BINAP (7.5)	K ₃ PO ₄	C ₆ H ₄ Cl ₂	135	24	8.0	74
Idő és hőmérséklet optimalálás								
10	5	BINAP (7.5)	Cs ₂ CO ₃	toluol	110	24	44	17
11	5	BINAP (7.5)	Cs ₂ CO ₃	xilol	135	3	21	36
12	5	BINAP (7.5)	Cs ₂ CO ₃	toluol	110	3	7.6	93
Katalizátor és ligandum optimalálás								
13	10	BINAP (15)	Cs ₂ CO ₃	toluol	110	3	46	71
14	15	BINAP (22.5)	Cs ₂ CO ₃	toluol	110	3	53	63
15	10	BINAP (15)	Cs ₂ CO ₃	toluol	95	3	38	92
16	10	BINAP (15)	Cs ₂ CO ₃	toluol	85	3	6.4	97
Foszfán optimalálás								
17	10	XPhos (15)	Cs ₂ CO ₃	toluol	110	3	35	11
18	10	SPhos (15)	Cs ₂ CO ₃	toluol	110	3	51	5.6
19	10	DavePhos (15)	Cs ₂ CO ₃	toluol	110	3	32	7
20	10	XantPhos (15)	Cs ₂ CO ₃	toluol	110	3	85	21
21	10	XantPhos (15)	Cs ₂ CO ₃	toluol	110	1	20	49
22 ^b	10	BINAP (15)	Cs ₂ CO ₃	toluol	110	3	74	98
23 ^b	10	XantPhos (15)	Cs ₂ CO ₃	toluol	110	3	61	62

a: Izolált hozamok. b: *L*-leucin-metilészter hidrokloridot (**44b**) használva

8. táblázat: Enantiomerfelesleg optimalálás 7-brómflavon (21) és *L*-fenilalanin-metilészter (44a) reakciójában

Mivel a racemizáció az alkalmazott erős bázis következménye, megkíséreltük a cézium-karbonátot alternatív bázisokkal helyettesíteni. Kálium-foszfát és kálium-hidrogénkarbonátot használva 135°C hőmérsékleten (8. táblázat, 2. és 3. kísérletek) alacsony hozamot értünk el, bár kálium-foszfát esetén sokkal jobb enantiomerfelesleget kaptunk. A kálium-hidrogénkarbonát esetén tapasztalt megfigyelésünket a hidrogénkarbonát karbonáttá alakulásával magyarázzuk, mely a 100°C feletti hőmérsékleten következik be [74], így a cézium-karbonátnak megfelelő erősségű bázist kapunk. Kálium-hidrogénkarbonátot adva a reakcióhoz alacsonyabb hőmérsékleten már ugyanolyan jó enantiomerfelesleget értünk el, mint kálium-foszfát esetén, mely ebben az esetben is csak kis hozammal párosult (8. táblázat, 4. kísérlet).

Feltételezve a kálium-foszfát alacsony oldhatóságát a toluolos közegben, fázistranszfer katalizátor (TBAB, TBPB, 18-korona-6 éter) alkalmazását is megkíséreltük, azonban ez a módosítás is csak csekély konverziót eredményezett, és az izolált termékek is racémnak bizonyultak. Megpróbáltuk az oldhatóságot oldószerváltással javítani, ennek megfelelően elvégeztük kálium-foszfát alkalmazásával a reakciót néhány polárosabb oldószerben. Klórbenzolban és 1,2-diklórbenzolban sikeres kapcsolást értünk el, ekkor már 74%-os enantiomerfelesleggel izoláltuk a terméket, azonban sajnálatos módon ez kis hozammal párosult (8. táblázat, 5.-9. kísérlet).

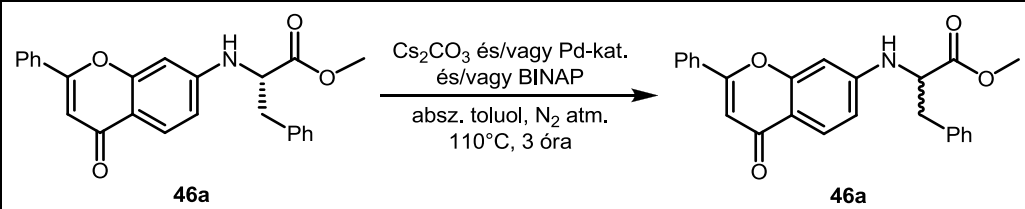
Megvizsgáltuk az alkalmazott hőmérséklet és a reakcióidő hatását is az adott reakcióra. Tapasztalataink azt mutatták, hogy bár a magasabb hőmérséklet és a hosszabb reakcióidő növeli a hozamot, ezzel egyidejűleg csökkenti az enantiomerfelesleget is. 110°C-on három órás reakcióidővel 93%-os enantiomerfelesleget értünk el a kapcsolt terméknel, bár az izolált hozamok ebben az esetekben sem bizonyultak megfelelőnek (8. táblázat, 10.-12. kísérlet).

Miután nyilvánvalóvá vált, hogy a hosszú reakcióidő és a magas hőmérséklet kedvez a racemizációnak, célul tűztük ki a reakció megvalósítását alacsonyabb hőmérsékleten a lehető legrövidebb idő alatt. Kétszeres mennyiségű katalizátort és foszfánt alkalmazva három órás reakcióidővel 110°C-on magasabb konverziót értünk el, míg az enantiomerfelesleg csak kisebb mértékben változott. Ilyen körülmények között a **46a** terméket 46%-ban és 71%-os enantiomerfelesleggel izoláltuk (8 táblázat, 13.-16. kísérlet).

Megtartva a magasabb mennyiségű katalizátort és foszfánt, megvizsgáltuk további ligandumok alkalmazását is az előzőleg alkalmazott alacsonyabb hőmérsékleten (110°C), három órás reakcióidő mellett (8. táblázat, 17.-23. kísérlet). A legtöbb foszfán a korábbiakhoz hasonló hozamot eredményezett, míg XantPhos alkalmazásával az eddigi legmagasabb hozamot (85%) értük el jelen optimalás során. Sajnálatos módon minden egyes esetben gyors racemizáció lépett fel és csak alacsony enantiomerfelesleggel kaptuk a termékeket (8. táblázat, 17.-20. kísérlet). XantPhost használva már egy óra elteltével is kisebb enantiomerfelesleget mértünk, mint három óra alatt BINAP felhasználásával (8. táblázat, 21. kísérlet). Megvizsgáltuk az *L*-leucin-metilészter (**44b**) kapcsolását is mind BINAP, mind XantPhos jelenlétében is azonos reakciókörülmények mellett (8. táblázat, 22. és 23. kísérlet). Bár az elektronküldő oldallánc karbanion destabilizáló hatásának köszönhetően *L*-leucin-metilészter (**44b**) esetén a racemizáció lassabb, a mért különbség az izolált **46b** termékek enantiomerfeleslegei között szignifikáns (BINAP esetén ee.% = 98, XantPhos esetén ee.% = 62), sőt, XantPhost használva ez esetben kisebb hozamot értünk el.

Az összegzett tapasztalatok alapján feltételeztük, hogy a BINAP akadályozza a termék racemizációját. Ennek igazolására különböző reagensek

jelenlétében elvégeztük a **46a** termék racemizációs készségének vizsgálatát. Kísérleteinkhez a jól karakterizált és ismert enantiomerfeleslegű (81% és 63%) korábban izolált **46a** terméket, a 9. táblázatban feltüntetett anyagok jelenlétében kevertettük a kapcsolási reakcióval megegyező hőmérsékleten és ideig (110°C, 3 óra).

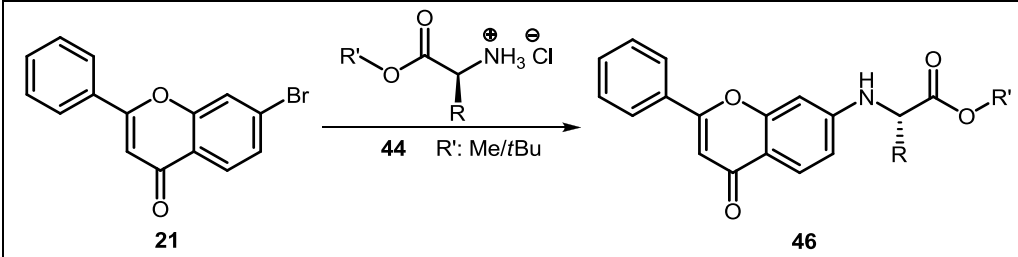
						
Szám	Pd(OAc) ₂	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Kezdeti ee.%	Végső ee.%	Δ ee.%
1	+	+	+	81	77	4
2			+		35	46
3	+		+		36	45
4		+	+	63	12	51
5	+	+	+		61	2

9. táblázat: **46a** racemizációs kísérletei

A kísérlet megmutatta, hogy amennyiben a katalizátor és a BINAP együtt van jelen, akkor a racemizáció mértéke elhanyagolható (9. táblázat, 1. és 5. kísérlet), minden más esetben az enantiomerfelesleg már három órán belül is jelentősen csökkent, még abban az esetben is, mikor a BINAP jelen volt, azonban a katalizátor nem (9. táblázat, 2.-4. kísérlet).

Az optimalizációs kísérletek alapján az alábbiakat tekintjük a legjobb kísérleti körülményeknek a 7-brómflavon (**21**) és az aminosav-metilészterek keresztkecsolására: 10 mol% palládium(II)-acetát, 15 mol% BINAP, 1,2 ekvivalens aminosav-metilészter, toluol, 110°C, 3 óra (**46a** hozam: 46%, ee.%: 71; **46b** hozam: 74%, ee.%: 98; 8. táblázat, 13. és 22. kísérlet).

Az optimált körülmények között a 7-brómflavont (**21**) számos aminosavval közepes és jó hozammal sikerült kapcsolni, mindemellett jó és kiváló enantiomerfelesleggel izoláltuk a termékeket. A kapcsolt termékek racemizációs készsége szorosan összefügg az aminosav oldallánc karbanion stabilizáló tulajdonságával. *L*-cisztein-metilészterrel (**44k**) nem történt sikeres kapcsolás. A tapasztalt erőteljes kén-hidrogén szag alapján az aminosav degradálódását feltételezzük. A **44m** észter felhasználásával a kapcsolást kiterjesztettük aminosav-*terc*-butil-észterekre is (10. táblázat).

				
AA-észter*HCl	44	46	Hozam (%)	ee.%
<i>L</i> -Phe-OMe	a	a	46	71
<i>L</i> -Leu-OMe	b	b	74	98
<i>L</i> -Ala-OMe	c	c	59	96
<i>L</i> -Met-OMe	d	d	36	85
<i>L</i> -Asp-(OMe) ₂	e	e	17	73
<i>L</i> -Val-OMe	h	h	41	99
<i>L</i> -Ile-OMe	i	i	80	98
<i>L</i> -Pro-OMe	j	j	23	97
<i>L</i> -Cys-OMe	k	k	0	-
<i>L</i> -Fenilglicin-OMe	l	l	28	0.9
<i>L</i> -Ala-O <i>t</i> Bu	m	m	35	41

10. táblázat: 7-Brómflavon (**21**) kapcsolása aminosav-észterekkel

Megfigyeltük továbbá, hogy a reakció ideje alatt a katalizátor jelentős része koagulált az oldatból, és a lombik falára tapadt. Az alkalmazott cézium-karbonát oldhatósága kicsi a toluolos rendszerben, ennek következtében a bázis túlnyomó része szilárd fázisban marad és így heterogén rendszert képez. A reakció ideje alatt a szilárd fázis kiül a lombik falára, míg az oldat tovább keveredik. Ez túlhevüléshez vezethet, ami véleményünk szerint a katalizátor koagulációját eredményezte. Úgy gondoltuk, hogy a függőleges falú nyomásálló csőben a bázisnak nincs lehetősége kiülni, így folyamatos mozgásban maradhat. A gömblombikot nyomásálló csőre cserélve sikerült a koagulációt visszaszorítani, és az enantiomerfelesleg megtartása mellett több esetben is számottevően javultak az izolált hozamok (11. táblázat).

Elvégeztük a bázikus oldallánccal bíró *L*-arginin- (**44n**) és *L*-lizin-metilészterekkel (**44o**) is a reakciót, azonban a kiindulási anyag dehalogéneződésén, azaz flavon képződésén túl egyik esetben sem tapasztaltunk átalakulást.

Az *L*-fenilalanin-*terc*-butil-észterrel (**44p**) végzett Buchwald-Hartwig reakció sikeresnek bizonyult, és kiváló hozammal izoláltuk a **46p** kapcsolt terméket. Mindazonáltal érdekes megfigyelés, hogy bár a *terc*-butil-észtereknél (**46m**, **p**) izolált hozamok közel azonosak a metilészternél tapasztaltakkal (**46a**, **c**), összehasonlítva a kapott enantiomerfeleslegeket, azok számottevően elmaradnak. Bár nem ismerjük pontosan, a BINAP miként őrzi meg a termék konfigurációját a metilészterek esetén, feltételezésünk szerint itt a nagy térkitöltésű *terc*-butil-csoport sztérikusan gátolja a BINAP kedvező hatását.

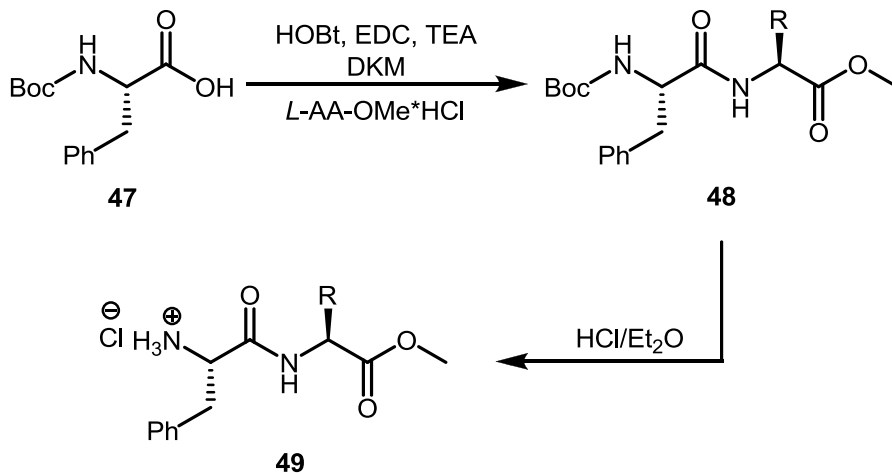
			Gömbblombikban		Nyomásálló csőben	
AA-észter*HCl	44	46	Hozam (%)	ee.%	Hozam (%)	ee.%
<i>L</i> -Phe-OMe	a	a	46	71	74	75
<i>L</i> -Leu-OMe	b	b	74	98	66	93
<i>L</i> -Ala-OMe	c	c	59	96	65	86
<i>L</i> -Met-OMe	d	d	36	85	75	87
<i>L</i> -Asp-(OMe) ₂	e	e	17	73	30	56
<i>L</i> -Val-OMe	h	h	41	99	37	98
<i>L</i> -Pro-OMe	j	j	23	97	26	96
<i>L</i> -Fenilglicin-OMe	l	l	28	0,9	59	0.5
<i>L</i> -Arg-OMe	n	n	n.a.	n.a.	0	-
<i>L</i> -Lys-OMe	o	o	n.a.	n.a.	0	-
<i>L</i> -Ala-O <i>t</i> Bu	m	m	35	41	73	36
<i>L</i> -Phe-O <i>t</i> Bu	p	p	n.a.	n.a.	78	11

11. táblázat: Hozam és enantiomerfelesleg összehasonlítása különböző reakcióedények esetén

4.3.3. 7-Brómflavon kapcsolása dipeptid-észterekkel

A kapcsolást kiterjesztettük a **49** dipeptid-metilészter vegyületekre is, melyeket klasszikus peptidszintézissel állítottunk elő (18. ábra). A kapcsolás a **49a,b** dipeptid-metilészterekkel a korábban alkalmazott körülmények között sikeresen megtörtént, az **50a,b** termékeket közepes és jó hozammal izoláltuk

(12. táblázat). A szerin tartalmú dipeptid (**49c**) sikertelen kapcsolása feltételezésünk szerint az oldallánc protikus sajátságával magyarázható.



18. ábra: Dipeptid-metilészterek szintézise

Reaction scheme: 7-bromo-2-phenylchromone (21) reacts with 10 mol% Pd(II)-acetát, 15 mol% BINAP, 2.6 ekv. Cs₂CO₃, 1.2 ekv. dipeptid-OMe⁺HCl in toluol at 110°C for 3 hours to form compound 50.			
49	R	50	Hozam (%)
a	<i>i</i> Bu	a	75
b		b	53
c	CH ₂ OH	c	0

12. táblázat: 7-Brómflavon (**21**) kapcsolása dipeptid-metilészterekkel

4.4. 6,7-Dibrómflavon kapcsolása aminokkal és aminosav-észterrel

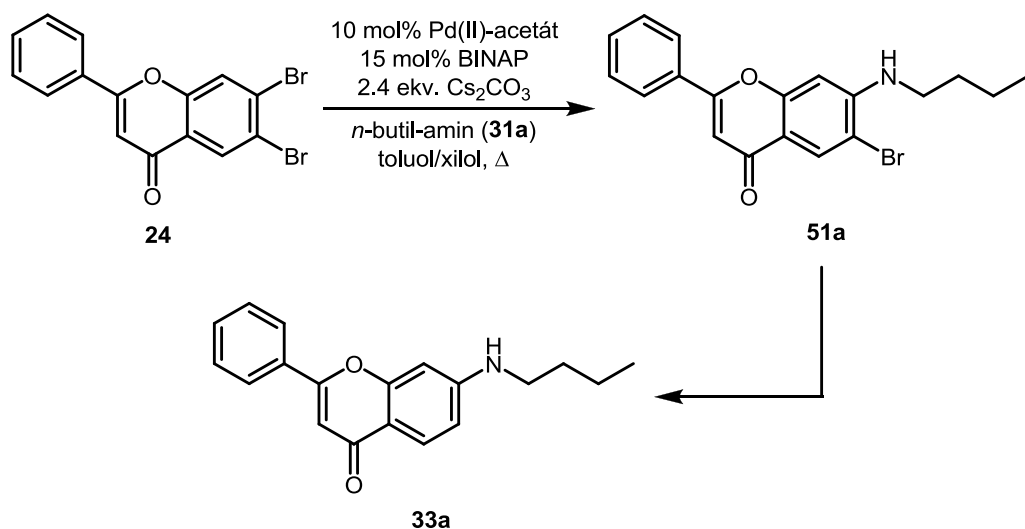
4.4.1. 6,7-Dibrómflavon kapcsolása *n*-butil-aminnal – optimálási reakciók

A monobrómflavonok kísérletei során megszerzett tapasztalatok alapján érdekesnek láttuk dibrómflavonok Buchwald-Hartwig aminálását elvégezni, különös tekintettel vizsgálva a reakció regioszelektivitását. A megfelelő körülmény megtalálása érdekében rövid optimálást végeztünk a 6,7-dibrómflavon (**24**) és az *n*-butil-amin (**31a**) Buchwald-Hartwig kapcsolása esetén (13. táblázat).

Szám	amin mennyisége	oldószer	T (°C)	Idő (óra)	Hozam (%)
1	3 ekv.	toluol	110	5	52
2	3 ekv.	xilol	135	5	53
3	3 ekv.	toluol	110	14	55
4	3 ekv.	xilol	135	14	45
5	1.2 ekv.	xilol	135	14	47
6	10 ekv.	xilol	135	14	14

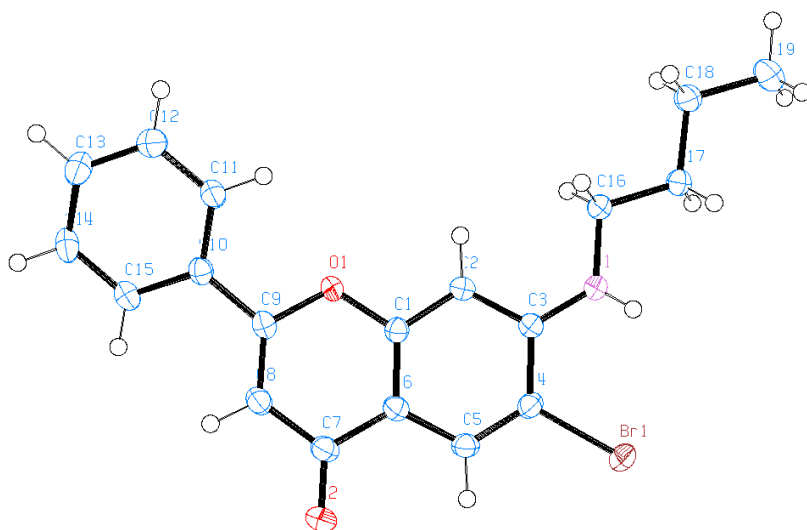
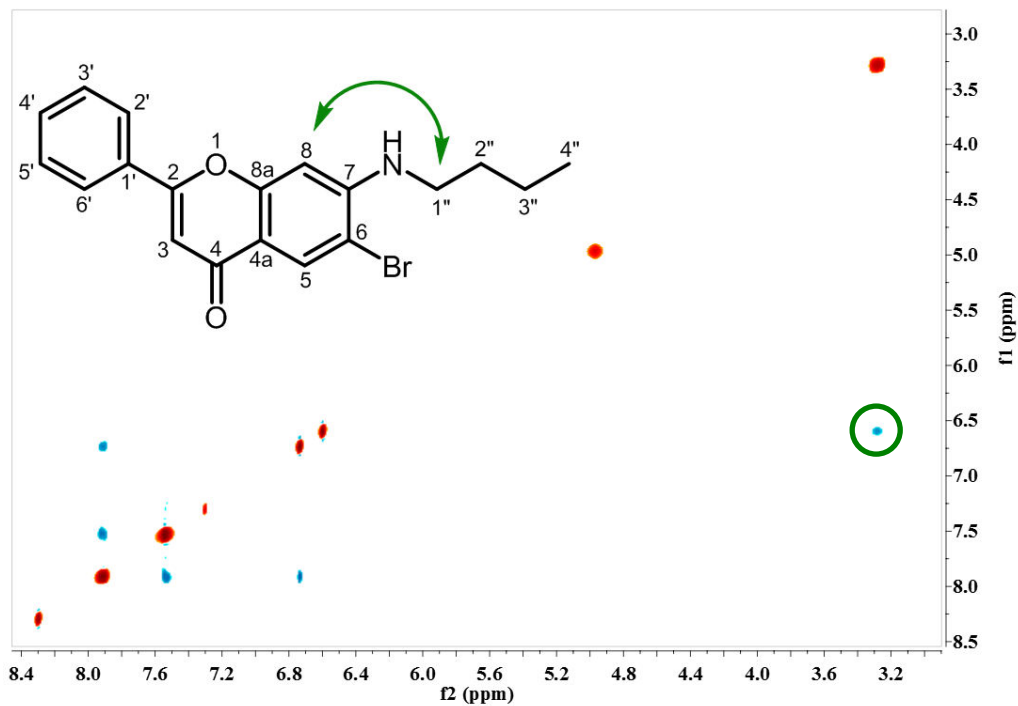
13. táblázat: 6,7-Dibrómflavon (24**) kapcsolása *n*-butil-aminnal (**31a**) – optimálási reakciók**

Az optimálás során a közepes hozamot nem sikerült meghaladni, illetve kétszeresen kapcsolt termék keletkezését sem detektáltuk. A közepes hozam magyarázata, hogy magasabb konverzió esetén a monokapcsolt termék dehalogéneződése valósult meg, ezzel csökkentve az **51a** termék mennyiségét (19. ábra). Tíz ekvivalens amin hozzáadása esetén a kiindulási anyag teljes konverziója volt megfigyelhető, azonban a reakció szinte teljes egészében a dehalogéneződés irányába tolódott el és a 7-butilaminoflavon (**33a**) keletkezett főtermékként, így mindössze 14%-nyi **51a** terméket izoláltunk (13. táblázat, 6. kísérlet). Az optimálás során a 3. kísérletben szereplő körülmények mellett értük el a legnagyobb hozamot.



19. ábra: 6-Bróm-7-butilaminoflavon (**51a**) dehalogéneződése

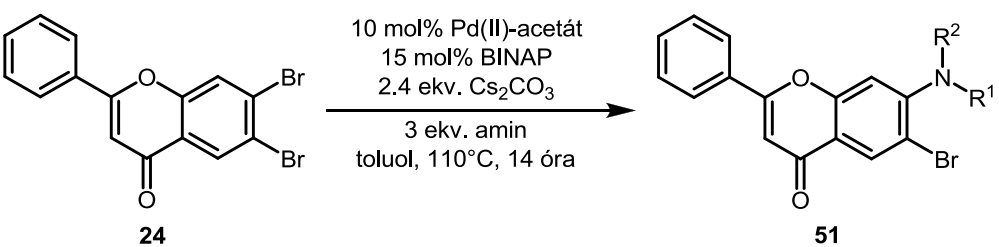
A kapcsolás szelektíven ment végbe, és csak a 7-es helyzetben kapcsolt **51a** terméket izoláltuk, mely szerkezetét kétdimenziós NMR módszerek mellett röntgenkristallográfiás mérésekkel is igazoltuk (20. ábra).



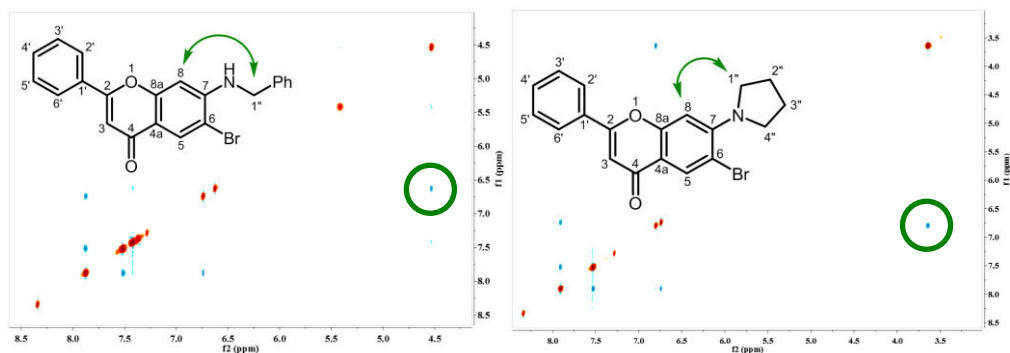
**20. ábra: 6-Bróm-7-butilaminoflavon (51a) NOESY spektruma és
röntgenkristallográfiás képe**

2.4.2. 6,7-Dibrómflavon Buchwald-Hartwig kapcsolása aminokkal

Az optimált körülmények között különböző primer, szekunder, nyílt láncú és gyűrűs aminokkal végeztünk kapcsolást. Alacsony és közepes hozamokkal sikerült a várt **51** termékeket izolálni (14. táblázat). Diszubsztituált termék keletkezése ezen esetekben sem volt megfigyelhető. Minden esetben NOESY NMR mérésekkel igazoltuk a kapcsolás regioszelektivitását (21. ábra).

				
Amin				
31	R ¹	R ²	51	Hozam (%)
a	Bu	H	a	55
e	Bn	H	b	35
g	4-Cl-C ₆ H ₄	H	c	25
j	-(CH ₂) ₄ -		d	39

14. táblázat: 6,7-Dibrómflavon (24) kapcsolása aminokkal



21. ábra: 51b és 51d NOESY spektruma

A molekula továbbalakíthatóságának vizsgálatára elvégeztük az izolált monokapcsolt termékek (**51a-d**) Suzuki reakcióját (15. táblázat), mely reakció az elektronos hatásokra kevésbé érzékeny.

51	R¹	R²	R³	52	Hozam (%)
a	Bu	H	3,4-(OMe) ₂	a	86
			4-Cl	b	80
b	Bn	H	3,4-(OMe) ₂	c	83
			4-Cl	d	79
c	4-Cl-C ₆ H ₄	H	3,4-(OMe) ₂	e	78
			4-Cl	f	72
d	-(CH ₂) ₄ -		3,4-(OMe) ₂	g	93
			4-Cl	h	88

15. táblázat: A 7-es helyzetben aminnal kapcsolt termékek Suzuki reakciója

Mind elektrondús, mind elektronhiányos boronsavak felhasználásával rövid idő alatt teljes konverziókat értünk el, az **52** termékeket jó és kiváló hozammal izoláltuk. Az elektronhiányos 4-klórphenilboronsav alkalmazásakor minden esetben kisebb hozamokat izoláltunk, mindazonáltal a különbség nem tekinthető számottevőnek (15. táblázat).

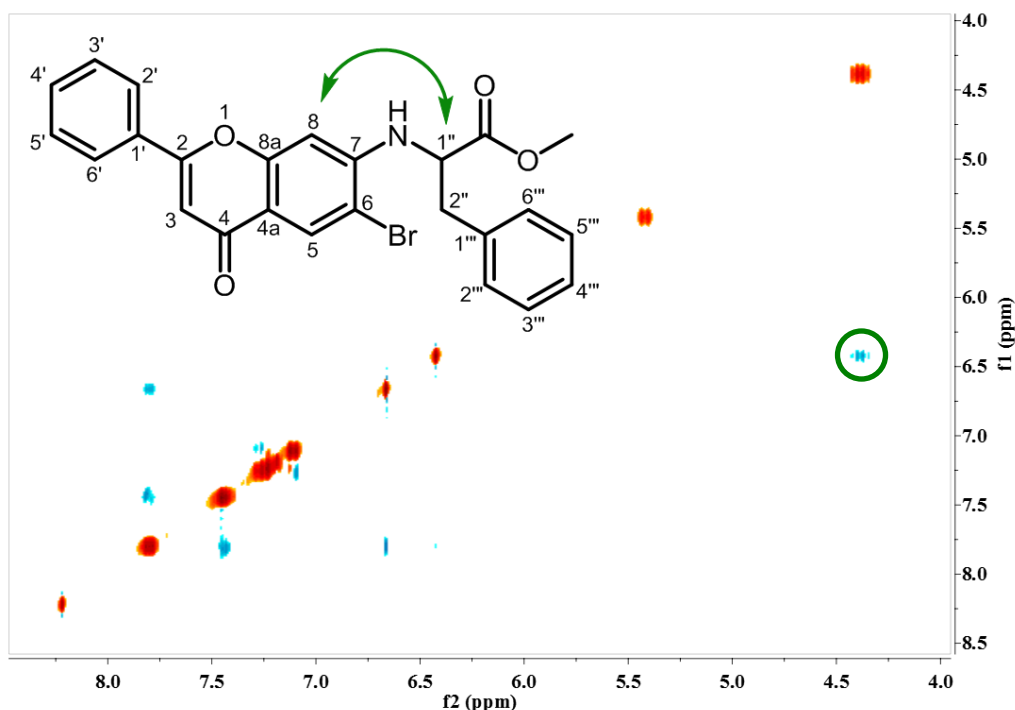
2.4.3. 6,7-Dibrómflavon kapcsolása *L*-fenilalanin-metilészterrel

Elvégeztük a 6,7-dibrómflavon (**24**) Buchwald-Hartwig reakcióját az *L*-fenilalanin-metilészter (**44a**) esetén is. A legjobb körülmény megtalálása érdekében ez esetben is egy rövid optimalizást végeztünk el (16. táblázat).

Szám	Foszfán	Cs ₂ CO ₃	<i>L</i> -Phe-OMe	Oldószer	T (°C)	t (óra)	Hozam (%)	ee. %
1	BINAP	2.4 ekv.	1.2 ekv.	toluol	110	5	49	56
2	BINAP	4.8 ekv.	2.4 ekv.	toluol	110	5	48	78
3	BINAP	4.8 ekv.	2.4 ekv.	toluol	110	10	50	61
4	BINAP	2.4 ekv.	1.2 ekv.	xilol	135	5	51	11
5	XantPhos	2.4 ekv.	1.2 ekv.	toluol	110	5	65	50
6	BINAP	2.4 ekv.	1.2 ekv.	toluol	110	10	51	38
7	XantPhos	2.4 ekv.	1.2 ekv.	toluol	110	10	62	36

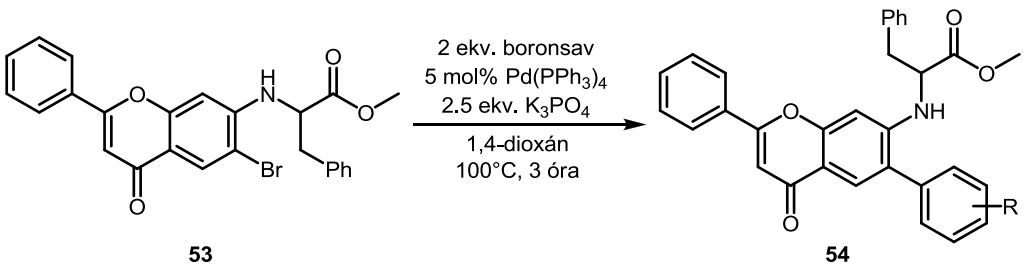
16. táblázat: 6,7-Dibrómflavon (24**) kapcsolása *L*-fenilalanin-metilészterrel (**44a**) – optimalizációs reakciók**

Az aminosav teljesen szelektíven a 7-es helyzetbe kapcsolódott, az izolált **53** termék szerkezetét kétdimenziós NMR mérésekkel egyértelműen igazoltuk (22. ábra). A reakció ideje alatt az enantiomerfelesleg a korábban tapasztalt tendenciák alapján változott (16. táblázat). A legjobb körülményeknek a 2. kísérletben foglaltakat tekintjük, mely során BINAP-ot alkalmaztunk rövid reakcióidő mellett.



22. ábra: 6-Bróm-7-([2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (53) NOESY spektruma

A diszubsztituált termék előállítása ebben az esetben sem volt megvalósítható az alkalmazott körülmények között. Vizsgálni kívántuk a monokapcsolt flavon-aminosav hibrid termék (53) továbbalakíthatóságát, hasonló módon, mint a 6-bróm-7-amioflavonok (51a-d) esetén. A 6-bróm-7-([2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (53) molekulát Suzuki reakcióban mind elektrondús, mind elektronhiányos boronsavakkal sikeresen reagáltattuk, a 6-os helyzetben arilezett flavon-aminosav hibridekhez (54) kiváló hozammal jutottunk. Az izolált hozamok tekintetében nem tapasztaltunk számottevő eltérést a különböző boronsav származékok esetén (17. táblázat).

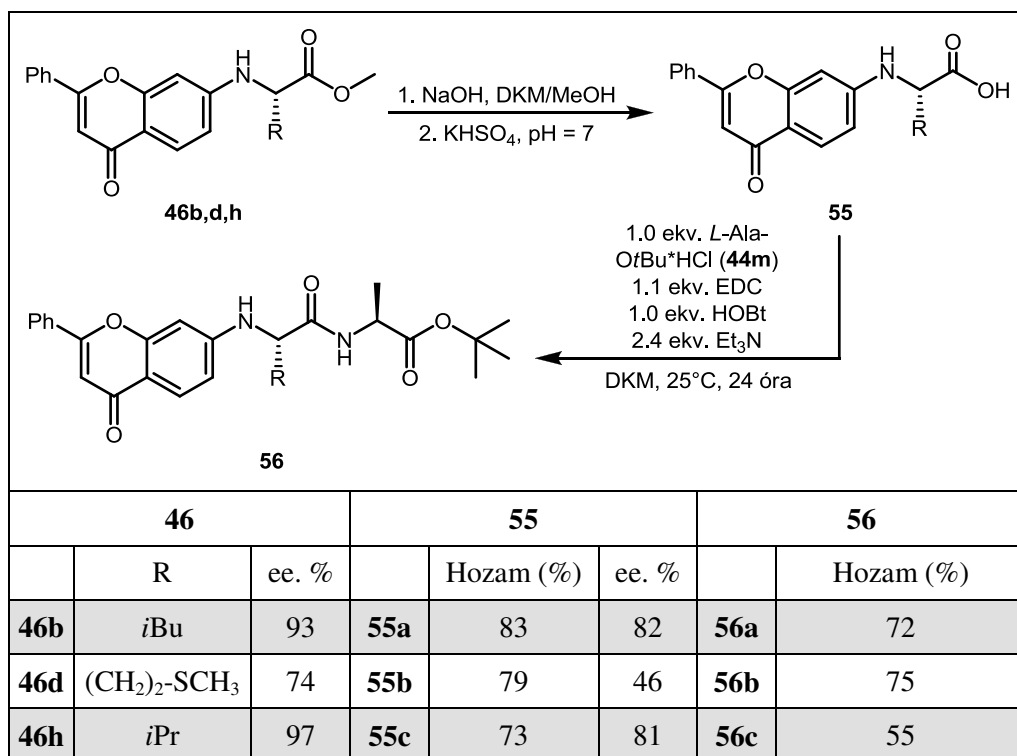
		
54	R	Hozam (%)
a	4-CH ₃	98
b	4-OMe	90
c	4-Cl	86
d	H	98

17. táblázat: 6-Bróm-7-[[2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino]flavon (53) Suzuki reakciója

4.5. Flavon-dipeptid hibrid szintézise flavon-aminosav hibrid molekulákból

A szelektivitási vizsgálatokat követően figyelmünk újra a flavon-dipeptid vegyületekre irányult. A flavon-dipeptid hibridek az irodalomban eddig egyedülállóak, így farmakológiailag is érdekes vegyületek. Korábban láttuk, hogy szintézisük megvalósítható egy lépésben, Buchwald-Hartwig reakción keresztül karboxil védett dipeptidek felhasználásával (12. táblázat). Mindazonáltal a módszer hátránya, hogy a korábban megfigyelt racemizáció mindkét sztereogén centrumot érintheti, ezzel egy négykomponensű diasztereomer keveréket eredményezve. Továbbá nem hagyhatjuk figyelmen kívül, hogy számos aminosav protikus oldallánccal rendelkezik (cisztein, szerin, tirozin), és ezek felhasználása Buchwald-Hartwig reakcióban további védőcsoport alkalmazása nélkül eddigi ismereteink szerint nem megoldható.

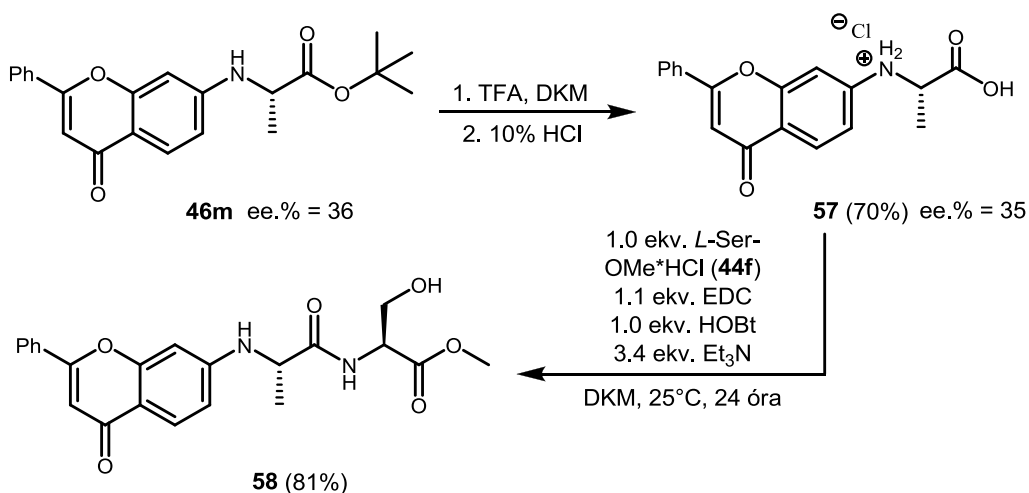
Az említett korlátozó tényezőket figyelembe véve határoztuk el flavon-dipeptid származékok szintézisét alternatív reakcióúton. Ennek megfelelően három flavon-aminosav hibrid vegyületet (**46b,d,h**) készítettünk nagyobb mennyiségben, majd ezek lúgos hidrolízisét valósítottuk meg nátrium-hidroxiddal diklórmétán-metanol oldószerkelegyen (18. táblázat). A kapott nátrium sókat kálium-hidrogénszulfáttal szabadítottuk fel, ezzel az **55** karbonsavakhoz jutva. Királis HPLC mérések alapján megállapítottuk, hogy a bázikus közeg miatt az enantiomerfelesleg tovább csökkent, legjobb enantiomerfelesleget az **55a** esetén kaptuk. Az aminosav rész oldalláncainak karbanion stabilizáló hatása ebben az esetben is megnyilvánult.



18. táblázat: Flavon-dipeptid előállítása peptidszintézisen keresztül

Az izolált királis, nem racém **55a-c** karbonsavakat peptidszintézis körülményei között *L*-alanin-*tert*-butil-észterrel (**44m**) kapcsoltuk, majd az előállítani kívánt flavon-dipeptid hibrid molekulákat (**56a-c**) közepes és jó hozammal izoláltuk (18. táblázat). Mivel az általunk használt körülmények között a sztereogén centrumok változatlanok maradnak, így enantiomertiszta **44m** *tert*-butil-észtert használva mindössze kettő komponensből álló diasztereomer keveréket kaptunk. Az **55a-c** vegyületeket keverék formájában vizsgáltuk és karakterizáltuk.

A lúgos hidrolízis miatt bekövetkező további racemizáció elkerülhető, ha a *tert*-butil-észter vegyületek savas hasítását végezzük el, melyet egy példán keresztül demonstráltunk is. 7-[[1-(*Terc*-butoxikarbonil)etil]amino}flavon (**46m**) vegyület védőcsoportját trifluorecetsavval távolítottuk el, majd sósavas kezelést követően a szabad aminosav hidroklorid sóját (**57**) izoláltuk. A továbbiakban a korábban használt peptidszintézis körülményei között *L*-szerin-metilészterrel (**44f**) kapcsoltuk a molekulát, így az **58** flavon-dipeptid vegyülethez 81%-os hozammal jutottunk (23. ábra).

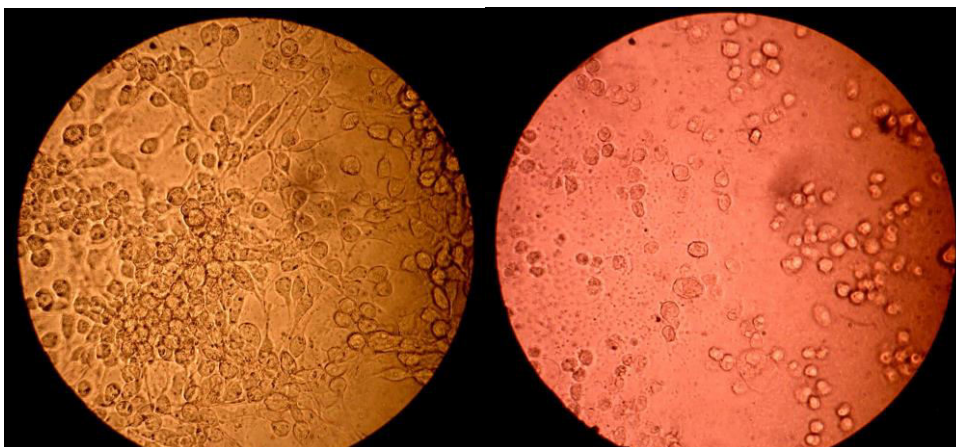


23. ábra: Savas hasítást követő peptidszintézis

5. Farmakológiai vizsgálatok

A kutatás során előállított aminoflavonok és flavon-aminosav illetve flavon-dipeptid hibridek reprezentatív körét farmakológiai vizsgálatoknak vetettük alá, mely során U87 tumoros agysejtek [75] életképességét mértük 50 μ M-os szérumkoncentráció mellett. A legtöbb esetben alacsony és közepes aktivitásokat mértünk, továbbá szigorú tendenciát a kapcsolás helyére, vagy a kapcsolt aminnal/aminosavval kapcsolatban nem figyeltünk meg. Flavon-dipeptid típusú vegyületek közül az *N*-(flavon-7-il)-metoxi-*L*-leucil-*L*-fenilalanin (**50a**) molekula kiemelkedő aktivitást mutatott, ahol az életképes sejtek mindössze 5%-ban voltak jelen. Az erre vonatkozó mikroszkópos felvételt (200-szoros nagyítás) a 24. ábra szemlélteti.

Kontrol kísérletként megvizsgáltuk a humán limfociták életképességét a tesztelt szérumokkal szemben, és egyik esetben sem tapasztaltuk a fehérvérsejtek pusztulását. További vizsgálatok U251 agy- és JIMT-1 emlőtumorra szemben folyamatban vannak.



24. ábra: Sejtek mikroszkópos felvétele – bal: kontroll; jobb: az 50a szérummal kezelve

6. Összefoglalás

A doktori értekezésben ismertetett kutatómunka során különböző A-gyűrűben szubsztituált haloflavonok Buchwald-Hartwig reakcióját tanulmányoztuk.

A szintetikus munka során négy különböző monobróm-, kettő monoklór- és egy dibrómflavon vegyületből indultunk ki. A használni kívánt szubsztrátok nem kaphatóak kereskedelmi forgalomban, így először ezek bróm- illetve klórfenolból induló szintézisét hajtottuk végre, amely során a Claisen-Schmidt kondenzáción keresztüli szintézisutat követtük.

A megfelelő **7-9** brómfenolok acetil-kloriddal való acilezését követően jó hozammal izoláltuk a megfelelő **10-12** észtereket. Míg 4'- (**10**) és 3'-brómfenil-acetátnál (**11**) a Fries-átrendeződés oldószermentesen jó hozammal szolgáltatva a szükséges acetofenonokat (**14, 15**), addig 2'-brómfenil-acetát (**12**) esetén az oldószermentes körülmények *para* helyzetbe átrendezett **25** termékhez vezettek. A **13** acetofenon előállítását oldószer alkalmazásával sikerült megoldanunk. 1,2-Diklórbenzolban végezve a reakciót az *orto* átrendeződés került előtérbe és jó hozammal sikerült a 3'-bróm-2'-hidroxiacetofenont (**13**) izolálni. A 4',5'-dibróm-2'-hidroxiacetofenon (**16**) előállítását a 4'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (**15**) brómozásán keresztül valósítottuk meg. A szükséges acetofenonok szintézisét követően Claisen-Schmidt kondenzációt követő gyűrűzárással jutottunk a kiindulási haloflavonokhoz.

Kísérletes munkánk kezdetén a 6- (**20**), 7- (**21**), és 8-brómflavon (**22**) Buchwald-Hartwig reakcióját hajtottuk végre szisztematikusan kiválasztott primer és szekunder aminokkal valamint anilin-származékokkal.

Igazoltuk, hogy legkevésbé reaktív a flavon váz 6-os pozíciója, ezzel közel azonos, vagy jobb hozamokat lehetett elérni 8-as helyzetű kapcsolás esetén, és legaktívabbnak a 7-es helyzet bizonyult. A 6-brómflavon (**20**) és az *n*-butil-amin (**31a**) reakciója esetén egy kettősen kapcsolt *N,N*-bisz(flavon-6-il)-butil-amin terméket (**35**) is izoláltunk 11%-os hozammal.

A 6- (**20**) és 7-brómflavon (**21**) esetén a butil-amin izomerek [*n*-butil-amin, *izobut*il-amin, *szek*-butil-amin, *terc*-butil-amin (**31a-d**)] reakcióinál megfigyelt tendencia alapján megállapítottuk, hogy az alifás aminok α -helyzetű elágazásai sztérikusan gátolják a kapcsolást.

Néhány amin felhasználásával megvizsgáltuk a 6- (**28**) és 7-klórflavon (**29**) reaktivitását az azonos szubsztitúciójú brómszármazékokhoz képest és megállapítottuk, hogy a brómflavonok (**20**, **21**) reaktivitása számottevően meghaladja a klórszármazékok (**28**, **29**) reakcióképességét, valamint, hogy a 6-os és 7-es pozíciók reaktivitásbeli különbségei a klórflavonokra (**28**, **29**) fokozottan érvényesek.

Az alkalmazott reakciókörülmények között egy feltételezhetően bázisindukált mellékreakciót is megfigyeltünk, ahol egy nukleofil támadása során a flavon váz A-gyűrűje felnyílt. A gyűrűfelnyílás mértéke az egyes haloflavonok esetében jelentős eltérést mutatott.

Elvégeztük a 7-bróm-4'-metoxiflavon (**30**) Buchwald-Hartwig reakcióját alifás primer és szekunder aminok valamint anilin-származékok reprezentatív körében. A 7-brómflavonhoz (**21**) képest közel azonos, vagy jobb hozamokkal sikerült a termékeket izolálni.

A reakciót kiterjesztettük brómflavonok védett aminosavval történő kapcsolására is. A 7-brómflavon (**21**) védett aminosavval történő aminálását

sikerrel megoldottuk, a kapott **46a-e** termékeket közepes és jó hozammal izoláltuk.

A 7-es pozícióban kapcsolt termékek (**46a-e**) enantiomertisztaságát királis HPLC méréssel ellenőriztük, és megállapítottuk, hogy valamennyi termék jelentős racemizáción ment keresztül a kapcsolás során. Optimálást követően sikerült olyan körülményeket találnunk, ahol a reakció viszonylag rövid idő alatt magas konverziót ért el, és ez alatt a termék nagymértékben megőrizte eredeti enantiomertisztaságát. Megállapítottuk, hogy az aminosav oldalláncának karbanion stabilizáló hatása fordítottan arányos a kapott termékek enantiomertisztaságával.

Ezen túlmenően alternatív foszfán ligandumok használatakor megfigyeltük a BINAP enantiomerfelesleg megőrző hatását, mely csak a palládium katalizátor jelenlétében érvényesül. Továbbá megfigyelést tettünk a katalizátor koagulációjára, melyet a heterogén rendszer túlhevülésével magyaráztunk. A reakcióedényt nyomásálló csőre cserélve sikerült a katalizátor koagulációját visszaszorítanunk és az enantiomerfelesleg megtartása mellett számos esetben jelentős hozamnövekedést értünk el. A reakciót kiterjesztettük *tert*-butil-észterekre (**44m,p**) is, mely során a kapcsolt termékeknél (**46m,p**) alacsonyabb enantiomerfelesleget kaptunk, melyet a *tert*-butil-csoport sztérikus tulajdonságaival magyaráztunk.

A kapcsolást a továbbiakban kiterjesztettük dipeptid-metilészterekre (**49a,b**) is, közepes illetve magas hozammal izoláltuk a flavon-dipeptid származékokat (**50a,b**).

Elvégeztük a 6,7-dibrómflavon (**24**) Buchwald-Hartwig reakcióját aminokkal (**31a,e,g,j**) és *L*-fenilalanin-metilészterrel (**44a**). A monokapcsolt termékeket (**51a-d**, **53**) kis, illetve közepes hozammal izoláltuk, szerkezetüket

2D NMR spektroszkópiával és röntgenkristallográfiás mérésekkel igazoltuk. Diszubsztituált termék megjelenését nem tapasztaltuk, mindazonáltal a monokapcsolt termék dehalogéneződési mellékreakcióban továbbalakult a megfelelő 7-alkil/arilaminoflavonná. Megvizsgáltuk az **51a-d**, **53** monokapcsolt termékek továbbalakíthatóságát Suzuki reakcióban, mely során az **52a-h**, **54a-d** arilezett termékeket magas hozammal izoláltuk.

A korábban előállított flavon-dipeptid hibrid típusú molekulák szintézisét alternatív módon hajtottuk végre. Először a **46b,d,h** flavon-aminosav-észter hibridek hidrolízisét végeztük el, majd az izolált **55** aminosavat peptidszintézissel az **56** flavon-dipeptiddé alakítottuk. A hidrolízis során az enantiomerfelesleg a bázikus környezet miatt tovább romlott. A lúgos hidrolízis hátrányai kikerülhetőek, ha a *terc*-butil-észter hasítását savas közegben végezzük el, melyet egy példán keresztül be is mutattunk.

Az előállított vegyületek reprezentatív körét farmakológiai vizsgálatokban teszteltük U87 tumoros agysejtekkel szemben. A vizsgálat anyagok többsége kisebb, illetve közepes mértékű aktivitást mutatott ezen a sejtvonalon, szigorú tendenciát a kapcsolás helyére, vagy a kapcsolt aminnal/aminosavval kapcsolatban nem figyeltünk meg. A flavon-dipeptid típusú vegyületek esetén az *N*-(flavon-7-il)-metoxi-*L*-leucil-*L*-fenilalanin (**50a**) molekula kiemelkedő aktivitást mutatott, ahol az életképes sejtek mindössze 5%-ban voltak jelen. További vizsgálatok U251 agy- és JIMT-1 emlőtumorról szemben folyamatban vannak.

7. Summary

During my research work the Buchwald-Hartwig reactions of differently substituted haloflavones were studied.

One dibromo-, four different monobromo- and two monochloroflavones were used as starting material. These substrates are not available commercially; therefore their synthesis was performed starting from the corresponding bromophenol compound.

The corresponding bromophenols **7-9** were acylated with acetyl chloride; the formed esters (**10-12**) were isolated in good yield. The Fries rearrangement of 4'- (**10**) and 3'-bromophenylacetate (**11**) in neat condition results the required acetophenones (**14, 15**) but in case of the 2'-bromophenylacetate (**12**) the neat condition led to the *para* rearranged acetophenone **25**. In order to prefer the *ortho* rearrangement, different solvents were tested. By using 1,2-dichlorobenzene as solvent the *ortho* rearrangement became dominant and the desired 3'-bromo-2'-hydroxyacetophenone (**13**) was isolated in good yield. The synthesis of 4',5'-dibromo-2'-hydroxyacetophenone (**16**) was achieved by the bromination of 4'-bromo-2'-hydroxyacetophenone (**15**). Having the required acetophenones in our hand their Claisen-Schmidt condensation with benzaldehyde followed by a ring closure resulted the necessary haloflavone substrates.

At the beginning of our studies 6- (**20**), 7- (**21**), and 8-bromoflavone (**22**) was reacted with systematically chosen primary and secondary amines, just as with different aniline derivatives. We found the reactivity of position 6 is decreased; almost the same or better yields were achieved during the coupling reaction into position 8, while position 7 turned out to be the most reactive.

The reaction of 6-bromoflavone (**20**) with *n*-butylamine (**31a**) resulted the disubstituted *N,N*-bis(flavon-6-yl)-butylamine product (**35**) in 11% yield.

Aliphatic amines having an α -branch showed steric hindrance in the cross-coupling reactions, which was proved by using various butylamine isomers [*n*-butylamine, *isobutylamine*, *secbutylamine*, *tert*-butylamine (**31a-d**)] in the Buchwald-Hartwig reaction of 6- (**20**) and 7-bromoflavones (**21**).

We also compared the reactivity of 6- (**28**) and 7-chloroflavones (**29**) with the corresponding bromo derivatives and we determined the reactivity of bromoflavones **20**, **21** significantly exceeds the reactivity of the chloro derivatives **28**, **29**; in addition, the reactivity difference between the position 6 and 7 prevails in case of chloroflavones even more.

During these reactions a base induced side reaction was also observed, where the flavone ring was opened by a nucleophile attack at carbon 2. The ring-opening reaction was observed in different rate depending on the substrate.

The Buchwald-Hartwig reaction of 7-bromo-4'-methoxyflavone (**30**) was performed using aliphatic primary and secondary amines as well as aniline-derivatives and compared to 7-bromoflavone (**21**) almost the same or better yields were achieved.

The scope of the nitrogen source was extended to protected amino acids. The coupling of 7-bromoflavone (**21**) with protected amino acids was performed in good yield and the chiral HPLC measurement of **46a-e** products revealed racemization occurred in every case.

By optimizing the conditions we achieved good conversion in relative short time (3 hrs.) while the enantiomer purity of the products were also appropriate.

The increase of the carbanion stabilizing effect of the sidechains of amino acids resulted decrease in the enantiomeric excess of the products. Furthermore, using different phosphane ligands a preserving effect of BINAP was observed which appeared only in the presence of the palladium catalyst.

In addition the coagulation of the catalyst was also observed during the reaction due to the overheating of heterogenic system at the wall of the flask. Changing the flask to a pressure tube, we managed to prevent the coagulation and increasing the isolated yields while the enantiomeric excesses remained good.

The reaction was extended to *tert*-butyl esters **44m,p**, although the enantiomeric excess of the products dropped compared to the methyl esters which can be explained by steric hindrance effect of the *tert*-butyl group.

Hereinafter the coupling reaction of **21** was extended to dipeptide methyl ester type compounds **49a,b** as well, the flavone-dipeptide hybrids **50a,b** were isolated in moderate and good yields.

In case of the Buchwald-Hartwig reaction of 6,7-dibromoflavone (**24**) with amines **31a,e,g,j** and *L*-phenylalanine methyl ester (**44a**) the monocoupled products **51a-d**, **53** were isolated in low and moderate yield. Their structures were confirmed by two-dimensional NMR and X-ray crystal structure analysis, as well. The 6,7-disubstituted product was not detected at all however the dehalogenated by-product 7-alkyl/arylaminoflavone appeared in all cases.

In order to examine the capability of the transformation of monocoupled molecules **51a-d**, **53** in a different cross-coupling reaction, the Suzuki reaction of the isolated monocoupled products were performed. Both electron-poor and electron-rich arylboronic acids were successfully employed and the arylated products **52a-h**, **54a-d** were isolated in excellent yields.

The syntheses of flavone-dipeptide hybrids were also carried out on an alternative way. First the hydrolysis of **46b,d,h** accomplished then the peptide synthesis of the isolated acids **55** provided the flavone-dipeptide type **56** molecules. Due to the basic condition the enantiomeric excess was decreased during the hydrolysis.

To avoid the disadvantages of the basic hydrolysis, we performed the acidic deprotection of the *tert*-butyl ester **46** which resulted the corresponding acid **57** in good yield.

A representative selection of the synthesized compounds was pharmacologically tested against U87 cancerous brain cells. Most of the measured molecules showed low and moderate activity but special correlation in connection of the structure of the molecules was not observed.

In case of *N*-(flavon-7-yl)-methoxy-*L*-leucyl-*L*-phenylalanine (**50a**) showed outstanding cytotoxic effect. In this case the living cells were measured in only 5%. Measurements against U251 cancerous brain and JIMT-1 cancerous breast cells are in progress.

8. Kísérleti rész

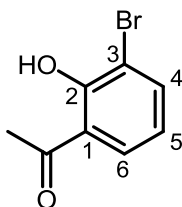
A kromatográfiás elválasztások szilikagél használatával (Merck 60, 70-230 mesh) történt, az eluens a termékeknél szerepel. A vékonyréteggkromatográfiás vizsgálatoknál Kieselgél 60 F₂₅₄ (0.2 mm rétegvastagság, Merck) réteget alkalmaztunk a jelzett eluensekkel. A reagensek kereskedelmi forgalomból (Sigma Aldrich, TCI, AlfaAesar) kerültek beszerzésre. A vegyületek tisztaságát GC-MS (Agilent 7890, Agilent 5975 MS detektor) méréssel igazoltuk (EI+; 70eV). Az LC-MS méréseket Accela HPLC rendszerrel kiegészített Thermo LTQ XL tömegspektrométeren végeztük. Az NMR spektrumokat Bruker AM 360 (360.13 MHz - ¹H, 90.03 MHz - ¹³C) illetve Bruker AV 300 vagy Bruker AV 400 készülékeken mértük. A kémiai eltolódások (δ) CHCl₃ esetén (¹H, δ = 7.26 ppm; ¹³C, δ = 77.00 ppm), DMSO esetén (¹³C, δ = 39.52 ppm) és TMS esetén (¹H, δ = 0.00 ppm) referenciajelek alapján kerültek megadásra. A csatolási állandót Herz-ben tüntettük fel, ennek pontossága ¹H NMR esetén ±0.2 Hz. Az olvadáspontokat Büchi B-540 készülék segítségével határoztuk meg. Az elemanalízist (C, H) Elementar Vario MicroCube készülék segítségével végeztük. A HRMS (ESI) mérések Agilent 1969A TOF tömegspektrométeren készültek. Az IR spektrumok KBr tabletták mérésével, Perkin-Elmer FT-IR 16PC; Jasco FT-IR 4100A készüléken, vagy Perkin-Elmer FT IR 1600 spektrométeren (ATR) készültek. A királis HPLC mérések Chiralpack IB vagy Chiralpack IC (250x4.6 mm, analitikai kolonna, Daicel Chemical Industries, Ltd.) kolonnán, Jasco HPLC rendszer (Jasco PU-980 HPLC Pump, Jasco MD-910 Multiwavelength detektor) segítségével készültek. Röntgenkristallográfiás analízisnél Bruker Kappa APEX II Duo

diffraktométer grafit monokróm Mo-K α sugárzás felhasználásával végezte az adatgyűjtést.

A 6- (**20**) és 7-brómflavont (**21**), 6- (**28**) és 7-klórflavont (**29**), valamint a 7-bróm-4'-metoxiflavont (**30**) irodalmi recept alapján [68] készítettük.

3'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (13**) szintézise**

2-Brómfenol (**9**) (10.0 g, 57.8 mmol) 50 mL diklórmetánnal készült oldatához gömblombikban acetyl-kloridot (5.0 g, 63.6 mmol) és trietilamint (4.7 mL, 63.6 mmol) adtunk, majd egy órán át kevertettük. Az oldatot szilikagélen adszorptív szűrtük, diklórmetánnal mostuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, az 1-brómfenil-acetátot (**12**) tisztán izoláltuk (12.18 g, 56.6 mmol, hozam: 98%). A kapott **12** észtert 100 mL 1,2-diklórbenzolban oldottuk, majd alumínium-kloridot (11.3 g, 84.9 mmol) adtunk hozzá. A keveréket olajfürdővel 140°C-on melegítettük három órán keresztül. Lehűlést követően jégre öntöttük, majd 10%-os sósavval enyhén savanyítottuk. Elválasztottuk a fázisokat, a vizes fázist 2x30 mL diklórmetánnal extraháltuk, az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, majd szűrtük. A diklórmetánt vákuumban eltávolítottuk, majd 300 mL hexánt adtunk az 1,2-diklórbenzolos oldathoz és -20°C-on 15 percig hagytuk állni, ekkor a melléktermék 3'-bróm-4'-hidroxiacetofenon (**25**) jelentős része kikristályosodott, melyet szűrőn eltávolítottunk. Az oldatot szilikagélen adszorptív szűrtük, és hexánnal mostuk, míg az összes 1,2-diklórbenzol nem eluálódott. Ekkor DKM:TEA = 20:1 eluenssel végzett kromatográfiát követő bepárlással nyertük a tiszta terméket halványzöld olaj formájában (7.55 g, 35.1 mmol, hozam: 62%).

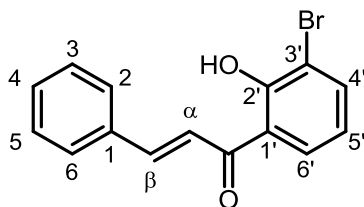


3'-Bróm-2'-hidroxiacetofenon (13): 7.55 g, (62%), olaj

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 12.97 (s, 1H, OH), 7.73 (m, 2H, 4-H, 6-H), 6.82 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 2.66 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 204.3 (C=O), 158.9 (C-2), 139.6 (C-4), 129.9 (C-6), 120.5 (C-1), 119.6 (C-5), 112.0 (C-3), 26.7 (CH_3). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3008, 2925, 2570, 1643, 1473, 1428, 1364, 1250, 1146, 1071, 968, 836, 775, 738, 627, 595, 523, 437. MS: 214 [M^+], 216 [$\text{M}^+ + 2$, 100%], 201, 199, 143, 145, 92, 77, 63. Számított: $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_2$: C, 44.68; H, 3.28, Mért: C, 44.50; H, 3.19.

3'-Bróm-2'-hidroxikalkon (19) szintézise:

3'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (13) (7.55 g, 35.1 mmol) 40 mL etanollal készült oldatához benzaldehidet (5.4 mL, 52.6 mmol) és KOH 60%-os vizes oldatát (45 mL, 0.8 mol) adtunk. A narancssárga oldatot 30 percig kevertettük, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten hagytuk állni. 10%-os sósavval savanyítottuk ($\text{pH} = 1$), a kiváló citromsárga szilárd anyagot szűrtük és vízzel savmentesre mostuk (9.68 g, 31.9 mmol, hozam: 91%).

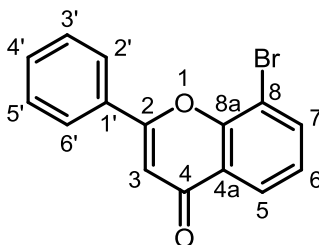


3'-Bróm-2'-hidroxikalkon (19): 9.68 g (91%), sárga kristály, Op 116-119°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 13.61 (s, 1H, OH), 7.96 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, β -H), 7.90 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.76 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H, 7-H), 7.65 (m, 3H, 2,6-H, α -H), 7.45 (m, 3H, 3,5-H, 4-H), 6.86 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 6-H). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 193.3 (C=O), 160.0 (C-2'), 146.6 (C- β), 139.4 (C-4'), 134.3 (C-1), 131.3 (C-4), 129.1 (C-3,5), 128.8 (C-2,6, C-6'), 120.8 (C-1'), 119.5 (C- α), 119.4 (C-5'), 112.3 (C-3'). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3443, 3063, 2858, 2768, 1948, 1639, 1573, 1472, 1425, 1333, 1226, 1145, 1044, 978, 858, 756, 700, 580. MS: 302 [M^+], 304 [$\text{M}^+ + 2$], 303 [$\text{M} + \text{H}^+$, 100%], 305 [$\text{M} + \text{H}^+ + 2$], 287, 285, 227, 225, 200, 198, 165, 145, 143, 131, 119, 103, 92, 77, 63, 51. Számított: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$: C, 59.43; H, 3.66, Mért: C, 59.31; H, 3.56.

8-Brómflavon (22) szintézise:

3'-bróm-2'-hidroxikalkon (19) (9.68 g, 31.9 mmol) 60 mL DMSO-val készült oldatához jódkristályt adtunk (650 mg, 2.55 mmol) és enyhén refluxoltattuk 15 percen keresztül. Az oldatot 10%-os nátrium-szulfid oldatra öntöttük és kevertettük. A kiváló **22** fehér kristályos anyagot szűrtük, és kevés hexán:aceton = 5:1 eluenssel mostuk (8.46 g, 28.1 mmol, hozam: 88%).



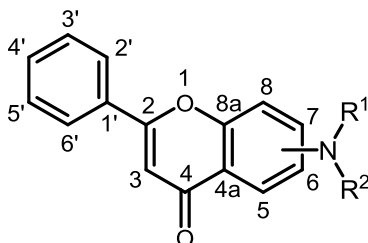
8-brómflavon (22): 8.46 g (88%), fehér kristályos, Op 181.0-182.0°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 8.14 (m, 3H, 5-H, 2',6'-H), 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz 1H, 7-H), 7.62 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 6-H), 7.15 (s, 1H, 3-H).

^{13}C -NMR(CDCl_3): δ : 176.6 (C-4), 162.4 (C-2), 152.0 (C-8a), 137.4 (C-7), 132.1 (C-4'), 130.7 (C-1'), 129.2 (C-3',5'), 126.4 (C-5), 126.3 (C-2',6'), 124.7 (C-4a), 124.5 (C-6), 111.5 (C-8), 106.9 (C-3). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3444, 3070, 2309, 1959, 1646, 1472, 1370, 1236, 1103, 1068, 1021, 916, 853, 771, 689, 627, 518, 503, 451, 418. MS: 300 [M^+], 302 [M^++2 , 100%], 274, 272, 200, 198, 172, 170, 137, 135, 119, 102, 82, 63. Számított: $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrO}_2$: C, 59.83; H, 3.01, Mért: C, 59.78; H, 2.98.

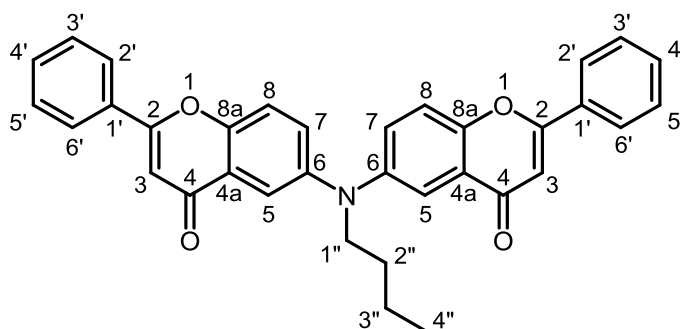
Általános eljárás monohaloflavonok és aminok Buchwald-Hartwig reakciójára

Száraz edényben monohaloflavon (0.66 mmol), NaOtBu (88 mg, 0.92 mmol), BINAP (32 mg, 0.050 mmol) és amin (0.80 mmol) keverékéhez abszolút toluolban (6 mL), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0.032 mmol) katalizátort adtunk nitrogén vagy argon atmoszférában. A reakcióelegyet 3 órán keresztül olajfürdőn melegítve reflux hőmérsékleten (110°C) kevertettük. A lehűlt reakcióelegyhez kevés szilikagélt adtunk, a toluolt vákuumban eltávolítottuk, majd a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.



6-(Butilamino)flavon (32a): 88 mg (46%), Op $124.5\text{--}126.5^\circ\text{C}$, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ : 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 8-H), 7.24 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 6.98 (dd, $J = 2.9, 9.0$ Hz, 1H, 7-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 3.87 (s, 1H, NH), 3.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 1''-H), 1.64 (m, 2H, 2''-H), 1.45 (m, 2H, 3''-H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 4''-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ : 178.6 (C-4), 162.6 (C-2), 149.3 (C-8a), 146.2 (C-6), 132.2 (C-1'), 131.1 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.1 (C-2',6'), 124.8 (C-4a), 121.2 (C-7), 118.8 (C-8), 106.7 (C-5), 103.5 (C-3), 43.9 (C-1''), 31.4 (C-2''), 20.2 (C-3''), 13.9 (C-4''). IR: (KBr) ν/cm^{-1} 3352, 2949, 2926, 2865, 1624, 1582, 1570, 1490, 1450, 1211, 912, 818, 770. MS: 293 [M^+], 250 (100%). Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77; Mért: C, 77.75; H, 6.52; N, 4.75.



***N,N*-Bisz(flavon-6-il)-butil-amin (35)**: 20 mg (11%). Op 218-220°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ : 7.91 (m, 4H, 2x2',6'-H), 7.81 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, 2x5-H), 7.53 (m, 6H, 2x3',5'-H, 2x4'-H), 7.49 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, 2x8-H), 7.35 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 2H, 2x7-H), 6.81 (s, 2H, 2x3-H), 3.85 (t, $J = 7.6$, 2H, 1''-H), 1.71 (m, 2H, 2''-H), 1.42 (m, 2H, 3''-H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 4''-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ : 178.1 (C-4), 163.1 (C-2), 151.6 (C-8a), 145.1 (C-6), 131.8 (C-1'), 131.4 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 127.9 (C-7), 126.2 (C-2',6'), 124.9 (C-4a), 119.3 (C-8), 115.0 (C-5), 106.9 (C-3), 52.7 (C-1''), 29.4 (C-2''), 20.2 (C-3''), 13.9 (C-

4''). IR: (KBr) ν/cm^{-1} 3446, 3064, 2956, 2925, 2854, 1632, 1566, 1495, 1480, 1451, 1356, 1259, 910, 818, 770. MS: 326, 213 (100%), 137, 105, 77, 55. Számított: $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 79.51; H, 5.30; N, 2.73; Mért: C, 79.70; H, 5.35; N, 2.75.

6-[(*Izobutil*)amino]flavon (32b): 90 mg (46%). Op 113.5-116.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.90 (m, 2H, 2',6'-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 8-H), 7.24 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 6.99 (dd, $J = 2.9, 9.0$ Hz 1H, 7-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 3.97 (s, 1H, NH), 3.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, 1''-H), 1.93 (m, 1H, 2''-H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 3''-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 178.6 (C-4), 162.6 (C-2), 149.2 (C-8a), 146.1 (C-6), 132.1 (C-1'), 131.2 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.1 (C-2',6'), 124.8 (C-4a), 121.1 (C-7), 118.9 (C-8), 106.5 (C-3), 103.5 (C-5), 51.9 (C-1''), 27.9 (C-2''), 20.4 (C-3''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3357, 3067, 2988, 2954, 2881, 2836, 1627, 1596, 1581, 1567, 1487, 1470, 1451, 1367, 1260, 914, 842, 822, 773, 691. MS: 293 [M^+], 250 (100%). Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77; Mért: C, 77.77; H, 6.54; N, 4.76.

6-[(*Szek-butil*)amino]flavon (32c): 74 mg (38%). Op 123-125.5 °C, eluens: toluol:etil-acetát = 8:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.90 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 8-H), 7.24 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 5-H), 6.96 (dd, 1H, $J = 2.5, 8.6$ Hz 7-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 3.73 (s, 1H, NH), 3.53 (m, 1H, 1''-H), 1.58 (m, 2H, 2''-H), 1.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 4''-H), 0.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 3''-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 178.6 (C-4), 162.6 (C-2), 149.0 (C-8a), 145.3 (C-6), 132.1 (C-1'), 131.1 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.1 (C-2',6'), 124.8 (C-4a), 121.4 (C-

7), 118.9 (C-8), 106.5 (C-3), 103.9 (C-5), 50.0 (C-1''), 29.4 (C-2''), 20.0 (C-4''), 10.3 (C-3''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3366, 3336, 3048, 2968, 2930, 2872, 1619, 1564, 1526, 1495, 1483, 1450, 1366, 1322, 1202, 913, 846, 773, 692, 602. MS: 293 $[\text{M}^+]$, 264 (100%). Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77; Mért: C, 77.75; H, 6.53; N, 4.76.

6-(Benzilamino)flavon (32e): 128 mg (59%), Op 169.5-170.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.49 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.37 (m, 3H, 3'',5''-H, 4''-H), 7.33 (m, 2H, 2'', 6''-H), 7.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 8-H), 7.25 (s, 1H, 5-H), 6.76 (s, 1H, 3-H), 4.38 (s, 2H, CH_2), 4.31 (s, 1H, NH). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 178.5 (C-4), 162.7 (C-2), 149.5 (C-8a) 145.6 (C-6), 138.6 (C-1''), 132.1 (C-1'), 131.2 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 128.7 (C-3'',5''), 127.6 (C-2'',6''), 127.4 (C-4''), 126.1 (C-2',6'), 124.8 (C-4a) 121.0 (C-7), 119.0 (C-8), 106.6 (C-5), 104.2 (C-3), 48.4 (CH_2). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3365, 3082, 3059, 3030, 2936, 2844, 1636, 1619, 1578, 1565, 1526, 1493, 1450, 1372, 1353, 1334, 1204, 1140, 913, 904, 814, 772, 691. MS: 327 $[\text{M}^+]$, 91 (100%). Számított: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 80.71; H, 5.23; N, 4.28; Mért: 80.70; H, 5.21; N, 4.27.

6-[(2-Metilfenil)amino]flavon (32f): 114 mg (53%). Op 220-223°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

^1H -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$): δ : 7.92 (m, 2H, 2',6'-H), 7.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.53 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 8-H), 7.31 (dd, $J = 2.5, 9.7$ Hz, 1H, 7-H), 7.25 (m, 2H, 3''-H, 6''-H), 7.18 (m, 1H, 5''-H), 7.01 (m, 1H, 4''-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 5.88 (s, 1H, NH), 2.27 (s, 3H, 2''- CH_3). ^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$): δ : 177.1 (C-4), 161.9 (C-2), 149.2 (C-8a), 142.9 (C-1''),

140.1 (C-6), 131.3 (C-2''), 130.8 (C-3''), 130.5 (C-4'), 130.3 (C-1'), 128.5 (C-3',5'), 126.1 (C-5''), 125.6 (C-2',6'), 123.9 (C-4a), 122.8 (C-4''), 122.6 (C-6''), 120.7 (C-7), 118.4 (C-8), 106.9 (C-5), 105.7 (C-3), 17.6 (2''-CH₃). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3317, 3113, 3063, 2939, 1641, 1619, 1576, 1534, 1483, 1449, 1365, 1318, 1138, 914, 832, 770, 755, 690. MS: 326 [M⁺, 100%], 168. Számított: C₂₂H₁₇NO₂: C, 80.71; H, 5.23; N, 4.28; Mért: 80.69; H, 5.20; N, 4.26.

6-[(4-Klórfenil)amino]flavon (32g): 109 mg (48%). Op 220-221.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ : 7.93 (m, 2H, 2',6'-H), 7.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H, 5-H), 7.52 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.43 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 3'', 5''-H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2'',6''-H), 6.88 (s, 1H, NH), 6.79 (s, 1H, 3-H). ¹³C-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ : 175.9 (C-4), 161.1 (C-2), 148.9 (C-8a), 140.3 (C-1''), 139.7 (C-6), 130.2 (C-1'), 130.0 (C-4'), 127.6 (C-3',5', C-3'',5''), 124.7 (C-2',6'), 123.0 (C-4a), 123.0 (C-7), 122.9 (C-4''), 117.8 (C-8), 117.2 (C-2'',6''), 107.5 (C-5), 104.9 (C-3). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3323, 3121, 3053, 1647, 1621, 1600, 1540, 1487, 1452, 1362, 1340, 913, 849, 815, 768, 603. MS: 346 [M⁺, 100%], 188. Számított: C₂₁H₁₄ClNO₂: C, 72.52; H, 4.06; Cl, 10.19; N, 4.03; Mért: C, 72.50; H, 4.04; Cl, 10.20; N, 4.01.

6-[(4-Metoxifenil)amino]flavon (32h): 170 mg (75%). Op 170-171.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 2:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ : 7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H, 5-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H, 8-H), 7.25 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H, 7-H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2'',6''-H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 3'',5''-H), 6.76 (s, 1H, 3-H), 5.93 (s, 1H, NH), 3.79 (s, 3H, 4''-OCH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃):

δ : 178.3 (C-4), 162.9 (C-2), 155.8 (C-4''), 150.2 (C-8a), 143.2 (C-6), 134.8 (C-1''), 132.0 (C-1'), 131.3 (C-4'), 128.9 (C-3', 5'), 126.1 (C-2', 6'), 124.7 (C-4a), 122.8 (C-2'', 6''), 122.5 (C-7), 119.0 (C-8), 114.8 (C-3'', 5''), 108.0 (C-5), 106.7 (C-3), 55.5 (4''-OCH₃). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3297, 3115, 3068, 3038, 2953, 2930, 1612, 1579, 1566, 1508, 1483, 1452, 1362, 1241, 1038, 912, 825, 772. MS: 343 [M⁺, 100%], 328. Számított: C₂₂H₁₇NO₃: C, 76.95; H, 4.99; N, 4.08; C₂₂H₁₇NO₃·: Mért: C, 76.93; H, 4.98; N, 4.08.

6-(Dibutilamino)flavon (32i): 42 mg, (18%). Olaj, eluens: toluol:etil-acetát = 8:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ : 7.91 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.51 (m, 3H, 3', 5'-H, 4'-H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 8-H), 7.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H, 5-H), 7.06 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H, 7-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 3.35 (t, J = 7.6 Hz, 4H, 1''-H), 1.60 (m, 4H, 2''-H), 1.38 (m, 4H, 3''-H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 4''-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ : 178.8 (C-4), 162.5 (C-2), 148.2 (C-8a), 146.0 (C-6), 132.3 (C-1'), 131.1 (C-4'), 128.9 (C-3', 5'), 126.1 (C-2', 6'), 124.7 (C-4a), 119.2 (C-7), 118.7 (C-8), 106.4 (C-5), 104.0 (C-3), 50.9 (C-1''), 29.3 (C-2''), 20.3 (C-3''), 14.0 (C-4''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3060, 2925, 2928, 2870, 1639, 1614, 1566, 1500, 1453, 1363, 911, 771, 689. MS: 349 [M⁺], 306 (100%). Számított: C₂₃H₂₇NO₂: C, 79.05; H, 7.79; N, 4.01; Mért: 79.07; H, 7.81; N, 4.02.

6-Pirrolidinoflavon (32j): 76 mg (40 %). Op 217.5-220°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ : 7.90 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.49 (m, 3H, 3', 5'-H, 4'-H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 8-H), 7.15 (d, J = 2.9 Hz, 1H, 5-H), 6.95 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H, 7-H), 6.77 (s, 1H, 3-H), 3.35 (m, 4H, 2'', 5''-H), 2.03 (m, 4H, 3'', 4''-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 178.8 (C-4), 162.5 (C-2), 148.3 (C-8a), 145.5 (C-6), 132.3 (C-1'), 131.0 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.1 (C-2',6'), 124.6 (C-4a), 118.8 (C-7), 118.7 (C-8), 106.3 (C-5), 103.5 (C-3), 48.0 (C-2'',5''), 25.5 (C-3'',4''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3441, 3066, 2964, 2842, 1615, 1562, 1503, 1482, 1455, 1369, 911, 770, 690. MS: 291 [M^+ , 100%], 262. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 78.33; H, 5.88; N, 4.81; Mért: C, 78.30; H, 5.86; N, 4.80.

6-Piperidinoflavon (32k): 118 mg (58%), Op 158-163.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.91 (m, 2H, 2',6'-H), 7.58 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.47 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.36 (dd, $J = 2.9, 9.4$ Hz, 1H, 7-H), 6.79 (s, 1H, 3-H), 3.24 (m, 2H, 2'',6''-H), 1.73 (m, 4H, 3'',5''-H), 1.61 (m, 2H, 4''-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 178.6 (C-4), 162.8 (C-2), 150.2 (C-8a), 149.7 (C-6), 132.1 (C-1'), 131.3 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.1 (C-2',6'), 124.3 (C-7), 118.6 (C-8), 108.9 (C-5), 106.8 (C-3), 50.7 (C-2'',6''), 25.6 (C-3'',5''), 24.1 (C-4''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3421, 3060, 2933, 2851, 2809, 1628, 1578, 1566, 1497, 1487, 1452, 1364, 910, 775, 689, 605. MS: 305 [M^+ , 100%], 222, 147, 91. Számított: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 78.66; H, 6.27; N, 4.59; Mért: C, 78.65; H, 6.30; N, 4.60.

6-Morfolinoflavon (32l): 104 mg (51%). Op 248-250.5°C, eluens: hexán:etil-acetát = 1:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.91 (m, 2H, 2',6'-H), 7.57 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 5-H), 7.51 (m, 4H, 8-H, 3',5'-H, 4'-H), 7.34 (dd, $J = 3.2, 9.0$ Hz, 1H, 7-H), 6.80 (s, 1H, 3-H), 3.89 (m, 4H, 3'',5''-H), 3.24 (m, 4H, 2'',6''-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 178.4 (C-4), 163.0 (C-2), 150.6 (C-8a), 148.7 (C-6), 131.9 (C-1'), 131.4 (C-4'), 128.9

(C-3',5'), 126.1 (C-2',6'), 124.3 (C-4a), 123.1 (C-7), 118.9 (C-8), 108.7 (C-5), 106.8 (C-3), 66.7 (C-3'',5''), 49.3 (C-2'',6''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3442, 3062, 2962, 2890, 2855, 2830, 1624, 1578, 1566, 1487, 1455, 1365, 1123, 1039, 1026, 953, 910, 875, 781, 695, 605. MS: 307 [M^+ , 100%], 249, 222, 147, 91. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56; Mért: C, 74.23; H, 5.60; N, 4.55.

6-(*N*-Fenil-*N*-metilamino)flavon (32m): 67 mg (31%). Op 164.5-165.5°C, eluens: hexán:etil-acetát = 4:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.91 (m, 2H, 2',6'-H), 7.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.52 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.36 (m, 3H, 8-H, 3'',5''-H), 7.28 (dd, $J = 2.9, 9.0$ Hz, 1H, 7-H), 7.10 (m, 3H, 2'',6''-H, 4''-H), 6.81 (s, 1H, 3-H), 3.39 (s, 3H, NCH_3). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 178.3 (C-4), 162.8 (C-2), 150.7 (C-1''), 148.4 (C-8a), 146.5 (C-6), 131.9 (C-1'), 131.3 (C-4'), 129.5 (C-3'',5''), 128.9 (C-3',5'), 126.1 (C-2',6'), 125.5 (C-7), 124.6 (C-4a), 123.4 (C-4''), 123.0 (C-2'',6''), 118.6 (C-5), 110.6 (C-8), 106.8 (C-3), 40.7 (NCH_3). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3448, 3037, 3002, 2951, 2890, 2815, 1620, 1590, 1580, 1566, 1482, 1457, 1450, 1362, 1141, 1134, 1045, 1029, 912, 832, 821, 770, 707. MS: 327 [M^+], 326 (100%). Számított: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 80.71; H, 5.23; N, 4.28; Mért: C, 80.69; H, 5.20; N, 4.28.

6-(4-Metilpiperazino)flavon (32n): 154 mg (73%). Op 194-195°C, eluens: metanol:aceton = 1:4.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.92 (m, 2H, 2',6'-H), 7.59 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.51 (m, 4H, 8-H, 3',5'-H, 4'-H), 7.36 (dd, $J = 2.9, 9.0$ Hz, 1H, 7-H), 6.80 (s, 1H, 3-H), 3.31 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H, 2'',6''-H), 2.61 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H, 3'',5''-H), 2.37 (s, 3H, NCH_3). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 178.5 (C-4), 162.9 (C-2), 150.4 (C-8a),

148.7 (C-6), 132.0 (C-1'), 131.3 (C-4'), 129.0 (C-3',5'), 126.2 (C-2',6'), 124.3 (C-4a), 123.5 (C-7), 118.8 (C-8), 108.9 (C-5), 106.8 (C-3), 54.9 (C-3'',5''), 49.1 (C-2'',6''), 46.0 (NCH₃). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3450, 1615, 1455, 1371, 1147, 912, 779, 699. MS: 320 [M^+ , 100%], 276, 250, 222, 147, 91, 71. Számított: C₂₀H₂₀N₂O₂: C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74; Mért: C, 74.95; H, 6.30; N, 8.75.

6-(1,2,3,4-Tetrahydroquinolino)flavon (32o): 112 mg (48%). Op 199-199.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ : 7.93 (m, 2H, 2',6'-H), 7.65 (dd, $J = 2.9, 9.0$ Hz, 1H, 5''-H), 7.52 (m, 4H, 3', 5'-H, 4'-H, 5-H), 7.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 8-H), 6.97 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, 7''-H), 6.82 (m, 4H, 3-H, 7-H, 6''-H, 8''-H), 3.69 (t $J = 5.4$ Hz, 2H, 2''-H), 2.84 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, 4''-H), 2.05 (m, 2H, 3''-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ : 178.1 (C-4), 163.1 (C-2), 152.2 (C-8a, C-8a''), 145.7 (C-6), 143.4 (C-4a''), 131.8 (C-1'), 131.4 (C-4'), 130.0 (C-7''), 129.4 (C-5''), 129.0 (C-3',-5'), 126.4 (C-8''), 126.2 (C-2',6'), 124.9 (C-4a), 119.6 (C-6''), 118.8 (C-7), 117.7 (C-8), 116.3 (C-5), 107.0 (C-3), 50.5 (C-2''), 27.5 (C-4''), 23.0 (C-3''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3441, 3067, 2951, 2930, 2840, 1641, 1615, 1598, 1566, 1495, 1482, 1449, 1356, 1312, 1293, 1042, 1026, 905, 822, 775, 750, 693. MS: 353 [M^+], 352 (100%). Számított: C₂₄H₁₉NO₂: C, 81.56; H, 5.42; N, 3.96; Mért: C, 81.57; H, 5.43; N, 3.98.

7-(Butilamino)flavon (33a): 157 mg (81%), Op 163.5-164.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 8:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ : 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.49 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.69 (s, 1H, 3-H), 6.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 6-H), 6.52 (s, 1H, 8-H), 4.50 (s, 1H, NH), 3.21 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, 1''-H), 1.65 (m, 2H, 2''-H),

1.46 (m, 2H, 3''-H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 4''-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 177.6 (C-4), 162.0 (C-2), 158.8 (C-8a), 153.2 (C-7), 132.1 (C-1'), 104.0 (C-4'), 128.8 (C-3',5'), 126.5 (C-5), 125.9 (C-2',6'), 114.3 (C-4a), 112.9 (C-6), 107.2 (C-3), 96.2 (C-8), 43.1 (C-1''), 31.1 (C-2''), 20.2 (C-3''), 13.8 (C-4''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3316, 3139, 3069, 3034, 2948, 2927, 2865, 1632, 1586, 1566, 1503, 1448, 1378, 1248, 1095, 906, 824, 764, 670. MS: 293 [M^+], 250 (100%). Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77; Mért: C, 77.76; H, 6.55; N, 4.78.

7-[(*Izobutil*)amino]flavon (33b): 153 mg (79%). Op 171.5-173.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.69 (s, 1H, 3-H), 6.63 (dd, $J = 2.1, 8.6$ Hz, 1H, 6-H), 6.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 8-H), 4.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, NH), 3.03 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, 1''-H), 1.98 (m, 1H, 2''-H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 3''-H) ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 177.7 (C-4), 162.0 (C-2), 158.8 (C-8a), 153.2 (C-7), 132.1 (C-1'), 131.0 (C-4'), 128.8 (C-2',6'), 126.5 (C-5), 126.0 (C-3',5'), 114.3 (C-4a), 112.9 (C-6), 107.2 (C-3), 96.2 (C-8), 51.1 (C-1''), 27.9 (C-2''), 20.4 (C-3''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3312, 3145, 3068, 3033, 2952, 2868, 1620, 1585, 1534, 1503, 1449, 1434, 1377, 1262, 1095, 908, 826, 816, 770, 689, 674. MS: 293 [M^+], 250 (100%). Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77; Mért: C, 77.80; H, 6.55; N, 4.74.

7-[(*Szek-butyl*)amino]flavon (33c): 135 mg (70%). Op 139-142.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.88 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.70 (s, 1H, 3-H), 6.60 (dd, $J = 1.4, 8.6$ Hz, 1H, 6-H),

6.51 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 4.36 (s, 1H, NH), 3.51 (m, 1H, 1''-H), 1.61 (m, 2H, 2''-H), 1.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 4''-H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 3''-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 177.6 (C-4), 162.1 (C-2), 158.8 (C-8a), 152.4 (C-7), 132.2 (C-1'), 131.0 (C-4'), 128.8 (C-3',5'), 126.6 (C-5), 126.0 (C-2',6'), 114.2 (C-4a), 113.2 (C-6), 107.2 (C-3), 96.4 (C-8), 49.7 (C-1''), 29.4 (C-2''), 19.9 (C-4''), 10.3 (C-3''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3454, 3311, 2964, 1643, 1624, 1586, 1566, 1534, 1449, 1376, 1093, 906, 827, 768, 688, 674. MS: 293 [M^+], 264 (100%). Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77; Mért: C, 77.77; H, 6.55 ; N, 4.75.

7-[(*Terc*-butil)amino]flavon (33d): 54 mg (28%). Op 111-112°C, eluens: toluol:etil-acetát = 2:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H 5-H), 7.90 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.50 (m, 4H, 3', 4', 5'-H), 6.70 (m, 2H, 3-H, 8-H), 6.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 6-H), 4.47 (s, 1H, NH), 1.47 (s, 9H, C-(CH_3)₃). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 177.7, 162.2, 158.4, 151.6, 132.2, 131.0, 128.8, 126.3, 126.0, 115.0, 114.0, 107.3, 98.4, 51.4, 29.4. IR (KBr) ν/cm^{-1} 3455, 3310, 2967, 1640, 1624, 1588, 1569, 1534, 1451, 1345, 1093, 906, 825, 763. MS: 293 [M^+], 264 (100%). Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77; Mért: C, 77.82; H, 6.60 ; N, 4.79.

7-(Benzilamino)flavon (33e): 192 mg (89%), Op 170-173.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.84 (m, 2H, 2',6'-H), 7.48 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.35 (m, 5H, 2'',6''-H, 3'', 5''-H, 4''-H), 6.69 (m, 2H, 6-H, 8-H), 6.55 (s, 1H, 3-H), 5.04 (s, 1H, NH), 4.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, NCH_2). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 177.7 (C-4), 162.2 (C-2), 158.7 (C-8a), 152.8 (C-7),

137.8 (C-1''), 132.1 (C-1'), 131.0 (C-4'), 128.8 (C-3',5', C-3'',5''), 127.6 (C-4''), 127.3 (C-2'',6''), 126.6 (C-5), 126.0 (C-2', C-6'), 114.8 (C-4a), 113.0 (C-6), 107.3 (C-3), 96.8 (C-8), 47.6 (NCH₂). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3295, 3060, 3028, 2925, 1628, 1589, 1566, 1493, 1448, 1378, 907, 819, 771, 693. MS: 327 [M⁺], 91 (100%). Számított: C₂₂H₁₇NO₂: C, 80.71; H, 5.23; N, 4.28; Mért: C, 80.69; H, 5.25; N, 4.30.

7-[(4-Klórfenil)amino]flavon (33g): 126 mg (55%), Op 273.5-276.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ : 8.36 (s, 1H, NH), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.90 (m, 2H, 2',6'-H), 7.53 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 3'',5''-H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.09 (s, 1H, 8-H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 6-H), 6.70 (s, 1H, 3-H). ¹³C-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ : 176.7 (C-4), 161.8 (C-2), 157.6 (C-8a), 149.1 (C-7), 139.0 (C-1''), 131.3 (C-1'), 130.6 (C-4'), 128.7 (C-2',6'), 128.3 (C-3'',5''), 126.9 (C-4''), 126.0 (C-5), 125.4 (C-2',6'), 121.3 (C-2'',6''), 115.5 (C-4a), 114.2 (C-6), 106.6 (C-3), 99.2 (C-8). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3274, 3188, 3100, 1648, 1627, 1585, 1534, 1492, 1449, 1438, 1374, 1092, 909, 813, 768, 676. MS: 347 [M⁺, 100%], 319. Számított: C₂₁H₁₄ClNO₂: C, 72.52; H, 4.06; Cl, 10.19; N, 4.03; Mért: C, 72.55; H, 4.10; Cl, 10.21; N, 4.01.

7-[(4-Metoxifenil)amino]flavon (33h): 168 mg (74%). Op 197.5-199.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ : 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.87 (m, 3H, 6-H, 2',6'-H), 7.49 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.19 (m, 2H, 2'',6''-H), 6.93 (m, 3H, 3'',5''-H, NH), 6.88 (s, 1H, 8-H), 6.66 (s, 1H, 3-H), 3.83 (s, 3H, 4-OCH₃). ¹³C-NMR

(DMSO- d_6): δ : 176.7 (C-4), 161.5 (C-2), 157.9 (C-8a), 155.8 (C-4''), 151.2 (C-7), 132.7 (C-1''), 131.3 (C-1'), 130.5 (C-4'), 128.3 (C-3',5'), 125.8 (C-5), 125.3 (C-2',6'), 123.9 (C-2'',6''), 114.5 (C-4a), 114.1 (C-3'',5''), 113.3 (C-6), 106.4 (C-3), 97.5 (C-8), 54.8 (4-OCH₃). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3398, 3280, 3058, 3002, 2952, 2832, 1628, 1586, 1508, 1449, 1374, 1297, 1241, 1169, 1146, 908, 824, 769, 686. MS: 343 [M^+ , 100%], 328. Számított: C₂₂H₁₇NO₃: C, 76.95; H, 4.99; N, 4.08; Mért: C, 76.98; H, 4.97; N, 4.10.

7-(Dibutilamino)flavon (33i): 38 mg (16%). Olaj, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ : 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 5-H), 7.91 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.71 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H, 6-H), 6.69 (s, 1H, 3-H), 6.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 3.38 (t, J = 7.6 Hz, 4H, 1''-H), 1.64 (m, 4H, 2''-H), 1.42 (m, 4H, 3''-H), 1.00 (t, 6H, 4''-H, J = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ : 177.7 (C-4), 162.1 (C-2), 158.7 (C-8a), 152.4 (C-7), 135.2 (C-1'), 132.3 (C-4'), 128.8 (C-3',5'), 126.7 (C-5), 126.1 (C-2',6'), 113.1 (C-4a), 110.7 (C-6), 107.3 (C-3), 92.4 (C-8), 50.9 (C-1''), 29.3 (C-2''), 20.3 (C-3''), 14.0 (C-4''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3410, 3061, 2956, 2926, 2856, 1631, 1592, 1449, 1367, 812, 771. MS: 349 [M^+], 306 (100%). Számított: C₂₃H₂₇NO₂: C, 79.05; H, 7.79; N, 4.01; Mért: C, 79.08; H, 7.81; N, 4.03.

7-Pirrolidinoflavon (33j): 152 mg (79%), Op 220-222.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ : 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.49 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.67 (s, 1H, 3-H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 6-H), 6.41 (s, 1H, 8-H), 3.36 (s, 4H, 2'',5''-H), 2.05 (s, 4H, 3'', 4''-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ :

177.7 (C-4), 161.9 (C-2), 158.3 (C-8a), 151.6 (C-7) 132.3 (C-1'), 130.9 (C-4'), 128.8 (C-3',5'), 126.5 (C-5), 125.9 (C-2',6'), 113.2 (C-4a), 111.1 (C-6), 107.1 (C-3), 96.7 (C-8), 47.7 (C-2'',5''), 25.4 (C-3'',4''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3431, 3058, 2963, 2855, 1620, 1586, 1569, 1526, 1448, 1435, 1384, 1352, 1094, 907, 892,808, 771, 689, 620. MS: 291 [M^+ , 100%]. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 78.33; H, 5.88; N, 4.81; Mért: C, 78.35; H, 5.90; N, 4.80.

7-Piperidinoflavon (33k): 112 mg (55%). Op 163-168°C, eluens: toluol:etil-acetát = 2:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.94 (dd, $J = 2.2, 9.0$ Hz, 1H, 6-H), 6.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 8-H), 6.70 (s, 1H, 3-H), 3.41 (m, 4H, 2'',6''-H), 1.69 (m, 6H, 3'',5''-H, 4''-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 177.7 (C-4), 162.3 (C-2), 158.4 (C-8a), 155.1 (C-7), 132.2 (C-1'), 131.0 (C-4'), 128.8 (C-3',5'), 126.4 (C-5), 126.0 (C-2',6'), 114.7 (C-4a), 113.2 (C-6), 107.3 (C-3), 99.8 (C-8), 48.7 (C-2'',6''), 25.3 (C-3'',5''), 24.3 (C-4''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3428, 3059, 2934, 2851, 1631, 1590, 1570, 1519, 1495, 1449, 1385, 1239, 1089, 908, 771, 690. MS: 305 [M^+ , 100%], 222, 91. Számított: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 78.66; H, 6.27; N, 4.59; Mért: C, 78.70; H, 6.29; N, 4.60.

7-Morfolinoflavon (33l): 150 mg (74%). Op 208-211.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 8.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.96 (dd, $J = 2.2, 9.0$ Hz, 1H, 6-H), 6.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 8-H), 6.73 (s, 1H, 3-H), 3.89 (m, 4H, 3'',5''-H), 3.36 (m, 4H, 2'',6''-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 177.7 (C-4), 162.6 (C-2), 158.1 (C-8a), 155.0 (C-7), 132.0

(C-1'), 131.2 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.6 (C-5), 126.0 (C-2',6'), 115.9 (C-4a), 112.9 (C-6), 107.4 (C-3), 100.3 (C-8), 66.4 (C-3'',5''), 47.6 (C-2'',6''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3432, 3060, 2963, 2855, 1632, 1592, 1573, 1511, 1494, 1448, 1383, 1239, 1124, 819, 772. MS: 307 [M^+ , 100%], 249, 222, 147, 91. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56; Mért: C, 74.24; H, 5.60; N, 4.54.

7-(*N*-Fenil-*N*-metilamino)flavon (33m): 88 mg (41%). Op 161-163.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

^1H -NMR (CDCl_3): δ : 7.97 (d, 1H, 5-H, $J = 9.0$ Hz), 7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.47 (m, 5H, 3',5'-H, 4'-H, 3'',5''-H), 7.27 (m, 3H, 2'',6''-H, 4''-H), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 6-H), 6.71 (m, 2H, 3-H, 8-H), 3.42 (s, 3H, NCH_3). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ : 177.7 (C-4), 162.3 (C-2), 158.1 (C-8a), 153.4 (C-7), 146.8 (C-1''), 132.1 (C-1'), 131.0 (C-4'), 130.0 (C-3'',5''), 128.8 (C-3',5'), 126.5 (C-2',6'), 126.2 (C-4''), 126.0 (C-2'',6''), 115.0 (C-4a), 113.1 (C-6), 107.3 (C-3), 99.6 (C-8), 40.5 (NCH_3). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3448, 3060, 2892, 2827, 1620, 1582, 1573, 1495, 1450, 1383, 1357, 1197, 1161, 1125, 1109, 908, 776, 765, 705. MS: 327 [M^+ , 100%], 299. Számított: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 80.71; H, 5.23; N, 4.28; Mért: C, 80.74; H, 5.25; N, 4.25.

8-(Butilamino)flavon (34a): 99 mg (51%), Op 91.5-93.5°C, Eluens: toluol:etil-acetát = 8:1.

^1H -NMR(CDCl_3): δ : 7.83 (m, 2H, 2',6'-H), 7.54 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz 1H, 5-H), 7.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 6-H), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 7-H), 6.77 (s, 1H, 3-H), 4.45 (s, 1H, N-H), 3.28 (m, 2H, 1''-H), 1.74 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2''-H), 1.51 (s, $J = 7.2$ Hz, 2H, 3''-H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz. 2H, 4''-H).

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 178.8 (C-4), 162.4 (C-2), 144.8 (C-8a), 138.1 (C-8), 132.3 (C-1'), 131.4 (C-4'), 129.2 (C-3',5'), 126.2 (C-2',6'), 125.6 (C-6), 123.8 (C-4a), 112.9 (C-7), 111.7 (C-5), 108.0 (C-3), 43.5 (C-1''), 31.5 (C-2''), 20.4 (C-3''), 13.9 (C-4''). IR: (KBr) ν/cm^{-1} : 3444, 3061, 2961, 2931, 2857, 1904, 1815, 1638, 1590, 1483, 1452, 1375, 1309, 1212, 1149, 1043, 878, 771, 738, 687, 536, 501. MS: 293 [M^+], 250 (100%), 148, 107, 65. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77, Mért: C, 77.75; H, 6.50; N, 4.73.

8-(Benzilamino)flavon (34e): 142 mg (66%), Op 172.5-174.0°C, eluens: toluol:etil-acetát = 8:1.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 7.83 (m, 2H, 2',6'-H), 7.51 (m, 4H, 5-H, 3',5'-H, 4'-H), 7.37 (m, 5H, 2'',6''-H, 3'',5''-H, 4''-H), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 6-H), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 7-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 5.00 (s, 1H, N-H), 4.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H, -CH₂-). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 178.7 (C-4), 162.5 (C-2), 144.9 (C-8a), 138.5 (C-1''), 137.7 (C-8), 132.2 (C-1'), 131.4 (C-4'), 129.1 (C-3',5'), 128.8 (C-3'',5''), 127.5 (C-4''), 127.0 (C-2'',6''), 126.2 (C-2',6'), 125.5 (C-6), 123.9 (C-4a), 113.5 (C-7), 112.4 (C-5), 108.0 (C-3), 47.9 (-CH₂-). IR: (KBr) ν/cm^{-1} : 3345, 3060, 3026, 2904, 2854, 2310, 1959, 1633, 1571, 1507, 1450, 1381, 1352, 1352, 1042, 771, 734, 688, 639, 500, 455. MS: 327 [M^+], 250, 224, 197, 134, 115, 91 (100%), 65. Számított: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 80.71; H, 5.23; N, 4.28, Mért: C, 80.62; H, 5.17; N, 4.25.

8-[(4-Klórfenil)amino]flavon (34g): 135 mg (59%), Op 194.0-195.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 8:1.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$: δ : 8.39 (s, 1H, N-H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 2',6'-H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.52 (m, 4H, 7-H, 3',5'-H, 4'-H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz,

1H, 6-H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.06 (s, 1H, 3-H). ^{13}C -NMR(CDCl_3): δ : 177.3 (C-4), 162.1 (C-2), 147.7 (C-8a), 142.6 (C-1''), 133.0 (C-1'), 131.7 (C-8), 131.0 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 128.8 (C-3'',5''), 126.5 (C-2',6'), 125.5 (C-6), 124.5 (C-4a), 124.0 (C-4''), 122.9 (C-7), 119.3 (C-2'',6''), 116.9 (C-5), 106.8 (C-3). IR: (KBr) ν/cm^{-1} : 3428, 3271, 3082, 2309, 1901, 1636, 1581, 1489, 1376, 1303, 1212, 1043, 895, 816, 769, 687, 500, 458, 424. MS: 347 [M^+ 100%], 349 [$\text{M}^+ + 2$], 245, 217, 182, 154, 127, 102. Számított: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$: C, 72.52; H, 4.06; N, 4.03, Mért: C, 72.42; H, 4.00; N, 3.97.

8-[(4-Metoxifenil)amino]flavon (34h): 148 mg (65%), Op 170.0-172.0°C, eluens: toluol:etil-acetát = 8:1.

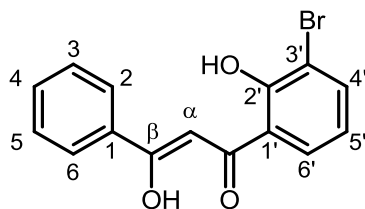
^1H -NMR(CDCl_3): δ : 7.85 (m, 2H, 2',6'-H), 7.60 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz 1H, 5-H), 7.52 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.21 (m, 4H, 6-H, 7-H, 2'',6''-H), 6.94 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, 3'',5''-H), 6.79 (s, 1H, 3-H), 6.16 (s, 1H, N-H), 3.83 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C -NMR(CDCl_3): δ : 178.6 (C-4), 162.6 (C-2), 156.7 (C-4''), 145.5 (C-8a), 135.9 (C-1''), 133.8 (C-8), 132.1 (C-1'), 131.5 (C-4'), 129.1 (C-3',5'), 126.3 (C-2',6'), 125.2 (C-6), 124.6 (C-2',6'), 124.4 (C-4a), 116.1 (C-7), 115.0 (C-3'',5''), 114.4 (C-5), 108.0 (C-3), 55.6 (OCH_3). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3424, 3298, 3004, 2951, 2830, 2320, 2062, 1633, 1582, 1509, 1379, 1244, 1042, 896, 826, 770, 687, 546, 508, 453. MS: 343 [M^+ , 100%], 328, 226, 170, 142, 120, 77. Számított: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 76.95; H, 4.99; N, 4.08, Mért: C, 76.85; H, 4.94; N, 4.03.

8-Morfolinoflavon (34l): 96 mg (47%), Op 200.0-202.0°C, eluens: toluol:etil-acetát = 4:1.

¹H-NMR(DMSO): δ: 8.06 (m, 2H, 2',6'-H), 7.65 (m, 4H, 5-H, 3',5'-H, 4'-H), 7.41 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.09 (s, 1H, 3-H), 3.90 (m, 2H, 3'',5''-H), 3.17 (m, 2H, 2'',6''-H). ¹³C-NMR(DMSO): δ: 177.5 (C-4), 161.9 (C-2), 149.0 (C-8a), 141.9 (C-8), 131.8 (C-4'), 131.4 (C-1'), 129.3 (C-3',5'), 126.1 (C-2',6'), 125.4 (C-6), 124.3 (C-4a), 122.5 (C-7), 117.7 (C-5), 106.7 (C-3), 66.4 (C-3'',5''), 51.4 (C-2'',6''). IR: (KBr) ν/cm^{-1} : 3433, 3059, 2972, 2846, 2830, 2753, 1638, 1576, 1485, 1447, 1376, 1240, 1113, 983, 855, 775, 749, 689, 629, 532, 501, 458, 438. MS: 307 [M^+ , 100%], 276, 249, 231, 165, 147, 119, 92. Számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56, Mért: C, 74.18; H, 5.50; N, 4.50.

8-(4-Metilpiperazino)flavon (34m): 105 mg (50%), Op 151.0-153.5°C, eluens: aceton:metanol = 4:1.

¹H-NMR(CDCl_3): δ: 7.96 (m, 2H, 2',6'-H), 7.88 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.56 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 6-H), 7.28 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, 7-H), 6.86 (s, 1H, 3-H), 3.27 (s, 2H, 2'',6''-H), 2.75 (s, 2H, 3'',5''-H), 2.44 (s, 3H, CH_3). ¹³C-NMR(CDCl_3): δ: 178.8 (C-4), 162.5 (C-2), 149.7 (C-8a), 141.9 (C-8), 131.9 (C-1'), 131.5 (C-4'), 129.1 (C-3',5'), 126.1 (C-2',6'), 125.2 (C-6), 124.8 (C-4a), 122.3 (C-7), 118.7 (C-5), 107.2 (C-3), 55.3 (C-3'',5''), 51.2 (C-2'',6''), 46.1 (CH_3). IR: (KBr) ν/cm^{-1} : 3444, 3058, 2940, 2825, 2794, 2697, 1641, 1573, 1484, 1447, 1375, 1244, 1146, 1010, 905, 811, 751, 686, 629, 547, 501. MS: 320 [100%], 276, 250, 147, 119, 92, 71. Számított: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74, Mért: C, 74.85; H, 6.18; N, 8.69.

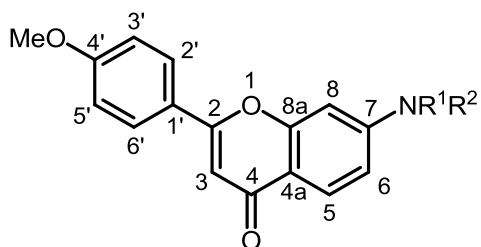


(3'-Bróm-2'-hidroxifenil)-3-hidroxi-3-fenilprop-2-én-1-on (41): Op 136.0-138.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 8:1. Ez az anyag a 8-brómflavon (**22**) és aminok reakciójában gyűrűfelnnyílással keletkező melléktermék.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ : 15.34 (s, 1H, β -OH), 12.87 (1H, s, 2'-OH), 7.94 (2H, d, 2,6-H, $J = 7.6$ Hz), 7.74 (m, 3H, 3,5-H, 4-H), 7.50 (m, 2H, 4'-H, 6'-H), 6.83 (m, 2H, 5'-H, α -H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ : 194.8 (C=O), 180.0 (C- β), 158.9 (C-2'), 138.9 (C-4'), 133.3 (C-1), 132.7 (C-4), 128.8 (C-3,5), 127.7 (C-6'), 126.9 (C-2,6), 120.0 (C-1'), 119.7 (C-5'), 112.5 (C-3'), 92.3 (C- α). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3442, 3057, 2923, 2852, 1609, 1576, 1479, 1320, 1240, 1178, 1099, 1057, 884, 756, 706, 681, 623. MS: 318 [M^+], 320 [$\text{M}^+ + 2$], 121, 199, 105 (100%), 77, 51. Számított: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$: C, 56.45; H, 3.47, Mért: C, 56.38; H, 3.40.

Általános eljárás 7-bróm-4'-metoxiflavon (**30**) és aminok Buchwald-Hartwig reakciójára

7-Bróm-4'-metoxiflavon (**30**) (218 mg, 0.66 mmol), NaOtBu (88 mg, 0.92 mmol), BINAP (32 mg, 0.050 mmol) és amin (0.80 mmol) keverékéhez abszolút toluolban (6 mL), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0.032 mmol) katalizátortadtunk nitrogén vagy argon atmoszférában. A reakcióelegyet 3 órán keresztül olajfürdővel melegítve reflux hőmérsékleten (110°C) kevertettük. A lehűlt reakcióelegyhez kevés szilikagéltadtunk, a toluolt vákuumban eltávolítottuk, majd a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.



7-(Butilamino)-4'-metoxiflavon (42a): 178 mg (84%), Op 173.5-175.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ : 7.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2', 6'-H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 3', 5'-H), 6.59 (m, 2H, 3-H, 6-H), 6.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 8-H), 4.42 (s, 1H, NH), 3.87 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.20 (m, 2H, 1''-H), 1.66 (m, 2H, 2''-H), 1.46 (m, 2H, 3''-H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 4''-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ : 177.7 (C-4), 162.1 (C-2), 161.9 (C-4'), 158.7 (C-8a), 153.0 (C-7), 127.6 (C-2', 6'), 126.5 (C-5), 124.5 (C-1'), 114.4 (C-4a), 114.2 (C-3', 5'), 112.7 (C-6), 105.9 (C-3), 96.3 (C-8), 55.4 (4'-OCH₃), 43.2 (C-1''), 31.2 (C-2''), 20.2 (C-3''), 13.81 (C-4''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3302, 2950, 2929, 2860, 1624, 1608, 1584, 1566, 1537, 1508, 1423, 1376, 1244, 1176, 1095, 909, 822, 597. MS: 323 [M^+], 280 (100%), 148. Számított: C₂₀H₂₁NO₃: C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33; Mért: C, 74.25; H, 6.58; N, 4.35.

7-(Benzilamino)-4'-metoxiflavon (42e): 169 mg (71%), Op 192-193.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ : 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 2', 6'-H), 7.38 (m, 4H, 2-H, 3'', 5''-H, 6''-H), 7.33 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, 4''-H), 6.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 3', 5'-H), 6.67 (dd, $J = 1.8, 8.6$ Hz, 1H, 6-H), 6.61 (s, 1H, 3-H), 6.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 8-H), 4.77 (s, 1H, NH), 4.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, NCH₂), 3.87 (s, 3H, 4'-OCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ : 177.7 (C-4), 162.3 (C-2),

161.9 (C-4'), 158.6 (C-8a), 152.6 (C-7), 137.8 (C-1''), 128.9 (C-3'',5''), 127.7 (C-2'',4'', C-6''), 127.4 (C-2',6'), 126.7 (C-5), 124.5 (C-1'), 115.0 (C-4a), 114.3 (C-3',5'), 112.8 (C-6), 106.0 (C-3), 97.0 (C-8), 55.4 (4'-OCH₃), 47.7 (NCH₂). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3418, 3295, 3152, 3082, 2991, 2936, 2833, 1628, 1607, 1584, 1564, 1508, 1422, 1377, 1250, 1183, 1027, 908, 821. MS: 357 [M⁺], 91 (100%). Számított: C₂₃H₁₉NO₃: C, 77.29; H, 5.36; N, 3.92; Mért: C, 77.31; H, 5.38; N, 3.95.

7-[(4-Klórfenil)amino]-4'-metoxiflavon (42g): 200 mg (80%). Op 241-244°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ : 9.12 (s, 1H, NH), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 3'',5''-H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.17 (1H, d, 8-H, J = 1.8 Hz), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H, 3',5'-H), 7.04 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H, 6-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 3.84 (s, 3H, 4'-OCH₃). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ : 175.8 (C-4), 161.8 (C-2), 161.6 (C-4'), 157.5 (C-8a), 148.9 (C-7), 139.8 (C-1''), 129.3 (C-3'',5''), 127.9 (C-2',6'), 126.1 (C-5), 125.8 (C-1'), 123.4 (C-4''), 121.3 (C-2'',6''), 115.5 (C-4a), 114.6 (C-6), 114.4 (C-3',5'), 105.1 (C-3), 99.6 (C-8), 55.4 (4'-OCH₃). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3404, 3263, 3187, 3072, 3034, 3002, 2960, 2924, 2853, 1627, 1607, 1585, 1565, 1533, 1511, 1492, 1439, 1373, 1180, 910, 831, 808. MS: 377 [M⁺, 100%], 281. Számított: C₂₃H₁₆ClNO₃: C, 69.94; H, 4.27; Cl, 9.38; N, 3.71; Mért: C, 69.98; H, 4.31; Cl, 9.40; N, 3.70.

7-[(4-Metoxifenil)amino]-4'-metoxiflavon (42h): 171 mg (70%). Op 207.5-210°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ: 8.79 (s, 1H, NH), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 3'',5''-H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2'',6''-H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 3',5'-H), 6.91 (m, 2H, 6-H, 8-H), 6.73 (s, 1H, 3-H), 3.84, 3.77 (2xs, 2x3H, 4'-OCH₃, 4''-OCH₃). ¹³C-NMR (DMSO-d₆). IR (KBr) *ν*/cm⁻¹ 3403, 3288, 3188, 3121, 2996, 2934, 2838, 1624, 1604, 1582, 1570, 1507, 1441, 1421, 1377, 1257, 1178, 1031, 909, 839, 824, 812. MS: 373 [M⁺, 100%], 358. Számított: C₂₃H₁₉NO₄: C, 73.98; H, 5.13; N, 3.75; Mért: C, 73.95; H, 5.15; N, 3.78.

7-(Dibutilamino)-4'-metoxiflavon (42i): 33 mg (13%). Op 116.5-119.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 8.00 (d, 1H, 5-H, *J* = 9.0 Hz), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 3',5'-H), 6.69 (dd, *J* = 2.2, 9.0 Hz, 1H, 6-H), 6.59 (s, 1H, 3-H), 6.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 3.88 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, 1''-H), 1.63 (m, 4H, 2''-H), 1.40 (m, 4H, 3''-H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 4''-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ: 177.7 (C-4), 162.1 (C-2), 161.8 (C-4'), 158.6 (C-8a), 152.3 (C-7), 127.7 (C-2',6'), 126.6 (C-5), 125.7 (C-1'), 114.3 (C-3',5'), 113.0 (C-4a), 110.5 (C-6), 105.9 (C-3), 96.5 (C-8), 55.4 (4'-OCH₃), 50.9 (C-1''), 29.3 (C-2''), 20.3 (C-3''), 14.0 (C-4''). IR (KBr) *ν*/cm⁻¹ 3445, 3080, 2953, 2933, 2867, 1628, 1608, 1590, 1508, 1419, 1405, 1374, 1254, 1177, 1086, 1028, 829, 819, 806. MS: 379 [M⁺], 336 (100%), 249. Számított: C₂₄H₂₉NO₃: C, 75.96; H, 7.70; N, 3.69; Mért: C, 76.00; H, 7.72; N, 3.71.

7-Piperidino-4'-metoxiflavon (42k): 135 mg (61%). Op 134.5-135.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 8.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 5-H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2',6'-H), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 3',5'-H), 6.94 (dd, *J* = 1.8, 9.0 Hz, 1H, 6-H), 6.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 8-H), 6.62 (s, 1H, 3-H), 3.87 (s, 3H, 4'-OCH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ: 177.7 (C-4), 162.4 (C-2), 161.9 (C-4'), 158.3 (C-8a), 155.0 (C-7), 127.7 (C-2',6'), 126.4 (C-5), 124.5 (C-1'), 114.7 (C-4a), 114.3 (C-3',5'), 113.1 (C-6), 105.9 (C-3), 99.8 (C-8), 55.4 (4'-OCH₃), 48.7 (C-2'',6''), 25.3 (C-3'',5''), 24.3 (C-4''). IR (KBr) *v*/cm⁻¹ 3446, 3079, 2933, 2849, 2836, 1624, 1573, 1508, 1442, 1424, 1358, 1242, 1180, 909, 841, 824, 802. MS: 335 [M⁺, 100%], 279, 132, 91. Számított: C₂₁H₂₁NO₃: C, 75.20; H, 6.31; N, 4.18; Mért: C, 75.24; H, 6.29; N, 4.24.

7-(*N*-Fenil-*N*-metilamino)-4'-metoxiflavon (42m): 142 mg (60%). Op 155.5-157.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 5-H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.25 (m, 4H, 3'-H, 5'-H, 4''-H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.77 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H, 6-H), 6.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 8-H), 6.62 (s, 1H, 3-H), 3.86 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.41 (s, 3H, NCH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ: 177.7 (C-4), 162.4 (C-2), 161.9 (C-4'), 158.0 (C-8a), 153.3 (C-7), 146.9 (C-1'), 129.9 (C-3'', C-5''), 128.9 (C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 127.7 (C-2', C-6'), 126.4 (C-2'', C-6''), 126.1, 124.4 (C-1), 115.0 (C-4a), 114.2 (C-3', C-5'), 113.0 (C-6), 105.9 (C-8), 99.7 (C-3), 55.4 (OMe), 40.4 (Me). IR (KBr) *v*/cm⁻¹ 3443, 1627, 1607, 1570, 1511, 1368, 1358, 1245, 1180, 1091, 837, 817, 707. MS: 357 [M⁺, 100%], 314, 224, 164, 77. Számított: C₂₃H₁₉NO₃: C, 77.29; H, 5.36; N, 3.92; Mért: C, 77.33; H, 5.40; N, 3.95.

Általános eljárás aminosav-észter (44) szintézisére

Kalcium-kloridos csővel és csepegtetőtölcsérrel felszerelt háromnyakú lombikba 9.0 mL absz. metanolt mértünk. Jeges hűtés és mágneses kevertetés közben 5 perc alatt beadagoltunk 30 mmol aminosavat (**43a-l**), és 15-20 perc alatt becsepegtettük a 3.28 mL (45 mmol) tionil-kloridot. Fehér só kiválása volt tapasztalható, ami enyhe melegítésre (40°C) 25-30 perc alatt teljesen feltisztult és sárgás színű oldat keletkezett. Ezt követően még további 60 percig folytattuk az enyhe melegítést. Az oldatot ¼ részére pároltuk, a maradék viszkózus oldathoz 30 mL abszolút dietil-étert öntöttünk, mire bőséges fehér csapadék vált ki, amit üvegszűrőn kiszűrtünk és abszolút dietil-éterrel mostunk. Mivel a keletkező hidroklorid sók higroszkóposak, azokat levegőtől gondosan elzárva tároltuk.

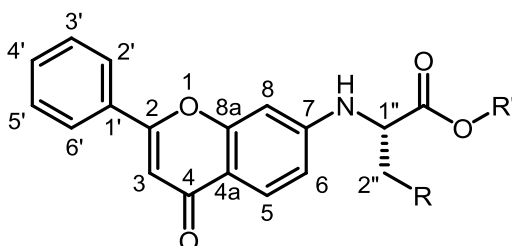
Általános eljárás dipeptid-metilészter (49a-c) szintézisére

Gömb lombikba bemértünk 1.857 g (7 mmol) *O*-Boc-*L*-fenilalanint (**47**), 946 mg (7 mmol) HOBt-ot, 1.342 g (7.7 mmol) EDC*HCl-t és 2.34 ml (16.8 mmol) trietilamint. Az anyagokat 550 mL diklórmétánban feloldottuk és jeges hűtés közben 10 percig kevertettük, majd hozzáadtuk a 7 mmol aminosav-metilészter-hidrokloridot (**44b,f,g**), és további 30 percig hűtés mellett kevertettük az oldatot. Ezután eltávolítottuk a jeges fürdőt, és éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. Az oldatot 2x100 mL vízzel mostuk, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk. Szűrést követően összepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, így az *N*-Boc dipeptid-metilésztereket (**48a-c**) izoláltuk. Az anyagot sósavas éterben oldottuk fel és a homogén oldatot éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A kiváló bőséges fehér

csapadékról a savas étert lepároltuk, a szilárd anyagot kevés éterben eldörzsöltük, majd szűrtük.

Általános eljárás 7-brómflavon (21) és karboxil-védett aminosavak illetve peptidek kapcsolására Buchwald-Hartwig reakció során

Száraz lombikban vagy nyomásálló csőben 7-brómflavon (21) (200 mg, 0.66 mmol), cézium-karbonát (557 mg, 1.71 mmol), BINAP (64 mg, 0.10 mmol) aminosav- vagy dipeptid-észter hidroklorid (0.80 mmol) keverékéhez abszolút toluolban (6 mL), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0.064 mmol) katalizátort adtunk nitrogén vagy argon atmoszférában. A reakcióelegyet 3 órán keresztül olajfürdőn melegítve reflux hőmérsékleten (110°C) kevertettük. A nyerstermékhez kevés szilikagélt adtunk, a toluolt vákuumban eltávolítottuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.



7-[[2-Fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino]flavon (46a): 194 mg (74%), ee.% = 75, Op 171.5-173.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 2:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.87 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.50 (m, 3H, 3', 5'-H, 4'-H), 7.29 (m, 3H, 3'', 5''-H, 4''-H), 7.15 (m, 2H, 2'', 6''-H), 6.70 (s, 1H, 3-H), 6.64 (dd, *J* = 1.8, 8.6 Hz 1H, 6-H), 6.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 4.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.49 (m, 1H, 1''-H), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (m, 2H, 2''-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ: 177.6 (C-4), 172.4

(COOMe), 162.3 (C-2), 158.5 (C-8a), 151.1 (C-7), 135.5 (C-1''), 132.1 (C-1'), 131.1 (C-4'), 129.2 (C-3'',5''), 128.9 (C-2'',6''), 128.7 (C-3',5'), 127.3 (C-5), 127.0 (C-4''), 126.0 (C-2',6'), 115.3 (C-4a), 113.1 (C-6), 107.4 (C-3), 97.7 (C-8), 56.9 (C-1''), 52.4 (OCH₃), 38.1 (C-2''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3396, 3265, 3152, 3065, 3028, 2948, 1726, 1624, 1593, 1538, 1507, 1448, 1436, 1370, 1249, 1191, 1148, 906, 822, 766, 699. MS: 399 [M⁺], 340, 308 (100%), 248, 221, 165, 91. Számított: C₂₅H₂₁NO₄: C, 75.17; H, 5.30; N, 3.51; Mért: C, 75.21; H, 5.33; N, 3.54.

7-[[3-Metil-1-(metoxikarbonil)butil]amino]flavon (46b): 159 mg (66%), ee.% = 93, Op 152-156°C, eluens: toluol:etil-acetát = 2:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ : 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.71 (s, 1H, 3-H), 6.68 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H, 6-H), 6.56 (d, 1H, J = 2.1 Hz, 8-H), 4.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H, NH), 4.21 (m, 1H, 1''-H), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 1.78 (m, 3H, 2'',3''-H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 4''a-H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 4''b-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ : 177.7 (C-4), 173.9 (COOMe), 162.4 (C-2), 158.5 (C-8a), 151.8 (C-7), 132.0 (C-1'), 131.1 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 127.0 (C-5), 126.1 (C-2',6'), 115.5 (C-4a), 113.1 (C-6), 107.4 (C-3), 97.5 (C-8), 54.6 (OCH₃), 52.4 (C-1''), 41.8 (C-2''), 24.9 (C-3''), 22.7 (C-4''a), 22.1 C-4''b). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3289, 3153, 3087, 2953, 1724, 1620, 1589, 1566, 1534, 1449, 1373, 1250, 1190, 1149, 1000, 9008, 824, 768, 686, 673. MS: 365 [M⁺], 306 (100%), 250, 91. Számított: C₂₂H₂₃NO₄: C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83; Mért: C, 72.35; H, 6.38; N, 3.85.

7-[[1-(Metoxikarbonil)etil]amino}flavon (46c): 139 mg (65%), ee.% = 86, Op 200.5-204.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 8.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (m, *J* = 3.6 Hz, 2H, 2',6'-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.71 (s, 1H, 3-H), 6.68 (dd, *J* = 1.4, 9.0 Hz, 1H, 6-H), 6.53 (d, *J* = 1.4 Hz 1H, 8-H), 4.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH), 4.26 (m, 1H, 1''-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 2''-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ: 177.6 (C-4), 173.8 (COOMe), 126.3 (C-2), 158.5 (C-8a), 151.2 (C-7), 132.1 (C-1'), 131.1 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 127.0 (C-5), 126.1 (C-2',6'), 115.4 (C-4a), 113.1 (C-6), 107.4 (C-3), 97.4 (C-8), 52.6 (OCH₃), 51.3 (C-1''), 18.6 (C-2''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3299, 3067, 2951, 1740, 1631, 1586, 1449, 1436, 1379, 1188, 1162, 908, 770, 689. MS: 323 [M⁺], 264 (100%), 246, 162, 131, 91. Számított: C₁₉H₁₇NO₄: C, 70.58; H, 5.30; N, 4.33; Mért: C, 70.60; H, 5.33; N, 4.32.

7-[[3-Metiltio-1-(metoxikarbonil)propil]amino}flavon (46d): 190 mg (75%), ee.% = 87, Op 155.5-158°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ: 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.72 (m, 2H, 3-H, 6-H), 6.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 5.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 4.43 (m, 1H, 1''-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.65 (m, 2H, 3''-H), 2.18 (m, 2H, 2''-H), 2.13 (s, 3H, SCH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ: 177.6 (C-4), 173.1 (COOMe), 162.4 (C-2), 158.5 (C-8a), 151.5 (C-7), 132.0 (C-1'), 131.1 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.9 (C-5), 126.0 (C-2',6'), 115.5 (C-4a), 113.2 (C-6), 107.3 (C-3), 97.7 (C-8), 54.6 (C-1''), 52.7 (OCH₃), 31.6 (C-2''), 30.0 (C-3''), 15.5 (SCH₃). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3448, 3270, 1727, 1635, 1619, 1590, 1444, 1373, 1243, 1000, 824, 767, 675. MS: 383 [M⁺], 324 (100%), 264, 221, 165,

119, 91. Számított: $C_{21}H_{21}NO_4S$: C, 65.78; H, 5.52; N, 3.65; Mért: C, 65.81; H, 5.55; N, 3.68.

7-[[1,2-Bisz(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (46e): 76 mg (30%), ee.% = 56, Mp 103.5-108°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ : 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.71 (m, 2H, 3-H, 6-H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 5.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H, N-H), 4.56 (m, 1H, 1''-H), 3.81 (s, 3H, C-1''COOCH₃), 3.73 (3H, s, C-2''COOCH₃), 3.00 (m, 2H, 2''-H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ : 177.7 (C-4), 177.6 (C-1''-C=O), 170.7 (C-2''-C=O), 162.4 (C-2), 158.5 (C-8a), 150.9 (C-7), 132.0 (C-1'), 131.2 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 127.1 (C-5), 126.1 (C-2',6'), 115.8 (C-4a), 113.2 (C-6), 107.4 (C-3), 97.8 (C-8), 53.0 (C-1''), 52.4 (C-1''COOCH₃), 52.3 (C-2''COOCH₃), 36.5 (C-2''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3373, 3291, 3065, 2950, 2925, 2851, 1739, 1628, 1590, 1449, 1436, 1371, 1179, 908, 825, 771, 688, 675. MS: 381 [M^+], 322 (100%), 248, 222, 91. Számított: $C_{21}H_{19}NO_6$: C, 66.13; H, 5.02; N, 3.67; Mért: C, 66.17; H, 5.07; N, 3.70.

7-[[2-Metil-1-(metoxikarbonil)propil]amino}flavon (46h): 86 mg (37%), ee.% = 98, Mp 173-175°C, eluens: toluol:etil-acetát = 2:1.

1H -NMR($CDCl_3$): δ : 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.70 (m, 2H, 3-H, 6-H), 6.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 4.86 (s, 1H, N-H), 4.00 (s, 1H, 1''-H), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.21 (m, 1H, 2''-H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 3''a-H.), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 3''b-CH₃). ^{13}C -NMR($CDCl_3$): δ :177.6 (C-4), 172.9 (COOMe), 162.3 (C-2), 158.5 (C-8a), 152.0 (C-7), 132.1 (C-1'), 131.1 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 127.0 (C-5), 126.1 (C-2',6'), 115.4 (C-4a), 113.2 (C-6), 107.4 (C-3), 97.6 (C-8), 61.6 (C-1''), 52.6

(OCH₃), 31.5 (C-2'') 18.9 (C-3''a), 18.6 (C-3''b). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3281, 3156, 3078, 2965, 2885, 1732, 1629, 1374, 1245, 826, 771. MS: 315 (100%), 300, 194, 156, 115, 77. Számított: C₂₁H₂₁NO₄: C, 71.78; H, 6.02; N, 3.99; Mért: C, 71.80; H, 6.03; N, 4.00.

7-[[2-Metil-1-(metoxikarbonil)butil]amino]flavon (46i): 193 mg (80%), ee.% = 98, Op 158.5-160°C, eluens: toluol:etil-acetát = 2:1.

¹H-NMR(CDCl₃): δ : 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.70 (m, 2H, 3-H, 6-H), 6.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 8-H), 4.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H, N-H), 4.08 (m, 1H, 1''-H), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 1.96 (m, 1H, 2''-H), 1.65 (m, 1H, 3''a-H), 1.34 (m, 1H, 3''b-H), 0.99 (m, 6H, 4''-H, 1'''-H). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ :177.6 (C-4), 172.8 (COOMe), 162.3 (C-2), 158.5 (C-8a), 151.8 (C-7), 132.1 (C-1'), 131.1 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 127.0 (C-5), 126.0 (C-2',6'), 115.4 (C-4a), 113.2 (C-6), 107.4 (C-3), 97.5 (C-8), 60.4 (C-1''), 52.2 (OCH₃), 37.9 (C-2'') 25.6 (C-3''), 15.4 (C-1'''), 11.5 (C-4''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3280, 3153, 3072, 2963, 2876, 1737, 1628, 1373, 908, 828, 769, 688. MS: 315 (100%), 300, 194, 156, 115, 77.. Számított: C₂₂H₂₃NO₄: C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83; Mért: C, 72.34; H, 6.38; N, 3.85.

7-[2-(Metoxikarbonil)pirrolidino]flavon (46j): 60 mg (26%), ee.% = 96, Op 128.5-132°C, eluens: toluol:etil-acetát = 2:1.

¹H-NMR(CDCl₃): δ : 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 5-H), 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.71 (s, 1H, 3-H), 6.61 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H, 6-H), 6.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 8-H), 4.40 (dd, J = 1.8, 6.8 Hz, 1H, 1''-H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (m, 1H, 4''a-H), 3.49 (m, 1H, 4''b-H), 2.25 (m, 4H, 2''-H, 3''-H). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ :177.7 (C-4), 173.5 (COOMe), 162.3 (C-2), 158.2 (C-8a),

150.8 (C-7), 132.2 (C-1'), 131.0 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.9 (C-5), 126.1 (C-2',6'), 114.4 (C-4a), 111.2 (C-6), 107.3 (C-3), 97.8 (C-8), 60.7 (C-2''), 52.4 (OCH₃), 48.49 (C-5''), 30.8 (C-3'') 23.6 (C-4''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3439, 3065, 2952, 2875, 1729, 1630, 1449, 1375, 1172, 818, 774, 691. MS: 279, 166, 149 (100%), 112, 83, 70, 55. Számított: C₂₁H₁₉NO₄: C, 72.19; H, 5.48; N, 4.01; Mért: C, 72.22; H, 5.50; N, 4.02.

7-[[1-Fenil-1-(metoxikarbonil)metil]amino}flavon (46l): 150 mg (59%), ee.% = 0.5, Op 193-196°C, eluens: toluol:etil-acetát = 2:1.

¹H-NMR(CDCl₃): δ : 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 5-H), 7.82 (m, 2H, 2',6'-H), 7.48 (m, 5H, 2'', 6'', 3'',5'',4''-H), 7.38 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.69 (dd, J = 2.1, 6.5 Hz, 1H, 6-H), 6.67 (s, 1H, 3-H), 6.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 5.72 (s, 1H, N-H), 5.17 (1H, s, 1''-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ : 177.6 (C-4), 171.3 (COOMe), 162.3 (C-2), 158.3 (C-8a), 150.5 (C-7), 136.2 (C-1''), 132.0 (C-1'), 131.1 (C-4'), 129.1 (C-2'',6''), 128.8 (C-3',5'), 128.7 (C-4''), 127.0 (C-3'',5''), 126.8 (C-5), 126.0 (C-2',6'), 115.4 (C-4a), 113.3 (C-6), 107.4 (C-3), 98.0 (C-8), 60.0 (C-1''), 53.2 (OCH₃). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3399, 3307, 3056, 2952, 1740, 1592, 1379, 1254, 1189, 908, 771, 697. MS: 387 [M+H⁺] (100%). Számított: C₂₄H₁₉NO₄: C, 74.79; H, 4.97; N, 3.63; Mért: C, 74.82; H, 4.99; N, 3.63.

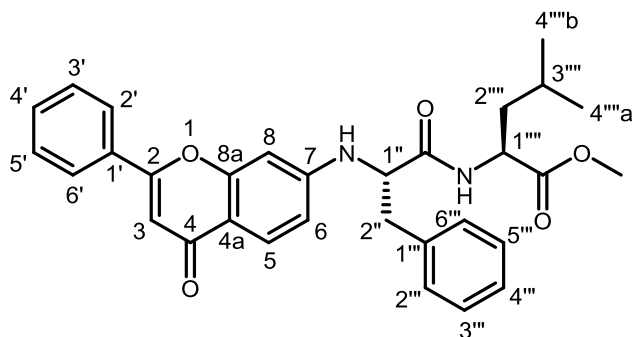
7-[[1-(Terc-butoxikarbonil)etil]amino}flavon (46m): 176 mg (73%), ee.% = 36, Op 185-193°C, eluens: toluol:etil-acetát = 2:1

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ : 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 5-H), 7.87 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.71 (s, 1H, 3-H), 6.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 6-H), 6.53 (s, 1H, 8-H), 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H, N-H), 4.13 (m, 1H, 1''-H), 1.50 (m,

12H, 2''-H, OtBu). $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ : 177.7 (C-4), 172.5 (COOtBu), 162.3 (C-2), 158.6 (C-8a), 151.4 (C-7), 132.1 (C-1'), 131.1 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.9 (C-5), 126.0 (C-2',6'), 115.2 (C-4a), 113.0 (C-6), 107.4 (C-3), 97.5 (C-8), 82.3 (CMe₃), 51.9 (C-1''), 27.9 (C(CH₃)₃), 18.4 (C-2''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3400, 3291, 3070, 2978, 2933, 1735, 1627, 1590, 1377, 1150, 907, 770, 689. MS: 339 (100%), 297, 239, 190, 162, 57. Számított: C₂₂H₂₃NO₄: C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83; Mért: C, 72.35; H, 6.36; N, 3.84.

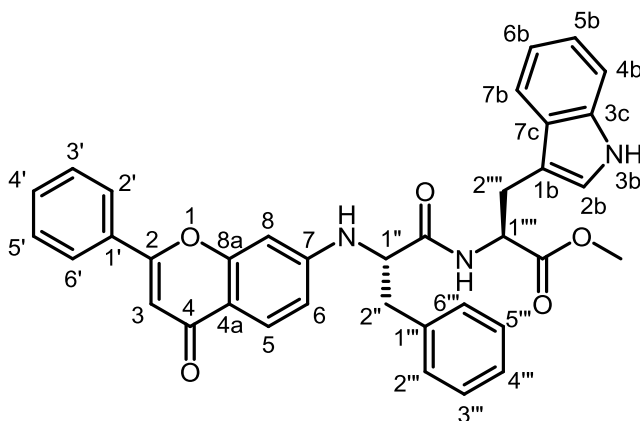
7-[[2-Fenil-1-(*tert*-butoxikarbonil)etil]amino]flavon (46p): 227 mg (78%), ee.% = 11, Op 174-177.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 2:1.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ : 8.00 (m, 2H, 2',6'-H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.55 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.27 (m, 6H, 2'',6'''-H, 3'',5'''-H, 4'''-H, NH), 6.82 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H, 6-H), 6.80 (s, 1H, 3-H), 6.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H, 8-H), 4.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 1''-H), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 2''-H), 1.29 (m, 9H, 2''-H, OtBu). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆): δ : 176.0 (C-4), 171.3 (COOtBu), 161.2 (C-2), 158.0 (C-8a), 152.8 (C-7), 137.0 (C-1'''), 131.5 (C-1'), 131.3 (C-4'), 129.3 (C-3''',5'''), 129.1 (C-3',5'), 128.1 (C-2''',6'''), 126.6 (C-5), 125.9 (C-2',6'), 125.7 (C-4'''), 113.6 (C-4a), 113.1 (C-6), 106.6 (C-3), 96.7 (C-8), 81.0 (CMe₃), 57.6 (C-1''), 37.5 (C-2''), 27.5 (C(CH₃)₃). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3397, 3154, 3062, 2976, 2931, 1733, 1629, 1602, 1449, 1370, 1253, 1151, 908, 825, 771, 691, 503. MS: 401, 360 (100%), 328, 281, 178, 157, 141, 78, 51. Számított: C₂₈H₂₇NO₄: C, 76.17; H, 6.16; N, 3.17; Mért: C, 76.20; H, 6.18; N, 3.18.



***N*-(Flavon-7-il)-metoxi-*L*-leucil-*L*-fenilalanin (50a):** 253 mg (75%), *Op* 208.5-210.5°C, eluens: toluol:etil-acetát = 1:1.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.88 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.50 (m, 3H, 3', 5'-H, 4'-H), 7.30 (m, 5H, 2'', 6''-H, 3'', 5''-H, 4''-H), 6.74 (m, 2H, CONH, 3-H), 6.64 (m, 2H, 6-H, 8-H), 4.65 (m, 2H, 1'''-H, NH), 4.19 (s, 1H, 1''-H), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (m, 1H, 2''a-H), 3.18 (m, 1H, 2''b-H), 1.55 (m, 3H, 2'''-H, 3'''-H), 0.91 (m, 6H, 4'''-H). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 177.6 (C-4), 172.6 (COOMe), 171.4 (CONH), 162.6 (C-2), 162.6 (C-8a), 151.3 (C-7), 135.8 (C-1'''), 131.8 (C-1'), 131.3 (C-4'), 129.1 (C-3', 5'), 129.0 (C-3'', 5''), 128.9 (C-2'', 6''), 127.5 (C-4''), 126.9 (C-5), 126.1 (C-2', 6'), 116.3 (C-4a), 113.7 (C-6), 107.3 (C-3), 99.3 (C-8), 59.6 (C-1''), 52.2 (C-1'''), 50.8 (OCH₃), 41.1 (C-2'''), 38.5 (C-2''), 24.8 (C-3'''), 22.8 (C-4'''a), 21.8 (C-4'''b). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3310, 3062, 2955, 2869, 1744, 1629, 1373, 1253, 1150, 909, 825, 772, 690. MS: 191, 175, 147, 121 (100%), 92, 65. Számított: C₃₁H₃₂N₂O₅: C, 72.64; H, 6.29; N, 5.47; Mért: C, 72.70; H, 6.35; N, 5.50.

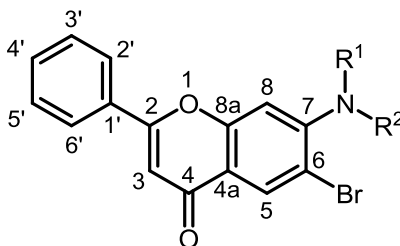


***N*-(Flavon-7-il)-metoxi-*L*-triptofil-*L*-fenilalanin (50b):** 205 mg (53%), *Op* >280°C, eluens: hexán:aceton = 3:2.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 8.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.94 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.72 (m, 2H, 5b-H, 6b-H), 7.65 (s, 1H, 3b-H), 7.55 (m, 4H, 3', 5'-H, 4'-H, 4b-H), 7.36 (s, 1H, 8-H) 7.27 (m, 8H, 6-H, 2'', 6''-H, 3'', 5''-H, 4''-H, 7b-H, CONH), 6.85 (s, 1H, 3-H), 4.01 (m, 2H, 1''-H, 1'''-H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (m, 2H, 2'''-H), 3.15 (m, 1H, 2''a-H), 3.04 (m, 1H, 2''b-H). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 177.5 (C-4), 173.9 (COOMe), 170.3 (CONH), 163.6 (C-2), 157.0 (C-8a), 144.1 (C-7), 137.1 (C-3c), 135.4 (C-1'''), 131.7 (C-4'), 131.4 (C-1'), 129.6 (C-3'', 5''), 129.0 (C-3', 5'), 128.4 (C-2'', 6''), 127.4 (C-4''), 126.7 (C-2b), 126.2 (C-2', 6'), 123.4 (C-5), 121.4 (C-7c), 121.3 (C-5b), 120.3 (C-6b), 119.0 (C-7b), 115.3 (C-4a), 111.5 (C-6), 110.9 (C-4b), 109.9 (C-8), 107.4 (C-3), 58.8 (C-1''), 56.1 (C-1'''), 52.6 (OCH_3), 37.1 (C-2'') 24.1 (C-2'''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3360, 3058, 2948, 2853, 1742, 1645, 1451, 1370, 1188, 1026, 908, 743, 699. MS: 587 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100%), 294. Számított: $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 73.83; H, 5.34; N, 7.17; Mért: C, 73.87; H, 5.36; N, 7.19.

Általános eljárás 7-alkil/arilamino-6-brómflavon (51a-d) előállítására

Száraz nyomásálló csőben 6,7-dibrómflavon (**24**) (95 mg, 0.25 mmol), cézium-karbonát (196 mg, 0.60 mmol), BINAP (24 mg, 0.038 mmol) és amin (0.75 mmol) keverékéhez abszolút toluolban (4 mL), Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 0.025 mmol) katalizátort adtunk argon atmoszférában. A reakcióelegyet 14 órán keresztül olajfürdővel melegítve 110°C hőmérsékleten kevertettük. A nyersterméket szilikagélén acetonnal adszorptív szűrtük, majd kevés szilikagélrt adtunk hozzá, vákuumban bepároltuk, és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.



6-Bróm-7-(butilamino)flavon (51a): 51 mg (55%), Op 163.5-165.5°C, Eluens: heptán:etil-acetát = 6:1.

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 8.25 (s, 1H, 5-H), 7.87 (m, 2H, 2',6'-H), 7.49 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.69 (s, 1H, 3-H), 6.56 (s, 1H, 8-H), 4.93 (s, 1H, NH), 3.25 (m, 1H, 1''-H), 1.73 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2''-H), 1.49 (m, 2H, 3''-H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 4''-H). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ: 176.6 (C-4), 162.5 (C-2), 157.6 (C-8a), 149.1 (C-7), 131.9 (C-1'), 131.2 (C-4'), 129.0 (C-5), 128.9 (C-3',5'), 126.1 (C-2',6'), 114.8 (C-4a), 108.2 (C-6), 107.1 (C-3), 96.6 (C-8), 43.5 (C-1''), 30.8 (C-2''), 20.2 (C-3''), 13.8 (C-4''). IR: (ATR) *ν*/cm⁻¹: 3411, 3062, 2928, 1623, 1588, 1453, 1356, 1100, 904, 771, 688, 630, 536, 504, 467. MS: 472 [M+H⁺], 474 [M+H⁺+2, 100%]. HRMS: Számított tömeg C₁₉H₁₈⁷⁹BrNO₂+H: 372.05937;

Mért: 372.05957, Számított tömeg $C_{19}H_{18}^{81}BrNO_2+H$: 374.05753; Mért: 374.05766

6-Bróm-7-benzilaminoflavon (51b): 36 mg (35%), Op 182.5-184.5°C, Eluens: heptán:etil-acetát = 4:1.

1H -NMR($CDCl_3$): δ : 8.32 (s, 1H, 5-H), 7.85 (m, 2H, 2',6'-H), 7.49 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.41 (m, 5H, 2'',6''-H, 3'',5''-H, 4''-H), 6.72 (s, 1H, 3-H), 6.60 (s, 1H, 8-H), 5.40 (s, 1H, N-H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, $-CH_2-$). ^{13}C -NMR($CDCl_3$): δ : 176.6 (C-4), 162.7 (C-2), 153.5 (C-8a), 148.9 (C-7), 136.9 (C-1''), 131.8 (C-1'), 131.3 (C-4'), 129.2 (C-5), 129.0 (C-2'',6''), 128.9 (C-3',5'), 127.9 (C-4''), 127.2 (C-3'',5''), 126.1 (C-2',6'), 115.4 (C-4a), 108.3 (C-6), 107.2 (C-3), 97.3 (C-8), 47.9 ($-CH_2-$). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3339, 3025, 1617, 1586, 1518, 1450, 1352, 1253, 1217, 1095.26, 1004, 911, 847, 773, 683, 561, 455. MS: 406 $[M+H]^+$, 408 $[M+H]^++2$, 100%. HRMS: Számított tömeg $C_{22}H_{16}^{79}BrNO_2+H$: 406.04372; Mért: 406.04387; Számított tömeg $C_{22}H_{16}^{81}BrNO_2+H$: 408.04194; Mért: 408.04208

6-Bróm-7-(4-klórphenilamino)flavon (51c): 27 mg (25%), Op 226.0-229.5°C, Eluens: heptán:etil-acetát = 4:1.

1H -NMR($CDCl_3$): δ : 8.38 (s, 1H, 5-H), 7.85 (m, 2H, 2',6'-H), 7.49 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 7.26 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 2'',6''-H), 7.02 (s, 1H, 8-H), 6.72 (s, 1H, 3-H), 6.57 (s, 1H, NH). ^{13}C -NMR($CDCl_3$): δ : 176.5 (C-4), 163.0 (C-2), 157.0 (C-8a), 146.5 (C-7), 137.8 (C-1''), 131.6 (C-1'), 131.5 (C-4'), 130.7 (C-4''), 130.1 (C-3'',5''), 130.0 (C-5), 129.0 (C-3',5'), 126.2 (C-2',6'), 124.8 (C-2'',6''), 117.2 (C-4a), 108.9 (C-6), 107.3 (C-3), 99.2 (C-8). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3282, 2921, 1619, 1510, 1489, 1454,

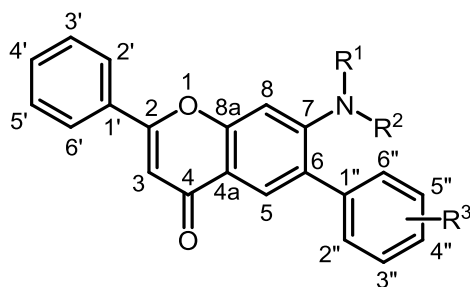
1362.88, 1214, 1090, 1013, 827, 771, 686, 615, 531, 477. MS: 428 [M+H⁺100%], 430 [M+H⁺+2]. HRMS: Számított tömeg C₂₁H₁₃⁷⁹Br³⁵ClNO₂+H: 427.98702; Mért: 427.98746, Számított tömeg C₂₁H₁₃⁸¹Br³⁵ClNO₂: 429.9851; Mért: 429.98557

6-Bróm-7-pirrolidinoflavon (51d): 38 mg (41%), Op 224.5-225.5°C, Eluens: heptán:etil-acetát = 4:1.

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 8.31 (s, 1H, 5-H), 7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.78 (s, 1H, 8-H), 6.72 (s, 1H, 3-H), 3.62 (m, 4H, 1'',4''-H), 2.02 (m, 4H, 2'',3''-H). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ: 176.7 (C-4), 162.8 (C-2), 156.6 (C-8a), 152.0 (C-7), 132.1 (C-5), 132.0 (C-1'), 131.3 (C-4'), 129.0 (C-3',5'), 126.1 (C-2',6'), 116.4 (C-4a), 107.7 (C-6), 107.2 (C-3), 102.9 (C-8), 51.7 (C-1'',4''), 25.8 (C-2'',3''). IR: (ATR) ν /cm⁻¹: 3050, 2966, 2880, 2832, 1621, 1585, 1446, 1367, 1233, 1096, 909, 878, 807, 768, 683, 629, 590, 465, 402. MS: 370 [M⁺+H, 100%], 372 [M+H⁺+2, 100%]. HRMS: Számított tömeg C₁₉H₁₆⁷⁹BrNO₂+H: 370.04372; Mért: 370.04396, Számított tömeg C₁₉H₁₆⁸¹BrNO₂+H: 372.04188; Mért: 372.04233

Általános eljárás 7-alkil/arilamino-6-arilflavon (52a-h) előállítására

Száraz nyomásálló csőben 7-alkil/arilamino-6-brómflavon (**51a-d**) (0.10 mmol), kálium-foszfát (42 mg 0.20 mmol), és boronsav (0.2 mmol) keverékéhez abszolút 1,4-dioxánban (4 mL), Pd(PPh₃)₄ (5.8 mg, 0.005 mmol) katalizátort adtunk argon atmoszférában. A reakcióelegyet 3 órán keresztül olajfürdővel melegítve 100°C hőmérsékleten kevertettük. A nyerstermékhez kevés szilikagélt adtunk, vákuumban bepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.



7-Butilamino-6-(3,4-dimetoxifenil)flavon (52a): 42 mg (98%), Op 197.0-199.0°C, eluens: heptán:etil-acetát = 1:1.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 7.93 (m, 2H, 2',6'-H), 7.90 (s, 1H, 5-H), 7.52 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.96 (m, 2H, 5''-H, 6''-H), 6.92 (s, 1H, 2''-H), 6.77 (s, 1H, 3-H), 6.61 (s, 1H, 8-H), 4.61 (s, 1H, NH), 3.94 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.90 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3.20 (m, 2H, 1'''-H), 1.61 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H, 2'''-H), 1.40 (m, 2H, 3'''-H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 4'''-H). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 177.7 (C-4), 162.2 (C-2), 158.3 (C-8a), 150.6 (C-3''), 149.4 (C-4''), 148.8 (C-7), 132.3 (C-1'), 131.0 (C-4'), 129.7 (C-1''), 128.9 (C-3',5'), 126.7 (C-6), 126.5 (C-5), 126.1 (C-2',6'), 121.5 (C-6''), 113.9 (C-4a), 112.5 (C-2''), 111.6 (C-5''), 107.3 (C-3), 95.4 (C-8), 56.0 (3''-OCH₃, 4''-OCH₃), 43.3 (C-1'''), 30.9 (C-2'''), 20.3 (C-3'''), 13.8 (C-4'''). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3356, 2928, 2827, 1623, 1584, 1510, 1459, 1353, 1233, 1166, 1132, 1028, 911, 851, 813, 772, 690, 612, 579, 467. MS: 430 [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%]. HRMS: Számított tömeg $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4+\text{H}$: 430.20128; Mért: 430.20117

7-Butilamino-6-(4-klórifenil)flavon (52b): 38 mg (95%), Op 158.0-159.0°C, eluens: heptán:etil-acetát = 4:1.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 7.93 (m, 2H, 2',6'-H), 7.87 (s, 1H, 5-H), 7.52 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 6.77 (s, 1H, 3-H), 6.62 (s, 1H, 8-H), 4.40 (s, 1H, NH), 3.20 (m, 1H,

1'''-H), 1.61 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H, 2'''-H), 1.40 (m, 2H, 3'''-H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 4'''-H). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 177.4 (C-4), 162.4 (C-2), 158.5 (C-8a), 150.2 (C-7), 135.7 (C-1''), 134.1 (C-4''), 132.2 (C-1'), 131.2 (C-4'), 130.7 (C-2'', 6''), 129.4 (C-3'', 5''), 128.9 (C-3', 5'), 126.8 (C-5), 126.1 (C-2', 6'), 125.5 (C-6), 114.1 (C-4a), 107.3 (C-3), 95.7 (C-8), 43.4 (C-1'''), 30.8 (C-2'''), 20.3 (C-3'''), 13.8 (C-4'''). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3430, 3055, 2959, 2926, 2856, 1624, 1590, 1463, 1366, 1238, 1089, 1015, 911, 824, 768, 688, 561, 507, 483. MS: 404 $[\text{M}+\text{H}^+, 100\%]$, 406 $[\text{M}+\text{H}^++2]$. HRMS: Számított tömeg $\text{C}_{25}\text{H}_{22}^{35}\text{ClNO}_2+\text{H}$: 404.14118; Mért: 404.14135; Számított tömeg $\text{C}_{25}\text{H}_{22}^{37}\text{ClNO}_2+\text{H}$: 406.13929; Mért: 406.13942

7-Benzilamino-6-(3,4-dimetoxifenil)flavon (52c): 38 mg (83%), Op 201.5-204.0°C, eluens: heptán:etil-acetát = 1:1.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 7.95 (s, 1H, 5-H), 7.90 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.50 (m, 3H, 3', 5'-H, 4'-H), 7.35 (m, 5H, 2'', 6'''-H, 3'', 5'''-H, 4'''-H), 7.02 (dd., 1H, $J = 6.0/2.0$ Hz, 6''-H), 6.96 (m, 2H, 2''-H, 5''-H), 6.75 (s, 1H, 3-H), 6.63 (s, 1H, 8-H), 5.06 (s, 1H, NH), 4.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.92 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.89 (s, 3H, 3''-OCH₃). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 177.7 (C-4), 162.3 (C-2), 158.1 (C-8a), 150.3 (C-3''), 149.5 (C-4''), 148.9 (C-7), 137.7 (C-1'''), 132.2 (C-1'), 131.1 (C-4'), 129.6 (C-1''), 128.9 (C-3', 5', C-2'', 6''), 127.7 (C-4''), 127.1 (C-3'', 5''), 126.8 (C-6), 126.7 (C-5), 126.1 (C-2', 6'), 121.6 (C-6''), 114.5 (C-4a), 112.6 (C-2''), 111.7 (C-5''), 107.4 (C-3), 96.1 (C-8), 56.0 (3''-OCH₃, 4''-OCH₃), 47.8 ($-\text{CH}_2-$). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3397, 3054, 2954, 2931, 2831, 1626, 1597, 1515, 1466, 1347, 1241, 1169, 1137, 1028, 911, 819, 801, 695, 626, 581, 463. MS: 463 $[\text{M}^+, 100\%]$, 356, 314, 91. HRMS: Számított tömeg $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 464.18563; Mért: 464.18535

7-Benzilamino-6-(4-klórfenil)flavon (52d): 31 mg (79%), Op 232.0-234.0°C, eluens: heptán:etil-acetát = 1:1

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 7.91 (s, 1H, 5-H), 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.45 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.41 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.36 (d, 2H, 2''-H, 6''-H, *J* = 6.5Hz), 7.32 (3H, m, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H) 6.74 (s, 1H, 3-H), 6.64 (s, 1H, 8-H), 4.86 (s, 1H, NH), 4.44 (s, 2H, -CH₂-). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ: 177.6 (C-4), 162.5 (C-2), 158.3 (C-8a), 149.9 (C-7), 137.4 (C-1'''), 135.6 (C-1''), 134.2 (C-4''), 132.1 (C-1'), 131.2 (C-4'), 130.8 (C-2'',6''), 129.5 (C-3'',5''), 129.0 (C-2''',6'''), 128.9 (C-3',5'), 127.7 (C-4'''), 127.0 (C-5. C-3''',5'''), 126.1 (C-2',6'), 125.7 (C-6), 114.7 (C-4a), 107.4 (C-3), 96.5 (C-8), 47.8 (-CH₂-). IR: (ATR) *ν*/cm⁻¹: 3423, 3059, 2863, 1630, 1600, 1360, 1095, 1014, 911, 835, 768, 688, 559, 499. MS: 437 [M⁺, 100%], 346, 324, 283, 91. HRMS: Számított tömeg C₂₈H₂₀³⁵ClNO₂+H: 438.12553; Mért: 438.12537, Számított tömeg C₂₈H₂₀³⁷ClNO₂+H: 440.12386; Mért: 440.1237

7-(4-Klórfenilamino)-6-(3,4-dimetoxifenil)flavon (52e): 28 mg (72%), Op 284.0-286.0°C, eluens: heptán:etil-acetát = 1:1.

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 8.03 (s, 1H, 5-H), 7.90 (m, 2H, 2',6'-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.36 (d, *J* = 7.0Hz, 2H, 3''',5'''-H), 7.18 (d, *J* = 7.0Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.15 (s, 1H, 8-H), 7.04 (dd., *J* = 5.0/1.6Hz, 1H, 6''-H), 6.98 (m, 2H, 2''-H, 5''-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 6.22 (s, 1H, NH), 3.95 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.91 (s, 3H, 3''-OCH₃). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ: 177.6 (C-4), 162.7 (C-2), 157.4 (C-8a), 149.6 (C-3''). 149.1 (C-4''), 147.0 (C-7), 138.8 (C-1'''), 131.9 (C-1'), 131.3 (C-4'), 129.8 (C-3''',5'''), 129.5 (C-1''), 129.1 (C-4'''), 129.0 (C-3',5'), 128.0 (C-6), 127.5 (C-5), 126.1 (C-2',6'), 123.6 (C-2''',6'''), 121.6 (C-6''), 116.4 (C-4a), 112.7 (C-2''), 111.7 (C-5''), 107.4 (C-3), 99.2 (C-8), 56.1 (4''-OCH₃), 56.0 (3''-

OCH₃). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3336, 3045, 2954, 2831, 1624, 1584, 1456, 1355, 1240, 1168, 1133, 1025, 834, 772, 690, 610, 484. MS: 483 [M^+ , 100%], 485 [$\text{M}^+ + 2$], 281, 207, 102. HRMS: Számított tömeg C₂₉H₂₂³⁵ClNO₄-H: 482.11646; Mért: 482.1165; Számított tömeg C₂₉H₂₂³⁷ClNO₄-H: 484.11493; Mért: 484.11505

7-(4-Klórfenilamino)-6-(4-klórfenil)flavon (52f): 29 mg (78%), Mp 168.0-173.0°C; eluens: heptán:etil-acetát = 1:1.

¹H-NMR(CDCl₃): δ : 8.00 (s, 1H, 5-H), 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.48 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H, 2'',6''-H), 7.44 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.37 (d, 2H, 3''',5'''-H, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.17 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H, 2''',6'''-H), 7.14 (s, 1H, 8-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 6.00 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ : 177.5 (C-4), 162.9 (C-2), 157.6 (C-8a), 146.8 (C-7), 138.6 (C-1'''), 135.2 (C-1''), 134.6 (C-4''), 131.8 (C-1'), 131.4 (C-4'), 130.9 (C-2'',6''), 129.9 (C-3''',5'''), 129.7 (C-4'''), 129.6 (C-3'',5''), 129.0 (C-3',5'), 127.8 (C-5), 126.9 (C-6), 126.2 (C-2',6'), 123.8 (C-2''',6'''), 116.6 (C-4a), 107.4 (C-3), 99.7 (C-8). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3362, 2919, 1624, 1588, 1508, 1356, 1234, 1093, 1012, 914, 829, 765, 682, 547, 516, 485, 393. MS: 457 [M^+ , 100%], 459 [$\text{M}^+ + 2$], 429, 264, 228, 102. HRMS: Számított tömeg C₂₇H₁₇³⁵Cl₂NO₂+H: 458.07091; Mért: 458.07083; Számított tömeg C₂₇H₁₇³⁵Cl³⁷ClNO₂+H: 460.0686; Mért: 460.06836

6-(3,4-Dimetoxifenil)-7-pirrolidinoflavon (52g): 40 mg (93%), Op 193.0-195.0°C, Eluens: heptán:etil-acetát = 1:1.

¹H-NMR(CDCl₃): δ : 7.94 (s, 1H, 5-H), 7.92 (m, 2H, 2',6'-H), 7.52 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.94 (m, 2H, 5'',6''-H), 6.90 (s, 1H, 2''-H), 6.77 (s, 1H, 8-H),

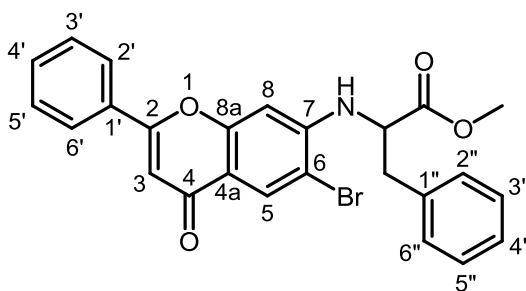
6.76 (s, 1H, 3-H), 3.93 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.89 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3.07 (m, 4H, 1''',4'''-H), 1.83 (m, 4H, 2''',3'''-H). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ: 177.7 (C-4), 162.4 (C-2), 157.2 (C-8a), 152.3 (C-3''), 148.4 (C-4''), 148.0 (C-7), 134.2 (C-1''), 132.3 (C-1'), 131.1 (C-4'), 129.0 (C-5), 128.9 (C-3',5'), 128.2 (C-6), 126.1 (C-2',6'), 121.8 (C-6''), 114.2 (C-4a), 112.7 (C-2''), 110.6 (C-5''), 107.3 (C-3), 99.9 (C-8), 56.0 (3''-OCH₃), 55.9 (4''-OCH₃), 51.2 (C-1''',4'''), 25.7 (C-2''',3'''). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 2948, 2830, 1629, 1447, 1366, 1234, 1166, 1024, 913, 811, 771, 692, 614, 578, 470. MS: 428 [M+H⁺, 100%]. HRMS: Számított tömeg C₂₇H₂₅NO₄+H: 428.18563; Mért: 428.18614

6-(4-Klórfenil)-7-pirrolidinoflavon (52h): 35 mg (88%), Op 257.0-260.0°C, Eluens: heptán:etil-acetát = 4:1.

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 7.92 (m, 2H, 2',6'-H), 7.91 (s, 1H, 5-H), 7.52 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.35 (m, 4H, 2'',6''-H, 3'',5''-H), 6.79 (s, 1H, 8-H), 6.75 (s, 1H, 3-H), 3.04 (m, 4H, 1''',4'''-H), 1.84 (m, 4H, 2''',3'''-H). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ: 177.6 (C-4), 162.5 (C-2), 157.3 (C-8a), 152.1 (C-7), 140.1 (C-1''), 132.8 (C-4''), 132.2 (C-1'), 131.1 (C-4'), 130.5 (C-2'',6''), 129.3 (C-5), 128.9 (C-3',5'), 128.2 (C-3'',5''), 127.0 (C-6), 126.1 (C-2',6'), 114.5 (C-4a), 107.3 (C-3), 100.0 (C-8), 51.5 (C-1''',4'''), 25.7 (C-2''',3'''). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3054, 2961, 2874, 1622, 1588, 1494, 1447, 1368, 1234, 1091, 911, 824, 769, 687, 652, 594, 540. MS: 402 [M+H⁺, 100%], 404 [M+H⁺+2]. HRMS: Számított tömeg C₂₅H₂₀³⁵ClNO₂+H: 402.12553; Mért: 402.12574; Számított tömeg C₂₅H₂₀³⁷ClNO₂+H: 404.12364; Mért: 404.12378

Általános eljárás 6-bróm-7-{{2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil}amino}flavon (53) előállítására

Száraz nyomásálló csőben 6,7-dibrómflavon (**24**) (95 mg, 0.25 mmol), cézium-karbonát (392 mg 1.20 mmol), BINAP (24 mg, 0.038 mmol) és *L*-fenilalanin-metilészter (130 mg, 0.6 mmol) keverékéhez abszolút toluolban (4 mL) Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 0.025 mmol) katalizátort adtunk argon atmoszférában. A reakcióelegyet 5 órán keresztül olajfürdővel melegítve 110°C hőmérsékleten kevertettük. A nyersterméket szilikagélen acetonnal adszorptív szűrtük, majd a szűrlethez kevés szilikagélt adtunk, vákuumban bepároltuk, és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.



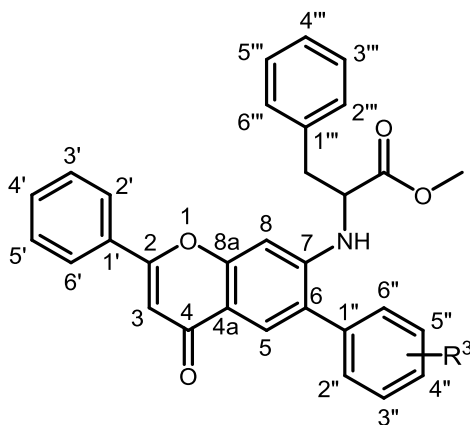
6-Bróm-7-{{2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil}amino}flavon (53): 57 mg (48%), ee.% = 78, Op 187.0-189.5°C, Eluens: heptán:etil-acetát = 2:1.

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 8.29 (s, 1H, 5-H), 7.87 (m, 2H, 2',6'-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.31 (m, 3H, 3'',5''-H, 4''-H), 7.20 (m, 2H, 2'',6''-H), 6.76 (s, 1H, 3-H), 6.50 (s, 1H, 8-H), 5.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, N-H), 4.46 (m, 1H, -CH-), 3.77 (s, 3H, -OCH₃), 3.27 (m, 2H, -CH₂-). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ: 176.5 (C-4), 171.7 (COOMe), 162.8 (C-2), 157.3 (C-8a), 147.5 (C-7), 135.2 (C-1''), 131.7 (C-1'), 131.4 (C-4'), 129.5 (C-5), 129.2 (C-3'',5''), 129.0 (C-2'',6''), 128.9 (C-3',5'), 127.5 (C-4''), 126.2 (C-2',6'), 115.7 (C-4a), 108.7 (C-6), 107.1 (C-3), 97.5 (C-

8), 57.4 (-CH-), 52.6 (-OCH₃), 38.1 (-CH₂-). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3337, 1732, 1623, 1588, 1359, 1248, 911, 847, 769, 687. MS: 478 [M+H⁺], 480 [M+H⁺+2, 100%]. HRMS: Számított tömeg C₂₅H₂₀⁷⁹BrNO₄+H: 478.06485; Mért: 478.06454, Számított tömeg C₂₅H₂₀⁸¹BrNO₄+H: 480.06317; Mért: 480.06316

Általános eljárás 6-aril-7-[[2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (54a-d) előállítására

Nyomásálló csőben 6-bróm-7-{[2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (53) (0.10 mmol), kálium-foszfát (42 mg 0.20 mmol), és boronsav (0.2 mmol) keverékéhez abszolút 1,4-dioxánban (4 mL) Pd(PPh₃)₄ (5.8 mg, 0.005 mmol) katalizátort adtunk argon atmoszférában. A reakcióelegyet 3 órán keresztül olajfürdővel melegítve 100°C hőmérsékleten kevertettük. A nyerstermékhez kevés szilikagélt adtunk, vákuumban bepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.



6-(4-Metilfenil)-7-[[2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (54a): 48 mg (98%), Op 160.5-162.5°C, eluens: heptán:etil-acetát = 2:1.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 7.91 (m, 3H, 5-H, 2',6'-H), 7.52 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.21 (m, 7H, 2'',6''-H, 3'',5''-H, 3''',5'''-H, 4'''-H), 7.03 (m, 2H, 2''',6'''-H), 6.75 (s, 1H, 3-H), 6.53 (s, 1H, 8-H), 5.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, N-H), 4.44 (m, 1H, -CH-), 3.74 (s, 3H, -OCH₃), 3.15 (m, 2H, -CH₂-), 2.42 (s, 3H, 4''-CH₃). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 177.6 (C-4), 172.4 (COOMe), 162.4 (C-2), 157.9 (C-8a), 148.7 (C-7), 137.8 (C-1''), 135.4 (C-1'''), 133.6 (C-4''), 132.1 (C-1'), 131.2 (C-4'), 129.8 (C-3''', C-5'''), 129.1 (C-3'',5'', C-2'', C-6''), 128.9 (C-3',5'), 128.7 (C-2'',6''), 127.5 (C-6), 127.3 (C-5), 126.9 (C-4''') 126.1 (C-2',6'), 114.9 (C-4a), 107.4 (C-3), 96.3 (C-8), 57.1 (-CH-), 52.5 (-OCH₃), 38.0 (-CH₂-), 21.2 (4''-CH₃). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3409, 3027, 1736, 1624, 1600, 1522, 1360, 1219, 911, 853, 771, 694, 565, 498. MS: 489 [M^+], 430, 398, 338 (100%). HRMS: Számított tömeg C₃₂H₂₇NO₄: 489.19346; Mért: 489.19353

6-(4-Metoxifenil)-7-[[2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (54b): 46 mg (90%), Op 154.0-158.0°C, eluens: heptán:etil-acetát = 1:1.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 7.91 (m, 2H, 2',6'-H), 7.88 (s, 1H, 5-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.25 (m, 3H, 3''',5'''-H, 4'''-H), 7.18 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.02 (m, 2H, 2''',6'''-H), 6.92(d, $J = 10.5$ Hz, 2H, 3'',5''-H) 6.74 (s, 1H, 3-H), 6.52 (s, 1H, 8-H), 4.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, N-H), 4.44 (m, 1H, -CH-), 3.87 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.74 (s, 3H, -COOCH₃), 3.14 (m, 2H, -CH₂-). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 177.6 (C-4), 172.4 (COOMe), 162.3 (C-2), 159.3 (4''-C), 157.8 (C-8a), 148.5 (C-7), 135.4 (C-1'''), 132.1 (C-1'), 131.1 (C-4'), 130.4 (C-3''',5'''), 129.1 (C-2''',6'''), 128.9 (C-3',5'), 128.8 (C-1''), 128.7 (C-2'',6''), 127.3 (C-5), 127.2 (C-6), 126.9 (C-4''') 126.1 (C-2',6'), 114.9 (C-4a), 114.5 (C-3''',5'''), 107.4 (C-3), 96.3 (C-8), 57.1 (-CH-), 55.3 (4''-OCH₃), 52.5 (COOCH₃), 37.9 (-CH₂-). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3402, 3025, 1735, 1630, 1590,

1512, 1449, 1363, 1241, 1175, 1124, 1033, 915, 817, 768, 702, 569, 489. MS: 505 [M^+], 414, 354 (100%), 311, 207, 91. HRMS: Számított tömeg $C_{32}H_{27}NO_5$: 505.18837; Mért: 505.18743

6-(4-Klórfenil)-7-[[2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (54c): 44 mg (86%), Op 148.0-151.5°C, eluens: heptán:etil-acetát = 1:1.

1H -NMR($CDCl_3$): δ : 7.89 (m, 2H, 2',6'-H), 7.86 (s, 1H, 5-H), 7.51 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.34 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H, 2'',6''-H), 7.25 (m, 3H, 3''',5'''-H, 4'''-H), 7.15 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H, 3'',5''-H), 6.99 (m, 2H, 2''',6'''-H), 6.72 (s, 1H, 3-H), 6.53 (s, 1H, 8-H), 4.81 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, N-H), 4.44 (m, 1H, -CH-), 3.74 (s, 3H, -OCH₃), 3.15 (m, 2H, -CH₂-). ^{13}C -NMR($CDCl_3$): δ : 177.5 (C-4), 172.3 (COOMe), 162.5 (C-2), 158.0 (C-8a), 148.4 (C-7), 135.2 (C-1'''), 135.1 (C-1''), 134.0 (C-4''), 132.0 (C-1'), 131.2 (C-4'), 130.6 (C-3''',5'''), 129.3 (C-2''',6'''), 129.0 (C-3'',5''), 128.9 (C-3',5'), 128.8 (C-2'',6''), 127.4 (C-5), 127.1 (C-4''), 126.1 (C-6, C-2',6'), 115.1 (C-4a), 107.4 (C-3), 96.7 (C-8), 56.8 (-CH-), 52.5 (-OCH₃), 37.8 (-CH₂-). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3399, 1726, 1624, 1447, 1362, 1241, 1091, 912, 823, 768, 690, 512, 484. MS: 509 [M^+], 449, 420, 358 (100%), 324. HRMS: Számított tömeg $C_{31}H_{24}^{35}ClNO_4$: 509.13884; Mért: 509.13770, Számított tömeg $C_{31}H_{24}^{37}ClNO_4$: 511.13589; Mért: 511.13728

6-Fenil-7-[[2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (54d): 47 mg (98%), Op 149.0-150.0°C, Eluens: heptán:etil-acetát = 1:1.

1H -NMR($CDCl_3$): δ : 7.89 (m, 3H, 5-H, 2',6'-H), 7.49 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.38 (m, 3H, 3''',5'''-H, 4'''-H), 7.23 (m, 5H, 2'',6''-H, 3'',5''-H, 4''-H), 7.00 (m, 2H, 2''',6'''-H), 6.72 (s, 1H, 3-H), 6.52 (s, 1H, 8-H), 4.96 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, N-H), 4.42 (m, 1H, -CH-), 3.72 (s, 3H, -OCH₃), 3.12 (m, 2H, -CH₂-). ^{13}C -

NMR(CDCl₃): δ : 177.6 (C-4), 172.4 (COOMe), 162.4 (C-2), 157.9 (C-8a), 148.6 (C-7), 136.7 (C-1''), 135.3 (C-1'''), 132.1 (C-1'), 131.1 (C-4'), 129.2 (C-3''',5'''), 129.1 (C-2''',6'''), 129.0 (C-3'',5''), 128.9 (C-3',5'), 128.7 (C-2'',6''), 128.0 (C-4''), 127.4 (C-6), 127.3 (C-5), 127.0 (C-4'') 126.1 (C-2',6'), 115.0 (C-4a), 107.4 (C-3), 96.4 (C-8), 57.1 (-CH-), 52.5 (-OCH₃), 38.0 (-CH₂-). IR: (ATR) ν/cm^{-1} : 3409, 3025, 2949, 1735, 1624, 1600, 1518, 1360, 1217, 910, 850, 765, 692, 589, 561, 488. MS: 475 [M⁺], 416, 384, 324 (100%), 222, 139, 91. HRMS: Számított tömeg C₃₁H₂₅NO₄: 475.17781; Mért: 475.17712

Általános eljárás flavon-aminosav hibridek lúgos hidrolízisére

Flavon-aminosav hibrid molekulák (**46b,d,h**) (1,00 mmol) 6 mL diklórmetán 0.2 mL metanollal készült oldatához szilárd nátrium-hidroxidot (48 mg, 1.2 mmol) adtunk, az oldatot szobahőmérsékleten kevertettük teljes konverzióig. A hidrolizált termék nátrium sóját szűrést követően vízben oldottuk és 10%-os kálium-hidrogénszulfát oldattal enyhén savas kémhatásra állítottuk. Az **55a-c** protonált savat szűrtük, vízzel mostuk és szobahőmérsékleten hagytuk száradni.

7-[[1-Karboxil-3-metilbutil]amino}flavon (55a): 298 mg (83%), ee.% = 82, Op >280°C

¹H-NMR(CDCl₃- DMSO-d₆): δ : 7.93 (m, 3H, 5-H, 2',6'-H), 7.53 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.81 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz 1H, 6-H), 6.68 (s, 1H, 3-H), 6.65 (d, J = 1.8 Hz 8-H), 5.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH), 4.20 (m, 1H, 1''-H), 1.93 (m, 1H, 3''H), 1.81 (m, 2H, 2''-H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H, 4''a-H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H, 4''b-H). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3370, 3071, 2953, 2868, 1630, 1586, 1379, 909, 820, 770, 674. MS: 352 [M+H⁺] (100%). Számított: C₂₁H₂₁NO₄: C, 71.78; H, 6.02; N, 3.99; Mért: C, 71.85; H, 5.99; N, 3.98.

7-{{1-(*Terc*-butoxikarbonil)etil}amino}flavon (46m) *terc*-butoxi védőcsoportjának eltávolítása savas körülmények között

7-{{1-(*Terc*-butoxikarbonil)etil}amino}flavon (**46m**) (200 mg, 0.55 mmol) 15 mL diklórmetánnal készült oldatához 25 mL trifluorecetsavat adtunk, az oldatot szobahőmérsékleten 24 órán keresztül kevertettük. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, a szilárd anyagot 10%-os sósavban eldörzsöltük, szűrtük, majd szobahőmérsékleten hagytuk száradni.

7-{{1-Karboxil-3-metilbutil}amino}flavon (57): 132 mg (70%), ee.% = 35, Op 260-263°C

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ: 8.02 (m, 2H, 2',6'-H), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.57 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 6.80 (m, 2H, 3-H, 6-H), 6.59 (s, 1H, 8-H), 4.17 (m, 1H, 1''-H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 2''-H). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3409, 3331, 3067, 2981, 2933, 1716, 1627, 1451, 1379, 1190, 909, 826, 770, 687. MS: 310 [M+H⁺] (100%). Számított: C₁₈H₁₆ClNO₄: C, 62.52; H, 4.66; N, 4.05; Mért: C, 62.60; H, 4.70; N, 4.08.

Aminosav-észter kapcsolása flavon-aminosav hibrid molekulára peptidszintézis során

Flavon-aminosav hibrid (**55a-c**, **57**) (0.35 mmol),), HOBt (47 mg, 0.35 mmol), EDC*HCl (74 mg, 0.385 mmol) és aminosav-észter hidroklorid (0.35 mmol) keverékét 35 mL diklórmetánban feloldottuk és trietilamint (0.12 mL, 0.84 mmol) adtunk az oldathoz. A reakcióelegyet 0°C-on 30 percig, majd további 24 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A nyerstermékhez kevés szilikagélt adtunk, majd az oldószer lepárlását követően oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

***N*-(Flavon-7-il)-*terc*-butil-*L*-alanil-*L*-leucin (56a):** 121 mg (72%), Op 199.5-204.5°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.49 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, CONH), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 6-H), 6.72 (s, 1H, 3-H), 6.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, 8-H), 6.65 (d, 1H, 8-H), 4.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, NH), 4.47 (m, 1H, 1'''-H), 3.94 (m, 1H, 1''-H), 1.79 (m, 3H, 2''-H, 3''-H), 1.36 (m, 12H, 2'''-H, *t*Bu), 1.02 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, 4''a-H), 0.95 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 4''b-H). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ: 177.7 (C-4), 172.4 (COO*t*Bu), 171.5 (CONH), 162.5 (C-2), 158.5 (C-8a), 151.9 (C-7), 131.9 (C-1'), 131.2 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.8 (C-5), 126.1 (C-2',6') 115.9 (C-4a), 113.5 (C-6), 107.2 (C-3), 98.6 (C-8), 82.0 (C(CH₃)₃), 57.4 (C-1''), 48.4 (C-1'''), 42.4 (C-2''), 27.8 (C(CH₃)₃), 25.1 (C-3''), 23.0 (C-4''a), 21.7 (C-4''b), 18.4 (C-2'''). IR (KBr) ν /cm⁻¹ 3301, 3067, 2957, 2870, 1733, 1589, 1450, 1372, 1151, 908, 824, 770, 688. MS: 480 [M+H⁺] (100%). Számított: C₂₈H₃₂N₂O₅: C, 70.27; H, 7.16; N, 5.85; Mért: C, 70.30; H, 7.18; N, 5.87.

***N*-(Flavon-7-il)-*terc*-butil-*L*-alanil-*L*-metionin (56b):** 130 mg (75%), Op 215.5-218°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.88 (m, 2H, 2',6'-H), 7.50 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CONH), 6.74 (m, 2H, 3-H, 6-H), 6.65 (s, 1H, 8-H), 5.39 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 4.49 (m, 1H, 1'''-H), 4.17 (m, 1H, 1''-H) 2.71 (m, 2H, 3''-H), 2.20 (m, 5H, 2''-H, SCH₃), 1.42 (m, 12H, 1'''-H, *t*Bu). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ: 177.7 (C-4), 171.5 (CONH), 171.2 (COO*t*Bu), 162.5 (C-2), 158.5 (C-8a), 151.6 (C-7), 131.9 (C-1'), 131.2 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.9 (C-5), 126.1 (C-2',6') 115.8 (C-4a) 113.5 (C-6), 107.3 (C-3), 98.4 (C-8), 82.1 (C(CH₃)₃), 57.5 (C-1''), 48.8 (C-1'''), 31.8 (C-2''), 30.6

(C-3''), 27.8 (C(CH₃)₃), 18.4 (C-2''), 15.5 (SCH₃). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3294, 3067, 2977, 2931, 1735, 1627, 1589, 1371, 1150, 909, 823, 770, 688. MS: 498 [M+H⁺] (100%). Számított: C₂₇H₃₂N₂O₅S: C, 65.30; H, 6.49; N, 5.64; Mért: C, 65.34; H, 6.53; N, 5.65.

***N*-(Flavon-7-il)-*terc*-butil-*L*-alanil-*L*-valin (56c):** 90 mg (55%), Op 231.5-233.0°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ : 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 7.87 (m, 2H, 2',6'-H), 7.49 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.06 (d, 1H, J = 7.2 Hz, CONH), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 6-H), 6.71 (s, 1H, 3-H), 6.64 (1H, s, 8-H), 4.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 4.51 (m, 1H, 1'''-H), 3.80 (m, 1H, 1''-H), 2.38 (m, 1H, 2''-H), 1.38 (m, 12H, 1'''-H, *t*Bu), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H, 3''-H). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ : 177.7 (C-4), 171.6 (CONH), 170.9 (COO*t*Bu), 162.5 (C-2), 158.5 (C-8a), 152.3 (C-7), 131.9 (C-1'), 131.2 (C-4'), 128.9 (C-3',5'), 126.8 (C-5'), 126.0 (C-2',6'), 115.8 (C-4a), 113.5 (C-6), 107.2 (C-3), 98.5 (C-8), 82.0 (C(CH₃)₃), 63.9 (C-1''), 48.7 (C-1'''), 31.4 (C-2''), 27.8 (C(CH₃)₃), 19.3 (C-3''a), 18.5 (C-3''b), 18.0 (C-2'''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3335, 3272, 3068, 2971, 2934, 1736, 1628, 1450, 1372, 1150, 908, 826, 769, 687. MS: 466 [M+H⁺] (100%). Számított: C₂₇H₃₂N₂O₅: C, 69.81; H, 6.94; N, 6.03; Mért: C, 69.87; H, 6.98; N, 6.04.

***N*-(Flavon-7-il)-metil-*L*-szeril-*L*-alanin (58):** 50 mg (81%), Op 232-239°C

¹H-NMR(DMSO-*d*₆): δ : 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 8.00 (m, 2H, 2',6'-H), 7.73 (m, 1H, OH), 7.56 (m, 3H, 3',5'-H, 4'-H), 7.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H, CONH), 6.81 (m, 2H, 3-H, 6-H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 8-H), 5.15 (s, 1H, NH), 4.41 (m, 1H, 1'''-H), 4.19 (m, 1H, 1''-H), 3.72 (m, 2H, 2'''-H), 3.60 (s, 3H, 1.42, OCH₃), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 2''-H). ¹³C-NMR(DMSO-*d*₆): δ :

176.0 (C-4), 173.2 (CONH), 170.8 (COOMe), 161.2 (C-2), 158.1 (C-8a), 152.9 (C-7), 131.6 (C-1'), 131.3 (C-4'), 129.1 (C-3',5'), 126.0 (C-2',6') 125.5 (C-5), 113.5 (C-4a) 113.4 (C-6), 106.7 (C-3), 96.6 (C-8), 61.2 (C-2'''), 54.5 (C-1''), 51.9 (C-1'''), 51.7 (OCH₃), 18.5 (C-2''). IR (KBr) ν/cm^{-1} 3306, 3067, 2956, 1748, 1631, 1525, 1375, 1063, 908, 828, 772, 693. MS: 412 [M+H⁺] (100%). Számított: C₂₂H₂₂N₂O₆: C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83; Mért: C, 64.42; H, 5.42; N, 6.79.

9. Irodalomjegyzék

- [1] Harborne, J. B.; Baxter, H. *The Handbook of Natural Flavonoids*, Vol. 1; John Wiley and Sons: Chichester, **1999**. (b) *Römpp Lexikon Naturstoffe*; Steglich, W.; Fugmann, B.; Lang-Fugmann, S., Eds.; Thieme: Stuttgart, **1997**. (c) Middleton, E. Jr.; Kandaswami, C.; Theoharides, T. C. *Pharmacol. Rev.* **2000**, *52*, 672. (d) Beecker, G. R. *J. Nutr.* **2003**, *133*, 3248S. (e) Havsteen, B. H. *Pharmacol. Ther.* **2002**, *96*, 67. (f) Khadem, S.; Marles, R. J. *Molecules* **2012**, *17*, 191-206.
- [2] Harborne J. B., Williams C. A., *Phytochemistry*, **2000**, *55*, 481.
- [3] Naik, R. G.; Kattige, S. L.; Bhat, S. V.; Alreja, B.; de Souza, N. J.; Rupp, R. H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2081-2086.
- [4] Khadem, S.; Marles, R. J. *Molecules* **2012**, *17*, 191-206.
- [5] (a) Kim, K. S.; Sack, J. S.; Tokarski, J. S.; Qian, L.; Leith, L.; Kelly, Y. F.; Misra, R. N.; Hunt, J. T.; Kimball, S. D.; Humphreys, W. G.; Wautlet, B. S.; Mulheron, J. G.; Webster, K. R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4126-4134. (b) Lu, H.; Chang, D. J.; Baratte, B.; Meijer, L.; Schulze-Gahmen, U. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 737-743. (c) Montagnoli, A.; Valsasina, B.; Croci, V.; Meninchincheri, M.; Rainoldi, S.; Marchesi, V.; Tibolla, M.; Tenca, P.; Brotherton, D.; Albanese, C.; Patton, V.; Alzani, R.; Ciavolella, A.; Sola, F.; Molinari, A.; Volpi, D.; Avanzi, N.; Fiorentini, F.; Cattoni, M.; Healy, S.; Ballinari, D.; Pesenti, E.; Isacchi, A.; Moll, J.; Bensimon, A.; Vanotti, E.; Santocanale, C. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 357-365.
- [6] (a) Kim, K. S.; Kimball, S. D.; Misra, R. N.; Rawlins, D. B.; Hunt, J. T.; Xiao, H. Y.; Lu, S.; Qian, L.; Han, W. C.; Shan, W.; Mitt, T.; Cai, Z. W.;

- Poss, M. A.; Zhu, H.; Sack, J. S.; Tokarski, J. S.; Chang, C. Y.; Pavletich, N.; Kamath, A.; Humphreys, W. G.; Marathe, P.; Bursuker, I.; Kellar, K. A.; Roongta, U.; Batorsky, R.; Mulheron, J. G.; Bol, D.; Fairchild, C. R.; Lee, F. Y.; Webster, K. R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3905-3927. (b) Lü, X.; Burgan, W. E.; Cerra, M. A.; Chuang, E. Y.; Tsai, M.-H.; Tofilon, P. J.; Camphausen, K. *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 861-872.
- [7] (a) Rathkopf, D.; Dickson, M. A.; Carvajal, R. D.; Shah, M. A.; Wu, N.; Lefkowitz, R.; Gonen, M.; Cane, L. M.; Dials, H. J.; Winkelmann, J. L.; Bosi, G. J.; Schwartz, G. K. *Clin. Cancer Res.* **2009**, *15*, 7405-7411. (b) Bible, K. C.; Peethambaram, P. P.; Oberg, A. L.; Maples, W.; Groteluschen, D. L.; Boente, M.; Burton, J. K.; Gomez-Dahl, L. C.; Tibodeau, J. D.; Isham, C. R.; Maguire, J. L.; Shridhar, V.; Kukla, A. K.; Voll, K. J.; Mauer, M. J.; Colevas, A. D.; Wright, J.; Doyle, L. A.; Erlichman, C. *Gynecol. Oncol.* **2012**, *127*, 55-62.
- [8] Mohanakumara, P.; Sreejayan, N.; Priti, V.; Ramesha, B. T.; Ravikanth, G.; Ganeshiah, K. N.; Vasudeva, R.; Mohan J.; Santhoshkumar T. R.; Mishra, P. D.; Ram V.; Shaanker, R. U. *Fitoterapia* **2010**, *81*(2), 145-148.
- [9] (a) Rao, Y. K.; Fang, S. H.; Tzeng, Y. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6850. (b) Gao, G. Y.; Li, D. J.; Keung, W. M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3320. (c) Su, B.; Hackett, J. C.; Diaz-Cruz, E. S.; Kim, Y. W.; Brueggemeier, R. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6571.
- [10] (a) Wang, S. F.; Jiang, Q.; Ye, Y. H.; Li, Y.; Tan, R. X. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4880. (b) Kim, Y. W.; Hackett, J. C.; Brueggemeier, R. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4032.

- [11] (a) Traxler, P.; Green, J.; Mett, H.; Sequin, U.; Furet, P. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1018. (b) Daskiewies, J.; Depeint, F.; Viorner, L.; Bayet, C.; Geraldine, C.; Comte, G.; Gee, J.; Johnson, I.; Ndjoko, K.; Hostettmann, K.; Barron, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2790.
- [12] Gao, H.; Kawabata, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1661-1671.
- [13] Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Burg, D. L.; Geahlen, R. L. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 798-806.
- [14] Cushman, M.; Zhu, H.; Geahlen, R. L.; Kraker, A. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3353-3362.
- [15] Ahn, Y. M.; Vogeti, L.; Liu, C-J.; Santhapuram, H. K. R.; White, J. M.; Vasandani, V.; Mitscher, L. A.; Lushington, G. H.; Hanson, P. R.; Powell, D. R.; Himes, R. H.; Roby, K. F.; Ye, Q.; Georg, G. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 702-713.
- [16] Akama, T.; Ishida, H.; Shida, Y.; Kimura, U.; Gomi, K.; Saito, H.; Fuse, E.; Kobayashi, S.; Yoda, N.; Kasai, M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1894-1900.
- [17] Akama, T.; Shida, Y.; Sugaya, T.; Ishida, H.; Gomi, K.; Kasai, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3461-3469.
- [18] Vasselin, D. A.; Westwell, A. D.; Matthews, C. S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3973-3981.
- [19] Dauzonne, D.; Folléas, B.; Martinez, L.; Chabot, G. G. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 71-82.
- [20] Larget, R.; Lockhart, B.; Renard, P.; Largeron, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 835-838

- [21] (a) <http://dctd.cancer.gov/FeaturedAgents/710464AminoflavoneProdrug.htm>.
 (b) Snader, K. M.; Vishnuvajjala, B. R.; Akama, T. WO 2002081462 (2002). (c) Burger, A. M.; Nguyen, B. WO 2010008731 (2010).
- [22] (a) Rao, Y. K.; Fang, S. H.; Tzeng, Y. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6850. (b) Wang, S. F.; Jiang, Q.; Ye, Y. H.; Li, Y.; Tan, R. X. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4880. (c) Daskiewies, J.; Depeint, F.; Viornery, L.; Bayet, C.; Geraldine, C.; Comte, G.; Gee, J.; Johnson, I.; Ndjoko, K.; Hostettmann, K.; Barron, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2790. (d) Gao, H.; Kawabata, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1661. (e) Gao, G. Y.; Li, D. J.; Keung, W. M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3320.
- [23] (a) Traxler, P.; Green, J.; Mett, H.; Sequin, U.; Furet, P. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1018. (b) Kim, Y. W.; Hackett, J. C.; Brueggemeier, R. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4032. (c) Su, B.; Hackett, J. C.; Diaz-Cruz, E. S.; Kim, Y. W.; Brueggemeier, R. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6571.
- [24] (a) Baker, V. J. *Chem. Soc.* **1933**, 1381–1389. (b) Mahal, H. S.; Venkataraman, K. *Chem. Soc.* **1934**, 1767–1769.
- [25] (a) Schmidt, J. G. *Chem Ber.* **1881**, *14(1)*, 1459. (b) Claisen, L.; Claparède, A. *Chem Ber.* **1881**, *14(1)* 2460.
- [26] Cardenas, M.; Marder, M.; Blank, V. C.; Roguin, L. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2966-2971.
- [27] (a) Görlitzer, K. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1979**, *312*, 248-253. (b) Wurm, G.; Geres, U. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1976**, *309*, 273-278. (c) Wurm, G.; Geres, U. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1977**, *310*, 609-614.
- [28] (a) Reichel, L.; Hampel, G. *Ann. Chem.* **1966**, *693*, 216-224. (b) Raval, A. A.; Shah, N. M. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1408-1411. (c) Agrawal, N.

- N.; Soni, P. A. *Indian J. Chem.* **2005**, *44B*, 2601-2603. (d) Eiden, F.; Patzelt, G.; Buchborn, H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, *322*, 589-592.
- [29] (a) Lorenz, M.; Kabir, M. S.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1095-1098. (b) Cheng, Y.-M.; Pu, S.-C., Yu, Y.-C.; Chou, P.-T.; Huang, C.-H.; Chen, C.-T., Li, T.-H., Hu, W.-P. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 11696-11706.
- [30] Quintin, J.; Ruillier, C.; Thoret, S.; Lewin, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4038-4051.
- [31] Tang, L.; Chang, S.; Yang, J.; Gao, W.; Cui, J.; Zhuang, T. *Molecules*, **2004**, *9*, 842-848.
- [32] Wurm, G.; Geres, U. *Arch. Pharm.* **1978**, *311*, 177-183.
- [33] (a) Shida, Y.; Sugaya, T.; Gomi, K.; Kasai, M.; Moritomo, M. *EP 374798* (1990). (b) Rastogi, M. K.; Chaudhary, K.; Kapoor, R. P.; Garg, C. P. *Indian J. Chem.* **1978**, *16B*, 895-897.
- [34] Deng, B.-L.; Lepoivre, J. A.; Lemiere, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2683-2688.
- [35] Fitzmaurice, R. J.; Etheridge, Z. C. Jumel, E.; Woolfson, D. N.; Caddick, S. *Chem. Commun.* **2006**, 4814-4816.
- [36] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Letters* **1979**, *36*, 3437. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Comm.* **1979**, 866.
- [37] King, A. O.; Okukado, N; Negishi, E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 683-684.
- [38] Heck, R. F.; Nolley, Jr., J. P., *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (14), 2320–2322. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44* (2): 581.

- [39] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16* (50), 4467–4470.
- [40] Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524.
- [41] Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 144a
Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94* (12), 4374–4376.
- [42] Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53* (4), 918–920.
- [43] F. Ullmann, J. Bielecki, *Chem. Ber.* **1901**, *34* (2): 2174–2185.
- [44] F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382-2384.
- [45] F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971.
- [46] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2337-2364.
- [47] (a) Swapna, K.; Murthy, S. N.; Jyothi, M. T.; Nageswar, Y. V. D. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 5978 (b) Maiti, D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*(5), 1791–1794. (c) Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2002**, *4*(21), 3703–3706
- [48] (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Lopez, R.; Gomez-Bengoia, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 2091. (b) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Natarajan, S.; Yue, T. Y.; Li, H.; Brase, S.; Ramanjulu, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3421.
- [49] Gelman, D.; Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2315.
- [50] (a) Abe, H.; Suzuki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1999**, *72*, 787. (b) Axelrad, G.; Laosooksathit, S.; Engel, R. *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 405. (c) Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14844
- [51] Kosugi, M; Kameyama, M; Sano, H; Migita, T. *Chem. Lett.*, **1983**, 927

- [52] Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1348-1350.
- [53] Louie, J.; Hartwig, J. F.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3609-3612.
- [54] Surry, D. S.; Buchwald, S. L.; *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 27–50. (b) Muci, A. R.; Buchwald, S.L.; *Topics in Curr. Chem.*, **2002**, *219*, 131–209 (c) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 852–860. (d) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 805–818. (e) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41* (11), 1534–1544 (f) Surry, D. S.; Buchwald, S. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6338–6361 (g) Hartwig, J. F. *Synlett*, **1997**, *4*, 329–340. (h) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5969–5970. (h) Guram, S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1348-1350. (i) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3609-3612. (j) Armin de Meijere, François Diederich: Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, **2004**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Chapter 13, pp 699-760.
- [55] (a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J Org Chem*, **2000**, *65*, 1144 (b) Demadrille, R.; Moustrou, C.; Samat, A.; Guglielmetti, R. *Heterocycl Commun*, **1999**, *5*, 123 (c) Hartwig., J. F; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575
- [56] (a) J Wolfe., P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7215 (b) Wagaw, S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8451 (c) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2413

- [57] (a) Morita, S.; Kitano, K.; Matsubara, J.; Ohtani, T.; Kawano, Y.; Otsubo, K.; Uchida, M.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4811 (b) Marinetti, A.; Hubert, P.; Genêt, J-P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1815 (c) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1264
- [58] (a) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P.C.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics*, **1995**, 14, 3081 (b) Harris, , M. C.; Geis, O.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6019 (c) Yin, J. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1101
- [59] (a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6359 (b) Watanabe, M.; Yamamoto, T.; Nishiyama, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2501 (d) Driver, M. S.; Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7217
- [60] (a) Kung, P-P.; Casper, M. D.; Cook, K. L.; Wilson-Lingardo, L.; Risen, L. M.; Vickers, T. A.; Ranken, R.; Blyn, L. B.; Wyatt, J. R.; Cook, P. D.; Ecker, D. J. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 4705 (b) Bei, X. H.; Uno, T.; Norris, J.; Turner, H. W.; Weinberg, W. H.; Guram, A. S.; Petersen, J. L. *Organometallics*, **1999**, 18, 1840 (c) Greco, G. E.; Popa, A. I.; Schrock, R. R. *Organometallics*, **1998**, 17, 5591 (d) Liang, L-C.; Schrock, R. R.; Davis, W. M.; McConville, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 5897
- [61] (a) Marcoux, J. F.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1568 (b) Edmonson, S. D.; Mastracchio, A.; Parmee, E. R. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1109 (c) Emoto, T.; Kubosaki, N.; Yamagiwa, Y.; Kamikawa, T. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 355
- [62] (a) Lhman, J.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6363 (b) Lakshman, M. K.; Keeler, J. C.; Hilmer, J. H.; Martin, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6090

- [63] (a) Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 617 (b) Petrassi, H. M.; Klabunde, T.; Sacchettini, J.; Kelly, J.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2178 (c) Bei, X.; Guram, A. S.; Turner, H. W.; Weinberg, W. H. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1237 (d) Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 5575 (e) Cabanal-Duvillard, I.; Mangeny, P. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3877
- [64] (a) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1158 (b) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 9722
- [65] (a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 1133 (b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6066 (c) Yin, J. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1101
- [66] Abouabdellah, A.; Dodd, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2119
- [67] (a) Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7217 (b) Frost, C. G.; Mendonça, P. *Chemistry Lett.*, **1997**, 1159 (c) Zhang, X-X.; Sadighi, J. P.; Mackewitz, T. W.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 7606
- [68] Fekete, Sz.; Patonay, T.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *ARKIVOC* **2012**, (v), 210-225.
- [69] Ares, J. J.; Outt, P. E.; Kakodkar, S. V.; Buss, R. C.; Geiger, J. C. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7903–7905
- [70] Lee, M. L.; Kang, K. H.; Lee, Y. M.; Kim, D.; Park, Y. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 1075-1078.
- [71] Brenner, M.; Huber, W. *Helv. Chim. Acta*, **1953**, 1109-1115.

- [72] (a) Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 139-147. (b) de Souza, N.; Vinicius, M. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 637-646. (c) Schnürch, M., Spina, M.; Kahn, A. F.; Mihovilovic, M. D., Stanetty P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046-1057. (d) Duan, X.-F.; Zhang, Z.-B. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2005-2012.
- [73] Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *A Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550
- [74] Hisatsune, I. C.; Adl, T. *J. Phys. Chem.*, **1970**, *74*(15), 2875-2877.
- [75] Urbańska, K.; Mandal, C. C. *IJCBB*, **2014**, *1*(1), 59-66.

10. Publikációs jegyzék

Az értekezés témájához tartozó közlemények/Publications related to the dissertation:

1. Kónya, K.; **Pajtás, D.**; Kiss-Szikszai, A.; Patonay, T.: Buchwald-Hartwig reactions of monohalo flavones; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 828–839.
[Impakt faktor: 3.065 (2014/2015)]
2. **Pajtás, D.**; Patonay, T.; Kónya, K.: Synthesis of 8-bromoflavone and its Buchwald-Hartwig Reaction; *Synthesis* (elfogadva)
[Impakt faktor: 2.689 (2014/2015)]
3. **Pajtás, D.**; Patonay, T.; Kónya, K.: Optimization of flavone-amino acid and flavone-dipeptide hybrids' synthesis in Buchwald-Hartwig reaction; *Eur. J. Org. Chem.* (közlésre előkészítve)

Egyéb közlemények/Other publications:

1. **Pajtás, D.**; Dihen, K.; Patonay, T.; Kónya, K.; Villinger, A.; Langer, P.: Site-selective Suzuki-Miyaura reaction of 6,8-dibromoflavone; *Synlett* (elfogadva)
[Impakt faktor: 2.419 (2014/2015)]

Az értekezés témakörében tartott előadások/Lectures related to the dissertation:

1. Kónya Krisztina, Fekete Szabolcs, **Pajtás Dávid**, Kiss-Szikszai Attila, Patonay Tamás: Különbözően szubsztituált aminoflavonok hatékony előállítása Buchwald-Hartwig aminálási reakcióval és aminoflavonok alkilezésével; MTA Flavonoidkémia Munkabizottság Előadóülése, Debrecen, 2008. 10. 20.
2. Kónya Krisztina, **Pajtás Dávid**, Patonay Tamás: Palládium-katalizált aminálási reakciók oxigéntartalmú heterociklusok körében; Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2009. 05. 20-22.
3. **Pajtás Dávid**: Szubsztituált halogénflavonok Buchwald-Hartwig reakciója; Hatvani István Szakkollégium hallgatói konferenciája, Debrecen, 2009. 11. 26.
4. **Pajtás Dávid**: Flavonszármazékok aminálási reakciói; Debreceni Egyetem házi Tudományos Diákköri Konferencia, Debrecen, 2009. 12. 07.
5. **Pajtás Dávid**, Kónya Krisztina, Kiss-Szikszai Attila, Patonay Tamás: Aminoflavonok és aminosavval kapcsolt flavonok előállítása Buchwald-Hartwig reakcióval; Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2010. 05. 21.
6. **Pajtás Dávid**: Aminoflavonok szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval, Hatvani István Szakkollégium hallgatói konferenciája; Debrecen, 2010. 11. 18.

7. **Pajtás Dávid:** Aminoflavonok és aminosavval kapcsolt flavonok szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval; Debreceni Egyetem házi Tudományos Diákköri Konferencia, Debrecen 2010. 11. 25.
8. **Pajtás Dávid:** Aminoflavonok és aminosavval kapcsolt flavonok szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval; XXX. jubileumi Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, 2011. 04. 27-29.
9. **Pajtás Dávid,** Kónya Krisztina, Kiss-Szikszai Attila, Patonay Tamás: Flavon-aminosav hibridek szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval; Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2011. 09. 26-28.
10. **Pajtás Dávid:** Flavon-aminosav hibridek szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval; Hatvani István Szakkollégium hallgatói konferenciája, Debrecen, 2011. 12. 2.
11. **Pajtás Dávid:** Flavon-aminosav hibridek szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval; XXXV. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2012. 10. 29-31.
12. **Pajtás Dávid,** Kónya Krisztina, Kiss-Szikszai Attila, Patonay Tamás: 8-Brómflavon előállítása és Buchwald-Hartwig reakcióinak tanulmányozása; Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2013. 06. 5-7.
13. Patonay Tamás, Kónya Krisztina, Juhász-Tóth Éva, Vasas Attila, Ábrahám Anita, Nagy Gergő Zoltán, **Pajtás Dávid,** Kondor Zoltán: Palládium- és réz-katalizált keresztkapcsolási reakciók oxigéntartalmú heterociklusok körében; MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2013. 06. 26-28.

Az értekezés témájában bemutatott posztterek/Posters related to the dissertation:

1. Krisztina Kónya, **Dávid Pajtás**, Szabolcs Fekete, Tamás Patonay: Syntheses of substituted N-alkyl/arylflavones by palladium catalyzed Buchwald-Hartwig amination and by classic alkylation methods; 16th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), Prague, 2009. 07. 12-16.
2. Krisztina Kónya, **Dávid Pajtás**, Attila Kiss-Szikszai, Tamás Patonay: C-N bond formation: a new route to flavones with potential pharmacological activity; Natural and artificial ecosystems in Somes-Cris-Mures and Tisa river basins, Arad, 2010. 05. 7-8.
3. **Dávid Pajtás**, Krisztina Kónya, Attila Kiss-Szikszai, Tamás Patonay: The formation of flavone-amino acid hybrids by Buchwald-Hartwig reaction; 4th German-Hungarian Workshop, Debrecen, 2011. 06. 14-16.
4. **Pajtás Dávid**, Kónya Krisztina, Kiss-Szikszai Attila, Patonay Tamás: 8-brómflavon Buchwald-Hartwig keresztkapcsolási reakciói aminokkal; MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2013. 06. 26-28.
5. **Dávid Pajtás**, Attila Kiss-Szikszai, Peter Langer, Tamás Patonay: Selective Suzuki and Buchwald-Hartwig reaction of 6,7- and 6,8-dibromoflavones; 20th International Conference of Organic Synthesis, Budapest, 2014. 06. 29.-07. 02.