



# **HETEROCIKLUSOS VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA MIKROPÓRUSOS ZEOLIT JELENLÉTÉBEN**

**PhD értekezés tézisei**

Készítette: Hegedüs Adrienn

Témavezető: Dr. Hell Zoltán  
egyetemi docens

## **1. Bevezetés, célkitűzés**

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. 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.

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 márkanevű molekulaszűrő adszorbens-család, amelyet eddig az iparban csak folyadékok és gázok szárítására használtak, hogyan alkalmazható szerves kémiai reakciókban katalizátorként. Célom nem a katalizátor vizsgálata volt, hanem olyan reakciók keresése, amelyekben az Ersorb használata versenyképes lehet a hagyományos módszerekkel.

Az Ersorb saválló molekulaszűrő adszorbenseket (E) az Erdőkémia-ker Kft. állítja elő. Nyersanyagként a Magyarországon előforduló mintegy 70 % klinoptilolitot tartalmazó vulkáni tufát használják. Az Ersorb molekulaszűrő adszorbensek különböző szemcsefrakciói a nagyszilárdságú természetes nyersanyagból őrléssel, szitálással készülnek. A termék kívánt kémiai összetételét és fizikai sajátságait az őrlményfrakciókon végzett ioncserékkel és más vizes fázisú kémiai kezelésekkkel alakítják ki. 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 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. Belső felületén a vízen kívül csak néhány kismolekulás anyag – metanol, metán, kénhidrogén, ammónia, sósav – adszorbeálódik, így viszonylag széles spektrumú szárítóanyag mind gáz-, mind folyadékfázisban.

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.

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.

Savasán kezelt Ersorb-4 (E4a):

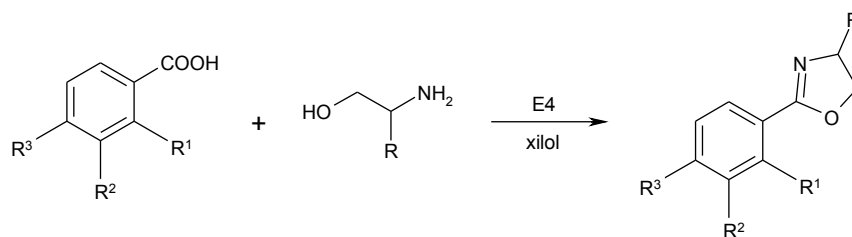
Az E4 adszorbensből ioncserével állítják elő, savassága: pH~3. Az alkalmazott eljárást a gyártó szakmai titokként kezeli.

## 2. Eredmények

2.1. Új, egyedényes eljárást dolgoztam ki 2-szubsztituált oxazolinszármazékok szintézisére  $\beta$ -aminoalkoholokból és aromás karbonsavakból kiindulva, a gyengén savas E4 adszorbens jelenlétében.<sup>1</sup> A kis szénatomszámú alifás karbonsavak – ecetsav és propionsav – nem adtak megfelelő terméket, és károsították az E4 szerkezetét. Aromás karbonsavakkal azonban jó eredményeket értem el. Az irodalomban leírtak szerint az *N*-acil köztitermékből gyűrűzárás spontán nem megy végbe, ezt csak Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalizátorral, 350 °C-os reakcióhőmérsékleten tudták megvalósítani.

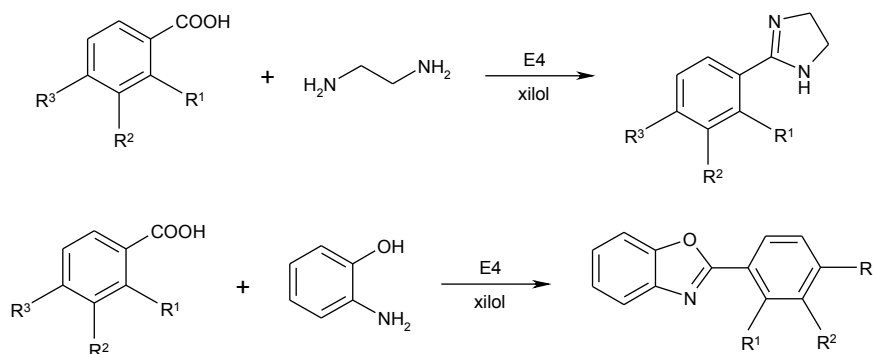
---

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

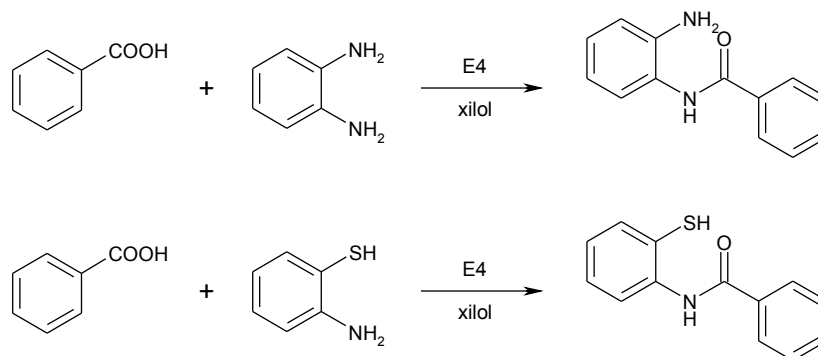


Az E4 adszorbens egyszerű regenerálás után (30 perc kevertetés szobahőmérsékleten acetonban, szűrés, szárítás 120 °C-on 4 órán át) újra felhasználható volt a reakcióban aktivitásának jelentős csökkenése nélkül.

- 2.2. Az oxazolinszintézissel analóg módon sikeresen valósítottam meg 2-arilimidazolinok és 2-arilbenzoxazol-származékok szintézisét jó termeléssel.<sup>2</sup> 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.

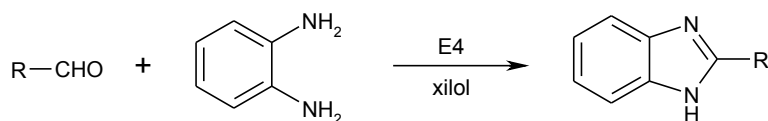


*o*-Feniléndiamin, illetve *o*-aminotiofenol és aromás karbonsavak reakciójában csak a köztitermék amidok keletkeztek. Kéntartalmú vegyületek a reakciók során károsították az E szerkezetét.



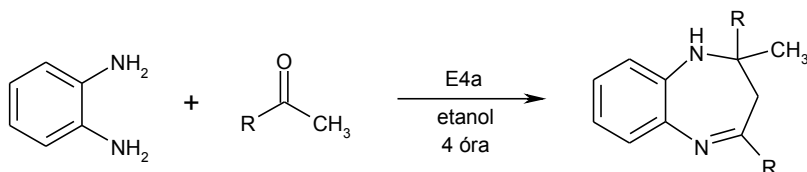
<sup>2</sup> Hegedüs, A.; Vigh, I.; Hell, Z. *Heteroatom Chem.* **2004**, *15*, 428.

- 2.3. *o*-Feniléndiamin és aldehidek reakciója E4 jelenlétében egyszerűen végbement, és a megfelelő benzimidazol-származékok keletkeztek jó termeléssel.<sup>3</sup>



A katalizátor a reakcióelegyből kiszűrve regenerálható volt aktivitásának számottevő csökkenése nélkül, bár a reakció során tapasztalható kátrányosodás az E4 regenerálását 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.

- 2.4. Sikeresen valósítottam meg 1,5-benzodiazepinek szintézisét *o*-feniléndiaminból és ketonokból kiindulva E4a jelenlétében.<sup>4</sup> Valamennyi esetben jó termeléssel kaptam a megfelelő 2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin-származékokat.

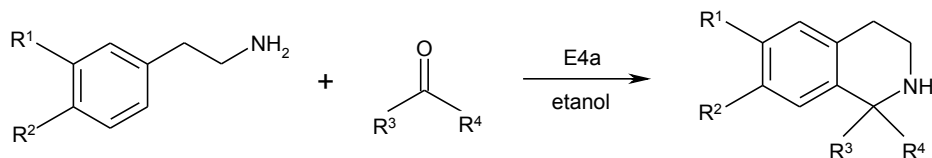


Az alifás és aromás ketonok hasonló módon reagáltak. A nem szimmetrikus alifás ketonok esetén a reakció az irodalomban a más katalizátorokra leírtaktól eltérően regioszelektíven játszódott le, a 3-szubsztituált származékokat nem tartalmazta a reakcióelegy. Az irodalomban eddig közölt eljárásokban általában mindkét izomer keletkezését leírták, gyakran azonos mennyiségben. Ezek elválasztása nem egyszerű, az általunk kidolgozott eljárás tehát ebből a szempontból is kedvező. A kiszűrt katalizátor regenerálás nélkül is többször újra felhasználható volt.

<sup>3</sup> Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3625.

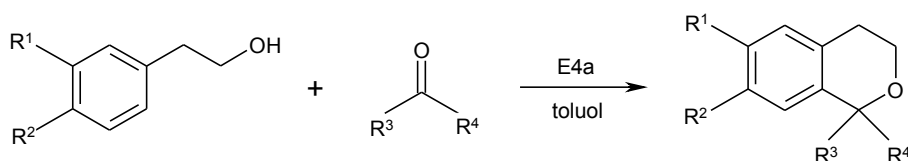
<sup>4</sup> Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A. *Catal. Lett.* **2005**, *105*, 229.

- 2.5. Új eljárást dolgoztam ki E4a alkalmazásával a Pictet-Spengler-reakció egyedényes megvalósítására.<sup>5</sup> Az irodalomban leírtnál rövidebb reakcióidő alatt, 100 %-os konverzióval keletkeztek a megfelelő 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinok.



E4a helyett a nagyon gyengén savas E4 adszorbenst használva katalizátorként a konverzió jelentősen csökkent, az E4 nem elég savas ahhoz, hogy a gyűrűzárást katalizálja. Az erősen savas KP10 montmorillonit katalizátor alkalmazásakor a reakcióban nem keletkezett a várt termék. A kondenzáció alifás ketonok és aldehidek esetén alacsonyabb konverzióval ment végbe. A reakcióelegyből 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.

- 2.6. Sikeresen valósítottam meg izokromán-származékok előállítását 2-feniletanolból és aldehidekből vagy ketonokból kiindulva E4a jelenlétében, az oxa-Pictet-Spengler-reakcióban.<sup>6</sup> A reakció a nem aktivált 2-feniletanolból kiindulva is kiváló termeléssel végbement.

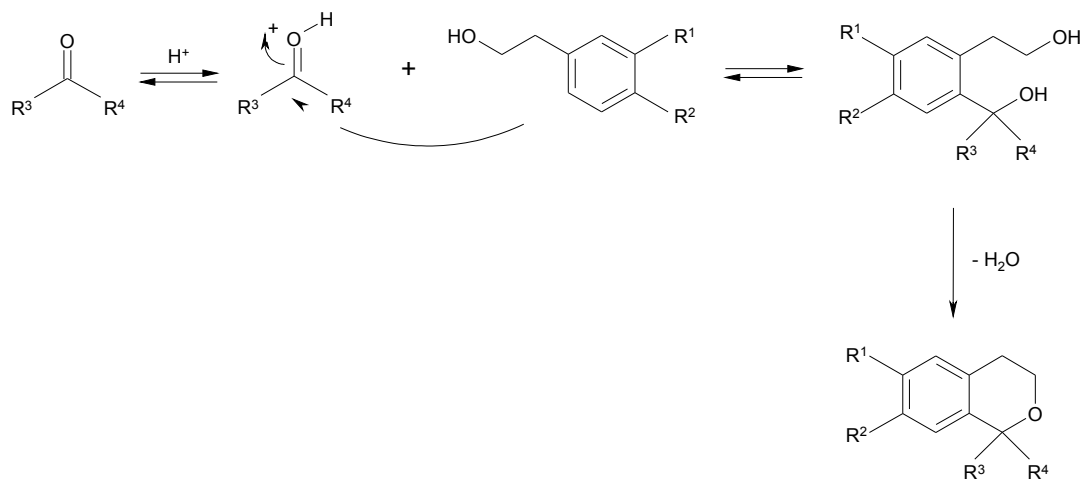


A katalizátor szűréssel könnyen eltávolítható a reakcióelegyből, majd regenerálás után újra felhasználható aktivitásának csökkenése nélkül.

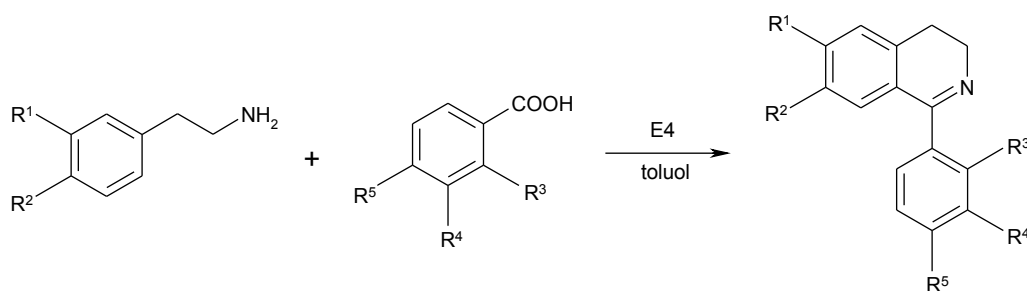
Új, kétlépéses reakciómechanizmust javasoltam a zeolit-katalizált oxa-Pictet-Spengler-reakcióra. Az első lépés egy aromás elektrofil szubsztitúció, majd a keletkező intermedier vízvesztéssel alakul izokrománná.

<sup>5</sup> Hegedüs, A.; Hell, Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8553.

<sup>6</sup> Hegedüs, A.; Hell, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1220.

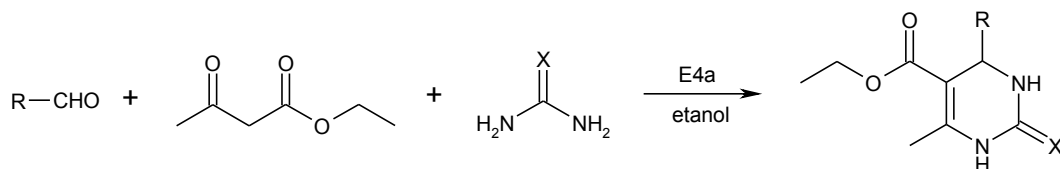


2.7. Új eljárást dolgoztam ki a Bischler-Napieralski-reakcióra.<sup>7</sup> Az eddig alkalmazott, erősen savas, környezetkárosító katalizátorok helyett az E4 adszorbenst használva, karbonsavakból és  $\beta$ -feniletilaminokból kiindulva kiváló termeléssel állíthatók elő a 3,4-dihidroizokinolinok.



A reakciók során a savakat illetően nem tapasztaltam jelentős szubsztituenshatást, de aktiváló csoportok az amin komponensen jelentősen rövidítették a reakcióidőt. Minden esetben a megfelelő dihidroizokinolinok keletkeztek jó termeléssel. A katalizátor regenerálható és újra felhasználható ebben a reakcióban is.

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



<sup>7</sup> Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 1022.

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

A reakció aromás és alifás aldehidekből kiindulva is hasonló módon ment végbe. Az E4a adszorbens helyett a nagyon gyengén savas E4-et használva katalizátorként a termelés jelentősen csökkent. A reakcióelegyből kiszűrt katalizátorral is jó eredményt értem el regenerálás után.

### 3. Publikációk

#### 3.1. A PhD értekezés témaköréhez kapcsolódó publikációk

1. Cwik, A.; Hell, Z.; Hegedüs, A.; Finta, Z.; Horváth, Z.  
A simple synthesis of 2-substituted oxazolines and oxazines  
*Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3985. (IF: 2,357)
2. Hegedüs, A.; Vigh, I.; Hell, Z.  
Zeolite-catalyzed simple synthesis of different heterocyclic rings, Part 2  
*Heteroatom Chem.* **2004**, *15*, 428. (IF: 0,830)
3. Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A.  
Zeolite-catalyzed environmentally-friendly synthesis of benzimidazole derivatives  
*Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3625. (IF: 0,965)
4. Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A.  
A simple environmentally-friendly method for the selective synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives using zeolite catalyst  
*Catalysis Lett.* **2005**, *105*, 229. (IF: 1,904)
5. Hegedüs, A.; Hell, Z.  
One-step preparation of 1-substituted tetrahydroisoquinolines via the Pictet-Spengler reaction using zeolite catalysts  
*Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8553. (IF: 2,484)
6. Hegedüs, A.; Hell, Z.  
Zeolite-catalyzed simple synthesis of isochromans via the oxa-Pictet-Spengler reaction  
*Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1220. (IF: 2,19)
7. Hegedüs, A.; Hell, Z.; Potor, A.  
A new, environmentally-friendly method for the Bischler-Napieralski cyclization using zeolite catalyst  
*Catal. Commun.* **2006**, *7*, 1022. (IF: 1,878)
8. Hegedüs, A.; Hell, Z.; Vigh, I.  
Convenient one-pot heterogeneous catalytic method for the preparation of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones  
*Synth. Commun.* **2006**, *36*, 129. (IF: 0,965)



### 3.2. A PhD értekezés témaköréhez nem kapcsolódó publikációk

1. Hegedüs, A.  
A new efficient zeolite catalyst in organic syntheses  
*Periodica Polytechnica* **2001**, *45*, 63. (IF: -)
2. Hegedüs, A.; Cwik, A.; Hell, Z.; Horváth, Z.; Esek, Á.; Uzsoki, M.  
Microwave assisted conversion of oximes into nitriles in the presence of a zeolite  
*Green Chem.* **2002**, *4*, 618. (IF: 2,547)
3. Hegedüs, A.; Vígh, I.; Hell, Z.  
Zeolite-catalyzed environmentally-friendly tetrahydropyranylation of alcohols and phenols  
*Synth. Commun.* **2004**, *32*, 4145. (IF: 0,965)
4. Hegedüs, A.; Hell, Z.  
Zeolite-catalyzed Pechmann synthesis of coumarins  
*Catalysis Lett.* **2006**, *112*, 105. (IF: 1,904)
5. Hegedüs, A.; Hell, Z.; Vargadi, T.; Potor, A.; Gresits, I.  
A new simple synthesis of 1,2-dihydroquinolines via cyclocondensation using zeolite catalyst  
*Catalysis Lett.* **2007**, *117*, 99. (IF: 1,904)

### 3.3. Konferencia közlemények

1. EMT VIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia Kolozsvár, 2002. november 15-17.  
Hegedüs, A. Ásványi alapú katalizátorok aktivitásának vizsgálata szerves szintézisekben 121-125. old.
2. XXVII. Kémiai Előadói Napok Szeged, 2004. október 25-27.  
Hegedüs, A.; Hell, Z. Mikropórusos zeolit felhasználása heterociklusos vegyületek szintézisében 54-58. old.
3. EMT X. Nemzetközi Vegyészkonferencia Kolozsvár, 2004. november 12-14.  
Hegedüs, A.; Hell, Z. Kis pórusméretű zeolit alkalmazása szerves kémiai reakciókban 224-227. old.
4. EMT XI. Nemzetközi Vegyészkonferencia Kolozsvár, 2005. november 11-13.  
Potor, A.; Hegedüs, A.; Hell, Z. Heterociklusos vegyületek előállítása zeolit alapú katalizátorok jelenlétében 285-288. old.