

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

HERCZEGH ATTILA RICHÁRD

**Katalitikus átalakítások vizsgálata
biotenzid oldatokban**

——— Témavezető: ———

Dr. Novák Zoltán

egyetemi tanár

Szerves Kémiai Tanszék



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———

——— Természettudományi Kar ———

— Budapest, 2025 —

Lezárva: 2025. 01. 08.

Tartalom

1.	Bevezetés	4
2.	Irodalmi áttekintés	7
2.1	Tenzidekkel kapcsolatos kolloidkémiai fogalmak és jelenségek	7
2.2	Felületaktív anyagok csoportosítása	7
2.3	Tradicionális tenzidek	8
2.4	Az újfajta tervezett (dizájner) tenzidek	9
2.5	A ramnolipid mint biotenzid	11
2.6	A keresztkapcsolási reakciók	14
2.6.1	Általános jellemzés	14
2.6.2	Micelláris alkalmazások	15
2.7	Buchwald-Hartwig-aminálás	17
2.8	Aminálási majd ciklizálási reakció: a 9-metilakridin előállítása	20
2.9	Korábbi eredmények	20
3.	Célkitűzések	22
4.	Saját munka bemutatása	23
4.1	A Buchwald-Hartwig-kapcsolás micelláris vizsgálata	23
4.1.1	Katalizátor optimális mennyiségének meghatározása	24
4.1.2	Az aminálás reaktivitásának összehasonlítása különböző tenzidoldatokban és eltérő oldószerekben	25
4.1.3	A Friedländer-mellékreakció	28
4.1.4	A ramnolipid-oldat töménységének reakcióra gyakorolt hatása és különböző szubsztrátkoncentrációk vizsgálata	29
4.1.5	Katalizátor rendszerek összehasonlítása	33
4.1.6	Katalizátor törzsoldat felhasználása	37
4.2	A kapcsolat kiterjeszthetőségének vizsgálata	40
4.2.1	A 3-brómtiofén (113) reakciója	44
4.3	A kapcsolt termék alkalmazhatósága ciklizálási reakcióban	45
5.	Összegzés	47
6.	Kísérleti rész	48
6.1	Kísérletekhez felhasznált anyagok	48
6.2	Kísérletekhez és vizsgálatokhoz használt eszközök	48
6.3	Ramnolipid-oldat adatai és elkészítése	49
6.4	További tenzidoldatok elkészítésének receptje	50
6.5	Katalizátor törzsoldat elkészítése	50
6.6	Buchwald-Hartwig-aminálás általános receptje	50

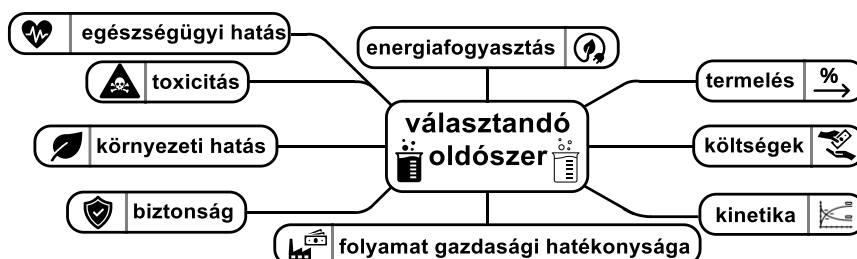
6.7	9-metilakridin (51) előállításának receptje és adatai ²⁵	51
6.8	A kapcsolt termékek előállításának receptjei és szerkezeti jellemzése	51
6.8.1	1-(2-(fenilamino)fenil)etán-1-on (64) előállítása ⁵⁷	51
6.8.2	1-(2-(<i>para</i> -tolilamino)fenil)etán-1-on (91) ⁵⁸	52
6.8.3	1-(2-(<i>orto</i> -tolilamino)fenil)etán-1-on (92) ⁵⁷	52
6.8.4	1-(2-((4-(<i>terc</i> butil)fenil)amino)fenil)etán-1-on (93)	53
6.8.5	1-(2-((4-(dimetilamino)fenil)amino)fenil)etán-1-on (94) ⁵⁹	53
6.8.6	1-(2-((4-(trifluormetil)fenil)amino)fenil)etán-1-on (95) ⁵⁸	54
6.8.7	Metil 2-(4-((2-acetilfenil)amino)fenil)-2-metilpropanoát (96)	54
6.8.8	1-(2-((4-fluorfenil)amino)fenil)etán-1-on (97) ⁵⁸	55
6.8.9	1-(2-((2-fluorfenil)amino)fenil)etán-1-on (98) ⁵⁸	55
6.8.10	1-(2-((4-klórfenil)amino)fenil)etán-1-on (99) ⁵⁸	56
6.8.11	1-(2-(piridin-3-ilamino)fenil)etán-1-on (100) ⁶⁰	56
6.8.12	2-(fenilamino)benzaldehyd (101) ⁵⁸	56
6.8.13	(2-(fenilamino)fenil)(piridin-2-il)metanon (102)	57
6.8.14	Fenil(2-(fenilamino)fenil)metanon (103) ⁶¹	57
6.8.15	(5-klór-2-(fenilamino)fenil)(fenil)metanon (104) ⁵⁸	58
6.8.16	(4-klórfenil)(2-(fenilamino)fenil)metanon (105) ⁶²	58
6.8.17	1-(4,5-dimetoxi-2-(fenilamino)fenil)etán-1-on (106) ⁵⁸	59
6.8.18	(5-klór-2-(fenilamino)fenil)(2-fluorfenil)metanon (107) ⁶²	59
6.8.19	1-(5-fluor-2-(fenilamino)fenil)etán-1-on (108)	60
6.8.20	1-(5-klór-2-(fenilamino)fenil)etán-1-on (109)	60
6.8.21	1-(2-(fenilamino)piridin-3-il)etán-1-on (110)	61
6.9	9-metiltieno[3,2- <i>b</i>]kinolin (115) szintézise ^{56,63}	61
7.	Használt rövidítések	62
8.	Köszönetnyilvánítás	64
9.	Irodalomjegyzék	65

1. Bevezetés

Egy adott kémiai átalakításban rendkívül fontos szerepet tölt be az oldószer, mert a legtöbb esetben ez biztosítja azt a közeget amely a megfelelő reakció lejátszódásához szükséges. Egy szerves kémiai átalakításban az oldószer mennyisége jelentősen meghaladja a reaktánsét, ennek következtében az oldószer jelentős hányadát képezi a reakciók során keletkező hulladéknak. Továbbá a vegyiparban alkalmazott oldószerek többsége az egészségre és a környezetre is ártalmas, ezért az egyik legjobban érintett ágazatában, a gyógyszeriparban is, próbálnak megoldást találni erre a problémára. Alternatív, kevésbé környezetszennyező oldószerek alkalmazásával, illetve újrahasznosítási technológiák kidolgozásával próbálják csökkenteni az oldószerek általi környezetterhelést. Napjainkban például a GlaxoSmithKline gyógyszergyár nyílt ajánlásokat fogalmaz meg az oldószerfejlesztések és alkalmazások terén. Egy általuk közzétett elemzés szerint a cég a 2000 előtti időszakban átlagosan 16,4 kg diklórmétánt használt fel 1 kg köztitermék előállításához, majd az oldószer mennyiségét 2005-re 15,3 kg-ra sikerült csökkentenie.¹ Ez a mennyiség azonban még továbbra is többszöröse a termék tömegének, és a fejlesztések napjainkban sem eredményeztek jelentős javulást. Egy közelmúltban készített összefoglaló alapján a gyógyszeriparban elvégzett átalakítások során használt szerves oldószerek tömege meghaladja a felhasznált anyagok tömegének 80%-át.²

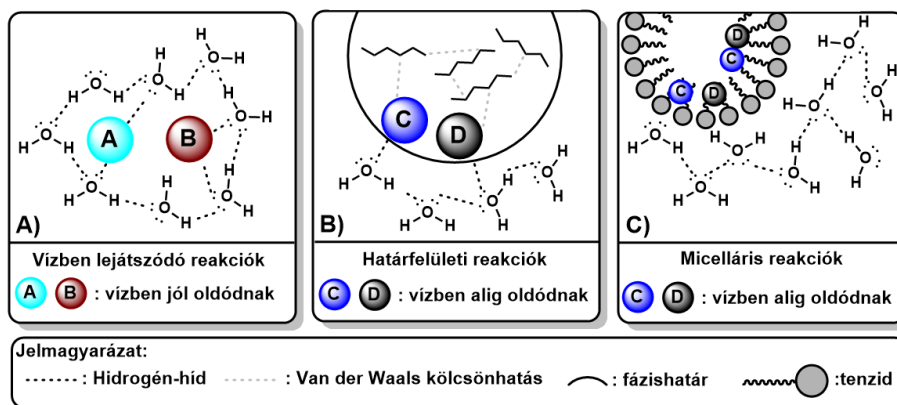
Az oldószerek egészségkárosító hatásának összevetéséről az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2011-ben irányelvet fogalmazott meg, mely szerint három fő kategóriába sorolhatóak az oldószerek. Az *1. kategóriát* alkotják az emberre veszélyes, rákkeltő, illetve a környezetre veszélyes anyagok (kerülendő oldószerek). A *2. kategóriába* tartoznak a valószínűsíthetően nem genotoxikus rákkeltő anyagok, illetve az egyéb jelentős, de visszafordítható toxicitással rendelkező oldószerek (korlátozott oldószerek). A *3. csoportba* az alacsony mérgező hatással rendelkező anyagok tehetők.³ Az elmúlt évtizedekben széles körben alkalmazott oldószerek közé tartozott a benzol és a szén-tetraklorid, azonban mindkét anyagot az *1. kategóriába* sorolta az EMA. Erős ózombontó hatása miatt a szén-tetrakloridot teljes mértékben kitiltották a forgalomból.⁴ Az elmúlt évek oldószer felhasználási statisztikái azt mutatják, hogy míg az 1990-es években a *2. kategóriába* sorolható toluolt használták a legelterjedtebben szerves oldószerként, addig 2005-re ez az oldószer már csak a hetedik leggyakoribb oldószerként jelent meg a listán, számos *3. kategóriába* sorolt oldószer mögött.¹ Az adatok alapján elmondható, hogy a vegyipar folyamatosan törekszik a kevésbé káros oldószerek elsődleges alkalmazására.

A vegyiparban megvalósított átalakításhoz szükséges oldószer megválasztását több tényező befolyásolja. Az ipari létesítmény gazdasági fenntarthatósága érdekében gyakran a választott oldószer költsége, illetve a reakcióból szerzett haszon sokkal jobban befolyásolja az egészségügyi és környezeti hatásokat. Az alábbi **1. ábra** az előbbieken kívül további fontosabb oldószerválasztási szempontokat mutat be.⁵



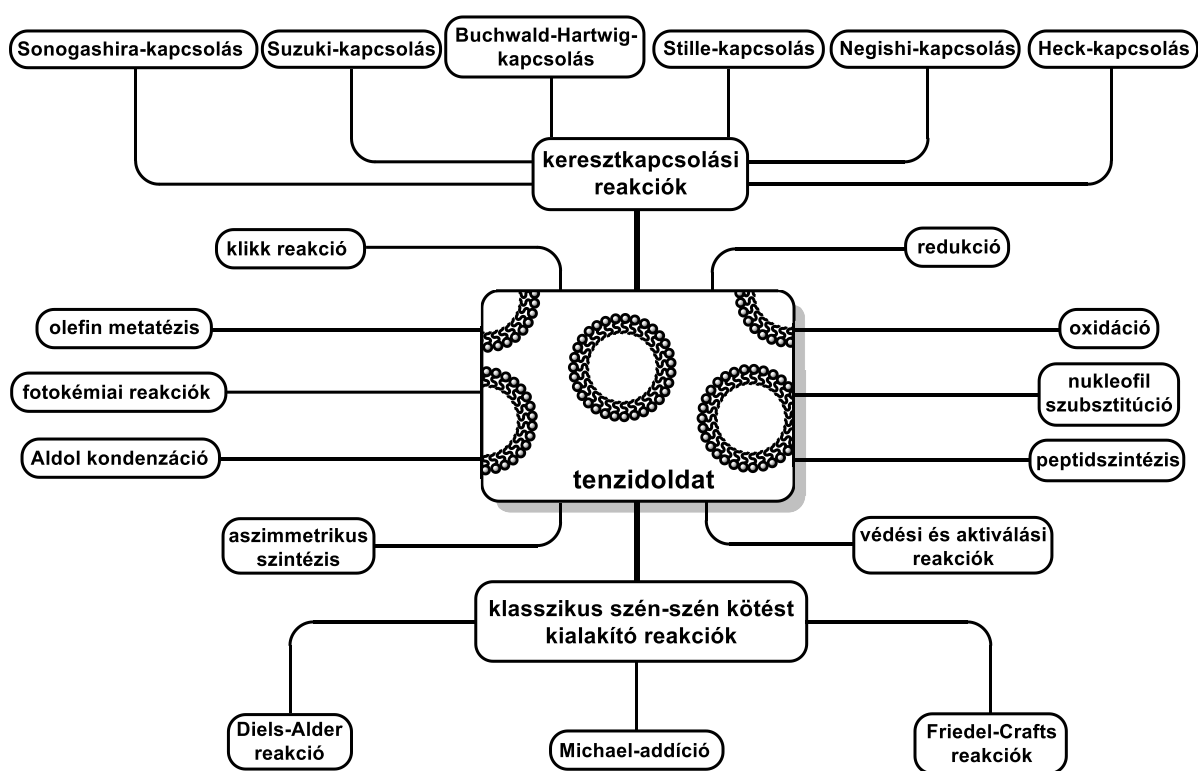
1. ábra. Oldószer kiválasztásakor támasztott főbb követelmények. Cseri és munkatársainak publikációja alapján.

A viszonylag drága újrahasznosítási technológiák kifejlesztése mellett jelentős mértékben indultak kutatások a kevésbé toxikus oldószerek használatára. Egy alternatívát adhatnak a klasszikus, oldatban lejátszódó átalakításokkal szemben (**2. ábra/A**) az úgynevezett határfelületi reakciók, amelyeket gyakran vízben hajtanak végre (**2. ábra/B**). Az ilyen típusú reakcióknál elengedhetetlen a folyamatos és erőteljes kevertetés, mert ezzel biztosítják a nem elegyedő oldószerek között kialakuló fázishatár felületének növelését. A nagyobb felület azért gyorsítja a reakciót, mert több komponens fér hozzá a fázishatárhoz. Azonban a határfelületi reakciók főbb hátrányai a rendszerint hosszabb reakcióidő és az átlagosnál magasabb hőmérséklet biztosítása. Az átalakítás reprodukálhatósága nagyban függ a reakcióedény alakjától illetve a kevertetés fordulatszámától is.⁶⁻⁸ Egy másik lehetséges alternatívát biztosítanak a micelláris reakciók. Összevetve a határfelületi átalakításokkal, ebben az esetben már nem csak a fázishatáron játszódik le a reakció, hanem a micella belső térrészén is (**2. ábra/C**). A reaktáns koncentrációja a micellákban is jelentősen nagyobb lehet a határfelületi reakciókban jelen lévő, diszpergált oldószerebeli koncentrációhoz képest. Ezek a tulajdonságok együttesen jóval hatékonyabb reakciókat eredményeznek micelláris közegben.^{9,10}



2. ábra. Reaktánsok helye a poláris oldószerben (A), az oldószerelegyen (B) és a tenzidoldatban (C).

A vegyiparban egyre elterjedtebbek a tenzidoldatban lejátszódó átalakítások, mert jellemzően a tenzidek alacsony ára miatt kis befektetéssel is már sokat javíthatnak a reakció kimenetelén. A felületaktív anyagok vizes oldatának egészségügyi hatása is egészen minimális a legtöbb szerves oldószerhez viszonyítva. Nagy előnyük továbbá, hogy a népszerű átmenetifém-katalizált reakciók esetében a termék fémtartalmát képesek akár a maximálisan engedélyezett fémmennyiség alá csökkenteni, ezáltal pedig az utólagos, drága fémmentesítési technikák minimalizálását teszik lehetővé.¹¹ A tenzidoldatban végzett laboratóriumi, kis méretű reakciók száma óriási léptékben növekszik, így ezek az oldatok a közeljövőben káros oldószereket is helyettesíthetnek számos ipari reakcióban. A vegyipar számára jelentősebb, tenzidoldatban kipróbált reakciótípusok a **3. ábrán** láthatók.^{11–14}



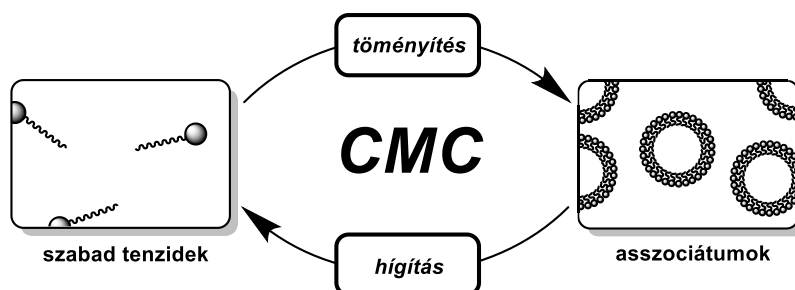
3. ábra. Tenzidoldatban végezhető reakciók irodalmi példák alapján, a teljesség igénye nélkül.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Tenzidekkel kapcsolatos kolloidkémiai fogalmak és jelenségek

A tenzid – másnéven felületaktív anyag – olyan speciesz, amely egy adott oldószerben, általában 1 m/m% alatti töménységnél, nagymértékben csökkenti annak felületi feszültségét. Az említett tulajdonsággal együtt az oldószer nedvesítőképessége is változik: ha tenzidet adunk a vízhez, akkor sokkal jobb nedvesítőképességgel rendelkező oldatot kapunk, amelyet a hétköznapi életben is gyakran használunk az apoláris szennyeződések eltávolítására.¹⁵

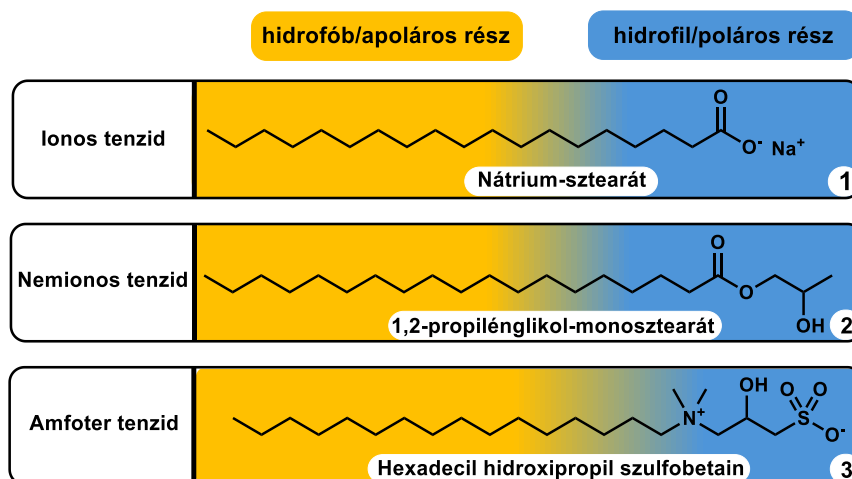
A tenzidekkel kapcsolatos fontos fogalom a kritikus micellaképződési koncentráció (CMC), amely során egy bizonyos töménység elérésekor azonnal bekövetkezik az asszociátumok képződése (4. ábra). Ezen a koncentráción a tenzidoldatot jellemző fizikokémiai tulajdonságok is megváltoznak, ezért sokféle lehetőség van a CMC meghatározására. Például a felületaktív anyagok oldatának töményítésekor az oldószer felületi feszültsége folyamatosan csökken, azonban a CMC-t elérve és azt követően gyakorlatilag állandó marad. A micellaképződési koncentrációt a tenzid szerkezete, az oldószer minősége, a hőmérséklet, illetve a nyomás befolyásolja. Ezért fontos minden ilyen irányú mérésnél ezeket az adatokat pontosan feljegyezni.¹⁵



4. ábra. A micellaképződés folyamata.

2.2 Felületaktív anyagok csoportosítása

Általánosságban minden tenzidről elmondható, hogy amfipatikus, azaz hidrofób, és hidrofil rész is egyaránt megtalálható a molekulán. A szerkezet szerinti rendszerezés alapján megkülönböztetünk ionos, nemionos és amfoter tenzideket. Az ionos tenzideket pedig anionos és kationos alcsoportokra oszthatjuk. Anionos az a felületaktív anyag, amelynek hidrofil részét képező ionpárban a poláris tenzid rész egy anion, míg a kationos tenzidnél az említett rész egy kation. Nemionos felületaktív anyagok esetén nem található ionpár a szerkezetben, a hidrofil részletet mindössze egy vagy több poláris csoport alkotja. Végül pedig az amfoter tenzidek osztályába tartoznak a savas és bázikus csoportot is tartalmazó anyagok. Az 5. ábrán egy-egy példával mutatom be az egyes csoportokat.^{15,16}

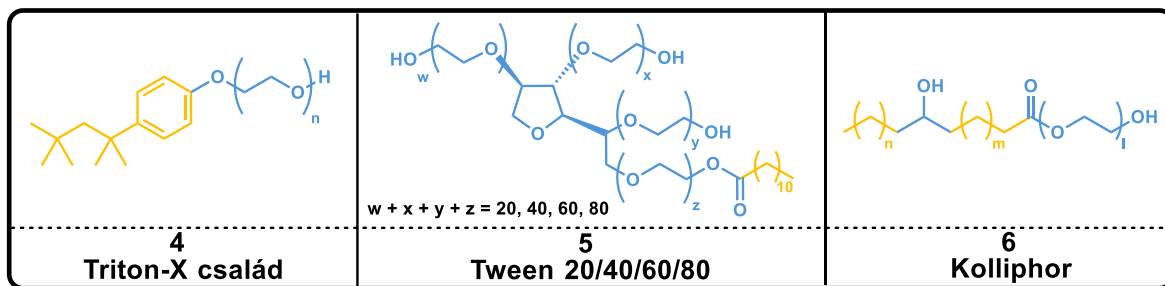


5. ábra. A szerkezet szerint csoportosított tenzidek egy-egy képviselője.

A tenzidek szerves kémiai szempontból is fontos csoportosítása szerint léteznek szintetikusan előállítható felületaktív anyagok, illetve biotenzidek. A kétféle rendszerezés szerint átfedések alakulnak ki, mert a szerkezeti csoportokba tartozó tenzidek bizonyos előállítás szerinti osztályokba is besorolhatóak. A szintetikus felületaktív anyagokat ipari technológiákkal, különböző kémiai szintézisutakon keresztül állítják elő. Tagjai két fő csoportra, a tradicionális és az úgynevezett dizájn vagy tervezett tenzidek osztályára bontható. Egy példát hozva a rendszerezésre: a széleskörben használt nátrium-dodecil-szulfát (SDS) besorolható mind az ionos, mind pedig a tradicionális tenzidek csoportjába is.

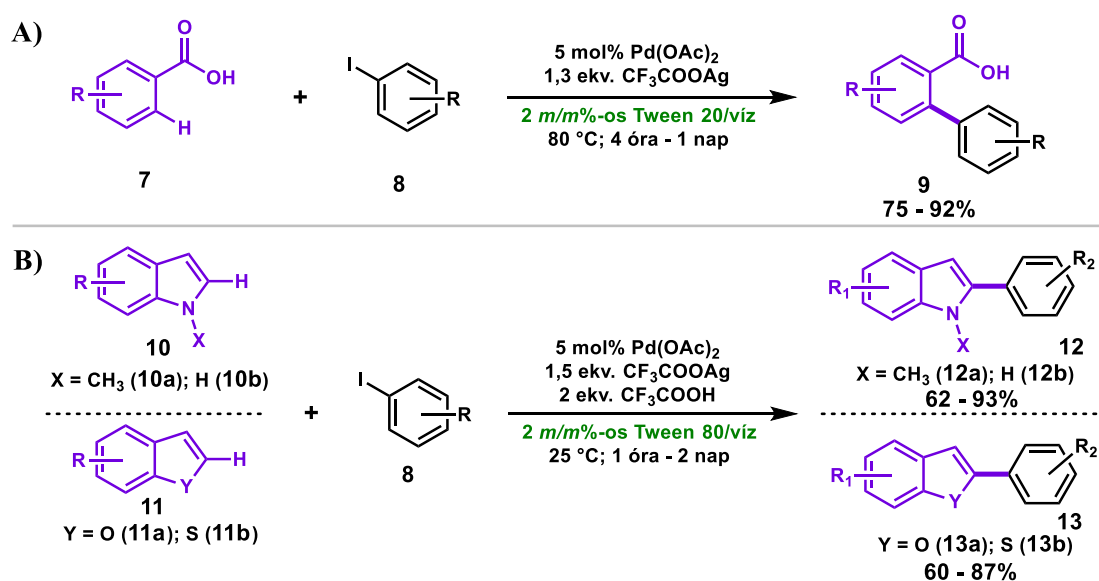
2.3 Tradicionális tenzidek

A tradicionális tenzidek a háztartásban régóta használt felületaktív anyagok. Előállításuk viszonylag egyszerű, éppen ezért régen el tudták készíteni otthoni körülmények között is. Erre jó példa a zsírsavak lúgos elszappanosításával nyerhető szappanok, amelyeket tisztálkodó és mosogatószerként alkalmaznak, ilyen tenzid például a korábban említett SDS is. Napjainkban már ipari méretben állítják elő ezeket a felületaktív anyagokat mind a háztartási, mind pedig az ipari felhasználások miatt. Szerves átalakítások közegeként például a szintén hagyományosan előállítható Triton-X-et (4), a Tween 20-at (5), illetve a Kolliphor-t (6) használják (6. ábra).¹⁵



6. ábra. A tradicionális tenzidek főbb képviselői. (Sárgával a hidrofób, késsel a hidrofil rész.)

A Tween-család gyakori közeg az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciókban, különösen a C–H aktiválási átalakításokban. A **6. ábrán** található Tween 20-oldatát Z. Xu és munkatársai alkalmazták közegként palládium-katalizált, karboxilcsoport által irányított *orto*-arilezési reakcióban (**7. ábra/A egyenlet**).¹⁷ A Tween 20 (5) mellett még kipróbáltak Brij 35, SDS, valamint Tween 40-es, 60-as és 80-as (5) tenzideket is, azonban a Tween 20-oldat (5) bizonyult a legjobb közegnek. A csoport egy további munkájában szubsztituált *N*-metilindolon (**10a**) végeztek szintén palládium-katalizált direkt arilezést, mely átalakításhoz a polárosabb Tween 80 (5) tenzid vizes oldata volt alkalmasabb. A micelláris direkt arilezés jól működött különböző szerkezetű benzofuránokon (**11a**) és benzotioféneken (**11b**) is (**7. ábra/B egyenlet**).¹⁸ Szubsztituált *N*-metilindol (**10a**) mellett indolon (**10b**) is sikeresen és szelektíven játszódott le a C–H aktiválás, amely elsősorban a tenzidoldatnak volt köszönhető. Mindkét publikációban összehasonlítást végeztek a vizes közegben elvégzett reakciókkal, és egyértelműen jobb termeléseket értek el a tenzidek vizes oldatának alkalmazásával. A termelésben megmutatkozó különbséget a felületaktív anyag oldatában lévő micellák szolubilizációs képessége okozta, amely biztosította a reakciópartnereknek, illetve a katalizátornak a megfelelő polaritású térrészt (**7. ábra**).¹⁹



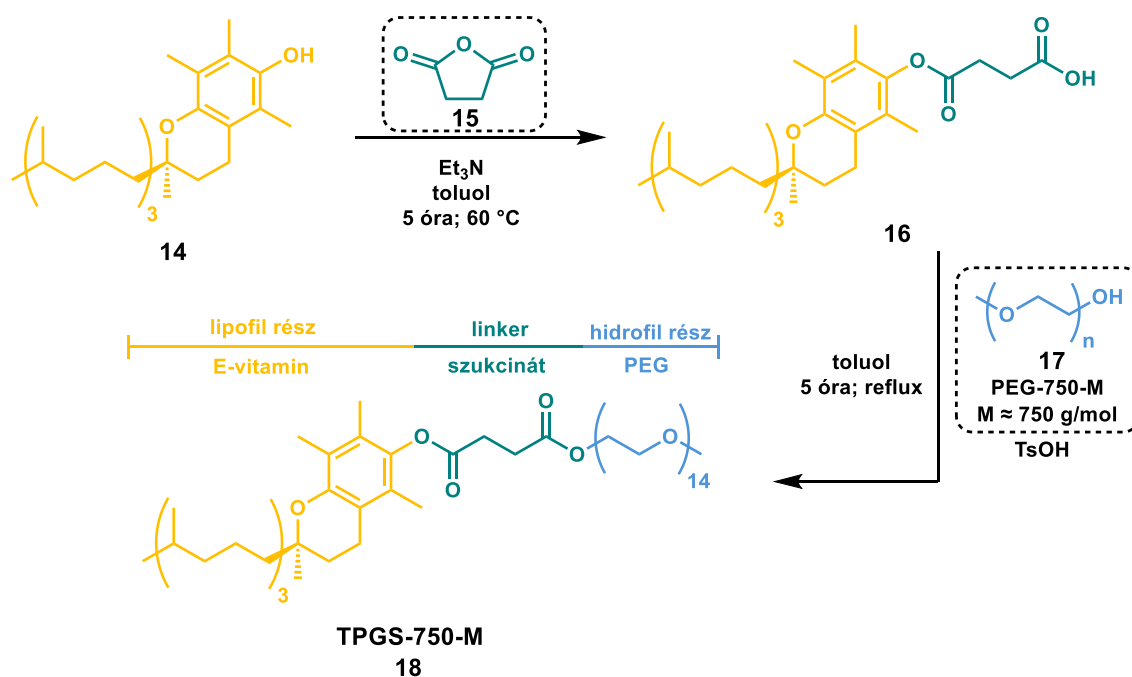
7. ábra. Palládium-katalizált *orto*-arilezési (**A**) és direkt arilezési (**B**) reakciók tenzidoldatban.
A reakciók általános termékei alatt az izolált termelési adatokat tüntettem fel.

2.4 Az újfajta tervezett (dizájner) tenzidek

Tervezett tenzideket már célzottan, különböző totálszintézisekkel állítják elő a kémiai reakciókhoz. A Lipshutz-csoport már több mint egy évtizede foglalkozik tervezett tenzidek előállításával.²⁰ Az első generációs PTS tenzidet (**19**) 2008-ban készítették el, és azóta is

folyamatosan újabbnál újabb felületaktív anyagokat állítanak elő. A PTS (**19**) szerkezetét tekintve, annak apoláris részét a természetben megtalálható E-vitamin, míg a poláris alkotórészét a polietilén-glikol adja. A két részletet egy úgynevezett linker köti össze, amelynek fő célja a micelláris reakció lejátszódásának segítése. Ezt úgy képes megtenni, hogy a tenziden egy olyan pontot hoz létre, ahova a reakcióban résztvevő anyagok koordinálódhatnak (**8, 9. ábra**). A PTS-oldat (**19**) alkalmazhatóságát a Lipshutz-csoport egy Nobel-díjas keresztkapcsolási reakcióval, az olefin metatézissel mutatta be, amely átalakítást sikerült egészen enyhe körülmények között elvégezniük.²¹

A szintén Lipshutz-csoport által kifejlesztett második generációs TPGS-750-M tenzid (**7**) már annyira népszerűnek számít, hogy gyógyszeripari átalakításokban is alkalmazzák.²² A tenzid előállítása során a kiindulási α -tokoferol (**14**) fenolos hidroxilcsoportját borostyánkősav-anhidriddel (**15**) reagáltatják, majd a kapott köztiterméken (**16**) polietilén-glikollal (**17**) *para*-toluolszulfonsav jelenlétében savkatalizált észterestést végeznek. Szerkezete hasonló a PTS-hez (**19**), annyi különbséggel, hogy a linker részlet kevesebb szénatomból áll (**8. ábra**).²³

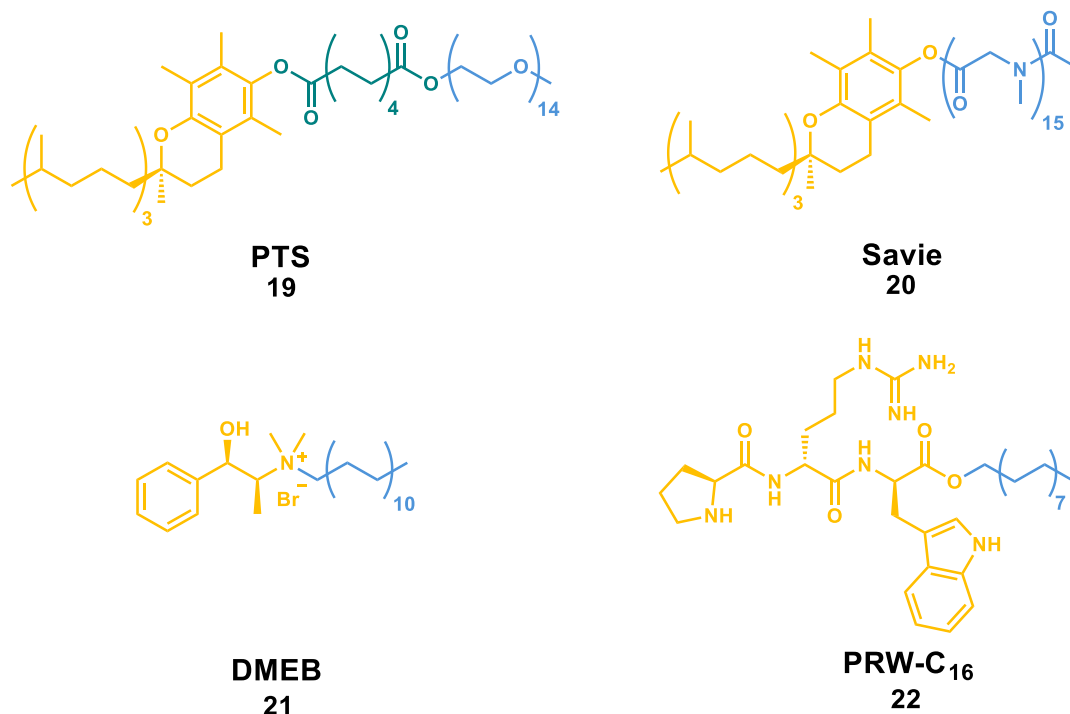


8. ábra. TPGS-750-M szintézise és szerkezete.

Végül kiemelném a Lipshutz-csoport legújabb fejlesztését, a Savie-tenzidet (**20**). Ezt három lépésben állítják elő és a szintézishez felhasznált anyagok sokkal környezetkímélőbbek, mint a TPGS-750-M (**18**) esetén. A TPGS szerkezetéhez viszonyítva a lipofil részlet megegyezik, viszont a hidrofil csoport a polietilén-glikol helyett a poliszarkozin. Ennek a cserének az egyik oka az volt, hogy Schlapschy és munkatársai polietilén-glikolon véletlenszerű feltekeredést

figyeltek meg, mely olyan másodlagos szerkezetet hoz létre, amely korlátozza a tenzid oldhatóságát.²⁴ A másik fő ok a polietilén-glikol alacsony biológiai lebomlóképesége volt.²⁵

A Lipshutz-csoport fejlesztéseivel párhuzamosan folyamatosan zajlanak újabb és újabb fejlesztések tervezett tenzidekre. Például a DMEB-et (**21**), amely egy kationos, királis felületaktív anyag, többek között sztereoselektív reakciókban alkalmazzák.²⁶ Az eddigi tervezett tenzidektől eltérő szerkezetű felületaktív anyagok a peptid alapú tenzidek. Egy képviselőjük a PRW-C₁₆ (**22**), amely az *N*-terminális oldaltól kiindulva sorrendben *L*-prolin, *L*-arginin és *L*-triptofán aminosavakból áll, és a peptidhez a *C*-terminális oldalon keresztül kapcsolódik egy zsírsavészter.²⁷ Ilyen típusú felületaktív anyagokat alkalmaznak közegként például aldolkondenzációs reakciókban (**9. ábra**).²⁰



9. ábra. Különböző tervezett tenzidek szerkezetei.

2.5 A ramnolipid mint biotenzid

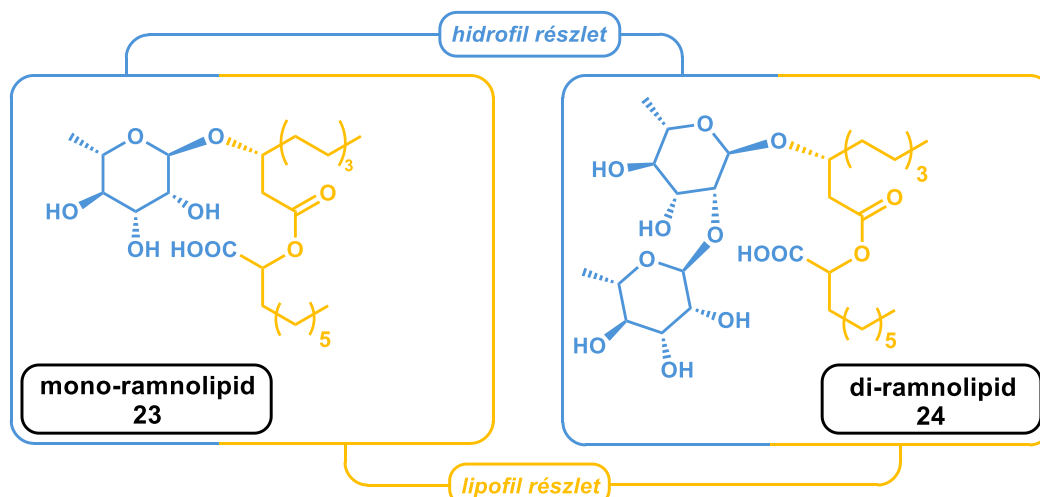
A kutatási téma alapját képező ramnolipidek, valamint más glikolipidek, lipoproteinek és foszfolipidek a biotenzidekhez tartoznak, ezért a következőkben ezt a csoportot tárgyalom részletesebben. Ezen tenzidek előállítás módja eltér a korábbi csoportoktól, ugyanis mikroorganizmusok segítségével, biokémiai úton állíthatók elő. A tenzidek többsége az adott baktérium számára már felhasználhatatlan anyag, mivel melléktermékként keletkeznek az élőlény számára fontos tápanyag feldolgozó és raktározó szintézisekben. Biológiailag lebomlanak, azaz biodegradálisek, amely egy pozitív tulajdonság a mesterségesen előállítható

tenzidekkel szemben, melyeknél ezt a tulajdonságot eddig még nem erősítették meg. Másik fontos jellemzőjük, hogy közvetlenül a környezetbe jutásukkor, majd a lebomlásukkor sem mérgezőek.²⁸

Ezek a tenzidek képesek a szennyezett talajt vagy vizet több mint 90%-ban megtisztítani. Luna és munkatársai ezt az adatot egy olyan vizsgálattal támasztották alá, amely során szimulálták a tengervíz szennyezését. Különböző hosszúságú alifás szénhidrogéneket (olajokat), illetve *Candida Sphaerica* mikroorganizmust juttattak a vízbe. A kísérletből világossá vált, hogy először a baktériumok által termelt biotenzid szolubilizálta a szennyeződést, majd a mikroorganizmusok növekedésnek indultak, vagyis elkezdték lebontani a szolubilizált olajat.^{29,30} A tanulmányban arra következtettek, hogy ezek az anyagok akár nagyobb méretben az óceánok tisztítására is alkalmasak.

Csoportosításukat tekintve a biodegradábilis felületaktív anyagok két nagy osztályra bonthatóak. A biotenzidek csoportjába sorolhatóak a kis molekulatömegű felületaktív anyagok, míg a másik csoportot a nagy molekulatömegű anyagok adják. Az utóbbi tenzidek az úgynevezett bioemulgeálószeresek, amelyeknél már polimerek alkotják a molekula hidrofíli részét, és az apoláris végük általában nagyon hosszú alifás láncból áll.³¹

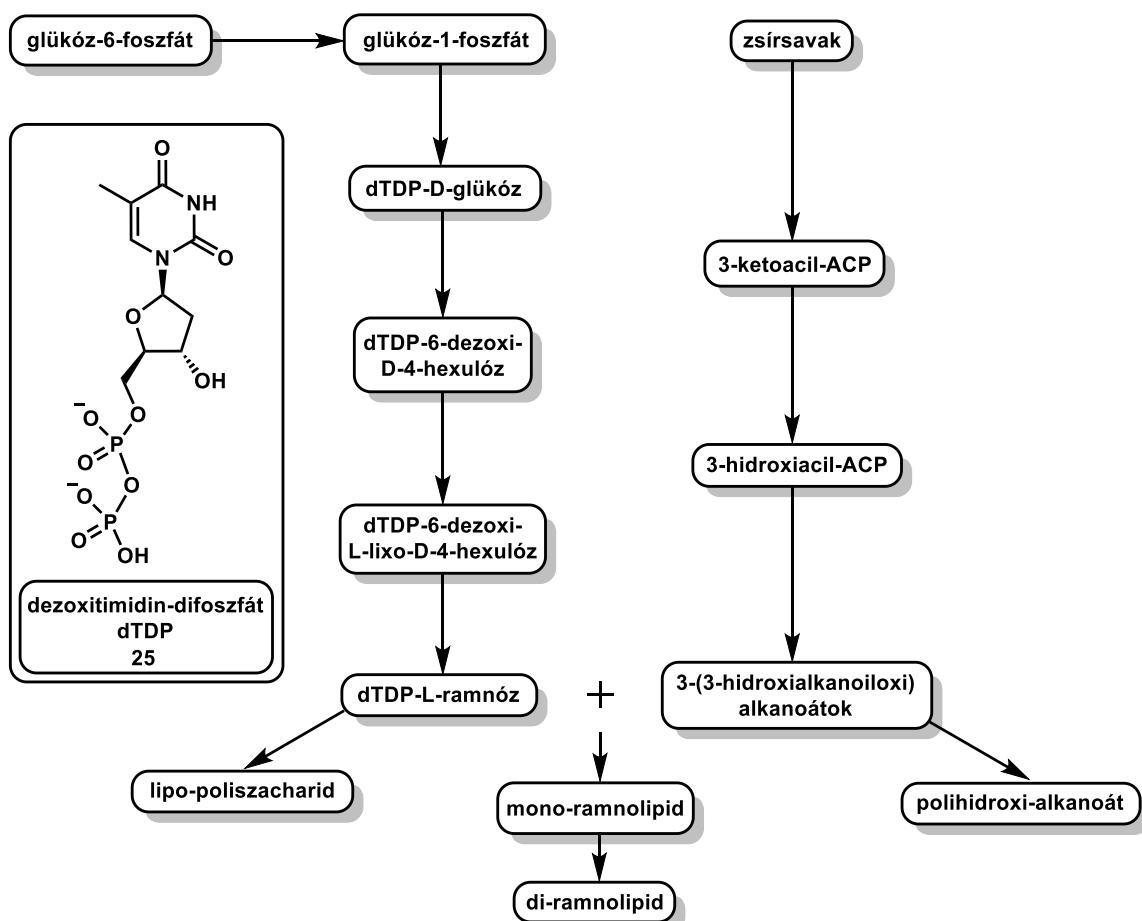
A biotenzidek csoportjában sorolható, kis molekulatömegű felületaktív anyagokhoz sorolható a ramnolipid, amelynek két fajtáját különböztethetjük meg: a mono- és a di- formát (23; 24). A biotenzid két típusának arányát a mikroorganizmus közvetlen növekedési környezete, valamint a tápanyagok változékonysága szabályozza (10. ábra).^{31,32}



10. ábra. A ramnolipidek két formája.

A ramnolipideket a *Pseudomonas Aeruginosa* baktériumcsalád metabolizmus útján termeli. A tenzid cukor részlete két glicerinnél kondenzációval keletkezik, amely a bioszintézis elején

még glükóz. Különböző enzimek a cukrot több lépésen keresztül továbbalakítják egészen a ramnóz szerkezet megjelenéséig. A cukor átalakításával párhuzamosan a baktérium a zsírsavakból hidroxialkanoátokat állít elő enzimatis reakciókkal. Végül a két speciesből készíti a ramnolipideket. Túl sok ramnóz képződésekor melléktermékként lipo-poliszacharidok keletkeznek, illetve számottevő zsírsav felvétel esetén a mikroorganizmus polihidroxi-alkanoátokat készít (11. ábra).³¹



11. ábra. Ramnolipidek bioszintézise. Az ábrán az ACP az acil-hordozó fehérjét jelenti.

A kémiai reakciók szempontjából a ramnolipid-oldatok egyik fontos adata a már említett kritikus micellaképződési koncentráció, amely 50 (0,005 m/m%), illetve 200 mg/L (0,02 m/m%) közt változik a mono- (23) és a di-ramnolipid (24) aránya szerint.²⁸ A CMC felett kialakuló micellák méretét, amely szintén egy alapvető tulajdonsága a ramnolipid-oldatoknak, például dinamikus fényszórásméréssel határozhatjuk meg.

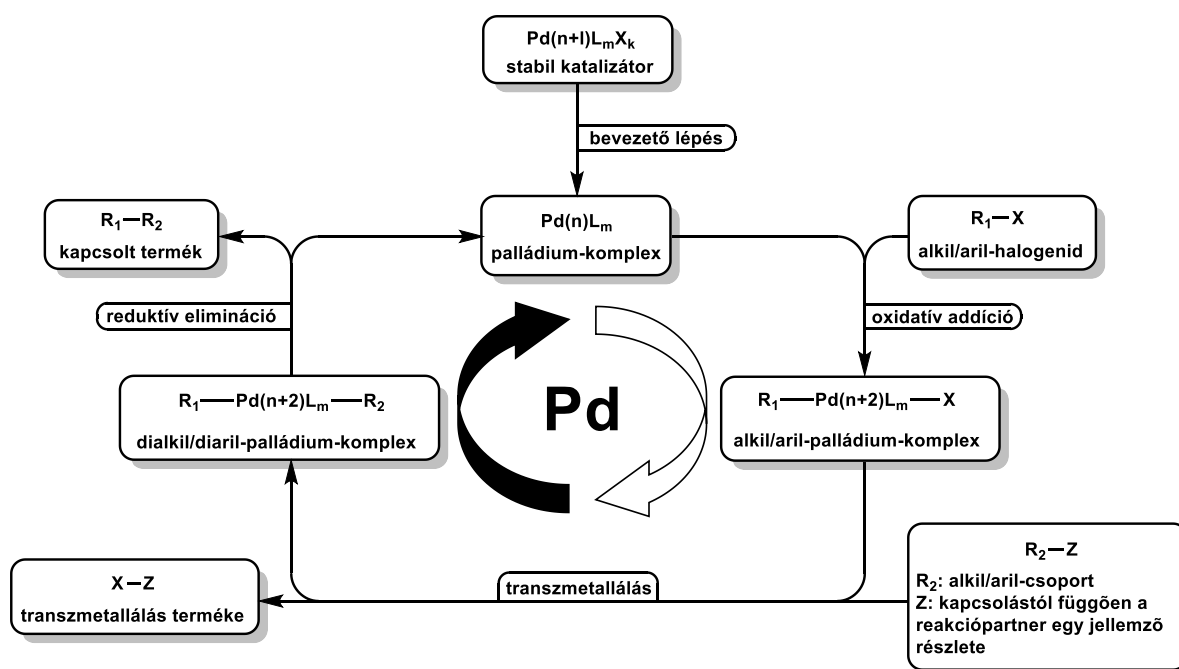
A ramnolipidek (23, 24) felhasználása szerteágazó, alacsony árak miatt elsősorban tisztítószerekben és samponokban, tusfürdőkben, öblítőszerekben alkalmazzák habzást segítő szerként. Használják továbbá a kozmetikai iparban liposzóma- és emulzióképzőként. A biotechnológiában is próbálják alkalmazni bioremediációknál, melyek során

mikroorganizmusokat használnak különböző szennyezők lebontására, amelyet már laboratóriumi körülmények között is vizsgálnak (Luna és munkatársai). A talaj fémmentesítésére is alkalmasak a ramnolipidek, amely szintén egy biotechnológiai megoldásnak számít.^{33,34} Összességében tehát, a ramnolipideket számos területen alkalmazzák, vegyipari átalakítások közegeként való felhasználásuk azonban még nem ismert. Pozitív tulajdonságainak köszönhetően jelentős potenciál rejlik a vegyiparban történő alkalmazásukban.

2.6 A keresztkapcsolási reakciók

2.6.1 Általános jellemzés

Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók korunk egyik legjelentősebb találmányai. R. F. Heck, E. Negishi és A. Suzuki 2010-ben Nobel-díjat kaptak a palládium-katalizált keresztkapcsolások kifejlesztéséért. A kapcsolás mechanizmusáról annyit érdemes megjegyezni, hogy ciklusokkal érdemes ábrázolni az ilyen típusú reakciókat, mert az alkalmazott átmenetifém mindig visszatér a kiindulási oxidációs állapotába. A katalízis elemi lépésekre bontható, melynek bevezető lépése során alakul ki a katalízisben aktív palládium-komplex. Az ezt követő lépésekben a komplex elkészíti a számunkra fontos kapcsolt terméket. Az említett elemi lépéseket és magát a ciklust a **12. ábra** mutatja be.³⁵



12. ábra. A palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa.

A mechanizmus rövid kifejtése után a téma szempontjából is fontos oldószerhatásokat, és a leggyakrabban használt oldószereket tekintjük át. A legjelentősebb hatások a reakció

sebességében, a termelésben és a több terméket eredményező átalakítások esetén a szelektivitásban jelentkezhetnek. Ezen hatásokat az oldószer polaritása, az oldószermolekulán található nemkötő elektronpár, egyéb szerkezeti sajátosságok, valamint az oldószer forráspontja befolyásolja. Például, ha olyan oldószert használunk egy reakcióban, amely irreverzibilisen koordinatív kötést alakít ki a katalizátorral, és ezáltal a katalitikus ciklusba vezető lépést blokkolja, akkor egyáltalán nem fog lejátszódni a katalízis.³⁶

A kapcsolási reakciókhoz leggyakrabban használt oldószerek a toluol vagy az *N*-metil-2-pirrolidon (NMP) (magas forráspontjuk miatt), a *tert*-butanol vagy a metanol (polaritásuk miatt), valamint a dioxán, az acetonitril, a dietil-éter, illetve az *N,N*-dimetilformamid (DMF). Mindegyik oldószer valamilyen formában káros az egészségre vagy a környezetre, ezért is érdemes megfontolni az alternatív megoldásokat.³⁶

Előfordulhatnak olyan esetek is, amelyeknél a reaktáns olyan stabil formát alakít ki, amely már nem lesz aktív a katalízisben, például a boronsavak gyakran képeznek trimereket, úgynevezett boroxinokat. Ezen specieszek képződése micelláris közegű reakcióknál is tapasztalható. Összességében tehát sok tényezőtől függ a keresztkapcsolási reakció sikeressége. A tenzidoldatokban lejátszódó reakciók esetén mindig elsősorban a micelláris hatások fontosak.¹¹

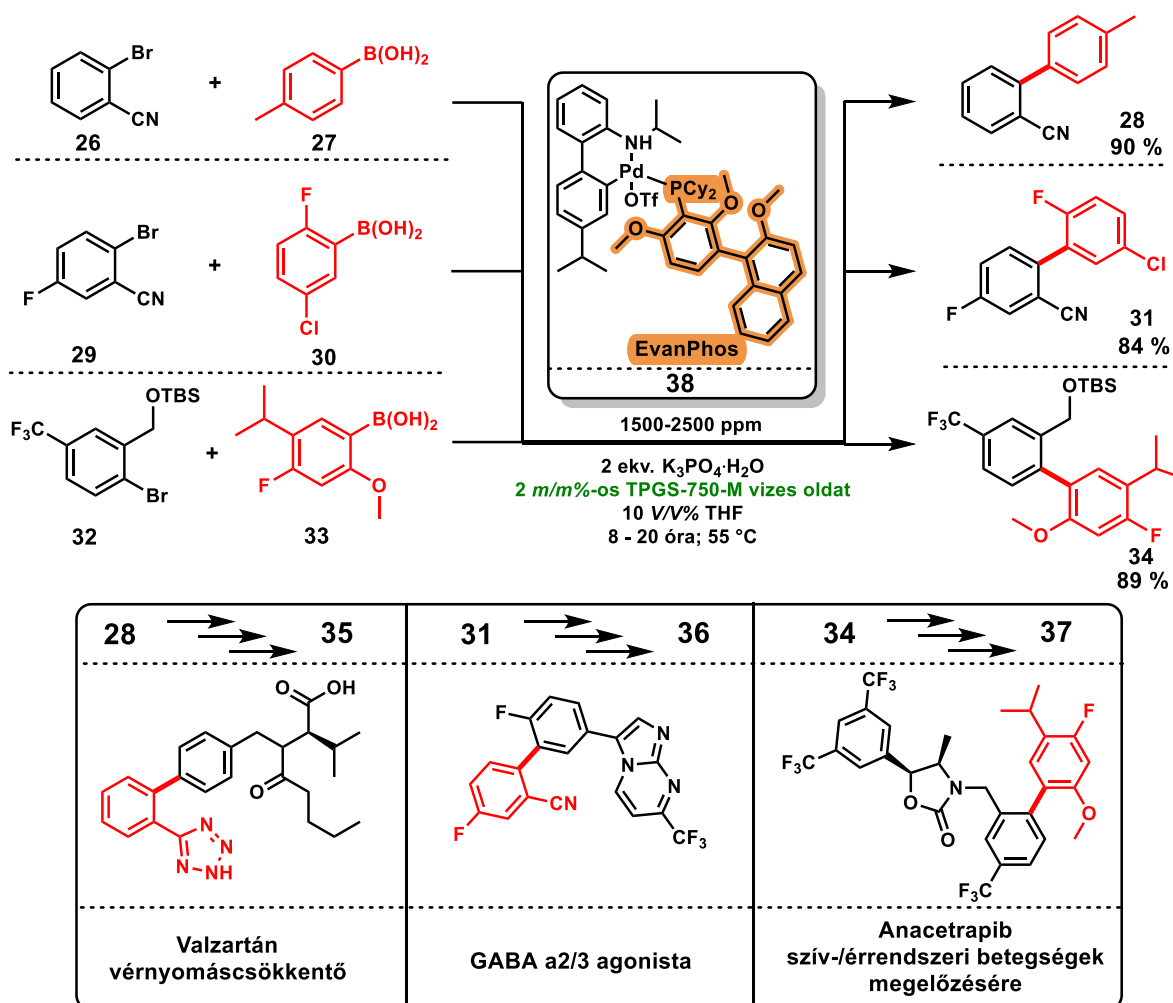
2.6.2 Micelláris alkalmazások

Az irodalomban elterjedt „*micelláris katalízis*” elnevezés alatt nem a tudományos megfogalmazásban használt jelentését értjük, mert nem a reakció aktiválási entalpiáját csökkenti, hanem a reaktánsoknak biztosít felületet vagy térrészt a megfelelő reakció lejátszódásához. Végso soron azonban mindkét hatás a reakció lejátszódását vagy az átalakítás sebességnövekedését okozza.

A tenzidoldat reakciókban való alkalmazhatóságát tekintve nem mehetünk el mellett a tény mellett, hogy sokféle egyszerűbb reakció is kivitelezhető ilyen közegben,¹⁴ például nukleofil szubsztitúciós, aromás elektrofil szubsztitúciós, vagy akár addíciós reakció. Mivel korábbi szakdolgozati munkám során keresztkapcsolási reakciókat végeztem a felületaktív anyag oldatában, és a kutatócsoportban végzett jelenlegi tudományos munkám is ezekről az átalakításokról szól, ezért az irodalmi példákon keresztül is ilyen jellegű reakciókat mutatok be.

Az egyik legnépszerűbb keresztkapcsolási reakció, mely szén–szén kötés kialakítására alkalmas, a Suzuki-reakció. Az ilyen típusú kapcsolásokban az egyik reakciópartner egy aril- vagy vinil-halogenid, gyakran jodid vagy bromid, ritkábban klorid. A másik reaktáns egy

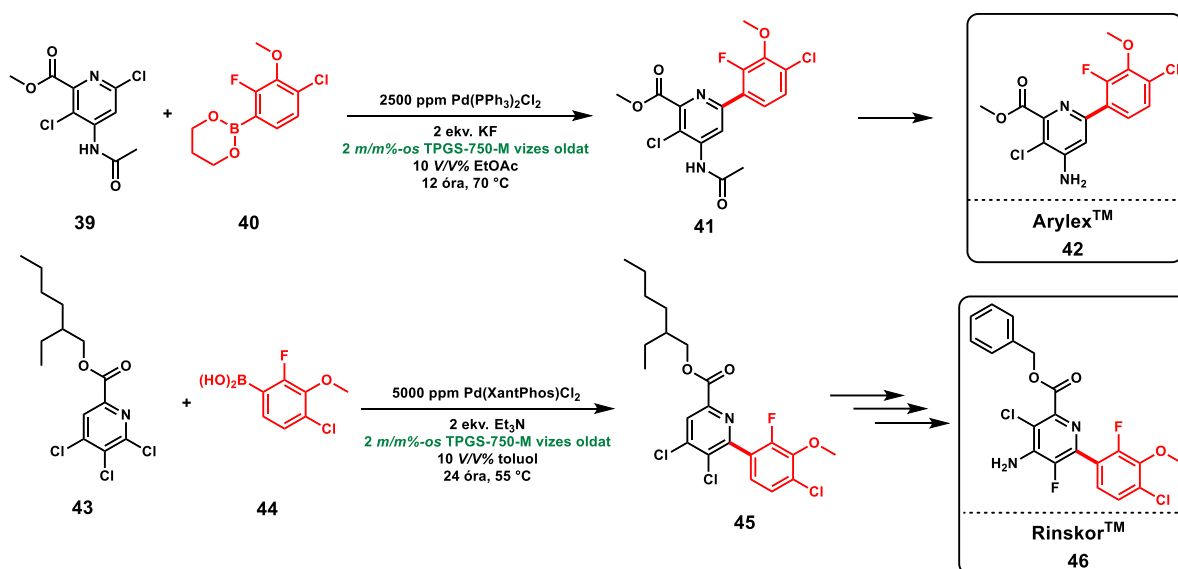
aromás bórvegyület, amely rendszerint boronsav vagy annak észtere. A Lipshutz-csoport kiterjedten vizsgálta számos hatóanyag szintézisét. Egy általuk készített összefoglalóban különböző hatóanyagokhoz (**35**, **36**, **37**) felhasználható intermedierek előállítását írták le Suzuki-kapcsolással, TPGS-750-M (**18**) tenzidoldatban. A csoport tudományos munkája során többek között olyan egyedi katalizátor rendszert (**38**) dolgoztak ki, amely képes együttműködni a tenzidoldatban kialakuló micellákkal a hatékonyabb átalakítás érdekében (**13. ábra**).³⁷



13. ábra. Suzuki-reakcióval, TPGS-750-M-oldatban előállítható hatóanyag köztitermékek.

A micelláris Suzuki-reakció alkalmas gyomirtószer előállítására is. A Corteva Agriscience által kifejlesztett ArylexTM (**42**) és RinskorTM (**46**) vegyszerek kiemelkedően hatékonyak a gyomnövények elleni védekezésben. Szintén a Lipshutz és munkatársai által kidolgozott micelláris reakciókban állíthatók elő ezen anyagok köztitermékei. A katalitikus átalakításokhoz gyakran használt $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ katalizátort alkalmazták a reakciókban, valamint etil-acetátot is használtak segédoldószerként (**14. ábra**). Az ArylexTM (**42**) előállításához már csak az amidkötés hidrolízise szükséges, míg a RinskorTM (**46**) esetén több további lépést is kell végezni a végleges szerkezet szintéziséhez. Az utóbbi gyomirtószer

intermedierének (45) előállításához a Lipshutz-csoport egyedi észter védőcsoportot alkalmazott, amelynek fő oka egyrészt a szerkezet lipofilabbá tétele, másrészt a tenzid erősebb bázissal szemben mutatott stabilitása volt. A csoport karbonsavval, metil- és benzil-észterrel is megkísérelte az átalakítást, azonban a 2-etil-hexanolból származó észter (43) bizonyult a legjobbnak.³⁸



14. ábra. Különböző gyomirtószer-intermedierek szintézise.

Tenzidoldatban végezhető Sonogashira-keresztkapcsolás is, amelyet szintén Lipshutznak és munkatársainak sikerült megvalósítaniuk TPGS-750-M-oldatban (18) különböző aril-halogenidek és alkil-, aril- valamint heteroaril-acetilének reakciójával. A legtöbb Sonogashira-reakcióhoz nem elegendő önmagában palládium-katalizátor, szükséges olyan rézvegyület is amely szintén szerepet játszik a katalitikus ciklusban. A csoportnak azonban rézmentesen sikerült tenzidoldatban előállítania egyszerű szerkezetű acetilénket.³⁹

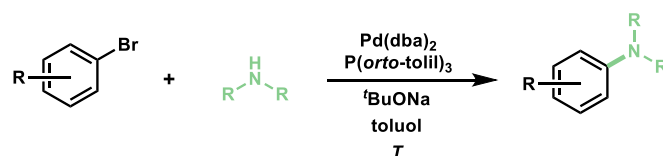
Más jelentős keresztkapcsolási reakciók is végezhetőek TPGS-750-M-oldatban (18), illetve egyéb tervezett tenzid vizes oldatában. 4 m/m%-os Brij-30-oldatban szintén a Lipshutz-csoport végzett Negishi-kapcsolást cinkorganikus speciesszel.⁴⁰ Lipshutzhoz és munkatársaihoz kötődik továbbá a micelláris Mizoroki-Heck reakció kivitelezése fém nanonrészecskék segítségével.⁴¹ Az itt bemutatott micelláris kapcsolási reakciók mind azt mutatják, hogy mekkora lehetőség van a tenzidoldatok vegyipari alkalmazására.

2.7 Buchwald-Hartwig-aminálás

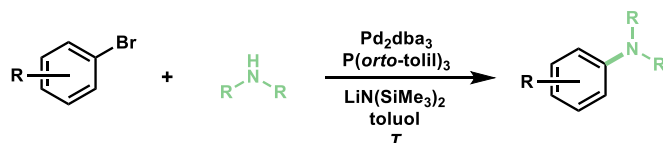
A Buchwald-Hartwig keresztkapcsolási reakció a kutatási témám szempontjából kiemelkedő jelentőséggel bír, mert ennek a reakciótípusnak a lefutása szolgált modellként a dolgozat későbbi részében ismertetésre kerülő micelláris vizsgálatokhoz.

Az aminálási reakcióban nitrogén és sp^2 hibridizációval rendelkező szén között tudunk kötést kialakítani. A reakciót történetileg 1995-ben írták le egymástól függetlenül Stephen L. Buchwald⁴² és John F. Hartwig⁴³ (15. ábra/A). Mindkét csoport aril-bromidot és amin-csoporttal rendelkező specieszt használt kapcsolópartnerként. Az átalakításban palládium-komplexet alkalmaznak, és a korábban részletezett kapcsolási reakciókhoz viszonyítva itt gyakran jelentős hatása van a fémhez koordináló ligandumnak, amelyet eltarthatósági szempontok miatt gyakran a reakció kezdetekor adnak az elegyhez.⁴⁴ A ligandumok fejlesztése a kapcsolás kidolgozása óta nagy ütemben zajlik. Napjainkban a fejlesztések már ott tartanak, hogy a tervezett ligandumokkal képesek az átalakítás szelektivitását befolyásolni. Például Tsvelikhovsky és munkatársai kizárólag a ligandum szerkezetével tudták irányítani a reakció szelektivitását. Átalakításukban kizárólag 5H-dibenzazepin (50) keletkezett (15. ábra/B).⁴⁵

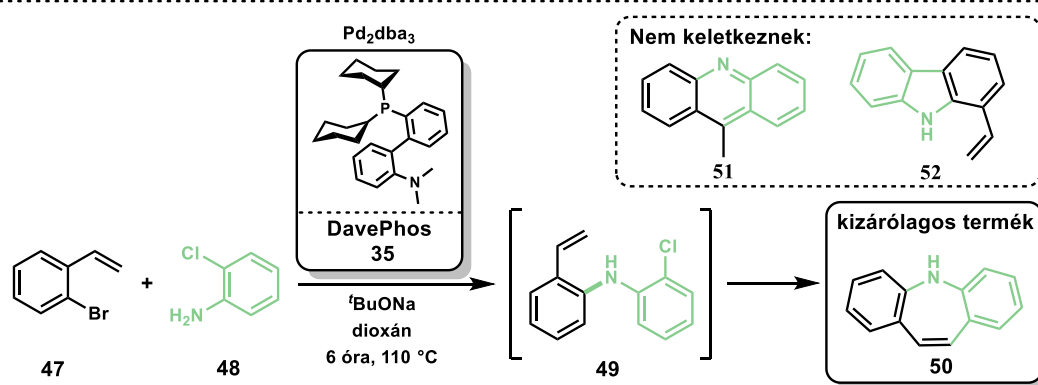
A) Buchwald-csoport szintézise:



Hartwig-csoport szintézise:



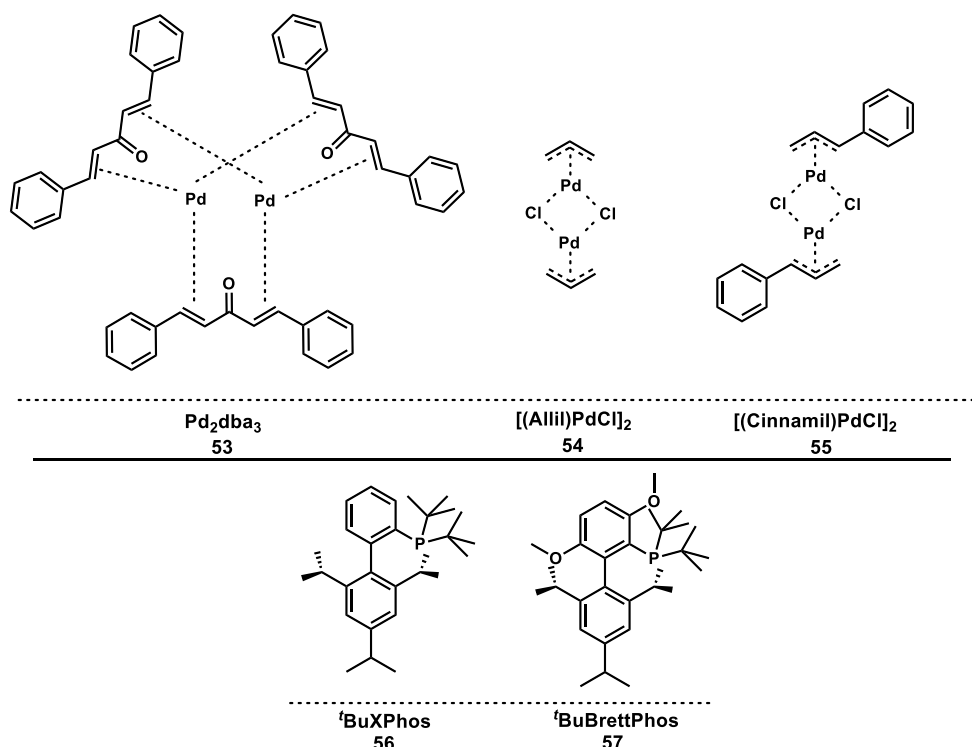
B)



15. ábra. Az első aminálási reakciók (A), illetve egy ligandum által irányított átalakítás (B).

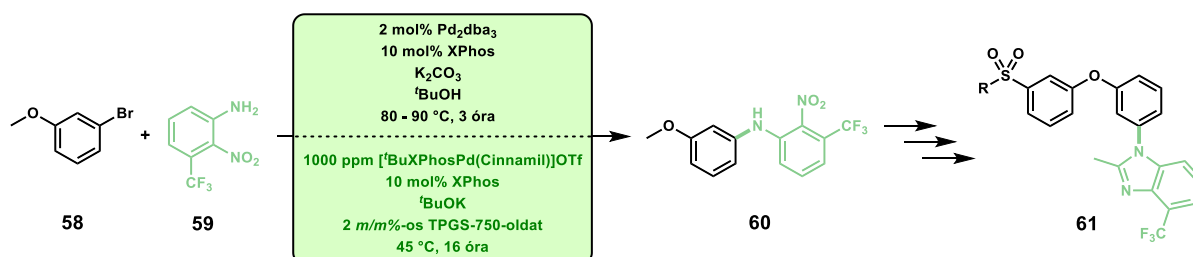
A micelláris aminálás irodalma minimális, ezen a területen is elsősorban a katalizátor és a ligandum reakcióra gyakorolt hatását vizsgálják a tenzid hatások mellett. Több eredményt is összevetve a tenzidek vizes oldatában elsősorban a π -rendszerű katalizátorok, mint például a Pd_2dba_3 (53), az $[(Allil)PdCl]_2$ (54) vagy a $[(Cinnamil)PdCl]_2$ (55) rendelkeznek kiemelkedő aktivitással. Ennek fő oka a tenzid szerkezetével való előnyös együttműködés. A ligandum reakciót befolyásoló részletes vizsgálatával Wagner és munkatársai foglalkoztak, 15 különböző ligandum reaktivitását vizsgálták, amelyek közül 8 bifenilalapú foszfin ligandum volt. Az

utóbbi ligandumok mindegyike egyedi névvel rendelkezik. A csoport munkájából világossá válik, hogy a ^tBuXPhos (**56**) és a ^tBuBrettPhos (**57**) bifenilalapú foszfin ligandumok aktiválták a legjobban a katalizátort (**16. ábra**).⁴⁶



16. ábra. Különböző szerkezetű katalizátorok és ligandumok.

Sokféle hatóanyag szerkezete tartalmaz amin funkciós csoportot, ezért felmerülhet a kérdés, hogy alkalmas-e a micelláris közeg bonyolultabb szerkezetű gyógyszerhatóanyagok szintézisére aminálási reakcióban. A Lipshutz-csoport többféle hatóanyag szintézis kulcs lépését végezte el TPGS-750-M-oldatban (**18**). Összefoglalójukban kitértek a vegyiparban használt módszer körülményeire és összehasonlítást végeztek a saját körülményeikkel.⁴⁷ Kutatási munkájukból egy hatóanyag előállítását kiemelve, például a máj X receptor agonista-intermedierének (**60**) szintézise során látható igazán a micelláris közeg jelentősége. A tenzidoldat segítségével nemcsak a reakció hőmérsékletét, de a katalizátor mennyiségét is csökkenteni tudták (**17. ábra**).⁴⁷

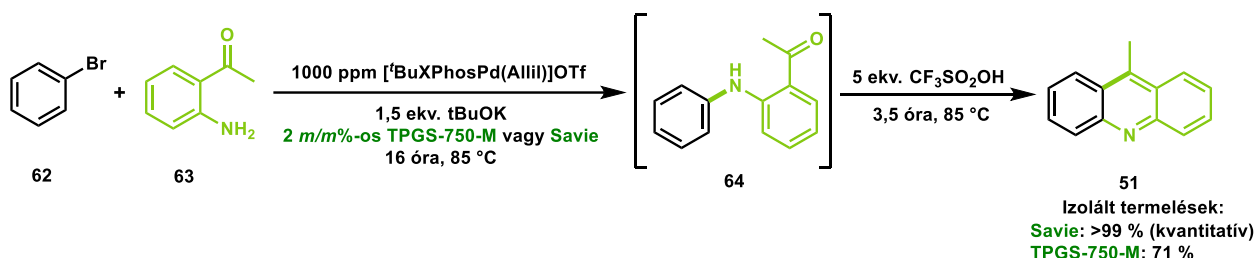


17. ábra. A máj X receptor agonista-intermedierének (**60**) szintézise klasszikus és micelláris Buchwald-Hartwig-reakcióval.

2.8 Aminálási majd ciklizálási reakció: a 9-metilakridin előállítása

Az aminálási reakciók speciálisabb szubsztátokon is alkalmazhatóak. Ilyen reaktánsok lehetnek a kutatási téma szempontjából fontos *orto*-karbonil anilinszármazékok, amelyek felhasználása is specifikus. Lipshutz és munkatársai egyik korábbi publikációjukban egy példa erejéig mutatták be micelláris alkalmazással a reakciót. Céljuk elsősorban a Savie (**20**) és a TPGS-750-M (**18**) tenzidoldatok összehasonlítása volt (**18. ábra**).²⁵

A Buchwald-Hartwig-terméket erős sav alkalmazásával és kellően magas hőmérsékleten gyűrűbe lehet zárni, ekkor kapjuk a 9-metilakridint (**51**), amely egy akridin vázas anyag. A ciklizálási reakcióban kapott termék egy jó példa a kapcsolt termék alkalmazhatóságára. Ezen anyagok felhasználása széleskörű, elsősorban gyógyszeripari hatóanyagok szerkezetében találhatóak meg (**18. ábra**).⁴⁸



18. ábra. A 9-metilakridin (**51**) „egy üst” szintézise.

2.9 Korábbi eredmények

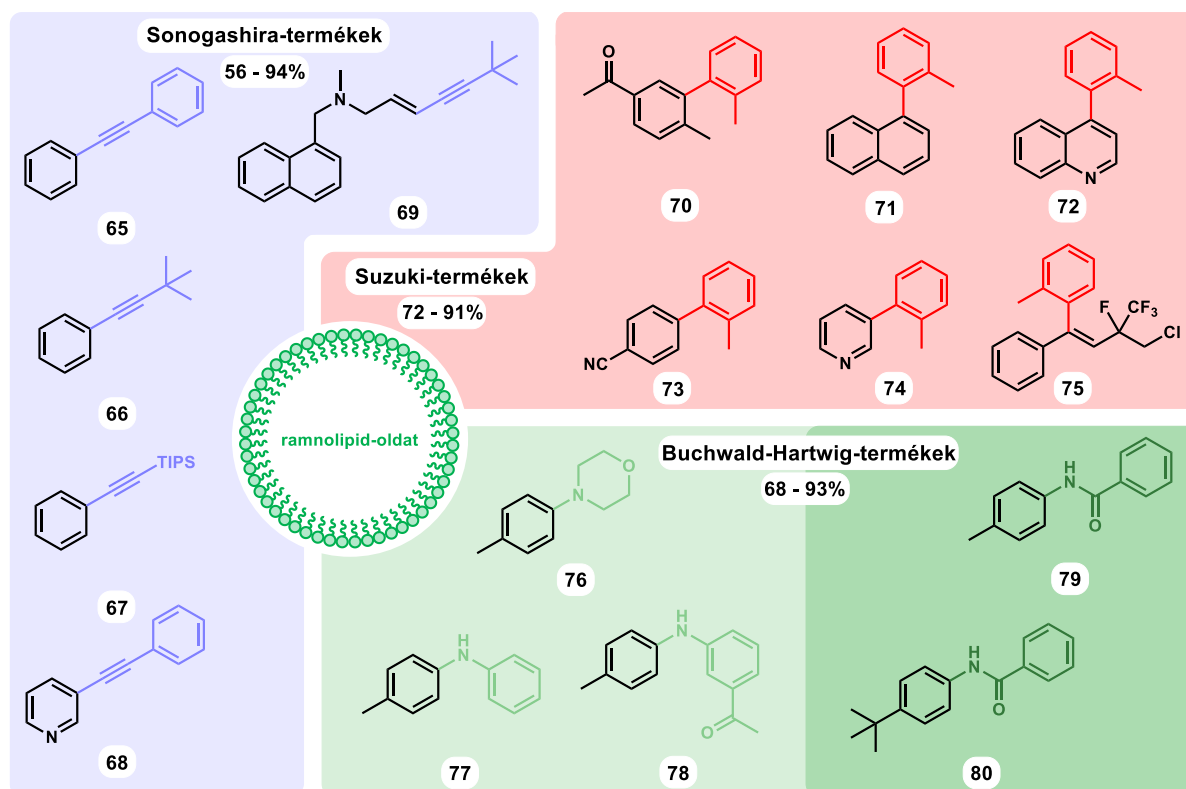
A különböző micelláris szintézisek kivitelezése előtt érdemes a micellaméret meghatározását elvégezni a pontos tenzidoldat jellemzése érdekében. A dinamikus fényszórásmérést 25 °C-on, 2,0 m/m%-os ramnolipid-oldatot felhasználva végeztük el. Eredményként 10 és 100 nm-es hidrodinamikai átmérőjű csoportokba sorolható asszociátumok jelenlétét tapasztaltuk. Tehát oldatukban jelen vannak kisebb formában a micellák valamint nagyobb méretű struktúrák is.¹¹

Kutatócsoportunkban már régóta vizsgálják a tenzidoldatok alkalmazhatóságát különböző reakciókban. A kutatás egy későbbi részében fordítottunk figyelmet a ramnolipidekre. A BSc-s szakdolgozati munkám során a ramnolipid 2 m/m%-os vizes oldatában végeztem egyszerű terméket eredményező Suzuki-, Sonogashira-, illetve Buchwald-Hartwig-keresztkapcsolási reakciókat. Korábbi célunk elsősorban a tenzidoldat szerves kémiai felhasználásának bővítése volt, részletes vizsgálatokat és összehasonlításokat ezért nem minden esetben végeztünk.

Az egyszerű termékekből korábban sikerült előállítanom négy Sonogashira- (**65-68**), öt Suzuki- (**70-74**) és öt Buchwald-Hartwig-terméket (**76-80**). Továbbá egy gyógyszerhatóanyag,

a Terbinafin (**69**) szintézisének kulcslépését is elvégeztem, magas hozammal ramnolipid-oldatban. A csoportban korábban előállított vinil-jodid felhasználásával a **75**-ös terméket is sikeresen izoláltam (**19. ábra**).¹¹

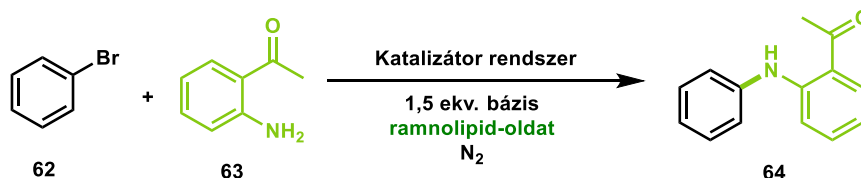
Az így előállított terméken (**75**) ICP-MS segítségével nyomelemanalitikai vizsgálatot végeztünk annak érdekében, hogy lássuk a feldolgozás utáni palládium-szennyezettség mértékét. Az átlagos fémszennyezettség ennél az anyagnál 38 ppb (38 µg/kg) volt amely jóval az Európai Gyógyszerügynökség által maximalizált 1 ppm alatt van.¹¹



19. ábra. Korábbi szintetikus munkám során, 2 m/m%-os ramnolipid-oldatban előállított termékek. Az ábrán a kapcsolási reakciók izolált termeléseit az egyes reakciók nevei alatt tüntettem fel.

3. Célkitűzések

A kutatás során fő célom volt a ramnolipid-oldat szolubilizáló hatásának mélyebb vizsgálata brómbenzol (62) és 1-(2-aminofenil)etán-1-on (63) között lejtászódó Buchwald-Hartwig-amináláson keresztül (20. ábra). Az általam vizsgálni kívánt paramétereket (katalizátor és oldószer minősége és mennyisége) a reakciók lefutása alapján terveztem jellemezni.

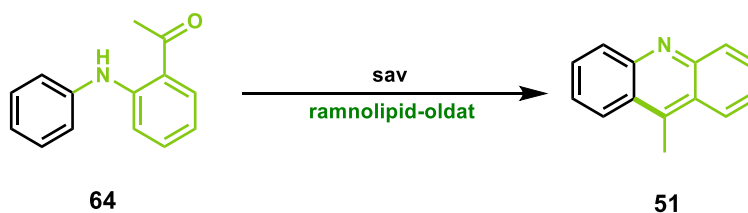


20. ábra. A választott modellreakció egyenlete.

Részletesebben tanulmányozni terveztem az átalakítás során használt limitáló reagens koncentrációjának hatását. Az alkalmazott katalizátor és ligandum minőségének és mennyiségének alapján következtetéseket terveztem levonni a micelláris katalízisről. A reakcióban más oldószereket is alkalmazva vizsgálni kívántam a micelláris hatást. További célom volt, hogy a széleskörben alkalmazott 2 m/m%-os ramnolipid-oldat helyett hígabb, illetve töményebb oldatokban is elvégezzem az aminálást, és a különböző koncentrációjú oldatokban elvégzett reakciók lefutását összehasonlítsam. A katalizátorból és ligandumból készített ramnolipid-törzsoldat aktivitását és eltarthatóságát is vizsgálni terveztem.

Tudományos diákköri munkám során további célom volt az elvégzett vizsgálatok alapján az optimális reakciókörülmény feltárása. Az optimalizált körülmények között különböző elektronikus és szterikus effektusokkal rendelkező szubsztrátokon is terveztem a kapcsolási reakció elvégzését, ezzel vizsgálva az aminálás kiterjeszthetőségét.

Végül pedig, célul tűztem ki a kapcsolt termék és továbbalakíthatóságának vizsgálatát is. Erre az irodalmi részben említett (18. ábra) ciklizálási reakciót (21. ábra) találtam megfelelőnek, amellyel a gyógyszeripari felhasználások szempontjából fontos akridinvázis anyagok állíthatóak elő. Ezen átalakítást szerettem volna optimalni, és ezáltal a kapcsolt termék (64) felhasználhatóságát megmutatni egy példa erejéig a 9-metilakridin (51) szintézisével.



21. ábra. 9-metilakridin (51) előállítása ciklizációs reakcióban.

4. Saját munka bemutatása

Szakdolgozati munkámmal ellentétben a tudományos diákköri munkám során elsősorban a ramnolipid-oldatok részletes vizsgálatát végeztem el. Ezért biztosnak kellett lennem abban, hogy a kiválasztott reakció lejátszódik micelláris körülmények között. Az irodalmi részben tárgyalt, akridin alapváz as anyagok előállítására használható „egy üst” reakciót (**18. ábra**) találtam a legalkalmasabbnak a részletes vizsgálatokhoz. Azért is választottam ezt a reakciót, mert az ilyen speciális szerkezetű szubsztrátokon a kutatócsoportunkban eddig még nem végeztek keresztkapcsolási reakciót, ezért reméltem, hogy számunkra is új tapasztalatokkal szolgálnak a vizsgálatok. A korábbi aminálási reakciókból származó körülményeket (például: megfelelő katalizátor rendszer, kellően hosszú reakció idő) megpróbáltam átemelni a jelenlegi munkámba, ami segített elindulni a kutatás kezdeti szakaszában.

A kutatómunka kiegészítéseként készítettem egy kisebb szintetikus összeállítást az aminálási reakcióban felhasználható szubsztrátok köréből, valamint vizsgáltam a reakciósor második lépését, a ciklizálási reakciót is.

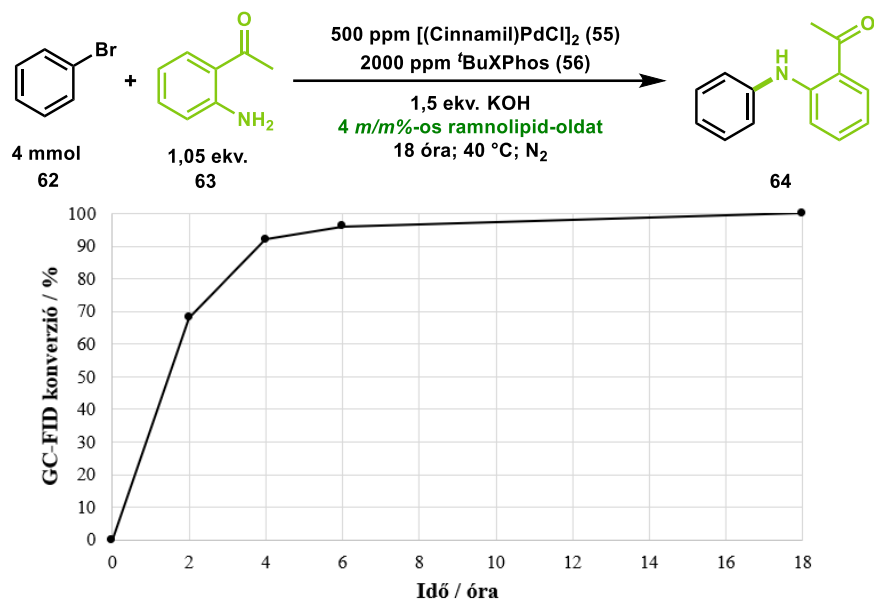
4.1 A Buchwald-Hartwig-kapcsolás micelláris vizsgálata

A reakció részletes tanulmányozásához a korábban is említett és a **18. ábrán** bemutatott kapcsolást választottam modellreakciónak. A kutatás ezen szakasza során és a teljes **4.1-es** fejezetben végig a brómbenzolt (**62**) és az 1-(2-aminofenil)etán-1-ont (**63**) használtam kiindulási anyagokként. A példaként feltüntetett, **22. ábrán** látható körülményeket az általam korábban elvégzett aminálási reakciókból szerzett tapasztalatok alapján alkalmaztam.

Ebben az esetben és a későbbi reakcióknál is az anyagok bemérését úgy végeztem el, hogy egy keverőmaggal ellátott üvegcsébe először bemértem a $[(\text{Cinnamil})\text{PdCl}]_2$ (**55**) katalizátort, majd a ^tBuXPhos ligandumot (**56**). Ezt követően hozzáadtam a szilárd bázist. Az üvegcsé inertizálása közben a ramnolipid-oldatot folyamatos nitrogén gáz árammal öblítettem át. A tenzidoldat buborékoltatásakor mindig figyelmesen jártam el, mert gyakran felhabzott, ezért érdemes alacsonyabb gázáramot használni. Inertizálást követően bemértem a ramnolipid-oldatot majd az 1-(2-aminofenil)etán-1-ont (**63**) és a brómbenzolt (**62**). Mivel kisebb mennyiségű katalizátort analitikai mérlegen már nem tudtam elég pontosan bemérni, ezért a reakciót 4 mmol-os méretben végeztem el.

A kísérletek monitorozásához a reakcióelegyekből 2, 4, 6 és 18 óra elteltével végeztem el a mintavételezést (nitrogén gázáram mellett), és a minták összetételét GC-FID segítségével

mértem meg, majd a kapott kromatogram csúcs alatti területeiből számítottam ki a konverziót. A csúcsok kvantitatív meghatározása érdekében az elegyet azonos körülmények között GC-MS-sel is megmértem, majd a későbbiekben a tömegspektrometriás mérés alapján azonosított csúcsok retenciós idejéhez társítottam a csúcsokat a GC-FID-del való mérések eredményeinél. Az egyes körülmények összehasonlíthatóságát úgy tettem lehetővé, hogy mindig egy körülményt változtattam, és a változtatásokat görbékkel ábrázoltam. Az ábrázolásmódra példa az itt található reakcióegyenlet és reakciólefutás (22. ábra).



22. ábra. A kapcsolási reakció egyenlete és a reakció lefutása.

4.1.1 Katalizátor optimális mennyiségének meghatározása

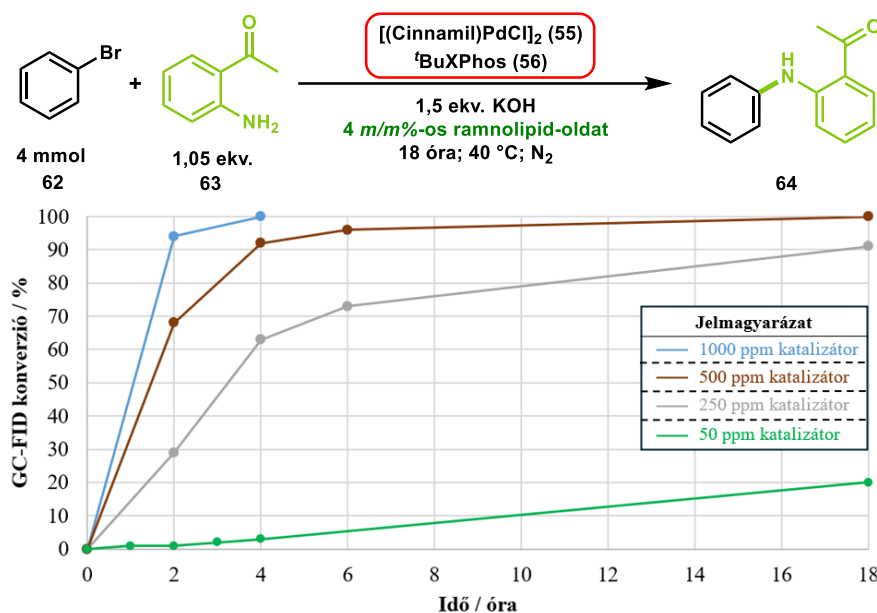
A kutatás első lépéseként különböző katalizátor (55) és ligandum (56) mennyiségeket teszteltem. A kísérleteket a 23. ábrán látható reakciókörülmények alkalmazása mellett végeztem el 1000 ppm, 500 ppm, valamint 250 ppm és 50 ppm katalizátortöltéssel (1. táblázat). 1000 ppm katalizátormennyiség alkalmazása esetén a reakció gyors lejátszódása miatt elegendő volt 2 és 4 óra elteltével mintát venni.

$[(\text{Cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ (55)	^t BuXPhos (56)	Megjegyzés
1000 ppm	4000 ppm	Szilárdan mértem be.
500 ppm	2000 ppm	
250 ppm	1000 ppm	
50 ppm	200 ppm	40 µl

1. táblázat. Az egyes reakciókhoz bemért katalizátor és ligandum mennyiségek.

Az 50 ppm [(Cinnamyl)PdCl]₂ katalizátor jelenlétében elvégzett reakció esetén a katalizátorból és a ligandumból törzsoldatot készítettem, amelynek koncentrációja $5 \cdot 10^{-6}$ mmol/µl volt. A törzsoldatból Hamilton-fecskendő segítségével mértem ki

légmentesen a megfelelő térfogatú oldatot a reakcióhoz. A mintavételezést ebben az esetben 1, 2, 3, 4 és 18 óra elteltével végeztem el. A különböző katalizátortöltésekkel végzett átalakítások lefutásai a **23. ábrán** láthatók.



23. ábra. A reakció egyenlete és az átalakítás lefutásának ábrázolása különböző mennyiségű katalizátorokkal.

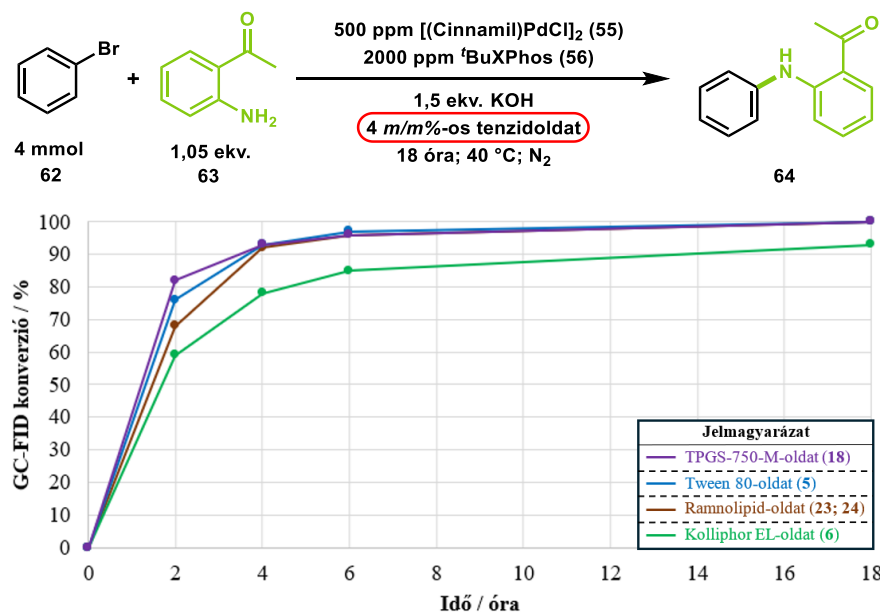
Az optimalizációs kísérletek eredményei alapján megállapítható, hogy már 250 ppm katalizátor mennyiséggel sem játszódtott le teljesen a reakció 18 óra alatt. Az egészen alacsony, 50 ppm-es katalizátortöltéssel elvégzett reakció konverziói a várakozásoknak megfelelően kis átalakulást mutattak. A **23. ábra** alapján a vizsgált katalizátor mennyiségek közül a legmagasabb, 1000 ppm-es ígérkezett a legjobbnak, azonban az 500 ppm mennyiség használata is ideális, mert bár hosszabb reakcióidőt igényel, de fele annyi katalizátorral is teljesen lejátszódik a katalízis, ami egy méretnövelt reakció esetén már jóval gazdaságosabb megoldást biztosít. A katalizátor mennyiségének optimalizálása során a kapcsolások lefutása a várakozásoknak megfelelő volt, nem tapasztaltam olyan micelláris hatást, amely nagymértékben befolyásolta volna a reaktivitást.

Annak érdekében, hogy a későbbi vizsgálatok során a konverzióban megmutatkozó esetleges pozitív irányú változások jól láthatóak legyenek, az 500 ppm katalizátor és 2000 ppm mennyiségű ligandum használata mellett döntöttünk.

4.1.2 Az aminálás reaktivitásának összehasonlítása különböző tenzidoldatokban és eltérő oldószerekben

Az optimális katalizátormennyiség meghatározását követően a vizsgálatokat különböző 4 m/m%-os tenzidoldatokban lejátszódó aminálási reakciók összehasonlításával folytattam. A

kísérleteket a Lipshutz-csoport által kifejlesztett TPGS-750-M-oldatban, illetve a korábban részletezett Tween 80-oldatban és Kolliphor EL-oldatban végeztem el.



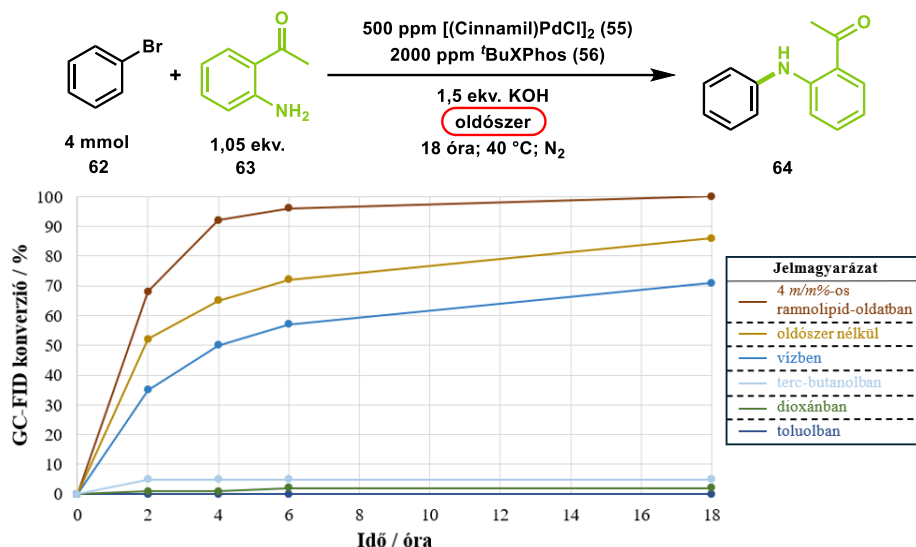
24. ábra. Különböző tenzidoldatokban végzett Buchwald-Hartwig-reakciók lefutása.

A 24. ábrán látható reakciólefutásokból megállapítható, hogy a különböző tenzidoldatok reakcióra gyakorolt hatásában nincs nagy különbség. A Kolliphor EL-oldat (6) alkalmazása ebben a reakcióban nem a legelőnyösebb, azonban hosszabb reakcióidőt hagyva abban is végbemegy a kapcsolás. Két óra reakcióidő elteltével kissé jobb reaktivitást mutatott a Tween 80- és a TPGS-750-M-oldatban lejátszódó katalízis a ramnolipid-oldathoz viszonyítva, azonban több idő elteltével mindhárom tenzidoldatban egyformán kiváló konverziót ért el a reakció. Az elegyekről készített kép az 1. képen látható a 28. oldalon.

A tenzidoldatok összehasonlítása alapján elmondható, hogy ebben a reakcióban a TPGS-750-M- (18), a Tween 80- (5) és a ramnolipid-oldat (23, 24) is megfelelő választás. Különbséget a szintézist követő, tenzidoldatokra jellemző lebomlóképeség ad, mert míg a ramnolipid (23, 24) biotenzid és ezáltal biodegradábilis addig a TPGS-750-M (18) és a Tween 80 (5) nem. Ezért a ramnolipid-oldat használata bizonyulhat a legkörnyezetkímélőbb választásnak a kipróbált tenzidoldatok közül.

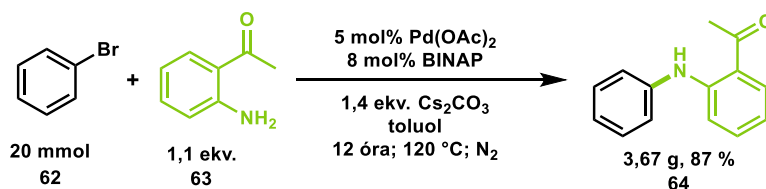
A 4 m/m%-os tenzidoldatok reakcióra gyakorolt hatásának összevetését követően az ipari felhasználások tekintetében fontos klasszikus oldószerek összehasonlítását tettem meg. A kapcsolásokhoz gyakran használt toluolban, dioxánban és *terc*-butanolban kísérleteztem először, majd a 4 m/m%-os ramnolipid-oldat micelláris hatásának összevethetősége érdekében vízben is elvégeztem a keresztkapcsolást. Végül oldószentermentesen is végrehajtottam az átalakítást, amit azért tudtam megtenni, mert mindkét reaktáns (62, 63) folyadék mivolta miatt

képes az oldószer és a reaktáns szerepét egyszerre betölteni. A különböző közegek összehasonlításai és a módosított reakcióegyenlet a **25. ábrán** láthatók.



25. ábra. A reakció egyenlete és az átalakítás lefutása különböző oldószerekben, valamint oldószer nélkül.

A reakciók lefutásából jól látszik, hogy szerves oldószerben egyáltalán nem vagy csak alig játszódott le a kapcsolás. Az általam is használt kiindulási anyagokból (**62**, **63**) a kapcsolt termék előállítását (**64**) eddig egy szerves oldószerben végzett keresztkapcsolási átalakításban írták le, alapanyaggyártás kapcsán, egészen érélyes körülmények között és BINAP ligandum alkalmazásával (**26. ábra**).⁴⁹ A csoportban végzett kísérleteimből számunkra is világossá vált, hogy nem azért található kevés irodalmi adat erről a Buchwald-Hartwig-reakcióról (**25. ábra**), mert más csoportok nem végeztek részletes vizsgálatokat, hanem azért, mert szintetikus kihívást jelent ezekkel a szubsztrátokkal szerves oldószerekben ilyen típusú reakciókat végezni. Mivel olyan oldószereket választottam, amelyeket az ilyen típusú kapcsolásokhoz gyakran használnak, a kapott eredmény így nagy meglepetést hozott a kutatásban. A csoport kutatásaiban is csak ritkán fordult elő olyan eset, hogy egyáltalán nem működött egy katalízis.

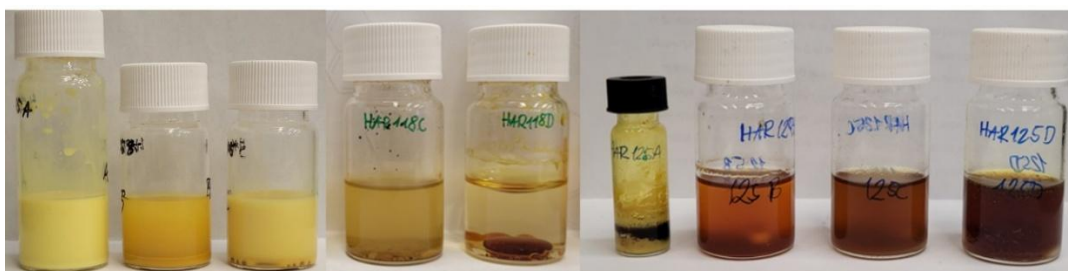


26. ábra. A difenilamin származék előállítása irodalmi körülmények között

Ramnolipid-oldatban és vízben lejtászódó reakciók között a micelláris hatások és a szolubilizálás létrejötte tesz nagy különbséget. A reakció végeztével jól látható volt a vizes reakciónál a keverőmag körüli, folytonos szerves fázis, míg a 4 m/m%-os ramnolipid-oldatban teljesen eloszlottak az anyagok, egyfajta szuszpenziót képeztek. A vízben végzett reakcióhoz

viszonyítva kissé jobb konverziókat eredményezett az oldószermentes reakció, amely valószínűleg a nagy reaktáns koncentrációnak volt köszönhető (25. ábra). A reakcióelegyeket az 1. kép szemlélteti.

Az alfejezetben leírt összehasonlító kísérletek alapján feltételezhető, hogy lehetnek további olyan reakciók, amelyeknek annyira kedveznek a micelláris körülmények, hogy azok szelektíven lejátszódhatnak. Tehát érdemes olyan átalakítást tenzidoldatban is kipróbálni, amely egyébként nem játszódik le klasszikus szerves oldószerben, és amelyben nem okoz problémát a reakcióban résztvevő anyagoknak a víz jelenléte.



1. kép. A reakcióelegyek közvetlenül felnyitás előtt. Balról jobbra: Kolliphor EL-oldatban, Tween 80-oldatban, TPGS-750-M-oldatban, 4 m/m%-os ramnolipid-oldatban, vízben, oldószer nélkül, toluolban, dioxánban és *tert*-butanolban.

A micelláris katalízissel régóta foglalkozó Lipshutz-csoport szinte minden kísérletben szerves bázist használt a reakciókban. Az irodalmi példában (18. ábra) ennél a kapcsolásnál például kálium-*tert*-butoxidot alkalmaztak. Mivel korábbi tapasztalattal nem rendelkezem szerves bázis tenzidoldatban való viselkedéséről, ezért a reakció lejátszódásában bizakodva az aminálást újra elvégeztem toluolban, dioxánban, *tert*-butanolban és 4 m/m%-os ramnolipid-oldatban is, ^tBuOK bázis jelenlétében, az eddigiekben is alkalmazott 1,5 ekvivalens mennyiséggel. Vizes közegben szinte teljes mértékben protonált formában található meg a ^tBuOK, ezért tekinthetjük úgy, mintha segédoldószerként *tert*-butanolt adtam volna az elegyhez. Emiatt a bázis hozzáadása gyakorlatilag csak a hidroxidion koncentrációt változtatta meg az oldatban a KOH-hoz hasonlóan. Eredményként ebben az esetben is csak és kizárólag a 4 m/m%-os ramnolipid-oldatban ment végbe a kívánt kapcsolási reakció, a többi kísérletben nem tapasztaltam katalitikus átalakulást.

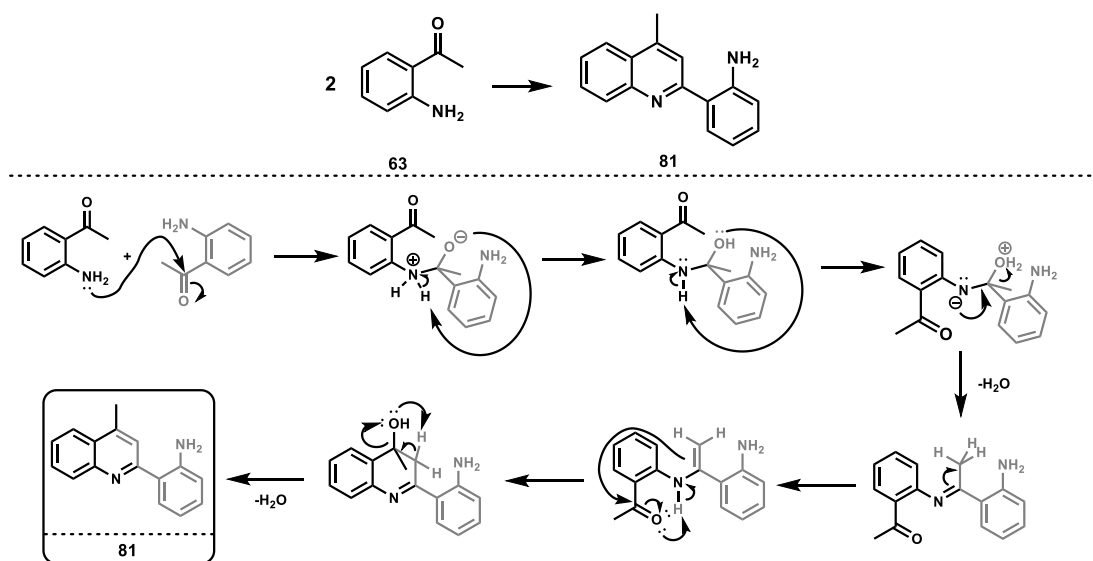
4.1.3 A Friedländer-mellékreakció

Az előző alfejezetben leírt reakció összetételének vizsgálatakor egy melléktermék (81) képződésére lettem figyelmes (27. ábra). Ez az anyag csak bizonyos oldószerekben képződött. Ha KOH-ot használtam bázisként akkor kizárólag *tert*-butanolban, ha pedig ^tBuOK-ot

alkalmaztam, akkor mindhárom szerves oldószerben keletkezett. A melléktermék retenciós ideje jóval eltért a termékétől és a tömegspektruma is teljesen más szerkezetet mutatott.

Az ezzel kapcsolatos irodalmi háttér alapján kiderült, hogy egy olyan kondenzációs reakcióról van szó, amelyet Friedländer-szintézisnek neveznek. A reakcióval kinolinszármazékok állíthatók elő aromás aldehidből és ketonból. A jelenlegi reakcióban azonban kizárólag aromás keton volt megtalálható, és nem volt jelen aldehid. Namrata és munkatársai publikációjukban leírták a kinolinszármazék keletkezését (**81**) a **63**-as anyagból más körülményekkel.⁵⁰ Ennél az esetről tehát elegendő volt a kondenzációhoz az aromás keton jelenléte. A **27. ábra** mutatja magát a kondenzációs reakciót és annak egy lehetséges mechanizmusát.

A mellékreakció lejátszódása tenzidoldatokban, vizes közegben, illetve oldószermentesen egyáltalán nem volt tapasztalható, sem VRK-n, sem a GC-MS, GC-FID kromatogramokon nem volt látható melléktermék. Ezekből az eredményekből megállapítható, hogy vizes közegben teljes mértékben visszaszorítható a kinolinszármazék képződése, ezért képesek lehetünk olyan kapcsolt termékeket is előállítani, amelyek szintézisét klasszikus körülmények között nem tudnánk kivitelezni.



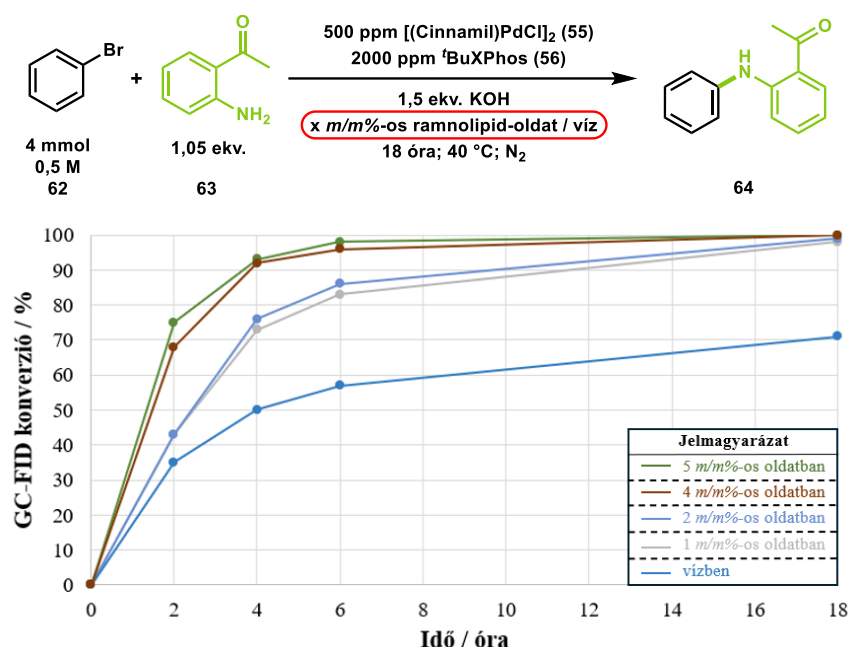
27. ábra. A kondenzációs reakció egyenlete és lehetséges mechanizmusa a **81**-es szubsztrát képződésére.

4.1.4 A ramnolipid-oldat töménységének reakcióra gyakorolt hatása és különböző szubsztrátkoncentrációk vizsgálata

Tudományos diákköri kutatómunkám következő lépéseként az eddigi reakciót 500 ppm katalizátor alkalmazása mellett különböző tömegszázalékos ramnolipid-oldatokban vizsgáltam (**28. ábra**). Az irodalomban elterjedten használják a 2 m/m%-os tenzidoldatokat. Viszont arra a

kérdésre, hogy miért alkalmazzák a felületaktív anyagok oldatát ilyen töménységben, nem találtam tudományosan megalapozott választ. A tenzidoldatok használatának kezdetekor a 2 m/m%-os oldat több kutatásban is hatékonyabbnak ígérkezett, napjainkra a töménység vizsgálata időszerűvé vált. Az irodalmi adatokból kiindulva kutatócsoportunk korábbi munkájában is minden esetben ezt a töménységet alkalmazta.

A 4.1.2-es alfejezetben összehasonlított vizes közegű példánál nagy konverzióbeli ugrást jelentett a vízhez képest a ramnolipid-oldat. Az olvasóban ezért jogosan merülhet fel kérdésként az, hogy a töményebb oldatok jobb reaktivitást eredményezhetnek? Ennek megválaszolására a kapcsolást elvégeztem a töménység szempontjából széleskörben használt 2 m/m%-os oldatban, illetve egy attól hígabb 1 m/m%-osban, valamint a már ismertetett 4 m/m%-os ramnolipid-oldattól kissé töményebb, 5 m/m%-os ramnolipid-oldatban is (28. ábra).



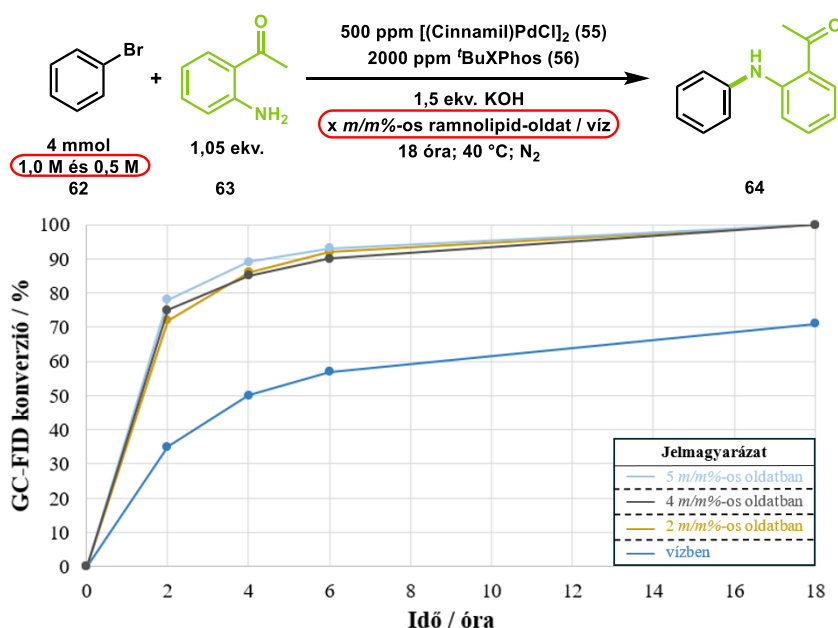
28. ábra. Különböző töménységű ramnolipid-oldatokban és vízben lejártsódott reakciók, 0,5 M brómbenzol koncentráció mellett.

A reakciók lefutását tekintve már a vízben lejártsódó reakcióhoz viszonyítva is nagy ugrást mutatott az 1 m/m%-os oldatban végbemenő átalakulás. Ennek fő oka az volt, hogy az 1%-os oldatban is már voltak asszociátumok, mert ez a töménység is jóval a CMC felett volt. A tenzidoldatokban végzett kapcsolásokat összehasonlítva csak kis eltérés volt megfigyelhető az 1 és 2 m/m%-os ramnolipid-oldatok között. Ha egy reakció optimalizálásánál elegendő a 2 m/m%-os ramnolipid-oldat használata, akkor érdemes megfontolni az 1%-os oldat használatát is, ezzel csökkenthetőek a méretnövelés esetén felmerülő többletköltségek és elkerülhető a felesleges mennyiségű tenzid használata. A 28. ábrát tovább elemezve láthatóan a 4%-os

oldatban lejátszódott reakció gyorsabb volt az előző töménységű ramnolipid-oldatoknál. Érdekes tehát töményebb oldatokkal is kísérletet tenni egy-egy reakció optimalizálásakor, mert ezáltal például a keresztkapcsolási reakcióknál a katalizátor mennyisége (amely gyakran a legköltségesebb komponens) is csökkenthető. Ahogy a két hígabb oldatnál, a 4 és az 5 *m/m*%-os ramnolipid-oldatoknál is hasonló reakciólefutás volt megfigyelhető. Tehát a reaktivitást ebben az esetben sem befolyásolta jelentősen tenzidoldat koncentrációja.

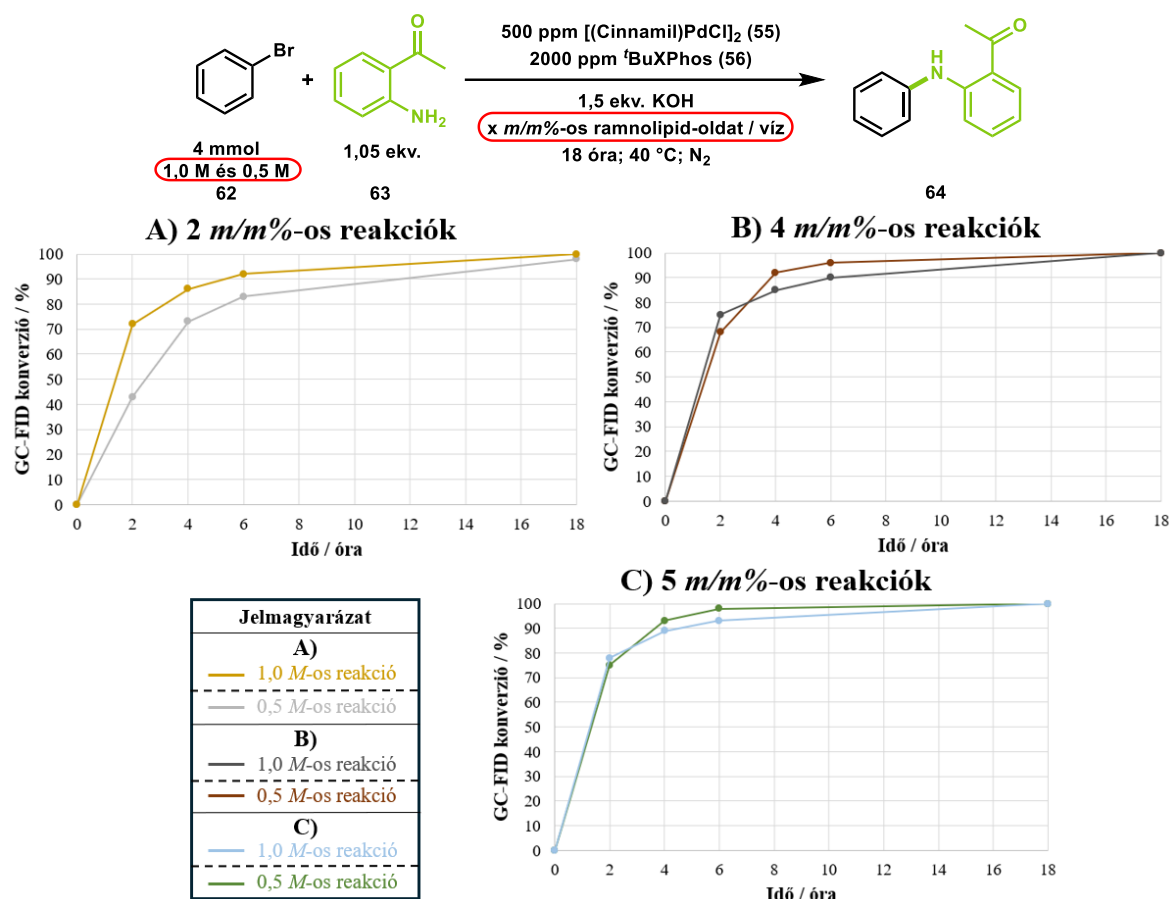
Az alfejezet hátralévő részében olyan kísérleteket tárgyalok, amelyeknél a brómbenzol (**62**) koncentrációjának változtatása befolyásolta a reakció lefutását. A most következő kísérletek szorosan kapcsolódtak az alfejezet első felében leírt vizsgálatokhoz, mert egyrészt a szubsztrátkoncentráció közvetlenül befolyásolja az oldott anyag szolubilizálhatóságát, emiatt összefügg a tenzidoldat töménysége és limitáló reagens koncentrációja, másrészt olyan összehasonlításokat is tervezek tenni, amelyeknél egy adott reagens koncentrációt és a ramnolipid-oldatok töménységét egy-egy diagramon ábrázolom.

A katalízist eddig minden esetben 0,5 M-os brómbenzolra (**62**) vonatkoztatott koncentrációban végeztem el. A következőkben részletezni kívánt kísérleteket már 1,0 M koncentrációjú oldatokban monitoroztam 2, 4 és 5 *m/m*%-os tenzidoldatok felhasználásával. A töményebb oldat előállításánál az eddig használt 8 ml ramnolipid-oldat helyett 4 ml-t mértem be. A vizes reakciót azért nem végeztem el nagyobb koncentráció alkalmazásával, mert az eddigi tapasztalatok alapján csak a reakcióelegyen lévő vízszlop változott volna. A **29. ábra** mutatja az 1,0 M-os oldatokban végzett reakciók konverzióit, és a korábbi, vízben végzett átalakítás eredményeit.



29. ábra. Az 1,0 M koncentrációjú ramnolipid-oldatokban, illetve a vízben (0,5 M) lejátszódó reakciók.

A brómbenzol mint limitáló reagens, töménységének változtatása eltérő reakciógörbéket eredményezett a korábbi 0,5 M-os reakciókhoz viszonyítva (28. ábra). A 29. ábrán talán az egyik legszembevetőbb motívum az, hogy ennél a koncentrációnál már nem, vagy csak alig idézett elő különbséget a tenzidoldatok tömegszázalékos változtatása a konverzióban. 2 m/m%-os ramnolipid-oldat esetén tapasztalható kiemelkedő változás, mert a korábbi (28. ábra vagy az ezt követő 30. ábra A) diagramja) 0,5 M-os koncentrációjú oldatban végzett kapcsolás során 2 óra elteltével csak 43% konverziót tapasztaltunk, míg a jelenlegi körülmények között már egészen magasnak, 71%-nak adódott az átalakulás mértéke. Az adatok alapján megállapítható, hogy 2 m/m%-os ramnolipid-oldat esetén a reagens koncentrációjának növelése egy bizonyos töménységig segítette a reakció lejárásodását, azonban töményebb ramnolipid-oldatok esetén már nem vagy csak alig okozott változást. Valószínűleg az 1,0 M-os reagens koncentráció alkalmazásakor elértem a ramnolipid-oldatban lévő asszociátumok által szolubilizálható mennyiségének határát, emiatt sem változott már jelentősen a 4 és az 5 m/m%-os oldatok esetén a konverzió.



30. ábra. Különböző reagens koncentrációjú (0,5 M és 1,0 M) és eltérő töménységű ramnolipid-oldatokban (2 m/m%, 4 m/m%, 5 m/m%) végzett reakciók.

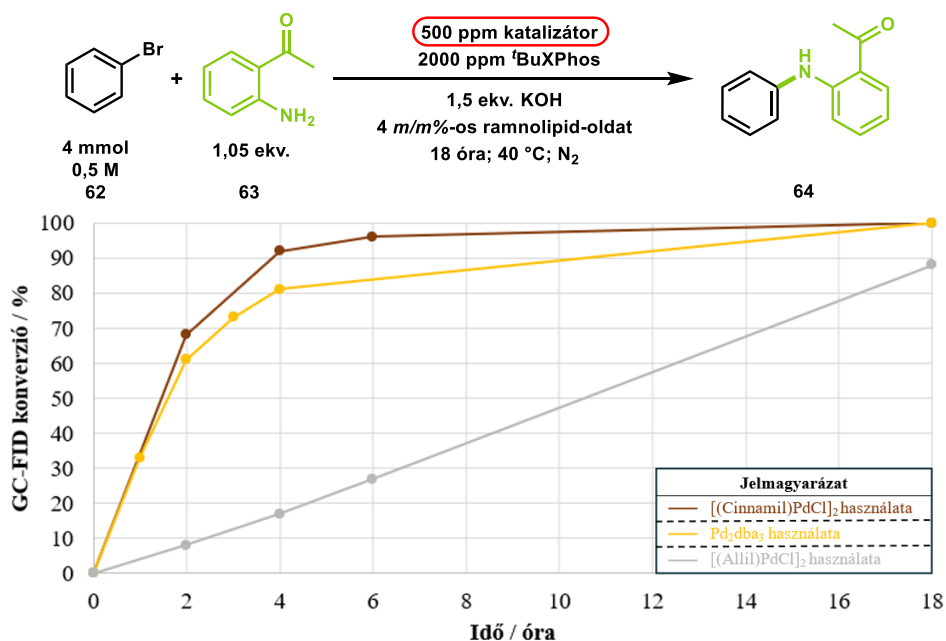
Az összehasonlítást érdemes megtenni külön-külön diagramokon is olyan formában, hogy mindig csak egy bizonyos töménységű tenzidoldatban lejátszódó reakciót ábrázolunk, az 1,0 és

a 0,5 M reagens koncentrációjú átalakítások lefutásával (**29. ábra**). A 2 m/m%-os átalakítások esetében a fenti ábránál látszik a legjobban a konverzióbeli különbség nagysága. Összehasonlítva a 4 és 5 m/m%-os tenzidoldatokban lejátszódott reakciókat, a 2 és a 4 órás mintavételek között észrevehető egy-egy keresztezés a reakciógörbék lefutásában. A kapcsolás kezdetén ugyan jobb konverziókat értek el az 1,0 M-os reakciók, azonban a későbbiekben annyira lelassult a reakció (görbék ellaposodása), hogy már magasabb átalakulást kezdtek mutatni a 0,5 M-os elegyek. A reakciókat újra elvégeztem, azok reprodukálhatóságának vizsgálata érdekében, és ismételten tapasztaltam ezt a keresztezést. A reakciók összevetéséből arra következtethetünk, hogy jobb reakciót végezni 0,5 M-os oldatban, mert előfordulhat, hogy hamarabb játszódik le teljesen a reakció. A reakció dinamikáját tekintve a jelenség egy lehetséges oka a túl sok oldott anyag jelenléte. A töményebb oldat (1,0 M-os) használata kedvező a reakció kezdeti szakaszában, mert a nagy mennyiségű szubsztrát több hatásos ütközést idézett elő, azonban ahogy képződött a termék és folyamatosan fogytak a kiindulási anyagok, úgy lassult le a kapcsolás.

Összességében megállapítható az optimalizálás eredményeként, hogy 4 m/m%-os ramnolipid-oldatban és 0,5 M reagens koncentráció alkalmazásával lehetett leghatékonyabban elvégezni ezt a kapcsolást. Más tenzidoldatban lejátszódó reakciók optimalizálásánál érdemes töményebb tenzidoldatokkal is kísérletet tenni. Egy hátránya azonban lehet az egészen tömény tenzidoldatoknak, hogy a túl nagy viszkozitás megnehezítheti a kevertetést és az inertizálást, valamint a fecskendővel való felszívást és bemérést.

4.1.5 Katalizátor rendszerek összehasonlítása

A kutatómunka következő szakaszában igyekeztem összeválogatni az aminálási keresztkapcsolások irodalmában gyakran előforduló palládium katalizátorokat és ligandumokat. A katalizátorokból és a ligandumokból készített összeállítás mellett kipróbáltam olyan katalizátorokat is, amelyek már szilárd formában tartalmazzák a ligandumot is. Az ilyen típusú rendszereknél a hosszútávú tárolást általában úgy oldják meg, hogy só formájában készítik el a katalizátor komplexet. Ebben az alfejezetben is a korábbi átalakítást végeztem el annyi különbséggel, hogy a katalizátor rendszereket változtattam, a katalizátor és ligandum mennyisége minden esetben 500 és 2000 ppm volt (**31. ábra**).



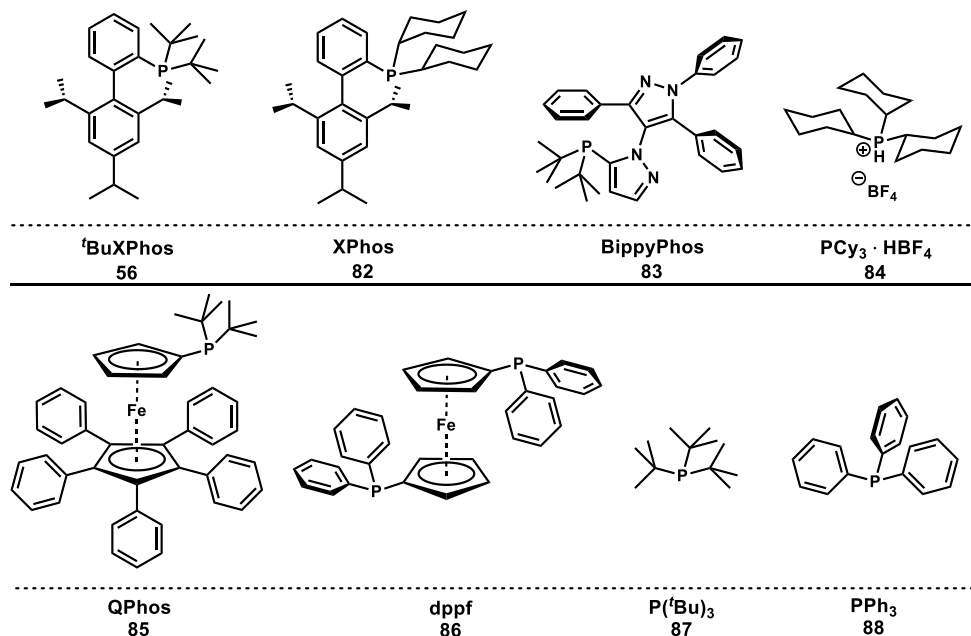
31. ábra. Különböző katalizátorok összehasonlítása.

A különböző katalizátorokkal lejátszódott reakciók lefutásait a 31. ábra mutatja be, Pd₂dba₃ (53) esetén a mintavételezést 1, 2, 3, 4 és 18 óra elteltével végeztem el. A katalizátorok összevetésénél a [(Cinnamyl)PdCl]₂-ot (55) hasonlítottam össze a szintén π -rendszerrel rendelkező Pd₂dba₃-mal (53), illetve az [(Allil)PdCl]₂-dal (54). Az eddigi fejezetekben tárgyalt [(Cinnamyl)PdCl]₂ (55) katalizátorról már sokféle korábbi adatom volt, melyeket ehhez az összevetéshez is felhasználtam. A további két katalizátor (53, 54) is igen népszerű, viszonylag alacsony árú és a keresztkapcsolási reakciókban való magas aktivitásuk miatt. A kutatás során azért választottam ezeket az anyagokat a katalízisek összehasonlításához, mert gyakran a palládiumhoz koordináló ligandum térkitöltése és nemkötő elektronpárjai koordináció révén befolyásolják az aktivitást. Egy további próbálkozás során fahéjaldehidet adtam PdCl₂-hoz, szintén ^tBuXPhos (56) ligandum alkalmazásakor. Ebben az esetben viszont nem tapasztaltam átalakulást.

A katalizátorok aktivitásának összehasonlításán (31. ábra) jól látszik, hogy továbbra is a [(Cinnamyl)PdCl]₂ (55) volt a legmegfelelőbb katalizátor. A [(Cinnamyl)PdCl]₂-t (55) Pd₂dba₃-val (53) összehasonlítva látható, hogy csak kismértékben maradt el az 53-as katalizátor reakcióban mutatott aktivitása, ezért ez a rendszer is alkalmas lehet micelláris Buchwald-Hartwig-reakció kivitelezésére. A katalízisben legkevésbé aktív [(Allil)PdCl]₂ (54) olyannyira lassú reakciót eredményezett, hogy a 31. ábrán nem is látható a konverziókból készített görbe telítési része. Az alacsony aktivitása miatt ez a katalizátor nem alkalmas erre az átalakításra ^tBuXPhos (56) ligandummal.

Megállapítható továbbá a **31. ábra** összehasonlítása alapján, hogy (az eddigi körülményeket alkalmazva) minél kevésbé térkitöltött a katalizátorhoz koordináló részlet, annál kevésbé aktív a katalizátor, ez pedig hosszabb reakciót eredményez. Amennyiben a koordináció elősegítését célzó oxocsoportot és két kettős kötést is (dibenzidilénacetone) tartalmaz a katalizátor részlet (53-as anyag liganduma), az sem felétetlenül eredményezi a katalízis gyorsabb lejátszódását.

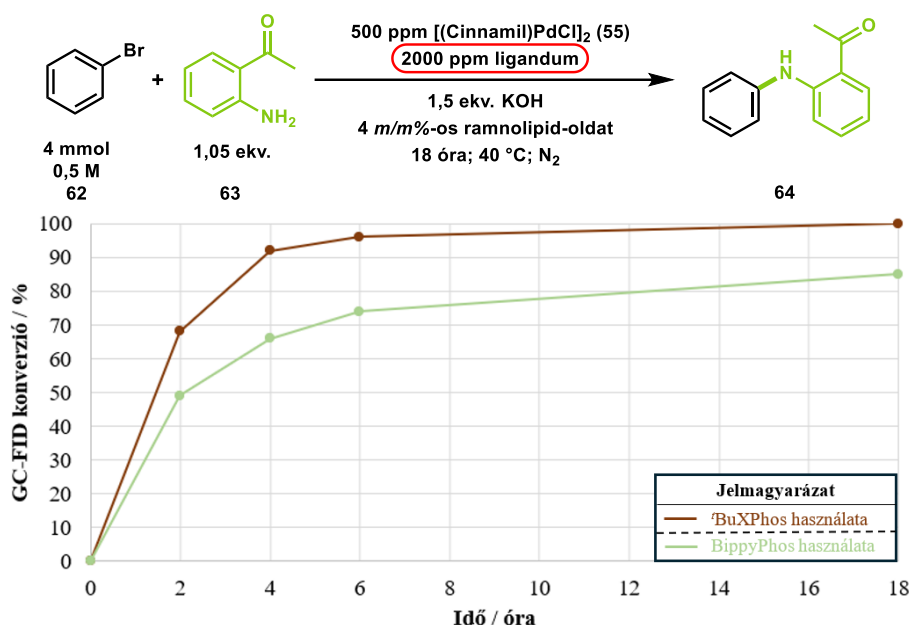
Különböző palládiumkatalizátorok próbái mellett egy másik fontos célom volt az aminálás során koordináló ligandumok összehasonlítása a korábbi reakcióegyenlet szerinti körülményeket alkalmazva, 500 ppm katalizátortöltéssel (**22. ábra**). Az irodalmi adatok és korábbi munkánk alapján kiválóan működő ^tBuXPhos (**56**) bifenilalapú ligandumot kívántam összehasonlítani a szerkezetileg hasonló XPhos-szal (**82**). A bifenilváztól eltérő bipirazol alapú BippyPhos-szal (**83**) is elvégeztem a micelláris kapcsolási reakciót előnyös irodalmi adatok alapján, mint például hatékonyabb és rövidebb katalízis.⁴⁶ További alkalmasnak tűnő ligandumokkal is végrehajtottam a reakciót, úgymint PCy₃ · HBF₄ sóval (**84**), QPhos-szal (**85**), dppf-fel (**86**), P(^tBu)₃-nal (**87**), illetve PPh₃-nal (**88**). Az előbb felsorolt anyagok szerkezetei a **32. ábrán** láthatók. A ligandumok válogatásánál próbáltam minél változatosabb szerkezetű anyagot összehasonlítani, mert ahogy a **2.7 Buchwald-Hartwig-aminálás** alfejezetben is részleteztem, a ligandum szerkezete nagy mértékben befolyásolhatja a katalizátor aktivitását, és ezáltal a katalízis lejátszódását is irányíthatja.



32. ábra. A kipróbált ligandumok szerkezetei és a korábban kirajzolt ^tBuXPhos szerkezete.

A **32. ábrán** felsorolt ligandumok esetén (kivéve a ^tBuXPhos-t (**56**)) kizárólag a BippyPhos (**83**) volt aktív a katalízisben (lefutása a **33. ábrán** látható). A meghökkentő eredményeket az

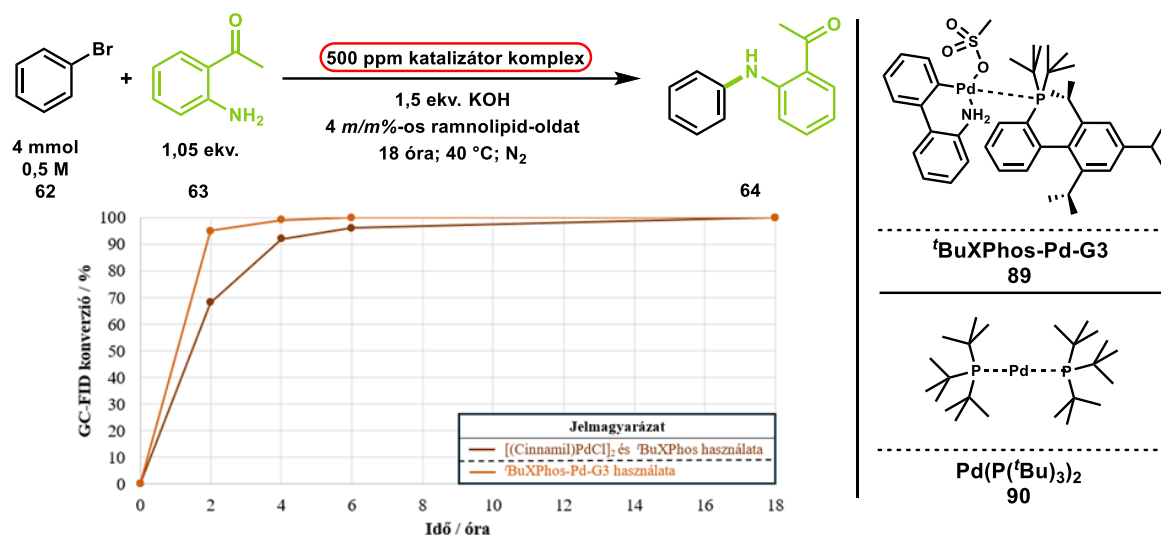
teszi igazán furcsává, hogy már XPhos-t (**82**) alkalmazva sem tapasztaltam termék képződését, pedig szerkezetileg a foszforhoz kapcsolódó cikloalkil-csoportokon kívül másban nem különbözik a speciesz a ^tBuXPhos-tól. A micelláris Buchwald-Hartwig-reakciók irodalmazása során csupán egyetlen, az irodalmi részben is említett példát találtam (Wagner P. és munkatársai által végzett kísérletek), ahol összehasonlították különböző ligandumok aktivitását. Viszont abban az esetben teljesen mások voltak a körülmények, jóval több katalizátort és ligandumot használtak. Az irodalmi példában is sokkal rosszabb kísérleti eredményeket tapasztaltak az XPhos (**82**) alkalmazásakor és az egyik általam is kipróbált ferrocénvázaz (**85**) ligandum esetében.⁴⁶



33. ábra. Ligandumok aktivitásának összehasonlítása.

A 33. ábrán látható összevetés alapján a BippyPhos (**83**) kevésbé aktív komplexet képzett a katalizátorral, ezért a reakció is lassabban ment végbe a ^tBuXPhos (**56**) ligandum alkalmazásához képest.

Végül két próba erejéig olyan szilárd formában is eltartható katalizátor-ligandum komplexek aktivitását is megvizsgáltam, amelyek alkalmasak lehetnek a micelláris aminálási reakció elvégzéséhez. A ^tBuXPhos-Pd-G3 (**78**) és a Pd(P(^tBu)₃)₂ (**79**) katalizátorokat választottam ki olyan előnyös tulajdonságaik miatt, mint például a gyors katalízis biztosítása és más katalizátorokhoz viszonyított alacsony áruk. Az utóbbi anyag (**79**) alkalmazásakor azonban nem volt tapasztalható termék keletkezése. A két anyag szerkezetét (**89**, **90**) és az eredeti [(Cinnamyl)PdCl]₂ (**55**) és ^tBuXPhos (**56**) rendszer, illetve a ^tBuXPhos-Pd-G3 (**89**) katalizátor reakcióbeli aktivitásának összehasonlítását a 34. ábra mutatja.



34. ábra. Szilárd formában beszerezhető katalizátor komplexek szerkezete és azok összehasonlítása.

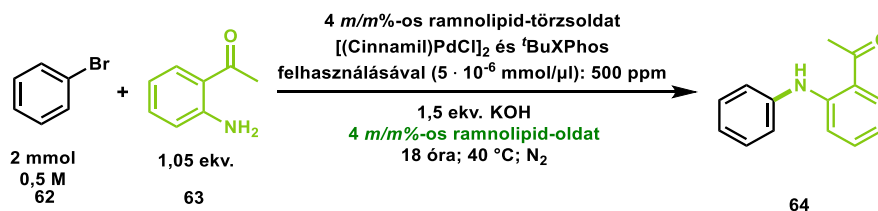
A kísérleti eredmények alapján érdemes 'BuXPhos-Pd-G3 (89) katalizátort használni, azonban érdemes megjegyezni, hogy az ilyen típusú anyagok jóval drágábbak a hagyományos katalizátoroknál. A Sigma-Aldrich vegyszerkereskedő cég honlapján a 'BuXPhos-Pd-G3 (89) ára 85100 Ft/g⁵¹, míg a [(Cinnamil)PdCl]₂-ot (55) jóval olcsóbban, 47500 Ft/g⁵² áron lehet beszerezni. A ligandumként használt 'BuXPhos (56) ára 23100 Ft/g⁵³. A katalizátor és a ligandum együttes ára is elmarad a speciális katalizátor komplex költségéhez viszonyítva. Ez a különbség ilyen kis mennyiségek esetén nem számottevő, viszont ipari felhasználásnál már akár milliós nagyságrendű is lehet.

Végül az alfejezet eredményeit összegezve, megállapítható, hogy többféle, széleskörben használt katalizátorból és ligandumból a legjobb és legköltséghatékonyabb választás ilyen típusú micelláris katalízishez a [(Cinnamil)PdCl]₂ (44) és 'BuXPhos (45) rendszer. Ha gyors katalízist szeretnék elérni, akkor érdemes a 'BuXPhos-Pd-G3-at (78) is kipróbálni. Továbbá az alfejezet egy meglepő eredménye az, hogy a népszerű ligandumok közül szinte egyik sem mutatott aktivitást a katalízisben. Ezért érdemes mindig figyelni micelláris közegben a ligandumok egészen kis szerkezeti különbségeit. Bizonyos esetekben óriási eltérést okozhat a konverzióban a molekula szerkezete.

4.1.6 Katalizátor törzsoldat felhasználása

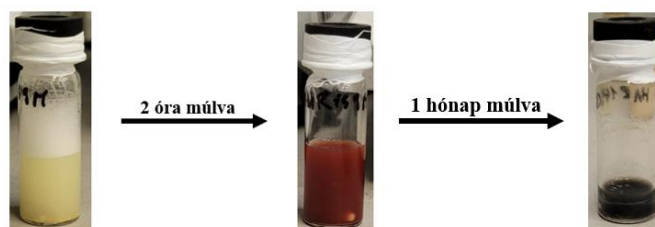
Egy korábbi alfejezetben említésre került (4.1.1) az 50 ppm mennyiségű katalizátor esetén a törzsoldat használata. Abban az esetben az igen kevés mennyiség bemérése indokolta a törzsoldat elkészítését. A kutatás ezen szakaszában felvetődött bennünk egy olyan kísérlet is, amelynél a katalizátorból és a ligandumból szintén egy törzsoldatot készítenék, majd kis idő elteltével mérnénk hozzá azt a reakcióhoz. Az átalakítás bizonyos mértékben megegyezett az

eddiggi reakcióval, azonban a mennyiségeken változtattam annak érdekében, hogy kevesebb kiindulási anyagot használjak. A módosított reakció egyenletét a **35. ábra** mutatja.



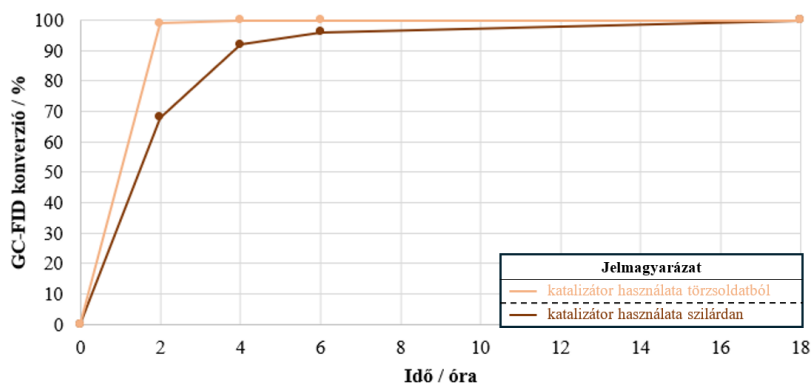
35. ábra. A törzsoldattal végzett Buchwald-Hartwig-reakció egyenlete.

Azért választottam az $5 \cdot 10^{-6}$ mmol/μl katalizátor koncentrációt, mert a későbbi kísérletekben olyan törzsoldatot is terveztem használni, ami különbözik a 4 m/m%-os ramnolipid-oldattól, ezért igyekeztem minél kevésbé hígítani a reakcióelegyet. A törzsoldatot úgy készítettem el, hogy elsőként bemértem 5,2 mg (0,01 mmol) [(Cinnamil)PdCl]₂-ot (**44**), majd 17 mg (0,04 mmol) tBuXPhos-t (**45**). Inertizálást követően adtam hozzá 2,0 ml 4 m/m%-os ramnolipid-oldatot. Nagyjából 2 óra intenzív kevertetést követően, a komplex bordó színének megjelenésekor hozzáadtam azt a reakcióelegyhez. A 0,2 ml törzsoldat 500 ppm katalizátor-ligandum komplexet tartalmazott, azonban mivel a [(Cinnamil)PdCl]₂ (**44**) dimer, ezért annak valódi mennyisége 1000 ppm, ami megegyezett a korábbi kísérletekben használtakkal. A kezdeti sárga színt, illetve a komplex kialakulásakor tapasztalható bordó színt a **2. kép** mutatja.



2. kép. A törzsoldat színváltozása.

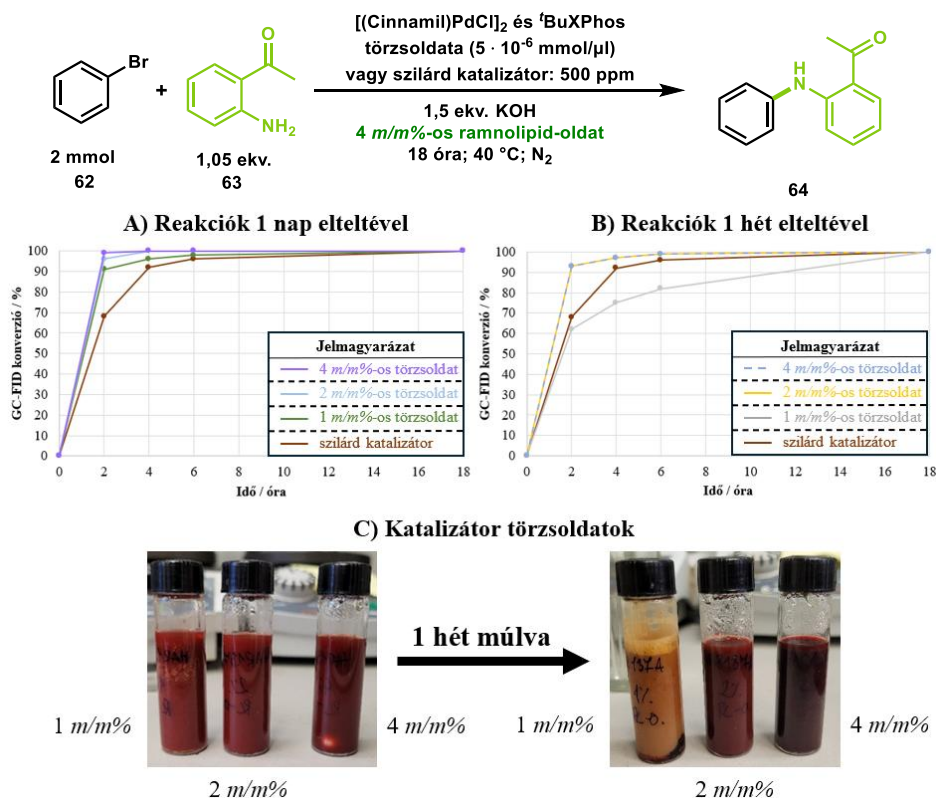
A reakcióelegyből 2, 4, 6 és 18 óra elteltével vettem mintát és az átalakulás konverzióját GC-FID segítségével határoztam meg. Az eredmények a **36. ábrán** láthatók.



36. ábra. Katalizátor hozzáadásának módjai alapján a reakciók lefutásai.

A szilárd katalizátorhoz viszonyítva a két óra komplexálás elteltével hozzáadott katalizátor nagymértékben befolyásolta a reakció lefutását (**36. ábra**). A katalízis már két óra elteltével teljes volt, amely még a korábbi ^tBuXPhos-Pd-G3 aktivitását is felülmúlta. Érdekes tehát egy kis várakozás után, oldat formájában hozzáadni a reakcióelegyhez a katalizátort. Ezt a megoldást egyéb optimalizálási kísérletben is javasolt kipróbálni, mert előfordulhat, hogy tovább csökkenthetjük a reakcióhoz hozzáadni kívánt katalizátor mennyiségét. Bár a képeken (**2. kép**) a törzsoldat nagyon heterogénnek tűnhet, párhuzamos reakciók esetén nem tapasztaltam konverzióbeli különbségeket. A törzsoldat felszívását az egészen vékony tűvel rendelkező fecskendő is képes volt megoldani, amely szintén azt mutatta, hogy a törzsoldatban nem találhatók nagyobb aggregátumok.

A törzsoldat felhasználásával kapcsolatban végeztem eltarthatósági kísérleteket különböző töménységű ramnolipid-oldatok alkalmazásával. 1, 2 és 4 m/m%-os ramnolipid-oldatokat adtam a bemért szilárd katalizátorhoz és ligandumhoz, majd a **35. ábra** szerinti reakciót (4 m/m%-os ramnolipid-oldatban) elvégeztem 1 nap, illetve 1 hét elteltével. 25 °C-on folyamatos kevertetés mellett, nitrogén alatt tároltam a törzsoldatokat a felhasználásig. A reakciók konverziói alapján az összehasonlításokat, illetve a katalizátor törzsoldatokról készített képeket a **37. ábra** szemlélteti.



37. ábra. A kapcsolási reakció egyenlete és lefutási görbéi 1 nap (A), illetve 1 hét után (B). Mindkét esetben a korábbi kapcsolási reakció konverzióit elhelyeztem az ábrán a jobb összehasonlíthatóság érdekében. Az ábra tartalmazza a katalizátor törzsoldatok képeit is (C).

Azért készítettem el a törzsoldatokat különböző töménységű ramnolipid-oldatokból, mert a katalizátor szolubilizációjának eltarthatóságra vonatkozó hatását is terveztem megfigyelni. Az 1 m/m%-os ramnolipid-oldattal készült katalizátor rendszer egy hét elteltével bomlani kezdett, amire a sárgás szín megjelenéséből következtettem. Ennél a törzsoldatnál már az üvegcsé aljára is kivált a szilárd katalizátor, emiatt a keverőmag nem tudta megfelelően keverni az oldatot. A másik két esetben nem tapasztaltam szemmel látható változást a törzsoldatokon (**37. ábra**). A katalizátor komplex bomlását a szürke szín megjelenése mutatja, ekkor fém palládium válik ki az oldatban (**2. kép**).

A **37. ábrán** tett összehasonlításokat megvizsgálva (**A**) és (**B**) grafikon) megállapítható, hogy 1 m/m%-os törzsoldatban a katalizátor csak rövid ideig eltartható. Ennél a törzsoldatnál már 1 hét elteltével is jelentkezik a katalizátor aktivitásának csökkenése. Ha 1 m/m%-os ramnolipid-oldatban tároljuk a katalizátor komplexet akkor érdemes lehet kevesebb szilárd katalizátort bemérni, mert így lehetőséget adunk a tenzidoldatnak a jobb szolubilizációra. A 2 és 4 m/m%-os ramnolipid-oldatokból készített katalizátor törzsoldatok aktivitása egy hét után sem csökkent jelentősen.

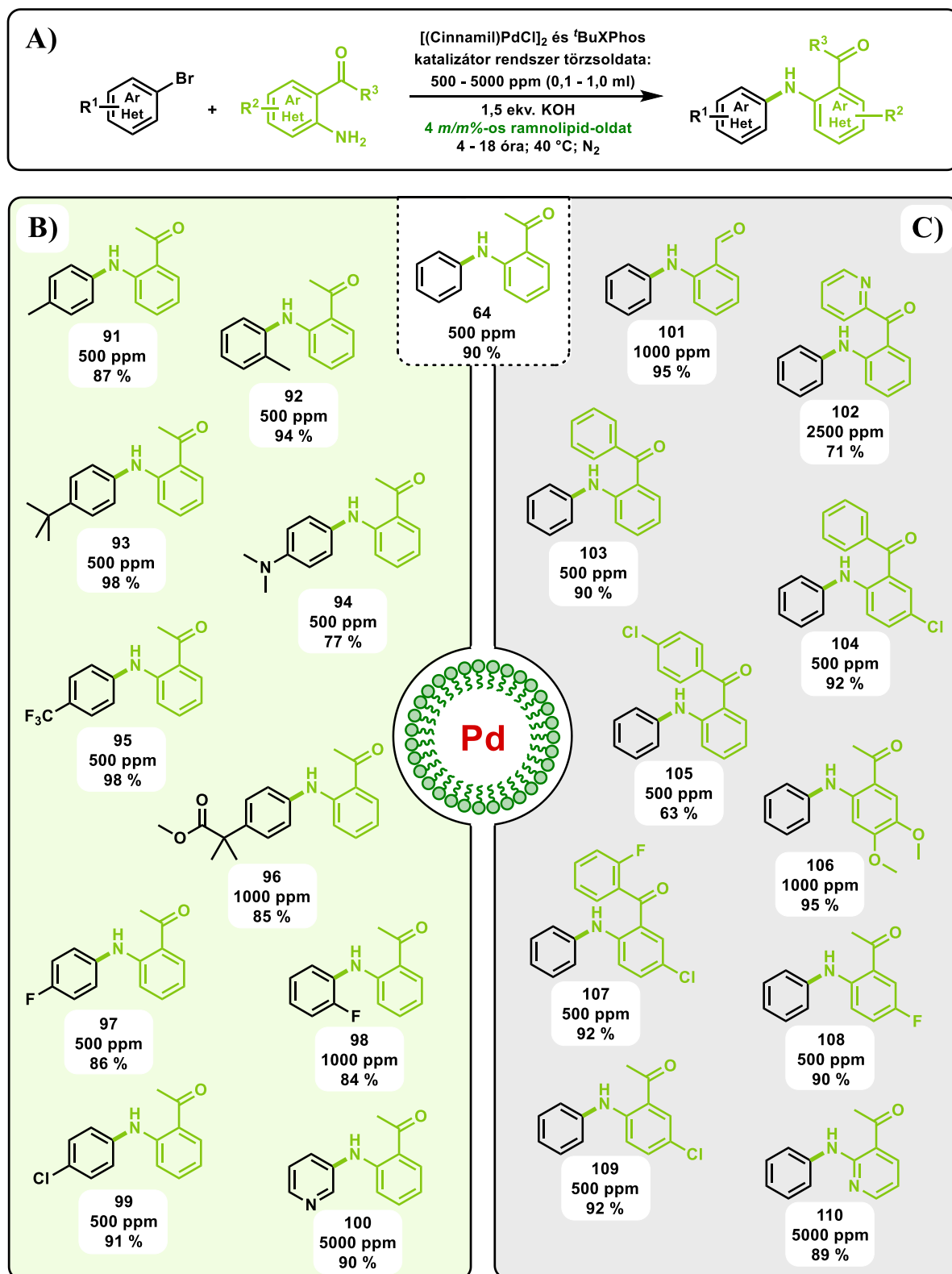
A kísérleti eredményeket összegezve, érdemes katalizátor törzsoldatot használni ehhez az aminálási reakcióhoz, mert az viszonylag hosszú ideig eltartható, így akár egy nagyobb mennyiség is előre elkészíthető és hosszabb távon felhasználható, illetve a szilárd katalizátorhoz viszonyítva jobb reaktivitást is eredményez.

4.2 A kapcsolás kiterjeszthetőségének vizsgálata

A micelláris aminálási reakciót az akridinek szintéziséhez szükséges speciális szubsztrátkör alapján igyekeztem kiterjeszteni. Többféle elektronikus és szterikus effektussal rendelkező kiindulási anyagból állítottam elő a kapcsolt termékeket. A preparatív munka során egy fő tényező volt, hogy a gyógyszerhatóanyagokban leggyakrabban fellelhető funkciós csoportokat és heterociklusos molekularészeket tartalmazó reaktánsokkal végezzem el a kapcsolásokat. A kutatás ezen szakasza során további fontos szempont volt a szubsztrátok szerkezetének (szterikus és elektronikus effektusok) a szolubilizációra, és ezáltal a katalízis lejátékozására gyakorolt hatása.

A reakciókhoz minden esetben a korábban optimalizált körülményeket alkalmaztam. Az egyes előállításokhoz használt katalizátor törzsoldatok 4 m/m%-os ramnolipid-oldatból készültek és minden alkalommal erős kevertetés mellett, minimum 2-3 órás komplexálási idő után mértem be az inert reakcióelegybe. A reakcióelegyek elkészítéséhez is 4 m/m%-os

ramnolipid-oldatot használtam. Minden esetben 1,5 ekvivalens KOH-ot használtam bázisként. Az általános reakció egyenletét, illetve az előállított termékeket a **38. ábra** mutatja.



38. ábra. Az aminálás általános egyenlete (A) és az előállított termékek (B, C). A termékek sorszáma alatt a felhasznált katalizátor mennyiségét, illetve az izolált termelést tüntettem fel.

A fenti **38. ábrán** jól látszik, hogy alapvetően két részre osztottam a preparatív termékeket, az ábra **B** részén különböző sztérikus és elektronikus effektusokkal rendelkező aril-bromidokat, a **C** részen pedig különböző kiindulási aminosokat használtam fel az átalakításokban. Minden aminálási reakcióelegyből sikeresen izoláltam a megfelelő terméket jó és kiváló termelésekkel (63-98%). Az átalakítás jól tolerálta az elektronküldő és elektronszívó csoportok jelenlétét, mind a kiindulási aril-bromidon, mind pedig az alkalmazott aminon. A termékelegyek feldolgozása során elsőként etil-acetáttal extraháltam ki a komponenseket a vizes fázisból. Ezt követően vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam meg az oldatokat, majd szilikagélre pároltam az elegyeket, és oszlopkromatográfiával választottam el a termékeket a szennyezőktől. A tiszta termékeket egy éjszakára 60 °C-os vákuumszáritószekrénybe tettem, majd GC-MS-sel, VRK-val, és NMR-rel vizsgáltam a tisztaságukat. A szilárd termékek tisztaságáról olvadáspont méréssel is meggyőződtem.

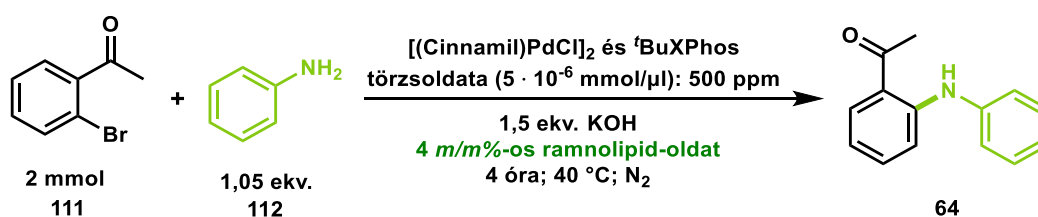
A **64-es**, illetve az elektronküldő csoporttal rendelkező aril-bromidokból előállított termékek (**91-94**) esetében elegendő volt az 500 ppm katalizátor komplex hozzáadása a reakcióelegyekhez. Általánosságban elmondható, hogy az aril-bromidok esetén az elektronszívó csoport jelenléte csökkenti a speciesz katalízisben való reaktivitását. Azonban, a szolubilizáció jelensége és egyéb kedvező micelláris hatások is szerepet játszhattak abban, hogy bizonyos elektronszívó csoportot tartalmazó termékek előállítása esetén (**95, 97, 99**) is elegendő volt az 500 ppm katalizátormennyiség. Sikeresen és jó termeléssel állítottam elő egy észtercsoportot tartalmazó terméket (**96**) is, amelynél az elektronszívó csoport jelenléte miatt már 1000 ppm katalizátortöltés volt szükséges a teljes konverzióhoz. További egy példában szintén 1000 ppm katalizátormennyiség alkalmazásával állítottam elő a **98-as** terméket, valószínűsíthetően azért, mert a kapcsolásban résztvevő csoport és a fluor közötti kis távolság miatt a fluornak lehetősége volt enyhén koordinálni a komplexhez. Végül egy piridinvázat tartalmazó terméket (**100**) is jó hozammal állítottam elő 5000 ppm katalizátor felhasználásával. Ennél a példánál a heteroaromás rendszerre jellemző elektronikus okok miatt volt szükség jóval több katalizátorra.

A **38. ábra C** részén található termékek esetén már többször fordult elő nagyobb mennyiségű katalizátor felhasználása az adott termék előállításához. A **64-es** anyaghoz viszonyítva, ha az acetilcsoport helyett formilcsoport található meg a kiindulási aminos molekulán, akkor az kicsivel gyengébb reaktivitást eredményez, emiatt a **101-es** termék előállítása során a teljes konverzió eléréséhez már 1000 ppm katalizátort használtam fel. Sőt, amennyiben piridilketon részlet található a kiindulási aminos szerkezetében, az már

nagymértékben csökkenti a reaktivitást, és ebben az esetben (**102**-es anyag szintézise) már 2500 ppm katalizátort használtam. Ezzel szemben, ha fenilketon résszel rendelkezik az amin, akkor a reaktivitás újból megnő, itt (**103**) megint elegendő volt az 500 ppm katalizátor használata. Az összes halogéntartalmú termék (**104**, **105**, **107**, **108**, **109**) előállításánál a **64**-es anyag előállításához hasonló reaktivitást tapasztaltam. Amennyiben a kiindulási amin elektronküldő csoportot tartalmaz, akkor is tapasztalható reaktivitás csökkenés, ezért a **106**-os számú termék előállításánál is 1000 ppm katalizátort használtam. Általánosságban igaz a Buchwald-Hartwig-reakciók esetén az a reaktivásbeli tulajdonság, ha a kiindulási amin elektronküldő csoportot tartalmaz, akkor az rontja a katalízis hatékonyságát, ezt a tendenciát többféle aminálási reakcióval is foglalkozó szakkönyv leírja.^{54,55} Végül a **110**-es termék előállításánál a **100**-as példához hasonlóan, ha az aromás amin helyett piridin vázas amint használunk, amely egy elektronhiányos rendszert okoz, akkor jelentős mértékben csökken a reaktivitás. Ennél a szintézisnél 500 ppm helyett 5000 ppm katalizátort kellett használnom annak érdekében, hogy teljesen lejártsódjon a reakció.

A szintézisekben használt aminok szerkezeti különbségei alapján megállapítható, hogy a klasszikus katalitikus átalakításokban tapasztalt várakozásoknak megfelelően változott a reaktivitás. A micelláris közeg lecsökkentette a reaktivásbeli különbségeket.

A sztérikus hatások és a funkciós csoportok egymáshoz viszonyított helyzetének további vizsgálata érdekében az aminálást megpróbáltam „fordított formában” is elvégezni, azaz úgy, hogy brómbenzol (**62**) helyett 2'-brómacetofenont (**111**) és 1-(2-aminofenil)etán-1-on (**63**) helyett anilint (**112**) használtam. A reakció egyenlete a **39. ábrán** látható.

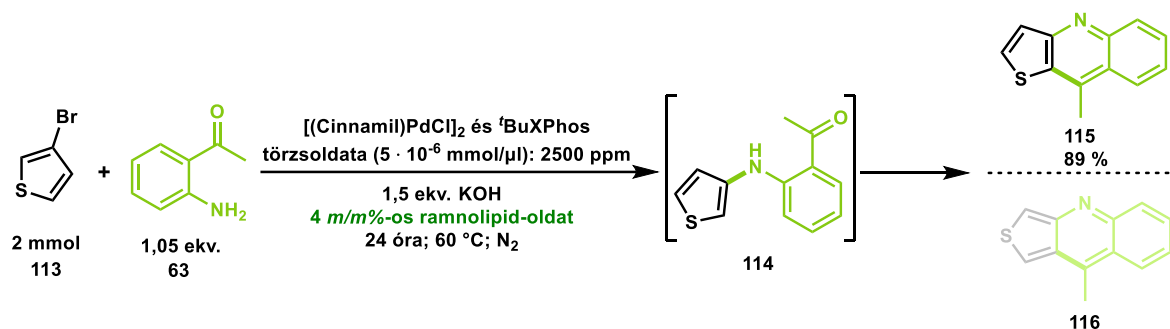


39. ábra. 2'-brómacetofenon (**111**) és anilin (**112**) katalitikus reakciója.

Ennél a kísérletnél azonban 4 óra elteltével sem tapasztaltam a termék képződését. A katalízis szempontjából fontos megemlíteni, hogy ebben az esetben a **111**-es anyagon található acetilcsoport *orto* helyzetben van a brómhoz képest, ami azt eredményezheti, hogy az oxigén koordinálódik a katalizátor komplexhez, és így teljesen elnyomja a számunkra fontos katalitikus reakciót.

4.2.1 A 3-brómtiofén (113) reakciója

Az előző fejezetben ismertetett preparatív munka kapcsán az egyik kapcsolási reakció vizsgálatánál nem a várt eredményt kaptam. A 3-brómtiofénnel (113) végzett aminálás (40. ábra) során a VRK és GC-MS kromatogramja két különböző anyag keletkezését mutatta. A tömegspektrumok alapján megállapítottam, hogy a kapcsolt termék (114) mellett ciklizált anyag (115 vagy 116) is keletkezik.



40. ábra. A 3-brómtiofénnel (113) végzett Buchwald-Hartwig-kapcsolás és a ciklizálás reakcióegyenletei.

A reakciók teljes lejátszódása után feldolgoztam a termékelegyet, és ebben az esetben is NMR segítségével végeztem el a pontos szerkezet azonosítását. Bár a tiszta termék kromatogramja egy csúcsot mutatott, és a VRK is egyetlen foltot jelzett, mindkét ciklizált termék (115, 116) jelenlétére számítani lehetett. A COSY kétdimenziós NMR vizsgálatok eredményeiből arra a következtetésre jutottam, hogy az „egy üst” reakcióban kizárólag a 115-ös számú anyag keletkezett. Az irodalmi adatokkal összevettem a saját eredményeimet és megállapítottam, hogy ténylegesen, energetikailag kedvezményezett annak az egy terméknek (115) a keletkezése.⁵⁶ Az irodalomban nem találtam leírt adatot a 116-os számú anyagról. A termékről (115) felvett és kiértékelt COSY spektrumot a 41. ábra mutatja a 45. oldalon. A keresztcsúcsok segítségével határozható meg a 115-ös termék szerkezete, mert egy adott keresztcsúcsot az egymás melletti szénatomon vagy heteroatomon lévő hidrogének adnak. Így könnyen megadható a spektrum alapján, hogy a 115-ös anyag esetén egy-egy plusz keresztcsúcs látszik a tioféngyűrűn lévő hidrogének miatt, míg a 116-os anyag esetén, mivel a tiofén részleten nem található egymás mellett két olyan szénatom amelyen hidrogén található, így ott kevesebb keresztcsúcsot látnánk.

Az egészen magas, 5000 ppm katalizátor mennyiségre volt szükség ahhoz, hogy a katalízis végbemenjen, a magasabb hőmérséklet pedig a ciklizálás teljes lezajlásához kellett. Több kísérletet is tettem a kapcsolt termék izolálására, azonban az oszlopkromatográfiás elválasztás során az oszlop savassága miatt minden esetben ciklizált az összes köztitermék.

4.3 A kapcsolt termék alkalmazhatósága ciklizálási reakcióban

45

Elsőként a trifluormetánszulfonsav helyett kerestem alternatív megoldásokat olyan savak alkalmazására, amelyek a beméréséhez nem kellene drága és speciális anyagú fecskendők, és akár nagyobb méretben is jól kezelhetők. Az alábbi **2. táblázat (I-V)** mutatja az általam kipróbált erős és gyenge savakat és a 18 óra reakcióidő elteltével elért konverziókat.

Az optimalizálási reakciókból megállapítható, hogy a tömény kénsav és a tömény sósav is alkalmas a ciklizálási reakcióhoz. Végül a tömény sósav használata mellett (**III**) döntöttem. Azért választottuk a kénsav helyett a sósavat, mert könnyebb kezelni méretnövelt reakciók esetében is.

A ciklizálás optimalizálásából még két fontosabb lépés maradt. A tömény sav feleslegét megpróbáltam 2,5 és 1,0 ekvivalensre csökkenteni, azonban mindegyik esetben a ciklizálás konverziójának nagymértékű csökkenését tapasztaltam, így maradtam az 5,0 ekvivalens savfelesleg alkalmazása mellett. A hőmérséklet csökkentésére is kísérletet tettem, azonban már 60 °C-on is nagymértékben csökkent az átalakulás mértéke. A savfelesleg és a hőmérséklet csökkentésére irányuló optimalizálási kísérletek adatait a **2. táblázat** mutatja.

Reakció száma	Hőmérséklet / °C	Protonforrás	Protonforrás feleslege	GC-MS konverzió 18 óra után
I.	85 °C	CF ₃ SO ₂ OH	5,0 ekvivalens	99%
II.		cc. H ₂ SO ₄ (98%)		100%
III.		cc. HCl (36%)		100%
IV.		cc. H ₃ PO ₄ (85%)		0%
V.		cc. NH ₄ Cl		0%
VI.		cc. HCl (36%)	2,5 ekvivalens	74%
VII.	1,0 ekvivalens		35%	
VIII.	5,0 ekvivalens		3%	

2. táblázat. A ciklizálási reakció optimalizálási kísérletei többféle körülmény és komponens módosításával.

Az **51**-es termék feldolgozása során is elsőként NaOH-oldattal kell visszaalakítani azt a só formából. Ekkor azonnal szilárd csapadékként válik ki a ramnolipid-oldatból a termék (**51**). Ezért megkíséréltem leszűrni, majd hideg vízzel mosni a szilárd anyagot. A szűrés és a mosás sikeres volt, ezt követően 60 °C hőmérsékletű vákuumszáritószekrénybe tettem a terméket 18 órára. A kapott sárga, szilárd anyag (**51**) termelése 72% volt.

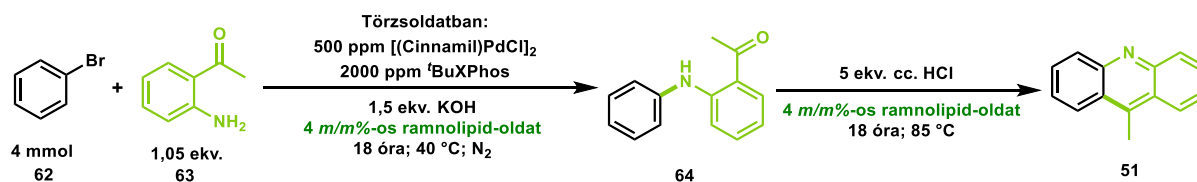
5. Összegzés

A téma eredményeit tekintve rengeteg új információval szolgált a kutatómunkám a ramnolipid-oldat és ezáltal a biotenzid oldatok micelláris tulajdonságaival kapcsolatban. Igyekeztem széleskörű vizsgálatokat elvégezni a tenzidoldaton, így az összehasonlíthatóvá vált többféle gyakran használt oldószerrel is.

Tudományos munkám során vizsgáltam micelláris közegben az aminálási reakcióhoz (43. ábra) szükséges katalizátor mennyiségét, amelynek optimális töltését 500 ppm-ben határoztam meg. A vizsgálatokat folytatva megállapítottam, hogy a reakció a legnépszerűbb szerves oldószerekben, az általam alkalmazott körülmények között nem játszódik le, viszont vizes közegben és oldószer nélkül igen. A szerves oldószerekben kondenzációs mellékreakciót tapasztaltam, amelynek visszaszorítására a ramnolipid-oldatot használtam. Ezt követően, a ramnolipid-oldat töménységét 4 m/m%-ra emeltem, és így sokkal jobb konverziókat értem el. Megállapítottam, hogy a 2 m/m%-os biotenzid oldatnál nagyobb micelláris hatást biztosít a töményebb oldat. Az 1,0 M-os szubsztrátkoncentrációjú katalíziseknél a katalízis hirtelen lelassulását figyeltem meg, és ebből arra következtettem, hogy a micellák által szolubilizálható mennyiség maximumát értem el, emiatt továbbiakban 0,5 M-os reakciókat végeztem.

Kutatómunkámban összevetettem különböző katalizátor rendszerek hatékonyságát. A különböző katalizátorok alkalmazásával végzett reakciókból arra következtettem, hogy az egyik leghatékonyabb katalizátor a [(Cinnamil)PdCl]₂ (55). A ligandumok vizsgálatánál a ^tBuXPhos (56) használatát találtam optimálisnak. Más ligandumok (például a nagyon hasonló szerkezetű XPhos (82)) egyáltalán nem mutattak aktivitást a katalízisben, ami szintén egy érdekes és releváns információ. A kutatás során felismertem, hogy a katalizátor törzsoldatot hatékonyabb 2 óra komplexálási idő elteltével használni, és annak eltarthatóságát 1 hétben határoztam meg.

Végül sikeresen állítottam elő biotenzid oldatban 21 egyszerű szerkezetű Buchwald-Hartwig-kapcsolt terméket. További egy esetben, „egy üst” reakcióban ciklizált terméket állítottam elő. Sikeresen optimáltam az akridinek szintéziséhez szükséges ciklizálási reakciót, és egy példán bemutattam a kapcsolt termékek lehetséges alkalmazhatóságát (43. ábra).



43. ábra. A Buchwald-Hartwig- és a ciklizálási reakció micelláris közegben.

6. Kísérleti rész

6.1 Kísérletekhez felhasznált anyagok

A kísérletekhez használt vegyszereket, a következő vegyszer-forgalmazó cégektől vásároltuk: Sigma-Aldrich, TCI Chemicals, Merck, Alfa Aesar, Apollo Scientific, Fluorochem. Az anyagokat a cégektől szállított minőségben, közvetlenül használtam fel.

6.2 Kísérletekhez és vizsgálatokhoz használt eszközök

A szilárd anyagok bemérését OHAUS Pineer típusú analitikai mérlegen végeztem, a folyadékokat légmentesen különböző térfogatú Hamilton fecskendőkkel mértem be.

A termékek tisztításához egy Teledyne ISCO Combiflash Nextgen 300+ változtatható hullámhosszú UV/VIS detektorral szerelt flash oszlopkromatográfiás készüléket használtam. Eluensként etil-acetát és *n*-hexán oldószereket, állófázisként 4, 12, 24 g-os normál fázisú Teledyne ISCO Redisep Bronz szilikagél oszlopokat használtam.

Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz Merck DC vékonyréteg lapok egy fajtáját, az F₂₅₄ érzékenyített 0,25 mm-es Kieselgel 60 bevonattal rendelkezőket használtam. Futtatóelegyként etil-acetát és *n*-hexán oldószereket használtunk, a kromatogramot 254, illetve 366 nm-es UV lámpával hívtam elő.

Szilárd termékeknel az SMP10 műszer segítségével végeztem olvadáspont mérést, mely adatokat összehasonlítottam az irodalomban megtalálható olvadáspont értékekkel.

A tömegspektrometriás méréseket gázkromatográfhoz kapcsolt tömegspektrométerrel végeztem. A GC-MS típusa: Agilent 6890N gázkromatográf (30 m hosszú 0,25 mm belső átmérőjű kolonna 0,25 μ m HP-5MS bevonattal He, vagy H₂ vivőgáz alkalmazása mellett), illetve Agilent 5973 tömegspektrométer (Ion forrás: EI+, 70 eV, 230 °C; interfész: 300 °C). GC-MS mérések esetén az **1. egyenletet** felhasználva a konverziókat (η) csak a reakció kiterjeszhetőségének vizsgálatához használtam csupán, tájékozódás miatt, azokban a vizsgálatokban az izolált termelési adatok a mérvadóak.

A GC-FID típusa: lángionizációs detektorral felszerelt Agilent 5890 gázkromatográf (30 m $\times$ 0,25 mm oszlop, 0,25 μ m HP-5MS bevonattal, N₂ vivőgáz alkalmazása mellett). A GC-FID berendezés által mért kromatogramok alapján a dolgozatban megadott százalékos konverziókat (η) a limitáló reagens csúcs alatti területének ($A_{\text{limitáló}}$) és a termék csúcs alatti területének ($A_{\text{termék}}$) arányából számoltam ki az alábbi **1. egyenlet** segítségével.

$$\eta = \frac{A_{\text{termék}}}{A_{\text{termék}} + A_{\text{limitáló}}} \cdot 100$$

1. egyenlet: A százalékos konverzió (η) kiszámításához használt egyenlet.

Bruker Ascend típusú, 400 MHz gerjesztő frekvenciájú NMR készülékkel, CDCl₃ vagy DMSO-*d*₆ oldószerekben végeztem a szerkezetek azonosítását. Az egyes termékeknel részletezett NMR-spektrumok szöveges értékelésében a kémiai eltolódás értékeket ppm-ben, a csatolási állandókat (*J*) Hertzben (Hz) adtam meg. A spektrumról leolvasott felhasadásokat rövidítve, az alábbiak szerint tartalmazza az előállított anyagok jellemzőinél leírtak: szingulett (s), ellaposodó szingulett (bs), dublett (d), tripllett (t), kvartett (q), pentett vagy kvintett (pent), szextett (sex), heptett (hept), oktett (oct), multipllett (m).

A nagy felbontású tömegspektrumokat egy Agilent 6230-as, Jet Stream elektropray ionforrással felszerelt, pozitív ion üzemmódban működő repülési-ido tömegspektrométeren vették fel. A 0,1-0,3 µl-es injektálásokat 0,5 ml/perc áramlási sebességgel (70%-os acetonitril-víz keverék, 0,1%-os hangyasav) vezették a tömegspektrométerbe Agilent 1260 Infinity HPLC rendszer segítségével. Jet Stream paraméterek: szárítógáz (N₂) áramlás és hőmérséklet: 10,0 l/perc és 325 °C; porlasztógáz (N₂) nyomás: 10 psi; kapillárisfeszültség: 4000 V; függőnygáz áramlás és hőmérséklet: 325 °C és 7,5 L/min; TOF-MS paraméterek: fragmentáló feszültség: 120 V; pásztázó feszültség: 120 V; OCT 1 RF V_{pp}: 750 V.

A nyomelemanalitikai méréseket egy Spectro Genesis ICP-OES berendezéssel (szimultán spektrométer axiális plazma nézővel), illetve egy Thermo Scientific iCAP Q (kvadrupól) ICP-MS készülékkel végeztük el.

A ramnolipid-oldatban lévő asszociátumok hidrodinamikai méretét dinamikus fényszóródási kísérletekkel, Brookhaven Instruments berendezés segítségével állapítottuk meg. A készülék BI-200SM goniométert, BI-9000AT digitális autokorrelátort, illetve Coherent Genesis MX488-1000 STM lézert tartalmaz. A mérések kivitelezésekor függőlegesen polarizált 488,0 nm hullámhosszú és 500 mW erősségű lézerfényt használtunk.

6.3 Ramnolipid-oldat adatai és elkészítése

A ramnolipid biotenzidet az Evonik cégtől szereztük be. Ez a fajta tenzid 90%-ban tartalmaz mono-ramnolipidet és 10%-ban di-ramnolipidet.

A 2 m/m%-os ramnolipid-oldatot 50 m/m%-os oldatból kiindulva készítettem el. 100 ml oldat elkészítéséhez analitikai mérlegen, 250 ml térfogatú gömblombikba bémertem 4 g

ramnolipid-oldatot és hozzáadtam 96 ml szobahőmérsékletű inert gázzal átöblített desztillált vizet.

Ezzel a módszerrel készítettem el az 1, 4, illetve az 5 m/m%-os oldatot a **3. táblázatban** megadott bemérési adatok segítségével.

Oldat töménysége	50 m/m%-os oldat bemérési tömege (g)	Desztillált víz bemérési tömege (g)
1 m/m%	2	98
4 m/m%	8	92
5 m/m%	10	90

3. táblázat: A különböző töménységű ramnolipid-oldatok elkészítéséhez szükséges adatok.

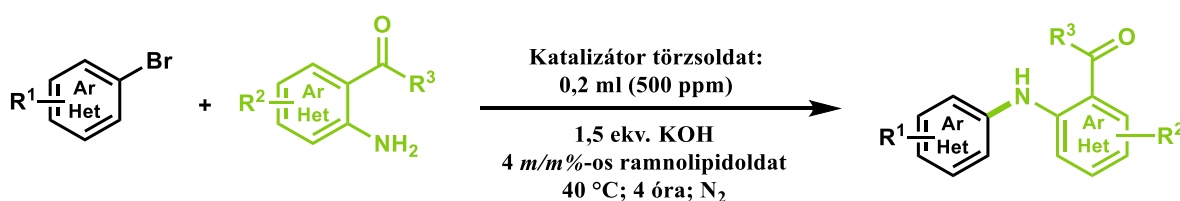
6.4 További tenzidoldatok elkészítésének receptje

2 és 4 m/m%-os TPGS-750-M, Brij S100, Kolliphor EL, valamint Tween 80 10 ml-es oldatokat úgy készítettem el 16 ml-es üvegcsébe, hogy tenzidtől függetlenül 200, 400 mg-ot mértem be belőlük és 9,8, illetve 9,6 g tömegű desztillált vizet adtam a szilárd tenzidhez.

6.5 Katalizátor törzsoldat elkészítése

Bemértem 2 ml-es üvegcsébe [(Cinnamil)PdCl]₂ katalizátort (0,01 mmol, 5,2 mg) és ^tBuXPhos-t (0,04 mmol, 17,0 mg). Keverőbabát tettem az üvegcsébe majd háromszor inertizáltam nitrogén gázzal az üvegcsé tartalmát. Folyamatos nitrogén gázáram közben bemértem 2 ml ramnolipid-oldatot. Az így készült törzsoldat katalizátor komplexre vonatkoztatott koncentrációja 0,005 M volt.

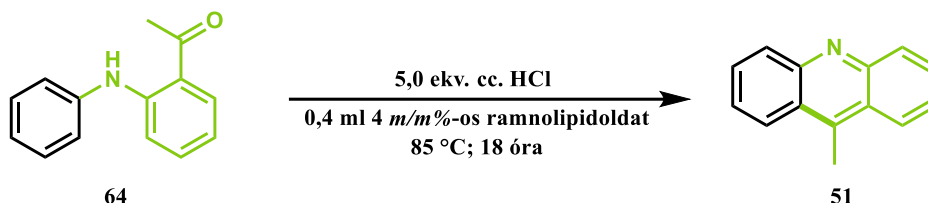
6.6 Buchwald-Hartwig-aminálás általános receptje



8 ml-es keverőbabával ellátott üvegcsébe bemértem KOH-ot (168 mg, 1,5 ekvivalens, 3 mmol). Háromszor inertizáltam nitrogén gázzal az üvegcsé tartalmát. A bázishoz 3,8 ml ramnolipid-oldatot, 1,05 ekvivalens (2,1 mmol) aril-/heteroaril-amint, 2 mmol aril-/heteroaril-bromidot, illetve 0,2 ml katalizátor törzsoldatot [(Cinnamil)PdCl]₂ tartalom: 0,6 mg, 0,001 mmol, 500 ppm, 0,05 mol%; ^tBuXPhos tartalom: 1,6 mg, 0,004 mmol, 2000 ppm, 0,2 mol%) adtam. Folyamatos kevertetés mellett a katalízis 40 °C-on, 4 óra alatt játszódott le. A reakció lejátszódását GC-MS segítségével követtem. A termékelegy folyadék-folyadék extrakcióját 3×20 ml etil-acetáttal és 1 ml telített NaCl-oldat hozzáadásával végeztem.

Vízmentes Na₂CO₃-on 2 órán keresztül szárítottam az elegyet, majd leszűrtem a szárítószert és ezt követően szilikára pároltam. Végül oszlopkromatográfiásan tisztítottam meg a terméket a szennyezőktől.

6.7 9-metilakridin (51) előállításának receptje és adatai²⁵



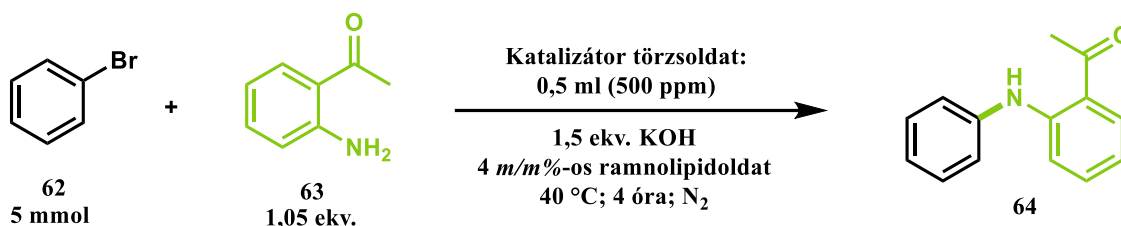
Keverőmaggal rendelkező 4 ml-es üvegcsébe bemértem a **64**-es (42 mg, 0,2 mmol) számú anyagot. Hozzáadtam 0,4 ml 4 m/m%-os ramnolipid-oldatot, valamint 5 ekvivalens cc. HCl-oldatot (102 mg, 86 µl, 1 mmol, 36 m/m%, 11,6 M, 1,18 g/ml). A ciklizálás folyamatos kevertetés mellett 85 °C-on 18 óra alatt játszódik le. A termékelegyet üvegszűrőn keresztül vízvákuum segítségével szűrtem le.

Termelés: 28 mg (0,14 mmol, 72%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 110 – 115 °C.

R_f = 0,4 (hexán : etil-acetát = 3 : 1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d; *J* = 9,1 Hz; 4H); 7,75 (t; 2H); 7,53 (t; *J* = 7,7 Hz; 2H); 3,09 (s; 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 148,5; 142,4; 130,3; 129,8; 125,6; 125,5; 124,6; 13,7 ppm. **MS** (EI, 70 eV): *m/z*(%): 193(100[M⁺]), 192(33), 191(16), 194(14).

6.8 A kapcsolt termékek előállításának receptjei és szerkezeti jellemzése

6.8.1 1-(2-(fenilamino)fenil)etán-1-on (64) előállítása⁵⁷



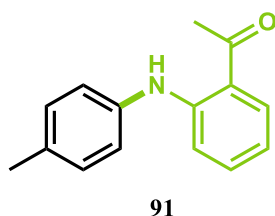
A szintézist az általános recept szerint (6.6 fejezet) végeztem el, 5 mmol-os méretben. Bemértem KOH-ot (421 mg, 7,5 mmol, 1,50 ekvivalens), ramnolipid-oldatot (9,5 ml), brómbenzolt (**62**, 784 mg, 5 mmol, 1,00 ekvivalens, 526 µl), 1-(2-aminofenil)etán-1-ont (**63**, 710 mg, 5,25 mmol, 1,05 ekvivalens, 638 µl), illetve ramnolipid-törzsoldatot (0,5 ml, [(Cinnamil)PdCl]₂ tartalom: 0,3 mg, 0,0025 mmol, 500 ppm, 0,05 mol%; ^{*t*}BuXPhos tartalom:

4 mg, 0,01 mmol, 2000 ppm, 0,2 mol%). Hexán és etil-acetát 10 : 1 térfogatarányú eluenssel, oszlopkromatográfiásan tisztítottam meg a terméket a szennyezőktől.

Termelés: 951 mg (4,5 mmol, 90%), sárga olaj.

$R_f = 0,5$ (hexán : etil-acetát = 10 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,56 (s; 1H); 7,83 (d; $J = 1,6$ Hz; 1H); 7,41 – 7,26 (m; 6H); 7,17 – 7,09 (m; 1H); 6,79 – 6,71 (m; 1H); 2,66 (s; 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 201,3; 148,0; 139,5; 134,7; 132,6; 129,5; 124,1; 123,3; 119,7; 116,7; 114,3; 28,3 ppm. **MS** (EI, 70 eV): $m/z(\%)$: 211(100[M^+]), 196(99), 167(54), 168(33), 120(33), 166(16), 212(15), 197(14).

6.8.2 1-(2-(*para*-tolilamino)fenil)etán-1-on⁵⁸

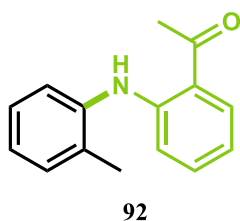


A beméréseket a 6.8.1-es alfejezet receptje szerint végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálást követően a 4-brómtoluolt (342 mg, 2 mmol, 1,00 ekvivalens, 246 μl) mértem be. Az elegyhez 0,2 ml ramnolipid-törzsoldatot adtam. Folyamatos kevertetés mellett a katalízis 40 °C-on, 4 óra alatt játszódott le.

Termelés: 391 mg (1,74 mmol, 87%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 40 – 45 °C.

$R_f = 0,4$ (hexán : etil-acetát = 10 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,49 (s; 1H); 7,81 (dd; $J = 8,1; 1,6$ Hz; 1H); 7,33 – 7,26 (m; 1H); 7,21 – 7,13 (m; 5H); 6,73 – 6,67 (m; 1H); 2,65 (s; 3H); 2,36 (s; 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 201,2; 148,7; 137,6; 134,7; 134,0; 132,6; 130,1; 123,9; 118,7; 116,1; 114,1; 28,2; 21,0 ppm. **MS** (EI, 70 eV): $m/z(\%)$: 225(100[M^+]), 210(58), 120(36), 167(29), 180(21), 195(20), 226(17), 182(16).

6.8.3 1-(2-(*orto*-tolilamino)fenil)etán-1-on⁵⁷



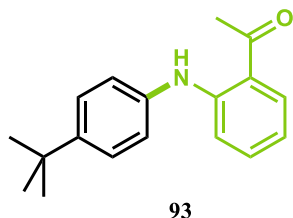
A beméréseket a 6.8.1-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálás után a 2-brómtoluolt (342 mg, 2 mmol, 1,00 ekvivalens, 241 μl) mértem be. Az elegyhez 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. Folyamatos kevertetés mellett a katalízis 40 °C-on, 16 óra alatt játszódott le.

Termelés: 423 mg (1,88 mmol, 94%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 71 – 73 °C.

$R_f = 0,4$ (hexán : etil-acetát = 10 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,41 (s; 1H); 7,85 – 7,78 (m; 1H); 7,36 – 7,31 (m; 1H); 7,31 – 7,25 (m; 2H); 7,24 – 7,18 (m; 1H); 7,14 – 7,08 (m; 1H); 6,95 – 6,88 (m; 1H); 6,73 – 6,66 (m; 1H); 2,67 (s; 3H); 2,29 (s; 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz,

CDCl₃) δ 201,3; 148,9; 138,7; 134,7; 133,3; 132,6; 131,2; 126,7; 125,0; 124,7; 118,6; 116,0; 114,1; 28,2; 18,2 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 225(100[M⁺]), 210(55), 182(37), 167(28), 180(28), 120(21), 226(17), 195(14), 208(10).

6.8.4 1-(2-((4-(tercbutil)fenil)amino)fenil)etán-1-on (93)

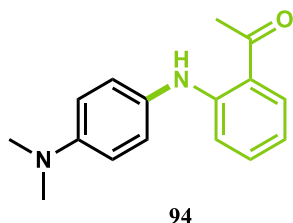


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet szerinti recept alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálást követően az 1-bróm-4-(tercbutil)benzolt (426 mg, 2 mmol, 1,00 ekvivalens, 347 μ l) mértem be. A reakcióelegyhez 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A reakció 40 °C-on, 16 óra alatt játszódott le.

Termelés: 525 mg (1,96 mmol, 98%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 93 – 96 °C.

R_f = 0,6 (hexán : etil-acetát = 10 : 1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,51 (s; 1H); 7,84 – 7,77 (m; 1H); 7,43 – 7,35 (m; 2H); 7,32 – 7,25 (m; 1H); 7,24 – 7,17 (m; 3H); 6,74 – 6,66 (m; 1H); 2,64 (s; 3H); 1,34 (s; 9H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 201,2; 148,6; 147,2; 137,7; 134,7; 132,6; 126,3; 123,3; 118,8; 116,2; 114,2; 34,5; 31,6; 28,2 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 267(42[M⁺]), 252(100), 253(19). **HRMS** (EI) [M]⁺: 268,1696.

6.8.5 1-(2-((4-(dimetilamino)fenil)amino)fenil)etán-1-on (94)⁵⁹

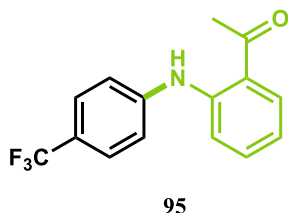


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálást követően a 4-bróm-*N,N*-dimetilanilint (400 mg, 2 mmol, 1,00 ekvivalens, 303 μ l) mértem be. Az elegyhez 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. Folyamatos kevertetés mellett a reakció 40 °C-on, 16 óra alatt játszódott le.

Termelés: 393 mg (1,54 mmol, 77%), sötétsárga szilárd. Mért olvadáspont: 128 – 130 °C.

R_f = 0,4 (hexán : etil-acetát = 3 : 1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s; 1H); 7,87 – 7,77 (m; 1H); 7,32 – 7,24 (m; 1H); 7,22 – 7,11 (m; 2H); 7,06 – 6,94 (m; 1H); 6,84 – 6,75 (m; 2H); 6,72 – 6,61 (m; 1H); 3,00 (s; 6H); 2,68 (s; 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 200,9; 150,2; 148,4; 134,6; 132,5; 129,3; 126,4; 117,9; 115,1; 113,8; 113,4; 40,9; 28,0 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 254(100[M⁺]), 134(43), 255(18), 239(18), 167(14), 196(10).

6.8.6 1-(2-((4-(trifluormetil)fenil)amino)fenil)etán-1-on (95)⁵⁸

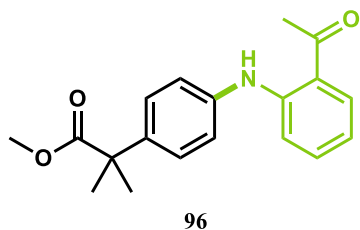


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálást követően az 1-bróm-4-(trifluormetil)benzolt (450 mg, 2 mmol, 1,00 ekvivalens, 280 μ l) mértem be. Az elegyhez 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A katalízis 40 °C-on, 16 óra alatt játszódott le.

Termelés: 545 mg (1,96 mmol, 98%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 74 – 78 °C.

R_f = 0,5 (hexán : etil-acetát = 5 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,67 (s; 1H); 7,94 – 7,80 (m; 1H); 7,62 – 7,51 (m; 2H); 7,45 – 7,28 (m; 4H); 6,91 – 6,79 (m; 1H); 2,66 (s; 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 201,7; 146,0; 144,2; 132,7; 126,7 (q; J = 3,6 Hz); 124,7 (q; J = 32,7 Hz); 124,5 (q; J = 271,4 Hz); 120,9; 120,5; 118,3; 115,1; 28,4 ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ - 61,9 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 279(100[M^+]), 264(93), 120(29), 167(26), 195(24), 280(17), 265(14), 236(12), 166(11), 216(11).

6.8.7 Metil 2-(4-((2-acetilfenil)amino)fenil)-2-metilpropanoát (96)



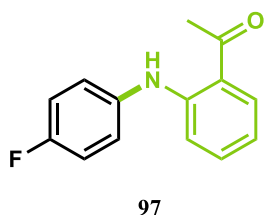
A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. A reakció inertizálása után az 1-(2-aminofenil)etán-1-ont (270 mg, 2,00 mmol, 1,00 ekvivalens, 230 μ l), majd a metil 2-(4-brómfenil)-2-metilpropanoátot (540 mg, 2,1 mmol, 1,05 ekvivalens, 404 μ l) mértem be. Az

elegyhez 0,4 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A katalízis 40 °C-on, 16 óra alatt játszódott le.

Termelés: 527 mg (1,70 mmol, 85%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 64 – 67 °C.

R_f = 0,5 (hexán : etil-acetát = 5 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,54 (s; 1H); 7,82 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 7,36 – 7,26 (m; 4H); 7,24 – 7,19 (m; 2H); 6,73 (t; J = 7,0 Hz; 1H); 3,68 (s; 3H); 2,64 (s; 3H); 1,60 (s; 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 201,3; 177,3; 148,0; 140,2; 139,0; 134,6; 132,6; 126,8; 123,0; 119,1; 116,6; 114,4; 52,4; 46,2; 28,2; 26,7 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 311(34[M^+]), 252(100), 253(19). **HRMS** (EI) [M]⁺: 311,15220.

6.8.8 1-(2-((4-fluorfenil)amino)fenil)etán-1-on (97)⁵⁸

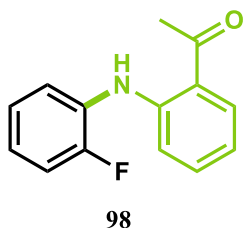


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet szerinti recept alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálást követően az 1-bróm-4-fluorbenzolt (350 mg, 2 mmol, 1,00 ekvivalens, 220 μ l) mértem be. Az elegyhez 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A katalízis 40 °C-on, 6 óra alatt játszódott le.

Termelés: 421 mg (1,72 mmol, 86%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 54 – 57 °C.

R_f = 0,4 (hexán : etil-acetát = 10 : 1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (s; 1H); 7,87 – 7,77 (m; 1H); 7,32 – 7,27 (m; 1H); 7,25 – 7,17 (m; 2H); 7,11 – 7,00 (m; 3H); 6,77 – 6,67 (m; 1H); 2,65 (s; 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 201,4; 159,8 (d; J = 243,4 Hz); 148,7; 136,3 (d; J = 2,9 Hz); 134,8; 132,7; 125,9 (d; J = 8,0 Hz); 118,8; 116,4 (d; J = 11,6 Hz); 116,1; 113,8; 28,2 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ – 118,2 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 229(100[M⁺]), 214(93), 185(45), 120(37), 186(23), 230(16), 184(16), 215(13).

6.8.9 1-(2-((2-fluorfenil)amino)fenil)etán-1-on (98)⁵⁸

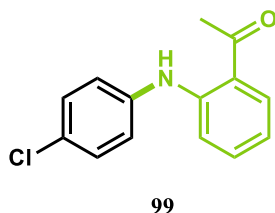


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálást követően az 1-bróm-2-fluorbenzolt (350 mg, 2 mmol, 1,00 ekvivalens, 219 μ l) mértem be. Az elegyhez 0,4 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A reakció 40 °C-on, 16 óra alatt játszódott le.

Termelés: 387 mg (1,68 mmol, 84%), sárga folyadék.

R_f = 0,4 (hexán : etil-acetát = 10 : 1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,45 (s; 1H); 7,84 (dd; J = 8,0; 1,3 Hz; 1H); 7,42 (td; J = 7,6; 1,9 Hz; 1H); 7,37 – 7,31 (m; 1H); 7,21 – 7,04 (m; 4H); 6,78 (t; J = 7,6 Hz; 1H); 2,66 (s; 3H) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 201,5; 156,3 (d; J = 246,7 Hz); 147,4; 134,7; 132,5; 128,4 (d; J = 11,6 Hz); 125,0 (d; J = 7,6 Hz); 124,7 (d; J = 1,8 Hz); 124,4 (d; J = 3,6 Hz); 119,6; 117,2; 116,4 (d; J = 20,0 Hz); 114,3; 28,2 ppm. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ - 123,8 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 229(100[M⁺]), 214(80), 185(23), 120(19), 209(15), 230(15), 166(11), 215(11), 186(10).

6.8.10 1-(2-((4-klórfenil)amino)fenil)etán-1-on (99)⁵⁸

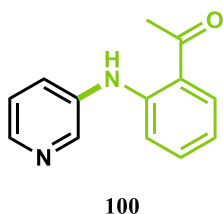


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálás előtt bemértem az 1-bróm-4-klórbenzolt (383 mg, 2 mmol, 1,00 ekvivalens). Az elegyhez 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A katalízis 40 °C-on, 6 óra alatt játszódott le.

Termelés: 418 mg (1,82 mmol, 91%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 48 – 52 °C

R_f = 0,6 (hexán : etil-acetát = 5 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,51 (s; 1H); 7,91 – 7,74 (m; 1H); 7,43 – 7,27 (m; 3H); 7,24 – 7,11 (m; 3H); 6,76 (t; J = 7,0 Hz; 1H); 2,64 (s; 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 201,5; 147,6; 139,1; 134,7; 132,7; 129,5; 128,9; 124,3; 119,4; 117,1; 114,2; 28,3 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 245(100[M^+]), 195(56), 120(45), 167(42), 230(41), 247(33), 166(23), 246(16), 232(13), 139(13).

6.8.11 1-(2-(piridin-3-ilamino)fenil)etán-1-on (100)⁶⁰

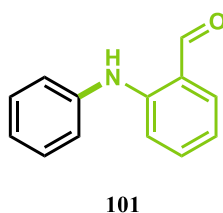


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálást követően a 3-brómpiridint (158 mg, 1 mmol, 1,00 ekvivalens, 97 μl) mértem be. Az elegyhez 1,0 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A reakció 40 °C-on, 18 óra alatt játszódott le.

Termelés: 193 mg (0,91 mmol, 91%), sárga olaj.

R_f = 0,3 (hexán : etil-acetát = 1 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,53 (s; 1H); 8,55 (d; J = 2,8 Hz; 1H); 8,33 (d; J = 4,3 Hz; 1H); 7,83 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 7,60 – 7,52 (m; 1H); 7,33 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 7,29 – 7,23 (m; 1H); 7,19 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 6,79 (t; J = 7,6 Hz; 1H); 2,64 (s; 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 201,7; 147,2; 145,0; 144,9; 137,2; 134,9; 132,7; 129,7; 123,9; 119,8; 117,7; 114,0; 28,3 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 212(100[M^+]), 197(71), 169(38), 168(24), 120(20), 213(15), 115(15), 211(11), 198(10).

6.8.12 2-(fenilamino)benzaldehyd (101)⁵⁸

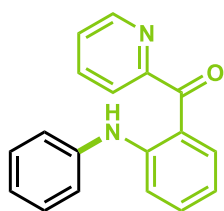


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el 2 mmol-os méretben. Inertizálás előtt a 2-aminobenzaldehydet (363 mg, 3 mmol, 1,50 ekvivalens) mértem be. Inertizálást követően a brómbenzolt (314 mg, 2 mmol, 1,00 ekvivalens, 211 μl) mértem hozzá az elegyhez. A reakcióhoz 0,4 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A katalízis 40 °C-on, 16 óra alatt játszódott le.

Termelés: 373 mg (1,90 mmol, 95%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 74 – 77 °C.

$R_f = 0,6$ (hexán : etil-acetát = 10 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,03 (s; 1H); 9,91 (s; 1H); 7,62 – 7,52 (m; 1H); 7,37 (q; $J = 7,8$ Hz; 3H); 7,29 (d; $J = 7,5$ Hz; 2H); 7,24 (d; $J = 8,6$ Hz; 1H); 7,16 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,83 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 194,4; 147,9; 139,8; 136,7; 135,6; 129,5; 124,5; 123,3; 119,5; 117,2; 113,0 ppm. **MS** (EI, 70 eV): $m/z(\%)$: 197(56[M^+]), 168(100), 167(37), 196(22), 169(16), 179(11).

6.8.13 (2-(fenilamino)fenil)(piridin-2-il)metanon (102)



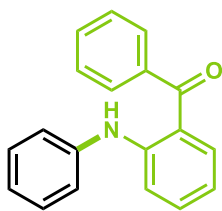
102

A beméréseket a 6.8.1-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 1 mmol-os méretben. Inertizálás előtt a (2-aminofenil)(piridin-2-il)metanont (208 mg, 1,05 mmol, 1,05 ekvivalens) mértem be. Inertizálást követően a brómbenzolt (157 mg, 1 mmol, 1,00 ekvivalens, 105 μl) mértem hozzá az elegyhez. A reakcióhoz 0,5 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A katalízis 40 °C-on, 18 óra alatt játszódott le.

Termelés: 195 mg (0,71 mmol, 71%), téglavörös olaj.

$R_f = 0,6$ (hexán : etil-acetát = 2 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,33 (s; 1H); 8,72 (d; $J = 4,9$ Hz; 1H); 7,93 – 7,80 (m; 2H); 7,73 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 7,44 (ddd; $J = 6,5; 4,8; 1,6$ Hz; 1H); 7,39 – 7,29 (m; 6H); 7,12 (t; $J = 7,2$ Hz; 1H); 6,71 (hept; $J = 4,1$ Hz; 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 196,3; 157,3; 149,2; 148,6; 140,4; 137,1; 135,6; 134,9; 129,5; 125,3; 124,2; 124,0; 122,9; 118,3; 116,7; 114,5 ppm. **MS** (EI, 70 eV): $m/z(\%)$: 274(14[M^+]), 245(100), 246(21), 167(20), 169(10). **HRMS** (EI) [M] $^+$: 275,1180.

6.8.14 Fenil(2-(fenilamino)fenil)metanon (103)⁶¹



103

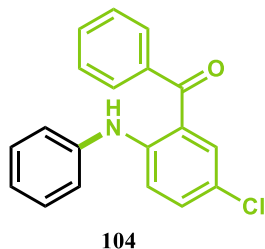
A beméréseket a 6.8.1-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálás előtt a (2-aminofenil)(fenil)metanont (414 mg, 2,10 mmol, 1,05 ekvivalens) mértem be. A reakcióhoz 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A reakció 40 °C-on, 6 óra alatt játszódott le.

Termelés: 493 mg (1,80 mmol, 90%), narancssárga olaj.

$R_f = 0,5$ (hexán : etil-acetát = 10 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,14 (s; 1H); 7,72 (dd; $J = 8,3; 1,3$ Hz; 2H); 7,59 – 7,54 (m; 2H); 7,49 (t; $J = 7,3$ Hz; 2H); 7,41 – 7,29 (m; 6H); 7,11 (t; $J = 7,3$ Hz; 1H); 6,72 (t; $J = 1,4$ Hz; 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 199,3; 148,2;

140,7; 139,9; 135,1; 134,3; 131,5; 129,5; 128,3; 123,7; 122,3; 119,9; 116,7; 114,8 ppm. **MS** (EI, 70 eV): $m/z(\%)$: 272(100[M^+]), 273(63), 274(11), 167(10).

6.8.15 (5-klór-2-(fenilamino)fenil)(fenil)metanon (104)⁵⁸

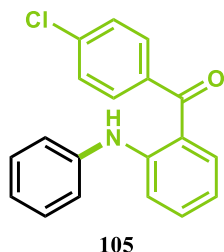


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálás előtt a (2-amino-5-klórfenil)(fenil)metanont (487 mg, 2,10 mmol, 1,05 ekvivalens) mértem be. A reakcióhoz 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A reakció 40 °C-on, 16 óra alatt játszódott le.

Termelés: 565 mg (1,84 mmol, 92%), narancssárga olaj.

$R_f = 0,6$ (hexán : etil-acetát = 10 : 1). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,94 (s; 1H); 7,68 – 7,62 (m; 2H); 7,55 – 7,49 (m; 1H); 7,48 – 7,41 (m; 3H); 7,31 (t; $J = 7,9$ Hz; 2H); 7,25 – 7,16 (m; 4H); 7,10 – 7,03 (m; 1H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 198,1; 146,8; 140,2; 139,2; 134,2; 133,8; 132,0; 129,6; 129,5; 128,5; 124,1; 122,5; 121,2; 120,7; 116,4 ppm. **MS** (EI, 70 eV): $m/z(\%)$: 306(100[M^+]), 307(64), 308(43), 309(21), 77(12), 167(10).

6.8.16 (4-klórfenil)(2-(fenilamino)fenil)metanon (105)⁶²

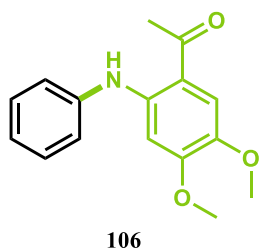


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálás előtt a (2-aminofenil)(4-klórfenil)metanont (487 mg, 2,10 mmol, 1,05 ekvivalens) mértem be. A reakcióhoz 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A reakció 40 °C-on, 18 óra alatt játszódott le.

Termelés: 387 mg (1,26 mmol, 63%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 83 – 86 °C

$R_f = 0,6$ (hexán : etil-acetát = 10 : 1). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,09 (s; 1H); 7,71 – 7,64 (m; 2H); 7,53 – 7,44 (m; 3H); 7,41 – 7,28 (m; 6H); 7,12 (t; $J = 7,3$ Hz; 1H); 6,72 (t; $J = 7,3$ Hz; 1H) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 197,8; 148,2; 140,5; 138,2; 137,8; 134,7; 134,6; 131,0; 129,5; 128,6; 123,8; 122,4; 119,5; 116,7; 114,9 ppm. **MS** (EI, 70 eV): $m/z(\%)$: 307(69[M^+]), 306(100), 308(44), 309(24), 167(17), 272(17).

6.8.17 1-(4,5-dimetoxi-2-(fenilamino)fenil)etán-1-on (106)⁵⁸

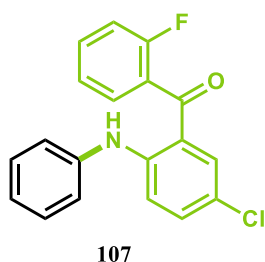


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján, 2 mmol-os méretben kiviteleztem. Inertizálás előtt az 1-(2-amino-4,5-dimetoxifenil)etán-1-ont (411 mg, 2,10 mmol, 1,05 ekvivalens) mértem be. A reakcióhoz 0,4 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A reakció 40 °C-on, 16 óra alatt játszódott le.

Termelés: 518 mg (1,90 mmol, 95%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 90 – 92 °C.

$R_f = 0,5$ (hexán : etil-acetát = 2 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,70 (s; 1H); 7,35 (t; $J = 7,9$ Hz; 2H); 7,26 (d; $J = 7,3$ Hz; 2H); 7,21 (s; 1H); 7,09 (t; $J = 7,3$ Hz; 1H); 6,78 (s; 1H); 3,87 (s; 3H); 3,79 (s; 3H); 2,59 (s; 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 198,8; 155,4; 145,2; 140,9; 140,5; 129,5; 123,7; 122,7; 114,7; 111,7; 96,9; 56,9; 55,9; 28,1 ppm. **MS** (EI, 70 eV): $m/z(\%)$: 271(93[M^+]), 256(100), 257(17), 272(16), 228(10).

6.8.18 (5-klór-2-(fenilamino)fenil)(2-fluorfenil)metanon (107)⁶²

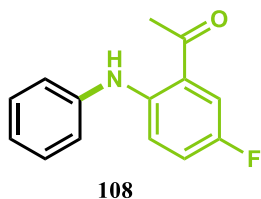


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálás előtt a (2-amino-5-klórifenil)(2-fluorfenil)metanont (524 mg, 2,10 mmol, 1,05 ekvivalens) mértem be. A reakcióhoz 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A reakció 40 °C-on, 16 óra alatt játszódott le.

Termelés: 597 mg (1,84 mmol, 92%), narancssárga olaj.

$R_f = 0,6$ (hexán : etil-acetát = 10 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,48 (s; 1H); 7,59 – 7,48 (m; 2H); 7,47 – 7,39 (m; 3H); 7,36 – 7,28 (m; 5H); 7,25 – 7,17 (m; 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 194,8; 159,3 (d; $J = 250,7$ Hz); 143,6 (d; $J = 789,8$ Hz); 135,3; 133,8 (d; $J = 1,8$ Hz); 132,6 (d; $J = 8,4$ Hz); 130,0 (d; $J = 2,9$ Hz); 129,7; 127,9 (d; $J = 16,0$ Hz); 124,8; 124,5 (d; $J = 3,6$ Hz); 123,5; 121,0; 119,9; 116,5 (d; $J = 21,4$ Hz); 115,9 ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -112,9 ppm. **MS** (EI, 70 eV): $m/z(\%)$: 325(100[M^+]), 324(85), 326(45), 306(36), 327(34), 308(24), 305(19), 167(16), 123(14), 307(14), 166(13), 95(11), 195(10).

6.8.19 1-(5-fluor-2-(fenilamino)fenil)etán-1-on (108)

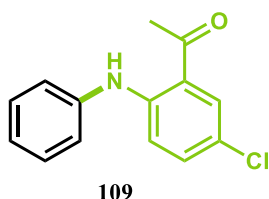


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 1 mmol-os méretben. Inertizálás előtt az 1-(2-amino-5-fluorfenil)etán-1-ont (161 mg, 1,05 mmol, 1,05 ekvivalens) mértem be. A reakcióhoz 0,1 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A reakció 40 °C-on, 4 óra alatt játszódott le.

Termelés: 207 mg (0,90 mmol, 90%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 58 – 62 °C.

R_f = 0,6 (hexán : etil-acetát = 5 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,30 (s; 1H); 7,48 (dd; J = 9,8; 3,0 Hz; 1H); 7,38 – 7,32 (m; 2H); 7,26 – 7,19 (m; 3H); 7,14 – 7,04 (m; 2H); 2,62 (s; 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 200,3 (d; J = 2,7 Hz); 153,8 (d; J = 236,4 Hz); 144,6; 140,6; 129,6; 124,0; 122,9; 122,4 (d, J = 23,1 Hz); 119,0 (d; J = 5,2 Hz); 117,3 (d; J = 22,1 Hz); 116,0 (d; J = 6,9 Hz); 28,3 ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ - 127,0 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 229(100[M^+]), 214(67), 185(43), 186(32), 138(30), 230(15), 184(15). **HRMS** (EI) [M] $^+$: 230,0976.

6.8.20 1-(5-klór-2-(fenilamino)fenil)etán-1-on (109)

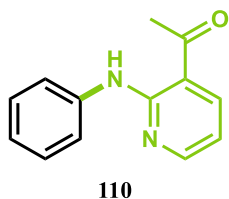


A beméréseket a **6.8.1**-es alfejezet receptje alapján végeztem el, 2 mmol-os méretben. Inertizálás előtt az 1-(2-amino-5-klórfenil)etán-1-ont (356 mg, 2,10 mmol, 1,05 ekvivalens) mértem be. A reakcióhoz 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A reakció 40 °C-on, 16 óra alatt játszódott le.

Termelés: 452 mg (1,84 mmol, 92%), sárga olaj.

R_f = 0,7 (hexán : etil-acetát = 5 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,47 (s; 1H); 7,75 (d; J = 2,5 Hz; 1H); 7,40 – 7,30 (m; 2H); 7,26 – 7,06 (m; 5H); 2,63 (s; 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 200,3; 146,7; 139,9; 134,5; 131,7; 129,6; 124,5; 123,4; 120,8; 119,7; 115,9; 28,2 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 245(100[M^+]), 247(34), 230(30), 195(27), 167(21), 246(16), 154(11), 166(10), 232(10). **HRMS** (EI) [M] $^+$: 246,0680.

6.8.21 1-(2-(fenilamino)piridin-3-il)etán-1-on (110)

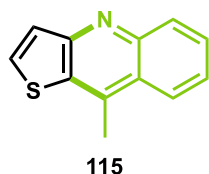


A beméréseket a 6.8.1-es alfejezet receptje alapján végeztem el 1 mmol-os méretben. Inertizálás előtt az 1-(2-aminopiridin-3-il)etán-1-ont (143 mg, 1,05 mmol, 1,05 ekvivalens) mértem be. A reakcióhoz 1,0 ml katalizátor törzsoldatot adtam. A reakció 40 °C-on, 18 óra alatt ment végbe.

Termelés: 190 mg (0,89 mmol, 89%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 70 – 75 °C

R_f = 0,5 (hexán : etil-acetát = 5 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,10 (s; 1H); 8,38 (dd; J = 4,8; 2,0 Hz; 1H); 8,08 (dd; J = 7,9; 2,0 Hz; 1H); 7,72 (d; J = 8,6 Hz; 2H); 7,35 (t; J = 8,0 Hz; 2H); 7,07 (t; J = 7,4 Hz; 1H); 6,73 (dd; J = 7,8; 4,7 Hz; 1H); 2,63 (s; 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 200,1; 155,5; 153,9; 140,9; 139,5; 128,8; 123,2; 121,5; 113,7; 112,9; 77,4; 77,1; 76,8; 27,5 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 211(100[M^+]), 212(48), 193(16), 169(15), 168(13), 77(10). **HRMS** (EI) [M] $^+$: 213,1023.

6.9 9-metiltieno[3,2-*b*]kinolin (115) szintézise^{56,63}



8 ml-es keverőbabával ellátott üvegcsébe bemértem KOH-ot (168 mg, 1,50 ekvivalens, 3 mmol). Ezt követően inertizáltam az üvegcsé tartalmát. A bázishoz 3,0 ml ramnolipid-oldatot, 3-brómtiofént (326 mg, 2,00 mmol, 1,00 ekvivalens, 187 μl), 1-(2-aminofenil)etán-1-ont (284 mg, 2,10 mmol, 1,05 ekvivalens, 243 μl), illetve 0,2 ml katalizátor törzsoldatot adtam. Folyamatos kevertetés mellett a katalízis és a ciklizálás 60 °C-on, 24 óra alatt játszódott le. A termékelegy folyadék-

folyadék extrakcióját 3x20 ml etil-acetáttal és 1 ml telített NaCl-oldat hozzáadásával végeztem. Víztmentes Na_2CO_3 -on 4 órán keresztül szárítottam az elegyet, majd szilikára párolást követően oszlopkromatográfiásan tisztítottam meg a terméket a szennyezőktől.

Termelés: 354 mg (1,78 mmol, 89%), sárga szilárd. Mért olvadáspont: 85 – 89 °C.

R_f = 0,5 (hexán : etil-acetát = 2 : 1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 8,07 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,87 (d; J = 5,8 Hz; 1H); 7,72 (t; J = 7,7 Hz; 1H); 7,60 (d; J = 5,8 Hz; 1H); 7,55 (t; J = 7,6 Hz; 1H); 2,92 (s; 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156,9; 147,3; 138,1; 133,9; 131,8; 129,9; 128,9; 125,7; 125,5; 124,3; 123,2; 17,4 ppm. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%): 199(100[M^+]), 198(38), 200(15).

7. Használt rövidítések

$^1\text{H-NMR}$	1-es tömegszámú hidrogénizotóp mágneses magrezonancia spektroszkópia
$^{13}\text{C-NMR}$	13-as tömegszámú szénizotóp mágneses magrezonancia spektroszkópia
$^{19}\text{F-NMR}$	19-es tömegszámú fluorizotóp mágneses magrezonancia spektroszkópia
BINAP	[1,1'-binaftalén]-2,2'-diil) <i>bisz</i> (difenilfoszfán)
BippyPhos	5-(ditercbutilfoszfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-1,4'-bipirazol
COSY	korrelációs spektroszkópia (correlation spectroscopy)
Cy	ciklohexil-csoport
DavePhos	2-diciklohexilfoszfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
dppf	1,1'- <i>bisz</i> (difenilfoszfino)-ferrocén
ekv.	ekvivalens
EvanPhos	diciklohexil(2,6-dimetoxi-3-(2-metoxinaftalin-1-il)fenil)foszfin
GC-FID	gázkromatográfhoz kapcsolt lángionizációs detektor
GC-MS	gázkromatográfhoz kapcsolt tömegspektrométer
ICP-MS	induktív csatolású plazmához kapcsolt tömegspektrométer
$\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$	lítium- <i>bisz</i> (trimetilszilil)amid
$m/m\%$	tömegszázalék
M	mmol/ml; mol/dm ³
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidon
$\text{PCy} \cdot \text{HBF}_4$	triciklohexilfoszfónium tetrafluoroborát
ppm	milliomod rész (<i>part per million</i>)
ppb	milliárdod rész (<i>part per billion</i>)
PPh_3	trifenilfoszfin
Pd_2dba_3	<i>tris</i> (dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	palládium(II)-acetát

$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	<i>bisz</i> (trifenilfoszfin)-palládium(II)-diklorid
$\text{Pd(P(tBu)}_3)_2$	<i>bisz</i> (tritercbutilfoszfino)-palládium(0)
Pd(XantPhos)Cl_2	dikloro[9,9-dimetil-4,5- <i>bisz</i> (difenilfoszfino)xantén]-palládium(II)
$\text{P}^t\text{(Bu)}_3$	tritercbutilfoszfin
P(orto-tolil)_3	triortotolilfoszfin
QPhos	pentafenil(di-tercbutilfoszfino)ferrocén
R-OTBS	tercbutil-dimetilszilil-éter-csoport
SDS	nátrium-dodecil-szulfát
$^t\text{BuBrettPhos}$	2-(ditercbutilfoszfino)-2',4',6'-triizopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenil
$^t\text{BuOK}$	kálium- <i>terc</i> -butoxid
$^t\text{BuXPhos-Pd-G3}$	(2-ditercbutilfoszfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]-palládium(II) metánszulfonát
$^t\text{BuXPhos}$	2-ditercbutilfoszfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil
Tf	trifluormetánszulfonát-csoport
THF	tetrahidrofurán
vinil-jodid	(<i>Z</i>)-(3-klórmetil)-3,4,4,4-tetrafluor-1-jódbut-1-én-1-il)benzol
XPhos	2-diciklohexilfoszfin-2',4',6'-triizopropilbifenil
$[(\text{Allil})\text{PdCl}]_2$	diallil-dipalládium(0)-diklorid
$[(\text{Cinnamil})\text{PdCl}]_2$	di- μ -klorobisz[(1,2,3- η)-1-fenil-2-propenil]-dipalládium(II)

8. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban köszönöm a munkámhoz szükséges elméleti háttér megalapozását és a laboratóriumi körülmények és vegyszerbeszerzések biztosítását valamint a kísérlettervezésben való segítséget témavezetőmnek, Dr. Novák Zoltánnak.

Köszönetet szeretnék mondani Adamik Rékának, hogy segítségével megalapoztuk a biotenzid oldatokkal kapcsolatos gyakorlati megvalósításokat amelyek nagy hatással voltak a későbbi kutatásokra és jelen tudományos diákköri munkámra. Kollégámnak és hallgatótársamnak Kollár Péter Rómeónak is köszönöm a laboratóriumi munkát, a közös megbeszéléseket.

Köszönettel tartozom May Zoltánnak az ICP mérések megvalósításáért, illetve a dinamikus fényszóródási kísérleteket elvégzéséért Dr. Varga Imrének és a kutatócsoport minden tagjának, különösen Sisa Rihárdnak, Csenki Jánosnak, Nagy Bálintnak, Bodnár Emmának, Aradi Klárának, Kapdos Ádámnak és Gonda Zsombornak.

Köszönöm Édesanyámnak és Nagymamámnak, hogy gyakran erejükön felül biztosították a nyugodt otthoni háttérrel, olvasták és többször meghallgatták előadásomat, amely során felhívták a figyelmemet a különböző stilisztikai korrekciókra.

Végül, de nem utolsósorban, óriási köszönettel tartozom elsősorban Budai Eszter Annának, Németh Dávid Doriánnak és Balterer Ede Bencének valamint hallgatótársamnak és barátaimnak, hogy megoszthattam velük a kutatás során felmerült problémákat és szabadidőnkben tartalmasan beszélgettünk ezzel is elfeledtetve a hétköznapi problémákat.

9. Irodalomjegyzék

- (1) Constable, D. J. C.; Jimenez-Gonzalez, C.; Henderson, R. K. Perspective on Solvent Use in the Pharmaceutical Industry. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11* (1), 133–137.
- (2) Henderson, R. K.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D. Expanding GSK's Solvent Selection Guide – Embedding Sustainability into Solvent Selection Starting at Medicinal Chemistry. *Green Chem.* **2011**, *13* (4), 854–862.
- (3) Ich. ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents Part II, Part III (PDE for Tetrahydrofuran and N-Methylpyrrolidone); **2011**. www.tga.gov.au/sites/default/files/ichq3cr5.pdf
- (4) Sherry, D.; McCulloch, A.; Liang, Q.; Reimann, S.; Newman, P. A. Current Sources of Carbon Tetrachloride (CCl₄) in Our Atmosphere. *Environ. Res. Lett.* **2018**, *13* (2), 024004.
- (5) Cseri, L.; Razali, M.; Pogany, P.; Szekely, G. *Organic Solvents in Sustainable Synthesis and Engineering. Green Chemistry: An Inclusive Approach*, Elsevier BV; (513–553); **2018**.
- (6) Kitano, T.; Kobayashi, S. Reactions in Water Involving the “On-Water” Mechanism. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26* (43), 9408–9429.
- (7) Chanda, A.; Fokin, V. V. Organic Synthesis “on Water.” *Chem. Rev.* **2009**, *109* (2), 725–748.
- (8) Holmberg, K. Organic Reactions in Microemulsions. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (5), 731–742.
- (9) Butler, R. N.; Coyne, A. G. Water: Nature's Reaction Enforcer-Comparative Effects for Organic Synthesis “in-Water” and “on-Water.” *Chem. Rev.* **2010**, *110* (10), 6302–6337.
- (10) Ge, X.; Zhang, S.; Chen, X.; Liu, X.; Qian, C. A Designed Bi-Functional Sugar-Based Surfactant: Micellar Catalysis for C-X Coupling Reaction in Water. *Green Chem.* **2019**, *21* (10), 2771–2776.
- (11) Adamik, R.; Herczegh, A. R.; Varga, I.; May, Z.; Novák, Z. Gate to a Parallel Universe: Utilization of Biosurfactants in Micellar Catalysis. *Green Chem.* **2023**, *25* (9), 3462–3468.
- (12) Sharbil J. F. *Improved Catalysts And Ligands For Asymmetric Synthesis*, Aldrichimica Acta, Sigma-Aldrich; **2008**.
- (13) Sharbil J. F. “Designer”-Surfactant-Enabled Cross-Couplings in Water at Room Temperature, Aldrichimica Acta, Sigma-Aldrich; **2012**.
- (14) Banerjee, M.; Panjikar, P. C.; Bhutia, Z. T.; Bhosle, A. A.; Chatterjee, A. Micellar Nanoreactors for Organic Transformations with a Focus on “Dehydration” Reactions in Water: A Decade Update. *Tetrahedron.* **2021**, *88*, 132142.
- (15) Juhász, É.; Lelkesné Erős, M. *Felületaktív Anyagok Zsebkönyve*; Műszaki Könyvkiadó: Budapest, **1979**.
- (16) Sarkar, R.; Pal, A.; Rakshit, A.; Saha, B. Properties and Applications of Amphoteric Surfactant: A Concise Review. *J. Surfact. Deterg.* **2021**, *24* (5), 709–730.
- (17) Xu, Z.; Yang, T.; Lin, X.; Elliott, J. D.; Ren, F. A Mild and Efficient Carboxylate-Directed C-H Arylation of Aryl Carboxylic Acids with Iodobenzenes in Water. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (2), 475–477.
- (18) Xu, Z.; Xu, Y.; Lu, H.; Yang, T.; Lin, X.; Shao, L.; Ren, F. Efficient and C2-Selective Arylation of Indoles, Benzofurans, and Benzothiophenes with Iodobenzenes in Water at Room Temperature. *Tetrahedron* **2015**, *71* (18), 2616–2621.
- (19) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Cortes-Clerget, M. The Hydrophobic Effect Applied to Organic Synthesis: Recent Synthetic Chemistry “in Water.” *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (26), 6672–6695.
- (20) Lorenzetto, T.; Berton, G.; Fabris, F.; Scarso, A. Recent Designer Surfactants for Catalysis in Water. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 4492–4502.
- (21) Lipshutz, B. H.; Aguinado, G. T.; Ghorai, S.; Voigtritter, K. Olefin Cross-Metathesis Reactions at Room Temperature Using the Nonionic Amphiphile “PTS”: Just Add Water. *Org. Lett.* **2008**, *10* (7), 1325–1328.
- (22) Fleck, N.; Roschangar, F.; Haydl, A. M. API Syntheses in Aqueous Media: Assessing the Environmental Footprint En Route from Academic Discovery to Industrial Applications as “Green Opportunity” for Process Chemistry. *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27* (5), 822–830.

- (23) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. TPGS-750-M: A Second-Generation Amphiphile for Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (11), 4379–4391.
- (24) Schlapschy, M.; Binder, U.; Borger, C.; Theobald, I.; Wachinger, K.; Kisling, S.; Haller, D.; Skerra, A. PASylation: A Biological Alternative to PEGylation for Extending the Plasma Half-Life of Pharmaceutically Active Proteins. *Protein Eng. Des. Sel.* **2013**, *26* (8), 489–501.
- (25) Kincaid, J. R. A.; Wong, M. J.; Akporji, N.; Gallou, F.; Fialho, D. M.; Lipshutz, B. H. Introducing Savie: A Biodegradable Surfactant Enabling Chemo- and Biocatalysis and Related Reactions in Recyclable Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (7), 4266–4278.
- (26) Shaingojoy, B. A.; Dar, A. A.; Bhat, B. A. Cationic Chiral Surfactant Based Micelle-Guided Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Catal. Commun.* **2016**, *83* (2016), 58–61.
- (27) Soares, B. M.; Aguilar, A. M.; Silva, E. R.; Coutinho-Neto, M. D.; Hamley, I. W.; Reza, M.; Ruokolainen, J.; Alves, W. A. Chiral Organocatalysts Based on Lipopeptide Micelles for Aldol Reactions in Water. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (2), 1181–1189.
- (28) Sarubbo, L. A.; Silva, M. da G. C.; Durval, I. J. B.; Bezerra, K. G. O.; Ribeiro, B. G.; Silva, I. A.; Twigg, M. S.; Banat, I. M. Biosurfactants: Production, Properties, Applications, Trends, and General Perspectives. *Biochem. Eng. J.* **2022**, *181* (2022), 108377.
- (29) Luna, J. M.; Rufino, R. D.; Jara, A. M. A. T.; Brasileiro, P. P. F.; Sarubbo, L. A. Environmental Applications of the Biosurfactant Produced by *Candida Sphaerica* Cultivated in Low-Cost Substrates. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.* **2015**, *480* (2015), 413–418.
- (30) Luna, J. M.; Rufino, R. D.; Sarubbo, L. A. Biosurfactant from *Candida Sphaerica* UCP0995 Exhibiting Heavy Metal Remediation Properties. *Process Saf. Environ. Prot.* **2016**, *102* (2016), 558–566.
- (31) Varjani, S. J.; Upasani, V. N. Critical Review on Biosurfactant Analysis, Purification and Characterization Using Rhamnolipid as a Model Biosurfactant. *Bioresour. Technol.* **2017**, *232* (2017), 389–397.
- (32) Maier, R. M.; Soberón-Chávez, G. *Pseudomonas Aeruginosa* Rhamnolipids: Biosynthesis and Potential Applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2000**, *54* (2000), 625–633.
- (33) Whang, L. M.; Liu, P. W. G.; Ma, C. C.; Cheng, S. S. Application of Biosurfactants, Rhamnolipid, and Surfactin, for Enhanced Biodegradation of Diesel-Contaminated Water and Soil. *J. Hazard. Mater.* **2008**, *151* (1), 155–163.
- (34) Mulligan, C. N. Environmental Applications for Biosurfactants. *Environ. Pollut.* **2005**, *133* (2), 183–198.
- (35) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5062–5085.
- (36) Sherwood, J.; Clark, J. H.; Fairlamb, I. J. S.; Slattery, J. M. Solvent Effects in Palladium Catalysed Cross-Coupling Reactions. *Green Chem.* **2019**, *21* (9), 2164–2213.
- (37) Thakore, R. R.; Takale, B. S.; Gallou, F.; Reilly, J.; Lipshutz, B. H. N, C-Disubstituted Biaryl palladacycles as Precatalysts for Ppm Pd-Catalyzed Cross Couplings in Water under Mild Conditions. *ACS Catal.* **2019**, *9* (12), 11647–11657.
- (38) Takale, B. S.; Thakore, R. R.; Irvine, N. M.; Schuitman, A. D.; Li, X.; Lipshutz, B. H. Sustainable and Cost-Effective Suzuki-Miyaura Couplings toward the Key Biaryl Subunits of Arylex and Rinskor Active. *Org. Lett.* **2020**, *22* (12), 4823–4827.
- (39) Handa, S.; Smith, J. D.; Zhang, Y.; Takale, B. S.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Sustainable HandaPhos-Ppm Palladium Technology for Copper-Free Sonogashira Couplings in Water under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2018**, *20* (3), 542–545.
- (40) Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Lipshutz, B. H. Organozinc Chemistry Enabled by Micellar Catalysis. Palladium-Catalyzed Cross-Couplings between Alkyl and Aryl Bromides in Water at Room Temperature. *Organometallics* **2011**, *30* (22), 6090–6097.
- (41) Pang, H.; Hu, Y.; Yu, J.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Water-Sculpting of a Heterogeneous Nanoparticle Precatalyst for Mizoroki-Heck Couplings under Aqueous Micellar Catalysis Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (9), 3373–3382.
- (42) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34* (12), 1348–1350.

- (43) Louie, J.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines from Aryl Halides. Mechanistic Studies Lead to Coupling in the Absence of Tin Reagents. **1995**, 36 (21), 3609–3612.
- (44) Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M. The Buchwald–Hartwig Amination After 25 Years. *Angew. Chem.* **2019**, 131 (48), 17276–17287.
- (45) Tsvelikhovsky, D.; Buchwald, S. L. Synthesis of Heterocycles via Pd-Ligand Controlled Cyclization of 2-Chloro-N-(2-Vinyl)Aniline: Preparation of Carbazoles, Indoles, Dibenzazepines, and Acridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (40), 14048–14051.
- (46) Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J. J.; Salomé, C.; Schmitt, M. T-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald-Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, 16 (9), 4170–4178.
- (47) Zhang, Y.; Takale, B. S.; Gallou, F.; Reilly, J.; Lipshutz, B. H. Sustainable Ppm Level Palladium-Catalyzed Aminations in Nanoreactors under Mild, Aqueous Conditions. *Chem. Sci.* **2019**, 10 (45), 10556–10561.
- (48) Ježek, J.; Hlaváček, J.; Šebestík, J. *Biomedical Applications of Acridines*; Springer, **2017**.
- (49) Zhang, D.; Shao, Y. B.; Xie, W.; Chen, Y.; Liu, W.; Bao, H.; He, F.; Xue, X. S.; Yang, X. Remote Enantioselective Desymmetrization of 9,9-Disubstituted 9,10-Dihydroacridines through Asymmetric Aromatic Aminations. *ACS Catal.* **2022**, 12 (23), 14609–14618.
- (50) Anand, N.; Koley, S.; Ramulu, B. J.; Singh, M. S. Metal-Free Aerobic One-Pot Synthesis of Substituted/Annulated Quinolines from Alcohols via Indirect Friedländer Annulation. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (37), 9570–9574.
- (51) A t-BuXPhos-Pd-G3 grammonkénti ára a Sigma-Aldrich cég honlapján: www.sigmaaldrich.com/HU/en/product/aldrich/762229. 2024.10.20.
- (52) A [(Cinnamil)PdCl]₂ grammonkénti ára a Sigma-Aldrich cég honlapján: www.sigmaaldrich.com/HU/en/product/aldrich/720526. 2024.10.20.
- (53) A t-BuXPhos grammonkénti ára a Sigma-Aldrich cég honlapján: www.sigmaaldrich.com/HU/en/product/aldrich/638080. 2024.10.20.
- (54) Ackermann, L. *Modern Arylation Methods*; Wiley-VCH, **2009**.
- (55) Heravi, M. M.; Kheilkordi, Z.; Zadsirjan, V.; Heydari, M.; Malmir, M. Buchwald-Hartwig Reaction: An Overview. *J. Organomet. Chem.* **2018**, 861 (2018), 17–104.
- (56) Bouarfa, S.; Bentabed-Ababsa, G.; Erb, W.; Picot, L.; Thiéry, V.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Mongin, F. Iodothiophenes and Related Compounds as Coupling Partners in Copper-Mediated N-Arylation of Anilines. *Synthesis*. **2021**, 53 (7), 1271–1284.
- (57) Huang, J.; Mao, T.; Zhu, Q. Copper-Catalyzed Intramolecular Oxidative C(Sp³)-H Amidation of 2-Aminoacetophenones: Efficient Synthesis of Indoline-2,3-Diones. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014 (14), 2878–2882.
- (58) Wray, B. C.; Stambuli, J. P. Synthesis of N-Arylindazoles and Benzimidazoles from a Common Intermediate. *Org. Lett.* **2010**, 12 (20), 4576–4579.
- (59) Hellwinkel, D.; Ittemann, P. 12-Organoyldibenz[b,g]azocin-5,7-dione. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1986**, 119 (10), 3165–3197.
- (60) Ghosh, I.; Shlapakov, N.; Karl, T. A.; Düker, J.; Nikitin, M.; Burykina, J. V.; Ananikov, V. P.; König, B. General Cross-Coupling Reactions with Adaptive Dynamic Homogeneous Catalysis. *Nature* **2023**, 619 (7968), 87–93.
- (61) Pintori, D. G.; Greaney, M. F. Insertion of Benzene Rings into the Amide Bond: One-Step Synthesis of Acridines and Acridones from Aryl Amides. *Org. Lett.* **2010**, 12 (1), 168–171.
- (62) Li, J.; Tan, E.; Keller, N.; Chen, Y. H.; Zehetmaier, P. M.; Jakowetz, A. C.; Bein, T.; Knochel, P. Cobalt-Catalyzed Electrophilic Aminations with Anthranils: An Expedient Route to Condensed Quinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141 (1), 98–103.
- (63) Lian, Y.; Hummel, J. R.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. Facile Synthesis of Unsymmetrical Acridines and Phenazines by a Rh(III)-Catalyzed Amination/Cyclization/Aromatization Cascade. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (34), 12548–12551.