

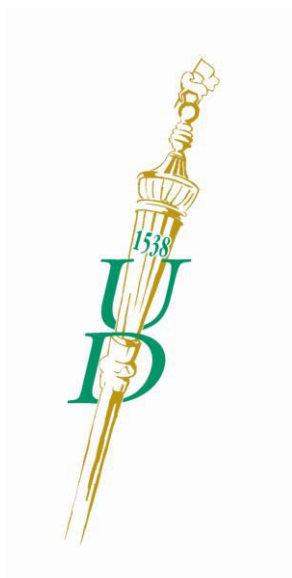
Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**Aminoflavon származékok, valamint flavon-aminosav hibridek előállítása
Buchwald-Hartwig reakcióval**

Pajtás Dávid

Témavezető: Prof. Dr. Patonay Tamás[†]

Konzulens: dr. Kónya Krisztina



DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

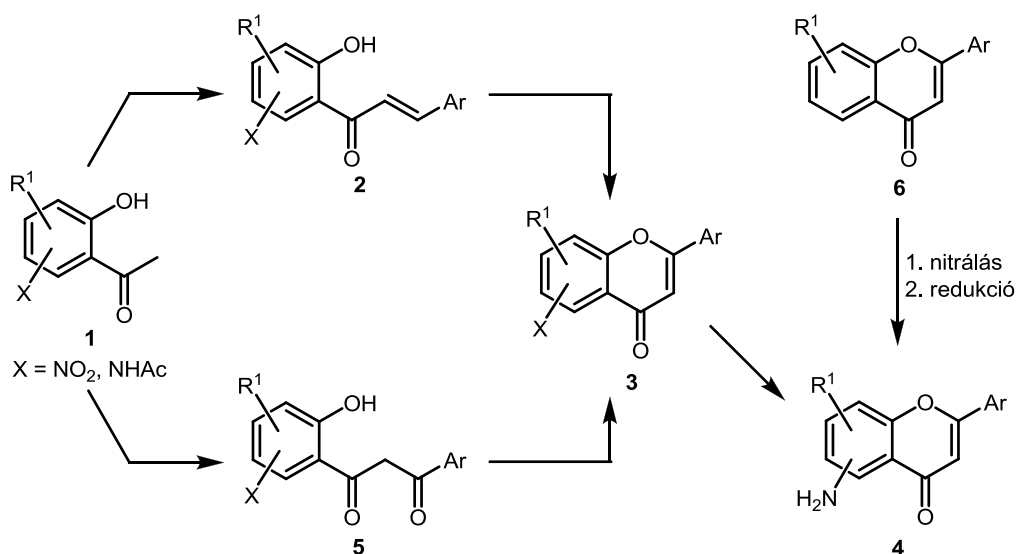
Debrecen, 2015

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A flavonoidok főként a növényekben előforduló természetes biomolekulák. Gyakori előfordulásuk mellett számos biológiai tulajdonságot is mutatnak, úgy mint antioxidáns, gyulladásgátló és antimikrobiális hatások. Aminoflavon származékok figyelemreméltó enzimgátló tulajdonságokkal (α -glükózidáz, tirozin-kináz, ciklin-függő kináz) rendelkeznek, mindemellett aminoflavonoknál sejtsztódás gátló, tumorelles, citotoxikus, valamint központi idegrendszer védő tulajdonságokat is megfigyeltek.

A flavonok előállítása általában a megfelelő kromon (4*H*-1-benzopirán-4-on) váz kialakításával történik hagyományos módszerek alapján. Azonban aminoflavonok előállítására korlátozott számú módszer ismeretes, kiváltképp, mikor az amin-funkció az A gyűrűhöz kapcsolódik. A leggyakoribb szintetikus módszer vagy a Baker-Venkataraman átrendeződésen, vagy a Claisen-Schmidt kondenzáción alapszik (1. ábra). Az első esetben aroilezést követő Baker-Venkataraman átrendeződésen keresztül valósul meg az alapváz kialakítása, erősen bázikus közegben. A másik esetben bázis indukált aldol-típusú kondenzáción keresztül a megfelelő **2** kalkonszármazékhoz juthatunk, melynek gyűrűzárása ugyancsak a **3** nitro- vagy acetamidoflavon köztitermékhez vezet.

Az előállítani kívánt aminoflavon (**4**) elkészíthető redukciós vagy hidrolitikus módszerekkel, habár ezen átalakítások általában erőteljes körülményeket igényelnek (1. ábra). Ezen eljárások legfőbb problémája a megfelelő acetofenon (**1**) előállítása; a nitrálás regioszelektivitása illetve az R^1 szubsztituensek érzékenysége az erőteljes reakciókörülmények között limitáló tényezők. Alternatív megoldást kínál egy előzőleg előállított flavon struktúra (**6**) nitrálása majd redukálása, azonban a regioszelektivitás ebben az esetben is korlátozza a lehetőségeket. (1. ábra)



1. ábra: Aminoflavon szintézis klasszikus módszerekkel

Alkilezett/arilezett aminofunkcióval rendelkező flavonok előállítása az aminocsoport kialakításánál sokkal nagyobb kihívást jelent. A direkt alkilezés a szelektivitás hiánya miatt alacsony hozamokhoz vezet.

Az utóbbi évtizedekben halogénnel szubsztituált aromás/heteroaromás rendszerek esetében előtérbe került a Buchwald-Hartwig féle aminálás, lehetővé téve alkil- és arilamino csoporttal szubsztituált aromás vegyületek előállítását. Aminoflavon származékok előállítására csupán korlátozott számú közlemény született. Caddick és munkatársai különbözően szubsztituált bróm- és trifiloxi flavonok reakcióit vizsgálták mikrohullámú körülmények között, azonban csak és kizárólag *n*-hexil-amint használtak nitrogénforrásként.

Ezen információk ismeretében határoztuk el különbözően szubsztituált bróm- illetve klórflavonok szisztematikus és széleskörű vizsgálatát Buchwald-Hartwig reakció körében, kísérletet téve a kapcsolás határainak feltérképezésére. Pozitív eredmények esetén célul tűztük ki aminosavak és peptid típusú molekulák kapcsolását is. Távlati célként szerepelt dibrómfavon származék szelektív Buchwald-Hartwig kapcsolása aminokkal és aminosav-észterekkel. Az előállított új vegyületek biológiai aktivitását tumoros sejtekkel szemben terveztük mérni.

2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

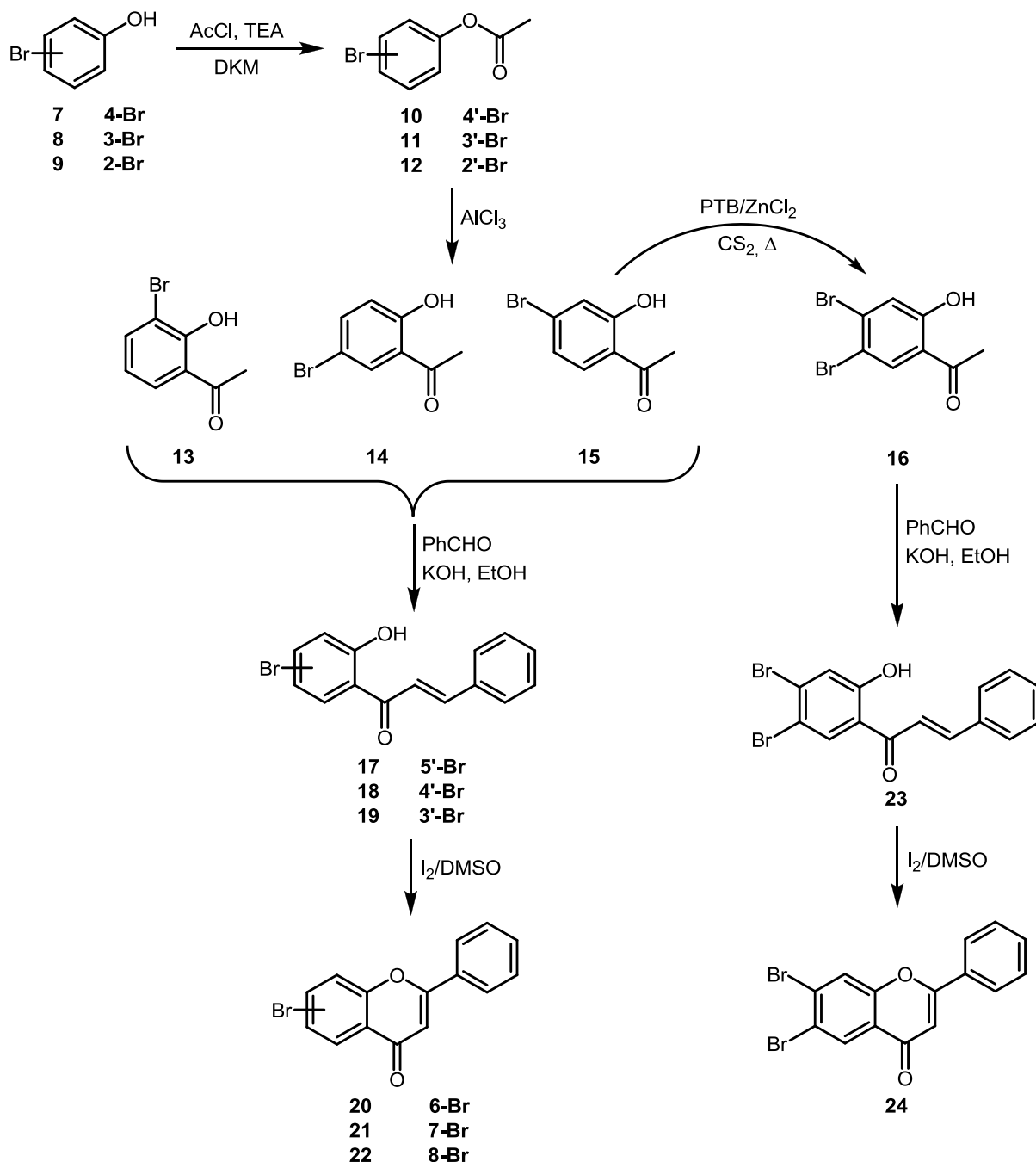
Szintetikus munkánk során a modern preparatív szerves kémia módszereit alkalmaztuk. A reakciók követésére vékonyréteg kromatográfiát használtuk. A szubsztrátok illetve a kapcsolt termékek tisztítására klasszikus vagy flash oszlopkromatográfiát és/vagy átkristályosítást alkalmaztuk. A termékek szerkezetének jellemzésére és karakterizálására klasszikus analitikai eljárásokat (olvadáspont, elemanalízis), egy- és kétdimenziós NMR méréseket, IR spektroszkópiát, valamint tömegspektrometriát alkalmaztunk. Az aminosavval kapcsolt termékek enantiomerfeleslegét királis HPLC technikával mértük.

3. Új tudományos eredmények

3.1. Kiindulási anyagok előállítása

Szintetikus munkám során három különböző monobróm és egy dibrómfavon vegyületből indultam ki. A használni kívánt szubsztrátok nem kaphatóak kereskedelmi forgalomban, így először ezek brómfenolból kiinduló szintézisét hajtottuk végre, amely során a Claisen-Schmidt kondenzáción keresztüli utat követtük (2. ábra). Míg 3'- és 4'-brómfenil-acetátnál (7, 8) a Fries-átrendeződés oldószermentesen jó hozammal szolgáltatta a szükséges

acetofenonokat (**10**, **11**), addig 2'-brómfenil-acetát (**9**) esetén az oldószermentes körülmények *para* helyzetbe átrendeződött terméket eredményeztek. Utóbbi esetben oldószerként 1,2-diklórbenzolt alkalmazva az *orto* helyzetű átrendeződés vált meghatározóvá. A 4',5'-dibróm-2'-hidroxiacetofenon (**16**) előállítását a 4'-bróm-2'-hidroxiacetofenon (**15**) brómozásán keresztül valósítottuk meg, melynek Claisen-Schmidt kondenzációt követő gyűrűzárása szolgáltatta a 6,7-dibrómflavont (**24**) (2. ábra).



2. ábra: Szubsztrátok szintézise Claisen-Schmidt kondenzáción keresztül

3.2 Monobróm- illetve monoklórf flavonok Buchwald-Hartwig reakciója aminokkal

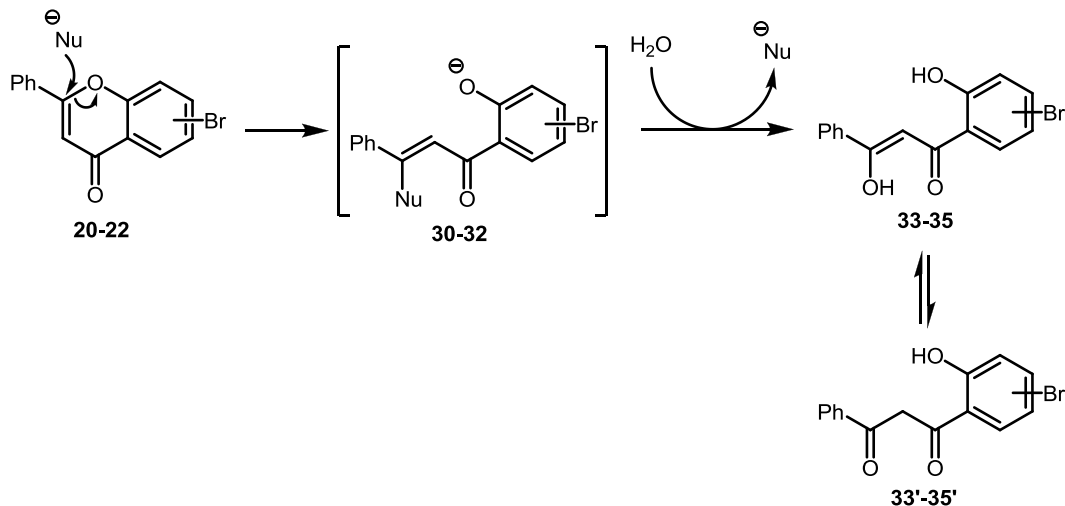
A Caddick és társai által leírt körülményeket alkalmazva reagáltattuk a 6-, 7-, és 8-brómflavont (**20-22**) szisztematikusan kiválasztott primer és szekunder aminokkal valamint anilin-származékokkal. Igazoltuk, hogy legkevésbé aktív a 6-os pozíció, ezzel közel azonos, vagy jobb hozamokat lehetett elérni 8-as helyzetű kapcsolás esetén, míg legaktívabbnak a 7-es helyzet bizonyult. A primer aminok esetén butil-amin izomerek reakcióival bizonyítottuk, hogy az alifás aminok α -helyzetű elágazásai sztérikusán gátolják a kapcsolást.

Megvizsgáltuk a 6- (**25**) és 7-klórf flavon (**26**) reaktivitását az azonos szubsztitúciójú brómszármazékokhoz képest és megállapítottuk, hogy a brómflavonok (**20, 21**) reaktivitása számottevően meghaladja a klórszármazékok (**25, 26**) reakcióképességét, valamint, hogy a 6-os és 7-es pozíciók reaktivitásbeli különbségei a klórf flavonokra (**25, 26**) fokozottan érvényesek (1. táblázat).

X: 6-Br(Cl) 20(25) 7-Br(Cl) 21(26) 8-Br 22 27-29							
			27		28		29
Amin	R ¹	R ²	6-Br (20)	6-Cl (25)	7-Br (21)	7-Cl (26)	8-Br (22)
a	Bu	H	46%	7.7%	81%	32%	51%
b	<i>i</i> Bu	H	46%	---	79%	---	---
c	<i>s</i> Bu	H	38%	---	70%	---	---
d	<i>t</i> Bu	H	0%	---	26%	---	---
e	Bn	H	59%	8.8%	89%	41%	66%
f	2-Me-C ₆ H ₄	H	53%	---	---	---	---
g	4-Cl-C ₆ H ₄	H	48%	6.5%	55%	36%	59%
h	4-MeO-C ₆ H ₄	H	75%	---	74%	---	65%
i	Bu	Bu	18%	---	16%	---	---
j	-(CH ₂) ₄ -		40%	7.3%	79%	38%	---
k	-(CH ₂) ₅ -		58%	---	55%	---	---
l	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		51%	---	74%	---	47%
m	Ph	Me	31%	---	41%	---	---

1. táblázat: Izolált hozamok monobróm- illetve monoklórf flavonok és aminok Buchwald-Hartwig reakciójában

Az alkalmazott reakciókörülmények között egy feltételezhetően bázisindukált mellékreakciót is megfigyeltünk, ahol egy nukleofil anion a flavonygyűrű 2-es szénatomjánál felnyitotta a gyűrűt (3. ábra). A feltételezett köztitermék (**30-32**) a feldolgozás során hidroxiszármazékká (**33-35**) alakul, melyet izoláltunk. A gyűrűfelnyílás mértéke az alábbiak szerint változott az egyes vegyületeknél: 6-Br < 7-Br << 8-Br



3. ábra: Gyűrűfelnyílási mellékreakció brómflavonok esetén

Elvégeztük a 7-bróm-4'-metoxiflavon (**36**) Buchwald-Hartwig reakcióját a korábban alkalmazott körülmények között. Közel azonos, vagy jobb hozamokkal sikerült a termékeket izolálni, amit a kisebb mértékű gyűrűfelnyílás mellett a termékek jobb kristályosodási tulajdonságának is tulajdonítunk (2. táblázat).

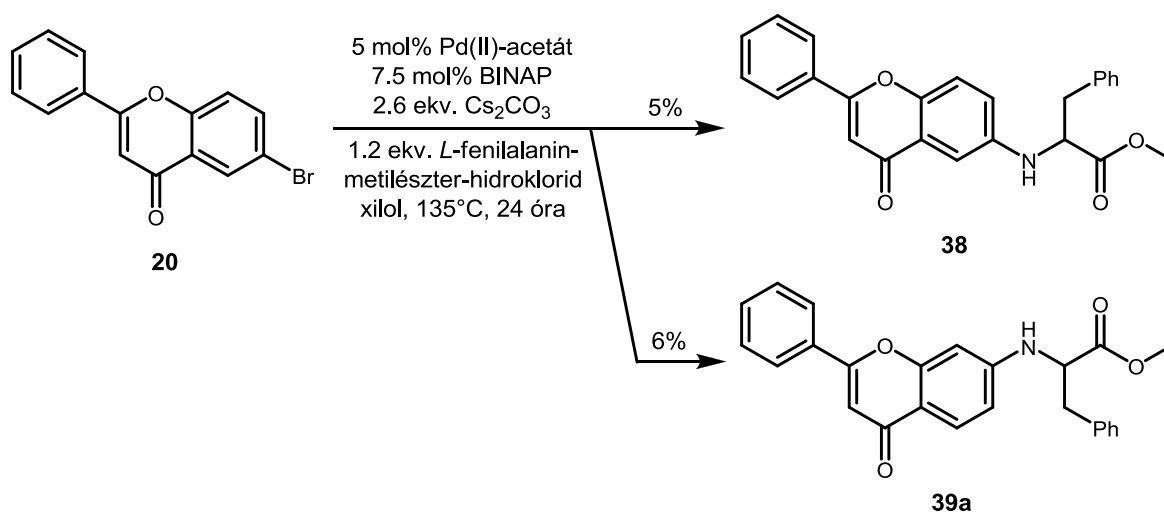
			5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ 7.5 mol% BINAP 1.4 ekv. NaOtBu 1.2 ekv. amin absz. toluol 110°C, 3 óra			
R: H 21 R: OMe 36			R: H 28 R: OMe 37			
			28		37	
Amin	R ¹	R ²	7-Br (21)		7-Br-4'-OMe (36)	
a	Bu	H	81%		84%	
e	Bn	H	89%		71%	
g	4-Cl-C ₆ H ₄	H	55%		80%	
h	4-MeO-C ₆ H ₄	H	74%		70%	
i	Bu	Bu	16%		13%	
k	-(CH ₂) ₅ -		55%		61%	
m	Ph	Me	41%		60%	

2. táblázat: Hozamok 7-bróm- és 7-bróm-4'-metoxiflavon esetén

3.3 Monobrómflavonok Buchwald-Hartwig reakciója aminosav-észterekkel

3.3.1. 6-Brómflavon kapcsolása *L*-fenilalanin-metilészterrel

Első körben a 6-brómflavon (**20**) és az *L*-fenilalanin-metilészter kapcsolását teszteltük, azonban a korábban az aminoknál alkalmazott körülmények nem vezettek eredményre. Hosszas optimalizálást követően sikerült olyan körülményeket találnunk, ahol a kérdéses 6-{[2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (**38**) 5%-ban keletkezett. Mindemellett a regioizomer 7-{[2-fenil-1-(metoxikarbonil)etil]amino}flavon (**39a**) is izolálásra került 6%-os hozammal (4. ábra). Ezt a megfigyelést a halogéntánc effektussal magyaráztuk.



4. ábra: 6-Brómflavon kapcsolása *L*-fenilalanin-metilészterrel – regioizomer megjelenése

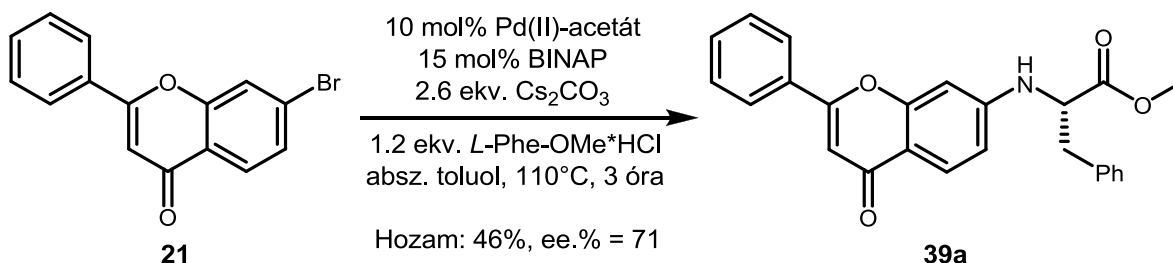
3.3.2. 7-Brómflavon kapcsolása aminosav észterekkel

A módosított körülmények mellett 7-brómflavonnal (**21**) is elvégeztük a kapcsolást. Közepes, ill. jó hozammal sikerült termékeket izolálni. Az alkalmazott reakciókörülmények között a **39** termékek racemizációja következett be (3. táblázat).

21	39				
39	a	b	c	d	e
R	Bn	Me	<i>i</i> Bu	MeSCH ₂ CH ₂	CH ₃ OOCCH ₂
Hozam (%)	64	30	56	40	11

3. táblázat: 7-Brómflavon kapcsolása aminosav-metilészterrel a hozamoptimalizált körülmények mellett

Széleskörű optimalálással *L*-fenilalanin-metilészter esetén sikerült olyan körülményt találnunk, ahol a kapcsolt termék 46%-ban keletkezett és még az enantiomerfelesleg is 71%-os értéket mutatott. Bár a magas hőmérséklet és a hosszú reakcióidő kedvezett a hozamnak, a racemizáció mértékét is megnövelte. Az alkalmazott foszfánok közül a BINAP bizonyult a leghatásosabbnak, nemcsak jó hozamokat eredményezett, de az izolált anyagokra számottevően jobb enantiomerfelesleg is volt jellemző (5. ábra).



5. ábra: 7-Brómflavon kapcsolása *L*-fenilalanin-metilészterrel

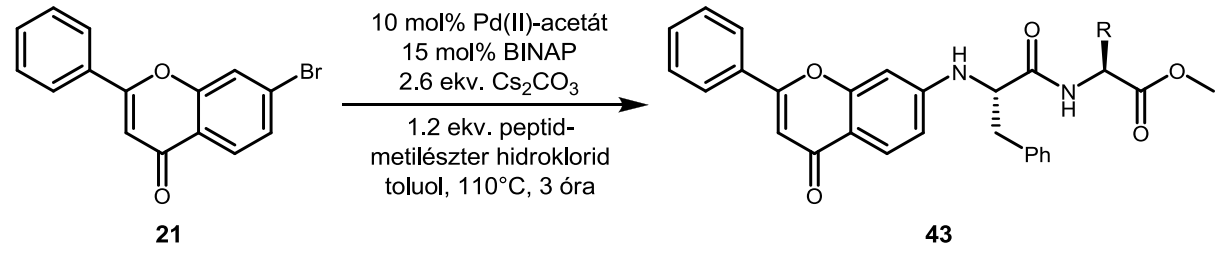
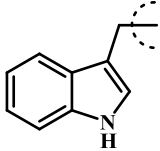
Ezen körülmények között a 7-brómflavont (**21**) számos aminosavval közepes és jó hozammal sikerült kapcsolni, mindemellett jó és kiváló enantiomerfelesleggel izoláltuk a termékeket. A kapcsolt termékek racemizációs készsége szorosan összefügg az aminosav oldallánc karbanion stabilizáló tulajdonságával (4. táblázat). Megfigyeltük továbbá, hogy a reakció ideje alatt a katalizátor jelentős része koagulált az oldatból a heterogén rendszer túlhevülése miatt, és a lombik falához tapadt. A gömblombikot nyomásálló csőre cserélve sikerült a koagulációt visszaszorítani, és az enantiomerfelesleg megtartása mellett számottevően javítani az izolált hozamokat.

		10 mol% Pd(II)-acetát 15 mol% BINAP 2.6 ekv. Cs₂CO₃ 1.2 ekv. <i>L</i>-aminosav-észter hidroklorid toluol, 110°C, 3 óra							
		a	b	c	d	e	f	g	h
	R	Bn	Me	<i>i</i> Bu	MeSCH ₂ CH ₂	CH ₃ OOCCH ₂	<i>i</i> Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(N	Ph
R': OMe	Hozam (%)	74	65	66	75	30	37	26	59
	ee (%)	75	86	93	87	56	98	96	0
R': <i>Or</i> Bu	Hozam (%)	78	73						
	ee (%)	11	36						

4. táblázat: 7-Brómflavon kapcsolása aminosav-észterekkel az enantiomerfelesleg-optimált körülmények mellett

3.3.3. 7-Brómflavon kapcsolása dipeptid észterekkel

A kapcsolást kiterjesztettük dipeptid-metilészter vegyületekre (**42a-c**) is, melyeket peptidszintézis körülményei között állítottunk elő. A kapcsolat a **42a,b** dipeptid-metilészterekkel a korábban alkalmazott körülmények között sikeresen megtörtént (5. táblázat). A szerin tartalmú dipeptid (**42c**) sikertelen kapcsolása feltételezésünk szerint az oldallánc protikus sajátságával magyarázható.

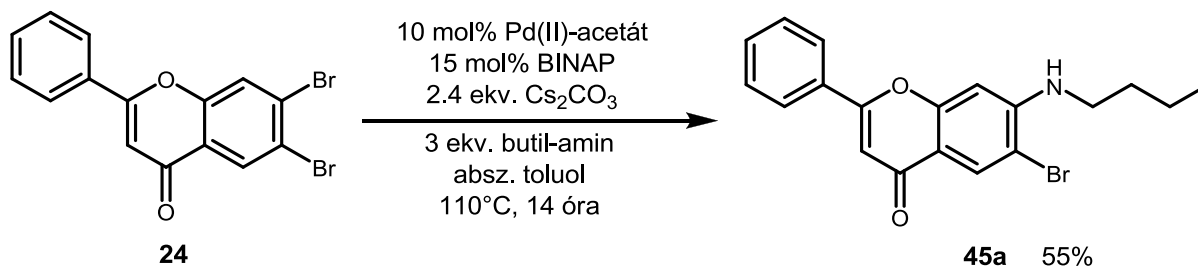
			
42	R	43	Hozam (%)
42a	<i>i</i> Bu	43a	75
42b		43b	53
42c	CH ₂ OH	43c	0

5. táblázat: 7-Brómflavon kapcsolása peptid-metilészterekkel

3.4. 6,7-Dibrómflavon Buchwald-Hartwig reakciója aminokkal és aminosav-észterrel

3.4.1. 6,7-Dibrómflavon kapcsolása butil-ammal – optimálási reakciók

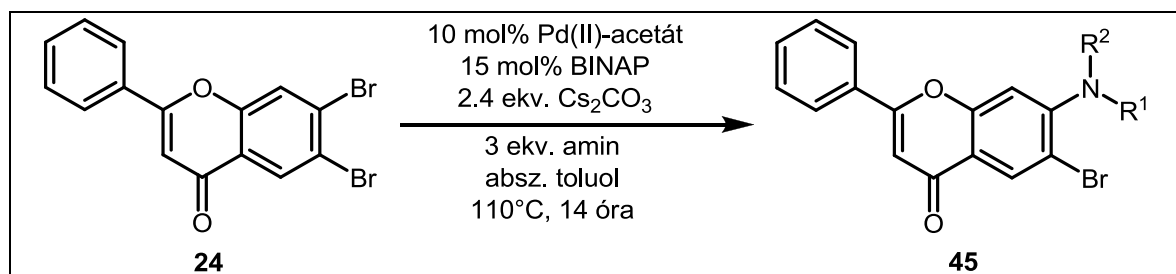
Optimálást végeztünk a 6,7-dibrómflavon (**24**) Buchwald-Hartwig kapcsolására *n*-butil-amin esetén. A kapcsolat szelektíven ment végbe, és csak a 7-es helyzetben kapcsolt terméket (**45a**) izoláltuk (6. ábra). Ez a tény további bizonyíték a 7-es helyzet fokozott reaktivitására. A **45a** termék szerkezetét kétdimenziós NMR módszerek mellett röntgenkristallográfiás mérésekkel is igazoltuk. Kétszeresen kapcsolt terméket nyomnyi mennyiségben sem detektáltunk, azonban melléktermékként megjelent a 7-butilaminoflavon (**28a**) mint dehalogéneződött melléktermék.



6. ábra: 6,7-Dibrómflavon kapcsolása butil-ammal – optimált körülmény

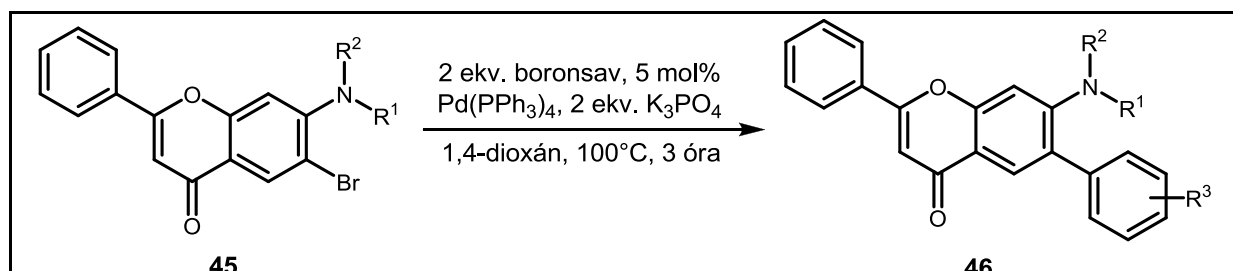
3.4.2. 6,7-Dibrómflavon Buchwald-Hartwig kapcsolása aminokkal

Az optimált körülmények között különböző primer, szekunder, nyílt láncú és gyűrűs aminokkal végeztünk el kapcsolást. Alacsony és közepes hozamokkal sikerült a várt termékeket izolálni (6. táblázat). Minden termék esetén NOESY NMR mérésekkel igazoltuk a kapcsolás regioselectivitását.

				
Amin	R ¹	R ²	45	Hozam (%)
a	Bu	H	45a	55%
e	Bn	H	45b	35%
g	4-Cl-C ₆ H ₄	H	45c	25%
j	-(CH ₂) ₄ -		45d	39%

6. táblázat: 6,7-Dibrómflavon kapcsolása aminokkal

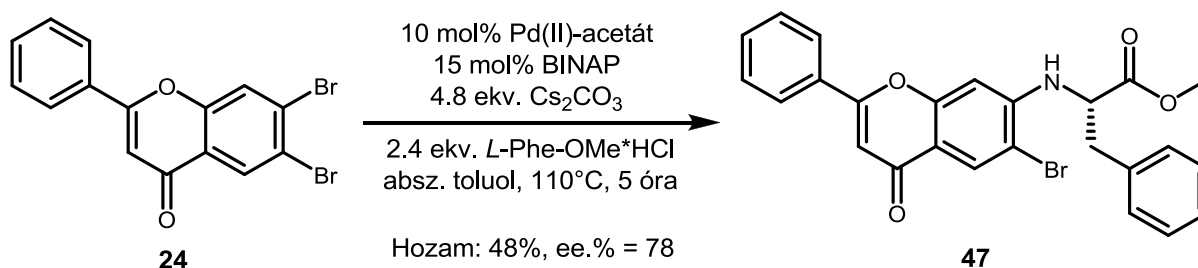
Diszubsztituált termék nagy feleslegű amin alkalmazása esetén sem volt megfigyelhető. Hogy megvizsgáljuk a molekula továbbalakíthatóságát egy újabb, az elektronos hatásokra kevésbé érzékeny keresztkapcsolásban, elvégeztük az izolált monokapcsolt termékek Suzuki reakcióját. Mind elektrondús, mind elektronihiányos boronsav felhasználásával sikeres reakciót hajtottunk végre (7. táblázat).

						
Amin	R ¹	R ²	45	R ³	46	Hozam (%)
a	Bu	H	45a	3,4-(OMe) ₂	46a	86
				4-Cl	46b	80
e	Bn	H	45b	3,4-(OMe) ₂	46c	83
				4-Cl	46d	79
g	4-Cl-C ₆ H ₄	H	45c	3,4-(OMe) ₂	46e	78
				4-Cl	46f	72
j	-(CH ₂) ₄ -		45d	3,4-(OMe) ₂	46g	93
				4-Cl	46h	88

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

3.4.3. 6,7-Dibrómflavon Buchwald-Hartwig kapcsolása *L*-fenilalanin-metilészterrel

A 6,7-dibrómflavon (**24**) és az *L*-fenilalanin-metilészter reakciójának optimalizálása során a legjobbnak a 7. ábrán látható körülményt találtuk. Az aminosav teljesen szelektíven a 7-es helyzetbe kapcsolódott, a **47** termék szerkezetét kétdimenziós NMR mérésekkel egyértelműen igazoltunk. A reakció ideje alatt az enantiomerfelesleg kis mértékben változott (7. ábra).



7. ábra: 6,7-Dibrómflavon kapcsolása *L*-fenilalanin-metilészterrel

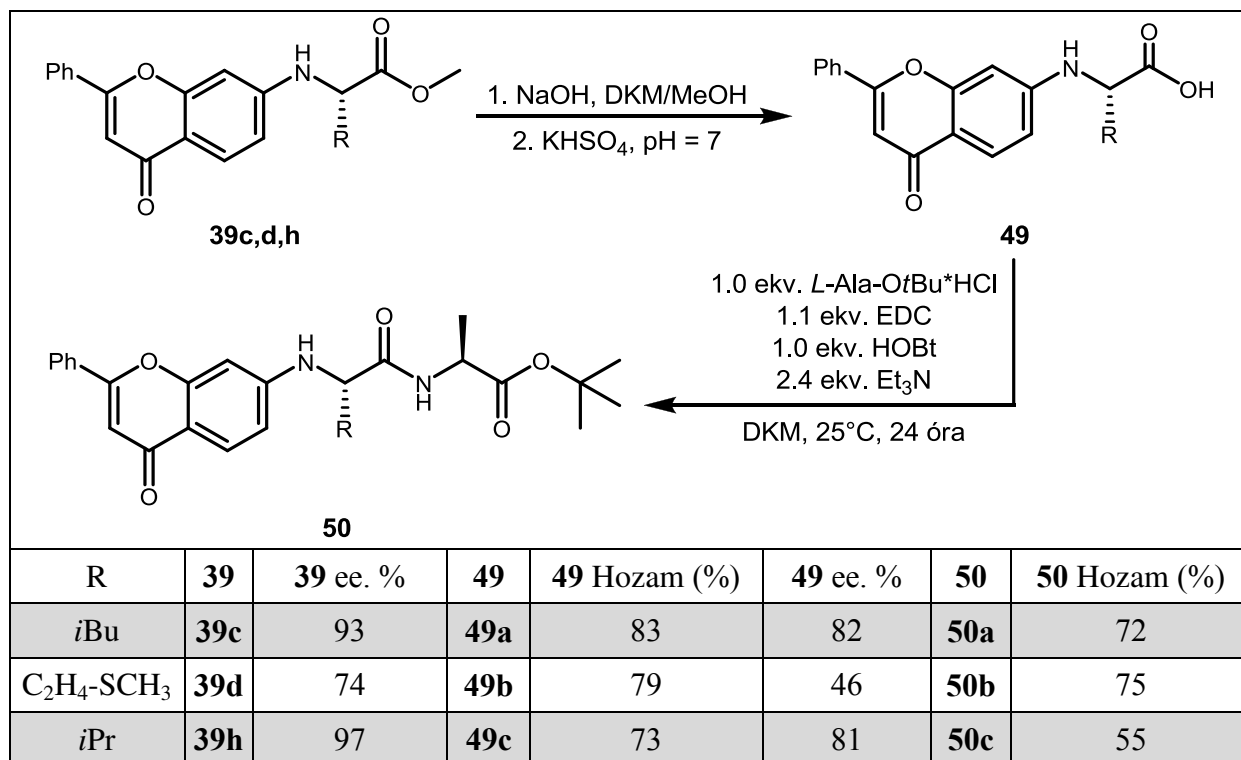
A diszubsztituált termékek előállítása ebben az esetben sem sikerült. Az izolált monokapcsolt terméket (**47**) Suzuki reakcióban mind elektrondús, mind elektronhiányos boronsavakkal sikeresen, kiváló hozammal kapcsoltuk (8. táblázat).

48	R	Hozam (%)
48a	4-CH ₃	98
48b	4-OMe	90
48c	4-Cl	86
48d	H	98

8. táblázat: A 7-es helyzetben aminosavval kapcsolt termék Suzuki reakciója

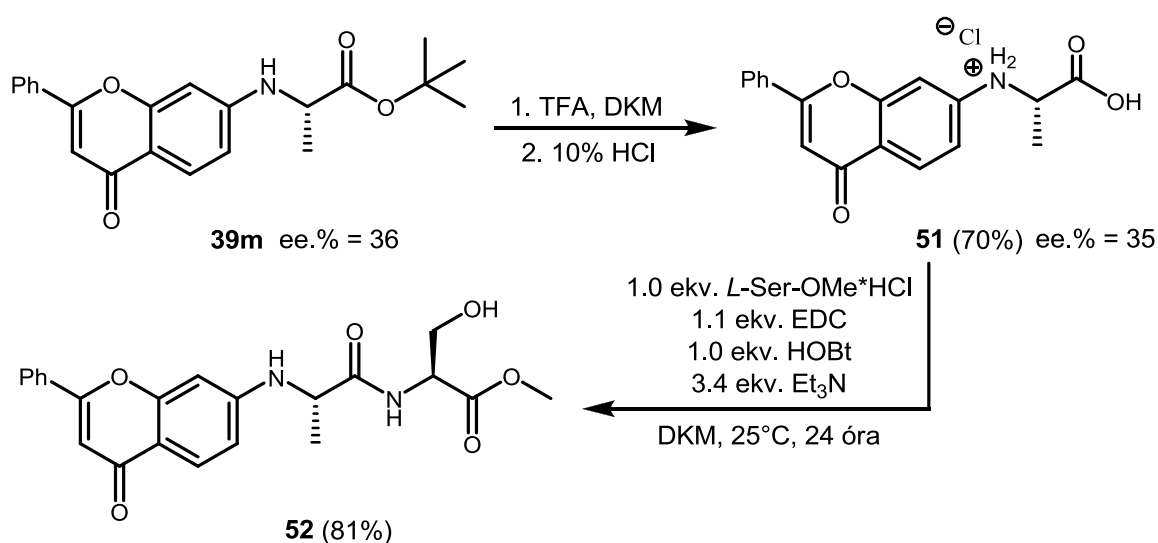
3.5. Flavon-dipeptid hibrid szintézise flavon-aminosav hibrid molekulákból

A korábban előállított flavon-dipeptid hibrid típusú molekulák szintézisét hajtottuk végre alternatív módon. Először flavon-aminosav észter hibrid hidrolízisét végeztük el, majd az izolált **49** aminosavat peptidszintézissel az **50** flavon-dipeptiddé alakítottuk. Azonban a hidrolízis során az enantiomerfelesleg a bázikus környezet miatt tovább romlott (9. táblázat).



9. táblázat: Flavon-dipeptid szintézis peptidszintézisen keresztül

A lúgos hidrolízis hátrányai kikerülhetőek, ha *terc*-butilészter vegyületek savas hasítását végezzük el, melyet egy példán keresztül demonstráltunk (8. ábra).



8. ábra: Savas hasítást követő peptidszintézis

Publikációs jegyzék

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

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

Egyéb közlemények/Other publications:

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

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

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

5. **Pajtás Dávid**, Kónya Krisztina, Kiss-Szikszai Attila, Patonay Tamás: Aminoflavonok és aminosavval kapcsolt flavonok előállítása Buchwald-Hartwig reakcióval; Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2010. 05. 21.
6. **Pajtás Dávid**: Aminoflavonok szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval, Hatvani István Szakkollégium hallgatói konferenciája; Debrecen, 2010. 11. 18.
7. **Pajtás Dávid**: Aminoflavonok és aminosavval kapcsolt flavonok szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval; Debreceni Egyetem házi Tudományos Diákköri Konferencia, Debrecen 2010. 11. 25.
8. **Pajtás Dávid**: Aminoflavonok és aminosavval kapcsolt flavonok szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval; XXX. jubileumi Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, 2011. 04. 27-29.
9. **Pajtás Dávid**, Kónya Krisztina, Kiss-Szikszai Attila, Patonay Tamás: Flavon-aminosav hibridek szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval; Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2011. 09. 26-28.
10. **Pajtás Dávid**: Flavon-aminosav hibridek szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval; Hatvani István Szakkollégium hallgatói konferenciája, Debrecen, 2011. 12. 2.
11. **Pajtás Dávid**: Flavon-aminosav hibridek szintézise Buchwald-Hartwig reakcióval; XXXV. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2012. 10. 29-31.
12. **Pajtás Dávid**, Kónya Krisztina, Kiss-Szikszai Attila, Patonay Tamás: 8-Brómflavon előállítása és Buchwald-Hartwig reakcióinak tanulmányozása; Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2013. 06. 5-7.
13. Patonay Tamás, Kónya Krisztina, Juhász-Tóth Éva, Vasas Attila, Ábrahám Anita, Nagy Gergő Zoltán, **Pajtás Dávid**, Kondor Zoltán: Palládium- és réz-katalizált keresztkapcsolási reakciók oxigéntartalmú heterociklusok körében; MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2013. 06. 26-28.

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

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



Nyilvántartási szám: DEENK/187/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Pajtás Dávid
Neptun kód: Y6CO2Y
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegén nyelvű tudományos közlemény(ek) külföldi folyóiratban (2)

1. **Pajtás, D.**, Patonay, T., Kónya, K.: Synthesis of 8-Bromoflavone and its Buchwald-Hartwig Reaction.
Synthesis. "Accepted by Publisher" (2015) ISSN: 0039-7881.
IF:2.689 (2014)
2. Kónya, K., **Pajtás, D.**, Kiss-Szikszai, A., Patonay, T.: Buchwald-Hartwig Reactions of Monohaloflavones.
Eur. J. Org. Chem. 2015 (4), 828-839, 2015. ISSN: 1434-193X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201403108>
IF:3.065 (2014)

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,754

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,754

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.09.11.

