

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

Bór tartalmú biciklo[1.1.1]pentán vázrészt tartalmazó anyagok szintézise és vizsgálata

Kernya Máté

Vegyész MSc

Témavezetők:

Dr. Tolnai Gergely

egyetemi adjunktus

Dr. Gonda Zsombor

tudományos munkatárs

Szerves Kémiai Tanszék



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———

——— Természettudományi Kar ——

—— Budapest, 2022 ——

Lezárva: 2022. 11. 14.

Tartalom

I.	Bevezetés	5
II.	Izosztéria	5
II.1.	Bioizosztéria.....	6
II.1.1.	Klasszikus bioizosztéria	6
II.1.2.	Nem-klasszikus bioizosztéria	7
II.1.3.	A biciklo[1.1.1]pentán származékai a bioizosztériában	7
II.1.3.1.	A <i>para</i> -fenil, BCP, BCO és 1,4-kubán összehasonlítása a bioizosztériában	10
III.	[1.1.1]Propellán.....	11
III.1.	Propellánok.....	11
III.1.1.	Propellánok elnevezése.....	11
III.2.	[1.1.1]Propellán előállítása.....	12
III.3.	Az [1.1.1]propellán térszerkezete.....	13
III.4.	Az [1.1.1]propellán reaktivitása	14
III.4.1.	Gyökös mechanizmusú reakciók	14
IV.	Bór tartalmú szerves vegyületek	16
IV.1.	A szén-bór kötés.....	16
IV.2.	Szerves bórvegyületek előállítása	17
IV.2.1.	Szerves bórvegyületek előállítása alkénekből	17
IV.2.2.	Szerves bórvegyületek előállítása Grignard-reagenssel	18
IV.2.3.	Alkilaminok fény indukált deamináló borálása.....	18
IV.2.4.	Fém katalizált borálás	19
IV.3.	Alkil-boránok felhasználása, kapcsolási reakciók	19
IV.3.1.	Alkil-boránok Suzuki kapcsolása	19
IV.3.2.	Biciklo[1.1.1.]pentán származékok átalakítása BCP-boránon keresztül	20
V.	Célkitűzés.....	24
VI.	Saját eredmények	24
VI.1.	[1.1.1]Propellán szintézise	24

VI.2.	Az [1.1.1]propellán reakciója biszpinakolboránnal	25
VI.2.1.	1,3-Biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán előállítása	25
VI.2.2.	Fotokatalízis vagy melegítés	26
VI.2.3.	Reakcióidő változtatása	26
VI.2.4.	Inert atmoszféra elhagyása	27
VI.2.5.	Peroxid és víz alkalmazása	28
VI.2.6.	[1.1.1]Propellán feleslegben történő reakciók	28
VI.2.7.	Nemkötő elektronpárt tartalmazó molekulák hozzáadása	29
VI.2.8.	1,3- biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán, összefoglalás	30
VI.2.9.	Az [1.1.1]propellán reakciója biszpinakolboránnal TEMPO jelenlétében....	30
VI.2.10.	Az [1.1.1]propellán reakciója biszpinakolboránnal tiofenol jelenlétében ..	31
VI.3.	1,3- biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán továbbalakítása	32
VI.3.1.	Suzuki keresztkapcsolás	32
VI.3.2.	1,3-Biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán foto aktiválása és kapcsolása	35
VI.3.3.	1,3-Di-(kálium-trifluoroborán)-biciklo[1.1.1]pentán só képzése	36
VI.3.4.	1,3-Dihidroxi-biciklo[1.1.1]pentán előállítása	36
VI.3.5.	1,3-Biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán reakciója epoxiddal	38
VI.3.6.	1,3-Biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán reakciója dibrom-metánnal	39
VI.3.7.	Mono-pinakolboril-biciklo[1.1.1]pentán előállítása	39
VI.3.8.	1,3-Biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán reakciója furil-lítiummal	40
VI.3.9.	1,3-Biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimmetrizálása	40
VI.3.10.	1-Diaminonaftalilboril-3-pinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán kapcsolása ..	41
VI.4.	Egyéb dibór származékok	42
VI.4.1.	1,3-Biszkatekolboril-biciklo[1.1.1]pentán előállítása	42
VI.4.2.	1,3-Biszbiciklo[2.2.1]heptilboronát-biciklo[1.1.1]pentán előállítása	43
VI.5.	1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán előállítása	43
VI.5.1.	1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán Matteson homologizáció	44

VI.5.2.	1,3-Bis(neopentilboril-biciklo[1.1.1]pentán Suzuki-keresztkapcsolás	44
VI.5.3.	1,3-Bis(neopentilboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimmetrizálása	44
VI.5.4.	1-Diaminonafthalilboril-3-neopentilboril-biciklo[1.1.1]pentán Matteson homologizáció	45
VII.	Összefoglalás	45
VIII.	Kísérleti rész	47
VIII.1.	[1.1.1]propellán előállításának leírása	47
VIII.2.	1,3-Bis(pinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán előállításának leírása	47
VIII.3.	1,3-Bis(pinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimmetrizálásának leírása....	48
VIII.4.	1,3-Bis(neopentilboril-biciklo[1.1.1]pentán előállításának leírása	49
VIII.5.	1,3-Bis(neopentilboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimmetrizálásának leírása.	49
IX.	Köszönetnyilvánítás	50
X.	Rövidítés jegyzék	51
XI.	Irodalomjegyzék	52

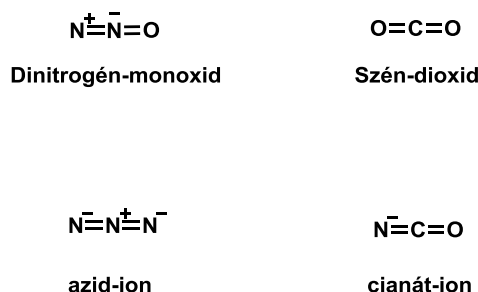
I. Bevezetés

Az emberek számára fontos a saját és szeretteik egészsége. Életvitelüktől függően különböző eszközökkel tehetnek érte, ilyenek lehetnek az egészséges táplálkozás, a rendszeres mozgás, a különböző vitaminok, gyógyhatású készítmények és gyógyszerek. Mindegyikükre külön iparágak épülnek melyek közül a gyógyszereké a legkiterjedtebb. Sok évtizedes múltra tekint vissza, és napjainkban is folyamatos fejlődésben van. Ez a fejlődés leginkább az új hatóanyagok kidolgozásában látszik, de nagyon fontos szerepe van a gyógyszerkutatásnak a már meglévő és aktívan forgalomban levő gyógyszerek tökéletesítésében.

Erre azért van nagy szükség, mert valamennyi gyógyszer mellékhatásokkal jár. Ezek a mellékhatások lehetnek enyhék vagy súlyos esetben akár életveszélyesek is. Minél kevesebb mellékhatással jár egy gyógyszer, annál kisebb a használatának a kockázata. Nem ez az egyedüli célkitűzése a már meglévő gyógyszerek továbbfejlesztésének. Fontos, hogy egy gyógyszer milyen gyorsan szívódik fel, mennyi ideig hat vagy a metabolizmus után maradnak-e olyan részletei, amelyek szennyezhetik az élő környezetet. Az előbb felsorolt tulajdonságok mind változhatnak amennyiben egy hatóanyagban az egyik molekula részletet kicseréljük egy másikra. A legfőbb szempont a gyógyszerfejlesztésnél természetesen az, hogy a kívánt farmakológiai hatás ne változzon.

II. Izosztéria

Langmuir 1919-ben publikálta elméletét, amiben először jelenik meg az izosztéria fogalma.¹ Megfogalmazása szerint az izosztéria az, amikor két molekulában vagy molekula csoportokban ugyan annyi atom és kötőelektron található, ezek elrendezése megegyezik, továbbá az össztöltésüknek is meg kell egyeznie.



1. ábra: Példa izosztériára Langmuir meghatározása alapján.

Jól látszik az atomok száma és a kötések is megegyeznek emellett a felső kettőnél semleges a molekula töltése, míg az alsó kettő esetében egyszeresen negatív, így alkotnak izosztérikus párokat egymással. Egyedül az atommagok méretében töltésében és nem kötő

elektronjaikban van különbség. Megfigyelései főként a szén-monoxid, nitrogén hasonlóságon alapultak, míg elméletét az oktett szabályra vezette vissza.

Később Grimm 1929-ben² kiterjesztette Langmuir elméletét az ún. hidrid elmozdulás törvényével, amelynek lényege, hogy a nemesgázok előtti négy főcsoportba tartozó atomokhoz mindig egy-egy hidrogént kapcsolva egy meghatározott tendencia szerint változik a tulajdonságuk. Ezen hidrogén atomok száma 1-4-ig terjedhet. Így egymáshoz képest pszeudoatomokként viselkednek az így kreált „molekulák”.

Hidrid elmozdulás törvénye					
C	N	O	F	Ne	Na ⁺
-	CH	NH	OH	FH	-
-	-	CH ₂	NH ₂	OH ₂	FH ₂ ⁺
-	-	-	CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
-	-	-	-	CH ₄	NH ₄ ⁺

1. táblázat: Grimm szerinti izosztéria.

Erlenmeyer 1932-ben újragondolta az izosztéria fogalmát.³ Elmélete szerint olyan atomok molekulák és ionok izoszterek, amiknek a külső elektronhéjukon az elektronok száma megegyezik. Ilyen például a halogének sora: Cl, Br, I de ide tartozik még az SH, és PH₂ is, amiknek egyaránt 7 db külső elektronjuk van.

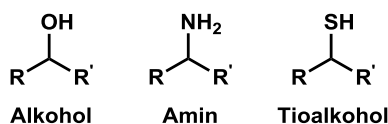
Tehát összességében elmondható az izosztériáról, hogy atomok atomcsoportok hasonlóságát mutatja meg, ami kihasználható, ha hasonló tulajdonságú csoportra van szükségünk, de valamiért az addig alkalmazott nem megfelelő.

II.1. Bioizosztéria

A bioizosztér definíciója az izosztéréből ered, de azt kiegészíti biológiai aktivitási követelménnyel is. Tehát összességében a bioizosztéria az, amikor több atom vagy egy molekularészlet mind hasonló méretű, formájú, elektroneloszlású és fizikai kémiai tulajdonságú. Ezen felül a biológiai aktivitásuk is közel azonos.⁴

II.1.1. Klasszikus bioizosztéria

A bioizosztériát kettéosztjuk, klasszikus és nem-klasszikus részre. A fenti definíció leginkább a klasszikusra igaz, ami nagy hangsúlyt fektet a molekula vagy molekularészletek hasonlóságára és emellett veszi figyelembe a hasonló biológiai szerepet.

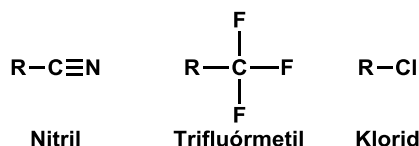


2. ábra: Példa klasszikus bioizosztériára.

A fenti példában szereplő molekula részletek lehetnek egymás bioizoszterei a hasonló méret (kivéve SH mert az nagyobb) illetve a hasonló kémiai tulajdonságok miatt, mindhárman képesek protont donálni és akceptálni is.⁴

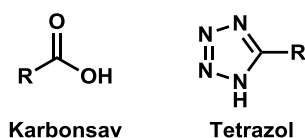
II.1.2. Nem-klasszikus bioizosztéria

A másik fajtája a bioizosztériának a nem-klasszikus, aminek a sajátja az, hogy előrébb való farmakológiai hatás, mint a méretben és alakban történő egyezés. Itt előfordulhat, hogy első ránézésre két molekula részlet nem helyettesíthetné egymást biológiai szerep szempontjából eltérő méret, forma vagy elektronszerkezet alapján, de még is működik a csere.



3. ábra: Példa nem-klasszikus bioizosztériára.

Ebben a példában az látszik, hogy mind a három molekularészletet más atomokból épül fel, ezenfelül még az alkotó atomok száma is eltér, de mind a hárman jó elektronszívó csoportok, tehát ha egy molekulán belül egy elektronszívó csoportra van szükség, egymást helyettesíthetik így az egész molekula funkcionalitása kevésbé változik.⁴

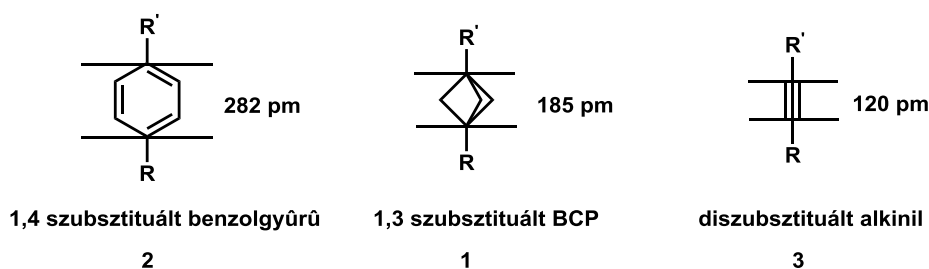


4. ábra: Másik példa nem-klasszikus bioizosztériára.

Ebből a második példából is látszik mennyire különböző a két molekularészlet, de mégis a tetrazol részlet pK_a értéke hasonló a karbonsavéhoz ez által ebből a szempontból felcserélhetik egymást, de a tetrazol részlet növeli a molekula lipofilitását.⁴

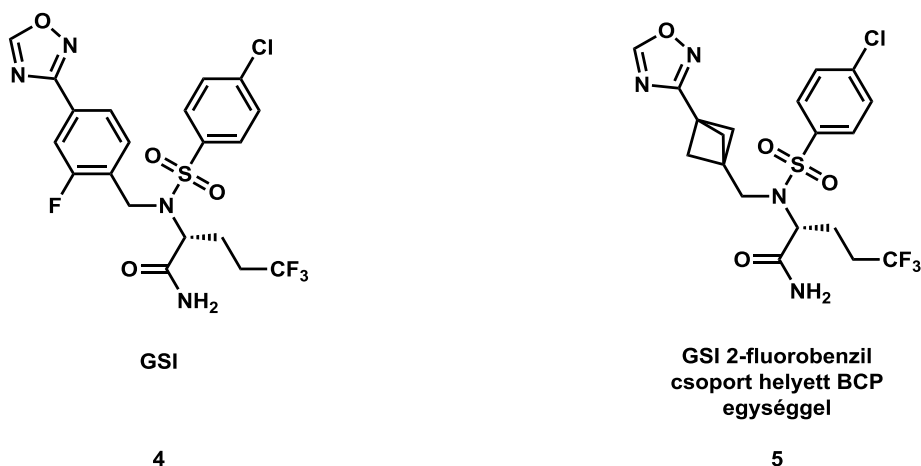
II.1.3. A biciklo[1.1.1]pentán származékai a bioizosztériában

A nem-klasszikus bioizosztériában „helyettesítő” molekula részlet a biciklo[1.1.1]pentán (BCP) (1) is. Mivel ez a molekula 1,3 helyen szubsztituálható könnyedén (a két szubsztituens egymással 180° szöget zár be) ezért az 1,4 szubsztituált benzolgyűrű (2), illetve az alkinil-csoport (3) helyettesítésére alkalmas.



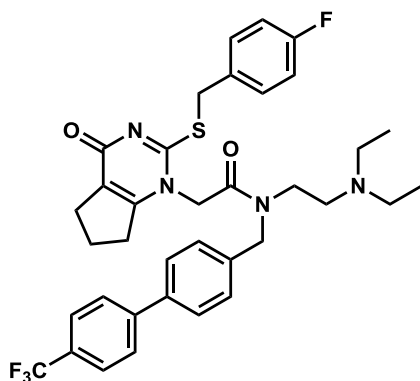
5. ábra: BCP és bioizoszterjei.

Mivel a gyógyszermolekulák felépítésében jelentős szerepet kapnak a különböző aromás és heteroaromás rendszerek ezért a BCP egységek beépítésére is rengeteg lehetőség van. Ilyen a gamma-szekretáz inhibitor (GSI) (4) ami egy gamma-szekretáz nevű enzim működését gátló molekulacsalád. A gamma-szekretáz hatására alakulnak ki azok a kóros fehérje-lerakódások, amelyek az Alzheimer-kórban szenvedők agyában jellemzők. A Pfizer kutatói a GSI család egyik molekulájában (4) kicserélték a 2-fluorobenzol részletet egy BCP részletre (5) és azt tapasztalták, megnő a molekula vízoldhatósága ezzel arányosan csökken a lipofilitása és nő a metabolikus stabilitása is, de a molekula gamma-szekretáz enzimre való hatása összemérhető maradt az eredeti molekuláéval.⁵



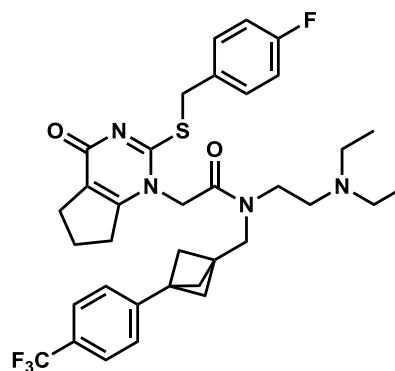
6. ábra: GSI és annak BCP részt tartalmazó bioizosztere.

Hasonlóan az előző példához, a darapladib (6) nevű inhibitorban is lecserélhető egy aromás gyűrű BCP egységre (7). Az így kapott új molekulának jobb fizikai-kémiai tulajdonságai lesznek mint az eddig használt inhibitoroknak. Ezt a molekulát az érelmeszesedés kezelésére fejlesztették ki.⁶



Darapladib

6

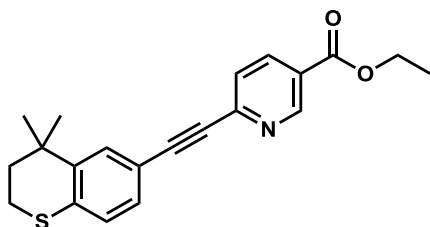


Darapladib BCP bioizosztere

7

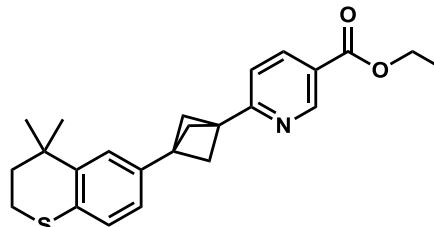
7. ábra: Darapladib és bioizosztere

Nem csak aromás részt lehet lecserélni a BCP egységre, hanem alkinilcsoportot is, amit jól mutat Paul Knochel és csapata munkája. Ők a tazarotén (**8**) nevű bőrgyógyászatban alkalmazott gyógyszerhatóanyag esetén cserélték le az alkinil részletet BCP-ra (**9**), és azt tapasztalták, hogy nőtt az új molekula bázicitása, illetve a megnőtt olvadáspontja. De a legnagyobb előny, hogy telítettsége miatt megszűnik a molekula fényérzékenysége. Megfigyelték emellett a BCP származéknak (**9**) alig csökkent a nem specifikus kötődési (NSB) hajlama.⁷



Tazarotén

8

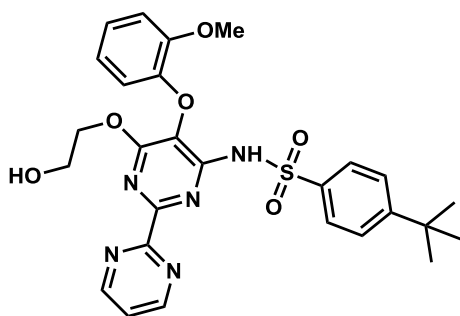


Tazarotén származék a hármas kötés BCP-al történő lecserélésével

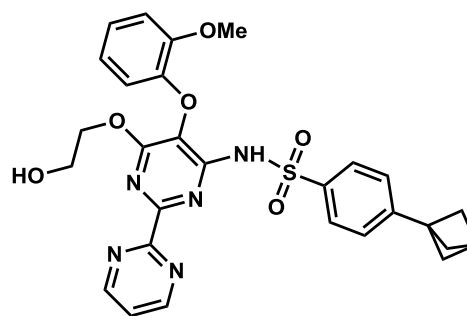
9

8. ábra: Tazarotén és BCP analógja.

Egy másik érdekes felvetés szerint a BCP-ok nem csak diszubsztituált formában lehetnek bioizoszterek hanem láncvégen, *terc*-butilcsoport helyettesítéseként. Ilyen helyettesítést hajtottak végre a boszentán (**10**) nevű endotelin receptor antagonistán, amit a pulmonális artériás hipertónia kezelésére használnak. A vizsgálatok során azt találták, hogy a BCP analógnak (**11**) nőtt az aktivitása, de némileg csökkent az oldhatósága, ami összefüggésben lehet azzal, hogy kissé megnőtt a pK_a értéke. Az metabolikus stabilitás szempontjából elmondható, hogy stabilabb, mint a *terc*-butil csoportot tartalmazó alapvegyület.⁸



Boszéntán
10



Boszéntán BCP analógja
11

9. ábra: Boszéntán és BCP részletet tartalmazó analógja.

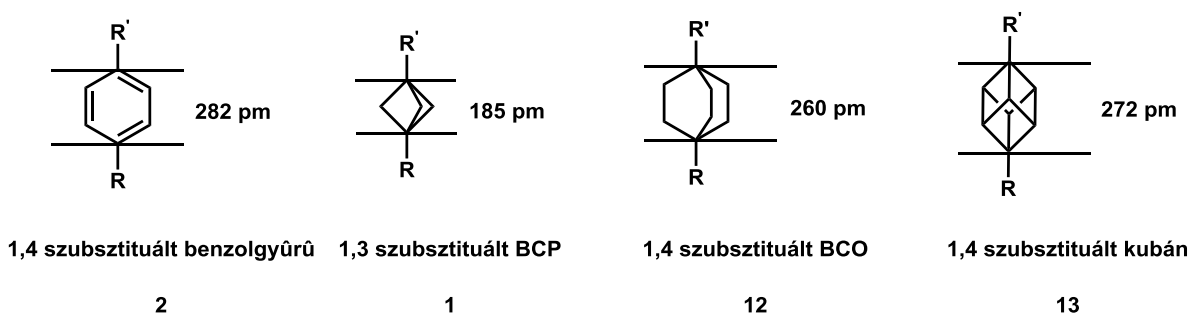
II.1.3.1. A *para*-fenil, BCP, BCO és 1,4-kubán összehasonlítása a bioizosztériában

A fenti példákból is látszik, hogy érdemes kísérletezni ezen a területen és nagy jövője van a bioizosztériának a gyógyszerkutatásban. Kísérletileg összehasonlították a *para*-szubsztituált benzolgyűrű (2) lecserélését BCP (1), biciklo[2.2.2.]oktán (BCO) (12) illetve 1,4-szubsztituált kubán (13) egységre. A kísérletben meghatározott kromatográfiás hidrofobicitásindex kötött mesterséges membránokon kölcsönös viszonyban van a nem specifikus kötődéssel (NSB), aminek nagy befolyása van a farmakológiai hatásra. A vizsgálat eredménye az lett, hogy ha a *p*-fenil (2) csoportot BCP-re (1) cseréljük jelentősen csökken a molekula hajlama az NSB-re a legtöbb esetben, ami a farmakológiai hatás javulását eredményezheti.

Ha BCO (12) egységre cseréljük fenilcsoportot (2) akkor az NSB érték növekedni fog kisebb mértékben, de kimutatták azt is, hogy jelentősen nem romlik a farmakológiai hatás. A BCO (12) nagyobb térkitöltésű, mint a BCP (1) egység, ezáltal nagyobb a lipofilitása is azoknak a molekuláknak amikbe BCP (1) helyett építik be. Ezen molekularészletnek is nagy jövője lehet a bioizosztériában.

Abban az esetben, amikor kubánnal (13) helyettesítették az aromás részletet, azt figyelték meg, hogy a lipofilitás némileg megnőtt, míg a metabolikus stabilitás nagymértékben emelkedett. A kubánszármazékok (13) NSB értékei a BCP-hez (1) hasonlóan alacsonyabbak voltak a fenilénél (2), de kevésbé mint a BCP (1) esetén.

Mind a négy esetben nőtt az oldhatósága az új molekuláknak, legnagyobb mértékben a BCP (1) származékok esetén, legkevesebbe a BCO (12) részletet tartalmazók esetén.⁹

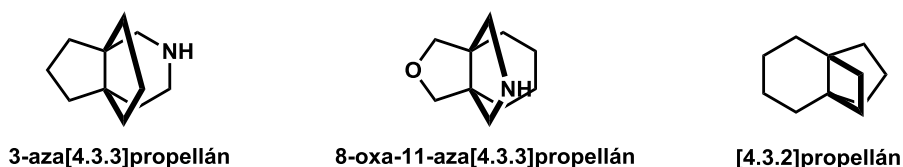


10. ábra: A négy bioizoszter összehasonlítása méret alapján.

III. [1.1.1]Propellán

III.1. Propellánok

A propellánokkal először komolyabban Ginsburg foglalkozott 1966-ban.¹⁰ A propellánok olyan feszült gyűrűs szénhidrogének, amelyekben egy központi egyszeres szén-szén kötés szerepel, amelyet további 3 híd köt össze egymással, ami tartalmazhat szenet, vagy bármilyen heteroatomot is. Tehát olyan triciklusos molekulák, amelyek tartalmaznak egy központi egyszeres szén-szén kötet, aminek a háromszori áthidalása rendkívül változatos lehet (11.ábra).

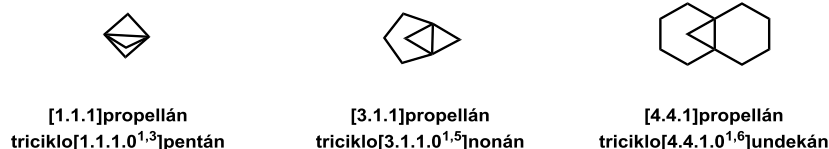


11.ábra: Propellánok változatossága

III.1.1. Propellánok elnevezése

A propellán, mint név nem szabályos IUPAC nevezéktan szerint. Szabályosan az ilyen típusú vegyületeket legegyszerűbben a triciklo[a.b.c.0.^{1,(a+2)}]alkán modell szerint lehet elnevezni, amelyben az „a”, „b” és „c” a hídfő atomokhoz kapcsolódó hidak a legnagyobbtól a legkisebbig. Az indexben szereplő „1” pedig az egyes számú hídfő atomot jelenti, míg az „a+2” a másik hídfőatom sorszámát a molekulában.

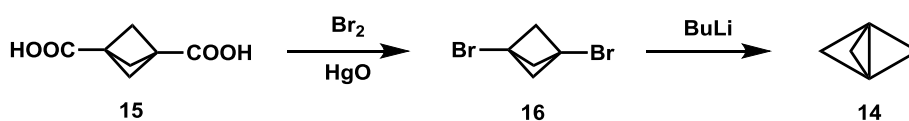
Ezekre a triciklusos vegyületeket általában sokkal egyszerűbben a már fent látott módon csak a három, nullától különböző híd atomjainak számával és a propellán névvel szokták elnevezni, illetve feltüntetik helyzetszámmal a benne található heteroatomot is (11.ábra és 12. ábra).



12. ábra: Példák propellánok IUPAC és szokványos elnevezésére.

III.2. [1.1.1]Propellán előállítás

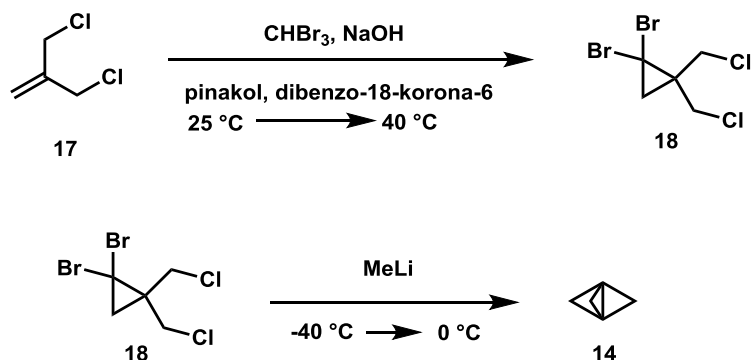
Elsőnek az [1.1.1]propellánt (**14**) K. Wiberg és F. Walker 1982-ben állította elő. A szintézis során biciklo[1.1.1]pentán-1,3-dikarbonsavból (**15**) indultak ki, amit 1,3-dibrómbiciklo[1.1.1]pentánná (**16**) alakítva, majd butil-lítiummal reagáltatva jutottak a kívánt molekuláig (**13. ábra**).¹¹



13. ábra: [1.1.1]Propellán első előállítása.

Manapság egy teljesen más szintézisutat használnak, ami kevésbé bonyolult és időigényes az eredeti több hétig tartóval szemben. Ezt az új megközelítést pár évvel később 1989-ben publikálta Günter Szeimies és csapata. A rövidebb szintézisút első lépésében a 3-klór-2-klórmetilprop-1-én (**17**) 1,1-dibróm-2,2-bisz(diklórmetil)ciklopropánná (**18**) történő átalakításával kezdődik erős bázis jelenlétében. Az alkalmazott nátrium-hidroxid a bromoformot alakítja át dibrómkarbénné, ami így képes addicionálni a **17** kettőskötésére. Ez a lépés a bonyolultabb és időigényesebb, mert heterogén fázisok között játszódik le hosszú idő alatt. Hogy elősegítsék a nátrium ionok fázistranszferét, koronaétert alkalmaztak. A reagensek lassú adagolása után még további 40 órán keresztül folyamatos kevertetés mellett, szobahőmérsékleten tartották a reakcióelegyet. Az így kapott (**18**)-at metil-lítiummal reagáltatták tovább, ami egy lítium-halogén csere következtében az egyik brómot lecseréli és az így nukleofillá váló szén képes rákötni az egyik klór atomhoz kapcsolódó szénre egy szubsztitúciós reakció folytán, így egy szén-szén kötés alakul ki. Ez a folyamat ismétlődik meg a másik brómmal is és kialakul a végső, teljesen zárt szerkezet. Ennél a lépésnél fontos szempont a -40 °C-os hűtés a metil-lítium adagolása közben, utána már elég 0 °C-on kevertetni az elegyet 2 órán keresztül, és a reakció nem igényel napokat. A reakcióelegyből vákuumdesztillációval nyerték ki az éteres [1.1.1]propellán (**14**) oldatot úgy, hogy a szedőlombikot -78 °C-on tartották, de fontos hogy a melléktermék metilbromid is átdestillál, ami később jelentős szennyező lehet, más reakciókba bezavarhat. Az előbbi probléma kiküszöbölése érdekében megismételték a kísérletet *n*-butil-lítiummal is, az így keletkező szennyező *n*-butil-bromidot körülményes tisztítással el tudták választani, de jelentősen csökkent az [1.1.1]propellán (**14**) termelése.¹²

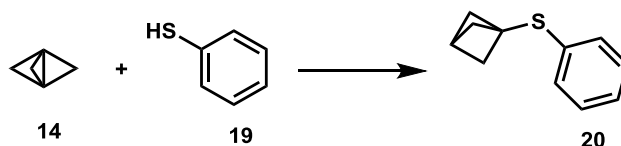
A metil-lítiumot helyettesíteni lehet fenil-lítiummal is, ami így brómbenzol mellékterméket eredményez, ez sokkal kevésbé hajlamos átdestillálni és nem annyira reaktív, mint a metilbromid.¹³



14. ábra: [1.1.1]Propellán előállítása

Jelenleg **18** kereskedelmi forgalomban is beszerezhető, de drága alapanyag. Ezáltal jelentősen egyszerűsödött még ez a [1.1.1]propellán (**14**) gyártás is, így csak a ténylegesen az [1.1.1]propellánt (**14**) eredményező második szintézislépést kell elvégezni.

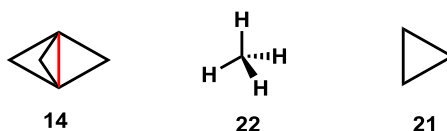
Ahhoz, hogy megtudjuk a desztilláció után kapott éteres oldat koncentrációját egy egyszerű sztöchiometrikus reakciót (**15. ábra**) kell elvégezni tiofenollal (**19**). Ebben a reakcióban a keletkezett termék (**20**) és a visszamaradt **19** arányából ki lehet számolni **14** koncentrációját amennyiben tudjuk, mekkora térfogatot reagáltatunk el a **19**-cel. Ezt az arányt legegyszerűbben GC-FID-ben mért csúcsok integráljaiból lehet kiszámítani, illetve NMR spektrum segítségével DCM sztenderd mellett.



15. ábra: Koncentráció meghatározás során lejátszódó reakció.

III.3. Az [1.1.1]propellán térszerkezete

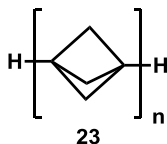
Ha egy vegyész meglátja a ciklopropán (**21**) molekulaképletét rögtön feltűnik neki, hogy feszült kötések találhatók benne, ez még inkább látszik rajzban az [1.1.1]propellánon (**14**), messze van mindkettő a metán (**22**) ideális tetraéderétől (16. ábra). De ez a „kifordított tetraéderes” szerkezet csak rajzban van így. Mérésekkel bebizonyították azt, hogy tényleg van egy egyszeres kötés a két szénatom között, viszont ez a kötés nem egy hagyományos kovalens kötés, hanem egy úgynevezett „charge-shift”, vagy magyarul töltéscserélegető kötés.¹⁴ Ennek a kötésnek a sajátosságai között szerepel az, hogy a két szénatom között nagyon kicsi az elektronsűrűség, de nem is egy kettős gyökről van szó, hanem a két elektron hol az egyik, hol a másik szénatom körül van. Ez a kötés jelentősen kihat a molekula reaktivására.



16. ábra: [1.1.1]Propellán térszerkezete, metánhoz és ciklopropánhoz képest.

III.4. Az [1.1.1]propellán reaktivitása

Az [1.1.1]propellán nagyon reaktív molekula spontán módon éteres oldatában lassan képes polimerizálódni, így alkotva az [n]sztaffánt (23) (17. ábra).¹⁵ Az egyesülés során a két hídfő szénatom összekapcsolódik egy-egy másik [1.1.1]propellán hídfőatomjaival, és így alkotnak polimer láncot. Ezért is kell fagyasztóban tárolni a propellán oldatot, mert állás során csökken a koncentrációja, amit opálosodása jelez, ugyanis ezek a hosszú láncok nem oldódnak éterben.

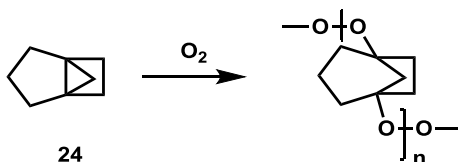


17. ábra: [n]sztaffán.

A polimerizációs példából is látszik, hogy ez a feszült állapot nem kedvező a molekulának, ami mindenáron enyhíteni szeretne ezen a szerkezeten. Tehát a molekula a két hídfő atomot összekötő elektrópárt szívesebben vinné egy másik atommal való kötésbe, hiszen akkor ez a kifacsart állapota a kötésnek megszűnne és egy-egy egyszerű kovalens kötést hozhatna létre.¹⁶

III.4.1. Gyökös mechanizmusú reakciók

A kis gyűrűtagszámú propellánok könnyen gyökös addíciós reakciókba vihetők. Ezekben a reakciókban a hídfő szénatomok közötti kötés felhasad, majd kapcsolódnak a szubsztituensek a hídfő atomokhoz. Például a [3.2.1]propellán (24) spontán módon polimerizálódik a légkör oxigénjével.¹⁷

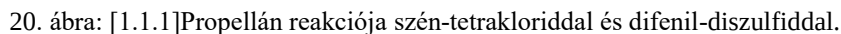


18. ábra: [3.2.1]Propellán polimerizációja oxigénnel.

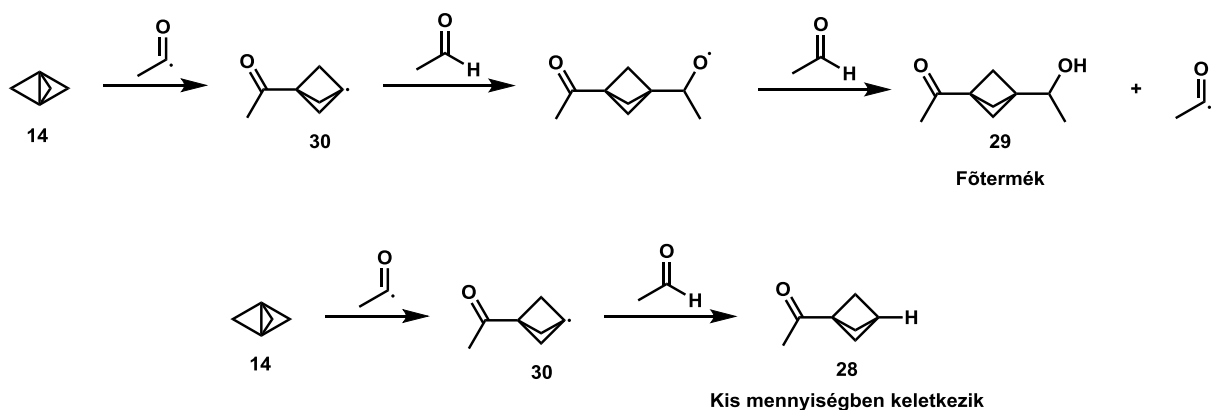
Ez azért lehetséges, mert a két központi szén közötti kötés energiája nagyon kicsi. Az [1.1.1]propellán (14) ennél stabilabb, nagyobb a kötés energiája, ezért oxigénnel már nem polimerizálódik, de könnyen hasonló reakciókba vihető a megfelelő reagensekkel. Ilyen reagens lehet például a jód, amivel 1,3-dijódbiciklo[1.1.1]pentánt (dijód-BCP, 25) képez.¹⁸



0 9 0 () 0



07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1041 1042

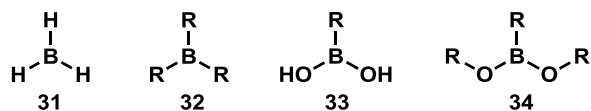


21. ábra: [1.1.1]Propellán reakciója acetaldehiddel.

Az egyik lehetséges magyarázat a jelenségre a biciklo[1.1.1]pentánban a hídfő szénatomok erősen hatnak egymásra²⁰ és a feltételezés szerint ez azt okozhatja, hogy az acetyl csoport miatt a másik oldalon egy nukleofil gyököt kapunk.

IV. Bór tartalmú szerves vegyületek

A bór tartalmú szerves vegyületek olyan szénvegyületek, amelyekben legalább egy szénatom egy bóratomhoz kapcsolódik. Ezek a vegyületek formailag a borán (31) alkilezett származékai pont úgy, mint ahogy az ammóniából vezetjük le az aminokat. Ezeket három főbb csoportba soroljuk az organoboránok (32) azok, amiknél a bóratomhoz csak szénatomok kapcsolódnak a boronsavak (33) lényegében alkilezett bórsavak, míg a boronsavésztereknél (34) az oxigén is egy alkil láncsal van szubsztituálva.



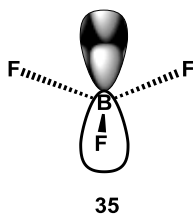
22. ábra: Szerves bórvegyületek általános elnevezése.

IV.1. A szén-bór kötés

A szén és a bór közötti kevés elektronegativitásbeli különbség miatt a kötés gyengén poláros (EN_C : 2,55; EN_B : 2,04). Ennek eredményeképpen az alkil-boránok stabilak, de könnyedén oxidálhatók. A bór elektronhiányos vegyületeket alkot, mert nem tudja teljesíteni az oktettszabályt maga körül, és marad egy betöltetlen p pályája, ami kilóg a síkháromszög szerkezetéből és így könnyen hozzáférhető. Ezért az ilyen vegyületek jó elektrofilek. Ezt az elektrofilítást képes növelni a bórhoz kapcsolódó elektronszívó csoport, ami még inkább elektronhiányossá teszi a bóratomot. Csökkenteni is lehet a bóratom elektrofilitását például a bóratomhoz kapcsolódó vinil vagy aromás résszel, amik a π elektronjaikat részben donálják a bóratomnak így annak csökken az elektronhiányossága és így az elektrofilitása is. Hasonló

hatást vált ki a közvetlenül kapcsolódó oxigénatom, aminek a nemkötő elektronpárja képes részben betölteni a bóratom üres pályáját.

A **23. ábrán** szereplő bótrifluorid (**35**) nagyon jó elektrofil mert 3 erős elektronszívó szubsztituens van rajta, és látszik az üres p pálya, amit a három kis fluor atom nem tud leárnyékolni így könnyen hozzáférhető.

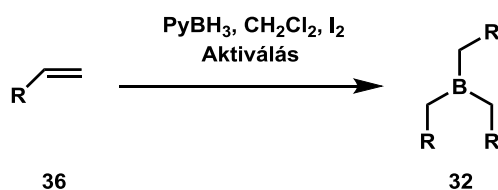


23. ábra: A bótrifluorid szerkezete.

IV.2. Szerves bórvegyületek előállítása

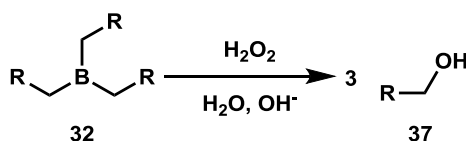
IV.2.1. Szerves bórvegyületek előállítása alkénekből

Alkének (**36**) hidrobórlása formailag $H-BH_2$ addíciója a $C=C$ kötésre. A BH_3 -at komplex formájában kell a reakció elegyhez adni ez sokféle lehet. Egy modern megközelítés szerint piridinnel alkotott komplexét használják fel.²¹ Korábban azért nem használták ezt a módszert, mert a B-N kötés túl erős, és forralásra volt szükség a komplex bontására hogy a bór ismét elektrofil legyen és ennek a megvalósítása körülményes volt. Ha a reakcióelegyben a BH_3 egyik hidrogénjét lecseréljük egy jó távozó csoportra, például jódra, úgymond ezzel aktiváljuk már nincs szükség magas hőmérsékletre a reakcióhoz. Az addíció többféle úton is végbemehet, attól függően, hogy előbb a jód válik le, vagy a piridin a bóratomról, és utána történik meg az addíció, vagy az addíció közben távozik a jód.



24. ábra: Alkének hidrobórlása.

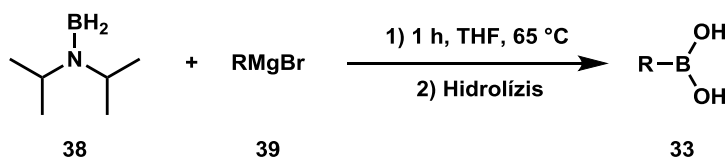
Ezt a reakciót leginkább arra használják, hogy alkoholokat (**37**) állítsanak elő a trialkilborán (**32**) tovább oxidálásával. A reakció anti-Markovnyikov terméket eredményez.²²



25. ábra: Trialkil-boránok lúgos közegű oxidálása hidrogén-peroxiddal.

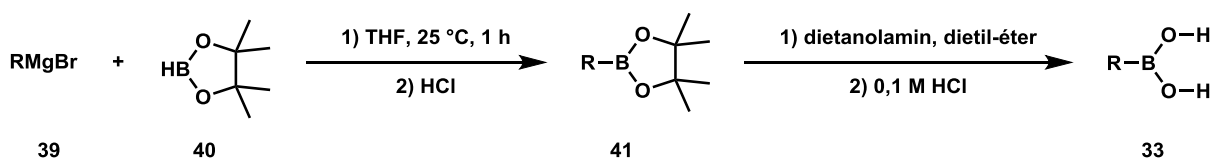
IV.2.2. Szerves bórvegyületek előállítása Grignard-reagenssel

Könnyen előállíthatunk boronsavakat (**33**), ha diizopropilaminoboránt (**38**) reagáltatunk Grignard-reagenssel (**39**).²³



26. ábra: Boronsav szintézis diizopropilaminoborán és Grignard-reagens segítségével.

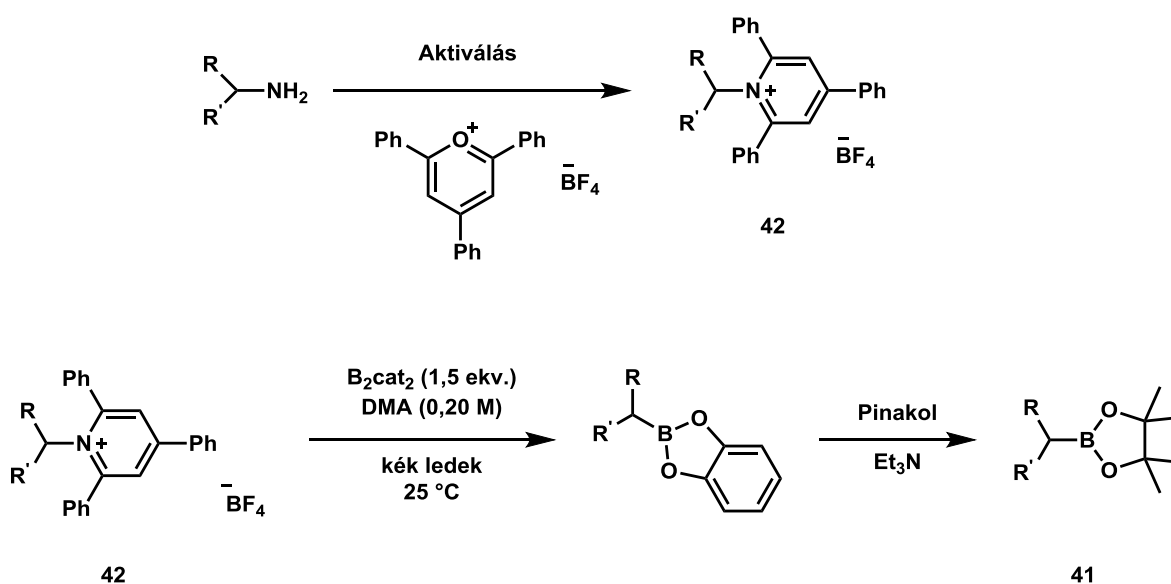
Egy másik módja a boronsav (**33**) szintézisnek, ha először boronsavésztert (**34**) állítunk²⁴ elő, majd abból a boronsavat (**33**).²⁵ Ennek egyszerű módja, ha pinakolboránt (**40**) reagáltatuk Grignard-reagenssel (**39**), majd a kapott alkil-pinakolboránt (**41**) dietanolaminnal reagáltatjuk tovább, végül megsavanyítjuk.



27. ábra: Boronsav szintézis alkil-pinakolboráton keresztül.

IV.2.3. Alkilaminok fény indukált deamináló borálása

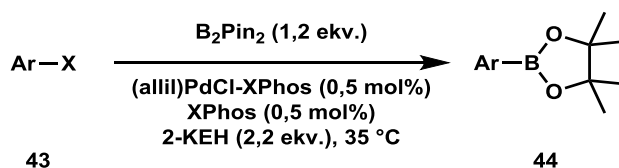
Egy modern megközelítésben Aggarwal és csapata hatékony módszert fejlesztett ki alkil-boronészterek (**41**) szintézisére. Ebben az eljárásban egy alkil-piridíniumsót (**42**) állítottak elő, amit boráltak dikatekol-diboránnal fotokatalízis mellett, végül a katekolt lecserélték pinakolra. A piridíniumsó borálása egy gyökös mechanizmuson megy keresztül, amit *N,N*-dimetil-acetamid stabilizál.²⁶



28. ábra: Alkilaminok fény indukált deamináló borálása.

IV.2.4. Fém katalizált borálás

A fémkatalizált borálási reakció lényege, hogy egy átmeneti fémmel katalizált szerves reakcióban egy aril-halogenid (43) halogénatomja lecserélődik egy bórsavészterre (44).



29. ábra: Palládium katalizált Miyaura borálás.

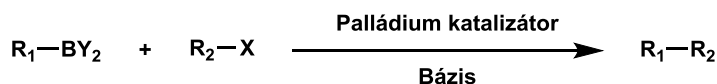
A fenti példa az úgynevezett Miyaura borálás, amiben palládium a katalizáló fém, komplexált formában. Ez a reakció az egyik legelterjedtebb borálás. Az egyik legújabb kutatás ebben a témában arra irányult, hogy ezt a reakciótípust miként lehetne jobban optimalizálni, és ezt a lehető legjobb bázis megtalálásával szerették volna elérni. Ez sikerült is nekik az ún. 2-KEH (kálium-2-etilhexanoát) formájában, ami mellett elég volt kis mennyiségű katalizátort és alacsony hőmérsékletet alkalmazni, ezen felül a reakcióidő is csak egy-két óra.²⁷

IV.3. Alkil-boránok felhasználása, kapcsolási reakciók

A szerves szintézisek során az alkil-boránokat legtöbbször, mintegy átmeneti állapotként használják szén-szén kötések, esetleg szén-heteroatom kötések kialakítására. A továbbiakban erre a sokszínű felhasználási módra hozok néhány példát.

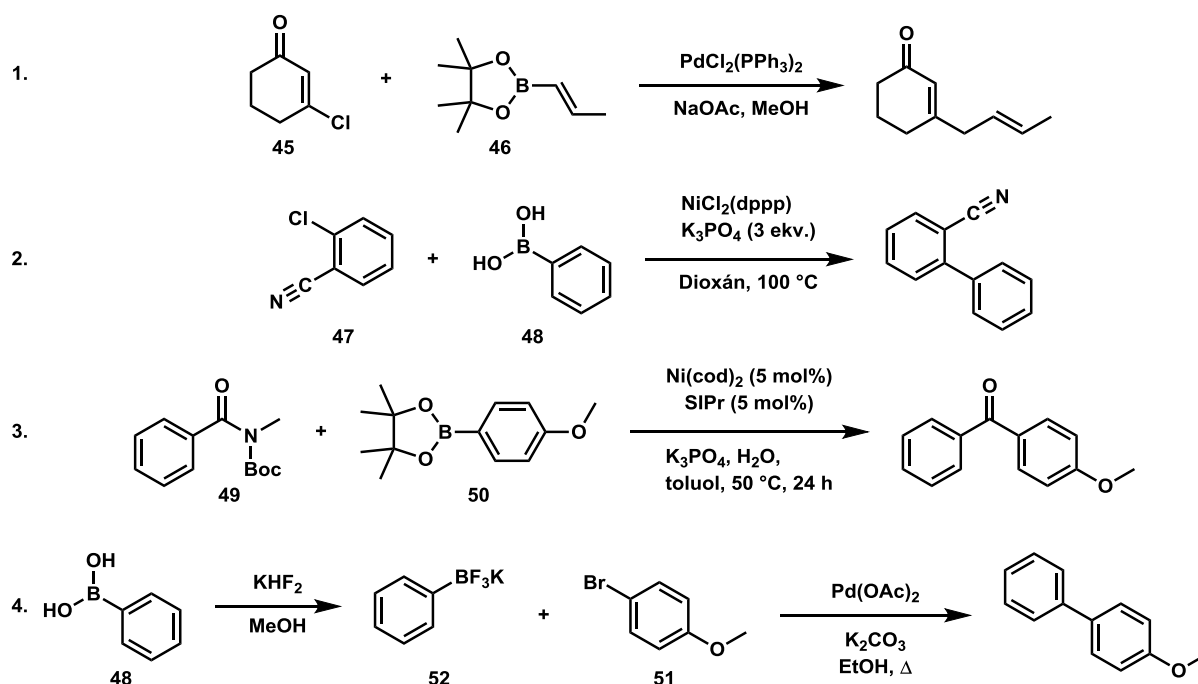
IV.3.1. Alkil-boránok Suzuki kapcsolása

Akira Suzuki 1979-ben publikálta először kapcsolási metódusát,²⁸ amiért 2010-ben megosztva Richard F. Heckkel és Ei-ichi Negishivel kémiai Nobel-díjat kapott a palládiumkatalizált kapcsolási reakciók felfedezéséért és kidolgozásáért. A reakció lényege, hogy egy szerves bórvegyületet, ami lehet boronsav, bórsavészter, kálium-alkil-trifluoroborát, vagy akár trialkil-borán is, reagáltatunk egy alkil-halogeniddel, bázis és olyan katalizátor mellett, ami 0-s oxidációs állapotú palládiumot tartalmaz szerves komplex formájában, és ezzel szén-szén kötést alakítunk ki.



30. ábra: Suzuki kapcsolás általános egyenlete.

Azóta többféleképpen is újra gondolták már ezt a kapcsolási módot, és más változatokban is alkalmazzák, például amikor nikkelt, és nem palládiumot²⁹ használnak katalizátorfémnek, illetve amikor amidra kapcsolják rá aril-halogenid helyett.³⁰

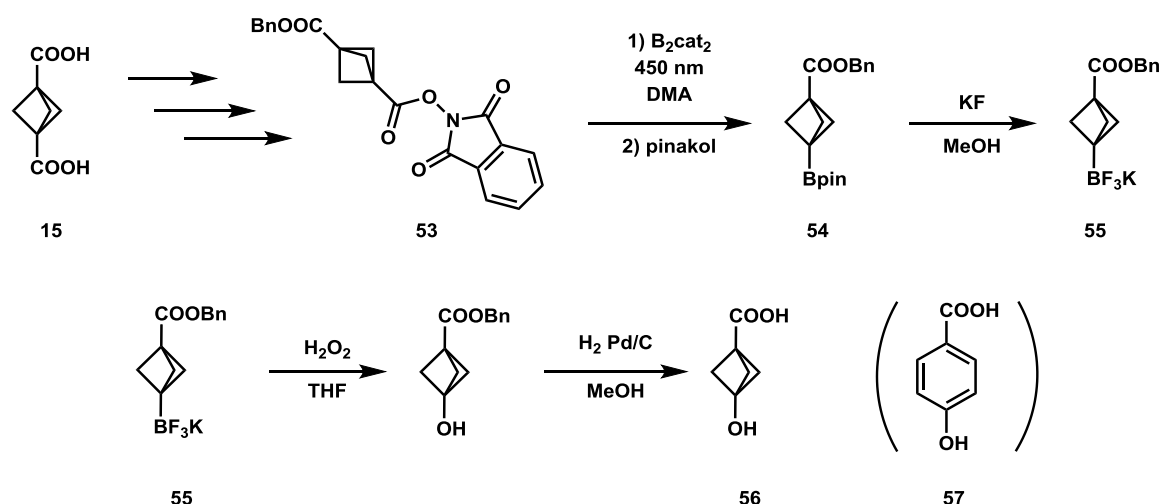


31. ábra: Példák Suzuki kapcsolási reakciók különböző fajtáira.

A példában szereplő első reakció egy klasszikus Suzuki kapcsolás, ahol a halogenidre (45) egy pinakolborilt tartalmazó molekulát (46) kapcsolnak palládium katalizátor mellett. A második reakcióban a két kiindulási anyagot (47) és (48) nikkeltartalmú katalizátor mellett sikerült összekapcsolni. A harmadik reakciónál a jelentős változást az adja, hogy egy halogenid helyett egy amidra (49) kapcsolják rá a bórpinakolatot (50). Az utolsó példareakciónál az látszik, hogy a halogenidhez (51) kapcsolni kívánt bór tartalmú vegyület egy bórtrifluorid káliumsója (52).

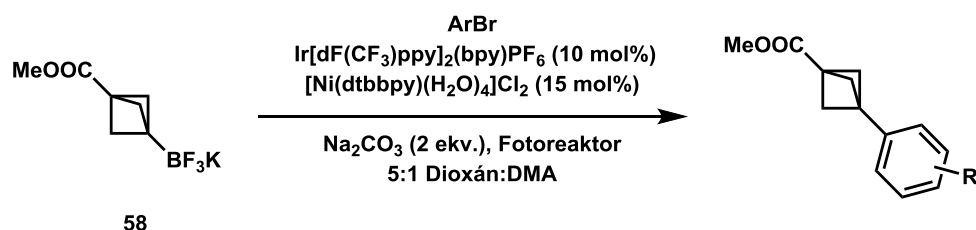
IV.3.2. Biciklo[1.1.1.]pentán származékok átalakítása BCP-boránon keresztül

A biciklo[1.1.1.]pentán sokszínűen felhasználható különböző reakciókban ilyenek a borálási és azok kapcsolási reakciói is. Egy könnyen átalakítható kiindulási vegyület az 1,3-dikarboxilbiciklo[1.1.1.]pentán (15), amit pár lépéses átalakítás után 1-benzil-3-*N*-ftálimid-biciklo[1.1.1.]pentándiészterre (53) alakítható át, ami már könnyedén borálható dikatekoldiboránnal fotokatalízis mellett. Az így kapott 1-benzilészter-3-katekolborán-biciklo[1.1.1.]pentánt (54) pinakolos oldatban kevertetve lecserélhetjük a katekolt pinakolra, ami után metilalkoholos kálium-fluorid oldatban tovább reagáltatva egy kálium-trifluoroboránsó keletkezik (55), amit hidrogén peroxiddal reagáltatva, majd Pd/C katalizátor mellett hidrogénezve a végtermék az 1-karboxil-3-hidroxi-biciklo[1.1.1.]pentán (56).³¹ A végtermék a *para*-hidroxi-benzoésav (57) bioizosztere, ami számos élőlényben megtalálható a természetben és antioxidánsként alkalmazzák.



32. ábra: Reakciósorozat BCP átalakítására boráláson keresztül.

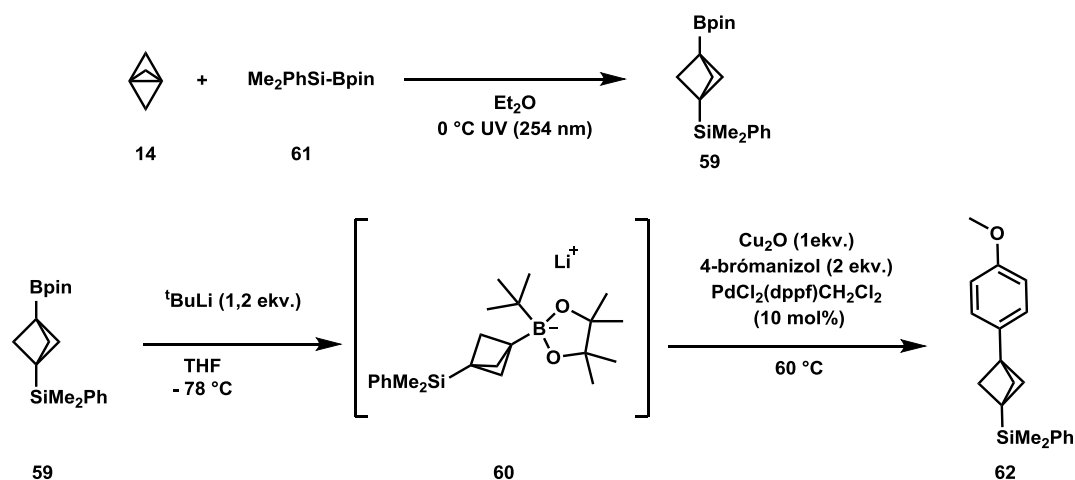
Az előző reakció sorozat lényege a BCP-on szereplő két karboxilcsoport közül az egyik redukálása hidroxillá, amit végső soron BCP-trifluoroborán káliumsójának az oxidálásával vittek véghez, de ebből a szerkezetből szén-szén kötés is kialakítható, így kölcsönözve ennek a bórszármazéknak nagy jelentőséget. A fentebbi reakciósorozatnak megfelelően alakították ki a trifluoroboránsót (58), amit katalizátor és bázis mellett aril-halogeniddel reagáltattak fotoreaktorban. Ezzel a módszerrel könnyedén tudtak több nagy molekulaegységet is BCP-hoz kapcsolni egy benzolgyűrűn át, megmutatva, hogy ezen az úton gyógyszer molekulákba is beépíthető a BCP.³²



33. ábra: BCP-Ar kötés kialakítása kálium-trifluoroborán són keresztül.

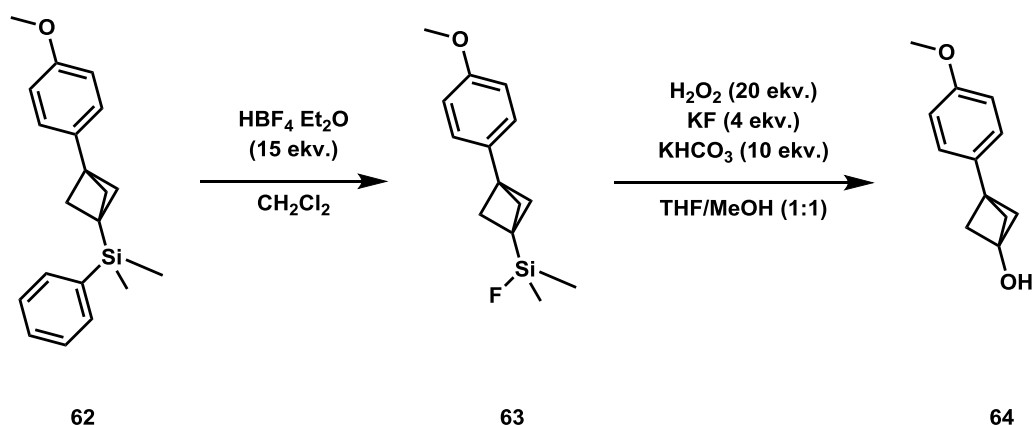
Nemcsak az előbbieken kiemelt kálium-fluorid sót lehet kapcsoláshoz használni BCP-ok esetében. Erre egy jól működő új példa, ha a BCP-t szilaboráljuk, és a kapott szilil-BCP- boránt (59) lítiummal aktiváljuk (60), majd katalizátor mellett aril-halogenid kapcsolható rá. Szilano-boránokat kereskedelmi forgalomban lehet venni, de igen drága reagensek. A kiindulási szilil-BCP-borán (59) kialakítása egyszerű és jól működő reakció, legjobbnak a dimetil-fenil-szilano-bórpinakolátot (61) találták, amit UV-fény katalizálása segítségével, 0 °C-on kevertetve addicionáltattak [1.1.1.]propellánra (14). Az UV-fény katalízise miatt gyökös mechanizmust feltételeznek. Az így kapott kiindulási anyagot rengetegféleképpen tovább lehet alakítani. A bórpinakolát a teljesség igénye nélkül oxidálható hidroxillá, tovább

alakítható a már korábban is említett BF_3K sóvá vagy elreagáltatható Grignard-reagenssel. Ezek mellett aril-halogenid is kapcsolható a helyére, erre egy példareakció a **34. ábra** látható.



34. ábra: Aril-halogenid kapcsolása BCP-hoz bórpinakoláton át.

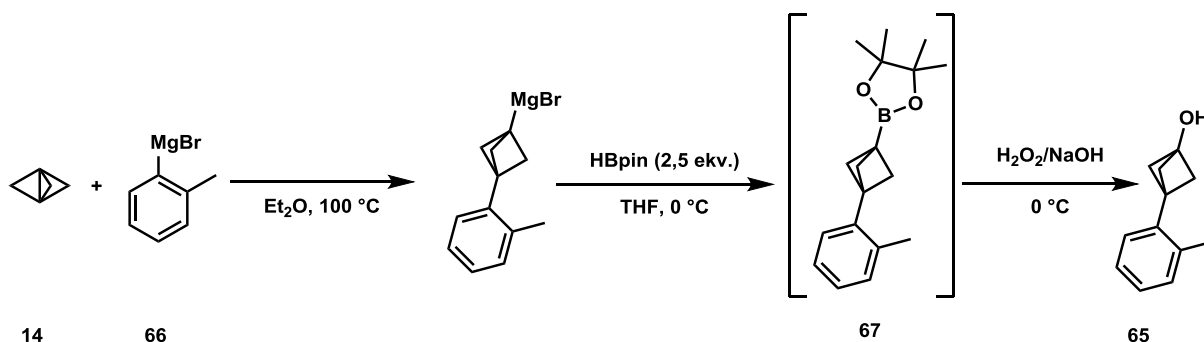
Ha a bóratomot tartalmazó csoportot lecseréltük a számunkra megfelelő csoportra (**62**), elvégezhető a szililcsoport (**63**) bontása hidroxillá (**64**). Ez a folyamat a 35. ábrán látható.³³



35. ábra: Szililcsoport oxidálása alkoholá.

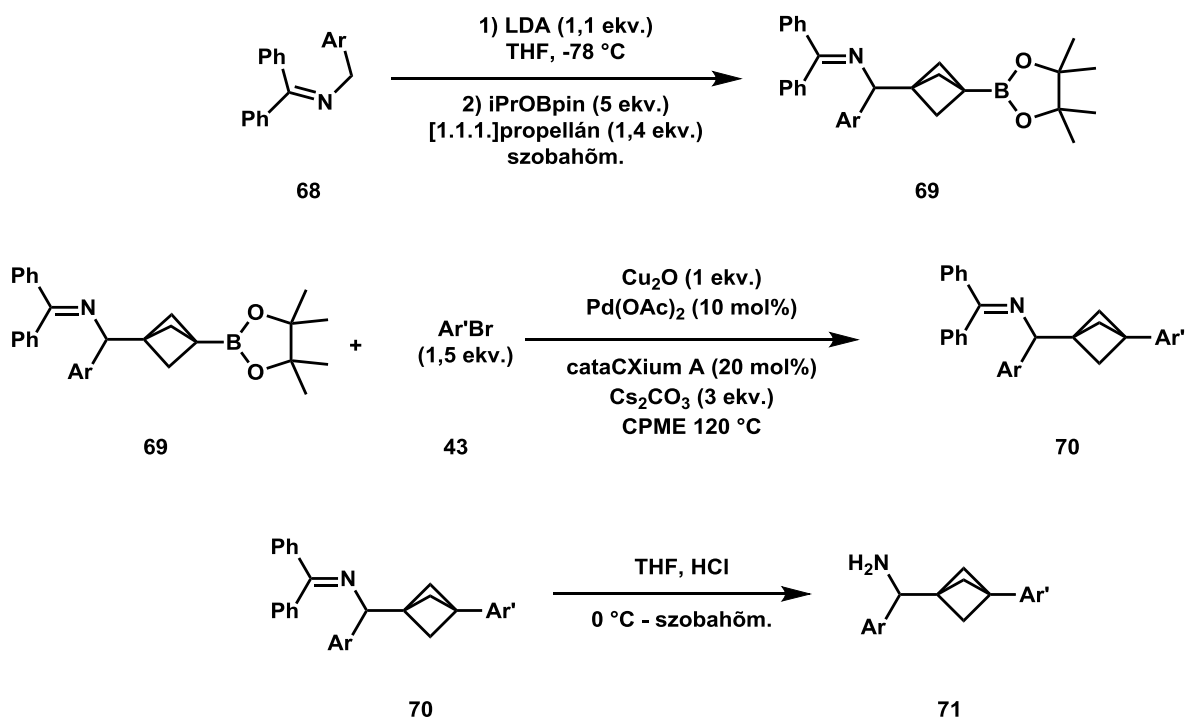
Az így kapott hidroxid is továbbalakítható, és így ez a molekula beépíthető nagyobb rendszerekbe.

1-Aril-3-hidroxibiciklo[1.1.1]pentánok (**65**) olcsóbban is előállíthatók drága szilano-borán és $t\text{Bu-Li}$ nélkül. A szintézisút lényege a propellán (**14**) aril-Grignard-reagenssel (**66**) történő reagáltatása, majd a képződő aril-BCP-magnéziumhalogenid tovább reagáltatása pinakolboránnal, és a keletkezett aril-BCP-bórpinakolát (**67**) hidrolízise lúgos hidrogén-peroxidban.³⁴



36. ábra: Példa reakció 1-aryl-3-hidroxi-biciklo[1.1.1]pentán előállítására.

Pinakolborán hozzákapcsolása BCP-hoz majd továbbalakítása úgy is kivitelezhető egy új kutatás szerint, hogy *N*-benzil-1,1-difenil-metániminhoz (68) bázist adnak hűtés mellett, majd izopropoxi-pinakolboránt és [1.1.1]propellánt adagolnak feleslegben a reakció elegybe szobahőmérsékleten. Az így kapott termék egy 1-*N*-benzil-1,1-difenil-metánimino-3-pinakolborán-BCP (69) amelynek a bórpinakolát részlete egy kapcsolási reakcióban lecserélhető palládium katalizátor és bázis jelenlétében egy aromás részre aril-bromid (43) reagáltatásával. A fennmaradó imin (70) részlet pedig redukálható aminná (71) így az az oldal is tovább alakítható.³⁵



37. ábra: 1-Benzilamin-3-aryl-biciklo[1.1.1]pentánok szintézisének reakciósora.

Az előbbieken összeírt reakciósorozatokban a közös, hogy mindig csak a BCP egyik felét szubsztituálják bóratomot tartalmazó részlettel és mindegyik alkalmas szén-szén kötés kialakítására és leginkább BCP-ok aromás rendszerekhez kapcsolására alkalmazzák őket.

V. Célkitűzés

A könnyedén reakcióba vihető, de nehézkesen eltartható [1.1.1]propellán helyett, kereslet lenne egy, könnyen tárolható és akár szállítható származékra, amit széles körben alkalmazhatnának ipari szereplők is a BCP származékok előállításához. Elvárás ezzel a molekulával szemben, hogy egyszerűen elkészíthető, stabil és könnyedén átalakítható legyen.

Kutatócsoportunkban ilyen ígéretes molekulának véltük az 1,3-biszpinakolboril-biciklo[1.1.1]pentánt és az 1,3-biszneopentilboril-biciklo[1.1.1]pentánt. Az én munkám célja az volt, hogy ezt a két molekulát minél hatékonyabban állítsam elő, és bebizonyítsam, alkalmasságát mind stabilitás és könnyű átalakíthatóság szempontjából. Mivel erről a vegyületről nem található megbízható szakirodalom ezért a munkám során hasonló pinakolboránt tartalmazó vegyületek reakcióit vettem alapul és azokat próbáltam meg alkalmazni erre az új molekulára. Úgy véltük mivel a pinakolborán széles körben alkalmazott csoport kapcsolási reakcióknál ezért ez a molekula ígéretes lehet, míg a neopentilborán származékról azt feltételeztük még könnyebben reakcióba vihető mint a pinakolborán.

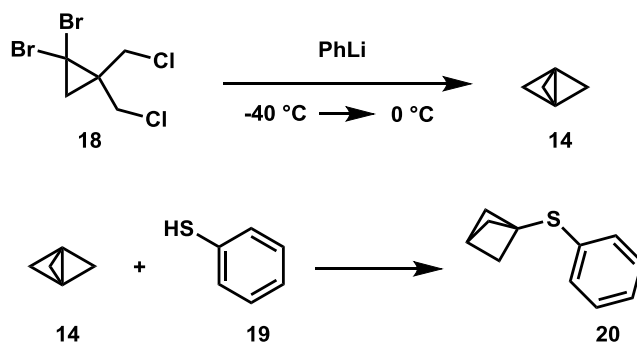
VI. Saját eredmények

VI.1. [1.1.1]Propellán szintézise

A biciklo[1.1.1]pentán származékok előállításának alapköve az [1.1.1]propellán (**14**) előállítása, hogy nagy mennyiségben lehessen belőle kiindulási anyagot készíteni a további reakciókhoz.

A szintézist irodalmi módon végeztem azzal a különbséggel, hogy metil-lítium helyett fenil-lítiumot alkalmaztam így egy sokkal kevésbé reaktív mellékterméket kapva, ami látszik GC-MS kromatogrammon, így könnyen megfigyelhető, ha mellékreakciót okoz. A reakció kiindulási anyagaként szolgáló 1,1-dibróm-2,2-bisz(diklórmetyl)ciklopropánt (**18**) a csoportban nagy mennyiségben állítottak elő, ezt használtam a szintéziseim során, de kapható kereskedelmi forgalomban is.³⁶

A kapott éteres propellán (**14**) oldat koncentrációját tiofenol (**19**) segítségével határoztam meg úgy, hogy 200 µL propellán (**14**) oldatot 20 µL tiofenollal (**19**) reagáltattam, majd GC-FID kromatogram csúcs alatti integráljaiból számítva ki az aktuális koncentrációt. Az általam készített oldatok koncentrációja 0,45-0,74 M között mozgott.

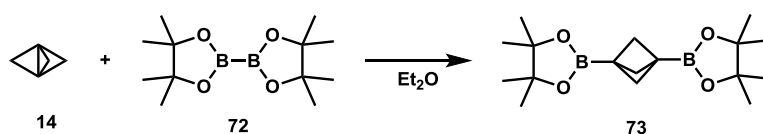


38. ábra: [1.1.1]propellán előállítása és koncentráció meghatározása.

A terméket argon atmoszféra alatt fagyasztoóban tároltuk ügyelve arra ne érintkezzen levegővel, és minél kevesebbet legyen szobahőmérsékleten, így csökkentve az esélyét a spontán polimerizációjának, ami koncentrációcsökkenéssel járna, így egy-két hétig eltartható az oldat.

VI.2. Az [1.1.1]propellán reakciója biszpinakolboránnal

Az [1.1.1]propellán (14) szobahőmérsékleten reagál biszpinakolboránnal. A reakció során az [1.1.1]propellánra (14) addicionál a biszpinakolborán (72). A reakció végbemeneteléhez nincs szükség se katalizátorra, se (72) feleslegére, és bár a termék (73) képződése már egy-két órával a reakció kezdete után megfigyelhető, de hosszú időt, 3 napot vesz igénybe a teljes konverzió elérése.



39. ábra: Az [1.1.1]propellán reakciója biszpinakolboránnal.

Ezt a vegyületet már előttem is előállították a kutatócsoportban, és később egy szabadalom is megjelent, ami tartalmazza a szintézisét, de a megfelelő reakciókörülményeket, illetve a molekula fizikai-kémiai tulajdonságait nem vizsgálták részletesebben, a szabadalom például csak a proton NMR-ét tartalmazza.³⁷

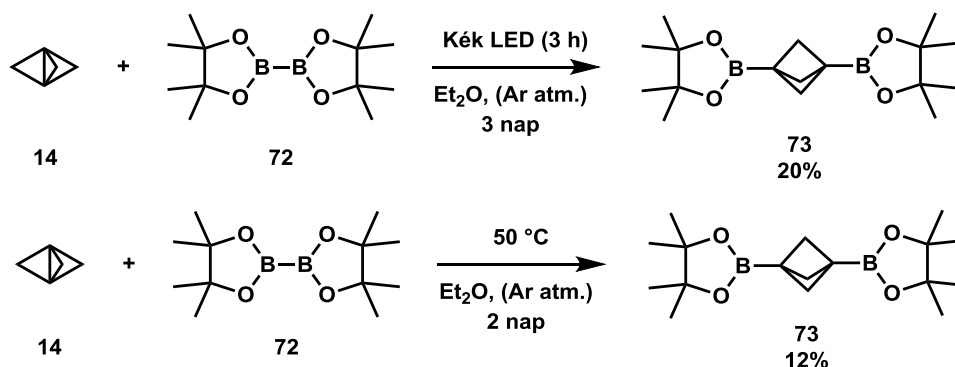
VI.2.1. 1,3-Biszpinakolboril-biciklo[1.1.1]pentán előállítása

A már említett szabadalom szerint biszpinakolborán (3,6 mmol) 1,2 ekvivalens feleslegére inert atmoszféra alatt kell szobahőmérsékleten hozzáadni a propellán oldatot, és így három napig kevertetni majd leszűrni, és dietil-éterrel mosni. Eleinte ezt az előállítási módot követtem, és az átlagtermelésem 20% körül adódott. Ezt a nagyon alacsony termelést igyekeztem minél inkább megnövelni kezdetben azzal, hogy a feldolgozásnál figyeltem arra, hogy minél kevesebb éterrel mossam a terméket, mert megfigyeltem az éterben való viszonylagos jó oldhatóságát. 3 mL éterben történő mosás képes nagyságrendileg 10 mg anyagot feloldani,

ezzel jelentős veszteséget okozva a néhány mmol-os reakciók során. Ez nem hozott változást a termelésben, viszont megtartottam ezt a módszert a kísérleteim során végig.

VI.2.2. Fotokatalízis vagy melegítés

A feltételezett gyökös reakciómechanizmust kihasználva megpróbáltuk növelni a konverziót fotokatalízissel. UV fotoreaktor hiányában kék LED megvilágítást alkalmaztam 3 órán keresztül. A fotokatalízissel párhuzamosan, az az ötlet is felmerült, hogy melegítés hatására csökkenhetne a reakcióidő és nőhetne a termelés, ezért 50 °C-os melegítést alkalmaztam egy másik reakció elegyen.



40. ábra: 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán előállítása fotokatalízissel illetve melegítéssel.

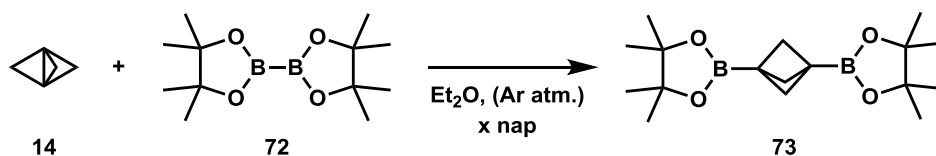
A fotokatalízis nem hozott érdemi eredményt, a termelés a fotokatalízis nélküli átlagtermeléssel egyezik, csupán 20%.

A melegítés sem hozott eredményt 2 nap alatt 12%-os termelést lehetett vele elérni, ami rosszabb, mint a 3 napos reakciók átlaga. Feltétezzhetően, ha még egy napig tart a reakció, akkor sem haladta volna meg az átlagot. Ennek lehetséges oka, hogy a propellán (14) nagyon illékony és a melegítés hatására nagy része a gőztérbe kerülhetett. Az látszik, hogy nem használ a melegítés sem a reakcióidő csökkentésére sem pedig termelés növelésére.

VI.2.3. Reakcióidő változtatása

A következő egyszerűen vizsgálható paraméter maga a reakció hossza, ezt változtatva vizsgáltam azt, hogy miként lehetne nagyobb termelést elérni, illetve miként változik a termelés kevesebb reakcióidőnél.

Ugyanazon körülmények között többféle reakcióidővel is elvégeztem a kísérletet, az eredményeket a **2. táblázatban** foglaltam össze.



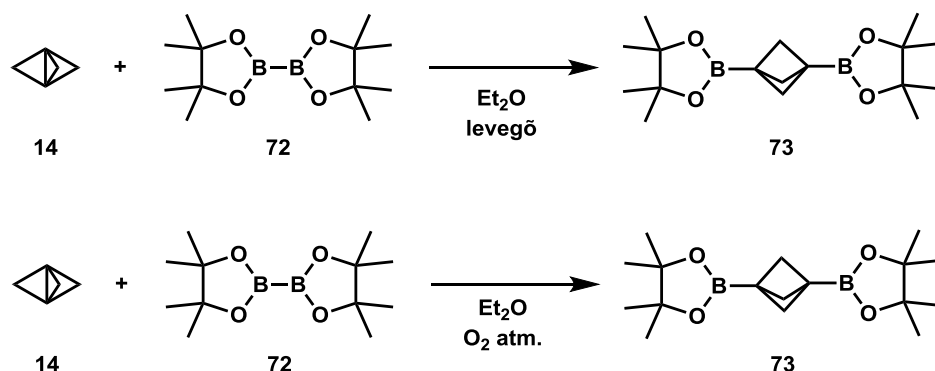
Sorszám	Reakcióidő	Termelés
1.	1 nap	termék nyomokban
2.	3 nap	20%
3.	6 nap	23%
4.	8 nap	5%

2. táblázat: Termelés alakulása a reakcióidő változtatásával.

A **2. táblázatból** látszik, amennyiben nem várjuk meg a 3 napot (**1. sor**), minimális termék (**73**) keletkezik, amit nem lehet megfelelően elválasztani a kiindulási biszpinakolborántól (**72**) így nem számítható termelésadat. Ha növeltem a reakcióidőt, akkor sem növekedett a termelés a várt mértékben (**3. és 4. sor**), a 6 napos reakciónál az eddigi 20% körül maradt. 8 nap után jelentősen kevesebb tiszta terméket (**73**) tudtam kinyerni a reakcióelegyből, feltételezésem szerint valami hiba szerepet játszhatott az alacsony termelésben, hiszen a gondosan lezárt reakció elegyből a nem illékony termék nem tudott távozni, valószínűleg eleve kevés keletkezett. Talán a használt propellán (**14**) koncentrációja nem volt már megfelelő.

VI.2.4. Inert atmoszféra elhagyása

Azt feltételeztük, hogy oxigén jelenléte segíthet a gyökös mechanizmus végbemenetelében. Elsőnek inertizálás nélkül levegővel az üvegcsé légterében próbáltam a reakciót. Kisméretű üvegcsétől haladtam nagyobb felé, de a reakció méretét nem növeltem, ez a reakcióelegy feletti levegőréteg méretének a növekedésével járt együtt. Emellett oxigén atmoszférában is végeztem egy kísérletet.



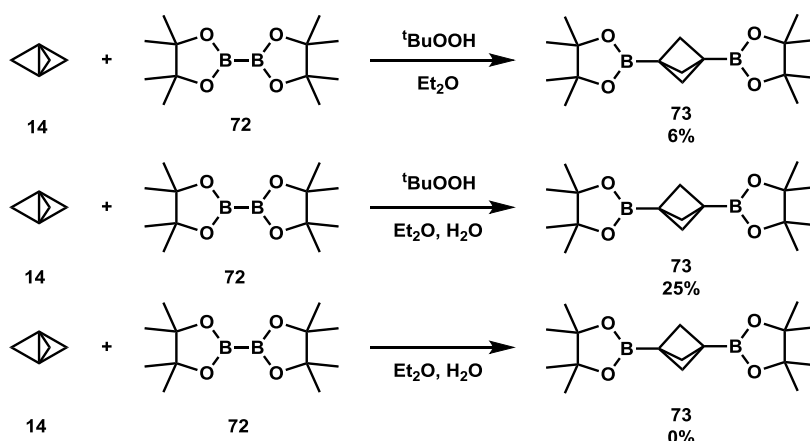
41. ábra: Reakció inert légtér nélkül.

Az első két próbálkozásnál kiemelkedő 50% körüli termelést sikerült elérnem 7 mL-es üvegcsékben. Ezt a jó eredményt később nem sikerült megismételnem 20 és 30 mL-es üvegcsékben végzett kísérletek során, ekkor visszaesett a termelés 10-20% közöttire. A tisztán

oxigén atmoszférában végzett reakció csupán 14%-os eredményt adott. Ez azt a feltételezést erősíti, hogy túl sok oxigén rontja a termelést, ez látszott már az üvegcsék légterének a növelésekor is. Ez utáni reakciók során nem alkalmaztam inert körülményeket, mert nem szükséges paramétere a reakciónak. Inkább ennek ellenkezője igaz, kis levegőréteg megduplázhatta a hozamot.

VI.2.5. Peroxid és víz alkalmazása

Az bebizonyosodott, hogy inert körülmények nem szükségesek, kevés levegő jelenléte látszólag még javított is a termelésen. Ezért kevés víz illetve vizes gyökképző hozzáadását vizsgáltam milyen hatással van a reakcióra. Abból kiindulva, hogy nagy mennyiségű gyökkeltő hozzáadása segíthet a nagyszámú gyökképződésben, amivel növelhető lenne a hozam. 0,5 ekv. ^tBuOOH-ot dekánban illetve vízben oldva adtam a reakció elegyhez.



42. ábra: Reakció peroxid és víz jelenlétében.

Az termelések alapján egyik variáció sem hozott jó eredményt. (3. táblázat)

Sorszám	Hozzáadott anyag	Termelés
1.	^t BuOOH dekánban oldva (0,5 ekv.)	6%
2.	^t BuOOH vizes oldata (0,5 ekv.)	25%
3.	0,1 ml víz	termék nyomokban

3. táblázat: Termelések peroxid és víz hatására.

A dekános peroxid nagyon hevesen reagált hőfejlődés és pezsgés mellett. Agresszívan elbontva a kiindulási anyagokat, így csökkentve a termelést. A vizes peroxid már nem okozott pezsgést és melegedést, de a termelésben sem hozott javulást. Míg pusztán kevés víz hozzáadása után nem lehetett tiszta terméket elválasztani a reakcióelegyből.

VI.2.6. [1.1.1]Propellán feleslegben történő reakciók

A szabadalombeli biszpinakolborán felesleg helyett propellán felesleg alkalmazásával igyekeztem növelni a termelést. Azért gondoltam erre, mert tapasztalataim szerint az eddig használt 1,2 ekv. biszpinakolboránból nagyon sok maradt vissza a szűrletben és ezt a

felesleget szerettem volna elreagáltatni az extra mennyiségű propellánnal. Ennek eredményességét egy reakció sorozattal vizsgáltam ahol 1,2 ekv. propellántól +0,2 ekv.-enként 2 ekv. propellánig állítottam össze a reakciókat. Eredmények a 4. táblázatban.

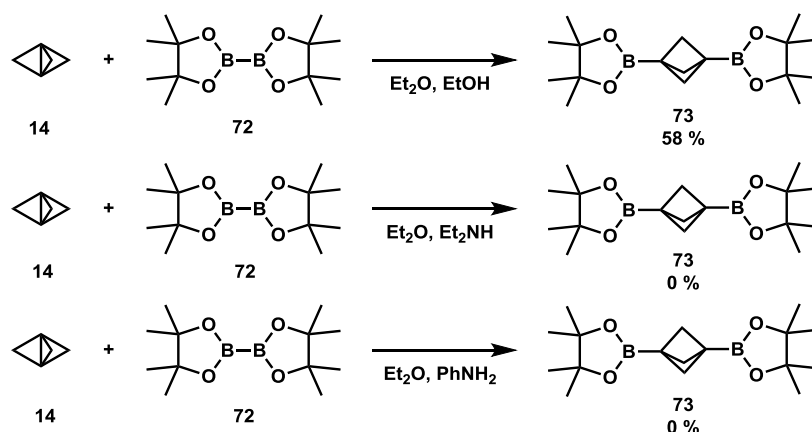
Sorszám	Ekv. propellán	Termelés 1 ekv. 72-re vonatkoztatva
1.	1,2	62%
2.	1,4	63%
3.	1,5	76%
4.	1,5	72%
5.	1,6	71%
6.	1,8	72%
7.	2,0	71%

4. táblázat: Reakciósorozat propellán felesleggel.

A propellán felesleg, jelentős javulást hozott a termelésben, de egy 1,6 ekvivalens felett már nem okoz jobb eredményt. Vizsgáltam a szűrletben maradt anyagokat is. Arra voltam kíváncsi tartalmaz-e jelentős mennyiségű terméket. GC-MS alapján látszik benne némi termék, de elenyésző 1-2% mindegyik mintában a propellán szennyezői és a visszamaradt kiindulási biszpinakolborán mellett. Ezekből a mintákból az is látszott, hogy még jelentős, kétszeres propellán felesleg mellett is marad vissza a másik kiindulási anyagból, ami nem reagált el 3 nap alatt. Miután látszott az ugrás 1,4 és 1,6 ekv. propellán között összeállítottam egy reakciót 1,5 ekv. propellánnal, hogy lássam hol a határ ahol már 70% feletti termelést lehet elérni. A reakció eredménye kimagasló, 76%-os termelés lett, amit megismételve egy 72%-os termelés követt. Végző következtetésnek tehát 1,5 ekv. mennyiségű propellán oldat hozzáadása a reakcióelegyhez, elégséges a 70% feletti termelés eléréséhez, kis mennyiségű levegőréteggel a reakciótér felett.

VI.2.7. Nemkötő elektronpárt tartalmazó molekulák hozzáadása

Három nemkötő elektronpárt tartalmazó additívot is próbáltam alkalmazni a termelés javítására. Az ötlet az volt, hogy képesek lehetnek stabilizálni valamiféle átmenti állapotot és így növelik az átalakulást. Az alkalmazott molekulák között két amin: anilin és dietil-amin illetve egy primer alkohol az etanol szerepelt, mindegyikből 2 ekvivalenst alkalmaztam.



43. ábra: Reakció etanol, alanin, és dietil-amin hozzáadásával.

A két amint tartalmazó oldat zöldsárga színű lett és bár GC-MS ki mutatta termék jelenlétét elválasztani nem sikerült egyikből sem tisztán ezért sikertelen próbálkozásnak számítanak termelés nélkül. Az etanolt tartalmazó reakcióból sikerült tiszta terméket leszűrni és 58%-os termelést elérni, de ez az eredmény megkérdőjelezhetően tartozik az etanol jelenlétéhez, hiszen nagyon hasonló a kevés levegőt tartalmazó reakciókhoz és ennél a reakciónál is megvolt ez a paraméter.

VI.2.8. 1,3- biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán, összefoglalás

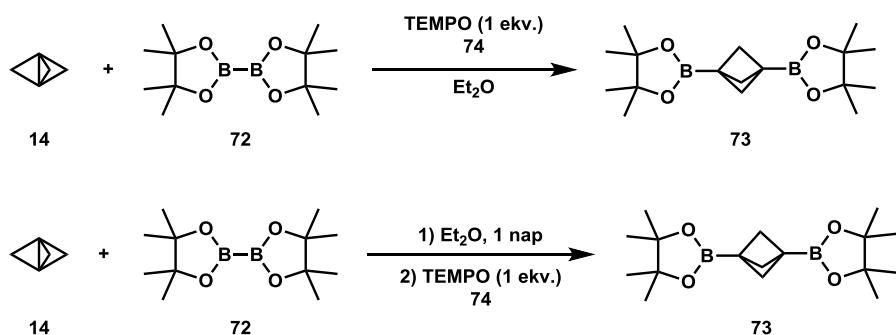
Összefoglalásképp a legnagyobb 70-76%-ig terjedő termelést 1,5 ekvivalens propellán oldat hozzáadásával, kis légréteggel a reakciótérben szobahőmérsékleten 3 napos kevertetéssel tudtam elérni plusz hozzáadott katalizátor vagy egyéb molekula nélkül.

Az 1,3-biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán fehér por, amit heteken keresztül szobahőmérsékleten napfénynek kitett helyen tároltam, lezárt átlátszó üvegcsében levegő alatt. Ez alatt az idő alatt nem találtam degradációra utaló jelet a vegyület stabilnak bizonyult.

A fehér por 210 °C felett kezd el bomlani, amit enyhe barnulás jelez. 245 °C felett ez a barnulás intenzívvé válik, és bomlás kíséretében megolvad az anyag 250 °C felett.

VI.2.9. Az [1.1.1]propellán reakciója biszpinakolboránnal TEMPO jelenlétében

A feltételezett gyökös reakciómechanizmus vizsgálatára az 1,3-biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán (73) előállítás reakciójához TEMPO-t (66) adtam. A TEMPO (74) egy stabil gyök, amit előszeretettel alkalmaznak gyökfogónak szintézisek során.³⁸ Két reakciót végeztem az első esetében a TEMPO (74) eleve benne volt a reakció elegyben, míg a másodiknál 1 nap elteltével adtam a reakció elegyhez. Mindkét esetben [1.1.1]propellán (14) és biszpinakolborán (72) 1-1 ekv. elegyét alkalmaztam amihez 1 ekv. TEMPO-t (74) adtam.



44. ábra: Az[1.1.1]propellánreakciója biszpinakolboránnal TEMPO jelenlétében.

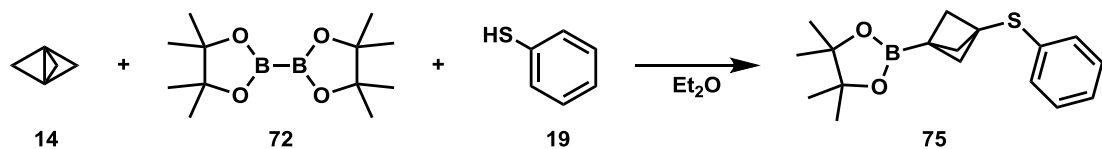
Az első esetben nem tapasztaltam termékképződést 3 nap elteltével. A reakcióelegyben megmaradt a biszpinakolborán és tiofenol hozzáadásával kimutattam propellán jelenlétét is. Ez arra enged következtetni, hogy a TEMPO (74) megakadályozta a Bpin gyökök keletkezését és így a gyökös láncreakció létrejöttét.

A második esetben elindult a termékképződés és 1 nap elteltével juttattam a reakció elegyhez a TEMPO-t (74). Azt tapasztaltam, hogy a termékképződés megállt és 9 nappal később is tartalmazott a reakció elegy mindkét kiindulási anyagból. A propellán (14) jelenlétét tiofenol (19) hozzáadásával mutattam ki.

A hozzáadott tiofenol jelentős része a TEMPO (74) hatására dimerizálódott

VI.2.10. Az [1.1.1]propellán reakciója biszpinakolboránnal tiofenol jelenlétében

A propellán (14) a tiofenollal (19) és a biszpinakolboránnal (72) egyaránt gyökös mechanizmus szerint reagál. Ezt kihasználva az alábbi kísérletben vegyes termék (75) keletkezésének lehetőségét vizsgáltam úgy, hogy a biszpinakolboránt (72) a propellán (14) oldatban feloldottam és hozzácepegtetem ekvivalens mennyiségű tiofenolt (19) így mind a három komponens a reakció kezdete óta benne volt az oldatban.



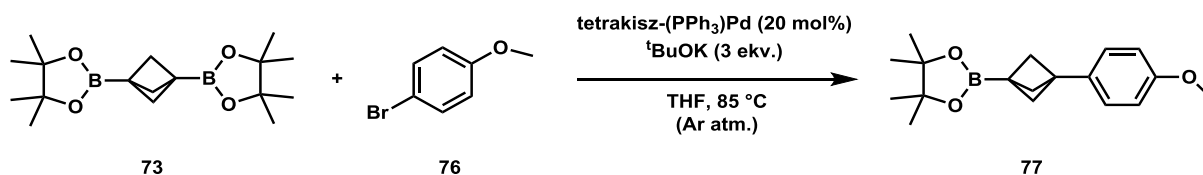
45. ábra: [1.1.1]Propellán reakciója biszpinakolboránnal tiofenol jelenlétében.

A remélt termék keletkezését nem tapasztaltam GC-MS vizsgálat alapján kizárólag a propellán (14) tiofenollal (19) történő faktorozásánál is keletkező biciklopentil-fenil-tioéter (20) keletkezett, a biszpinakolborán visszamaradt.

VI.3. 1,3- biszpinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán továbbalakítása

VI.3.1. Suzuki keresztkapcsolás

A sikeres biszpinakoloborilBCP (73) előállítás után először, egy a szabadalomban³⁷ is szereplő Suzuki kapcsolási reakciót terveztem kivitelezni, ezzel bizonyítva könnyű átalakíthatóságát. A szabadalom szerint a kiindulási anyag 4-brómanizollal (76) palládium katalizátor mellett bázis jelenlétében 85 °C-on reagál a 46. ábra szerint 20 óra alatt.



46. ábra: Suzuki kapcsolás biszpinakoloborilBCP-on szabadalom szerint.

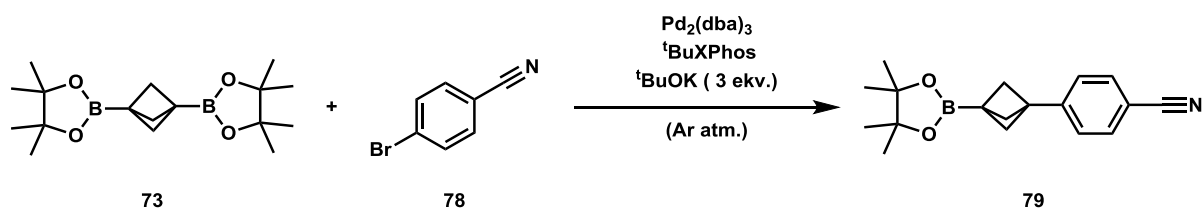
A reakciót a szabadalomnak megfelelően végeztem el, GC-MS mintát vettem 20 óra után, de nem tapasztaltam benne semmi termékre (77) utaló jelet. A kromatogrammban a kiindulási anyagok szerepeltek. Ezt a katalizátort sok kapcsolási reakcióban alkalmazzák, de ennél a reakciónál nem volt alkalmas.

A sikertelen próbálkozás után más körülmények között, más katalizátorral illetve ligandummal is megpróbáltam ezt a kapcsolást elvégezni. Minden reakciót inert Ar atmoszférában végeztem 20 óra kevertetést alkalmazva, 3 ekv. bázissal és 1,2 ekv. reagenssel.

Elsőnek a katalizátort cseréltem le Pd₂(dba)₃-ra (2,5 mol%). A katalizátor mellett PPh₃ ligandumot alkalmaztam 0,5 ekv. mennyiségben, más körülményt nem változtattam. Az így végzett reakció nem volt sikeres, nem történt termékképződés, megmaradtak a kiindulási anyagok.

A reagens lecserélésével próbáltam segíteni a kapcsolás sikerességén. Egy jobb elektronszívó csoportot tartalmazó aromás halogén vegyülettel próbálkoztam a 4-brómbenzonitrillel (78). Maradtam a Pd₂(dba)₃ katalizátornál, de más ligandummal. Az új ligandum a tBuXPhos volt.

Állandó kihívást jelentett az oldószer alacsony forráspontja mellett a reakció magas hőmérséklete, ezért az előbbi komponensek mellett több hőmérsékleten és más oldószerekkel is próbálkoztam ezeket az 5. táblázatban foglaltam össze.

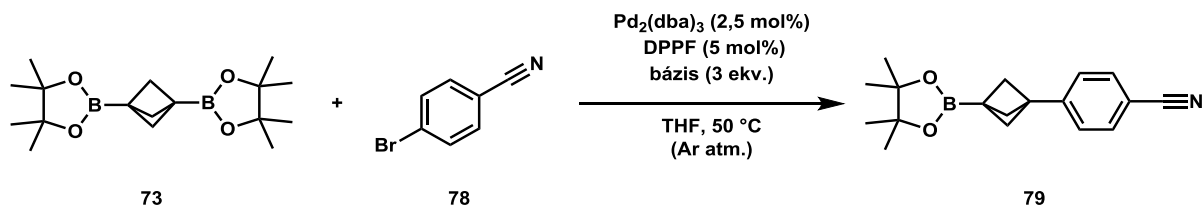


Sorszám	Katalizátor	Ligandum	Oldószer	Hőmérséklet
1.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5 mol%)	tBuXPhos (5 mol%)	THF	85 °C
2.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol%)	tBuXPhos (10 mol%)	THF	65 °C
3.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5 mol%)	tBuXPhos (5 mol%)	Toluol	85 °C
4.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5 mol%)	tBuXPhos (5 mol%)	Dioxán	85 °C
5.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5 mol%)	tBuXPhos (5 mol%)	THF	100 °C

5. táblázat: p-Brómbenzonitrillel elvégzett reakciók módosításai.

Az 5. táblázatban szereplő egyik variáció sem eredményezett termékképződést.

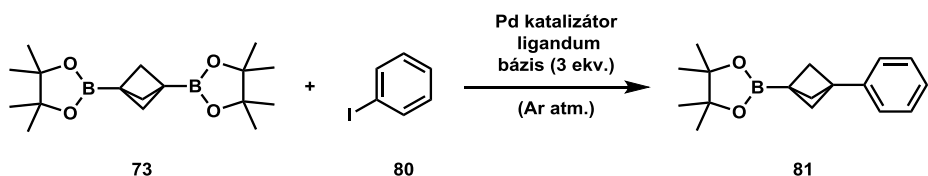
A sikertelen kísérletek után a ligandum és a bázis lecserélésével próbálkoztam. A ligandumot 5 mol% DPPF-re cseréltem, míg a bázist változtattam. A felhasznált bázisok a párhuzamos reakciókban: MeONa, K_2CO_3 és CsCO_3 voltak, mindegyikük 3 ekv. mennyiségben. K_2CO_3 -al végzett reakcióból kettő készült azzal a különbséggel, hogy az egyikbe került 0,2 mL desztillált víz is.



47. ábra: Kapcsolási reakció p-brómbenzonitrillel a bázis változtatásával.

A különböző bázisokkal végzet kísérletek sem hoztak eredményt a GC-MS kromatogramokon csak a kiindulási anyagok csúcsai látszottak. Kivétel volt víz hozzáadásával készült reakció, aminél megjelent egy új jelentős méretű csúcs a kiindulási anyagokéi mellett. A hozzátartozó MS adatok elemzése alapján ez a csúcs mono-bórpinakolat-BCP jellegzetességeit mutatta. Ezt a lehetőséget a VI.3.7 alfejezetben vizsgálom meg.

Különböző körülmények között jódbenzolt (**80**) is megpróbáltam kapcsolni a BCP-hoz. *N,N*-dimetil-etiléndiamin hozzáadását is teszteltem. A *N,N*-dimetil-etiléndiamin és a hozzá hasonló diaminok Suzuki kapcsolási reakciónál a katalízis elősegítésére alkalmasak.³⁹ Hasonló körülmények között alkil-lítiumos aktiválással is próbálkoztam, arra számítva, hogy az alkilcsoport boronátot képez így könnyebb reakcióba vinni a bór tartalmú csoportot. Ez azt jelentette, hogy MeLi-ot csepegtettem -80 °C-os hűtés mellett a bispinakoloborilBCP oldatába majd ezt az elegyet használtam fel kapcsolási reakcióhoz.

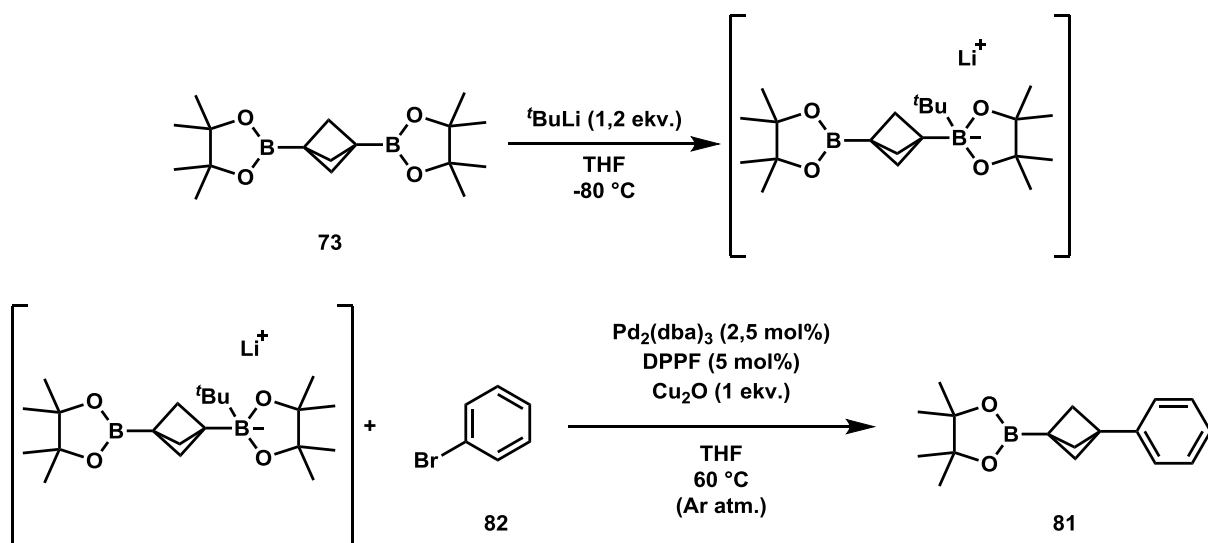


Sorszám	Katalizátor	Ligandum	Bázis	Oldószer	T	Additív
1.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5 mol%)	DPPF (5 mol%)	K_2CO_3	THF	50 °C	<i>N,N</i> -dimetil- etiléndiamin (0,5 ekv.)
2.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5 mol%)	DPPF (5 mol%)	K_2CO_3	THF	25 °C	MeLi (1 ekv.)
3.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5 mol%)	PPh_3 (50 mol%)	CsF	THF	50 °C	-
4.	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%)	PPh_3 (50 mol%)	$t\text{BuOK}$	DME	90 °C	-

6. táblázat: Jódbenzollal történő kapcsolások változtatásai.

A 6. táblázatban szereplő egyik paraméter mellett sem sikerült terméket (81) kimutatni az 1 napos reakcióidő elteltével.

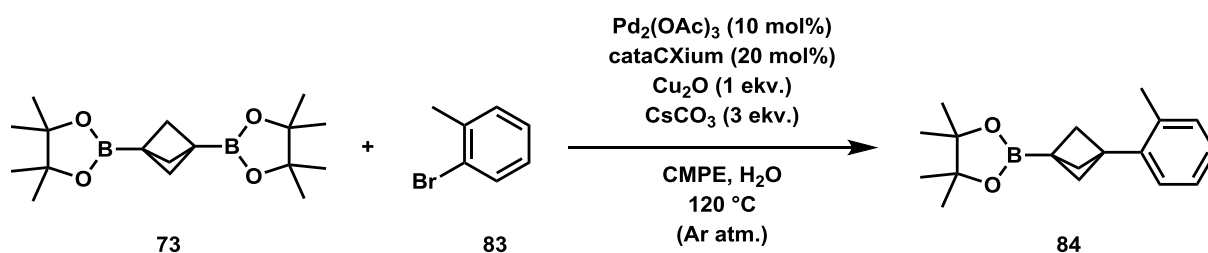
A MeLi-os aktiválás sikertelensége után $t\text{BuLi}$ -al való aktiválást is megkíséreltem hasonló körülmények között. Az alkalmazott katalizátor $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5 mol%) volt DPPF-el (5 mol%) emellett 1 ekv. Cu_2O -t is tartalmazott az oldat.



48. ábra Aktiválás $t\text{BuLi}$ -al

A reakcióidő letelte után vett GC-MS minta csak kiindulási anyagot tartalmazott.

Utolsó próbálkozásként egy másik aril-halogeniddel dolgoztam és a reakcióelegyet egy indukciós-reaktorba helyeztem 3 órára 120 °C-on. Az alkalmazott aril-halogenid a 2-brómtoluol (72) volt. A palládium katalizátor mellett réz(I) katalizátort is adtam a reakcióelegyhez. A bázist vizes oldat formájában adtam hozzá.



49. ábra: 2-bróm-toluol reakciója 1,3-biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentánnal.

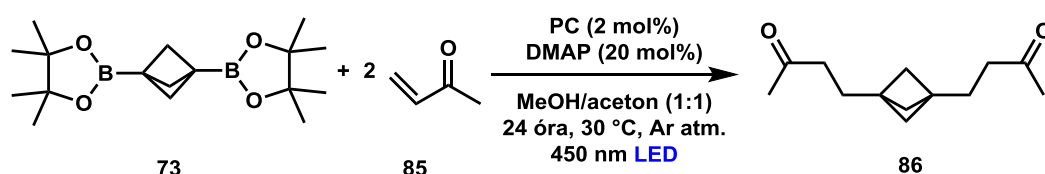
A 3 óra eltelte után vett GC-MS mintában a kiindulási anyagok mellett szerepelt egy apró csúcs, ami biztató tömegspektrummal rendelkezett, ezért megismételtem a reakciót ugyanezen körülmények között olajfürdőn 24 órás reakció idővel.

A 24 óráig tartó reakció kromatogramján is szerepelt a feltételezett termék (**84**) csúcs, de nem nőtt jelentős mértékben, a kromatogramot még mindig a kiindulási anyagok dominálták. Így nem végbementnek tekintetem ezt a reakciót is.

Összességében eredménytelen volt minden Suzuki keresztkapcsolásra való próbálkozás. A biszipinakoloborilBCP túl stabilnak bizonyult és egyik általam alkalmazott körülmény között sem lépett reakcióba mindig látszott a kromatogramokon.

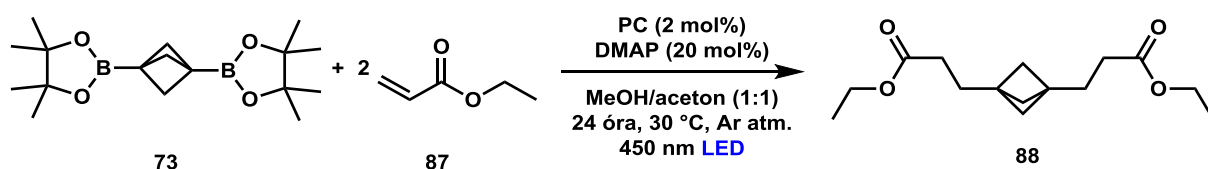
VI.3.2. 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán foto aktiválása és kapcsolása

A bórpinakolat-csoportot megkísértem foto katalízis segítségével vinilketonokkal (**85**) reagáltatni. A reakció során irídium tartalmú foto katalizátort (PC), bázist, és 450 nm hullámhosszú kékfényt alkalmaztam. A foto katalizátort (PC) $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$, míg a bázis 4-dimetilaminopiridin (DMAP) volt.⁴⁰



50. ábra: Fotokatalizált reakció vinilketonnal.

Meg ismételtam a reakciót etilakriláttal (**87**) is ugyan azon körülményekkel.

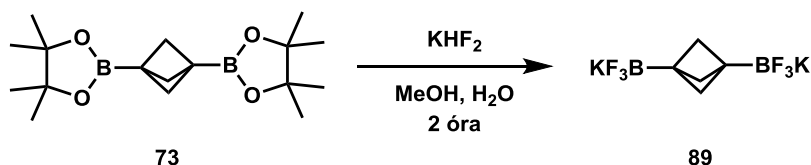


51. ábra: Fotokatalizált reakció etilakriláttal.

Egyik reakció esetén sem tapasztaltam termékképződést (**86** és **88**).

VI.3.3. 1,3-Di-(kálium-trifluoroborán)-biciklo[1.1.1]pentán só képzése

A bórpinakolát csoport közvetlen helyettesítése aromás gyűrűre nem sikerült Suzuki-kapcsolási reakciókban. Ezért megkíséreltem az eredeti bórpinakolátot egy másik könnyen továbbalakítható bór tartalmú csoportra cserélni. Ez a csoport a bórtrifluorid káliumsója (**89**). A reakciót vizes metanolos oldatban végeztem KHF_2 -el nagy feleslegben.⁴¹



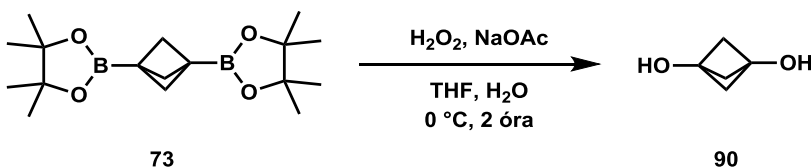
52. ábra: 1,3-Di-(kálium-trifluoroborán)-biciklo[1.1.1]pentán só képzése.

A termékből NMR mintát készítettem D_2O -ban. Bór, fluor és proton NMR alapján feltételezzük a várt termék képződött,⁴² de ezt további kísérletekkel még nem bizonyítottam.

VI.3.4. 1,3-Dihidroxi-biciklo[1.1.1]pentán előállítása

Dihidroxi-BCP (**90**) szintézise abból a szempontból előnyös, hogy a kapott termék vélhetően könnyen tovább alakítható emellett a bórpinakolát csoportot egy egyszerű lúgos peroxidos reagáltatással el lehet hidrolizálni.

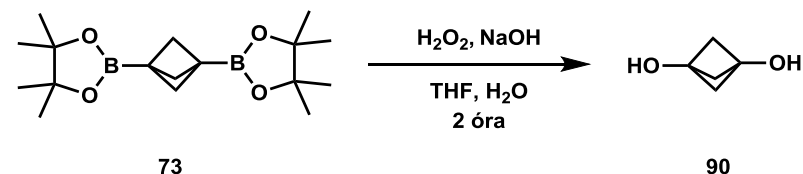
Az első próbálkozásom során hidrogén peroxid felesleget alkalmaztam NaOAc-al jeges vizes hűtéssel. A THF-ben szuszpendáltatott és $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtött kiindulási anyagra cseppenként jutattam a peroxidot, ami heves pezsgést váltott ki.



53. ábra: Bórpinakolát-csoport hidrolízise hidrogén-peroxiddal $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on.

A reakció elegyből vett GC-MS minta alapján a kiindulási anyag teljesen elfogyott és többnyire pinakol látszik a kromatogrammon terméknek nem találtam jelet.

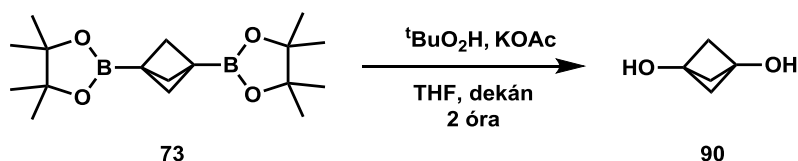
A sikertelen próbálkozás után kevesebb hidrogén-peroxiddal, NaOH mellett végeztem a következő kísérletet. Ennél a reakciónál csak a peroxid cseppenkénti adagolása alatt hűtöttem a reakció elegyet jeges vizes fürdővel a reakció többi ideje alatt szobahőmérsékleten volt.



54. ábra: Bórpinakolát-csoport hidrolízise hidrogén-peroxiddal szobahőmérsékleten.

Ebből a reakcióelegyből vett GC-MS mintában sem találtam termékre utaló jelet.

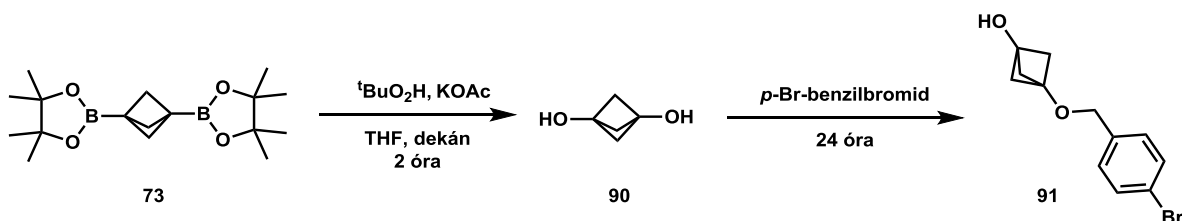
Úgy véltem a túl erős peroxid és a vizes közeg sem megfelelő körülmény a reakcióhoz. Ha feltételezzük a dihidroxid (**90**) képződését az minden bizonnyal képes lenne korlátlanul oldódni a vizes fázisban. Illékonyága miatt nem lenne megoldható a vizes közegből történő kinyerése. Ezért dekánban oldott *tert*-butil-hidroperoxidot alkalmaztam KOAc bázis jelenlétében. Két reakciót is végeztem ugyan olyan körülmények között az egyiket jelentős peroxid felesleggel, míg a másikat 2 ekvivalens peroxiddal. Ezeknél a reakcióknál már egyáltalán nem alkalmaztam hűtést és egyiknél sem tapasztaltam pezsgést a peroxid adagolása közben. Végeztem egy reakciót a fenti komponensekkel 2 ekvivalens peroxiddal 50 °C-os melegítés mellett.



55. ábra: Bórpinakolat-csoport hidrolízise *tert*-butil-hidroperoxidal.

GC-MS kromatogramon nem látszott kiindulási anyag és nem találtam egyértelmű jelét terméknek, de két egymáshoz közeli apró csúcsot a monohidroxi illetve annak egy származékának véltem. Emiatt preparatív VRK-t végeztem a kombinált reakció elegyeken mivel mind ugyan azt a kromatogramot adta, de a preparatív VRK-n nem sikerült megtalálnom a keresett csúcsokhoz tartozó anyagokat.

Úgy véltem, ha van benne bármilyen hidroxi termék (**90**) azt a reakció elegyben való továbbreagáltatással tudom bizonyítani. Ezért elvégeztem ismét az előbbi $t\text{BuOOH}$ -os reakciót majd a reakció elegybe jutattam 2 ekv. *p*-bróm-benzilbromidot és kevertettem tovább egy napon keresztül. Arra számítottam, hogy egy esetleges hidroxi termék bázis mellett S_N reakcióba lép az alkil-bromiddal és az így kapott terméket egyértelműen ki tudom mutatni GC-MS módszerrel.



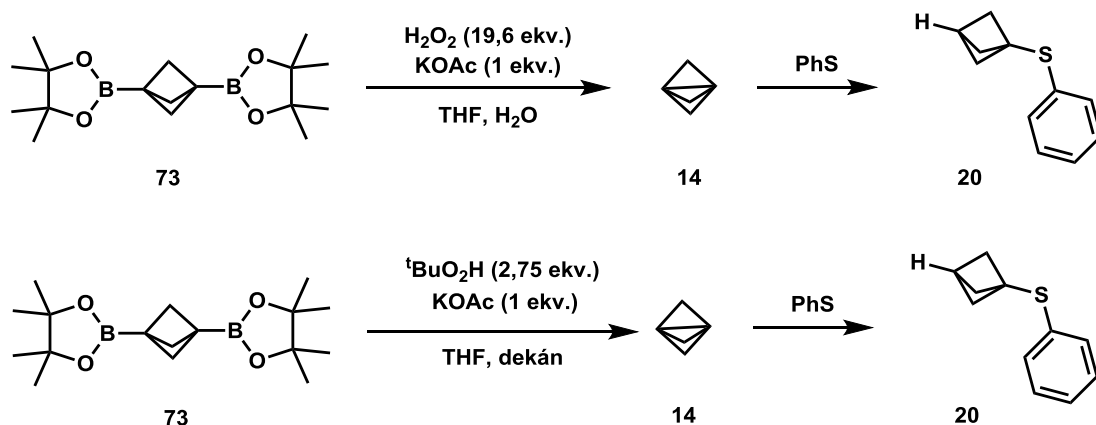
56. ábra: Hidroxitermék kimutatása továbbreagáltatással.

A GC-MS mintában nem találtam jelét terméknek (**76**).

Azt a következtetést vontam le, hogy a hidroxitermék előállítása bármilyen formában sikertelen volt. A kiindulási anyag nem alkalmas ennek az előállítására. Feltételezhetően a

peroxid hatására teljesen szétesik a kiindulási anyag, talán deborilálódik és visszaalakul propelláná.

Ennek az állításnak a bizonyítására megismételtem a reakciót hidrogén-peroxiddal illetve *tert*-butil-hidroperoxiddal majd mindkettő reakcióelegy 100 μ L-éhez 15 perc elteltével 20 μ L tiofenolt (**19**) csepegtettem.



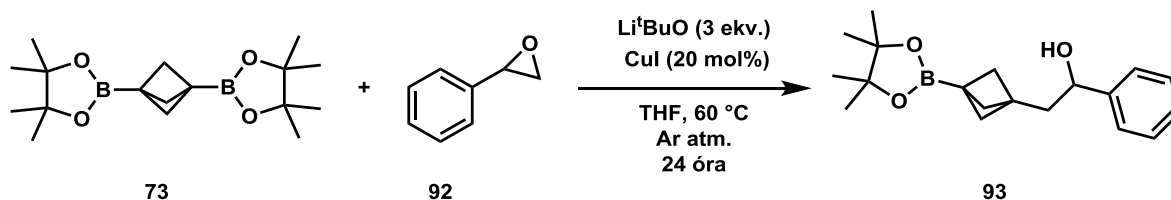
57. ábra: Propellán kimutatása peroxidos reakciókban.

GC-MS mérés alapján azt találtam, hogy a tiofenol jelentős részével a peroxidok elreagáltak és ditiofenolt képzett. Míg a hidrogén-peroxiddal végzett mintában kis mennyiségű (**20**) észlelhető. A *tert*-butil-hidroperoxiddal végzett reakciónál nem tapasztaltam (**20**) keletkezésére utaló jelet.

VI.3.5. 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán reakciója epoxiddal

Epoxidok gyűrűfelynyílás közben reagálnak bórpinakolat-csoporttal.⁴³ Ezt a reakciót akartam kihasználni, hogy közvetetten aromás gyűrűt kapcsoljak a BCP vázra.

A reakcióban réz(I)jodidot alkalmaztam katalizátornak és lítium-*tert*-butoxidot használtam a bórpinakolat-csoport aktiválására, hogy sztírol-oxidot (**92**) kapcsoljak a BCP-ra.



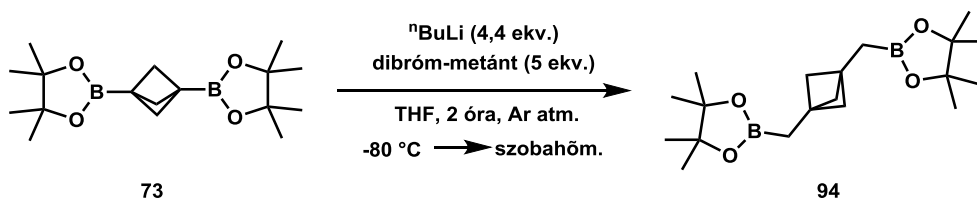
58. ábra: Bórpinakolat részlet reakciója epoxiddal.

A reakció idő letelte után vett GC-MS minta kiértékelése során nem találtam termékre (**93**) utaló csúcsot, többnyire kiindulási anyag maradt vissza.

VI.3.6. 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán reakciója dibrómmetánnal

Az ún. Matteson homologizációt sikeresen alkalmazták szilaboránok esetében.³⁴ Az eljárás lényege az, hogy egy metilén részlettel bővítik ki a bór-szén kötést. Ennek a módszernek az alkalmazása azért került előtérbe, mert eddigi sikertelen kísérletek után az merült fel, hogy a BCP-ban közvetlenül a hídító atomokhoz kapcsolódó bórpinakolat-csoportok azért viselkednek másképp az irodalmi példákhoz képest, mert mindkét oldalon szerepel egy. Ezért ki akartuk bővíteni egy-egy metilénnel mindkét oldalon, így nem a hídítóatomokhoz kapcsolódnának közvetlen, ezáltal a bórpinakolat egy szimpla alkilpinakolborán-csoportként viselkedne további reakciókban.

A kiindulási anyagot $n\text{BuLi}$ -al aktiváltam $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on dibrómmetánt tartalmazó oldatban majd hagytam szobahőmérsékletre melegedni.



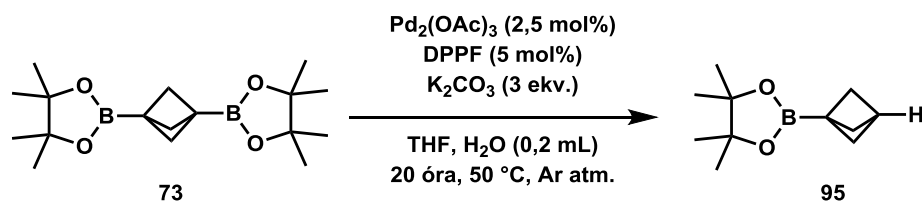
59. ábra: Matteson homologizációt.

A reakcióelegy feldolgozása után kapott fehér port vizsgálva GC-MS-el arra jutottam, hogy nagyrészt kiindulási anyag maradt vissza. Mellette egy nagyon apró csúcs miatt feltételeztem termék (**94**) jelenlétét nyomnyi mennyiségben, ezért újra elvégeztem a reakciót fenil-lítiummal de ugyanezt az eredményt kaptam. A feltételezett terméket (**94**) kis mennyisége miatt nem sikerült izolálni.

VI.3.7. Mono-pinakolboril-biciklo[1.1.1]pentán előállítása

Az egyik korábbi kapcsolási reakció GC-MS kromatogramján a kiindulási anyagok mellett egy új csúcsot vettem észre, ami a többi párhuzamos reakciónál nem szerepel. A témavezetőmmel részletesebben megvizsgálva a csúcsot azt feltételeztük, hogy keletkezhetett mono-pinakolboril-BCP.

Eredeti kísérletben *p*-bróm-benzonitrilt kíséreltem meg a kiindulási anyagomra kapcsolni $\text{Pd}_2(\text{OAc})_3$ katalizátor, DPPF, K_2CO_3 bázis és víz jelenlétében. Az előbbi feltételezésnek az igazolására megismételtem az eredeti kísérletet *p*-bróm-benzonitril nélkül.

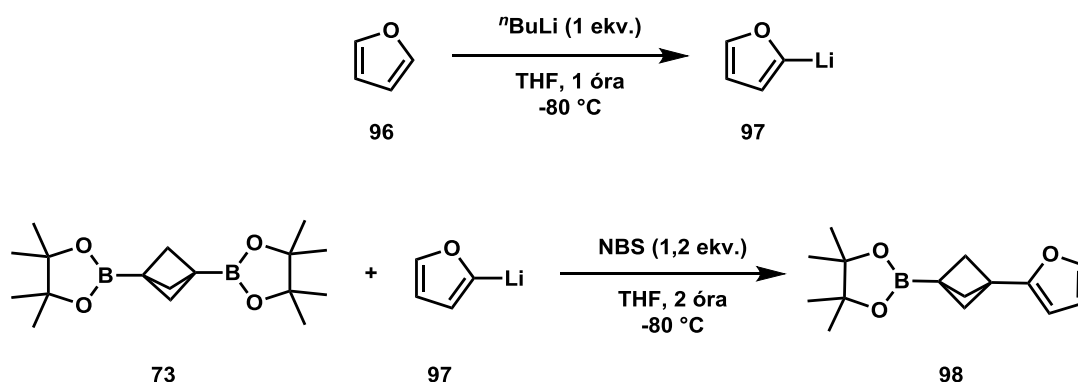


60. ábra: Mono-pinakolboril-BCP előállítása

A megismételt reakció kromatogramjában nem találtam azt a csúcsot, amire a mono terméket (**80**) feltételeztük.

VI.3.8. 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán reakciója furillítiummal

Amennyiben a furánt (**96**) lítiummal aktiváljuk, reakcióba vihető bórpinakolat-csoporttal.⁴⁴ Ezt a reakciót szerettem volna elvégezni úgy, hogy THF-ben oldott furánt (**96**) -80 °C-ra hűtöttem majd ⁿBuLi-al lítiáltam. A litio-furánt (**97**) tartalmazó elegybe juttattam a THF-ben szuszpendáltatott 1,3-biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán (**73**) végül NBS-t adtam hozzá. Két órán át kevertetem -80 °C-on.

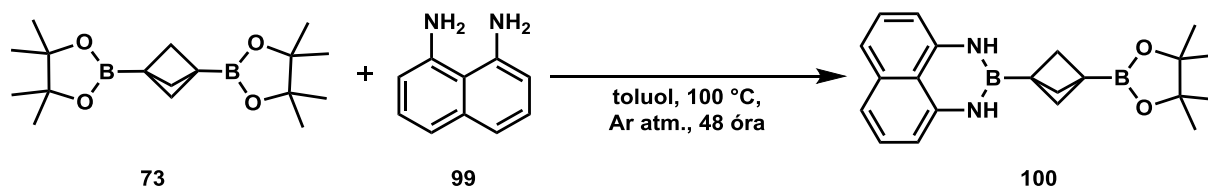


61. ábra: Furán lítiálása és 1,3-biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán reakciója furillítiummal.

A vett GC-MS mintában nem volt nyoma terméknek (**98**), sikertelen volt a reakció.

VI.3.9. 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimmetrizálása

Az eddigi sikertelen reakciókat látva arra jutottunk, hogy így túl stabil ez a molekula. Mivel a szakirodalomban jellemzően aszimmetrikus pinakolboránokkal hajtanak végre különféle reakciókat ezért a 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán (**73**) egyik pinakol részletét kíséreltem meg lecserélni diaminonaftalinra (**99**).



62. ábra: 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimmetrizálása

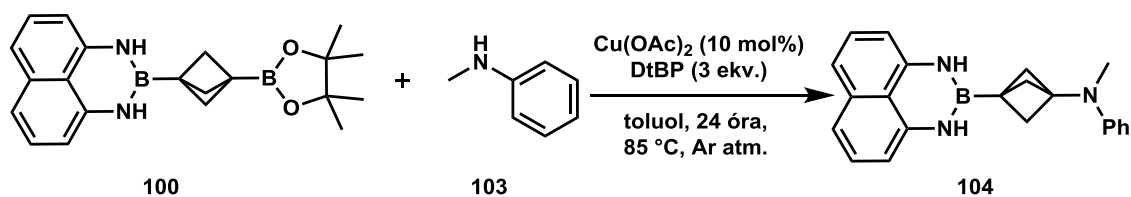
**VI.3.10. 1-Diaminonaftalilboril-3-pinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán
kapcsolása**

Sorszám	Katalizátor	Ligandum	Bázis	Oldószer	T	Additív
1.	PdCl ₂ (3,7 mol%)	DPPF (3,7 mol%)	K ₃ PO ₄	THF-H ₂ O	80 °C	-
2.	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	cataCXium (20 mol%)	Cs ₂ CO ₃	CMPE-H ₂ O	100 °C	Cu ₂ O (1 ekv.)
3.	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	cataCXium (20 mol%)	Cs ₂ CO ₃	CMPE-H ₂ O	100 °C	-
4.	Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%)	-	^t BuOK	DME-H ₂ O	85 °C	-

Egyik táblázatban felsorolt paraméter mellett sem sikerült termék **(101)** képződését egyértelműen detektálni.

Ennél a reakciónál sem sikerült egyértelmű termék **(102)** jelet kimutatni.

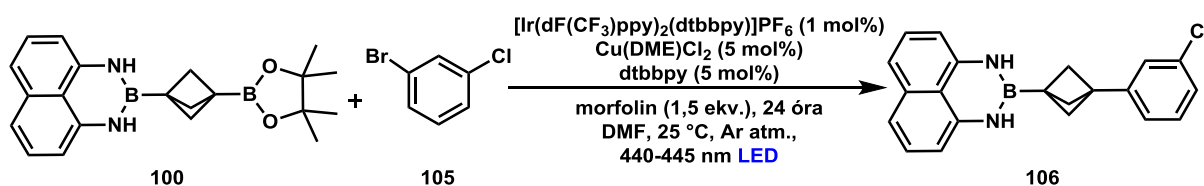
41



64. ábra: Metil-anilin kapcsolása

A reakció idő letelte után a reakció elegyet vizsgálva azt tapasztaltam, hogy nincs termék (**104**) minden elbomlott.

Végül ezzel az aszimmetrikus bórpinakolatBCP származékkal egy fotokapcsolási reakciót végeztem el az egyenletben látható körülmények szerint 1-bróm-2-klórbenzollal (**105**).



65. ábra: 1-diaminonaftalilboril-3-pinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán fotokapcsolási reakciója

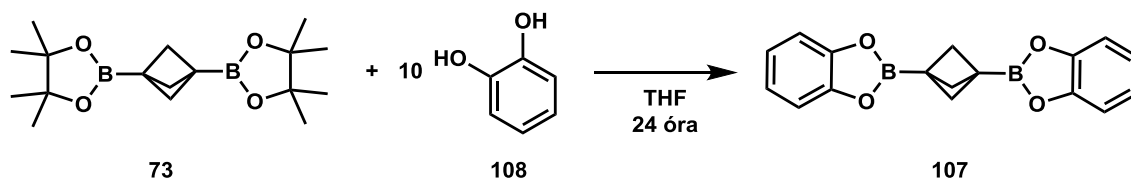
A 24 óra eltelte után nem egyértelmű, hogy keletkezett-e termék (**106**).

VI.4. Egyéb dibór származékok

Munkám során megkísértem előállítani a pinakolboránokon kívül más bór tartalmú csoportot tartalmazó szimmetrikus biciklopentán származékot. Ennek azért láttam szükségességét, mert a 1,3-biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentánt nem tudtam kellő reakcióba vinni emiatt keresni kezdtem olyan bór tartalmú csoportot, ami kevésbé stabil, ezáltal reaktívabb.

VI.4.1. 1,3-Biszkatekolboril-biciklo[1.1.1]pentán előállítása

1,3-Biszkatekolboril-biciklo[1.1.1]pentánt (**107**) kísértem meg előállítani oly módon, hogy a 1,3-biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentánt (**73**) THF-ben szuszpendáltam majd 10 ekv. feleslegben katekolt (**108**) adtam hozzá és így kevertetem szobahőmérsékleten.

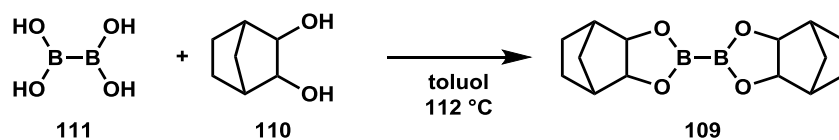


66. ábra: 1,3-Biszkatekolboril-biciklo[1.1.1]pentán előállítása

A reakció sikertelen volt nem történt kicserélődés.

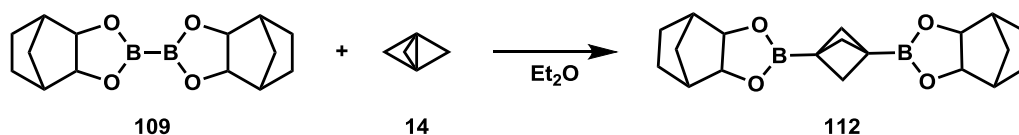
VI.4.2. 1,3-Biszbicziklo[2.2.1]heptilboronát-bicziklo[1.1.1]pentán előállítása

Elsőként a dibór származékot (**109**) állítottam elő biciklo[2.2.1]hept-2,3-diol (**110**) és dibórsav reagáltatásával (**111**).



67. ábra: Biszbicziklo[2.2.1]heptilboronát előállítása

Ez a reakció sikeres volt tisztán megkaptam a kívánt terméket GC-MS mérés alapján, 100%-os kitermeléssel. A következő lépésben propellán oldattal reagáltattam a kapott diboránt (**109**) a pinacol analóggal megegyező módon.



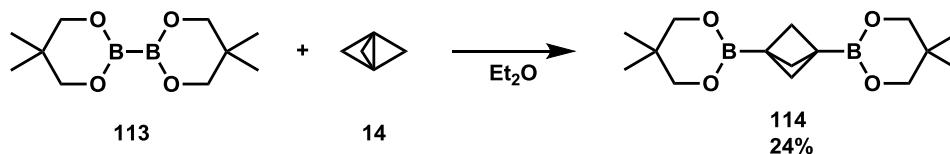
68. ábra: 1,3-Biszbicziklo[2.2.1]heptilboronát-bicziklo[1.1.1]pentán előállítása

A reakció sikertelen volt GC-MS kromatogrammon a kiindulási anyag (**109**) látszott kizárólag terméknek (**112**) nem volt jele.

VI.5. 1,3-Biszneopentilboril-bicziklo[1.1.1]pentán előállítása

Ezt a vegyületet 1,3-biszipinakoloboril-bicziklo[1.1.1]pentánhoz hasonlóan már szintén előállították a kutatócsoportban, de a pinacol analóghoz hasonlóan kevésbé vizsgálták a molekula tulajdonságait.

A molekula előállítása a pinacol analóghoz hasonló módon történik a biszneopentilborán (**113**) és a propellán (**14**) oldat összekeverésével majd kevertetésével szobahőmérsékleten egy nappal hosszabb ideig, mint 1,3-biszipinakoloboril-bicziklo[1.1.1]pentán esetében.



69. ábra: 1,3-Biszneopentilboril-bicziklo[1.1.1]pentán előállítása

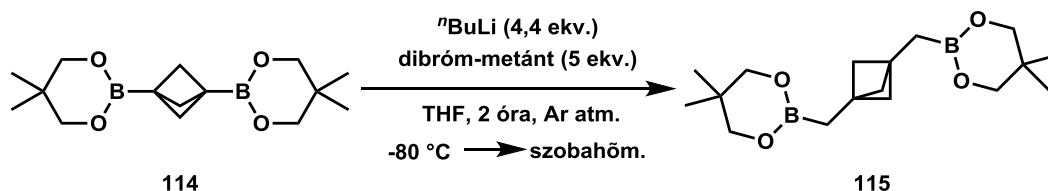
Első próbálkozásra igen alacsony termeléssel sikerült a reakció a körülményesebb szűrés és tisztítás miatt, de többször megismételve 27% és 55%-os termelést is sikerült elérni. Ez a termelés még mindig jelentősen alacsonyabb a pinacol analóghoz képest optimalásra szorul.

VI.5.1. 1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán

Matteson

homologizáció

Matteson homologizációt 1,3-biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán esetében végeztem sikertelenül. A neopentiloboril származéknál (**114**) azonos körülményeket alkalmaztam, mint korábban.



70. ábra: 1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán Matteson homologizáció

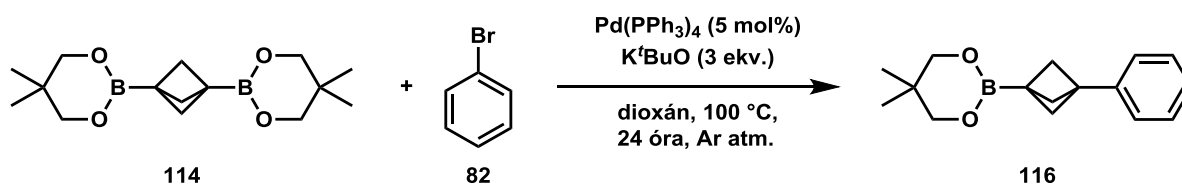
Nem tapasztaltam termék (**115**) keletkezését.

VI.5.2. 1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán

Suzuki-

keresztkapcsolás

A sikertelen homologizációs kísérlet után egy keresztkapcsolási reakcióval próbálkoztam, amiben brómbenzolt (**82**) szerettem volna a biciklopentán vázhoz kapcsolni.



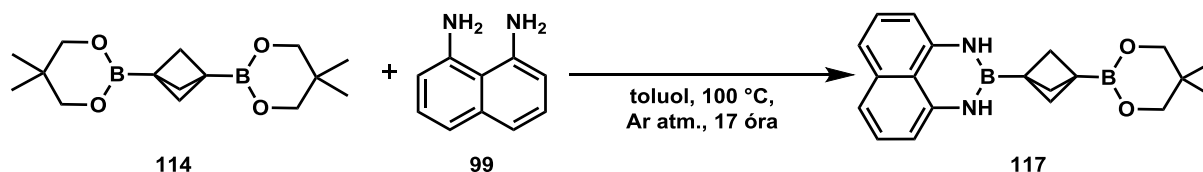
71. ábra: 1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán Suzuki-keresztkapcsolás

A reakció végén GC-MS mintában csak a kiindulási anyag látszott.

VI.5.3. 1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán

deszimmetrizálása

A pinakol származékhoz hasonlóan a neopentil származék (**114**) egyik neopentil csoportját is diaminonaftalinra (**99**) kívántam lecserélni esetlegesen ezzel növelve a reaktivitását. Ezt az előző deszimmetrizálással azonos körülmények között végeztem csökkentett reakció idővel.

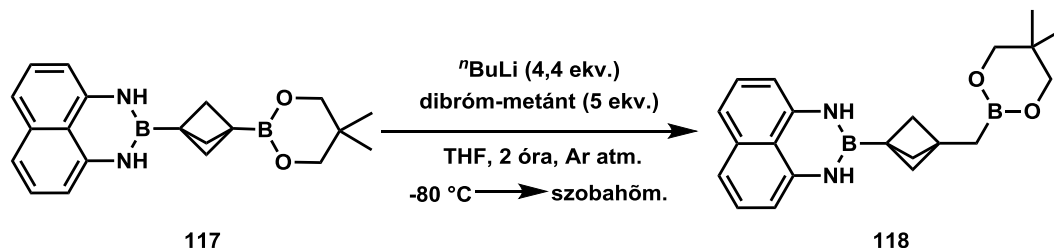


72. ábra: 1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimmetrizálása

A reakció sikeres volt. NMR alapján elsőnek 28% másodjára 37%-os termeléssel (**117**) keletkezett.

VI.5.4. 1-Diaminonaftalilboril-3-neopentilboril-biciklo[1.1.1]pentán Matteson homologizáció

Az elkészült aszimmetrikus neopentil származékkal (**117**) egy homologizációs reakciót végeztem el az eddig alkalmazott körülmények között.



73. ábra: 1-Diaminonaftalilboril-3-neopentilboril-biciklo[1.1.1]pentán Matteson homologizáció
Nem volt kimutatható termék (**118**).

VII. Összefoglalás

A biciklo[1.1.1]pentán származékok előállítása a mai napig szintetikus kihívást jelent egy stabil, de könnyen továbbalakítható, beépíthető BCP származék hiányában.

Kutatásom során egy ilyen stabil és könnyen továbbalakítható BCP származékot kerestem. Az általam vizsgált 1,3-biszpinaloboril-biciklo[1.1.1]pentánról kiderült, hogy jó hozammal (71-76%) egyszerű körülmények között előállítható mindenféle additív nélkül. Az is bebizonyosodott róla, hogy egy stabil fehér por, ami nem igényel inert atmoszférikus tárolást és nincs fényérzékenysége valamint szobahőmérsékleten eltartható.

A továbbalakíthatóságát vizsgálva azonban nem jártam sikerrel. Suzuki-keresztkapcsolási reakciót számos paraméter mellett megpróbáltam kivitelezni, de egyik sem járt sikerrel kivétel nélkül visszamaradtak a kiindulási anyagok. Emellett számos más bórpinalolát-csoportra jellemző reakciót teszteltem sikertelenül.

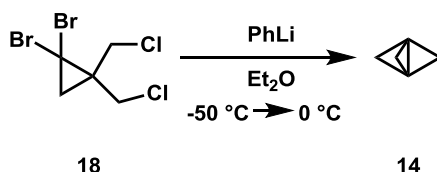
Egyedüli sikernek a BCP-(BF₃K)₂ só kialakítása számít, amit NMR vizsgálattal sikeres reakciónak feltételeztünk, de nem próbáltuk meg továbbalakítani ez jövőbeli kutatási tervünk része.

A 1,3-biszpinaloboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimetrizálása sikerrel járt, de az így kapott termék sem bizonyult tovább alakíthatónak Suzuki-keresztkapcsolási reakciókban.

Miután bebizonyosodott, hogy a pinakoloborilBCP nem egy könnyen beépíthető és átalakítható molekula más bór tartalmú csoport beépítésével próbálkoztam. Az első sikeresen beépülő csoport a neopentiloboril-csoport volt. A neopentiloborilBCP származék előállításának optimalizálására és tovább alakíthatóságának vizsgálatára jövőbeli kutatás szükséges, a kezdeti próba kísérletek sikertelenek voltak.

VIII. Kísérleti rész

VIII.1. [1.1.1]propellán előállításának leírása



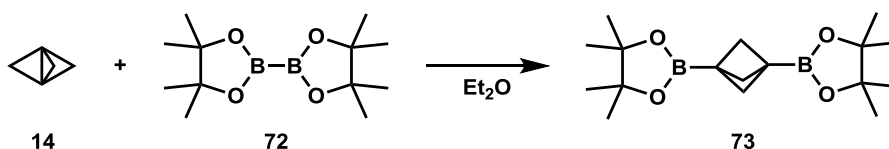
74. ábra: [1.1.1]propellán előállítása.

Egy 100 mL-es szűknyakú gömblombikba keverőbabát helyeztem majd vákuum alatt kihevítetem. Ezután bemértem a lombikba 1,1-dibrom-2,2-bisz(diklórmethyl)ciklopropánt (**18**) (9,366 g, 32,00 mmol) és a lombikot egy gumiszeptummal lezártam. A lombik légterét háromszor átmostam argonnal, hogy teljesen inert legyen, majd hozzáadtam a vízmentes dietil-étert (35 ml). Ezután a lombikot lehűtöttem etil-acetát fürdőben folyékony nitrogén segítségével -50 °C körüli értékre. Folyamatos hűtés és intenzív kevertetés mellett fél óra alatt hozzá csepegtetem a fenil-lítiumot (31,6 mL, 60,0 mmol, 1,9 M dibutil-éteres oldat). Miután a fenil-lítium adagolása befejeződött jeges vizes fürdőn kevertetem tovább az elegyet 2 órán keresztül. Végül desztilláló feltétet helyeztem a lombikra a gumiszeptum helyett és vákuumdesztillációval átdestilláltam az [1.1.1]propellán (**14**) oldatot egy szedőlombikba, amit etil-acetátos fürdőn folyékony nitrogénnel -80 °C körüli hőmérsékletre hűtöttem.

GC-MS mérés alapján az oldat nem teljesen tiszta, tartalmaz némi dibutil-étert és brómbenzolt is.

A kapott átlátszó oldat 0,74 M lett.

VIII.2. 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán előállításának leírása



75. ábra: 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán előállítása.

Egy 7 mL-es üvegcsébe bemértem biszipinakolboránt (**72**) (0,505 g, 2,00 mmol) és egy keverőbabát helyeztem bele. Egy fecskendő segítségével kimértem a [1.1.1]propellán (**14**) oldatot (4,5 mL, 3,0 mmol, 0,66 M oldat) majd azt a biszipinakolboránt (**72**) tartalmazó üvegcsébe fecskendeztem. Az így kapott oldatot szobahőmérsékleten kevertetem 3 napig. A kapott fehér szuszpenziót vízlégszivattyú segítségével egy szűrőtölcséren át szűrtem. A szűrőn maradt fehér kristályos anyagot (**73**) vákuum alatt szárítottam majd a tömegét lemértem.

A termék tisztaságát GC-FID és NMR méréssel ellenőriztem.

A kapott termék 0,4854 g lett. A termelés 76%-os.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03 (s, 6H), 1.21 (s, 24H) ppm.

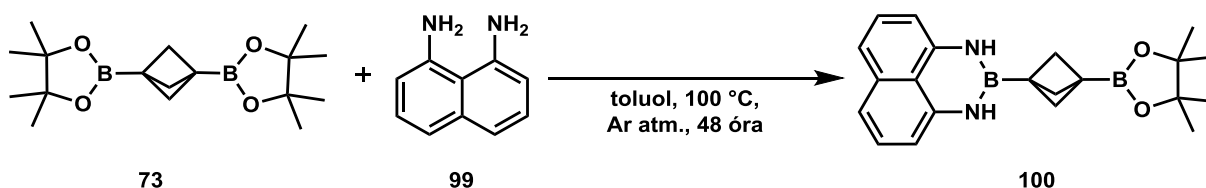
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 83.27, 52.67, 24.87 ppm. A bór atomhoz kapcsolódó szén nem látszik.

^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ 28.56, ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 320(0,1; $[\text{M}^+]$), 305(1; $\text{M}-\text{CH}_3$), 263(8), 205(15), 163(77), 135(25), 93(38), 83(100), 55(39).

Olvadáspont: 250 °C-on kezdődik az olvadás, 255 °C-on teljesen olvadt, bomlás közben olvad meg.

VIII.3. 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimmetrizálásának leírása



76. ábra: 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimmetrizálása

Egy 7 mL-es üvegcsébe bemértem az 1,3-Biszipinakoloboril-biciklo[1.1.1]pentánt (73) (0,160 g, 0,5 mmol) majd a diaminonaftalint (99) (0,791 g, 0,5 mmol) és egy keverőbabát helyeztem bele. Az üvegcsét szeptumos kupakkal lezártam majd vákuum és argon gáz segítségével inertizáltam. Ezután fecskendő segítségével 2 mL toluolt jutattam bele majd 100 °C-on kevertetem 48 órán keresztül. A szobahőmérsékletre hűtött reakció elegyből kiválik a fehér termék, amit szűrővel nyertem ki az oldatból majd éterrel mostam és vákuumon szárítottam.

A termék tisztaságát NMR méréssel ellenőriztem.

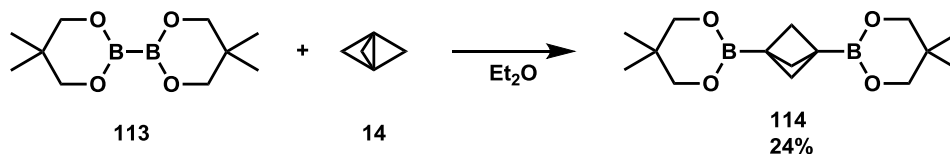
A kapott termék 0,0628 g lett. A termelés 35%-os.

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.05 (td, $J = 7.8, 6.0$ Hz, 2H), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 6.50 – 6.31 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 1.19 (d, $J = 11.5$ Hz, 12H) ppm.

^{11}B NMR (128 MHz, CD_3CN) δ 28.94 ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3CN) δ 142.8, 142.7, 137.4, 128.6, 128.6, 117.7, 117.6, 106.3, 106.2, 84.0, 53.1, 53.0, 52.8, 25.1, 25.1 ppm.

VIII.4. 1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán előállításának leírása



77. ábra: 1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán előállítása

Egy 7 mL-es üvegcsébe bemértem biszneopentilboránt (**113**) (0,357 g, 1,60 mmol) és egy keverőbabát helyeztem bele. Egy fecskendő segítségével kimértem a [1.1.1]propellán (**14**) oldatot (3,6 mL, 2,4 mmol, 0,66 M oldat) majd azt a biszneopentilboránt (**113**) tartalmazó üvegcsébe fecskendeztem. Az így kapott oldatra rámértem még 3 mL dietil-étert majd szobahőmérsékleten kevertetem 4 napig. A kapott zavaros oldatot vízlégszivattyú segítségével leszűrtem, a kapott fehér szilárd anyagot vákuum segítségével szárítottam.

A termék tisztaságát GC-MS méréssel ellenőriztem.

A kapott termék 0,1117 g lett. A termelés 24%-os.

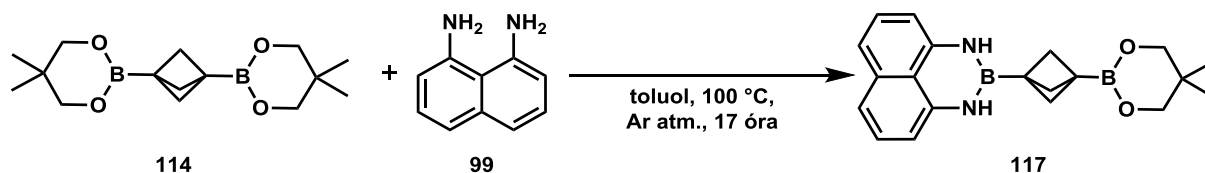
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.55 (s, 8H), 1.93 (s, 6H), 0.92 (s, 12H) ppm.

^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ 25.54 ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 72.1, 52.1, 31.7, 22.0 ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 277(1, M- CH_3), 235(13), 206(3), 163(3) 148(11), 119(10), 69(100)

VIII.5. 1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimmetrizálásának leírása



78. ábra: 1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentán deszimmetrizálása

Egy 7 mL-es üvegcsébe bemértem az 1,3-Biszneopentiloboril-biciklo[1.1.1]pentánt (**114**) (0,175 g, 0,6 mmol) majd a diaminonaftalint (**99**) (0,949 g, 0,6 mmol) és egy keverőbabát helyeztem bele. Az üvegcsét szeptumos kupakkal lezártam majd vákuum és argon gáz segítségével inertizáltam. Ezután fecskendő segítségével 2 mL toluolt jutattam bele majd 100

°C-on kevertetem 17 órán keresztül. 17óra után a lehűlt toluolból kiszűrtem a terméket majd étterrel mostam és vákuumon szárítottam.

A termék tisztaságát GC-MS méréssel ellenőriztem.

A kapott termék 0,0772 g lett. A termelés 37%-os.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.59 (s, 4H), 1.99 (s, 6H), 0.95 (s, 6H) ppm.

^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ 26.36 ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 141.1, 136.5, 127.6, 117.6, 105.7, 72.2, 72.1, 52.1, 52.0, 31.8, 22.0 ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 346(100, $[\text{M}^+]$), 331(10, M- CH_3), 316(5), 260(19), 233(8), 230(18), 205(22), 73(56)

IX. Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretném megköszönni témavezetőmnek Dr. Tolnai Gergelynek, azt a rengeteg segítséget és támogatást, amit munkám során kaptam tőle, a sok eredménytelen kísérlet következtében sem hagyta, hogy csökkenjen a munkakedvem, újabb és újabb ötletekkel segítette munkám előrehaladását. Illetve dolgozatom írása közben nyújtott kiemelkedő segítségét.

Továbbá szeretném megköszönni Dr. Gonda Zsombornak, hogy mindig segítséget kaptam tőle, ha szükségem volt rá és bármilyen kérdésemre körültekintő alapos válaszát.

Végül köszönöm Makó Zitának, Jobbágy Dorinának és Lasányi Dánielnek a munkám során nyújtott segítségüket és tanácsaikat.

X. Rövidítés jegyzék

Ar: arilcsoport

B₂cat₂: biszkatekolildiborán

BCO: biciklo[2.2.2.]oktán

BCP: biciklo[1.1.1]pentán

^tBuOK: kálium *terc*-butoxid

CPME: ciklopetil-metiléter

DCM: diklórmétán

DMA: *N,N*-dimetil-acetamid

DME: 1,2-dimetoxietán

GSI: gamma-szekretáz inhibitor

HBpin: pinakolborán

2-KEH: kálium 2-etilhexanoát

LDA: lítium diizopropilamid

NBS: *N*-bróm-szukcinimid

NSB: nem specifikus kötődés

Ph: fenilcsoport

TEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil-gyök

R: alkil

THF: tetrahydrofuran

VRK: vékonyréteg kromatográfia

X: halogén

XI. Irodalomjegyzék

- ¹ Langmuir, I., Isomorphism, Isosterism and Covalence. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41* (10), 1543-1559.
- ² Grimm, H. G. On the Systematic Arrangement of Chemical Compounds from the Perspective of Research on Atomic Composition; and on Some Challenges in Experimental Chemistry. *Naturwissenschaften* **1929**, *17*, 557–564.
- ³ Erlenmeyer, H.; Leo, M., Über Pseudoatome. *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15* (1), 1171-1186.
- ⁴ Patani, G. A.; LaVoie, E. J., Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (8), 3147-3176.
- ⁵ Stepan, A. F.; Subramanyam, C.; Efremov, I. V.; Dutra, J. K.; O'Sullivan, T. J.; DiRico, K. J.; McDonald, W. S.; Won, A.; Dorff, P. H.; Nolan, C. E.; Becker, S. L.; Pustilnik, L. R.; Riddell, D. R.; Kauffman, G. W.; Kormos, B. L.; Zhang, L.; Lu, Y.; Capetta, S. H.; Green, M. E.; Karki, K.; Sibley, E.; Atchison, K. P.; Hallgren, A. J.; Oborski, C. E.; Robshaw, A. E.; Sneed, B.; O'Donnell, C. J., Application of the Bicyclo[1.1.1]pentane Motif as a Nonclassical Phenyl Ring Bioisostere in the Design of a Potent and Orally Active γ -Secretase Inhibitor. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (7), 3414-3424.
- ⁶ Measom, N. D.; Down, K. D.; Hirst, D. J.; Jamieson, C.; Manas, E. S.; Patel, V. K.; Somers, D. O., Investigation of a Bicyclo[1.1.1]pentane as a Phenyl Replacement within an LpPLA2 Inhibitor. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8* (1), 43-48.
- ⁷ Makarov, I. S.; Brocklehurst, C. E.; Karaghiosoff, K.; Koch, G.; Knochel, P., Synthesis of Bicyclo[1.1.1]pentane Bioisosteres of Internal Alkynes and para-Disubstituted Benzenes from [1.1.1]Propellane. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56* (41), 12774-12777.
- ⁸ Westphal, M. V.; Wolfstädter, B. T.; Plancher, J.-M.; Gatfield, J.; Carreira, E. M., Evaluation of tert-Butyl Isosteres: Case Studies of Physicochemical and Pharmacokinetic Properties, Efficacies, and Activities. *ChemMedChem* **2015**, *10* (3), 461-469.
- ⁹ Auberson, Y. P.; Brocklehurst, C.; Furegati, M.; Fessard, T. C.; Koch, G.; Decker, A.; La Vecchia, L.; Briard, E., Improving Nonspecific Binding and Solubility: Bicycloalkyl Groups and Cubanes as para-Phenyl Bioisosteres. *ChemMedChem* **2017**, *12* (8), 590-598.
- ¹⁰ Altman, J.; Babad, E.; Itzchaki, J.; Ginsburg, D., Propellanes—I: Tricyclic compounds conjoined in a carbon—carbon single bond. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 279-304.
- ¹¹ Wiberg, K. B.; Walker, F. H., [1.1.1]Propellane. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (19), 5239-5240.
- ¹² Belzner, J.; Bunz, U.; Semmler, K.; Szeimies, G.; Opitz, K.; Schlüter, A.-D., Concerning the Synthesis of [1.1.1]Propellane. *Chem. Ber.* **1989**, *122* (2), 397-398.
- ¹³ Lasányi, D.; Tolnai, G. L., Copper-Catalyzed Ring Opening of [1.1.1]Propellane with Alkynes: Synthesis of Exocyclic Allenic Cyclobutanes. *Org. Lett.* **2019**, *21* (24), 10057-10062.
- ¹⁴ Wu, W.; Gu, J.; Song, J.; Shaik, S.; Hiberty, P. C., The Inverted Bond in [1.1.1]Propellane is a Charge-Shift Bond. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48* (8), 1407-1410.
- ¹⁵ Kaszynski, P.; Michl, J., [n]Staffanes: a molecular-size "Tinkertoy" construction set for nanotechnology. Preparation of end-functionalized telomers and a polymer of [1.1.1]propellane. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (15), 5225-5226.

-
- ¹⁶ Sterling, A. J.; Dürr, A. B.; Smith, R. C.; Anderson, E. A.; Duarte, F., Rationalizing the diverse reactivity of [1.1.1]propellane through σ - π -delocalization. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (19), 4895-4903.
- ¹⁷ Wiberg, K. B.; Lupton, E. C.; Burgmaier, G. J., Tricyclo[3.2.1.0^{1,5}]octane and 8-oxatricyclo[3.2.1.0^{1,5}]octane. Heat of formation, strain energy, and reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (12), 3372-3373.
- ¹⁸ Wiberg, K. B.; Waddell, S. T., Reactions of [1.1.1]propellane. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (6), 2194-2216.
- ¹⁹ Matsunaga, T.; Kanazawa, J.; Ichikawa, T.; Harada, M.; Nishiyama, Y.; Duong, N. T.; Matsumoto, T.; Miyamoto, K.; Uchiyama, M., α -Cyclodextrin Encapsulation of Bicyclo[1.1.1]pentane Derivatives: A Storable Feedstock for Preparation of [1.1.1]Propellane. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60* (5), 2578-2582.
- ²⁰ Adcock, W.; Blokhin, A. V.; Elsey, G. M.; Head, N. H.; Krstic, A. R.; Levin, M. D.; Michl, J.; Munton, J.; Pinkhassik, E.; Robert, M.; Savéant, J.-M.; Shtarev, A.; Stibor, I., Manifestations of Bridgehead–Bridgehead Interactions in the Bicyclo[1.1.1]pentane Ring System. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (8), 2618-2625.
- ²¹ Clay, J. M.; Vedejs, E., Hydroboration with Pyridine Borane at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (16), 5766-5767.
- ²² Brown, H.; Rao, B. C., Communications - Selective Conversion of Olefins into Organoboranes Through Competitive Hydroboration, Isomerization and Displacement Reactions. *J. Org. Chem.* **1957**, *22* (9), 1137-1138.
- ²³ C. L. Bailey, C. L. Murphy, J. W. Clary, S. Eagon, N. Gould, B. Singaram., Reaction of grignard reagents with diisopropylaminoborane. synthesis of alkyl, aryl, heteroaryl and allyl boronic acids from organoc(diisopropyl)aminoborane by a simple hydrolysis. *Heterocycles* **2012**, *86*, 331-342.
- ²⁴ Clary, J. W.; Rettenmaier, T. J.; Snelling, R.; Bryks, W.; Banwell, J.; Wipke, W. T.; Singaram, B., Hydride as a Leaving Group in the Reaction of Pinacolborane with Halides under Ambient Grignard and Barbier Conditions. One-Pot Synthesis of Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Vinyl, and Allyl Pinacolboronic Esters. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (23), 9602-9610.
- ²⁵ Sun, J.; Perfetti, M. T.; Santos, W. L., A method for the deprotection of alkylpinacolyl boronate esters. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (9), 3571-3575.
- ²⁶ Wu, J.; He, L.; Noble, A.; Aggarwal, V. K., Photoinduced Deaminative Borylation of Alkylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (34), 10700-10704.
- ²⁷ Barroso, S.; Joksche, M.; Puylaert, P.; Tin, S.; Bell, S. J.; Donnellan, L.; Duguid, S.; Muir, C.; Zhao, P.; Farina, V.; Tran, D. N.; de Vries, J. G., Improvement in the Palladium-Catalyzed Miyaura Borylation Reaction by Optimization of the Base: Scope and Mechanistic Study. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (1), 103-109.
- ²⁸ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (36), 3437-3440.
- ²⁹ Han, F.-S., Transition-metal-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions: a remarkable advance from palladium to nickel catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (12), 5270-5298.

-
- ³⁰ Weires, N. A.; Baker, E. L.; Garg, N. K., Nickel-catalysed Suzuki–Miyaura coupling of amides. *Nature Chem.* **2016**, *8* (1), 75-79.
- ³¹ Ripenko, V.; Vysochyn, D.; Klymov, I.; Zherish, S.; Mykhailiuk, P. K., Large-Scale Synthesis and Modifications of Bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-dicarboxylic Acid (BCP). *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (20), 14061-14068.
- ³² VanHeyst, M. D.; Qi, J.; Roecker, A. J.; Hughes, J. M. E.; Cheng, L.; Zhao, Z.; Yin, J., Continuous Flow-Enabled Synthesis of Bench-Stable Bicyclo[1.1.1]pentane Trifluoroborate Salts and Their Utilization in Metallaphotoredox Cross-Couplings. *Org. Lett.* **2020**, *22* (4), 1648-1654.
- ³³ Kondo, M.; Kanazawa, J.; Ichikawa, T.; Shimokawa, T.; Nagashima, Y.; Miyamoto, K.; Uchiyama, M., Silaboration of [1.1.1]Propellane: A Storable Feedstock for Bicyclo[1.1.1]pentane Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59* (5), 1970-1974.
- ³⁴ Yu, S.; Ai, Y.; Hu, L.; Lu, G.; Duan, C.; Ma, Y., Palladium-Catalyzed Stagedwise Strain-Release-Driven C–C Activation of Bicyclo[1.1.1]pentanyl Alcohols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61* (24), e202200052.
- ³⁵ Shelp, R. A.; Ciro, A.; Pu, Y.; Merchant, R. R.; Hughes, J. M. E.; Walsh, P. J., Strain-release 2-azaallyl anion addition/borylation of [1.1.1]propellane: synthesis and functionalization of benzylamine bicyclo[1.1.1]pentyl boronates. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (20), 7066-7072.
- ³⁶ K. R. Mondanaro, W. P. Dailey, [1.1.1]propellane. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 98.
- ³⁷ Pinchman, J. R.; Hopkins, C. D.; Bunker, K. D.; Huang, P. Q., WO/2018/039232
- ³⁸ Montanari, F.; Quici, S.; Henry-Riyad, H.; Tidwell, T. T., 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Wiley, **2016**
- ³⁹ Bester, K.; Bukowska, A.; Bukowski, W., Palladium catalysts supported on amine-functionalized glycidyl methacrylate gel type terpolymers. Synthesis, characteristics and study of catalytic activity in Suzuki–Miyaura reactions. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *378*, 124-134.
- ⁴⁰ Lima, F.; Sharma, U. K.; Grunenber, L.; Saha, D.; Johannsen, S.; Sedelmeier, J.; Van der Eycken, E. V.; Ley, S. V., A Lewis Base Catalysis Approach for the Photoredox Activation of Boronic Acids and Esters. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56* (47), 15136-15140.
- ⁴¹ Bagutski, V.; Ros, A.; Aggarwal, V. K., Improved method for the conversion of pinacolboronic esters into trifluoroborate salts: facile synthesis of chiral secondary and tertiary trifluoroborates. *Tetrahedron* **2009**, *65* (48), 9956-9960.
- ⁴² Oliveira, R. A.; Silva, R. O.; Molander, G. A.; Menezes, P. H., ¹H, ¹³C, ¹⁹F and ¹¹B NMR spectral reference data of some potassium organotrifluoroborates. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47* (10), 873-878.
- ⁴³ Ebrahim-Alkhalil, A.; Zhang, Z.-Q.; Gong, T.-J.; Su, W.; Lu, X.-Y.; Xiao, B.; Fu, Y., Copper-catalyzed cross-coupling reactions of epoxides with gem-diborylmethane: access to γ-hydroxyl boronic esters. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (27), 4891-4893.
- ⁴⁴ Odachowski, M.; Bonet, A.; Essafi, S.; Conti-Ramsden, P.; Harvey, J. N.; Leonori, D.; Aggarwal, V. K., Development of Enantiospecific Coupling of Secondary and Tertiary Boronic Esters with Aromatic Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (30), 9521-9532.