

XVI. reál- és humántudományi Erdélyi Tudományos Diákköri Konferencia (ETDK)

Kolozsvár, 2013. május 23–26.

Betti-bázisok előállítása és vizsgálata

Szerző:

Mihály Réka

Babeş–Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár, Kémia- és Vegyészmérnöki Kar, kémia szak, alapképzés,
III. év

Témavezető:

dr. Lovász Tamás tanársegéd,

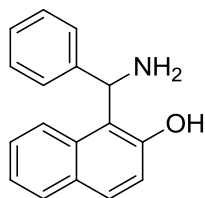
Babeş–Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár, Kémia- és Vegyészmérnöki Kar, Magyar Kémia- és
Vegyészmérnöki Intézet, Szerves kémia tanszék

Tartalomjegyzék

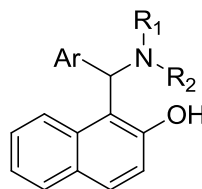
I.Bevezető.....	3
II. Elméleti rész	
II.1 Az első Betti bázis szintézis.....	4
II.2 A Betti reakció általános mechanizmusa.....	5
II.3 Előállítási módszerek.....	7
II.3.1 Betti bázisok nem-ionos felületaktív anyagok által katalizált szintézise, vízben.....	7
II.3.2 Aromás aldehid- és heteroaromás amino-komponens oldószermentes reakciója.....	10
II. 3.3 Betti bázisok szintézise nanokristályos MgO katalizátor felhasználásával.....	11
II.3.4 Bisz-Betti-bázisok oldószer- és katalizátor-mentes diasztereoselektív szintézise....	12
II.4 Betti bázisok alkalmazásai.....	13
II.4.1 Katalitikus alkalmazások.....	13
III.Gyakorlati rész	
III.1. Célkitűzések:.....	17
III.2 Aminonaftolok származékainak szintézise.....	17
III.2.1 Aminonaftolok előállítása heteroaromás aminokból kiindulva.....	17
III.2.2 Aminonaftolok előállítása alkil-aminokból kiindulva.....	18
III.2.3 Aminonaftolok előállítása sósavas feltárással.....	19
III.2.4 Aminonaftolok előállítása 10-metil-3-formil-fenotiazin felhasználásával.....	20
III.3 Aminonaftolok foszfinezése.....	21
III.4 Aminonaftolok racém elegyének rezolválása.....	22
IV. Kísérleti rész.....	23
Következtetés és kitekintés.....	30
Irodalmi jegyzék.....	31

I. Bevezető

A múlt század elején írta le Mario Betti (1875–1942) az első aminonaftol szintézisét. A Betti által előállított 1-(α -aminobenzil)- β -naftolhoz hasonló vegyületeket felfedezőjük tiszteletére Betti-bázisoknak nevezték el. [1,2]



Ábra 1. az első Betti bázis
1-(α -aminobenzil)- β -naftol



Ábra 2. aminonaftol
 $R_1, R_2 = H, \text{ alkil, aril}$
 $R_1 = R_2, R_1 \neq R_2$

A betti bázisok olyan aminonaftolok melyek egy elektron-gazdag aromás vegyületből pl. az α - vagy β -naftolból, egy aromás aldehidből és egy amin-komponensből: ammóniából vagy valamilyen amin származékból keletkeznek (Ábra 1.).

A Betti reakció egy módosított háromkomponensű Mannich reakció. Betti aldehid komponensként benzaldehidet míg amin komponensként ammóniát használt és így jutott el az 1-(α -aminobenzil)-2-naftolhoz (Ábra 2.).

A Mannich reakciókban az alkalmazott amin-komponens (ammónia vagy amin) erőteljesen befolyásolja a reakciókörülményeket és a Mannich-termék, esetünkben a Betti bázis izolálásának lehetőségeit [3].

A királis aminonaftolok fémkomplexei sztereospecifikus reakciókban hatékony katalizátorok. Alkalmazták Suzuki-[4] vagy Mizoroki-Heck reakciókban[5], de királis ligandumként is a dietil-cink és aldehid enantioszelektív addíciós reakcióiban [6,7,8,9,10].

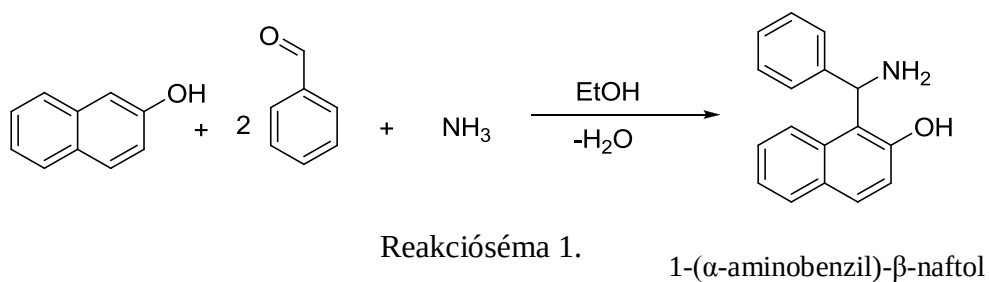
Az aminoszfinok Pd komplexeit is alkalmazták katalizátorként sztereospecifikus reakciókban, felhasználásukkal akár 99%-os ee. azaz enantiomer többlet is elérhető. (ee.: enantiomerie excess) [11].

Az aminonaftolok biológiai szerepe antibakteriális aktivitásukban rejlik, de megfigyelték tuberkulosztikus hatásukat is. Antibakteriális hatást mutatnak az *Escherichia coli* és *Staphylococcus aureus* baktériumok ellen is. Emellett a Betti-bázis az amino- és a naftolos hidroxilcsoport tartalma miatt sok vegyület szintézisében játszanak kiemelt szerepet mint kulcsintermedierek [12].

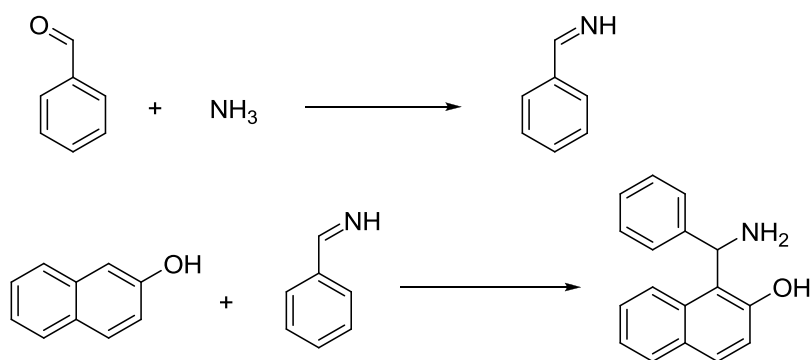
II. Elméleti rész

II.1 Az első Betti bázis szintézis

Az első aminonaftol szintézisét a múlt század elején *Mario Betti* etanolban végezte ammónia, benzaldehid valamint β -naftol felhasználásával és az 1-(α -aminobenzil)- β -naftol keletkezett (Reakcióséma 1.).

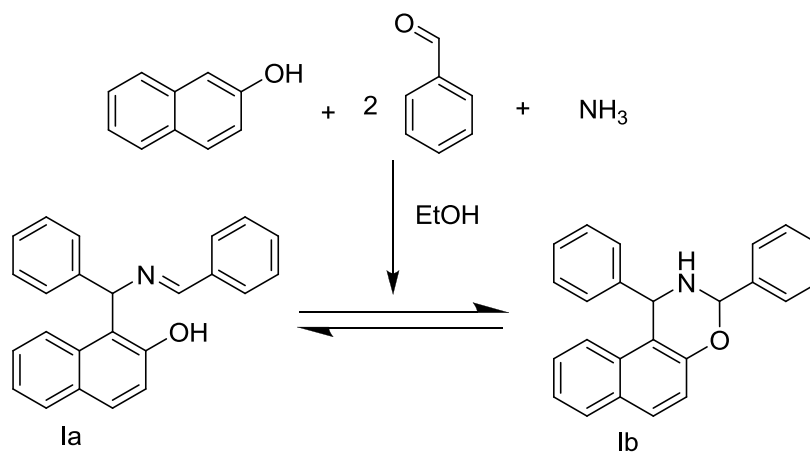


Betti rájött, hogy a reakcióban először a benzaldehid és az ammónia reagál egy imin átmeneti terméken keresztül, amelyet a β -naftol mint nukleofil támad, ezáltal kialakítva a terméket (Reakcióséma 2.) [2].



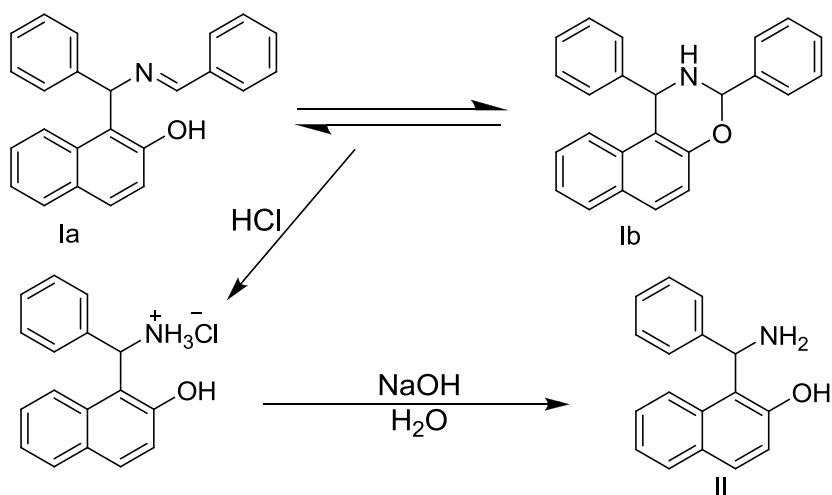
Az aldehid illetve az amin komponens változtatásával, számos új és egyre változatosabb betti bázist sikerült előállítani eltérő reakciókörülmények alkalmazásával.

Később M. Betti arra is fényt derített, hogy a 2-naftol, ammónia és 2 ekv. benzaldehid etanolos oldatában végzett reakció terméke valójában egy tautomér elegy, ahol az Ia és Ib egyensúlyban vannak (Reakcióséma 3.).



Reakcióséma 3.

Az intermediér elegyet (Ia/Ib) sósavval kezelték, így nyerték a Betti bázis sóját majd nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával megkapták a Betti bázist (II), 75%-os hozammal (Reakcióséma 4.) [2].



Reakcióséma 4.

II.2. A Betti reakció általános mechanizmusa.

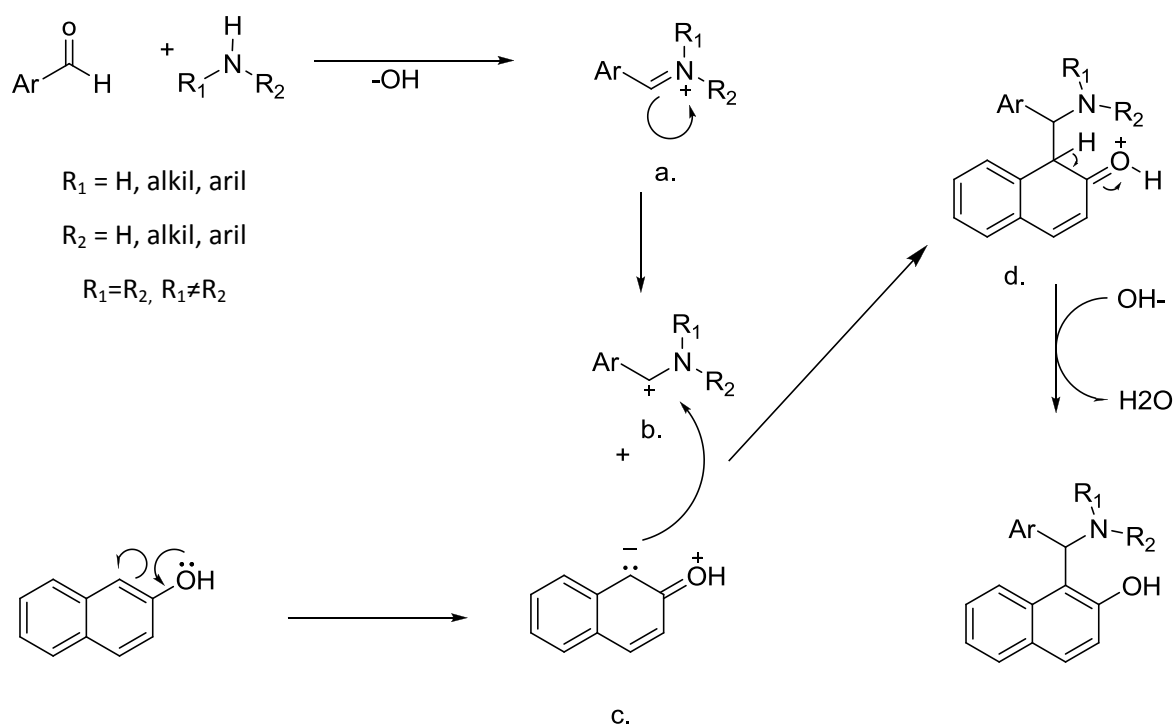
A reakció egy aminoalkilezés, úgynevezet módosított háromkomponensű Mannich reakció, amelyben elektron-gazdag aromás vegyületként az α - illetve β -naftol szerepel. Ebben a reakciókban az alkalmazott amin-komponens (ammónia vagy amin) erőteljesen befolyásolja a reakciókörülményeket és a Mannich-termék, esetünkben a betti bázis izolálásának lehetőségeit.

A Mannich termékek tekintélyes szerepet kaptak az új vegyületek szintézisében. Felhasználhatóak, mint kész termékek de fontos intermedierek is. A legfontosabb felhasználásuk intermediereként ezeknek a vegyületeknek a gyógyszerészeti felhasználás, nemhiába, hogy az új Mannich termékeknek 35%-át gyógyszerészeti folyóiratokban közlik le. Szerepet játszanak a daganatellenes gyógyszerek, antibiotikumok, fájdalomcsillapítók szintézisében. De mindenképp említésre méltó a polimer kémiai alkalmazás és a felületaktív anyagok szintézise is [13].

A reakció mechanizmusa nem teljesen tisztázott, a legvalószínűbbnek az imin képződésen keresztül lejátszódó Mannich kondenzációt tartják.

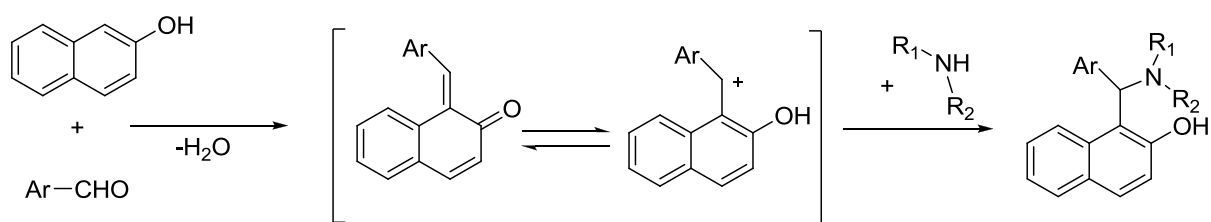
A 6-os ábrán látható reakció mechanizmus szerint az (a) átmeneti terméken egy elektronvándorlás következik be egy stabilabb karbokation keletkezése érdekében.(b.)

Második lépésben a létrejövő karbokationon megtörténik a nukleofil támadás, a nukleofil szerepét a β -naftolból képződő karbanion tölti be, amely azáltal keletkezik, hogy a naftol hidroxil (-OH) csoportjában lévő oxigén szabad elektronpárja a naftalin gyűrű irányába vándorol, felbontva annak aromás rendszerét és így egy α helyzetű karbanion alakul ki (c.). A nukleofil támadás után keletkező átmeneti termék instabil (d.), ezért hamar visszaalakul az aromás rendszer, a naftalin gyűrűn és képződik az aminonaftol (Reakcióséma 5.) [14,15,16].



Reakcióséma 5.

Alternatív mechanizmusként megemlíthető egy másik reakcióút, amely nem imin átmeneti terméken át vezet.

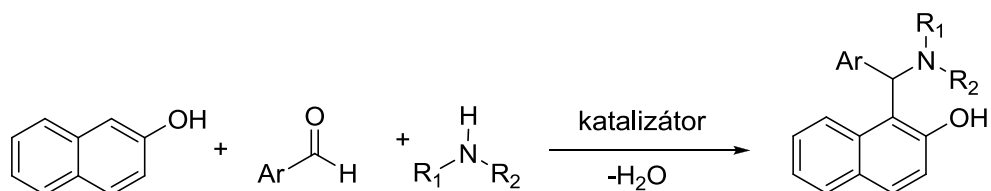


Reakcióséma 6.

Ebben az esetben először az aldehid és a naftol lépnek reakcióba egymással és egy enol-oxo tautomer elegyet képeznek. Ezt az átmeneti teméket támadja meg az amin és keletkezik a Betti bázis (Reakcióséma 6.) [2].

II.3. Előállítási módszerek.

Az amino-komponens típusától illetve a karbonil-komponens reaktivitásától függően különböző reakciókörülmények alkalmazása szükséges a Betti bázis képződéséhez. Az oldószer típusa, a reakcióhőmérséklet, reakcióidő, katalizátor jelenléte mind befolyásolja a termék képződését illetve a termelést is (Reakcióséma 7.).



$R_1, R_2 = \text{H, alkil, aril}$

$R_1 = R_2, R_1 \neq R_2$

Reakcióséma 7.

Alkalmazott katalizátorok:

- ionos felületaktív anyag: Lewis és Brönsted savak pl. SDS, SDBS, CTAB [23]
- nem-ionos felületaktív anyag: Triton X-100TM, Tween-20TM, Triton CF-10TM [18]
- fémoxidok: nanokristályos: MgO [3]

II. 3.1 Betti bázisok nem-ionos felületaktív anyagok által katalizált szintézise, vízben

A víz használata előnyös a szerves oldószerekkel szemben, mert csökken a környezeti szennyeződés, egyszerűbb a munka és nem utolsó sorban gazdaságos. Azonban vizet használva oldószerként korlátozottabbak a lehetőségek mert a legtöbb reagens rosszul oldódik vízben, amelyet úgy lehet kiküszöbölni, hogy a felületaktív anyagokat használják katalizátorként.

A vizes közegben végzett reakciók esetében alkalmazható katalizátorok a Lewis és Brönsted savak, de a nem ionos felületaktív anyagok használatával nagyobb kitermelés érhető el.

A vizsgált nem-ionos felületaktív anyagok közé tartozik a Triton X-100 (TR), amely egy általánosan használt tisztítószer a biokémiában [22]. Széles körben alkalmazzák, mint oldékonyságot növelő szer a biológiai rendszerek esetében, mert oldhatóvá teszi a lipid membránokat. Még alkalmazzák mint emulgeálószer és komplexképző ágens úgy vizes mint nem-vizes közegben.

A nem-ionos felületaktív anyagok az érintkezési felületeknél adszorbeálódni képesek és micellákat alkotnak a kritikus micellaképződési koncentráció felett (CMC), hasonlóan az ionos felületaktív anyagokhoz.

Az előnye a nem-ionos felületaktív anyagoknak (Triton X-100) az, hogy nem alakul ki elektromos kettős réteg, mint az ionos felületaktív anyagok esetében. Következésképpen a nem-ionos felületaktív anyagok vízkilépést támogató hatásuk nagyobb, mint az ionosoké.

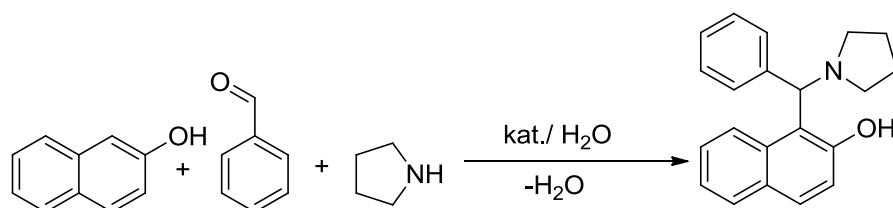
Több felületaktív anyagot, Lewis és Brönsted-sav katalizátor hatását vizsgálták optimális reakciókörülményeken, vizes közegben [17].

A reakciót benzaldehid, pirrolidin, és a 2-naftol reagensekkel végezték. A vizsgált felületaktív katalizátorok közül a leghatékonyabbnak a p-toluol-szulfonsav (TsOH) bizonyult, míg a bórsavval végzett reakciók hatásfoka a legkisebb volt. A p-toluol-szulfonsav kialakít két elegyedő fázist, míg a felületaktív anyagok kialakítanak egy fehér zavaros reakció elegyet, jelezve, hogy a hosszú alkiláncú felületaktív anyag szükséges a kolloid diszperzió kialakításához.

Megállapítást nyert, hogy az alkalmazott felületaktív anyag típusa befolyásolja egyrészt a reakció hozamát másrészt a reakcióidőt. A nem-ionos felületaktív anyagok pl. Triton X-100TM, Tween-20TM, és Triton CF-10TM hatékonyak és a szükséges reakció idő rövidebb. A savas felületaktív anyag a DBSA (dodecil-sav) kisebb hozamot eredményezett. Az anionos felületaktív anyagok az SDS és az SDBS (4-dodecil-benzolszulfonsav) kevésbé hatékonyak,

mint egy kationos felületaktív anyag CTAB (cetil-trimetil-bromid) használata. A TsOH és nátrium-dodecil-szulfát (SDS) kombinációja egy kolloid diszperziós adduktot képez, így a kívánt terméket eredményezi de kis hozammal. Ezekből a megfigyelésekből azt a következtetést vonták le, hogy a Triton X-100TM a leghatékonyabb felületaktív katalizátor a Betti reakcióknak [18].

A reakciókat vízben végezték pirolidin, benzaldehid és a β -naftol reagensekkel, katalizátorként a lent említett felületaktív anyagokat használták, 5 mol%-os arányban (Reakcióséma 8.).

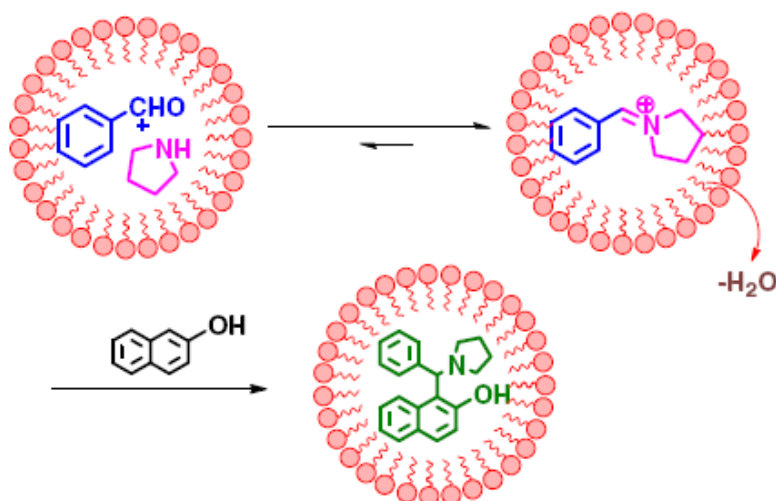


Reakcióséma 8.

Táblázat 1: Felületaktív anyagok katalitikus aktivitásának összehasonlítása Betti reakciókban

Nr.	Katalizátor	Reakcióidő (h)	Hatásfok (%)
1.	TsOH	4.0	35
2.	Borsav	4.5	15
3.	SDS	4.0	40
4.	TsOH és SDS	5.0	57
5.	SDBS	4.5	50
6.	DBSA	5.2	38
7.	Triton X-100	2.5	93
8.	Tween-20	3.0	90
9.	Triton CF-10	3.0	86
10.	CTAB	5.2	59

A bemutatott (Ábra 3.) reakcióra jellemző egy dehidratált imin képződése, ami azért érdekes mert a dehidratálás vízben nem épp megszokott folyamat, általában a víz a hidrolízist támogatja. Az egyensúly eltolódik az imin képződés irányába, mivel a víz molekulák kiutasítják a cseppeket a hidrofób jellegük következtében, így elősegítve az egyensúly eltolódását a termék képződésének irányába (Ábra 3.) [18].



Ábra 3.: Az imin képződést elősegíti a vizes közeg

Mivel a leghatékonyabb katalizátornak a Triton X 100TM bizonyult, ezért a különböző komponensekkel való reakciókat ennek a katalizátornak a felhasználásával tanulmányozták.

A TX100TM katalizátor vizsgálatánál felhasznált komponensek a következők voltak:

- aldehid komponens: benzaldehid, meta-brómbenzaldehid, para-klórbenzaldehid, o-metoxi-benzoészav, p-metoxi-benzoészav
- amin komponens: pirolidin, piperidin, etil-amin, metil-amin

Következésképpen elmondható, hogy a reakció magas hozamú, környezetbarát, és kiemeli a nem-ionos felületaktív anyag szerves oldószer-mentes alkalmazásának előnyét a szerves szintézisben [18].

II.3.2 Aromás aldehid- és heteroaromás aminoszermékek oldószermentes reakciója

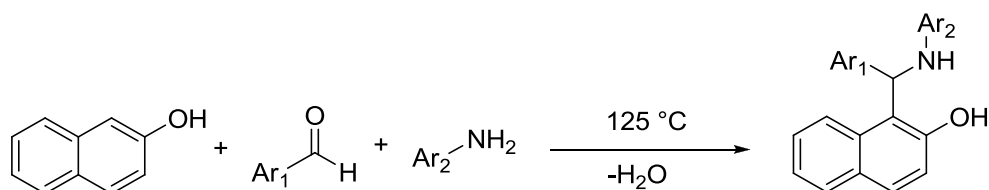
A vizes körülményeken végrehajtott reakciók alapján Olyaei és társai célját olyan jó hozamú, hatékony szintézis kidolgozása jelentette ami oldószermentes körülményeken játszódik le.

Az egy-edényes, három-komponensű reakciót β -naftol, 2-aminopirimidin és benzaldehid komponensekkel vizsgálták 100-150°C-on savas katalízisben és rájöttek, hogy a legjobb körülmény a 125 °C-on 1 perc alatt végzett szintézis.

A háromkomponensű reakciót vizsgálták heteroaromás aminoszermékek és aromás aldehid komponensekből kiindulva:

- heteroaromás amin komponens: 2-amino-pirimidin, 2-amino-pirazin, 2-amino-piridin és 3-amino-piridin;
- aromás aldehid komponens: benzaldehid, 4-klór-benzaldehid, 3-klór-benzaldehid, 4-metil-benzaldehid, 4-bróm-benzaldehid, 3-bróm-benzaldehid, 4-nitro-benzaldehid és 3-nitro-benzaldehid;

A reakció nem igényel sem oldószert sem inert atmoszférát. A termékek izolálásához etil-alkoholt adagoltak a reakcióelegyhez és egyszerűen leszűrték a kristályos terméket (Reakcióséma 9.) [19].



Reakcióséma 9.

Ar₁: Ph, 4-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Me-Ph, 4-Br-Ph, 3-Br-Ph, 4-NO₂-Ph, 3-NO₂-Ph;

Ar₂: 2-pirimidinil, 2-pirazinil, 2-piridinil, 3-piridinil;

Megfigyelhető, hogy minnél elektronegatívabb az amino komponens a reakcióidő és a hatásfok is annál előnyösebben változik, azaz a reakcióidő csökken, míg a termelés nő.

Az oldószermentes eljárás előnyei közé tartozik, hogy: semmilyen szerves oldószert nem igényel, a reakció egyszerűsége, rövidebb reakcióidő, egyszerű feldolgozás, katalizátormentes feltételek és kölcséghatékony eljárás [19].

II. 3.3 Betti bázisok szintézise nanokristályos MgO katalizátor felhasználásával

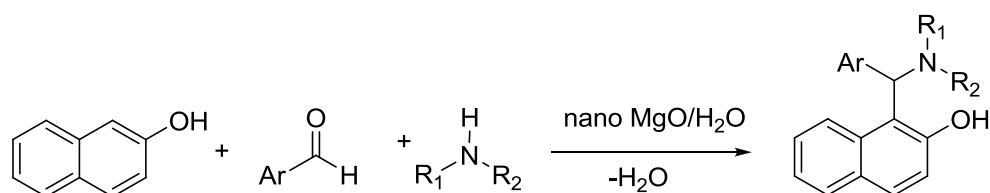
Karmakar és társai egy modern és környezetbarát eljárást dolgoztak ki az 1-(α-amino-alkil)-naftolok előállítására, nanokristályos MgO katalizátor felhasználásával, vizes közegben [3.].

A nanokristályos MgO katalizálta reakciók esetében megfigyelhető az alkalmazott oldószer hatása a termelésre, mert a polaritás növekedése (acetonitril, víz) növeli a reakciók hatásfokát (Táblázat 3.).

Táblázat 3.: A MgO katalizálta reakciók oldószer függése:

Nr.	Oldószer	Reakcióidő (h)	Hatásfok (%)
1.	THF	8	33
2.	CH ₃ CN	8	72
3.	CH ₂ Cl ₂	8	65
4.	toluol	12	57
5.	hexán	12	-
6.	H ₂ O	2	88

A legmegfelelőbb oldószernek a víz bizonyult, úgy a reakcióidő mint a hatásfok szempontjából. Így a különböző komponensek esetén a reakciókat vízben végezték (Reakcióséma 10.).



Reakcióséma 10.

Az alkalmazott komponensek:

- karbonil komponens: benzoésav, p-metoxi-benzoésav, p-klórbenzoésav stb.
- amin komponens: piperidin, pirolidin, etil-amin;

Nanokristályos MgO egy poliéder kristályszerkezettel rendelkezik. Részecskemérete 20-22 nm közti tartományban található. A kis részecskeméret előnyös mert így nagyobb a reaktivitás, mivel a nagy katalizátor felület nagy hozzáférhetőséget jelent a szubsztrátum molekuláknak. A reakció mechanizmusa a bemutatott Mannich típusú kondenzáció alapján magyarázható [2].

Összefüggésében zöld kémiai eljárásnak tekinthető ez a reakció, mivel hatékony, egy-lépéses és oldószerként vizet alkalmaz, ezáltal elkerülve a káros szerves oldószerek hatásait is [3].

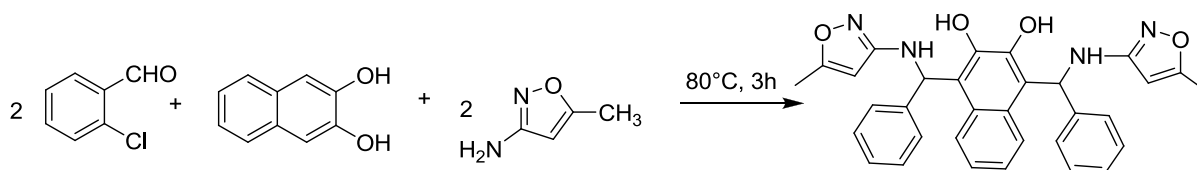
II. 3.4 Bisz- Betti-bázisok oldószer- és katalizátor-mentes diasztereoselektív szintézise

M. Shafiee és munkatársai egy diasztereoselektív, egy lépéses szintézist dolgoztak ki új bisz-Betti bázisok előállítására kondenzációs reakcióval. Kiindulási anyagként dihidroxi-naftalint, két ekvivalens aril-aldehidet és két ekvivalens 3-amino-5-metil-izoxazolt használtak.

Az átalakítás majdnem kvantitatív volt anélkül, hogy oldószert vagy katalizátort alkalmaztak volna, illetve a reakció körülmények nagyon barátságosak és lehetővé tették a termék könnyű izolálását is [20].

Amin komponensként izoxazol-származékokat használtak, főként az 5-metil-izoxazolt a jelentős biológiai aktivitása miatt, így az izoxazol származékokból nyert Betti bázisok ígéretesnek tekinthetők biológiai aktivitásuk szempontjából.

A reakció oldószer és hőmérséklet függését a 2-klórbenzaldehyd, 5-amino-3-metil-izoxazol és 2,3-dihidroxi-naftalin felhasználásával tanulmányozták, (Reakcióséma 11.) így egy diasztereoizomer elegyhez jutottak.



Reakcióséma 11.

A reakció lefolyását vizsgálták különböző oldószerek felhasználásával köztük a víz, etanol, PEG-400, acetonitril és toluol de a legjobb eredményt oldószertmentes körülményekkel érték el. Különböző komponensek felhasználásával különböző diasztereoimer arányt sikerült elérni, pl a 15-ös ábrán látható reakció esetében a diasztereoimer arány: +/- : 91/9 [20].

II.4 Betti bázisok alkalmazásai

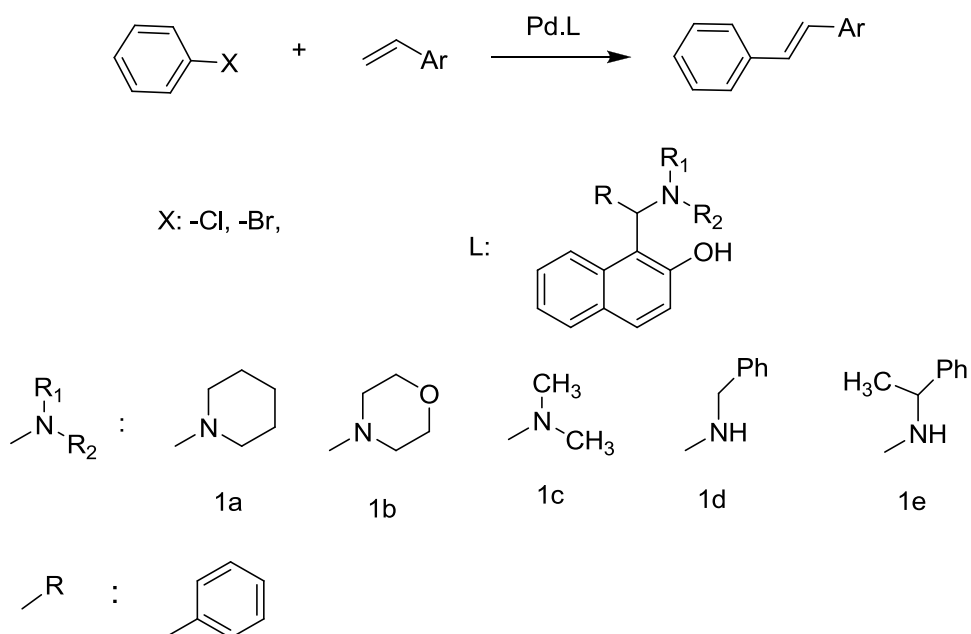
II. 4.1 Katalitikus alkalmazások

Aminonaftolok Pd (II)-komplexei által katalizált Mizoroki-Heck reakció

A Mizoroki-Heck reakció egy rendkívül hasznos és gyakran alkalmazott módszer új szén-szén kötések kialakítására. A legtöbb irodalomban megtalálható Mizoroki-Heck reakciót inert atmoszférában, foszfin ligandumok jelenlétében végzik. Azonban a foszfin ligandumok drágák, az előállításuk nehézkes, gyakran toxikusak és levegőre érzékenyek, ezért szükségessé vált egy egyszerű és olcsó eljárás kidolgozása foszfin ligandumok előállítására vagy ezek helyettesítésére más alkalmas vegyületekkel.

A foszfin ligandumok helyettesítésére alkalmasnak tekinthetők az N,N-ligandumok, melyeknek Pd-komplexei jó aktivitást mutatnak mint katalizátorok.

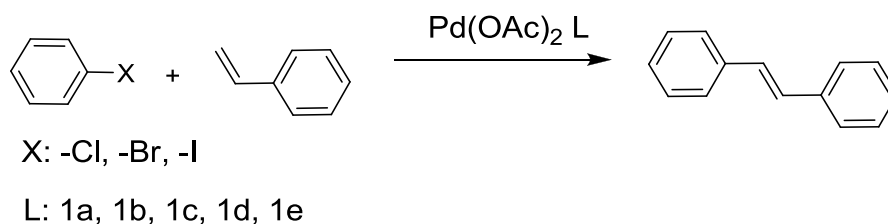
Egy egyszerű példa Mizoroki-Heck reakcióra egy aril-halogenid és olefin reakciója amely egy új alként eredményez. A reakció Pd-katalizátor jelenlétében történik és a megfelelő ligandumok különböző aminonaftol származékok (Reakcióséma 12.).



Reakcióséma 12.

Az aminonaftolban a két heteroatom (N és O) elrendeződése előnyös ahhoz, hogy egy stabil hattagú kelátgyűrű keletkezzen fémionakkal, pl. Pd(II)-ionnal.

A katalizátor tesztelést a fenil-halogenid és sztirol reakcióján végezték és a katalizátorként használt Pd-komplexet *in situ* állították elő Pd(OAc)₂ és a megfelelő aminonaftol (L) felhasználásával (Reakcióséma 13.).



Reakcióséma 13.

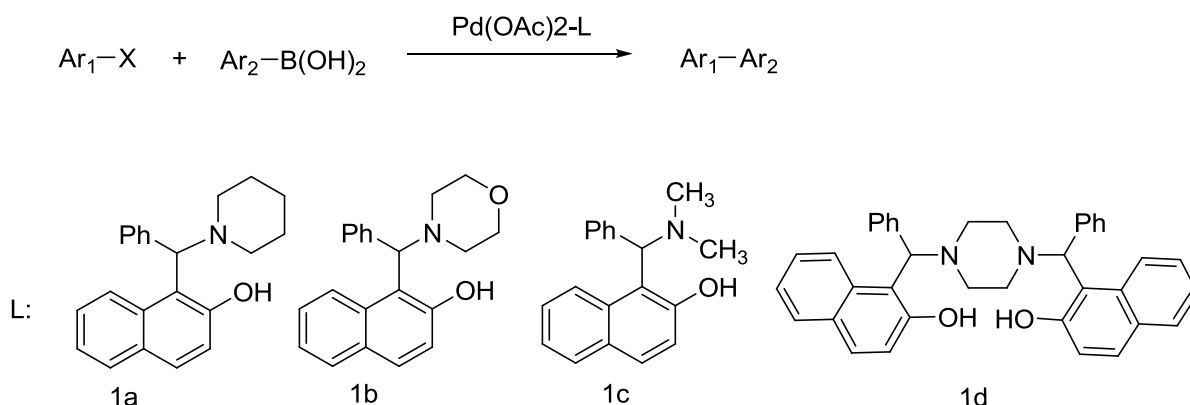
A reakciókat 40h elteltével, 140 °C-on és K₂CO₃ jelenlétében, DMF-ben végezték. A katalizátor elegyét 0.005 mol%-os arányban adták a reagensekhez. A keletkező alkén a sztilbén. Érdekeség, hogy bármely ligandum felhasználásával mindig csak a transz sztilbén keletkezett.

Megállapították, hogy a fenil-halogenidek közül a klórbenzol a legkevésbé reaktív, míg a jódbenzól reaktívabb mint a brómbenzol. Mindegyik ligandum, aminonaftol származék Pd-komplexe alkalmasnak bizonyult a Mizorki-Heck reakció katalizálására. Legjobb eredményeket az **1a** aminonaftol, az 1-(α -piperidilbenzil)-2-naftol alkalmazásával érték el. Az aminonaftol és a palládium-acetát arányát is változtatták és a leghatékonyabbnak a L/Pd(OAc)₂ = 0,12 = 0,10 mol% arány bizonyult [5].

Aminonaftolok Pd(II)-komplexei által katalizált Suzuki és egy-lépéses Witting-Suzuki reakciók

A Suzuki-reakció egy olyan szerves kémiai reakció ahol egy aril-vagy vinil-boronsav egy aril- vagy vinil-halogeniddel lép reakcióba és katalizátorként palládium(0)-komplexekeket alkalmaznak [21]. A levegőn stabil és viszonylag könnyen előállítható 1-(α -amino-benzil)-2-naftolok hatékonyan alkalmazhatóak a foszfin ligandum-mentes palládiumkatalizált Suzuki-reakciókban, hagyományos fűtési, valamint ultrahangos körülmények között is.

Ligandumként a következő aminonaftolokat alkalmazták (Reakcióséma 14.).



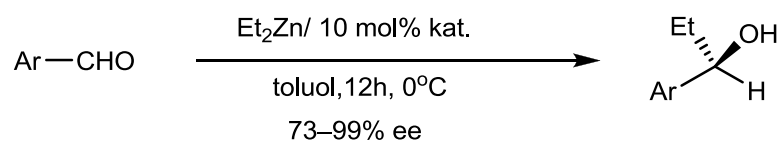
Reakcióséma 14.

A katalizátorként alkalmazott Pd-komplextet *in situ* állították elő és a Pd(OAc)₂/L aránya 1/1,2.[4].

Aminonaftolok által katalizált enantioszelektív addíciós reakció

Cardellicchio már a 90-es években sikeresen alkalmazta az aminonaftol származékokat katalizátorként, amikor végrehajtotta a dietil-cink és benzaldehid aszimmetrikus addícióját, 99% enantimer tisztaságot elérve.[10] Jun Lu és társai az aminonaftolokat racém elegyét rezolválták és az így nyert R/S-aminonaftolokat alkalmazták katalizátorként dietil-

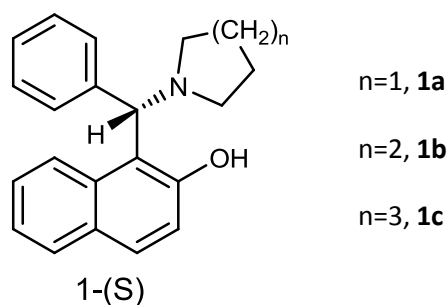
cink és aromás aldehid enantioszelektív szintézisében. Az elért enantimer tisztaság 99%-os, míg a reakció hozama 96% (Reakcióséma 15.).



Ar: C₆H₅–, 4-CH₃C₆H₄–, 4-CH₃OC₆H₄–, 2-ClC₆H₄–, 4-FC₆H₄–, 4-CF₃C₆H₄–

Reakcióséma 15.

A katalizátorként alkalmazott aminonaftolok 1a-1c, melyekből a legjobb hatásfokot és enantiomer tisztaságot az 1-(α -piperidinilbenzil)- β -naftol (1b) katalizátor esetében érték el (Ábra 4.).



Ábra 4.: Az addíciós reakciókban katalizátorként alkalmazott aminonaftolok

Következésképpen elmondható, hogy az aminonaftol származékok alkalmasak katalizátorként úgy addíciós mind szubsztitúciós reakciókban [8].

III. Gyakorlati rész

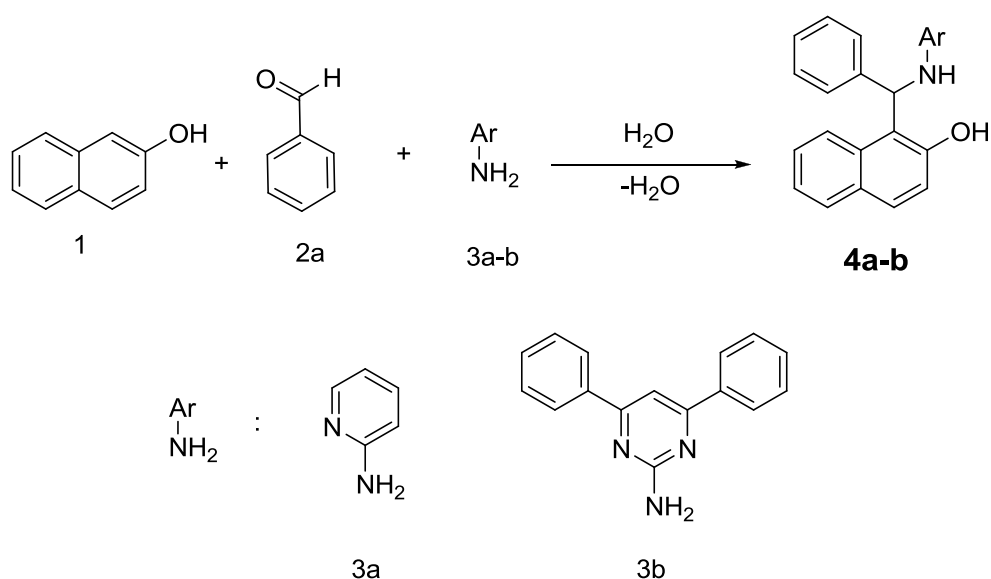
III.1. Célkitűzések:

Kutatásunk során célul tűztük ki különböző aminonaftol származékok előállítását Mannich kondenzáció révén, ahol kiinduló anyagként β -naftolt, karbonil-komponensként benzaldehidet vagy 10-metil-10H-fenotiazin-3-karbaldehidet, míg amin-komponensként különböző aminokat használtunk: dimetil-amin, dietil-amin, diizopropil-amin, pirolidin, 2-amino-piridin és 2-amino-3,5-difenil-pirimidin. A továbbiakban tanulmányoztuk az előállított királis aminonaftol származékok racém elegyeinek rezolválását L(+)-borkősav alkalmazásával. Illetve vizsgáltuk a naftol részlet hidroxil csoportjának difenilfoszfin csoportra cserélését $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátor felhasználásával. Nem utolsó sorban az előállított anyagok szerkezetvizsgálata is a céljaink közé tartozott.

III.2. Aminonaftol származékok szintézise:

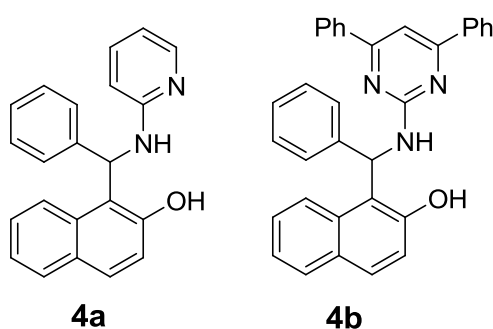
Kutatásunk első részében olyan aminonaftol-származékokat állítottunk elő, ahol amino-komponensként heteroaromás aminokat, karbonil komponensként a benzaldehidet használtuk (Reakcióséma 16.).

III.2.1. Aminonaftolok előállítása heteroaromás aminokból kiindulva



Reakcióséma 16.

Heteroaromás aminként a 2-amino-piridint (**3a**) és a nagyobb sztérikus gátlással rendelkező 2-amino-3,5-difenil-pirimidint (**3b**) használtuk. A reakciókat vízben hajtottuk végre, 2-12h reakcióidő alatt és így sikeresen előállítottuk az 1-(α -piridinilaminobenzil)- β -naftolt (**4a**) és az 1-(α -3,5-difenil-pirimidinil-2-aminobenzil)- β -naftolt (**4b**). Megfigyeltük, hogy a kevésbé sztérikusan gátolt **3a** amin esetében elegendőnek bizonyult a szobahőmérséklet is, de a nagy térkitöltésű **3b** esetében csak melegítés és hosszabb reakcióidő hatására ment végbe a reakció (Ábra 5.). A **4a** aminonaftol megtalálható az irodalomban, míg a **4b** új anyagnak tekinthető.

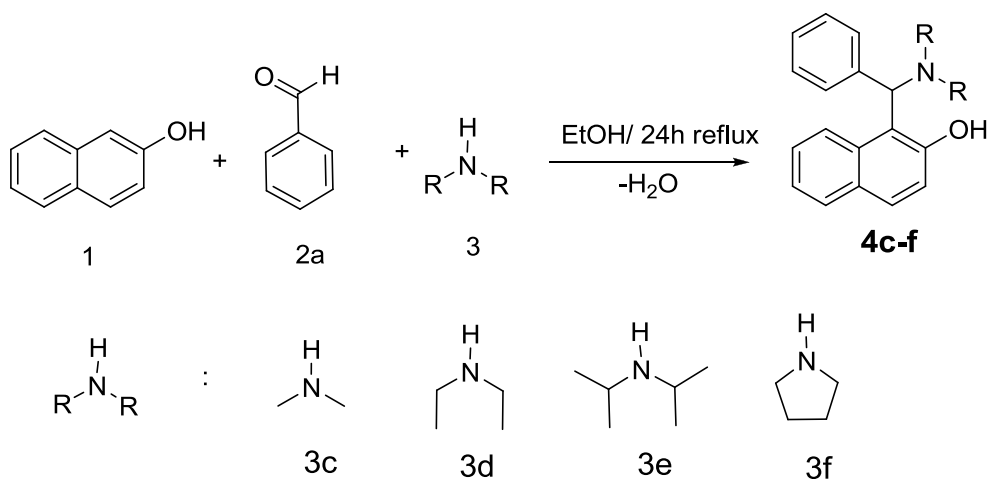


Ábra 5.: Heteroaromás-aminokból előállított Betti-bázisok

III.2.2. Aminonaftolok előállítása alkil-aminokból kiindulva

A következőkben amin-komponensként különböző alkil-aminokat használtunk, összehasonlítva ezáltal a reakció végbemenetelének amin-komponens függését (Reakcióséma 17.).

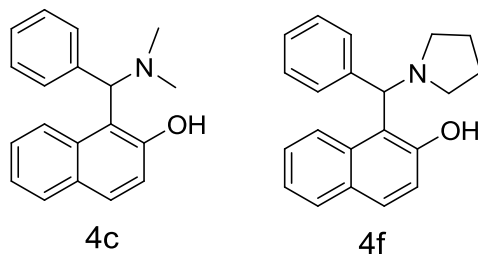
A reakciókat β -naftol, benzaldehid és különböző alkil-aminok felhasználásával végeztük, etil-alkoholban 24h reakcióidő elteltével. A reakcióidő eltelte után az elegyet lehűtöttük és a keletkezett csapadékot leszűrtük és mostuk etil-alkohollal. A tisztítás 25mL etanolban való átkristályosítással történt. Azokban az esetekben, amikor nem keletkezett csapadék ott a tisztítást oszlopkromatográfiás eljárással valósítottuk meg. A felhasznált aminok a következők voltak: dimetil-amin (**3c**), dietil-amin (**3d**), diizopropil-amin (**3e**), pirolidin (**3f**).



Reakcióséma 17.

A reakciók során a következő aminonaftolok előállítását vizsgáltuk: 1-(α-N,N-dimetilaminobenzil)-β-naftol (**4c**), 1-(α-N,N-dietilaminobenzil)-β-naftol (**4d**), 1-(α-N,N-diizopropilaminobenzil)-β-naftol (**4e**), 1-(α-N,N-dimetilaminobenzil)-β-naftol (**4f**).

A fent leírt eljárással sikeresen előállítottuk az **4c** és **4f** vegyületeket, jó termeléssel (Ábra 6.). Ezek az aminonaftolok az irodalomban megtalálhatóak. A **3d** és **3e** aminok esetében nem a várt **4d** és **4e** aminonaftolok keletkeztek, hanem a reakciók fő termékeiként fehér ill. sárga kristályos anyagok keletkeztek, melyeknek szerkezete még felderítésre vár.



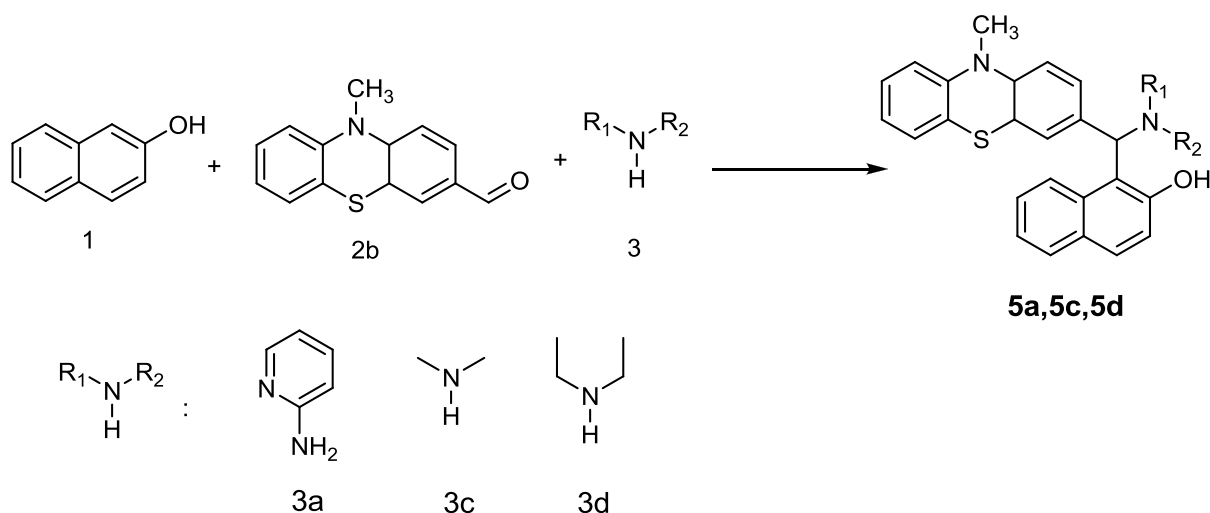
Ábra 6.: Alkil-aminból előállított Betti-bázisok

III.2.3 Aminonaftolok előállítása sósavas feltárással

Az **4d** és **4e** aminonaftolok előállítását tanulmányoztuk savas feltárással is. Az etanolos eljárás során keletkezett oldatot bepároltuk és a keletkező olajos masszát visszaoldottuk etil-alkoholba, majd sósav oldattal együtt főztük, így kialakítva az aminonaftol-sóját. A sósavas oldatot bepároltuk az olajos masszáról és Na₂CO₃-al visszalúgosítottuk (pH= 10). A reakció során nem a várt aminonaftolokat nyertük, a keletkezett vegyületek szerkezete még nem tisztázott.

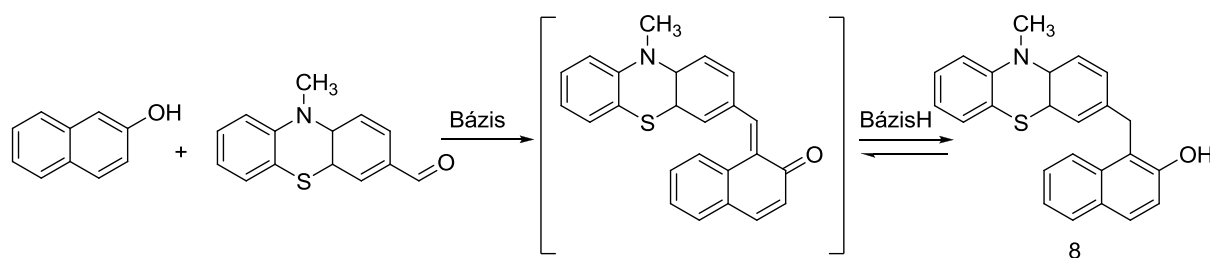
III.2.4 Aminonaftolok előállítása 10-metil-3-formil-fenotiazin felhasználásával

A továbbiakban olyan aminonaftol származékok előállítását tanulmányoztuk, melyek esetében karbonil komponensként benzaldehid helyett a 10-metil-3-formil-fenotiazint használtuk. A reakcióban amino-komponensként a következő alkil aminokat alkalmaztuk: 2-amino-piridin (**3a**), dimetil-amin (**3c**) és dietil-amin (**3d**) (Reakcióséma 18.).



Reakcióséma 18.

A **3a**, **3c** és **3d** aminokból kiindulva nem a várt aminonaftolt nyertük, hanem véleményünk szerint minden esetben az aminonaftol helyett ugyanaz a termék keletkezett nagyobb mennyiségben. A termék keletkezését az elméleti részben leírt alternatív reakció mechanizmussal magyarázhatjuk (Reakcióséma 19.).



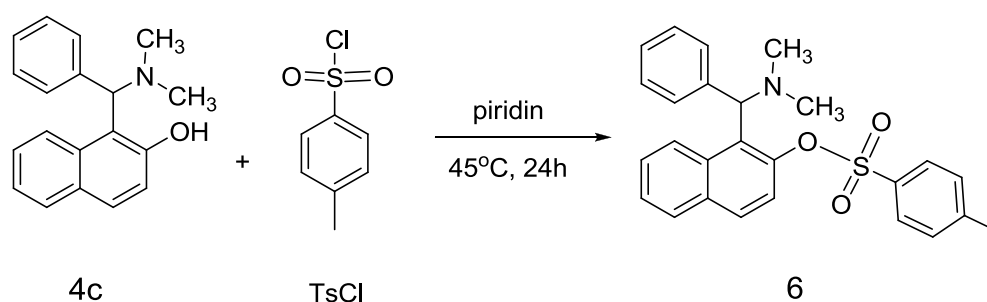
Reakcióséma 19.

Ebben az esetben szerintünk az amin csak katalizátorként vesz részt a reakcióban de nem épül be a termékbe, így csak a β -naftol és a 10-metil-3-formil-fenotiazin képezi a terméket, amely egy enol-oxo tautomer elegyet alkot. A keletkezett termék az 1-((10-metil-10,10a-dihidro-4aH-fenotiazin-3-il)metil)naftalen-2-ol (**8**).

III.3 Aminonaftolok foszfinezése

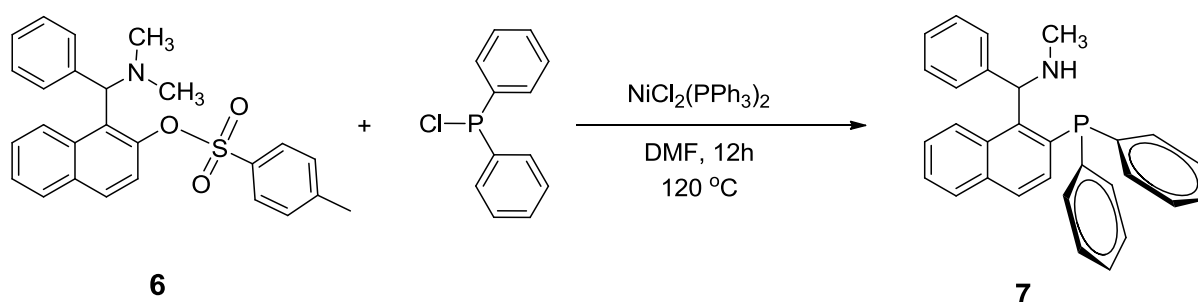
Kutatásunk másik részében az előállított aminonaftol származékok naftolos hidroxi csoportjának difenilfoszfin csoportra cserélését tanulmányoztuk. A hidroxi csoport lecserélése nem hajtható végre direkt úton, ezért először az aminonaftol toziláltját állítottuk elő tozil-klorid felhasználásával. A reakciót piridinben hajtottuk végre 45°C-on és 24h reakcióidő alatt.

A hidroxi csoport H atomjának lecserélését az **4c** aminonaftolon tanulmányoztuk tozil-klorid (p-toluolszulfonil-klorid= TsCl) alkalmazásával és így nyertük az aminonaftol toziláltját a **(6)** vegyületet (Reakcióséma 20.).



Reakcióséma 20.

A következő lépésben előállítottuk a $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ diklórbisz(trifenilfoszfin)nikkel(II) katalizátort, azzal a céllal hogy az előzőekben előállított tozilált aminonaftolban a tozil csoportot lecseréljük difenilfoszfin csoportra (Reakcióséma 21.).

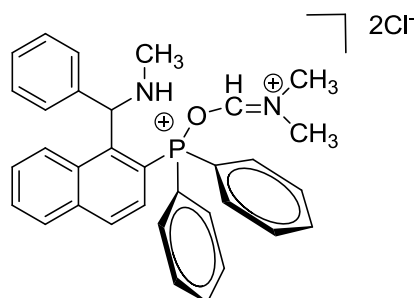


Reakcióséma 21.

A tozil csoport lecserélését DMF-ban végeztük, klorodifenilfoszfin felhasználásával, Zn jelenlétében, így sikeresen megvalósítottuk az **4c** aminonaftol foszfinezést (**7**).

A ^{31}P -NMR alapján kiderült, hogy a foszfin oxidált formája keletkezett, mivel a feloxidált foszfor jele nagyságrendekkel nagyobb, mint a nem feloxidált foszfor jele.

A ^1H -NMR és a tömeg spektrum alapján is valószínű, hogy a foszfinezés során egy metil csoport távozik a szerkezetéről illetve szintén megfigyelhető egy szerves só képződése, az oldószerként használt dimetil formamiddal illetve a ClPPh_2 -ből és a katalizátorként használt $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -ből származó klorid ionokkal. Ez a szerkezet nagyon instabil, ezért a tömegspektrumban azonnal elveszíti a kötött DMF molekulát. (Ábra 7) [38].



Ábra 7.: A foszfinezési reakcióban képződő vegyület valószínű szerkezete

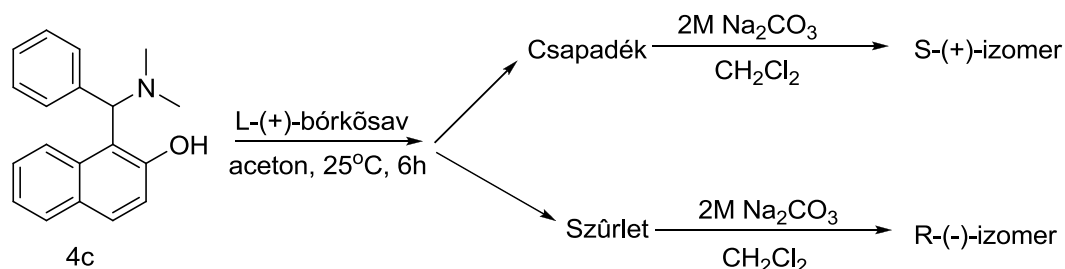
Az irodalomban sem az aminonaftol-toziláltja (6), sem a foszfines változat nem található meg (7).

III.4 Aminonaftolok racém elegyének rezolválása

Az előállított aminonaftolok mindegyike rendelkezik egy aszimmetrikus szénatommal, azaz egy királis központtal, így a kutatásunk további részében az aminonaftolok racém elegyének rezolválását tanulmányoztuk.

A rezolválás azon alapszik, hogy az aminonaftol racém elegyét L-(+)-borkősav felhasználásával főzzük, így az S-(+)-izomer a csapadékban marad só formájában, míg az R-(-) az oldatba kerül [32,33].

A rezolválást a 4c aminonaftolon vizsgáltuk, de az adott módszerrel csak kis ee tisztaságot tudtunk elérni (Ábra 8.).



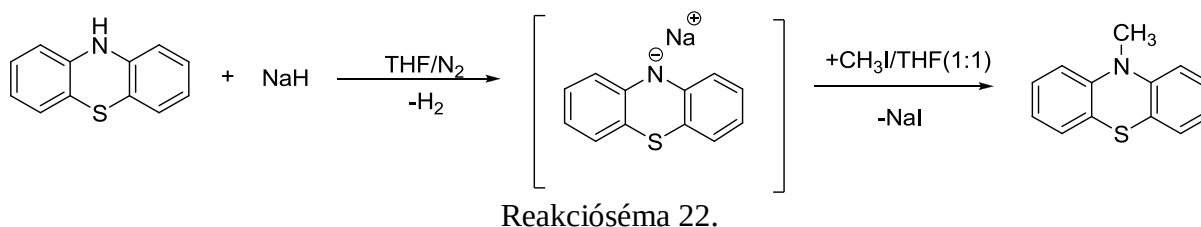
Ábra 8.: A királis aminonaftolok rezolválása

IV. Kísérleti rész

Alkalmazott módszerek

A szintézisek során felhasznált reagensek a Merck, Chimopar, WVR, Sigma-Aldrich és Across cégektől voltak vásárolva. A mikrohullámú reakciókat CEM Discovery, monomod üzemmódú mikrohullámú reaktorban végeztük. Az olvadáspontot az Electrothermal Mel-Temp típusú olvadáspontmérővel mértünk. Az oszlopkromatográfiás elválasztásnál a Merck 60Å 0.06-0.2 mm szilikagélt használtuk illetve a TELEDYNE ISCO cég Combi Flash Rf (csak 30-200um porozitású szilikagél használata a megengedett) automata oszlopkromatográfiás elválasztóberendezésével, a vékonyréteg kromatográfiát pedig szintén e cégtől vásárolt Merck, TLC Silica gel 60 F₂₅₄ szilikagéles alumínium lapokon végeztük. A szerkezetvizsgálatokat NMR, IR, UV-VIS és MS készülékekkel végeztük a kolozsvári Babeş-Bolyai Tudományegyetem Kémia és Vegyészmérnöki karának berendezésein. Bruker Advenced 300-as, ASCEND™ 400-as ill. 600-as típusú NMR készülékeket használtunk. Az infravörös spektroszkópiához használt készülék a Bruker Vector 22-es típusú volt, míg a tömegspektroszkópiához GCMS-QP 2010 Plus típusú készüléket használtunk.

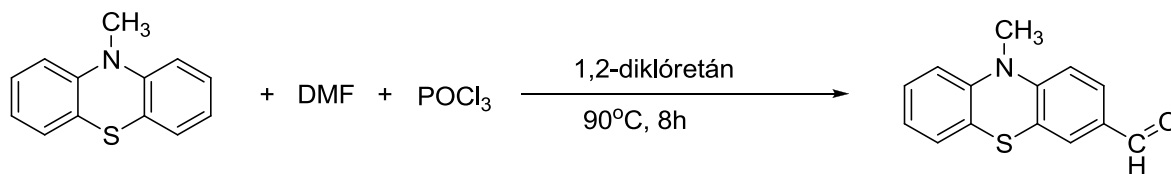
A 10-metil-fenotiazin előállítása



Egy háromnyakú gömblombikba 0,275 mol NaH-et ($m = 11$ g) és 50 mL vízmentes THF-t helyezünk és az elegyet N₂/Ar atmoszférán hűtés mellett kevertetjük így egy fehér szuszpenziót kapunk. Az elegyhez fokozatosan hozzáadagolunk 0,25 mol fenotiazint ($m = 50$ g) 100 mL THF-ban oldva. A reakcióelegyet N₂/Ar atmoszférában 2h keresztül kevertetjük és így a fenotiazin Na-sóját kapjuk ami narancssárga színű. A reakcióidő elteltével 0,27 mol metil-jodidot ($V = 16$ mL) adagolunk a reakcióelegyhez, óvatosan mert a reakció exoterm. Az elegyet 8h-án keresztül kevertetjük és a szín narancssárgából fokozatosan átmegy fehéres szürkébe. A reakcióidő eltelte után az elegyet 200 g jégre öntjük, hidrolízis céljából. A jég elolvadása után a kicsapódott fehéres szürke terméket leszűrjük és etanolban átkristályosítjuk. A reakció végbemenetelét vékonyréteg kromatográfiával követjük (eluens: toluol). A lemez két joddal hívjuk elő és így a nem reagált fenotiazin zöld színűre, míg a termék rózsaszínre

színeződik. A termék olvadáspontja 96-98°C (irodalmi adat 97-99°C [24]). A reakció hozama $\eta = 94\%$.

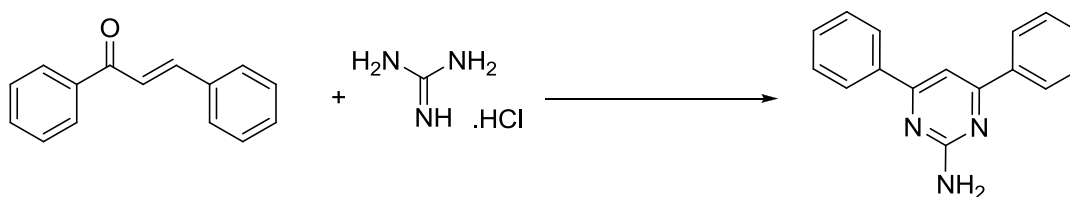
A 10-metil-3-formil-fenotiazin előállítása (2b)



Reakcióséma 23.

Egy kétnyakú gömblombikba 0,176 mol N,N-dimetilformamidhoz ($m = 12,869$ g, 0,95 kg/L) hűtés mellett hozzáadjuk a 0,21 mol POCl_3 -ot ($m = 32,19$ g, 1,68 kg/L) és 2h-án keresztül kevertetjük, így egy pirosas-sárga nyúlos masszát kapunk amit Wilsmeier-Haak formilező ágensnek neveznek. A formilező ágenshez hozzáadjuk a 0,14 mol száraz 10-metil-fenotiazint ($m = 30$ g) és oldószerként 20 mL 1,2-diklór-etánt. A jégfürdőt olajfürdőre cseréljük és a reakcióelegyet 4h-án keresztül főzzük. A reakcióidő elteltével a fekete nyúlos masszát 100 g jégre öntjük és a jég elolvadása után az oldatot semlegesítjük ($\text{pH} = 6$) nátrium-acetáttal. Az oldatot 3-szor 100 mL etil-acetáttal extraháljuk és a szerves fázisokat nátrium-szulfáton való szárítás után bepároljuk. A reakció végbemenetelét vékonyréteg kromatográfiával követjük. (eluens: toluol) A terméket etanolos átkristályosítással tisztítottuk. A termék olvadáspontja 84-85°C (irodalmi adat 88-89°C [25]) A reakció hatásfoka $\eta = 82\%$.

A 2-amino-3,5-difenil-pirimidin előállítása (3b)



Reakcióséma 24.

A eljárás:

Egy egynyakú gömblombikba 16,8 mmol 1,3-difenil-2-propén-1-on ($m = 3,5$ g), 15,28 mmol guanidin-klórhidrát ($m = 1,459$ g) és 20 mL EtOH elegyét főztük egész addig míg mindegyik alkotó be nem oldódott. A beoldódás után hozzáadtuk a elegyhez 0,0489 mmol NaOH ($m = 1,957$ g) és 4 mL desztilláltvíz elegyét és a keletkező oldatot 6h keresztül főztük. A reakcióidő eltelté után, az oldatot bepároltuk és a visszamaradt vizes fázist 3x15 mL etil-

acetáttal extraháltuk, a szerves fázisokat mostuk 25 mL koncentrált sóoldattal és NaSO₄-on való szárítás után bepároltuk. A keletkezett karamella szerű terméket 25 mL etanolban való átkristályosítással tisztítottuk. A keletkezett termék világossárga kristályos anyag, melynek olvadáspontja 133-135°C (irodalni adat 126-129 °C [26]). A reakció hozama 45%.

B eljárás: [27]

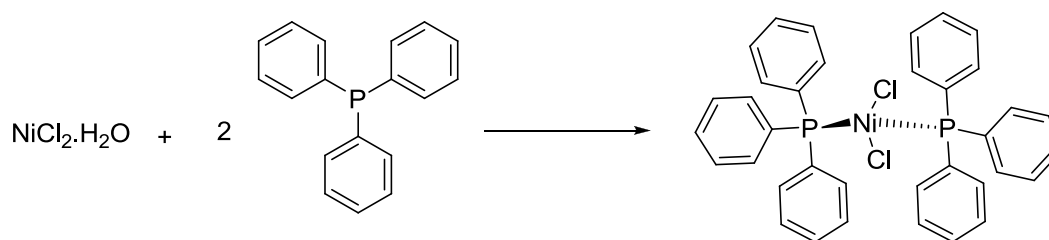
Egy kvarc kémcsőben 5 mmol benzilidén-acetofenon (m= 1,04 g), 7,5 mmol guanidin-klórhidrát (m= 0,716 g) és 2,5 mL EtOH elegyét készítjük el. Ehhez az elegyhez hozzáadtuk a 22,5 mmol NaOH (m= 0,9 g) és 4 mL desztilláltvíz oldatát. A szintézist mikrohullámú reaktorban 3x15 min 120°C és 100W-on hajtottuk végre. A reakcióidő eltelte után, az oldatot bepároltuk. A tisztítás 10 mL etanol/toluol:1/1 elegyben való átkristályosítással történt. A keletkezett termék világossárga kristályos anyag, melynek olvadáspontja 128-129°C. A reakció hozama 43%.

C eljárás:

Egy kétnyakú gömblombikban N₂/Ar atmoszférában 100 mL etil-alkohol és Na elegyét kevertettük az összes Na beoldódásáig, majd hozzáadtuk 0,036 mol guanidin-klórhidrát (m= 3,438 g) és 20 mL etanol-elegyét, 40 min kevertetés után hozzáadtuk 0,03 mol benzilidén-acetofenont (m= 6,24 g) és 12h-án keresztül főztük az elegyet. A reakcióidő eltelte után az elegy hűtése közben világossárga csapadék jelent meg (NaCl). A sót kiszűrtük és a szűrlethez vizet adtunk az így nyert ragacsos anyagot 15 mL etanolban átkristályosítottuk. A termék világossárga kristályos anyag, melynek olvadáspontja 123-124°C (irodalmi adat 138°C). A reakció hozama 14%.

MS: m/z (%): 247 (100%), 204, 102, 77, 51

A diklór-bisz(trifenilfoszfin)-nikkel(II) előállítása: NiCl₂(PPh₃)₂



Reakcióséma 25.

Egy 50 ml-es gömblombikban 5 mmol $\text{NiCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($m = 1,19 \text{ g}$), 1 mL H_2O és 25 mL jégcet elegyét kevertetjük szobahőmérsékleten, míg egy sárga oldat nem keletkezik, ezután 0,01 mol trifenilfoszfin ($m = 2,625 \text{ g}$) és 13 mL jégcet elegyét adjuk hozzá és tovább kevertetjük míg az oldat színe sárgából sötétzöldbe megy át. A keletkezett csapadékot leszűrjük és exikátorban szárítjuk. A keletkezett termék sötétzöld kristályos anyag melynek olvadáspontja $240\text{-}241^\circ\text{C}$. (irodalmi adat $247\text{-}250^\circ\text{C}$ [28]) A reakció termelése 86%.

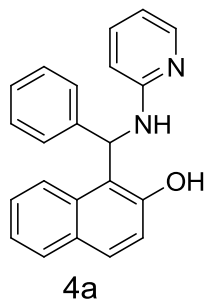
Aminonaftolok előállítása vízben, heteroaromás aminokból kiindulva

Általános módszer:

Egy 50 ml-es egynyakú gömblombikba 20 mmol β -naftol ($m = 2,88 \text{ g}$), 20 mmol benzaldehyd ($m = 2,12 \text{ g}$, $\rho = 1,0415 \text{ g/mL}$) és 20 mmol heteroaromás-amin (**3a**, **3b**) elegyét helyezük és 15 mL desztillált vízzel kevertetjük. A reakcióidő eltelte után, a keletkezett csapadékról a vizet ledekantáljuk és 5 mL etanollal mossuk majd leszűrjük a csapadékot (**4a**, **4b**). A tisztítás 15mL etanolban való átkristályosítással történik.

- **1-(α -piridinilaminobenzil)- β -naftol szintézise (**4a**):**

A felhasznált amin a 2-amino-piridin (**3a**) $m = 1,88 \text{ g}$. A reakciókörülmények: 2h/ 20°C . A termék fehér kristályos anyag melynek olvadáspontja $178\text{-}180^\circ\text{C}$. (irodalmi adat $184\text{-}185^\circ\text{C}$ [29]) A reakció hatásfoka 67 %.

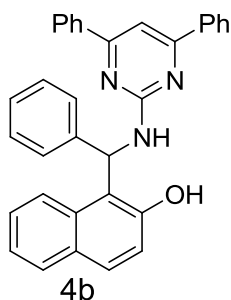


Ábra 9.: 1-(α -piridinilaminobenzil)- β -naftol

MS: m/z (%): 231 (100%), 202, 144, 79

- **1-(α -3,5-difenil-pirimidinil-2-aminobenzil)- β -naftol szintézise (**4b**):**

A felhasznált amin 2-amino-3,5-difenil-pirimidin (**3b**) $m = 0,5 \text{ g}$. A reakciókörülmények: 12h/ 100°C . A termék fehér kristályos anyag melynek olvadáspontja $240\text{-}242^\circ\text{C}$ (irodalomban nem található meg). A reakció termelése 63 %.



Ábra 10.: 1-(α-3,5-difenil-pirimidinil-2-aminobenzil)-β-naftol

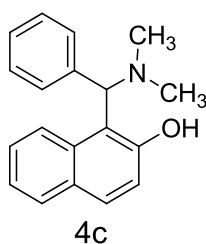
Aminonaftolok előállítása szerves oldószerben

Általános módszer:

Egy egynyakú gömblombikba 50 mmol β-naftol ($m = 7,2$ g), 65 mmol benzaldehid ($m = 6,89$ g, $\rho = 1,0415$ g/mL) és 50 mmol 3a-3d amin elegyét helyezzük és 25 mL etil-alkoholban 24h-án keresztül főzzük. A reakcióidő eltelte után az elegyet lehűtjük és a keletkezett csapadékot leszűrjük és mossuk etil-alkohollal. A tisztítás 25 mL etanolban való átkristályosítással történik (**4c**, **4f**). Abban az esetben ha nem keletkezett csapadék mint a **4d** és **4e** esetében a tisztítás oszlopkromatográfiával történt (eluens: toluol/TEA:100/1)

- **1-(α-N,N-dimetilaminobenzil)-β-naftol előállítása (4c):**

Felhasznált amin a dimetil-amin (**3c**), $m = 2,25$ g, $\rho = 0,89$ kg/L. A termék világossárga kristályos anyag melynek olvadáspontja $160-161$ °C (irodalomi adat $160-163$ °C [5]). A reakció termelése 72 %-os volt.



Ábra 11: 1-(α-N,N-dimetilaminobenzil)-β-naftol

MS: m/z (%): 231 (100%), 215, 202, 44

- **1-(α-N,N-dietilaminobenzil)-β-naftol előállítása (4d):**

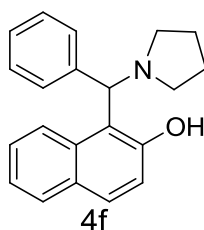
A felhasznált amin a dietil-amin (**3d**) $m = 3,65$ g, $\rho = 0,700$ kg/L. Nem a várt terméket nyertük, hanem egy fehér kristályos anyagot melynek olvadáspontja $190-191$ °C (irodalomi adat $117-118$ °C [30]). A reakció termelése 75 %-os volt. A keletkezett anyag szerkezete még nem tisztázott.

- **1-(α -N,N-diizopropilaminobenzil)- β -naftol előállítása (4e):**

A felhasznált amin a diizopropil-amin (3e) $m = 5,5$ g, $\rho = 0,720$ kg/L. Nem a várt terméket nyertük, hanem egy világos sárga kristályos anyagot melynek olvadáspontja $198-200^\circ\text{C}$, amely az irodalomban nem található meg.

- **1-(α -pirolidinilbenzil)- β -naftol előállítása (4f):**

A felhasznált amin a pirolidin (3f) $m = 2,25$ g, $\rho = 0,866$ kg/L. A termék fehér kristályos anyag melynek olvadáspontja $173-175^\circ\text{C}$ (irodalomi adat $175-177^\circ\text{C}$ [31]). A reakció termelése 75 %-os volt.



Ábra 12.: 1-(α -pirolidinilbenzil)- β -naftol

Aminonaftolok előállítása sósavas feltárással

Azokban az esetekben amikor nem képződött csapadék (4d, 4e) az oldatot bekonzcentráltuk és a keletkező olajos masszát visszaoldottuk etil-alkoholban, majd annyi mol HCl-val főztük, amennyi aminonaftol kellett volna keletkezzen elméletileg. Az oldatot ismét bekonzcentráltuk és Na_2CO_3 -val visszalúgosítottuk ($\text{pH} = 10$). A reakció során nem a várt aminonaftolokat nyertük, a keletkezett vegyületek szerkezete még nem tisztázott.

- A 3d, 3e amin felhasználásával egy világos sárga kristályos anyag keletkezett melynek tömegspektrumban a molekulaion jele 358 m/z értéknél jelentkezik. A termék olvadáspontja $189-190^\circ\text{C}$.

Aminonaftolok előállítása 10-metil-3-formil-fenotiazin felhasználásával

Általános módszer:

Egy egynyakú gömblombikba β -naftol, 10-metil-3-formil-fenotiazin és 3a-3d amin elegyét helyezük és 25 mL etil-alkoholban 24h-án keresztül főzzük. A reakcióidő eltelte után mivel az elegyből nem csapódott ki semmi, ezért bepároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: toluol/TEA:100/1)

A 3a, 3c és 3d aminok felhasználásával ugyanaz a nemvárt termék keletkezett, melynek tömegspektrumában a molekula ion jele a 267 m/z aránynál jelentkezik. A termék szerintünk a naftol és a 10-metil-3-formil-fenotiazin összekapcsolódásából keletkezik (8).

Aminonaftolok tozilezése és foszfinezése:

Aminonaftol tozilezése: 1-((dimetilamino)(fenil)metil)naftalen-2-il-4-metilbenzolszulfonát előállítása (6)

Egy gömblombikba 10 mmol **4c** aminonaftol ($m = 2,77$ g), 13mmol TsCl ($m = 2,478$ g) és 10 mL piridin elegyét 45°C -on 24h-án keresztül kevertetjük. A reakcióidő eltelte után a lombik falára lerakódott fehér csapadékot kiszűrtük. A keletkező fehér, tömör kristályos anyagot toluolban átkristályosítottuk, a termék olvadáspontja $98\text{--}100^{\circ}\text{C}$.

A tozilált-aminonaftol foszfinezése: az 1-(2-(difenilfoszfin)naftalen-1-il)-N,N-dimetil-1-fenilmetánamin előállítása (7)

Egy egynyakú gömblombikba 1,5 mmol **6** ($m = 0,646$ g), 0,75 mmol $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ($m = 0,49$ g), 1,5 mmol klorodifenilfoszfin ($m = 0,134$ g, $\rho = 1,32$ kg/L), 0,03 mol Zn ($m = 1,95$ g) és 8 mL száraz DMF elegyét elegyét 110°C -on 12h-án keresztül inert atmoszférában főztük. A reakcióidő lejárta után az elegyet bepároltuk. A visszamaradt elegyet CH_2Cl_2 -ban visszaoldottuk és kevés szilikagélen átszűrtük. A további tisztítást oszlopkromatográfiával végeztük. (eluens:etil-acetát/heptán:1/1) A keletkezett termék világossárga sűrű olaj volt.

Következtetések és kitekintés

Kutatásom során vizsgáltam különböző aminonaftol származékok előállítását Mannich kondenzáció révén, kiinduló anyagként β -naftolt, karbonil-komponensként benzaldehidet vagy 10-metil-10*H*-fenotiazin-3-karbaldehidet, míg amin-komponensként különböző aromás és alifás aminokat alkalmaztam: dimetil-amin, dietil-amin, diizopropil-amin, pirolidin, 2-amino-piridin és 2-amino-3,5-difenil-pirimidin. A vizsgált reakciók esetében benzaldehid karbonil komponens felhasználásával jó termeléssel képződtek a **4a**, **4b**, **4c**, **4f** vegyületek, míg a dietil-amin (**3d**) és diizopropil-amin (**3e**) alkalmazásakor a reakció nemvárt termék kizárólagos képződéséhez vezetett, melyek valószínűleg az amin részlet beépülése nélkül keletkeznek, ezekben az esetekben az amin komponens valószínűleg csak katalizátorként vesz részt a reakciókban. A **4a**, **4c**, **4f** vegyületek az irodalomban megtalálhatóak [5, 29, 31] míg a **4b** aminonaftol új vegyületnek tekinthető.

A reakciókörülmények változtatásával próbáltam a vizsgált reakciókat optimalizálni, és azokban az esetekben amelyek nem a várt termékhez vezettek, egy megfelelő módszert kifejleszteni amely lehetővé teszi a célvegyületek előállítását.

A 10-metil-3-formil-fenotiazin karbonil komponens alkalmazásakor etanolban, az amin komponenstől függetlenül a vizsgált reakciók ugyanazt a terméket eredményezték és nem a kívánt Betti-bázisokat.

Továbbá vizsgáltam a **4c** vegyület esetében a naftol részlet hidroxil csoportjának difenilfoszfinra cserélését $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátor felhasználásával, az előzőekben tozilezett Betti bázisokból kiindulva. Így sikeresen előállítottam a **4c** vegyület toziláltját (**6**) és az aminonaftol-foszfinját is (**7**), ezek a vegyületek az irodalomban nem találhatók meg.

Minden általam előállított aminonaftol királis vegyület, de racém elegyként keletkeznek, ezért a **4c** vegyület esetében vizsgáltam a rezolválás lehetőségét is, L(+)-borkősav alkalmazásával. Az alkalmazott módszerrel csak kis enantiomer többletet sikerült elérnem.

Kutatásaimat tovább folytatom a felsorolt Betti-bázisok előállítása és rezolválása céljából. Az szintetizált Betti bázisok amino-foszfinná alakítása és ligandumként történő felhasználása katalitikus reakciókban további céljaim közé tartoznak.

Irodalmi jegyzék

1. M. Betti, *Org. Synt.* **1** (1941) 381
2. C. Cardellicchio, M. Annunziata, M. Capozzi, F. Naso, *Tetrahedron: Asymm.*, **2010**, 21, 507–517
3. B. Karmakar, J. Banerji, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4957–4960
4. A. R. Chaudhary, A. V. Bedekar, *App. Org. Chem.*, **2012**, 26, 430–437
5. R. Anju, V. Ashutosh, *Synth. Com.*, **2012**, 42, 1778–1785
6. C. Cimorelli, G. Palmieri, E. Volpini, *Tetrahedron: Asymm.*, **2002**, 13, 2417–2426
7. J. Lu, X. Xu, S. Wang, C. Wang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2900–2903
8. J. Lu, X. Xu, C. Wang, J. He, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8367–8369
9. N. Hosoda, H. Ito, T. Takimoto, M. Asami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2012**, 85, 1014–1022
10. C. Cardellicchio, G. Ciccarella, F. Naso, F. Perna, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 14685–14629
11. Y. Wang, X. Li, K. Ding, *Tetrahedron: Asymm.*, **2002**, 13, 1291–1297
12. N.C. Desai, H.K. Shukla, N.A. Langalia, K.A. Thaker, *J. Ind. Chem. Soc.*, **1984**, 61, 711
13. M. Tramontini, L. Angionili, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 46, 1791–1837
14. S. D. Dindulkar, V. G. Puranik, Y. Jeong, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 4376–4380
15. A. Olyaei, S. Raoufmoghaddam, *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 825–832
16. C. Mukhopadhyay, S. Rana, R. J. Butcher, *Synth. Com.*, **2012**, 42, 3077–3088
17. A. Bhattacharya, V. Purohit, F. Rinaldi, *Org. Process Res. Dev.*, **2003**, 7, 254
18. A. Kumar, M. K. Gupta, M. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 1582–1584
19. A. Olyaei, S. Raoufmoghaddam, *Chin. J. Chem.*, **2010**, 28, 825–832
20. M. Shafiee, A. R. Khosropour, I. M.-Baltork, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 3086–3090
21. N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 36, 3437–3440
22. M. N. Jones, *Int. J. Pharm.*, **1999**, 177, 137–159.
23. A. Bhattacharya, V. Purohit, F. Rinaldi, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 254
24. S. Zhao, H. Zhang, D. Zhang, *Synth Comm.*, **2012**, 42, 128–135
25. L. Gaina, E. Gal, L.S.-Dumitrascu, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2465–2470
26. V. Laszlo, N. Tamas, K. Istvan, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 655 – 662
27. T. Nguyen, M. Nguyen, T. Thanh, *Carbohydrate Research*, **2009**, 344, 2399–2405
28. L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 719.
29. G. Mehdi, R. Saeed, O. Abolfazl, *Synth. Comm.*, **2008**, 38, 4125–4138
30. J. B. Littman, W. R. Brode, *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, 52, 1655–1659
31. M. Periasamy, M. Reddy, S. Anwar, *Tetrahedron: Asymm.*, **2004**, 15, 1809–1812
32. M. Periasamy, S. Anwar, *Ind. J. of Chem.*, **2009**, 48, 1261–1273
33. C. Cardellicchio, G. Ciccarella, F. Naso, *Tetrahedron: Asymm.*, **1998**, 9, 3667–3675