

CHARLES UNIVERSITY  
FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRÁLOVÉ  
DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY  
AND PHARMACEUTICAL ANALYSIS



DIPLOMA THESIS

XANTHONE-BORONIC ACIDS: AN INSIGHT INTO THE SYNTHESIS OF  
BORYLATED XANTHONE DERIVATIVES

Supervisor: prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ 2021

PRIAM-AMEDEO HOUNGBEDJI

## Abstract – Czech

Vývoj léčiva bortezomibu **5** a jeho zásadní význam pro léčbu mnohočetného myelomu odstartoval zvýšený zájem o syntézu a biologické hodnocení derivátů boronových kyselin, především k jejich protirakovinným, protimikrobiálním, popř. dalším aktivitám. Zároveň jsou xanthy a jejich deriváty důkladně studovány pro potenciál v protirakovinné terapii, a pro jejich antimikrobiální, protizánětlivé, protivirové a antikonvulzivní účinky. Logickým spojením těchto dvou skutečností je orientace na syntézu boronových derivátů xanthonů.

3,6-Dihydroxyxanthon **10** byl zvolen jako prekurzor pro vývoj borylační procedury xanthonů, zejména pro svou snadnou syntézu a dostupnost. Z **10** byl snadno připraven 3,6-ditrifylxanthon **11**. Syntézy 3,6-bis(pinakolatoboron)xanthonu **8** z **11** bylo dosaženo použitím bis(pinakolatodiboronu)  $B_2pin_2$  jako borylačního činidla, za katalýzy  $Pd(dppf)Cl_2$  komplexem s přísadou dppf ligandu a v přítomnosti KOAc zásady. Alternativní cesta byla realizována záměnou  $B_2pin_2$  za pinakolboran HBpin, v přítomnosti  $Et_3N$  jako báze a bylo tak dosaženo vyšších výtěžků. 3,6-Bis(pinakolatoboron)xanthon **8** byl následně ochráněn na příslušnou xanthon-3,6-diboronovou kyselinu **14**, a to přeměnou pinakolboronátu na DEA-chráněnou sůl v přítomnosti diethanolaminu, a dvoufázovou (voda/acetone) kyselou hydrolyzou získané soli.

Ve snaze prostudovat další borylační metody byla sloučenina **10** smíchána s NaH v přítomnosti 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2,-dioxaborolanu, se záměrem získat 3,6-bis((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2,-dioxaborolan-2-yl)methoxy)-9H-xanthen-9-on **12** a ochránit jej v (((xanthon-3,6-diyl)bis(oxy))bis(methylen))diboronovou kyselinu **13**. Použité reakční podmínky ale rezultovaly pouze v částečnou reakci a byl získán 3-hydroxy-6-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methoxy)-9H-xanthen-9-on **12b**. Posledním pokusem rozšířit borylace na další deriváty xanthonů byla syntéza 2,7-dibromxanthonu **22** a 3,4-ditrifyl-1-methylxanthonu **17**.