

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

TÓTH EDINA BRIGITTA

Heterogén Cu/Fe katalizátor alkalmazása benzoazinok szintézisében

Témavezető: Dr. Novák Zoltán,
egyetemi adjunktus
Sinai Ádám, PhD hallgató

Tanszék: Szerves Kémiai Tanszék



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———

——— Természettudományi Kar ———

—— Budapest, 2013 ——

Tartalomjegyzék:

Felhasznált rövidítések	3
I. Bevezetés	5
II. Célkitűzés	5
III. Irodalmi áttekintés.....	6
1. Jodóniumsók	6
1.1. Diaril-jodóniumsó.....	8
1.1.1. Előállítás	8
1.2. A jodóniumsók felhasználása	9
2. Benzoxazinok és származékai.....	12
2.1. Definíció	12
2.2. Szintézisek	12
2.3. Alkalmazásuk	15
3. Rézkatalizált reakciók.....	18
3.1. Cu/Fe katalizátor.....	21
IV. Sajáteredmények.....	23
1. A reakció körülmények optimalizálása	24
2. Kiindulási anyagok szintézise.....	26
a) A kiindulási 2-(ariletinil)-anilidek előállítása	26
b) 2-(feniletinil)fenil-benzamid előállítása.....	27
c) Diaril-jodóniumsók előállítása	28
3. Benzoxazinok szintézise.....	29
V. Kísérleti rész	33
1. Felhasznált eszközök	33
2. Anilidek előállítása	33
a) Sonogashira kapcsolás	33
b) Szekvenciális Sonogashira kapcsolás	34
3. Jodóniumsók előállítása.....	36
4. Benzoxazinok szintézise.....	38
VI. Összefoglalás.....	47
VII. Köszönetnyilvánítás	48
VIII. Hivatkozások	49

Felhasznált rövidítések:

AuCl:	arany(I)-klorid
BF ₄ ⁻ :	tetrafluorborát-anion
CuI:	réz(I)-jodid
CuSO ₄ :	réz(II)-szulfát
1,2-DCE:	1,2-diklórétán
DCM:	diklórmetán
DIPA:	diizopropil-amin
DMA:	N,N-dimetilacetamid
DME:	dimetil-éter
DMF:	N,N-dimetil-formamid
EtOAc:	etil-acetát
FeSO ₄ :	vas(II)-szulfát
GC-MS:	gázkromatográfia-tömegspektrométer
Hex:	hexán
K ₂ CO ₃ :	kálium-karbonát
n-BuLi:	n-butillítium
NMR:	mágneses magrezonancia
mCPBA:	meta-klórperbenzoesav
MgSO ₄ :	magnézium-szulfát
Me:	metil-csoport
NaHCO ₃ :	nátrium-hidrogénkarbonát
Na ₂ SO ₄ :	nátrium-szulfát
Op:	olvadáspont

OTf: triflát-anion

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$: bisz-trifenilfoszfin-palládium(II)-diklorid

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: palládium(II)-acetát

PR: progeszteron receptor

rt: szobahőmérséklet

TEA: trietilamin

TfOH: trifluormetánszulfonsav

THF: tetrahidrofurán

VRK: vékonyréteg kromatográfia

I. Bevezetés

A nitrogén és oxigén heteroatomot tartalmazó biciklusos vegyületek, mint például a benzoxazin származékok jelentős biológiai hatással rendelkeznek. Az egyes benzoxazin származékoknak a bioaktivitásuk kiemelkedő, ezért alkalmazzák őket gyomirtó szerként, illetve gyógyszerhatóanyagként is. A különleges heterociklusos váz biológiai hatásának felismerését követően vált érdekessé hatékony szintézisük megvalósítása. Előállításuk lehetőségeit vizsgálták katalitikus, illetve nem katalitikus reakciók alkalmazásával egyaránt. Mivel a különféle katalizált folyamatokban a benzoxazinok regio- és sztereoselektíven előállíthatóak, ezek a szintézis utak terjedtek el jobban napjainkban leginkább.

Tudományos diákköri munkám során a kutató csoportban már ismert reakciót használtam fel benzoxazinok szintézisére egy új heterogén katalizátort felhasználva. Miután a kiindulási anyagokat a diariljodónium-sókat illetve 2-(ariletinil)-pivalanilideket előállítottam, a különböző szubsztituált benzoxazinok szintézisét tűztem ki célul. Ezen reakciók során vizsgáltam a különböző szubsztituensek hatását a termelésre és a reakcióidőre.

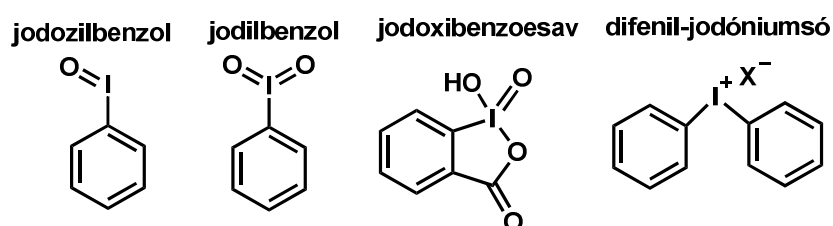
II. Célkitűzés

- Célul tűztem ki benzoxazinok szintézisét 6-exo-dig ciklizációs reakció révén.
- Vizsgáltam a kutatócsoportban korábban előállított Cu/Fe katalizátor hatását a reakció lefolyására.
- Tanulmányoztam különböző elektronszívó és elektronküldő csoport hatását a reakció kimenetelére.

III. Irodalmi áttekintés

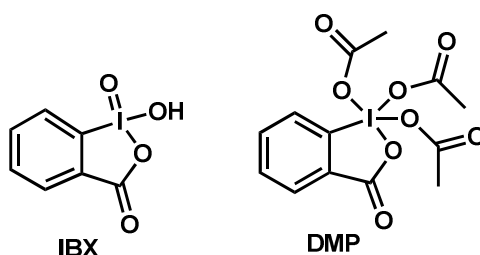
1. Jodóniumsók

Hipervalens jódvegyületeket napjainkban széles körben használják, mint nem toxikus szelektív reagens. Ezeket a vegyületeket gyakran alkalmazzák mind reakciópartnerként mind pedig oxidálószernek is ^[1]. Az 1800-as években Willgerodt fedezte fel őket ^[2], viszont komolyabban csak egy évtizeddel később, Victor Meyer-el együtt foglalkoztak a jodóniumsókkal. ^[3] Fontosabb képviselőik (1. ábra):



1. ábra Fontosabb jodóniumsók egyes képviselői

A hipervalens jodóniumsók két nagy csoportja az aril- λ^3 -jodónium (ArIL_2) és az aril- λ^5 -jodónium (ArIL_4). Az előbbi térszerkezete pszeudotrigonális bipiramis, itt az aril csoport és a nem kötő elektron pár van ekvatoriális helyzetben, a ligandumok pedig axiálisban. Hipervalens kötésrendszer jellemzi, amit 3-centrumos-4-elektronos kötés ír le. A központi jódon parciális pozitív töltés, míg a ligandumokon parciális negatív töltés alakul ki. Az aril- λ^5 -jodónium négyzet alapú bipiramidális alakú, amiben egymásra merőleges 2 darab 3-centrumos-4 elektronos kötés jön létre, ebben a jódatom az aril csoporttal is tud kötet kialakítani. Két legfontosabb képviselője a (2. ábra) 2-jodoxibenzooesav (IBX) és a Dess-Martin reagens (DMP). ^[4]



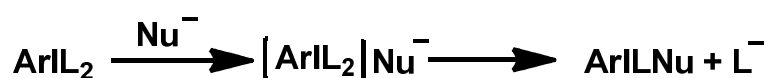
2. ábra Az aril- λ^5 -jodónium vegyületek két legfontosabb reagens

A központi jódon lévő szén ligandumok, illetve heteroatomok nagymértékben meghatározzák a reaktivitást. Két fő csoportba sorolhatóak: egy szén és két heteroatom tehát RIL_2 vagy két szén és egy heteroatom - R_2IL , ahol L= ligandumot és R= aril-csoportot jelöli.

Az előbbi kiváló különböző funkciós csoportok oxidációjára, ekkor mindkét ligandum jó távozó csoportként viselkedik. Viszont az utóbbi nem jó oxidálószer, mivel kapcsolni lehet az arilcsoportot a reagensre ha nukleofilel reagáltatjuk.^[4]

λ^3 -jodónium heteroatomot tartalmazó ligandumai könnyen megtámadhatók nukleofillel. Ezen alapszik, hogy egyik fő reakciója a ligandumcsere, aminek a pontos mechanizmusa még nem ismert azonban két lehetséges elképzelés van rá: egy asszociációs illetve egy disszociációs reakció.

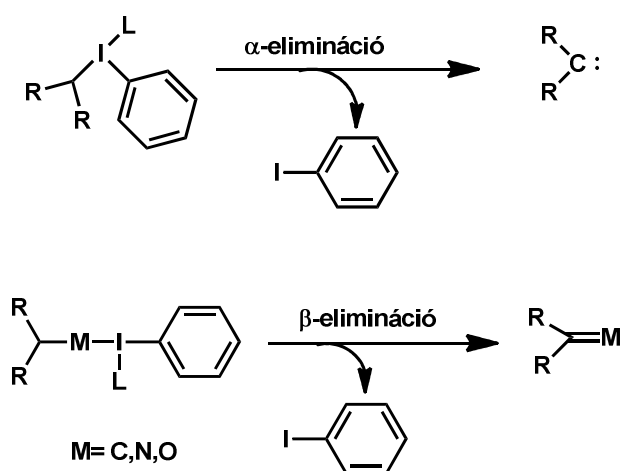
Asszociáció:



Disszociáció:



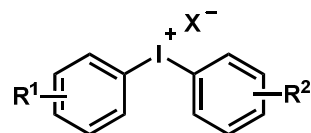
A λ^3 -jodónium legfontosabb reakciója a redukzív átalakulás univalens jóddá, mivel ez a folyamat energetikailag kedvező. A λ^3 -jodóniumban lévő szén atom redukzív α -eliminációja során karbén keletkezik, miközben jódbenzol távozik. Ezt a reakciót használják terminális alkinek előállítására. Ha redukzív β -eliminációs reakció megy végbe, akkor is jódbenzol fog kilépni és így szén–szén kettős kötés alakul ki. Az egyik szén helyett nitrogén vagy oxigén atom volt, akkor imin vagy karbonil vegyületek keletkeznek (3. ábra).



3. ábra A λ^3 -jodónium vegyületek α/β eliminációja

1.1 Diaril-jodóniumsó:

Általánosan a diaril-jodóniumsó lehet szimmetrikus illetve nem szimmetrikus, attól függően, hogy az $R^1=R^2$ vagy $R^1\neq R^2$. Általános képletük (4. ábra):

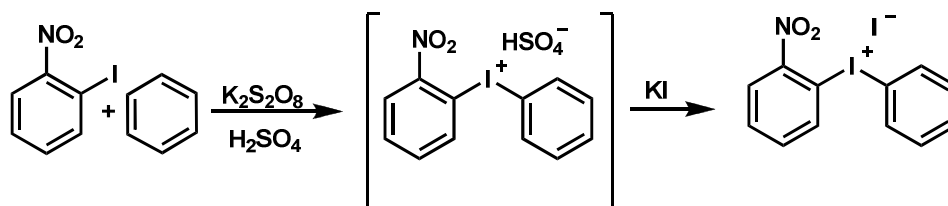


4. ábra A diaril-jodóniumsó általános képlete

A diaril-jodóniumsó anionja fontos befolyásoló szereppel bír, mivel a reaktivitást és az oldhatóságot is befolyásolja. Fontos még a jodóniumsók természete is általában kevésbé nukleofil anionokat alkalmazunk, mint például a BF_4^- és OTf^- ellentétben a halogénekkal.

1.1.1 Előállítás:

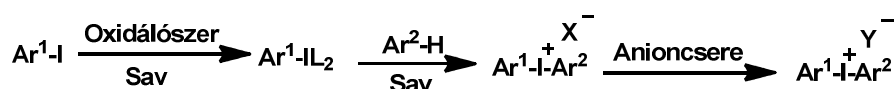
Az első jodóniumsó szintézisét Victor Meyer végezte 100 évvel ezelőtt és Beringer^[6] finomította az 1950-es években, melyet one-pot (5. ábra) reakcióval végeztek.



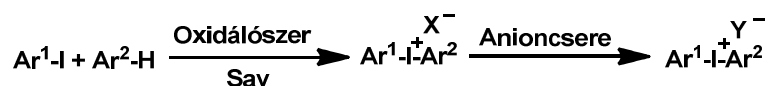
5. ábra Az első jodóniumsó szintézis előállítása Beringer által

Többféle előállítási lehetőség van:

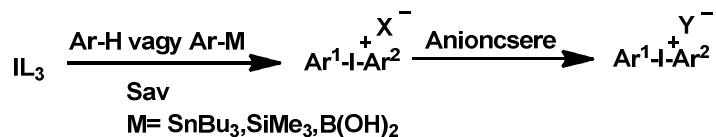
- *Savas úton*^[5]:
 1. A leggyakoribb előállítási mód ahol a só 2-3 lépésben izolálják aril-jodidból, amit először oxidálnak majd ligandum cserét hajtanak végre arénnel vagy fémorganikus reagenssel:



2. Másik lehetőség mikor szintén aril-jodidból kiindulva one-pot reakcióval állítanak elő jodóniumsókat:



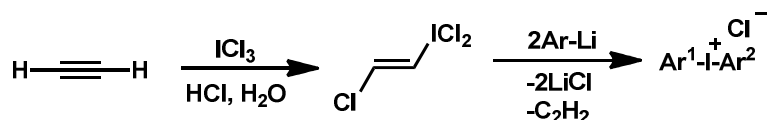
3. Közvetlenül jód(III)-vegyületből kiindulva szimmetrikus jodóniumsót eredményezhet:



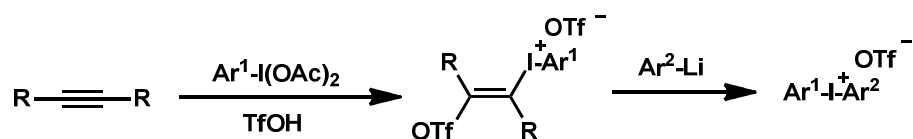
- *Bázikus úton* ^[5]:

Ez az előállítási mód kevésbé használt, mint a savas, de vannak bizonyos diaril-jodóniumsók -például a heteroaril vegyületek - amelyek csak ezzel a módszerrel állíthatók elő.

Legtöbbször jód(III)-vegyületekből indulnak, amik kevésbé stabilak. Például:



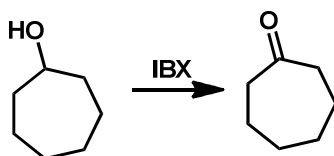
Nem szimmetrikus diaril-jodóniumsókat tudnak előállítani ezzel a módszerrel, ha bázisként fémorganikus reagenst alkalmaznak.



1.2 A jodóniumsók felhasználása:

A hipervalens λ^3 és λ^5 jódvegyületek felhasználhatóak szén-szén, szén-heteroatom és heteroatom-heteroatom kötés kialakítására, gyökös reakció, oxidációs és átrendeződéses reakciók lejátszódására.

A jód(V) vegyületeket, mint például a 2-jódoxibenzoésav (IBX) előszeretettel használják oxidációra, különösen alkoholok oxidációjára (6. ábra) ^[5].

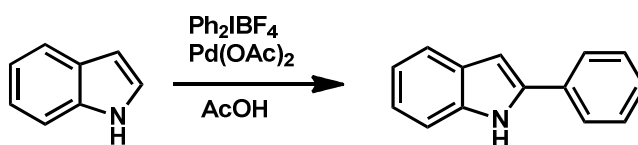


6. ábra Alkohol oxidációja IBX hatására

Olyan jód(III) vegyületek, amelyekben a heteroatomhoz két ligandum kapcsolódik szintén alkalmas oxidációra, illetve átrendeződéses reakcióban is szívesen vesznek részt.

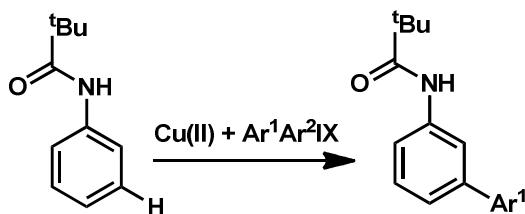
Sokszor, ha a diaril-jodóniumsókat nukleofilekkel reagáltatják csak az egyik aril csoport épül be, ezért inkább a szimmetrikus diaril-jodóniumsókat részesítik előnyben. Habár számos olyan eset van, hogy az asszimmetrikus diaril-jodóniumsókat használják, például mikor a kiindulási anyag nagyon drága lenne.

A diaril-jodóniumsókat elterjedten alkalmazzák réz és palládium-katalizált reakciókban, a palládium-katalizált reakciókat Stanford és kutatócsoportja vizsgálta alaposan (7. ábra) ^[7].



7. ábra Diaril-jodóniumsók felhasználása indolok arilezésében

Gaunt és munkatársai rézkatalizátort alkalmaztak a diaril-jodóniumsóval való reakciókban, és ekkor a C2 vagy a C3 pozícióban volt szelektív az arilezés. Sőt volt olyan eset is, hogy ugyanilyen szelektivitást értek el rézkatalizátor használata nélkül, csak magasabb hőmérsékleten (8. ábra). ^[4,8]

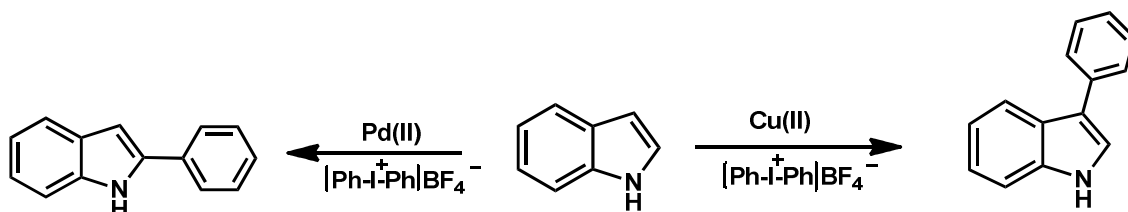


8. ábra Rézkatalizált meta szelektív arilezés

Ezen kívül, a jodóniumsókat igen elterjedten alkalmazzák a C-H aktiválások reakciókban. Gaunt és csoportja hívta fel a figyelmet olyan arilezési reakcióra, ami meta

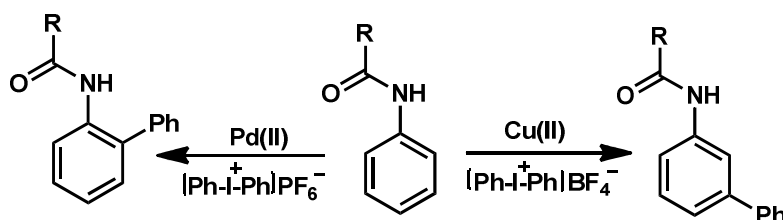
helyzetbe irányít, ahol Cu vegyületeket használtak katalizátornak és a reakciópartnerek pedig hipervalens jódvegyületek voltak.

Eddig is alkalmaztak orto/para illetve meta irányítást, csak eddig a megfelelő szubsztituensekkel oldották meg, az elektronküldő csoportok o/p, míg az elektronszívó csoportok m irányítók. E probléma megoldására Gaunt és munkatársai fejlesztették ki a reakciójukat, ami a két katalizátor erős regioszelektivitási különbségét mutatja (9. ábra) [8].



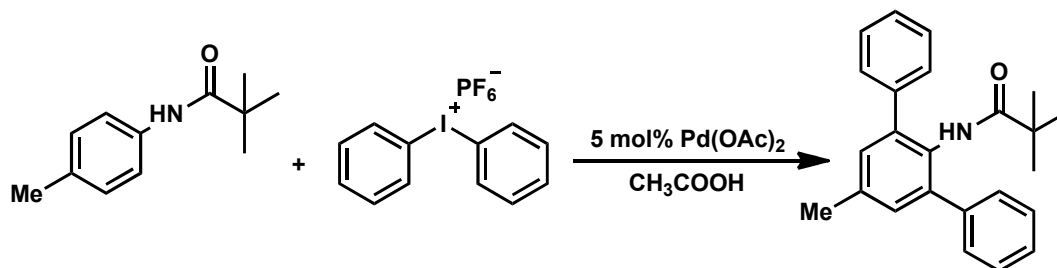
9. ábra Jodóniumsók alkalmazása C-H aktiválásos reakciókban különböző katalizátorok mellett

Ez a különbség a katalizátorok regioszelektivitásában akkor is megmarad, ha egy elektronküldő csoport van a molekulán. A Pd katalizátor ugyanúgy orto helyzetbe irányít, de para melléktermék nélkül, a Cu pedig meta pozícióba. Ez a folyamat egyszerű, nem drága réz katalizátort használ és enyhe körülmények között zajlik (10. ábra) [8].



10. ábra Jodóniumsók alkalmazása anilidek arilezésében, palládium illetve réz katalizátor jelenlétében

Olofson és munkatársai 4-metil-pivalanilidet reagáltattak difenil-jodónium-hexafluorfoszfáttal ecetsav jelenlétében, 79%-ban tudták előállítani a szubsztituált pivalanilidet (11. ábra). [9]



11. ábra Jodóniumsók alkalmazása amidok arilezésében

A diaril-jodóniumsókot használják aldehidek α -arilezéséhez is. Ily módon szintetizálják az (S)-ketoprofén gyulladáscsökkentő gyógyszert is ^[10]. A diaril-jodóniumsók további alkalmazási területei, hogy kiváló arilezőszerek, benzin prekursorok ^[11] és fotoiniciátorok a polimerizációs reakciókban ^[12,13]. A fotoiniciátoroknak nevezzük az olyan kis molekulású szerves vegyületeket, amelyek gerjesztődnek a belépő fotonok hatására, az így kialakult gyökök iniciálják a monomereket és így segítik a polimerizációt.

2. Benzoxazinok és származékai

2.1. Definíció:

A benzoxazinok olyan molekulák, amik egy oxazin és egy benzol gyűrűből állnak. Az oxazin gyűrűben találhatóak a nitrogén és oxigén heteroatomok, a benzoxazinok szerkezetét ezek helyzete nagymértékben befolyásolja. A nitrogén és oxigén egymáshoz való elhelyezkedésétől függően megkülönböztetünk 1,3- és 3,1- benzoxazinokat. (12. ábra) ^[14].

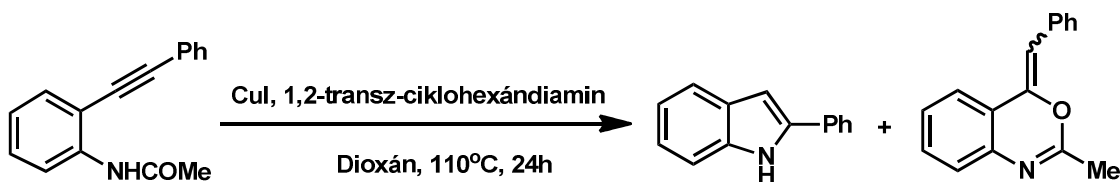


12. ábra Benzoxazinok számozása és különböző típusai

2.2. Szintézisek:

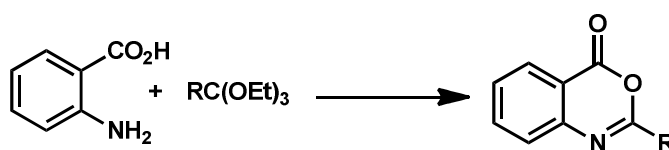
A benzoxazinok a 19. század végétől ismertek, ennek ellenére szintézisüknek nem tulajdonítottak nagyobb figyelmet, így az elmúlt két évtizedben kevésbé foglalkoztak velük. A 90-es években egyre nagyobb figyelmet fordítottak az előállításukra. Miután megtapasztalták biológiai aktivitásukat, szélesebb körben kezdték el kutatni, katalitikus illetve nem katalitikus reakciókban.

Az indolok szintézisénel gyakran fordul elő, hogy benzoxazin keletkezik melléktermékként, ilyen reakciókat vizsgáltak Cacchi és munkatársai. Tapasztalataik alapján benzoxazin (13. ábra) keletkezik melléktermékként, amikor 2-(feniletinil)-fenil-acetamidből indultak ki, 1,2-transz-ciklohexándiamin mellett CuI katalizált reakcióban. Az eredmények azt mutatják, hogy 52 %-ban az indol származék, míg benzoxazin 20%-ban keletkezett. ^[15]



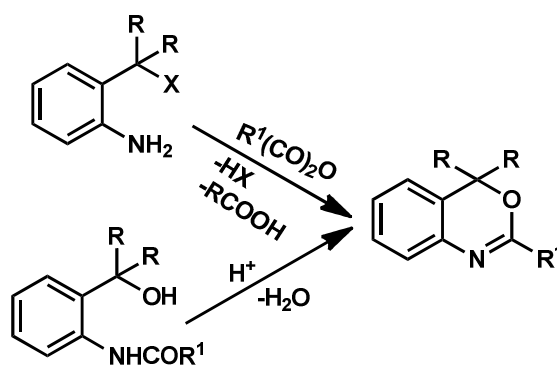
13. ábra Indolok szintézise benzoxazin melléktermék képződése mellett

A J. Chem. Research 1997-es közleménye alapján különböző szubsztituált benzoxazinonokat (14. ábra) lehet előállítani antranilsav és feleslegben lévő orto-észterek reakciójával. A reakció jó hozammal játszódik le sav vagy bázis katalizátor, illetve szerves oldószer nélkül.^[16]



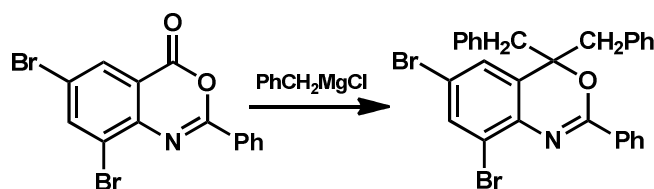
14. ábra Benzoxazinonok szintézise antranilsav és orto-észter reakciójával

A 4H-3,1-benzoxazinok szintézisének (15. ábra) leggyakoribb módja, Gromachevskaya és munkatársai szerint, ha o-aminobenzil-alkoholokból vagy o-aminobenzil-halogenidekből indulunk ki. Sav vagy savanhidrid hatására kondenzációs reakcióban kapjuk meg a benzoxazint.^[17]



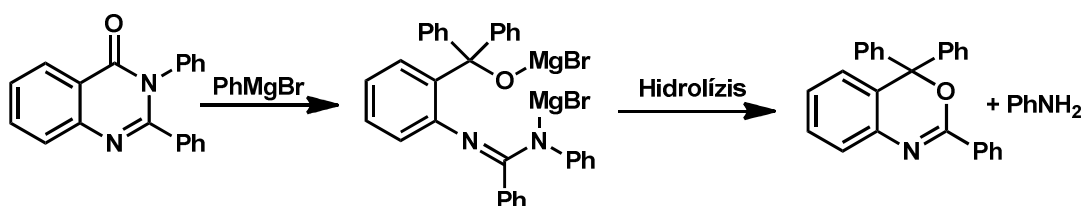
15. ábra Benzoxazinok szintézisének egyik leggyakoribb módja

Ugyanebben a kiadványban vizsgálták, hogy ha 4-benzoxazinonokat reagáltatnak különböző Grignard-reagensekkel, eltérő típusú reakciók játszódnak le. Például ha fenilmagnézium-bromiddal, illetve etilmagnézium-jodiddal reagáltatják a benzoxazinont, az a heterociklus hasításához, míg a benzoxazinon reakciója benzil-magnézium-kloriddal 4,4-dibenzil-6,8-dibróm-2-fenil-3,1-benzoxazinhoz vezet (16. ábra).^[17]



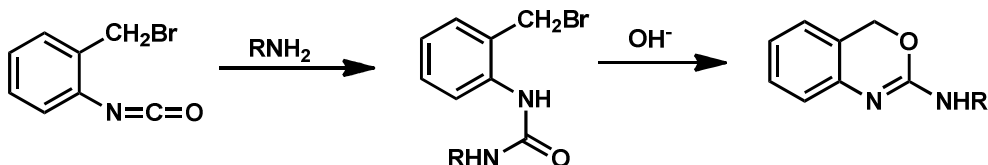
16. ábra Benzoxazinonok reakciója Grignard-reagenssel

Ha Grignard-reagenseket reagáltatunk 4-kinozolon szubsztituált származékaival benzoxazin származékot (17. ábra) kapunk. Például ha 2,3-difenil-4-kinazonon lép reakcióba fenil-magnézium-bromiddal, akkor 2,4,4-trifenil-4H-3,1-benzoxazint kapunk.^[17]



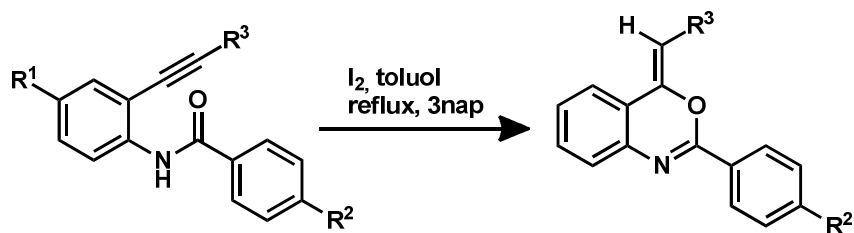
17. ábra Kinozolonból benzoxazin

2-alkil(aril)amino-4H-3,1-benzoxazinokat (18. ábra) szintetizáltak 60-70 %-os hozammal, mikor 2-bróm-metil-fenil-izocianátot reagáltattak aminokkal, a keletkező karbamidot hidrolizálták, így megkapták a benzoxazint.^[17]



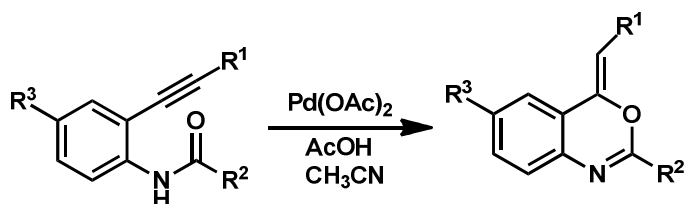
18. ábra Fenil-izocianátból benzoxazin

Sikeresen állítottak elő benzoxazint (19. ábra) katalitikus reakciókban is, mikor jó katalizátort használva, 6-exo-dig ciklizációs reakciót vittek végbe. Benzamid származékból kiindulva, jó katalizált reakcióban, toluol oldószerben általában magas hozamot értek el.^[18]



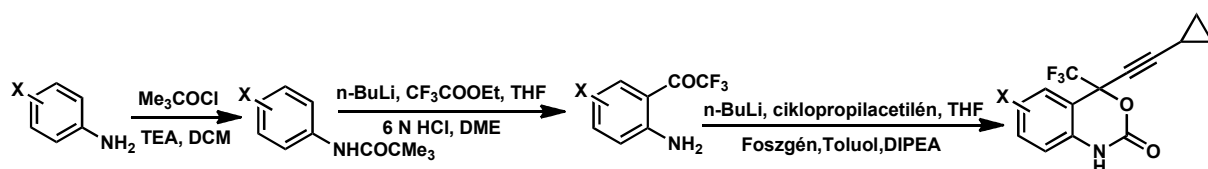
19. ábra Gyűrűzárási reakció benzoxazin szintézisre

4-alkilidén-4H-3,1-benzoxazinok szintézisére Saito és munkatársai magas regio- és sztereoszelektivitású reakciót dolgoztak ki. N-acil-o-alkinil-anilidekből indultak ki és különféle palládium-katalizátorokat vizsgáltak, ezek alapján a palládium(II)-acetát bizonyult a legjobbnak. A katalizátoron kívül még különböző adalékanyagokat is vizsgáltak és az ecetsav volt a leghatékonyabb, ami meggyorsította a reakciót. Így tudtak magas hozammal 6-exo-dig ciklizációt végrehajtani 4H-3,1-benzoxazinok szintézisére (20. ábra).^[19]



20. ábra Palládium katalizált gyűrűzáródás

A benzoxazinonokat a gyógyszerkémiaiában is alkalmazzák, ezáltal ipari szintézise is elterjedt. Az efavirenz szintetizálása többlépéses, összetett feladat. Első lépésként szubsztituált anilint reagáltatnak pivaloil-kloriddal, trietil-amin mellett, diklórmétánban. Három óra után hűtik és n-BuLi-t adnak hozzá etil-trifluoracetát mellett. Ezután 6 N sósavban és DME-ben refluxoltatják két órán át. Újra adnak hozzá n-BuLi-t illetve ciklopropilacetilént 0°C-on, egy órán át ment a reakció. Gyűrűzáráshoz foszgént és toluolt használnak, így egy igen fontos benzoxazin származékot kaptak, az Efavirenz-t (21. ábra).^[20]



21. ábra Efavirenz szintézise

2.3. Alkalmazásuk:

Az előző fejezetben bemutatam a benzoxazin származékok szintézisére néhány lehetőséget, és most ismertetni szeretném felhasználásukat, kiemelve biológiai aktivitásukat.

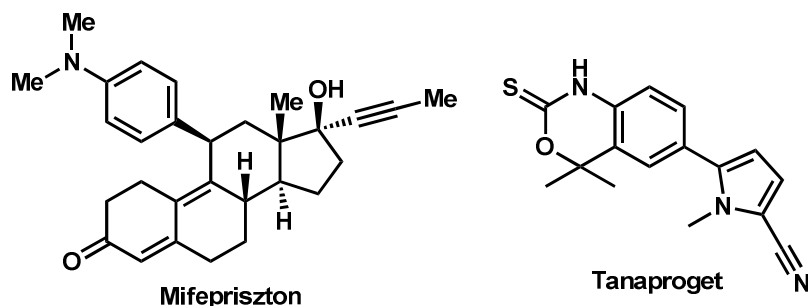
A benzoxazinok egyes származékai kiváló gyomirtó szerek, több származékuk növényi növekedés szabályozó anyagok és ismertek gombaölő vegyületeik is, mint például a 2-piridil-4H-3,1-benzoxazinok. Egy széles körben használt gyomirtó szer, például a kereskedelemben is kapható N-(7-fluoro-3,4-dihidro-3-oxo-4-prop-2-inil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)ciklohex-1-én-1,2-dikarboximid-et, a kétszikű növények gyomirtására használják.^[17]

A benzoxazin származékok közül jelentősebb biológiai aktivitása a keto-csoportot tartalmazó benzoxazinonoknak van. A következőkben ezt ismertetem.

A benzoxazinonok számos biológiai hatással rendelkeznek az élő szervezetben, leginkább a nőknél. A progeszteron a legfőbb női nemi hormon, így fontos része van a női reprodukcióban.^[21] A progeszteron a petesejt beágyazódását segíti elő, mivel alkalmassá teszi a méhnyálkahártyát a beágyazódásra, gátolja a méhösszehúzódásokat, és az anyai szervezet immunreakcióit a magzattal szemben. A progeszteron receptor antagonistáknak fogamzásgátló hatásuk van, a progeszteron-receptorokat blokkolják, így akadályozzák meg az ovulációt. A progeszteron receptor antagonisták és a prosztaglandinok bizonyos származékainak egyidejű alkalmazásával lehetséges a terhesség megszüntetése 6-8 hetes korig.

Az agonisták, olyan anyagok, amelyek miután a receptorhoz kötődtek biológiai válaszreakciót idéznek elő. Antagonistáknak hívjuk azokat a molekulákat, amelyek megakadályozzák az agonistákat abban, hogy hatásukat kifejtsék.^[22]

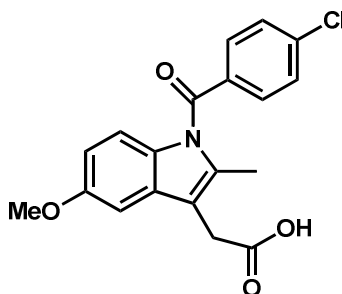
A PR antagonisták a szaporodási rendellenességek kezelésére és a nőgyógyászati megbetegedésekben, mint például mióma vagy a hormonfüggő daganatos megbetegedéseknél is használatosak. Széles körben való alkalmazása klinikai szempontból még korlátozott. Az egyetlen forgalomban lévő szteroid PR antagonisták a Mifepriszton (22. ábra). Szedése még korlátozott, mert a glükokortikoidokat, ami a mellékvesekéreg szteroid hormonja, gátolja a biológiai hatásának kifejtésében. A szteroidot tartalmazó készítmények fő problémája a számos mellékhatásuk. Ennek következtében elkezdtek vizsgálni a nem szteroid PR-modulátorokat.^[23,24] A 6-aril-hidrokinolinok hatása, mint PR antagonisták már ismertek voltak, ezért analógaikra terelődött a figyelem, mint a 6-aril-1,4-dihidrobenczo[d][1,3]oxazin-2-onokra. Ezek bizonyított PR agonisták. A szubsztituensek természete az aril-csoport 6-os pozíciójában jelentősen befolyásolja alkalmazhatóságukat, például a para-fluor csoport jelentősen csökkenti a PR agonista aktivitást. Azt is megfigyelték, hogy ha a 2-es pozícióban szubsztituált metil csoport helyett izopropil, terc-butil-csoportot helyeznek el, a benzoxazin PR agonista hatása megszűnik és megjelenik PR antagonisták hatása. Amíg a benzoxazin származékokat különböző szubsztituensekkel vizsgálták, felfedezték, hogy a 6-aril-1,4-dihidrobenczo[d][1,3]oxazin-2-onok, mint nem szteroid PR agonisták használhatóak, illetve kiváló szelektivitásuk van. A tanaprogetet (22. ábra)^[23] az endometriosis kezelésére használják, ami egy nőgyógyászati betegség.



22. ábra A mifepriszton és tanaproget képlete

Jelentős biológiai alkalmazása van a benzoxazin származékoknak az Alzheimer-kór kezelésében.

Az Alzheimer-kór egy neurodegeneratív betegség, ami leggyakrabban az időseknél jelentkezik. Jellemző tünetei a memória és beszédzavar, térlátás csökkenése, agyvérzés. ^[25,26] Ezek a tünetek annak a következményei, hogy az amiloid β -peptidek felhalmozódnak az amiloid plakkokban, ami az agykéreg neuronjai pusztulását eredményezheti, az amiloid β -peptidek felhalmozódása közvetlen kiváltója lehet az Alzheimer kórnak. Feltételezték a gyulladás kialakulását e lerakódások mentén, először egy nem szteroid gyulladás gátlót próbáltak ki, az indometacint (23. ábra), ami kis mértékben le is lassította a betegség terjedését. Más gyulladás csökkentőket is vizsgáltak, de a hatásosabb eredmény elérés érdekében elkezdtek vizsgálni a komplement aktiváció megelőzését. ^[25]



23. ábra Az indometacin képlete

A komplement rendszer a vérben vagy testnedvekben megtalálható aktiváló faktorok, amelyek inaktív állapotban vannak, és egymást láncreakcióban aktiválják, illetve kaszkádokat szabályozó molekulák. A komplement rendszer időnként gyulladás mediátor, ami eltávolítja a felesleges immun-komplexeket. Ezek károsak, mert képesek felhalmozódni és lerakódni az érfalon, gócpontokat létrehozva. A komplement rendszernek a gyulladásos reakciók lezajlásában van igen nagy jelentősége. A körülbelül 30 komponensből álló rendszer molekuláit C-vel jelöljük és 1-9-ig számozzuk. ^[28,29]

A C1 komplexet a C1q felismerő molekula alkotja, amelyhez egy szerin proteáz enzim-előanyag kapcsolódik, amik C1r és C1s szerin proteáz proenzimekből állnak. Az aktiválódás kezdő lépése megegyezik az amúgy kétféle úton megvalósulható aktiválódásnak. A C1r molekulák a C1 komplexben dimer formában helyezkednek el. Ezután lehetséges a kétféle útvonal. Első szerint a C1r szerin proteáz molekulák az autoaktivációjuk során egymáshoz képest elcsúsznak, valamint az autoaktiváció úgy valósul meg, hogy a kölcsönhatást fenntartják. A másik út, hogy a dimer C1r proteázok felbomlanak, közöttük a kölcsönhatás megszűnik, és ez vezet az autoaktiváláshoz. Ezután a C1r proteázok fogják aktiválni a C1s szerin proteázokat.^[28,29] A legelterjedtebb C1r inhibitorok a 6-amino-2-naftil-4-guanidinbenzoát (FUT-175) és 2-(2-jódfenil)-4H-3,1-benzoxazin-4-on^[25]. Az előbbinek kis szelektivitása van, az utóbbi viszont kémiaiailag nem stabil. Ezért elkezdtek vizsgálni 2-amino-benzo-1,3-oxazin-4-on vegyületet, mint C1r inhibitor. Számos új molekulát szintetizáltak e téren és a kutatások még ma is folynak, a C1r inhibitorok nyomában.

A benzoxazinok további jelentőségét növeli, mint az első AIDS elleni gyógyszer.

A kereskedelemben is kapható Sustiva nevű gyógyszert más, szintén vírus ellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák az 1. típusú emberi immunhiány-vírussal (HIV-1) fertőzött betegeknél. A gyógyszer hatóanyaga az efavirenz (22. ábra) ami egy nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NNRTI). Gátolja a HIV vírus által termelt enzim, a reverz transzkriptáz aktivitását, az enzim gátlásával csökkenti a HIV vírus tovább terjedését. Az NNRTI vegyületeknek egyik nagy előnye a nukleozid reverz transzkriptáz (NRTI) vagy proteáz inhibitor (PI) vegyületekkel szemben, hogy sokkal kisebb molekulák és ezért könnyen átjutnak a vérágygáton, így az agyban és a gerincvelőben is ki tudják fejteni hatásukat a HIV-vírussal szemben.^[20]

3. Réz katalizált reakciók

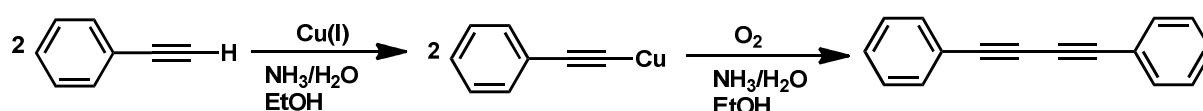
A katalízis tudományos magyarázatát először Berzelius^[30] adta meg 1836-ban, mikor arra lett figyelmes, hogy egyes anyagok bizonyos reakciókat felgyorsítanak. Azóta a katalitikus reakciók nélkülözhetetlenné váltak az ipar számára, egyre inkább a heterogén katalízis tűnik kézenfekvőnek számukra mivel könnyen elszeparálható a katalizátor.

A katalitikus folyamatoknak két nagy csoportja van, melyek a homogén és heterogén katalízis, attól függően, hogy a katalizátor és a reakciópartnerek azonos vagy különböző

fázisban vannak. A homogén katalitikus folyamatok szelektivitása jórészt optimális, viszont kisebb a reakciósebessége. A reakció enyhébb körülmények között is lejátszódhat, mivel a katalizátornak a kisebb hőmérséklet is elegendő. Homogén katalizátor alkalmazása esetében néha problémát jelent az eltávolításuk a termékelegyből. Viszont az a tény, hogy a heterogén katalizátorok manapság egyre nagyobb teret hódítanak, jelentős szerepet játszik az, hogy a katalizátor könnyen elválasztható, néhány esetben újra is hasznosítható. A heterogén katalizátoroknak a szelektivitása kisebb és a reakciók általában magasabb hőmérsékletet követelnek, de a reakciósebességük nagyobb. ^[30]

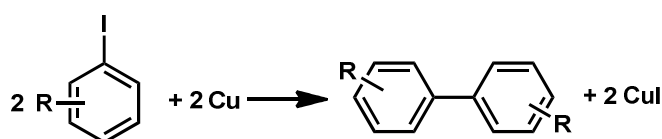
A rézkatalizált reakciók jelentősége az 1800-as években lendült fel, habár a réz használata a kémia a különböző területén már jóval korábban is elterjedt volt.

Az 1860-as években Carl Andreas Glaser acetiléneket kapcsolt réz-sók mellett ^[31], alkohol vagy víz oldószerben (24. ábra). A keletkező réz-vegyület oxidálásával megkapta a 1,4-difenilbuta-1,3-diint. Később az 1880-as években Adolf von Baeyer használta ezt a kapcsolási reakciót, hogy fahéjsavból indigót szintetizáljon ^[32].



24. ábra Glaser kapcsolás

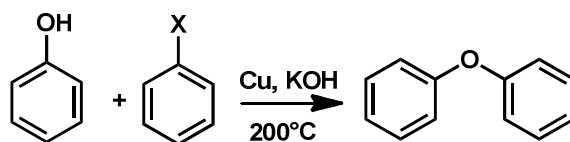
A réz, mint katalizátor akkor kapott nagyobb figyelmet, mikor Fritz Ullmann rámutatott, hogy a Cu mellett C-C illetve C-O kötés kialakítására van lehetőség, előbbit Ullmann-reakciónak ^[33] (25. ábra) az utóbbit Ullmann-kondenzációnak ^[34] hívjuk.



25. ábra Ullmann reakció

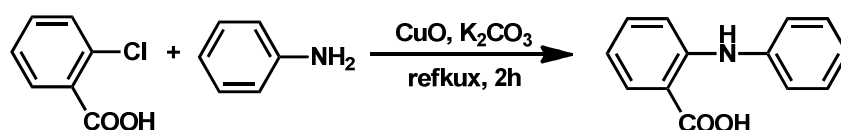
A reakció aromás-halogenidból kiindulva sztöchiometrikus mennyiségű elemi réz felhasználásával, magas hőmérsékleten szimmetrikus biarilokat eredményez. Ez a módszer viszonylag egyszerű a C-C kötés kialakítására.

Az Ullmann kondenzációs ^[34] reakció során fenolt reagáltattak aromás-halogenidekkel magas hőmérsékleten, réz katalizátor mellett erős bázis jelenlétében. Lehetőség volt aromás éterek, jelen esetben difenil-éter előállítására (26. ábra).



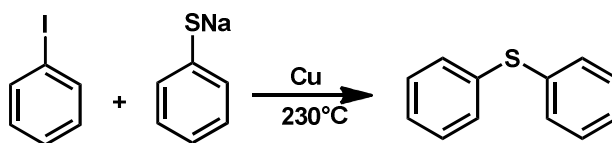
26. ábra Ullmann kondenzáció

A reakció továbbfejlesztésével lehetőség volt C-N kötés kialakítására is, amivel részletesebben Goldberg ^[35] foglalkozott. Ezzel az eljárással aromás aminok illetve amidok szintézisére van mód (27. ábra).



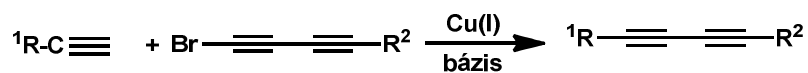
27. ábra Ullmann-Goldberg reakció

A C-S kötés kialakítására is alkalmas a réz, mint katalizátor, amit Mauthner ^[36] vizsgált az 1900-as években. Ezáltal diaril-szulfidokat állított elő úgy, hogy nátrium-tiolátot reagáltatott aromás jodidokkal, magas hőmérsékleten (28. ábra).



28. ábra Mauthner reakció

További kapcsolási reakció, aminél a réz, mint katalizátort alkalmazták a Cadiot-Chodkiewicz kapcsolás ^[37], ahol terminális alkinek és halogénezett alkinek kapcsolása történik réz(I)-só katalizátor és bázis mellett (29. ábra).



29. ábra Cadiot-Chodkiewicz kapcsolás

Ezek a reakciók erélyes körülmények között mennek végbe, így alkalmazhatósága meghatározott, ezáltal kevésbé lettek elterjedtek az ipar területein. Igaz, a reakció körülményeit lehet enyhíteni adalékanyagok hozzáadásával, ami javíthatja felhasználhatóságát. E területen vizsgálatok folynak a mai napig.

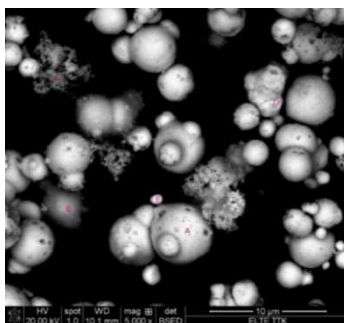
3.1. A Cu/Fe katalizátor:

A munkám során a kutató csoport tagjai által kidolgozott Cu/Fe katalizátorral dolgoztam. Előnye, hogy könnyen előállítható, nanoméretű réz részecskék a vas felületére leválasztva, így alkalmazható, mint heterogén, könnyen kezelhető katalizátor.

A katalizátort elektrokémiai reakcióval állítják elő úgy, ha CuSO_4 vizes oldatát kevertették vasparral. Ezt követően réz nano részecskék válnak le a vas felületére, miközben FeSO_4 keletkezik. E katalizátor nagy aktivitással rendelkezik és felhasználás után elválasztható vagy újrahasznosítható a vas mágneses tulajdonságainak köszönhetően.^[38]

A katalizátor vizsgálata során a kutató csoport tagjai atomabszorpciós mérésekkel megállapították, hogy az 5m/m%-os Cu/Fe katalizátor, ami 6-9 μm vasat tartalmaz 4,7% réz van leválasztva a felületére.

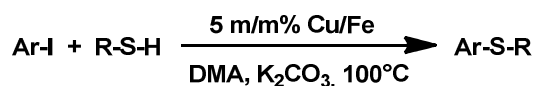
Tovább vizsgálták a szerkezetét, pásztázó elektron mikroszkóp felvételt készítettek róla (30. ábra). Ez alapján a katalizátor felülete nem homogén mivel a réz eloszlása a vas felületén nem egyenletes.^[39]



30. ábra A Cu/Fe szerkezetének pásztázó elektronmikroszkóp felvétele^[39]

A katalizátor további nagy előnye, hogy többször felhasználható és könnyen elválasztható a reakció elegytől. A katalizátor többszöri felhasználása során némi aktivitás csökkenés tapasztalható. A katalizátor könnyen regenerálható a megfelelő oldószerrel való mosással, majd vákuumban szárítással.

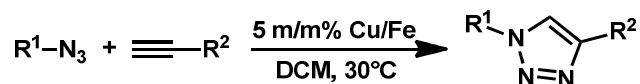
A katalizátort különféle, már ismert rézkatalizált reakciók kivitelezésében tanulmányozták, így megvizsgálták a C-S kötés kialakítását Cu/Fe katalizátor segítségével. Aromás-szulfidok előállítására tiolokat reagáltattak aromás-jodidokkal (31. ábra). A reakciót 5 m/m%-os Cu/Fe katalizátor mellett 100°C-on DMA oldószerben K_2CO_3 jelenlétében végezték. A reakciók magas hozammal játszódtak le, a szubsztituenstől függően.^[39]



31. ábra Cu/Fe katalizált reakció

Ennél a reakciónál megvizsgálták a katalizátor újrahasznosításának lehetőségét is. A reakció lejátszódását követően a katalizátort elmosták és vákuumban szárították, ezt követően még négy reakcióban alkalmazták. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a negyedik-ötödik alkalmazás után a katalizátor aktivitása csökken, a vas oxidációja és a réz leoldódása miatt. Megállapítható, hogy a katalizátor többször is felhasználható jelentősebb aktivitás csökkenés nélkül.

Tovább tanulmányozták, hogy ismert rézkatalizált reakciókban is sikeresen használható-e ez a katalizátor, így triazolok szintézisében is megvizsgálták. Terminális acetilén és különböző azidok reakciójával 1,4-triazolok előállítására van lehetőség (32.ábra).^[39]

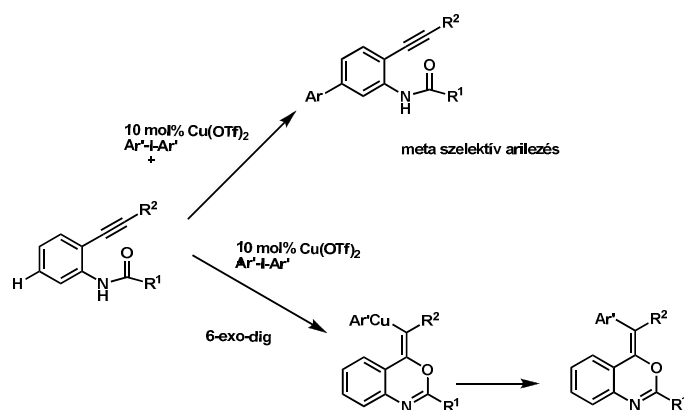


32. ábra Cu/Fe katalizátor triazolok szintézisében

Megállapítható, hogy a Cu/Fe katalizátor sikeresen alkalmazható, már ismert rézkatalizált C-C, C-heteroatom kialakításával járó reakciókban. Könnyű előállítása és kezelhetősége révén ideálisabb használni más rézkatalizátorokkal szemben.

IV. Sajáteredmények

A kutató csoportban már folytak kutatások benzoxazinok szintézisére, ahol többek között vizsgálták alkinilanilidek funkcionalizálásának lehetséges módjait, így meta szelektív arilezést illetve gyűrűzárási reakciókat (33. ábra), amely során indolokat illetve benzoxazinokat állítottak elő. Annak ellenére, hogy az alkinilanilidek hármas kötése révén 5-endo-dig vagy 6-exo-dig ciklizációs reakció is végbemehet, és ezáltal indolok vagy benzoxazinok keletkezhetnek, a kutatás mégis a benzoxazinok szintézise felé irányult, mivel egyre nagyobb teret hódítanak a gyógyszerkémiában jelentős biológiai aktivitásuk révén.^[40]



33. ábra Meta szelektív arilezés és 6-exo-dig gyűrűzárás

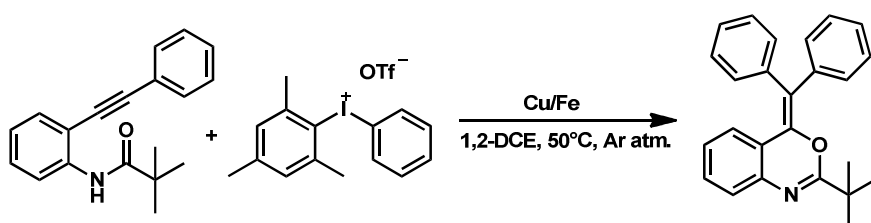
Benzoxazinok szintézisére réz-triflát katalizált oxidatív gyűrűzáródást alkalmaztak, ahol diariljodóniumsóból és különböző anilidekből indultak ki. A reakciót vizsgálták különböző katalizátorokkal, például: Pd(OAc)₂, AuCl, CuSO₄, de ezek a kísérletek nem vezettek eredményhez. A legmegfelelőbb körülmény benzoxazinok szintézisére 1,2-diklóretán oldószerben a reakciót 50°C-on kevertetni, a reakcióidő az adott szubsztituenstől függően 12-36 óra.^[40] Ez a reakció nagyon jól működött réz-triflát katalizátor mellett, és pivalanilidekből kiindulva a gyűrűzárás hatékonyan megvalósíthatóvá vált. Így érdekessé vált számunkra, hogy egy új heterogén rézkatalizátor esetében is működik-e a gyűrűzáródás.

Munkám során tehát ezt a reakciót használtam fel benzoxazinok szintézisére, ebben a reakcióban még új, heterogén Cu/Fe katalizátort alkalmazva. Ez a katalizátor vas felületére leválasztott 5 % rézpor. Használata nagyon ideális, mivel igen könnyen kezelhető. A reakcióelegy kevertetéséhez mágneses keverőbaba nem szükséges a vas mágneses tulajdonságából kifolyólag, így a katalizátor eltávolítása a reakcióedényből könnyen kivitelezhető mágnes segítségével. Tisztítása sem okoz nagyobb problémát, mivel a megfelelő oldószerrel mostam és vákuumban szárítottam.

1. A reakciókörülmények optimalizálása:

A kutató csoportban ezzel a gyűrűzárási reakcióval már folytak kutatások, ahol réz-triflátot használtak katalizátorként, így már rendelkezésre álltak adatok, amin el tudtam indulni, a reakció optimális körülményeinek meghatározásában. Az általam használt vas felületére leválasztott nanoméretű rézkatalizátor esetében is meg kellett vizsgálni az optimális körülményeket, ezáltal vizsgáltam a katalizátor mennyiség, hőmérséklet és oldószer hatását a konverzióra.

A kísérlet során bemértem 0,1 mmol (1 ekv.) fenil-etinilpivalanilidet, 1,2 ekv. mezitil-jodónium-triflátot és különböző mennyiségű katalizátort. A reakció minden esetben 12 órán át ment, argon atmoszféra alatt. A reakcióegyenlet az 34. ábrán látható:



34. ábra Benzoxazin szintézise

Az optimális körülmények meghatározásánál először az oldószer hatását vizsgáltam. A kutatási munkák során, a fent említettek alapján, a másik rézkatalizátornál is keresték a legmegfelelőbb oldószert, és mivel a táblázatban szereplő oldószerek ígéretesnek tündek azoknál a kutatásoknál, így ezeket vizsgáltam meg. Az eredmények 1. táblázatban láthatóak:

Reakció száma	Hőmérséklet	Oldószer	Katalizátor mennyisége	Konverzió
1	50°C	THF	5 m/m %	6 %
2	50°C	DMF	5 m/m %	0 %
3	50°C	toluol	5 m/m %	45 %

1. táblázat

Az eddigi vizsgálatok alapján továbbra is az 1,2-diklóretán bizonyult a legmegfelelőbb oldószernek a benzoxazinok szintézisére. A 1. táblázatban látható, hogy N,N-

dimetilformamidban egyáltalán nem játszódott le a reakció, és tetrahydrofuranban is csak 6%-os, míg toluolban már 45%-os konverziót értünk el 12 óra alatt.

A következő vizsgált optimalizálási körülmény a hőmérséklet hatása a reakció lejátszódására. Ehhez 50°C-on, 80°C-on és szobahőmérsékleten vizsgáltam a gyűrűzáródási reakciót. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaltam össze:

Reakció száma	Hőmérséklet	Oldószer	Katalizátor mennyisége	Konverzió
1	25°C	1,2-DCE	5 m/m %	14 %
2	50°C	1,2-DCE	5 m/m %	89 %
3	80°C	1,2-DCE	5 m/m %	76 %

2. táblázat

Az adatok alapján látható, hogy a reakció szobahőmérsékleten 12 óra alatt is csak 15 %-os konverziót eredményezett. Ellenben a 80°C-on lejátszódott reakció a konverzió alapján ideális lehetne, de a GC-MS vizsgálatok adatai igazolták, hogy a termék ezen a hőmérsékleten már bomlik.

Végül a katalizátor optimális mennyiségét kívántam meghatározni. Az eredményeket a következő táblázat mutatja (3. táblázat):

Reakció száma	Hőmérséklet	Oldószer	Katalizátor mennyisége	Konverzió
1	50°C	1,2-DCE	2,5 mol %	91 %
2	50°C	1,2-DCE	5 mol %	89 %
3	50°C	1,2-DCE	10 mol %	87 %

3. táblázat

A katalizátor mennyiségét változtatva látható, hogy nem értünk el javulást, ha a katalizátor mennyiségét 10 mol %-ra növeltük. Így nem éri meg dupla mennyiségű katalizátort használni. Ha viszont csökkentettük a mennyiséget 5 mol %-ról 2,5 mol %-ra, akkor az eredmények meggyőzőnek tűnhettek, de a további kísérletek nem igazolták ezt. Ennek oka lehet az, hogy kevertetés során csak a vas mágneses tulajdonságait használjuk ki és

így nem értünk el olyan intenzív kevertetést, mint mágneses keverőbaba használata esetén. Tehát olyan reakcióknál, ahol fele mennyiségű katalizátort használtam változó volt a reakció lejátszódásának a mértéke.

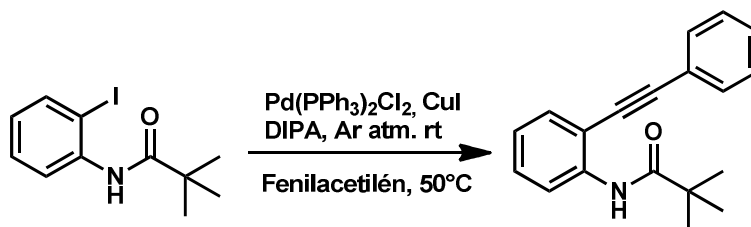
Az eddigi és az általam végzett kutatási eredmények alapján megállapítható, hogy a benzoxazinok szintézisének legmegfelelőbb reakciókörülményei, ha 50°C-on kevertetem 1,2-diklórétán oldószerben és 5 mol % Cu/Fe katalizátort használva.

2. Kiindulási anyagok szintézise:

A kiindulási anyagaim minden esetben 2-ariletinil-anilidek voltak, amiket Sonogashira vagy szekvenciális Sonogashira reakcióval állítottam elő, majd a diariljodónium-triflátokat szintetizáltam.

a.) A kiindulási 2-(ariletinil)-anilidek előállítása:

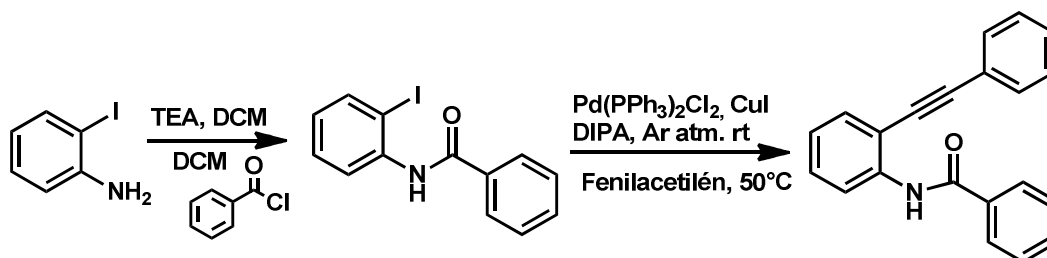
Különböző szubsztituált 2-ariletinil-anilideket állítottam elő kétféle módon. Az egyik egy egyszerű Sonogashira kapcsolás, ahol enyhe körülmények között, egy lépésben játszódott le a reakció. Először a 2-jód-anilinhez fenilacetilént kapcsoltam. Ehhez a lépéshez 1 ekv. kiindulási anyagot, 3 mol%-nyi $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ komplexet és CuI-t oldottam fel DIPA-ban. A rendszer felett argon atmoszférát hoztam létre majd hozzáadtam az 1,5 ekv. fenilacetilént. A reakció szobahőmérsékleten három órán át ment, amit VRK-val ellenőriztem. A reakcióelegy feldolgozása során vízre öntöttem és a vizes fázist éterrel extraháltam, a szerves fázist NaHCO_3 -al, majd vízzel mostam, szárítás után celitre pároltam. Végül a nyersteget oszlopkratográfiával tisztítottam. Ezzel a módszerrel állítottam elő 2-(fenil-etinil)-pivalanilidet 69 %-os termeléssel (35. ábra).



35. ábra 2-(ariletinil)-anilidek előállítása

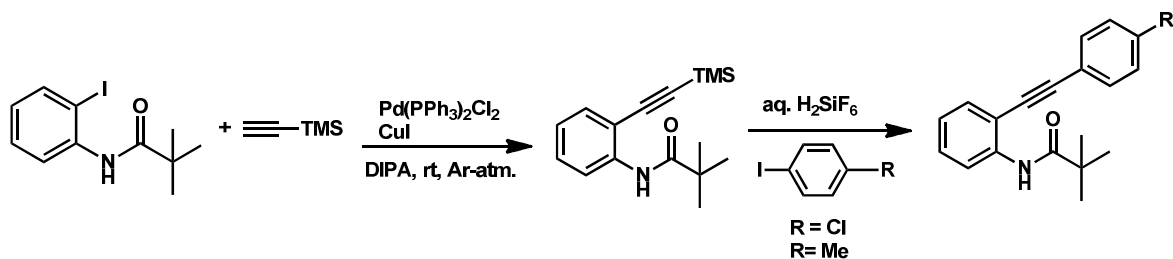
b.) 2-(feniletinil)fenil-benzamid előállítása:

E kiindulási anyagot 2-jódanilból állítottam elő két lépésben. Először feloldottam DCM-ban és hozzáadtam a TEA-t. A reakcióelegyhez benzoil-klorid DCM-os oldatát csepegtettem, miközben a hőmérsékletet 5°C alatt tartottam. A reakció három órán át ment, és előre haladását VRK-val ellenőriztem, a foltok azonosítására ninhidrides előhívót használtam. Ekkor a keletkezett nyersterméket átkristályosítottam etanol:víz = 9:1 arányú elegyből. Ezután a 2-jód(fenil)-benzamidhoz hozzáadtam mind a palládium-komplex katalizátort, mind a CuI-t. Argon atmoszférát hoztam létre és fenilacetilént adtam hozzá. A reakció négy óra alatt játszódott le miközben 50°C-on kevertetem. Feldolgozás során vízre öntöttem, dietil-éterrel extraháltam, szárítottam és celitre pároltam. Végül a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam és 50 %-os termeléssel állítottam elő (36. ábra).



36. ábra 2-(feniletinil)fenil-benzamid előállítása jódanilból

Az előzőekben használt szubsztituátlan fenilacetilén nem drága, így egyszerűbb volt a Sonogashira kapcsolást alkalmazni, ellentétben a szubsztituált acetiléneknél. Így szubsztituált pivalanilidek előállítására szekvenciális Sonogashira (37. ábra) reakciót alkalmaztam. Két különböző minőségű szubsztituenst használtam a kiindulási anyagok előállítására. Egyik esetben egy elektronszívó, míg a másik esetben egy elektronszállító csoporttal szubsztituált aril-jodidot. E két különféle csoport alkalmazásával már a reakció lejátszódási idejében és a kitermelésben is különbségek voltak. Itt is 2-jód-anilból indultam ki és a 3 mol%-nyi PdCl₂(PPh₃)₂ komplexet és a CuI-t szintén feloldottam DIPA-ban. Viszont ez a reakció szobahőmérsékleten fél óra alatt végbement a VRK alapján. Ezután a jódbenzol származék és hexafluorkovavasav hozzáadását követően a reakció másfél-három órán át ment a funkciós csoporttól függően, amit szintén VRK-val ellenőriztem. A reakció feldolgozása során jeges sósavra öntöttem, a vizes fázist dietil-éterrel extraháltam, míg a szerves fázist NaHCO₃-al, majd vízzel mostam. Szűrtem és celitre pároltam azután a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam.



37. ábra Szekvenciális Sonogashira

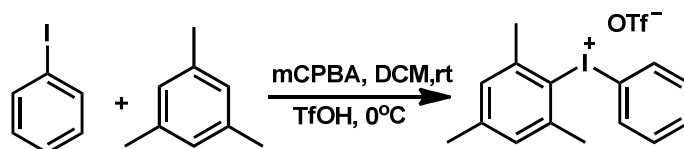
Ezzel a módszerrel először 2-(p-klór-fenil-etinil)-pivalanilidet állítottam elő, melynek szintéziséhez 1-jód-4-klórbenzolt használtam. Az első kapcsolási lépés megegyezik az eddig leírtakkal. Ezt követően adtam hozzá az 1-jód-4-klórbenzolt és a hexafluorkovavas vizes oldatát. A reakció szobahőmérsékleten másfél óra alatt lezajszódott, amit VRK-val ellenőriztem. A feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, 59%-os termeléssel sikerült előállítanom.

Ezután egy olyan szubsztituált aril-jodidból indultam ki, ahol elektronküldő csoport van az aromás gyűrűn, ami ezáltal növeli az elektron sűrűséget. Ehhez 4-jódtoluolt használtam.

Így állítottam elő 2-(p-tolil-etinil)-pivalanilidet, ahol a 4-jódtoluol és a hexafluorkovavas hozzáadását követően a reakcióelegyet három órán keresztül kevertettem. Az átalakulást VRK-val követtem, majd reakció teljes lezajszódását követően a para helyzetben elektronküldő metil csoporttal szubsztituált származékot 43 %-os kitermelést izoláltam.

c.) Diariljodónium-sók előállítása:

A pivalanilidek előállítását követően, munkámat a diariljodónium-triflátok szintézisével folytattam. A jodónium-sók esetében is változatos szerkezettel rendelkező reaktánsok előállítására törekedtem (38. ábra). Gömblombikba bemértem m-CPBA-t, amit diklórmetánban oldottam, ehhez adtam a jódbenzolt és mezitilént. A reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem, miközben hozzácsepegtettem lassan intenzív kevertetés mellett a TfOH-t. A reakciót további két órán át kevertettem mialatt szobahőmérsékletre melegedett. A reakcióelegy feldolgozását követően a mezitil(fenil)jodónium-triflátot 95 %-os hozammal sikerült izolálni.



38. ábra Meztilyl(fenil)jodónium-triflát előállítása

Elektronküldő csoportot tartalmazó jodóniumsó előállítására 4-jódtoluolt, illetve 3-jódtoluolt használtam. A reakciókat mindkét esetben két órán át hagytam szobahőmérsékletre melegedni. Abban az esetben, ha az aromás gyűrűn az elektron sűrűséget növelő csoport van, akkor a hozam 90 % feletti. Viszont ha 1-klór-4-jódbenzolt használtam kiindulási vegyületnek alacsonyabb, 74 %-os hozammal tudtam előállítani a 4-(klórfenil)-(meztilyl)-jodónium-triflátot az elektronszívó csoport miatt.

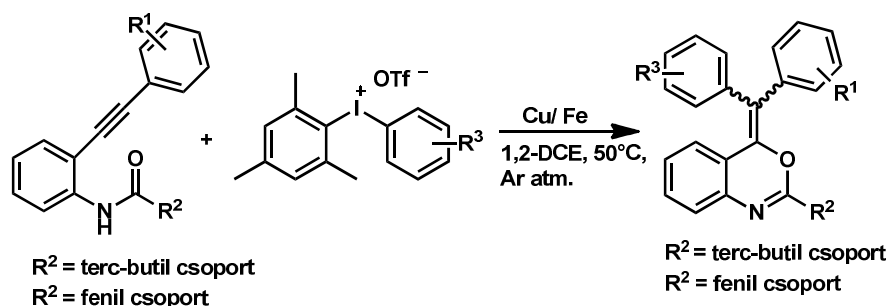
A különböző szubsztituensek hatását a termelésre a következő táblázatban foglalom össze (4. táblázat):

Kiindulási anyag	Diaril-jodóniumsó	Izolált termelés
		96 %
		93 %
		74 %

4. táblázat

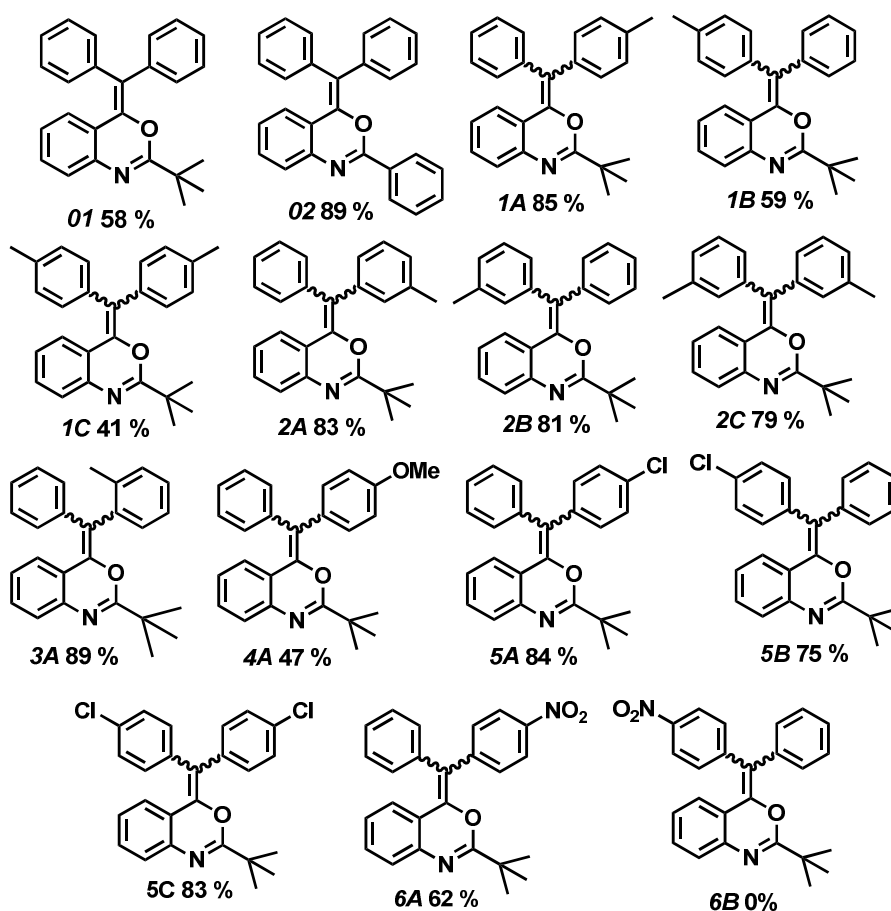
3. A benzoxazinok szintézise:

A benzoxazinok előállításához (39. ábra) 1 ekv. pivalanilidhez és 1,2 ekv. jodónium-trifláthoz bemértem 5 mol %-os Cu/Fe katalizátort. Miután argon atmoszférát hoztam létre, a bemért anyagokat feloldottam 1,2-DCE-ban, és a reakcióelegyet minden esetben 50°C-on kevertetem, ahol a reakcióidő a szubsztituenstől függött.



39. ábra Cu/Fe katalizált benzoxazin szintézis

A következő ábrán táblázatosan összefoglalva láthatóak az eredmények (40. ábra).



40. ábra

Az alábbi táblázat ismerteti az általam előállított benzoxazinokat és az izolált termelésüket. A különböző benzoxazinok szintézisének, a pivalaniliden található fenil csoport, valamint a diaril-jodónium-triflátban levő fenil csoport tartalmazott különböző szubsztituenst.

Az első általam előállított benzoxazin a 4-(difenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin (01) volt, amit szubsztituátlan kiindulási anyagokból szintetizáltam. Az

1,2-DCE-ban feloldottam a 2-feniletinil-pivalanilidet és mezitil(fenil)jodónium-triflátot, katalizátor mellett 50°C-on 12 óra alatt 58 %-os termelést eredményezett.

Összehasonlításként a terc-butil csoportot lecseréltem fenil csoportra, így 2-(feniletinil)fenil-benzamidból kiindulva 89 %-os hozammal állítottam elő a 4-(difenilmetilén)-2-fenil-4H-benzo[d][1,3]oxazint (02), ami jóval magasabb érték, mint a terc-butil csoport esetében.

Továbbiakban vizsgáltam a szubsztituens minőségének hatását a reakció kimenetelére. A 4-(p-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazint kétféleképpen is előállítottam, attól függően, melyik kiindulási anyag hordozta a szubsztituált fenil csoportot. Mikor mezitil(parametilfenil)jodónium-triflátból (1B) indultam ki 59 %-os hozamot kaptam. Ellenben a 2-p-tolil-etinil-pivalanilidet (1A) felhasználva már 85 %-os kitermeléssel lehetett előállítani a kívánt benzoxazin származékot. Abban az esetben amikor mindkét kiindulási anyag (1C) para-tolil csoportot tartalmazott, 41 %-ban állítottam elő a 4-bisz((p-metilfenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazint.

Megvizsgáltam a meta-tolil szubsztituált benzoxazinokat is. Mikor mezitil(metametilfenil)jodónium-triflátból (2B) indultam ki 81 %-os kitermeléssel állítottam elő a 4-(m-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazint. Ugyanezt a benzoxazint 83 %-os termeléssel kaptam meg 2-m-tolil-etinil-pivalanilidből (2A) kiindulva. Ha mindkét kiindulási anyag (2C) meta-tolil csoportot tartalmazott, akkor a reakció 79 %-os hozamot eredményezett a 4-bisz((m-metil-fenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazinból előállításánál. Az eredmények alapján látható, hogy a reakciók hatékonyságát nem befolyásolja az, hogy melyik reaktánsból építjük be a meta-tolil csoportot a molekulába.

Viszont orto- metil származékok előállítása esetén a reakció csak akkor ment végbe, mikor 2-o-tolil-etinil-pivalanilidből (3A) indultam ki, de ekkor 89 %-os hozamot kaptam. Ez a reakció azonban nem működött abban az esetben, ha a jodóniumsó vagy mindkét kiindulási anyag orto-metil szubsztituálva volt.

Para-metoxi csoport szubsztituált benzoxazint előállítva 47 %-ban sikerült előállítani a kívánt terméket.

Elektronszívó csoportok esetén rosszabb kitermelésre és hosszabb reakcióidőre lehetett számítani, mivel ezek a csoportok csökkentik az elektron sűrűséget az aromás gyűrűn. Ennek bemutatására klorid, illetve nitro csoporttal szubsztituált benzoxazin származékokat állítottam elő.

Nitro csoport esetében nem ment végbe a reakció, mikor mind a pivalanilid és mind a jodóniumsó is szubsztituálva volt. A 2-p-nitrofeniletinil-pivalanilidből (5A) kiindulva 62 %-

os, míg mezitil(p-nitro-fenil)jodónium-triflátból (5B) nem kaptam meg a 4-(p-nitro-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazint (5C).

A 4-(p-klór-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazint (p-klórfenil)-mezitil-jodónium-triflátból (6B) kiindulva egyszer 75 %-os hozammal, míg 2-p-klórfeniletinil-pivalanilidből (6A) 84 %-ban sikerült előállítanom. A 4-bisz((p-metil-fenil)metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin (6C) előállítás 83 %-os termeléssel sikerült.

A tapasztalatok azt mutatják, hogy az elektronszívó csoporttal szubsztituált benzoxazinok reakció ideje általában 12 óra, ami jóval rövidebb, mint az elektronszívó csoportok esetében. Ezeknél a csoportoknál a maximális konverzió eléréséhez legtöbb esetben 24 órára, de akadt olyan eset is, hogy 36 órára volt szükség. A kitermelésben is megfigyelhető a különböző szubsztituensek hatása, az elektronszívó csoportokat alkalmazva az izolált termelés nagyobb, mint az elektronszívó csoportok esetében, ahol a reakció sok esetben nem eredményez terméket sem.

Összességében megállapítható, hogy a Cu/Fe katalizátor alkalmas benzoxazinok szintézisére, igaz a reakció nem ment 100 %-os konverzióval, de a kívánt terméket kaptam megfelelő termeléssel. A reakcióban ezen katalizátor mellett jóval kevesebb melléktermék keletkezik, tisztítása is könnyebbnek bizonyult.

V. Kísérleti rész

1. Felhasznált eszközök:

A benzoxazinok szintézisét minden esetben argon atmoszféra alatt végeztem. A szilárd komponensek bemérése után háromszoros vákuum-argon beeresztéssel inertizáltam a rendszert.

A reakció követésére DC Alufolien Kieselgel F254 (Merck) vékonyréteg kromatográfiás lapokat használtam. Az előhívást 254 nm-es UV lámpával végeztem. Eluensként hexán-etil-acetát elegyét használtam.

A ^1H és ^{13}C NMR spektrumokat Bruker Avance 250MHz-es spektrométeren, deuterált oldószerben vettük fel. A kémiai eltolódások ppm-ben, a csatolási állandók Hz-ben vannak megadva. A szinguletteket s-el, a dubletteket d-vel, a tripleteket t-vel, a multipletteket m-el jelöltem.

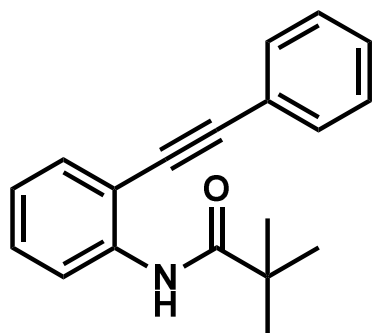
2. Anilidek előállítása:

a.) Sonogashira kapcsolás:

Egy 100 cm³-es gömblombikba mágneses keverőbabát tettem és bemértem a kiindulási anyagokat, a 2-jód-anilint (5 mmol, 1,52 g), a PdCl₂(PPh₃)₂-t (0,25 mmol, 766 mg, 3 mol%) és a CuI-t (0,25 mmol, 48 mg). A lombikra szeptumot tettem és a rendszert inertizáltam. Fecskendővel hozzáadtam 20 ml diizopropilamint, majd intenzív kevertetés mellett lassan hozzácsepegtettem a fenil-acetilént (7,5 mmol, 820 μl). A reakció 2-4 óra alatt ment végbe kevertetés mellett szobahőmérsékleten, előrehaladását szilika alapú vékonyréteg-kromatográfiával követtem, ahol eluensként hexán-etilacetát elegyét használtam.

A reakció lejátszódása után 20 ml vízre öntöttem, majd a vizes fázist 3x15 ml dietil-éterrel extraháltam. A szerves fázisokat egyesítettem és 2x10 ml 5 m/m %-os NaHCO₃-tal, majd 2x10 ml vízzel mostam. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam 15 percig, és redős szűrőpapíron szűrtem. A reakcióelegyet celitre pároltam rotációs vákuumbepárló segítségével, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam szilika gélen, és eluensként hexán-etilacetát elegyét használtam.

2-(Fenil-etinil)-pivalanilid



A terméket a fent említett recept alapján készítettem.

A keletkezett sárgás szilárd anyagot oszlopkromatográfiával tisztítottam szilika gélen, és eluensként hexán-etilacetát = 50:1→40:1 elegyét és gradiens elúció módszerét használtam.

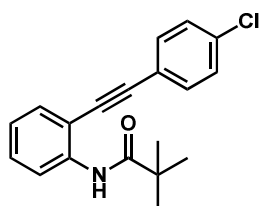
Csontszínű szilárd anyag. A kitermelés: 1,05 g, 69 %. Op: 63-65°C.

b.) Szekvenciális Sonogashira kapcsolás:

Egy 100 cm³-es gömblombikba mágneses keverőbabát tettem és bemértem a kiindulási anyagot a 2-jód-anilint (2,5 mmol, 760 mg), a PdCl₂(PPh₃)₂-t (0,075 mmol, 53mg, 3 mol%) és a CuI-t (0,075 mmol, 14 mg). A lombikra szeptumot helyeztem és a rendszert inertizáltam (evakulálás vákuum-argon). Fecskendővel hozzáadtam a 10 ml diizopropilamint, intenzív kevertetés mellett lassan hozzácepegettem az etinil-trimetilszilánt (2,7 mmol, 390 μl). A reakció fél óra alatt ment végbe kevertetés mellett szobahőmérsékleten. A reakció előrehaladását VRK-val követtem, ahol eluensként hexán-etilacetát elegyét használtam.

Ezt követően az inert atmoszférát megbontva bemértem 1-jód-4-klórbenzolt (2,75 mmol, 655 mg). A szeptumot visszatettem és újra inertizáltam a rendszert. Kevertetés mellett fecskendővel hozzáadtam a hexafluorkovavasavat (34 m/m%, 3,75 mmol, 1,20 ml). A reakció menetét itt is VRK-val vizsgáltam és a reakció másfél óra alatt ment végbe. A reakció lejátszódása után 20 ml jeges sósavra öntöttem, majd a vizes fázist 3x10 ml dietil-éterrel extraháltam. A szerves fázisokat egyesítettem és 2x10 ml NaHCO₃-tal, majd 2x10 ml vízzel mostam, majd Na₂SO₄-on szárítottam 15 percig, és redős szűrőpapíron szűrtem. A reakcióelegyet celitre pároltam, és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam szilika gélen, és eluensként hexán-etilacetát elegyét használtam.

2-(p-klórphenil-etinil)-pivalanilid

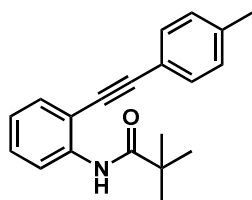


Az általános receptet követve, az inert atmoszférát megbontva bemértem 1-jód-4-klórbenzolt (2,75 mmol, 655 mg). A szeptum vissza helyezése után argont buborékolattam át a rendszeren. Kevertetés mellett fecskendővel hozzáadtam a hexafluorkovavasavat (34 m/m%, 3,75 mmol, 1,20 ml). A reakció menetét itt is vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáltam és a reakció másfél óra alatt ment végbe.

A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, szilika gélen, és eluensként hexán-etilacetát=50:1 elegyét használtam.

Csontszínű kristályos anyag. A kitermelés: 450 mg, 59 %. Op: 86-87°C.

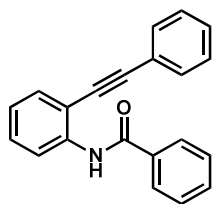
2-(p-tolil-etinil)-pivalanilid:



Az általános receptet követve, az inert atmoszférát megbontva bemértem 4-jódtoluolt (2,75 mmol, 600 mg). A szeptumot visszatettem és újra argon atmoszférát hoztam létre a rendszerben. Kevertetés mellett fecskendővel adtam hozzá a hexafluorkovavasavat (34 m/m%, 3,75 mmol, 1,20 ml). A reakció menetét itt is VRK-val vizsgáltam, ahol az eluens hexán:etilacetát = 7:1 elegye. A reakció három óra alatt ment végbe. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, szilika gélen, hexán:etil-acetát = 50:1→30:1 elegyét, a gradiens elúció módszerét alkalmazva.

Csontszínű kristályos anyag. A kitermelés: 323 mg, 43 %. Op: 90-92°C.

2-(feniletinil)fenil-benzamid előállítása:



Egy 100 cm³-es gömblombikba keverőbabát tettem, és bemértem 2-jód-anilint (5 mmol, 1,09 g), amit 35 cm³ DCM-ban oldottam fel. Kevertetés közben hozzáadtam a trietilamint (5,5 mmol, 0,56 g). A lombikra csepegtető feltétet tettem, amiben benzoil-klorid (5,5 mmol, 0,77 g) volt oldva 15 cm³ DCM-ban. Lassan csepegtettem jeges-vizes hűtés mellett figyelve, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 5°C fölé. A reakció menetét VRK-val ellenőriztem hexán-etilacetát = 10:1 elegyét használva eluensként. A szilika lapot hőlégfúvóval szárítottam meg és ninhidrides előhívót alkalmaztam a foltok előhívására. Ezután átkristályosítottam etanol-víz = 9:1 arányú elegyből, amihez 5 cm³ oldószert használtam fel. Ezt követte a második lépés. Az előállított 2-(jódfenil)-benzamidból (1,5 mmol, 484 mg) mértem be, illetve PdCl₂(PPh₃)₂-t (0,075 mmol, 53mg 3 mol%) és CuI-t (0,075 mmol, 14 mg). A rendszerben argon atmoszférát hoztam létre és 12 cm³ DIPA-t adtam hozzá. Kevertetés mellett (2,25 mmol, 246 µl) fenilacetilént csepegtettem hozzá. A reakció 4 órán át ment 50°C-on, amit VRK-val ellenőriztem. Ezután 15 ml vízre öntöttem, és a vizes fázist 15 ml dietil-éterrel extraháltam. A szerves fázis Na₂SO₄-n szárítottam és celitre pároltam. Végül oszlopkromatográfiával tisztítottam a nyersterméket, szilika gélen hexán-etilacetát=30:1→25:1 elegyét és gradiens elúció módszerét alkalmazva.

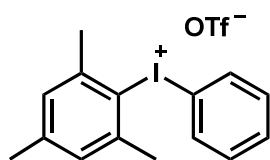
Fehér kristályos anyag. A kitermelés: 241 mg, 50 %. Op: 114-116°C.

3. Jodóniumsók előállítása:

Egy 100 cm³-es gömblombikba mágneses keverőbabát tettem, bemértem a meta-klórperbenzoesavat (5 mmol, 1,32 g) és feloldottam 20 ml diklórmétánban. A lombikra szeptumot tettem, kevertetés mellett fecskendővel hozzáadtam a kiindulási anyagot (4,5 mmol) és a mezitilént (5 mmol, 700 µl). A reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem, és lassan óvatosan csepegtettem hozzá a trifluormétán-szulfonsavat (5,5 mmol, 490 µl). A trifluormetánszulfonsav erősen maró hatású erős sav, ezért nagy elővigyázatossággal használjuk. Semlegesítésére NaHCO₃ oldatot készítettem egy főzőpohárba, amiben használat után a tút elmosogattam. A reakciót két órán át kevertettem, miközben szobahőmérsékletre

melegedett. A reakcióelegyről az illékony komponenseket lerotáltam, ekkor barnás szilárd anyagot kaptam, majd ehhez hozzáadtam 20 ml dietilétert és két órára hűtőbe tettem. Üvegszűrőn szűrtem és 3x15 ml dietiléterrel mostam. Végül a fehéres kristályos anyagot vákuumban szárítottam.

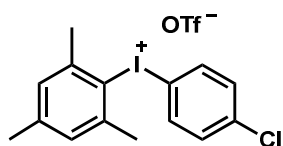
Mezitol(fenil)jodónium-triflát



Az előbbieken leírtak alapján bemértem a mCPBA-t (5 mmol, 1,320 g) és feloldottam 20 ml DCM-ben. Hozzáadtam a jódbenzolt (4,5 mmol, 504 μ l) és mezitolént (5 mmol, 696 μ l) és a reakcióelegyet 0°C- ra hűtöttem, intenzív kevertetés mellett hozzáadtam a TfOH-t (5,5 mmol, 490 μ l).

Fehér kristályos anyag. A kitermelés: 2,013 g, 95 %. Op: 146-148°C.

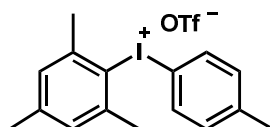
(4-klórfenil)-(mezitol)jodónium-triflát



A receptet követve bemértem mCPBA-t (5 mmol, 1,320 g) és feloldottam 20 ml DCM-ben. 1-klór-4-jód-benzolt (4,5 mmol, 1,07 g) és mezitolént (5 mmol, 696 μ l) adtam hozzá szeptumon keresztül, a reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem, majd intenzív kevertetés mellett csepegtettem hozzá a TfOH-t (5,5 mmol, 490 μ l).

Fehér kristályos anyag. A kitermelés: 1,68 g, 74 %. Op: 177-178°C.

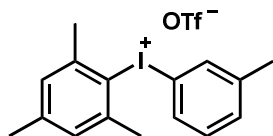
Mezitol(p-tolil)jodónium-triflát



Az előbbieken említett recept alapján bemértem mCPBA-t (5 mmol, 1,320 g) és feloldottam 20 ml DCM-ben. Szeptumon keresztül adtam hozzá 4-jód-toluolt (4,5 mmol, 981 g) és mezitilént (5 mmol, 696 μ l), a reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem és intenzív kevertetés mellett hozzáadtam a TfOH-t (5,5 mmol, 490 μ l).

Fehér kristályos anyag. A kitermelés: 2,10 g, 96 %. Op: 183-185°C.

Mezitol(m-tolil)jodónium-triflát



Az előbbieken említett recept alapján bemértem mCPBA-t (5 mmol, 1,320 g) és feloldottam 20 ml DCM-ben. Adtam hozzá 3-jód-toluolt (4,5 mmol, 578 μ l) és mezitilént (5 mmol, 696 μ l) szeptumon keresztül, a reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem és intenzív kevertetés mellett hozzáadtam a TfOH-t (5,5 mmol, 490 μ l).

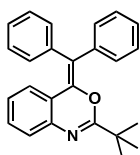
Fehér kristályos anyag. A kitermelés: 2,04 g, 93 %. Op: 170-171°C.

4. Benzoxazinok szintézise:

Egy 4 ml-es csavaros üvegcsébe bemértem 2-feniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 97 mg), mezitol(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 213 mg) és Cu/Fe katalizátort (5 mol%, 22 mg). A rendszerben argon atmoszférát hoztam létre, és fecskendő segítségével hozzáadtam az 1,2-diklóretánt. A reakcióelegyet 50°C 12-36 órán át kevertettem.

A reakció lejátszódása után 100ml-es választótölcsérbe mostam a reakcióelegyet 20 ml DCM-nal, és 2x20 ml 5 m/m%-os NaHCO₃-tal, majd 20 ml diklórmétánnal extraháltam a vizes fázist. A szerves fázisok egyesítése után MgSO₄-on szárítottam 15 percig és redős szűrőpapíron szűrtem. A reakcióelegyet celitre pároltam rotációs vákuumbepárló segítségével. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam szilika gélen, és eluensként hexán-etilacetát elegyét használtam.

4-(Difenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

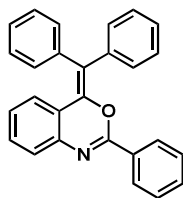


Bemértem a 2-feniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 97 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 213 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, alumínán, hexán:diklórmetán = 100:1 elegyével.

Sötét sárga kristályos anyag. A kitermelés: 56 mg, 58 %. Op: 167-169°C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (s, 2H), 7.20 (d, 3H, *J* = 2.1 Hz), 7.18 (d, 3H, *J* = 3.9 Hz), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, *J* = 1 Hz), 7.07 (m, 1H), 6.68 (sept, 1H), 6.54 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 1.02 (s, 9H); **¹³C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ 167.0, 141.5, 141.2, 140.5, 139.9, 130.7, 129.9, 129.7, 128.9, 127.6, 127.3, 126.8, 126.6, 125.8, 125.5, 121.4, 120.6, 37.1, 27.3

4-(difenilmetilén)-2-fenil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

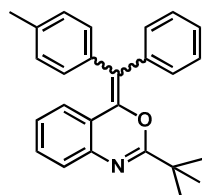


Bemértem a 2-(feniletinil)fenil-benzamidot (0,35 mmol, 108 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 23 mg) katalizátort. A reakció 17 óra alatt játszódott le 92%-os konverzióval GC-MS alapján, 50°C-on kevertetve. A nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, szilika gélen és eluensként hexán-etilacetát=50:1 elegyét használtam.

Élénksárga kristályos anyag. Termelés: 91 mg, 89 %. Op: 167-169°C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.35 – 7.19 (m, 14H), 7.11 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.72 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.58 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz); **¹³C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ 156.2, 141.6, 141.5, 140.6, 140.1, 131.7, 131.2, 130.9, 130.1, 129.2, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.2, 127.1, 126.4, 126.0, 122.0, 121.5;

4-(*p*-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

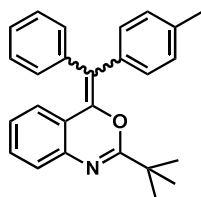


A 2-feniletinil-pivalanilid (0,35 mmol, 97 mg), a mezitil(parametilfenil)jodónium-triflát (0,42 mmol, 204 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátor bemérése után, a reakció 18 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, alumínán, hexán:diklórmetán = 100:1 elegyével.

Halványsága szilárd anyag. Termelés: 57 mg, 59 %. Op: 107-109°C. Izomer arány: E/Z = 3/2

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (m, 5H), 7.15 (m, 3H), 7.12 – 7.05 (m, 5H), 7.02 (d, 4H, J= 8.7 Hz), 6.77 – 6.64 (m, 2H), 6.61 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.51 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 2.27 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.02 (s, 6H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 167.24, 167.22, 141.4, 140.9, 140.3, 137.6, 137.2, 137.1, 136.4, 130.9, 130.7, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.0, 128.4, 127.7, 127.4, 127.0, 126.7, 126.0, 125.6, 121.84, 121.80, 120.75, 120.72, 37.30, 37.27, 27.6, 27.5, 21.41;

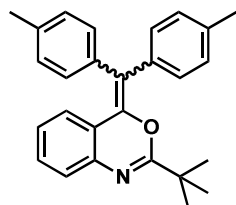
4-(p-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemérem a 2-p-tolil-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, alumínán, hexán:diklórmetán = 100:1 elegyével.

Sága szilárd anyag. Termelés: 87 mg, 85 %. Op: 108-110°C. Izomer arány: E/Z = 2/3

4-bisz((p-metilfenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



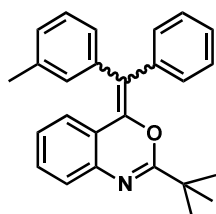
Bemérem a 2-p-tolil-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a mezitil(parametilfenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 204 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása

oszlopkromatográfiával történt, alumínán, hexán:diklórometán =100:1→50:1 elegyével, a gradiens elúció módszerével történt.

Halványsága kristályos anyag. Termelés: 42 mg, 41 %. Op: 138-140°C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.21 – 7.15 (m, 4H), 7.10 (m, 6H), 6.80 (ddd, 1H, J= 8.5 Hz and 5.3 Hz and 3.4 Hz), 6.65 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.13 (s, 9H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 167.3, 141.3, 141.1, 137.8, 137.3, 137.2, 136.4, 130.8, 129.9, 129.8, 129.6, 128.4, 127.0, 125.9, 125.5, 122.0, 120.7, 37.28, 27.5, 21.45, 21.43;

4-(m-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

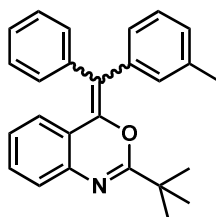


Bemértem a 2-feniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 97 mg), a mezitil(metametilfenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 204 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, alumínán, hexán:diklórometán = 100:1 elegyével.

Sárga kristályos anyag. Termelés: 79 mg, 81 %. Op: 128-130°C. Izomer arány: E/Z = 1/ 1,8.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.24 – 7.22 (m, 5H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.10 – 7.09 (m, 6H), 7.04 – 6.92 (m, 4H), 6.77 – 6.66 (m, 2H), 6.54 (t, 2H, J= 9.1 Hz), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.03 (s, 6H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 167.3, 167.2, 141.5, 141.3, 140.7, 139.9, 138.7, 137.0, 131.4, 130.9, 130.8, 130.0, 129.8, 129.1, 128.9, 128.3, 127.82, 127.75, 127.7, 127.6, 127.5, 127.1, 127.0, 126.7, 126.0, 125.59, 125.56, 121.7, 120.9, 37.3, 27.5, 21.6, 21.5;

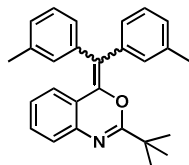
4-(m-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-m-tolil-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, alumínán, hexán:diklórmetán = 100:1 elegyével.

Sárga kristályos anyag. Termelés: 85 mg, 83 %. Op: 127-129°C. Izomer arány: E/Z = 1/0,5.

4-bisz((m-metil-fenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

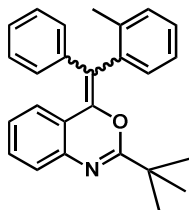


Bemértem a 2-m-tolil-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a mezitil(metametilfenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 204 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, alumínán, hexán:diklórmetán = 100:1 elegyével.

Sárga kristályos anyag. Termelés: 81 mg, 79 %. Op: 103-105°C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.24 – 7.17 (m, 5H), 7.13 – 7.09 (m, 3H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 6.81 (dt, 1H, J= 8.6 Hz and 4.4 Hz), 6.64 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.14 (s, 9H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 167.2, 141.4, 141.3, 140.5, 140.0, 138.7, 137.0, 131.4, 130.7, 129.8, 128.9, 128.3, 127.8, 127.6, 127.5, 127.03, 127.00, 126.0, 125.6, 121.8, 120.9, 37.3, 27.5, 21.6, 21.5;

4-((o-metil-fenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

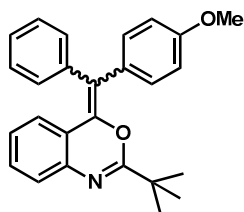


Bemértem a 2-o-tolil-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 12 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, szilika gélen, hexán:etilacetát = 50:1 elegyével.

Élénk sárga olajszerű anyag. Termelés: 91 mg, 89 %. Izomer arány: E/Z = 1/1,2

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.24 (t, 3H, $J = 6.2$ Hz), 7.21 – 7.03 (m, 18H), 6.77 – 6.74 (m, 1H), 6.66 (ddd, 1H, $J = 8.6$ Hz and 6.3 Hz and 2.4 Hz), 6.33 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 2.24 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.90 (s, 7H); $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 167.4, 167.1, 141.8, 141.48, 141.4, 141.0, 139.9, 139.7, 139.0, 137.8, 136.6, 131.2, 131.0, 130.1, 130.0, 129.8, 129.7, 128.9, 128.0, 127.7, 127.3, 127.1, 126.8, 126.6, 126.4, 126.1, 126.0, 125.8, 125.7, 122.0, 121.1, 119.9, 119.4, 37.4, 37.2, 27.5, 27.2, 20.05, 19.89

4-((p-metoxi-fenil)-metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

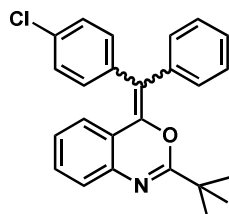


Bemértem a 2-p-metoxi-etinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 107 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 24 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, szilika gélen, hexán:etilacetát = 50:1 elegyével.

Élénk sárga olajszerű anyag. Termelés: 50 mg, 47 %. Izomer arány: E/Z = 1/2

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.24 – 7.19 (m, 5H), 7.19 – 7.12 (m, 5H), 7.11 – 7.05 (m, 4H), 6.77 (d, 3H, $J = 8.8$ Hz), 6.72 – 6.59 (m, 1.5H), 6.50 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.74 (s, 1.5H), 3.73 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.02 (s, 4.5H); $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 158.4, 141.3, 141.1, 140.9, 132.6, 132.0, 131.3, 131.0, 130.0, 129.8, 129.7, 129.0, 127.7, 127.5, 127.0, 126.03, 125.95, 125.61, 125.55, 122.0, 121.9, 120.5, 114.5, 113.1, 55.4, 37.33, 37.27, 27.6, 27.5

4-(p-klór-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

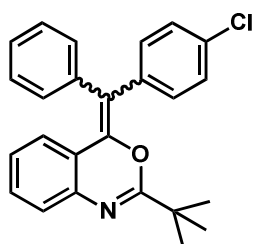


Bemértem a 2-feniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 102 mg), a (p-klór-fenil)-meztitil-jodónium-triflátot (0,42 mmol, 213 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 16 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, alumínán, hexán:diklórmetán = 100:1 elegyével.

Halványsága kristályos anyag. Termelés: 73 mg, 75 %. Op: 121-123°C. Izomer arány: E/Z =9/5

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.25 – 7.16 (m, 11H), 7.15 – 7.05 (m, 7H), 6.76 (dt, 1H, J= 8.5 Hz and 4.2 Hz), 6.69 (dd, 1H, J= 8.3 Hz 4.7 Hz), 6.61 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.52 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 1.05 (s, 5H), 1.01 (s, 9H); **¹³C NMR** (62.5 MHz, CDCl₃): δ 167.1, 166.8, 142.2, 142.1, 141.4, 141.3, 140.3, 139.7, 139.2, 138.6, 133.4, 132.32, 131.4, 130.9, 130.2, 130.1, 130.0, 129.3, 129.2, 128.0, 127.9, 127.7, 127.0, 126.9, 126.2, 126.1, 125.82, 125.76, 121.3, 121.2, 119.5, 119.3, 37.3, 27.6, 27.5;

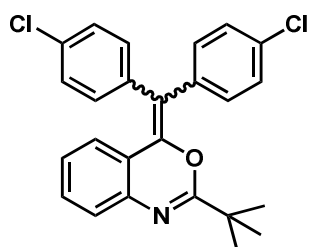
4-(p-metil-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



A 2-p-klórfeniletinil-pivalanilid (0,35 mmol, 109 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflát (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátor bemérése után, a reakció 16 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, alumínán, hexán:diklórmétán = 100:1 elegyével.

Halványsága kristályos anyag. Termelés: 92 mg, 84 %. Op: 122-124°C. Izomer arány E/Z = 1/2,3

4-bisz((p-metil-fenil)metilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

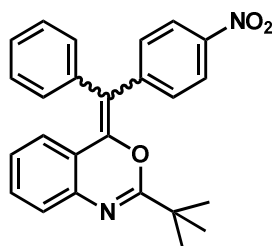


Bemértem a 2-p-klórfeniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 109 mg), a (p-klórfenil)-mezitil-jodónium-triflátot (0,42 mmol, 213 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 24 óra alatt játszódott le 50°C-on kevertetve. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, alumínán, hexán:diklórmétán = 100:1 elegyével.

Halványsága kristályos anyag. Termelés: 87 mg, 80%. Op: 120-122°C.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.35 – 7.26 (m, 4H), 7.22 (d, 4H, $J= 6.4$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J= 8.5$ Hz), 6.87 (t, 1H, $J= 7.0$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J= 7.9$ Hz), 1.13 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 166.8, 142.6, 141.4, 138.9, 138.2, 133.7, 132.7, 132.4, 131.4, 130.4, 129.5, 128.1, 126.9, 126.3, 126.0, 121.0, 118.1, 37.3, 27.6;

4-(p-nitro-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin

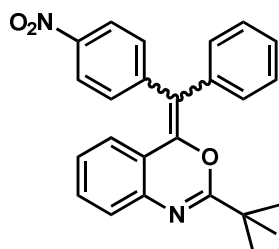


Bemértem a 2-p-nitrofeniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 113 mg), a mezitil(fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 198 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 20 óra alatt játszódott le, 50°C-on kevertetve. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt, alumínán, hexán:diklórmetán = 100:1 elegyével.

Élénksárga kristályos anyag. Termelés: 70 mg, 62 %. Op: 130-132°C. Izomer arány: E/Z = 2/7

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (d, 2H, $J= 8.4$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J= 8.6$ Hz), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.23 – 7.11 (m, 4H), 6.77 (t, 1H, $J= 6.2$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz), 1.09 (s, 7H), 1.05 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 166.2, 147.2, 146.2, 144.12, 141.4, 139.7, 131.9, 131.1, 130.9, 130.8, 130.2, 129.6, 129.0, 128.22, 128.20, 127.5, 127.3, 126.9, 126.4, 126.2, 126.1, 124.2, 123.2, 120.6, 118.2, 37.4, 27.6, 27.5;

4-(p-nitro-fenilmetilén)-2-izopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin



Bemértem a 2-feniletinil-pivalanilidet (0,35 mmol, 97 mg), a mezitil(p-nitro-fenil)jodónium-triflátot (0,42 mmol, 217 mg) és a Cu/Fe (5 mol%, 22 mg) katalizátort. A reakció 46 óra alatt sem játszódott le, 50°C-on kevertetve. Termék nem keletkezett.

VI. Összefoglalás

Tudományos diákköri munkám összefoglalásaként elmondható, hogy benzoxazin származékokat állítottam elő új heterogén katalizátor segítségével

A kutatócsoportunkban alkalmazott reakcióban a homogén katalizátort helyett a heterogén Cu/Fe katalizátort alkalmazva sikeresen tudtam benzoxazinokat szintetizálni. Először a katalizátornak legmegfelelőbb reakciókörülményt kerestem meg, majd a kiindulási anyagokat állítottam elő.

Különböző benzoxazin származékokat állítottam elő, úgyhogy különféle kiindulási anyagokkal vittem be +I illetve -I effektusú csoportokat, ennek következtében vizsgáltam ezek hatását a termelésre. Ez alapján megállapítható, hogy elektronküldő csoportok esetében a reakció magasabb termeléssel ment végbe, mint elektronszívó csoportoknál, hiszen ott sok esetben a reakció nem eredményez terméket, ezen kívül még a reakció idő is kétszer olyan hosszú.

VII. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Novák Zoltánnak türelméért és a sok útmutatásért a dolgozatom elkészítéséhez. Továbbá köszönetet szeretnék mondani Kovács Szabolcsnak a szakmai fejlődésemért. Külön szeretném kiemelni Sinai Ádámot, a laboratóriumi munkában és a dolgozat megírásában nyújtott segítségéért.

VIII. Hivatkozások

- ¹ Bielawski, M.; Olofsson, B.; *Chem. Commun.* **2007**, 2521–2523.
- ² Willgerodt, C. *J. Prakt. Chem* **1886**, 33, 154–160.
- ³ Roberts, J. D.; Caserio, M. C. *Basic Principles of Organic Chemistry* **1964**.
- ⁴ Marcin Bielawski: Diaryliodonium Salts, Stockholm, **2011**.
- ⁵ Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, 349, 2610–2618.
- ⁶ Beringer, F. M.; Falk, R. A.; Karniol, M.; Lillien, I.; Masulio, G.; Mausner, M.; Sommer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 342–351.
- ⁷ Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Krause, A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4972–4973.
- ⁸ Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science (New York, N.Y.)* **2009**, 323, 1593–1597.
- ⁹ Daugulis O.; Zaitsev V.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4046–4048.
- ¹⁰ Allen A. E.; MacMillan D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4260–4263.
- ¹¹ Kitamura, T.; Yamane, M.; Inoue, K.; Todaka, M.; Fukatsu, N.; Meng, Z.; Fujiwara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11674–11679.
- ¹² Toba, Y. *J. Photopolym. Sci. Technol.* **2003**, 16, 115–118.
- ¹³ Crivello, J. V. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem* **1999**, 37, 4241–4254
- ¹⁴ Hatsao Ishida, Tarek Agag: *Handbook of Benzoxazine resins*, Elsevier, 2011.
- ¹⁵ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Parisi, M. L. *Org. Lett.*, Vol. 5, No. 21, **2003**, 3843–3846.
- ¹⁶ Khajavi, M. S.; Montazari, N.; Hosseini, S. S. S. *J. Chem. Research (S)*, **1997**, 286–287
- ¹⁷ Gromachevskaya, E. V.; Kvitkovskii, F. V.; Kosulina, T. P.; Kul'nevich, V. G., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 39, No. 2, **2003**, 137–155.
- ¹⁸ Wen-Chun, L.; Ho-Chuan, S.; Wan-Ping, H.; Wei-Sheng, L.; Murali, C.; Kishore, J. V.; Jeh-Jeng, W. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2218 – 2228
- ¹⁹ Saito, T.; Ogawa, S.; Takei, N.; Kutsumura, N.; Otani, T.; *Org. Lett.*, Vol. 13, No. 5, **2011**, 1098–1101,
- ²⁰ Patel, M.; Ko, S.S.; McHugh, R.J.; Markwalder, J. A.; Srivastava, A. S.; Cordova, B.C.; Klabe, R.M.; Erickson-Viitanen, S.; Trainor, G.L.; Seitz, S.P.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 9, **1999**, 2805–2810.
- ²¹ Biológiai lexikon 3. kötet, Akadémia kiadó, Budapest, 1982
- ²² Biológiai lexikon 1. kötet, Akadémia kiadó, Budapest, 1982

- ²³ Kern, J.C.; Terefenko, E.A.; Fensome, A.; Unwalla, R.; Wrobel, J.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Winneker, R.; Zhang, Z.; Zhang, P.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **17**, **2007**, 189–192
- ²⁴ Zhang, P.; Terefenko, E. A.; Fensome, A.; Wrobel, J.; Winneker, R.; Lundeen, S.; Marschke, K. B.; Zhang, Z.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, Vol. 45, No. 20, 4379–4382
- ²⁵ Fensome, A.; Bender, R.; Chopra, R.; Cohen, J.; Collins, M.A.; Hudak, V.; Malakian, K.; Lockhead, S.; Olland, A.; Svenson, K.; Terefenko, E.A.; Unwalla, R.J.; Wilhelm, J.M.; Wolfrom, S.; Zhu, Y.; Zhang, Z.; Zhang, P.; Winneker, R.C.; Wrobel, R.J.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, Vol. 48, No. 16, 5092–5095.
- ²⁶ Zhang, P.; Terefenko, E.A.; Fensome, A.; Zhang, Z.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Winneker, R.; Wrobel, J.; Yardley, J.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **12**, **2002**, 787–790
- ²⁷ Hays, S.J.; Caprathe, B.W.; Gilmore, J.L.; Amin, N.; Emmerling, M. R.; Michael, W.; Nadimpalli, R.; Nath, R.; Raser, K.J.; Stafford, D.; Watson, D.; Wang, K.; Jaen, J.C.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1060–1067
- ²⁸ Az immunológia élettani és molekuláris alapjai, Semmelweis kiadó, Budapest, 1996,
- ²⁹ Immunológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2000,
- ³⁰ G.C. Bond *Heterogén katalízis, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1990*
- ³¹ Carl Glaser (1870). "Untersuchungen über einige Derivate der Zimmtsäure". *Annalen der Chemie und Pharmacie* **154**.
- ³² Baeyer, A. (1882), Ueber die Verbindungen der Indigogruppe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **15**: 50–56.
- ³³ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174–2185.
- ³⁴ Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2389.
- ³⁵ Allen, C. F. H.; McKee, G. H. W. ; *Org. Synth.; Coll. Vol. 2*: 15, **1943**,
- ³⁶ Mauthner, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 3593.
- ³⁷ Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. Paris* **1957**, *2*, 819–69.
- ³⁸ Kovács, Sz.; Novák, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 711.
- ³⁹ Kovács Sz., PhD étekezés, Eötvös Loránd Tudományegyetem, 2013.
- ⁴⁰ Sinai, Á.; Mészáros, Á.; Gáti, T.; Kudar, V.; Palló, A.; Novák, Z.; *Org. Lett.* **2013**. DOI 10.1021/ol402600r