



I. FKF Szimpózium

Fiatal Kémikusok Fóruma

Konferencia kiadvány

Debrecen, 2019. április 3-5.

www.fkf.mke.org.hu



Szerkesztették:

Ádám Anna Adél

SZTE TTIK Szerves Kémiai Tanszék

Ziegenheim Szilveszter

SZTE TTIK Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

Lektorálta:

Dr. Pálinkó István, *egyetemi tanár*

a Magyar Kémikusok Egyesületének főtitkára

SZTE TTIK Szerves Kémiai Tanszék

ISBN 978-615-6018-00-7

2019

TARTALOM

A KONFERENCIÁN BEMUTATOTT ELŐADÁSOKHOZ TARTOZÓ KÖZLEMÉNYEK.....5

E1 KLIKK ÉS DOMINÓ REAKCIÓK TANULMÁNYOZÁSA FOSZFORTARTALMÚ REAGENSEKKEL	6
E2 KINOLIN-SZÁRMAZÉKOK FOTOKATALIZÁLT KERESZTKAPCSOLÁSI REAKCIÓINAK TANULMÁNYOZÁSA	12
E4 AKRIDIN EGYSÉGET TARTALMAZÓ TRIAZA-ÉS TETRAAZA-MAKROCIKLUSOK SZINTÉZISE ÉS SPEKTROFOTOMETRIÁS VIZSGÁLATA	19
E7 ÚJ ÉS HASZNÁLT ÁTMENETIFÉM KATALIZÁTOR FELÜLETI ENERGETIKAI JELLEMZŐINEK MEGHATÁROZÁSA.....	25
E11 9-ES POZÍCIÓBAN MÓDOSÍTOTT AKRIDINSZÁRMAZÉKOK ÉS MAKROCIKLUSOS ANALOGONJAIK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS OPTIKAI SPEKTROSKÓPIAI VIZSGÁLATA.....	30
E13 PERJODÁTIONOK FÉNY HATÁSÁRA LEJÁTSZÓDÓ BOMLÁSA VIZES KÖZEGBEN	37
E14 KOVALENSEN RÖGZÍTETT BURKHOLDERIA CEPACIA LIPÁZ ALKALMAZÁSA BIODÍZEL ELŐÁLLÍTÁSÁRA.....	43
E15 KORONAÉTER SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA P-C KÖTÉS KIALAKÍTÁSÁVAL	49
E16 ÚJ, SZÉNHIDRÁT-MÓDOSÍTOTT NUKLEOZIDSZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA, ÉS CITOTOXIKUS ÉS ANTIVIRÁLIS VIZSGÁLATA	56
E17 KÜLÖNBÖZŐ NUKLEOFILEK METIL-HALOGENIDEKKEL TÖRTÉNŐ S_N2 REAKCIÓINAK ELMÉLETI VIZSGÁLATA	64
E18 TRAJEKTÓRIA TERVEZÉSE KONSZEKUTÍV REAKCIÓK ESETÉN	69
E21 HETEROGENIZÁLT $Na_2[IR(COD)(EMIM)(MTPPTS)]$ KOMPLEX KATALITIKUS TULAJDONSÁGAINAK VIZSGÁLATA ÁRAMLÁSOS REAKTORBAN.....	77
E23 ÚJ TÍPUSÚ NUKLEOZID-DIMER VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA BIOLÓGIAI HATÁSVIZSGÁLATOKHOZ	82
E27 KETONOK TRANSZFER HIDROGÉNEZÉSE $IR(I)$ -NHC ÉS $IR(I)$ -NHC-FOSZFIN KOMPLEXEKKEL	88
E36 FOSZFORORGANIKUS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE MULTIKOMPONENSŰ REAKCIÓKKAL..	93
E37 A TAU FEHÉRJE KÉT KÖTŐHELYÉT MODELLEZŐ PEPTIDEK $CU(II)$ -KOMPLEXEINEK OLDATEGYENSÚLYI VIZSGÁLATA.....	97
E38 $CU(II)$ -CIKLÉN TARTALMÚ AEROGÉL KATALIZÁTOR HATÁSMECHANIZMUSA	103
E39 AMINOFOSZFONÁTOK KÖRNYEZETBARÁT ELŐÁLLÍTÁSA KABACHNIK–FIELDS-REAKCIÓVAL	109
E41 KLÓRTARTALMÚ 1,4-BENZOKINONOK ÉS KÉN(IV) REAKCIÓINAK VIZSGÁLATA	114

E46 1-C SZUBSZTITUÁLT GLIKÁL SZÁRMAZÉKOK ÁTALAKÍTÁSAINAK VIZSGÁLATA.....	118
E48 1,10-FENANTROLIN-MONO- <i>N</i> -OXID-SZÁRMAZÉKOK SZERKEZETI IZOMEREINEK ELVÁLASZTÁSA ÉS VIZSGÁLATA.....	128

A KONFERENCIÁN KIÁLLÍTOTT POSZTEREKHEZ TARTOZÓ KÖZLEMÉNYEK 135

P1 PRO- ÉS PREBIOTIKUS TOJÁSFEHÉRJE ALAPÚ TEJTERERMÉK HELYETTESÍTŐK PORLASZTVASZÁRÍTÁSÁNAK FEJLESZTÉSE	136
P5 KABACHNIK–FIELDS- ÉS BIGINELLI-REAKCIÓK TANULMÁNYOZÁSA MIKROHULLÁMÚ REAKTORBAN	142
P6 18-KORONA-6-ÉTER TÍPUSÚ FOSZFIN LIGANDUMOK ELŐÁLLÍTÁSA.....	148
P9 α -HIDROXIFOSZFONÁTOK ACILEZÉSI REAKCIÓINAK VIZSGÁLATA	154
P14 A HIPOKLÓROSSAV REAKCIÓJA FEHÉRJEALKOTÓ AMINOSAVAKKAL.....	159
P15 A KLOORITION – HIPOKLÓROSSAV REAKCIÓ SZTÖCHIOMETRIÁJA, KINETIKÁJA ÉS MECHANIZMUSA.....	167
P17 <i>N</i> -KLÓR-LEUCIN, -IZOLEUCIN ÉS -VALIN BOMLÁSKINETIKÁJA.....	173
P20 SZILIKA-ZSELATIN AEROGÉLEK SZERKEZETE ÉS NEDVESEDÉSI TULAJDONSÁGAI	178
P22 MÓDSZERFEJLESZTÉS FLAVON-AMINOSAV-ÉSZTEREK KIRÁLIS ELVÁLASZTÁSÁRA SZUPERKRITIKUS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT.....	184
P25 FÓKUSZBAN A NEHÉZFÉMEK - KERESKEDELMI FORGALOMBAN KAPHATÓ RIZSMINTÁK ARZÉN- ÉS HIGANYTARTALMÁNAK VIZSGÁLATA	190
P28 ÉRZÉKENY ELEM ANALITIKAI MÓDSZER FEJLESZTÉSE GYÓGYSZERIPARI TERMÉKEKBEN ELŐFORDULÓ NI-SZENNYEZŐ KVANTITATÍV MEGHATÁROZÁSÁRA.....	196
P35 EGY PRION PROTEIN MUTÁNS PEPTID OXIDÁCIÓS KÖRÜLMÉNYEINEK OPTIMALIZÁLÁSA	203
P38 CARVEDILOL POLIMORF ÉS SÓ FORMÁINAK GYÓGYSZERÉSZETI JELENTŐSÉGE	209

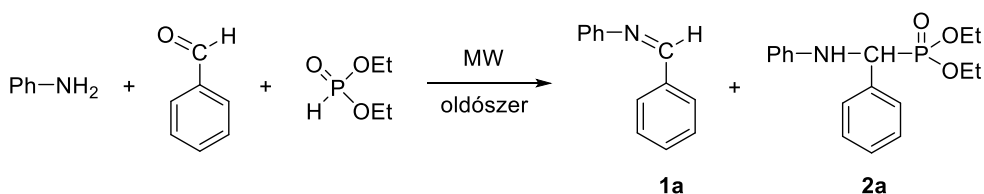
FOSZFORORGANIKUS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE MULTIKOMPONENSŰ REAKCIÓKKAL

**Bálint Erika, Tajti Ádám, Tóth Nóra, Rávai Bettina, Szabó Kármén, Javad Iskanderov,
Kovács Botond**

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111
Budapest, Budafoki út 8.*

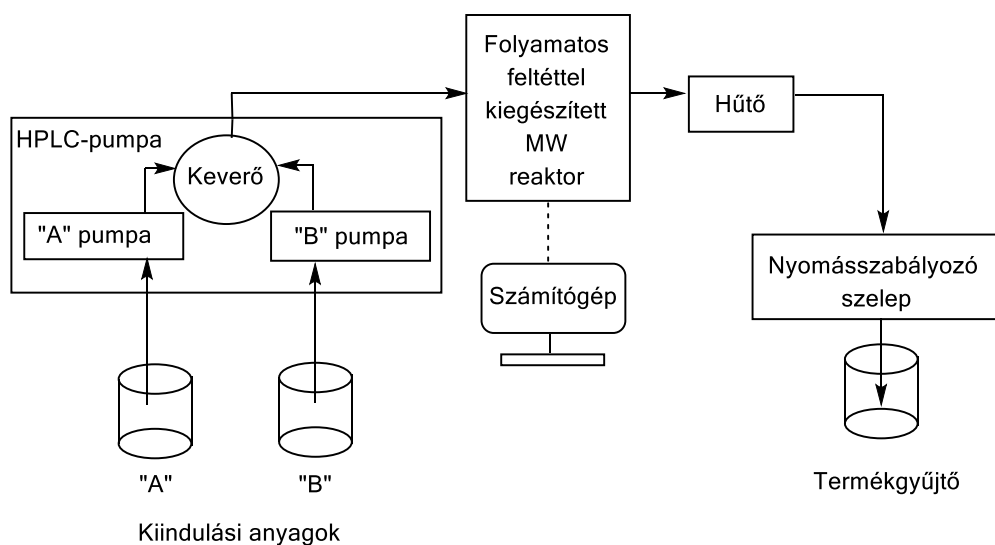
A foszfororganikus vegyületek az élet számos területén töltenek be fontos szerepet; széles körben alkalmazzák őket a szerves kémiában, a gyógyászatban, valamint a mezőgazdaságban és a műanyagiparban egyaránt.[1] Az α -aminofoszfónátok az α -aminosavak szerkezeti analógjaiként potenciális bioaktivitással rendelkeznek.[2,3] A foszfónát oldalláncot tartalmazó heterociklusos származékok különleges fizikai és kémiai tulajdonságaikból kifolyólag régóta jelentős érdeklődésre tartanak számot.[4,5] Az említett vegyületekhez leghatékonyabban multikomponensű reakciókon keresztül juthatunk, melyeket nagy atomhatékonyság, gyors, egyszerű és környezetbarát megvalósíthatóság, valamint idő- és energiatakarékosság jellemez.[6] A mikrohullámú (MW) technika és a multikomponensű reakciók ötvöztetésével további új lehetőségek nyílnak meg aciklusos és heterociklusos foszforvegyületek gyors és hatékony előállítására.[3,4]

Kutatómunkánk során célul tűztük ki α -aril- α -aminofoszfónátok előállítását Kabachnik–Fields-reakcióval folyamatos MW reaktorban.[7] Célunk egyrészt a kondenzáció áramlósos kémia kompatibilis megvalósítása volt a zöldkémia kívánalmainak figyelembevételével, másrészt a termékek előállítása nagyobb méretben. A reakciót először szakaszos üzemben optimalizáltuk az anilin, benzaldehid és dietil-foszfít modellreakcióján keresztül, katalizátor hozzáadása nélkül (1. ábra). A folytonos megvalósíthatóság érdekében, különböző oldószerekben (dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, acetonitril, etanol) vizsgáltuk a kondenzációt, ugyanis az áramló közegnek a teljes rendszerben homogén és kis viszkozitású folyadéknak kell lennie. Tanulmányoztuk továbbá a hőmérséklet, a reakcióidő és a dietil-foszfít molarányának hatását a konverzióra nézve. A kondenzáció során *N*-benzilidén-anilin (**1a**), mely a benzaldehid és anilin reakciója során keletkezett, és dietil-fenilamino-fenilmetilfoszfónát (**2a**) képződését tapasztaltuk. A legjobb eredményt etanolban, 3 ekvivalens dietil-foszfittal, 100 °C-on 30 perc alatt értük el, ekkor szelektíven csak a várt α -aril- α -aminofoszfónát (**2a**) keletkezett.

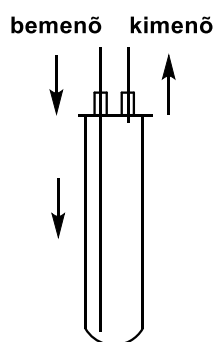


1. ábra: Az anilin, benzaldehid és dietil-foszfít Kabachnik–Fields-reakciója szakaszos MW reaktorban

Az anilin, benzaldehid és dietil-foszfít folyamatos Kabachnik–Fields-reakcióját egy saját fejlesztésű folyamatos MW rendszerben valósítottuk meg (2. ábra), mely egy HPLC pumpából, egy kereskedelmi forgalomban kapható áramlási cellát (3. ábra) tartalmazó CEM Discover MW reaktorból, egy hűtőkörből, egy nyomásszabályzó szelepből és egy termékgyűjtőből áll. A kiindulási vegyületek közül az aldehid és az amin, illetve az aldehid és a dialkil-foszfít már szobahőmérsékleten reagálnak egymással, imint, illetve α -hidroxifoszfónátot képezve, így az aldehidet külön adagoltuk („A” pumpa) a másik két komponenstől („B” pumpa). Optimalizálást követően, a legjobb eredményt 2 ekvivalens dietil-foszfittal, 100 °C-on 25 perces tartózkodási idővel (0,28 ml/perc áramlási sebességgel) értük el.

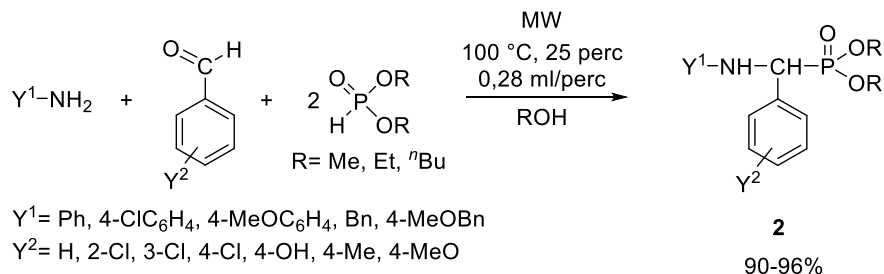


2. ábra: Folyamatos MW rendszer sematikus ábrája a kétpumpás adagoló egységgel



3. ábra: Áramlási cella sematikus ábrája

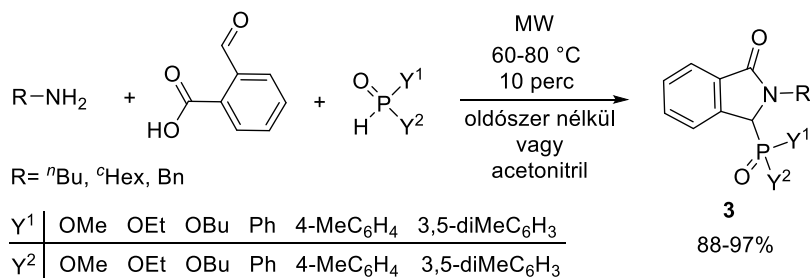
A folyamatos Kabachnik–Fields-reakciót az optimális körülmények között, további aminokkal, benzaldehidekkel és dialkil-foszfítokkal is elvégeztük (4. ábra). Összesen 13 α -aril- α -aminofoszfónátot (2) állítottunk elő kiváló (90-96%) termeléssel. A szakaszos reakciókhoz képest folyamatos módon, rövidebb idő alatt és kisebb foszfit-felesleggel sikerült megvalósítanunk a kondenzációkat. Emellett nagyobb, 1,7-2,2 g/h produktivitást értünk el.



4. ábra: α -Aril- α -aminofoszfónátok előállítása folyamatos Kabachnik–Fields-reakcióval

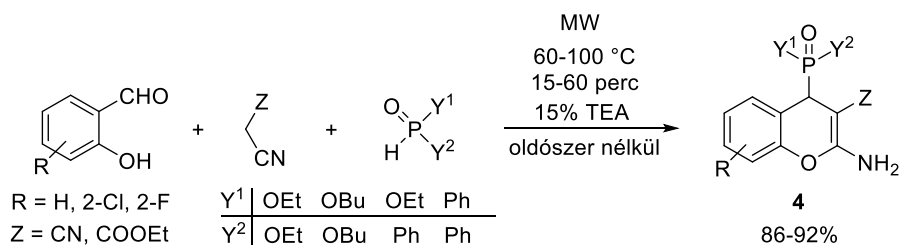
Vizsgáltuk izoindolin-foszfónátok és izoindolin-foszfín-oxidok (3) szintézisét is primer aminok, formilbezoosav és dialkil-foszfítok vagy szekunder foszfín-oxidok módosított Kabachnik-Fields-reakciójával (5. ábra). A kondenzációkat hatékonyan valósítottuk meg MW besugárzás hatására, 60-80

°C-on 10 perc alatt, katalizátor és a dialkil-foszfítok esetén oldószer nélkül. Szekunder foszfin-oxidok esetén a homogenitás biztosítása érdekében, a reakciókat kis mennyiségű acetonitrilben hajtottuk végre.



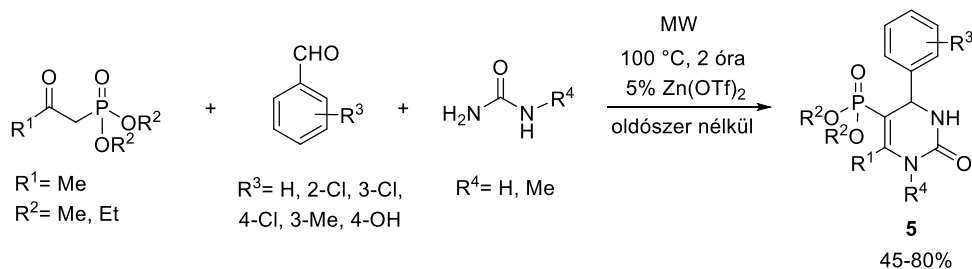
5. ábra: Izoindolin-foszfónatok és izoindolin-foszfin-oxidok szintézise

Célul tűztük ki (2-amino-4*H*-kromenil)foszfónát-származékok (**4**) előállítását is szalicilaldehidek, malonitril vagy etil-cianoacetát és különféle >P(O)H reagensok kondenzációjával (6. ábra). A reakciókat 15% trietil-amin jelenlétében, oldószer nélkül végeztük el MW reaktorban, és kiváló termeléssel (86-92%) jutottunk a megfelelő kromén-származékokhoz (**4**).



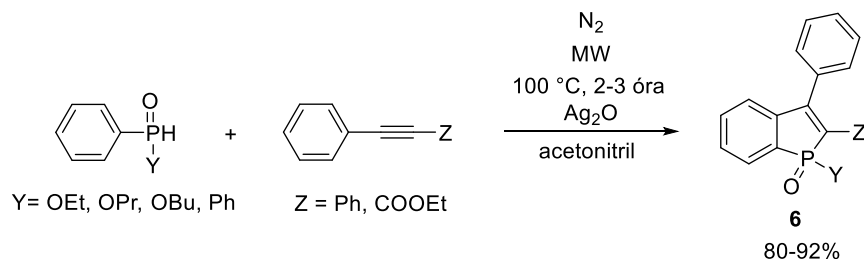
6. ábra: (2-Amino-4*H*-kromenil)foszfónát-származékok előállítása

Hatékony eljárást dolgoztunk ki foszfónát oldalláncot tartalmazó dihidropirimidinon-származékok (**5**) szintézisére is MW körülmények között (7. ábra). A β-ketofoszfónatok, aldehidek és karbamid-származékok Biginelli-reakcióját 5% cink-triflát katalizátor jelenlétében, oldószer nélkül hajtottuk végre, 100 °C-on 2 órás reakcióidővel. A kívánt heterociklusos vegyületekhez (**5**) oszlopkromatográfiás tisztítás után 45-80%-os termeléssel jutottunk.



7. ábra: 5-Dialkoxifoszforil-6-metil-4-aryl-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onok előállítása Biginelli-reakcióval

Végül benzofoszfól-származékok (**6**) előállítását tanulmányoztuk alkil-fenil-*H*-foszfinátok vagy difenilfoszfin-oxid és acetilén-származékok oxidatív addíciójával (8. ábra). A reakciókat MW reaktorban, ezüst(I)-oxid jelenlétében, acetonitrilben végeztük el, 100 °C-on 2-3 óra alatt.



8. ábra: Benzofoszfol-származékok előállítása oxidatív addícióval

Összefoglalásként elmondható, hogy hatékony, környezetbarát és méretnövelt eljárást dolgoztunk ki α -aril- α -aminofoszfónátok (**2**) előállítására Kabachnik–Fields-reakcióval, folyamatos MW reaktorban. Sikeresen valósítottuk meg foszfónát- vagy foszfin-oxid oldalláncot tartalmazó izoindolin-, kromén-, valamint dihidropirimidinon-származékok szintézisét is többkomponensű reakciókon keresztül, továbbá benzofoszfolok előállítását oxidatív addícióval. Az előállított új származékok szerkezetét ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR spektroszkópiával, illetve HRMS vizsgálatokkal igazoltuk. A vegyületek biológiai aktivitásának vizsgálata folyamatban van.

- [1] SPR - Organophosphorus Chemistry; D. W. Allen, D. Loakes, J. C. Tebby (eds.), Vol. 45., RSC Cambridge, 2016.
- [2] V. P. Kukhar, H. R. Hudson; Aminophosphonic and Aminophosphinic acids: Chemistry and Biological Activity, Wiley, Chichester, 2000.
- [3] E. Bálint, A. Tripolszky, Á. Tajti; Synthesis of α -aminophosphonates by the Kabachnik–Fields reaction and by the Pudovik reaction, In: Keglevich, G. (ed.) Organophosphorus Chemistry, Berlin: Walter de Gruyter GmbH, 2018, Ch. 6, pp. 108-147.
- [4] M. Haji; *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016** (12) 1269-1301.
- [5] Phosphorus Heterocycles II, R. K. Bansal (ed.) Topics in Heterocyclic Chemistry, Springer, Berlin, 2010, Vol. 21.
- [6] Multicomponent Reactions, J. Zhu, H. Bienayme (eds.) Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2005.
- [7] E. Bálint, Á. Tajti, K. Ladányi-Pára, N. Tóth, B. Mátravölgyi, G. Keglevich; *Pure Appl. Chem.* **2019** (91) 67-76.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás az NKFIH FK123961 és FIEK_16-1-2016-0007 pályázat részfinanszírozásával, a Servier-Beregi Ösztöndíj, a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00278/17/7), valamint az Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-18-4-BME-131) támogatásával készült.