



HETEROCIKLUSOS VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA MIKROPÓRUSOS ZEOLIT JELENLÉTÉBEN

PhD értekezés

Készítette: Hegedüs Adrienn

Témavezető: Dr. Hell Zoltán

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném hálás köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Hell Zoltánnak és munkatársaimnak szakmai segítségükért és emberi pártfogásukért.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Irodalmi összefoglaló	4
2.1. Szilárdsv-katalizátorok	4
2.2. Zeolitok	7
2.2.1. A zeolitok szerkezete	8
2.2.2. A zeolitok felhasználása ipari szintézisekben	12
2.3. Az Ersorb molekulaszűrő adszorbenscsalád	16
3. Saját eredmények	21
3.1. Az Ersorb adszorbensek vizsgálata	21
3.2. Öttagú, két heteroatomot tartalmazó heterociklusok előállítása	26
3.2.1. 2-Szubsztituált oxazolinszármazékok előállítása	26
3.2.2. 2-Arilimidazolinok és 2-arilbenzoxazol-származékok előállítása	29
3.2.3. Benzimidazol-származékok előállítása	32
3.3. 1,5-Benzodiazepinek előállítása	35
3.4. A Pictet-Spengler-reakció vizsgálata	39
3.5. Az oxa-Pictet-Spengler-reakció vizsgálata	41
3.6. A Bischler-Napieralski-reakció	46
3.7. A Biginelli-reakció vizsgálata	49
4. Kísérleti rész	52
4.1. Öttagú, két heteroatomot tartalmazó heterociklusok előállítása	52
4.1.1. 2-Szubsztituált oxazolinszármazékok előállítása	52
4.1.2. 2-Arilimidazolinok és 2-arilbenzoxazol-származékok előállítása	55
4.1.3. Benzimidazol-származékok előállítása	58
4.2. 1,5-Benzodiazepinek előállítása	60
4.3. A Pictet-Spengler-reakció vizsgálata	62
4.4. Az oxa-Pictet-Spengler-reakció vizsgálata	64
4.5. A Bischler-Napieralski-reakció	67
4.6. A Biginelli-reakció vizsgálata	69
5. Összefoglalás	72
6. Irodalomjegyzék	74

1. Bevezetés

Napjaink szerves kémiai kutatásainak egyik fő iránya olyan új katalizátorok, illetve reagensek keresése, amelyek aktívabbak, szelektívebbek, esetenként újra felhasználhatóak, egyszerűbben kezelhetők, és kevésbé terhelik a környezetet, mint egyes hagyományos katalizátorok. Az elmúlt években egyre nagyobb jelentőségűvé vált a különböző ásványi alapú katalizátorok – természetes és módosított agyagásványok, zeolitok, vegyes oxidok – használata. A hagyományos folyékony vagy szilárd katalizátorok szilárd savakkal, illetve bázisokkal történő helyettesítése mind gazdasági, mind környezetvédelmi szempontból számos előnnyel jár. Ezek az anyagok környezetkímélők, nincs szükség a semlegesítésükre, ezáltal csökken az elfolyó ipari vizek nagymértékű só-, illetve savterhelése. A reakció végén egyszerűen kiszűrhetők a reakcióelegyből, ami egyszerűsíti a technológiát, csökkenti a műveleti időt és a reakcióelegy feldolgozásához szükséges energiát, és legtöbbször korróziós tényezők sem jelentkeznek, bár a szilárd anyagok eróziós, koptató hatásával számolni kell. A kiszűrt katalizátor többször újra felhasználható, üreges szerkezetük miatt pedig a reakciók sok esetben jelentős regio-, illetve sztereoszelektivitással játszódnak le a jelenlétükben. Olcsók, mivel (részben módosított) természetes anyagok, és nem mérgezőek, sőt egyes agyagásványok terápiás célokra is használhatók. A felsorolt tulajdonságok miatt ezt a fajta heterogén katalízist zöld kémiai módszernek („green chemistry”) is tekintik.

Munkámat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén végeztem. A tanszéken több éve folynak kutatások különböző savas és bázikus karakterű, katalizátor hatású anyagok kifejlesztésére, és az ezekkel katalizálható szerves kémiai reakciók tanulmányozására. Munkám során savas karakterű katalizátorok alkalmazásával foglalkoztam. Feladatom annak vizsgálata volt, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható, Ersorb márkanévű molekulaszűrő adszorbens-család, amelyet eddig az iparban csak folyadékok és gázok szárítására használtak, hogyan alkalmazható szerves kémiai reakciókban katalizátorként. Céлом nem a katalizátor vizsgálata volt, hanem olyan reakciók keresése, amelyekben az Ersorb használata versenyképes lehet a hagyományos módszerekkel.

2. Irodalmi összefoglaló

2.1. Szilárd-sav-katalizátorok

A heterogén savkatalizált reakciók területén végzett munkáról az elmúlt évtizedekben számos közlemény jelent meg. A savas helyek képződésének mechanizmusa általában jól körülhatárolt, és számos módon jellemezhetjük egyidejűleg a savas karakterű helyek számát és erősségét.¹ Ezzel szemben a báziskatalizált reakciókról szóló publikációk száma jóval kisebb. Ennek oka egyrészt az, hogy a heterogén savkatalizátorok fontos szerepet játszanak a krakkolási folyamatokban a kőolajfeldolgozás során, ami a vegyipar egyik legnagyobb iparága. Már az 1950-es években átfogó kutatásokat végeztek a heterogén krakkolás katalizátorai körében. Másrészt a kationos agyagásványok széles körben fordulnak elő a természetben, így az ásványokból gyakran lehet szilárd-sav-katalizátort készíteni.² Az anionos agyagásványok a természetben sokkal kisebb számban fordulnak elő, így a szilárd-bázis-katalizátorokat inkább szintetikus úton állítják elő.³

Az elmúlt 40 évben több, mint 300 szilárd-sav és -bázis katalizátort fedeztek fel, illetve fejlesztettek ki. A modern berendezésekre kidolgozott új mérési módszerekkel jellemzett anyagokat számos reakcióban használják katalizátorként, katalizátor-hordozóként vagy katalizátorrendszerek egy-egy komponenseként.⁴ Egy felmérés szerint 1999-ben 127 heterogén sav-bázis katalizált ipari eljárást használtak a világon. Ezek a reakciók típusa szerint csoportosítva az 1. táblázatban láthatók.

Az előbbi ipari eljárásokban alkalmazott katalizátorok típusait a 2. táblázatban foglaltam össze. A legnagyobb számban zeolitokat, oxidokat, vegyes oxidokat, ioncserélő gyantákat és foszfátokat használnak. Figyelemre méltó, hogy a zeolitok aránya a szilárd-sav-, szilárd-bázis-katalizátorok között meghaladja a 40 %-ot.

1. táblázat: Ipari eljárások szilárdsvav – szilárdbázis katalízissel⁴

Reakció típusa	Eljárások száma
Dehidratálás és kondenzáció	18
Izomerizáció	15
Alkilezés	13
Éteresítés	10
Aminálás	9
Krakkolás	8
Aromatizálás	7
Hidratálás	7
Oligomerizáció és polimerizáció	6
MTG/MTO-eljárások	5
Hidrokrakkolás	4
Hidrogénezés	4
Észteresítés	3
Diszproporcionálás	2
MTBE→i-C ₄ ' átalakítás	1
Egyéb	15
Összesen	127

2. táblázat: Ipari eljárásokban alkalmazott katalizátorok típusai

Katalizátor típusa	Reakció száma
Zeolitok	74
Oxidok, vegyes oxidok	54
Ioncserélő gyanták	16
Foszfátok	16
Egyéb szilárdsvav-katalizátorok	7
Agyagásványok	4
Immobilizált enzimek	3
Szulfátok, karbonátok	3
Szulfatált polisziloxánok	3
Összesen	180

Az 1. táblázatban bemutatott 127 ipari eljárás közül 103-ban szilárdsvav-katalízist alkalmaznak. A szilárdsvav-katalizátorok nagyszámú ipari felhasználásának oka a petrokémiai ipar elmúlt 40 évben tapasztalt nagyarányú fejlődése.

Ipari méretekben elsőként természetes szilika-alumogéleket alkalmaztak savas katalizátorként szénhidrogének hőbontásának elősegítésére.⁵ Ezek voltak az első krakkoló katalizátorok a Houdry-eljárásban.⁶ A szilika-alumogéleknek nincs határozott szerkezetük, erősen változó pórusméretűek és amorf jellegűek. A mikropórusokban lazán kötődő protonok helyezkednek el, ezek okozzák savas katalitikus hatását. A

változó pórusméret és az amorf jelleg folytán a szilika-alumogélek nem ideális katalizátorok. A szénhidrogének hőbontása közben rendszerint hatástalanná válnak, mert pórusaikban mellékreakciók játszódnak le, a katalízis kezdeti termékei polimerizálódnak és eltömik az üregeket. Ezenkívül amorf szerkezetük miatt a protonok egyenlőtlenül oszlanak el a belsejükben, így a katalízis nehezen irányítható.

A mesterséges szilika-alumogélek előállításánál a szerkezet, a pórusméret és a pórusméret-eloszlás egyszerűen szabályozható. 1992-ben a Mobil Oil kutatócsoportja előállította az M41S mezopórusos molekulaszűrő-családot.⁷ A pórusok formája szerint három anyag különböztethető meg:

- hexagonális szerkezetű MCM-41 (Mobil Crystalline Material No. 41)
- köbös szerkezetű MCM-48
- lemezes szerkezetű MCM-50.

Az M41S termékcsalád a természetes szilika-alumogélekkel ellentétben számos kedvező tulajdonsággal rendelkezik: jól definiált pórusforma, nagy fajlagos felület, szűk pórusméret-eloszlás, megnövekedett pórustérfogat, kiemelkedő adszorpciós kapacitás, könnyen módosítható felületi tulajdonságok, jó hidrotermikus-, mechanikus- és hőstabilitás, így széles körben alkalmazzák az iparban katalizátorként, pl. ioncserékben, hidrogénezésben, hidrokrakkolásban, hidroxilezésben, polimerizációban, valamint adszorbensként, molekulahordozóként és enzimes- vagy fotokatalízisben.⁸

Az ioncserélő gyanták az egyik legrégebben alkalmazott katalizátorcsalád az iparban. Polimer mátrix alapú anyagok labilis ionokkal, amelyek képesek a gyanta környezetében levő ionokra cserélődni. Gyártásuk során a legváltozatosabb funkciós csoportok építhetők be a mátrixba, így gyengén, illetve erősen savas és bázikus katalizátorok állíthatók elő. Pórusméretük és szemcseméretük az alkalmazott gyártási eljárástól függ. Mechanikai stabilitásuk nagy, általában deformálódás nélkül viselik a tartós 2-3 bar nyomásterhelést, jól alkalmazhatók reaktortöltetként is. Kémiai stabilitásuk kiterjed az egész pH-tartományra, erős oxidálószerrek – ózon, peroxidok – sem károsítják őket. Termikus stabilitásuk elsősorban funkciós csoportjaiktól függ. Hátrányuk, hogy előállításuk erősen környezetkárosító. Az ioncserélő gyantákat az iparban leggyakrabban izomerizációs és kondenzációs reakciókban használják, de számos éteresítést és észteresítést is megvalósítanak jelenlétükben ipari méretben is.⁴

A heteropolisavakat 1834-ben Berzelius fedezte fel, de szerkezetüket csak 100 évvel később Keggin határozta meg. A heteropolisavak kettő vagy több különböző típusú oxoanion kondenzációjával jönnek létre, pl.:



Ezekben az anyagokban az anionnak van egy központi atomja, általában P vagy Si, amelyhez tetraédesen koordinálódnak az oxigénatomok, és ezt a rendszert körülveszi 2-18, hat vegyértékű, az oxigénhez kapcsolódó külső atom. Ezek általában Mo vagy W, de lehetnek más atomok is, pl. U, Nb, Ta vagy ezek kombinációi.⁹ Katalizátorként a leggyakrabban a szilárd halmazállapotú Keggin-féle heteropolisavat ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) szokták használni. A heteropolisavak felülete erősen savas, mivel a polianion és a kompenzáló protonok között a kölcsönhatás nagyon gyenge, könnyen adnak le protonokat. Hátrányuk, hogy nem alakszelektívek és drágák, előállításuk bonyolult, ipari méretekben ma még nem is használják őket, bár nagyon jó katalitikus hatást mutatnak pl. alkoholok dehidratálásában, illetve olefinek alkoholokká hidratálásában,¹⁰ észterezésben¹¹ és különböző kondenzációs reakciókban.¹²

2.2. Zeolitok

A zeolitok az ipari eljárásokban a legnagyobb számban alkalmazott szilárdsav-katalizátorok.

Az első zeolitot, a stilbitet 1756-ban fedezte fel a svéd Cronstedt.¹³ Az ásványok egy új csoportjába sorolta őket, mint az alkálifémek és alkáliföldfémek hidratált aluminoszilikátjait. Mivel a kristályok hevítés hatására felhabosodtak, Cronstedt ezeket az anyagokat zeolitoknak („forró kövek”) nevezte el a görög *zeo* (forni) és *lithos* (kő) szavakból.

1840-ben Damour megfigyelte, hogy a zeolit kristályok reverzibilisen dehidratálódhatnak morfológiájuk és fényáteresztő képességük látszólagos megváltozása nélkül.¹⁵

Schafhautle 1845-ben leírta a kvarc hidrotermális szintézisét szilíciumdioxidból és vízből.¹⁶

1858-ban Eichhorn kimutatta, hogy az ioncsere zeolitokon reverzibilis.¹⁷

1862-ben St. Claire Deville leírta az első hidrotermális zeolitszintézist.¹⁸

1896-ban Friedel a dehidratált zeolitok szerkezetét nyitott szivacsos vázra hasonlította, miután megfigyelte, hogy különböző oldószerek, pl. alkohol, benzol, kloroform adszorbeálódnak a zeolitokon.¹⁹

Grandjean 1909-ben kimutatta, hogy a kabazit képes adszorbeálni ammóniát, levegőt, hidrogént, és más molekulákat,²⁰ és 1925-ben Weigel és Steinhoff leírták az első molekulaszűrő hatást.²¹ Azt tapasztalták, hogy a kabazit kristályok gyorsan képesek adszorbeálni a vizet, metanolt, etanolt és a hangyasavat, de egyáltalán nem kötik meg az acetont, az étert vagy a benzolt.

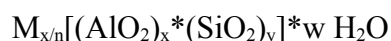
A zeolitok szerkezetét először 1930-ban Taylor és Pauling határozta meg.²²

Így az 1930-as évek közepére a szakirodalomban már megtalálható a zeolit ásványok ioncserélő, adszorpciós, molekulaszűrő hatásának, szerkezeti tulajdonságainak leírása, valamint számos képviselőjük szintézise is.

2.2.1. A zeolitok szerkezete

A zeolit ásványok (alkálifém-, alkáliföldfém-alumínium-hidroszilikátok) a földkéreg 96,47 %-át adó kőzetalkotó főelemek sajátos, laza szerkezetű asszociációi. Kialakulásuk a földkéreg felső, szilíciumban és alumíniumban különösen gazdag részéhez kapcsolódik. Ez magyarázza a viszonylag nagy földfelszíni elterjedésüket.

A zeolitok egyedülálló tulajdonságaikat elemi szerkezetüknek köszönhetik. SiO_4 - AlO_4 tetraéderekből épülnek fel, amelyek közös oxigénionnal kapcsolódnak egymáshoz. Kémiai összetételük a következő általános képlettel írható le:



M valamennyi n vegyértékű kation

w vízmolekulák száma

x+y tetraéderek száma az elemi cellában

y/x Si/Al atomarány

a szerkezettől függ, általában 1-5, de lehet 30-40 is.

Laza szerkezetűek, a vázban zeolitfajtánként változó, 0,3-0,8 nm méretű csatornák és üregek vannak. Ezekben helyezkednek el az egy- vagy kétértékű alkálifém és alkáliföldfém kationok (amelyek a Si^{4+} -ionokat helyettesítő Al^{3+} -ionok pozitív töltéshiányát egyenlítik ki), valamint a víz. A vízmolekulák kisebb hányada a kationokhoz koordinálódik, azok hidrátburkát képezve, a többi szabad folyadékként viselkedik. A víz hevítés hatására reverzibilisen eltávolítható a pórusokból, miközben a

kristályrács ép marad. A víz főtömege 100-200 °C között űzhető ki, a teljes dehidratáláshoz általában 350-400 °C szükséges.²³

A zeolit ásványok kristályszerkezetének két típusa van: az egyik egy összekapcsolt, kalitkaszzerű üregekből álló pórusrendszer, a másik pedig szabályos csatornákból álló szerkezet, amely lehet egydimenziós, de általában az adszorpciós és katalitikus alkalmazásoknak kedvezőbb két- vagy háromdimenziós rendszer.

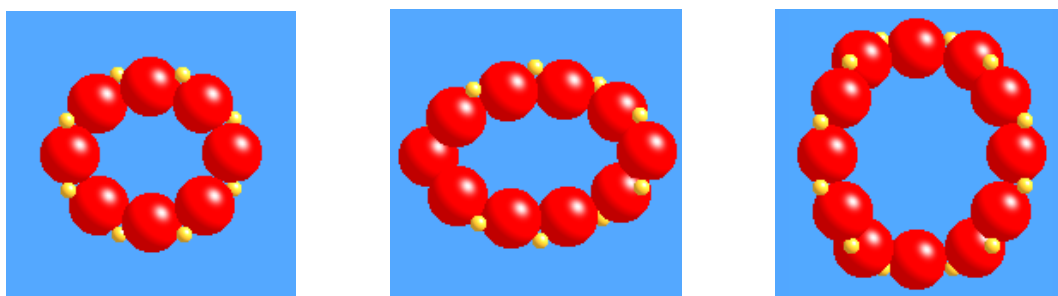
A zeolitok szerkezetének elsődleges szerkezeti elemei az AlO_4 vagy SiO_4 tetraéderek, ezek állnak össze másodlagos építőegységekké, leggyakrabban köbös, hexaéderez vagy oktaéderez rácsok jönnek létre. A zeolitikristályok végső szerkezete a másodlagos építőelemek különböző módon történő összekapcsolódásával alakul ki.²⁴

Ma már több, mint 50 különböző zeolitszerkezet ismert. Pórusméretük 0,3-0,8 nm, pórustérfogatuk kb. 0,10-0,35 cm^3/g . A zeolitok pórusméretük alapján három csoportba sorolhatók:

- kis pórusméretű (mikropórusos) anyagok
0,30-0,45 nm pórusméret (3-4,5 Å)
pl. A-zeolit
- közepes pórusméretű (mezopórusos) anyagok
0,45-0,60 nm pórusméret
pl. ZSM-5
- nagy pórusméretű (makropórusos) anyagok
0,60-0,80 nm pórusméret
pl. X-zeolit, Y-zeolit.

A három csoportot általában az ún. „oxygen packing” modellel szokták ábrázolni. A mikropórusos zeolitok pórusmérete 8 oxigénatomból álló gyűrű méretének felel meg. Mezopórusos zeolitoknál ez a gyűrű 10, makropórusosaknál pedig 12 oxigénatomból áll (1. ábra).

1. ábra: Zeolitok pórusméretének ábrázolása az oxygen packing modellel



A zeolitok kristályrácsának hőstabilitása elsősorban a Si/Al aránytól függ, 1 körüli értéknél a rács már 300 °C-on összeomlik, 3-5-nél azonban 700-800 °C-ig stabil maradhat. Hasonló tendencia mutatkozik a zeolitok ásványi savakkal szembeni ellenállásában is: savas kezeléssel az alumínium kisebb-nagyobb hányadát a rácsból ki lehet oldani. Minél kevesebb alumíniumot tartalmazott eredetileg a rács, annál nagyobb hányada távolítható el a kristályszerkezet tönkremenetele nélkül.

A kationok a pórusrendszerben szabadon mozoghatnak, ezért eltávolíthatók, vagy zeolitfajtánként eltérő kationokra cserélhetők. Ha a zeolitok kationjait hidrogénionokra cseréljük, a felület protonleadásra kész erős ásványi savként (Brønsted-sav) viselkedik. Erőteljes dehidratálásra a protonok víz alakjában távoznak, oxigénionokat szakítva ki az AlO_4 -tetraéderekből. Így hiányosan koordinált, ezáltal elektronpár megkötésére kész alumíniumionok maradnak a felületen, amelyek szintén savként viselkednek (Lewis-savak). Ez teszi alkalmassá a zeolitot a katalizátor szerepére.

A zeolitok egy részének jellegzetes sajátossága az ún. molekulaszűrő hatás. Ez a szokásostól eltérő adszorpciós viselkedésben nyilvánul meg. A zeolitoknál a kristályos állapot miatt a pórusrendszer nagymértékben homogén, jól definiált. A pórusok átmérője 0,2-0,8 nm, tehát a gáz és kisebb folyadékmolekulák mérettartományába esik. Emiatt nincs lehetőség nagyobb méretű vagy nem megfelelő alakú molekulák adszorpciójára, hanem helyettük más, a többi adszorbenstől (szilikagél, alumíniumoxid, aktív szén) az adott rendszerből nagyobb molekulájú gáz vagy folyadékkomponensek, illetve szennyezések jelenlétében nem kötődő kis molekulák, pl. víz, ammónia, HCl, H_2S , CO_2 szelektív adszorpciója figyelhető meg. Eltérően a többi adszorbenstől, a zeolitok szűk pórusaiban az adszorpciós kötőerők a szokottnál nagyobbak. Ebben az esetben az adszorpciós hatás nem felületi kötődés, hanem térkitöltés.

A zeolitok pórusrendszerében adszorbeálódó molekulák legnagyobb méretét a pórusrendszerben előforduló szűkületek átmérője szabja meg, amely a jellegzetes molekulaszűrő hatást mutató zeolitoknál 0,3-0,5 nm között van. A pórusméretet, a molekulaszűrő hatást a kationok is befolyásolják, mert ezek a meglévő nyílásokat különböző mértékben leárnyékolhatják.

A zeolitok molekulaszűrő hatását a vegyipar számos adszorpciós szétválasztó és katalitikus eljárásában használják ki: egyenes szénláncú szénhidrogének elkülönítése egyéb szénhidrogének mellől, gázok és folyadékok hatékony szárítása és tisztítása adszorpciós úton, *p*-xilol elkülönítése xilol-izomerek mellől, Selectoforming benzinreformáló eljárás, stb.²³

A zeolitok kationcserélő tulajdonságúak. Ez abból fakad, hogy a kristályrácsban a szilíciumot (Si^{4+}) alumínium (Al^{3+}) helyettesíti, és így alumíniumatomként egy negatív töltés áll elő, amit a természetes zeolitoknál általában többfajta alkálifém és/vagy alkáliföldfém kation semlegesít. Ebből következik, hogy az ioncserélő kapacitást az alumíniumtartalom határozza meg. Az ioncserére azért van lehetőség, mert a zeolitok olyan néhány tízed nm méretű pórusokkal, csatornákkal rendelkező térhálós szerkezetű anyagok, amelyekbe mind a különböző kationok, mind pedig a vízmolekulák beférnek, és a belső csatornarendszerben szabadon mozoghatnak.

A zeolitok ioncserélő tulajdonságaikat tekintve jelentősen különböznek egymástól. Eltérő az ioncserélő kapacitás és a szelektivitás is. Ez függ a kationok elhelyezkedésétől, tehát geometriai tényezőktől, valamint egyensúlyi, kinetikai és energetikai viszonyok is befolyásolják. Néhány természetes zeolitfajta vizes oldatokból különböző ionokat (ammónium-, nehézfémionok) szelektíven távolít el – pl. a klinoptilolit alkalmas városi és mezőgazdasági szennyvizekből ammóniumionok megkötésére,²⁵ szelektív az atomerőművekben keletkező cézium- és stronciumionokkal szemben, így ezeket el tudja távolítani híg vizes oldatokból,²⁶ valamint kadmiumra, ezüstre és ólomra is rendkívül szelektív, ezért ipari, kohászati szennyvizekből ezeket hatékonyan kivonhatja.²⁷

A zeolitok tulajdonságai módosíthatóak abból a célból, hogy egy adott felhasználásnak minél nagyobb mértékben megfeleljenek. A módosításnak négyféle lehetősége van: ioncsere, kationmentesítés, ultrastabilizálás és savas kezelés.

A zeolitok ioncserélő tulajdonságát felhasználva a természetes anyagban levő kationokat előre meghatározott fajtájú kationokra cserélik le. Ily módon nagyon sokféle kation vihető be, pl. K^+ , Na^+ , Co^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Ni^{2+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+ , NH_4^+ stb. A kationcsere az adszorpciós térfogatot, a pórusok méreteit és a katalitikus hatást változtatja meg.

Az ultrastabilizálás megváltoztatja a zeolit alapvető struktúráját, az elemi cellában levő alumínium mennyisége és az elemi cella mérete csökken. Az ilyen zeolit még 1000 °C feletti hőmérsékleten is stabil marad.

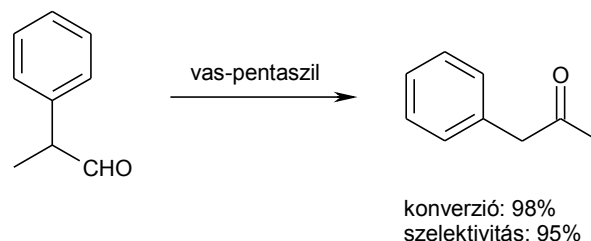
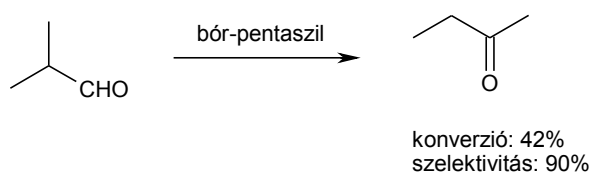
Savas kezeléssel egyre csökkenő alumíniumtartalmú anyagokat lehet kapni. Ezeknek nagyobb a hőállósága, és lényegesen nagyobb adszorpciós képességgel rendelkeznek, mint az eredeti anyag.

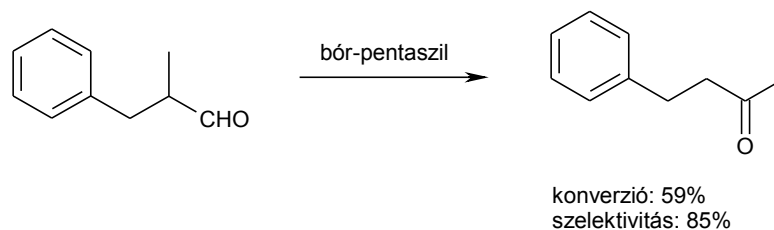
2.2.2. A zeolitok felhasználása ipari szintézisekben

A zeolitokat a szerves kémiai szintézisekben katalizátorként, illetve nem-katalitikus célokra lehet felhasználni. A nem-katalitikus alkalmazások közé sorolhatók a reaktánsok és oldószerek szárítása és tisztítása zeolitokkal, a reaktánsok töményítése, diszpergálása, a termékek elválasztása, stb.^{23b} Katalizátorként számos reakcióban alkalmazhatók, ezek legtöbbje már ipari méreteken is megvalósult. A következőkben néhány példán szeretném bemutatni a zeolitok, mint katalizátorok ipari felhasználásának sokszínűségét.

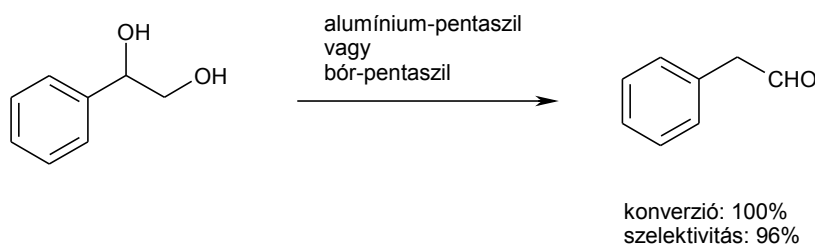
A legnagyobb számban izomerizációs reakciókat valósítottak meg zeolitkatalízissel. Olefinek kettős kötésének izomerizációja közül a legszélesebb körben vizsgált reakció a butének átalakítása. Benzin vízgőzös pirolízisében a butadién és az izobutén eltávolítása után a C₄-frakcióban különböző mennyiségben megtalálható 2-butén és 1-butén termékek arányának változtatásához az izomerizációban bór-pentaszil zeolitot szabadalmaztattak katalizátorként.²⁸

Az aldehid-kezon átrendeződést ón-, molibdén- vagy réztartalmú vegyes oxid-, vagy cériumoxid-alumíniumoxid-katalízissel valósítják meg. Ezen módszerek hátránya az alacsony szelektivitás. A megfelelő szelektivitás eléréséhez hosszú reakcióidő és gőz alkalmazása szükséges. Éppen ezért a nem-szimmetrikus, szubsztituált ketonokat az iparban általában különböző szerves savak kondenzációjával, majd dekarboxilezésével állítják elő. Hölderich és munkatársai a BASF-nél kidolgozták különböző aldehidek bór- vagy vas-pentaszil zeolit-katalizált izomerizációját.²⁹

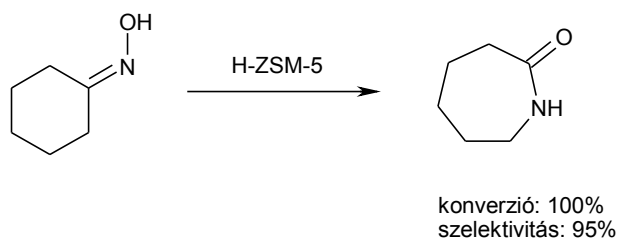




A pinacol-átrendeződés 1,2-diolok savkatalizált dehidratálása karbonilvegyületekké. Faujazit és pentaszil-típusú zeolit katalizátorokkal magas termeléssel valósítható meg az izomerizáció.³⁰ Primer OH-csoportot tartalmazó diolok az átrendeződés után dehidratálódnak, és aldehidek keletkeznek. Fenilglükolból fenil-acetaldehid állítható elő alumínium- vagy bór-pentaszil zeolit katalizátorral 100 %-os konverzió mellett 96 %-os szelektivitással.³¹



A Beckmann-átrendeződésre a legfontosabb ipari példa a ciklohexanon-oxim reakciója ϵ -kaprolaktámmá, amely a Nylon-6-gyártás alapanyaga. A reakcióban számos zeolit alkalmazható katalizátorként, pl. HX-zeolit, HY-zeolit, mordenit. A legjobb eredményt az erősen savas, hidrofób H-ZSM-5 katalizátor esetén érték el, 100 % konverzió mellett a szelektivitás 95 %.³²

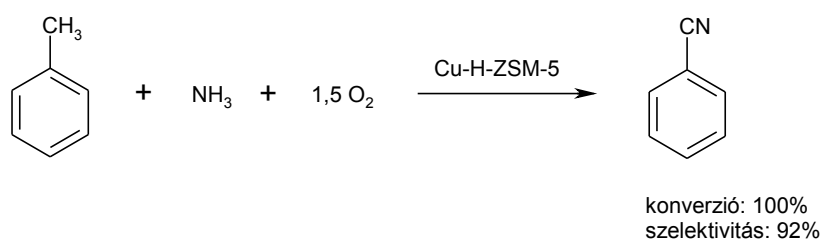


Az izomerizáción kívül a zeolitokat az iparban még számos más típusú reakcióban használják katalizátorként. Ilyenek pl. az aromás elektrofil szubsztitúció, az oxidáció és különböző gyűrűzárások.

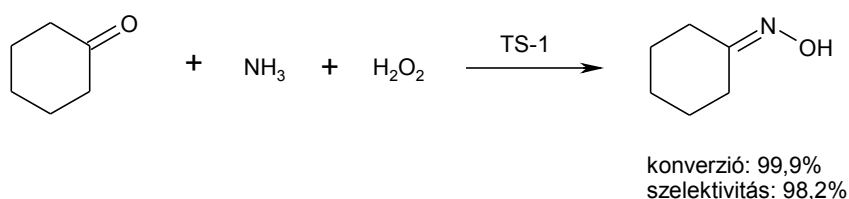
Aromás vegyületek Friedel-Crafts-alkilezése fontos reakció az ipar számos területén. Az USA-ban 1980 óta kb. 500000 t/év mennyiségű etilbenzolt állítanak elő Mobil-Badger-eljárással benzolból és etilénből foszfortartalmú ZSM-5 zeolit jelenlétében.³³ Az etilbenzol 100 %-os etilén és kb. 20 %-os benzol konverzió mellett 99 %-os szelektivitással keletkezik.

A C₄-C₁₀ szénhidrogének szelektív parciális oxidációja maleinsav-anhidriddé magas konverzióval és szelektivitással megvalósítható vanádium-, foszfor- vagy cinktartalmú zeolitok alkalmazásával.³⁴

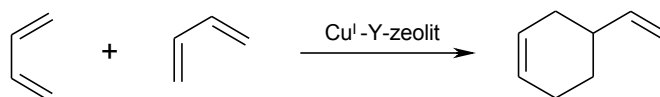
Jones és munkatársai a Mobil Oil-nál már 1966-ban leírták, hogy a benzonitril előállítható toluol ammoxidációjával 540 °C-on különböző X-zeolitok jelenlétében.³⁵ Cu-H-ZSM-5 zeolit alkalmazásával már 350 °C-on nagy aktivitás és szelektivitas érhető el.³⁶



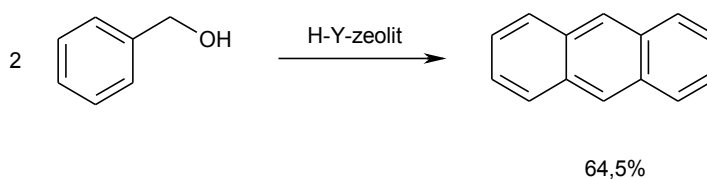
Egy másik, az iparban is alkalmazott ammoxidáció ciklohexanon-oxim előállítása ciklohexanonból ammóniával és hidrogénperoxiddal titán-szilikalit (TS-1) jelenlétében.³⁷ Az eljárással 80 °C-on 99,9 %-os konverzió mellett 98,2 %-os szelektivitással állítható elő az oxim.



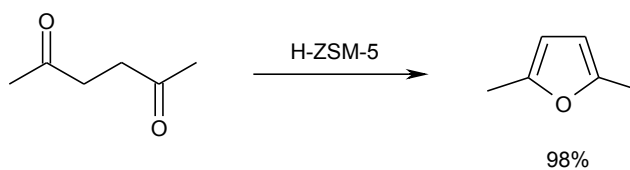
Maxwell és munkatársai megvalósították 1,3-butadién szelektív ciklodimerizációját Cu^I-Y-zeolit jelenlétében.³⁸ A homogén savkatalízissal ellentétben ennél a módszernél nem keletkeztek trimerek a reakcióban.



Benzilalkohol alumíniumoxid, H-Y-zeolit vagy heteropolisavak jelenlétében antracénné alakul az intermedier *o*-benzil-benzilalkoholon keresztül.³⁹ A reakcióban melléktermékként toluol és benzaldehid keletkezik. A legjobb eredményt a H-Y-zeolit alkalmazásával érték el, 64,5 % preparatív termeléssel keletkezett az antracén.



1,4-Diketonok H-zeolit-katalizált dehidratálásával 2,5-diszubsztituált furánok állíthatók elő.⁴⁰ Például acetonilacetonból 98 %-os termeléssel keletkezik 2,5-dimetilfurán H-ZSM-5 katalizátor jelenlétében.



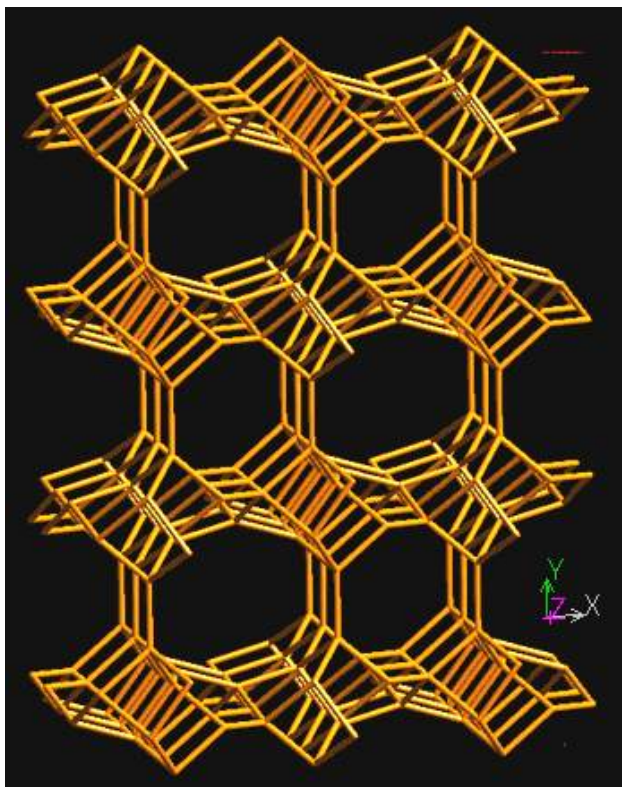
2.3. Az Ersorb molekulaszűrő adszorbenscsalád

Az Ersorb saválló molekulaszűrő adszorbenseket az Erdőkémia-ker Kft. állítja elő a Nagynyomású Kísérleti Intézet szabadalmaztatott eljárása szerint.⁴¹ Nyersanyagként a Magyarországon előforduló mintegy 70 % klinoptilolitot tartalmazó, 600 kp/cm² nyomószilárdságot is elérő vulkáni tufát használják.

2. ábra: A klinoptilolit ásvány



3. ábra: A klinoptilolit szerkezete



3. táblázat: A klinoptilolit főbb szerkezeti adatai

Az elemi cella összetétele	$\text{Na}_6(\text{AlO}_2)_6(\text{SiO}_2)_{30} \cdot 24 \text{H}_2\text{O}$
Si/Al arány	5
Szerkezeti egység	2 ötös, 2 négyes, 1 hatos gyűrű
Szimmetria	monoklin
Adszorpciós térfogat	0,18 cm ³ /g

Az Ersorb molekulaszűrő adszorbensek különböző szemcsefrakciói a nagyszilárdságú természetes nyersanyagból őrléssel, szitálással készülnek. A termék kívánt kémiai összetételét és fizikai sajátságait az őrleményfrakciókon végzett ioncserékkel és más vizes fázisú kémiai kezelésekkel alakítják ki. Az ioncseréket és az egyéb kezeléseket követően a terméket desztillált vízzel vagy híg savval mossák, izzítják, és meleg állapotban csomagolják.⁴² A csomagolással biztosítják az erősen nedvszívó terméknek a levegő nedvességtartalmától történő elzárását. Mivel a dobozok felnyitásakor a levegő nedvességtartalma a termékhez elkerülhetetlenül hozzáfér, használatba vételkor az adszorbent célszerű újra izzítani.

Az Ersorb adszorbensek előállítási technológiája számos előnyt biztosít a terméknek. Mivel a műveletek között pasztillázás nem szerepel, az adszorbensek megőrzik az alapanyag kitűnő szilárdságát. Emellett azonban a szemcsék megfelelő másodlagos pórusszerkezettel is rendelkeznek. Nem-molekulaszűrő felületük 40 m²/g. A jelentős nem-molekulaszűrő felület és a finomszemcsés kristályok miatt a termék kiemelkedően gyors adszorpciós képességgel rendelkezik.

A technológiából eredően az adszorbensek szemcsefrakcióhatárai a sokrétű felhasználásterületen jelentkező különféle szemcseméret-követelményekhez rugalmasan igazodhatnak, és lehetőség van a molekulaszűrőknél gyakran előnyös, 1 mm körüli méretű szemcsefrakciók előállítására.

Az őrlemény térfogatsúlya aktív állapotban általában 0,8 kp/l felett van, ami nagyon kedvező érték, és az adszorbensek térfogatának előnyös kihasználását biztosítja. Az őrlemények kopási ellenállása igen jó, az adszorbensek ennek megfelelően jól bírják a mechanikai igénybevételeket.

Az Ersorb adszorbensek hatóanyagát képező klinoptilolit magas szilíciumtartalmából eredően számos kémiai átalakítást elvisel rácsszerkezetének károsodása nélkül. Ioncserével a legváltozatosabb egy- és kétértékű kationok építhetők be a rácsba, többek között a nehézfémek is.⁴³ Az így nyert termékek 500-600 °C-ig

stabilak, a beépített nehézfémionok hidrogénáramban magasabb hőmérsékleten redukálhatók finomeloszlású fémdiszperzióvá.

Az ioncserék eredményeképpen a kémiai összetétel megváltozásával egyidejűleg az anyag fizikai tulajdonságai is megváltoznak, és ily módon változó pórusméretű és változatos katalitikus hatású anyagokhoz lehet jutni.

Az Ersorb adszorbensek savállósága nagyobb az egyéb ismert molekulaszűrő adszorbensekéénél. Amíg a saválló Linde molekulasziták savtűrése pH=3-ig terjed, az Ersorb termékek molekulaszűrő sajátságaiak különösebb károsodása nélkül elviselik a 0,1 n erősségű savak nagy feleslegében végzett főzéseket is. Töményebb savakban végzett főzések az Ersorb adszorbensek molekulaszűrő sajátságait is nagyobbrészt megszüntetik, mivel ekkor az alumínium- illetve a kationtartalom egy része eltávozik. A kristályos szerkezet és a szemcsék azonban még 4 n sósavban végzett főzések után is megmaradnak. Erős savakban végzett főzésekkel az Ersorb adszorbensekből fokozott savállóságú és hőstabilitású, nem molekulaszűrő-hatású, 80 % feletti SiO₂-tartalommal és mintegy 150 m²/g felülettel rendelkező anyagok nyerhetők, amelyek mint fokozottan saválló adszorbensek, katalizátorhordozók vagy reaktortöltetek alkalmazhatók.

Az Ersorb molekulaszűrő adszorbensek más kis pórusméretű adszorbensekhez hasonlóan mindenekelőtt gázok és folyadékok víztartalmának vagy más kismolekulás szennyezésének (HCl, NH₃, H₂S, NO_x, stb.) eltávolítására használhatók. Savtűrő képességük azonban lehetővé teszi a molekulasziták eddigi alkalmazásterületének jelentős kiterjesztését az agresszív közegekben végzett hasonló műveletek irányába. Megvalósítható Ersorb adszorbensekkel pl. a sósavgáz, a folyékony klór vagy kéndioxid alacsony víztartalomra történő szárítása is. Ezekben az alkalmazásterületeken is lehet számolni a molekulasziták szokásos előnyeivel:

- kis parciális vízgőznyomásnál is nagy áttörési kapacitás
- 1 ppm-nél kisebb víztartalom a termékekben
- 50 °C feletti hőmérsékleten is erélyes szárítóhatás
- a szennyező komponensek zavaró hatásának csökkenése a pórusméret helyes megválasztása esetén
- folyadékfázisban is nagy hatékonyság.

Az Ersorb adszorbensek kationmentesített, illetve nehézfém komponensekkel módosított változatai katalizátorokként is alkalmazhatók. Bifunkciós katalizátorok készítésekor az aktív fémkomponensek mind a viszonylag zárt belső, mind a külső, nem molekulaszita- jellegű felületre felvihetők. Az eddigi kísérletek során számos tapasztalat

halmozódott fel az Ersorb termékek családjába tartozó anyagok krakkoló, dezalkilező, hidrogénező polimerizáló, stb. aktivitására vonatkozóan. Az Ersorb anyagok nagyfokú savállósága az alkalmazási lehetőségeket ezen a területen is szélesíti.

Az Ersorb adszorbensek a széleskörű felhasználásterület igényeinek megfelelően sokféle változatban készülnek. Az általam használt termékek:

Ersorb-4 (E4):

4 Å pórusméretű, CaK-vegyeskationos-klinoptilolit hatóanyagú saválló molekulaszűrő adszorbens. Pórusméretéből adódóan a molekulaszűrés területén nagy szelektivitással rendelkezik. Belső felületén a vízen kívül csak néhány kismolekulás anyag – metanol, metán, kénhidrogén, ammónia, sósav – adszorbeálódik, így viszonylag széles spektrumú szárítóanyag mind gáz-, mind folyadékfázisban. A szokásos 4 Å pórusméretű molekulaszűrőkkel szemben savállósága miatt agresszív közegekben is alkalmazható. Az E4 gyors adszorpciós képessége gázfázisban lehetővé teszi kisméretű, jól automatizálható, rövid, optimálisan 4 óra működési idejű adszorpciós egységek építését a hagyományos hevítéssel regeneráló (Thermal Swing) ciklusmegoldás esetén. Az E4 gyorsciklusú üzemben is nagyon jó hatású. Levegőben lehetővé teszi -60 °C alatti harmatpontok, széndioxidban -50 °C alatti harmatpontok elérését. Alkalmazható levegő, földgázok, széndioxidos földgázok, ipari gázok, agresszív ipari gázok (klór, kéndioxid, sósav), pirolízisgáz, stb. szárítására. Az E4 folyadékfázisban a metanol és a metanollal szennyezett folyadékok kivételével univerzálisan használható szárítószer. A termékekben 1 ppm alatti víztartalom is elérhető.

Ersorb-K (EK):

Hatóanyaga a klinoptilolit káliumformája. Ennek megfelelően a termék az E4 adszorbenshez képest megnövelt pórusméretű. Adszorbeálni tud pl. két szénatomos szerves molekulákat, így etanolt is. Felhasználásterülete éppen ezért az E4 felhasználásterületétől eltérhet. Elsősorban gáztisztítási feladatokra, H₂S, CO₂, NO_x, stb. gázok gázkeverékekből történő eltávolítására használható. Kisebb felületi savassága miatt helyettesítheti az E4 adszorbenst azokban az esetekben, amikor az E4 savassága az adszorpciós vagy a regenerálási lépés alatt káros mellékfolyamatokat katalizálhat.

Kationmentesített Ersorb (EA):

Az E adszorbensek alapanyagából illetve a termékekből ammóniás ioncserével, majd ezt követően hevítéssel állítható elő. A folyamat során a minta vas- és alumíniumtartalma nem változik, de jelentős a kalcium-, magnézium- és káliumtartalom módosulása. Az előállítás nem módosítja a felület savasságát, de megváltoztatja a pórusszerkezetet, és fokozza a sósavmegkötő képességet. Az izzítási hőfoktól függően hidroxidos és dehidroxilált formája létezik. A hidroxidos forma kb. 500°C-ig stabil, szilárd, sokbázisú, erős sav.

Savasan kezelt Ersorb-4 (E4a):

Az E4 adszorbensből ioncserével állítják elő, savassága: pH~3. Az alkalmazott eljárást a gyártó szakmai titokként kezeli.

4. táblázat: Néhány Ersorb adszorbens kémiai összetétele

Komponens (s%)	E4	EK	EA ^a
SiO ₂	73,0	72,4	76,7
Al ₂ O ₃	11,2	10,9	12,2
Fe ₂ O ₃	1,17	1,06	1,19
K ₂ O	5,12	8,74	2,87
Na ₂ O	0,38	0,41	0,34
CaO	2,20	0,26	0,53
MgO	0,44	0,52	0,13
izzítási veszteség 110°C felett	5,58	5,64	5,50

^a A kationmentesített származék hidroxidos változata.

3. Saját eredmények

Az Ersorb adszorbensek pórusméretükből adódóan csak néhány kismolekulás anyagot képesek adszorbeálni belső felületükön. Munkám során elsősorban víz-, sósav- és etanolkilépéssel járó kondenzációs reakciókat vizsgáltam különböző E-típusok jelenlétében. Doktori értekezésemben a sikeresen megvalósított reakciók közül csak azokkal foglalkozom, amelyek heterociklusos vegyületek szintézisére irányultak.

3.1. Az Ersorb adszorbensek vizsgálata

Az Ersorb termékeket egy 1967-ben szabadalmaztatott eljárás alapján gyártja az Erdőkémia-ker Kft.⁴¹ Az adszorbensek részletes vizsgálatával az elmúlt időszakban nem foglalkoztak. Fizikai tulajdonságaikról, szerkezetükről csak nagyon kevés információ áll rendelkezésünkre. Klopp Gábor 1975-ben megírt doktori értekezésében vizsgált néhány E-típust, de elsősorban azok előállításával foglalkozott.⁴³ Doktori munkám célkitűzése nem az Ersorb adszorbensek elméleti vizsgálata volt, de a teljesebb kép kedvéért elvégeztük az általam használt négy E termék szerkezetvizsgálatát is.

Kutatócsoportunk több éve együttműködik a Lyoni Katalízis-Kutató Intézettel, ahol már hosszabb ideje folynak a szilárd-sav- és szilárd-bázis-katalizátorok előállításával és alkalmazhatóságával kapcsolatos kutatások. Az együttműködés keretében az E minták röntgen porfelvételeit és a BET felületek mérését Lyonban végezték el.

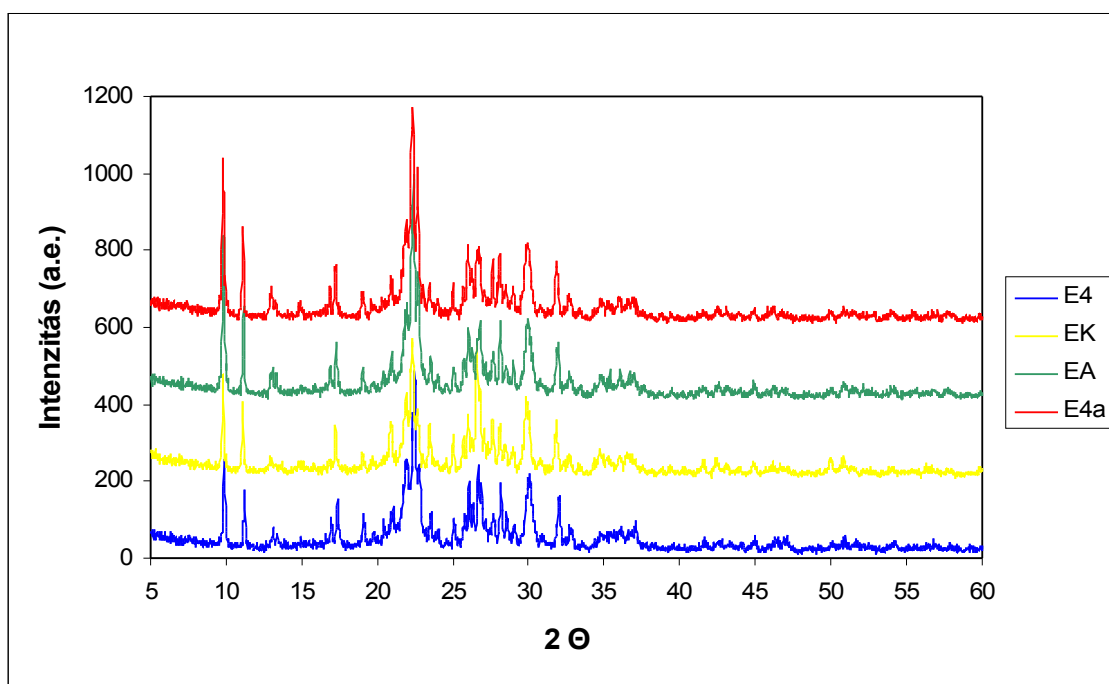
A gyártó cég által kiadott rövid tájékoztató alapján az Ersorb adszorbensek nem-molekulaszűrő felülete $40 \text{ m}^2/\text{g}$, amely erős savakban végzett főzések hatására kb. $150 \text{ m}^2/\text{g}$ -ra változik. Ezzel szemben a BET felületek mérésekor kapott eredmények szerint az E4, EA és E4a adszorbensek felülete $30 \text{ m}^2/\text{g}$ körüli érték, míg a nagyobb pórusméretű EK felülete $72 \text{ m}^2/\text{g}$ (5. táblázat).

5. táblázat: Az Ersorb adszorbensek BET felülete

Minta	BET felület (m^2/g)
E4	31
EK	72
EA	30
E4a	34

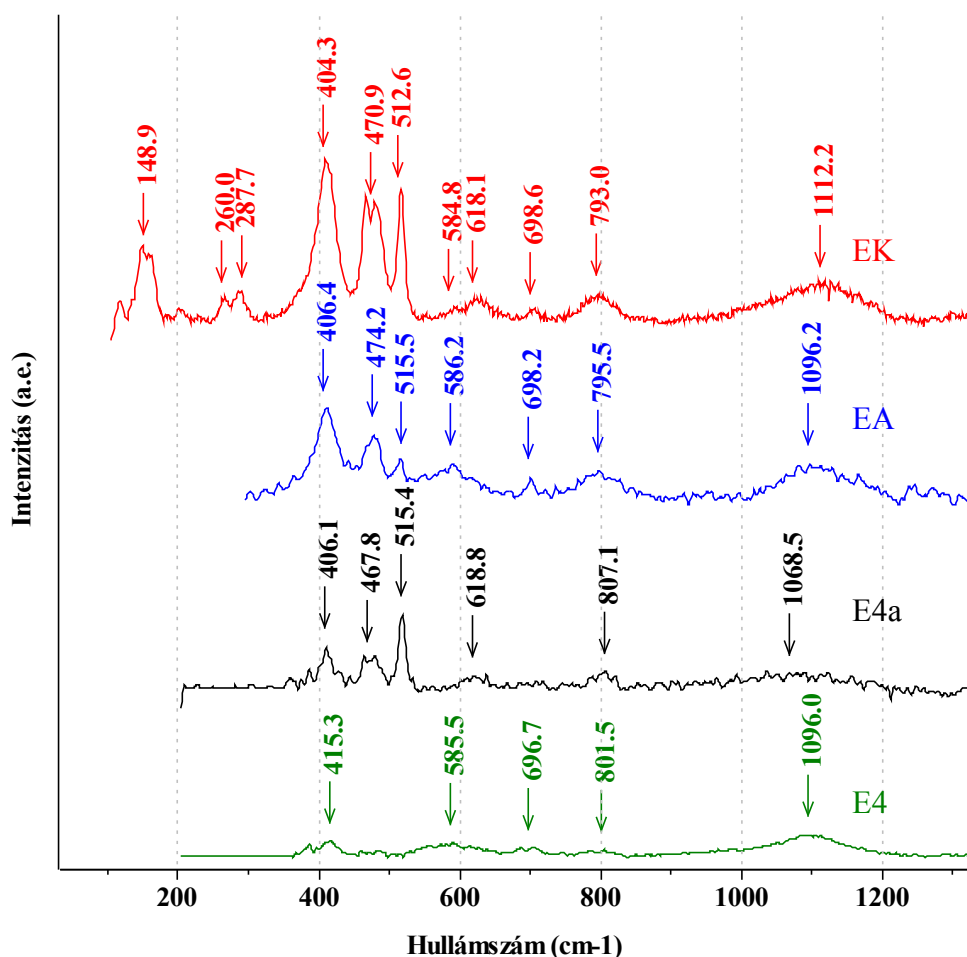
A négy vizsgált minta röntgen pordiagramja a 4. ábrán látható. A diagramok alapján mindegyik anyag kristályszerkezete azonos, tehát az előállítás során az ioncserék nem módosították a szerkezetet. Az adszorbensek reaktivitásbeli különbségeit a pórusokban levő ionok mennyisége és minősége okozhatja.

4. ábra: Az Ersorb adszorbensek röntgen pordiagramja



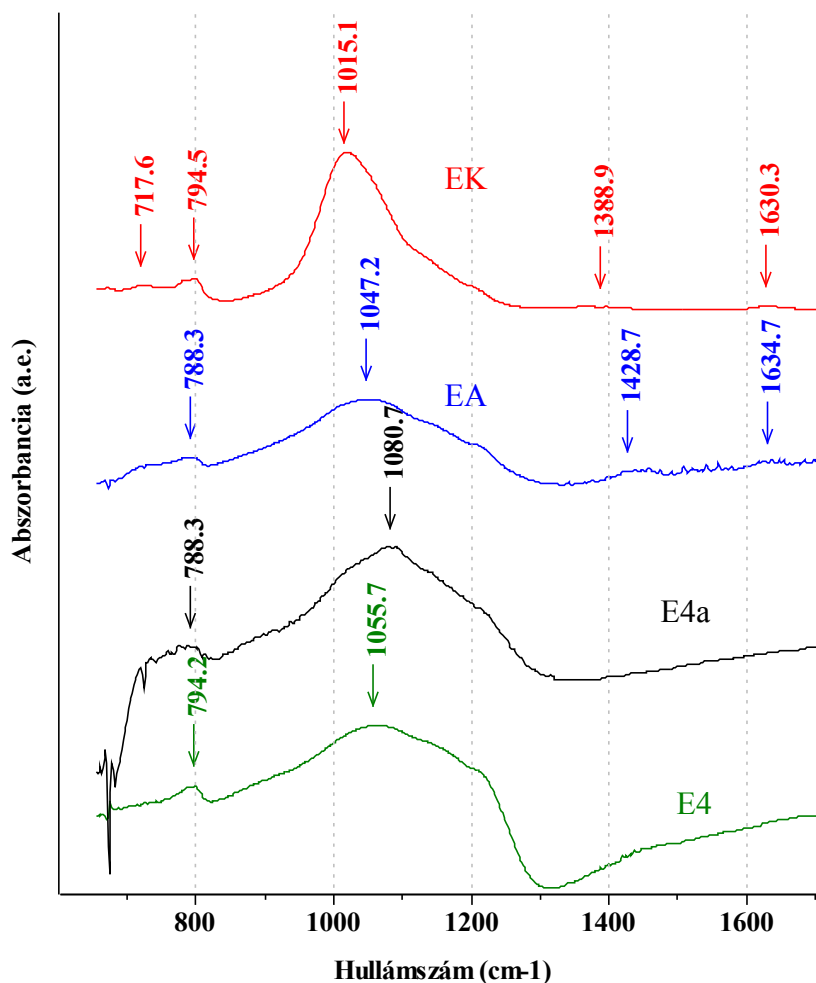
Az adszorbensek felületét, illetve szerkezetét Raman- és IR-spektroszkópiával is megvizsgáltuk. A minták Raman-spektruma az 5. ábrán látható. Az egyes típusok között nincs jelentős különbség, a mért görbék megfelelnek egy átlagos zeolit-spektrumnak. Az EK spektrumában található több csúcs a minta jobb mérhetőségével magyarázható. A legrosszabbul mérhető az E4 adszorbens volt. A különbségek a spektrumok között a szerkezet rendezettségi fokával is magyarázhatóak – az EK a legrendezettebb szerkezetű –, bár ez ellentmond a röntgen pordiagramoknak, amelyek szerint az adszorbensek kristályszerkezete azonos. Különbséget okozhat az is, hogy az egyes minták szemcsemérete nem volt teljesen azonos.

5. ábra: Az Ersorb adszorbensek Raman-spektruma



Az IR-spektrumok összhangban vannak a Raman-spektrumokkal (6. ábra). Ezeken is látható, hogy az EK spektruma sokkal differenciáltabb, mint a többi mintáé, már elhatárolható sávok is megjelennek a spektrumban, és ezt szintén kristályszerkezet-módosulással vagy a szemcsemérettel lehetne magyarázni.

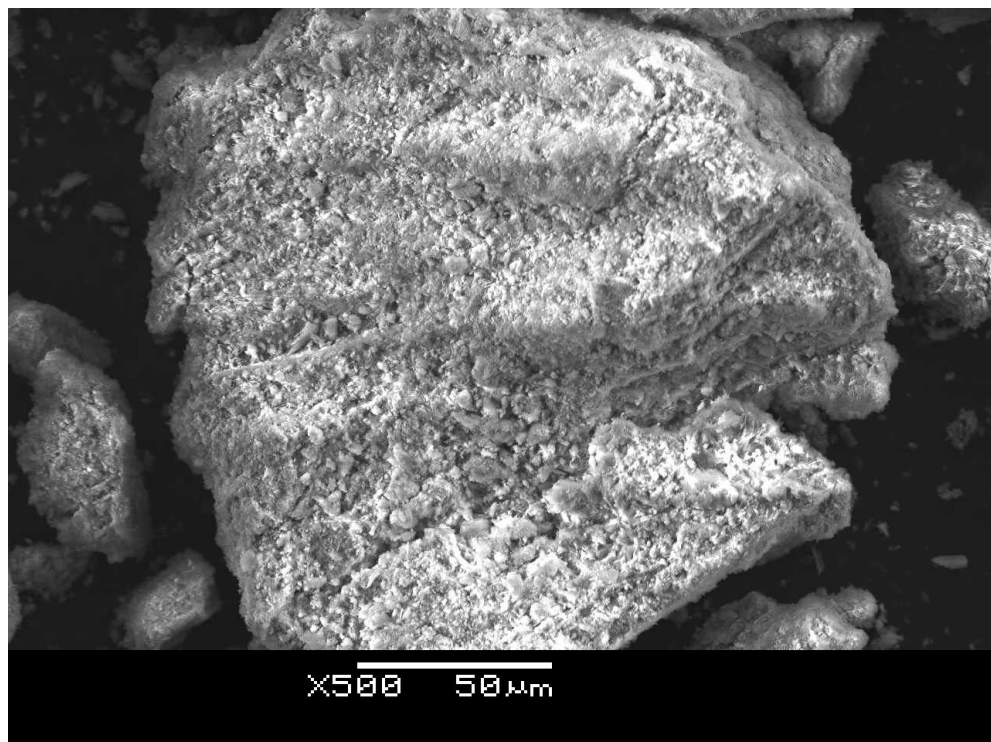
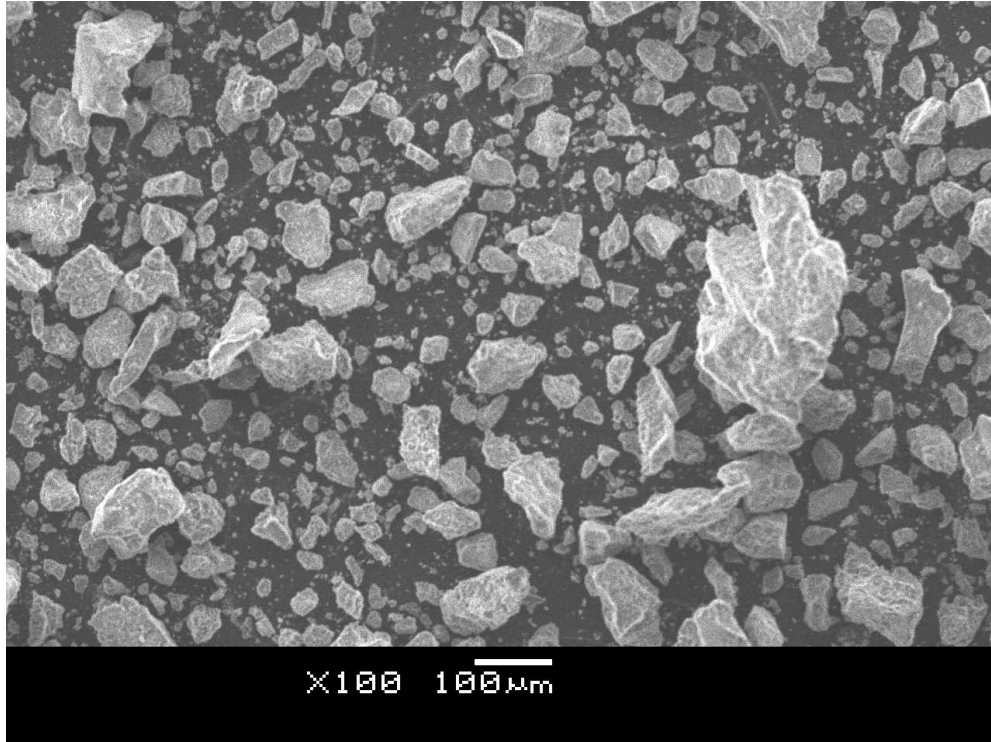
6. ábra: Az Ersorb adszorbensek IR-spektruma



Megvizsgáltuk a négy E termék termikus stabilitását is. Az adszorbensek TG görbéi teljesen azonos lefutásúak, mindegyik esetben 100 és 135 °C között tapasztalható kb. 6 tömeg% vízvesztés, amely összhangban van a gyártó cég által kiadott tájékoztató adatokkal. A mintákat 600 °C-ig hevítve más illékony komponens nem távozott belőlük. A mérések alapján tehát a különböző E típusok nem igényelnek eltérő előkészítést a kémiai reakciókhoz, mindegyik minta esetén elegendő a 120 °C-os szárítás a levegőből megkötött nedvességtartalom eltávolításához.

Az E4 adszorbens pásztázó elektronmikroszkópos felvételeit a 7. ábra mutatja. A nagyobb felbontású képen látható szemcsék sima felülete egyértelműen magyarázza a kis fajlagos felület értéket.

7. ábra: Az E4 adszorbens pásztázó elektronmikroszkópos felvételei



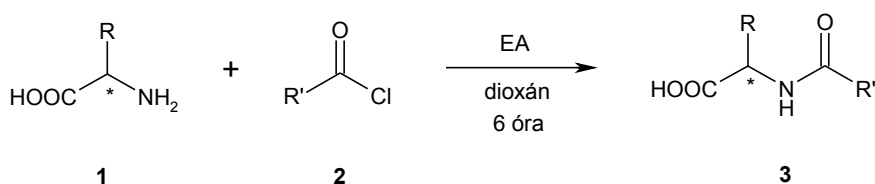
3.2. Öttagú, két heteroatomot tartalmazó heterociklusok előállítása

3.2.1. 2-Szubsztituált oxazolinszármazékok előállítása¹

Az oxazolinszármazékok fontos vegyületcsoport a szintetikus szerves kémiában. A racém 2-szubsztituált oxazolingyűrű védett karboxilcsoportnak is tekinthető.⁴⁴ Ha ezt a csoportot egy farmakológiailag aktív vegyület tartalmazza, a gyűrűzárás megváltoztathatja annak farmakokinetikus tulajdonságait. (Az élő szervezetben az oxazolingyűrű lassan hidrolizál, és felszabadul belőle a karbonsav.⁴⁵) Néhány optikailag aktív oxazolinszármazék értékes segédanyag aszimmetrikus szintézisekben.⁴⁶

Számos módszert írtak le 2-szubsztituált oxazolinok előállítására: pl. karbonsavakból 200-220°C-on,⁴⁷ SOCl₂⁴⁸ vagy ártalmas halogénezett szénhidrogének, pl. széntetraklorid vagy hexaklóretán⁴⁵ felhasználásával, illetve más, hasonló, erélyes reakciókörülmények között. Néhány módszer karbonsavésztereket,⁴⁹ nitrileket⁵⁰ és aldehideket⁵¹ használ kiindulási anyagként. Ezek a reakciók általában alacsony termelést adnak. Nemrég beszámoltak oxazolinok előállításáról savnitrilekből kaolin agyagásvány jelenlétében.⁵² Ennek előnye, hogy a kaolin, mint a többi agyagásvány, környezetbarát, nem toxikus, visszanyerhető, újrafelhasználható és olcsó katalizátor.

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén néhány éve kezdtek el foglalkozni annak vizsgálatával, hogy az Ersorb adszorbenscsalád hogyan alkalmazható szerves kémiai reakciókban katalizátorként. Elsőként szabad aminosavak acilezését vizsgálták savkloridokkal EA jelenlétében.⁵³



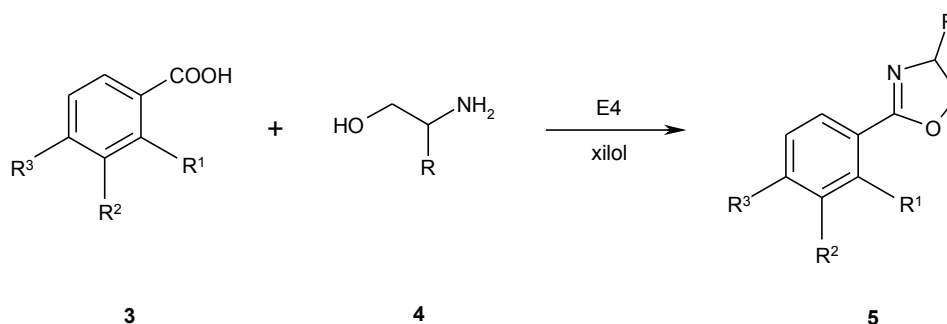
A reakciókban a várt *N*-acilezett termékek keletkeztek jó termeléssel. A reakcióelegyből kiszűrt katalizátor egyszerűen regenerálható, illetve többször újrafelhasználható volt aktivitásának számottevő csökkenése nélkül.

Munkámat ezen kutatásokba bekapcsolódva kezdtem el. Mivel az EA adszorbens jó eredményeket mutatott aminosavak acilezésében, megvizsgáltam aminoalkoholok

¹ Cwik, A.; Hell, Z.; Hegedüs, A.; Finta, Z.; Horváth, Z. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3985.

szelektív *N*-acilezését karbonsavakkal, hogy majd a keletkezett termékből gyűrűzárással oxazolinszármazékot tudjak előállítani. 2-Aminoetanol és benzooesav reakciójában xilolban E4 jelenlétében 5 óra alatt azonban nem az acilezett, hanem közvetlenül a gyűrűzárt 2-feniloxazolint kaptam jó termeléssel (90 %). A reakcióelegy *O*-acilezett terméket nem tartalmazott. Az irodalomban leírtak szerint a két előbb említett vegyületből katalizátor nélkül, magas hőmérsékleten, vízkidesztillálás közben végzett reakcióban az *N*-acil termék keletkezik, kb. 10-20 % *O*-acilezett mellett.⁵⁴ Gyűrűzárás spontán nem megy végbe, ezt Al₂O₃ katalizátorral, 350 °C-os reakcióhőmérsékleten tudták megvalósítani.

A reakciót elvégeztem a fenti körülmények között alifás és aromás karbonsavakkal, illetve különböző β-aminoalkoholokkal. A kis szénatomszámú alifás karbonsavak – ecetsav és propionsav – nem adtak megfelelő terméket, és károsították az E4 szerkezetét. Aromás karbonsavakkal azonban jó eredményeket értem el (6. táblázat).



6. táblázat: β-Aminoalkoholok reakciója aromás karbonsavakkal^a

5	R	R ¹	R ²	R ³	Termelés ^b (%)
a	H	H	H	H	90
a	H	H	H	H	79 ^c
a	H	H	H	H	52 ^d
b	H	H	H	CH ₃	35 ^e
c	H	H	H	Cl	88
d	H	H	H	(CH ₃) ₃ C	75
e	C ₂ H ₅ (±)	H	H	H	73
f	C ₂ H ₅ (±)	H	H	Cl	55 ^e
g	C ₂ H ₅ (S)	H	H	Cl	88
h	H	H	NO ₂	CH ₃ O	78
i	H	OH	H	H	30 ^e
j	H	COOCH ₃	H	H	32
k	H	OCOCH ₃	H	H	30
l	H	H	H	COOCH ₃	85
m	H	OH	H	CH ₂ Cl	45

^a 5 mmol karbonsav, 5 mmol amin, 0,8 g E4, xilol, 130 °C, 5 óra. ^b Preparatív termelés.

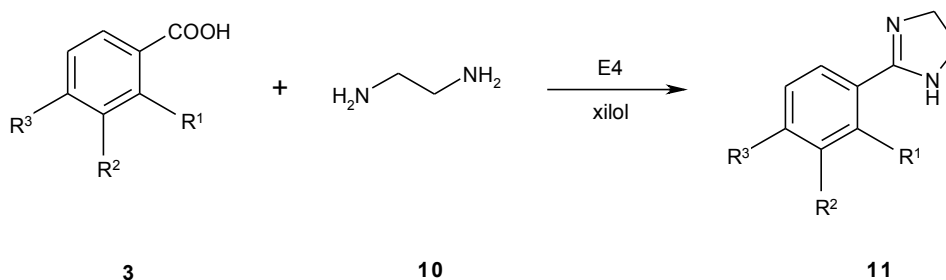
^c Regenerált E4. ^d 0,5 g E4/5 mmol sav. ^e A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (Kieselgel, acetone eluens).

felhasználható, vagy legalábbis regenerálható aktivitásának jelentős csökkenése nélkül, a nagyobb mennyiség használatának nincs különösebb jelentősége gazdaságossági szempontból sem. A katalizátor kimerítését nem vizsgáltam, általában maximum négy ciklusban használtam fel újra.

3.2.2. 2-Arilimidazolinok és 2-arilbenzoxazol-származékok előállítása²

A 2-arilimidazolin-származékok farmakológiai szempontból fontos vegyületek.⁵⁵ Szintézisükre az irodalomban számos módszer található, amelyek etiléndiamin vagy sóinak⁵⁶ kondenzációján alapulnak. A kondenzációt leírták benzonitrillel $ZnCl_2$ és NH_4Cl ,⁵⁷ vagy P_2S_5 jelenlétében,⁵⁸ etilbenzoáttal,⁵⁹ vagy benzooesavval Ph_3P és Et_3N jelenlétében.⁶⁰ Ezek a módszerek általában a környezetre ártalmas reagenseket használnak, vagy a feldolgozás során szigorú biztonsági előírásokat igényelnek, így egy új, egyszerű eljárás kidolgozása 2-arilimidazolinok szintézisére környezetvédelmi szempontból is fontos lehet.

Megvizsgáltam, hogy az oxazolinok szintézisére kidolgozott módszer alkalmazható-e imidazolinszármazékok előállítására is. Benzooesav és etiléndiamin reakciójában E4 jelenlétében, xilolban, 5 óra alatt 73 %-os preparatív termeléssel keletkezett a 2-fenilimidazolin.



A reakciót xilol helyett toluolban végezve 110 °C-on a termelés nem változott számottevően (71 %). A reakcióidőt 3 órára csökkentve már gyengébb eredményt kaptam, csak 66 % **11a** keletkezett, 5 óránál hosszabb reakcióidő esetén pedig nem javult a termelés számottevően (8 óra alatt 75 %, 10 óra alatt 70 % – utóbbi esetben a gyengébb termelés oka valószínűleg a feldolgozás miatti veszteség). Az E4 mennyiségét

² Hegedüs, A.; Vigh, I.; Hell, Z. *Heteroatom Chem.* **2004**, *15*, 428.

5 mmol szubsztrátumhoz 0,8 g-ról 0,5 g-ra csökkentve a termelés is csökkent, 65 % 2-fenilimidazolint kaptam a reakcióban.

Ezen eredmények alapján a reakciót elvégeztem különböző szubsztituált benzoésavakkal és etiléndiaminnal. Az eredményeket a 7. táblázatban foglaltam össze.

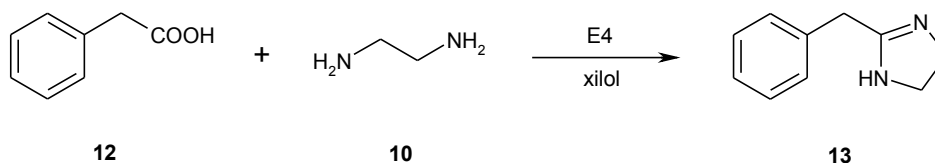
Minden esetben megfelelő termeléssel keletkeztek a szubsztituált 2-fenilimidazolinok. A reakciók során nem tapasztaltam jelentős szubsztituenshatást, és nem keletkezett számottevő melléktermék. A reakcióelegyből kiszűrt katalizátor regenerálás után többször újra felhasználható volt aktivitásának csökkenése nélkül (7. táblázat, **11a**).

7. táblázat: Etiléndiamin reakciója aromás karbonsavakkal^a

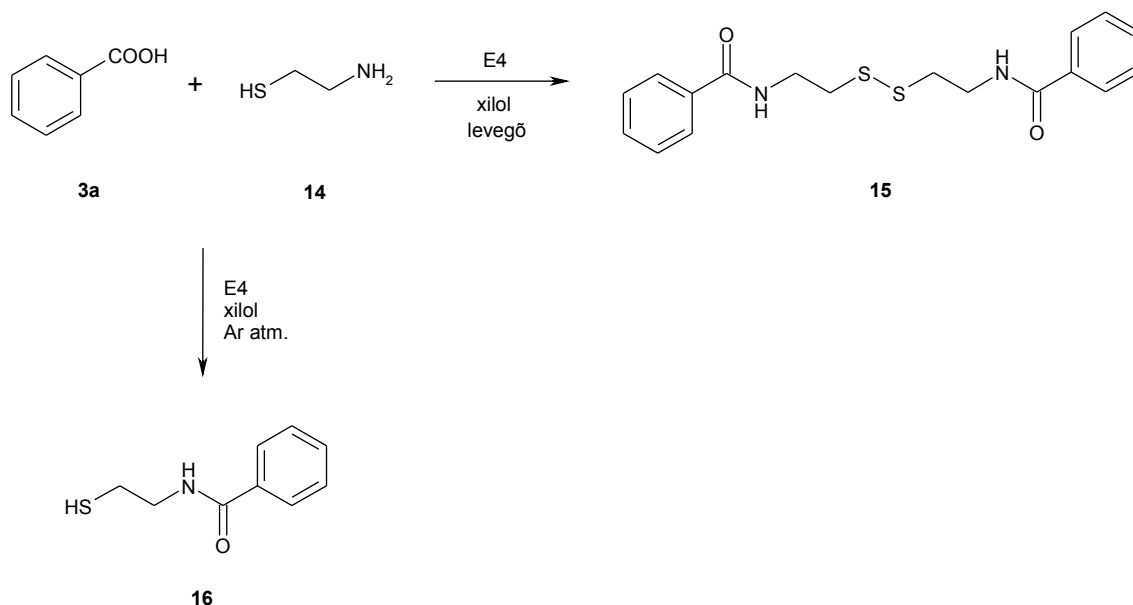
11	R ¹	R ²	R ³	Termelés ^b (%)
a	H	H	H	73
a	H	H	H	69 ^c
a	H	H	H	70 ^d
b	H	H	Cl	43
c	CH ₃	H	H	71
d	H	H	CH ₃	73
e	H	H	(CH ₃) ₃ C	65
f	H	NO ₂	CH ₃ O	73
g	OCOCH ₃	H	H	59
h	OH	H	H	62

^a 5 mmol karbonsav, 5 mmol etiléndiamin, 0,8 g E4, xilol, 130 °C, 5 óra. ^b Preparatív termelés. ^c Regenerált E4. ^d Másodszor regenerált E4.

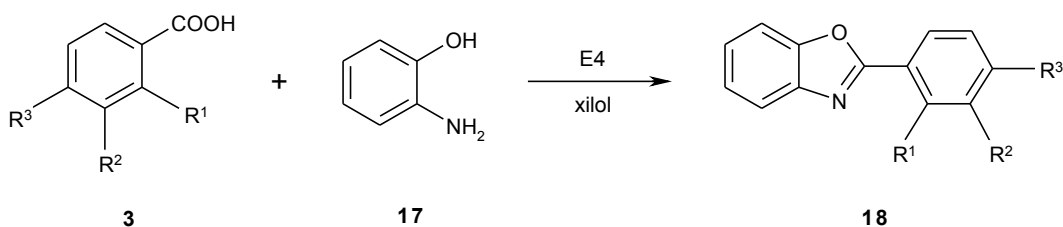
Fenilecetsav és etiléndiamin reakciójában 69 %-os preparatív termeléssel keletkezett **13** α-blokkoló tolazolin.



Az eredmények alapján megvizsgáltam a fentieknek megfelelő tiazolinszármazékok előállítását. Ciszteamint (**14**) benzoésavval reagáltatva E4 jelenlétében, xilolban, 130 °C-on 15 óra reakcióidő alatt sem keletkezett a várt 2-feniltiazolin. A reakcióban normál atmoszférikus körülmények között ciszteamin-bisz-amidot (**15**) kaptam, míg argon atmoszféra alatt **16** ciszteamin-amidot izoláltam a reakcióelegyből. A reakciók során a ciszteamin roncsolta az E4 szerkezetét.



Megvizsgáltam, hogy hasonló reakciókörülmények között megvalósítható-e kondenzált heterociklusok szintézise is. A kidolgozott oxazolinszintézisnek megfelelően 2-aminoetanol helyett **17** *o*-aminofenollal reagáltatva szubsztituált benzooesavakat, a megfelelő 2-arylbenzoxazol-származékok (**18**) keletkeztek jó termeléssel (8. táblázat), kivéve a szalicilsavat (8. táblázat, **f**), amelynél termék egyáltalán nem keletkezett, a reakció nem ment végbe.



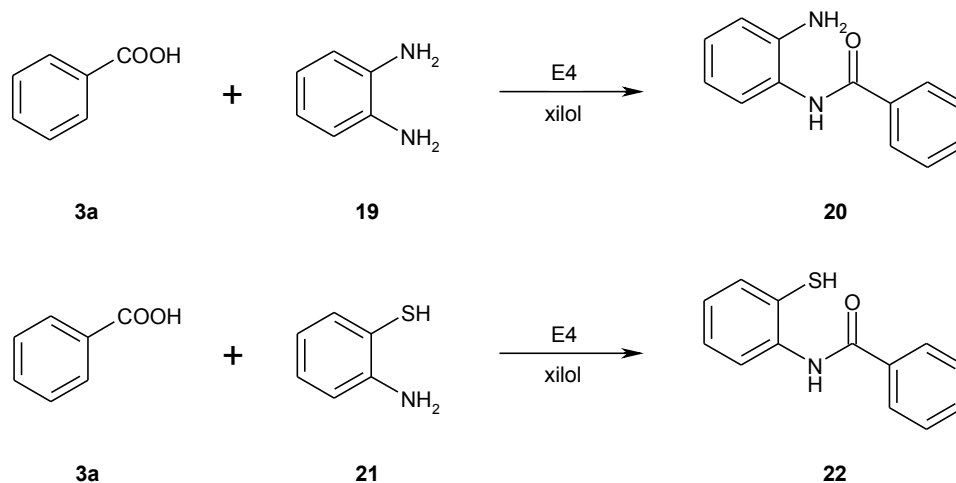
8. táblázat: *o*-Aminofenol reakciója aromás karbonsavakkal^a

18	R ¹	R ²	R ³	Termelés ^b (%)
a	H	H	H	73
b	H	H	Cl	64
c	H	H	(CH ₃) ₃ C	89
d	CH ₃	H	H	77
e	H	H	CH ₃	75
f	OH	H	H	— ^c

^a 5 mmol karbonsav, 5 mmol *o*-aminofenol, 0,8 g E4, xilol, 130 °C, 5 óra. ^b Preparatív termelés. ^c Nem történt reakció.

o-Feniléndiamin (**19**), illetve *o*-aminotiofenol (**21**) és benzooesav reakciójában csak a köztitermék monoamidok (**20** és **22**) keletkeztek. A gyűrűzárás elmaradása az első

esetben oldhatósági problémákkal magyarázható, a keletkező amid kicsapódott a reakcióelegyből, többszörösen heterogén rendszert eredményezve, míg az *o*-aminotiofenol, a ciszteaminhoz hasonlóan, roncsolta a zeolitot.



3.2.3. Benzimidazol-származékok előállítása³

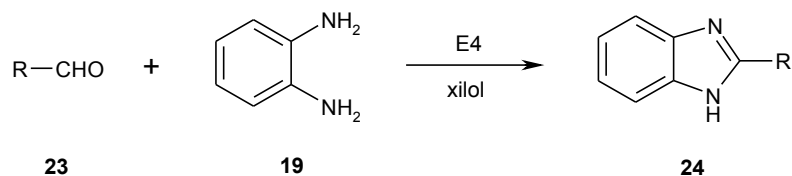
A szubsztituált benzimidazolok farmakológiai szempontból fontos vegyületek, a gyógyászat számos területén alkalmazzák őket, pl. gyomorfekély kezelésében protonpumpa-inhibítorként, antihisztaminként vagy féregűzőszerként.⁶¹

Az irodalomban számos módszer található előállításukra, pl. *o*-ariléndiaminok és aldehidek kondenzációja nitrobenzolban,⁶² vagy *o*-ariléndiaminok és karbonsavak, illetve származékaik kondenzációs reakciója polifoszforsav⁶³ vagy ásványi savak⁶⁴ jelenlétében. *o*-Ariléndiaminok és aldehidek közvetlen kondenzációs reakciójában termékelegy keletkezik, amely melléktermékeként tartalmaz 1,2-diszubsztituált benzimidazolokat, bisz-anilokat és dihidrobenzimidazolokat.⁶⁵ Benzimidazolok szelektív szintézise *o*-ariléndiaminokból megvalósítható néhány katalizátor jelenlétében, ilyen pl. a réz(II)-acetát,⁶⁶ higany-oxid,⁶⁷ ólom-tetraacetát,⁶⁸ vagy az itterbium-triflát.⁶⁹

Mivel a korábbiakban a 2-arilbenzimidazolokat nem tudtuk előállítani *o*-feniléndiamin és szubsztituált benzoésavak reakciójában, megvizsgáltam, hogy benzoésav helyett aldehideket alkalmazva végbemegy-e a gyűrűzárás.

³ Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3625.

4-Metilbenzaldehyd és *o*-feniléndiamin reakciójában E4 jelenlétében, xilolban, 130 °C-on, 14 óra alatt 54 %-os preparatív termeléssel keletkezett a 2-(4-metilfenil)-benzimidazol. A reakció során az elegy erősen kátrányosodott.



A kondenzációs reakciót elvégeztem különböző aromás és alifás aldehidekből és *o*-feniléndiaminból kiindulva. Az eredményeket a 9. táblázatban foglaltam össze.

9. táblázat: *o*-Feniléndiamin reakciója aromás és alifás aldehidekkel^a

24	R	Reakcióidő (óra)	Termelés ^b (%)
a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	10	54 (86)
b	C ₆ H ₅	10	78
b	C ₆ H ₅	8	77 (95)
b	C ₆ H ₅	4	51
b	C ₆ H ₅	2	33
b	C ₆ H ₅	8	73 ^c
c	4-Cl-C ₆ H ₄	8	80 (91)
c	4-Cl-C ₆ H ₄	8	77 ^c
d	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	8	80 (89)
d	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	8	80 ^c
e	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	8	76
e	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	8	72
f	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	8	73 (87)
g	3-OH-C ₆ H ₄	8	81
h	2-Cl-C ₆ H ₄	8	73
i	2-OH-C ₆ H ₄	8	70
j	<i>n</i> -C ₃ H ₇	8	66 ^d
k	C ₂ H ₅	8	62 ^e

^a 5 mmol aldehyd, 5 mmol *o*-feniléndiamin, 0,8 g E4, xilol, 130 °C. ^b Preparatív termelés; a zárójelben megadott értékek az ¹H NMR spektrum alapján számított konverziót mutatják. ^c Regenerált E4. ^d Reakcióhőmérséklet 70 °C.

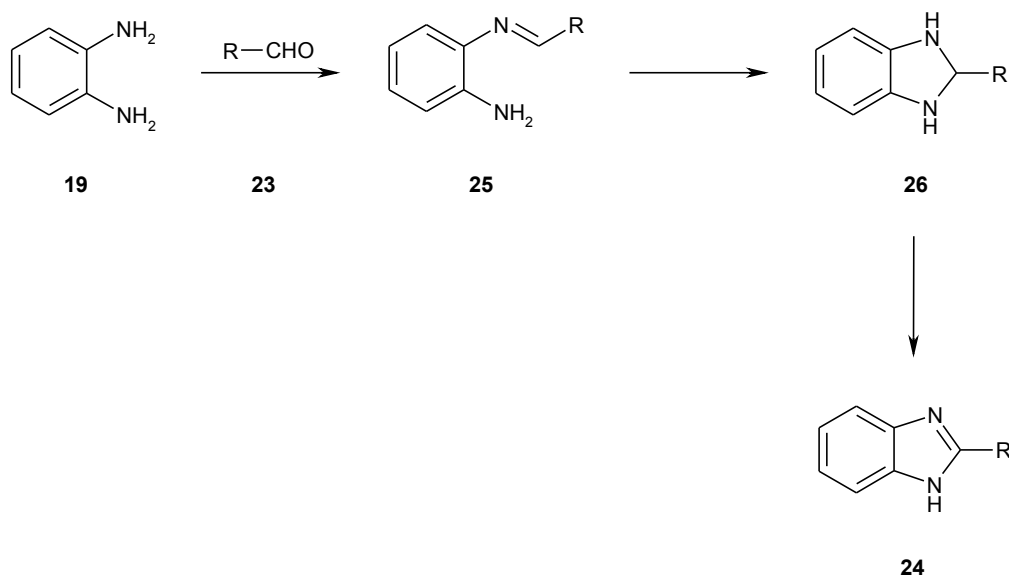
^e Reakcióhőmérséklet 50 °C.

Az optimális reakcióidő 8 óra volt, 10 óra alatt sem keletkezett több termék, míg a reakcióidőt 4, illetve 2 órára csökkentve a termelés jelentősen csökkent (9. táblázat, 24b).

A néhány esetben tapasztalható gyengébb preparatív termelés oka, hogy a reakció során az elegy erősen kátrányosodott, ami nehezítette a feldolgozást, a tisztítási műveletek során viszonylag sok anyagot elveszítettem (9. táblázat, **24a, b, c, f**).

A katalizátor a reakcióelegyből kiszűrve regenerálható volt aktivitásának számottevő csökkenése nélkül (9. táblázat, **24b, c, d**), bár a reakció során tapasztalható kátrányosodás az E4 regenerálását is nehezebbé tette a szokásos eljárásnál – acetonos mosás helyett etanolban forraltam a katalizátort 2 órán át, majd leszűrtem, és 120 °C-on szárítottam 4 órán keresztül. Ez esetben nem kizárt, hogy a kátrányosodás miatt a katalizátor csak kevesebb visszaforgatást bír ki, bár ez a regenerált anyaggal kapott eredményekből nem látszik, és a kimerítést itt sem vizsgáltam.

Az irodalomban leírt reakciómechanizmus szerint a kondenzáció három lépésben játszódik le.⁶⁹ Először az aminból és az aldehidből létrejön a **25** Schiff-bázis, majd gyűrűzárással a telített 2-szubsztituált dihidrobenzimidazol (**26**), amelyből levegőn spontán oxidációval keletkezik a **24** benzimidazol.



A reakcióelegyekből a megfelelő dihidrobenzimidazolok (**26**) még akkor sem voltak kimutathatók, ha a reakciót argon atmoszférában végeztem. Ez arra enged következtetni, hogy a katalizátorként használt zeolit rendelkezik egyfajta oxidáló tulajdonsággal, hasonlóan az irodalomban egyes zeolitokra leírtakkal.⁶⁵

3.3. 1,5-Benzodiazepinek előállítása⁴

A heterociklusos vegyületek szintéziseinek vizsgálata folytatásaként tanulmányoztam *o*-feniléndiamin reakcióját aromás és alifás ketonokkal, amelyben az irodalom szerint 1,5-benzodiazepin-származékok keletkeznek.

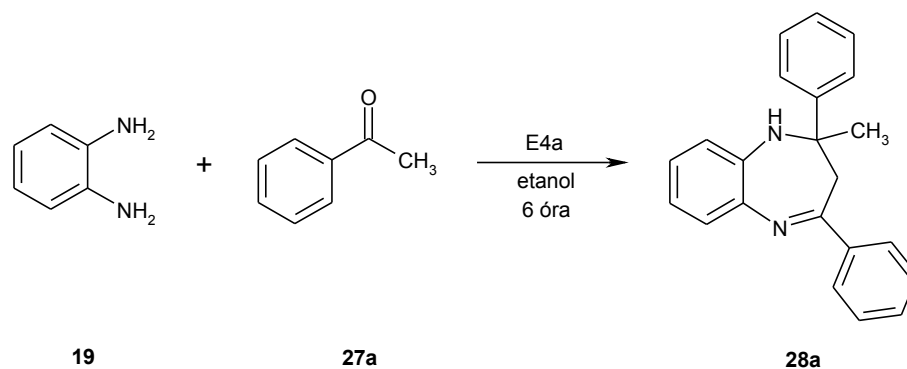
A benzodiazepinek farmakológiai tulajdonságaik miatt fontos anyagok. A vegyületesalád számos tagját használják a gyógyászatban, mint görcsoldó, fájdalomcsillapító, altató, nyugtató és antidepresszáns.⁷⁰ Ezenkívül az 1,5-benzodiazepinek értékes színterek összetett gyűrűs rendszerek, pl. triazolo-, oxadiazolo-, oxazino- és furano-benzodiazepinek szintézisében.⁷¹ Néhány benzodiazepin-származékot gyulladáscsökkentőként,⁷² illetve a finomkémiai iparban műszalak színezésére is használnak.⁷³

Farmakológiai és szintetikus jelentőségük ellenére az irodalomban csak kevés módszer található 1,5-benzodiazepinek előállítására. Ezek alapja az *o*-feniléndiamin kondenzációs reakciója α,β -telítetlen karbonilvegyületekkel,⁷⁴ β -haloketonokkal vagy ketonokkal.⁷⁵ A kondenzációban számos reagens használatát leírták, pl. $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$,⁷⁶ polifoszforsav,⁷⁷ NaBH_4 ,⁷⁸ SiO_2 ,⁷⁷ MgO/POCl_3 ,⁷⁹ Yb(OTf)_3 ,⁸⁰ Sc(OTf)_3 .⁸¹ Újabban kidolgoztak néhány módszert ionos oldószerekben is.⁸²

A fenti eljárásoknak számos hátránya van: hosszú reakcióidő, erélyes reakciókörülmények, drága reagensek, alacsony termelés, melléktermékek keletkezése, valamint a katalizátor a reakció során tönkremegy, nem regenerálható és használható fel újra. Ezen hátrányok kiküszöbölésére érdemesnek tűnt megvizsgálni az 1,5-benzodiazepinek szintézisét E4 jelenlétében.

Az *o*-feniléndiamin és acetofenon (**27a**) reakciójában a megnövelt savasságú E4a adszorbens jelenlétében, etanolban a megfelelő **28a** 2,4-difenil-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin keletkezett jó termeléssel (97 %).

⁴ Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A. *Catal. Lett.* **2005**, *105*, 229.



Az optimális reakciókörülményeket ebben a reakcióban határoztam meg. Az eredmények a 10. táblázatban láthatók.

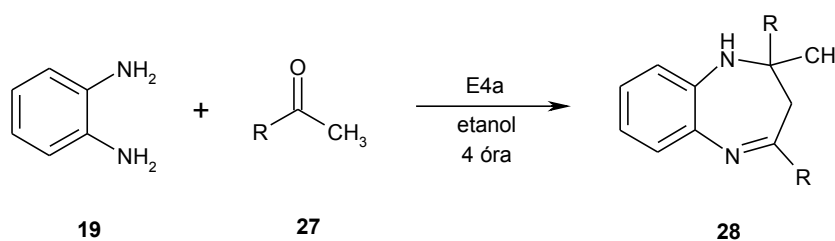
10. táblázat: Az optimális reakciókörülmények meghatározása^a

	Katalizátor	Katalizátor mennyisége (g)	Oldószer	Reakcióhőm. (°C)	Reakcióidő (óra)	Termelés ^b (%)
1	E4a	0,8	etanol	80	6	97
2	E4	0,8	etanol	80	6	52
3	—	—	etanol	80	6	—
4	E4a	0,8	xilol	130	6	94
5	E4a	0,8	etanol	80	4	93
6	E4a	0,5	etanol	80	4	95
7	E4a	0,5	etanol	80	2	61

^a 2 mmol *o*-feniléndiamin / 4,2 mmol acetofenon. ^b Preparatív termelés.

A 0,5 g E4a katalizátor alkalmazása esetén etanolban, 80 °C-on, már 4 óra reakcióidő után gyakorlatilag kvantitatív termelést értem el (10. táblázat, 6. sor). A reakcióidő 2 órára csökkentése jelentősen rontotta a termelést. A nagyon gyengén savas E4 rosszabb aktivitást mutatott a reakcióban (10. táblázat, 2. sor).

Az optimális körülmények között megvizsgáltam az *o*-feniléndiamin reakcióját aromás és alifás ketonokkal. Valamennyi esetben jó termeléssel kaptam a megfelelő 2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin-származékokat (11. táblázat).



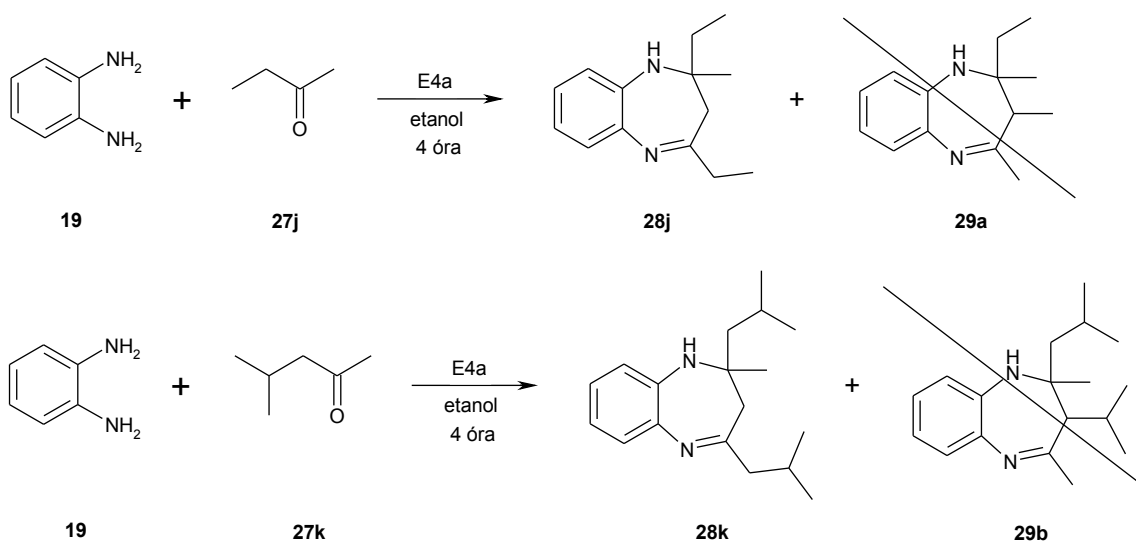
11. táblázat: *o*-Feniléndiamin reakciója aromás és alifás ketonokkal E4a jelenlétében^a

28	R	Termelés ^b (%)
a	C ₆ H ₅	95
a	C ₆ H ₅	96 ^c
a	C ₆ H ₅	95 ^d
a	C ₆ H ₅	93 ^e
b	CH ₃	98 ^f
c	4-Cl-C ₆ H ₄	91
d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	87
e	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	89
f	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	84
g	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	79
h	2-Cl-C ₆ H ₄	86
i	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	77
j	CH ₃ -CH ₂	87
k	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂	82

^a 2 mmol *o*-feniléndiamin, 4,2 mmol keton, 0,5 g E4a, etanol, 80 °C, 4 óra. ^b Preparatív termelés. ^c Újra használt E4a. ^d Harmadszor használt E4a. ^e Negyedszer használt E4a.

^f Acetonfeleslegben, 60 °C-on.

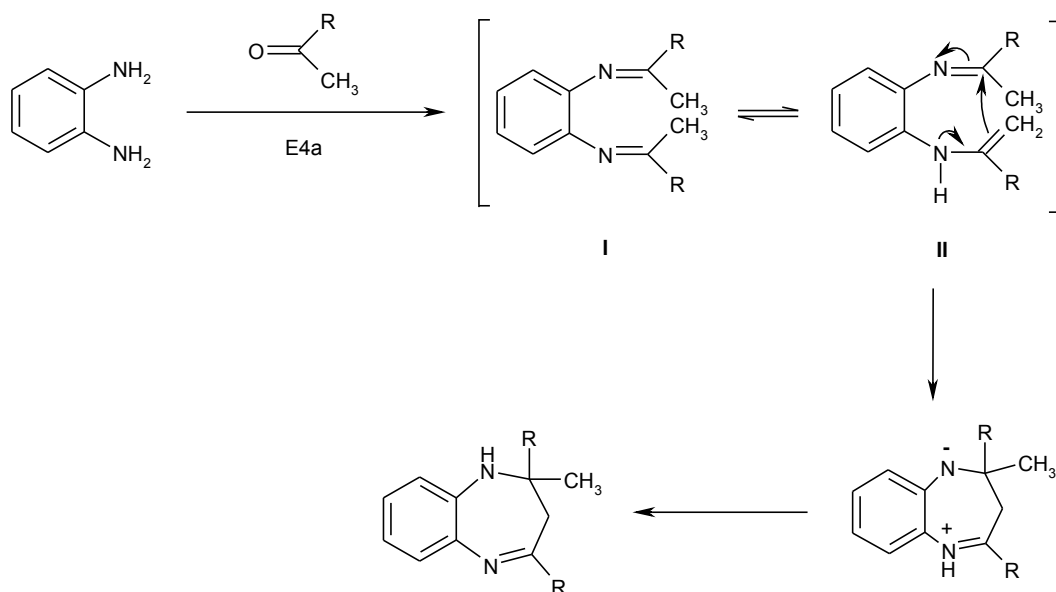
Az alifás és aromás ketonok hasonló módon reagáltak. A nem szimmetrikus alifás ketonok, etil-metil-keton (**27j**) és izobutil-metil-keton (**27k**) esetén a reakcióban csak az egyik regioizomer keletkezett, a **29a** és **29b** 3-szubsztituált származékokat nem tartalmazta a reakcióelegy. Az irodalomban eddig közölt eljárásokban általában mindkét izomer keletkezését leírták, gyakran azonos mennyiségben. Ezek elválasztása nem egyszerű, az általunk kidolgozott eljárás tehát ebből a szempontból is kedvező.



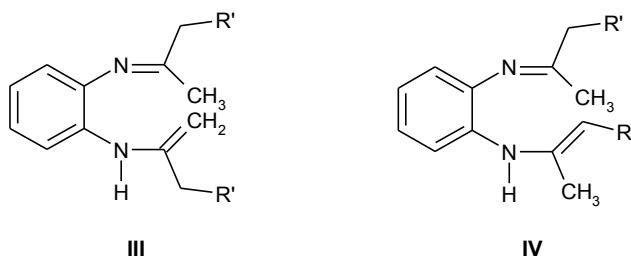
A reakcióelegy feldolgozása az előzőekhez hasonlóan nagyon egyszerű; a katalizátort kiszűrtem, és a szűrletet bepároltam. A kiszűrt katalizátor regenerálás nélkül

is többször újra felhasználható volt aktivitásának számottevő csökkenése nélkül (11. táblázat, **28a**).

Az 1,5-benzodiazepinek szintézisének lehetséges mechanizmusa egy intramolekuláris diimin-enamin gyűrűzárás, amelyet a reakcióelegyben levő szilárd E4a katalizátor elősegíthet, mint ahogy ezt már Jung és munkatársai leírták SiO₂ vagy polifoszforsav katalizátorok használata esetén.⁷⁷



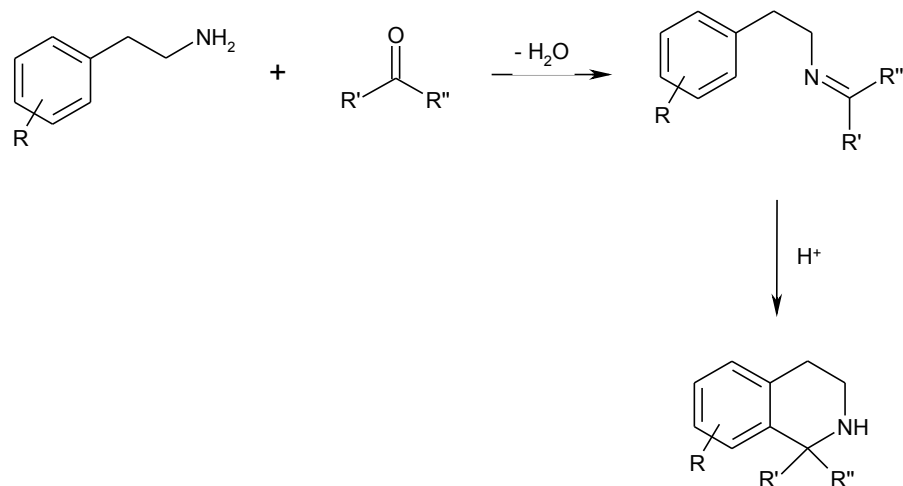
Az első lépésben az *o*-feniléndiamin amincsoportjai reagálnak a keton karbonilcsoportjával a köztitermék **I** diimint adva, amelyből 1,3-hidrogéneltolódással az izomer enamin (**II**) jön létre. Ez az enamin gyűrűzárással stabilizálódik, és így kialakul az 1,5-benzodiazepin termék héttagú gyűrűje. Elképzelhető, hogy ebben a katalizátor felületén végbemenő reakcióban a nem-szimmetrikus ketonok esetén tapasztalható regioselektivitás annak köszönhető, hogy az iminből keletkező kétféle enamin (**III** és **IV**) másképpen lép kölcsönhatásba a felülettel, ezért keletkezik csak az egyik, a szterikusan kevésbé zsúfolt termék.



3.4. A Pictet-Spengler-reakció vizsgálata⁵

Számos, a természetben megtalálható alkaloid – pl. tetrahydro- β -karbolinok vagy tetrahydroizokinolinok – farmakológiai szempontból jelentős vegyület, így ezen anyagok és származékaik szintézise fontos a szerves kémia és a gyógyszerkémia számára.

A tetrahydroizokinolin-származékok előállításának egyik hatékony módszere a Pictet-Spengler-reakció.⁸³ Ez egy β -feniletilamin és egy karbonilvegyület savkatalizált kondenzációs reakciója, amelyben első lépésben keletkezik egy imin (Schiff-bázis), és ebből intramolekuláris aromás elektrofil szubsztitúcióval alakul ki az izokinolin-származék.

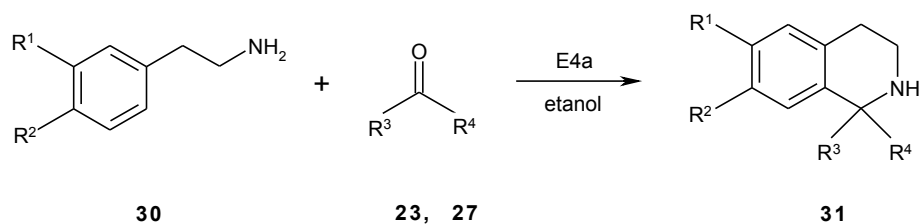


A Pictet-Spengler-reakciót általában prótikus oldószerben, savkatalizátor jelenlétében valósítják meg, katalizátorként a leggyakrabban ecetsavat vagy trifluorecetsavat használnak.⁸⁴ A reakciót a korábbiakban már sok szempontból tanulmányozták, így leírták pl. aprotikus oldószer hatását a reakcióra,⁸⁵ vizsgálták a termékek sztereokémiáját,⁸⁶ vagy szilárd hordozós reagensek használatát,⁸⁷ de a reakció fő elvein nem változtattak. A kondenzációt két lépésben hajtják végre, első lépésben vízkidesztillálás közben keletkezik a Schiff-bázis, amelyet kinyernek a reakcióelegyből, majd ehhez adják hozzá a savkatalizátort, és így megy végbe a gyűrűzárás. Az előző módszer hátránya a hosszú reakcióidő (24-50 óra), és az alkalmazott katalizátorok káros hatása a környezetre. Az E4 és E4a adszorbensekkel különböző heterociklusos

⁵ Hegedüs, A.; Hell, Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8553.

vegyületek szintézisében elért jó eredmények alapján érdemesnek tűnt megvizsgálni a Pictet-Spengler-reakciót enyhe reakciókörülmények között.

β -Feniletilamin és acetofenon reakciójában E4a jelenlétében, etanolban, 80 °C-on, az irodalomban leírtnál rövidebb reakcióidő alatt (40 óra), egy lépésben, jó termeléssel keletkezett a várt 1-fenil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin. A reakciót elvégeztem különböző β -feniletilamin-származékokkal és aromás és alifás aldehidekkel, illetve ketonokkal. Az eredményeket a 12. táblázatban foglaltam össze.



A 12. táblázatból látható, hogy ketonok és aldehidek esetén is a reakcióidő növelésével nőtt a konverzió. Ketonok reakciójában az optimális reakcióidő 40 óra volt, aldehideknél pedig 20 óra. Mindkét esetben az optimális idők számottevően rövidebbek, mint ecetsav vagy trifluorecetsav katalizátorok alkalmazása esetén.^{83, 84} β -Feniletilamin és acetofenon reakciójában E4a helyett a nagyon gyengén savas E4 adszorbenst használva katalizátorként 40 óra reakcióidő alatt csak 33 %-os konverziót értem el, az E4 nem elég savas ahhoz, hogy a gyűrűzárást katalizálja. Az erősen savas KP10 montmorillonit katalizátor alkalmazásakor a reakcióban nem keletkezett a várt termék, visszakaptam a kiindulási amint és ketont. Ennek magyarázata az lehet, hogy bár a KP10 jóval savasabb karakterű, mint az E4a, a reakció első lépésében, a Schiff-bázis képzésnél nem képes megkötni a keletkező vizet, így a reakcióelegyben maradó víz gátolja az imin képződését, illetve csökkenti a katalizátor aktivitását.

A kondenzáció alifás ketonok és aldehidek esetén is lejtászódott, de alacsonyabb konverzióval (12. táblázat, **31i, q**).

A reakcióelegy feldolgozása egyszerű: a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, és a szűrletet bepároltam. A kiszűrt katalizátor regenerálás nélkül többször újra felhasználható aktivitásának csökkenése nélkül, illetve regenerálás után is ugyanolyan konverziót értem el vele, mint az új katalizátor első használatakor (12. táblázat, **31a**).

12. táblázat: β -Feniletilamin-származékok reakciója ketonokkal és aldehidekkel^a

31	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Reakcióidő (óra)	Termelés ^b (%)
a	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	10	50
a	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	20	75
a	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	40	87
a	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	40	83 ^c
a	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	40	86 ^d
a	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	40	87 ^e
a	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	40	33 ^f
a	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	40	— ^g
b	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	40	85
c	OCH ₃	OCH ₃	4-Br-C ₆ H ₄	CH ₃	40	84
d	H	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	40	89
e	OCH ₃	OCH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	40	91
f	OCH ₃	OCH ₃	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	40	87
g	H	H	2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	40	81
h	OCH ₃	OCH ₃	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	40	77
i	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃ -CH ₂	CH ₃	40	65
j	H	H	C ₆ H ₅	H	12	82
j	H	H	C ₆ H ₅	H	20	100
j	H	H	C ₆ H ₅	H	20	97 ^c
k	H	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	20	94
l	H	H	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	H	20	98
m	OCH ₃	OCH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H	20	95
n	H	H	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	20	93
o	OCH ₃	OCH ₃	2-Br-C ₆ H ₄	H	20	89
p	OCH ₃	OCH ₃	2-OH-C ₆ H ₄	H	20	81
q	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃ -CH ₂	H	20	70

^a 5 mmol β -feniletilamin, 5 mmol keton / aldehid, 0.8 g E4a, etanol, 80 °C. ^b ¹H NMR alapján. ^c Újra használt E4a. ^d Harmadszor használt E4a. ^e Regenerált E4a.

^f E4 katalizátorral. ^g KP10 montmorillonit katalizátorral.

3.5. Az oxa-Pictet-Spengler-reakció vizsgálata⁶

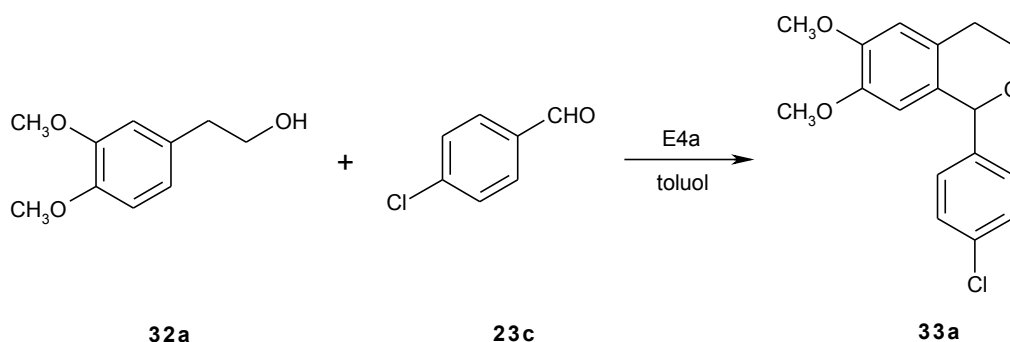
Az oxa-Pictet-Spengler-reakció a Pictet-Spengler-reakció oxigén analógja, egy 2-feniletanol-származék és aldehid vagy keton savkatalizált reakciója, amelyben izokrománszármazékok (3,4-dihidro-*1H*-benzo[*c*]piránok) keletkeznek.⁸⁸ A szintézist először Wunsch és Zott írta le 1992-ben. Az általuk kidolgozott módszerben dioxán, nitrobenzol vagy benzol oldószerekben, magas hőmérsékleten ZnCl₂-ot és sósavgázt, 2-3 ekvivalens *p*-toluolszulfonsavat, vagy különböző Lewis-savakat (TiCl₄, AlCl₃, SnCl₄)

⁶ Hegedüs, A.; Hell, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1220.

használtak katalizátorként. A módszer hátrányai a környezetre ártalmas, nem regenerálható katalizátorok alkalmazása, és a hosszú reakcióidő (24-66 óra).

Az irodalomban található néhány új módszer az oxa-Pictet-Spengler-reakcióra, pl. katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav használata metanolban 4 °C-on,⁸⁹ olajsav használata katalizátorként metanolban 21 °C-on, vagy dehidratálószer (molekulaszűrő vagy vízmentes Na₂SO₄) adagolása a *p*-toluolszulfonsav katalizátor mellé,⁹⁰ de ezek a módszerek is hosszú reakcióidőt igényelnek – 48 óra ketonoknál, 24 óra aldehidek reakciójában, és egy hét olajsav katalizátor alkalmazása esetén –, és az elérhető termelés nagyon változó (30-100 %). Egy másik eljárás szerint sósavgázt használva katalizátorként dioxánban, a reakcióidő egy órára csökkenthető.⁹¹ A felsorolt módszerek másik nagy hátránya, hogy csak akkor alkalmazhatók megfelelő eredménnyel, ha a 2-feniletanol aromás gyűrűjén aktiváló szubsztituenst tartalmaz.⁹⁰ Szubsztituátlan 2-feniletanol kondenzációja karbonilvegyületekkel jóval erélyesebb körülményeket igényel, illetve gyakran nem is játszódik le.

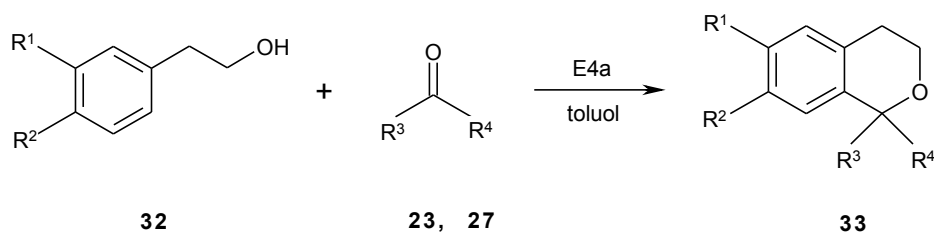
A Pictet-Spengler-reakcióban elért jó eredmények alapján megvizsgáltam az E adszorbensek alkalmazhatóságát az oxa-Pictet-Spengler-reakcióban is. A **32a** 2-(3,4-dimetoxifenil)-etanol és 4-klórbenzaldehid (**23c**) reakciójában toluolban, 110 °C-on, E4a jelenlétében magas preparatív termeléssel keletkezett a **33a** 6,7-dimetoxi-1-(4-klórfenil)-izokromán.



Az optimális reakciókörülményeket ebben a reakcióban határoztam meg. A legjobb eredményt 0,5 g E4a / 2 mmol 2-feniletanol katalizátormennyiségnél értem el toluolban, 110 °C-on. A nagyon gyengén savas E4 adszorbenst használva katalizátorként nem történt reakció. Nem játszódott le a kondenzáció az erősen savas KSF/0 montmorillonit alkalmazásakor sem, valószínűleg az előző fejezetben leírt okok miatt, vagyis hogy nem elég a katalizátor savassága a reakció végbemeneteléhez, hanem vízmegkötő

képességgel is kell rendelkeznie. Ezért a reakciót elvégeztem KSF/0 montmorillonit és 4 Å-ös molekulaszita keverékével, de a várt termék így sem keletkezett, a reakcióelegyből visszanyertem a kiindulási anyagokat. Az E4a jó alkalmazhatósága azzal magyarázható, hogy a savas helyek és a vízmegkötéshez szükséges pórusok egy helyen találhatóak, így a kilépő víz azonnal meg tud kötődni a katalizátor pórusaiban.

A reakciót elvégeztem különböző 2-feniletanol-származékokkal és aromás, illetve alifás aldehidekkel és ketonokkal. Az eredményeket a 13. táblázatban foglaltam össze.



Az optimális reakcióidő 2-(3,4-dimetoxifenil)-etanol és aldehidek reakciója esetén 15 óra volt, ketonoknál pedig 35 óra. Ezek jelentősen rövidebbek, mint az eddig leírt reakcióidők *p*-toluolszulfonsav, illetve ZnCl₂ és sósavgáz katalizátorok alkalmazása esetén.⁸⁸⁻⁹⁰ A 2-feniletanol reakcióiban a szükséges reakcióidő aldehideknél 40, ketonoknál 48 órára nőtt. Ennek oka az aktiváló metoxicsoportok hiánya, de a reakcióhoz az idő növelésén kívül nem volt szükség erélyesebb körülményekre.

A reakció alifás aldehidekkel és ketonokkal is végbement, és a megfelelő izokrománszármazékok keletkeztek jó termeléssel. Alifás aldehidek esetén az optimális reakcióidő 20 óra volt. A hosszabb reakcióidőre az aldehidek forrásponjtja által meghatározott alacsonyabb reakcióhőmérséklet miatt volt szükség (13. táblázat, **33g, h**).

A reakcióelegy feldolgozása egyszerű módon történt: a katalizátort kiszűrtem, és a szűrletet bepároltam. A kiszűrt katalizátor többször újra felhasználható volt aktivitásának számottevő csökkenése nélkül (13. táblázat, **33a, c, o**).

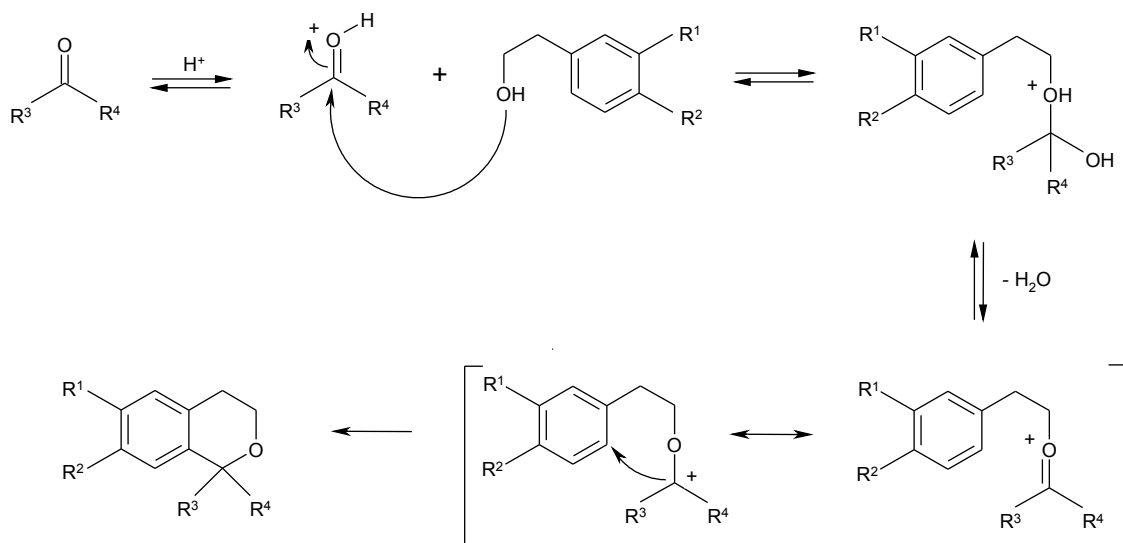
13. táblázat: 2-Feniletanol-származékok reakciója aldehidekkel és ketonokkal^a

33	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Reakcióidő (óra)	Termelés ^b (%)
a	CH ₃ O	CH ₃ O	4-Cl-C ₆ H ₄	H	15	97
a	CH ₃ O	CH ₃ O	4-Cl-C ₆ H ₄	H	15	95 ^c
a	CH ₃ O	CH ₃ O	4-Cl-C ₆ H ₄	H	15	95 ^d
b	CH ₃ O	CH ₃ O	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	15	92
c	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅	H	15	83
c	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅	H	15	83 ^c
d	CH ₃ O	CH ₃ O	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	H	15	89
e	CH ₃ O	CH ₃ O	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	15	85
f	CH ₃ O	CH ₃ O	2-Br-C ₆ H ₄	H	15	77
g	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ -CH ₂	H	20	70 ^e
h	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	H	20	79 ^f
i		O-CH ₂ -O	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	15	91
j		O-CH ₂ -O	C ₆ H ₅	H	15	86
k	H	H	C ₆ H ₅	H	40	81
l	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	H	40	88
m	H	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	40	90
n	H	H	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	40	84
o	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	35	83
o	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	35	80 ^c
p	CH ₃ O	CH ₃ O	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	35	87
q	CH ₃ O	CH ₃ O	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	35	90
r	CH ₃ O	CH ₃ O	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	35	91
s	CH ₃ O	CH ₃ O	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	35	77
t	CH ₃ O	CH ₃ O	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	35	75
u	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ -CH ₂	CH ₃	35	64 ^g
v	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	48	77
w	H	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	48	82

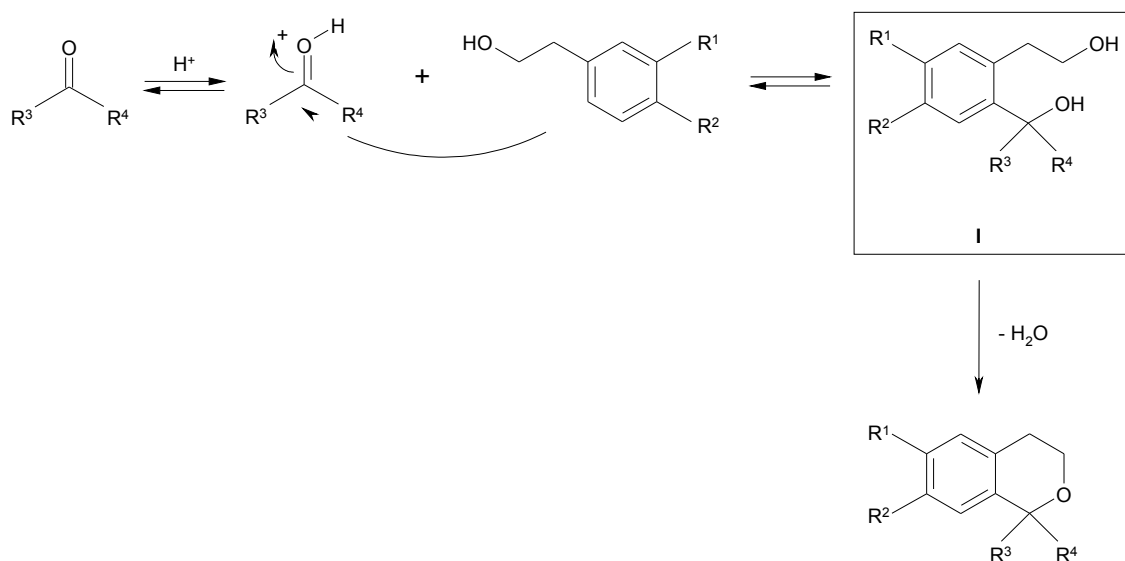
^a 2 mmol 2-feniletanol, 2 mmol aldehid / keton, 0,5 g E4a, toluol, 110 °C. ^b Preparatív termelés. ^c Újra használt E4a. ^d Harmadszor használt E4a. ^e Reakcióhőmérséklet 50 °C.

^f Reakcióhőmérséklet 70 °C. ^g Reakcióhőmérséklet 80 °C.

Az oxa-Pictet-Spengler-reakció lejátszódására az irodalomban egy háromlépéses mechanizmust írtak le.⁸⁹ Az első lépésben a karbonilvegyület és az alkohol savkatalizátor hatására egy hemiacetált képez, ez vizet veszít, és egy reaktív intermedier keletkezik, amelyből intramolekuláris aromás elektrofil szubsztitúcióval alakul ki az izokromán.



Megvizsgáltam a mechanizmust a 2-(3,4-dimetoxifenil)-etanol és 4-klórbenzaldehid reakciójában. A reakciót 8 óra reakcióidő után leállítottam. VRK lapon két termék volt észlelhető, az egyik a végtermék **33a** 6,7-dimetoxi-1-(4-klórfenil)-izokromán. Az anyagokat oszlopkromatográfiával választottam el egymástól. Az ismeretlen anyag ¹H NMR spektrumában 6,2 ppm-nél jelentkező szingulett megfelel a kiindulási anyagokból képezhető difenilmetanol-származék (**I**) CH-csoportja jelének.⁹² A kinyert anyagot tovább reagáltatva E4a jelenlétében toluolban, 110 °C-on, a megfelelő **33a** izokrománszármazékot kaptam.



Az eredmények alapján egy új, kétlépéses mechanizmust feltételeztünk a zeolit-katalizált oxa-Pictet-Spengler-reakcióra. Az első lépés egy aromás elektrofil szubsztitúció, majd a keletkező intermedier vízvesztéssel alakul izokrománná.

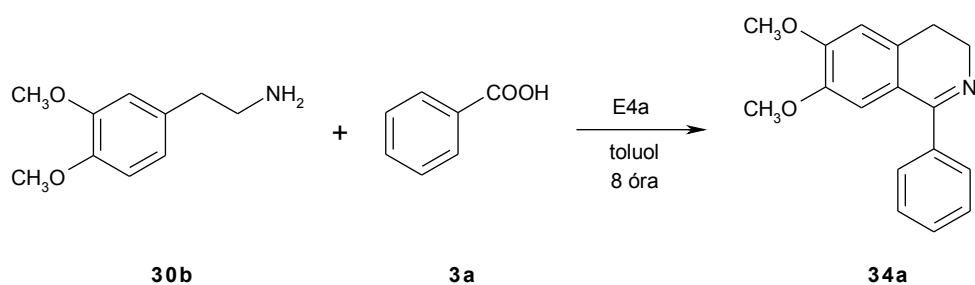
3.6. A Bischler-Napieralski-reakció⁷

A természetben megtalálható izokinolin-alkaloidok előállításának egyszerű, és hatékony módszere a Pictet-Spengler-reakció mellett a Bischler-Napieralski-reakció.⁹³

A Bischler-Napieralski-reakció β -feniletilamidok, karbamátok vagy izocianátok gyűrűzárása 3,4-dihidroizokinolinokká dehidratálószerrel, pl. POCl_3 ,⁹⁴ SnCl_4 ,⁹⁵ $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$,⁹⁶ polifoszforsav,⁹⁷ $\text{POCl}_3/\text{SnCl}_4$ ⁹⁸ vagy $\text{POCl}_3/\text{P}_2\text{O}_5$ ⁹⁹ jelenlétében. Ezen módszerek hátránya a hosszú reakcióidő, a viszonylag alacsony termelés, a mérgező, klórozott, magas forráspontú oldószerrel (pl. 1,2-diklóretán, 1,1',2,2'-tetraklóretán, klórbenzol, stb.) és a veszélyes, környezetkárosító reagensek használata, amelyekből gyakran több ekvivalensnyi is szükséges. A reakcióelegyek feldolgozása nehézkes, a dehidratálószerrel elválasztása erélyes körülményeket igényel, és nagy mennyiségű szennyvizet és más hulladékot eredményez. Az alkalmazott dehidratálószerrel nem használható fel újra. A kiindulási amidok, karbamátok és izocianátok előállítása is gyakran a környezetre ártalmas módon történik (pl. savkloridok vagy foszgén felhasználásával). Az elmúlt években biztonságosabb, környezetkímélőbb megoldásokat is kidolgoztak, pl. ionos oldószerrel,¹⁰⁰ mikrohullámú reaktorban¹⁰¹ vagy szilárd fázisú szintézisek alkalmazásával,¹⁰² de ezekhez az eljárásokhoz is szükség van a felsorolt erősen savas reagensekre. Így fontos lehet egy új, környezetbarát módszer kidolgozása a Bischler-Napieralski-reakció egyszerű megvalósítására.

A Pictet-Spengler-reakcióban elért jó eredmények alapján megvizsgáltam, hogy β -feniletilamin-származékokból és szubsztituált benzoésavakból kiindulva, E adszorbens alkalmazásával, egy lépésben, a köztitermék savamid kipreparálása nélkül megvalósítható-e 3,4-dihidroizokinolinok szintézise enyhe reakciókörülmények között. A **30b** 3,4-dimetoxifeniletil-amin és a **3a** benzoésav reakciójában E4a jelenlétében, toluolban, 110 °C-on, a köztitermék savamid kinyerése nélkül, 92 %-os preparatív termeléssel keletkezett a várt **34a** 6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidroizokinolin.

⁷ Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 1022.



Az optimális reakciókörülményeket ebben a reakcióban határoztam meg. Az eredményeket a 14. táblázatban foglaltam össze.

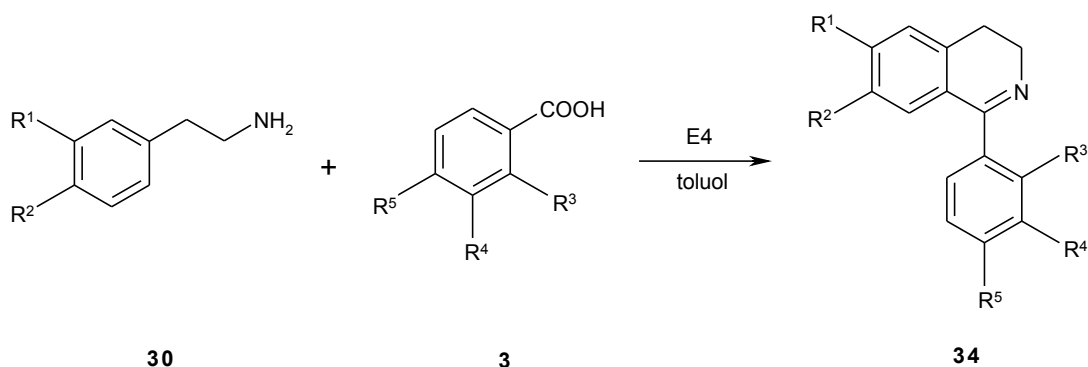
14. táblázat: Az optimális reakciókörülmények meghatározása^a

	Katalizátor	Katalizátor mennyisége (g)	Reakcióidő (óra)	Termelés ^b (%)
1	E4a	1	8	92
2	E4	1	8	91
3	KP10	0.5	8	94
4	E4	1	6	94
5	E4	1	4	69
6	E4	1	2	— ^c
7	E4	0.5	6	93
8	E4	0.3	6	71

^a 5 mmol β-feniletilamin, 5 mmol benzoésav, toluol, 110 °C. ^b Preparatív termelés. ^c A megfelelő savamid keletkezett.

A táblázatból látható, hogy az E4a, E4 adszorbensekkel és az erősen savas KP10 montmorillonit alkalmazásával is azonos eredményeket értem el. A gyengén savas E4 meglepően nagy aktivitása jó vízmegkötő képességével magyarázható. A további kísérletekhez így az E4 adszorbenst választottam katalizátorként. Az optimális reakcióidő 6 óra volt, 2 óra után csak a köztitermék savamidot izoláltam a reakcióelegyből (14. táblázat, 6 sor). Ez arra utal, hogy a reakció itt is a klasszikus mechanizmus szerint játszódik le, sőt, majd savamid keletkezik, és ez zár gyűrűt. Az 5 mmol amin reakciójához szükséges katalizátor mennyisége 0,5 g. Kevesebb katalizátor használata esetén a konverzió nem volt 100 %.

A kapott eredményekkel elvégeztem különböző β-feniletilamin-származékok és szubsztituált benzoésavak reakcióját (15. táblázat).



15. táblázat: β -Feniletilamin-származékok reakciója aromás karbonsavakkal^a

34	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Termelés ^b (%)
a	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	93
a	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	94 ^c
a	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	91 ^d
b	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	H	86
c	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	88
d	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	(CH ₃) ₃ C	90
d	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	(CH ₃) ₃ C	88 ^c
e	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	91
e	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	91 ^c
f	CH ₃ O	CH ₃ O	H	NO ₂	CH ₃ O	76
g	H	H	H	H	H	61
g	H	H	H	H	H	95 ^e
g	H	H	H	H	H	98 ^{e, c}
g	H	H	H	H	H	95 ^{e, d}
h	H	H	CH ₃	H	H	80 ^e
i	H	H	H	H	CH ₃	92 ^e
j	H	H	H	NO ₂	CH ₃ O	86 ^e

^a 5 mmol β -feniletilamin, 5 mmol benzoésav, 0,5 g E4, toluol, 110 °C, 6 óra. ^b Preparatív termelés. ^c Újra használt E4. ^d Harmadszor használt E4. ^e Reakcióidő 8 óra.

A reakciók során nem tapasztaltam jelentős szubsztituenshatást, minden esetben a megfelelő **34** dihidroizokinolinok keletkeztek jó termeléssel. A **30a** β -feniletilamin reakciói esetén az optimális reakcióidő 8 óra volt (15. táblázat, **34g, h, i, j**), valószínűleg a feniletilamin aktiváló metoxicsoportjainak hiánya miatt.

A reakcióelegy feldolgozása nagyon egyszerű módon történt: a katalizátor kiszűrése után a szűrletet bepároltam. A kiszűrt katalizátor regenerálás nélkül is többször újra felhasználható volt aktivitásának számottevő csökkenése nélkül (15. táblázat, **34a, d, e, g**).

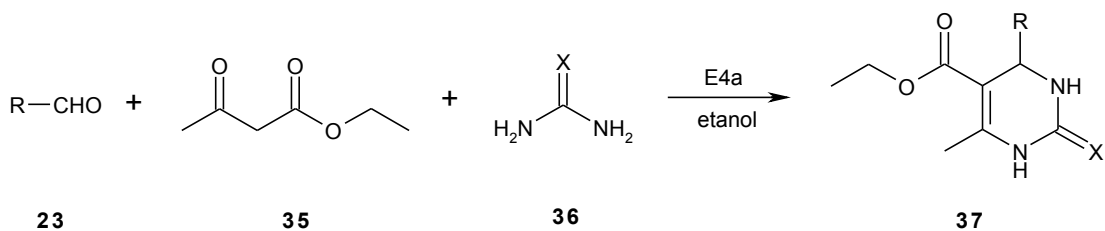
3.7. A Biginelli-reakció vizsgálata⁸

Az arilszubsztituált 3,4-dihidropirimidin-2(*IH*)-onok és származékaik fontos vegyületek a szerves és gyógyszerkémiában. Számos, potenciális HIV-inhibitor alkaloid (pl. Batzelladine, Crambine) alapegységei.¹⁰³ A legtöbb dihidropirimidinon széles körű biológiai aktivitással rendelkezik,¹⁰⁴ antibakteriális hatásúak, gyulladáscsökkentők, illetve tumorok és vírusok ellen is hatnak. A gyógyászatban kalcium-csatorna-blokkolóként, α_1 -antagonistaként és neuropeptid-antagonistaként alkalmazzák őket.¹⁰⁵

A legegyszerűbb módszer a 3,4-dihidropirimidin-2(*IH*)-onok előállítására a háromkomponensű Biginelli-reakció,¹⁰⁶ amely egy aldehid, egy β -ketoészter és karbamid vagy tiokarbamid savkatalizált egyedényes kondenzációs reakciója. Az eredeti eljárás szerint a reakció katalitikus mennyiségű sósav jelenlétében, reflux hőmérsékleten, 18 óra alatt játszódik le. Ennek hátránya a hosszú reakcióidő és az alacsony termelés.

Az elmúlt években számos új módszert dolgoztak ki a dihidropirimidinonok előállítására Lewis-savakat vagy protikus savakat – tömény HCl,¹⁰⁷ BF₃-Et₂O,¹⁰⁸ LaCl₃,¹⁰⁹ InCl₃,¹¹⁰ H₂SO₄,¹¹¹ Mn(OAc)₃,¹¹² BiCl₃,¹¹³ LiClO₄,¹¹⁴ FeCl₃,¹¹⁵ ZrCl₄,¹¹⁶ Bi(OTf)₃,¹¹⁷ ecetsav mikrohullámú reaktorban¹¹⁸ – használva katalizátorként. A legtöbb felsorolt katalizátor drága, toxikus, ártalmas a környezetre, és gyakran sztöchiometrikus mennyiségben szükséges. Kidolgoztak tisztább, környezetbarát módszereket is, pl. ioncserélő gyanták¹¹⁹ vagy KSF monmorillonit¹²⁰ alkalmazásával.

A korábbi eredmények alapján megvizsgáltam, hogy az E adszorbensek jelenlétében megvalósítható-e a Biginelli-reakció enyhe körülmények között. 4-Klórbenzaldehid, acetecetészter és karbamid reakciójában, E4a jelenlétében, etanolban a megfelelő **37a** 5-etoxikarbonil-4-(4-klórfenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(*IH*)-on keletkezett jó termeléssel.



⁸ Hegedüs, A.; Hell, Z.; Vígh, I. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 129.

A reakciót elvégeztem különböző aromás és alifás aldehidekkel, acetecetészterrel és karbamiddal vagy tiokarbamiddal. Az eredményeket a 16. és 17. táblázatokban foglaltam össze.

16. táblázat: Dihidropirimidinonok előállítása aromás aldehidekből E4a jelenlétében^a

37	R	X	Termelés ^b (%)
a	4-Cl-C ₆ H ₄	O	89
a	4-Cl-C ₆ H ₄	O	69 ^c
a	4-Cl-C ₆ H ₄	O	70 ^d
a	4-Cl-C ₆ H ₄	O	87 ^e
a	4-Cl-C ₆ H ₄	O	88 ^f
a	4-Cl-C ₆ H ₄	O	89 ^g
a	4-Cl-C ₆ H ₄	O	52 ^h
b	C ₆ H ₅	O	93
b	C ₆ H ₅	O	90 ^f
c	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	O	91
d	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	O	89
e	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	84
f	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	O	79
g	3-OH-C ₆ H ₄	O	—
h	2-Cl-C ₆ H ₄	O	75
i	2-Br-C ₆ H ₄	O	74
j	2-OH-C ₆ H ₄	O	69
k	C ₆ H ₅	S	81
l	4-Cl-C ₆ H ₄	S	83
l	4-Cl-C ₆ H ₄	S	82 ^f
m	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	S	83
n	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	S	84
o	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	S	76
p	2-Cl-C ₆ H ₄	S	68
q	2-OH-C ₆ H ₄	S	66

^a 5 mmol aldehid, 5 mmol acetecetészter, 6 mmol karbamid / tiokarbamid, 1 g E4a, etanol, 80 °C, 8 óra. ^b Preparatív termelés. ^c Reakcióidő 5 óra. ^d Reakcióidő 6 óra. ^e Reakcióidő 10 óra. ^f Regenerált E4a. ^g Harmadszor használt E4a. ^h E4 katalizátor alkalmazása.

A hosszabb reakcióidő magasabb termelést eredményezett, az optimális reakcióidő 8 óra volt. Az *o*-szubsztituált benzaldehidek alacsonyabb termelést adtak, valószínűleg a szterikus gátlás miatt (16. táblázat, **37h, i, j, p, q**). Az E4a adszorbens helyett a nagyon gyengén savas E4-et használva katalizátorként a termelés jelentősen csökkent (16. táblázat, **37a**).

A reakcióelegy feldolgozása egyszerű módon történt, a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, és a szűrletet bepároltam. A kiszűrt katalizátor regenerálás után újra felhasználható volt aktivitásának csökkenése nélkül (16. táblázat, **37a, b, l**).

17. táblázat: Dihidropirimidinonok előállítása alifás aldehidekből E4a jelenlétében^a

37	R	X	R.hőmérséklet (°C)	Termelés ^b (%)
r	(CH ₃) ₂ CH	O	60	81
s	CH ₃	O	sz.h.	60
t	C ₂ H ₅	O	50	63
u	<i>n</i> -C ₃ H ₇	O	70	77
r	(CH ₃) ₂ CH	O	60	79 ^c
v	(CH ₃) ₂ CH	S	60	64
w	CH ₃	S	sz.h.	57
x	C ₂ H ₅	S	50	61
y	<i>n</i> -C ₃ H ₇	S	70	77
y	<i>n</i> -C ₃ H ₇	S	70	77 ^c

^a 5 mmol aldehyd, 5 mmol acetecetészter, 6 mmol karbamid / tiokarbamid, 1 g E4a, etanol, 8 óra. ^b Preparatív termelés. ^c Regenerált E4a.

Az alifás aldehidek is hasonló módon reagáltak, mint az aromások. A reakcióhőmérsékletet az alifás aldehidek forráspontja határozta meg, így az egyes esetekben alacsonyabb termelések adódhattak az alacsonyabb reakcióhőmérséklet miatt. A katalizátor ezekben a reakciókban is könnyen regenerálható volt aktivitásának csökkenése nélkül.

4. Kísérleti rész

A ^1H NMR spektrumok Bruker 250 (250 MHz) és Bruker Avance 300 (300 MHz) készülékeken, TMS belső standard alkalmazásával készültek. Az olvadáspont értékeket Gallenkamp készülékkel mértem meg. Az IR spektrumok Perkin-Elmer 1600-as készüléken, film vagy KBr pasztilla formájában készültek. A vékonyréteg-kromatográfias vizsgálatokhoz Merck Kieselgel (60 F₂₅₄) lapokat használtam. Az oszlopkromatográfias elválasztásokat Kieselgel álló fázison végeztem. A szerves fázisok szárítására vízmentes nátrium-szulfátot használtam.

A Raman- és IR-spektrumok LabRam Raman mikroszkóppal (Jobin Yvon, Horiba), illetve LabRam-IR készülékkel készültek. A TG méréseket Setaram Labsys TG készülékkel végezték el.

A röntgen porfelvételek elkészítése és a BET felületek mérése a Lyoni Katalízis-Kutató Intézetben történt.

Az Ersorb adszorbensek előkészítése

A gyárilag csomagolt, durva szemcsés anyagot dörzsmozsárban megőröltem, és 120 °C-on 1 órán át kemencében szárítottam.

Az Ersorb adszorbensek regenerálása

A reakcióelegyből kiszűrt katalizátort acetonban szobahőmérsékleten 30 percig kevertettem, majd leszűrtem, és 120 °C-on 4 órán át kemencében szárítottam.

4.1. Öttagú, két heteroatomot tartalmazó heterociklusok előállítása

4.1.1. 2-Szubsztituált oxazolinszármazékok előállítása

A **3** aromás karbonsav (5 mmol), **4** β -aminoalkohol (5 mmol) és E4 (0,8 g) elegyét xilolban (10 ml) 130 °C-on 5 órán át kevertettem. Ezután az elegyet leszűrtem, a maradékot acetonban, szobahőmérsékleten kevertettem 10 percig. A katalizátort kiszűrtem, és a szűrletet bepároltam.

2-Feniloxazolin (5a): fehér por, T: 90 %, op: 138-139 °C (irod. op: 135-136 °C¹²¹). IR (KBr): 1621, 1601 cm⁻¹. ¹H NMR (250 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 3,03 (t, 2H, CH₂), 3,74 (t, 2H, CH₂), 7,36 (m, 5H, Ar).

2-(4-Metilfenil)-oxazolin (5b): fehér por, T: 35 %, op: 144-145 °C. IR (KBr): 1628, 1608 cm⁻¹. ¹H NMR (250 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 2,35 (s, 3H, CH₃), 3,01 (t, 2H, CH₂), 3,73 (dd, 2H, CH₂), 7,15 (d, 2H, Ar), 7,82 (d, 2H, Ar).

2-(4-Klórfenil)-oxazolin (5c): fehér por, T: 88 %, op: 118-119 °C. IR (KBr): 1623, 1593 cm⁻¹. ¹H NMR (250 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 3,01 (t, 2H, CH₂), 3,73 (t, 2H, CH₂), 7,36 (d, 2H, Ar), 7,92 (d, 2H, Ar).

2-(4-terc-Butilfenil)-oxazolin (5d): fehér por, T: 75 %, op: 153-154 °C. IR (KBr): 1609, 1593 cm⁻¹. ¹H NMR (250 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 1,33 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3,01 (t, 2H, CH₂), 3,73 (t, 2H, CH₂), 7,41 (d, 2H, Ar), 7,87 (d, 2H, Ar).

4-Etil-2-feniloxazolin (5e): sárga olaj, T: 73 %. IR (film): 1611, 1595 cm⁻¹. ¹H NMR (250 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 0,83 (t, 3H, CH₃), 1,55 (m, 2H, CH₂), 3,13 (d, 1H, CH), 3,81 (dd, 2H, CH₂), 7,34 (m, 5H, Ar).

4-Etil-2-(4-klórfenil)-oxazolin (5f): sárga olaj, T: 55 %, (irod. op: 25 °C¹²²). IR (film): 1609, 1594 cm⁻¹. ¹H NMR (250 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 0,83 (t, 3H, CH₃), 1,55 (m, 2H, CH₂), 3,13 (d, 1H, CH), 3,81 (dd, 2H, CH₂), 7,34 (m, 5H, Ar).

(S)-4-Etil-2-(4-klórfenil)-oxazolin (5g): sárgás por, T: 88 %, op: 101-102 °C. IR (KBr): 1612, 1591 cm⁻¹. ¹H NMR (250 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 1,01 (t, 3H, *J*=7,3 Hz, CH₃), 1,65 (m, 2H, CH₂), 3,1 (m, 1H, CH), 3,54 (dd, 1H, *J*₁=6,3 Hz, *J*₂=11,2 Hz), 3,75 (dd, 1H, *J*₁=3,4 Hz, *J*₂=11,2 Hz), 7,38 (m, 2H, Ar), 7,92 (m, 2H, Ar).

2-(4-Metoxi-3-nitrofenil)-oxazolin (5h): sárga por, T: 78 %, op: 104-105 °C (irod. op: 122-123 °C¹²³). IR (KBr): 1625, 1601 cm⁻¹.

2-(2-Hidroxifenil)-oxazolin (5i): fehér por, T: 30 %, op: 40 °C (irod. op: 42-43 °C¹²⁴). IR (KBr): 1621, 1598 cm⁻¹. ¹H NMR (250 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 3,03 (t, 2H, CH₂), 3,74 (t, 2H, CH₂), 5,36 (s, 1H, OH), 6,97 (d, 2H, Ar), 7,45 (d, 2H, Ar).

2-(2-Metoxikarbonil-fenil)-oxazolin (5j): sárgás por, T: 32 %, op: 124 °C (irod. op: 121-122 °C⁵¹).

2-(2-Acetoxifenil)-oxazolin (5k): fehér por, T: 30 %, op: 104 °C. ¹H NMR (250 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 1,95 (s, 3H, CH₃), 3,58 (t, 2H, CH₂), 4,41 (t, 2H, CH₂), 7,51 (m, 4H, Ar).

2-(4-Metoxikarbonil-fenil)-oxazolin (5l): fehér por, T: 85 %, op: 134 °C (irod. op: 130-132 °C⁵¹).

2-(2-Hidroxi-4-klórmetil-fenil)-oxazolin (5m): fehér por, T: 45 %, op: 89-90 °C. ¹H NMR (250 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 3,03 (t, 2H, CH₂), 3,74 (t, 2H, CH₂), 4,56 (s, 2H, CH₂Cl), 5,41 (s, 1H, OH), 7,36 (m, 5H, Ar).

(S)-2-[1-(6-Metoxi-2-naftil)-etil]-oxazolin (7): sárgás por, T: 56 %, op: 101 °C (irod. op: 96,5 °C⁴⁵). IR (KBr): 1604, 1554 cm⁻¹. ¹H NMR (250 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 1,47 (d, 3H, CH₃), 2,96 (t, 2H, CH₂), 3,75 (t, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, CH₃O), 7,07-7,69 (m, 6H, Ar).

2-Feniloxazin (9) előállítása

A **3a** benzoésav (0,61 g, 5 mmol), **8** 3-aminopropanol (0,38 g, 5 mmol) és E4 (0,8 g) elegyét xilolban (10 ml) 130 °C-on 5 órán át kevertettem. Ezután az elegyet leszűrtem, a maradékot acetonban, szobahőmérsékleten kevertettem 10 percig. A katalizátort kiszűrtem, és a szűrletet bepároltam.

Világossárga olaj, T: 66 %. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,95 (m, 2H, CH₂), 3,61 (t, 2H, *J*=5,8 Hz, CH₂), 4,39 (t, 2H, *J*=5,4 Hz, CH₂), 7,39 (m, 3H, Ar), 7,95 (m, 2H, Ar).

4.1.2. 2-Arilimidazolinok és 2-arilbenzoxazol-származékok előállítása

2-Arilimidazolinok (11) előállítása

A **3** aromás karbonsav (5 mmol), **10** etiléndiamin (0,30 g, 0,31 ml, 5 mmol) és E4 (0,8 g) elegyét xilolban (10 ml) 130 °C-on 5 órán át kevertetem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés xilollal mostam, és a szűrletet bepároltam.

2-Fenilimidazolin (11a): fehér por, T: 73 %, op: 149-151 °C (irod. op: 147-149 °C¹²⁵). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,7 (t, 4H, CH₂), 4,8 (t, 1H, NH), 7,2-7,6 (m, 3H, Ar), 7,8 (m, 2H, Ar). Elemanalízis (C₉H₁₀N₂) számított: C 73,94, H 6,89, N 19,16 %, mért: C 73,79, H 6,81, N 19,28 %.

2-(4-Klórfenil)-imidazolin (11b): sárgás por, T: 43 %, op: 190-193 °C (irod. op: 186-187 °C¹²⁶). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,6 (t, 4H, CH₂), 4,8 (t, 1H, NH), 7,2-7,7 (m, 4H, Ar). Elemanalízis (C₉H₉N₂Cl) számított: C 59,84, H 5,02, N 15,51 %, mért: C 59,93, H 5,21, N 15,39 %.

2-(2-Metilfenil)-imidazolin (11c): sárgás por, T: 71 %, op: 115 °C (irod. op: 85-86 °C¹²⁶). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,3 (s, 3H, CH₃), 3,6 (t, 4H, CH₂), 4,7 (t, 1H, NH), 7,0-7,4 (m, 3H, Ar), 7,7 (d, 1H, Ar). Elemanalízis (C₁₀H₁₂N₂) számított: C 74,97, H 7,55, N 17,48 %, mért: C 75,11, H 7,45, N 17,51 %.

2-(4-Metilfenil)-imidazolin (11d): sárgás por, T: 73 %, op: 179-181 °C (irod. op: 178-179 °C¹²⁶). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,2 (s, 3H, CH₃), 3,7 (t, 4H, CH₂), 4,8 (t, 1H, NH), 7,0-7,3 (m, 2H, Ar), 7,8 (dd, 2H, Ar). Elemanalízis (C₁₀H₁₂N₂) számított: C 74,97, H 7,55, N 17,48 %, mért: C 74,82, H 7,67, N 17,39 %.

2-(4-*terc*-Butilfenil)-imidazolin (11e): fehér por, T: 65 %, op: 191-193 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,3 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3,6 (dt, 4H, CH₂), 4,8 (t, 1H, NH), 7,1-7,4 (m, 2H, Ar), 7,8 (dd, 2H, Ar). Elemanalízis (C₁₃H₁₈N₂) számított: C 77,18, H 8,97, N 13,85 %, mért: C 77,01, H 9,08, N 13,92 %.

2-(4-Metoxi-3-nitrofenil)-imidazolin (11f): sárga por, T: 73 %, op: 194-196 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,5 (t, 4H, CH₂), 3,9 (s, 3H, CH₃O), 4,7 (t, 1H, NH),

7,2 (d, 1H, Ar), 7,9 (d, 1H, Ar), 8,3 (s, 1H, Ar). Elemanalízis ($C_{10}H_{11}N_3O_3$) számított: C 54,30, H 5,01, N 18,99 %, mért: C 54,11, H 5,19, N 19,06 %.

2-(2-Acetoxifenil)-imidazolin (11g): sárga olaj, T: 59 %. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2,8 (s, 3H, CH_3), 3,6 (t, 4H, CH_2), 4,7 (t, 1H, NH), 7,3 (dd, 2H, Ar), 7,8 (d, 1H, Ar), 8,1 (d, 1H, Ar). Elemanalízis ($C_{11}H_{12}N_2O_2$) számított: C 64,69, H 5,92, N 13,72 %, mért: C 64,81, H 5,99, N 13,58 %.

2-(2-Hidroxifenil)-imidazolin (11h): sárgás por, T: 62 %, op: 211-212 °C (irod. op: 214-216 °C¹²⁷). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,7 (dt, 4H, CH_2), 4,8 (t, 1H, NH), 5,4 (s, 1H, OH), 7,1-7,7 (m, 4H, Ar). Elemanalízis ($C_9H_{10}N_2O$) számított: C 66,65, H 6,21, N 17,27 %, mért: C 66,81, H 6,09, N 17,19 %.

2-Benzilimidazolin (13) előállítás

A **3a** benzoészav (0,61 g, 5 mmol), **10** etiléndiamin (0,30 g, 0,31 ml, 5 mmol) és E4 (0,8 g) elegyét xilolban (10 ml) 130 °C-on 5 órán át kevertetem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés xilollal mostam, és a szűrletet bepároltam.

Világossárga olaj, T: 69 %. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,6 (m, 6H, CH_2), 4,4 (t, 1H, NH), 7,4 (m, 5H, Ar). Elemanalízis ($C_9H_{12}N_2$) számított: C 72,94, H 8,16, N 18,90 %, mért: C 72,81, H 8,29, N 18,99 %.

Benzoészav (3a) és ciszteamin (14) reakciója

I.

A **3a** benzoészav (0,61 g, 5 mmol), **14** ciszteamin (0,39 g, 5 mmol) és E4 (0,8 g) elegyét xilolban (10 ml) 130 °C-on 5 órán át kevertetem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés xilollal mostam, és a szűrletet bepároltam.

***N,N'*-Dibenzoil-3,4-ditia-hexán-1,6-diamin (15):** sárga por, T: 92%, op: 130 °C (irod. op: 132-133 °C¹²⁸).

II.

A **3a** benzoészav (0,61 g, 5 mmol), **14** ciszteamin (0,39 g, 5 mmol) és E4 (0,8 g) elegyét xilolban (10 ml), argon atmoszféra alatt, 130 °C-on 5 órán át kevertetem. Ezután a

katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés xilollal mostam, és a szűrletet bepároltam.

N-(Merkaptoetil)-benzamid (16): sárga por, T: 96 %, op: 72 °C (irod. op: 70-71 °C¹²⁹).

2-Arilbenzoxazolok (18) előállítása

A **3** aromás karbonsav (5 mmol), **17** *o*-aminofenol (0,55 g, 5 mmol) és E4 (0,8 g) elegyét xilolban (10 ml) 130 °C-on 5 órán át kevertettem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés xilollal mostam, és a szűrletet bepároltam.

2-Fenilbenzoxazol (18a): sárgás por, T: 73 %, op: 107 °C (irod. op: 109-110 °C¹³⁰). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,3-7,6 (m, 5H, Ar), 7,8 (dd, 2H, Ar), 8,1 (m, 2H, Ar). Elemanalízis (C₁₃H₉NO) számított: C 79,98, H 4,65, N 7,17 %, mért: C 79,83, H 4,79, N 7,25 %.

2-(4-Klórfenil)-benzoxazol (18b): sárgás por, T: 64 %, op: 152 °C (irod. op: 151-152 °C¹³¹). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,4-7,6 (m, 4H, Ar), 7,8-8,0 (m, 4H, Ar). Elemanalízis (C₁₃H₈NOCl) számított: C 67,99, H 3,51, N 6,10 %, mért: C 68,07, H 3,59, N 6,01 %.

2-(4-*terc*-Butilfenil)-benzoxazol (18c): sárgás por, T: 89 %, op: 105 °C (irod. op: 105 °C¹³²). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,2 (s, 9H, (CH₃)₃C), 7,2-7,7 (m, 4H, Ar), 7,9 (m, 4H, Ar). Elemanalízis (C₁₇H₁₇NO) számított: C 81,24, H 6,82, N 5,57 %, mért: C 81,10, H 6,89, N 5,63 %.

2-(2-Metilfenil)-benzoxazol (18d): sárgás por, T: 77 %, op: 71 °C (irod. op: 69 °C¹³³). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,4 (s, 3H, CH₃), 7,3-7,5 (m, 5H, Ar), 7,8-8,0 (m, 3H, Ar). Elemanalízis (C₁₄H₁₁NO) számított: C 80,36, H 5,30, N 6,69 %, mért: C 80,19, H 5,37, N 6,87 %.

2-(4-Metilfenil)-benzoxazol (18e): sárgás por, T: 75 %, op: 117 °C (irod. op: 116-117 °C¹³⁴). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,2 (s, 3H, CH₃), 7,2-7,7 (m, 4H, Ar), 8,0 (m, 4H, Ar). Elemanalízis (C₁₄H₁₁NO) számított: C 80,36, H 5,30, N 6,69 %, mért: C 80,17, H 5,42, N 6,75 %.

Benzoesav (3a) és o-feniléndiamin (19) reakciója

A **3a** benzoesav (0,61 g, 5 mmol), **19** o-feniléndiamin (0,54 g, 5 mmol) és E4 (0,8 g) elegyét xilolban (10 ml) 130 °C-on 5 órán át kevertetem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés xilollal mostam, és a szűrletet bepároltam.

N-(2-Aminofenil)-benzamid (20): sárgás por, T: 90 %, op: 148-150 °C (irod. op: 150-152 °C¹³⁵).

Benzoesav (3a) és o-aminotiofenol (21) reakciója

A **3a** benzoesav (0,61 g, 5 mmol), **21** o-aminotiofenol (0,63 g, 5 mmol) és E4 (0,8 g) elegyét xilolban (10 ml) 130 °C-on 5 órán át kevertetem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés xilollal mostam, és a szűrletet bepároltam.

N-(2-Merkaptofenil)-benzamid (22): sárga por, T: 87 %, op: 107-108 °C (irod. op: 109-110 °C¹³⁶).

4.1.3. Benzimidazol-származékok előállítása

A **19** o-feniléndiamin (0,54 g, 5 mmol), **23** aldehid (5 mmol) és E4 (0,8 g) elegyét xilolban (10 ml) 130 °C-on 8 órán át kevertetem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés xilollal mostam, és a szűrletet bepároltam.

2-(4-Metilfenil)-benzimidazol (24a): sárgásbarna por, T: 54 %, op: 225 °C (irod. op: 228 °C¹³⁷). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,4 (s, 3H, CH₃), 7,2-7,8 (m, 6H, Ar), 8,4 (m, 2H, Ar), 12,8 (s, 1H, NH).

2-Fenilbenzimidazol (24b): sárgás por, T: 77 %, op: 286-288 °C (irod. op: 292 °C¹³⁷). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,2-7,8 (m, 7H, Ar), 8,3 (m, 2H, Ar), 12,8 (s, 1H, NH).

2-(4-Klórfenil)-benzimidazol (24c): sárgásbarna por, T: 80 %, op: 294-296 °C (irod. op: 290-292 °C¹³⁸). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,4-7,8 (m, 6H, Ar), 8,3 (m, 2H, Ar), 12,9 (s, 1H, NH).

2-(4-Metoxifenil)-benzimidazol (24d): barna por, T: 80 %, op: 223 °C (irod. op: 226 °C¹³⁷). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,7 (s, 3H, CH₃O), 7,1-7,8 (m, 6H, Ar), 8,3 (m, 2H, Ar), 12,9 (s, 1H, NH).

2-(4-Dimetilaminofenil)-benzimidazol (24e): sárga por, T: 76 %, op: 285 °C (irod. op: 285-287 °C¹³⁹). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,4 (s, 6H, (CH₃)₂N), 7,4-7,8 (m, 6H, Ar), 8,3 (m, 2H, Ar), 12,8 (s, 1H, NH).

2-(3-Nitrofenil)-benzimidazol (24f): sárga por, T: 73 %, op: 205-206 °C (irod. op: 204-206 °C¹⁴⁰). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,4-7,9 (m, 6H, Ar), 8,2 (m, 2H, Ar), 12,9 (s, 1H, NH).

2-(3-Hidroxifenil)-benzimidazol (24g): sárgásbarna por, T: 81 %, op: 270 °C (irod. op: 273-274 °C¹⁴¹). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,35 (s, 1H, OH), 7,2-7,8 (m, 6H, Ar), 8,3 (m, 2H, Ar), 12,8 (s, 1H, NH).

2-(2-Klórfenil)-benzimidazol (24h): sárgásbarna por, T: 73 %, op: 231-233 °C (irod. op: 234 °C¹³⁷). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,4-7,8 (m, 6H, Ar), 8,1 (m, 2H, Ar), 12,8 (s, 1H, NH).

2-(2-Hidroxifenil)-benzimidazol (24i): sárgásbarna por, T: 70 %, op: 239-240 °C (irod. op: 242 °C¹³⁷). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,4 (s, 1H, OH), 7,2-7,7 (m, 6H, Ar), 8,1 (m, 2H, Ar), 12,8 (s, 1H, NH).

2-*n*-Propilbenzimidazol (24j): barna por, T: 66 %, op: 160-161 °C (irod. op: 162 °C¹³⁷). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (t, 3H, CH₃), 1,7 (m, 2H, CH₂), 2,7 (q, 2H, CH₂), 7,0-7,6 (m, 6H, Ar), 8,1 (m, 2H, Ar), 12,9 (s, 1H, NH).

2-Etilbenzimidazol (24k): sárgásbarna por, T: 62 %, op: 175-176 °C (irod. op: 176 °C¹³⁷). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, 3H, CH₃), 2,7 (q, 2H, CH₂), 7,1-7,6 (m, 6H, Ar), 8,2 (m, 2H, Ar), 12,8 (s, 1H, NH).

A katalizátor regenerálása

A reakcióelegyből kiszűrt katalizátort etanolban kevertetem 2 órán keresztül forralás közben, majd leszűrtem, és 120 °C-on 4 órán át kemencében szárítottam.

4.2. 1,5-Benzodiazepinek előállítása

A **19** *o*-feniléndiamin (0,22 g, 2 mmol), **27** keton (4,2 mmol) és E4a (0,5 g) elegyét etanolban (10 ml) 80 °C-on 4 órán át kevertetem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés etanollal mostam, és a szűrletet bepárooltam. A kapott terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam hexán-aceton 2:1 eluenssel.

2,4-Difenil-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin (28a): sárga por, T: 95 %, op: 150-152 °C (irod. op: 151-152 °C⁷⁷).

2,2,4-Trimetil-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin (28b): sárga por, T: 98 %, op: 146-148 °C (irod. op: 147-148 °C⁷⁷).

2,4-bisz-(4'-Klórfenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin (28c): sárgás por, T: 91 %, op: 140-142 °C (irod. op: 143-144 °C¹⁴²).

2-Metil-2,4-bisz-(4'-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin (28d): sárgásbarna por, T: 87 %, op: 99 °C (irod. op: 98 °C¹⁴²).

2-Metil-2,4-bisz-(4'-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin (28e): sárga por, T: 89 %, op: 116-118 °C (irod. op: 117 °C¹⁴²).

2-Metil-2,4-bisz-(3'-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin (28f): sárga por, T: 84 %, op: 123-124 °C. IR (KBr): 3330, 1650 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,74 (s, 3H, CH₃), 2,94 és 3,11 (d, 2H, CH₂), 3,13 (s, 1H, NH), 3,84 (s, 3H, CH₃O), 6,85-7,79 (m, 12H, Ar). Elemanalízis (C₂₄H₂₄N₂O₂) számított: C 77,42, H 6,45, N 7,53 %, mért: C 77,18, H 6,41, N 7,48 %.

2-Metil-2,4-bisz-(2'-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin (28g): sárga por, T: 79 %, op: 106-109 °C. IR (KBr): 3330, 1638 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,75 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 2,93 és 3,10 (d, 2H, CH₂), 3,15 (s, 1H, NH), 6,80-7,93 (m, 12H, Ar). Elemanalízis (C₂₄H₂₄N₂) számított: C 84,71, H 7,06, N 8,23 %, mért: C 84,52, H 7,04, N 8,31 %.

2,4-bisz-(2'-Klórfenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin (28h): sárga por, T: 86 %, op: 114-115 °C. IR (KBr): 3330, 1636 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,75 (s, 3H, CH₃), 2,95 és 3,11 (d, 2H, CH₂), 3,15 (s, 1H, NH), 6,70-7,70 (m, 12H, Ar). Elemanalízis (C₂₂H₁₈Cl₂N₂) számított: C 69,29, H 4,72, N 7,35 %, mért: C 69,01, H 4,78, N 7,06 %.

2-Metil-2,4-bisz-(2'-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin (28i): sárga olaj, T: 77 %. IR (film): 3330, 1632 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,74 (s, 3H, CH₃), 2,95 és 3,11 (d, 2H, CH₂), 3,13 (s, 1H, NH), 3,82 (s, 3H, CH₃O), 6,75-7,80 (m, 12H, Ar). Elemanalízis (C₂₄H₂₄N₂O₂) számított: C 77,42, H 6,45, N 7,53 %, mért: C 77,28, H 6,39, N 7,41 %.

2,4-Dietil-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin (28j): sárgás por, T: 87 %, op: 140-142 °C (irod. op: 137-139 °C¹⁴³).

2,4-Dietil-2-*i*-butil-2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin (28k): sárga por, T: 82 %, op: 117-118 °C (irod. op: 118-120 °C¹⁴³).

4.3. A Pictet-Spengler-reakció vizsgálata

A **30** β -feniletilamin-származék (5 mmol), aldehid, illetve keton (5 mmol) és E4a (0,8 g) elegyét etanolban (10 ml) 80 °C-on 20, illetve 40 órán át kevertetem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés etanollal mostam, és a szűrletet bepároltam.

1-Fenil-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31a): T: 87 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,21 (s, 3H, CH_3), 2,20 (s, 1H, NH), 2,78 (t, 2H, CH_2), 3,09 (t, 2H, CH_2), 6,9-7,5 (m, 9H, Ar).

1-(4-Klórfenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31b): T: 85 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,21 (s, 3H, CH_3), 2,21 (s, 1H, NH), 2,73 (t, 2H, CH_2), 3,06 (t, 2H, CH_2), 6,9-7,45 (m, 8H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-(4-brómfenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31c): T: 84 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,16 (s, 3H, CH_3), 2,20 (s, 1H, NH), 2,75 (t, 2H, CH_2), 3,08 (t, 2H, CH_2), 3,75 (s, 6H, CH_3O), 6,9-7,3 (m, 6H, Ar).

1-Metil-1-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroizolinolin (31d): T: 89 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,21 (s, 3H, CH_3), 2,20 (s, 1H, NH), 2,73 (t, 2H, CH_2), 3,06 (t, 2H, CH_2), 3,7 (s, 3H, CH_3O), 6,9-7,5 (m, 8H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-metil-1-(4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31e): T: 91 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,16 (s, 3H, CH_3), 2,20 (s, 1H, NH), 2,35 (s, 3H, CH_3), 2,75 (t, 2H, CH_2), 3,08 (t, 2H, CH_2), 3,75 (s, 6H, CH_3O), 7,0-7,5 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-metil-1-(3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31f): T: 87 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,21 (s, 3H, CH_3), 2,20 (s, 1H, NH), 2,73 (t, 2H, CH_2), 3,06 (t, 2H, CH_2), 3,7 (s, 3H, CH_3O), 3,7 (s, 6H, CH_3O), 6,9-7,5 (m, 8H, Ar).

1-(2-Klórfenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31g): T: 81 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,21 (s, 3H, CH₃), 2,21 (s, 1H, NH), 2,73 (t, 2H, CH₂), 3,06 (t, 2H, CH₂), 6,9-7,45 (m, 8H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-metil-1-(2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31h): T: 77 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,15 (s, 3H, CH₃), 2,21 (s, 1H, NH), 2,37 (s, 3H, CH₃), 2,75 (t, 2H, CH₂), 3,08 (t, 2H, CH₂), 3,74 (s, 6H, CH₃O), 7,0-7,6 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-etil-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31i): T: 65 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,15 (s, 3H, CH₃), 1,25 (t, 3H, CH₃), 2,21 (s, 1H, NH), 2,6 (m, 2H, CH₂), 2,75 (t, 2H, CH₂), 3,08 (t, 2H, CH₂), 3,74 (s, 6H, CH₃O), 6,9-7,2 (m, 4H, Ar).

1-Fenil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31j): T: 100 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,20 (s, 1H, NH), 2,75 (t, 2H, CH₂), 3,09 (t, 2H, CH₂), 3,4 (s, 1H, CH), 6,9-7,5 (m, 9H, Ar).

1-(4-Metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31k): T: 94 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,20 (s, 1H, NH), 2,75 (t, 2H, CH₂), 3,09 (t, 2H, CH₂), 3,4 (s, 1H, CH), 3,75 (s, 3H, CH₃O), 7,0-7,5 (m, 8H, Ar).

1-(4-Dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31l): T: 98 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,21 (s, 1H, NH), 2,42 (s, 6H, (CH₃)₂N), 2,75 (t, 2H, CH₂), 3,1 (t, 2H, CH₂), 3,45 (s, 1H, CH), 6,9-7,4 (m, 8H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-(4-klórfenil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31m): T: 95 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,20 (s, 1H, NH), 2,74 (t, 2H, CH₂), 3,09 (t, 2H, CH₂), 3,4 (s, 1H, CH), 3,75 (s, 6H, CH₃O), 6,9-7,4 (m, 6H, Ar).

1-(3-Nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31n): T: 93 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,22 (s, 1H, NH), 2,74 (t, 2H, CH₂), 3,09 (t, 2H, CH₂), 3,32 (s, 1H, CH), 7,1-7,6 (m, 8H, Ar).

1-(2-Brómfenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31o): T: 89 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,21 (s, 1H, NH), 2,75 (t, 2H, CH₂), 3,10 (t, 2H, CH₂), 3,32 (s, 1H, CH), 3,72 (s, 6H, CH₃O), 6,9-7,5 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-(2-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31p): T: 81 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,21 (s, 1H, NH), 2,75 (t, 2H, CH₂), 3,10 (t, 2H, CH₂), 3,32 (s, 1H, CH), 3,72 (s, 6H, CH₃O), 5,4 (s, 1H, OH), 6,9-7,5 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (31q): T: 70 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (t, 3H, CH₃), 2,20 (s, 1H, NH), 2,61 (m, 2H, CH₂), 2,74 (t, 2H, CH₂), 3,09 (t, 2H, CH₂), 3,4 (s, 1H, CH), 3,75 (s, 6H, CH₃O), 6,9-7,2 (m, 2H, Ar).

4.4. Az oxa-Pictet-Spengler-reakció vizsgálata

A **32** 2-feniletanol-származék (2 mmol), aldehid / keton (2 mmol) és E4a (0,5 g) elegyét toluolban (10 ml) 110 °C-on kevertetem 15-40 órán keresztül (ld. 13. táblázat, 44. oldal). Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés toluollal mostam, és a szűrletet bepároltam.

6,7-Dimetoxi-1-(4-klórfenil)-izokromán (33a): fehér por, T: 97 %, op: 83-84 °C (irod. op: 84-86 °C¹⁴⁴).

6,7-Dimetoxi-1-(4-metoxifenil)-izokromán (33b): fehér por, T: 92 %, op: 98 °C (irod. op: 97-99 °C¹⁴⁴).

6,7-Dimetoxi-1-fenilizokromán (33c): olaj, T: 83 %, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,6-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,71 (s, 6H, CH₃O), 3,82-4,07 (m, 2H, CH₂), 5,53 (s, 1H, CH), 6,5-7,2 (m, 7H, Ar).

1-(4-Dimetilaminofenil)-6,7-dimetoxiizokromán (33d): sárgás por, T: 89 %, op: 91-92 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,41 (s, 6H, (CH₃)₃N), 2,6-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,74 (s, 6H, CH₃O), 3,82-4,07 (m, 2H, CH₂), 5,51 (s, 1H, CH), 6,52-7,25 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-(3-nitrofenil)-izokromán (33e): sárga por, T: 85 %, op: 112-113 °C (irod. op: 110-111 °C¹⁴⁵).

1-(2-Brómfenil)-6,7-dimetoxiizokromán (33f): sárgás olaj, T: 77 %, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,64-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,71 (s, 6H, CH₃O), 3,82-4,04 (m, 2H, CH₂), 5,51 (s, 1H, CH), 6,5-7,24 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-etilizokromán (33g): sárgás olaj, T: 70 %, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (t, 3H, CH₃), 2,55 (q, 2H, CH₂), 2,6-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,71 (s, 6H, CH₃O), 3,82-4,07 (m, 2H, CH₂), 5,53 (s, 1H, CH), 6,9-7,2 (m, 2H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-*n*-propilizokromán (33h): sárgás olaj, T: 79 %, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (t, 3H, CH₃), 1,7 (m, 2H, CH₂), 2,7 (q, 2H, CH₂), 2,6-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,71 (s, 6H, CH₃O), 3,82-4,07 (m, 2H, CH₂), 5,53 (s, 1H, CH), 6,9-7,2 (m, 2H, Ar).

3,4-Metiléndioxi-1-(4-metoxifenil)-izokromán (33i): sárga por, T: 91 %, op: 100-102 °C (irod. op: 99 °C¹⁴⁴).

3,4-Metiléndioxi-1-fenilizokromán (33j): fehér por, T: 86 %, op: 116-117 °C (irod. op: 114-116 °C¹⁴⁴).

1-Fenilizokromán (33k): fehér por, T: 81 %, op: 88 °C (irod. op: 87-89 °C¹⁴⁶). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,6-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,82-4,07 (m, 2H, CH₂), 5,53 (s, 1H, CH), 6,5-7,2 (m, 9H, Ar).

1-(4-Klórfenil)-izokromán (33l): fehér por, T: 88 %, op: 107-109 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,61-2,9 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 6H, CH₃O), 3,82-4,05 (m, 2H, CH₂), 5,51 (s, 1H, CH), 6,52-7,2 (m, 8H, Ar).

1-(4-Metoxifenil)-izokromán (33m): sárgás por, T: 90 %, op: 94 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,61-2,94 (m, 2H, CH₂), 3,7 (s, 3H, CH₃O), 3,82-4,07 (m, 2H, CH₂), 5,53 (s, 1H, CH), 6,59-7,22 (m, 8H, Ar).

1-(3-Nitrofenil)-izokromán (33n): sárga por, T: 84 %, op: 82-84 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,61-2,94 (m, 2H, CH₂), 3,82-4,07 (m, 2H, CH₂), 5,53 (s, 1H, CH), 6,82-7,22 (m, 8H, Ar)

6,7-Dimetoxi-1-fenil-1-metilizokromán (33o): fehér por, T: 83 %, op: 95-97 °C (irod. op: 93-95 °C¹⁴⁷).

6,7-Dimetoxi-1-metil-1-(4-metoxifenil)-izokromán (33p): sárgás por, T: 87 %, op: 113-114 °C (irod. op: 111 °C¹⁴⁷).

6,7-Dimetoxi-1-metil-1-(4-metilfenil)-izokromán (33q): fehér por, T: 90 %, op: 91 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,14 (s, 3H, CH₃), 2,41 (s, 3H, CH₃), 2,64-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,71 (s, 6H, CH₃O), 3,82-4,04 (m, 2H, CH₂), 6,5-7,24 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-(4-klórfenil)-1-metilizokromán (33r): fehér por, T: 91 %, op: 99-100 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,43 (s, 3H, CH₃), 2,64-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,72 (s, 6H, CH₃O), 3,82-4,04 (m, 2H, CH₂), 6,8-7,21 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-metil-1-(3-metoxifenil)-izokromán (33s): sárgás por, T: 77 %, op: 120 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,43 (s, 3H, CH₃), 2,6-2,93 (m, 2H, CH₂), 3,72 (s, 6H, CH₃O), 3,77 (s, 3H, CH₃O), 3,82-4,04 (m, 2H, CH₂), 6,8-7,21 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-metil-1-(2-metilfenil)-izokromán (33t): olaj, T: 75 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,12 (s, 3H, CH₃), 2,41 (s, 3H, CH₃), 2,64-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,71 (s, 6H, CH₃O), 3,82-4,04 (m, 2H, CH₂), 6,5-7,24 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-etil-1-metilizokromán (33u): olaj, T: 64 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (t, 3H, CH₃), 2,41 (s, 3H, CH₃), 2,55 (q, 2H, CH₂), 2,6-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,71 (s, 6H, CH₃O), 3,82-4,07 (m, 2H, CH₂), 6,9-7,2 (m, 2H, Ar).

1-Fenil-1-metilizokromán (33v): fehér por, T: 77 %, op: 88-89 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,43 (s, 3H, CH₃), 2,64-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,82-4,04 (m, 2H, CH₂), 6,8-7,2 (m, 9H, Ar).

1-Metil-1-(4-metoxifenil)-izokromán (33w): sárgás por, T:82 %, op 109 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,6-2,93 (m, 2H, CH₂), 3,72 (s, 3H, CH₃O), 3,82-4,07 (m, 2H, CH₂), 6,88-7,21 (m, 8H, Ar).

A reakciómechanizmus vizsgálata

A **32a** 2-(3,4-dimetoxifenil)-etanol (0,36 g, 2 mmol), **23c** 4-klórbenzaldehid (0,28 g, 2 mmol) és E4a (0,5 g) elegyét toluolban (10 ml) 110 °C-on 8 órán át kevertettem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés toluollal mostam, és a szűrletet bepároltam. A keletkezett termékeket oszlopkromatográfiával választottam el egymástól hexán-aceton 4:1 eluenssel.

(4,5-Dimetoxi-2-hidroxietyl)-fenil-4-klórfenil-metanol (I) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,01 (s, 1H, OH), 2,82 (t, 2H, CH₂), 3,58 (s, 6H, CH₃O), 3,81 (t, 2H, CH₂), 3,98 (s, 1H, OH), 6,2 (s, 1H, CH), 6,9-7,2 (m, 6H, Ar).

A **I** alkohol és E4a (0,5 g) elegyét toluolban 110 °C-on 8 órán át kevertettem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, és a szűrletet bepároltam.

Az így nyert termék (**33a**) minden fizikai tulajdonsága megegyezett az előzőek szerint előállított vegyületével.

4.5. A Bischler-Napieralski-reakció

A **30** β-feniletiamin-származék (5 mmol), **3** aromás karbonsav (5 mmol) és E4 (0,5 g) elegyét toluolban (10 ml) 110 °C-on, a 3,4-dimetoxifeniletiamin esetén 6, a β-feniletiamin esetén 8 órán át kevertettem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés toluollal mostam, és a szűrletet bepároltam. A termékeket etilacetátból átkristályosítva tisztítottam.

6,7-Dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidroizokinolin (34a): fehér por, T: 93 %, op: 111 °C (irod. op: 112-113 °C¹⁴⁹). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,8 (t, 2H, CH₂), 3,6 (t, 2H, CH₂), 3,7 (s, 3H, CH₃O), 4,0 (s, 3H, CH₃O), 6,8-7,5 (m, 7H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-(2-metilfenil)-3,4-dihidroizokinolin (34b): sárgás olaj, T: 86 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,2 (s, 3H, CH₃), 2,8 (t, 2H, CH₂), 3,6 (t, 2H, CH₂), 3,7 (s, 3H, CH₃O), 3,8 (s, 3H, CH₃O), 6,8-7,5 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-(4-metilfenil)-3,4-dihidroizokinolin (34c): fehér por, T: 88 %, op: 121-123 °C (irod. op: 123-124 °C¹⁴⁹). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,4 (s, 3H, CH₃), 2,9 (t, 2H, CH₂), 3,7 (t, 2H, CH₂), 3,9 (s, 3H, CH₃O), 4,2 (s, 3H, CH₃O), 6,8-7,5 (m, 6H, Ar).

1-(4-*terc*-Butilfenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (34d): sárgás por, T: 90%, op: 140-141 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,3 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2,9 (t, 2H, CH₂), 3,5 (t, 2H, CH₂), 3,8 (s, 3H, CH₃O), 4,0 (s, 3H, CH₃O), 6,8-7,5 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-(4-klórfenil)-3,4-dihidroizokinolin (34e): fehér por, T: 91 %, op: 121-123 °C (irod. op: 120-122 °C¹⁴⁹). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,7 (t, 2H, CH₂), 3,5 (t, 2H, CH₂), 3,7 (s, 3H, CH₃O), 4,0 (s, 3H, CH₃O), 6,8-7,4 (m, 6H, Ar).

6,7-Dimetoxi-1-(4-metoxi-3-nitrofenil)-3,4-dihidroizokinolin (34f): sárgás olaj, T: 76 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,7 (t, 2H, CH₂), 3,5 (t, 2H, CH₂), 3,7 (s, 6H, CH₃O), 3,9 (s, 3H, CH₃O), 6,9-7,5 (m, 5H, Ar).

1-Fenil-3,4-dihidroizokinolin (34g): fehér por, T: 95 %, op: 78 °C (irod. op: 73-74 °C¹⁵⁰). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,8 (t, 2H, CH₂), 3,6 (t, 2H, CH₂), 6,9-7,6 (m, 9H, Ar).

1-(2-Metilfenil)-3,4-dihidroizokinolin (34h): fehér por, T: 80 %, op: 123 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,3 (s, 3H, CH₃), 2,7 (t, 2H, CH₂), 3,5 (t, 2H, CH₂), 6,9-7,4 (m, 8H, Ar).

1-(4-Metilfenil)-3,4-dihidroizokinolin (34i): fehér por, T: 92 %, op: 79-81 °C (irod. op: 75-76 °C¹⁵¹). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,3 (s, 3H, CH₃), 2,7 (t, 2H, CH₂), 3,5 (t, 2H, CH₂), 6,9-7,4 (m, 8H, Ar).

1-(4-Metoxi-3-nitrofenil)-3,4-dihidroizokinolin (34j): sárga por, T: 86 %, op: 129-130 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,8 (t, 2H, CH₂), 3,6 (t, 2H, CH₂), 3,7 (s, 3H, CH₃O), 6,9-7,4 (m, 7H, Ar).

4.6. A Biginelli-reakció vizsgálata

Dihidropirimidinonok előállítása aromás aldehidekből

A **23** aldehid (5 mmol), **35** acetecetészter (0,65 g, 0,63 ml, 5 mmol), **36a** karbamid (0,36 g, 6 mmol) vagy **36b** tiokarbamid (0,46 g, 6 mmol) és E4a (1 g) elegyét etanolban (10 ml) 80 °C-on 8 órán át kevertetem. Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés etanollal mostam, és a szűrletet bepárooltam. A termékeket etanolból átkristályosítva tisztítottam.

5-Etoxikarbonil-4-(4-klórfenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(IH)-on (37a): fehér por, T: 89 %, op: 209-210 °C (irod. op: 210-212 °C¹⁵²).

5-Etoxikarbonil-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(IH)-on (37b): fehér por, T: 93 %, op: 205-206 °C (irod. op: 206 °C¹⁵³).

5-Etoxikarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(IH)-on (37c): fehér por, T: 91 %, op: 203-205 °C (irod. op: 203-205 °C¹⁵⁴). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (t, 3H, *J*=7,1 Hz, CH₃), 2,25 (s, 3H, CH₃), 3,78 (s, 3H, CH₃O), 4,1 (q, 2H, *J*=7,2 Hz, CH₂O), 5,15 (d, 1H, *J*=1,1 Hz, CH), 6,82 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, Ar), 7,2 (d, 2H, *J*=8,6 Hz, Ar), 7,71 (br s, 1H, NH), 8,98 (br s, 1H, NH).

4-(4-Dimetilaminofenil)-5-etoxikarbonil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(IH)-on (37d): sárga por, T: 89 %, op: 230-231 °C (irod. op: 229-232 °C¹¹⁶).

5-Etoxikarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(IH)-on (37e): sárga por, T: 84 %, op: 227-229 °C (irod. op: 229-231 °C¹⁵⁵).

5-Etoxikarbonil-6-metil-4-(3-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(IH)-on (37f):

fehér por, T: 79 %, op: 205-207 °C (irod. op: 207-208 °C¹¹⁰).

5-Etoxikarbonil-4-(2-klórfenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (37h): fehér por, T: 75 %, op: 216-217 °C (irod. op: 216-218 °C¹⁵⁶).

4-(2-Brómfenil)-5-etoxikarbonil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (37i): sárgásbarna por, T: 74 %, op: 209 °C (irod. op: 206-208 °C¹⁵²).

5-Etoxikarbonil-4-(2-hidroxifenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (37j): fehér por, T: 69 %, op: 200-201 °C (irod. op: 200-202 °C¹⁵⁶).

5-Etoxikarbonil-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (37k): sárga por, T: 81 %, op: 209 °C (irod. op: 207-208 °C¹⁵⁷).

5-Etoxikarbonil-4-(4-klórfenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (37l): sárgás por, T: 83 %, op: 207-208 °C (irod. op: 209-210 °C¹⁵⁷).

5-Etoxikarbonil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (37m): sárgás por, T: 83 %, op: 154 °C (irod. op: 150-152 °C¹⁵⁴).

4-(4-Dimetilaminofenil)-5-etoxikarbonil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (37n): sárga por, T: 84 %, op: 196-198 °C (irod. op: 198 °C¹⁵⁸).

5-Etoxikarbonil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (37o): sárga por, T: 76 %, op: 205 °C (irod. op: 206-207 °C¹⁵⁷).

5-Etoxikarbonil-4-(2-klórfenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (37p): sárgás por, T: 68 %, op: 164-165 °C (irod. op: 168 °C¹⁵⁹).

5-Etoxikarbonil-4-(2-hidroxifenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (37q): sárgás por, T: 66 %, op: 183-185 °C (irod. op: 186 °C¹⁶⁰).

Dihidropirimidinonok előállítása alifás aldehidekből

A **23** aldehid (5 mmol), **35** acetecetészter (0,65 g, 0,63 ml, 5 mmol), **36a** karbamid (0,36 g, 6 mmol) vagy **36b** tiokarbamid (0,46 g, 6 mmol) és E4a (1 g) elegyét etanolban (10 ml) 8 órán át kevertetem 20-70 °C-on (17. táblázat, 51. oldal). Ezután a katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből, kevés etanollal mostam, és a szűrletet bepároltam. A termékeket etanoltól átkristályosítva tisztítottam.

5-Etoxikarbonil-6-metil-4-*i*-propil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (37r): fehér por, T: 81 %, op: 193-195 °C (irod. op: 194-195 °C¹⁵²).

4,6-Dimetil-5-etoxikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (37s): fehér por, T: 60 %, op: 192-194 °C (irod. op: 194-195 °C¹⁵⁵).

4-Etil-5-etoxikarbonil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (37t): fehér por, T: 63 %, op: 210-211 °C (irod. op: 212-214 °C¹⁶¹).

5-Etoxikarbonil-6-metil-4-*n*-propil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (37u): sárgás por, T: 77 %, op: 186 °C (irod. op: 184,5-185 °C¹⁶²).

5-Etoxikarbonil-6-metil-4-*i*-propil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (37v): sárga por, T: 64 %, op: 190 °C (irod. op: 191-192 °C¹⁵⁷).

4,6-Dimetil-5-etoxikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (37w): sárga por, T: 57 %, op: 190-192 °C (irod. op: 191 °C¹⁶¹).

4-Etil-5-etoxikarbonil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (37x): sárgás por, T: 61 %, op: 148-149 °C (irod. op: 150,5-151,5 °C¹⁶³).

5-Etoxikarbonil-6-metil-4-*n*-propil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tion (37y): sárgás por, T: 77 %, op: 165 °C (irod. op: 163 °C¹⁶⁴).

5. Összefoglalás

Doktori munkámat a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén végeztem. Feladatom annak vizsgálata volt, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható, Ersorb márkanévű molekulaszűrő adszorbenscsalád, amelyet eddig az iparban csak folyadékok és gázok szárítására használtak, hogyan alkalmazható szerves kémiai reakciókban katalizátorként. Munkám során a következő eredményeket értem el:

1. Új, egyedényes eljárást dolgoztam ki 2-szubsztituált oxazolinszármazékok szintézisére β -aminoalkoholokból és aromás karbonsavakból kiindulva, a gyengén savas E4 adszorbens jelenlétében.
2. Az oxazolinszintézissel analóg módon sikeresen valósítottam meg 2-arilimidazolinok és 2-arilbenzoxazol-származékok szintézisét jó termeléssel. *o*-Feniléndiamin és aromás karbonsavak reakciójában csak a köztitermék amidok keletkeztek. Kéntartalmú vegyületek a reakciók során károsították az E szerkezetét.
3. *o*-Feniléndiamin és aldehidek reakciója E4 jelenlétében egyszerűen végbement, és a megfelelő benzimidazol-származékok keletkeztek jó termeléssel.
4. Sikeresen valósítottam meg 1,5-benzodiazepinek szintézisét *o*-feniléndiaminból és ketonokból kiindulva E4a jelenlétében. A reakció az irodalomban a más katalizátorokra leírtaktól eltérően regioselektíven játszódtott le.
5. Új eljárást dolgoztam ki E4a alkalmazásával a Pictet-Spengler-reakció egyedényes megvalósítására. Az irodalomban leírtnál rövidebb reakcióidő alatt, 100 %-os konverzióval keletkeztek a megfelelő 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinok.
6. Sikeresen valósítottam meg izokromán-származékok előállítását 2-feniletanolból és aldehidekből vagy ketonokból kiindulva E4a jelenlétében, az oxa-Pictet-Spengler-reakcióban. A reakció a nem aktivált 2-feniletanolból kiindulva is kiváló termeléssel végbement. Új reakciómechanizmust javasoltam az izokrománok képződésére.
7. Új eljárást dolgoztam ki a Bischler-Napieralski-reakcióra. Az eddig alkalmazott, erősen savas, környezetkárosító katalizátorok helyett az E4 adszorbenst használva, karbonsavakból és β -fenilettilaminokból kiindulva kiváló termeléssel állíthatók elő a 3,4-dihidroizokinolinok.

8. Sikeresen valósítottam meg a többkomponensű Biginelli-reakciót E4a adszorbens alkalmazásával, egyszerű, környezetbarát módon, jó termeléssel nyerve a megfelelő dihidropirimidinon-származékokat.

Az Ersorb adszorbensek valamennyi reakcióban egyszerűen újra felhasználhatók, illetve regenerálhatók voltak aktivitásuk számottevő csökkenése nélkül.

6. Irodalomjegyzék

1. Corma, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 559.
2. Fodwen, L.; Barrer, R.A.; Tinker, P.B. (Eds.) *Clay Minerals: Their Structure, Behaviour and Use*, The Royal Society: London, UK, **1984**.
3. (a) Miyata, S. *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 49473. (b) Reichle, W.T. *Chemtech.* **1986**, *16*, 58.
4. Tanabe, K.; Hölderich, W.F. *Appl. Catal. A: General* **1999**, *181*, 399.
5. Thomas, J.M. *Tudomány* **1992**, 48.
6. Houdry, E.; Joseph, A. *Bull. Assoc. Fr. Tech. Pet.* **1956**, *117*, 177.
7. (a) Kresge, C.T.; Leonowicz, M.E.; Roth, W.J.; Vartuli, J.C. US Patent 5.098.684, **1992**. (b) Beck, J.S.; Vartuli, J.C.; Roth, W.J.; Leonowicz, M.E.; Kresge, C.T.; Schmitt, K.D.; Chu, C.T.W.; Olson, D.H.; Sheppard, E.W.; McCullen, S.B.; Higgins, J.B.; Schlenker, J.L. *J. Am. Chem. Soc.*; **1992**, *114*, 10834.
8. Vartuli, J.C.; Schmitt, K.D.; Kennedy, G.J.; Kresge, C.T.; Roth, W.J.; Leonowicz, M.E.; McCullen, S.B.; Hellring, S.D.; Beck, J.S.; Schlenker, J.L.; Olson, D.H.; Sheppard, E.W. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1994**; *84*; 53.
9. Corma, A.; García, H. *Catal. Today* **1997**, *38*, 257.
10. (a) Izumi, Y.; Kawasaki, Y.; Tauai, M. *US Patent*, **1973**. (b) Onue, Y.; Mizutani, Y.; Akiyama, S.; Izumi, Y. *Chemtech.* **1978**, *8*, 432.
11. Schwegler, M.A.; van Bekkum, H. *Appl. Catal.* **1991**, *74*, 191.
12. (a) Yamamatsu, S.; Ishibashi, Y.; Susuki, Y. *US Patent*, **1994**. (b) Kozheunikov, I.V.; Kulikov, S.M.; Chukaeva, N.G.; Kirsanov, A.T.; Letunova, A.B.; Blinova, V.I. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1992**, *47*, 59.
13. Cronstedt, A.F. *Akad. Handl. Stockholm* **1756**, *18*, 120.
14. Fontana, F. *Memorie Mat. Fis. Soc. Ital. Sci.* **1777**, *1*, 679.
15. Damour, A. *Ann. Mines.* **1840**, *17*, 191.
16. Morey, G.W.; Ingerson, E. *Econ. Geol.* **1937**, *32*, 607.
17. Eichhorn, H. *Ann. Phys. Chem.* **1858**, *105*, 126.
18. de St. Claire-Deville, H. *Compt. Rend.* **1862**, *54*, 324.
19. Friedel, G. *Bull. Soc. Franc. Mineral. Cristallogr.* **1896**, *19*, 94.
20. Grandjean, F. *Compt. Rend.* **1909**, *149*, 866.
21. Weigel, O.; Steinhoff, E. *Z. Kristallogr.* **1925**, *61*, 125.

22. (a) Taylor, W.H. *Z. Kristallogr.* **1930**, 74, 1. (b) Pauling, L. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1930**, 16, 453.; *Z. Kristallogr.* **1930**, 74, 213.
23. (a) Podányi, T. *Hazai zeolitvagyunk hasznosítási lehetőségei, Tanulmány;* Budapest, **1981**. (b) van Bekkum, H.; Flanigen, E.M.; Jansen, J.C. (Eds.) *Introduction to zeolite science and practice*, Elsevier: Amsterdam, **1991**.
24. Breck, D.W. *Zeolite molecular sieves*, New York, **1974**.
25. Mumpton, F.A. *Mineralogy and Geology of Natural Zeolites*, Blacksburg, **1977**.
26. (a) Ames, L.L. *US Atomic Energy Commission*, HW 62 607, 25. (b) Ames, L.L. *The cation sieves properties of clinoptilolite*, **1960**, 689.
27. Mumpton, F.A. *Natural Zeolites*, London, **1978**.
28. Hölderich, W.; Lindner, A.; Mross, W.D.; Schwarzmann, M.; Volkammer, K.; Wagner, U. Eur. Patent 129.899, **1985**.
29. Hölderich, W.; Merger, F.; Mross, W.D.; Fischer, R. Eur. Patent 0.162.387, **1985**.
30. Wang, Q.; Chen, Z. *Kexue Tongbao* **1984**, 29, 1130.
31. Hölderich, W.; Götz, N.; Hupfer, L.; Kropp, R.; Theobald, H.; Wolf, B. Eur. Patent 3.546.372, **1987**.
32. Sato, H.; Hirose, K.; Ihii, N.; Umada, Y. Eur. Patent 236.092, **1987**.
33. Zoung, L.B. US Patent 3.962.364, **1976**.
34. Moorehead, E.L. US Patent 4.604.371, **1986**.
35. Jones, D.G.; Landis, P.S. US Patent 3.231.600, **1966**.
36. Oudejans, J.C.; van der Gaag, F.J.; van Bekkum, H. *Proc. 6th Int. Zeolite Conf. Reno*, **1984**, 536.
37. Roffia, P.; Leofanti, G.; Cesana, A.; Mantegazza, M.; Padovan, M.; Petrini, G.; Tonti, S.; Gervasutti, P. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1990**, 55, 43.
38. Maxwell, I.E.; Downing, R.S.; de Boer, J.J.; van Langen, S.A. *J. Catal.* **1980**, 61, 485.
39. Ganesan, K.; Pillai, C.N. *J. Catal.* **1990**, 119, 8.
40. (a) Dessau, R.M. *Zeolites* **1990**, 10, 205. (b) US Patent 4.658.045, **1987**.
41. Klopp, G.; Papp, J.; Görög, J.; Mándy, T. Hun. Patent 153556, **1967**; GB Patent 1150277.
42. Erdőkémia Erdőgazdasági Vegyi és Ipari Vállalat, *Az ERSORB molekulaszűrő adszorbensek*
43. Klopp, G. *Molekulaszűrő adszorbensek előállítása Tokajvidéki klinoptilolit-tartalmú nyersanyagból, Doktori értekezés*, Budapest, **1975**.

44. Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protecting groups in Organic Synthesis*, New York, **1991**.
45. Vorbrüggen, H.; Krolikiewicz, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9353.
46. Wipf, P.; Miller, C.P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 907.
47. Frump, J.A. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 483.
48. Wenker, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1079.
49. Corey, E.J.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4001.
50. Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173.
51. Badiang, J.G.; Aube, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2484.
52. Jnaneswara, G.K.; Deshpande, V.H.; Lalithambika, M.; Ravindranathan, T.; Bedekur, A.V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 459.
53. Hell, Z.; Cwik, A.; Finta, Z.; Horváth, Z. *J. Mol. Catal. A* **2002**, *184*, 191.
54. Seeliger, W.; Thier, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *698*, 158.
55. Anastassiadou, M.; Danoun, S.; Crane, L.; Baziard-Mouysset, G.; Payard, M.; Caignard, D.-H.; Rettori, M.-C.; Renard, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 585.
56. Oxley, S. *J. Chem. Soc.* **1947**, 497.
57. Kubiczek, G.; Neugebauer, L. *Monatsh. Chem.* **1949**, *80*, 815.
58. Anastassiadou, M.; Baziard-Mouysset, G.; Payard, M. *Synthesis* **2000**, *13*, 1814.
59. Hill, A.J.; Aspinall, S.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 822.
60. Vorbrueggen, H.; Krolikiewicz, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4471.
61. Velik, J.; Baliharova, V.; Fink-Gremmels, J.; Bull, S.; Lamka, J.; Skalova, L. *Res. Vet. Sci.* **2004**, *76*, 95.
62. (a) Yadagiri, B.; Lown, J.W. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 955. (b) Sun, Q.; Yan, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 361.
63. Preston, P.N. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Part 1.*, Weissberger, A.; Taylor, E.C. (Eds.), Wiley: New York, **1981**.
64. Grimmett, M.R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A.R.; Rees, C.W. (Eds.), Pergamon: Oxford, **1984**.
65. Smith, J.G.; Ho, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3541.
66. Weidenhagen, R. *Berichte* **1936**, *69*, 2263.
67. Jakobson, P.; Jannicke, M.; Meyer, F. *Berichte* **1896**, *29*, 2682.
68. Stephens, F.F.; Bower, J.D. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2971.
69. Curini, M.; Epifano, F.; Montanari, F.; Rosati, O.; Taccone, S. *Synlett* **2004**, 1832.

70. (a) Schutz, H. *Benzodiazepines*, Springer: Heidelberg, **1982**. (b) Landquist, J.K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon: Oxford, **1984**. (c) Randall, L.O.; Kamel, B. *Benzodiazepines*, Raven Press: New York, **1973**.
71. (a) Essaber, M.; Baouid, A.; Hasuaoui, A.; Benharref, A.; Lavergne, J.-P. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4097. (b) El-Sayed, A.M.; Abdel-Cshany, H.; El-Saghier, A.M.M. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3561. (c) Reddy, K.V.V.; Rao, P.S.; Ashok, D. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1825.
72. (a) De Braun, J.R.; Pallos, F.M.; Baker, D.R. US Patent 3.978.227, **1976**. (b) De Braun, J.R.; Pallos, F.M.; Baker, D.R. *Chem. Abstr.* **1977**, *86*, 5498d.
73. (a) Haris, R.C.; Strally, J.M. US Patent 1.537.757, **1968**. (b) Haris, R.C.; Strally, J.M. *Chem. Abstr.* **1970**, *73*, 100,054w.
74. Stahlofen, P.; Ried, W. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 815.
75. Ried, W.; Torinus, E. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2902.
76. Herbert, J.A.L.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1974**, 2657.
77. Jung, D.-I.; Choi, T.-W.; Kim, Y.-Y.; Kim, I.-S.; Park, Y.-M.; Lee, Y.-G.; Jung, D.-H. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1941.
78. Morales, H.R.; Bulvarela, A.; Contreras, R. *Heterocycles* **1986**, *24*, 135.
79. Balakrishna, M.S.; Kaboudin, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1127.
80. Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M.C.; Rosati, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3193.
81. De, S.K.; Gibbs, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1811.
82. (a) Jarikote, D.V.; Siddiqui, S.A.; Rajagopal, R.; Daniel, T.; Lahoti, R.J.; Srinivasan, K.V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1835. (b) Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Eshwaraiyah, B.; Anuradha, K. *Green Chem.* **2002**, *4*, 592.
83. Pictet, A.; Spengler, T. *Berichte* **1911**, *44*, 2030.
84. (a) Stuart, K.; Woo-Ming, R. *Heterocycles* **1975**, *3*, 223. (b) von Strandtmann, M.; Puchalski, C.; Shavel, J., Jr. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 141. (c) Brown, R.T.; Chapple, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 886.
85. Soerens, D.; Sandrin, J.; Ungemach, F.; Mokry, P.; Wu, G.S.; Yamanaka, E.; Hutchins, L.; DiPierro, M.; Cook, J.M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 535.
86. (a) Waldmann, H.; Schmidt, G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11865. (b) Singh, K.; Deb, D.K.; Venugopalan, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7939.
87. Yang, L.; Guo, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5041.
88. Wunsch, B.; Zott, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 39.

89. Guiso, M.; Marra, C.; Cavarischia, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6531.
90. Guiso, M.; Bianco, A.; Marra, C.; Cavarischia, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3407.
91. Chimirri, A.; De Sarro, G.; De Sarro, A.; Gitto, R.; Grasso, S.; Quartarone, S.; Zappala, M.; Giusti, P.; Libri, V.; Constanti, A.; Chapman, A.G. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1258.
92. Krug, C.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1674.
93. (a) Bischler, A.; Napieralski, B. *Chem. Ber.* **1893**, 1903. (b) Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279.
94. (a) Banwell, M.G.; Cowden, C.J.; Mackay, M.F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 61. (b) Angle, S.R.; Boyce, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6185.
95. Tsuda, Y.; Isobe, K.; Toda, J. *Heterocycles* **1976**, *5*, 157.
96. Balázs, L.; Nyerges, M.; Kádas, I.; Tóke, L. *Synthesis* **1995**, 1373.
97. Umezawa, B.; Hoshino, O.; Sawaki, H.; Mori, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1003.
98. Tanaka, H.; Nagai, Y.; Irie, H.; Uylo, S.; Kuno, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1979**, 873.
99. Fodor, G.; Gal, J.; Phillips, B.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 919.
100. Judeh, Z.M.A.; Ching, C.B.; Bu, J.; McCluskey, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5089.
101. Pal, B.; Jaisankar, P.; Giri, V.S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2339.
102. Chern, M.-S.; Li, W.-R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8323.
103. Snider, B.B.; Chen, J.; Patil, A.D.; Freyer, A.J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6977.
104. Kappe, C.O.; Kumar, D.; Varma, R.S. *Synthesis* **1999**, 1799.
105. (a) Kappe, C.O.; Shishkin, O.V.; Uray, G.; Verdino, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1859. (b) Kappe, C.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043. (c) Patil, A.; Kumar, N.V.; Kokke, W.C.; Bean, M.F.; Freyer, A.J.; De Brosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D.J.; Carte, B.; Breen, A.L.; Hertzberg, R.P.; Johnson, R.K.; Westley, J.W.; Potts, B.C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182.
106. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
107. (a) Atwal, K.S.; Rovnyak, G.C.; O'Reilly, B.C.; Swartz, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *54*, 5898. (b) Atwal, K.S.; O'Reilly, B.C.; Gougoutas, J.Z.; Malley, M.F. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1189.
108. Hu, E.H.; Sidler, D.R.; Dolling, U.H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454.
109. Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9075.

110. Ranu, B.C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270.
111. Bussolari, J.C.; McDonnell, P.A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6777.
112. Kumar, K.A.; Kasthuraiah, M.; Reddy, C.S.; Reddy, C.D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7873.
113. Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T.N.B. *Synlett* **2001**, 863.
114. Yadav, J.S.; Subba Reddy, B.V.; Srinivas, R.; Venugopal, C.; Ramalingam, T. *Synthesis* **2001**, 1341.
115. Lu, J.; Ma, H. *Synlett* **2000**, 63.
116. Reddy, C.V.; Mahesh, M.; Raju, P.V.K.; Babu, T.R.; Reddy, V.V.N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657.
117. Ravi, V.; Mujahid, M.A.; Srinivas, R.A. *Synlett* **2003**, 67.
118. Gupta, R.; Gupta, A.K.; Paul, S.; Kachroo, P.L. *Indian J. Chem. B* **1995**, *34B*, 151.
119. Dondoni, A.; Massi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7975.
120. Bigi, F.; Carloni, S.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartoti, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3465.
121. Cassebaum, H.; Uhlig, K. Ger. Patent 107262, **1974**; *Chem. Abstr.* **1974**, *82*, 155879.
122. Boyd, R.N.; Rittner, R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2032.
123. Leffler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2252.
124. Black, D.S.C.; Wade, M.J. *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 1797.
125. Baker, B.R.; Erickson, E.H. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 408.
126. Piskov, V.B. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1976**, *12*, 917.
127. Wagner, G.; Briel, D.; Leistner, S. *Z. Chem.* **1981**, *21*, 261.
128. Behringer, H.; Kuchinka, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 171.
129. Goldberg, H.; Kelly, M. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4524.
130. Prot, T.; Parol, J. *Rocz. Chem.* **1971**, *45*, 1301.
131. Stephens, F.F.; Brower, J.D. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2971.
132. Kowalski, E.; Anliker, R. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1968**, *4*, 403.
133. Passerini, R. *J. Chem. Soc.* **1954**, 2256.
134. Skraup, S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1919**, *65*, 419.
135. Kaiya, T.; Fujiwara, T.; Kohda, K. *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, *13*, 993.
136. Collings, K.; Morgan, J. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2167.
137. Alloum, A.B.; Bougrin, K.; Soufidoni, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5935.
138. Perry, R.J.; Wilson, B.D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7016.

139. Sawlewicz et al. *Acta Pol. Pharm.* **1960**, *17*, 85.
140. Egude, J.J.V.; Delfosse, F.; Lor, P.; Haverbeke, Y.V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5813.
141. Sawlewicz et al. *Acta Pol. Pharm.* **1961**, *18*, 1.
142. Orlov, V.S.; Desenko, S.M.; Kolos, N.N. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1984**, *20*, 106.
143. Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Praveenkumar, S.; Nagaiah, K.; Lingaiah, N.; Saiprasad, P.S. *Synthesis* **2004**, 901.
144. Gatta, F.; Settimj, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1984**, *114*, 103.
145. Chimirri, A.; De Sarro, G.; De Sarro, A.; Gitto, R.; Grasso, S. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1258.
146. Fujisaka, T.; Nojima, M.; Kusabayashi, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 275.
147. Dobson, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 591.
149. Cortes, E.C.; Romero, E.C.; Ramirez, F.G. *J. Het. Chem.* **1994**, *31*, 1425.
150. Pictet, K. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 1977.
151. Bose et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 2193.
152. Ma, Y.; Qian, C.; Wang, L.; Yang, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864.
153. Saleki, H.; Guo, O.-X. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 171.
154. Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Sridhar, P.; Reddy, J.S.S.; Nagaiah, K.; Lingaiah, N.; Saiprasad, P.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 552.
155. Fu, N.-Y.; Yuan, Y.-F.; Cao, Z.; Wang, S.-W.; Wang, J.-T.; Peppe, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801.
156. Paraskar, A.S.; Dewkar, G.K.; Sudalae, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3305.
157. Wang, L.; Qian, C.; Tian, H.; Ma, Y. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1459.
158. Sherif, S.M.; Youseff, M.M.; Mobarak, K.M.; Abdel-Fattah, A.-S.M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9561.
159. Shanmugam, P.; Annie, G.; Perumal, P.T. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 879.
160. Konyukhov, V.N.; Salovich, G.S.; Krupnova, L.V.; Pushkareva, Z.V. *J. Gen. Chem. USSR* **1965**, *1*, 1505.
161. Singh, K.; Singh, J.; Deb, P.K.; Singh, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12873.
162. Shutalev, A.D.; Sivova, N.V. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1998**, *34*, 848.
163. Shutalev, A.D.; Kuksa, V.A. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1997**, *33*, 91.
164. I.G. Farbenind. DE Patent 547057, **1998**.