

6,7-Dibrómflavon előállítása, Suzuki- és Heck-reakciói

OTDK dolgozat

Jordán Sándor

III. éves kémia BSc hallgató

Témavezető: Dr. Patonay Tamás

Szerves Kémiai Tanszék

Debreceni Egyetem

2014

Tartalom

1. Bevezetés.....	1
1.1 A flavonoidokról röviden.....	1
1.2 Keresztkapcsolási reakciók.....	2
1.3. A Suzuki-Miyaura-kapcsolás.....	3
1.3.1 Bevezetés.....	3
1.3.2 Mechanizmusa.....	5
1.3.2.1 Oxidatív addíció	6
1.3.2.2 Transzmetalálás	6
1.3.2.3 Reduktív elimináció.....	7
1.4. A Mizoroki-Heck-reakció.....	7
1.4.1 Bevezetés.....	7
1.4.2 Mechanizmusa.....	9
1.4.2.1 Oxidatív addíció	10
1.4.2.2 Szin-addíció	11
1.4.2.3 Szin- β -hidrid-elimináció.....	11
1.4.2.4 Reduktív elimináció.....	11
2. Saját eredmények.....	12
2.1 A 6,7-dibrómflavon (30) és előállítása	12
2.1.2 A 6,7-dibrómflavon (30) előállítása	13
2.2. A 6,7-dibrómflavon (30) Suzuki-reakciói	15
2.2.1 Célkitűzések	15
2.2.2 Bisz-termékek előállítása	16
2.2.3 Dehalogénezett termékek képződése	17
2.2.4 7-es helyzetben kapcsolt termékek (41) előállítása.....	19
2.2.5 6-os és 7-es helyzetben különböző csoportokkal szubsztituált termékek (42) előállítása.....	22
2.3 A 6,7-dibrómflavon (30) Heck-reakciói	24

2.3.1 Célkütyések	24
2.3.2 7-es helyzetben alkenilezett termékek (45) előállítása.....	25
2.3.3 6,7-dialkenilezett termékek (46) előállítása	28
2.3.3.1 terc-Butilakriláttal kapcsolt 46a dialkenil termék előállítása	28
2.3.3.2 További dialkenilezett termékek előállítása	29
2.3.4 Heck- Suzuki hibrid termékek előállítása	30
3. Összefoglalás	31
4. Kísérleti rész	32
5. Irodalomjegyzék	46

Rövidítések magyarázata

(±)-BINAP	(±)-2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil
<i>t</i> BuXPhos	2-di(<i>terc</i> -butilfoszfino)-2',4',6'-triizopropilbifenil
CyJohnPhos	2-(diciklohexilfoszfino)bifenil
DavePhos	2-(diciklohexilfoszfino)-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil
DKE	1,2-diklóretán
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetilszulfoxid
EDG	elektronküldő csoport
EWG	elektronszívó csoport
JohnPhos	2-di(<i>terc</i> -butilfoszfino)bifenil
MCPBA	3-klórperbenzoesav
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidinon
OTf	tifluormetánszulfonát
PBu ₃	tributilfoszfin
PCy ₃	triciklohexilfoszfin
PPh ₃	trifenilfoszfin
Pd(dppf)Cl ₂ .DCM	[1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpalládium-diklórmétán addukt
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfoszfino)palládium(0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	bisz(trifenilfoszfino)palládium(II)-klorid
SPhos	2-(diciklohexilfoszfino)-2',6'-dimetoxibifenil
XPhos	2-(diciklohexilfoszfino)-2',4',6'-triizopropilbifenil
XantPhos	4,5-bisz(difenilfoszfino)-9,9-dimetilxantén

Köszönetnyilvánítás

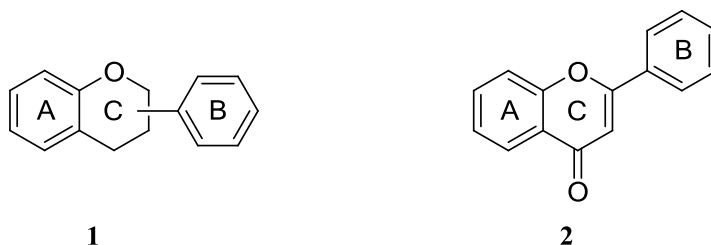
Ez úton szeretnék köszönetet nyilvánítani mindazoknak, akik munkájukkal, segítségükkel, kitartásukkal hozzájárultak dolgozatom létrejöttéhez:

- Prof. Dr. Patonay Tamás tanszékvezető egyetemi tanárnak, témavezetőmnek, hogy lehetőséget biztosított arra, hogy a kutatócsoportjában dolgozzak, hogy tanácsaival, útmutatásaival segítette eredményeim megszületését,
- Prof. Dr. Peter Langernek, a Rostocki Egyetem Szerves Kémia Tanszéke vezetőjének, a Debreceni Egyetem díszdoktorának a lehetőségért, hogy ösztöndíjasként a kutatócsoportjában dolgozzak,
- Dr. Kónya Krisztina egyetemi adjunktusnak, hogy munkámat segítette tapasztalatával és jó tanácsaival és segítséget nyújtott eredményeim megszületésében és dolgozatom megírásában,
- Dr. Kiss Attila egyetemi adjunktusnak és Kónya-Ábrahám Anitának, hogy analitikai méréseikkel hozzájárultak munkámhoz,
- köszönettel tartozom az E 407-408 laborok dolgozóinak, akik munkám során segítségükkel, jó tanácsaikkal és türelmükkel hozzájárultak eredményeim megszületéséhez,
- végezetül köszönöm családomnak, barátaimnak, hogy kitartásukkal és támogatásukkal hozzájárultak munkámhoz.

1. Bevezetés

1.1 A flavonoidokról röviden

A flavonoidok a növényvilágban széles körben előforduló szekunder metabolitok, melyeknek több mint 6000 képviselője ismert [1]. Flavonoidok alatt tágabb értelemben véve különböző fenilkromán (1) származékokat értünk, melyek alapváza kondenzált heterociklusos, háromtagú gyűrűs rendszer (A-, B-, C-gyűrű), melyben a pirán- vagy pirongyűrűhöz (C-gyűrű) kapcsolódik két benzolgyűrű. A természetben általában polihidroxi-származékaik (polifenolok) vagy glikozidjaik fordulnak elő és igen változatos funkciókat töltenek be. Védelmet nyújtanak az UV-sugárzás és különböző kártevők ellen, növényi színanyagok, segítik a növények reprodukcióját, védik a növényi sejteket a fotooxidatív károsodástól [1].



1. ábra: A fenilkrománok (1) általános szerkezete és a flavon (2-fenil-4*H*-kromén-4-on) (2) alapváz.

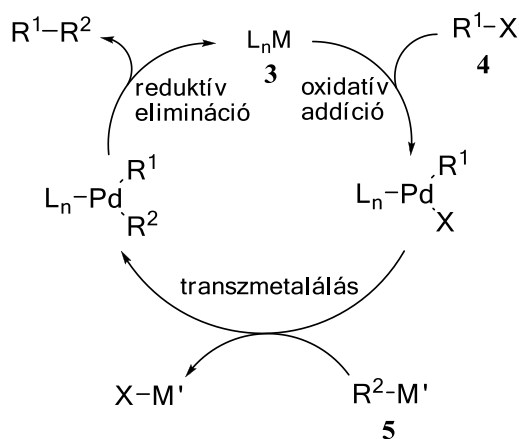
A flavonoidok széles hatásspektrummal, változatos biológiai funkciókkal rendelkeznek; citotoxikus [1-3], antioxidáns [4], antibakteriális [5, 6], antifungális [7-9], antivirális [8, 9], gyulladásgátló [10] és a kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt pozitív hatásuk [11] jól ismert, a kereskedelmi forgalomban is megtalálhatók olyan flavonoid-tartalmú gyógyszer- illetve gyógyhatású készítmények, melyek hatása ezen tulajdonságaik valamelyikén alapszik [12-16].

Az előbb felsorolt hatások indokoltá teszik a flavonoid típusú vegyületek kutatását és azt, hogy a növényi forrásokból való izoláláson túl, laboratóriumban, szintetikus úton is előállítsunk különböző flavonoid származékokat. Kutatómunkám során a flavon (2-fenil-4*H*-kromén-4-on) (2) A-gyűrűn szubsztituált származékainak előállításán dolgoztam, eddigi munkám eredményeit jelen dolgozatomban foglaltam össze.

1.2 Keresztkapcsolási reakciók

Mivel kutatómunkám során a Suzuki- és a Heck-reakció vizsgálatával foglalkoztam, ezért röviden ismertetném a keresztkapcsolási reakciók néhány jellemzőjét.

A keresztkapcsolási reakciók olyan kémiai reakciók, melyekben az új kötés, két kapcsoló partner közt egy átmenetifém katalizált reakcióban jön létre [17-19]. Attól függően, hogy ez az új kötés milyen atomok közt jön létre, megkülönböztethetünk szén-szén, illetve szén-heteroatom keresztkapcsolási reakciókat. A keresztkapcsolási reakciókat katalizáló fém alacsony-oxidációs állapotú fémkomplex (3), általában palládium(0), réz(I) vagy nikkel(0) komplexeket alkalmaznak, mint katalizátorok. Ezeket a komplexeket vagy közvetlenül adják a reakcióelegyhez vagy a reakció során *in situ* generálják valamilyen fémvegyületből egy ligandum segítségével. Az egyik kapcsoló partner egy szerves elektrofil vegyület (4), leggyakrabban valamilyen halogén- (Cl, Br, I) vagy szulfonát- (pl. OTf) származék. A másik partner az adott reakciótól függően lehet valamilyen fém- vagy elemorganikus reagens (5). A keresztkapcsolási reakciók közé soroljuk még a Mizoroki-Heck-reakciót, ahol a kapcsoló partner egy alkén, illetve a Buchwald-Hartwig kapcsolást, ahol primer vagy szekunder amin. A keresztkapcsolási reakciók mind névvel jelölt reakciók, melyeknek számos változata ismert, a 2. ábrán szemléltetem a keresztkapcsolási reakciók általános katalitikus ciklusát és a legelterjedtebb keresztkapcsolási reakciókat az alkalmazott kapcsoló partnerekkel.



$M = Pd(0), Ni(0) (Cu(I))$ $X = I, Br, Cl, OSO_2R$

$M' = B$: Suzuki-Miyaura kapcsolás, Cu : Sonogashira kapcsolás, Zn : Negishi kapcsolás, Sn : Stille kapcsolás, i : Hiyama kapcsolás, Mg : Karasch kapcsolás

2. ábra: A keresztkapcsolási reakciók vázlatos katalitikus ciklusa és a legelterjedtebb keresztkapcsolási reakciók.

A 2. ábra katalitikus ciklusában feltüntettem a keresztkapcsolási reakciók mechanizmusának három alapvető lépését, melyek az oxidatív addíció, a transzmetalálás és a redukció. Ezek a lépések, a keletkező intermedierek az egyes reakcióktól függően változhatnak, vagy újabb lépésekkel egészülhetnek ki. Dolgozatom további részében az említett lépéseket részletesebben is tárgyalni fogom.

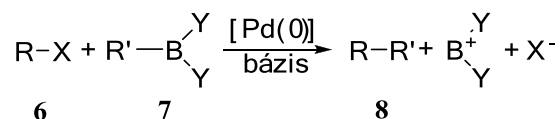
Az átmenetifém katalizált keresztkapcsolási reakciók alig több mint 40 éve jelentek meg a szerves kémiai szintézisek eszköztárában és azóta jelentőségük megnőtt, használatuk a szintézisek terén rohamosan elterjedt. Lehetőséget biztosítanak legkülönbözőbben funkcionális, szubsztituált vegyületeket állítsuk elő. Egyaránt alkalmazásra találtak a kutatólaboratóriumokban és az ipari méretű szintézisek esetében is. Jól hasznosítható reakciók többek között számos természetes vegyület, biológiailag aktív vegyület vagy például gyógyszer hatóanyagok előállításában [12]. Számos reakciót ipari méretben is végrehajtanak [20].

A már említett jelentőségüket jól példázza, hogy a palládium katalizált keresztkapcsolási reakciók kidolgozásáért Akira Suzuki, Ei-ichi Negishi és Richard F. Heck 2010-ben megosztott Nobel-díjat kapott [21].

1.3. A Suzuki-Miyaura-kapcsolás

1.3.1 Bevezetés

A Suzuki-Miyaura-kapcsolás vagy (a továbbiakban) Suzuki-reakció egy Suzuki által, 1979-ben leírt átmeneti fém katalizált szén-szén keresztkapcsolási reakció, melyben az új szén-szén kötés (8) egy aktivált elektrofil (6) és egy bórorganikus vegyület (7) reakciójában jön létre (3. ábra) [17, 21-25].



R, R' = alkil, alkenil, alkinil, aril, allil, benzil

X = I, Br, Cl, OSO₂R

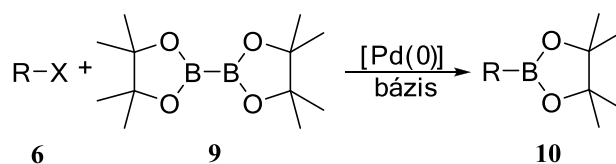
Y = OH, O-alkil, N-alkil, alkil.

3. ábra: A Suzuki-reakció egyenlete.

Napjainkban a Suzuki-reakció a legelterjedtebb és a legszélesebb körben alkalmazott szén-szén keresztkapcsolási reakció. Laboratóriumi alkalmazásán kívül jelentős helyet foglalt el az ipari méretű szintézisek területén is, melynek oka, hogy más keresztkapcsolási reakciókkal szemben, a Suzuki-reagensként alkalmazott bórorganikus vegyületek kevésbé toxikusak, a környezetre kevésbé veszélyesek, mint más fémorganikus reagensek. A reakció kivitelezése egyszerű, a keresztkapcsolási reakciók viszonylag enyhe körülmények közt is lejátszódnak, a keletkező szerves melléktermékek könnyen eltávolíthatók a reakcióelegyekekből. A bórorganikus vegyületek viszonylag olcsók, közülük számos kereskedelmi forgalomban hozzáférhető, de előállításuk is viszonylag könnyen elvégezhető. A Suzuki-reagensek vízzel szemben stabilak, így lehetővé teszik, hogy a reakciókat akár vizes közegben is elvégezzék [25]. A bórorganikus reagensek csökkent nukleofil karakterük miatt igen jól tolerálják különféle funkciós csoportok jelenlétét, így lehetőséget nyújtanak arra, hogy a Suzuki-reakció alkalmas legyen a legkülönbözőképp funkcionált vegyületek, például természetes vegyületek vagy gyógyszer hatóanyagok szintézisére [18, 26].

A Suzuki-reakcióhoz felhasználható bórorganikus vegyületek skálája igen széles, a legelterjedtebb Suzuki-reagensek a boronsavak, illetve a boronsavak különféle származékai (pl. észterek, amidok, stb.) vagy egyes boránszármazékok [27]. A katalizátorként alkalmazott átmeneti fém általában palládium, valamilyen (általában foszfin ligandummal képzett) komplex formájában, de más átmeneti fém (pl. nikkel) komplexek is használhatók katalizátorként. Bizonyos ligandumok használatával elérhető, hogy a katalizátor mennyisége akár néhány tized százalékra vagy az alá csökkenthető legyen [28]. A reakciókhoz minden esetben szükség van valamilyen bázisra, a reagensek aktiválásához.

A bórorganikus reagensekkel kapcsolatban szeretném megemlíteni Miyaura nevét, aki Suzuki kutatócsoportjában végezte kutatómunkáját és kidolgozta a boronsavak pinakolésztereinek **(10)** szintézisét, mely Miyaura-borilálás néven vált ismertté, bisz(pinakolato)diboron **(9)** és valamilyen elektrofil vegyület **(6)** palládium katalizált kapcsolási reakciójával (4. ábra) [29]. A boronsav-pinakolészterek (illetve a boronsav észterek) szintetikus jelentősége abban rejlik, hogy aktívabb kapcsoló partnerek, mint a boronsavak.

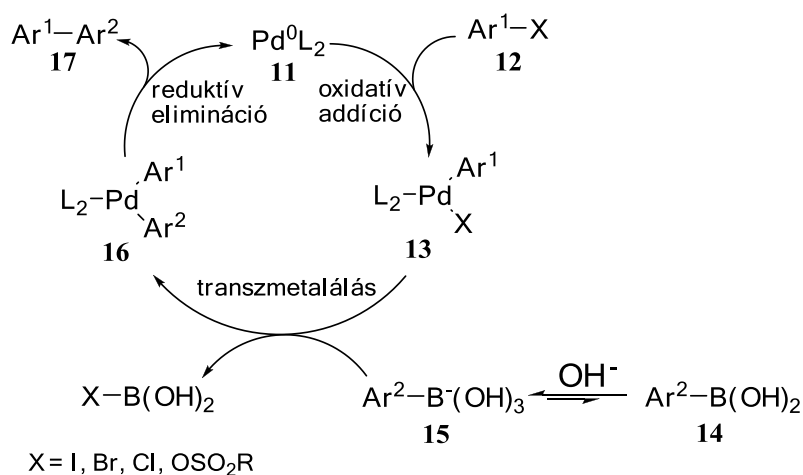


R= alkil, alkenil, aril

X= I, Br, OTf

4. ábra: A Miyaura-borilálás.

1.3.2 Mechanizmusa



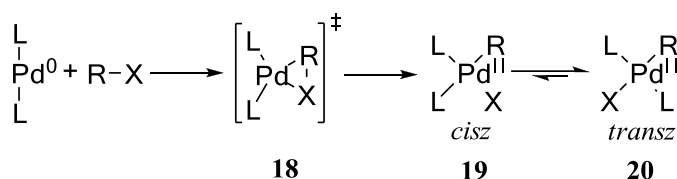
5. ábra: A Suzuki-reakció katalitikus ciklusa.

A 3. ábrán látható általános reakcióegyenlet szintén rámutat a Suzuki-kapcsolás sokoldalúságára. Az 5. ábrán látható katalitikus ciklusban már egy aromás elektrofil és egy aromás boronsav kapcsolását szemléltetem, mivel a munkám során végzett kapcsolásokat aromás reagáló partnerek közt végeztem illetve Suzuki-reagensként aromás boronsavakat használtam. Továbbá megjegyezném, hogy az alkalmazott bórorganikus reagenstől függően a katalitikus ciklus intermedierei változnak.

A katalitikus ciklus alapvetően három egyszerű lépésből áll, ezek az oxidatív addíció, a transzmetalálás és a redukzív elimináció [23], melyeket a következőkben részletesen bemutatok.

1.3.2.1 Oxidatív addíció

A szerves elektrofil komponens (**12**) oxidatív addíciója a palládium(0)-komplexre (**11**) a keresztkapcsolási reakció első lépése, melyben a palládium(0) palládium(II)-vé (**13**) oxidálódik [29]. A leggyakrabban alkalmazott elektrofilek a szerves halogenidek és különböző szulfonátok. A palládium különböző foszfin-ligandumokkal komplexált formában van jelen a reakcióban. Az oxidatív addíció során háromcentrumos intermedieren (**18**) keresztül *cisz*-[PdRXL₂] komplex (**19**) képződik, mely monodentát ligandumok mellett *transz*-[PdRXL₂] komplexszé (**20**) izomerizálódik [30, 31] (6. ábra); bidentát ligandumok mellett az izomerizáció értelemszerűen nem játszódik le.

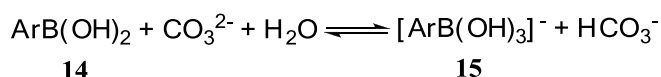


6. ábra: Az oxidatív addíció mechanizmusa.

1.3.2.2 Transzmetalálás

A transzmetalálás lépésében az oxidatív addícióban képződött *transz*-R-Pd(II)-X komplexre (**20**) ráépül a boronsavból (**14**) származtatható szénhidrogén csoport. A boronsavak csökkent nukleofilicitásuk miatt nem képesek reagálni ezzel a komplexszel, de bázisok jelenlétében a transzmetalálás lépése könnyen végbemegy. Ennek oka, hogy a bázisok borát-komplexet (**15**) képeznek a bórorganikus vegyületekkel, melyek már elég reaktívak ahhoz, hogy a reakció lejátsszódjon a palládium komplex és a bórorganikus partner közt [32, 33].

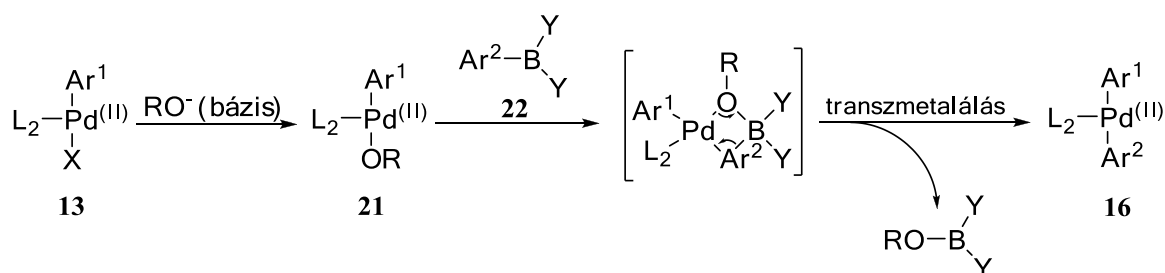
Az alkalmazott bázisok általában alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, karbonátok, foszfátok, fluoridok, karboxilátok vagy alkoholátok. Ezeket általában vizes oldatukban alkalmazzák (ha vízre nem érzékenyek), mivel a víz jelenléte nagyban elősegíti a reakció lejátsszódását. A bórhoz koordinálódó hidroxid-ion reaktívabb borátot (**15**) képez (7. ábra), mely ezt követően reagál az *transz*-R-Pd(II)-X komplexszel (**20**) [34].



7. ábra: Borátok (**15**) képződésének egyenlete boronsavakból (**14**) víz és karbonát-ionok jelenlétében.

A bázis, transzmetalálásban betöltött szerepének másik értelmezése, mely szerint a bázis és az Ar-Pd(II)-X komplex (**13**) közti ligandumcserében *in situ* képződő RO-Pd(II)-Ar

komplexek (**21**) reagálnak a bórorganikus reagenssel (**22**). A keletkező RO-Pd(II)-Ar komplex (**21**) az alkalmazott bázistól függően alkoxo- [35], hidroxo-, acetoxo- [36], vagy (acetilacetoxo)palládium(II) komplex lehet (8. ábra).



RO=OH, O-alkil, OAc, acac

Y= OH, O-alkil, N-alkil, alkil

8. ábra: RO-palládium(II) komplex (**21**) képződése és transzmetalálása.

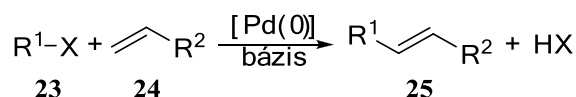
1.3.2.3 Reduktív elimináció

A katalitikus ciklus utolsó lépése, mely során a kapcsolt termék kihasad a palládium(II) komplexből (**16**) és újraképződik a palládium(0) komplex (**11**) [37, 38]. A reduktív eliminációt megelőzi a palládium(II) komplex (**16**) korábban már említett *transz/cisz* izomerizációja [39], mely során a *transz*-Ar¹-Pd(II)-Ar² komplex *cisz*-térállásúvá izomerizálódik (6. ábra egyensúlyi lépése), melyből már ki tud hasadni a kapcsolt termék (**17**).

1.4. A Mizoroki-Heck-reakció

1.4.1 Bevezetés

Az alkének (**24**) és elektrofilek (**23**) közt lejátszódó, alkenilezett terméket (**25**) eredményező, palládium katalizált szén-szén keresztkapcsolási reakció Mizoroki-Heck-reakcióként vagy (továbbiakban) Heck-reakcióként ismert (9. ábra). Az alkének karbopalladálásán alapuló keresztkapcsolási reakciót egy amerikai és egy japán kutatócsoport egymástól függetlenül fedezte fel, alig több mint 40 évvel ezelőtt [17, 40-42].



R¹ = alkil, alkenil, alkinil, aril, allil, benzil R² = alkil, alkenil, aril

X = Cl, Br, I, SO₂R

9. ábra: A Heck-reakció egyenlete.

Heck 1969-ben írta le arilpalládium komplexek és alkének reakcióját, melynek termékei arilezett alkének voltak. Az arilpalládium komplexet arilhigany-sókból *in situ* generálta szöchiometrikus mennyiségű palládium(II)-só hozzáadásával [43].

1971-ben Mizoroki leírta a jódbenzol és alkének palládium-klorid katalizált, kálium-acetát jelenlétében, metanolban lejátszódó reakcióját, melynek termékei szintén arilezett alkének voltak [40, 44].

Tőle függetlenül 1972-ben Heck is leírta a jódbenzol és alkének palládium-acetát katalizált, tercier amin bázis jelenlétében végbenő reakcióját [41], majd 1974-ben a palládium(0) komplex katalizált kapcsolást alkének és aril-halogenidek közt, mely során a palládium(0) komplexet palládium(II)-sóból foszfin ligandummal *in situ* generálták [45].

A Heck-reakció napjainkban jelentős szerepet tölt be a szintetikus szerves kémiában. Alkalmazták új típusú polimerek, természetes vegyületek, biológiailag aktív vegyületek és gyógyszer hatóanyagok előállítására is [18, 46].

A Heck-reakció jól tolerálja különböző funkciós csoportok jelenlétét, ezért a kapcsoló partnerekként alkalmazott elektrofil vegyület, illetve alkén a legkülönbözőbbek lehetnek szubsztituálva. A reakció jól alkalmazható alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroaril-, benzil-, allil- típusú vegyületek alkenilezésére. A távozó csoportként használható funkciós csoportok is nagy változékonyságot mutatnak. A legelterjedtebb távozó csoportok a halogének (I>Br>>Cl) [47] és bizonyos szulfonsav-észterek [48] (pl. triflátok), de számos más funkciós csoport (pl. diazónium-sók [49], savkloridok [50], foszfátok [51]) is alkalmazható távozó csoportként. Az alkalmazható alkének köre is igen változatos: a reakciót legkönnyebb monoszubsztituált vagy 1,1-diszubsztituált alkéneket alkalmazva elvégezni, de jól megválasztott körülmények közt megvalósíthatók a cikloalkének Heck-reakciói is.

Katalizátorként általában könnyen hozzáférhető palládium vegyületeket használnak, melyekből a reakció során generálják a katalitikusan aktív palládium(0) komplexet [52-55]. A palládium-só redukciójában szerepet játszhat az alkalmazott oldószer [56], a bázis [57], a ligandum (általában foszfin ligandumok) [56, 58] vagy az alkén [59] is. Bizonyos esetekben palládium nano-részecskék katalizálják a reakciókat. A palládium-nanorészecskék által katalizált Heck-reakciók kapcsán érdemesnek tartom megemlíteni az ún. Jeffery-körülményt, mely

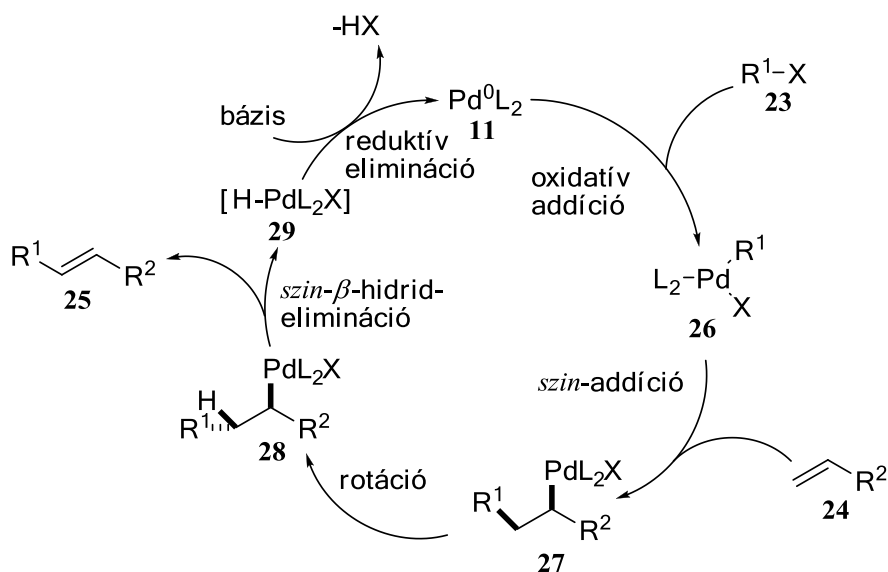
ligandummentes, kvaterner-ammóniumsót és valamilyen (általában szerves) bázist tartalmazó katalitikus rendszert alkalmaz [60]. Alapja az, hogy az alkalmazott palládium(II)-sókból (általában PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ vagy $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$) a kvaterner-ammóniumsó illetve a bázis hatására stabil palládium-nanorészecskék keletkeznek, melyek a katalitikus ciklusban a palládium(0) komplexekhez hasonlóan viselkednek [60-63].

Oldószerként igen sokféle oldószer használható. Leggyakrabban poláris aprotikus oldószereket használnak (pl. DMF [52-55], NMP [64], DMSO [65]), de alkalmasak poláris protikus oldószerek (pl. különféle alkoholok [64, 66] vagy víz [67, 68]), vagy apoláros oldószerek (pl. toluol [69-71]) is, sőt szuperkritikus szén-dioxidban [72] végzett Heck-reakciókra is találni példát.

Bázisként szerves és szervetlen bázisok egyaránt alkalmasak. A bázis szerepe a Heck-reakcióban sokrétű: részt vesz a katalitikusan aktív palládium(0) komplex generálásában és stabilizálja azt, a redukció során pedig regenerálja a palládium(0) komplexet [73].

1.4.2 Mechanizmusa

A Heck-reakció katalitikus ciklusát a következő alapvető lépésekre lehet tagolni: oxidatív addíció, *szin*-addíció, molekulán belüli rotáció, *szin*- β -hidrid-elimináció és redukció (24. ábra) [45].



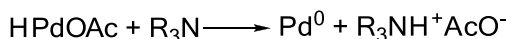
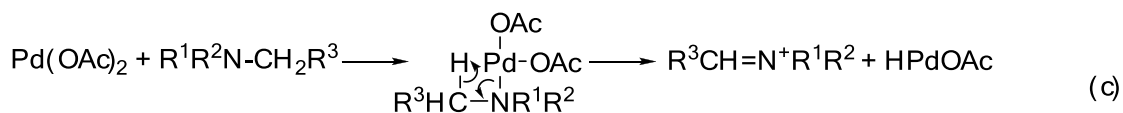
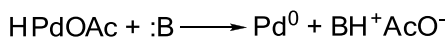
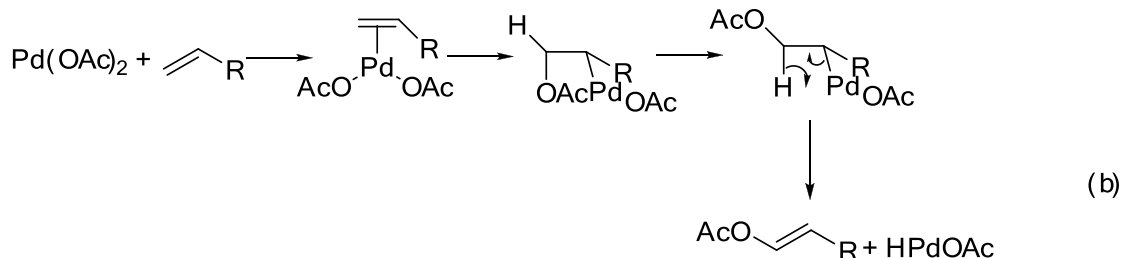
R^1 = alkil, alkenil, alkinil, aril, allil, benzil R^2 = alkil, alkenil, aril

X = Cl, Br, I, SO_2R

10. ábra: A Heck-reakció katalitikus ciklusa.

1.4.2.1 Oxidatív addíció

A Heck-reakció katalitikus ciklusában az oxidatív addíció nem tér el attól attól, amit a Suzuki-reakció esetében már szemléltettem. Az oxidatív addíció során az elektrofil komponens (**23**) addícionál a 14 elektronos, palládium(0) komplexre (**11**), így kialakítva a σ -R-palládium(II) *transz*-izomériájú komplexet (**26**). A palládium(0) komplex a palládiumot általában valamilyen foszfin-ligandummal komplexált formában tartalmazza és a reakcióelegyben *in situ* keletkezik a prekursoraként alkalmazott palládium-sóból a ligandum (11.a ábra), a bázis (11.a-c ábra), az alkén (11.b ábra) és esetenként az oldószer hatására [56-59].



11. ábra: A Pd(0) katalizátor képződése.

Az oxidatív addíció a reakció egyik sebesség meghatározó lépése, sebessége függ az alkalmazott szubsztatrától és annak szubsztituáltságától is. Halogének, mint távozócsoport esetén $\text{Cl} \ll \text{Br} < \text{I}$ irányban nő a reakciósebesség, míg aromás vegyületek esetén ez szubsztituensfüggő is: $\text{p-EWG-ArX} > \text{p-EDG-ArX}$ [57].

1.4.2.2 Szin-addíció

Az oxidatív addícióban kialakult σ -R-palládium(II) komplexhez (26) a következő lépésben koordinálódik az alkén (24) C=C kötése, így Pd-szén kötést tartalmazó π -(β -R)alkilpalládium komplex (27) alakul ki, amivel magyarázható a Heck-reakció regioszelektivitása. Mivel palládium-szén kötés alakul ki, ezért ezt a lépést karpalladálnak is nevezik.

1.4.2.3 Szin- β -hidrid-elimináció

A π -(β -R)alkilpalládium komplexben (27) az új kötés mentén rotáció következik be, melynek eredményeképp az egyik β -hidrogén szinperiplanáris pozícióba kerül a palládium centrumhoz képest (28). A belső rotációt követően már lehetővé válik, hogy a kapcsolt termék (25) a *szin- β -hidrid-elimináció* során kihasadjon. A kapcsolt termék terminális alkénnel történő kapcsolás esetén általában a termodinamikailag stabilabb (*E*)-alkén.

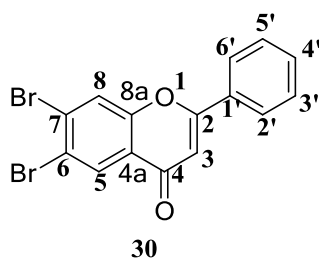
1.4.2.4 Reduktív elimináció

A reduktív elimináció a katalitikus ciklus utolsó lépése, mely során a hidropalládium-X komplexből (29) a bázis hatására HX molekula hasad ki, így regenerálva a palládium(0) komplexet (11) [73].

2. Saját eredmények

2.1 A 6,7-dibrómflavon (30) és előállítása

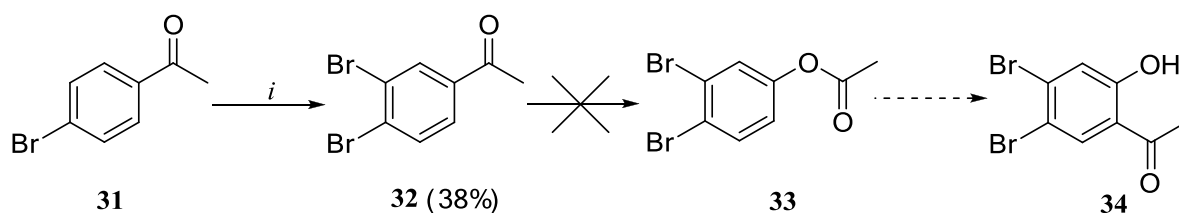
A 6,7-dibrómflavonban (30) (12. ábra) a 7-es helyzet a vele szemben lévő karbonilcsoport miatt elektronhiányosabb, elektrofilebb, mint a 6-os helyzet, ez által keresztkapcsolási reakciókban aktívabb. Ezt alátámasztják a kutatócsoportunkban korábban, brómflavonokon végzett kapcsolások eredményei is [74]. A 6,7-dibrómflavon (30) esetében tehát lehetőség nyílik arra, hogy a szubsztráton regioszelektív keresztkapcsolási reakciókat végezzünk.



12. ábra: A 6,7-dibrómflavon (30) szerkezete.

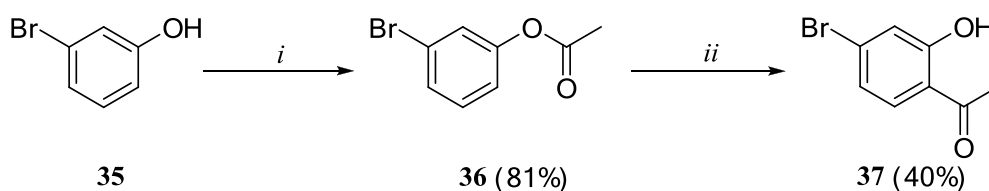
2.1.2 A 6,7-dibrómflavon (30) előállítása

A 6,7-dibrómflavon szintézisének legfontosabb intermediere a 4',5'-dibróm-2'-hidroxiacetofenon (34), melynek szintézisét több úton is próbáltam megvalósítani. Az első útvonal (3,4-dibrómfenil)acetát (33) Fries-átrendezésével szolgáltathatja a kívánt terméket. 4'-Bromacetofenonból (31) kiindulva alumínium-klorid jelenlétében 1,2-diklóretánban brómozva 3',4'-dibrómacetofenont (32) kaptam 38%-os hozammal (13. ábra). A szintézis további lépése a (3,4-dibrómfenil)acetát (33) előállítása volt, 3',4'-dibrómacetofenon (32) kloroformban, *m*-klórperbenzoesavval végzett Baeyer-Villiger oxidációjával. A reakciót megpróbáltam végrehajtani megnövelt reakcióidővel, az alkalmazott MCPBA mennyiségét is sokszorosra emeltem (1-10 ekv.) és katalitikus mennyiségben *p*-toluolszulfonsavat is adtam a reakcióelegyhez. Mindezek ellenére a reakció többszöri próbálkozások és változtatások után sem eredményezte a kívánt terméket, így új szintézisutat kellett keresni.



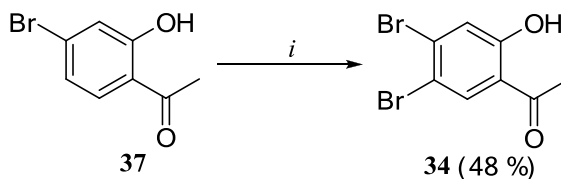
13. ábra: A 6,7-dibrómflavon első szintézisútjának kezdeti lépései: (i) **31** (1.00 ekv.), Br₂ (2*1.12 ekv.), AlCl₃ (2.99 ekv.), 60% HBr oldat (0.15 ekv.), DKE, 0°C→r.t., 3 nap.

Az új útvonal, 3-bromfenolból (35) indult ki, amely vegyület a kereskedelemből könnyen beszerezhető reagens. Ecetsavanhidriddel acilezve (3-bromfenil)acetátot (36) kaptam. A (3-bromfenil)acetát (35) alumínium-klorid jelenlétében, oldószermentesen végzett Fries-átrendezésével 4'-brom-2'-hidroxiacetofenont (37) kaptam (14. ábra), melyet ezen az úton kutatócsoportunkban korábban már számos alkalommal előállítottak. A szintézis következő lépése a 4'-brom-2'-hidroxiacetofenon (37) szelektív brómozásával a 4',5'-dibróm-2'-hidroxiacetofenon (34) előállítása volt, mely a 6,7-dibrómflavon előállításának legjelentősebb intermediere, de szintézisére még nem állt rendelkezésre kidolgozott, jó hozamú módszer [75].



14. ábra: A 4'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (**37**) szintézise: (i) **35** (1.00 ekv.), Ac₂O (6.88 ekv.), vízmentes NaOAc (2.11 ekv.), Δ, 2,5 óra; (ii) **36** (1.00 ekv.), AlCl₃, 170°C, 3 óra.

A 4'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (**37**) brómozási reakcióját optimalám az alkalmazott bróm mennyiségére, az oldószerre, illetve a Lewis-sav katalizátorra és annak mennyiségére is. Próbáltam olyan körülményt találni, amely jó hozammal, a nehezen eltávolítható melléktermékek (pl. 3',4',5'-tribrómacetofenon) képződése nélkül eredményezi a kívánt terméket. Az eredményeket az alábbiakban foglaltam össze (15. ábra; 1. táblázat).

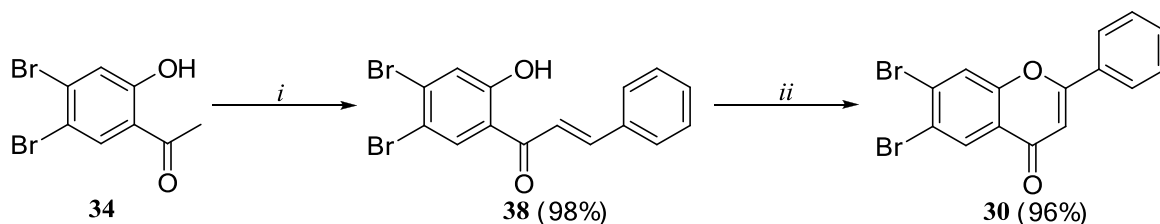


15. ábra: A 4'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (**37**) brómozása: (i) **37** (1.00 ekv.), Br₂ (1.06 ekv.), vízmentes ZnCl₂ (2.20 ekv.), CS₂, 0°C-rt, 2 nap.

Sorszám	Br ₂ (ekv.)	Oldó-szer	Lewis-sav (ekv.)	Hőmérséklet	Hozam (%)
1	1.10	DKE	AlCl ₃ (3.0)	r.t.	16
2	1.00	DKE	AlCl ₃ (3.0)	r.t.	13
3	1.10	ben-zol	BF ₃ .Et ₂ O (1.1)	0°C→r.t.	18
4	1.10	ben-zol	ZnCl ₂ (1.1)	0°C→r.t.	12
5	1.10	CS ₂	BF ₃ .Et ₂ O (1.1)	0°C→r.t.	3
6	1.10	CS ₂	ZnCl ₂ (1.1)	0°C→r.t.	32
7	1.29	CS ₂	ZnCl ₂ (1.1)	0°C→r.t.	24
8	1.06	CS ₂	ZnCl ₂ (2.2)	0°C→r.t.	46-48
9	1.10+2*0.15 ekv. HBr	CS ₂	ZnCl ₂ (2.2)	0°C→r.t.	47
10	1.10+0.50	CS ₂	ZnCl ₂ (2.2)	0°C→r.t.	50

1. táblázat: A 4'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (**37**) brómozásának optimalása.

Az optimalizálás során úgy találtam, hogy a reakció kivitelezésére, 1.06 ekvivalens bróm alkalmazása mellett a legalkalmasabb oldószer a szén-diszulfid és 2.2 ekvivalens cink-klorid, mint Lewis-sav katalizátor (1. táblázat, 8. sor).



16. ábra: 6,7-dibrómflavon (30) előállítása 4',5'-dibróm-2'-hidroxiacetofenonból (34): (i) 34 (1.00 ekv.), C₆H₅CHO (1.1 ekv.), 50% NaOH/H₂O (4.00 ekv.), EtOH, rt, 36 óra; (ii) 38 (1.00 ekv.), I₂ (6 mol%), DMSO, Δ, 15 perc.

A kapott 4',5'-dibróm-2'-hidroxiacetofenonból (34), kutatócsoportunkban már korábban sikeresen alkalmazott metodika szerint állítottam elő a végterméket (16. ábra). Az acetofenont (34) benzaldehiddel reagáltatva, Claisen-Schmidt kondenzáció során 4',5'-dibróm-2'-hidroxikalkont (38) kaptam, melynek dimetilszulfoxidban, katalitikus mennyiségű jód jelenlétében végzett oxidatív gyűrűzárásával kiváló hozammal kaptam a 6,7-dibrómflavont (30).

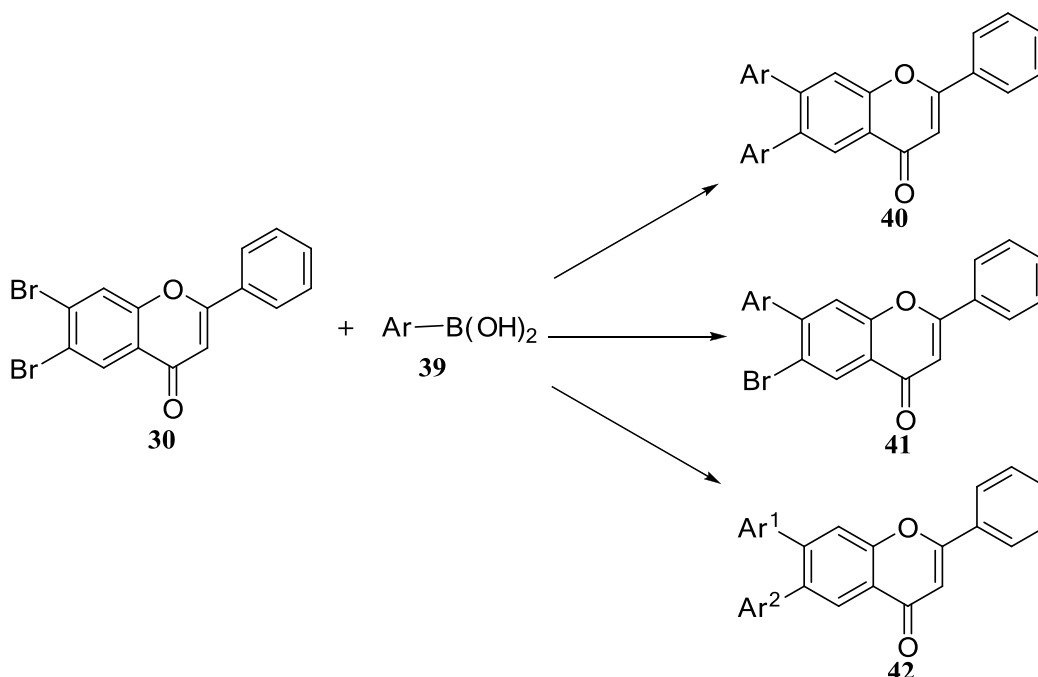
2.2. A 6,7-dibrómflavon (30) Suzuki-reakciói

2.2.1 Célkitűzések

Amint arra már korábban utaltam, a flavon alapváz 7-es helyzete elektronhiányosabb, mint a 6-os, így a 6,7-dibrómflavon (9) esetében lehetőség nyílik regioszelektív keresztkapcsolási reakciók elvégzésére. Munkám során tehát a következő célokat tűztük ki:

- 6-os és 7-es helyzetben ugyanazon csoporttal szubsztituált **40** (bisz-) termékek előállítása.
- Szelektíven, 7-es helyzetben szubsztituált **41** termékek előállítása.
- 6-os és 7-es helyzetben különböző csoportokkal szubsztituált **42** termékek előállítása.

A felvázolt vegyület típusokat a 13. ábrán ábrán szemléltetem.



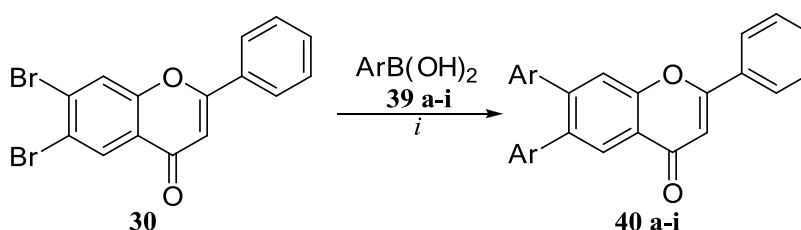
17. ábra: Suzuki-reakciók lehetőségei 6,7-dibrómflovon (**30**) szubsztráton.

A kapcsolások során Suzuki-reagensként használt vegyületek fenilboronsav (**39a**), illetve különbözően szubsztituált **39 b-n** fenilboronsav származékok voltak.

A reakciókörülményeket a 7-es helyzetben kapcsolt (**12**), monoszubsztituált termékek képződésére optimaltam. Az optimalás során azt vizsgáltam, hogy különböző mennyiségű és minőségű katalizátorok, különböző oldószerek illetve bázisok hogyan befolyásolják a kiindulási anyag (**9**) konverzióját és a mono- illetve diszubsztituált termékek arányt. Az utóbbi két szempontot vékonyrétegekromatográfiásan vizsgáltam. Az optimalási reakciók megkezdését bisz-termékek (**40 a-i**) előállításával kezdtem, így esetenként vékonyrétegekromatográfiásan is tudtam követni a bisz-termékek megjelenését, a termékarány alakulását a reakciók során.

2.2.2 Bisz-termékek előállítása

A 6-os és 7-es helyzetekben ugyanazon aromás csoporttal kapcsolt **40** termékek szintézisét a 18. ábrán és a 2. táblázatban foglaltam össze, ilyen módon kilenc vegyületet (**40 a-i**) állítottam elő.



18. ábra: 40 a-i Bisz-termékek szintézise; reakciókörülmények: (i) **30** (1.0 ekv.), **39 a-i** (2.3 ekv.), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), Cs₂CO₃ (2M vizes oldatban) (3.0 ekv.), 1,4-dioxán-metanol (5:1), 100°C, argon atmoszféra, 2-6 óra.

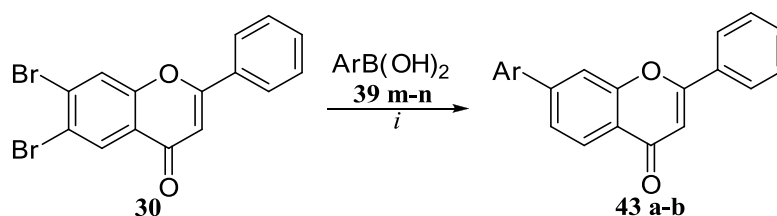
39,40	Ar	Reakció idő (h)	Hozam (%)
a	C ₆ H ₅	6	67
b	3-(MeO)C ₆ H ₄	2,5	75
c	4-(MeO)C ₆ H ₄	4	70
d	3-FC ₆ H ₄	2,5	56
e	4-FC ₆ H ₄	3,5	59
f	3-ClC ₆ H ₄	2,5	66
g	4-ClC ₆ H ₄	2,5	90
h	3-(CF ₃)C ₆ H ₄	5,5	72
i	4-(CF ₃)C ₆ H ₄	2	76

2. táblázat: A **40 a-i** vegyületek szintézise.

A reakciókat minden esetben a kiindulási anyag teljes konverziójával végeztem. A 2. táblázat adataiból kitűnik, hogy a fenilboronsavval történő kapcsoláshoz képest 3-as helyzetben elektronküldő (OMe) csoporttal szubsztituált fenilboronsav a reakcióidő csökkenését okozza, míg a 4-es helyzetben elektronküldő csoporttal szubsztituált fenilboronsav esetében a reakcióidő nő. Elektronszívó csoportok (pl. F) esetén ez a tendencia nem érvényes. Megfigyelhető, hogy a reakcióidő egy esetben, a 3-fluorfenilboronsav esetén csökken a 4-fluorfenilboronsavval végzett kapcsoláshoz képest, míg a 3- illetve 4-klórfenilboronsavval végzett kapcsolások reakcióideje megegyezik, míg a 3-(trifluormetilfenil)boronsavval történő kapcsolat reakcióideje a 4-(trifluormetilfenil)boronsavval történt kapcsoláshoz képest jelentősen megnőtt.

2.2.3 Dehalogénezett termékek képződése

A bisz-termékek szintézise során két esetben azt tapasztaltam, hogy főtermékként nem a várt vegyület, hanem a 7-es helyzetben kapcsolt, 6-os helyzetben dehalogénezett termék (**43 a-b**) képződött. Ez a 2,6-dimetilfenil- és a 2,4,6-trimetilfenilboronsavak használatánál történt meg (19. ábra).



19. ábra: **43 a-b** 6-os helyzetben dehalogénezett, 7-es helyzetben kapcsolt termékek képződése; reakció körülmények: (i) **30** (1.0 ekv.), **39 m-n** (2.3 ekv.), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), Cs₂CO₃ (2M vizes oldatban) (3.0 ekv.), 1,4-dioxán-metanol (5:1), 100°C, argon atmoszféra, 16 óra.

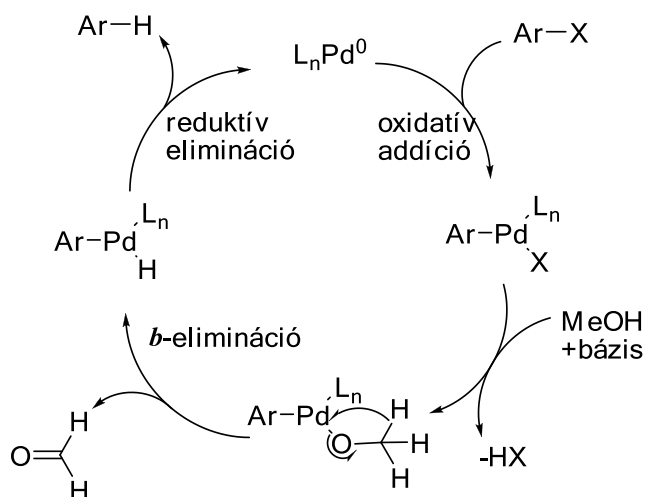
A Suzuki-reakciónál akkor figyelhető meg a dehalogéneződés, mint mellékreakció, ha oldószerként valamilyen alkoholt alkalmazunk [33, 36, 37]. Ebben az esetben az alkohol az alkalmazott oldószerkeletben található metanol volt. Az, hogy a dehalogénezett termék főtermékként jelent meg ezen kívül még azzal magyarázható, hogy a másik aromás csoport kapcsolása szterikusan gátolt volt a fenilboronsav orto-pozíciójában jelenlevő szubsztituensek miatt.

Ezen két termék képződésénél a bisz-termékek szintéziséhez képest, az egyetlen változtatás a hosszabb reakcióidő volt, melynek oka, hogy a reakciók nyomon követésekor rövidebb reakcióidőnél még jelentős volt az át nem alakult kiindulási anyag mennyisége. Ez ismét a szterikus gátlás szerepét bizonyítja.

Az említett termékekre vonatkozó hozamokat a 3. táblázatban, a dehalogéneződés magyarázatára szolgáló módosított katalitikus ciklust a 20. ábrán tüntettem fel.

39	43	Ar	Hozam (%)
m	a	2,4-(Me) ₂ C ₆ H ₃	40
n	b	2,4,6-(Me) ₃ C ₆ H ₂	43

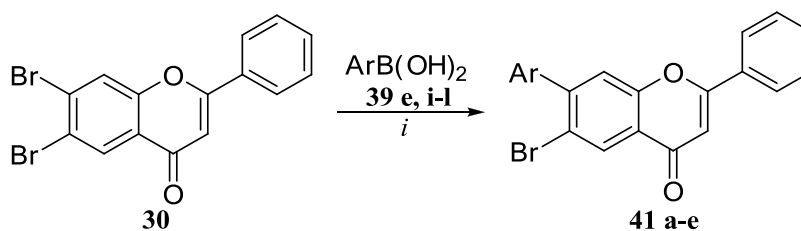
3. táblázat: A **14 a-b** vegyületek szintézise.



20. ábra: Dehalogeneződés a Suzuki-reakció katalitikus ciklusában.

2.2.4 7-es helyzetben kapcsolt termékek (41) előállítása

A következőkben, a 7-es helyzetben, regioszelektíven kapcsolt monoszármazékok előállítására vonatkozó eredményeimet foglaltam össze.



21. ábra: 41 a-e 7-es helyzetben kapcsolt termékek szintézise. Reakciókörülmények: (i) 30 (1.0 ekv.), 39 e, i-l (1.0 ekv.), Pd(PPh₃)₄ (4 mol%), Cs₂CO₃ (2M vizes oldatban) (3.0 ekv.), 1,4-dioxán-metanol (5:1), 70/75°C, inert atmoszféra, 4-9 óra.

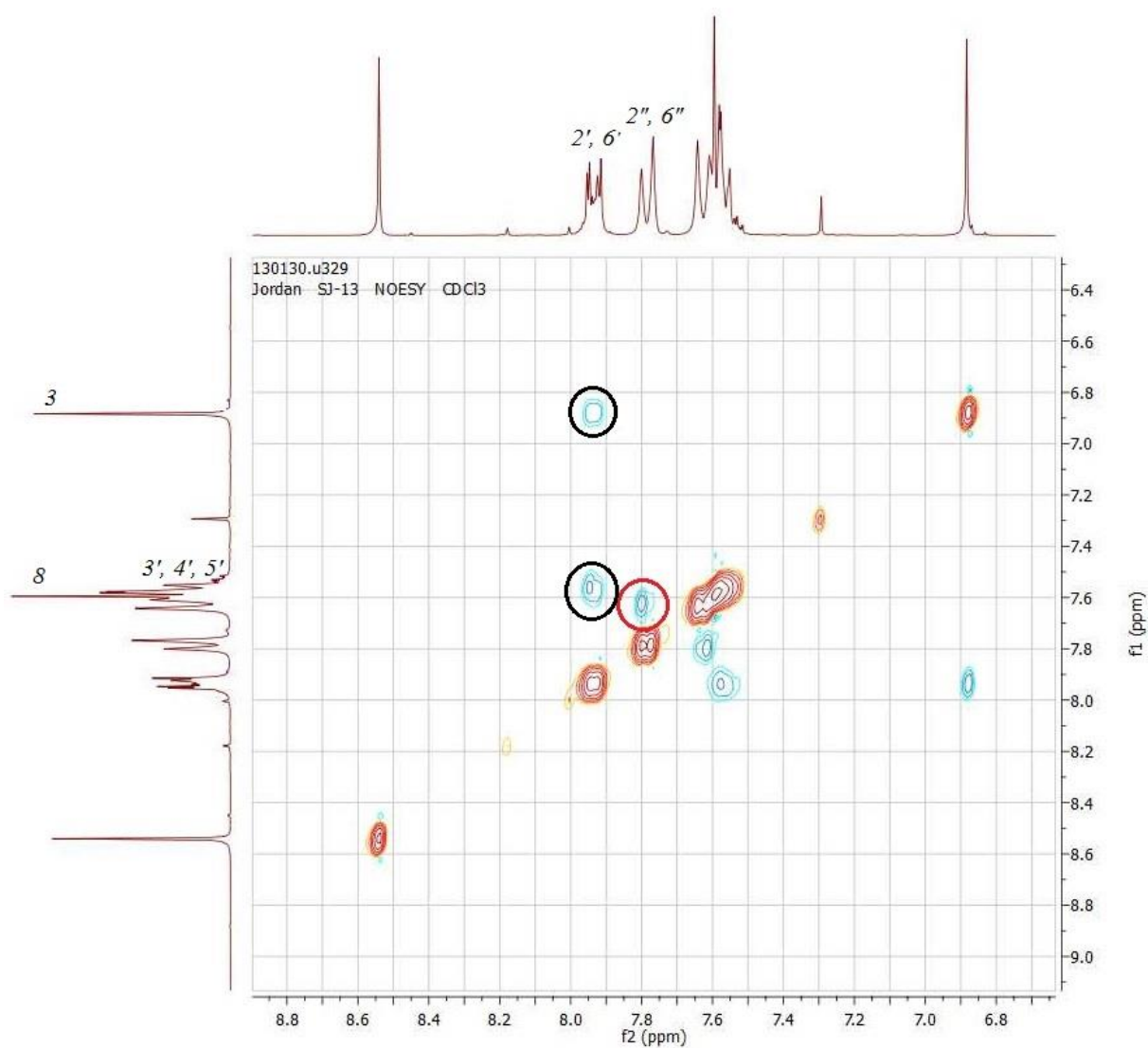
39	41	Ar	Hőmérséklet (°C)	Reakció idő (h)	Hozam (%)
e	a	4-FC ₆ H ₄	70	4	53
i	b	4-(CF ₃)C ₆ H ₄	70	9	38
j	c	4-MeC ₆ H ₄	70	4,5	57
k	d	4-tBuC ₆ H ₄	70	6	49
l	e	4-PhC ₆ H ₄	75	4,5	59

4. táblázat: **41 a-e** vegyületek szintézise.

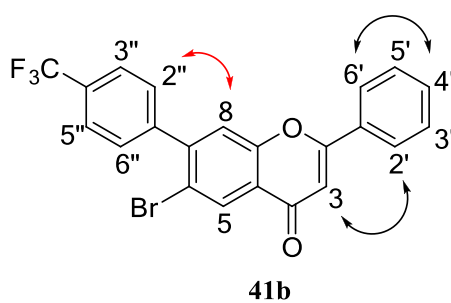
Az optimalizációs reakciók során azt tapasztaltam, hogy a monoszubsztituált (**41**) származékok előállítására a legalkalmasabb katalizátor a tetrakis(trifenilfoszfín)palládium(0) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$], míg oldószerként az 1,4-dioxán:metanol (5:1) elegy a legjobb, 2M-os cézium-karbonát oldat, mint bázis használata mellett. A különböző típusú termékek előállításánál ezeket a körülményeket módosítottam a termék típusának megfelelően.

A diszubsztituált termékek (**40**) előállításának körülményeihez képest változtattam az alkalmazott boronsav, a katalizátor mennyisége, a bázis mennyisége változatlan volt. A reakció hőmérsékletét is csökkentettem, hogy a diszubsztituált származék (**40**) képződését elkerüljem. A reakciókat akkor állítottam le, amikor a kiindulási anyag (**30**) konverziója már teljes vagy közel teljes volt. Bisz-termékek és egyéb melléktermékek kis mennyiségben mindegyik reakcióban keletkeztek, vékonyrétegkromatográfiásan detektálhatók voltak, de nem jelentek meg izolálható mennyiségben.

A 7-es helyzetben szelektíven kapcsolt termékek szerkezetét kétdimenziós NMR méréssel támasztottuk alá. A következő ábrákon (22-23. ábra) egy ilyen példát szemléltetnek. Számunkra leginformatívabbak a NOESY mérések voltak, mely téren át ható ^1H - ^1H csatolásoknál mutat keresztcsúcsot. Így egy NOESY spektrumból esetünkben egyértelműen eldönthető, hogy az aromás csoport hová lépett be a kapcsolás során. A 23. ábrán a **41b** vegyület példáján szemléltetem, mely hidrogénektől vártuk, hogy keresztcsúcsot adnak NOESY mérés során. Számunkra legfontosabb az alapváz 8-as hidrogénje és a kapcsolt aromás csoport 2'', 6''-hidrogénjei által adott keresztcsúcs, amely egyértelműen igazolja, hogy a kapcsolás 7-es helyzetbe történt. Az említett keresztcsúcsot a 22-23. ábrákon piros színnel kiemelve jelöltem. Ezen kívül megemlíteném, hogy az alapváz 3-as hidrogénje a flavon fenilcsoportjának 2', 6'-hidrogénjeivel, míg a 2', 6'-hidrogének a 3', 4', 5'-hidrogénekkal adnak keresztcsúcsot, melyeket a 22-23. ábrákon fekete színnel jelöltem.



22. ábra: A **41b** vegyület NOESY spektruma.



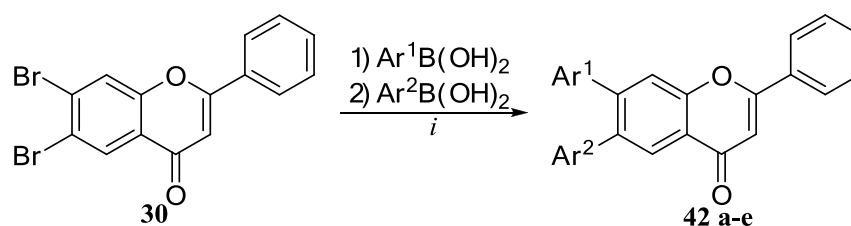
23. ábra: A **41b** vegyület egymással téren át csatoló, NOESY spektrumban keresztcsúcsot adó hidrogénjei.

Megpróbáltam monoszubsztituált termékeket előállítani különböző, elektronszívó csoportokkal rendelkező alkiloxifenilboronsavakkal (3-metoxifenil-, 4-metoxifenil-, 4-etoxifenil-, 4-izopropoxifenilboronsav), de ezekben az esetekben egyszer sem sikerült elérni a kiindulási dibrómszármazék teljes konverzióját, komplex reakcióelegyek képződtek. Ez ismét

alátámasztja, hogy a reagens elektronikus hatást kifejtő szubsztituensek fontosak a reakció lefutásában.

2.2.5 6-os és 7-es helyzetben különböző csoportokkal szubsztituált termékek (42) előállítása

Ezen vegyülettípus tagjait a közbűlő kapcsolt termékek izolálása nélkül, ún. „one pot”, („egy üst”) módszerrel állítottam elő és csak a második kapcsolás lejátszódása után izoláltam a keletkezett főterméket. A kapott eredményeket az alábbiakban (24. ábra; 5. táblázat) foglaltam össze.



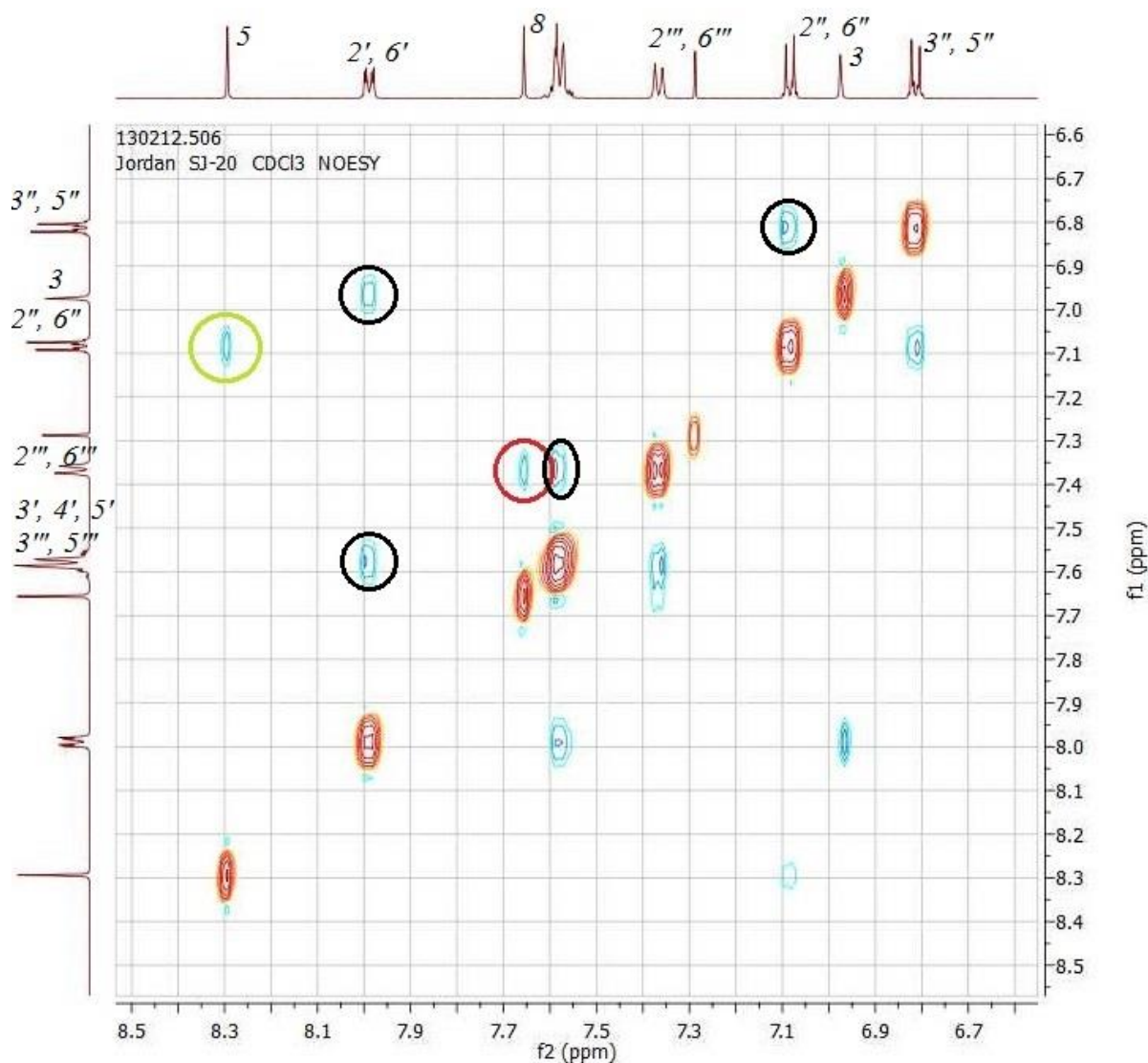
24. ábra: A **42 a-e** vegyületek szintézise. Reakciókörülmények: (i) (1) **30** (1.0 ekv.), $\text{Ar}^1\text{B}(\text{OH})_2$ (1.0 ekv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 mol%), Cs_2CO_3 (2M vizes oldatban) (3.0 ekv.), 1,4-dioxán-metanol (5:1), 75°C, 5/7,5 óra; (2) $\text{Ar}^2\text{B}(\text{OH})_2$ (1.3 ekv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mol%), 100°C, 2-2,5 óra, inert atmoszféra.

39	42	Ar^1	Reakció idő 1 (h)	Ar^2	Reakció idő 2 (h)	Hozam (%)
i, b	a	4-(CF_3) C_6H_4	7,5	3-(MeO) C_6H_4	2,5	53
i, c	b	4-(CF_3) C_6H_4	7,5	4-(MeO) C_6H_4	2	35
l, c	c	4-Ph C_6H_4	5	4-(MeO) C_6H_4	2,5	57
l, e	d	4-Ph C_6H_4	5	4-FC C_6H_4	2,5	62
l, i	e	4-Ph C_6H_4	5	4-(CF_3) C_6H_4	2	39

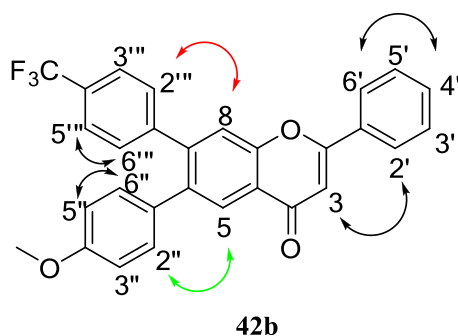
5. táblázat: **42 a-e** vegyületek szintézise.

Megjegyezném, hogy a **42** termékek előállításának módszerét a mono- illetve diszubsztituált termékek előállítási körülményeinek kombinációjával dolgoztam ki. Ennek legszemléletesebb példái, hogy az alkalmazott katalizátort két részletben, 4 és 6 mol%-os adagban juttattam a reakcióelegybe, illetve, hogy az első kapcsolást alacsonyabb hőmérsékleten, míg a másodikat - a diszubsztituált termékek előállítására alkalmazott - 100°C-on végeztem.

Az izolált termékek szerkezetét ebben az esetben is kétdimenziós NMR méréssel igazoltam. A leginformatívabb ebben az esetben is a NOESY mérés volt. A 25-26. ábrán a **42b** vegyület keresztcsúcsot adó hidrogénjeit jelöltem meg, a vegyület szerkezetén (26. ábra) és NOESY spektrumán (25. ábra). Piros színnel jelöltem a flavon alapváz 8-as és az először kapcsolt aromás csoport 2'', 6''-hidrogénjei által adott keresztcsúcsot, zölddel pedig az alapváz 5-ös hidrogénje és a másodjára kapcsolt aromás csoport 2'', 6''-hidrogénjei által adott keresztcsúcsot jelöltem. Ezeken kívül NOESY spektrumban keresztcsúcsot adnak még az alapváz 3-as és a flavon fenilcsoportjának 2', 6'-hidrogénjei; a 2', 6'-hidrogének a 3', 4', 5'-hidrogénekkel és a kapcsolt aromás csoportok 2'', 6''- ill. 2''', 6'''-hidrogénjei a 3'', 5''- ill. 3''', 5'''-hidrogénekkel. Ezeket a keresztcsúcsokat nem emeltem ki külön, a 25-26. ábrán feketével jelöltem.



25. ábra: A **13b** vegyület NOESY spektruma



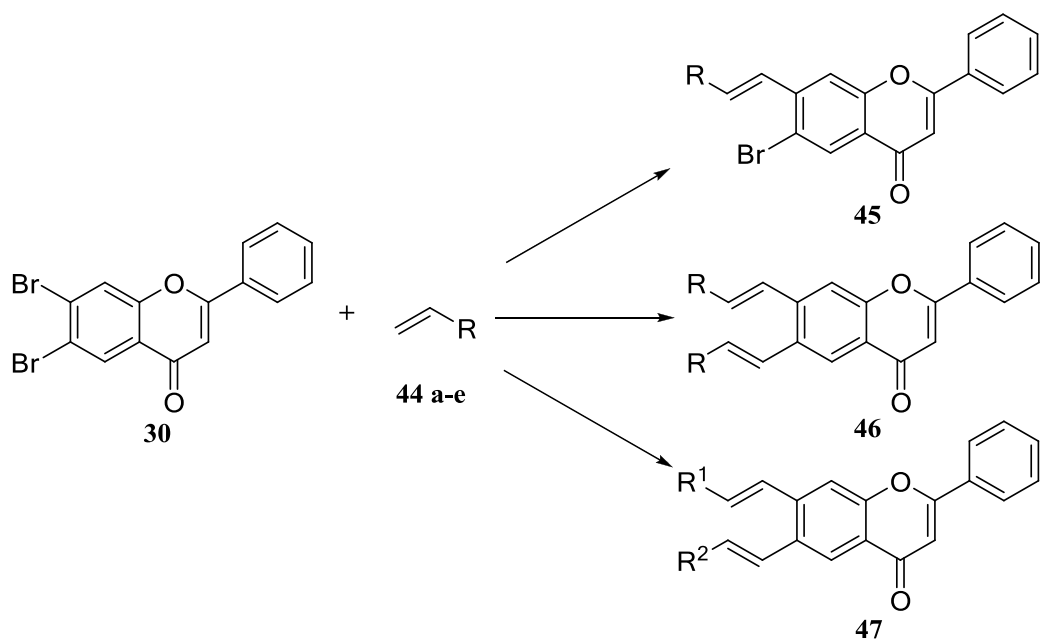
26. ábra: NOESY spektrumban keresztcsúcsot adó hidrogének a **42b** vegyület esetén.

2.3 A 6,7-dibrómflavon (**30**) Heck-reakciói

2.3.1 Célkitűzések

Mivel a 6,7-dibrómflavon (**30**) a 7-es helyzettel szemben elhelyezkedő karbonil csoport miatt alkalmas arra, hogy regioszelektív keresztkapcsolásokat végezzünk rajta, így munkám során célul tűztem ki, hogy Heck-reakcióval a következő három vegyülettípust állítsam elő (27. ábra):

- 7-es helyzetben regioszelektíven kapcsolt, **45** monoalkenil-származékok
- 6-os és 7-es helyzetben ugyanazon alkénnel kapcsolt, **46** dialkenil-származékok
- 6-os és 7-es helyzetben különböző alkénekkal kapcsolt **47** származékok.



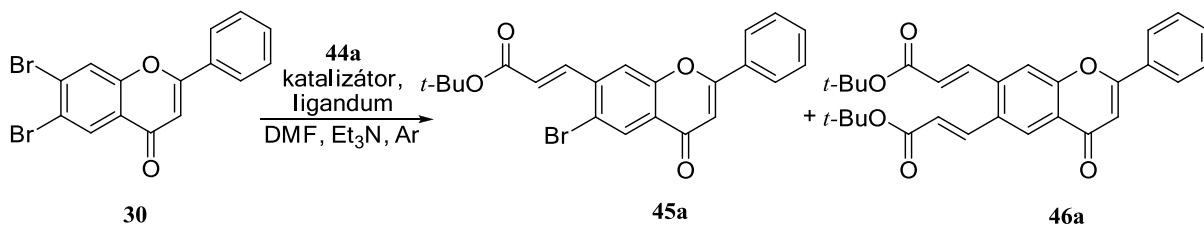
27. ábra: A 6,7-dibrómflavon (**30**) Heck-reakciói.

6,7-dibrómflavon (**30**) Heck-reakcióival eddig 7-es helyzetben alkenilezett, illetve 6,7-dialkenilezett termékeket sikerült előállítani. Eredményeimet a következőkben foglaltam össze.

2.3.2 7-es helyzetben alkenilezett termékek (**45**) előállítása

Ezen vegyülettípus előállításánál a 6,7-dibrómflavon (**30**) azon tulajdonságát használtam ki, hogy a para-helyzetű karbonil-csoport miatt a 7-es helyzet elektronhiányosabb, elektrofilebb, mint a 6-os helyzet. Így lehetőség nyílik arra, hogy a 7-es helyzetben regioszelektíven végezzek Heck-reakciókat.

A tárgyalt reakciók optimálása jelenleg is folyamatban van. Ez azért szükséges, mert a szubsztituált alkének és származékaik esetén kisebb stabilitásuk miatt növekvő mennyiségben képződnek melléktermékek. Az optimálási reakciók során alkénként *tert*-butilakrilátot (**44a**), oldószerként DMF-et, míg bázisként trietil-amint használtam (27. ábra). Az optimálási reakciók során törekedtem arra, hogy a kiindulási anyag (**30**) jó konverziója mellett a termékarány a 7-es helyzetben kapcsolt termék (**45a**) javára tolódjon el. A reakcióelegyeket oszlopkromatográfiásan tisztítottam, a kapott egységes frakciók bepárlásával nyert anyagokat hexánnal dörzsöltem el. A 6. táblázatban feltüntetett értékek a termékek hexános tisztítás utáni mennyiségére vonatkoznak.



28. ábra: 6,7-Dibrómflavon (**30**) Heck-reakciója *tert*-butilakriláttal (**44a**): **30** (1.0 ekv.), **44a** (3.4 ekv.), Et₃N (3 ekv.), DMF, argon atmoszféra.

T (°C)	t (óra)	Pd-forrás/katalizátor	Ligandum	Konv. (%)	Hozam (%)	
					45a	46a
90	24	6% Pd(OAc) ₂	10% PPh ₃	65	14	0
100	24	6% Pd(OAc) ₂	10% PPh ₃	87	32	3
110	17	6% Pd(OAc) ₂	10% PPh ₃	89	29	5
90	24	6% Pd(OAc) ₂	10% XantPhos	0	0	0

6. táblázat: 6,7-dibrómflavon (**30**) és *tert*-butilakrilát (**44a**) Heck-reakcióinak optimálása.

T (°C)	t (óra)	Pd-forrás/katalizátor	Ligandum	Konv. (%)	Hozam (%)	
					45a	46a
90	24	6% Pd(OAc) ₂	10% XantPhos	0	0	0
100	24	6% Pd(OAc) ₂	10% (±)-BINAP	0	0	0
100	24	6% Pd(dppf)Cl ₂ .DCM		100	0	56
100	24	6% Pd(OAc) ₂	10% PCy ₃	93	30	21
100	24	6% Pd(OAc) ₂	10% SPhos	99	28	23
100	24	6% Pd(OAc) ₂	10% XPhos	100	0	59
100	24	6% Pd(OAc) ₂	10% DavePhos	100	0	49
100	24	6% Pd(OAc) ₂	10% tBuXPhos	99	27	27
100	24	6% Pd(OAc) ₂	10% JohnPhos	100	0	57
100	24	6% Pd(OAc) ₂	10% CyJohnPhos	100	0	47
100	24	6% Pd(OAc) ₂	10% PBu ₃	94	34	21
100	24	6% Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂		87	33	5
r.t.	168	6% Pd(dppf)Cl ₂ .DCM		0	0	0

6. táblázat folytatása.

Az optimalizációs reakciók eredményeinek összefoglalásából több következtetés is levonható:

- Egy kivétellel minden esetben keletkezik a megfelelő dialkenilezett-termék (**46a**) is, de ennek mennyisége nagyban függ az alkalmazott körülménytől.
- Egyes bidentát ligandumokkal (BINAP, XantPhos) a reakció meglepő módon egyáltalán nem játszódik le.
- Elektronban gazdag foszfin ligandumok alkalmazása mellett a termékarány romlik, mivel nagy mennyiségű dialkenilezett-termék képződik.
- Bizonyos, bifenil-egységet tartalmazó, elektronban gazdag ligandumok már viszonylag enyhe körülmények közt is képesek a kiindulási anyag teljes konverzióját és a megfelelő bisz-termék képződését előidézni.

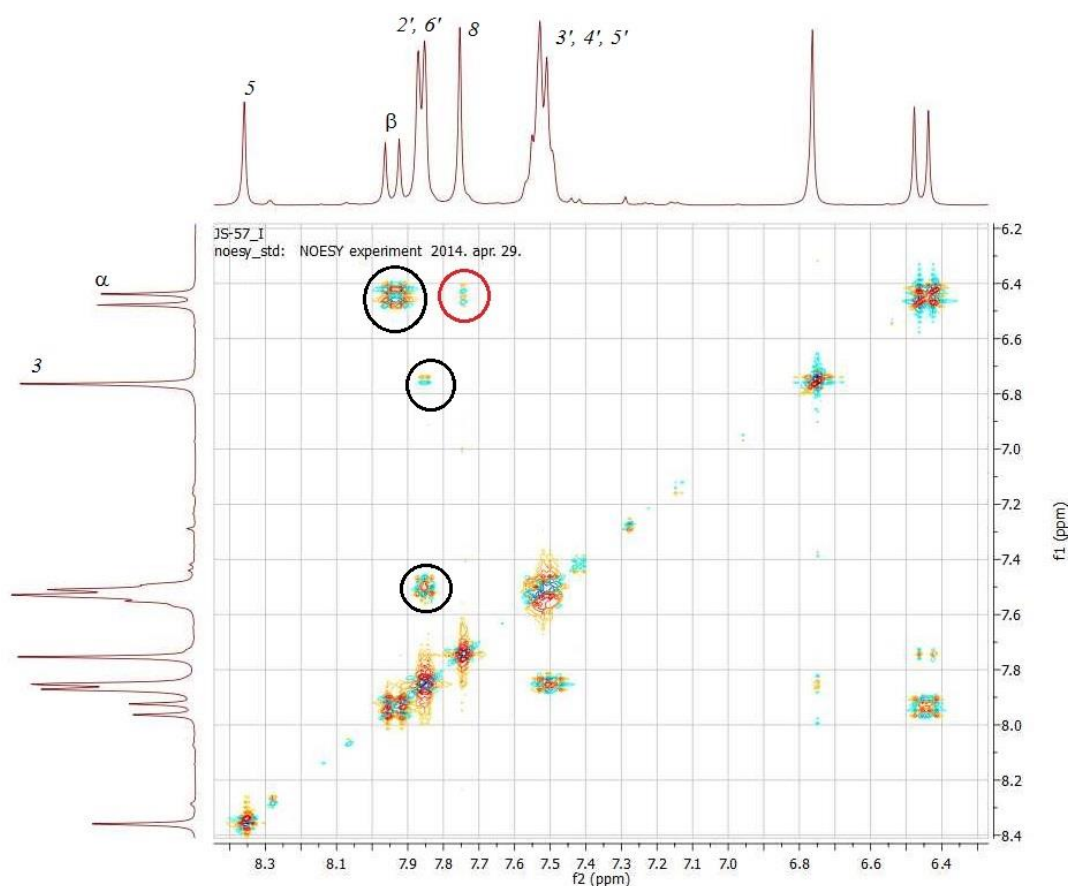
Az eddigi eredményekből kitűnik, hogy a 6,7-dibrómflavon (**30**) regioselektív Heck-reakciói megvalósíthatók, de a reakciókörülmények további optimalizálása szükséges. Ennek oka, hogy a Heck-reakció bonyolultabb, érzékenyebb reakciótípus, mint más keresztkapcsolások, a

reakció lefutására, a termékek arányára, melléktermékek megjelenésére hatással lehet az alkalmazott körülmény minden részlete.

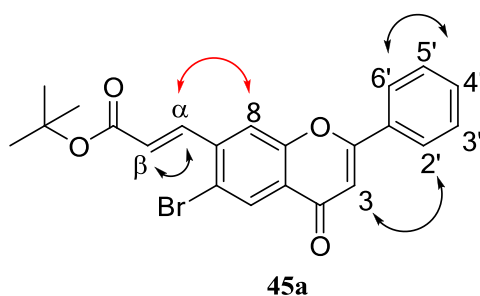
Munkám során a **45**, 7-es helyzetben monoalkenilezett termékek előállításával kapcsolatban a további célkitűzések fogalmazódtak meg:

- Az optimálási reakciók folytatása és használható, általános reakciókörülmény kifejlesztése más alkénnel történő kapcsolásra
- A 7-es helyzetben kapcsolt termékek diverzitásának növelése, különböző alkénnel végzett kapcsolásokkal.

Az, hogy az általunk kívánt, tehát 7-es helyzetben szelektíven kapcsolt termék keletkezik a reakciókban egyértelműen megállapítható a **45a** vegyület NOESY spektrumából, amiben megfigyelhető a kapcsolt alkenil-csoport α -hidrogénje és a flavon alapváz 8-as hidrogénje keresztcsúcsot ad (29-30. ábra). Ezen kívül megfigyelhető a flavon alapváz 3-as hidrogénjének és a flavon fenilcsoportjának 2', 6'-hidrogénjeinek keresztcsúcsa, továbbá a 2', 6'-hidrogének és a 3', 4', 5'-hidrogének által, illetve a kapcsolt alkenil-csoport α - és β -hidrogénjei által adott keresztcsúcs is.



29. ábra: A **45 a** vegyület NOESY spektruma.



29. ábra: A **45a** vegyület NOESY spektrumában keresztcsúcsot adó hidrogének.

2.3.3 6,7-dialkenilezett termékek (**46**) előállítása

2.3.3.1 *tert*-Butilakriláttal kapcsolt **46a** dialkenil termék előállítása

A 6,7-dibromflavon (**30**) Heck-reakcióinak optimalást megcélzó munkám során többször is előállítottam a vegyületet. A **46a** dialkenil-származék számos esetben megjelent a **45a** mono-termék mellett vagy helyett (6. táblázat), azonban bizonyos körülmények között jó hozammal és kizárólagos termékként is előállítható volt.

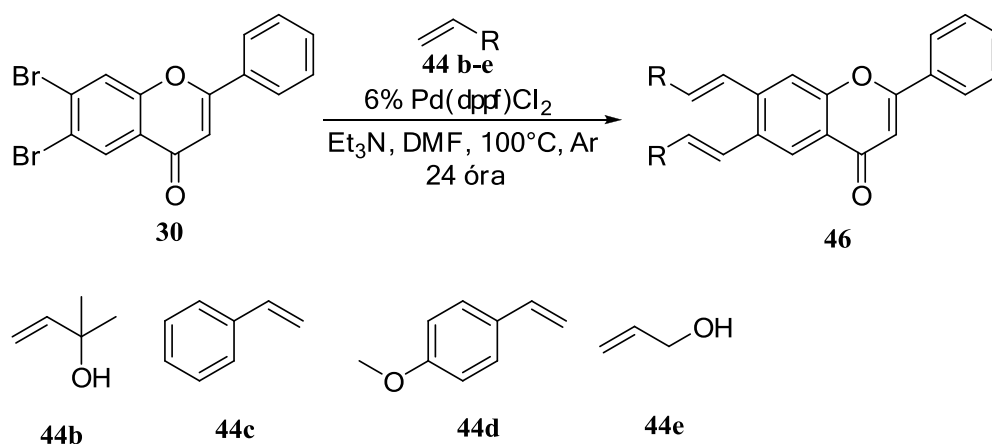
Hőmérséklet (°C)	Reakció-idő (óra)	44a (ekv.)	Pd-forrás/katalizátor	Ligandum	Hozam(%)
140	17	10	6% Pd(OAc) ₂	12% PPh ₃	38
100	24	3.4	6% Pd(dppf)Cl ₂ .DCM		56
100	24	3.4	6% Pd(OAc) ₂	10% XPhos	59
100	24	3.4	6% Pd(OAc) ₂	10% DavePhos	49
100	24	3.4	6% Pd(OAc) ₂	10% JohnPhos	57
100	24	3.4	6% Pd(OAc) ₂	10% CyJohnPhos	47

7. táblázat: A **17** termék előállítása különböző körülmények között.

A 7. táblázat adataiból jól látható, hogy egyes, elektronban gazdag foszfin ligandumokkal már viszonylag enyhe körülmények közt, aránylag kis alkénfelesleg alkalmazása mellett is jó hozammal képződik a **46a** termék.

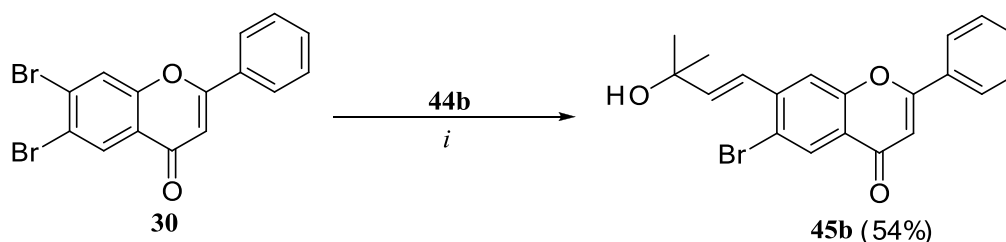
2.3.3.2 További dialkenilezett termékek előállítása

Felhasználva a **46a** vegyület előállítására vonatkozó tapasztalataimat, kísérletet tettem további dialkenilezett termékek előállítására is. A reakciók során [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpaládium(II)-diklórmetán addukt komplexet alkalmaztam katalizátorként. A kapott eredményeket a 31. ábrán következőkben foglaltam össze.



31. ábra: 6,7-dialkenil termékek (**46**) előállítása: **30** (1.0 ekv.), **44 b-e** (3.4 ekv.), Pd(dppf)Cl₂.DCM (6 mol%), Et₃N (3.0 ekv.), DMF, 100°C, 24 óra, argon atmoszféra.

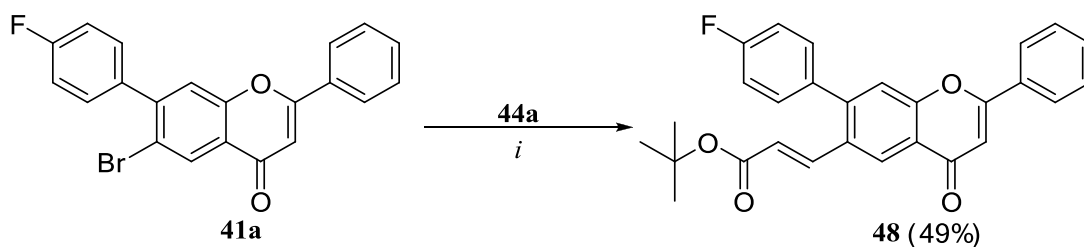
A kapcsolások a kapcsoló partnerként alkalmazott alkéntől függően változó eredményeket hoztak. Kísérleteim során 2-metilbut-3-én-2-olt (**44b**), sztirolt (**44c**), 4-metoxisztírolt (**44d**) és allilalkoholt (**44e**) alkalmaztam alkénként (31. ábra), de azt tapasztaltam, hogy jól izolálható termék (**45b**) csak a 2-metilbut-3-én-2-ollal (**44b**) történt kapcsolásban képződött de a várt dialkenil-származék helyett a **45b** mono-származék keletkezett jó hozammal (32. ábra). A többi esetben kromatográfiásan nehezen elválasztható, komplex termékelegyek képződtek.



32. ábra: 6,7-dibrómflovon (**30**) Heck-reakciója a **44b** alkénnel: (i): **30** (1.0 ekv.), **44b** (3.4 ekv.), Pd(dppf)Cl₂.DCM (6 mol%), Et₃N (3.0 ekv.), DMF, 100°C, 24 óra, argon atmoszféra.

2.3.4 Heck- Suzuki hibrid termékek előállítása

Munkám során kísérletet tettem arra, hogy 7-es helyzetben, Suzuki-reakcióval szelektíven arilezett termékeket 6-os helyzetben, Heck-reakció során alkénnel kapcsoljak. Eddig egy esetben, *tert*-butilakriláttal (**44a**) kapcsolva sikerült közepes hozammal a kívánt terméket (**48**) előállítani (33. ábra).



33. ábra: A **48** vegyület előállítása: (i): **41a** (1.0 ekv.), **44a** (3.5 ekv.), Pd(OAc)₂ (6 mol%), PPh₃ (11 mol%), Et₃N (3.0 ekv.), DMF, 140°C, N₂-atmoszféra, 7 óra.

3. Összefoglalás

Kutatómunkám célja a 6,7-dibrómflavon előállítása és Suzuki-, illetve Heck-reakcióinak tanulmányozása volt. Munkám során egyszerű, jó hozamú szintézist dolgoztam ki a 6,7-dibrómflavon előállítására. Kutatásom során vizsgáltam a 6,7-dibrómflavon keresztkapcsolási reakcióit is, melyeket korábban ezen a szubsztráton még nem vizsgáltak és így huszont új, kapcsolt terméket állítottam elő. Az elért eredményekkel egyértelmű igazolást nyert a flavon 7-es helyzetének kiemelt reaktivitása a 6-os helyzettel szemben.

A 6,7-dibrómflavon Suzuki-reakciói esetében kidolgoztam egy módszert, mellyel közepes-jó hozammal szintetizálhatók, regioszelektíven 7-es helyzetben kapcsolt egyetlen aril egységet tartalmazó termékek. Különböző arilboronsavakkal kapcsolva számos, bisz-terméket állítottam elő és kidolgoztam egy módszert, mellyel „egy üst”-módszerrel, közepes-jó hozammal állíthatók elő 6-os és 7-es helyzetben különböző aromás csoportokkal szubsztituált termékek.

A 6,7-dibrómflavon Heck-reakcióinak tanulmányozása során megkezdtem a regioszelektív, 7-es helyzetre történő kapcsolások és a bisz-termékek előállítására szolgáló körülmények optimálását és három új vegyületet is előállítottam a 6,7-dibrómflavon Heck-reakcióival. Kimutattam, hogy Suzuki- és Heck-reakció egymás utáni alkalmazásával 7-es helyzetben arilezett, 6-os helyzetben alkenilezett termék állítható elő.

4. Kísérleti rész

A termékeket szerkezetét ^1H -NMR és ^{13}C -NMR mérésekkel támasztottuk alá. A mérések Bruker Avance 250 II spektrométeren 250, illetve 63 MHz-en, Bruker 360 AM Avance spektrométeren 360, illetve 90 MHz-en, Bruker Avance 300 III spektrométeren, 300, illetve 75 MHz-en, Bruker DRX 400 spektrométeren 400, illetve 100 MHz-en, Bruker Avance 500 spektrométeren 500, illetve 125 MHz-en készültek. Oldószerként CDCl_3 -t használtunk, az eltérő oldószereket az adott helyen feltüntettem. Az IR spektrumok Perkin-Elmer 16PC FT-IR és Jasco FT-IR 4100A készüléken készültek KBr pasztillában, az ATR mérések Perkin Elmer FT IR 1600 készülékkel készültek, a sávok megadása hullámszámskálán cm^{-1} egységben történt. A tömegspektrumok AutoSpecEQ EI+ spektrométeren készültek. Az LC/MS méréseket Agilent 7890A/5975C készüléken, a GC/MS mérések Agilent 7890 GC gázkromatográfával és Agilent 5890 MSD detektoral, az elemanalízist Elementar Vario Microcube berendezésen végeztük. Az oszlopkromatográfiás elválasztások Silica 60 tölteten (70-230 mesh) történtek. A vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatoknál Kieselgel 60 F_{254} (0.25 mm rétegvastagság, Merck) réteget alkalmaztunk

3',4'-Dibrómacetofenon (32): 14,28 g (71.74 mmol), 4'-brómacetofenon (31) 240 cm^3 1,2-diklórétánnal készült KPG-keverővel kevertetett oldatához jeges-vizes hűtés mellett 28,6 g (214.47 mmol, 2.99 ekv.) alumínium-kloridot adtam. 10 perc eltelte után 0.6 cm^3 (11.04 mmol, 0.15 ekv.) 60%-os hidrogén-bromid oldatot adtam a reakcióelegyhez, és újabb 10 perc után 4.1 cm^3 (80.02 mmol, 1.12 ekv.) brómot csepegtettem a reakcióelegyhez, majd megszüntettem a hűtést. 1 nap után még 4.1 cm^3 (80.02 mmol, 1.12 ekv.) brómot csepegtettem a reakcióelegyhez, majd újabb 2 nap elteltével nátrium-tioszulfát oldat hozzáadásával leállítottam a reakciót. A reakcióelegyet vákuumban szűrtem, a szűrlethez 100 ml diklórétánt adtam, majd 5%-os nátrium-tioszulfát oldattal extraháltam a szerves fázist. A szerves fázist ez után telített sóoldattal extraháltam, majd MgSO_4 -on szárítottam, szűrtem és vákuumban bepároltam. A kapott nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltem, vákuumban szűrtem. Száradás utáni tömege: 7,6 g; hozam: 38%. A vegyületből karakterizált standard állt rendelkezésemre, melyel kromatográfiásan egyeztettem.

(3-Brómfenil)acetát (36): 50 g (289 mmol) 3-brómfenol (35), 187.5 cm^3 (1987 mmol, 6.88 ekv.) ecetsavanhidridet és 50 g (609.53 mmol, 2.11 ekv.) izzított nátrium-acetátot kalcium-kloridos csővel zárt hűtővel felszerelt gömblombikban 2,5 órán át forraltam. A reakcióelegyet jeges vízre öntöttem, a szerves fázist választótölcsérben elkülönítettem. Vízzel, majd telített

nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháltam. Az egyesített vizes fázist diklórmetánnal extraháltam, a szerves fázist MgSO_4 -on szárítottam, szűrtem, vákuumban bepároltam. A kapott termék tömege 50,4 g; hozam: 81%. A kapott termékből karakterizált standard állt rendelkezésemre, mellyel kromatográfiásan megegyezett.

4'-Bróm-2'-hidroxiacetofenon (37): 50 g (232.5 mmol) (3-brómfenil)acetátot (36) KPG-keverővel és kalcium-kloridos csővel felszerelt, visszafolyó hűtővel ellátott gömblombikban kevertettem, miközben részletekben 103 g (772.4 mmol, 3.32 ekv.) alumínium-kloridot adtam hozzá. A reakcióelegyet ez után 170°C -os olajfürdőbe helyeztem és 3 órán át folytattam a reakcióelegy keverését. Lehűlés után a reakcióelegyhez 10%-os sósav és tört jég keverékét öntöttem, az így kapott nyersterméket vízgőzdesztilláltam, a kapott olajos termékhez oltókristályt adtam, a kivált kristályokat szűrtem. Tömege: 19,89 g; hozam: 40%. Az adott vegyületből rendelkezésemre állt karakterizált standard, mellyel kromatográfiásan megegyezett.

4',5'-Dibróm-2'-hidroxiacetofenon (34): 15 g (69.75 mmol) 4'-bróm-2'-hidroxiacetofenont (37) 220 cm^3 szén-diszulfidban oldottam. Az oldathoz kevertetés és jegesvizes hűtés mellett 28,52 g (209.3 mmol, 2.2 ekv.) izzított cink-kloridot adtam, majd 15 perc elteltével $3,8\text{ cm}^3$ (74.17 mmol, 1.06 ekv.) brómot csepegtettem a reakcióelegyhez. 1 nap eltelté után a kipárolgott szén-diszulfidot pótoltam. A reakciót 2 nap után állítottam le 5%-os nátrium-tioszulfát oldat hozzáadásával. A szerves fázist elválasztottam, majd a vizes fázist diklórmetánnal extraháltam. Az egyesített szerves fázist MgSO_4 -on szárítottam, szűrtem, vákuumban bepároltam. A kapott nyersterméket diizopropil-éterrel mostam, majd vákuumban szűrtem. Száradás után tömege: 9,44 g; hozam: 46%. Op. $131\text{--}133,3^\circ\text{C}$. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 2.62 (s, 3H, Me), 7.32 (s, 1H, 3'-H), 7.93 (s, 1H, 6'-H), 12.13 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 26.7 (Me), 113.3 (C-5'), 120.0 (C-1'), 123.6 (C-3'), 132.9 (C-4'), 134.3 (C-6'), 161.0 (C-2'), 203.0 (C-1). MS: 293.9 [M+], 278.8 [M+-Me, 100%], 250.8 [M+-Ac], 222.8, 142.9. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3444, 3079, 3041, 3009, 1645, 1603, 1456, 1422, 1367, 1325, 1311, 1252, 1216, 967, 895, 785, 743, 635, 487. Anal. $\text{C}_8\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_2$ (293,94); számított: C, 32.69; H, 2.06; talált: C, 33.09; H, 2.03.

4',5'-Dibróm-2'-hidroxikalkon (38): 10 g (34.02 mmol) 4',5'-dibróm-2'-hidroxiacetofenon (34) 150 cm^3 etanolban készített szuszpenziójához kevertetés mellett $7,12\text{ cm}^3$ (136.04 mmol, 4.0 ekv.) 50%-os nátrium-hidroxid oldatot adtam, majd még 50 cm^3 etanolt adtam az elegyhez. A kapott oldathoz kevertetés mellett $3,8\text{ cm}^3$ (37.42 mmol, 1.1 ekv.) benzaldehidet adtam és még 30 percen át kevertettem az oldatot. A reakcióelegyet 1,5 napon át állni hagytam, majd annyi 10%-os sósavat öntöttem hozzá, míg a kémhatása pH=1 körüli lett. A kivált csapadékot

vákuumban szűrtem, vízzel semlegesre mostam és szárítottam. Tömege: 12,79 g; hozam: 98%. Op. 144,4-145,8 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.37 (s, 1H, 3'-H), 7.46-7.48 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H), 7.50-7.54 (d, 1H, β -H, J = 15.5 Hz), 7.68-7.70 (m, 2H, 2-H, 6-H), 7.95-7.99 (d, 1H, α -H, J =15.1 Hz), 8.11 (s, 1H, 6'-H), 12.75 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 113.3 (C-5'), 119.0 (C- β), 120.4 (C-1'), 123.8 (C-3'), 128.9 (C-2, C-6), 129.1 (C-3, C-5), 131.4 (C-4), 132.8 (C-4'), 133.2 (C-6'), 134.1 (C-1), 147.0 (C- α), 162.3 (C-2'), 193.1 (C=O). MS: 380.9 [M^+ , 100%], 304.9 [M^+ -Br], 277.8, 249.8, 222.9, 165.1, 131.0, 104.1, 77.0. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3444, 3061, 3023, 2924, 1639, 1567, 1454, 1360, 1329, 1191, 1033, 729. Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$ (382,05); számított: C, 47.16; H, 2.64; talált: C, 45.80; H, 2.67.

6,7-Dibrómfavon (30): 7,9 g (20.678 mmol) 4',5'-dibróm-2'-hidroxikalkon (38) 120 cm^3 dimetilszulfidos oldatához 315 mg (1.24 mmol, 0.06 ekv.) jódot adtam, majd az oldatot enyhe forrásba hoztam és 15 percen keresztül enyhén refluxoltattam. A reakcióelegyet 2L jegesvízre öntöttem, melyhez kevés nátrium-szulfitot adtam. A kivált csapadékot vákuumban szűrtem, vízzel mostam majd diizopropil-éterrel eldörzsöltem és megszártottam. Tömege: 7,538 g; hozam: 96%. Op. 230,1-230,8 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6.82 (s, 1H, 3-H), 7.54 (m, 3H, 3',4',5'-H) 7.88-7.90 (d, 2H, 2'-H,6'-H, J =6.5 Hz), 7.93 (s, 1H, 8-H), 8.45 (s, 1H, 5-H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 107.7 (C-3), 121.7 (C-8), 123.4 (C-6), 124.1 (C-4a), 126.3 (C-2', 6'-C), 129.2 (C-3', 5'-C), 130.2 (C-4'), 130.4 (C-7), 131.1 (C-1'), 132.1 (C-5), 154.7 (C-8a), 163.8 (C-2), 176.4 (C-4). MS: 379.9 [M^+ , 100%], 351.9, 277.8, 249.8, 163.0, 140.9, 102.0. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3444, 3054, 3008, 1637, 1610, 1592, 1454, 1415, 1349, 911, 903, 769, 683. Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_2$ (380,03); számított: C, 47.41; H, 2.12; talált: C, 47.30; H, 2.06.

A 40 a-i és 43 a-b vegyületek előállításnak általános módszere: 95 mg (0.25 mmol) vagy 190 mg (0.5 mmol) 6,7-dibrófavont (30), 2.3 ekv. boronsavat (39 a-i), 10 mol% tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-ot és 3 ekv. 2M vizes Cs_2CO_3 oldatot 1,4-dioxán:metanol (5:1 v/v) oldószerkelegyen (0.25 mmol 30-hoz 3 cm^3 dioxán és 0.6 cm^3 MeOH, 0.5 mmol-hoz 5 cm^3 dioxán és 1 cm^3 MeOH elegyét használtam), nyomásálló csőben, argon atmoszféra alatt, 100°C-on kevertettem. A reakciók lefolyását vékonyréteg kromatográfiával követtem, a reakciókat a kiindulási anyag teljes átalakulása után állítottam le. A reakcióelegyeket MgSO_4 -on szárítottam, szűrtem, vákuumban bepároltam, a kapott nyersterméket tisztítottam.

2,6,7-Trifenil-4H-kromén-4-on (40a): Reakcióidő: 6 óra; hozam: 126 mg (67%), 190 mg (0.5 mmol) 30-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (4:1) eluenssel tisztí-

tottam. Op. 132-134 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6.94 (s, 1H, 3-H), 7.18-7.32 (m, 10H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 1'''-H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H), 7.56-7.59 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.68 (s, 1H, 8-H), 7.98-8.01 (dd, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.31 (s, 1H, 8-H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 107.6 (C-3), 119.7 (C-8), 122.7 (C-4a), 126.3 (C-2', C-6'), 127.0, 127.3 (4''-C, 4'''-C), 127.6 (C-4'), 128.0, 128.1 (C-2'', C-6'', C-2''', C-6'''), 129.1 (C-3', C-5'), 129.6, 129.9 (C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''), 131.6 (C-5), 131.7 (C-1'), 138.4 (C-6), 139.7, 139.8 (C1'', C-1'''), 146.7 (C-7), 155.3 (C-8a), 163.6 (C-2), 178.2 (C-4). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3401, 3059, 3024, 2926, 1633, 1614, 1602, 1451, 1425, 1356, 777, 764, 695. Anal. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (374.43), számított: C, 86.61; H, 4.85; talált: C 85.37; H 4.67.

6,7-Bisz(3-metoxifenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (40b): Reakcióidő: 2,5 óra; hozam: 81 mg (75%), 95 mg (0.25 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (4:1) eluenssel tisztítottam. Op. 158-159 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)=3.67 (s, 3H), 3.68 (s, 3H) (3''-OMe, 3'''-OMe), 6.73-6.76 (m, 2H, 4''-H, 4'''-H), 6.80-6.88 (m, 4H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 6.95 (s, 1H, 3-H), 7.16-7.26 (m, 2H, 5''-H, 5'''-H), 7.55-7.56 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.70 (s, 1H, 8-H), 7.98-8.01 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.32 (s, 1H, 5-H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 55.2 (3''-OMe, 3'''-OMe), 107.6 (C-3), 113.3, 113.7 (C-4'', C-4'''), 114.9, 115.0 (C-2'', C-2'''), 119.5 (C-8), 121.9, 122.3 (C-6'', C-6'''), 122.7 (C-4a), 126.3 (C-2', C-6'), 127.1 (C-4'), 129.0, 129.2 (C-5'', C-5'''), 129.1 (C-3', C-5'), 131.67 (C-5), 131.70 (C-1'), 138.3 (C-6), 141.0, 141.1 (C-1'', C-1'''), 146.5 (C-7), 155.4 (C-8a), 159.9, 159.2 (C-3'', C-3'''), 163.6 (C-2), 178.2 (C-4). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3058, 2938, 2833, 1636, 1603, 1574, 1450, 1427, 1417, 1355, 1287, 1220, 1206, 1020, 770, 684. Anal. $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (434.48), számított: C, 80.17; H, 5.10; talált: C, 78.14; H, 5.11.

6,7-Bisz(4-metoxifenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (40c): Reakcióidő: 4 óra; hozam: 76 mg (70%), 95 mg (0.25 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (4:1) eluenssel tisztítottam. Op. 192-194 °C. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H) (4''-OMe, 4'''-OMe), 6.79-6.87 (m, 4H, 3''-H, 5''-H, 3'''-H, 5'''-H), 6.98 (s, 3H, 3-H), 7.10-7.17 (m, 4H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.56-7.58 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.63 (s, 1H, 8-H), 7.98-8.01 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.24 (s, 1H, 5-H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 55.17, 55.20 (4''-OMe, 4'''-OMe), 107.6 (C-3), 113.5, 113.6 (C-2'', C-6'', C-2''', C-6'''), 119.4 (C-8), 122.4 (C-4a), 126.3 (C-2', C-6'), 127.0 (C-4'), 129.0 (C-3', C-6'), 130.8, 131.0 (C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''), 131.6 (C-5), 131.8 (C-1'), 132.25, 132.28 (C-1'', C-1'''), 138.0 (C-6), 146.3 (C-7), 155.2 (C-8a), 158.6, 159.1 (C-4'', C-4'''), 163.5 (C-2), 178.3 (C-4). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3073, 3023, 2997, 2951, 2928, 2901, 2833, 1643, 1606, 1513, 1448, 1433,

1353, 1245, 1176, 1020, 829, 782, 692. Anal. $C_{29}H_{22}O_4$ (434.48), számított: C, 80.17; H, 5.10; talált: C, 82.06; H, 5.03.

6,7-Bisz(3-fluorfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (40d): Reakcióidő: 2,5 óra; hozam: 57 mg (56%), 95 mg (0.25 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (4:1) eluenssel tisztítottam. Op. 177-179 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 6.88-7.07 (m, 7H, 3-H, 2''-H, 5''-H, 6''-H, 2'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.21-7.32 (m, 2H, 4''-H, 4'''-H), 7.55-7.61 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.68 (s, 1H, 8-H), 7.97-8.00 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.29 (s, 1H, 5-H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 107.6 (C-3), 114.127-114.405, 114.696-114.975 (C-4'', C-4''', $J=20.9$ Hz), 116.320-116.597, 116.614-116.889 (C-2'', C-2''', $J=20.7$ Hz), 119.9 (C-8), 123.0 (C-4a), 125.311-125.351, 125.574-125.612 (C-6'', C-6''', $J=3.0$ Hz), 126.4 (C-2', C-6'), 127.5 (C-4'), 129.1 (C-3', C-5'), 129.642-129.754, 129.814-129.926 (C-5'', C-5''', $J=8.4$ Hz), 131.5 (C-1'), 131.9 (C-5), 137.038-137.065 (C-6, $J=2.0$ Hz), 141.4, 141.5 (C-1'', C-1'''), 145.217-145.244 (C-7, $J=2.0$ Hz), 160.794-164.059, 160.846-164.117 (C-3'', C-3''', $J=245.1$ Hz), 163.9 (C-2), 178.0 (C-4). IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3063, 2918, 1641, 1622, 1611, 1606, 1578, 1575, 1359, 874, 837, 775, 687, 683. Anal. $C_{27}H_{16}F_2O_2$ (410.41), számított: C, 79.02; H, 3.93; talált: C, 78.68; H, 3.94.

6,7-Bisz(4-fluorfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (40e): Reakcióidő: 3,5 óra; hozam: 60 mg (59%), 95 mg (0.25 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (4:1) eluenssel tisztítottam. Op. 207-209 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 6.90 (s, 1H, 3-H), 6.94-7.04 (m, 4H, 3''-H, 5''-H, 3'''-H, 5'''-H), 7.11-7.22 (m, 4H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.54-7.60 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.63 (s, 1H, 8-H), 7.96 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.24 (s, 1H, 5-H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 107.6 (C-3), 114.960-115.244, 115.156-115.441 (C-3'', C-5'', C-3''', C-5''', $J=21.3$ Hz), 119.6 (C-8), 122.8 (C-4a), 126.2 (C-2', C-6'), 127.3 (C-4), 129.0 (C-3', C-5'), 131.159-131.268, 131.359-131.466 (C-2'', C-6'', C-2''', C-6''', $J=8.1$ Hz), 131.6 (C-1'), 131.7 (C-5), 135.439-135.486, 135.495-135.543 (C-1'', C-1''', $J=3.6$ Hz), 137.2 (C-6), 145.4 (C-7), 155.3 (C-8a), 160.353-163.627, 160.645-163.932 (C-4'', C-4''', $J=246.0$ Hz), 163.5 (C-2), 177.9 (C-4). MS: 410.1 [M^+ , 100%], 306.9, 280.0, 251.0, 207.0, 102.0. IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3053, 2920, 1642, 1617, 1605, 1436, 1352, 1214, 909, 831, 771, 691. Anal. $C_{27}H_{16}F_2O_2$ (410.41), számított: C, 79.02; H, 3.93; talált: C, 79.90; H, 3.85.

6,7-Bisz(3-klórphenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (40f): Reakcióidő: 2,5 óra; hozam: 74 mg (66%), 95 mg (0.25 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (4:1) eluenssel tisztítottam. Op. 161,5-163,7 °C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 6.91 (s, 1H, 3-H), 6.98-7.05 (m, 2H, 4''-H, 4'''-H), 7.16-7.33 (m, 6H, 2''-H, 5''-H, 6''-H, 2'''-H, 5'''-H,

6'''-H), 7.56-7.59 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.65 (s, 1H, 8-H), 7.96-7.99 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.26 (s, 1H, 5-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 107.64 (C-3), 119.8 (C-8), 123.1 (C-4a), 126.2 (C-2', C-6'), 127.4, 127.4 (C-4'', C-4'''), 127.86, 127.93 (C-2'', C-2'''), 128.1 (C-4'), 129.1 (C-3', C-5'), 129.2, 129.3 (C-5'', C-5'''), 129.4, 129.7 (C-6'', C-6'''), 131.4 (C-1'), 131.8 (C-5), 134.1, 134.2 (C-3'', C-3'''), 136.7 (C-6), 140.96, 140.99 (C-1'', C-1'''), 144.8 (C-7), 155.4 (C-8a), 163.7 (C-2), 177.8 (C-4). IR (ATR, cm⁻¹): ν= 3444, 3061, 1649, 1620, 1449, 1356, 788, 774, 687. Anal. C₂₇H₁₆Cl₂O₂ (443,32), számított: C, 73.15; H, 3.64; talált: C, 72.15; H, 3.54.

6,7-Bisz(4-klórfeil)-2-feil-4H-kromén-4-on (40g): Reakcióidő: 2,5 óra; hozam: 100 mg (66%), 95 mg (0.25 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (4:1) eluenssel tisztítottam. Op. 222-224 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 6.94 (s, 1H, 3-H), 7.09-7.17 (m, 4H, 3''-H, 5''-H, 3'''-H, 5'''-H), 7.24-7.33 (m, 4H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.56-7.61 (m, 3-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.64 (s, 1H, 5-H), 7.96-8.00 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.23 (s, 1H, 5-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 107.6 (C-3), 119.8 (C-8), 123.0 (C-4a), 126.4 (C-2', C-6'), 127.4 (C-4'), 128.5, 128.6 (C-2'', C-6'', C-2''', C-6'''), 129.1 (C-3'', C-5''), 130.8, 131.1 (C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''), 131.5 (C-1'), 131.9 (C-5), 133.5, 134.1 (C-4'', C-4'''), 137.1 (C-6), 137.79, 137.84 (C-1'', C-1'''), 145.3 (C-7), 155.5 (C-8a), 163.9 (C-2), 178.0 (C-4). IR (ATR, cm⁻¹): ν= 3056, 2919, 1634, 1616, 1448, 1434, 1355, 1088, 1010, 834, 765, 733, 682. Anal. C₂₇H₁₆Cl₂O₂ (443,32), számított: C, 73.15; H, 3.64; talált: C, 71.05; H, 3.72.

6,7-Bisz(3-trifluormetilfeil)-2-feil-4H-kromén-4-on (40h): Reakcióidő: 5,5 óra; hozam: 92 mg (72%), 95 mg (0.25 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (4:1) eluenssel tisztítottam. Op. 185-187 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 6.91 (s, 1H, 3-H), 7.33-7.46 (m, 6H, 2''-H, 5''-H, 6''-H, 2-H''', 5'''-H, 6'''-H), 7.51-7.58 (m, 5H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 2''-H, 2'''-H), 7.72 (s, 1H-8-H), 7.96-7.99 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.32 (s, 1H, 5-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 107.8 (C-3), 119.9 (C-8), 121.879-125.489, 121.935-125.546 (3''-CF₃, 3'''-CF₃, J= 270.8 Hz), 123.4 (C-4a), 124.0-124.7 (C-4'', C-4'''), 126.3 (C-2', C-6'), 126.348, 126.800 (C-2'', C-2'''), 127.6 (C-4'), 127.8, 128.9 (C-5'', C-5'''), 129.2 (C-3', C-5'), 130.507-130.938, 130.728-131.159 (C-3'', C-3''', J= 32.3 Hz), 131.5 (C-1'), 131.9 (C-5), 132.9, 133.1 (C-6'', C-6'''), 136.8 (C-6), 139.8, 139.9 (C-1'', C-1'''), 144.9 (C-7), 155.7 (C-8a), 163.9 (C-2), 177.8 (C-4). IR (ATR, cm⁻¹): ν= 3065, 3044, 1643, 1622, 1327, 1155, 1118, 1096, 1074, 807, 768, 708, 703, 679, 653. Anal. C₂₉H₁₆F₆O₂ (510,43), számított: C, 68.24; H, 3.16; talált: C, 68.01; H, 3.23.

6,7-Bisz(4-trifluormetilfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (40i): Reakcióidő: 2 óra; hozam: 97 mg (76%), 95 mg (0.25 mmol) **30**-ból kiindulva. A nyersterméket diizopropil-éteres mosással tisztítottam meg. Op. 208-209 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 6.92 (s, 1H, 3-H), 7.25-7.38 (m, 4H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.50-7.57 (m, 7H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H, 3'''-H, 5'''-H), 7.67 (s, 1H, 8-H), 7.94-7.97 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 8.28 (s, 1H, 5-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 107.8 (C-3), 120.2 (C-8), 122.081-125.689, 122.183-125.790 (4''-CF₃, 4'''-CF₃, J= 270.6 Hz), 123.4 (C-4a), 125.222-125.271, 125.375-125.425 (C-3'', C-5'', C-3''', C-5''', J= 3.7 Hz), 126.3 (C-2', C-6'), 129.2 (C-3', C-5'), 129.346-129.779 (C-4'', C-4''', J=32.5 Hz), 129.9, 130.2 (C-2'', C-6'', C-2''', C-6'''), 130.3 (C-4'), 131.5 (C-1'), 131.9 (C-5), 136.7 (C-6), 142.814-142.874 (C-1'', C-1'''), 144.9 (C-7), 155.6 (C-8a), 163.9 (C-2), 177.7 (C-4). IR (ATR, cm⁻¹): ν= 3066, 2919, 2848, 1645, 1617, 1608 1436, 1405, 1324, 1158, 1106, 1066, 839, 774, 690. Anal. C₂₉H₁₆F₆O₂ (510,43), számított: C, 68.24; H, 3.16; talált: C, 70.27; H, 3.15.

7-(2,6-Dimetilfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (43a): Reakcióidő: 16 óra; hozam: 32 mg (40%), 95 mg (0.25 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (8:1) eluenssel tisztítottam. Op. 194-194 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 2.11 (s, 6H, 2''-Me, 6''-Me), 6.93 (s, 1H, 3-H), 7.17-7.29 (m, 4H, 6-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.440-7.444 (d, 1H, 8-H, J= 1.2 Hz), 7.54-7.59 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.96-8.00 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.32-8.35 (d, 1H, 5-H, J= 8.1 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 20.7 (2''-Me, 6''-Me), 107.6 (C-3), 118.3 (C-8), 122.5 (C-4a), 125.8 (C-6), 126.3 (C-2', C-6'), 126.7 (C-4''), 127.5 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-4'), 129.0 (C-3', C-5'), 131.6 (C-5), 131.7 (C-1'), 139.8 (C-1''), 147.6 (C-7), 156.4 (C-8a), 163.4 (C-2), 178.2 (C-4). IR (ATR, cm⁻¹): ν= 3051, 3022, 2951, 2919, 1636, 1607, 1418, 828, 771, 761, 677. Anal. C₂₃H₁₈O₂ (326,39), számított: C, 84.64; H, 5.56; talált: C, 85.69; H, 5.50.

7-(2,4,6-Trimetilfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (43b): Reakcióidő: 16 óra; hozam: 36 mg (43%), 95 mg (0.25 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (8:1) eluenssel tisztítottam. Op. 219-221 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 2.07 (s, 6H, 2''-Me, 6''-Me), 2.38 (s, 3H, 4''-Me), 6.94 (s, 1H, 3-H), 7.01 (s, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.24-7.27 (dd, 1H, 6-H), 7.42-7.43 (d, 1H, 8-H, J=1.3 Hz), 7.55-7.58 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.96-8.00 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.30-8.33 (d, 1H, 5-H, J= 8.0 Hz). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 20.6 (2''-Me, 6''-Me), 21.0 (4''-Me), 107.6 (C-3), 118.6 (C-8), 122.4 (C-4a), 125.7 (C-6), 126.3 (C-2', C-6'), 127.0 (C-4'), 128.3 (C-3'', C-5''), 129.0 (C-3', C-5'), 131.6 (C-5), 131.8 (C-1'), 135.3 (C-1''), 137.0 (C-4''), 137.4 (C-2'', C-6''), 147.8 (C-7), 156.4 (C-8a), 163.4 (C-2), 178.3 (C-4). MS: + p: 341.4 [M+H⁺]. IR (ATR, cm⁻¹): ν= 3060, 3026, 2914,

2854, 1635, 1622, 1610, 1418, 1367, 833, 772, 764, 683. Anal. $C_{24}H_{20}O_2$ (340,41), számított: C, 84.68; H, 5.92; talált: C, 83.79; H, 6.05.

A 41 a-e vegyületek előállításnak általános módszere: 95 mg (0.25 mmol) vagy 190 mg (0.5 mmol) 6,7-dibróflavont (**30**), 1.0 ekv. boronsavat (**39 e, i-l**), 4 mol% tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium(0)-ot és 3 ekv. 2M vizes Cs_2CO_3 oldatot 5 cm³ 1,4-dioxán és 1 cm³ metanol elegyében, nyomásálló csőben, argon atmoszféra alatt, kevertettem. A reakciók lefolyását vékonyréteg kromatográfiával követtem, a reakciókat a kiindulási anyag teljes átalakulása után állítottam le. A reakcióelegyeket $MgSO_4$ -on szárítottam, szűrtem, vákuumban bepároltam, a kapott nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottam.

6-Bróm-7-(4-fluorfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (41a): Reakcióidő: 4 óra; reakció hőmérséklet: 70°C; hozam: 106 mg (53%), 190 mg (0.5 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, hexán-diklórmétán-etilacetát (7:4:1) eluenssel tisztítottam. Op. 205,7-208 °C. ¹H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 6.83 (s, 1H, 3-H), 7.15-7.19 (t, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.43-7.47 (q, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.52-7.54 (m, 4H, 8-H 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.89-7.90 (d, 2H, 2'-H, 6'-H, $J = 5.4$ Hz), 8.48 (s, 1H, 5-H). ¹³C NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 107.6 (C-3), 115.152-115.392 (C-3'', C-5'', $J = 21.6$ Hz), 119.3 (C-6), 120.6 (C-8), 124.0 (C-4a), 126.2 (C-2', C-6'), 129.1 (C-3', C-5'), 130.0 (C-4'), 130.920-131.012 (C-2'', C-6'', $J = 8.3$ Hz), 131.3 (C-1'), 131.9 (C-5), 135.4 (C-1''), 146.9 (C-7), 154.8 (C-8a), 161.415-164.162 (C-4'', $J = 247.2$ Hz), 163.7 (C-2), 176.7 (C-4). MS: 394.0 [M⁺], 368.0, 291.9, 257.0, 207.0, 182.9, 157.0 [100%], 128.7, 102.0, 76.0. IR (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3444, 3042, 1645, 1618, 1604, 1517, 1450, 1423, 1396, 1359, 1227, 915, 835, 769, 686$. Anal. $C_{21}H_{12}BrFO_2$ (395,22), számított: C, 63.82; H, 3.06; talált: C, 64.60; H, 2.98.

6-Bróm-7-(4-trifluorometilfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (41b): Reakcióidő: 9 óra; reakció hőmérséklet: 70°C; hozam: 42 mg (38%), 95 mg (0.25 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (6:1) eluenssel tisztítottam. Op. 230-232 °C. ¹H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 6.88 (s, 1H, 3-H), 7.55-7.64 (m, 6H, 8-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 2''-H, 6''-H), 7.77-7.80 (d, 2H, 3''-H, 5''-H, $J = 8.3$ Hz), 7.91-7.95 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.54 (s, 1H, 5-H). ¹³C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 107.6 (C-3), 118.8 (C-6), 120.6 (C-8), 124.4 (C-4a), 125.154-125.333 (C-3'', C-5''), 121.770-126.098 (CF_3 , $J = 272.7$ Hz), 126.3 (C-2', C-6'), 129.1 (C-3', C-5'), 129.6 (C-2'', C-6''), 130.2 (C-4'), 130.409-130.929 (C-4'', $J = 32.8$ Hz), 131.2 (C-1'), 132.0 (C-5), 142.885-142.886 (C-1'', $J = 0.063$ Hz), 146.4 (C-7), 154.9 (C-8a), 164.0 (C-2), 176.6 (C-4). IR (ATR, cm⁻¹): $\nu = 3072, 3051, 2922, 1646, 1614, 1603, 1419,$

1396, 1323, 1164, 1159, 1119, 1108, 1072, 1058, 1016, 910, 833, 771, 682, 625, 617. Anal. $C_{22}H_{12}BrF_3O_2$ (445,23) számított: C, 59.35; H, 2.72; talált: C, 57.78; H, 2.78.

6-Bróm-7-(4-metilfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (41c): Reakcióidő: 4,5 óra; reakció hőmérséklet: 70°C; hozam: 111 mg (57%), 190 mg (0.5 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-dilkórmétán-etilacetát (10:5:1) eluenssel tisztítottam. Op. 174-176 °C. 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 2.44 (s, 3H, Me), 6.58 (s, 1H, 3-H), 7.28-7.38 (q, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7.52-7.55 (m, 4H, 8-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.90-7.92 (dd, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.50 (s, 1H, 5-H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 21.4 (Me), 107.6 (C-3), 119.6 (C-6), 120.6 (C-8), 123.8 (C-4a), 126.4 (C-2', C-6'), 129.0 (C-2'', C-6''), 129.1 (C-3', C-5'), 129.2 (C-3'', C-5''), 130.0 (C-4'), 131.5 (C-1'), 132.0 (C-5), 136.7 (C-4''), 138.7 (C-1''), 148.3 (C-7), 155.1 (C-8a), 164.0 (C-2), 177.1 (C-4). MS: + p: 393.0 $[M+H]^+$. IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3033, 2917, 1643, 1599, 1417, 1394, 1357, 814, 764, 682, 621. Anal. $C_{22}H_{15}BrO_2$ (391,26), számított: C, 67.53; H, 3.86; talált: C, 67.01; H, 3.75.

6-Bróm-7-(4-t-butilfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (41d): Reakcióidő: 6 óra; reakció hőmérséklet: 70°C; hozam: 113 mg (49%), 190 mg (0.5 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-dilkórmétán-etilacetát (10:5:1) eluenssel tisztítottam. Op. 216,2-219 °C. 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 1.39 (s, 9H, tBu), 6.83 (s, 1H, 3-H), 7.43 (s, 1H, 8-H), 7.48-7.55 (m, 7H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7.88-7.90 (d, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 7.6 Hz), 8.49 (s, 1H, 5-H). ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 31.3 (tBu-1°), 34.7 (tBu-4°), 107.5 (C-3), 119.3 (C-6), 120.6 (C-8), 123.7 (C-4a), 125.1 (C-3'', C-5''), 126.2 (C-2'', C-6''), 128.8 (C-2', C-6'), 129.1 (C-3', C-5'), 129.9 (C-4'), 131.4 (C-1'), 131.8 (C-5), 136.4 (C-1''), 148.0 (C-7), 151.6 (C-4''), 154.9 (C-8a), 163.6 (C-2), 176.9 (C-4). IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3444, 3064, 2961, 1649, 1619, 1604, 1450, 1416, 1395, 1358, 835, 774, 687. Anal. $C_{25}H_{21}BrO_2$ (433,34), számított: C, 69.29; H, 4.88; talált: C, 68.87; H, 4.52.

7-(Bifenil-4-il)-6-bróm-2-fenil-4H-kromén-4-on (41e): Reakcióidő: 4.5 óra; reakció hőmérséklet: 75°C; hozam: 133 mg (59%), 190 mg (0.5 mmol) **30**-ból kiindulva. Oszlopkromatográfiával, heptán-dilkórmétán-etilacetát (12:4:1) eluenssel tisztítottam. Op. 227,2-228,1 °C. 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 6.85 (s, 1H, 3-H), 7.25-7.56 (m, 7H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7.60 (s, 1H, 8-H), 7.65-7.72 (m, 5H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H), 7.89-7.92 (d, 2H, 2'-H, 6'-H, J =7.6 Hz), 8.52 (s, 1H, 5-H). ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 107.6 (C-3), 119.2 (C-6), 120.7 (C-8), 123.9 (C-4a), 126.3 (C-2'', C-6''), 126.9 (C-3'', C-5''), 127.1 (C-2''', C-6'''), 127.7 (C-4'''), 128.8 (C-2', C-6'), 129.1 (C-3', C-5'), 129.6 (C-3''', C-5'''), 130.0 (C-4'), 131.4 (C-1'), 131.8 (C-5), 138.3 (C-1''), 140.2 (C-4''), 141.4 (C-

1'''), 147.6 (C-7), 154.9 (C-8a), 163.7 (C-2), 176.9 (C-4). IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3444, 3066, 3031, 1652, 1619, 1448, 1415, 1396, 1355, 768, 687. Anal. $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$ (453,33), számított: C, 71.54; H, 3.78; talált: C, 70.02; H, 3.95.

A 42 a-e vegyületek előállításnak általános módszere: 190 mg (0.5 mmol) 6,7-dibróflavont (30), 1.0 ekv. boronsavat [$\text{Ar}_1\text{B}(\text{OH})_2$], 4 mol% tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-ot és 3 ekv. 2M vizes Cs_2CO_3 oldatot 5 cm^3 1,4-dioxán és 1 cm^3 metanol elegyében, nyomásálló csőben, argon atmoszféra alatt, 75°C -on kevertettem. A reakciók lefolyását vékonyréteg kromatográfiával követtem; a kiindulási anyag teljes konverziója után 1.3 ekv. boronsavat [$\text{Ar}_2\text{B}(\text{OH})_2$] és még 6 mol% tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-ot adtam a reakcióelegyhez, majd argon atmoszféra alatt 100°C -on kevertettem a reakcióelegyeket. A reakciókat vékonyréteg kromatográfiával követtem és a képződött „mono”-termék teljes átalakulása után állítottam le. A reakcióelegyeket MgSO_4 -on szárítottam, szűrtem, vákuumban bepárooltam, a kapott nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam.

6-(3-Metoxifenil)-7-(4-trifluormetilfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (42a): Reakcióidő: (1) 7,5 óra, (2) 2,5 óra; hozam: 130 mg (53%). Oszlopkromatográfiával, heptán-dilkórmétan-etilacetát (9:4:1) eluenssel tisztítottam. Op. $200\text{--}201^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 3.68 (s, 3H, OMe), 6.70-6.71 (m, 1H, 2''-H), 6.73-6.76 (m, 1H, 6''-H), 6.81-6.85 (m, 1H, 4''-H), 6.95 (s, 1H, 3-H), 7.16-7.21 (t, 1H, 5''-H), 7.36-7.39 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.55-7.61 (m, 5H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.68 (s, 1H, 8-H), 7.97-8.01 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.34 (s, 1H, 5-H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 55.1 (OMe), 107.7 (C-3), 113.4 (C-4''), 115.2 (C-2''), 119.8 (C-8), 122.195-125.801 (CF_3 , $J=270.5\text{ Hz}$), 122.4 (C-6''), 123.1 (C-4a), 125.069-125.217 (C-3''', C-5'''), 126.4 (C-2', C-6'), 127.5 (C-4'), 129.1 (C-3', C-5'), 129.3 (C-5''), 129.529-129.960 (C-4''', $J=32.3\text{ Hz}$), 129.9 (C-2''', C-6'''), 131.6 (C-1'), 131.8 (C-5), 138.3 (C-6), 140.4 (C-1'), 143.490-143.507 (C-1''', $J=1.3\text{ Hz}$), 145.0 (C-7), 155.4 (C-8a), 159.3 (C-3''), 163.9 (C-2), 178.0 (C-4). MS: 372.1 [M^+ , 100%], 429.1, 403.1, 370.0, 342.0, 283.1, 250.9, 202.0, 102.1. IR (ATR, cm^{-1}): ν = 3066, 2945, 2928, 2904, 2831, 1643, 1607, 1446, 1323, 1209, 1127, 1107, 1067, 1016, 837, 779, 690. Anal. $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3$ (472,45), számított: C, 73.72; H, 4.05; talált: C, 72,65; H, 3,96.

6-(4-Metoxifenil)-7-(4-trifluormetilfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (42b): Reakcióidő: (1) 7,5 óra, (2) 2 óra; hozam: 85 mg (35%). Oszlopkromatográfiával, heptán-etilacetát (6:1) eluenssel tisztítottam. Op. $193\text{--}195^\circ\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 3.83 (s, 3H, OMe), 6.80-6.83 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.97 (s, 1H, 3-H), 7.07-7.10 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.36-7.37 (d, 2H, 2'''-H, 6'''-H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.57-7.60 (m, 5H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'''-H, 5'''-H),

7.66 (s, 1H, 8-H), 7.98-8.00 (dd, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.29 (s, 1H, 5-H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm)=55.2 (OMe), 107.6 (C-3), 113.7 (C-3'', C-5''), 119.8 (C-8), 122.951-125.115 (CF₃, *J*=270.5 Hz), 123.1 (C-4a), 125.137-125.225 (C-3''', C-5'''), 126.4 (C-2', C-6'), 127.3 (C-4'), 129.1 (C-3', C-5'), 129.9 (C-2''', C-6'''), 131.0 (C-2'', C-6''), 131.4 (C-1'), 131.6 (C-1''), 131.8 (C-5), 138.1 (C-6), 143.7 (C-1'''), 145.0 (C-7), 155.2 (C-8a), 159.0 (C-4''), 163.9 (C-2), 178.1 (C-4). IR (ATR, cm⁻¹): ν= 3062, 3017, 2957, 2937, 2900, 2836, 1643, 1606, 1433, 1246, 1127, 2207, 1068, 843, 830, 780, 692. Anal. C₂₉H₁₉F₃O₃ (472,45), számított: C, 73.72; H, 4.05; talált: C, 73,02; H, 4.10.

7-(Bifenil-4-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (42c): Reakcióidő: (1) 5 óra, (2) 2,5 óra; hozam: 137 mg (57%). Oszlopkromatográfiával, hexán-diklórmetán-etilacetát (9:4:2) eluenssel tisztítottam. Op. 204,5-206,4 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 3.77 (s, 3H, OMe), 6.76-6.78 (d, 2H, 3''-H, 5''-H, *J*=7.9 Hz), 6.85 (s, 1H, 3-H), 7.10-7.12 (d, 2H, 2''-H, 6''-H, *J*=7.6 Hz), 7.26-7.28 (d, 2H, 2'''-H, 6'''-H, *J*=7.6 Hz), 7.31-7.35 (m, 1H, 4'''-H), 7.40-7.44 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.51-7.56 (m, 5H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.58-7.60 (d, 2H, 3'''-H, 5'''-H, *J*=7.6 Hz), 7.63 8s, 1H, 8-H), 7.92-7.94 (d, 2H, 2'-H, 6'-H, *J*= 5.7 Hz), 8.24 (s, 1H, 5-H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 55.1 (OMe), 107.6 (C-3), 113.5 (C-3'', C-5''), 119.6 (C-8), 122.8 (C-4a), 126.2 (C-2', C-6'), 126.7 (C-3''', C-5'''), 126.9 (C-2''', C-6'''), 127.1 (C-4'''), 127.4 (C-2''', C-6'''), 128.8 (C-3', C-5'), 129.0 (C-3''', C-5'''), 130.0 (C-4'), 131.0 (C-2'', C-6''), 131.5 (C-5), 131.7 (C-6), 132.0 (C-1'), 137.9 (C-1''), 138.9 (C-4'''), 140.1 (C-1'''), 140.2 (C-1'''), 146.0 (C-7), 155.1 (C-8a), 158.7 (C-4''), 163.3 (C-2), 178.2 (C-4). IR (KBr, cm⁻¹): ν= 3444, 3051, 3030, 1647, 1619, 1608, 1450, 1433, 1357, 1249, 1177, 835, 771. Anal. C₃₄H₂₄O₃ (480,55), számított: C, 84.98; H, 5.03; talált: C, 85.06; H, 4.88.

7-(Bifenil-4-il)-6-(4-fluorfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (42d): Reakcióidő: (1) 5 óra, (2) 2,5 óra; hozam: 145 mg (62%). Oszlopkromatográfiával, hexán-diklórmetán-etilacetát (9:4:2) eluenssel tisztítottam. Op. 212,1-213,9 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 6.86 (s, 1H, 3-H), 6.91-6.96 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.14-7.17 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.23-7.26 (d, 2H, 2'''-H, 6'''-H, *J*=7.9 Hz), 7.32-7.36 (m, 1H, 4'''-H), 7.41-7.45 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.51-7.53 (m, 5H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.58-7.60 (d, 2H, 3'''-H, 5'''-H, *J*= 7.6 Hz), 7.65 (s, 1H, 8-H), 7.93-7.95 (d, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.23 (s, 1H, 5-H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 107.6 (C-3), 114.957-115.195 (C-3'', C-5'', *J*= 21.4 Hz), 119.7 (C-8), 122.8 (C-4a), 126.2 (C-2', C-6'), 126.8 (C-2''', C-6'''), 126.9 (C-3''', C-5'''), 127.3 (C-4'''), 127.6 (C-2''', C-6'''), 128.8 (C-3', C-5'), 129.0 (C-3''', C-5'''), 130.0 (C-4'), 131.426-131.512 (C-2'', C-6'', *J*= 7.7 Hz), 131.6 (C-5), 131.7 (C-1'), 135.7 (C-1''), 137.2 (C-6), 138.4 (C-1'''), 140.1 (C-4'''), 140.4

(C-1'''), 146.1 (C-7), 155.4 (C-8a), 160.639-163.366 (C-4'', $J=245.4$ Hz), 163.5 (C-2), 178.1 (C-4). MS: + p: 469.3 [M+H⁺]. IR (KBr, cm⁻¹): $\nu=3445, 3056, 3030, 1647, 1920, 1606, 1451, 1435, 1357, 838, 818$. Anal. C₃₃H₂₁FO₂ (468,52), számított: C, 84.60; H, 4.52; talált: C, 82,78; H, 4.36.

7-(Bifenil-4-il)-6-(4-trifluormetilfenil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (42e): Reakcióidő: (1) 5 óra, (2) 2 óra; hozam: 97 mg (39%). Oszlopkromatográfiával, hexán-diklórmétán-etilacetát (7:5:1) eluenssel tisztítottam. Op. 205,4-207,6 °C. ¹H NMR (36 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 6.94 (s, 1H, 3-H), 7.29-7.32 (d, 2H, 2'''-H, 6'''-H, $J=7.9$ Hz), 7.38-7.43 (m, 3H, 3''-H, 5''-H, 4'''-H), 7.48-7.52 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.56-7.61 (m, 7H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.65-7.67 (d, 2H, 3'''-H, 5'''-H, $J=7.6$ Hz), 7.76 (s, 1H, 8-H), 8.00-8.02 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.33 (s, 1H-5-H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm)=107.8 (C-3), 120.0 (C-8), 122.605-125.606 (CF₃, $J=270.1$ Hz), 122.9 (C-4a), 125.1 (C-3'', C-5''), 126.3 (C-2', C-6'), 127.0 (C-2''', C-3''', C-5''', C-6'''), 127.6 (C-2''', C-4''', C-6'''), 128.8 (C-2'', C-6''), 129.1 (C-3', C-5'), 129.4 (C-4''), 130.0 (C-4'), 130.2 (C-3''', C-5'''), 131.6 (C-1'), 131.8 (C-5), 136.8 (C-6), 138.1 (C-4'''), 140.0 (C-1'''), 140.6 (C-1''), 143.5 (C-1'), 146.2 (C-7), 155.7 (C-8a), 163.7 (C-2), 178.0 (C-4). IR (KBr, cm⁻¹): $\nu=3445, 3059, 3031, 1645, 1620, 1451, 1436, 1357, 1325, 1166, 1124, 1069, 843, 771$. Anal. C₃₄H₂₁F₃O₂ (518,52), számított: C, 78.75; H, 4.08; talált: C, 77,89; H, 4.14.

(E)-terc-Butil-3-(6-bróm-4-oxo-2-fenil-4H-kromén-7-il)akrilát (45a): 95 mg (0.25 mmol) **30**, 124 μ l **44a** (3.4 ekv.), 104 μ l Et₃N (3 ekv.) 3.4 mg (6 mol%) Pd(OAc)₂ és 6.6 mg (10%) PPh₃ 5 cm³ DMF-dal készített oldatát nyomásálló csőben, argon atmoszféra alatt 100°C-on 24 órán keresztül kevertettem. A reakcióelegyet bepároltam, a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan, toluol-kloroform-etilacetát (10:4:1) eluenssel tisztítottam. Hozam: 33 mg (32%). Op. 169,5-171,4 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm)=1.57 (s, 9H, t-Bu), 6.45-6.90 (d, 1H, β -H, $J=15.8$ Hz), 6.82 (s, 1H, 3-H), 7.51-7.57 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.80 (s, 1H, 8-H), 7.89-7.91 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.96-8.00 (d, 1H, α -H, $J=15.8$ Hz), 8.42 (s, 1H, 8-H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 28.1 (t-Bu-1°), 81.3 (t-Bu-3°), 107.6 (C-3), 117.0 (C-8), 120.7 (C-6), 125.2 (C-4a), 125.9 (C- β), 126.2 (C-2', C-6'), 129.0 (C-3', C-5'), 129.9 (C-4'), 131.0 (C-1'), 131.9 (C-5), 139.9 (C-7), 140.3 (C- α), 154.9 (C-8a), 163.8 (C-2), 164.8 (C=O), 176.4 (C-4). IR (KBr, cm⁻¹): $\nu=3446, 3071, 3002, 2978, 2932, 1707, 1645, 1616, 1450, 1416, 1367, 1357, 1287, 1157, 982, 910, 771, 686$. Anal. C₂₂H₁₉BrO₄ (427,29), számított: C, 61.84; H, 4.48; talált: C, 60.90; H, 4.81.

(E)-6-Bróm-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-enil)-2-fenil-4H-kromén-4-on (45b): 190 mg (0.5 mmol) **30**, 178 µl **44b** (3.4 ekv.), 210 µl Et₃N (3 ekv.) és 24.5 mg (6 mol%) Pd(dppf)Cl₂.DCM 5 cm³ DMF-dal készített oldatát nyomásálló csőben, argon atmoszféra alatt 100°C-on 24 órán keresztül kevertetem. A reakcióelegyet bepároltam, a kapott nyersterméket oszlopkromatográfián, toluol-kloroform-MeOH (10:30:1) eluenssel tisztítottam. Hozam: 104 mg (54%). Op. 187-188.8 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 1-50 (s, 6H, Me, Me'), 2.17 (s, 1H, OH), 6.46-6.50 (d, 1H, β-H, *J*= 15.8 Hz), 6.82 (s, 1H, 3-H), 6.99-7.04 (d, 1H, α-H, *J*=15.8 Hz), 7.53-7.55 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.70 (s, 1H, 8-H), 7.92-7.94 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.39 (s, 1H, 5-H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 29.7 (Me, Me'), 69.6 (C-γ), 106.7 (C-3), 116.7 (C-8), 119.2 (C-6), 122.2 (C-β), 123.1 (C-4a), 126.4 (C-2', C-6'), 128.3 (C-4'), 129.0 (C-3', C-5'), 130.8 (C-1'), 131.9 (C-5), 142.1 (C-7), 146.7 (C-α), 154.8 (C-8a), 162.8 (C-2), 175.6 (C-4). MS: 385.0 [M⁺], 369.0, 327.0, 305.1 [100%], 263.1, 184.9, 129.1, 102.0, 77.0. IR (KBr, cm⁻¹): ν= 3447, 3068, 2969, 2928, 1619, 1595, 1572, 1546, 1449, 1420, 1360, 1154, 910, 771, 687. Anal. C₂₀H₁₇BrO₃ (385,25), számított: C, 62.35; H, 4.45; talált: C, 61.83; H, 4.69.

(2E, 2'E)-terc-Butil-3,3'-(4-oxo-2-fenil-4H-kromén-6,7-diil)diakrilát (46a): 95 mg (0.25 mmol) **30**, 124 µl **44a** (3.4 ekv.), 104 µl Et₃N (3 ekv.) 3.4 mg (6 mol%) Pd(OAc)₂ és 11.9 mg (10%) XPhos 5 cm³ DMF-dal készített oldatát nyomásálló csőben, argon atmoszféra alatt 100°C-on 24 órán keresztül kevertetem. A reakcióelegyet bepároltam, a kapott nyersterméket oszlopkromatográfián, toluol-kloroform-etilacetát (5:3:1) eluenssel tisztítottam. Hozam: 67 mg (59%). Op. 179.9-181.8 °C. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 1.56, 1.57 (s, 9H, 9H, t-Bu, t-Bu'), 6.40-6.44, 6.43-6.48 (d, 1H, 1H, β-H, β'-H, *J*= 15.8 Hz), 6.82 (s, 1H, 3-H), 7.52-7.57 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.73 (s, 1H, 8-H), 7.88-7.97 (m, 4H, 2'-H, 6'-H, α-H, α'-H), 8.39 (s, 1H, 5-H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 28.1 (t-Bu-1°, t-Bu'-1°), 80.9, 81.3 (t-Bu-3°, t-Bu'-3°), 107.6 (C-3), 116.8 (C-8), 124.2 (C-4a), 125.0 (C-β, C-β'), 126.2 (C-2', C-6'), 126.5 (C-4'), 129.1 (C-3', C-5'), 131.2 (C-6), 131.7 (C-1'), 131.9 (C-5), 138.4, 138.7 (C-α, C-α'), 139.8 (C-7), 156.1 (C-8a), 163.7 (C-2), 164.8, 165.3 (C=O, C=O'), 177.4 (C-4). IR (KBr, cm⁻¹): ν= 3438, 3064, 2978, 2932, 1710, 1655, 1451, 1441, 1366, 1357, 1318, 1293, 1231, 1152, 976, 862, 849, 772, 689. Anal. C₂₉H₃₀O₆ (474,54), számított: C, 73.40; H, 6.37; talált: C, 72.91; H, 6.02.

(E)-terc-Butil-3-[7-(4-fluorfenil)-4-oxo-2-fenil-4H-kromén-6-il]akrilát (48): 99 mg (0.25 mmol) **41a**, 128 µl **44a** (3.5 ekv.), 104 µl Et₃N (3 ekv.) 3.4 mg (6 mol%) Pd(OAc)₂ és 7.5 mg (11%) PPh₃ 5 cm³ DMF-dal készített oldatát nyomásálló csőben, nitrogén atmoszféra alatt 140°C-on 7 órán keresztül kevertetem. A reakcióelegyet bepároltam, a kapott nyersterméket

oszlopkromatográfiásan, toluol-diklórometán-etilacetát (4:4:1) eluenssel tisztítottam. Hozam: 54 mg (49%). Op. 196.3-198.2 °C. ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 1.50 (s, 9H, t-Bu), 6.52-6.56 (d, 1H, β -H, J = 15.8 Hz), 6.86 (s, 1H, 3-H), 7.17-7.21 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.35-7.39 (m, 2H, 3''-H, 5''-H) 7.52-7.60 (m, 5H, 8-H, 2'-H, 4'-H, 6'-H, α -H), 7.92-7.95 (dd, 2H, 2''-H, 6''-H), 8.55 (s, 1H, 5-H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 28.1 (t-Bu-1°), 80.6 (t-Bu-3°), 107.6 (C-3), 115.544-115.785 (C-3'', C-5'', J = 21.7 Hz), 119.5 (C-8), 122.9 (C-5), 123.0 (C-4a), 124.4 (C- β) 126.2 (C-2', C-6'), 129.1 (C-3', C-5'), 130.7 (C-6), 131.149-131.239 (C-2'', C-6'', J =8.1 Hz), 131.3 (C-1'), 131.4 (C-1''), 131.7 (C-4'), 140.1 (C- α), 146.9 (C-7), 156.1 (C-8a), 161.527-164.277 (C-4'', J = 247.5 Hz), 163.6 (C-2), 165.7 (C=O), 177.7 (C-4). MS: + p: 443.5 [$\text{M}+\text{H}^+$, 100%], 885.0 [$2\text{M}+\text{H}^+$]. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3430, 3063, 3033, 3002, 2979, 2931, 1706, 1651, 1637, 1609, 1516, 1451, 1358, 1152, 848, 772, 690. Anal. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FO}_4$ (442,48), számított: C, 76.00; H, 5.24; talált: C, 76.54; H, 5.04.

5. Irodalomjegyzék

- [1] M. L. Falcone Ferreyra, S. P. Rius, P. Casati, *Front. Plant. Sci.* **2012**, 3, 222.
- [2] D. Ravishankar, A. K. Rajora, F. Greco, H. M.I. Osborn, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2013**, 45, 2821.
- [3] D. F. Romagnolo, O. I. Selmin, *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* **2012**, 31, 206.
- [4] S. B. Lotito, B. Frei, *Free. Radic. Biol. Med.* **2006**, 41, 1727.
- [5] T. P. T. Cushnie, A. J. Lamb, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, 38, 99.
- [6] S. Manner, M. Skogman, D. Goeres , P. Vuorela, A. Fallarero, *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, 14, 19434.
- [7] F. Galeottia, E. Barileb, P. Curirc, M. Dolcia, V. Lanzott, *Phytochem. Lett.* **2008**, 1, 44.
- [8] T. P. T. Cushnie, A. J. Lamb, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2005**, 26, 343.
- [9] M. Friedman, *Mol. Nutr. Food Res.* **2007**, 51, 116.
- [10] A. Gomes, D. Couto, A. Alves, I. Dias, M. Freitas, G. Porto, J. A. Duarte, E. Fernandes, *Biofactors*, **2012**, 38, 378.
- [11] C. C. Tangney, H. E. Rasmussen, *Curr. Atheroscler. Rep.* **2013**, 15, 324.
- [12] K. A. Lyseng-Williamson, C. M. Perry, *Drugs* **2003**, 63, 71.
- [13] A. Boumendjel, A. Di Pietro, C Dumontet, D. Barron, *Med. Res. Rev.* **2002**, 22, 512.
- [14] R. W. Frick, *Angiology* **2000**, 51, 197.
- [15] C. Riccioni, R. Sarcinella, A. Izzo, G. Palermo, M. Liguori, *Minerva, Cardioangol.* **2004**, 52, 43.
- [16] D. K. Sharma, *J. Sci. Ind. Res.* **2006**, 65, 477.
- [17] A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalited cross-coupling reactions Vol. 1*, Wiley, **2004**, ISBN 3-527-30518-1
- [18] G. Timári, *Magy. Kém. Foly.* **2005**, 111, 177.
- [19] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, **1995**, ISBN 0-471-95483-7

- [20] Á. Molnár, A. Dumrath, C. Lübke, M. Beller, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions – Industrial Applications, DOI: 10.1002/9783527648283.ch12
- [21] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- [22] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
- [23] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Comm.* **1979**, *19*, 866.
- [24] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.
- [25] A. L. Casalnuovo, Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324.
- [26] J.R. Vyvyan, E. A. Peterson, M. L. Stephan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4947.
- [27] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412.
- [28] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.
- [29] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.
- [30] F. Babudri, G. M. Farinola, V. Fiandanese, L. Mazzone, F. Naso, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1085.
- [31] K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461.
- [32] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- [33] A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics* **1998**, *17*, 954.
- [34] C., Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492.
- [35] N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.
- [36] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.
- [37] B. H. Ridgway, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 458.
- [38] A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154.
- [39] R. A. Widenhoefer, H. A. Zhong, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *118*, 6787.
- [40] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

- [41] R. F. Heck, J. P. Noelly, Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- [42] M. Oestreich, *The Mizoroki-Heck reaction*, Wiley, **2009**, ISBN: 978-0-470-03394-4
- [43] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707.
- [44] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 581.
- [45] H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133.
- [46] J. G. De Vries, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086.
- [47] P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287.
- [48] Q. Chen, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1171.
- [49] K. Kikukawa, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1977**, 159.
- [50] H.-U. Blaser, A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233*, 267.
- [51] A. L. Hansen, J.-P. Ebran, M. Ahlquist, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3349.
- [52] R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146.
- [53] R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345.
- [54] A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379.
- [55] S. Lemaire-Audiere, M. Savignac, C. Dupois, J.-P. Genêt, *Tetrahedron* **1996**, *37*, 2003.
- [56] C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009.
- [57] R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 571.
- [58] F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2177.
- [59] W. Kitching, Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2054.
- [60] T. Jeffery, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1287.
- [61] M. T. Reetz, E. Westermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 165.
- [62] T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.

- [63] M. T. Reetz, J. G. de Vries, Chem. Comm., **2004**, 1559.
- [64] K. Ohrai, K. Kondo, M. Sodeoka, M. Shibasaki, J. Am. Chem. Soc. **1994**, *116*, 11737.
- [65] T. Oshima, K. Kagechika, M. Adachi, M. Sodeoka, M. Shibasaki, J. Am. Chem. Soc. **1996**, *118*, 7108.
- [66] M. Beller, K. Kühlein, Synlett **1995**, 441.
- [67] N. A. Bumagin, N. P. Andryukhova, I. P. Beletskaya, Metallorg. Chim. **1989**, *2*, 893.
- [68] T. Jeffery, Tetrahedron Lett. **1994**, *35*, 3051.
- [69] C. Y. Hong, N. Kado, C. E. Overman, J. Am. Chem. Soc. **1993**, *115*, 11028.
- [70] B. M. Trost, W. Tang, Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, *41*, 2795.
- [71] K. Kondo, M. Sodeoka, M. Shibasaki, Tetrahedron: Asymmetry **1995**, *6*, 2453.
- [72] N. Shezad, A. A. Clifford, C. M. Rayner, Tetrahedron Lett. **2001**, *42*, 323.
- [73] C. B. Ziegler, R. F. Heck, J. Org. Chem. **1978**, *43*, 2941.
- [74] T. Patonay, A. Vasas, A. Kiss-Szikszai, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, Aust. J. Chem. **2010**, *63*, 1582.
- [75] J. A. Donnelly, J. J. Murphy, J. Chem. Soc. (C), **1970**, 2596.