



Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság

NEMZETKÖZI
VEGYÉSZKONFERENCIA

25.

RÉSZVÉTELI OKLEVÉL

Szabó Renáta

részt vett

az Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság,

Kémia Szakosztálya által

2019. október 24-26. között Kolozsáron szervezett

XXV. Nemzetközi Vegyészkonferencián.

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'Majdik', is located in the bottom right corner of the certificate.

Dr. Majdik Kornélia
konferencia elnök

A Kolozsvári Magyar Kémikusok Egyesülete

A legjobb önálló munkáért adott diák poszter különdíj

**XXV. Nemzetközi Vegyészkonferencia,
Kolozsvár, Románia**

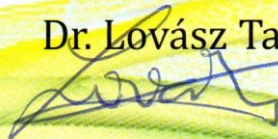
SZABÓ RENÁTA

2019. október 24–26. Kolozsvár, Románia

KMKE elnök
Dr. Kékedy-Nagy László



KMKE titkár
Dr. Lovász Tamás





Elemi kén alkalmazása multikomponensű reakciókban

SZABÓ Renáta^{1,2}, NÉMETH András^{1,2}, KESERŐ György Miklós DSc^{1,2}, ÁBRÁNYI-BALOGH Péter PhD^{1,2}

¹Természettudományi Kutatóközpont, Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.,

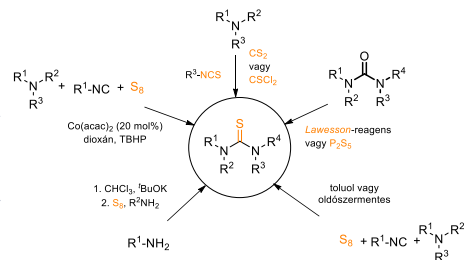
²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, 1111 Budapest, Műegyetem rakpart 3.



Bevezetés, célkitűzés

A multikomponensű reakciók fontos részét képezik a modern szerves szintetikus kémia eszköztárának. Ezek a reakciók *one-pot* körülmények között megvalósított átalakítások, amelyekben legalább három kiindulási anyag a reakció kezdetétől jelen van a reakcióterben és mindegyik részben vagy teljesen beépül a termékbe¹. Segítségükkel komplex szerkezetek alakíthatók ki akár egy preparatív lépésben, illetve alkalmasak lehetnek környezetbarát, atomhatékony és biztonságos alternatívát nyújtani, mint a korábban kidolgozott szintetikus eljárások²⁻⁴. A természetben nagy mennyiségben előforduló, nem toxikus és könnyen kezelhető elemi kén szerves szintézisekben való felhasználása pedig segít kiváltani veszélyes, mérgező reagenseket, továbbá fokozni a reakciók atomhatékonyaságát⁵.

Célul tűztük ki elemi kénből szerves bázisok segítségével **poliszulfid anionokat** tartalmazó homogén vizes oldatokat előállítását, amelyek reagensként alkalmasak lehetnek kénatom beépítésére. Az oldatokat sikeresen alkalmaztuk egy **új multikomponensű reakcióban** laktám- és pirimidinon-gyűrűt tartalmazó **tiokarbamidok** előállítására izonitrilekből és amidin típusú bázisokból kiindulva.



1. ábra



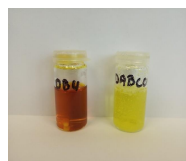
Poliszulfid aniont tartalmazó vizes oldatok

*	Bázisok	1 M/ 0,05 M	0,25 M/ 0,05 M	0,5 M/ 0,05 M	1 M/ 0,2 M	1 M/ 0,4 M
1.	Na ₂ S	✓	✗			
2.	NaOH	✓	✗			
3.	Piperidin	✓	✗			
4.	TBAOH	✓	✗			
5.	Kinuklidin	✓	✓	✓		
6.	DABCO	✓	✓	✓	✓	
7.	PMDTA	✓	✓	✓	✓	✓
8.	DIPA	✓	✓	✓	✓	✓
9.	TBD	✓	✓	✓	✓	✓
10.	MTBD	✓	✓	✓	✓	✓
11.	DBN	✓	✓	✓	✓	✓
12.	DBU	✓	✓	✓	✓	✓
13.**	N-Etilpiperidin	✓		✓	✓	✗
14.**	Trietilamin	✓	✓	✓	✓	✓

*Bázis/kén koncentráció; **Viz:acetonnitril 1:1 arányú elegyében; ✓: sikeres oldatkészítés; ✗: sikertelen oldatkészítés; ✓: 1 M/0,1 M koncentráció

1. táblázat

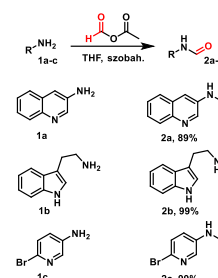
Az aktivált kén tartalmazó oldatok készítése során először meghatároztam az oldatkészítéshez szükséges paramétereket, majd az eljárást összesen **36** bázisra terjesztettem ki, melyek közül 14 bizonyult alkalmasnak poliszulfid anionokat tartalmazó vizes oldat előállítására (1. táblázat, 2. ábra). A preparatív felhasználáshoz kitűzött, a kénre nézve legalább 0,1 M-es koncentrációjú oldatot 9 bázis esetében sikerült elérnem. Az oldatfázisú kénező reagens vizes mosással könnyen elválasztható a reakciók termékeitől, illetve homogén reakciókörülmények között lehetővé válik az elemi kén áramlások körülmények között való alkalmazása is.



2. ábra

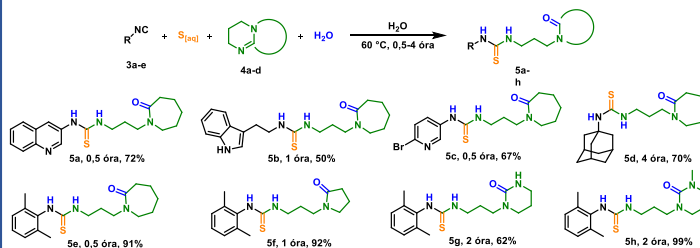


Tiokarbamidok előállítása szakaszos eljárásban



3. ábra

Az előállított poliszulfid oldatokat tiokarbamidok multikomponensű reakcióiban történő előállításán⁶ teszteltem (4. ábra). Az ehhez szükséges kereskedelembe nem kapható izonitrileket két lépésben, a megfelelő aminokból állítottam elő (3. ábra). Amidin típusú bázisok (4a-d) az elemi kén és izonitrilek (3a-e) reakciójában képződő izotiocianátokkal egy acilezés során reagálnak, és víz jelenlétében az **5a-h** tiokarbamidokat szolgáltatják. A vízből kiváló termékek egyszerű szűrővel kinyerhetők és vizes mosással tisztíthatók.



4. ábra



Tiokarbamidok előállítása folyamatos eljárásban

Az eljárást homogén körülmények között, kiválasztott példákban áramlások rendszerben is megvalósítottam. Szakaszos eljárásban kontroll kísérleteket végeztem és az eredményeket összehasonlítottam (2. táblázat).

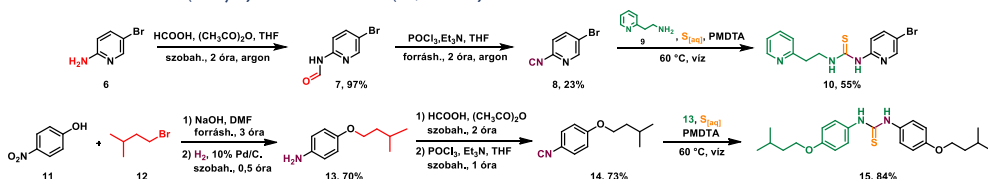
Tiokarbamid	Termelés [%] Szakaszos	Termelés [%] Folyamatos
a	68	68
b	52	54
c	77	67
f	91	90

2. táblázat



A kidolgozott eljárás alkalmazása gyógyszeripari példákon

A kidolgozott eljárás segítségével előállítottam a Troviridine HIV-ellenes gyógyszerjelölt molekulát (10), illetve a Thiocarlide (Isoxyl®) TBC-ellenes szert (15, 5. ábra).



5. ábra



Összefoglalás

- Sikeresen előállítottam **poliszulfid anionokat** tartalmazó vizes oldatokat.
- Kidolgoztam egy **új multikomponensű reakciót** kaprolaktám és pirimidinon egységet tartalmazó **tiokarbamidokra** az oldatok felhasználásával.
- A kidolgozott eljárást **áramlások kémiai rendszerben** is megvalósítottam.
- Előállítottam **9**, az irodalomban eddig **nem ismert vegyületet**.
- Az eljárást sikeresen alkalmaztam **gyógyszeriparban jelentős molekulák** szintézisére.



Hivatkozások

- [1] Ganem B. Acc. Chem. Rev. 2009, 42, 463-472.
- [2] Dömling, A, Wang, K., Wang, W. Chem. Rev. 2012, 112, 3083-3135.
- [3] Németh, A. G., Keserű, G. M., Ábrányi-Balogh, P. Beilstein J. Org. Chem. 2019, 15, 1523-1533.

- [4] Ábrányi-Balogh, P., Volk, B., Milen, M. Tetrahedron Lett. 2018, 59, 617-619.
- [5] Nguyen, T. B. Adv. Synth. Catal. 2017, 359, 1066-1130.
- [6] Nguyen, T. B., Ermolenko, L., Al-Mourabit, A. Synth. 2014, 46, 3172-3179.
- [7] Baker, A, Graz, M, Saunders, R., Evans, G. J. S., Kaul, S., Wirth, T. J. Flow. Chem. 2013, 3, 118-121.