



Országos Tudományos Diákköri Dolgozat

Heterociklusos kapszaicinoidok előállítása áramlások kémiai rendszerekben

Készítette:

Gyöngyössy Ádám
IV. évf. vegyészmérnök hallgató

Témavezető:

Dr. Bálint Erika
Egyetemi docens

Konzulens:

Orosz János Máté
Doktoráns

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszék
2025

Lezárva: 2024. 05. 25.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőm, Dr. Bálint Erika egyetemi docensnek, aki szakmai tanácsaival és útmutatásával folyamatosan segítette munkám előrehaladását, valamint neki és Dr. habil. Hegedűs László egyetemi docens, tanszékvezetőnek, hogy a Szerves Kémia és Technológia Tanszék Innovatív Gyógyszeripari és Kirotechnológiai Kutatócsoportjában munkámat lehetővé tették.

Hálás köszönettel tartozom konzulensemnek, Orosz János Máté doktoránsnak, akihez bármikor bizalommal fordulhattam kérdéseimmel, szakmai problémáimmal kapcsolatban. A dolgozatom elkészítése során, és a laboratóriumi munka folyamán is kiemelkedő segítséget jelentett.

Köszönettel tartozom Dr. Pusztai Éva egyetemi adjunktusnak, a kísérlettervezés kiértékelésében való segítségért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Mizsák Ágnes laboratóriumi technikusnak, aki nagyban segítette laboratóriumi munkámat, és rengeteg hasznos tanáccsal látott el.

Köszönettel tartozom Dr. Tajti Ádámnak és a Bálint Analitika Kft. munkatársainak a GC-MS vizsgálatokért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Popovics-Tóth Nórának, valamint a kutatócsoport összes munkatársának és hallgatójának szakmai és baráti támogatásukért, valamint a kellemes laboratóriumi hangulatért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm Családomnak és Barátaimnak, akik végig támogattak céljaim elérésében.



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

A kutatás a Piaci KFI 2020-1.1.2-PIACI-KFI-2021-00234 számú pályázat támogatásával készült.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	4
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. Heterociklusos kapszaicinoidok szerkezete, heterociklusos aminok jelentősége	5
2.2. Heterociklusos kapszanicinoid prekursorok előállítása	6
2.2.1. Heterociklusos oximok előállítása a megfelelő karbaldehidekből.....	6
2.2.2. Heterociklusos metánaminok előállítása a megfelelő karbaldoximokból.....	9
2.2.3. Heterociklusos karbaldehidek redukzív aminálása	11
2.2.4. Nonánsav szintézise heterociklusos kapszanicinoidok előállításához	12
2.2.5. Nonánsav aktiválási módszerek	14
2.2.6. Heterociklusos kapszaicinoidok előállítása <i>N</i> -acilezéssel.....	15
2.3. Áramlásos kémiai rendszerek	15
2.4. Kutatómunkám előzménye.....	17
3. Kísérleti rész	19
3.1. Heterociklusos oximok előállítása	20
3.1.1. Áramlásos kémiai rendszerben előállított karbaldoximok	20
3.2. Heterociklusos metánaminok előállítása	21
3.2.1. Heterociklusos karbaldehidek redukzív aminálása	21
3.2.2. Heterociklusos karbaldoximok hidrogénezése, a reakció optimalizálása kísérlettervezéssel	23
3.3. Heterociklusos kapszaicinoidok előállítása	33
3.3.1. <i>N</i> -acilezés optimalizálása áramlásos kémiai körülmények között	33
3.3.2. Áramlásos kémiai rendszerben előállított kapszaicinoidok.....	36
4. Kísérletek részletes leírása.....	38
4.1. Készülékek leírása	38
4.1.1. Asia® rendszerek leírása	38
4.1.2. H-Cube Pro® rendszer leírása	39
4.1.3. Analitikai berendezések, mérési paraméterek leírása.....	40
4.2. Általános előirat heterociklusos karbaldoximok (22-31) áramlásos kémiai előállításához	41
4.3. Általános előirat heterociklusos metánaminok (32-39) áramlásos kémiai előállításához ..	42
4.4. Általános előirat heterociklusos kapszaicinoidok (38-45) áramlásos kémiai előállításához	43
5. Összefoglalás	49
Irodalomjegyzék	51

1. Bevezetés

A szerves kémiai szintézisek során a mai napig leggyakrabban szakaszos technológiákat használnak a reakciók kivitelezésére, a laboratóriumi preparatív munkától az ipari méretű gyógyszer-hatóanyag előállításokig. A hatóanyagok előállítása során nélkülözhetetlen olyan zöld technológiák alkalmazása, melyek a biztonság mellett a melléktermékek mennyiségének csökkenését is garantálni tudják, valamint állandó, kiváló minőségű terméket biztosítanak. Ezen követelményeknek megfelelnek az áramlásos kémiai úton végzett reakciók. Napjainkban az áramlásos kémia egyre nagyobb figyelmet kap, és előnyeinek köszönhetően a jövő meghatározó szerves szintetikus gyártástechnológiájává fejlődhet.

Az áramlásos kémiával és készülékeivel a 2022/2023-as tanév őszi félévében ismerkedtem meg az Innovatív Gyógyszeripari és Kirootechnológiai Kutatócsoportban. Kutatómunkám során heterociklusos kapszaicinoidok áramlásos kémiai előállításának tanulmányozását kaptam feladatul, melyet Dr. Bálint Erika témavezetésével, valamint Orosz János Máté konzulensem segítségével végeztem.

A kapszaicin közismerten a csípős paprika jellegzetes, égető érzést kiváltó komponense. Származékait gyakran használják izomgyulladásos és neuropátiás tünetek enyhítésére, továbbá az élelmiszeriparban csípős szószokban, élelmiszeripari termékek fűszerezésénél, valamint a paprikaspray hatóanyagaként is alkalmazzák.

Kutatómunkám során célul tűztük ki a heterociklusos kapszaicin-származékok előállítását heterociklusos karbaldehydekből kiindulva oximképzésen, hidrogénezésen vagy redukzív amináláson, végül *N*-acilezésen keresztül. Céljaink között szerepelt az egyes lépések áramlásos kémiai rendszerekben történő optimalizálása, valamint a kapott új vegyületek kipreparálása és jellemzése. Végül az előállított vegyületek biológiai aktivitását is vizsgálni kívántuk együttműködés keretében.

cukortartalmának növekedésével, valamint a klorofil lebontási sebességének és a peroxidáz aktivitásának csökkenésével.

Amerikai kutatók *Dolichothele Sphaerica* kaktuszon vizsgálták hisztidin dekarboxiláz inhibitorok hatását egy aberráns alkaloid képződésére, melyhez többek között imidazol-4-ilmetánamint használtak [9]. Kutatómunkájuk során a heterociklusos amin nagyobb mennyiségben alakult át a megfelelő aberráns alkaloiddá, amikor metilhisztidinnel vagy hidrazinohisztidinnel kezelték a növényeket. Ezek a vegyületek sikeresnek bizonyultak a hisztamin hisztidinből történő képződésének gátlásában.

2.2. Heterociklusos kapszanicinoid prekursorok előállítása

Általánosságban elmondható, hogy a heterociklusos kapszanicinoidok két prekursor - egy heterociklusos metánamin, valamint egy hosszú szénláncú karbonsavszármazék - reakciójával állíthatók elő. A továbbiakban ezen kulcsintermedierek, valamint a kapszaicinoidok szintézisét mutatom be. Kutatómunkám során komolyabb hangsúlyt kapott a heterociklusos karbaldoximok, mint amin prekursorok előállítása, így ezeket is tárgyalom ebben a fejezetben. A kutatás során furán-2-, furán-3-, tiofén-2-, tiofén-3-, piridin-2-, piridin-3- és imidazol-4-karbaldehidből (pirrol-2-, pirrol-3-, tiazol-2-,) indultam ki, így az irodalmi bevezető további része elsősorban ezekre a vegyületekre összpontosul.

2.2.1. Heterociklusos oximok előállítása a megfelelő karbaldehidekből

Az irodalomban több példa is található a heterociklusos karbaldoximok (4) szintézisére, melyeket általában az adott karbaldehidből (3) hidroxil-amin reagenssel állítanak elő. A szakirodalomban található példákat az 1. táblázatban foglaltam össze.

Egy indiai kutatócsoport oldószermentes körülmények között, golyósmalomban állított elő furán-2-karbaldoximot [10]. A furfuralt sztöchiometrikus mennyiségű hidroxilamin-hidrokloriddal reagáltatták 5-10 percen keresztül 45-50 °C-on, amivel az oxim hidroklorid sóját kapták, melyből NaHCO₃-tal szabadították fel az oximot. A reakció során kvantitatív termeléshez jutottak.

Kínai kutatók a furfuralt 1,3 ekvivalens hidroxilamin-hidrokloriddal reagáltatták vizes közegben [11]. Savmegkötőként nátrium-karbonátot használtak, és az elegyet 1 órán keresztül refluxáltatták, végül a furán-2-karbaldoximot szilárd formában 99%-os termeléssel sikerült kinyerniük.

Dutta és munkatársai mikrohullámú (MW) besugárzás hatására valósították meg a furán-2-karbaldoxim előállítását [12]. Így jóval rövidebb idő (mindössze 2 perc) alatt sikerült 75 °C-

on 97%-os termelést elérniük. A reakcióhoz ekvivalens mennyiségben alkalmaztak hidroxilamin-hidrokloridot, valamint PEG-600 oldószerben dolgoztak, amely egyben katalizátorként is funkcionált.

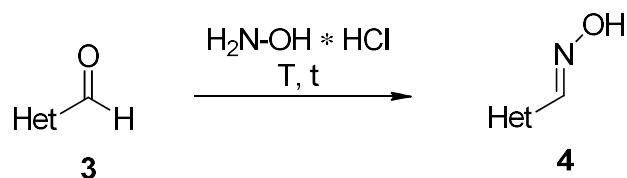
Balachandran kutatótársaival a furán-3-kabraldoxim előállítását valósította meg a megfelelő karbaldehidből kiindulva [13]. Az aldehidet és a hidroxilamin-hidrokloridot piridin és etanol 1:1 arányú keverékében kevertették 15-16 órán keresztül szobahőmérsékleten, mellyel a kívánt terméket 90%-os termeléssel kapták.

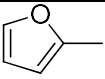
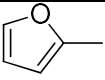
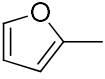
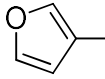
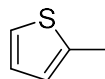
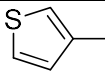
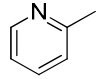
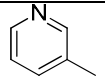
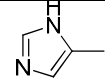
Tiofén-2- és piridin-2-kabraldoxim előállítását valósította meg egy kínai kutatócsoport [14]. Az oximképzéshez ekvivalens mennyiségű hidroxilamin-hidroklorid mellett szintén ekvivalens mennyiségű NaOH-t alkalmaztak víz-etanol 4:1 arányú elegyében. A reakcióelegyet 0 °C-on 4 órán át, majd szobahőmérsékleten további 1 órát kevertették, és mindkét esetben 85%-os termelést értek el.

Shutske és munkatársai tiofén-3-kabraldoxim szintézisét hajtották végre [15]. Közel teljes átalakuláshoz jutottak 2 ekvivalens mennyiségű hidroxilamin-hidrokloriddal piridinben, szobahőmérsékleten 1 óra után.

A nikotinaldehid-oxim előállítását amerikai kutatók valósították meg [16], 1,2 ekvivalens hidroxilamin-hidrokloriddal és nátrium-acetáttal etanol oldószerben. A reakcióelegyet 25 percig refluxáltatták, és kvantitatív termeléssel jutottak a kívánt oximhoz.

Egy magyar kutató, *Kodra János* munkatársával az imidazol-4-karbaldehidoximot állította elő [17]. Az aldehidhez 1,1 ekvivalens hidroxilamin-hidrokloridot és 0,5 ekvivalens nátrium-acetátot adtak, majd vizes közegben kevertették az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten.

1. táblázat: Irodalmi példák különböző heterociklusos karbaldoximok (**4**) előállítására


Heterociklus	Oldószer	Reakció körülmények	Termelés [%]	Ref.
	–	45-50 °C, 5-10 perc	100	[10]
	Víz	100 °C, 1 óra	99	[11]
	PEG-600	MW (490 W), 75 °C, 2 perc	97	[12]
	Piridin:EtOH 1:1	25 °C, 15-16 óra	90	[13]
	Víz:EtOH 4:1	0 °C, 4 óra → 25 °C, 1 óra	85	[14]
	Piridin	25 °C, 2 óra	99	[15]
	Víz:EtOH 4:1	0 °C, 4 óra → 25 °C, 1 óra	85	[14]
	EtOH	reflux, 25 perc	100	[16]
	Víz	25 °C, 1 éjszaka	70	[17]

2.2.2. Heterociklusos metánaminok előállítása a megfelelő karbaldoximokból

A heterociklusos metánaminok olyan primer aminok, melyek oldalláncán egy heterociklus található. A heterociklusos metánaminok előállítására számos példa található az irodalomban, azonban ebben a fejezetben a kutatómunkámhoz releváns szintéziseket ismertetem, melyek során az adott karbaldoximból állítottak elő aminokat (2. táblázat).

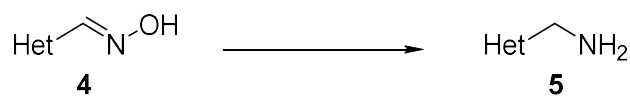
Az első példában *Aneja* és munkatársai furfuril-amint állítottak elő [18]. A reakció megvalósításához etanol és tömény sósav 1:2 arányú elegyét, majd 6 ekvivalens mennyiségű cinkport adagoltak. A kívánt termékhez (**5**) 1 óra után 70%-os hozammal jutottak.

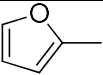
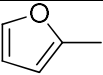
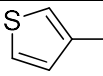
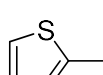
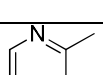
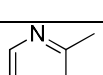
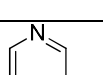
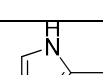
Egy kínai kutatócsoport több heterociklusos metánamin (furan-2-, tiofén-2-, piridin-2 és piridin-3-ilmétánamin) előállítását is megvalósította [20]. A reakciókat autoklávban valósították meg 10% Ni-Mo/ZrO₂ katalizátor jelenlétében. A furán-2-ilmétánamin esetén 70 °C-on, 2 órán keresztül, 5 bar H₂ nyomással hidrogéneztek, a mellékreakciók elkerülése érdekében 12% ammóniás metanolt alkalmaztak. Ezzel teljes konverziót értek el, és a feldolgozás után a termelés 97%-nak adódott. A többi heterociklusos metánamin előállításának körülményei a 2. táblázatban láthatók.

Shutske és munkatársai a tiofén-3-karbaldoximot reagáltatták tovább 1,1 ekvivalens lítium-alumínium-hidriddel (LiAlH₄) a megfelelő aminná [15]. A reakcióelegyet tetrahidrofuranban (THF) szobahőmérsékleten, 1 éjszakán át kevertették, ezzel jó, 82%-os termelést elérve.

Az első esethez hasonlóan, egy lengyel kutató cinkpor hozzáadásával állított elő piridin-2-ilmétánamint [19]. A módszer során azonban sósav helyett ecetsavas közegben végezte a redukciót, és 80%-os termelést ért el.

Kodra és kutatócsoportja az imidazol-4-metánamin előállítását valósították meg [17]. Atmoszférikus nyomáson redukálták a megfelelő oximot (**4**) acetyl-klorid és 5%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében. Az átalakulás 17 óra után volt teljes, és a célvegyületet (**5**) 98%-os termeléssel kapták meg.

2. táblázat: Irodalmi példák különböző heterociklusos metánaminok előállítására


Heterociklus	Reagens	Oldószer	Katalizátor	T, t	p [bar]	Termelés [%]	Ref.
	HCl, Zn	Etanol	–	80-90 °C, 1 óra	–	70	[18]
	NH ₃ 12%	MeOH	10% Ni-Mo/ZrO ₂	70 °C, 2 óra	5	97	[20]
	LiAlH ₄	THF	–	25 °C, 1 éjszaka	–	82	[15]
	NH ₃ 12%	MeOH	10% Ni-Mo/ZrO ₂	65 °C, 2,5 óra	1	75	[20]
	NH ₃ 12%	MeOH	10% Ni-Mo/ZrO ₂	70 °C, 4 óra	1,5	80	[20]
	Zn,	Ecetsav	–	40 °C, 48 óra	–	80	[19]
	NH ₃ 12%	MeOH	10% Ni-Mo/ZrO ₂	70 °C, 4 óra	1,5	86	[20]
	Acetil- klorid	MeOH	5% Pd/C	17 óra	1	98	[17]

2.2.3. Heterociklusos karbaldehidek redukzív aminálása

A heterociklusos metánaminokat nemcsak két lépésen keresztül, hanem egy lépésben is elő lehet állítani redukzív aminálás segítségével, mely során a karbonilcsoport aminná redukálható imin köztiterméken keresztül. A módszer előnye, hogy az amint csupán egy tisztítási lépés után megkapjuk, általában jó termeléssel (80-90%).

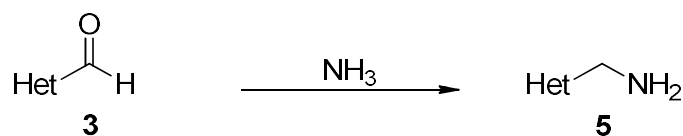
Az első példában kínai kutatók áramlásos kémiai körülmények között valósították meg a furfural redukzív aminálását [21]. A reakciót 5% nikkel katalizátorral valósították meg 12-szeres feleslegben vett ammóniás metanol jelenlétében, 70 °C-on 20 perces tartózkodási idővel, mely során a furfural-amint 95%-os termeléssel kapták.

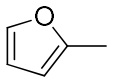
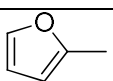
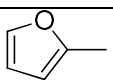
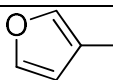
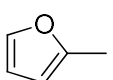
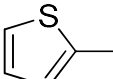
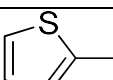
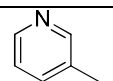
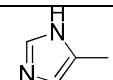
Gokhale és kutatótársai szintén furfuralból valamint tiofén-2-karbaldehidből kiindulva végezték el a redukzív aminálást [22]. A reakciókat 2% ruténium/montmorillonit (Ru/MMT) vagy 12,5% nikkel/montmorillonit (Ni/MMT) katalizátor segítségével is elvégezték. A furán-2-ilmetánamin előállítása során a Ru alapú katalizátorral 90 °C-on 10 bar H₂ nyomás mellett 3 órán keresztül kevertették a kiindulási elegyet, ammóniás közegben. Ni katalizátorral pedig 130 °C-on 15 bar H₂ nyomás mellett 7 órán keresztül végezték a reakciót. Az előbbi esetben 89%-os, az utóbbi esetben 84%-os termelést értek el. A tiofén-2-ilmetánamin előállítása hasonló körülmények között 77%-os és 64%-os termeléssel valósult meg.

Olasz kutatók furán-2-, tiofén-2- és piridin-3-ilmetánamin előállítását hajtották végre a megfelelő aldehidekből MW körülmények között [23]. A szintézist 3 órán keresztül, 115 °C-on végezték Fe₃O₄ és SiO₂ – Ni katalizátor (5%) jelenlétében, 20 bar H₂ nyomáson, ammóniás etanol oldószerben. A furán- és piridin-származékok esetében 100%-ban kapták meg a kívánt primer amint (**5**), míg a tiofén-származék esetén csak alacsonyabb, 65%-os termelést értek el.

Egy kínai kutatócsoport furán-2- és furán-3-karbaldehid redukzív aminálását végezte el [24]. A reakció során Co/C katalizátort alkalmaztak, 90 °C-on 4 órás reakcióidő mellett, 7M-os ammóniás etanolban, 20 bar nyomáson. A furfural-amint 87%-os, míg a furán-3-ilmetánamint 97%-os termeléssel állították elő.

Dahmann és munkatársai az imidazol-4-karbaldehidből indultak ki [25]. Az aldehidet először Raney-Ni katalizátorral kevertették ammóniás metanol oldószerben 40 °C-on 30 percen keresztül, majd 14 órán át 5 bar nyomáson hidrogéneztek. Ezután újabb adag katalizátort adtak az elegyhez, és további 14 órán át folytatták a hidrogénezést 50 °C-on. A reakció kvantitatívan lezajszódott.

3. táblázat: Irodalmi példák különböző heterociklusos karbaldehidek redukív aminálására


Heterociklus	Oldószer	Katalizátor	T, t	P _{H₂} [bar]	Termelés [%]	Ref.
	MeOH	5% Ni	70 °C t _R = 20 perc (flow)	1	95	[21]
	EtOH	5% Fe ₃ O ₄ , SiO ₂ – Ni	115 °C, 3 óra	20	100	[23]
	EtOH	Co/C	90 °C, 4 óra	20	87	[24]
	EtOH	Co/C	90 °C, 4 óra	20	97	[24]
	EtOH	2% Ru/MMT	90 °C, 3 óra	10	89	[22]
		12,5% Ni/MMT	130 °C, 7 óra	15	84	
	EtOH	2% Ru/MMT	90 °C, 3 óra	10	77	[22]
		12,5% Ni/MMT	130 °C, 7 óra	15	64	
	EtOH	5% Fe ₃ O ₄ , SiO ₂ – Ni	115 °C, 3 óra	20	65	[23]
	EtOH	5% Fe ₃ O ₄ , SiO ₂ – Ni	115 °C, 3 óra	20	100	[23]
	MeOH	6,25% Raney-Ni	40 -50 °C, 28 óra	5	100	[25]

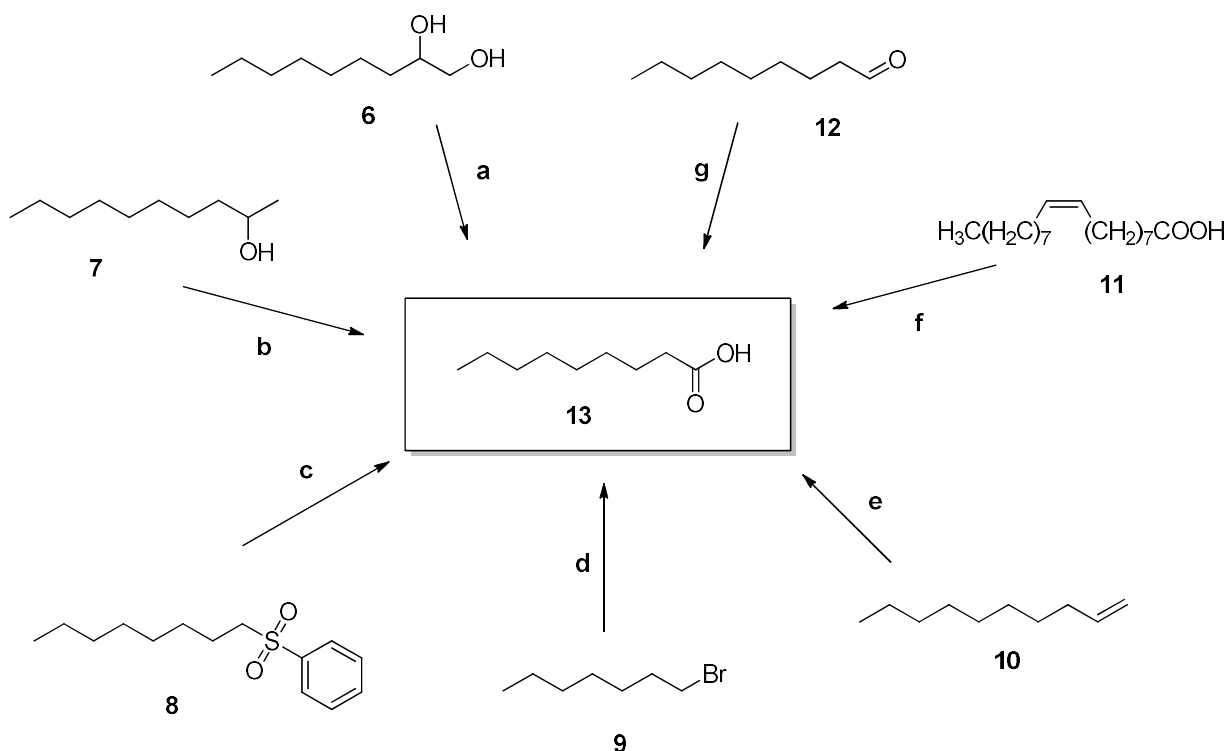
2.2.4. Nonánsav szintézise heterociklusos kapszaicinoidok előállításához

A heterociklusos kapszaicinoidok előállításához szükséges a heterociklusos metánamin mellett egy hosszú szénláncú karbonsav vagy annak származéka. Kutatómunkám során célunk nonánsavamidok előállítása volt, melyekhez a szükséges nonánsavat kereskedelmi

forgalomból szereztük be, ugyanakkor a szintetikus úton történő előállítását néhány példán keresztül is ismertetem.

Japán kutatók dekán-1,2-diolt (**6**) használtak a nonánsav (**13**) előállításához, az oxidációt oxigéngázzal valósították meg (4. táblázat/a) [26]. Szintén alkoholból, dekán-2-olból (**7**) indult ki Kawasumi és kutatócsoportja (4. táblázat/b) [27], ők reagensként jódot, valamint erős bázist, kálium-*terc*-butoxidot alkalmaztak. *Bonaparte* kutatótársaival sulfoxidból (**8**) kiindulva állított elő sikeresen pelargonsavat (4. táblázat/c) [28], azonban ehhez nagyon alacsony hőmérsékletet és nagyon erős bázist kellett alkalmazniuk. Heptil-bromid (**9**) is alkalmazható kiindulási vegyületként nonánsav előállításához (4. táblázat/d) [29], reagensként ebben a reakcióban egy CH-savas vegyületet, dietil-malonátot valamint fémnátriumot alkalmaztak. Oxidációs reakciókban állítottak elő nonánsavat *Zimmermann* és munkatársai olajsavból (**11**), valamint dec-1-énből (**10**) kiindulva, RuCl_3 katalizátor jelenlétében (4. táblázat/e és f) [30]. Angol kutatók gyakorlatilag kvantitatív termeléssel jutottak nonánsavhoz (**13**) nonanal (**12**) erélyes oxidációján keresztül (4. táblázat/g) [31].

4. táblázat: Irodalmi példák nonánsav előállítására

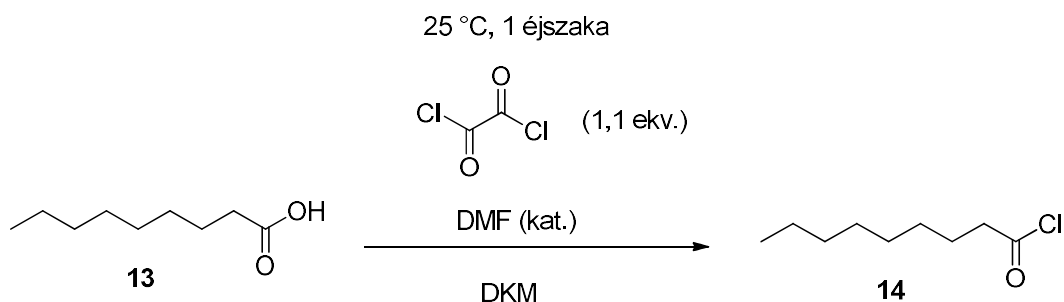


Előállítási módszer	Reagens, oldószer	Katalizátor	Körülmények	Termelés [%]	Ref.
a	O ₂ , EtOAc	2-Cl- antrakinon	h ν , 20 óra	75	[26]
b	I ₂ , <i>t</i> -BuOK, <i>t</i> -BuOH	–	25 °C, 3 óra	78	[27]
c	KHMDS, O ₂ , THF/toluol	–	–78 °C, 1-1,5 óra	100	[28]
d	Dietil-malonát, Na, <i>n</i> -BuOH	–	Δ , 1 óra	70	[29]
e	NaIO ₄ , H ₂ O/MeCN/EtOAc	RuCl ₃	25 °C, 4 óra	75	[30]
f	NaIO ₄ , H ₂ O/MeCN/EtOAc	RuCl ₃	25 °C, 2 óra	65	[30]
g	KHSO ₅ , DMF	–	25 °C, 3 óra	99	[31]

2.2.5. Nonánsav aktiválási módszerek

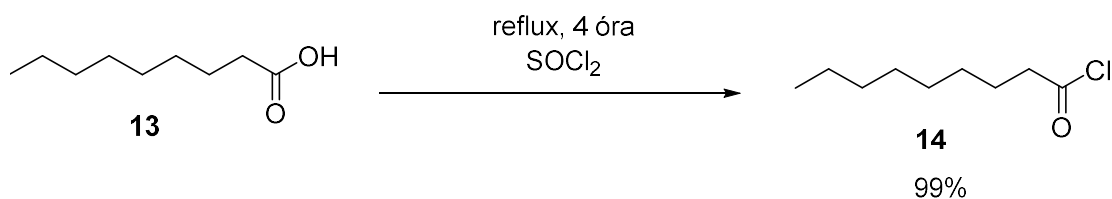
Ahhoz, hogy a heterociklusos kapszaicinoid szintézissorában szereplő *N*-acilezési lépést el tudjuk végezni, a nonánsav aktiválására is szükség van, azaz karbonsav-klorid képzésére a megfelelő a karbonsavból.

Levin és munkatársai 1,1 ekvivalens mennyiségű oxalil-klorid reagenst és katalitikus mennyiségű dimetil-formamidot alkalmaztak diklórmétánban, majd az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertették [32]. A nonanil-klorid (**14**) előállítását kvantitatív termeléssel valósították meg.



2. ábra: Nonánsavklorid (**14**) előállítása oxalil-klorid reagenssel

Egy kínai kutatócsoport tionil-kloriddal végezte el a savkloridképzést [33]. Nonánsav-kloridot (**14**) állítottak elő 4 órás forralással, 99%-os termelést elérve.

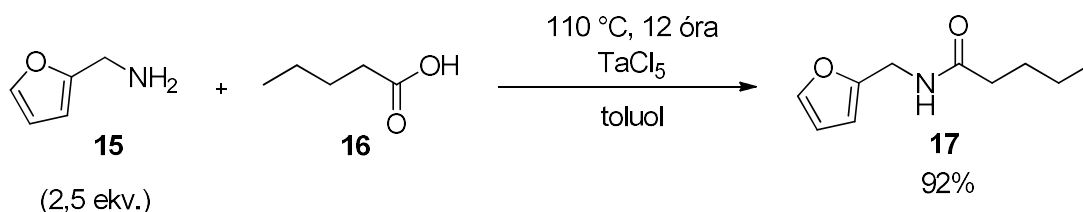


3. ábra: Nonánsav (13) aktiválás tionil-klorid reagenssel

2.2.6. Heterociklusos kapszaicinoidok előállítása *N*-acilezéssel

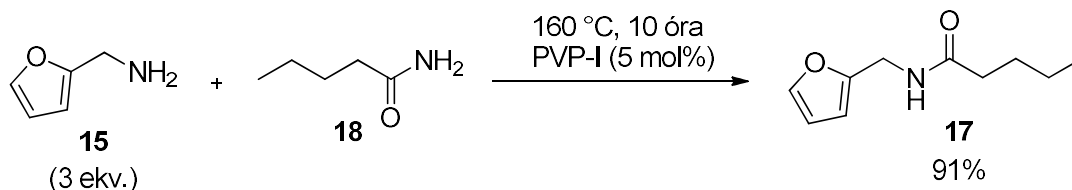
A heterociklusos kapszaicinoidok szintézisének utolsó lépésében egy *N*-acilezési reakcióval hozhatjuk létre a terméket a megfelelő metánaminból kiindulva.

A reakció elvégezhető hosszú szénláncú karbonsavból és a metánaminból. *Gabdullin* és munkatársai 2,5 ekvivalens furfurilaminból (15) és pentánsavból (16) állítottak elő *N*-(furan-2-ilmetil)-pentánamidot (17) 20 mol% tantál-klorid (TaCl_5) katalizátor jelenlétében [34]. A szintézist 12 órán keresztül végezték toluolban forralva, mely során 92%-os termelést értek el.



4. ábra: *N*-(Furan-2-ilmetil)-pentánamid (17) előállítása pentánsavból (16) *N*-acilezéssel

Egy kínai kutatócsoport 3 ekvivalens furfuril-aminból (15), valamint pentánsav-amidból (18) kiindulva valósította meg a reakciót [35]. Katalizátorként 5 mol% PVP-I (povidon-jód) alkalmaztak, és az elegyet 10 órán keresztül 160 °C-on kevertették, mely során 91%-ban jutottak az *N*-(furan-2-ilmetil)-pentánamidhoz (17).



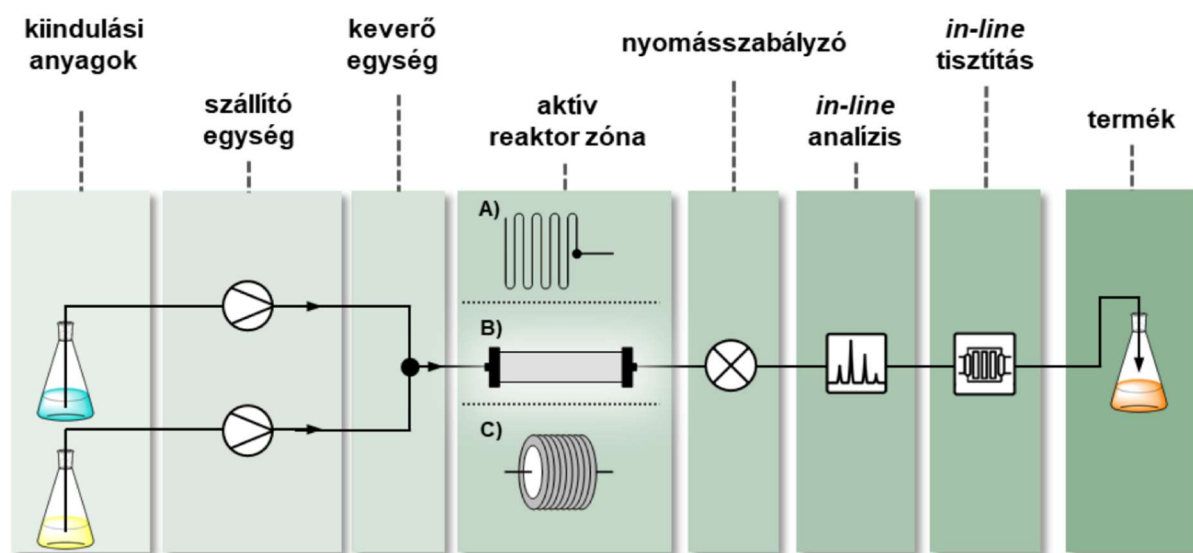
5. ábra: *N*-acilezési reakció pentánsav-amid (18) reagenssel

2.3. Áramlásos kémiai rendszerek

Manapság egyre nagyobb figyelmet kap a vegyiparban, különösen a gyógyszeriparban, polimeriparban és a növényvédőszeriparban az áramlásos kémia, angol nevén „flow chemistry”. A hatóanyagok előállítása során nélkülözhetetlen olyan zöld technológiák

alkalmazása, melyek a biztonság mellett garantálni tudják az állandó, kiváló minőségű terméket, valamint a melléktermékek mennyiségének minimalizálását is biztosítják [36].

A szerves kémiai reakciókat laboratóriumi méretben általánosan szakaszosan („batch” eljárás) végzik lombikokban mechanikus kevertetéssel, amelyet több feldolgozási lépés követ. Áramlásos reakcióvezetés esetén ezzel szemben a reaktánsok oldata egy pumpa vagy adagolórendszer segítségével egy csőrendszeren keresztül folyamatosan áramlik. Az oldatok egy keverőelemnél találkoznak, majd a reakciótér felé haladnak, így a reakció áramlás közben megy végbe. Nyomásszabályozó egység beépítésével a hőmérséklet az oldószer forráspontja fölé is emelhető, ami lehetővé teszi a reakció sebességének növelését, ebben az esetben viszont a hűtésről is gondoskodni kell [37].



6. ábra: Áramlásos kémiai rendszer

A folyamatos technológia számos előnnyel rendelkezik a szakaszos megvalósítással szemben. A reaktorból kilépő elegyet feldolgozás nélkül azonnal tovább lehet vezetni egy következő reaktorba, ami a többlépéses szintéziseket nagyban leegyszerűsíti, valamint csökkenti az idő- és energiabefektetést. Nagyobb biztonságot nyújtanak a kis térfogatuk miatt, mivel a mérgező vagy veszélyes reagensek egyszerre csak kis mennyiségben vannak jelen a reakcióban. Az áramlásos kémiai rendszerek ezen kívül könnyen automatizálhatók, méretnövelhetők, valamint a technológia lehetővé teszi különböző tisztítási, feldolgozási, analitikai vagy formulálási szakaszok integrálását, minimalizálva a melléktermékek és hulladékok keletkezését.

A flow kémia előnyök mellett hátrányokkal is rendelkezik. A reakcióelegy homogenitását és alacsony viszkozitását biztosítani kell, mivel így a csövek könnyen eltömődhetnek, ezzel meghibásodást okozva. Gazdaságossági problémát jelenthet, hogy az áramlásos kémiai berendezéseknek magas a beruházási és karbantartási igénye lehet [38-42].

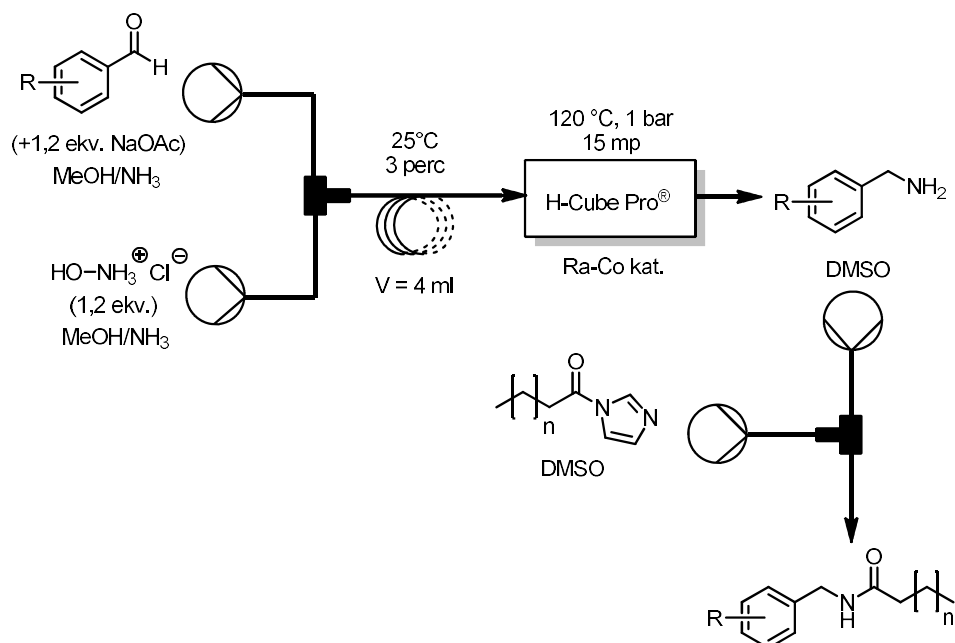
2.4. Kutatómunkám előzménye

Kutatómunkám előzményeként szolgált konzulensem, Orosz János Máté diplomamunkája, „Áramlásos kémia alkalmazása kapszaicinoidok szintézisére” címmel [43].

Kutatómunkája során szubsztituált benzaldehid-származékokat használt kiindulási vegyületekként, amelyekből oximokat képzett hidroxilamin-hidroklorid reagenssel, nátrium-acetát savmegkötő jelenlétében metanol oldószerben. A reakciót 4-etoxibenzaldehid modellreakcióján keresztül optimalizálta, ahol 1,2 ekvivalens mennyiségű reagenssel 3 perc tartózkodási idő mellett, szobahőmérsékleten kvantitatív termeléssel jutott az oximhoz (7. ábra).

Ezután az előállított oximból egy hidrogénezési lépésen keresztül a megfelelő benzil-amin-származékot állította elő, majd a hőmérséklet és a nyomás paraméterek egyenkénti változtatásával optimalizálta a reakciót. Végeredményeképpen Raney-kobalt katalizátorral 1 ml/perc áramlási sebesség mellett 120 °C-on, 1 barg nyomáson 97%-os termeléssel állította elő a primer amint (7. ábra).

Utolsó lépésben egy *N*-acilezési reakción keresztül különböző, karbonildiimidazollal (CDI) aktivált hosszú szénláncú karbonsavakkal állította elő a kapszaicinszármazékokat, az optimalizálási reakcióban 8 perc tartózkodási idő mellett 70 °C-on, dimetil-szulfoxid (DMSO) oldószerben 90%-os termeléssel kapta meg a nonivamidot (**2b**) (7. ábra).



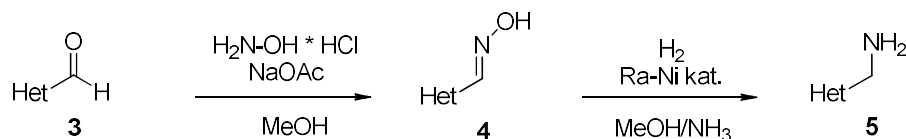
7. ábra: Kapszaicinoidok félfolyamatos, áramlásos kémiai szintézise

A kutatómunka végén a kapszaicinoidok biológiai vizsgálatát is elvégezték *Fusarium graminearum* gombafajon, azonban a tiszta kapszaicinoidok csak gyenge gombaellenes hatást mutattak. Ezt valószínűleg az előállított termékek rossz vízoldhatósága és biohasznosulása okozhatta, így megvalósították ezen vegyületek ciklodextrines komplexképzését a jobb vízoldhatóság érdekében. A kapszaicinoid-ciklodextrin komplexek számos képviselője már sikeresen visszaszorította a gomba toxintermelését.

3. Kísérleti rész

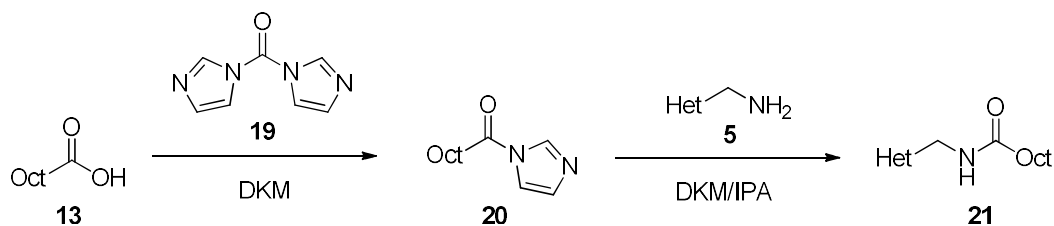
Kutatómunkám során célul tűztük ki heterociklusos kapszaicinoidok áramlásos kémiai szintézisét három lépésben, a megfelelő karbaldoximokon és metánaminokon keresztül. Az egyes reakciók optimalizálásánál törekedtünk a hagyományos technológiáknál biztonságosabb, nagyobb hozamú és gyorsabb módszer kifejlesztésére.

Munkám kiindulási vegyületei heteroatomot tartalmazó aromás karbaldoximok (**3**) voltak, ezeket hidroxil-aminnal alakítottam oximokká (**4**), majd egy hidrogénezési lépésben képeztem belőlük primer aminokat (**5**) (8. ábra).



8. ábra: Heterociklusos aminok (**5**) előállítása oxim (**4**) köztiterméken keresztül

Az oximképzést Asia[®] rendszerben kívántam elvégezni, a reagens és a kiindulási anyag oldata folyamatos fecskendőpumpa segítségével jutott a csőreaktorba, majd az oximot tartalmazó oldatot feldolgozás nélkül használtam fel a következő reakcióban. Az oxim hidrogénezését H-Cube Pro[®] folyamatos hidrogénező rendszerben hajtottam végre. A reaktor egyik előnye, hogy ionmentes vízből elektrolízissel állítja elő a reakcióhoz szükséges hidrogént, így sokkal biztonságosabban végezhető, nincs szükség hidrogénpalackra. A reaktorhoz előre töltött katalizátorbetétek kaphatók a gyártótól, továbbá az egyes reakcióparaméterek széles skálán változtathatók (hőmérséklet: 15 – 150 °C, nyomás: 0 – 100 barg). A heteroaromás nonánsavamidok (**21**) előállításának utolsó lépésében egy *N*-acilezési reakciót hajtottunk végre, amelyet az oximképzéshez hasonlóan Asia[®] rendszerben végeztünk fűtőegység segítségével. A reakcióhoz használt nonánsavat (**13**) kereskedelmi forgalomból szereztünk be, amit aktiválni kellett. Ehhez a karbonildiimidazol (CDI, **19**) aktiválószerzt választottuk, mely során csupán imidazol és szén-dioxid keletkezik melléktermékként (9. ábra). Ezzel szemben, tionil-kloriddal végrehajtva az aktivációt, a következő, acilezési lépésre, valamint az egészségre is ártalmas sósav és kén-dioxid szabadult volna fel.



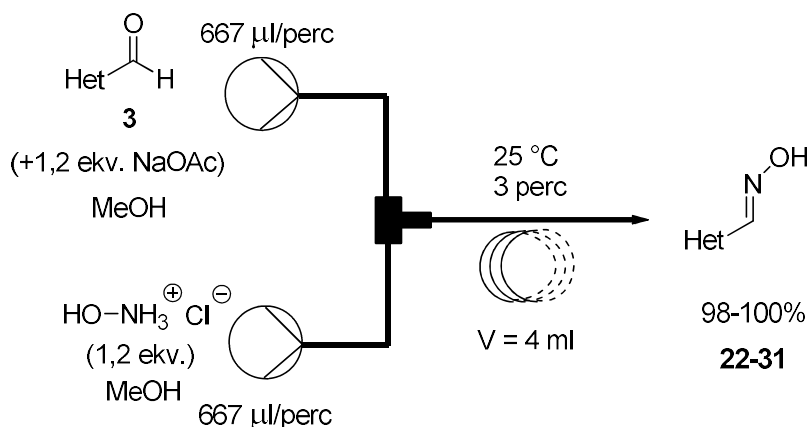
9. ábra: Heterociklusos kapszaicinoidok (**21**) előállítása *N*-acilezéssel, CDI-aktiváció után

3.1. Heterociklusos oximok előállítása

Kutatómunkám kiindulási vegyületei különböző karbaldehydeik voltak, melyek kereskedelmi forgalomból könnyen hozzáférhetők. Olcsón beszerezhetők a reagensként alkalmazott hidroxilamin-hidroklorid, valamint a savmegkötő nátrium-acetát is. Az optimalizáláshoz konzulensem, Orosz János Máté „Áramlásos kémia alkalmazása kapszaicinoidok szintézisére” című diplomamunkájából [43] indultam ki, aki az oximképzést 4-etoxibenzaldehydből kiindulva vizsgálta. 1,2 ekvivalens nátrium-acetát valamint szintén 1,2 ekvivalens hidroxilamin-hidroklorid segítségével metanol oldószerben, szobahőmérsékleten, 3 perc tartózkodási idő mellett kvantitatív termeléssel jutott a kívánt oximhoz. Munkám során a modellreakcióként szolgáló furfural oximképzésén alkalmaztam a fenti körülményeket, amellyel 99%-os termelést sikerült elérni, így további optimalizálási reakciót nem végeztem, hanem ezt alkalmaztam a többi heterociklusos karbaldehyd esetében is.

3.1.1. Áramlásos kémiai rendszerben előállított karbaldoximok

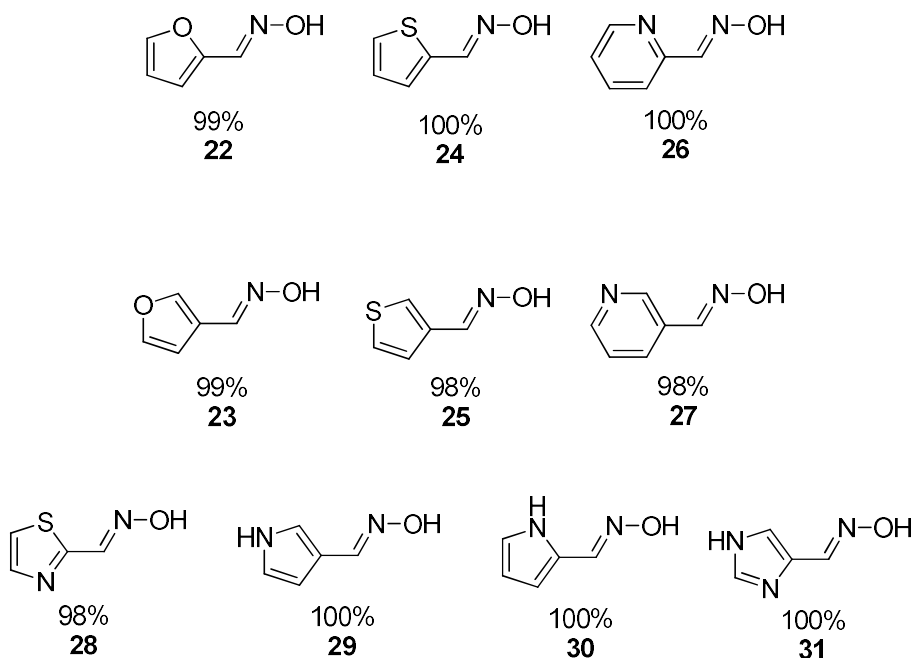
Az optimális reakciókörülmények (25 °C, 3 perc tartózkodási idő, 1,2 ekvivalens reagens, valamint savmegkötő) megtalálása után a reakciót kiterjesztettem különböző heterociklusos karbaldehydekre (10. ábra) és vizsgáltam, hogy a heteroatom minősége milyen hatással van a termelésre.



10. ábra: Heterociklusos karbaldoximok (22-31) előállítása áramlásos kémiai körülmények között

A kiterjesztés során furán-2-, furán-3-, tiofén-2-, tiofén-3-, piridin-2-, piridin-3, tiazol-2-, imidazol-4-, pirrol-2-, valamint pirrol-3-karbaldoximot (22-31) állítottam elő (11. ábra). Minden esetben 100%-hoz közeli termelést sikerült elérni, ami elsősorban a heteroatomok

elektronküldő sajátságával magyarázható. A reagens N-atomján ugyanis az elektronszívó oxigén miatt kisebb a parciális negatív töltés, így a N-atom a kisebb parciális pozitív töltéssel bíró karbonil C-atommal reagál el szívesebben, ez okozhatja a magas termelési értékeket.



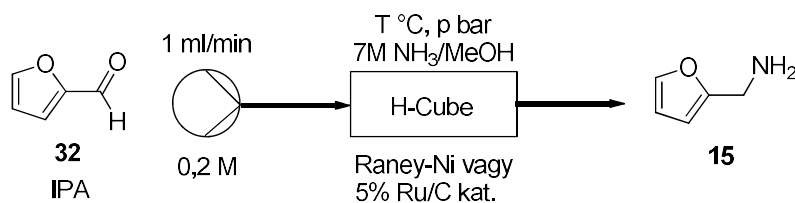
11. ábra: Áramlásos kémiai rendszerben előállított heterociklusos karbaldoximok (22-31)
(A százalékos értékek GC termelések)

3.2. Heterociklusos metánaminok előállítása

3.2.1. Heterociklusos karbaldehidek reduktív aminálása

Kutatómunkám során heterociklusos kapszaicinoidok prekursoraiként szolgáló metánaminokat először köztitermék nélkül, reduktív aminálással kívántam előállítani a megfelelő karbaldehidekből. H-Cube Pro[®] folyamatos hidrogénező reaktorban végeztem előkísérleteket furfural (32) reduktív aminálására Raney-Ni katalizátor jelenlétében, melyek bár többnyire teljes konverzióval végbementek, a reakció során melléktermékek képződtek (furfuril-alkohol, illetve a telített furángyűrűs primer amin), amelyek rontották a szelektivitást. Ezután megismételtem a korábbi kísérleteket 5% Ru/C katalizátor jelenlétében is, mely esetben már sikerült megfelelő termelést elérni (5. táblázat).

5. táblázat: Előkísérletek furfuril-amin (15) redukív aminálással történő előállítására



Kísérlet	Hőmérséklet [°C]	Nyomás [barg]	Katalizátor	Konverzió [%]	Termék-arány [%] ^a
1	90	40	Raney-Ni	100	64
2 ^b	90	40	Raney-Ni	100	66
3	25	20	Raney-Ni	<5	0
4	50	20	Raney-Ni	50	26
5	75	20	Raney-Ni	72	37
6	100	20	Raney-Ni	98	50
7	125	20	Raney-Ni	100	67
8	80	1	Raney-Ni	95	47
9	90	1	Raney-Ni	100	48
10	100	1	Raney-Ni	100	56
11	120	1	Raney-Ni	100	62
12	25	40	5% Ru/C	44	0
13	25	20	5% Ru/C	15	0
14	40	40	5% Ru/C	48	<5
15	50	40	5% Ru/C	65	23
16	70	40	5% Ru/C	90	55
17	90	40	5% Ru/C	100	75
18 ^b	90	40	5% Ru/C	100	89
19	110	40	5% Ru/C	100	11
20	130	40	5% Ru/C	100	0
21	150	40	5% Ru/C	100	0

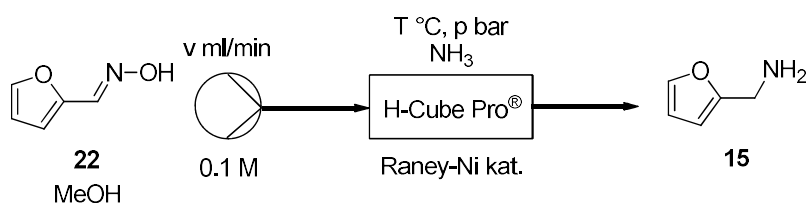
^a: GC alapján.

^b: 8 mol% ecetsav jelenlétében végezve a reakciót.

A kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy a katalizátor aktivitása jelentősen romlott az idő előrehaladtával, így elvetettük a metánaminok redukív aminálással való előállítását. Mivel az oximképzések közel kvantitatív termeléssel mentek végbe, így a továbbiakban az oximok hidrogénezésével terveztük előállítani a metánaminokat, valamint kísérlettervezéssel optimalizálni a reakció körülményeit.

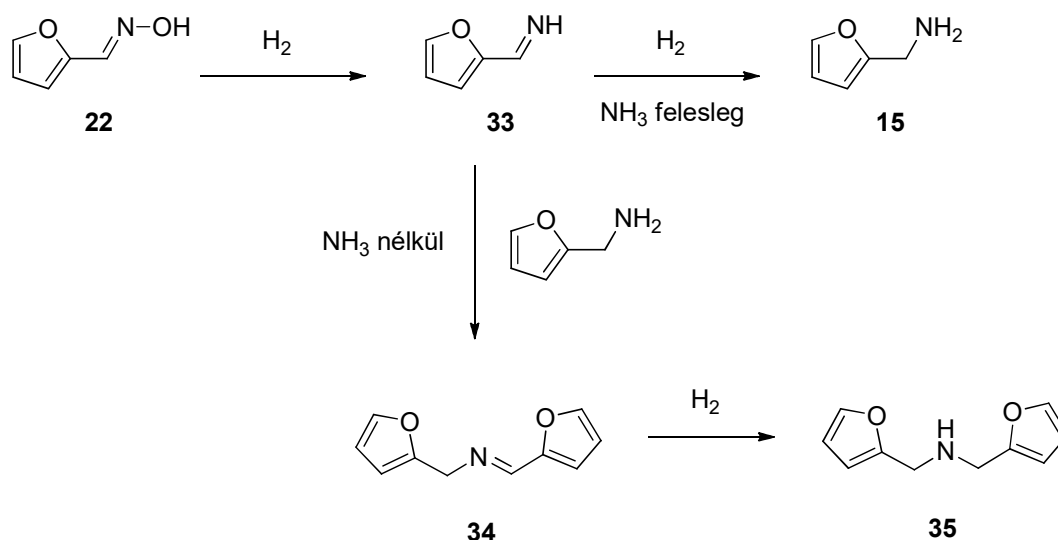
3.2.2. Heterociklusos karbaldoximok hidrogénezése, a reakció optimalizálása kísérlettervezéssel

A karbaldehidek reduktív aminálásának eredményei nem voltak kielégítőek számunkra, ezért a heterociklusos metánaminok előállítását illetően figyelmünket a megfelelő oximok hidrogénezésére helyeztük át. A reduktív aminálásokhoz hasonlóan ezeket a redukciókat is H-Cube Pro[®] rendszerben végeztük el. Az oximok hidrogénezésének optimalizálásához modellreakcióként a furfural-oxim (**22**) redukcióját választottuk. Célunk ennél a lépésnél a lehető legnagyobb konverzió és szelektivitás elérése volt a furfuril-aminra (**15**) nézve. A reakciót befolyásoló tényezőket megvizsgálva 6 lehetséges faktort jelöltünk ki: hőmérséklet (T), nyomás (p), ammónia additív mennyisége, áramlási sebesség (v), a szubsztrát koncentrációja, valamint a katalizátor anyagi minősége. Hamar világossá vált, hogy bizonyos faktorokat rögzítenünk kell a kísérlettervezés folyamán, hogy még reális mennyiségű mérés elvégzése mellett találjuk meg az optimális körülményeket. Így a hőmérsékletet, a nyomást, az ammónia mennyiségét és az áramlási sebességet változtattuk kísérleteink közben. A szubsztrát koncentrációját 0,1 M értéken rögzítettük, katalizátorként az olcsóbb Raney-Ni-t alkalmaztuk (12. ábra).



12. ábra: Furfural-oxim (**22**) áramlásos kémiai hidrogénezése furfuril-aminná (**15**)

A kísérleti terv felállításához szükség volt a megfelelő faktortér kiválasztására, így előkísérleteket végeztünk. Az előkísérletek alapján úgy találtuk, hogy a redukció 40 – 80 °C hőmérsékleten, alacsony nyomáson, kb. 10 ekvivalens ammónia felhasználásával, valamint 1 – 2 ml/perc áramlási sebesség mellett mehet végbe a legnagyobb szelektivitással furfuril-aminra (**15**) nézve. Ammónia hozzáadására a nem kívánt mellékreakciók visszaszorítása érdekében volt szükség, ahol szekunder amin (**35**), valamint a megfelelő Schiff-bázis (**34**) képződik (13. ábra).



13. ábra: A furfural-oxim (22) hidrogénezésének részlépései, valamint egy lehetséges mellékreakció

Előkísérleteink alapján kijelöltük a faktorteret, ahol az optimumkereséshez szükséges kísérleti tervet később elvégeztük (6. táblázat). Sejtésünk volt, hogy a termékáramy-hőmérséklet összefüggés valószínűleg nem lesz lineáris, mivel a hőmérséklet emelésével ugyan nőtt a konverzió, de nagyobb hőmérsékleten (>120 °C) a furán gyűrű telítése is lejárásodott (csakúgy, mint korábban a furfural redukív aminálásánál). A várhatóan nemlineáris termékáramy-hőmérséklet összefüggés miatt egy klasszikus, kétszintes, 2⁴ kísérleti terv helyett egy kompozíciós terv elvégzése mellett döntöttünk.

6. táblázat: A kompozíciós tervhez beállított faktortér

Faktor szintje a transzformált skálán (x)	Faktorok			
	Hőmérséklet [°C]	Nyomás [barg]	Ammónia menny. [ekv.]	Áramlási seb. [ml/perc]
+1	80	30	15	2,0
0	60	20	10	1,4
-1	40	10	5	0,8

A kompozíciós terv felállításánál törekedtünk a terv ortogonalitására és forgathatóságára, így a terv magában kellett foglaljon olyan kísérleteket is, ahol az adott faktort a transzformált

skálán (x) vett –2-es szintjére állítottuk be (ahol a kompozíciós terv csillagpontjai helyezkedtek el a transzformált skála -2-es szintjein, a terv forgathatósága érdekében) [44]. Ebben az esetben viszont túl alacsony értékekkel bíró tartomány megválasztásnál a terv negatív értékű beállításokat is tartalmazott, ami kísérletileg kivitelezhetetlen (akár a nyomást vagy az áramlási sebességet nézve). Ezért a nyomásnak, az ammónia mennyiségének, valamint az áramlási sebességnek a vizsgált tartományát úgy választottuk meg, hogy az a kísérletek közben még beállítható legyen (pl. 0 barg nyomás, 0 ekvivalens ammónia, 0,2 ml/perc áramlási sebesség). A kompozíciós terv teljes modellje így tartalmazta a faktorok első- és másodrendű hatását (x_i , x_i^2), illetve a faktorok közötti kölcsönhatásokat ($x_i x_j$) (1. egyenlet).

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_{12} x_1 x_2 + \dots + \beta_{11} x_1^2 + \dots + \beta_{44} x_4^2$$

1. egyenlet: A kompozíciós terv teljes modellje

A kompozíciós terv összesen 36 kísérletet foglalt magába (2^4 teljes kísérleti terv, kiegészítve 8 csillagponti méréssel, valamint 10+2 centrumpontri méréssel a forgathatóság és ortogonalitás megtartásához) (7. táblázat).

7. táblázat: A kompozíciós terv randomizált sorrendű kísérleteinek eredményei

Kísérlet sorszama	T [°C]	p [barg]	NH ₃ [ekv.]	v [ml/perc]	Termékelegy-összetétel [%] ^a				
					15	22	34	35	Egyéb
1	100	20	10	1,4	76	0	0	0	24
2	80	30	5	0,8	81	0	0	0	19
3 (C)	60	20	10	1,4	76	7	0	0	17
4	80	10	15	2,0	84	0	0	0	16
5 (C)	60	20	10	1,4	75	9	0	0	16
6	80	10	5	2,0	85	0	0	0	15
7	40	10	15	2,0	23	55	0	6	16
8	40	10	5	2,0	16	47	0	6	31
9	40	30	15	0,8	33	49	0	0	18
10	40	30	15	2,0	19	61	0	0	20
11	60	20	0	1,4	63	5	8	6	16
12	80	10	15	0,8	69	0	0	0	31
13	60	20	10	2,6	69	10	0	1	20

Kísérlet sorszama	T [°C]	p [barg]	NH ₃ [ekv.]	v [ml/perc]	Termékelegy-összetétel [%] ^a				
					15	22	34	35	Egyéb
14	80	30	15	0,8	83	0	0	0	17
15 (C)	60	20	10	1,4	72	12	0	0	16
16 (C)	60	20	10	1,4	74	11	0	0	15
17	60	40	10	1,4	70	8	0	0	22
18 (C)	60	20	10	1,4	73	6	0	0	21
19	80	30	5	2,0	69	0	0	0	31
20	20	20	10	1,4	6	64	0	0	30
21	40	10	15	0,8	59	21	0	3	17
22 (C)	60	20	10	1,4	75	3	0	0	22
23 (C)	60	20	10	1,4	77	5	0	0	18
24	60	20	10	0,2	83	0	0	0	17
25 (C)	60	20	10	1,4	76	5	0	0	19
26 (C)	60	20	10	1,4	77	4	0	0	19
27	60	0	10	1,4	83	0	0	0	17
28	60	20	20	1,4	76	8	0	0	16
29	80	10	5	0,8	69	0	3	0	28
30	40	30	5	2,0	37	36	0	10	17
31	40	10	5	0,8	56	20	0	4	20
32 (C)	60	20	10	1,4	76	5	0	0	19
33 (C)	60	20	10	1,4	77	4	0	0	19
34	40	30	5	0,8	35	43	0	2	20
35	80	30	15	2,0	73	0	0	0	27
36 (C)	60	20	10	1,4	72	6	0	0	22

^a: GC alapján.

A 36 kísérlet eredményeit a táblázaton kívül a TIBCO Statistica 14.1. programban kapott Variability plot is nagyszerűen szemlélteti (14. ábra).



14. ábra: A kompozíciós terv kísérleti eredményeiből kapott Variability plot

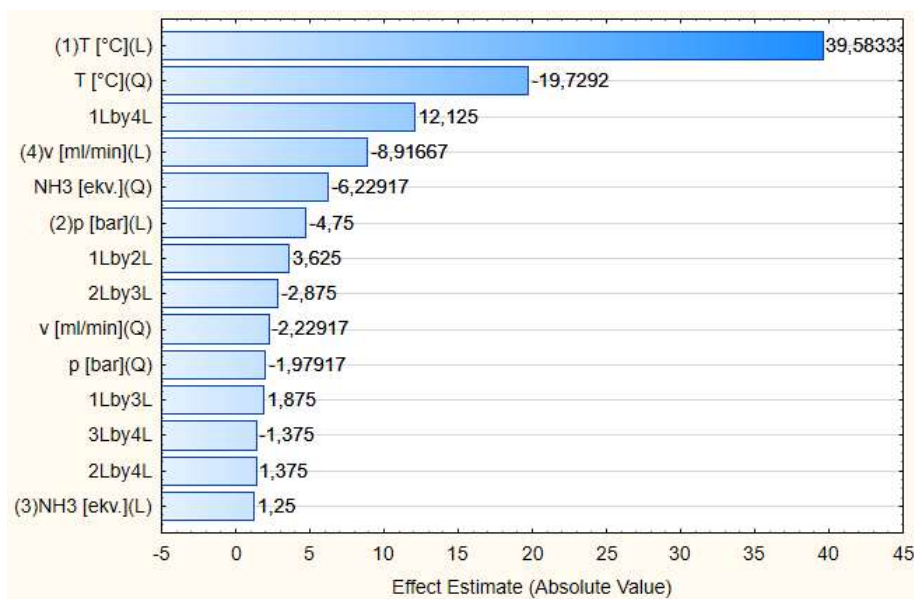
A táblázatos eredményekből, valamint a Variability plot-ról több konklúzió vonható le. A legfontosabb észrevétel, hogy a faktorok közül a hőmérsékletnek van a legnagyobb hatása, hiszen a hőmérséklet emelésével drasztikusan emelkedett a furfuril-amin aránya a termékelegyen (vö. 7. táblázat/20. kísérlet és 7. táblázat/22. kísérlet). Ezt az okozza, hogy a hőmérséklet emelésével a kiindulási oximból (**22**) egyre kevesebb, majd semennyi sem marad, vagyis a konverzió teljessé válik. A következő észrevétel, hogy az áramlási sebesség változásának is számottevő hatása van a konverzióra, hiszen az kapcsolatban áll a tartózkodási idővel. Egyértelmű kapcsolatot nem sikerült találnunk azonban arra nézve, hogy a kisebb vagy a nagyobb áramlási sebesség növeli-e inkább a termék arányát a reakcióelegyen, viszont adott hőmérsékleteket nézve világos tendenciákat lehet felfedezni. Alacsony hőmérsékleten (pl. 40 °C-on) általában a kisebb áramlási sebesség kedvezett a furfuril-amin képződésének mert így az oxim tartózkodási ideje nagyobb volt, és így a konverzió is nőtt (vö. 7. táblázat/7. kísérlet és 7. táblázat/21. kísérlet). Magasabb hőmérsékleten (60 – 80 °C-on) a konverzió már szinte majdnem teljes volt, így ezért ott általában a kisebb áramlási sebesség éppen, hogy nem kedvezett a furfuril-amin képződésének, és valószínűleg időt hagyott mellékreakciók beindulásának (vö. 7. táblázat/4. kísérlet és 7. táblázat/12. kísérlet).

A kísérleti eredményeket a TIBCO Statistica 14.1. szoftver segítségével értékeltük ki. A programban a termékarányok betáplálását követően megkaptuk a kompozíciós terv teljes kiértékelési táblázatát, mely a faktorokra, illetve kölcsönhatásokra végzett t -próba eredményeit, a paraméterbecsléseket, és a konfidenciaintervallumaikat tartalmazza. (15. ábra).

Factor	Effect	Std.Err.	t(21)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt	Coeff.	Std.Err. Coeff.	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	74,0000	2,557862	28,93041	0,000000	68,6806	79,3194	74,00000	2,557862	68,6806	79,31937
(1)T [°C](L)	39,5833	3,617363	10,94259	0,000000	32,0606	47,1061	19,79167	1,808682	16,0303	23,55303
T [°C](Q)	-19,7292	3,132729	-6,29776	0,000003	-26,2440	-13,2143	-9,86458	1,566364	-13,1220	-6,60715
(2)p [bar](L)	-4,7500	3,617363	-1,31311	0,203314	-12,2727	2,7727	-2,37500	1,808682	-6,1364	1,38636
p [bar](Q)	-1,9792	3,132729	-0,63177	0,534354	-8,4940	4,5357	-0,98958	1,566364	-4,2470	2,26785
(3)NH3 [ekv.](L)	1,2500	3,617363	0,34556	0,733114	-6,2727	8,7727	0,62500	1,808682	-3,1364	4,38636
NH3 [ekv.](Q)	-6,2292	3,132729	-1,98842	0,059956	-12,7440	0,2857	-3,11458	1,566364	-6,3720	0,14285
(4)v [ml/min](L)	-8,9167	3,617363	-2,46496	0,022408	-16,4394	-1,3939	-4,45833	1,808682	-8,2197	-0,69697
v [ml/min](Q)	-2,2292	3,132729	-0,71157	0,484559	-8,7440	4,2857	-1,11458	1,566364	-4,3720	2,14285
1L by 2L	3,6250	4,430347	0,81822	0,422419	-5,5884	12,8384	1,81250	2,215174	-2,7942	6,41921
1L by 3L	1,8750	4,430347	0,42322	0,676439	-7,3384	11,0884	0,93750	2,215174	-3,6692	5,54421
1L by 4L	12,1250	4,430347	2,73681	0,012357	2,9116	21,3384	6,06250	2,215174	1,4558	10,66921
2L by 3L	-2,8750	4,430347	-0,64893	0,523416	-12,0884	6,3384	-1,43750	2,215174	-6,0442	3,16921
2L by 4L	1,3750	4,430347	0,31036	0,759347	-7,8384	10,5884	0,68750	2,215174	-3,9192	5,29421
3L by 4L	-1,3750	4,430347	-0,31036	0,759347	-10,5884	7,8384	-0,68750	2,215174	-5,2942	3,91921

15. ábra: A kísérleti terv teljes kiértékelési táblázata

A kiértékelési táblázatban a program automatikusan piros színnel kiemeli a statisztikai próba alapján szignifikánsnak ($p < 0.05$) adódott hatásokat, valamint kölcsönhatásokat. A t -próba során azt a nullhipotézist vizsgáljuk, hogy a modellben az igazi paraméter értéke zérus, az ellenhipotézis pedig az, hogy az igazi paraméter nem 0. Ennek megfelelően a nullhipotézis elvetése azt is jelenti, hogy az adott faktornak nincs hatása a függő változóra nézve. A becslült hatások egymáshoz képesti nagyságának vizuális szemléltetésére a program segítségével Pareto-ábrát is felvettünk (16. ábra).



16. ábra: Pareto-ábra az összes becslült főhatással és kölcsönhatással

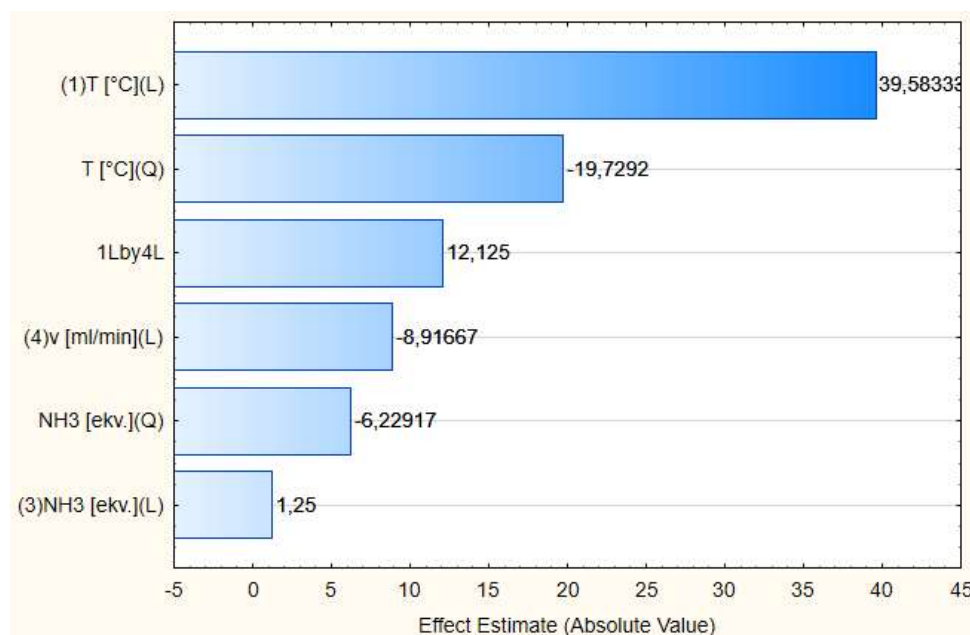
A kiértékelési táblázatból és a Pareto-ábrából is jól látható, hogy a hőmérsékletnek, valamint annak négyzetes tagjának is kiemelkedő hatása van a többi vizsgált hatáshoz képest a furfuril-amin (**15**) képződésére. Ezen kívül jelentősnek mutatkozik még az áramlási sebesség és a hőmérséklet kölcsönhatása, az áramlási sebesség, és mérsékelten az ammónia mennyisége négyzetes tagjának hatása. A Pareto-ábra (16. ábra) alapján úgy tűnik, az abszolút értékben 5 alatti hatásokat kivehetjük a modellből, és az előbb felsorolt hatások alapján felépíthetjük a redukált modellt (ami becslést ad a termékarány értékére ($\hat{Y}$) a faktortéren belül minden pontban).

A felépített modellel szemben támasztott követelmény a megfelelő illeszkedés, amit reziduum ábrák segítségével tudunk ellenőrizni. A kísérletek részletes leírása fejezetben tekinthetők meg az adott modellekhez tartozó reziduum ábrák (28-30. ábrák, lásd 4.5. alfejezet). Ha a modellből egy tagot sem távolítunk el, a Gauss-háló alapján a hibatag normális eloszlására vonatkozó feltétel sérül (28. ábra). Ha az első Pareto-ábrának (16. ábra) megfelelően kivesszük a nem szignifikánsnak tűnő tagokat, továbbra is sérül a normalitásra vonatkozó feltétel (29. ábra). A legjobb illeszkedést az ammónia lineáris tagjának redukált modellbe történő beépítésével kaphatjuk (30. ábra), ekkor a normalitás közelítőleg elfogadható a reziduum-ábra alapján.

Mivel a nyomásnak nincs szignifikáns hatása a vizsgált faktortérben, és a nyomást is tartalmazó redukált modell illeszkedése sem megfelelő a reziduum-ábrák alapján, ezért a nyomás első és másodrendű tagját is kihagytuk a redukált modellből. Így tehát a redukált modellben lévő tagok: hőmérséklet első- és másodrendű tagja, ammónia első- és másodrendű tagja, az áramlási sebesség elsőrendű tagja, valamint a hőmérséklet és az áramlási sebesség kölcsönhatási tagja (17. és 18. ábrák, 2. egyenlet).

Factor	Effect	Std.Err.	t(29)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt	Coeff.	Std.Err. Coeff.	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	72,5972	1,942678	37,36965	0,000000	68,6240	76,5704	72,59722	1,942678	68,6240	76,57045
(1)T [°C](L)	39,5833	3,364818	11,76389	0,000000	32,7015	46,4652	19,79167	1,682409	16,3508	23,23258
T [°C](Q)	-19,7292	2,914018	-6,77043	0,000000	-25,6890	-13,7693	-9,86458	1,457009	-12,8445	-6,88467
(3)NH3 [ekv.](L)	1,2500	3,364818	0,37149	0,712972	-5,6318	8,1318	0,62500	1,682409	-2,8159	4,06591
NH3 [ekv.](Q)	-6,2292	2,914018	-2,13766	0,041103	-12,1890	-0,2693	-3,11458	1,457009	-6,0945	-0,13467
(4)v [ml/min](L)	-8,9167	3,364818	-2,64997	0,012899	-15,7985	-2,0348	-4,45833	1,682409	-7,8992	-1,01742
1L by 4L	12,1250	4,121043	2,94222	0,006349	3,6965	20,5535	6,06250	2,060522	1,8483	10,27674

17. ábra: A kísérleti terv redukált kiértékelési táblázata (a legtöbb kölcsönhatás és a nyomás hatása nélkül)

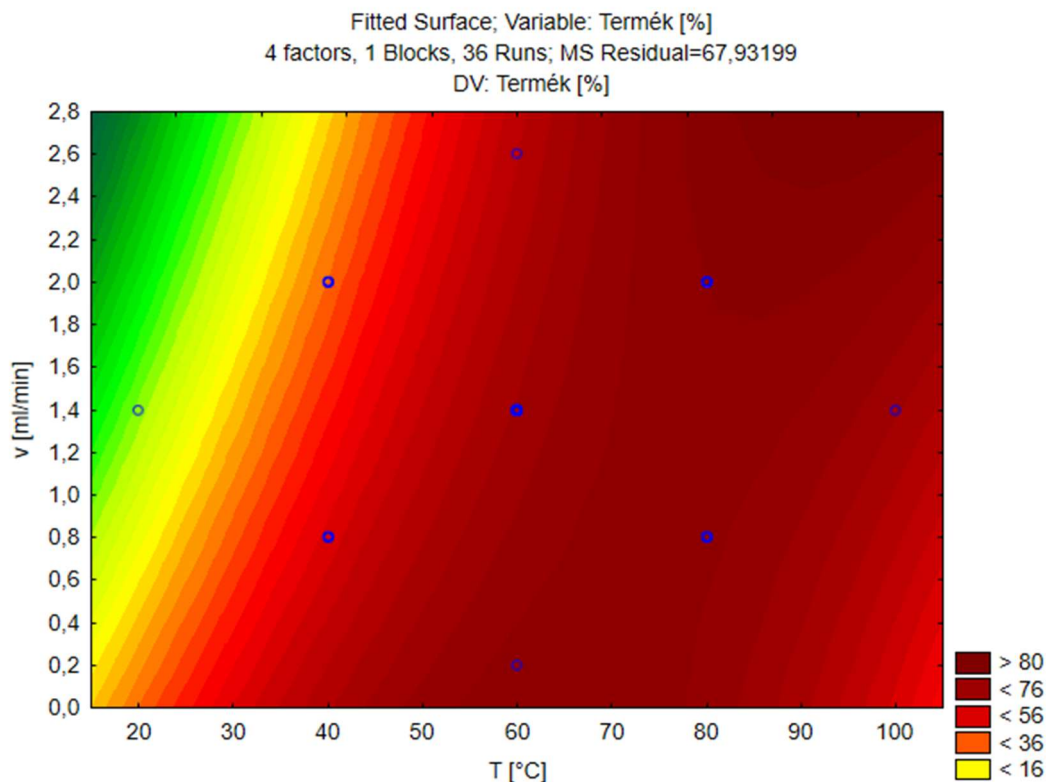


18. ábra: Redukált Pareto-ábra (a legtöbb kölcsönhatás és a nyomás hatása nélkül)

$$\hat{Y} = b_0 + b_1x_1 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_{14}x_1x_4 + b_{11}x_1^2 + b_{33}x_3^2$$

2. egyenlet: A redukált modell a transzformált változókkal felírva

A Statistica számára betáplált adatokból a program becslést, illetve előrejelzést is tud adni arról, hogy a faktortéren belül, vagy azon kívül, ha elvégzünk egy kísérletet, akkor várhatóan mekkora arányban kapjuk termékként a furfuril-amint. Ilyen szemléltető ábra például a szintvonalas ábra, ahol a két tengelynek a két leginkább jelentősnek mutató hatással rendelkező változót (a hőmérsékletet és az áramlási sebességet) választottuk, a másik két paramétert pedig rögzítettük (a legjobb kísérleti eredménynek megfelelően 10 barg nyomáson és 5 ekvivalens ammónia mennyiségen). A kétdimenziós síkban a program a várható termékarányt színekkel jelzi (19. ábra).



19. ábra: A termék százalékos mennyisége a hőmérséklet (T) és áramlási sebesség (v) függvényében -v szintvonalas ábrázolással 10 bar nyomáson, 5 ekvivalens ammóniafelesleg esetén

A jelenlegi kísérletterv eredményei alapján látható, hogy a vizsgált faktortérben a lokális optimum éppen a 80 °C, 10 barg, 5 ekvivalens ammónia, 2,0 ml/perc körülmények közvetlen környékére esik, ezért ebben a kutatómunkában ezeket a körülményeket választottuk optimális paramétereknek a heterociklusos karbaldoximok hidrogénezéséhez. A körülményekhez tartozó transzformált változóértékeket (6. táblázat) és hatás koefficienseket (17. ábra) behelyettesítve a redukált modell egyenletébe (2. egyenlet), megkaptuk, hogy a redukált modell által becsült termékarány 80,39% (3. egyenlet).

$$\hat{Y} = 72,59 + 19,80 * 1 + 0,63 * (-1) + (-4,46) * 1 + 6,06 * 1 * 1 + (-9,86) * 1^2 + (-3,11) * 1^2 = \mathbf{80,39}$$

3. egyenlet: A redukált modell által becsült termékarány 80 °C, 10 barg, 5 ekvivalens ammónia és 2 ml/perc beállítások mellett

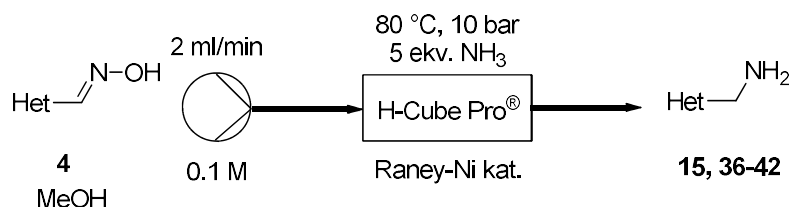
A redukált modellt 3 további hidrogénezési kísérlettel validáltuk az említett körülmények között. Az ebből kapott eredmények (rendre 82,7%, 82,3%, 83,5%, átlagban 82,8% $\approx$ 83%) azt mutatták, hogy a redukált modell jó becslést ad a talált lokális optimum környékén, így az

optimális körülmények között 83%-nak találtuk a furfural-amin termékarányát a reakcióelegyben.

A későbbi kutatómunka során a gradiens-módszer segítségével tervezünk kilépni a vizsgált faktortérből, hogy megtaláljuk a globális optimumot, és közel kvantitatív termeléssel kapjuk meg a kívánt metánaminokat.

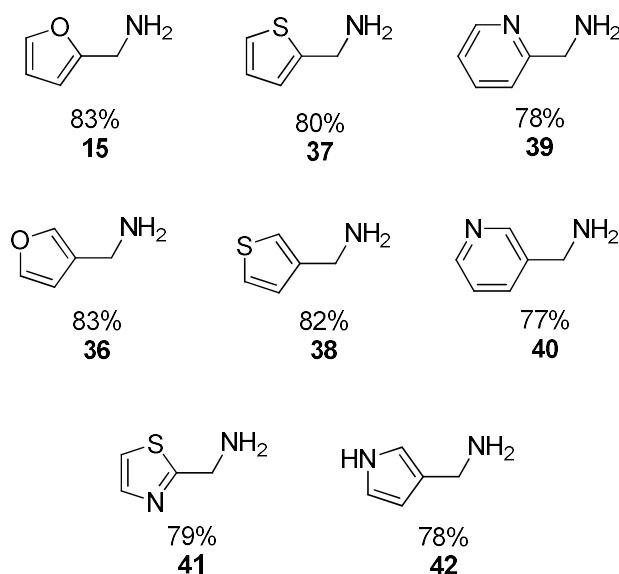
3.2.3. Áramlásos kémiai rendszerben előállított heterociklusos metánaminok

A kísérlettervezés eredményeképp kapott optimális reakciókörülményeket kiterjesztettem a többi, korábban már előállított heterociklusos karbaldoximra is (20. ábra), ezzel előállítva a megfelelő metánaminokat.



20. ábra: Heterociklusos metánaminok (**15, 36-42**) előállítása áramlásos kémiai rendszerben

A hidrogénezési reakció során az imidazol-4-karbaldoxim (**31**), valamint a pirrol-2-karbaldoxim (**30**) esetén nyomnyi mennyiségben képződött csak primer amin, így az azokból származtatható megfelelő metánaminok szintézisét nem tudtuk megvalósítani áramlásos kémiai rendszerben. LC-MS mérések eredményei alapján arra következtetünk, hogy az ebben a két vegyület heterociklusában található NH csoport és az oldallánc relatív (leginkább orto) helyzete további lehetséges utakat nyit meg mellékreakciók számára, melyek a primer amin képződéséhez képest kedvezményezettek. Az előállított vegyületek így a furán-2-, furán-3-, tiofén-2-, tiofén-3-, piridin-2-, piridin-3-, tiazol-2-, valamint pirrol-3-metánamin (**15, 36-42**) voltak. Az egyes vegyületek termelési értékei a heterociklus anyagi minőségétől függően eltérően alakultak (21. ábra).



21. ábra: Áramlásos kémiai rendszerben előállított heterociklusos metánaminok (**15**, **36-42**)

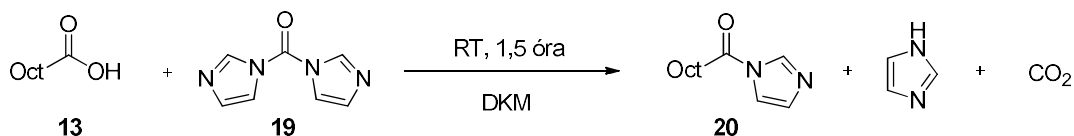
(A százalékos értékek GC illetve LC termelések)

3.3. Heterociklusos kapszaicinoidok előállítása

Kutatómunkám célmolekulái a kapszaicin heterociklusos analógjai voltak. Ennek a vegyületcsoportnak számos képviselőjét előállítottam folyamatos rendszerben, amelyek közül több új, az irodalomban még nem ismert vegyület. Az általam izolált kapszaicinoidokat a Debreceni Egyetem biológus kutatói tervezik vizsgálni *Fusarium graminearum* gombafajon, együttműködés keretében.

3.3.1. *N*-acilezés optimalizálása áramlásos kémiai körülmények között

A heterociklusos kapszaicinoidok áramlásos kémiai szintézisének következő lépése az *N*-acilezés. Ehhez a karbonsavat aktiválni kell, ellenkező esetben a sav a bázikus aminocsoporttal sőt fog képezni, és nem a kívánt folyamat játszódik le. Ahogy az irodalmi részben bemutattam, a nonánsav (**13**) aktiválása elvégezhető többek között tionil-klorid vagy oxalil-klorid segítségével, azonban ezek az anyagok erősen korrozívak, valamint az aktiválási reakció során a környezetre káros, mérgező gázok képződnek. Ennek elkerülése érdekében munkám során karbonildiimidazolt (CDI, **19**) alkalmaztam, mely egy környezetbarátabb biztonságosabb reagens (22. ábra). A CDI hátránya (mint más aktiválószernek), hogy könnyen reagál prótikus, nukleofil molekulákkal, mivel az imidazol ($pK_a=14,5$) jó távozócsoport. Emiatt nem lehet prótikus oldószert (pl. vizet, metanolt) használni az aktiválási lépésben, mivel az elreagálna a kiindulási CDI-vel, és csak alacsony termeléssel kapnánk a kívánt imidazol-amidot (**20**).



22. ábra: Nonánsav (**13**) aktiválása CDI (**19**) reagenssel

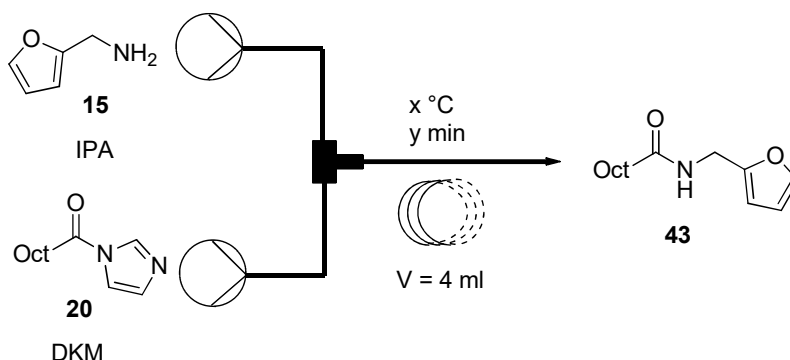
Mindezek miatt az aktiválási reakciót diklórmetán (DKM) oldószerben valósítottam meg. Minden *N*-acilezési reakció előtt frissen állítottam elő az aktivált nonánsavszármazékot (**20**) szakaszos körülmények között 1,5 óra reakcióidővel, teljes konverzióval.

Az *N*-acilezési reakció előtt a metánaminok metanolos oldatát feldolgoztam, mivel az aktiválás során keletkező imidazol-amid is képes elbomlani erősebb prótikus tulajdonsággal rendelkező oldószerek esetén (pl. víz, metanol). Ezen kívül a redukció után fennmaradó oldat tartalmazott az oximképzési reakció során képződött sókat, amelyek aprotikus oldószerben kicsapódtak volna az oldatból, ezzel dugulást okozva az áramlásos kémiai rendszerben. Ezért a reakcióelegyben maradó oldhatatlan szilárd anyagokat (pl. NaCl) leszűrtem, majd megfelelő töménységű IPA oldószeres aktivált nonánsav oldatot készítettem.

Az *N*-acilezési reakció optimalizálása során két faktort, a hőmérsékletet és a tartózkodási időt kívántam változtatni, és ezzel a termelés szempontjából a legjobb körülményt megtalálni. Modellreakcióként a furfuril-amin (**15**) *N*-acilezése szolgált, a kísérleteket 4 ml-es, fűthető Asia[®] csőreaktorban végeztem.

Céлом először az optimális hőmérséklet megtalálása volt, ehhez szobahőmérséklet és 120 °C között változtattam a reaktor hőmérsékletét 10 perc tartózkodási idő mellett. Azt találtuk, hogy 60 °C felett nem nőtt tovább a konverzió, így a furfuril-amin (**15**) *N*-acilezésekor ezt a hőmérsékletet tekintettem optimálisnak (8. táblázat).

8. táblázat: A hőmérséklet hatása a konverzióra a furfuril-amin *N*-acilezési reakciójában



Kísérlet	Hőmérséklet [$^{\circ}\text{C}$]	Tartózkodási idő [perc]	Konverzió [%] ^a
1	25	10	0
2	40	10	69
3	60	10	90
4	80	10	72
5	100	10	84
6	120	10	84

^aLC-MS alapján (222 nm).

Következő lépésben a megfelelő tartózkodási időt kívántam megtalálni, amihez 60 $^{\circ}\text{C}$ -on 1,6 és 30 perc között végeztem kísérleteket. Az eredmények azt mutatták, hogy 10 perces tartózkodási idő mellett alakult át a furfuril-amin (**15**) a legnagyobb mértékben (90%) a kívánt nonánsavamiddá, így ennek a metánaminnak a nonánsavas *N*-acilezésénél ezt a tartózkodási időt, valamint a 60 $^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékletet találtam optimálisnak.

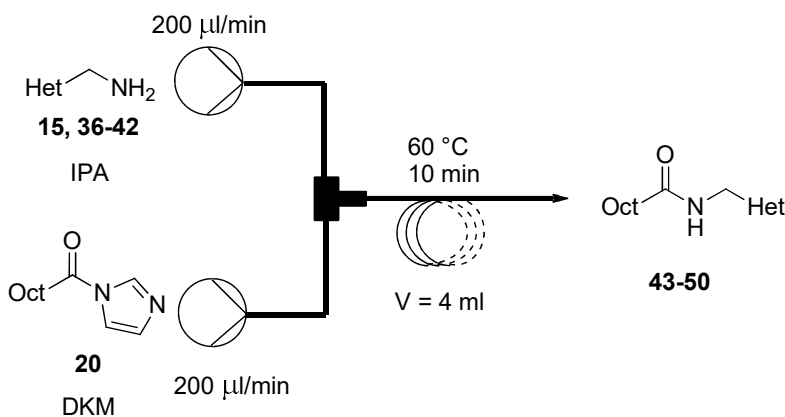
9. táblázat: A tartózkodási idő hatása a konverzióra a furfuril-amin *N*-acilezési reakciójában

Kísérlet	Hőmérséklet [$^{\circ}\text{C}$]	Áramlási sebesség [$\mu\text{l/perc}$]	Tartózkodási idő [perc]	Konverzió [%] ^a
7	60	1250	1,6	16
8	60	667	3	74
9	60	400	5	84
3	60	200	10	90
10	60	133	15	83
11	60	66,7	30	80

^aLC-MS alapján (222 nm).

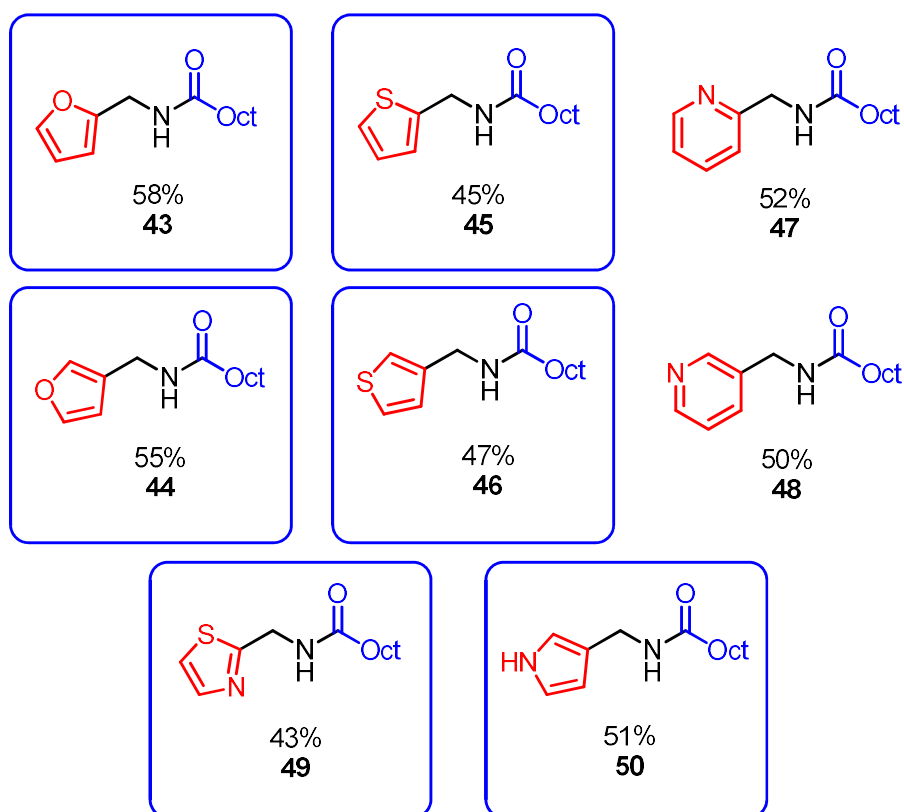
3.3.2. Áramlásos kémiai rendszerben előállított kapszaicinoidok

Az *N*-acilezési lépés optimalizálását követően további heteroaromás metánaminokra (**36-42**) is kiterjesztettem a reakciót. Ezzel egy heterociklusos nonánsavamidokból (**43-50**) álló, nyolctagú molekulakönyvtárat hoztam létre (23. ábra).



23. ábra: Heterociklusos kapszaicinszármazékok (**43-50**) előállítása áramlásos kémiai rendszerben

A szintézisek során a korábban előállított metánaminok és CDI-vel aktivált nonánsav reakcióját végeztem el. A termelés a heterociklus anyagi minőségétől függően eltérő volt. Nagyobb termeléssel kaptam meg a furánszármazékokat (**43, 44**), míg kisebb kihozattal a tiofén-származékokat (**45, 46**), valamint a tiazolszármazékot (**49**). Az így előállított 8 heterociklusos nonánsavamid közül 6 az irodalomban még nem ismert, új vegyület (24. ábra).



24. ábra: Áramlásos kémiai rendszerben előállított heterociklusos kapszaicinoidok (43-50) (kék keretben az új, irodalomban még nem ismert vegyületek; a százalékos értékek izolált termelések)

4. Kísérletek részletes leírása

4.1. Készülékek leírása

4.1.1. Asia[®] rendszerek leírása

A heterociklusos karbaldoximokból kiinduló szintézis oximképzési, valamint *N*-acilezési lépését a Syrris által gyártott Asia[®] rendszerben végeztem, az oldatokat Asia[®] fecskendőpumpákkal juttattam a reaktorba.



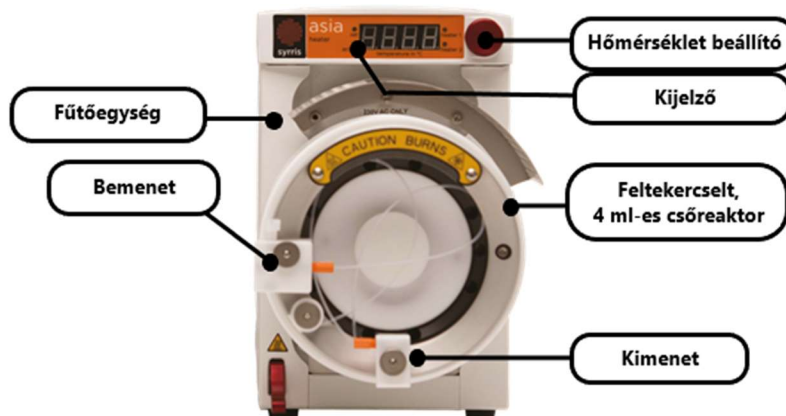
25. ábra: Asia[®] fecskendőpumpa

Ebben a rendszerben két fecskendőpumpa segítségével az áramlási sebességek széles tartományban szabályozhatók (1 µl/perc - 10 ml/perc) a megfelelő pumpatípus kiválasztásával, és a reaktortérbe két különböző oldat is bevezethető. A rendszer akár 20 bar (300 psi) nyomáson is megbízhatóan üzemel, és rendkívül ellenálló vegyszerekkel szemben. Ezen kívül a fecskendőpumpák további komponensekkel bővíthetők, így számítógép-vezérlésű működés is megvalósítható, és a rendszerről online adatok is gyűjthetők. A manuális kezelés is egyszerű: a felhasználói felület jobb oldalán található tekerővel könnyedén beállíthatók az áramlási sebességek a kívánt értékre. A kijelzőn figyelemmel kísérhetjük a jelenlegi áramlási sebességeket, valamint a rendszerben uralkodó nyomást a pumpák kivezetésénél található nyomásérzékelők segítségével.

A kutatómunkám során olyan fecskendőpumpákat alkalmaztam, amelyek 10–1250 µl/perc áramlási sebességet képesek biztosítani. A csövek csatlakoztatását a fecskendőpumpákhoz és a reaktorhoz az Asia[®] saját gyártmányú fittingjeivel oldottam meg.

Az *N*-acilezéshez fűtésre is szükség volt, amit az Asia[®] fűthető áramlásos reaktorában végeztem, amely egy 4 ml térfogatú csőreaktor. A fűthető rendszer két modulból áll; a fűtőegységből és az arra feltekercselt csőreaktorból. A fűtőmodul kb. 8 °C/perc fűtési

sebességgel állítja be a kívánt hőmérsékletet, és a reakció után a csőreaktor mögötti ventilátor segítségével hűl le.

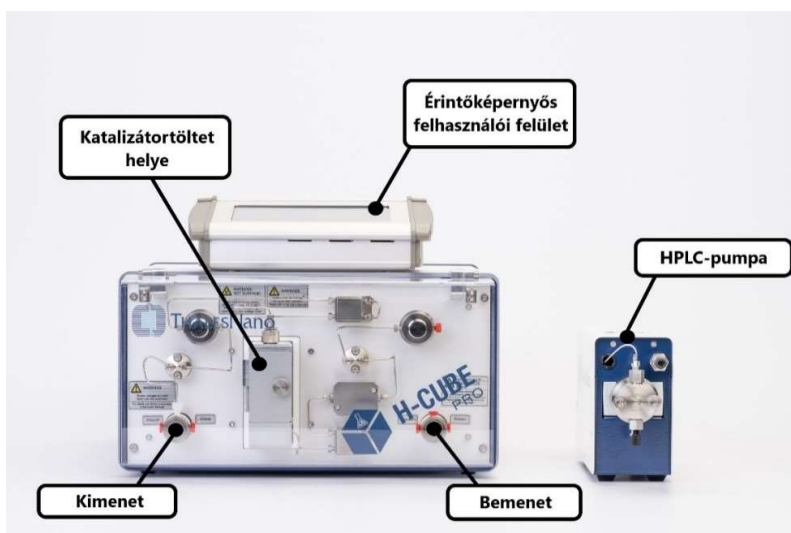


26. ábra: Fűthető Asia[®] csőreaktor

A hőmérséklet egyszerűen szabályozható a felhasználói felület jobb oldalán található tekerő segítségével, a fűtést pedig a tekerő lenyomásával lehet elindítani. A kijelzőn megtekinthető az aktuális és beállított hőmérséklet is. Az Asia[®] csőreaktor saját, három bemenetű mixerrel rendelkezik, így a reakciók során nem volt szükség T-mixerre.

4.1.2. H-Cube Pro[®] rendszer leírása

A heterociklusos metánaminok áramlásos kémiai előállításához a Thales Nano által gyártott H-Cube Pro[®] berendezést alkalmaztam. Az H-Cube Pro[®] egy folyamatos hidrogénező reaktor, amelyet széles hőmérséklet- (10-150 °C) és nyomástartományon (0-100 barg) lehet üzemeltetni. Hidrogén-gázpalackra nincs szükség, mivel az eszközben található egy elektrolizáló cella, amely ionmentes vízből állít elő hidrogént a redukcióhoz, akár 60 ml/perc sebességgel. Az eszköz alapvető részét képezik a rozsdamentes acél katalizátorbetétek (CatCart[®]), amelyek előre feltöltve kaphatóak, és könnyen cserélhetők. A metánaminok előállításához egy 70 mm hosszúságú Raney Ni CatCart[®]-ot használtam. Az áramlási sebességet a Knauer Azura P 2.1S pumpa segítségével szabályoztam, amivel az áramlási sebesség széles tartományban változtatható (0,001–10 ml/perc). A reakció paramétereit egy érintőképernyőn állíthatjuk be, és időzítővel meghatározhatjuk a kívánt reakcióidőt. A reakciók közben is módosíthatunk a körülményeken, ami a hidrogénezések gyors optimalizálását teszi lehetővé. A rendszer belső térfogata kb. 3,5-4 ml, míg a 70 mm-es katalizátortöltet belső térfogata kb. 690 µl.



27. ábra: Az H-Cube Pro[®] készülék és a hozzá tartozó HPLC-pumpa

4.1.3. Analitikai berendezések, mérési paraméterek leírása

A gázkromatográfiás méréseket Agilent[®] 6890, FID detektorral rendelkező készülék segítségével végeztük el. A gázkromatográf egy 15 m × 0,18 mm-es Restek[®], Rtx-5 típusú 0,20 µm filmvastagságú kolonnát tartalmaz. A kolonna hőmérséklete 1 percig 60 °C, majd percenként 25 °C-ot emelkedik a hőmérsékletprogram, míg el nem éri a 300 °C-ot, amit 5 percen keresztül tart. Az injektor hőmérséklete 290 °C, a FID detektoré pedig 300 °C. A vivőgáz N₂.

A GC-MS felvételeket Agilent 6890 N-GC-5973 N-MSD típusú készülékkel vettük fel. A készülék egy 30 m × 0.25 mm Restek, Rtx-5SILMS típusú kolonnát tartalmaz, melyen 0,25 µm vastagságú filmréteg van. A kolonna hőmérséklete 1 percig 45 °C, majd a hőmérséklet program percenként 10 °C-ot emelkedik, míg el nem éri a 310 °C-ot és 17 percen keresztül tartja ezt a hőmérsékletet. Az injektor hőmérséklete 250 °C. A vivőgáz He.

Az LC-MS vizsgálatokat egy Agilent 1200 folyadékkromatográfiás készüléken végeztük, melyhez egy 6130 kvadrupól tömegspektrométert csatoltak ESI ionforrással. A vizsgálatokat 40 °C-on végeztük Gemini C18 típusú oszlopon (150 mm x 4,6 mm, 3 µm; Phenomenex), ahol a mozgófázis áramlási sebessége 0,50 ml/min volt. A használt eluenskeverék két összetevője: A: 0,1% ammónium-formiát tartalmú víz, B: 0,1% ammónium-formiát és 8% víz tartalmú acetonitril. A mérések a következő program szerint történtek: 0-3 perc 5% B, 3-13 perc gradiens elúció, 13-20 perc 100% B. Az injektált térfogat 2 µl. A kromatográfiás profil 222, illetve 254 nm-en lett rögzítve. A MSD működési paraméterei a következők: pozitív ionizációs mód,

szkenelési spektrum $m/z = 120$ - 1200 -ig, szárítógáz hőmérséklete $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, nitrogénáramlási sebesség 10 l/min , porlasztónyomás 60 psi , kapilláris feszültség 2500 V .

Az előállított vegyületek szerkezetét ^{13}C és ^1H NMR spektroszkópiával igazoltuk. A ^{13}C és ^1H NMR spektrumok Bruker® AV-300 vagy DRX-500 típusú spektrométerrel $75,5$ és 300 , vagy $125,7$, illetve 500 MHz -en készültek, referenciaanyagként TMS szolgált. Oldószerként deuterált kloroformot (CDCl_3) használtunk a mérésekhez.

A nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) mérések TripleTOF® 5600+ típusú készülékekkel készültek, ESI pozitív ionizációs módban.

4.2. Általános előirat heterociklusos karbaldoximok (22-31) áramlásos kémiai előállításához

Feloldottam $1,00\text{ mmol}$ karbaldehidet ($0,10\text{ g}$ furán-2-karbaldehid, $0,10\text{ g}$ furán-3-karbaldehid, $0,11\text{ g}$ tiofén-2-karbaldehid, $0,11\text{ g}$ tiofén-3-karbaldehid, $0,11\text{ g}$ piridin-2-karbaldehid, $0,11\text{ g}$ piridin-3-karbaldehid, $0,11\text{ g}$ tiazol-2-karbaldehid, $0,10\text{ g}$ imidazol-4-karbaldehid, $0,10\text{ g}$ pirrol-2-karbaldehid, $0,10\text{ g}$ pirrol-3-karbaldehid) és $1,20\text{ mmol}$ ($0,10\text{ g}$) nátrium-acetátot (I. oldat) és $1,20\text{ mmol}$ ($0,08\text{ g}$) hidroxilamin-hidrokloridot (II. oldat) $5\text{-}5\text{ ml}$ metanolban. Az Asia® fecskendőpumpa-rendszert és a 4 ml térfogatú fűthető csőreaktort a reakció kezdete előtt 5 percen keresztül $1\text{-}1\text{ ml/perc}$ áramlási sebességgel átmostam metanollal. A mosást követően az I-es és II-es oldatokat $667\text{ }\mu\text{l/perc}$ bemeneti áramlási sebességgel bevezettem a rendszerbe 15 percen keresztül, az első 4 percben a rendszerből távozó folyadékot regdő edénybe gyűjtöttem, a további időben pedig a termékgyűjtőbe. Ezután 4 percen keresztül tiszta metanolt vezettem be a rendszerbe mindkét fecskendőpumpán keresztül $667\text{ }\mu\text{l/perc}$ bemeneti áramlási sebességgel, a távozó folyadékot a termékgyűjtőbe szedtem. Ezt követően 1 ml/perc áramlási sebességgel 5 percen keresztül metanollal átmostam a rendszert. A reakcióelegy összetételét gázkromatográfiás méréssel határoztam meg. A terméket tartalmazó oldatot feldolgozás nélkül használtam fel a következő reakcióban. A termékek szerkezetét GC-MS vagy LC-MS méréssel igazoltam.

Furán-2-karbaldoxim (22)

Elérhető termelékenység: $0,88\text{ g/h}$, termelés: 99% ($0,11\text{ g}$), GC-MS (m/z): 111 .

Furán-3-karbaldoxim (23)

Elérhető termelékenység: $0,88\text{ g/h}$, termelés: 99% ($0,11\text{ g}$), GC-MS (m/z): 111 .

Tiofén-2-karbaldoxim (24)

Elérhető termelékenység: 1,01 g/h, termelés: 100% (0,13 g), GC-MS (m/z): 127.

Tiofén-3-karbaldoxim (25)

Elérhető termelékenység: 0,99 g/h, termelés: 98% (0,12 g), GC-MS (m/z): 127.

Piridin-2-karbaldoxim (26)

Elérhető termelékenység: 0,97 g/h, termelés: 100% (0,12 g), GC-MS (m/z): 122.

Piridin-3-karbaldoxim (27)

Elérhető termelékenység: 0,95 g/h, termelés: 98% (0,12 g), GC-MS (m/z): 122.

Tiazol-2-karbaldoxim (28)

Elérhető termelékenység: 1,01 g/h, termelés: 98% (0,13 g), LC-MS (m/z): 129.

Pirrol-3-karbaldoxim (29)

Elérhető termelékenység: 0,88 g/h, termelés: 100% (0,11 g), LC-MS (m/z): 110.

Pirrol-2-karbaldoxim (30)

Elérhető termelékenység: 0,88 g/h, termelés: 100% (0,11 g), LC-MS (m/z): 110.

Imidazol-4-karbaldoxim (31)

Elérhető termelékenység: 0,89 g/h, termelés: 100% (0,11 g), LC-MS (m/z): 111.

4.3. Általános előírat heterociklusos metánaminok (15, 36-42) áramlásos kémiai előállításához

A reakció megkezdése előtt a folyamatos hidrogénező reaktorba (H-Cube Pro[®]) 70 mm hosszúságú Raney-Nikkel katalizátortöltetet helyeztem, majd 6 percen keresztül tiszta metanollal átmostam 1 ml/perc áramlási sebességgel. A reaktoron 80 °C hőmérsékletet és 10 bar hidrogénnyomást állítottam be. A felfűtést követően 1,00 mmol karbaldoxim (0,11 g furán-2-karbaldoxim, 0,11 g furán-3-karbaldoxim, 0,13 g tiofén-2-karbaldoxim, 0,13 g tiofén-3-karbaldoxim, 0,12 g piridin-2-karbaldoxim, 0,12 g piridin-3-karbaldoxim, 0,13 g tiazol-2-karbaldoxim, 0,11 g pirrol-3-karbaldoxim) 10 ml-es ammóniás metanolos oldatát 2 ml/perc áramlási sebességgel bevezettem a rendszerbe 5 percen keresztül, az első 2 percben a távozó folyadékot regdóba, a további fennmaradó időben termékgyűjtőbe szedtem. Ezután 2 percen át 1 ml/perc áramlási sebességgel tiszta metanolt vezettem be, a távozó folyadékot még a

termékgyűjtőbe szedtem. A rendszert 6 percen keresztül 1 ml/perc áramlási sebesség mellett átmostam tiszta metanollal. A reakcióelegy összetételét gázkromatográfiás vagy folyadékkromatográfiás méréssel határoztam meg. A terméket tartalmazó oldatot bepároltam, izopropil-alkohollal mostam, szűrtem. A terméket a szűrlet tartalmazta, amelyet ezután bepároltam. A termék szerkezetét GC-MS vagy LC-MS méréssel igazoltam.

Furán-2-metánamin (15)

Elérhető termelékenység: 0,97 g/h, termelés: 83% (0,081 g), GC-MS (m/z): 97.

Furán-3-metánamin (36)

Elérhető termelékenység: 0,97 g/h, termelés: 83% (0,081 g), GC-MS (m/z): 97.

Tiofén-2-metánamin (37)

Elérhető termelékenység: 1,08 g/h, termelés: 80% (0,090 g), GC-MS (m/z): 113.

Tiofén-3-metánamin (38)

Elérhető termelékenység: 1,11 g/h, termelés: 82% (0,093 g), GC-MS (m/z): 113.

Piridin-2-metánamin (39)

Elérhető termelékenység: 1,01 g/h, termelés: 78% (0,084 g), GC-MS (m/z): 108.

Piridin-3-metánamin (40)

Elérhető termelékenység: 1,00 g/h, termelés: 77% (0,083 g), GC-MS (m/z): 108.

Tiazol-2-metánamin (41)

Elérhető termelékenység: 1,08 g/h, termelés: 79% (0,090 g), LC-MS (m/z): 114.

Pirrol-3-metánamin (42)

Elérhető termelékenység: 0,90 g/h, termelés: 78% (0,076 g), LC-MS (m/z) (CH₃CN addukt): 137.

4.4. Általános előírat heterociklusos kapszaicinoidok (43-50) áramlásos kémiai előállításához

A reakció megkezdése előtt az Asia® rendszert 5 percen keresztül mostam izopropil-alkohollal (IPA) 1-1 ml/perc áramlási sebességek mellett, közben a fűtőegységet 60 °C-ra állítottam be, majd hagytam felmelegedni. A felfűtést és az átmosást követően a rendszerbe 1,00 mmol heterociklusos metánamin (0,10 g furán-2-metánamin, 0,10 g furán-3-metánamin,

0,11 g tiofén-2-metánamin, 0,11 g tiofén-3-metánamin, 0,11 g piridin-2-metánamin, 0,11 g piridin-3-metánamin, 0,11 g tiazol-2-metánamin, 0,10 g pirrol-3-metánamin) 10 ml-es IPA-s oldatát, valamint 1,00 mmol (0,21 g) 1-(1*H*-imidazol-1-il)nonán-1-on 10 ml-es DKM-os oldatát vezettem be egyenként 200 µl/perc betáplálási áramlási sebességgel. A bevezetés első 13,5 percében a távozó folyadékot regdőba, majd 36,5 percig termékgyűjtőbe szedtem. Ezt követően 13,5 percig 200-200 µl/perc áramlási sebességek mellett tiszta IPA-t vezettem a rendszerbe, és a távozó reakcióelegyet a termékgyűjtőbe szedtem. A rendszert a reakció után 5 percen át 1-1 ml/perc áramlási sebességek mellett IPA-val mostam át. A reakcióelegy összetételét LC-MS méréssel határoztam meg.

A terméket tartalmazó oldatot bepároltam, feloldottam 10 ml etil-acetátban, majd 1x5 ml sósavval, 2x5 ml desztillált vízzel, 1x5 ml 2,5%-os nátrium-hidroxiddal, végül ismét 2x5 ml desztillált vízzel extraháltam. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítottam, szűrtem, majd bepároltam. A fennmaradó nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, 6,0 g szilikagélt tartalmazó oszloppal, hexán:etil-acetát=1:1 eluenssel. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítettem, majd bepároltam. A termékek szerkezetét ¹H NMR mérésekkel (CDCl₃ oldószerben) igazoltuk, az irodalomban eddig nem tárgyalt, új vegyületekről ¹³C NMR felvételeket is készítettünk (CDCl₃ oldószerben).

***N*-(furán-2-ilmetil)-nonánamid (43)**

Elérhető termelékenység: 0,16 g/h, termelés: 58% (0,14 g), fehér, szilárd anyag. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,89 (t, *J*_{HH} = 7,2, 3H, CH₃CH₂), 1,28 (m, 10H, CH₃(CH₂)₅CH₂), 1,65 (p, *J*_{HH} = 7,3, 2H, (CH₂)₅CH₂CH₂CO), 2,21 (t, *J*_{HH} = 7,3, 2H, CH₂CH₂CO), 4,45 (d, *J*_{HH} = 5,5, 2H, HetArCH₂NH), 5,87 (s, 1H, NH), 6,23 (d, *J*_{HH} = 3,0, 1H, C₂H), 6,33 (dt, *J*_{HH} = 3,0, *J*_{HH} = 1,2, 1H, C₃H), 7,36 (d, *J*_{HH} = 1,6, 1H, C₄H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,1 (1C, CH₃CH₂), 25,7 (1C, CH₃CH₂), 29,1–29,3 (4C, CH₃CH₂(CH₂)₄), 31,8 (1C, CH₂CH₂CO), 36,5* (1C, CH₂CO), 36,7* (1C, HetArCH₂NH), 107,4* (1C, C₂H), 110,5 (1C, C₃H), 142,1 (1C, C₄H), 151,4 (1C, C₁), 173,0 (1C, CO) *felcserélhetők; [M+H]⁺_{mért} = 237,1727, C₁₄H₂₃NO₂-re számított: 237.1729.

***N*-(furán-3-ilmetil)-nonánamid (44)**

Elérhető termelékenység: 0,16 g/h, termelés: 55% (0,13 g), fehér, szilárd anyag. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,89 (t, *J*_{HH} = 7,0, 3H, CH₃CH₂), 1,30 (m, 10H, CH₃(CH₂)₅CH₂), 1,65 (p, *J*_{HH} = 7,3, 2H, (CH₂)₅CH₂CH₂CO), 2,19 (t, *J*_{HH} = 7,7, 2H, CH₂CH₂CO), 4,29 (d, *J*_{HH} = 5,5, 2H, HetArCH₂NH), 5,80 (s, 1H, NH), 6,37 (s, 1H, C₃H), 7,37-7,38 (m, 2H, C₁H és C₄H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,1 (1C, CH₃CH₂), 22,6 (1C, CH₃CH₂), 25,8 (1C, CH₃CH₂CH₂), 29,1–29,3 (3C,

CH₃CH₂CH₂(CH₂)₃), 31,8 (1C, CH₂CH₂CO), 34,4 (1C, CH₂CO), 36,7 (1C, HetArCH₂NH), 110,3 (1C, C₃H), 122,4 (1C, C₂), 140,1* (1C, C₁H), 143,5* (1C, C₄H), 173,2 (1C, CO) *felcserélhetők; [M+H]⁺_{mért} = 237,1741, C₁₄H₂₃NO₂-re számított: 237.1729.

N-(tiofén-2-ilmetil)-nonánamid (45)

Elérhető termelékenység: 0,14 g/h, termelés: 45% (0,11 g), piszkosfehér, szilárd anyag. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (t, *J*_{HH} = 7,4, 3H, CH₃CH₂), 1,30 (m, 10H, CH₃(CH₂)₅CH₂), 1,66 (p, *J*_{HH} = 7,6, 2H, (CH₂)₅CH₂CH₂CO), 2,20 (t, *J*_{HH} = 7,6, 2H, CH₂CH₂CO), 4,48 (d, *J*_{HH} = 5,5, 2H, HetArCH₂NH), 5,85 (s, 1H, NH), 7,00 (d, *J*_{HH} = 4,9, 1H, C₃H), 7,13 (m, 1H, C₁H), 7,30 (d, *J*_{HH} = 4,8, 1H, C₄H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,1 (1C, CH₃CH₂), 22,6 (1C, CH₃CH₂), 25,8 (1C, CH₃CH₂CH₂), 29,1–29,3 (3C, CH₃CH₂CH₂(CH₂)₃), 31,9 (1C, CH₂CH₂CO), 36,9 (1C, CH₂CO), 39,0 (1C, HetArCH₂NH), 122,3* (1C, C₃H), 123,0* (1C, C₂H), 127,3 (1C, C₄H), 142,5 (1C, C₁), 173,2 (1C, CO) *felcserélhetők; [M+H]⁺_{mért} = 253,1505, C₁₄H₂₃NOS-re számított: 253,1500.

N-(tiofén-3-ilmetil)-nonánamid (46)

Elérhető termelékenység: 0,14 g/h, termelés: 47% (0,12 g), piszkosfehér, szilárd anyag. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,90 (t, *J*_{HH} = 7,2, 3H, CH₃CH₂), 1,29 (m, 10H, CH₃(CH₂)₅CH₂), 1,67 (p, *J*_{HH} = 7,5, 2H, (CH₂)₅CH₂CH₂CO), 2,21 (t, *J*_{HH} = 7,7, 2H, CH₂CH₂CO), 4,46 (d, *J*_{HH} = 5,6, 2H, HetArCH₂NH), 5,81 (s, 1H, NH), 7,04 (dd, *J*_{HH} = 5,0, *J*_{HH} = 1,2, 1H, C₃H), 7,15 (d, *J*_{HH} = 1,4, 1H, C₁H), 7,31 (m, 1H, C₄H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,1 (1C, CH₃CH₂), 22,7 (1C, CH₃CH₂), 25,8 (1C, CH₃CH₂CH₂), 29,1–29,3 (3C, CH₃CH₂CH₂(CH₂)₃), 31,8 (1C, CH₂CH₂CO), 36,8 (1C, CH₂CO), 38,7 (1C, HetArCH₂NH), 122,3 (1C, C₃H), 126,4* (1C, C₁H), 127,4* (1C, C₄H), 139,2 (1C, C₂), 173,0 (1C, CO) *felcserélhetők; [M+H]⁺_{mért} = 253,1490, C₁₄H₂₃NOS-re számított: 253,1500.

N-(piridin-2-ilmetil)-nonánamid (47)

Elérhető termelékenység: 0,15 g/h, termelés: 52% (0,13 g), színtelen olaj. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,87 (t, *J*_{HH} = 7,2, 3H, CH₃CH₂), 1,28 (m, 10H, CH₃(CH₂)₅CH₂), 1,66 (p, *J*_{HH} = 7,5, 2H, (CH₂)₅CH₂CH₂CO), 2,27 (t, *J*_{HH} = 7,5, 2H, CH₂CH₂CO), 4,55 (d, *J*_{HH} = 5,1, 2H, HetArCH₂NH), 6,92 (s, 1H, NH), 7,20 (dt, *J*_{HH} = 5,0, *J*_{HH} = 2,5, 1H, C₄H), 7,28 (d, *J*_{HH} = 7,2, 1H, C₂H), 7,67 (dt, *J*_{HH} = 7,6, *J*_{HH} = 1,7, 1H, C₃H), 8,52 (d, *J*_{HH} = 4,6, 1H, C₅H); [M+H]⁺_{mért} = 248,1897, C₁₅H₂₄N₂O-ra számított: 248.1889.

***N*-(piridin-3-ilmetil)-nonánamid (48)**

Elérhető termelékenység: 0,15 g/h, termelés: 50% (0,12 g), színtelen olaj. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, $J_{\text{HH}} = 7,0$, 3H, CH_3CH_2), 1,27 (m, 10H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2$), 1,65 (p, $J_{\text{HH}} = 7,5$, 2H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,22 (t, $J_{\text{HH}} = 7,5$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4,45 (d, $J_{\text{HH}} = 6,0$, 2H, HetAr CH_2NH), 6,18 (s, 1H, NH), 7,26 (m, 1H, C_3H), 7,64 (m, 1H, C_4H), 8,51 (m, 2H, C_1H és C_5H jelei átfednek); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 248,1895$, $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ -ra számított: 248.1889.

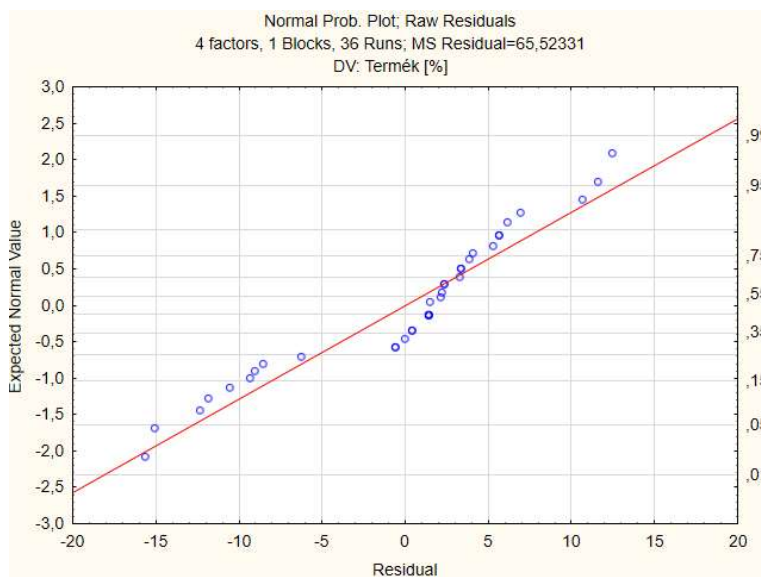
***N*-(tiazol-2-ilmetil)-nonánamid (49)**

Elérhető termelékenység: 0,13 g/h, termelés: 43% (0,11 g), fehér, szilárd anyag. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, $J_{\text{HH}} = 7,1$, 3H, CH_3CH_2), 1,28 (m, 10H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2$), 1,66 (p, $J_{\text{HH}} = 7,5$, 2H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,25 (t, $J_{\text{HH}} = 7,6$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4,76 (d, $J_{\text{HH}} = 5,7$, 2H, HetAr CH_2NH), 6,57 (s, 1H, CH_2NH), 7,30 (d, $J_{\text{HH}} = 3,2$, 1H, C_2H), 7,70 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 3,2$, C_3H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14,1 (1C, CH_3CH_2), 22,6 (1C, CH_3CH_2), 25,6 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29,1–29,3 (3C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3$), 31,8 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 36,5 (1C, CH_2CO), 40,8 (1C, HetAr CH_2NH), 119,6 (1C, C_2H), 142,2 (1C, C_3H), 167,5 (1C, C_1), 173,3 (1C, CO); $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 254,1464$, $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ -ra számított: 254,1453.

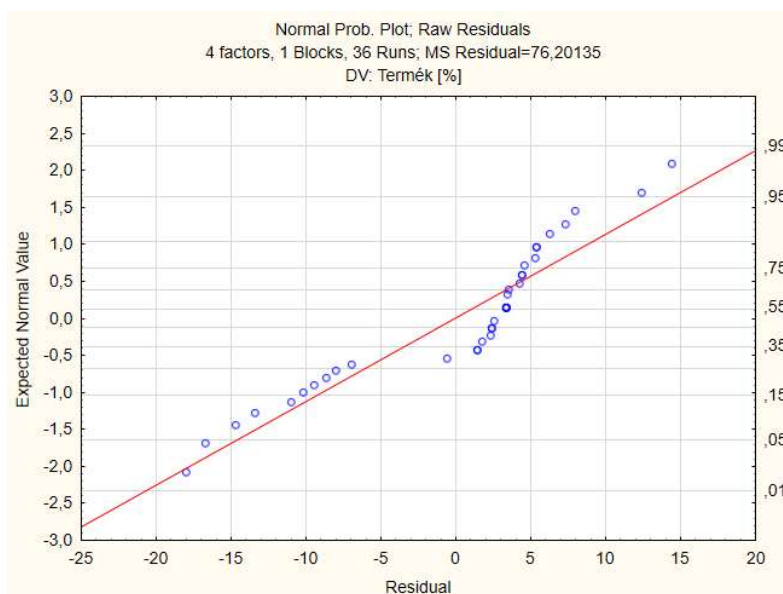
***N*-(1H-pirrol-3-ilmetil)-nonánamid (50)**

Elérhető termelékenység: 0,14 g/h, termelés: 51% (0,12 g). halványsárga, szilárd anyag. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,89 (t, $J_{\text{HH}} = 7,2$, 3H, CH_3CH_2), 1,29 (m, 10H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2$), 1,65 (p, $J_{\text{HH}} = 7,6$, 2H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,18 (t, $J_{\text{HH}} = 7,7$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4,34 (d, $J_{\text{HH}} = 5,2$, 2H, HetAr CH_2NH), 5,62 (s, 1H, CH_2NH), 6,19 (m, 1H, C_3H), 6,77 (m, 2H, C_1H és C_4H), 8,43 (s, 1H, NH), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14,1 (1C, CH_3CH_2), 22,7 (1C, CH_3CH_2), 25,8 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29,1–29,3 (3C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3$), 31,8 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 36,7* (1C, CH_2CO), 36,9* (1C, HetAr CH_2NH), 108,2 (1C, C_3H), 116,5* (1C, C_1), 118,5* (1C, C_4H), 120,4 (1C, C_2H), 172,9 (1C, CO) *felcserélhetők; $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{mért}} = 236,1882$, $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ -ra számított: 236.1889.

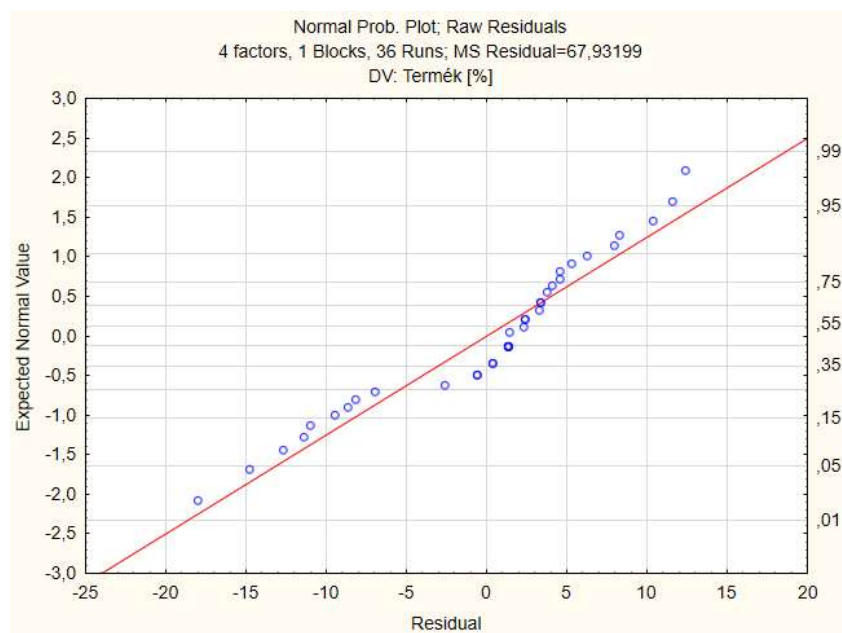
4.5. Ábrafüggelék a furfural-oxim hidrogénezésének kísérlettervezéséhez



28. ábra: Reziduum ábra minden hatás és kölcsönhatás figyelembevételénél



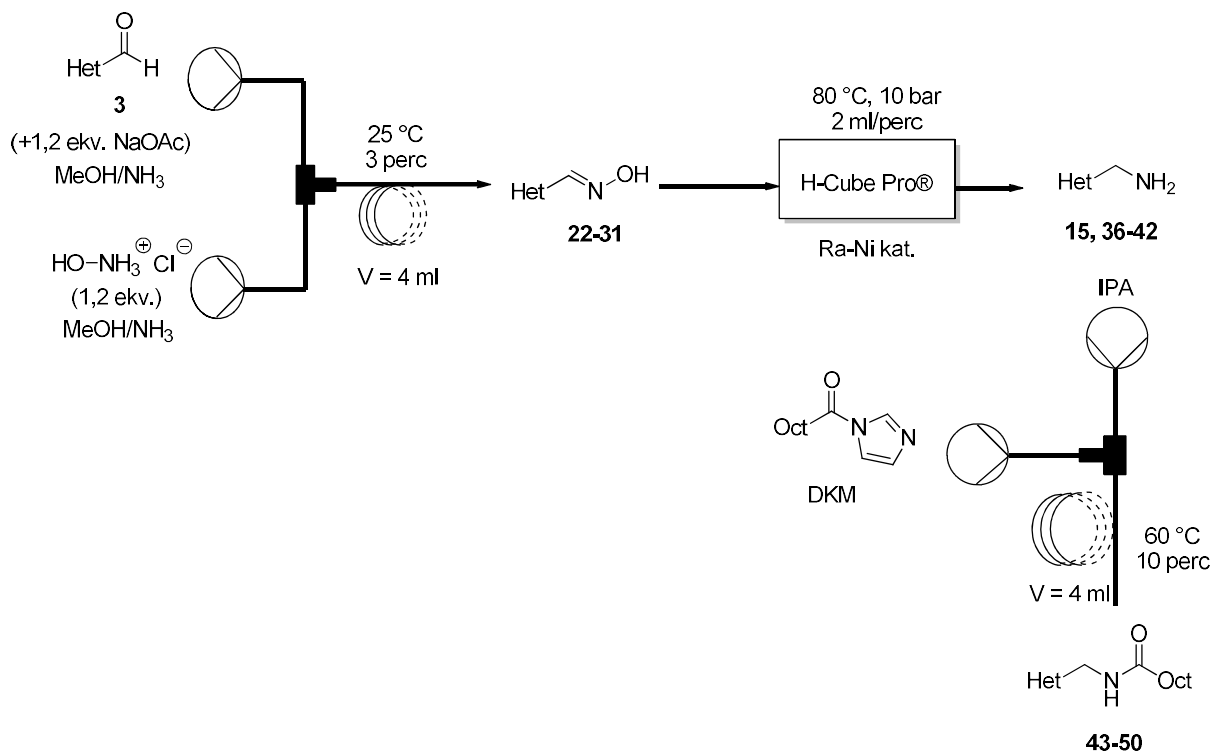
29. ábra: Reziduum ábra minden nem szignifikáns hatás figyelmen kívül hagyásával



30. ábra: Reziduum ábra a nem szignifikáns hatások figyelmen kívül hagyásával, az ammónia mennyisége elsőrendű tagjának figyelembevételével

5. Összefoglalás

Kutatómunkám során célul tűztük ki heterociklusos kapszaicinoidok áramlásos kémiai szintézisét. Az előállítást három lépésben valósítottam meg, melyek közül az aminképzési, illetve az *N*-acilezési reakciót optimalizáltam egy-egy modellreakción keresztül. Az optimális reakciókörülményeket kiterjesztettem további heterociklusos származékokra is (31. ábra).



31. ábra: Heterociklusos kapszaicinoidok (**43-50**) szintézise oximképzésen, hidrogénezésen és *N*-acilezésen keresztül áramlásos kémiai rendszerekben

Az első lépésben oximképzést valósítottam meg, mely során heterociklusos karbaldehidekből (**3**) állítottam elő a megfelelő karbaldoximokat (**22-31**). Az optimalizáláshoz felhasználtam konzulensem, Orosz János Máté korábbi eredményeit, aki 1,2 ekvivalens hidroxilamin-hidroklorid reagenst és 1,2 ekvivalens nátrium-acetátot alkalmazott 3 perces tartózkodási idő mellett szobahőmérsékleten. A furfural reakciójában ugyanezeket a körülményeket alkalmazva kvantitatív termelést sikerült elérnem Asia® csőreaktorban. Az oximképzés kiterjesztésével összesen 10 heterociklusos karbaldoximot (**22-31**) sikerült előállítanom, melyek az irodalomban már ismert vegyületek.

A második lépésben a korábban előállított oximokat H-Cube Pro® rendszerben hidrogénezve heterociklusos metánaminokat hoztam létre. A reakció optimalizálását kísérletervezéssel végeztem, ahol optimális körülményeknek 80 °C hőmérsékletet, 10 barg

nyomást, 2 ml/perc áramlási sebességet, valamint 5 ekvivalens mennyiségű ammóniát állapítottam meg. A fenti körülményeket alkalmazva a korábban előállított oximokból (22-31) összesen 8 metánamint (15, 36-42) sikerült előállítanom, melyek az irodalomban ismert vegyületek.

Utolsó lépésben egy *N*-acilzési reakciót végeztem el, mely során a metánaminokat karbonildiimidazollal aktivált nonánsavval reagáltatva sikerült előállítanom heterociklusos kapszaicinoidokat. A reakció előtt a metánaminok feldolgozására volt szükség, mivel a korábbi reakciók során használt metanol prótikus oldószer, ami elreagált volna az imidazol-amiddal. Az *N*-acilezési reakció során a hőmérsékletet és a tartózkodási időt optimalizáltam. A legnagyobb konverziót végül 60 °C-on, és 10 perc alatt tudtam elérni. Az optimális reakciókörülményeket kiterjesztve a korábban előállított metánaminokra, 8 különböző vegyületet (43-50) sikerült előállítanom, melyek közül 6 (43-46, 49-50) az irodalomban nem ismert vegyület.

A jövőben kutatómunkám folytatásaként tervezzük az előállított végtermékek fungicid hatásának vizsgálatát *Fusarium graminearum* gombafajon, a Debreceni Egyetem biológusaival együttműködés keretében.

Irodalomjegyzék

1. De Lourdes Reyes-Escogido, M.; Gonzalez-Mondragon, E. G.; Vazquez-Tzompantzi, E., *Molecules*, **2011**, 16, 1262.
2. Hayman, M.; Kam, P. C. A., *Curr. Anaesth. Crit. Care*, **2008**, 19, 341.
3. Basith, S.; Cui, M.; Hong, S.; Choi, S., *Molecules*, **2016**, 21, 10.
4. Bode, A. M.; Dong, Z., *Cancer Research*, **2011**, 2811.
5. Legin, G. Y., *Pharm. Chem. J.*, **1996**; 30, 67.
6. Liao, X.-L.; Li, Q.; Yang, D.; Ma, C.-L.; Jiang, Z.-B.; He, Y.-C., *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **2020**, 192, 794.
7. Yadav, N.; Monisha, M.; Niranjana, R.; Dubey, A.; Patil, S.; Priyadarshini, R.; Lochab, B., *Carbohydr. Polym.*, **2021**, 254, 117296.
8. Flors, V.; Miralles, C.; Cerezo, M.; González-Bosch, C.; Garcia-Augustin, P., *J. Agric. Food Chem.*, **2001**, 49, 2569.
9. Rosenberg, H.; Stohs, S. J., *Phytochemistry*, **1976**, 15, 501.
10. Mokhtari, J.; Naimi-Jamal, M. R.; Hamzeali, H.; Dekamin, M. G.; Kaupp, G., *Chem SusChem*, **2009**, 2, 248.
11. Liu, Y.; Cai, B.; Li, Y.; Song, H.; Huang, R.; Wang, Q., *J. Agric. Food Chem.*, **2007**, 55, 3011.
12. Dutta, P.; Dutta, A. K.; Sarma, P.; Borah, R., *Monatsh. Chem.*, **2014**, 145, 505.
13. Balachandran, S.; Gadekar, P. K.; Parkale, S.; Yadav, V. N.; Kamath, D.; Ramaswamy, S.; Sharma, S.; Vishwakarma, R. A.; Dagia, N. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 1508.
14. Wang, E.-C.; Huang, K.-S.; Chen, H.-M.; Wu, C.-C.; Lin, G.-J., *J. Chin. Chem. Soc.*, **2004**, 51, 619.
15. Shutske, G. M.; Hendrix, J. A.; Jurcak, J. G.; Freed, B. S.; Hrib, N. J.; Tomer, J. D.; Hanna, R. D.; Kurys, B. E., PCT/US00/24961 **2001**
16. Yano, J. K.; Denton, T. T.; Cerny, M. A.; Zhang, X.; Johnson, E. F.; Cashman, J. R., *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6987.
17. Kodra, J. T.; Madsen, J., PCT/EP2010/069929 **2011**
18. Aneja, B.; Irfan, M.; Hassan, Md. I.; Prakash, A.; Yadava, U.; Daniliuc, C. G.; Rizvi, M. M. A.; Azam, A.; Abid, M., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2016**; 31, 834.
19. Janicki, R., *J. Mol. Struct.*, **2013**, 1036, 35.

20. Bai-cheng, F.; Bao-hu, X.; Zhen-chao, Z.; Yu-hui, H.; Yan, J.; Qing-lin, Y., *Chem. Eng. Technol.*, **2022**, *45*, 1027.
21. Zhang, J.; Yin, J.; Duan, X.; Zhang, C.; Zhang, J., *J. Catal.*, **2023**, *420*, 89.
22. Gokhale, T. A.; Raut, A. B.; Bhanage, B. M., *Mol. Catal.*, **2021**, *510*, 111667.
23. Manzoli, M.; Gaudino, E. C.; Cravotto, G.; Tabasso, S.; Baig, R. B. N.; Colacino, E.; Varma, R. S., *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2019**, *7*, 5963.
24. Zhuang, X.; Liu, J.; Zhong, S.; Ma, L., *Green Chem.*, **2022**, *24*, 271.
25. Dahmann, G.; Gerlach, K.; Pfau, R.; Priepke.; Wienen, W.; Schuler-Metz, A.; Nar, H., US 2008/0051578 A1 **2008**
26. Matsusaki, Y.; Yamaguchi, T.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A., *Synlett*, **2012**, *23*, 2061.
27. Kawasumi, R.; Narita, S.; Miyamoto, K.; Tominaga, K. I.; Takita, R.; Uchiyama, M., *Sci. Rep.*, **2017**, *7*, 6.
28. Bonaparte, A. C.; Betush, M. P.; Panseri, B. M.; Mastarone, D. J.; Murphy, R. K.; Murphree, S. S., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1448.
29. Ride, E. E.; Ruhoff, J. R., *Org. Synth.*, **1936**, *16*, 60.
30. Zimmermann, F.; Meux, E.; Mieloszynski, J. L.; Lecuire, J. M.; Oget, N., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3202.
31. Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1033.
32. Levin, J. I., EP 0 818 443 A2 **1998**
33. Park, J.-H., Chang, J.-S., El-Gamal, M. I.; Choi, W.-K.; Lee, W. S.; Chung, H. J.; Kim, H.-I.; Cho, Y.-J.; Lee, B. S., Jeon, H.-R., Lee, Y. S., Choi, Y. W., Lee, J.; Oh, C.-H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 5895.
34. Gabdullin, A. M.; Kadikova, R. N.; Mozgovoij, O. S.; Ramazanov, I. R., *ChemistrySelect*, **2023**, *8*, e202204298
35. Wang, J.; Ren, J.; Zhu, Y.-P.; Sun, X.-Q.; Hu, P.-F.; Mu, X.; Zeng, B.-B., *Tetrahedron Lett.*, **2023**, *116*, 154312
36. Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H., *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 11796.
37. Georgiádes, Á., Betekintés az áramlásos kémiába. **2020**.
38. Bana, P., Mikrohullámú és áramlásos kémiai szintézismódszerek alkalmazhatóságának vizsgálata. *Doktori értekezés*, BME-VBK, **2021**.
39. Örkényi, R., Áramlásos kémiai módszerek alkalmazása a gyógyszerhatóanyagok és hatóanyag jelöltek szintézisében. *Doktori értekezés*, BME-VBK, **2019**.

40. Vörös, A., Szerves kémiai reakciók megvalósíthatóságának vizsgálata folyamatos reaktorokban. *Doktori értekezés*, BME-VBK, **2014**.
41. Deák, P.; Vörös, A.; Mizsey, P., Folyamatos áramlású reaktorok és folyamatos gyártások a gyógyszeriparban I.-III., *Magyar Kémikusok Lapja*, **2022. szeptember-november**.
42. Greiner, I., Áramlásos kémia, Richter Gedeon Nyrt, *Msc. előadási anyag*, BME-VBK, **2020**.
43. Orosz János Máté, Áramlásos kémia alkalmazása kapszaicinoidok szintézisére, *diplomamunka*, **2023**.
44. Ahn, H., Central Composite Design for the Experiments with Replicate Runs at Factorial and Axial Points, in *Industrial Engineering, Manangement Science and Applications* (Ed.: Gen, M.; Kim, K. J.; Huang, X.; Hiroshi, Y.), Springer, Berlin, **2015**, pp 969