

OTDK DOLGOZAT

Flavonboronsav származékok előállítása és Suzuki-keresztkapcsolási reakcióinak tanulmányozása

Korcsmáros Dóra

vegyésszmérnök

IV. évfolyam

Témavezető: dr. Kónya Krisztina

egyetemi adjunktus

TTK Szerves Kémiai Tanszék

Debreceni Egyetem

Debrecen

2014.

Tartalom

1. BEVEZETÉS	1
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	2
2.1. Suzuki-keresztkapcsolási reakció	2
2.2. Organoboránok	4
2.3. Keresztkapcsolásos-reakciókban alkalmazott oldószerek, bázisok, katalizátorok és ligandumok	6
2.3.1. Palládium katalizátorok a kapcsolási reakciókban.....	6
2.3.2. Ligandumok a kapcsolási reakciókban.....	6
2.3.3. A kapcsolásokban alkalmazható oldószerek és bázisok.....	9
2.3.3.1. Miyaura-féle boronsav-észter szintézisben használt bázisok és oldószerek.....	9
2.3.3.2. Suzuki-kapcsolásban alkalmazott bázisok, oldószerek és a víz hatása.....	10
2.4. Miyaura-féle boronsav-észter szintézis	10
2.5 Aril-boronsav-pinakolátok stabilitása.....	11
2.6. Suzuki kapcsolat gyakorlati alkalmazása	12
2.7. Flavonok és jelentőségük	13
2.8. Szintetikus előzmények	14
3. CÉLKITŰZÉSEK	15
4. SAJÁT VIZSGÁLATOK	17
4.1. A vizsgálatokhoz felhasznált reagensek	17
4.2. Miyaura-féle boronsav-észter szintézis	17
4.2.1. Flavonok kapcsolási reakciói pinakolboránnal.....	18
4.2.2 Mikrohullámú aktiválás, mikrohullám-aktivált reakciók (MWA)	20
4.2.3. Flavonok kapcsolási reakciói bisz(pinakolató)diboránnal	22
4.3. Flavonboronsav származékok előállítása fémorganikus vegyületek felhasználásával	23
4.4. Organotrifluoroborát sók előállítása flavonilboronsav-pinakolátokból (76, 77)	25

4.5. 7-brómflavon (75) Suzuki-kapcsolási reakciói aril-boronsavakkal.....	26
4.6. 6-brómflavon Suzuki-kapcsolási reakciói szubsztituált aril-boronsavakkal.....	27
4.7. 6-flavonilboronsav-pinakolát (77) Suzuki reakciói aril-halogenidekkel (81)	27
4.7. 7-flavonilboronsav-pinakolát (76) Suzuki- reakciói aril-halogenidekkel.....	28
4.8. Trifluoroborát-flavonok sók Suzuki-keresztkapcsolási reakciói.....	29
5. ÖSSZEFOGLALÁS	30
6. SUMMARY.....	31
7. KÍSÉRLETI RÉSZ	32
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	46

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnak dr. Kónya Krisztinának, egyetemi adjunktusnak, hogy a munkámat irányította és segítséget nyújtott a tudományos diákköri dolgozatom elkészítésében. Szakmai hozzáértésével és türelmével mindig a segítségemre volt. Megköszönöm továbbá az NMR mérésekben és spektrumok kiértékelésében nyújtott segítségét.

Rendkívül hálás vagyok prof. Dr. Patonay Tamás tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetőséget biztosított arra, hogy a dolgozatomat a Szerves Kémia Tanszéken készíthessem el, illetve külön köszönöm, hogy a munkámat figyelemmel kísérte és tanácsaival folyamatosan segítette.

Köszönettel tartozom Rimán Éva technikusnak, aki a kísérleti munkámban mindig a segítségemre volt.

Köszönet illeti Kondor Zoltánt, Pajtás Dávidot szintén az NMR mérésekért és hogy hasznos tanácsaikkal segítették a munkámat.

Köszönettel tartozom az E407-es és E408-as labor minden egyes dolgozójának.

Köszönöm dr. Kiss Attilának és dr. Kónya-Ábrahám Anitának, akik az MS és infravörös spektrumok felvételében voltak segítségemre.

Hálával tartozom továbbá szüleimnek és öcsémnek, akik nélkül a szakdolgozat nem jöhetett volna létre. Köszönöm nekik, hogy tanulmányaim során türelemmel és megértéssel támogattak. Különösen hálás vagyok, azért amiért megteremtették számomra a tanulás lehetőségét.

Köszönöm mindenkinek!

A dolgozatban szereplő rövidítések magyarázata

Ar	arilcsoport
B(OEt) ₃	trietyl-borát
B ₂ Pin ₂	bisz(pinakolato)diborán
BINAP	2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil
Cs ₂ CO ₃	céziium-karbonát
CuI	réz(I)-jodid
Δ	melegítés
DIBAL-H	diizobutilalumínium-hidrid
DMF	dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
Et ₂ O	dietil-éter
Et ₃ N	trietyl-amin
EtOAc	etil-acetát
HBPIn	pinakolborán
HCl	hidrogén-klorid
K ₂ CO ₃	kálium-karbonát
K ₃ PO ₄	kálium-foszfát
KOAc	kálium-acetát
L	ligandum
LiCl	lítium-klorid
MeOH	metanol
MgSO ₄	magnéziium-szulfát

MWA	mikrohullám-aktivált
NaH	nátrium-hidrid
n-Buli	n-butil-lítium
NMR	mágneses magrezonancia
Pd(dba) ₂	bisz(dibenzilidén-aceton)palládium(0)
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bisz(difenilfoszfin)ferrocén] palládium(II)diklorid
Pd(OAc) ₂	palládium-acetát
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	bisz(trifenilfoszfin)palládium(II)klorid
PPh ₃	trifenil-foszfin
rt	szobahőmérséklet
T	hőmérséklet
t	reakcióidő
THF	tetrahidrofurán
VRK	vékonyréteg kromatográfia

1. Bevezetés

Új szén-szén kötés kialakítása minden időben a szintetikus szerves kémia meghatározó átalakításai közé tartozott. A klasszikus C-C kötést létrehozó módszerek (pl. Grignard-reakció, Wittig-reakció, cikloaddíció stb.) mellett az elmúlt 30 évben az átmenetifémek (Pd, Ni, Cu) által katalizált keresztkapcsolási (cross-coupling) reakciók jelentősen kiterjesztették a szintetikus lehetőségeket. Ezek a kapcsolási reakciók a kezdeti egyetemi és akadémiai kutatóhelyekről nagyon hamar ipari alkalmazást nyertek. A keresztkapcsolási reakciók legelterjedtebb változatai a Kharash-, Negishi-reakció, Suzuki-Miyaura-, Stille-, Sonogashira-kapcsolás, Heck-, Buchwald-Hartwig reakciók [1].

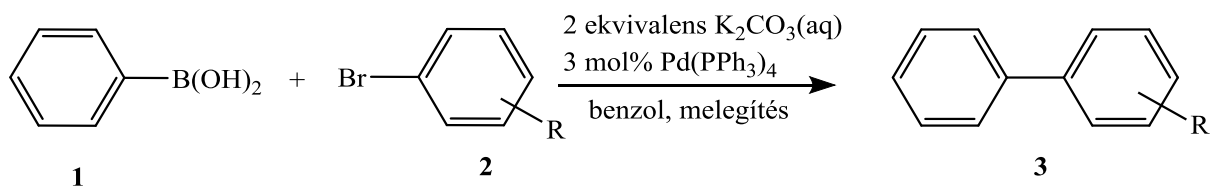
A szerves bórvegyületek Pd-katalizált keresztkapcsolási reakcióit 1978-ban Ei-ichi Negishi fedezte fel, amikor különböző fém-alkin vegyületek Pd-katalizált kapcsolását vizsgálta aril-jodidokkal. Kísérletei során a legjobb eredményeket a bór-, cink- és ónvegyületek adták. Negishi az utóbbiakra fordította a figyelmét, ezek alkalmazása Negishi-kapcsolásként ismeretes. Akira Suzuki volt az, aki felismerte a bórvegyületek szintetikus értékét. 1979-ben publikálta először a ma Suzuki-kapcsolásként ismert reakcióját, amelyben boronsavat kapcsolt halogéntartalmú vegyülethez. Ez a reakció számos közleményben Suzuki-Miyaura- kapcsolásként jelent meg [2].

Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók fontosságát a szintetikus szerves kémiában jól mutatja, hogy a 2010. évi Nobel-díjat a téma úttörőinek számító kutatók, Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi és Akira Suzuki kapták a palládium-katalizált reakciók kidolgozásáért [3].

2. Irodalmi áttekintés

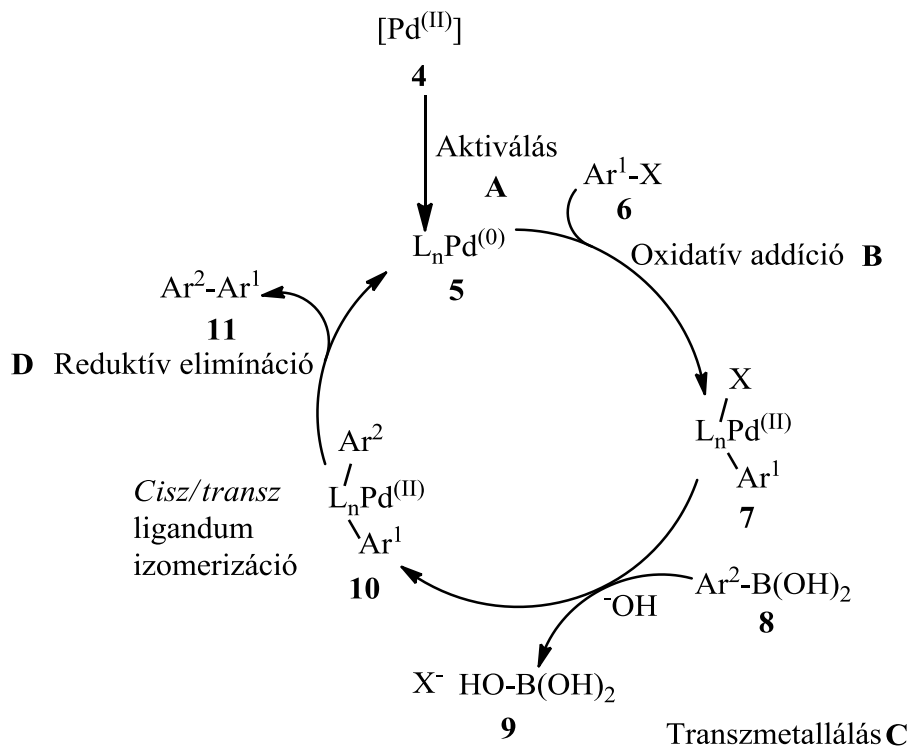
2.1. Suzuki-keresztkapcsolási reakció

Napjainkban az egyik legelterjedtebben alkalmazott keresztkapcsolási reakció a Suzuki-reakció. A reakciót Akira Suzuki és Norio Miyaura a Hokkaido Egyetem két munkatársa dolgozta ki. Eredményeiket 1979-ben publikálták, miszerint biaril-származékokat (3) állítottak elő bór-organikus vegyületek felhasználásával, illetve palládium-katalizátor alkalmazásával [4].



1. ábra Az első publikált Suzuki-kapcsolás reakcióegyenlete [2]

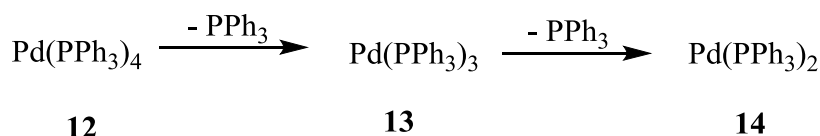
A reakció mechanizmusát a következőképpen értelmezhetjük (2. ábra). A katalitikus ciklus első lépése a 4 palládium(II) aktiválódása („A”), illetve a 5 palládium(0) komplex kialakulása [7].



2. ábra Suzuki-kapcsolás mechanizmusa [4]

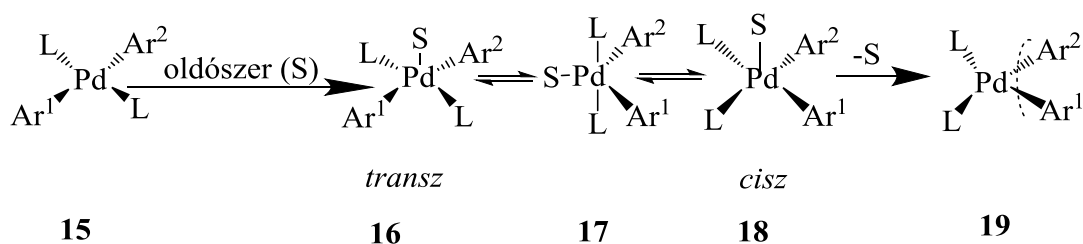
A homogén palládium katalizátor ez egyik legsokoldalúbban alkalmazható eszköz a szén-szén kötés kialakítására, ami a szerves szintetikus kémia legfontosabb területe. A leggyakrabban használt katalizátor a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, munkám során ezt a katalizátort is használtam.

A telítetlen, 14 elektronos palládium(0) komplex általában gyenge donoratomokkal koordinálódik, például tercier foszfánokkal (trifenilfoszfán). Így jön létre egy katalitikusan aktív komplex, amely általában *in situ* keletkezik tetrakis(trifenilfoszfín)palládium(0)-ból (**12**). Az oldatban a trisz(trifenilfoszfín)-palládium(0) (**13**) és egy szabad trifenilfoszfín ligandum egyensúlyt tartanak, majd még egy trifenilfoszfín ligandumot veszítve kialakul a katalitikus körben aktív bisz(trifenilfoszfín)palládium(0) (**14**).



3. ábra A bisz(trifenilfoszfín)palládium(0) kialakulása

A katalitikus kör első lépése („B”) az oxidatív addíció, melynek során a **6** aril-halogenid a **5** palládium(0) komplexhez koordinálódik **7** σ -aril-palládium(II) komplexet képezve. Az oxidatív addíció során *transz*- σ -palládium komplex keletkezik. A következő lépés a transzmetallálás („C”), amelyhez először a **8** boronsavat bázissal aktiválva elegendően nukleofil karakterű fémorganikus partnerre alakul, ami a **10** komplex kialakulásának sebességét növeli. A transzmetallációs reakcióban egy szerves palládium vegyület keletkezik, melyben a ligandumok σ -kötésekkel kapcsolódnak. A reduktív eliminációs lépés („D”) a *transz*-izomer izomerizációját követően a megfelelő *cisz*-izomerből történik [7]. Az izomerizáció lehet oldószer vagy ligandum által promotált. A síknégyzetets *transz*-komplexből a *cisz*-komplex trigonális bipiramisos átmeneti állapoton keresztül alakul ki (4.ábra) [8].

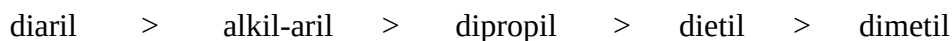


4.ábra A σ -aril-palládium(II) komplex izomerizációja

A redukív eliminációs lépés során kialakuló új C-C kötés kialakításában az aril csoportok π -pályáinak nincs említésre méltó hatása. A redukív eliminációs lépésben regenerálódik a katalizátor, ezzel a ciklus kezdődik előlről [9].

A transzmetallálási lépéshez ekvivalens bázis kell, amely az organopalládium-halogenidet elektrofilebbé teszi. A reakció előnye, hogy az alkalmazott bór-származékok számos funkciós csoportot tolerálnak, könnyen előállíthatóak, jól kezelhetőek, stabilak, a melléktermékként képződő bórsav-származék vízzoldékony volta miatt könnyen elkülöníthető a főterméktől [10].

A reakció enyhe körülmények között megy végbe, melyet különböző funkciós csoportok nem zavarják. A kapcsolási reakció főleg aril-, alkenil-, alkinil-, benzil-, allil-, alkil-halogenidek és különböző boronsavak vagy észterek között játszódik le, magas sztereo- és regioszelektivitással [11].



5. ábra Az eliminációs lépés sebessége a kapcsolt reagens esetében [7]

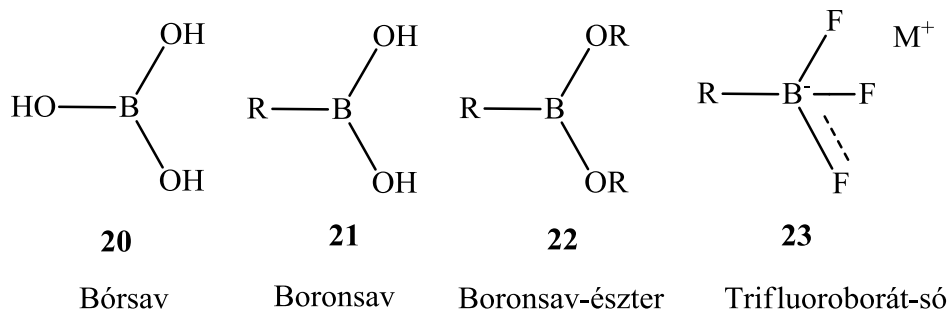
2.2. Organoboránok

Az organoboránok szintetikus felhasználása az elmúlt évtizedekben jelentősen megnőtt. Ennek oka a viszonylag gyenge szén-bór kötés könnyű átalakíthatósága miatt számos átalakíthatósági lehetőséget foglal magába [10].

A bór üres p-pályái miatt elektrofil jellegű. A semleges bóratomban a külső elektronhéjon helyet foglaló nemkötő elektronok három darab sp^2 hibrid állapotú kötést képesek kialakítani trigonális planáris elrendeződésben, illetve keletkezik még egy a síkra merőleges üres nemkötő p-pálya. Ez az üres p-pálya növeli meg a reaktivitását az alapállapotban semleges bór-vegyületeknek és teszi lehetővé, hogy elektront legyenek képesek átvenni egy Lewis-bázistól [10].

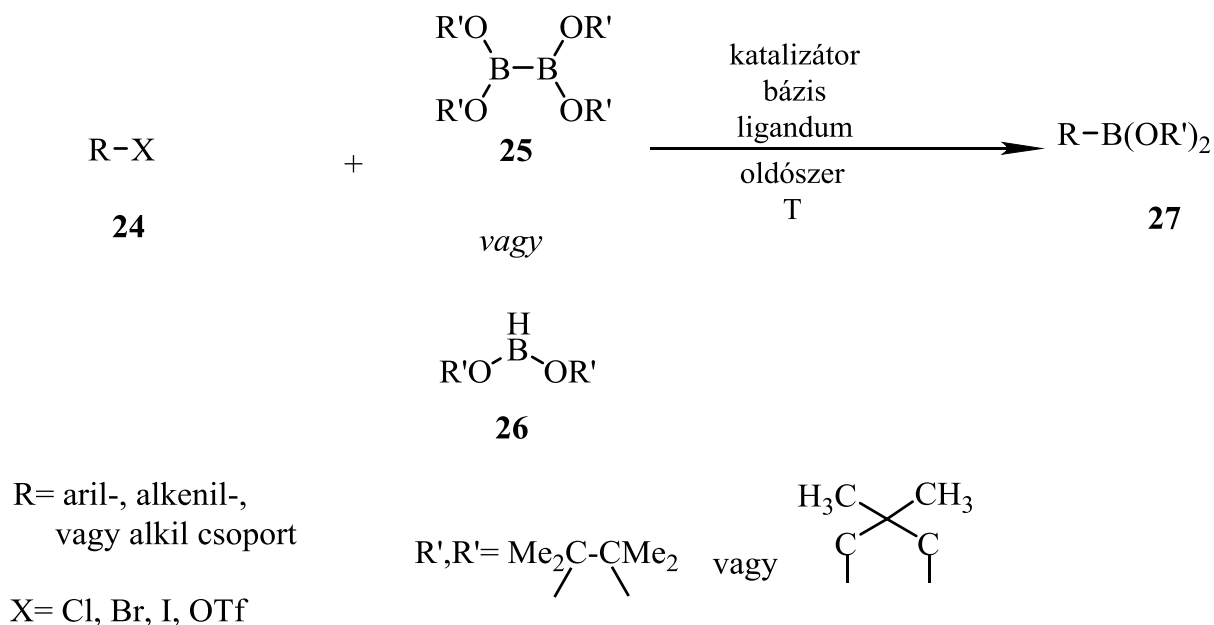
A gyakorlatban számos bór-tartalmú reagenst használnak a Suzuki-kapcsolási reakcióban. Az 1990-es évektől a boronsavak lettek azok a reagensek, amelyek kiemelkedő szerepet kaptak a gyakorlatban. Ennek egyszerű magyarázata az, hogy könnyen alkalmazhatóak aril-kapcsoláshoz, nagy a reaktivitásuk és számos funkciós csoport építhető be ilyen módon a molekulába [4].

Napjainkban megnőtt az organotrifluoroborát-sók alkalmazásának a jelentősége, hiszen ezen sók nagyon stabilak, sokáig eltarthatóak, tárolásuk könnyebben megoldható [4].



6. ábra Legelterjedtebb szerves bór-vegyületek szerkezete és neve

Egyre elterjedtebb a pinakolilboronsav-észterek alkalmazása. Ez a Miyaura-féle boronsav-észter szintézissel hozható kapcsolatba. A reakció lényege hogy palládium-katalizált kapcsolási reakcióban reagáltatunk egymással egy alkil-, vagy aril-halogenidet valamilyen organoborán reagenssel és a kapcsolt termékként megkapjuk az előállítani kívánt boronsav-észter-származékot.



7. ábra Miyaura-féle boronsav-észter szintézis általános reakcióegyenlete

2.3. Keresztkapcsolásos-reakciókban alkalmazott oldószerek, bázisok, katalizátorok és ligandumok

A kapcsolási reakciók szabályozhatóak a reakciókörülmények optimalizálásával. A reakciók szelektivitása befolyásolható a ligandum, az oldószer, a hőmérséklet vagy a bázis változtatásával.

2.3.1. Palládium katalizátorok a kapcsolási reakciókban

A keresztkapcsolási reakciókban palládium forrásként használt katalizátorokban a palládium különböző oxidációs állapotokban szerepelhet. A 0 oxidációs állapotú palládiumot általában komplex formában adják a rendszerhez. A kapcsolásokhoz általában kereskedelmi forgalomból beszerezhető palládium-komplexek a használatosak például $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, hátrányuk viszont, hogy ezek a vegyületek levegőre illetve vízre igen érzékenyek.

Gyakorlati szempontból lényegesen elterjedtebbek a palládium 2-es oxidációs állapotú sóinak vagy komplexeinek a használata: PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Ezek a katalizátorok stabilabbak kevésbé érzékenyek a nedvességre és a levegőre.

A keresztkapcsolási-reakciókban a katalitikus ciklusban a palládium 0 oxidációs állapotban vesz részt, ezért a Pd(II) katalizátorok alkalmazásakor a fém redukciójára van szükség. A redukcióhoz leggyakrabban valamilyen ligandumot használunk [8].

2.3.2. Ligandumok a kapcsolási reakciókban

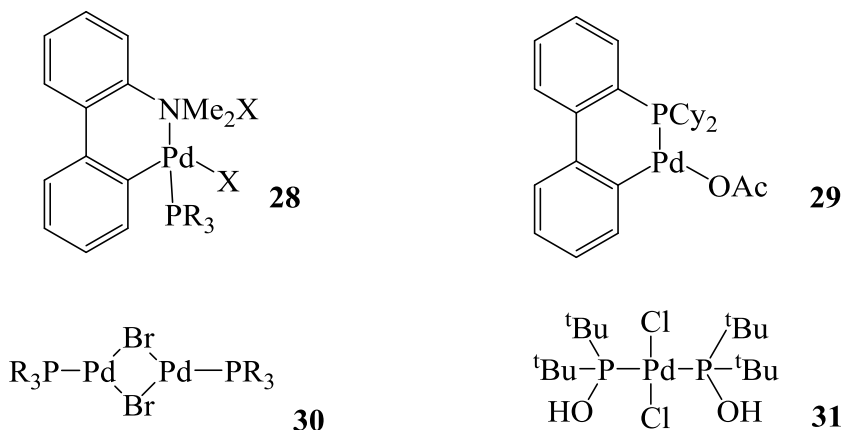
A szintetikus szerves kémiában a ligandumokat a kapcsolási reakciók esetében a fémek redukálódásának megkönnyítésére használjuk. A ligandum legfőbb feladata a fém oldatban tartása a redukció során. Legelterjedtebben foszfor-tartalmú ligandumokat alkalmaznak a kapcsolási reakciókban. 1992-ben Anny Jutand és munkatársai írták le, hogy DMF-ben vagy THF-ban oldott $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ először trifenilfoszfínnal reagálva $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ komplexet képezve, melyből trifenilfoszfán-oxid keletkezik, illetve Pd(0)-komplex ami

könnyedén lép reakcióba jódbenzollal. Vizsgálataikkal bebizonyították, hogy az alkalmazott foszfán ligandum megkönnyíti a Pd(II) Pd(0)-vá történő redukálódását [29].

A katalitikus folyamatban egyes részlépések sebességét az alkalmazott ligandumok szerkezeti tulajdonságai nagyban befolyásolják. A ciklusban kialakuló ligandum-komplex stabilitását nagyban befolyásolja a foszfánon található csoportok elektronküldő tulajdonságai, amelyek a ligandum σ -donor és π -akceptor jellegének erősségeért felelősek. A nagyobb térkitöltésű ligandumokkal általában gyorsabban és enyhébb körülmények között lehet végrehajtani a reakciókat, azonban a ligandum térigényének növekedésével az oxidatív lépés mechanizmusa illetve a kialakult palládium komplex szerkezete változhat [8].

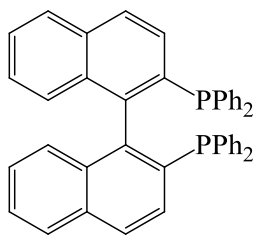
A Suzuki-reakciókban aril-bromidok átalakítására ligandumként leggyakrabban trifenilfoszfánt vagy Hermann-katalizátort használgják [12]. A Miyaura-féle boronsav-észter szintézis során is alkalmazhatunk ligandumot az alkalmazott palládium-katalizátor típusától függően.

Napjainkban egyre elterjedtebben alkalmaznak különböző foszfano-palládium komplexeket és palladaciklusokat is. Ezeknek az a legnagyobb előnye, hogy a komplexben rögzített a palládium és a ligandum aránya, illetve egyszerűbb a fémkomplexek bevitele a reakcióelegybe (8. ábra) [8].

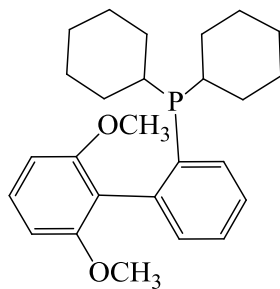


8. ábra Palladaciklusok kapcsolási reakciókban

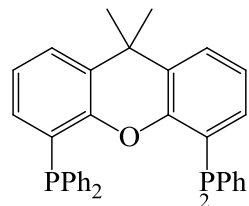
A ligandumok tárháza jelentősen bővült az utóbbi évtizedekben, a szintetikus szerves kémiában számos módosított foszfán-származékot használnak, melyeket 9. ábrán foglaltam össze.



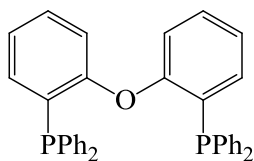
BINAP
32



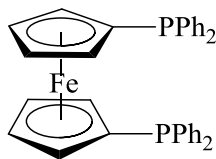
SPhos
33



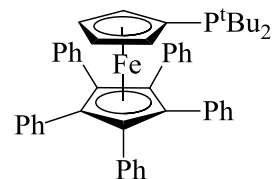
34
Xantphos



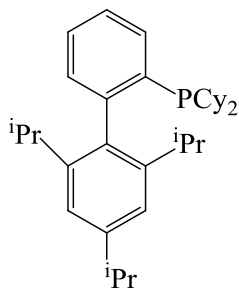
DPEphos
35



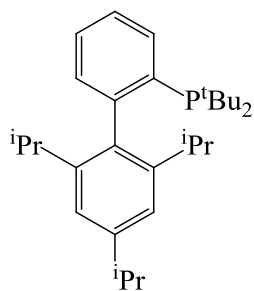
dppf
36



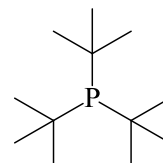
QPhos
37



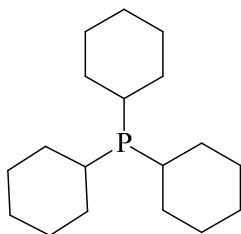
XPhos
38



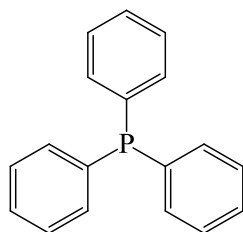
^tBuXPhos
39



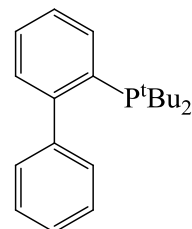
^tBu₃P
40



P(Cy)₃
41



PPh₃
42



JohnPhos
43

9. ábra Suzuki és Miyaura reakciókban alkalmazott ligandumok

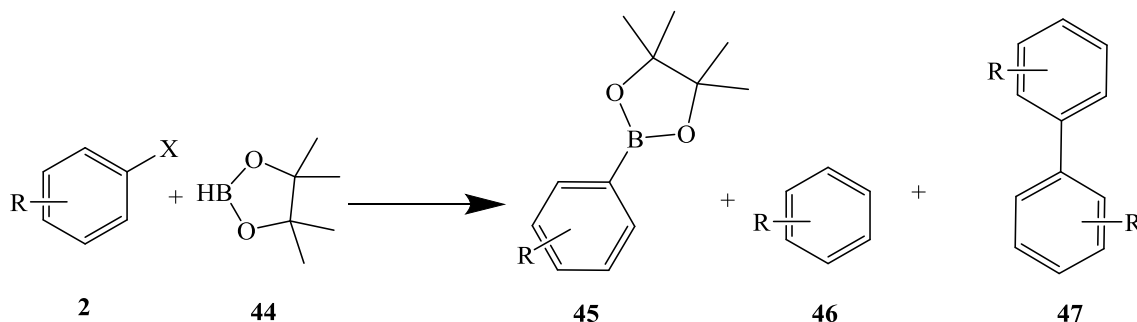
2.3.3. A kapcsolásokban alkalmazható oldószerek és bázisok

Az oldószer kiválasztáskor fontos az anyagok oldhatóságának ismerete, az, hogy poláros vagy apoláros oldószert kell alkalmazni, és persze ha a körülmények megkövetelik elengedhetetlen az adott oldószer vízmentessége is.

A megfelelően megválasztott bázis szintén elengedhetetlen egy kapcsolási reakció végbemeneteléhez használhatóak szervetlen és szerves bázisok is. A bázis több fontos szerepet tölt be: (I) a bázis aktiválja a katalizátort és semlegesíti a rendszerben lévő savat [4], (II) nagy szerepe van a deprotonálódási folyamatokban [13], (III) kölcsönhatásba lép a szubsztráttal is [14].

2.3.3.1. Miyaura-féle boronsav-észter szintézisben használt bázisok és oldószerek

A reakcióban használandó bázis megválasztásakor mindig figyelembe kell venni a reakcióban alkalmazott organoborán-forrást. Például bisz(pinakolato)diboránnal (**48**) történő kapcsolás esetében a viszonylag gyengének mondható KOAc ugyan nem gyorsítja fel a kapcsolási reakciót a halogén-származék és az organoborán között, de a dimer származék megjelenésére ebben az esetben a legkisebb az esély. Erősebb bázisok, például K_3PO_4 , K_2CO_3 , is segítik a kapcsolást, viszont a reakció előrehaladásával megnő a reakcióelegyben a dimer termék mennyisége (10. ábra).



10. ábra Pinakolboránnal történő kapcsolás lehetséges termékei

Az oldószerek esetében a polaritásnak a legmeghatározóbb a hatása a kapcsolásra. Minél polárosabb az alkalmazott oldószer annál jobban gyorsítja a reakciót: $DMSO \geq DMF > \text{dioxán} > \text{toluol}$ [9]. Mivel a pinakolborán rendkívül reaktív, ezért az erősen poláros oldószerekkel, mint például a DMF könnyen reakcióba lép. Ezen reagens alkalmazásakor előtérbe kerülnek az apoláros oldószerek: 1,4-dioxán vagy toluol. Ismertek olyan esetek is mikor az alkalmazott oldószer egyben a bázis.

2.3.3.2. Suzuki-kapcsolásban alkalmazott bázisok, oldószerek és a víz hatása

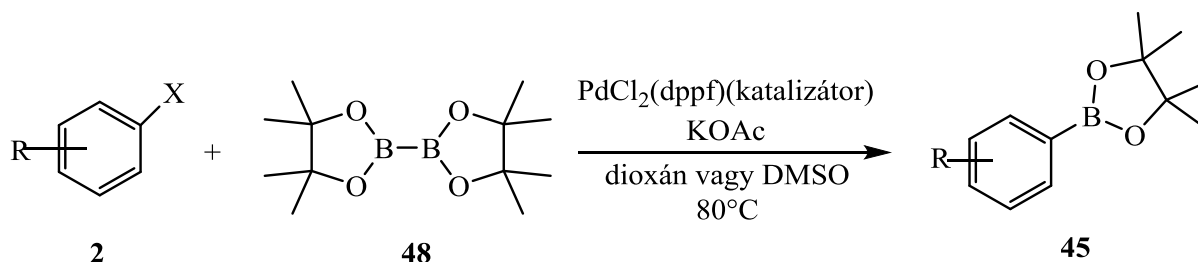
A Suzuki-kapcsolásban a transzmetallálási lépés mechanizmusát nagymértékben befolyásolja az alkalmazott bázis és az oldószer. Ehhez a reakciótípushoz leginkább karbonát típusú bázisok használatosak. A legelterjedtebben nátrium-karbonátot, cézium-karbonátot vagy kálium-karbonátot használunk bázisként. A munkám során Cs_2CO_3 -ot használtam melynek egyszerű magyarázata az, hogy ez a bázis igen erős irányító hatással bír a ligandumra.

A Suzuki-kapcsolási reakcióban elengedhetetlen, hogy a bázis negatív töltéssel legyen jelen a rendszerben, ez úgy lehetséges, ha a fent említett bázisokból vizes oldatot használunk fel. Tehát felmerül az, hogy a reakcióelegy két fázisra bontható: egy szerves és egy bázikus vizes fázisra. Ha nem megfelelően párosítjuk össze a szerves oldószert a bázissal előfordulhat, hogy egy heterogén fázis jön létre. Ha karbonát típusú bázist alkalmazunk, akkor a következő oldószereket használhatóak: dioxán, DMF vagy toluol továbbá megfigyelték, hogy a víz képes gyorsítani az organoborán-reagenssel végzett kapcsolást.[9]

2.4. Miyaura-féle boronsav-észter szintézis

Suzuki-keresztkapcsolási reakcióban leggyakrabban alkalmazott boronsav-észterek a pinakol-, neopentil-, és katekolboronsav-észterek. Széleskörű alkalmazásuk azzal indokolható, hogy az adott észterhez hasonló boronsavakkal szemben ezek stabilabbak, könnyebben szintetizálhatóak és lényegesebben reaktívabbak.

Miyaura és társai kidolgoztak egy olyan reakció típust, amellyel boronsav-észterek kényelmesen előállíthatóak. Ezt a reakciót Miyaura-féle boronsav-észter szintézisként említik.

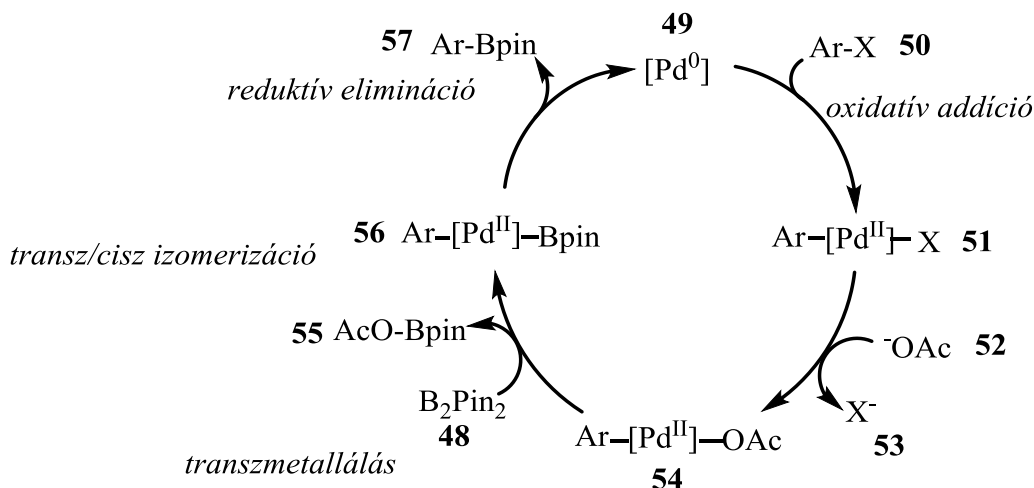


11. ábra N. Miyaura és kutatócsoportja által kidolgozott boronsav-észter szintézis bruttó reakcióegyenlete [3]

A reakció lényege, hogy a palládium katalizált reakcióban használt aril-, vagy alkenil-halogenid alakul át a megfelelő boronsav-észterre. A reakciót számottevően nem befolyásolja,

hogyan milyen funkciós csoportok kapcsolódnak az adott aril-halogenid-származékhoz. Ehhez a reakcióhoz számos már a kereskedelmi forgalomból beszerezhető reagens áll rendelkezésre.

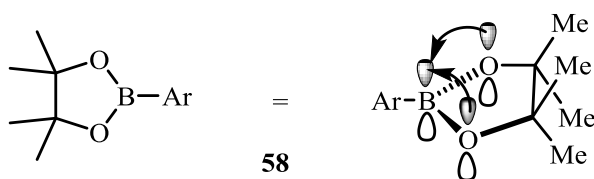
A reakció mechanizmusa hasonlít a már említett Suzuki-kapcsolás mechanizmusához: az aril-halogenid oxidatív addícióval kapcsolódik a palládium(0)-hoz ezáltal létrejön egy palládium(II)-komplex. Ezt követően ez a komplex a bázissal lép reakcióba, majd a transzmetallációs lépés során reagál a diboron reagenssel. Végül a redukatív eliminációs lépésben a katalizátor regenerálódik és megkapjuk a boronsav-észter- származékot (12. ábra).



12. ábra Miyaura-féle boronsav-észter szintézis reakciómechanizmus [4]

2.5 Aril-boronsav-pinakolátok stabilitása

Általánosságban elmondható, hogy az aril-boronsav-pinakolátok sokkal stabilabbak oxidatív és hidrolitikus hatásokkal szemben, mint az aril- boronsavak. A ciklusos boronsav-észterek megnövekedett stabilitását az is alátámasztja, hogy ezeket az anyagokat könnyebb megtisztítani és könnyebben kezelhetők. Ezen vegyületek stabilitását feltehetően a merev gyűrűs szerkezet segíti elő. A gyűrűben az oxigének és a bór atompályái egy síkban helyezkednek el. Ebben az elrendeződésben a Lewis-bázisos tulajdonságú oxigén atomok csökkentik a bór-atom Lewis-savasságát [15,16,17].



13. ábra Részleges molekulapálya elrendeződés az aril-boronsav-pinakolátokban

Vizsgálatok alátámasztják, hogy az öttagú heterociklusos boronsav-észterek mellett, hogy kitűnő kapcsolási partnerek a Suzuki-keresztkapcsolási reakciókba nagyban hozzájárulnak a reakció során keletkező kapcsolt termék stabilitásához is [18].

Napjainkban megnőtt az igény e vegyületek különböző szintetikus alkalmazására, ami a Suzuki-kapcsolás során mutatott előnyös tulajdonságával magyarázható.

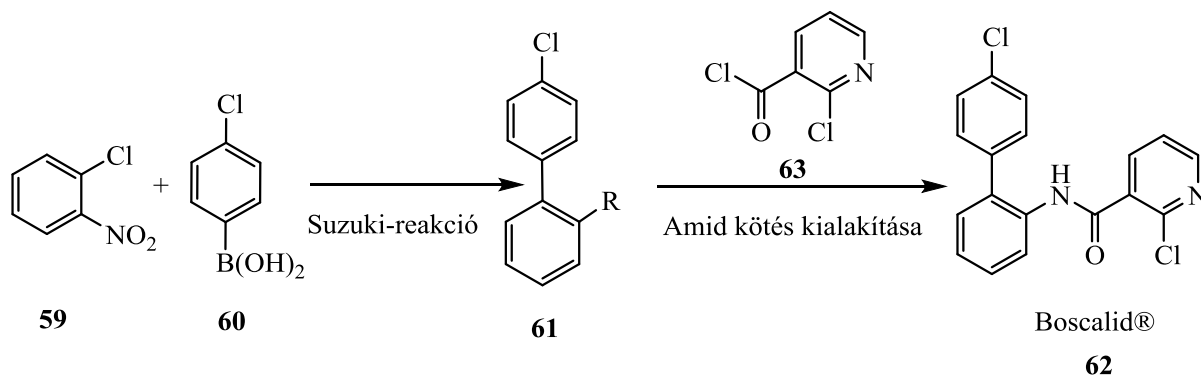
2.6. Suzuki kapcsolás gyakorlati alkalmazása

A Suzuki-kapcsolás vegyipari jelentősége az aszimmetrikus biaril-származékok előállításában emelkedik ki. Biaril-származékokat széleskörűen alkalmazzák a gyógyszeriparban, illetve agrokémiai kutatásokkal foglalkozó ipari területeken. Továbbá az aszimmetrikus biarilok a természetben is előfordulnak és számos növényi származékban kimutathatóak, mint például: flavonoidokban, alkaloidokban, lignánokban, terpénekben, kumarinokban, peptidekben és glikopeptidekben [19].

A vegyiparban egyre elterjedtebben használják aril-aril kötés kialakításában a Suzuki-kapcsolást. A reakciókban leginkább aril-halogenideket vagy triflátokat, mint pszeudohalogenideket kapcsolnak a megfelelő arilboronsavval [7].

A Suzuki-reakció egy másik igen erősen fejlődő alkalmazási területe π -konjugált rendszert tartalmazó vegyületek szintézise. Ezek a polimerek konjugált π -elektronrendszerük révén elektromos töltés változás hatására megváltoztatják színüket, így kijelzők és festékek készítésére használják. Ilyen anyagok például a vezető tulajdonságokkal rendelkező polimerek (polifenilén folyadék kristályok) vagy a szerves fényemittáló diódák [20].

A legjelentősebb ipari alkalmazása ennek a keresztkapcsolási reakciónak a Boscalid® előállítása. A Boscalid® a kontakthatású fungicidek csoportjába tartozik, ezek a hatóanyagok a növény felületére kerülve nem vagy csak jelentéktelen mértékben szívódnak fel. A Boscalid® az elektrontranszportot akadályozza, leállítva a gombák légzését, az aminosavak és lipidek szintézisét. A hatásspektruma igen széles, a lisztharmatféléken kívül foltbetegségekre és egyes tárolási betegségek ellen is hatékony [21,22].

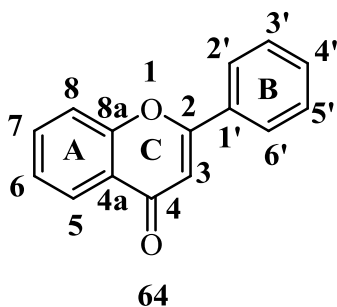


14. ábra Boscalid® előállítására alkalmas ipari szintézismód

2.7. Flavonok és jelentőségük

A flavon és származékai a flavonoidok a növényvilág jelentős részében előfordulnak. Ez a nagy molekulacsald a növények virágában, leveleiben, valamint a növény szinte minden részében előfordul [23].

A flavonváz három részre osztható (14. ábra) egy heterociklusra (C-gyűrű), két hattagú aromás gyűrűre, melyek közül az egyik a heterociklushoz közvetlenül kapcsolódó, kondenzált aromás gyűrű (A-gyűrű), valamint egy a heterociklus 2-es szénatomjához kapcsolódó fenil-csoportra (B-gyűrű).



15. ábra

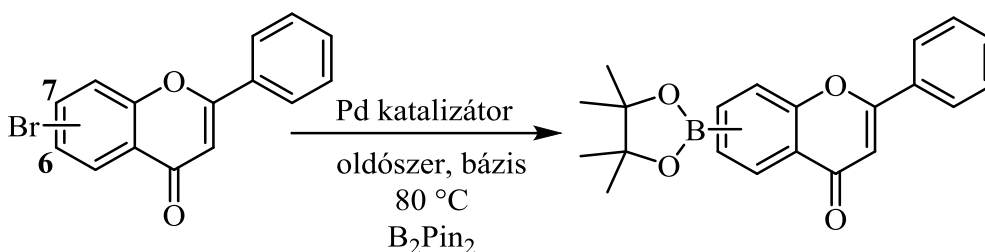
A flavonoidok jelentős biológiai aktivitással is bírnak, mint például gombaölő (antifungális), antibakteriális és antivirális hatás, mely a növény külső hatásokkal szembeni ellenálló képességükért felelős [23].

A flavon származékok legnagyobb biológiai jelentőségét az antioxidáns hatásuknak tulajdoníthatjuk. Képesek megelőzni a fehérjék és lipidek oxidálódását mivel a szabad gyököket, mint például a hidroxil és peroxil szabad gyököket, úgy távolítják el, hogy elektronokat vesznek át a reaktív oxigén részecskétől, így stabil termék képződik. Sok

gyümölcsben nagy mennyiségben halmozódik fel antioxidáns hatású flavonoid, ezért ezek fogyasztása az emlősökre, így az emberre is jótékony hatású. A flavonoidok előállítására jótékony hatásai miatt számos szintézist dolgoztak már ki, de a kifejlesztett szintézis útvonalak száma napról-napra folyamatosan nő [24].

2.8. Szintetikus előzmények

Yoshito Kohari és munkatársai már sikeresen előállították 6-os és 7-es helyzetben bróm szubsztituált flavonból az általam előállítani kívánt flavonilboronsav-pinakolátot. Ők a megfelelő brómflavont bisz(pinakolato)diboránnal reagáltatták palládium katalizátor jelenlétében. A B_2Pin_2 -vel végzett reakciók dimetil-szulfoxidban oldott palládium katalizátor és kálium-acetát jelenlétében, $80^\circ C$ -on és nitrogén atmoszféra alatt zajlottak (16. ábra).



16. ábra

Kohari kutatócsoportja megvizsgálta, hogy hogyan hatnak különböző típusú katalizátorok a reakció végén keletkezett elegy összetételére. Az optimalizációs vizsgálataik során vizsgáltak, illetve megvizsgálták, hogy hogyan változik a reakció lefutása különböző bázisok jelenlétében. Vizsgálataik során arra az eredményre jutottak, hogy a legalkalmasabb bázis a kálium- vagy a nátrium-acetát, illetve a legjobb hozamot biztosító katalizátor a $PdCl_2(PPh_3)_2$ vagy a $PdCl_2(dppf)$.

Kísérleteimhez ezt a cikket is felhasználtam, mivel ez a kutatócsoport előállította a célvegyületet viszont szisztematikusan nem vizsgálta viselkedését a Suzuki-kapcsolásban különböző szubsztituált arilvegyületekkel.

3. Célkitűzések

Kutatócsoportunkban már régóta foglalkoznak különböző helyzetben szubsztituált flavonoid vegyületek szintézisével, illetve azok Buchwald-Hartwig-, Sonogashira- és Heck-keresztkapcsolási reakcióinak a vizsgálatával. Azonban a flavonokból előállítható boronsav-észterek Suzuki-reakcióit szisztematikusan még nem vizsgálták az irodalom szerint sem, továbbá ismert, hogy az aril-boronsavak köre is korlátozott, ami szintén indokolja a flavon boronsav származékainak előállítására alkalmas módszerek tanulmányozását.

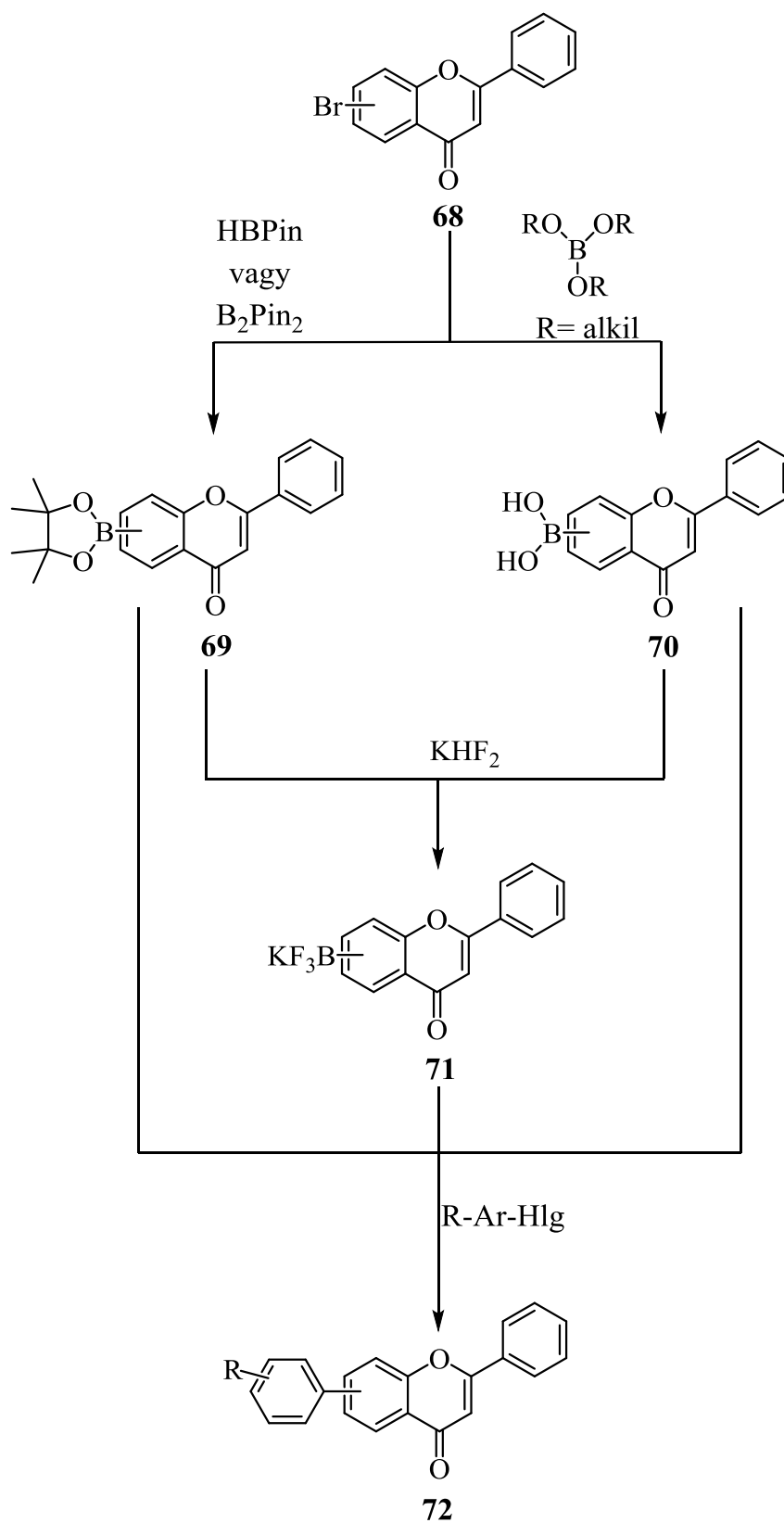
Saját kísérleteim legfőbb célja a 6-os vagy 7-es helyzetben szubsztituált flavonil-boronsav-észterek előállítása. A reakcióimhoz 6- és 7-haloflavonok álltak a rendelkezésemre, ezekkel szeretném az optimálási reakciókat elvégezni. Mivel a boronsav-észterek eltarthatósága, kezelése lényegesen jobb, mint a boronsavaké, ezért elsősorban ezeket a vegyületeket szeretném előállítani. Hasonló kedvező tulajdonságai miatt a trifluoroborát-sók előállítását is tervezem.

Az irodalomban több módszer ismert az arilboronsav észterek illetve aril-boronsavak előállítására. Ezen kapcsolásokban boronsav-észterek vagy boronsav alkil-észterek és aril-halogenidek különböző fémek pl. Pd, Cu jelenlétében ligandumok segítségével szolgáltatják a boronsav származékot. Ismert továbbá a megfelelő Grignard származékon keresztül történő átalakítás is.

Célul tűztem ki, hogy több arilboronsav szintézisre használt módszert is teszteljek, ezeket a módszereket összehasonlítva a legoptimálisabb szintézis utat felhasználva néhány flavonboronsav származék szintézisét is megvalósíthassam.

Az irodalomból ismeretes, hogy a trifluoroborátok is használhatóak a Suzuki-reakciókhoz, így ezen származékok szintézisét is szeretném vizsgálni [4].

További célom az előállított flavon boronsavak Suzuki-Miyaura reakcióinak vizsgálata különbözően szubsztituált arilhalogenidekkel.



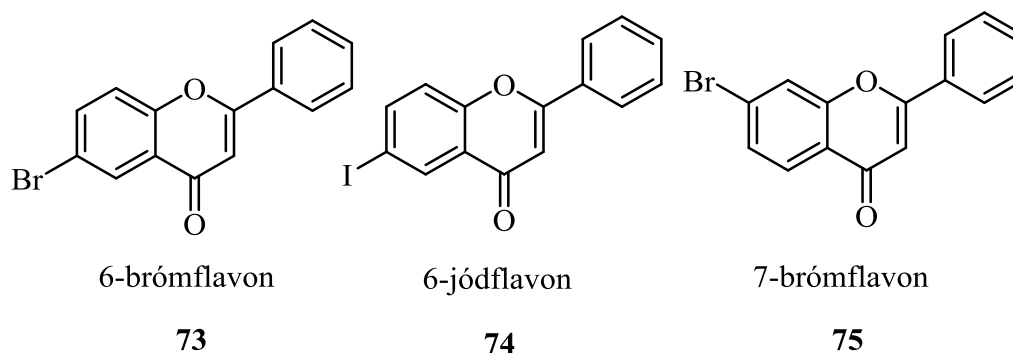
17. ábra Célkitűzések

4. Saját vizsgálatok

4.1. A vizsgálatokhoz felhasznált reagensek

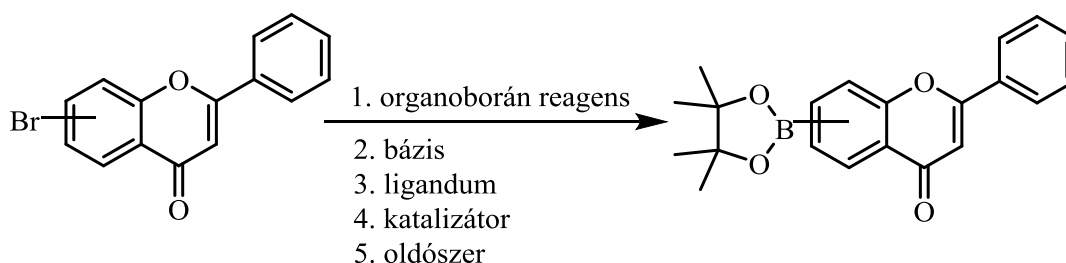
A kísérleteimhez használt borilációs reagenseket kereskedelmi forgalomból szereztük be. A reagens kiválasztásakor fontos szempont volt az ár, mivel törekedni szerettünk volna a minél költséghatékonyabb módszer kidolgozására. Fontos, hogy az előállított organoborán hosszú ideig eltartható legyen, ezért alapvetően a boronsav-észter előállítására alkalmas reagentumok reakcióit vizsgáltam tüzetesebben. A különböző alkil-borát-származékok is alkalmasak boronsavak előállításához és e reagentumok reakcióit is vizsgáltam.

Az kísérleteim legfőbb célja egy 6-os vagy 7-es helyzetben szubsztituált flavonil-boronsav-észterek előállítása. A reakcióimhoz az alábbi flavonok állnak a rendelkezésemre, ezekkel szeretném az optimálási reakciókat elvégezni.



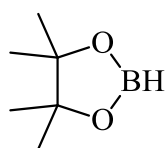
4.2. Miyaura-féle boronsav-észter szintézis

Dolgozatom elkészítése során haloflavonokból kiindulva organoborán reagentumok kapcsolásával kezdtem a célvegyületeim előállítását



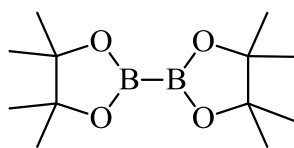
18. ábra A célvegyületem előállítására alkalmas szintézishez szükséges anyagok összefoglalása

A kísérleteim során kétféle boronsav-észtert alkalmaztam:



44

Pinakolborán

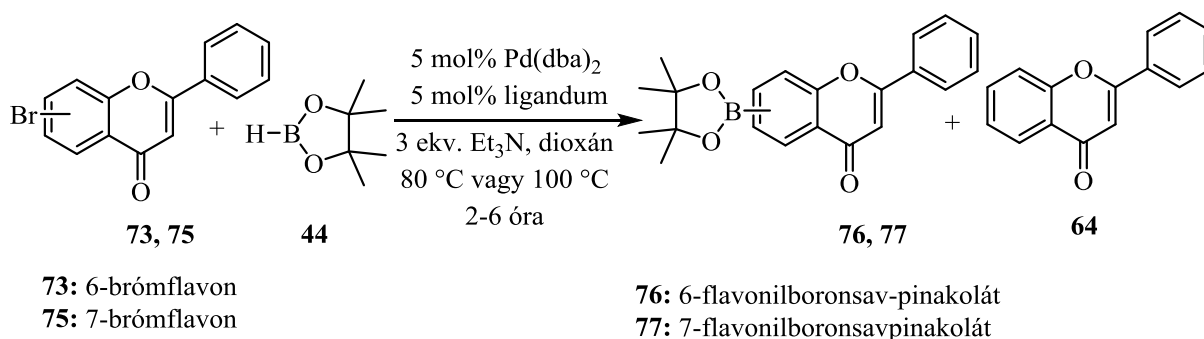


48

Bisz(pinakolato)diborán

4.2.1. Flavonok kapcsolási reakciói pinakolboránnal

Vizsgálataimat irodalmi előzményekre alapozva kezdtük meg. A Murata és munkatársai által közölt cikk [24] alapján hajtottam végre első kísérletemet.



19. ábra

Első reakcióm 7-brómflavon (**75**) felhasználásával végeztem el. A megfelelő mennyiségű 7-brómflavont (**75**), pinakolboránt (**44**), trietil-amint, Xantphost (**34**), Pd(dba)_2 -t és absz. dioxánt nitrogén atmoszféra alatt 5 órán át reflux hőmérsékleten kevertettem. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiával követtem, a reakcióelegyben keletkezett terméket flavonként azonosítottam (**64**), tehát dehalogéneződés történt. Ugyanezen reakciókörülményekkel, de a katalizátort Pd(OAc)_2 -ra cserélve a kiindulási 7-brómflavon (**75**) maradt vissza. A következő reakcióban Pd(OAc)_2 katalizátor alkalmazásával, de Cs_2CO_3 felhasználásával próbáltam meg átalakulást elérni, azonban e körülmények mellett is kizárólag flavon (**64**) keletkezett.

A reakciókörülményeket 6-brómflavonnal (**73**) is teszteltem, de a **76** termék képződését ebben az esetben sem tapasztaltam.

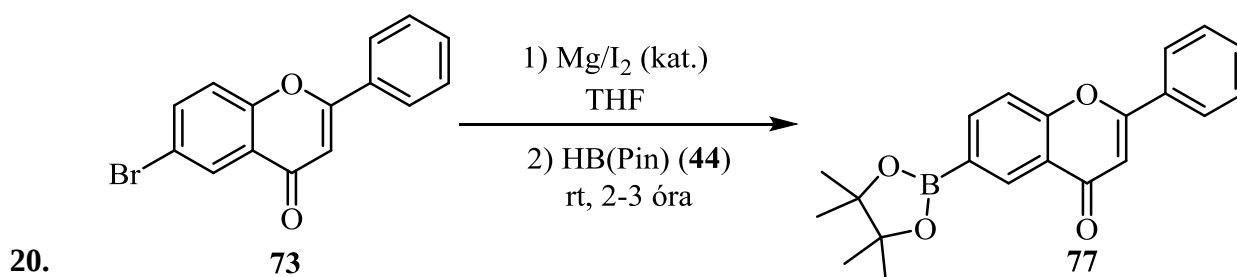
A katalizátort $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -re cserélve, trietil-amin bázis használata mellett a 6-brómflavon (**73**) szintén dehalogéneződött. Továbbra is $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ katalizátort használva dimetil-szulfoxidban, kálium-acetát bázis használata sem okozott kedvező változást a B-C

kötés kialakításában, hasonlókat tapasztaltam 7-brómflavon (**75**) esetén is. A reakciók eredményét az alábbi táblázatban foglaltam össze.

Kiindulási anyag	Katalizátor	Ligandum	Bázis	Oldószer	T	t (óra)	Termék
75	Pd(dba) ₂	Xantphos	Et ₃ N	Dioxán	reflux	5	flavon
75	Pd(OAc) ₂	Xantphos	Et ₃ N	Dioxán	reflux	8	kiindulási a.
75	Pd(OAc) ₂	Xantphos	Cs ₂ CO ₃	Dioxán	reflux	8	flavon
75	PdCl ₂ (dppf)	-	KOAc	DMSO	90 °C	24	flavon
73	Pd(OAc) ₂	Xantphos	Et ₃ N	Dioxán	reflux	8	flavon
73	PdCl ₂ (dppf)	Xantphos	Et ₃ N	Dioxán	reflux	8	flavon
73	PdCl ₂ (dppf)	-	KOAc	DMSO	90 °C	24	flavon

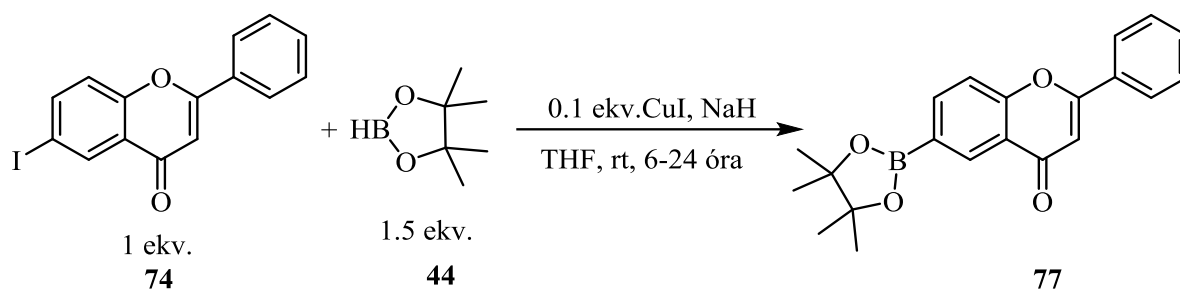
1. táblázat

Mivel az irodalomban [25] ismert, hogy magnézium és jód jelenlétében is van lehetőség a C-B kötés kialakítására (20. ábra), a megfelelő mennyiségű 7-brómflavont (**73**), pinakolboránt (**44**), magnéziumot, jódot és tetrahidrofuránt nitrogén atmoszféra alatt szobahőmérsékleten 3 órán keresztül kevertettem. A reakcióelegyet vizsgálva azt tapasztaltam, hogy a **73** kiindulási anyag változatlanul maradt vissza a reakcióelegyen.



ábra

Mivel a fent leírt reakciók egyikében sem sikerült számomra kedvező eredményt elérnem az irodalomban tovább keresve aril-jodidokkal végezett kísérleteket [26] alapul véve folytattam a vizsgálatokat.



21. ábra

A reakcióhoz szükséges mennyiségű 6-jódflavont (**74**), réz(I)-jodidot, nátrium-hidridet, THF-t nitrogén atmoszféra alatt 6 órán keresztül kevertettem, de átalakulást nem tapasztaltam, a **74** kiindulási anyag maradt vissza. A fent leírt körülményekkel még egyszer megismétltem a reakciót, de a reakcióidő 24 óra volt, de ebben az esetben is a 6-jódflavon (**74**) volt a reakcióelegyben.

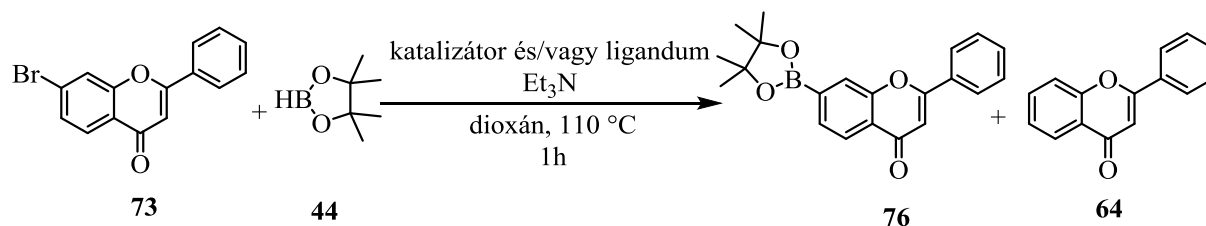
4.2.2 Mikrohullámú aktiválás, mikrohullám-aktivált reakciók (MWA)

Mivel klasszikus körülmények között a kívánt terméket előállítani nem sikerült, megpróbáltuk a reakciókat MWA alkalmazásával megvalósítani. A reakció lejátszódásához szükséges energiát közölhetjük mikrohullámú aktiválással, ami nagyon hatékony módja az energiaközlésnek, így a reakció ideje lecsökkenthető.

A mikrohullám elektromágneses sugárzás, frekvenciája 300-300000 MHz tartományba esik. A mikrohullámú sugárzás nem képes a kémiai kötések hasítására, mivel energiája jóval kisebb, mint a szerves molekulák kötési energiája, így csak aktiválja a reakciókat.

Az általunk használt CEM Discover[®] típusú mono-módú készülék 2450 MHz frekvencián működik. A mikrohullám-aktivált szintézisek nagy előnye, hogy a reakciók reprodukálhatósága jóval nagyobb a hagyományos módszerekhez képest. Ez a reaktor pontos programozhatóságával és a közvetlen hőátadással magyarázható. A reakció során a hőmérséklet, a nyomás és a teljesítmény is pontosan szabályozható.

Először a pinakolborán (**44**) és 7-brómflavon (**75**) kapcsolását próbáltam meg. A mikrohullámú reaktor beállítási paraméterei minden esetben azonosak voltak, reakcióidő: 1 óra, hőmérséklet: 110 °C, Powermax: off.



22. ábra Az elvégzett MWA reakció egyenlete [27]

A készülékhez speciálisan kialakított nyomásálló csőbe összemértem a kiindulási 7-brómflavont (75), SPhos-t (33), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -t, Et_3N -t és dioxánt, a reakcióelegyet nitrogénnel átöblítettem ezt követően zártam le az edényt. A reakcióidő letelte után VRK-val ellenőriztük a reakciót. Azt tapasztaltam, hogy ebben a reakcióban is csak flavon (64) keletkezett. További kísérleteket végeztem a körülmények módosításával az eredményeket az alábbi táblázatban foglaltam össze, melyekből látszik, hogy a dehalogéneződés játszódott le itt is mint minden esetben.

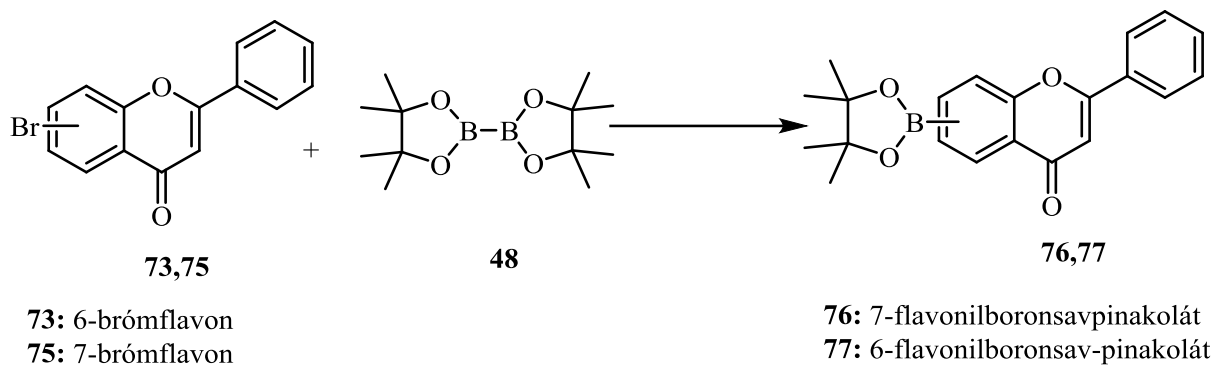
Kiindulási anyag	Katalizátor	Ligandum	Bázis	Oldószer	Termék
75	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	SPhos	Et_3N	Dioxán	flavon
73	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	SPhos	Et_3N	Dioxán	flavon
74	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	SPhos	Et_3N	Dioxán	flavon
75	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	Et_3N	Dioxán	flavon
75	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	SPhos	Et_3N	Dioxán	flavon

2. táblázat

Mivel a pinakolborán (44) alkalmazásával nem sikerült eredményt elérnem az organoborán reagens változtatásával folytattam kísérleteimet.

4.2.3. Flavonok kapcsolási reakciói bisz(pinakolato)diboránnal

Az irodalomban találtunk arra példát, hogy bisz(pinakolato)diboránnal sikeresen kapcsoltak 6-os és 7-es helyzetben szubsztituált flavont (**73**, **75**) [28]. A kísérleteim során a közölt cikkben optimált körülmények használtam (16. ábra).



23. ábra

A megfelelő mennyiségű brómflavont (**73**, **75**), bisz(pinakolato)diboránt (**48**), kálium-acetátot, trifenilfoszfint, bisz(trifenil-foszfín)-palládium(II)-kloridot, dimetil-szulfoxidot nitrogén atmoszféra alatt, 80 °C-on kevertettem. A reakcióidő lejártá után azt tapasztaltam, hogy a kiindulási brómflavon az elegyből elfogyott, az átalakulás megtörtént és a célvegyület keletkezett. A cikkben leírtaknak megfelelően játszódt le a reakció, termékként a **76** és **77** flavonilboronsav-pinakolát keletkezett jó hozammal.

Kiindulási anyag	Katalizátor	Ligandum	Bázis	Oldószer	T (°C)	t (óra)	Termék	Hozam %
73	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	PPh ₃	KOAc	absz. DMSO	80	24	77	62
75	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	PPh ₃	KOAc	absz. DMSO	80	24	76	65

3. táblázat

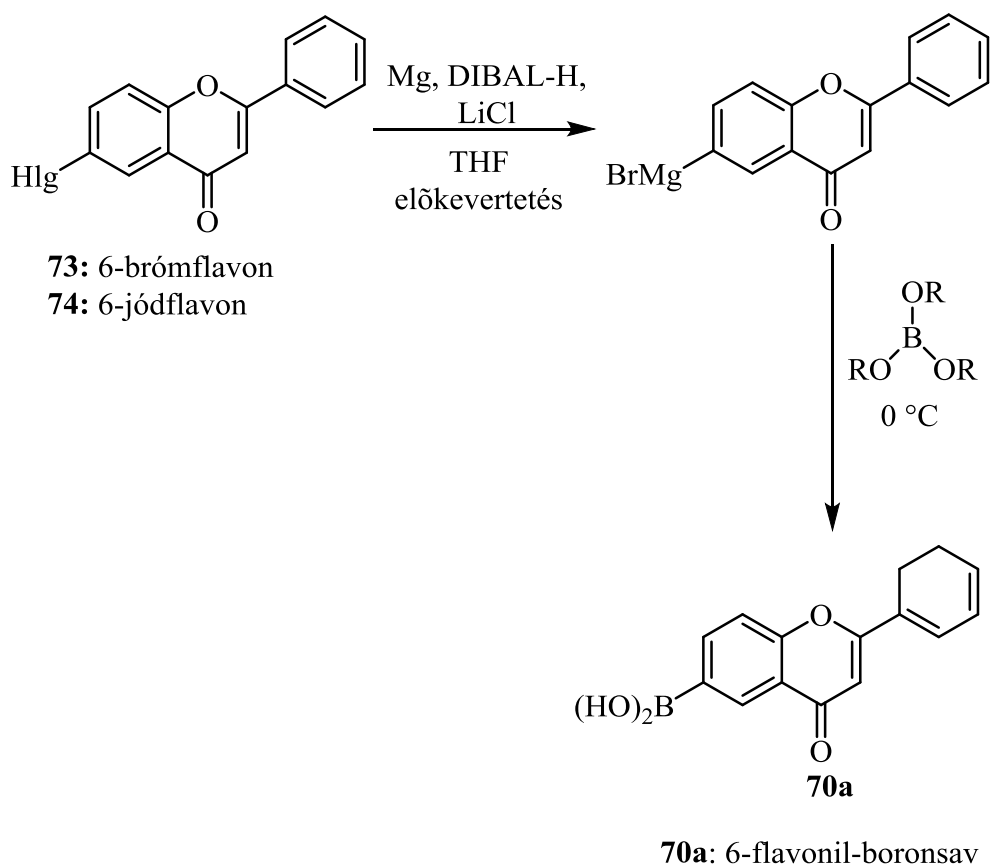
A vizsgálataim során több problémával is szembesültem. Azt tapasztaltam, hogy amikor a reakcióhoz nem frissen kiizzított kálium-acetátot használtam, akkor a reakció nem ment végbe, ebből arra következtettünk, hogy a reakció lefutásához elengedhetetlen a vízmentes körülmények biztosítása. Ha frissen izzított kálium-acetátot alkalmaztam, már a várt módon futott le a reakció.

A reakcióelegy tisztításával többféleképpen próbálkoztam. A legegyszerűbb módja a tisztításnak az említett cikkek szerint a Kugelrohr-desztilláció. Ezzel a tisztítási eljárással próbálkoztam meg először, de sajnos nem sikerült tiszta terméket izolálnom, a művelet során az anyagom elbomlott. Ezt követően átkritályosítással próbálkoztam és sikeresen megtisztítottam a termékemet és jó hozammal sikerült izolálnom. A vizsgálataim során szinte megegyező hozammal sikerült izolálnom a 7-flavonilboronsav-pinakolátot (76), illetve 6-flavonilboronsav-pinakolátot (77).

4.3. Flavonboronsav származékok előállítása fémorganikus vegyületek felhasználásával

A modern szintetikus szerves kémiában nagyon népszerűek az aril-boronsavak, ami azzal magyarázható, hogy széleskörűen alkalmazhatók az átmeneti-fém-katalizált kapcsolási reakciókban. Viszont az egyik legnagyobb probléma, hogy az ezen vegyületek előállítására alkalmas szintézisek kivitelezése meglehetősen drága. Ezért szükséges minél olcsóbb, egyszerűbb reakció útvonalakat kidolgozni. Ha trialkil-borát származék felhasználásával sikerülne előállítani flavonil-boronsavat akkor lényegesen lecsökkenthetném a reakció költségeit. 1909-ben már sikeresen végrehajtottak olyan kísérleteket, amelyben metil-borát oldatot adtak fenilmagnézium-bromidhoz és az tapasztalták, hogy fenil-boronsav keletkezik. [30]. Különböző cikkeket átnézve kétféle módszert találtunk, amelyeket alkalmazva esetleg sikert érhetnénk el. Ezeknek a reakcióknak az alapja, hogy a megfelelő aril- származékból fémorganikus vegyületet képezünk, és ebből kiindulva állítjuk elő a célvegyületet.

Az első módszerre azért esett a választásom, mert ez a reakció szobahőmérsékleten működik, nem igényel kriogén körülményt, amelyet nehezebb hosszabb ideig fenntartani (24. ábra). A cikk írói kitértek arra, hogy ez a reakcióút vonal nagyon kevés esetben működik. Ezt azzal magyarázták, hogy számos esetben muszáj, hogy fent tartsuk a kriogén körülményeket mindaddig, amíg a reakció végbe nem megy a fémorganikus intermedier és a trialkil-borát között. A kriogén körülmény használata minimalizálja annak a lehetőségét, hogy a melléktermékként megjelenjen a rendszerben a bórossav (H_2BOH) és más borán termék, amelyek a trialkil-borát reagens helyett addíciós reakcióba lépnének a fémorganikus vegyülettel. A másik legnagyobb hátránya ennek a körülménytípusnak, hogy a heteroaromás vegyületek nem kriogén körülmények között nehezen képesek stabil aril-lítium intermediert képezni [31].



24. ábra

A megfelelő mennyiségű flavon-halogenidet, magnéziumot, lítium-kloridot, DIBAL-H-t és tetrahydrofuránt szobahőmérsékleten előkevertettem, majd 0 °C-ra hűtöttem végül hozzáadtam a trietil-borátot azonban minden esetben a kiindulási anyag maradt vissza.

Mivel a fent leírt körülményekkel nem sikerült eredményt elérnem megpróbálkoztam a kriogén körülmény alkalmazásával is. Ezen reakciókörülmények felhasználásával a **73** és **74** kiindulási haloflavonokat kétféle módszerrel próbáltam átalakítani.

„A” körülmény során a kiindulási flavonhalogenidet tetrahydrofuránban feloldottam, hozzáadtam a trietil-borátot. Ezt az elegyet -78 °C-ra lehűtöttem, majd ezen a hőmérsékleten hozzáadtam a n-BuLi-ot. A reakcióelegyet ezt követően 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióidő után hagytam szobahőmérsékletűre felmelegedni az elegyet. A reakcióelegy összetételét vékonyrétegekromatográfiával vizsgáltam még, és azt tapasztaltam, hogy a kiindulási anyag maradt vissza, tehát nem volt átalakulás.

A **„B” körülmény** alkalmazásakor a kiindulási flavonhalogenidet THF-ban feloldottam majd -78°C-ra hűtöttem, miután lehűlt hozzáadagoltam a n-BuLi-oldatot, ezt az elegyet 1 órán keresztül kevertettem -78°C-on. Ehhez az elegyhez csepegtettem hozzá a trietil-borátot, majd hagytam a reakcióelegyet szobahőmérsékletűre felmelegedni.

Szobahőmérsékleten még egy órán keresztül kevertetem a reakcióelegyet. A feldolgozást követően vékonyrétegkromatográfiával megvizsgáltam a termékösszetételt, de ebben az esetben is a kiindulási anyag maradt vissza.

A „C” körülmény során **73** 6-brómflavont feloldottam THF-ban, feloldottam majd -78°C-ra hűtöttem, miután lehűlt hozzáadagoltam a n-BuLi-oldatot, ezt az elegyet 1 órán keresztül kevertetem -78 °C-on. Ehhez az elegyhez csepegtettem hozzá a **44** pinakolboránt, majd hagytam a reakcióelegyet szobahőmérsékletűre felmelegedni. Szobahőmérsékleten még egy órán keresztül kevertetem a reakcióelegyet. A feldolgozást követően vékonyrétegkromatográfiával megvizsgáltam a termékösszetételt, de ebben az esetben dehalogéneződés történt, flavon keletkezett végtermékként.

Kiindulási anyag	Reagens	Körülmény	Termék
6-brómflavon	triethyl-borát	„A”	6-brómflavon
6-jódflavon	triethyl-borát	„A”	6-jódflavon
6-brómflavon	triethyl-borát	„B”	6-brómflavon
6-jódflavon	triethyl-borát	„B”	6-jódflavon
6-brómflavon	pinakolborán	„C”	flavon

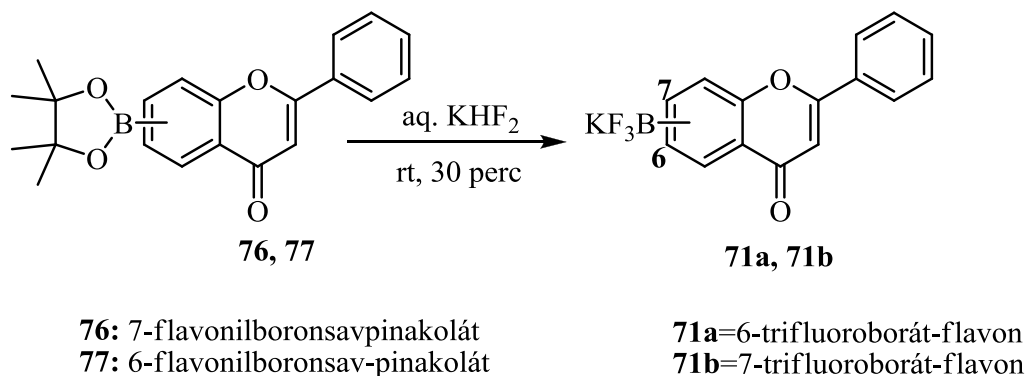
4. táblázat

4.4. Organotrifluoroborát sók előállítása flavonilboronsav-pinakolátokból (76, 77)

A kálium-trifluoroborát-sók (71) egy speciális fajtája az organoborán reagenseknek. Számos előnyös tulajdonságuk van a velük megegyező boronsavval vagy boronsav-észterrel szemben. Ezek a sók sokkal jobban ellenállnak a nedves körülményeknek, levegőn stabilabbak. A legnagyobb előnyük az, hogy nagyon jól használhatók erős oxidatív körülmények között. A trifluoroborátok sokoldalú kapcsoló partnerek és napjainkban egyre nő a jelentőségük a szén-szén kötés kialakításában [32].

A fent leírt okok miatt döntöttünk amellett, hogy a már előállított boronsav-észtereket tovább alakítjuk trifluoroborát-sóvá.

Ezekben a reakciókban az általunk szintetizált 7-flavonilboronsav-pinakolát (**76**) és 6-flavonilboronsav-pinakolát (**77**) további stabilizálását végeztem el (25. ábra). A reakciókban boronsav-észterből KHF_2 segítségével állítottam elő a **71a,b** trifluoroborát-sót [29].

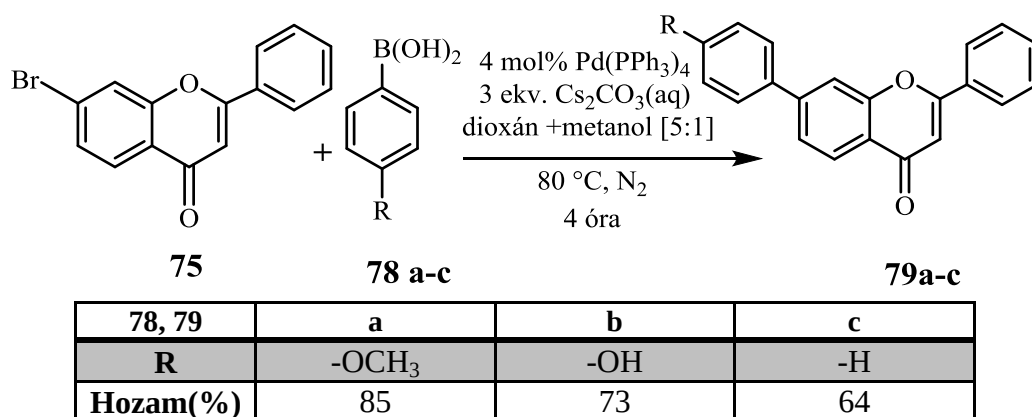


25. ábra

A megfelelő mennyiségű flavonilboronsav-pinakolátot metanolban feloldottam, majd ehhez adtam hozzá a KHF_2 vizes oldatát. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióidő lejártá után azt tapasztaltam, hogy az összes kiindulási anyag elfogyott, sikeres volt a reakció kvantitatív átalakulás mellett.

4.5. 7-brómflavon (75) Suzuki-kapcsolási reakciói aril-boronsavakkal

A vizsgálataim során különböző típusú Suzuki-kapcsolási reakciókat is végeztem. Először, azt a reakcióútvonalat vizsgáltam amikor aril-boronsavat kapcsoltunk brómflavonokkal. A megfelelő mennyiségű 7-brómflavont (**75**), aril-boronsavat (**78a**: 4-metoxifenil-boronsav; **78b**: 4-hidroxifenil-boronsav; **78c**: fenil-boronsav), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ -t, 2M cézium-karbonát vizes oldatát összemértem majd dioxánt és metanolt adtam hozzá, az elegyet nitrogén atmoszféra alatt kevertettem 80°C -on.

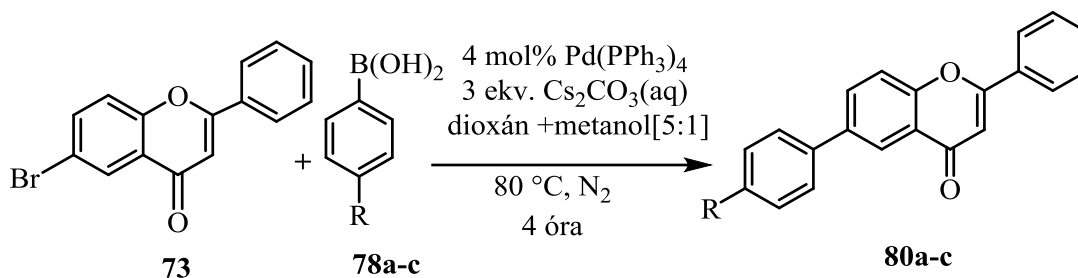


26. ábra

A 7-brómflavonnal (**75**) végzett Suzuki-kapcsolási reakciók a várt **79** kapcsolt termékeket jó hozammal adták (**79a**:85%; **79b**:73%; **79c**: 64%).

4.6. 6-brómflavon Suzuki-kapcsolási reakciói szubsztituált aril-boronsavakkal

A megfelelő mennyiségű 6-brómflavont (**73**) és a korábban említett aril-boronsavakat (**78a-c**), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ -t, 2M cézium-karbonát vizes oldatát összemértem majd dioxán metanol 5:1 elegyében oldottam, majd az elegyet nitrogén atmoszféra alatt kevertettem 80°C -on.



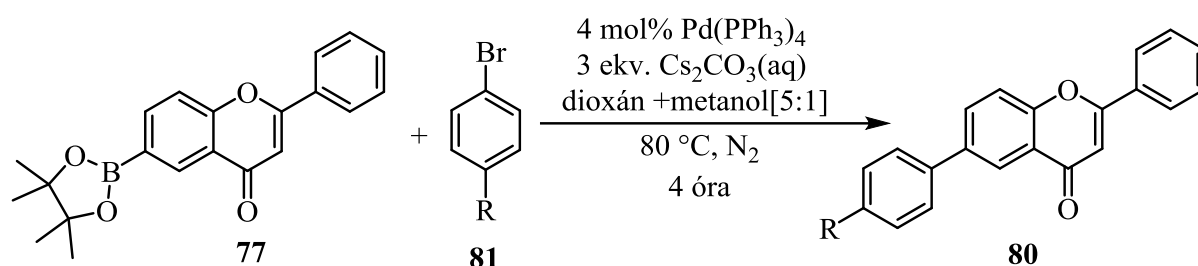
78, 80	a	b	c
R	-OCH ₃	-OH	-H
Hozam (%)	10	16	23

27. ábra

A 6-brómflavonnal (**73**) végzett Suzuki-kapcsolási reakciók során arra a következtetésre jutottam, hogy a reakció nem megy végbe teljesen 4 óra alatt, a reakcióelegybe marad a kiindulási anyagból és keletkezik kevés flavon (**64**) is a **80a-c** kapcsolt termék mellett. Tiszta kapcsolt terméket alacsony hozammal tudtam kinyerni (10-20%), keverék frakciók mellett az oszlopkromatográfiás tisztítás után. A 7-brómflavon (**75**) jobb reaktivitása a *para*-helyzetű karbonil-csoportnak köszönhető, mely a 7-es pozíciót reaktívabb centrummá teszi, így már 4 óra alatt is teljes konverziót értünk el.

4.7. 6-flavonilboronsav-pinakolát (**77**) Suzuki reakciói aril-halogenidekkel (**81**)

Ezen kapcsolások során az általam előállított 6-flavonilboronsav-pinakolát (**77**) volt a bór-organikus vegyület, míg a kapcsolásokhoz szubsztituált aril-halogenideket (**81a**: 4-brómanizol; **81b**: 4-brómfenol; **81c**: 4-brómbenzol) használtam. A megfelelő mennyiségű 6-flavonilboronsav-pinakolát (**77**), aril-bromidot (**81**), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ -t, 2M Cs_2CO_3 vizes oldatát összemértem és dioxánt és metanolt adtam hozzá, az elegyet nitrogén atmoszféra alatt kevertettem 80°C -on.



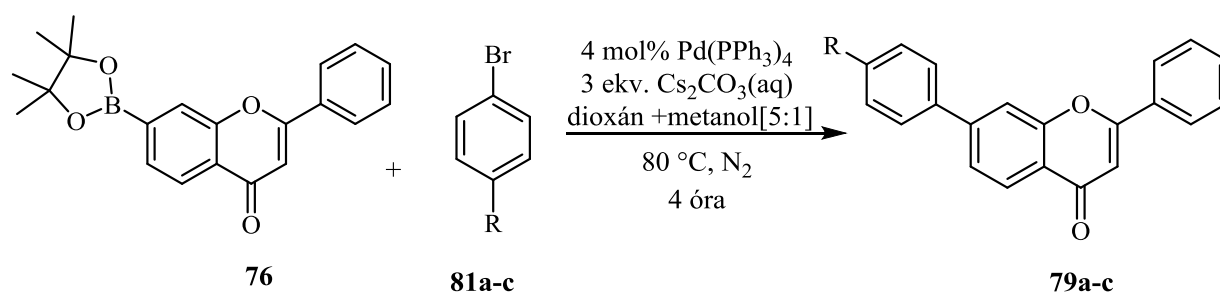
28. ábra
A

81, 80	a	b	c
R	-OCH ₃	-OH	-H
Hozam (%)	46	37	56

reakcióban keletkezett **80a-c** kapcsolt termékeket közepes hozammal sikerült izolálnom a reakcióelegyből (**80a**: 46%; **80b**: 37%; **80c**: 56%)

4.7. 7-flavonilboronsav-pinakolát (76) Suzuki- reakciói aril-halogenidekkel

Ezekhez a Suzuki-keresztkapcsolási reakciókhoz az preparált 7-flavonilboronsav-pinakolát (**76**) használtam, ezzel kapcsoltam 4-es helyzetben szubsztituált aril-halogenid vegyületeket. A megfelelő mennyiségű 7-flavonilboronsav-pinakolát (**76**), **81a-c** aril-halogenidet, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -t, 2M cézium-karbonát vizes oldatát összemértem és dioxánt és metanolt adtam hozzá, az elegyet nitrogén atmoszféra alatt kevertettem 80°C -on.



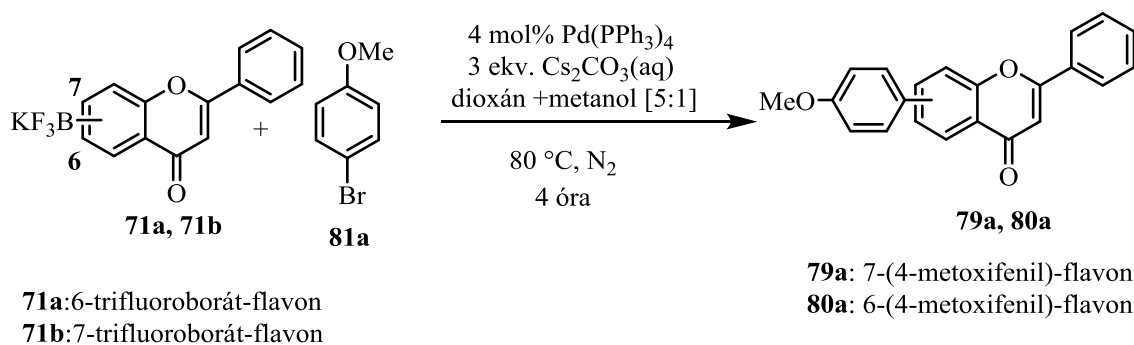
29. ábra
A

81, 79	a	b	c
R	-OCH ₃	-OH	-H
Hozam (%)	20	44	42

reakcióban keletkezett **79** kapcsolt termékeket gyenge illetve közepes hozammal sikerült izolálnom a reakcióelegyből (**79a**:20%; **79b**: 44%; **79c**: 42%).

4.8. Trifluoroborát-flavonok sók Suzuki-keresztkapcsolási reakciói

Ezekkel a Suzuki-kapcsolásokkal, azt szerettem volna bemutatni, hogy az általam előállított trifluoroborát-sók szintén alkalmazható organoborán reagensek a Suzuki-kapcsolás során.



30. ábra

A reakcióban a trifluoroborát-sókkal 4-brómanizolt (**81a**) kapcsoltam. A megfelelő mennyiségű trifluoroborát-sót (**71a** vagy **71b**), 4-brómanizolt (**81a**), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -t, 2M cézium-karbonát vizes oldatát összemértem és dioxánt és metanolt adtam hozzá, az elegyet nitrogén atmoszféra alatt kevertettem 80°C-on. A reakcióidő lejártá után a kiindulási anyag egy része visszamaradt, de a kapcsolás is sikeresen végbement, hiszen a standard anyaggal összefutatra, a korábban már karakterizált **79a** és **80a** vegyületekkel megegyező anyag keletkezett a reakcióban. Azonban a reakció nem mutatott teljes konverziót, reagálatlan trifluoroborát-só maradt a reakcióelegyben illetve kevés flavon (**64**) is keletkezett melléktermékként, ezért az általam alkalmazott körülmények további optimalásra szorulnak.

5. Összefoglalás

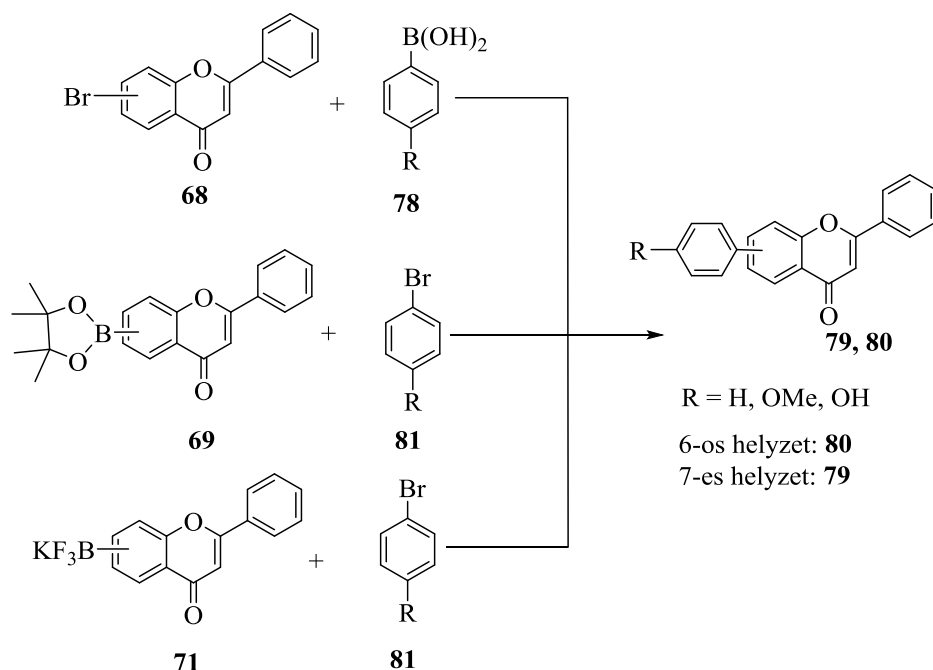
Dolgozatom céljából tűztem ki különböző típusú organoborán származékok előállítását haloflavonokból, illetve ezen vegyületek Suzuki-keresztkapcsolási reakcióinak a vizsgálatát.

Munkám során több szintézisútvonalat megvizsgáltam, amelyekkel boronsavakat vagy boronsav-származékokat lehet előállítani.

Brómflavonokat (**68**) bisz(pinakolato)diboránnal (**48**) sikeresen tudtam kapcsolni, így előállítottam a 6-flavonilboronsav-pinakolátot (**77**) és a 7-flavonilboronsav-pinakolátot (**76**).

Ezeket a vegyületeket tovább alakítottam a megfelelő trifluoroborát-sókká (**71a,b**), ezzel növelve ezeknek a reagenseknek a stabilitását.

Dolgozatom elkészítése során vizsgáltam a különböző típusú organoborán reagensek Suzuki-kapcsolási reakcióit. Kapcsolásaimhoz felhasználtam boronsavakat, boronsav-észtereket és trifluoroborát-sókat. Három különböző szintézis útvonalon Suzuki-reakcióval állítottam elő a célvegyületeimet (**79a-c**, **80a-c**). A Suzuki-keresztkapcsolási reakcióim változó hozammal, de kivétel nélkül végbementek, és ezzel igazoltam azt, hogy az általam előállított flavonilboronsav-észterek illetve trifluoroborát-flavonok alkalmasak Suzuki-keresztkapcsolási reakciók kivitelezésére.



31. ábra 6- és 7-helyzetben arilezett flavonoidok előállítása Suzuki-reakcióval

Munkám során az irodalomban még nem ismert **71a**, **71b**, **79a**, **79b**, **80b** vegyületeket sikerült előállítanom.

6. Summary

During the construction of my thesis, I have examined the synthesis of the derivatives of organoborones compounds starting from **73** and **75** bromoflavones. Moreover I have studied the Suzuki cross-coupling reactions of the prepared organoborones compounds.

During my research I have performed numerous *synthetic paths* which are suitable for the preparation of boronic acid and boronic ester derivatives of flavone.

The Miyaura cross-coupling reaction of 6- and 7-bromoflavones (**73**, **75**) with bis(pinacolato)diboron (**48**) was successful, therefore the 6-pinacolatoborylflavone (**77**) and the 7-pinacolatoborylflavone (**76**) were synthesized in good yields. To increase the stability of pinacolatoborylflavones (**76**, **77**), I have accomplished the transformations of these compounds to their trifluoroborate salts (**71a,b**).

During my work I have examined the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of various types of flavonyl-organoborones. To these cross-coupling reactions **78** phenyl boronic acids, **76** and **77** boronic esters and their trifluoroborate salts (**71a,b**) were used. The Suzuki cross-coupling reactions were carried out with three different methods.

The results of these experiments show **76** and **77** pinacolatoborylflavones and the trifluoroborate salts (**71a,b**) are suitable for the Suzuki cross-coupling reactions due to the successful transformation that provided the desired compounds in various yields.

During the research work I have synthesized compounds **71a**, **71b**, **79a**, **79b** **80b** which are unknown in the literature.

7. Kísérleti rész

A termékeket szerkezetét ^1H -NMR és ^{13}C -NMR mérésekkel igazoltuk, melyek Bruker 360 AM Avance spektrométeren készültek, 360 és 90 MHz-en. Oldószerként CDCl_3 -t és DMSO-t használtunk. Az IR spektrumok Perkin-Elmer 16PC FT-IR és Jasco FT-IR 4100A készüléken készültek KBr pasztillában, a sávok megadása hullámszámskálán, cm^{-1} egységben történt. A tömegspektrumok AutoSpecEQ EI+ spektrométeren, a GC/MS mérések Agilent 7890A/5975C készüléken kerültek felvételre. Az oszlopkromatográfiás elválasztások Silica 60 tölteten (70-230 mesh) történtek. A vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatoknál Kieselgel 60 F254 (0.25 mm rétegvastagság, Merck) réteget alkalmaztunk. A termékek olvadáspontját BÜCHI B-540-es készüléken mértem.

7.1. Kísérletek 7-flavonilboronsav-pinakolát (76) előállítására

op: 166-171 °C, fehér, szilárd anyag

^1H -NMR: δ : 1.39 (12H, s, 4xMe), 6.84 (1H, s, 3-H), 7.52 (3H, m, 3'-,4'-,5'-H), 7.82(1H, d, 6-H, J = 7.81 Hz), 7.92(2H, dd, 2'-, 6'-H, J = 1.54, 7.81 Hz), 8.04 (1H, s, 8-H), 8.21(1H, d, 5-H, J = 8.81 Hz)

^{13}C -NMR: δ : 24.81 (Me), 84.44 ($\text{C}(\text{Me})_2$), 107.47 (C-3), 109.91 (C-7), 124.6 (C-6,C-8), 125.51 (C-4a), 128.94 (C-3', C-5'), 130.61 (C-5), 131.54 (C-4'), 131.66 (C-1'), 139.51 (C-5), 139.51 (C-7), 155.57 (C-8a), 163.37 (C-2), 178.49 (C=O)

IR: v: 2976, 1640, 1576, 1497, 1414, 1359, 1294, 1145, 854, 688

GC-MS: 348.1 (M^+), 305.1, 262.1(100%), 243.0, 220.0, 102.0

a) Golyóshűtővel és szeptummal ellátott háromnyakú gömblombikba bemértem 753 mg (2,5 mmol) 7-brómflavont (**75**), 14,4 mg (0,025mmol) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 14,5 mg (0,025mmol) Xantphost (**34**). A szilárd anyagokhoz hozzáadtam 5 ml dioxánt és 1 ml trietil-amint. A reakcióelegyet nitrogénnel átöblítettem, a reakció során végig fent tartottam a nitrogén atmoszférát. Elkezdtem az elegy óvatos kevertetését, 1 perc elteltével a szeptumon keresztül egy fecskendő segítségével, nagyon óvatosan hozzácepegtettem 435 μl (3,0mmol) pinakolboránt (**44**). A reakció mágneses kevertetés mellett zajlott, reflux hőmérsékleten. A reakcióidő 7 óra volt. A

reakcióelegy összetételét VRK-val vizsgáltam, futtatóelegy: hexán:etil-acetát 4:1. A reakcióban kizárólag flavon (**64**) keletkezett, mint melléktermék.

Hozam= 0%

b) Golyóshűtővel és szeptummal ellátott háromnyakú gömblombikba bemértem 753 mg (2,5 mmol) 7-brómflavont (**75**), 5,61 mg (0,025mmol) Pd(OAc)₂, 14,5 mg (0,025mmol) Xantphost (**34**). A szilárd anyagokhoz hozzáadtam 5 ml dioxánt és 1 ml trietil-amint. A reakcióelegyet nitrogénnel átöblítettem, a reakció során végig fent tartottam a nitrogén atmoszférát. Elkezdtem az elegy óvatos kevertetését, 1 perc elteltével a szeptumon keresztül egy fecskendő segítségével, nagyon óvatosan hozzácepegtettem 435 µl (3,0mmol) pinakolboránt (**44**). A reakció mágneses kevertetés mellett zajlott, reflux hőmérsékleten. A reakcióidő 7 óra volt. A reakcióelegy összetételét VRK-val vizsgáltam, futtatóelegy: hexán:etil-acetát 4:1. A reakcióban kizárólag a kiindulási anyag maradt vissza, átalakulást nem tapasztaltam.

Hozam= 0%

c) Golyóshűtővel és szeptummal ellátott háromnyakú gömblombikba bemértem 753 mg (2,5 mmol) 7-brómflavont (**75**), 5,61 mg (0,025mmol) Pd(OAc)₂, 14,5 mg (0,025mmol) Xantphost (**34**) és 1,2 g (3,75 mmol) cézium-karbonátot. A szilárd anyagokhoz hozzáadtam 5 ml dioxánt. A reakcióelegyet nitrogénnel átöblítettem, a reakció során végig fent tartottam a nitrogén atmoszférát. Elkezdtem az elegy óvatos kevertetését, 1 perc elteltével a szeptumon keresztül egy fecskendő segítségével, nagyon óvatosan hozzácepegtettem 435 µl (3,0mmol) pinakolboránt (**44**). A reakció mágneses kevertetés mellett zajlott, reflux hőmérsékleten. A reakcióidő 24 óra volt. A reakcióelegy összetételét VRK-val vizsgáltam, futtatóelegy: toluol:etil-acetát 4:1. A reakció során csak dehalogéneződés történt, tehát csak a melléktermék flavon (**64**) keletkezett.

Hozam= 0%

d) Golyóshűtővel és szeptummal ellátott háromnyakú gömblombikba bemértem 301mg (1,0 mmol) 7-brómflavont (**75**), 24,5 mg (0,03 mmol) PdCl₂(dppf) és 294 mg (3 mmol) kálium-acetátot. A szilárd anyagokhoz hozzáadtam 5 ml dimetil-szulfoxidot. A reakcióelegyet nitrogénnel átöblítettem, a reakció során végig fent tartottam a nitrogén atmoszférát. Elkezdtem az elegy óvatos kevertetését, 1 perc elteltével a szeptumon keresztül egy fecskendő segítségével, nagyon óvatosan hozzácepegtettem 150 µl (1,0mmol) pinakolboránt (**44**). A reakció mágneses kevertetés mellett zajlott, 90 °C-on. A reakcióidő 7 óra volt. A reakcióelegy

összetételét VRK-val vizsgáltam, futtatóelegy: toluol: etil-acetát 4:1. A reakció során csak dehalogéneződés történt, tehát csak a melléktermék flavon (**64**) keletkezett.

Hozam= 0%

e) Golyóshűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301 mg (1,0 mmol) 7-brómflavont (**75**), 30 mg (1,2 mmol) magnéziumot, katalitikus mennyiségű jódot és 5 ml tetrahidrofuránt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettem 3 órán keresztül. A reakció nem ment végbe, csak a kiindulási anyag (**75**) maradt vissza változatlan mennyiségben. Futtatóelegy: toluol:etil-acetát 4:1.

Hozam= 0%

f) Az MWA készülékkel kompatibilis nyomásálló, teflon kupakkal ellátható üvegcsőbe bemértem 301 mg (1,0 mmol) 7-brómflavont (**75**), 14 mg (0,02mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPH}_3)_2$ -t, 28 mg (0,8 mmol) SPhost (**33**) és hozzácepegtettem 0,21 ml trietil-amint és 0,6 ml dioxánt. A csövet nitrogénnel 5 percen keresztül öblöttem, majd óvatosan szeptunon keresztül hozzácepegtettem a 0,1 ml pinakolboránt. A szeptumot gyorsan átcseréltem a teflonkupakra. A készülék teljesítménye 100 W, hőmérséklet 110 °C, melegedési idő 2 perc, reakcióidő 1 óra. A reakcióidő lejártá után VRK-s vizsgálattal azt állapítottam meg, hogy a reakció során dehalogéneződés történt, melléktermék flavon (**64**) keletkezett.

Hozam: 0%

g) Az MWA készülékkel kompatibilis nyomásálló, teflon kupakkal ellátható üvegcsőbe bemértem 301 mg (1,0 mmol) 7-brómflavont (**75**), 14 mg (0,02mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPH}_3)_2$ -t és hozzácepegtettem 0,21 ml trietil-amint és 0,6 ml dioxánt. . A csövet nitrogénnel 5 percen keresztül öblöttem, majd óvatosan szeptumon keresztül hozzácepegtettem a 0,1 ml pinakolboránt. A szeptumot gyorsan átcseréltem a teflonkupakra. A készülék teljesítménye 100 W, hőmérséklet 110 °C, melegedési idő 2 perc, reakcióidő 1 óra. A reakcióidő lejártá után VRK-s vizsgálattal azt állapítottam meg, hogy a reakció során dehalogéneződés történt, melléktermék flavon (**64**) keletkezett.

Hozam: 0%

h) Az MWA készülékkel kompatibilis nyomásálló, teflon kupakkal ellátható üvegcsőbe bemértem 301 mg (1,0 mmol) 7-brómflavont (**75**), 5 mg (0,02mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, 28 mg (0,8 mmol) SPhost (**33**) és hozzácepegtettem 0,21 ml trietil-amint és 0,6 ml dioxánt. A csövet

nitrogénnel 5 percen keresztül öblögettem, majd óvatosan szeptumon keresztül hozzácepegettem a 0,1 ml pinakolboránt. A szeptumot gyorsan átcseréltem a teflonkupakra. A készülék teljesítménye 100 W, hőmérséklet 110 °C, melegedési idő 2 perc, reakcióidő 1 óra. A reakcióidő lejártá után VRK-s vizsgálattal azt állapítottam meg, hogy a reakció során dehalogéneződés történt, melléktermék flavon (**64**) keletkezett.

i) Golyóshűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301 mg (1,0 mmol) 7-brómflavont (**75**), 280 mg (1,1 mmol) bis(pinakolato)diboránt (**48**), 24,5 mg (0,03 mmol) PdCl₂(dppf) és 294 mg (3 mmol) kálium-acetátot, majd hozzáadtam 5 ml dimetil-szulfoxidot. A reakcióelegyet nitrogénnel átöblítettem, a reakció során végig fent tartottam a nitrogén atmoszférát. Elkezdtem az elegy óvatos kevertetését. A reakció mágneses kevertetés mellett zajlott, 80 °C-on. A reakcióidő 24 óra volt. A reakcióelegy összetételét VRK-val vizsgáltam, futtatóelegy: toluol: etil-acetát 4:1. A reakció során az átalakulás megtörtént és 7-flavonilboronsav-pinakolát (**76**) keletkezett. A reakcióelegy feldolgozása: a lombik tartalmát jeges desztillált vízre öntöttem, ezt a vizes fázist kloroformmal extraháltam. A szerves fázist telített sóoldattal megmostam, majd izzított magnézium-szulfáttal szárítottam. A szerves fázist bepároltam, és a keletkező szilárd anyagot átkristályosítottam (hexán:etil-acetát), a forrón túltelített oldatot aktív szénrel derítettem. A szűrletet bepároltam, majd a szilárd anyagot diizopropil-éterrel eldörzsöltem. A tisztítási folyamat eredményeként egy fehér porszerű anyagot kaptam.

Tömeg (**76**) 226 mg

Hozam (**76**): 65%

7.2. Kísérletek 6-flavonilboronsav-pinakolát (**77**) előállítására

op: 154-157 °C, fehér, szilárd anyag

¹H-NMR: δ: 1.36 (12H, s, 4xMe), 6.82 (1H, s, 3-H), 7.52 (4H, m, 8-, 3'-,4'-,5'-H), 7.92(2H, dd, 2'-, 6'-H, J= 1.65, 7.81 Hz), 8.1 (1H, dd, 7-H, J= 1.44, 8,35 Hz), 8.73(1H, d, 5-H, J= 1.12 Hz)

¹³C-NMR: δ: 24.85 (Me), 84.16 C(Me)₂, 107.88 (C-3), 117.28 (C-8), 123.21 (C-4a), 126.21 (C-2',C-6'), 128.98 (C-3', C-5'), 131.54 (C-4'), 131.67 (C-1'), 139.51 (C-5), 139.51 (C-7), 158.11 (C-8a), 163.17 (C-2), 178.30 (C=O)

IR: ν: 3068, 2995, 2977, 2373, 1608, 1380, 1354, 1335, 1308, 1143, 1108, 855

GC-MS: 348.1 (M⁺), 305.1, 249.1(100%), 220.0, 102.0

a) Golyóshűtővel és szeptummal ellátott háromnyakú gömblombikba bemértem 753 mg (2,5 mmol) 6-brómflavont (**73**), 5,61 mg (0,025mmol) Pd(OAc)₂, 14,5 mg (0,025mmol) Xantphost (**34**). A szilárd anyagokhoz hozzáadtam 5 ml dioxánt és 1 ml trietil-amint. A reakcióelegyet nitrogénnel átöblítettem, a reakció során végig fent tartottam a nitrogén atmoszférát. Elkezdtem az elegy óvatos kevertetését, 1 perc elteltével a szeptumon keresztül egy fecskendő segítségével, nagyon óvatosan hozzácepegtettem 435 µl (3,0mmol) pinakolboránt (**44**). A reakció mágneses kevertetés mellett zajlott, reflux hőmérsékleten. A reakcióidő 7 óra volt. A reakcióelegy összetételét VRK-val vizsgáltam, futtatóelegy: hexán:etil-acetát 4:1. A reakcióban kizárólag a kiindulási anyag maradt vissza, átalakulást nem tapasztaltam.

Hozam= 0%

b) Golyóshűtővel és szeptummal ellátott háromnyakú gömblombikba bemértem 301mg (1,0 mmol) 6-brómflavont (**73**), 24,5 mg (0,03 mmol) PdCl₂(dppf) és 294 mg (3 mmol) kálium-acetátot. A szilárd anyagokhoz hozzáadtam 5 ml dimetil-szulfoxidot.. A reakcióelegyet nitrogénnel átöblítettem, a reakció során végig fent tartottam a nitrogén atmoszférát. Elkezdtem az elegy óvatos kevertetését, 1 perc elteltével a szeptumon keresztül egy fecskendő segítségével, nagyon óvatosan hozzácepegtettem 150 µl (1,0mmol) pinakolboránt (**44**). A reakció mágneses kevertetés mellett zajlott, 90 °C-on. A reakcióidő 7 óra volt. A reakcióelegy összetételét VRK-val vizsgáltam, futtatóelegy: toluol: etil-acetát 4:1. A reakció során csak dehalogéneződés történt, tehát csak a melléktermék flavon (**64**) keletkezett.

Hozam= 0%

c) Golyóshűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301 mg (1,0 mmol) 6-brómflavont (**73**), 30 mg (1,2 mmol) magnéziumot, katalitikus mennyiségű jódot és 5 ml tetrahidrofuránt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettem 3 órán keresztül. A reakció nem ment végbe, csak a kiindulási anyag (**73**) maradt vissza változatlan mennyiségben. Futatatóelegy: toluol:etil-acetát 4:1.

Hozam= 0%

d) Golyóshűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301mg (1,0 mmol) 6-brómflavont (**73**), 280 mg (1,1 mmol) bis(pinakolato)diboránt (**48**), 24,5 mg (0,03 mmol) PdCl₂(dppf) és 294 mg (3 mmol) kálium-acetátot, majd hozzáadtam 5 ml dimetil-szulfoxidot.. A reakcióelegyet nitrogénnel átöblítettem, a reakció során végig fent tartottam a nitrogén atmoszférát. Elkezdtem az elegy óvatos kevertetését. A reakció mágneses kevertetés mellett zajlott, 80 °C-

on. A reakcióidő 24 óra volt. A reakcióelegy összetételét VRK-val vizsgáltam, futtatóelegy: toluol: etil-acetát 4:1. A reakció során az átalakulás megtörtént és 6-flavonilboronsav-pinakolát (**77**) keletkezett. A reakcióelegy feldolgozása: a lombik tartalmát jeges desztillált vízre öntöttem, ezt a vizes fázist kloroformmal extraháltam. A szerves fázist telített sóoldattal megmostam, majd izzított magnézium-szulfáttal szárítottam. A szerves fázist bepároltam, és a keletkező szilárd anyagot átkristályosítottam (hexán:etil-acetát), a forrón tútelített oldatot aktív szénrel derítettem. A szűrletet bepároltam, majd a szilárd anyagot diizopropil-éterrel eldörzsöltem. A tisztítási folyamat eredményeként egy fehér porszerű anyagot kaptam.

Tömeg (**77**): 210 mg

Hozam (**77**): 61%

7.3. 6-flavonil-boronsav előállítása:

a) Golyóshűtővel ellátott gömblombikba bemértem 602 mg (2,0 mmol) 6-brómflavont (**73**), 38,1 mg (0,2 mmol) réz(I)-jodidot, 7,2 mg (3,0 mmol) nátrium-hidridet és 10 ml tetrahidrofuránt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetem 3 órán keresztül. A reakció nem ment végbe, csak a kiindulási anyag (**73**) maradt vissza változatlan mennyiségben. Futtatóelegy: toluol:etil-acetát 4:1.

Hozam: 0%

b) **A” körülmény:** Golyóshűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301 mg (1,0 mmol) 6-brómflavont (**73**) 15 ml tetrahidrofuránban feloldottam, hozzáadtam a 360 µl (17,8 mmol) trietil-borátot. Ezt az elegyet -78 °C-ra lehűtöttem, majd ezen a hőmérsékleten hozzáadtam 0,7 ml (1,13 mmol) n-BuLi-ot. A reakcióelegyet ezt követően 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetem. A reakcióidő után hagytam szobahőmérsékletűre felmelegedni az elegyet. A reakcióelegy összetételét vékonyrétegkromatográfiával vizsgáltam még, és azt tapasztaltam, hogy a kiindulási (**73**) maradt vissza, tehát nem volt átalakulás. Futtatóelegy: toluol:etil-acetát 4:1.

Hozam: 0%

c) A „**B**” körülmény: golyóshűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301 mg (1,0 mmol) 6-bromflavont (**73**) 50 ml tetrahidrofuránban feloldottam majd -78°C-ra hűtöttem, miután lehűlt hozzáadagoltam 0,7 ml (1,13 mmol) n-Buli-oldatot, ezt az elegyet 1 órán keresztül kevertettem -78 °C-on. Ehhez az elegyhez csepegtettem hozzá 360 µl (17,8 mmol) trietilborátot, majd hagytam a reakcióelegyet szobahőmérsékletűre felmelegedni. Szobahőmérsékleten még egy órán keresztül kevertettem a reakcióelegyet. A feldolgozást követően vékonyrétegekromatográfiával megvizsgáltam a termékösszetételt, de ebben az esetben is a kiindulási anyag (**73**) maradt vissza. Futtatóelegy: toluol:etil-acetát 4:1.

Hozam: 0%

7.4. 6-trifluoroborát-flavon (**71a**) előállítása

op: 330-332 °C, fehér, szilárd anyag

¹H-NMR: δ: 6.93 (1H, s, 3-H), 7.58(4H, m, 8-, 3'-, 4'-, 5'-H), 7.55(1H, d, 7-H, J= 8.67Hz), 8.07 (3H, m, 5-, 2'-, 6'-H)

¹³C-NMR: δ: 106.88(C-3), 116.15(C-8), 121.90(C-4a), 126.12(C-2', C-6'), 126.75 (C-3', C-5'), 126.95(C-6), 1229.47(C-7), 131.63(C-1'), 137.92(C-4'), 154.71 (C-8a), 161.91 (C-2), 178.05(C=O)

IR: v: 3477, 1591, 1454, 1360, 1214, 1201, 1024, 991, 853, 777, 688

Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 52 mg (1,5 mmol) 6- flavonilboronsav-pinakolátot (**77**), 0,8 ml metanolban feloldottam, majd ehhez adtam hozzá a 35 mg (4,5 mmol) KHF₂-ot amit 0,8 ml vízben oldottam fel. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióidő lejártá után azt tapasztaltam, hogy az összes kiindulási anyag (**77**) elfogyott, és a **71a** vegyület képződött. A terméket üvegszűrőn leszűrtem, 2 ml hideg metanollal megmostam, majd lámpa alatt szárítottam.

Tömeg (**71a**): 37 mg

Hozam (**71a**): 77%

7.5. 7-trifluoroborát-flavon (71b) előállítása

op: 351-354 °C, fehér, szilárd anyag

¹H-NMR: δ: 6.92 (1H, s, 3-H), 7.58(5H, m, 6-, 8-, 3'-, 4'-, 5'-H), 7.82(1H, d, 5-H, J= 7.66Hz), 8.11 (2H, m, 2'-, 6'-H)

¹³C-NMR: δ: 106.92(C-3), 120.23(C-8), 121.64(C-4a), 121.69(C-5), 126.66(C-2', C-6'), 129.38(C-6), 129.56(C-3', C-5'), 131.92(C-4'), 132.08(C-1'), 155.83 (C-8a), 162.38 (C-2), 178.15(C=O)

IR: v: 3443, 3030, 1638, 1487, 1412, 1374, 1164, 988, 869, 773, 680

Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 52 mg (1,5 mmol) 7- flavonilboronsav-pinakolátot (**76**), 0,8 ml metanolban feloldottam, majd ehhez adtam hozzá a 35 mg (4,5 mmol) KHF₂-ot amit 0,8 ml vízben oldottam fel. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióidő lejárta után azt tapasztaltam, hogy az összes kiindulási anyag (**76**) elfogyott, és a **71b** vegyület képződött. A terméket üvegszűrőn leszűrtem, 2 ml hideg metanollal megmostam, majd lámpa alatt szárítottam.

Tömeg (**71b**): 37 mg

Hozam (**71b**): 77%

7.6. Suzuki-keresztkapcsolási reakciók

7.6.1. 6-(4-metoxi-fenil)-flavon (80a) előállítása

op: 185-187°C, fehér, szilárd anyag

¹H-NMR: δ: 3.86 (3H, s, OMe), 6.84 (1H, s, 3-H), 6.99 (2H, d, 3'', 5''-H, J=8.71Hz) 7.53(4H, m, 3'-, 5'-, 4'-, 8-H), 7.59(2H, d, 2'', 6''-H, J= 7.8 Hz), 7.92 (3H, m, 2'-, 6'-, 7-H), 8.38(1H, d, 5-H, J= 2.23 Hz)

¹³C-NMR: δ: 55.33 (OMe), 107.48 (C-3), 114.38 (C-3'', C-5''), 118.49 (C-8), 122.73 (C-5), 124.04 (C-4a), 126.28 (C-2', C-6'), 128.21 (C-3', C-5'), 129.03 (C-2'', C-6''), 131.58 (C-4'), 131.75 (C-6, C-1''), 132.22 (C-7), 137.98 (C-1'), 159.56 (C-8a), 163.33 (C-2), 178.52 (C=O)

IR: v: 3444, 2993, 1649, 1617, 1608, 1492, 1475, 1356, 1250, 1005, 827, 773

GC-MS: 328.1 (M^+ , 100%), 226.0, 189.0, 155.0

a) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 105 mg (0,3 mmol) 6-flavonilboronsav-pinakolátot (**77**), 45 μ l (0,36 mmol) 4-brómanizolt, 14 mg (0,012 mmol) $\text{Pd(PPh}_3)_2$ -t, hozzáadtam 5 ml dioxánt, 1 ml metanolt és 0,45 ml 2M-os Cs_2CO_3 - vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **80a** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**80a**): 45 mg

Hozam(**80a**): 46%

b) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301 mg (1,0 mmol) 6-brómflavont (**73**), 184 mg (1,2 mmol) 4-metoxi-fenil-boronsavat, 38 mg (0,034 mmol) $\text{Pd(PPh}_3)_2$ -t, hozzáadtam 14 ml dioxánt, 2,8 ml metanolt és 1,3 ml 2M-os Cs_2CO_3 - vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **80a** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**80a**): 33 mg

Hozam(**80a**): 10%

c) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 50 mg (0,15 mmol) 6-trifluoroborát-flavont (**71a**), 22 μ l (0,18 mmol) 4-brómanizolt, 7 mg (0,006 mmol) $\text{Pd(PPh}_3)_2$ -t, hozzáadtam 2,5 ml dioxánt, 0,5 ml metanolt és 225 μ l 2M-os Cs_2CO_3 - vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **80a** terméket kaptam.

7.6.2. 7-(4-metoxi-fenil)-flavon **79a** előállítása:

op: 148-152°C, fehér, szilárd anyag

¹H-NMR: δ : 3.82 (3H, s, OMe), 6.76 (1H, s, 3-H), 6.97 (2H, d, 3''-,5''-H, $J=1.27\text{Hz}$), 7.53(4H, m, 3'-,4'-,5'-,6-H), 7.58(2H, m, 2'-, 6'-H), 7.63(1H, s, 8-H), 7.88 (3H, m, 2''-,6''-H), 8.19(1H, d, 5-H, $J= 7.42\text{ Hz}$)

¹³C-NMR: δ : 55.20 (OMe), 107.50 (C-3), 114.38 (C-3'',C-5''), 115.02 (C-8), 122.04 (C-4a),123.64 (C-6), 125.90 (C-5), 126.10 (C-2', C-6'), 128.32 (C-3', C-5'), 129.32 (C-2'', C-6''),131.39 (C-1''), 131.50 (C-4'), 132.69 (C-1'), 146,30 (C-7), 156.53 (C-8a), 160.15 (C-4''), 163.14 (C-2), 178.02 (C=O)

IR: v: 2957, 2924, 2871, 2855, 1623, 1605, 1526, 1449, 1437, 1375, 1191, 822.

GC-MS: 328.1 (M^+ ,100%), 285.1, 257.1, 183.0, 150.1

a) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 105 mg (0,3 mmol) 7-flavonilboronsav-pinakolatot (**76**), 45 μ l (0,36 mmol) 4-brómanizolt, 14 mg (0,012 mmol) Pd(PPh₃)₂-t, hozzáadtam 5 ml dioxánt, 1 ml metanolt és 0,45 ml 2M-os Cs₂CO₃- vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **79a** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**79a**): 20 mg

Hozam(**79a**): 20%

b) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301 mg (1,0 mmol) 7-brómflavont (**75**), 184 mg (1,2 mmol) 4-metoxi-fenil-boronsavat, 38 mg (0,034 mmol) Pd(PPh₃)₂-t, hozzáadtam 14 ml dioxánt, 2,8 ml metanolt és 1,3 ml 2M-os Cs₂CO₃- vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **79a** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**79a**): 278 mg

Hozam(**79a**): 85%

c) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 50 mg (0,15 mmol) 7-trifluoroborát-flavont(**71b**), 22 µl (0,18 mmol) 4-brómanizolt, 7 mg (0,006 mmol) Pd(PPh₃)₂-t, hozzáadtam 2,5 ml dioxánt, 0,5 ml metanolt és 225 µl 2M-os Cs₂CO₃- vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **79a** terméket kaptam.

7.6.3. 6-(4-hidroxi-fenil)-flavon **80b** előállítása

op: 250-255°C, sárgás-fehér, szilárd anyag

¹H-NMR: δ: 6.89 (2H, d, 2',6'-H, J=8.53Hz), 7.05 (1H, s, 3-H), 7.58 (5H, m, fenil-csoport), 7.80 (1H, d, 8-H, J=8.75 Hz), 8.09 (1H, dd, 7-H, J= 6.26, 7.78 Hz), 8.14 (2H, d, C-3'',C-5'', J=1.94 Hz), 9.67(1H, s, OH)

¹³C-NMR: δ: 107.82(C-3), 115.97 (C-3'',C-5''), 119.13 (C-8), 120.85 (C-5), 123.53 (C-4a), 126.37 (C-2', C-6'), 128.50 (C-3', C-5'), 129.14 (C-2'', C-6''), 129.23 (C-1''), 131.23 (C-1'), 131.83 (C-4'), 132.12 (C-7), 137.5 (C-6), 154.58 (C-8a), 157.61 (C-4''), 162.51 (C-2), 177.15 (C=O).

IR: ν: 3365, 2925, 1633, 1615, 1593, 1455, 1362, 1217, 1105, 1030, 1019, 820, 604, 519

GC-MS: 298.1 (M⁺-OH, 100%), 270.1, 195.9, 168.0, 139.0

a) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 105 mg (0,3 mmol) 6-flavonilboronsav-pinakolátot (**77**), 63 mg (0,36 mmol) 4-brómfenolt, 14 mg (0,012 mmol) Pd(PPh₃)₂-t, hozzáadtam 5 ml dioxánt, 1 ml metanolt és 0,45 ml 2M-os Cs₂CO₃- vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **80b** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**80b**): 35 mg

Hozam(**80b**): 37%

b) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301 mg (1,0 mmol) 6-brómflavont (**73**), 168 mg (1,2 mmol) 4-hidroxi-fenil-boronsavat, 38 mg (0,034 mmol) Pd(PPh₃)₂-t, hozzáadtam 14 ml dioxánt, 2,8 ml metanolt és 1,3 ml 2M-os Cs₂CO₃- vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal

szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **80b** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**80b**): 50 mg

Hozam(**80b**): 16%

7.6.4. 7-(4-hidroxi-fenil)-flavon (**79b**) előállítása

op: 148-152°C, fehér, szilárd anyag

¹H-NMR: δ: 6.77(1H, s, 3-H), 7.46(5H, m, fenil-cs.), 7.58(1H, d, 6-H, J= 7.41 Hz), 7.62 (1H, s, 8-H), 7.65 (2H, d, C-2'', C-6'', J=17Hz), 7.87(2H, m , C-2', C-6'), 8.22 (1H,d, 5-H, J=7.38)

¹³C-NMR: δ: 107.82(C-3), 115.86(C-8), 122.51(C-4a), 124.09(C-6), 125.95(C-3'',C-5''), 126.09(C-3', C-5'), 127.18(C-5), 128.54(C-2', C-6'), 128.88(C-2'', C-6''), 128.93(C-4'), 131.44(C-4'), 131.57(C-1'), 138.89(C-7), 146.66(C-8, C-1''), 156.39 (C-4''), 163.21(C-2), 177.98(C=O).

IR: ν: 3075, 3058,2956, 2924, 2855, 1659, 1609, 1452, 1418, 1370, 864, 764, 753, 699

GC-MS: 298.1(M⁺-OH, 100%), 270.1, 239.1, 196.0, 168.0

a) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 105 mg (0,3 mmol) 7-flavonilboronsav-pinakolátot (**76**), 63 mg (0,36 mmol) 4-brómfenolt, 14 mg (0,012 mmol) Pd(PPh₃)₂-t, hozzáadtam 5 ml dioxánt, 1 ml metanolt és 0,45 ml 2M-os Cs₂CO₃- vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **79b** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**79b**): 40 mg

Hozam(**79b**): 44%

b) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301 mg (1,0 mmol) 7-brómflavont (**75**), 168 mg (1,2 mmol) 4-hidroxi-fenil-boronsavat, 38 mg (0,034 mmol) Pd(PPh₃)₂-t, hozzáadtam 14 ml dioxánt, 2,8 ml metanolt és 1,3 ml 2M-os Cs₂CO₃- vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal

szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **79b** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**79b**): 230 mg

Hozam(**79b**): 73%

7.6.5. 6-fenilflavon (**80c**) előállítása

op: 152-154°C, fehér, szilárd anyag

¹H-NMR: δ : 6.83 (1H, s, 3-H), 7.53(5H, m, 3'-,5'-,4'-, 4'',8-H), 7.62(4H, m, 2'-, 6'-, 2'', 6''-H), 7.92 (3H, m, 3'',5'', 7-H), 8.43(1H, d, 5-H, J= 1.91 Hz)

¹³C-NMR: δ : 107.51 (C-3), 123.46 (C-8), 126.26 (C-5), 127.12 (C-4a), 127.81(C-2',C-6', C-2'', C-6''), 128.93 (C-3'',C-5'',C-3', C-5'), 129,03 (C-4''), 131.60 (C-4'),131,68 (C-6), 132,56 (C-7), 138.28 (C-1'), 139.22 (C-1''), 155.60 (C-8a), 163.34 (C-2), 178.39 (C=O),

IR: v: 3433, 2061, 1643, 1617, 1566, 1472, 1458, 1425, 1358, 1100, 853, 768

GC-MS: 298.1 (M⁺,100%), 270.1, 196.0, 168.0, 139.1

a) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 105 mg (0,3 mmol) 6-flavonilboronsav-pinakolátot (**77**), 57 mg (0,36 mmol) 4-brómbenzolt, 14 mg (0,012 mmol) Pd(PPh₃)₂-t, hozzáadtam 5 ml dioxánt, 1 ml metanolt és 0,45 ml 2M-os Cs₂CO₃- vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **80a** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**80c**): 55 mg

Hozam(**80c**): 56%

b) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301 mg (1,0 mmol) 6-brómflavont (**73**), 176 mg (1,2 mmol) fenilboronsavat, 38 mg (0,034 mmol) Pd(PPh₃)₂-t, hozzáadtam 14 ml dioxánt, 2,8 ml metanolt és 1,3 ml 2M-os Cs₂CO₃- vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **80c** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**80c**): 68 mg

Hozam(**80c**): 23%

7.6.6. 7-fenilflavon (**79c**) előállítása

op: 143-145°C, fehér, szilárd anyag

¹H-NMR: δ : 6.73 (1H, s, 3-H), 7.42(1H, m, 4''), 7.48(5H, m, 3'-, 5'-, 4'-, 3'', 5''-H), 7.59 (1H, d, 6-H, J=7.42 Hz), 7.64 (2H, d, 2'-, 6'-H, J= 6.62 Hz), 7,70 (1H, s, 8-H), 7.88 (2H, m, 2'', 6''-H), 8.22 (1H, d, 5-H, J= 7.42 Hz)

¹³C-NMR: δ : 107.53 (C-3), 115.88 (C-8), 122,53 (C-4a), 124.12 (C-6), 125.97 (C-4''), 125.98 (C-2', C-6'), 126.11 (C-2'', C-6''), 128.46 (C-5), 128.89 (C-3', C-5'), 128.89 (C-3'', C-5''), 131.45 (C-4'), 131.60 (C-1'), 138.92 (C-1''), 146.69 (C-7), 156.42 (C-8a), 163.25 (C-2), 178.01 (C=O)

IR: v: 3435, 3074, 3058, 2924, 1659, 1624, 1452, 1471, 1370, 1096, 869, 753, 685, 625

GC-MS: 328.1 (M⁺, 100%), 285.1, 257.1, 226.1, 183.0

a) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 105 mg (0,3 mmol) 7-flavonilboronsav-pinakolátot (**76**), 57 mg (0,36 mmol) 4-brómbenzolt, 14 mg (0,012 mmol) Pd(PPh₃)₂-t, hozzáadtam 5 ml dioxánt, 1 ml metanolt és 0,45 ml 2M-os Cs₂CO₃- vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **79c** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**79c**): 41 mg

Hozam(**79c**): 42%

b) Golyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 301 mg (1,0 mmol) 7-brómflavont (**75**), 176 mg (1,2 mmol) fenilboronsavat, 38 mg (0,034 mmol) Pd(PPh₃)₂-t, hozzáadtam 14 ml dioxánt, 2,8 ml metanolt és 1,3 ml 2M-os Cs₂CO₃- vizes oldatát. A reakció 70 °C-on, 4 órán keresztül ment nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet izzított magnézium-szulfáttal szárítottam, majd leszűrtem, a szűrletet bepároltam. A **79c** terméket oszlopkromatográfiával választottam el a reakcióelegyből. Eluens: hexán: etil-acetát 4:1.

Tömeg (**79c**): 190 mg

Hozam(**79c**): 64%

8. Irodalomjegyzék

- [1] G. Timári, *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2005**, 11, p: 177.
- [2] <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/suzuki-coupling.shtm>
- [3] T. Ishiyama , M. Murata , N. Miyaura *J. Org. Chem.*, **1995**, 60 (23), pp 7508–7510
- [4] Alastair J. J. Lennox and Guy C. Lloyd-Jones, *Chem.Soc.Rev.*, **2014**, 43, 412-443
- [5] C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, p: 254-278.
- [6] C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, p: 314-321.
- [7] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483
- [8] Borsodiné Komáromi A. , Egyetemi Doktori Értekezés, Budapest, 2010
- [9] A. Meijere, F. Diederich: Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Second, Completely Revised and Enlarged, **2004**
- [10] Felföldi K.; Wölfling J., Szerves szintézismódszerek, JATEPress, 2011
- [11] P.J. Stang, M.H. Kowalski, *J Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3356
- [12] A. Suzuki, *J. Org. Chem.*, **1999**, 576, 147
- [13] Gaunt, J. C.; Shaw, B. L. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 102, 511.
Sokolov, V. I.; Troitskaya, L. L.; Reutov, O. A. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 182, 537.
Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Al-Duaij, O.; Macgregor, S. A.; Pölleth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4210
- [14] Garcia-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 , 6880
- [15] Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461.
- [16] Crudden, C. M.; Edwards, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695-4712.
- [17] Brown, H.C.; Racherla, U.S.; Pellechia, P.J. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1868.
- [18] Beinhoff, M.; Weigel, W.; Jurczok, M.; Rettig, W.; Modrakowski, C.; Brudgam, I.; Hartl, H.; Schluter, D. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3819-3829.
- [19] Cepanec, I. Synthesis of Biaryls, *Oxford UK: Elsevier Ltd.*, **2004**, p. 2.
- [20] Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 2337-2343
- [21] Eicken, K.; Goetz, N.; Harreus, A.; Ammermann, E.; Lorenz, G.; Rang, H., (BASF AG, Ludwigshafen), *European Patent EP0545099*, **1993**
- [22] Engel, S.; Oberding, T., (BASF AG, Ludwigshafen), *WO Patent 2006/092429*, **2006**.

- [23] Heim KE.; Tagliaferro AR.; Bobilya DJ.; *Journal of Nutritional Biochemistry*, **2002**, 13, 572–584
- [24] M. Murata, T. Sambommatsu, S. Watanabe, Y. Masuda, *Synlett*, **2006**, 1867-1870
- [25] J. W. Clary, T. J. Rettenmaier, R. Snelling, W. Bryks, J. Banwell, W. T. Wipke, B. Singaram, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9602-9610.
- [26] W. Zhu, D. Ma, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 261-263.
- [27] K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5589-5591
- [28] Y. Kohari; Y. Hoshino; H. Matsuyama; H. Nakano, *Heterocycles* , Vol. 81, No.8, **2010**, pp. 1871-1879
- [29] J. W. Lockner; D. D. Dixon etc., *Org. Lett.*, **2011**, 13 (20), pp 5628–5631
- [30] E. Khotinsky , M. Melamed, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1909**, 42, pp. 3090–3096.
- [31] T. Leermann, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4479-4481
- [32] Molander, G. A. et al. *Aldrichimica Acta*, **2005**, 38, 49