KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok Dr. Novák Lajos egyetemi tanárnak, témavezetőmnek, hogy részt vehettem a kutatócsoport munkájában, és itt készíthettem el a dolgozatomat. Köszönöm, hogy támogatott és feltétel nélkül minden körülmények között biztosította számomra a szakmai előrelépés lehetőségét.

Köszönöm Dr. Hornyánszky Gábornak, konzulensemnek, hogy segítséget nyújtott az elméleti, preparatív és spektroszkópiai problémák megoldásában. Nagy figyelemmel kísérte munkámat. Észrevételeivel formálta kutatómunkámat, messzemenőkig segített, és folyamatosan figyelemmel kísérte tevékenységemet. Mind szakmailag, mind magánemberként támogatott.

Köszönettel tartozom Dr. Király Imrének és Könczöl Lászlónak, akik mindvégig értékes elméleti és tapasztalati tanácsokkal segítették munkámat.

Bánóczy Gergelynek és Csáki Attilának köszönöm a preparatív munkában nyújtott segítségüket.

Köszönöm a „régi laboratórium” valamennyi dolgozójának segítségét és jóindulatát, melyet munkám során tanúsítottak, illetve a spektrumok felvételéért és értékelésükben nyújtott segítségért Dr Kolonits Pálnak illetve az NMR-laboratórium munkatársainak.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm férjemnek, családomnak és barátaimnak, hogy hittek bennem, mindig számíthattam és számíthatok megértésükre és támogatásukra.

TARTALOM

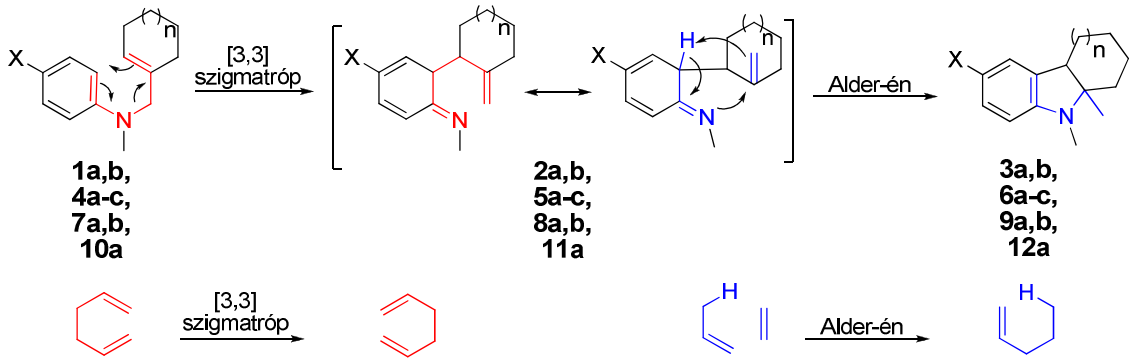
1.BEVEZETŐ 4
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS 6
2.1 Az Alzheimer-kór 6
2.1.1 Kutatási irányzatok 7
2.2 *Physostigmine* és *Phenserine* 8
2.2.1 A különbözö Physostigmine-analogonok vizsgálatai 12
2.3 Cikloalkanoindol alapváz előállítása 15
2.4 Periciklikus reakciók 16
2.4.1 Szigmatróp átrendeződés 17
2.4.2 Alder-én reakció 20
2.5 Keresztkapcsolás 23
2.6 Lehetséges kivitelezési technikák bemutatása 27
2.6.1 Mikrohullámú reakciók 27
2.6.2 Ionos folyadékok 29
2.7 Számításos kémia 31
3. SAJÁT MUNKA, EREDMÉNYEK 35
3.1 Előzmények 35
3.2 A hat- és héttagú cikloalkángyűrűt tartalmazó vegyületek előállítása 36
3.3 Mechanizmus vizsgálat 42
3.4. Az átrendeződési reakció vizsgálata 50
3.5 Klór-és bróm-szubsztituenst tartalmazó cikloalkanoindol analogonok előállítása 57
3.6 Suzuki kapcsolás bróm- illetve klórszármazékokkal 65
3.7 Összegzés 68
4 KÍSÉRLETI RÉSZ 69
5. ÖSSZEFOGLALÁS 86
6 IRODALOMJEGYZÉK 90
7 PUBLIKÁCIÓK 94
Folyóirat cikkek 94
Előadások és poszterek: 94

1.BEVEZETŐ

Az átlagéletkor növekedésével a népesség egyre nagyobb hányadánál fordul elő időskori demencia. Az agy egyes területeiben szelektív szövetelhalás következik be, melynek eredményeként, ill. ezzel egyidejűleg csökken az agyi ingerület-átvitel egy fontos résztvevőjének, az acetilkolinnak a részaránya. A számos kutatási irányzat egyike az acetilkolin észteráz enzim (AChE) gátlásán keresztül tesz kísérletet a betegség szinten tartására, ill. előrehaladásának lassítására.

A Budapest Műszaki Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén, korábban Szerves Kémia Tanszékén Dr. Novák Lajos professzor által vezetett kutatócsoportban már másfél évtizede foglalkoznak várhatóan AChE gátló vegyületek előállításával. Ehhez a csoporthoz kapcsolódtam 2003-ban, ahol először diploma- később doktori munkámat végeztem.

Munkám során szubsztituált *N*-cikloalkenilmetil-anilinszármazékokból kívántam előállítani karbazol, illetőleg cikloalkanoindol alapvázakat (1. ábra)



1,2,3	X	n
a	H	1
b	H	2

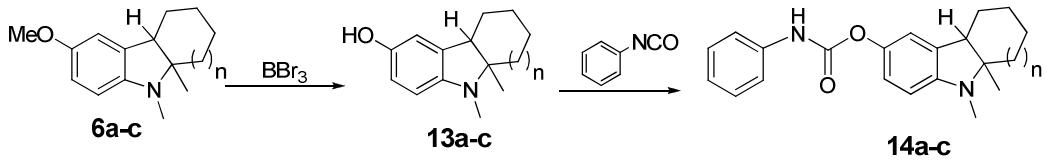
4,5,6	X	n
a	MeO	0
b	MeO	1
c	MeO	2

7,8,9	X	n
a	Br	1
b	Br	2

10,11,12	X	n
a	Cl	1

1. ábra

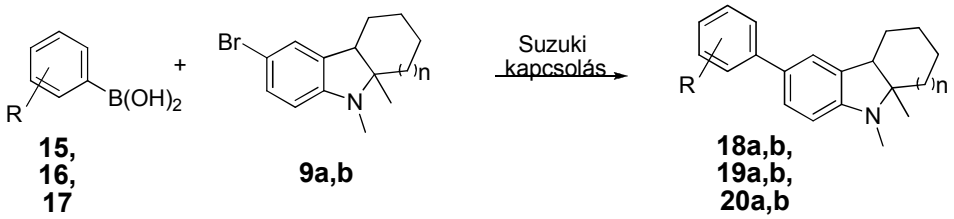
Az aromás gyűrűn metoxi-szubsztituens kialakításával a Lewis-savval katalizált gyűrűzárási folyamatban két periciklikus lépés követi egymást, egy [3,3]-szigmatróp átrendeződés és egy Alder-én reakció. Az átrendeződés részletes vizsgálatát terveztem, oldószerként szulfolánt, és ionos folyadékot, illetve mikrohullámú hőközlést alkalmazva. A feltételezett mechanizmust kvantumkémiai számításokkal kívántam alátámasztani a cikloalkanoindol váz fenilkarbamát-származéka állítható elő (2. ábra). A vegyületek a feltételezett acetilkolin-észteráz bénító hatásuk miatt kerültek a figyelmünk középpontjába.



6,13,14	a	b	c
n	0	1	2

2. ábra

A halogén-szubsztituens beépítése keresztkapcsolási reakciók megvalósítására ad lehetőséget, amivel aril-karbazol és cikloalkanoindol vegyületeket állíthatunk elő (3. ábra).



	R
15	4-CF_3
16	4-OPh
17	3-NO_2

18	R	n	**19**	R	n	**20**	R	n
a	4-CF_3	1	a	4-OPh	1	a	2-NO_2	1
b	4-CF_3	2	b	4-OPh	2	b	2-NO_2	2

3. ábra

Az irodalmi részben bővebben ismertetem az Alzheimer-kórt és az AChE gátlásra alkalmas analogonokat. Külön fejezetekben foglalkozom a munkám során alkalmazott kémiai reakciók és technikák bemutatásával.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Az Alzheimer-kór

Elöregedő társadalmunkban a civilizációs népbetegségeken túl, mint az elhízás, szív- és érrendszeri megbetegedések, cukorbetegség, egyre nagyobb figyelmet kap az Alzheimer-kór. A várható élettartam növekedésével, és az ezzel párhuzamosan jelentkező elöregedéssel, mind nagyobb arányú az öregkort elérők aránya. Az Alzheimer kórban érintettek száma a 65 éves korosztályban 1000 emberből 3, és az új esetek aránya minden további betöltött 5 évvel, közel duplázódik.[1,2,3]

Az Alzheimer-kór nevét arról az orvosról kapta, aki 1907-ben először írta le a jellegzetes tüneteket. A szellemi leépülésen (demencia) a magasrendű agyi funkció pusztulását értjük. Folyamatos romlást mutató (progresszív jellegű) az agykérget érintő legfontosabb degeneratív betegség, mely a mindennapi életvitelt, az önellátó képességet nagyban befolyásolja. Bár genetikai és egyéb rizikófaktorok ismertek[4], jelenleg a betegség pontos kiváltó oka, így - valószínűleg éppen ezért – annak gyógymódja sem ismert. Ugyanakkor soha nem indult annyi tudományos kutatás és klinikai vizsgálat a betegségre összpontosítva, mint napjainkban.[5]

Ebben a folyamatban károsodik többek között a memória, a gondolkodás, az önellátó-képesség, a körülményeknek megfelelő viselkedés, és az érzelmek kontrollálásának képessége is. A betegségben szenvedőknél az agy egyes területein, különösen annak a tanulással, a memóriával kapcsolatos régióiban (agykéreg, hippocampus) szelektív szövetelhalás következik be. A betegséggel párhuzamosan lecsökken az agyban lévő acetilkolin szint, mely fontos ingerületátvivő anyag. Az agyban jellemzően kóros fehérjelerakódások, un. β-amiloid plakkok és τ-fehérjecsomók keletkeznek, amely az un. amiloid béta-peptid nevű fehérje rendellenes felhalmozódásai. Az amiloid béta-peptidet a szervezet egy amiloid prekurzor protein (APP) elnevezésű nagyobb fehérjéről hasítja le. Következményként a szervezet saját védekezési

mechanizmusából adódó gyulladás is fellép. A különböző jellegzetességeknek megfelelően számos kutatási irányzat alakult ki, amely a betegség kezelését célozza.

2.1.1 Kutatási irányzatok

- Kolinerg-hipotézis: a legrégebbi felvetés, amely szerint a betegséget közvetve/közvetlenül az acetilkolin-szintézis visszaesése okozza.[6] Ennek megfelelően a kutatás középpontjába a neurotranszmitter szintet növelő hatóanyagok fejlesztését helyezi (pl. az AChE-bénítók).

- Amiloid-hipotézis: a betegség fő kiváltó okát a lerakódó neurotoxikus β-amiloid plakkoknak tulajdonítja.[7,8] Ennek megfelelően a megoldást a plakkok képződésének gátlásában, ill. a lerakódások feloldásában látja. Napjaink legnépszerűbb irányvonala.

- τ-hipotézis: az elmélet szerint a sejt belső transzportfolyamatait lehetővé tevő mikrotubulus rendszer összeomlása a meghatározó, melyben a kezdő lépést a τ-fehérjék abnormális aggregációja indítja.[8]

  Szintén ennek az irányvonalnak a képviselője az „immunoterápia/Alzheimer-vakcina”, mely a vérkeringésbe juttatott amiloid fehérjével saját immunválaszra ösztönzi a szervezetet a képződött plakkok lebontására. Bár az első tapasztalatok nem kedvezőek, kísérleteket folytatnak eltérő dózisú, ill. formulázású megoldások kifejlesztésére.[9]

- Prion fehérje-hipotézis: mely szerint a betegséget nem a lerakódó amiloid plakkok gyorsítják fel, hanem az amiloid fehérje még mozgékony oligomerjei, melyek az idegsejt egy adott receptorán (a prion fehérjén) kötődve gátolják az ingerületátvitelt.[10]

- DR6-hipotézis: a prion-hipotézis felülírt (2009) irányvonala, melyben a kóros receptor-ligand kötést nem a prion-fehérje és az amiloid oligomer, hanem a DR6 (death receptor 6) és amiloid monomerről képződése közben leváló *N*-terminális vég (N-APP) kapcsolatának tulajdonítják.[11]

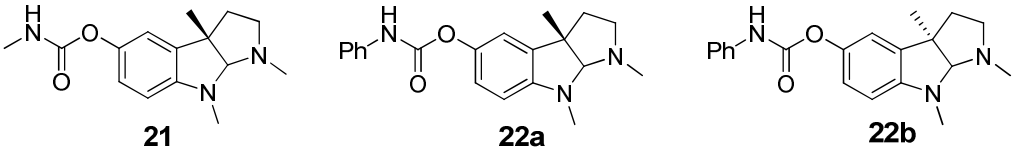
- Új, a neuronok anyagcseréjére koncentráló irányvonalat jelenthet a legújabb felismerés, melyben igazolták az agyba juttatott inzulin kognitív, funkciókat javító hatását a betegség kezdeti tüneteit mutató betegeken.[12]

- További kutatási területek az agyra ható szelektív gyulladáscsökkentők, ill. az őssejt terápia.[13]

A korábban klinikai fázisba jutott hatóanyagok jelentős része az acetilkolin-észteráz enzim (AChE) gátlásán keresztül tesz kísérletet a betegség szinten tartására, ill. előrehaladásának lassítására. Utóbbi enzim az agyban természetes úton keletkező acetilkolin gyors metabolízisével, csökkent neurotranszmitter szintet, un. kolinerg deficitet eredményez.[14-16]

2.2 *Physostigmine* és *Phenserine*

A *Physostigmine* (**21**) – egy természetben előforduló alkaloid - élő szervezeteken kifejtett szív- és izombénító tulajdonságát, már bennszülött törzsek is ismerték, amely a hatóanyag AChE-gátló hatásának eredménye. Ezen alkaloid szintetikus, fenilkarbamát-származéka a *Phenserine* (**22**), amely az alapvegyületnél jóval szelektívebben kötődik az AChE-enzimen, annál kevésbé toxikus, orális aktivitása vetekszik az iv. adagolásával. Kitűnően és tartósan kötődik az agyban, mindemellett a véráramban maradó alacsony koncentrációjú hatóanyag a szervezetből percek alatt távozik, csökkentve ezzel a mellékhatások kialakulásának esélyét.



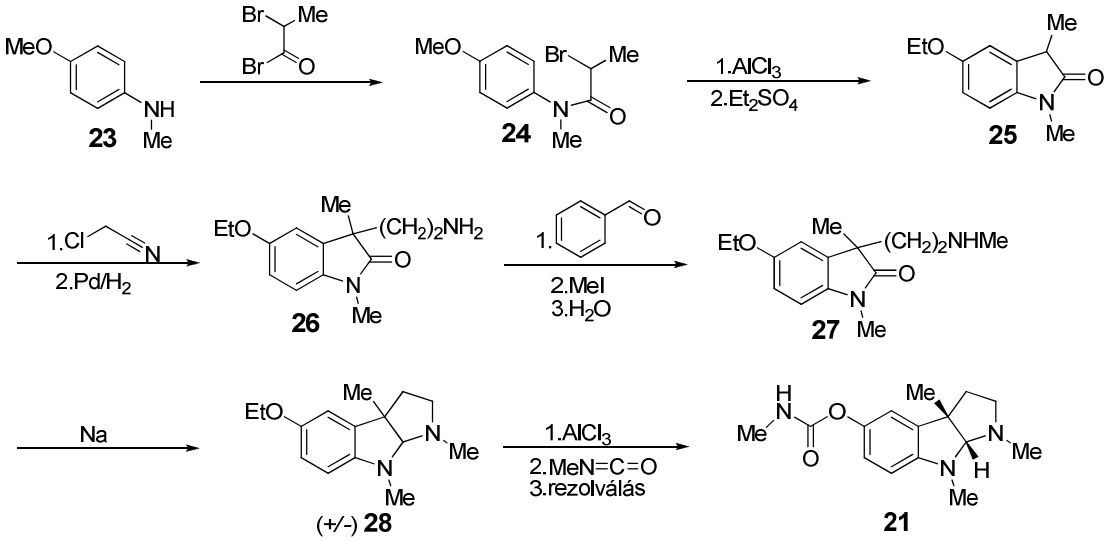
4. ábra

A *(-)Phenserine* (**22a**) *in vitro* vizsgálatai során igazolták, hogy hatása kettős, az enziminhibíció mellett mintegy 30%-kal csökkenti a neurotoxikus amiloid fehérje képződését is. Sajnos azonban a klinikai vizsgálatok nem hozták meg a várt eredményt.[17]

Ekkor a figyelem az enantiomerjére, a *(+)Phenserin*-re irányult. (**22b**, Posiphen®). Ez utóbbi hatóanyag abban különbözik az enantiomerjétől, hogy relatíve kisebb aktivitással kötődik az AChE-enzimen, viszont közel azonos vagy nagyobb arányban szorítja vissza az (amyloid prekurzor protein) APP szintézisét. Ennek megfelelően a kívánt intenzitású AChE-gátlást nagyobb dózis mellett még kisebb APP szint elérésével teszi lehetővé. Mindezek mellett a *(+)Phenserin*-t (**22b**) sikerrel alkalmazták állatkísérletes őssejt terápiában is (4. ábra).[18]

A Posiphen® fejlesztői 2010-es bejelentésükben a klinikai vizsgálatok pozitív tapasztalatairól számoltak be.[19]

A *Physostigmine* első totálszintézist P. Julian és J. Pikl közölték 1935-ben.[20]

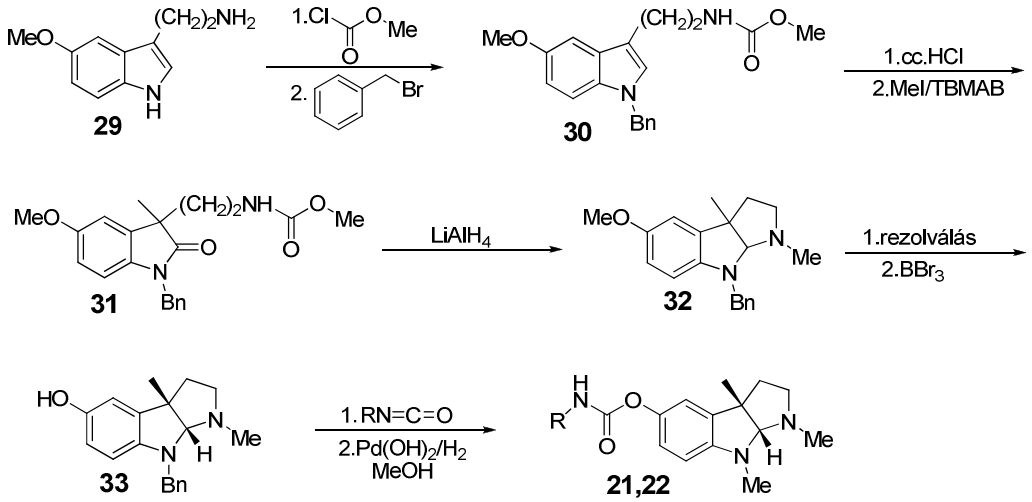


5. ábra

Szintézisükben az *N*-metil-*p*-anizidint (**23**) kapcsolják *α*-brómpropionil-bromiddal, amivel a gyűrű zárásához szükséges láncot alakítják ki, majd Friedel-Crafts

típusú reakcióban zárják a B-gyűrűt. A gyűrű zárása során keletkezett szabad hidroxilcsoportot ismételten védeni kell, amit dietilszulfáttal végeznek, majd klóracetonitrillel szubsztituálják a B-gyűrűt (**26**). A nitrilcsoportot palládium katalizátoron hidrogénezik, majd a szabad amint monometilezik. A C-gyűrű zárását alkoholos közegben végzik fém nátriummal. A gyűrűzárt *d,l-Eserethol* (**28**) etilcsoportját alumínium-kloriddal hasítják le, majd a keletkező fenolos hidroxilcsoportra kapcsolják a metilizocianátot (5. ábra).

Már az első kutatások során kiderült, hogy az AChE-inhibitorként csupán a természetes (-) izomer viselkedik. Így a szintézissorban rezolválásra volt szükség, amely komoly veszteségekkel járt. 62-évvel az első szintézisút kidolgozása után, 1997-ben a J. Med. Chem.-ben Y. Qian-Sheng és munkatársai publikálták a második totálszintézist (6. ábra).[21]



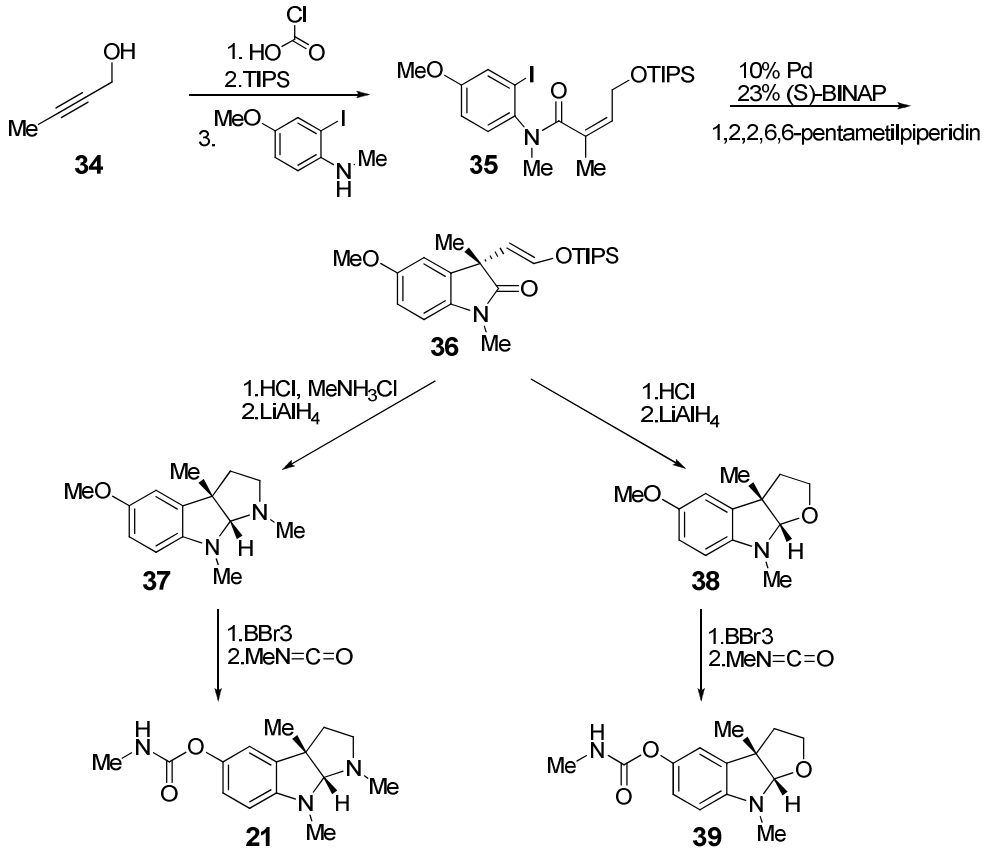
6. ábra

Ebben az 5-metoxitriptamin (**29**) aminocsoportjából karbamátot képeznek, majd az indol nitrogénjét benzilcsoporttal szubsztituálják. A kialakított *N*-benzilindol-vázat (**30**) oxidációt követően metil-jodiddal metilezik. A lítium-tetrahidroaluminátos redukció során a C-gyűrű kialakul. (**32**). A kapott enantiomereket optikailag aktív savval rezolválják. Az enantiomerek elválasztását követően a célmolekula elérése a

korábbiakhoz hasonló lépéseken keresztül történik. A molekula demetilezését követően metil-, illetve fenilizocianáttal reagáltatták a szabad hidroxilcsoportot. A reakciósor kritikus lépése a reduktív *N*-debenzilezés, amit palládium-hidroxid katalizátor felhasználásával végeztek.

Még számos előállítási mód létezik, azonban a szükséges enantiomer kinyeréséhez rezolválás szükséges, mely során az egyik izomer melléktermékként jelentkezik, ezzel a reakciósor termelékenységét nagyban lecsökkenti.

1998-ban T. Matsuura kutatócsoportja a *Physostigmine* (**21**) egy új szintézisét közölték, amely különös jelentőségét sztereoszelektívitásának köszönheti (7. ábra).[22]



7. ábra

Szintézisükben először but-2-in-1-ol-ból (**34**) 3 lépésben állították elő a (*Z*)-but-2-énanilidet. A B-gyűrű zárását sztereoszelektív Heck ciklizációban végezték 10% $Pd_2(dba)_3xCHCl_3$ és 23% *S*-BINAP alkalmazásával 100°C-on. A diasztereoszelektivitás 98:2 arányban az (*E,S*)-terméknek kedvez (**36**). Az enantiomertisztaság meghatározása céljából az anyagot előbb sósavval elhidrolizálták, majd a kapott aldehidet nátrium-bórhidriddel redukálták. Az így kapott primer alkohol királis HPLC-n végzett vizsgálata azt mutatta, hogy a ciklizációban 95% enantiomerfeleslegben képződött az (*S*)-konfigurációjú termék.

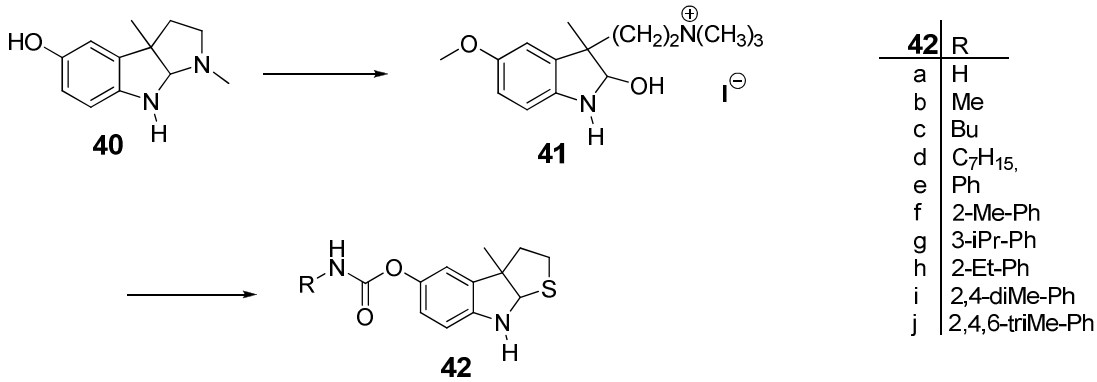
A C gyűrű kialakítását az aldehidből metilammónium-kloriddal történő kapcsolást követő lítium-tetrahidroaluminátos redukcióval végezték, majd a kapott terméket a már ismertetett módon demetilezték, végül izocianáttal kapcsolták, így jutva el a *Physostigmine*-hez (**21**). Ha C-gyűrű zárását csak lítium-tetrahidroaluminátos redukcióval végezték, a C gyűrűbe egy oxigénatom került, amit demetilezve majd izocianáttal kapcsolva a *Physovenine*-t kapták (**39**).

2.2.1 A különbözö Physostigmine-analogonok vizsgálatai

Kutatócsoportok új feladatává vált olyan új *Physostigmine* (**21**) származékok előállítása, melyek szelektívebben és hatásosabban gátolják az acetilkolin-észteráz enzimet.

1992-ben Med. Chem. Res.-ben két publikáció is megjelent *Phenserine* (**22**) analogonok előállításáról és biológiai hatásukról.[23,24]

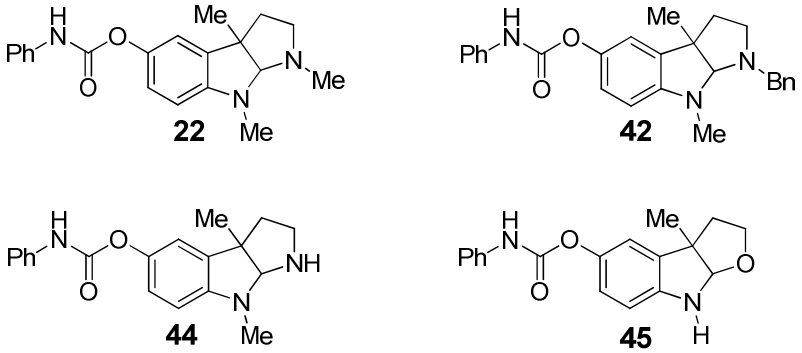
Az első közleményben[23] a *Physostigmine* (**21**) C-gyűrűjét felnyitották, majd egy újabb heteroatomot, kénatomot tartalmazó triciklust hoztak létre. Különböző izocianát vegyületekkel kapcsolva számos *Physostigmine*-analogont állítottak elő (8. ábra).



8. ábra

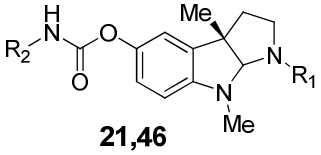
Kénatom bevitele a molekulába biológiailag semmilyen előnyt nem eredményezett, sőt inkább rontotta a molekula hatását. A karbamát viszont meghatározónak mutatkozott. A fenilcsoport és származékai sokkal jelentősebb szelektivitást mutattak az acetilkolin-észteráz gátlására, mint a metilcsoport. A molekula abban az esetben mutatja a legjelentősebb biológiai aktivitást, ha az R csoport 2-metil-fenil- (**42f**), illetve a 2-etil-fenilcsoport (**42h**). A fenilgyűrűn 2,4-dimetil-szubsztituens (**42i**) még mindig jelentős biológiai hatással bír, de acetilkolin-észteráz szelektivitása gyengébb az egyszeresen szubsztituált termékhez képest. Tehát a hatás elérésében a karbamátcsoportnak nagy szerepe van.

A másik közleményben[24] különböző alkilcsoportokkal történő *N*-alkilezett *N*-heterociklusok, illetve a *Physovenine* (**39**) fenilkarbamát-származékait állították elő és vizsgálták ezeknek a származékoknak is a biológiai hatását, de pozitív eredményről nem számoltak be (9. ábra).



9. ábra

1995-ben P. Xeu-feng és munkatársai olyan *Phenserine*-analogonokat vizsgáltak, melyekben a C gyűrű nitrogénatomját alkilezve a karbamát részt is különböző csoportokkal alakították ki (10. ábra).[25]



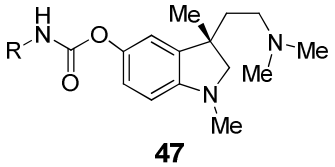
21	R_1	R_2
	Me	Me

46	R_1	R_2
a	H	Me
b	H	Ph
c	H	2-tolil
d	H	3-cimil
e	Me	Ph
f	Me	2-tolil
g	Me	3-cimil
h	Bn	Me
i	Bn	Ph
j	Bn	2-tolil
k	Bn	3-cimil

10. ábra

Az eddigi vizsgálatok leghatékonyabb molekuláját sikerült így előállítani. A *Tolserine* (**46f**) 189-szer szelektívebb acetilkolin-észterázra, mint a butirilkolin-észterázra. Azonban toxicitása is magasnak bizonyult.

1999-ben újabb vizsgálatokat végeztek nyílt C-gyűrűsszármazékokkal (**47**).[26] A gyűrű felnyitását katalitikus hidrogénezéssel oldották meg. Azonban a *Phenserine-t (***22***)* hatásában egyik vegyület sem közelítette meg (11. ábra).



47	R
a	Me
b	Ph
c	2-tolil
d	3-cimil

11. ábra

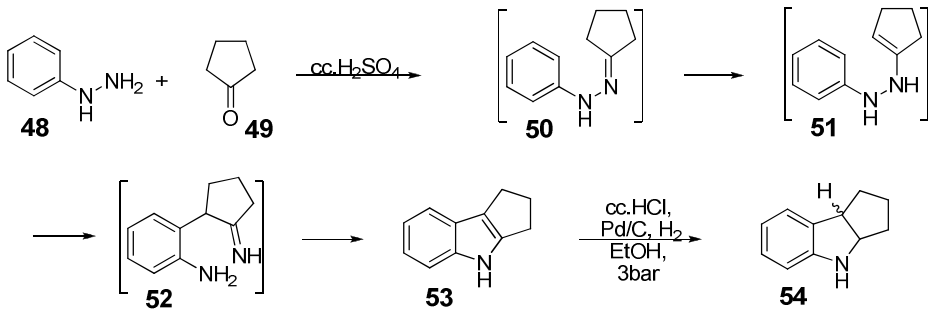
2001-ben különböző karbamátokat tartalmazó és az A-gyűrűn szubsztituált terméket vizsgáltak, de ezek biológiai aktivitása is elmaradt a *Phenserine* aktivitásától.[27]

A C gyűrűn heteroatomot nem tartalmazó analogonjait azonban eddig nem vizsgálták.

2.3 Cikloalkanoindol alapváz előállítása

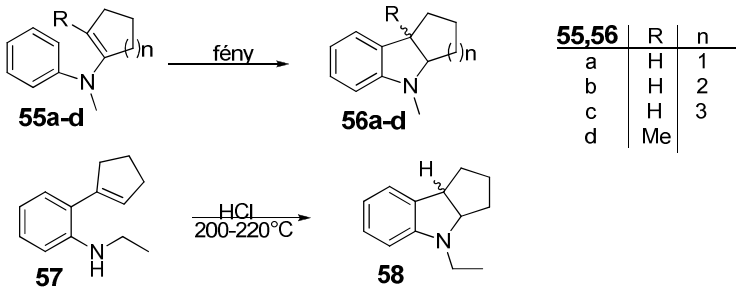
Az előző fejezetben beszámoltam arról, hogy a *Physostigmine* (**21**) és *Phenserine* (**22**) számos analogonját állították elő és vizsgálták kutatócsoportok. A cikloalkanoindol vegyületek karbamátszármazékai eddig nem került a figyelem középpontjába. Az alapváz előállítását követően a karbamát rész általában könnyen kialakítható.

Az irodalomban fellelhető cikloalkanoindol (**54**) szintézisek közül a legjellemzőbb a Fischer indol szintézis kiegészítve katalitikus hidrogénezéssel (12. ábra).[28,29]



12. ábra

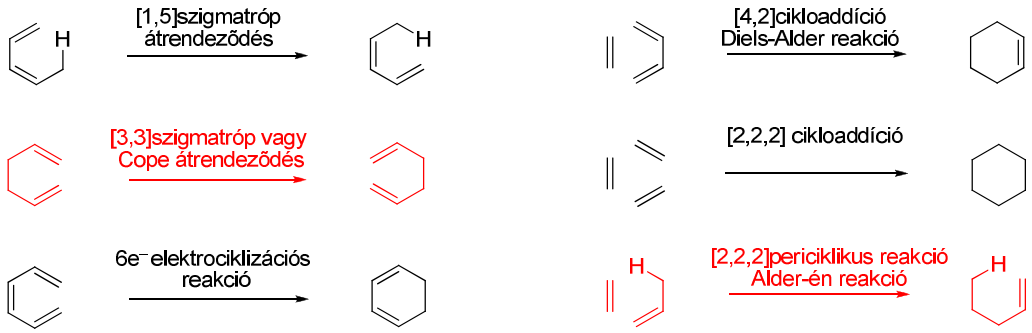
Ugyanakkor alternatív megoldást jelenthet az *N*-cikloalkenil-*N*-alkilbenzilaminok (**55**) fotoindukált gyűrűzárása is vagy 2-cikloalkenilanilinek (**57**) magas hőmérsékletű gyűrűzárása (13. ábra).[30, 31]



13. ábra

2.4 Periciklikus reakciók

Periciklikus reakciók során az átalakulások összehangoltan egyetlen ciklikus átmeneti állapoton keresztül történnek. A periciklikus reakciók sztereospecifikuságának elméleti hátterét többek között Woodward és Hoffmann fogalmazta meg.[32] A folyamat során bekövetkezett új kémiai kötések kialakulását és azok sztereokémiáját a reakcióban részt vevő molekulapályák irányultsága és száma határozza meg, elsősorban a HOMO (legalacsonyabb energiájú betöltött) és a LUMO (legmagasabb energiájú betöltetlen) pályáké.[33,34] A Woodward-Hofmann szabály kimondja, hogy a termikus periciklikus reakcióban 4n+2 molekulaorbitálnak kell részt venni, ahhoz hogy a reakció megengedett legyen. A legegyszerűbb termikusan megengedett reakcióknak több típusa is létezik. Ezek egy részét a 14. ábrán foglaltam össze.[32]



14. ábra

A periciklikus reakciókat szénhidrogének példáján mutattam be, de bármelyik pozícióban lehet oxigén, kén és nitrogén is. Ezek az elemek rendelkeznek a megfelelő atomorbitálokkal. Így biológiailag aktív, természetes vegyületek szintéziseinek tervezése során széles körben alkalmazhatóak ezek a reakciótípusok.

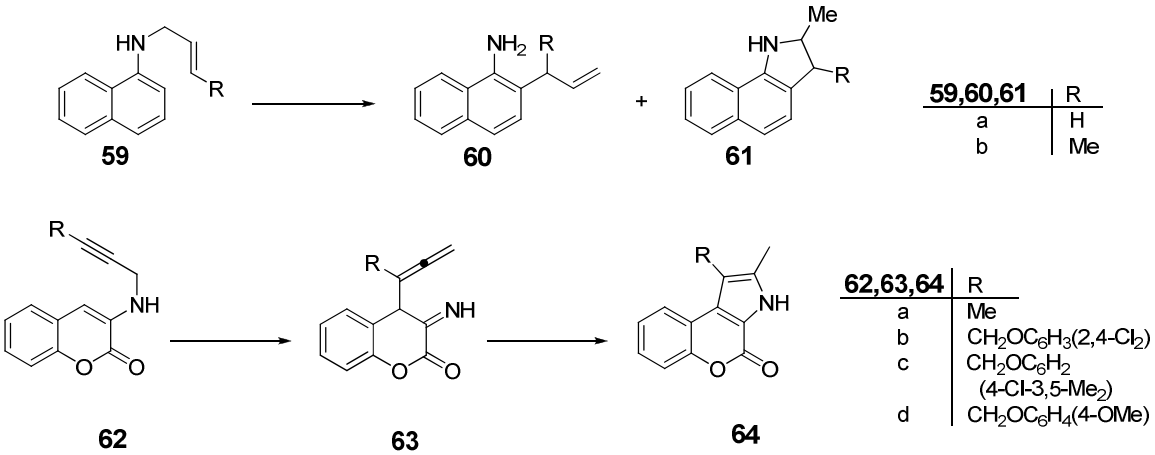
A tervezett szintézisút kétségkívül legfontosabb lépése az átrendeződés és a gyűrűzárás, amelyek periciklikus reakciók csoportjába tartoznak, ezért a két pirossal jelölt reakciótípussal - [**3,3**]-szigmatróp átrendeződés és Alder-én reakció - bővebben is foglalkozom.

2.4.1 Szigmatróp átrendeződés

A szigmatróp átrendeződések közzé tartozik a Cope átrendeződés, melynek nitrogén, kén, oxigén és foszfor analogonjai is ismertek.[35,36,37] Oxigént tartalmazó származékának reakciója Claisen átrendeződésként ismert – Claisen és munkatársai után - és széles körben alkalmazott már az 1960-as évektől. Az aza-Claisen átrendeződés az allil-vinil amin vagy aromás esetben allil-aril amin termikus [**3,3**]-szigmatróp átrendeződési reakciója. A különböző típusú Claisen átrendeződések között az aza-Claisen (amino-Claisen) átrendeződés hosszú ideig háttérbe szorult a széles körben alkalmazott oxigen analogonok mögött, köszönhetően a drasztikus reakció körülményeknek.[38,39,40] A magas hőmérséklet eredményeképpen a bomlástermékek mennyisége is nőtt..

Marcinkiewcz szerint a ciklikus átmeneti állapot energiája akkor minimális, ha annak térállása koplanáris az aromás gyűrűvel.[41] Aminok esetében a nitrogénatom kötései „gúla” vagy „piramis” elhelyezkedésűek, ezért nagyobb energia szükséges ahhoz, hogy a ciklikus átmeneti állapot koplanáris szerkezetét elérje, mint a megfelelő oxigén analogon esetében.

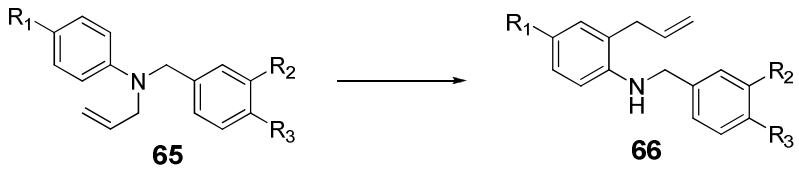
Aril-allilamin (**59**) termikus reakciója során - 270°C körüli hőmérséklettartományban - azt tapasztalták, hogy 3 óra után az átrendeződött termék 50% körüli mennyiségben van jelen, miközben a kiindulási anyag 20-30%-a nem alakult át.[42] Ezt követően a kiindulási anyag mintegy 4 órányi reakcióidő után elfogyott, azonban egy másik termék jelent meg az elegyben, jelentős mennyiségben. A két termék 38% (**60a**) illetve 38%-ban (**61a**), metilcsoport esetében 43%-ban a gyűrűzárt vegyület (**61b**) volt jelen. Heteroatomot tartalmazó propargilaminszármazékok (**62**) reakcióját *N,N*-dimetil-anilinben végezték 6-8 órig refluxhőmérsékleten. A reakció során a gyűrűzárt vegyületeket (**64**) 90-95%-os termeléssel kapták (15. ábra).



15. ábra

Az utóbbi két évtizedben azonban Lutz munkásságának köszönhetően felismerték, hogy katalizátorok alkalmazásával a Cope és Claisen átrendeződési reakciók sokkal kedvezőbb körülmények között valósíthatók meg.[43] A Lewis-savak, köztük a bórtrifluorid-éterát is fontos katalizátor, amit a Claisen illetve az aza-Claisen

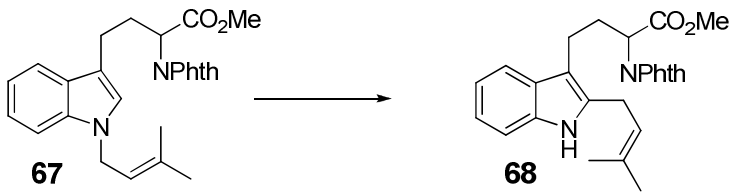
átrendeződés során alkalmaznak. Ennek bizonyítéka, hogy katalizátor alkalmazása mellett az *N*-allilanilinek (**65**) átrendeződéséhez szükséges hőmérséklet 260-270°C-ról 140-150°C-ra csökkent (16. ábra).[44]



65,66	R_1	R_2	R_3
a	H	H	H
b	H	H	Me
c	H	Cl	H
d	H	Cl	Me
e	Cl	H	H
f	Cl	H	Me
g	Cl	Cl	H
h	Cl	Cl	Me
i	F	H	H
j	F	H	Me
k	F	Cl	H
l	F	Cl	Me
m	OCF_3	H	H
n	OCF_3	Cl	Me
o	OCF_3	H	H
p	OCF_3	Cl	Me

16. ábra

De ennél még szembetűnőbb a hatás az *N*-allil-alkilindolin-származékok (**67**) esetében, a termikus aza-Claisen átrendeződése 450-470°C-on valósul meg, míg katalizátor alkalmazásával elegendő szobahőmérsékleten elvégezni a reakciót, ahol 60%-os eredménnyel nyerhető az átrendeződött termék (**68**) (17 .ábra).[45,46]

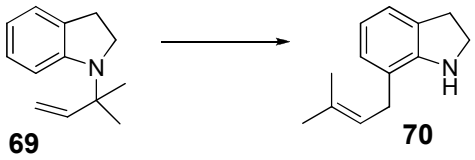


17. ábra

Az alacsonyabb reakcióhőmérséklet következtében a termelés is növekedett, mivel a bomlási folyamatok csökkentek. Így számos vegyület előállítására nyílt lehetőség.[47]

A technika fejlődése újabb utat nyitott a reakciók kivitelezését tekintve. Megfigyelték, hogy termikus reakciókkal szemben mind a reakcióidő, mind pedig a termelékenység tekintetében jelentősen javulás érhető el mikrohullámú besugárzás esetén. A mikrohullámú körülmények között végzett reakciók megvalósíthatók oldószer használatával és nélküle is.

Az aza-Claisen átrendeződések esetében azt tapasztalták, hogy oldószer nélkül a reakcióidő megnő, de a poláros aprotikus oldószerek használata pozitív hatással volt, és mérsékelte a reakcióidő növekedését. Ezek az oldószerek jobban abszorbeálják a mikrohullámú energiát, és a közölt hőmennyiség az átrendeződésre fordítódik.[48]



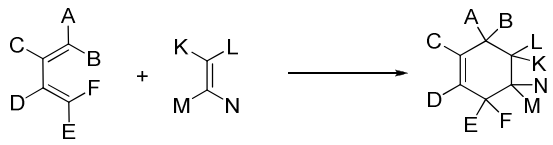
18. ábra

Egy *N*-allilindolszármazék (**69**) aza-Claisen átrendeződését trifluorecetsavban végezték, mikrohullámú körülmények között. Az átrendeződött termék (**70**) 90%-ban volt izolálható (18. ábra).

2.4.2 Alder-én reakció

A szerves kémia területein, a természetes vegyületek előállításánál szintén gyakran alkalmazzák a Diels-Alder típusú reakciókat (19. ábra). Ezekben a reakciókban szénhidrogének esetében C-C kötés kialakítására van lehetőség.

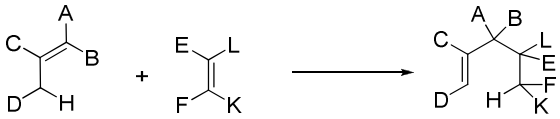
A szerkezetet befolyásoló tényezők hiányában a hattagú planáris szerkezetű átmeneti állapotnak köszönhetően a reakciók regio- és sztereoszelektívek.[49]



19. ábra

Amennyiben a dién vagy dienofil valamelyik pozíciójában heteroatom kerül, hetero-Diels Alder reakcióról beszélhetünk. Ekkor az új kötés a heteroatom és a szénatom között létesül. Ha mindez intramolekuárisan történik, könnyen előállíthatunk heterociklusos vegyületeket is. A várt sztereoszelektívitást befolyásolják a reakcióban résztvevő atomokhoz kapcsolódó elektront küldő vagy szívó csoportok, illetve intramolekuláris reakció esetében a sztérikus gátakkal is számolnunk kell.

Ezzel a jól ismert reakcióval szoros összefüggésben van az Alder-én reakció, ami szintén egy periciklikus reakció (20. ábra). A szükséges feltételek akkor is érvényesülnek, ha a dién egyik reakcióban résztvevő szénatomjának sp^2 állapotú atompályáját egy hidrogén *s* pályája váltja fel. Az *s* pálya gömbszimmetrikus, ezért a tér három irányát figyelembe véve nincs olyan kitüntetett irányultsága, mint a *p* pályáknak. Ezt figyelembe véve a *p* és az *s* pálya képes átlapolni, hogy az átmeneti szerkezet kialakuljon.

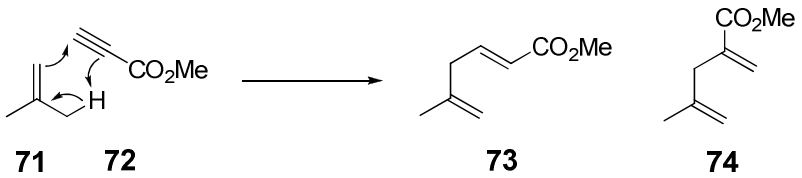


20. ábra

Sajnos e reakciók energiaigénye igen magas, ezért vizsgálatuk és alkalmazásuk háttérben maradt. Azonban, mint ahogyan azt a Claisen átrendeződésnél is tapasztaltuk, katalizátorok használata a reakcióhoz szükséges energiát nagymértékben képes csökkenteni. A Lewis-savak segítségével kialakított komplexekben elektronhiányos állapot alakul ki, a HOMO pálya energiája csökken, és ezáltal alacsonyabb lesz a reakció

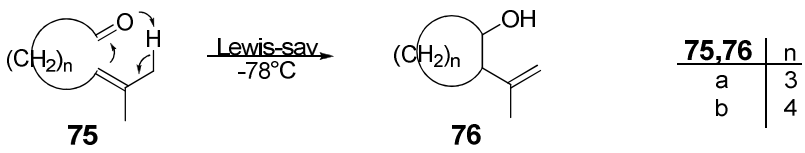
aktiválási energiája. Hetero-Alder-én a reakció, amennyiben az átmeneti állapot valamely tagja egy heteroatom, - O, S, F, N.

Acetilénkarbonsav-észter (**72**) és izobutén (**71**) reakciójában termikusan, magas hőmérsékleten (220°C) két terméket izoláltak, melyek aránya 47% (**73**) és 3% (**74**) volt. Ez katalizátor – aluminium-klorid - alkalmazásával úgy változott, hogy a reakció lejátszódásához elég a szobahőmérséklet és az első termék (**73**) keletkezik 61%-ban, a másik termék nem volt izolálható. Tehát ezek a reakciók jelentős regió és sztereoszelektivitást mutatnak (21. ábra).[50]



21. ábra

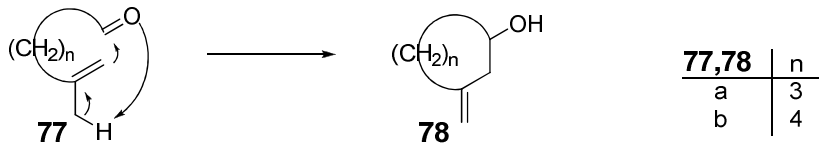
Telítetlen karbonilvegyületek Alder-én reakciója csak magas, 150°C körüli hőmérsékleten játszódik le. Lewis-sav alkalmazásával a reakció hőmérséklete drasztikusan lecsökkenthető, már mínusz 78°C-on végbemegy a gyűrűzárás. Ciklopentanol-származék (**76a**) is izolálható ily módon. Hő hatására azonban a reverzibilis folyamat során visszakapjuk a kiinduló anyagot (**75a**) (22. ábra).[51]



22. ábra

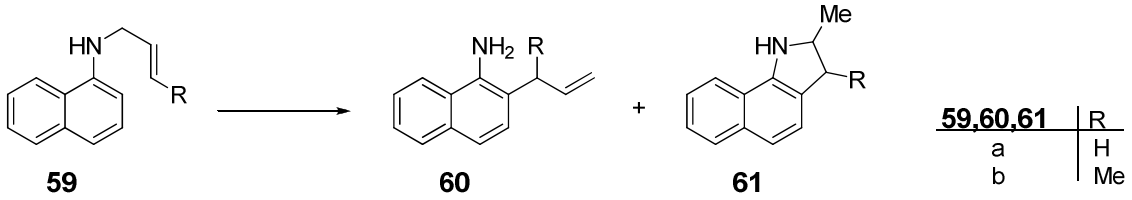
Hasonló reakciót eredményez egy másik izomer karbonil vegyület átrendeződéses reakciója (23. ábra). Ebben az esetben azonban azt tapasztalták, hogy dimetilaluminiumklorid katalizátor használata nélkül a termékek nem voltak izolálhatók.

A keletkező alkoholok nem stabilak, elbomlanak, a ciklohexanol (**78a**) illetve cikloheptanol (**78b**) esetében azonban a katalizátorral képzett adduktjaként izolálható.[51]



23. ábra

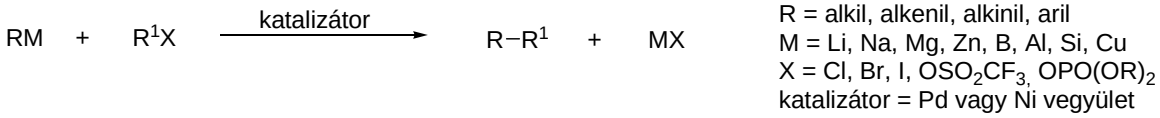
Hasonló átrendeződés történik egy korábbi példában is, amikor az aril-allilamint (**59**) magas hőmérsékleten reagáltatjuk. Először egy szigmatróp átrendeződés megy végbe, amit egy H vándorlás követ, ami egy ciklikus átmeneti állapoton keresztül történik, így kialakítva egy új C-N kötést (24. ábra).[42]



24. ábra

2.5 Keresztkapcsolás

Új szén-szén kötés kialakítása a szintetikus szerves kémiában mindig fontos szerepet kapott. A klasszikus C-C kötést létrehozó módszerek, mint a Grignard és a Wittig reakciók mellett az elmúlt 30-40 évben az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók terjedtek el jelentősen. Szintetikus lehetőségeinket ezek nagy számban kibővítették. A keresztkapcsolási reakciók aktív katalizátorai alacsony állapotú palládium- és nikkelvegyületek, melyekhez legtöbbször valamilyen ligandum is kapcsolódik, ezzel stabilizálva a komplexet (25. ábra).[52]

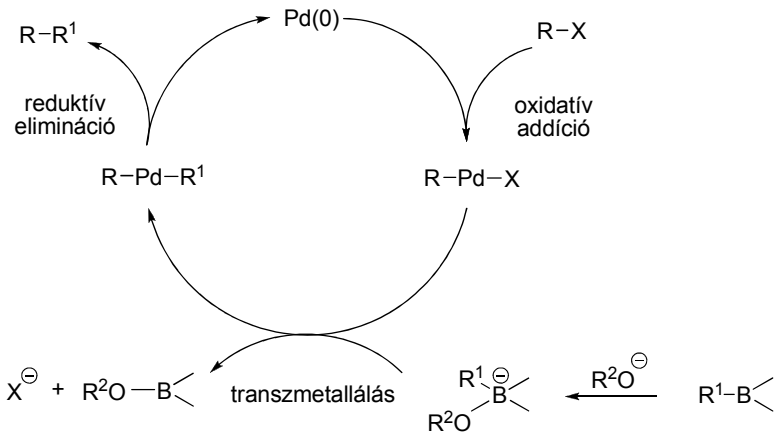


25. ábra

Ezeknek a névvel jelölt keresztkapcsolási reakcióknak (Kharash, Negishi, Suzuki, Stille, Sonogashira, Heck, és Buchwald-Hartwig) a jelentőségét példázza, hogy 2010-ben megosztott kémiai Nobel-díjat kapott Richard F. Heck (University of Delaware, USA), Ei-ichi Negishi (Purdue University, USA) és Akira Suzuki (Hokkaido University, Japán) a palládiumatomok által katalizált szerves kémiai reakciók területén elért eredményeikért.

2.5.1 Suzuki kapcsolás

A Suzuki reakciók talán a keresztkapcsolási reakciók legsokoldalúbb fajtái. A felhasznált bórorganikus vegyületek csökkent nukleofil karakterrel rendelkeznek, ezért számos funkciós csoport jelenlétét tolerálják, valamint oxigénnel és nedvességgel szemben stabilak. A módszer további értékes tulajdonsága, hogy a kiindulási boronsavak nem toxikusak, a reakció vizes közegben is elvégezhető és a képződő bórsav származék a tisztítási eljárásokat nem zavarja. Enyhe körülmények között jó termelés érhető el.[53,54]



26. ábra

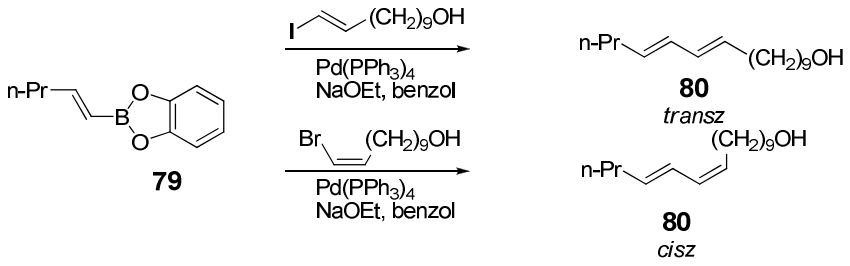
A bórorganikus vegyületek palládiumkatalizált kapcsolási reakciójának az általános ciklusa látható a 26. ábrán. A palládiumkatalizált keresztkapcsolás három fő lépésből áll.

A katalitikus folyamat első lépése egy szerves halogénvegyület oxidatív addíciója, mely során a 0 oxidációs állapotú átmenetifém oxidációs száma +2-re változik. Ez gyakran a reakció sebesség-meghatározó lépése is. Egyrészt alkilhalogenidek esetében a reaktivitás elég alacsony, másrészről a β-pozícióban lévő hidrogént tartalmazó intermedierek hidrid-eliminációra hajlamosak.

A tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0) a legelterjedtebb katalizátor, mert termikus stabilitásuk megfelelő és hosszabb melegítés során is megtartják aktivitásukat. Elterjedtek más foszfin és difoszfin tartalmú katalizátorok is, melyek aktivitása a ligandumok számával és struktúrájával befolyásolható.[55,56]

A transzmetallálás a következő lépés. Egyrészt a bázis hatására kialakul az úgynevezett „ate komplex”, mely a bór vegyület nukleofilitását növeli. Ezzel a negatív töltésű bórvegyületről könnyebben jut át a szerves csoport, kialakítva ezzel a *transz*-diaril fémkomplexet. Majd ez a vegyület *cisz* térszerkezetűvé izomerizálódik, ami elengedhetetlen térbeli feltétele az eliminációs lépésnek. Mindkét folyamat fontos szerepet játszik ebben a lépésben, bár pontos mechanizmusa még nem teljesen feltérképezett.[57]

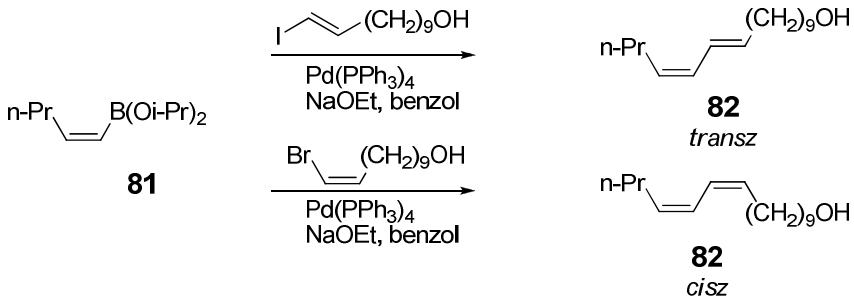
A szén-szén kötés kialakulásának utolsó részlépése a reduktív elimináció, mely során visszakapjuk a kiinduló 0 oxidációs számú palládiumkomplexet. A diaril illetve aril-alkenil palládiumkomplexekben az emliminációs lépés könnyen lejátszódik, míg aril-alkil illetve dialkilcsoportok összekapcsolódása esetében az aktivitás csökkenése figyelhető meg.



27. ábra

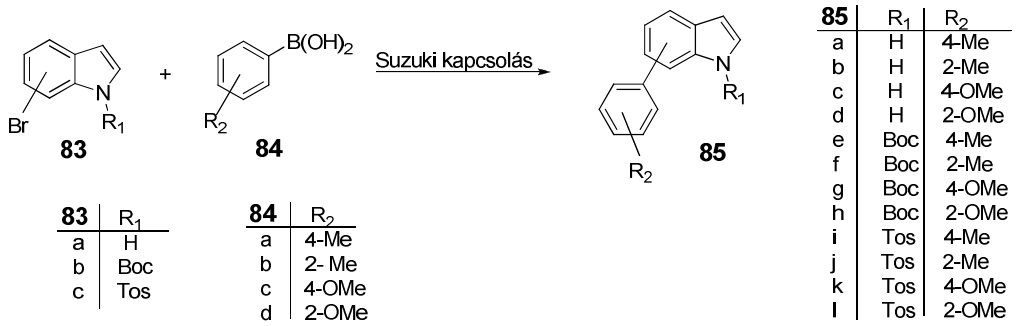
A katalitikus reakció a jód- és brómvegyületek esetében sokkal gyorsabb, mint a sokkal kevésbé reaktív klórvegyületek esetén.[58]

A kapcsolódó csoportok sztereoszerkezetüket a reakció során megtartják (27. és 28. ábra).[59,60]



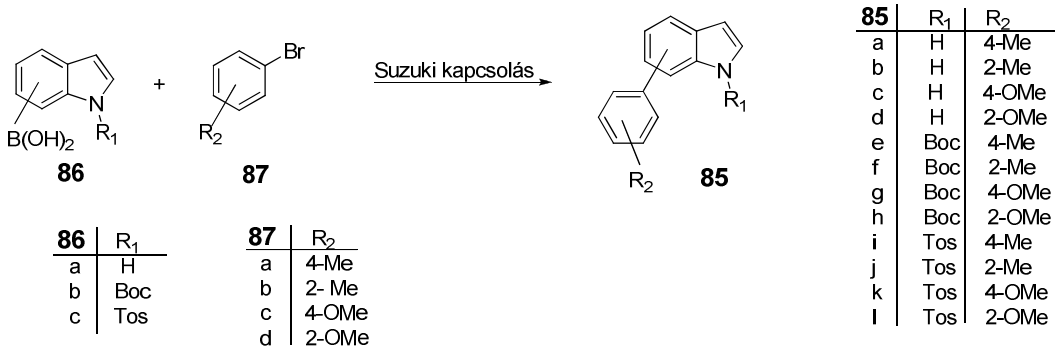
28. ábra

A szerves és a gyógyszerkémia területén is fontos alapváz az indolgyűrű. Ennek megfelelően számos tanulmány készült ezen vegyületek továbbalakításáról, származékairól. Spanyol kutatócsoport foglalta össze 5-, 6-, és 7- szubsztituált, illetve nitrogénen védőcsoportot tartalmazó indol analogonok (**83**) viselkedését, fenil-boronsavakkal (**84**) történő Suzuki kapcsolás során.[61] Megállapították, hogy a bróm-szubsztituált indolszármazékok jó-kitűnő (66-99%) termeléssel adják a kapcsolt termékeket (29. ábra).



29. ábra

A brómatom helyzete befolyásolja a termelést, a reaktivitás *para, meta, orto,* irányban csökken. A fenilboronsav *orto*-helyzetében lévő szubsztituens elhanyagolható hatást gyakorol a kapcsolásra. A kapcsolás eredményében számottevő változást az indolváz nitrogénjének a védése, illetve nem védése nem eredményezett.



30. ábra

A kapcsolást megvizsgálták a kémiai szerepek felcserélésével is. Az *orto* és *para* helyzetben szubsztituált brómbenzol (**87**) illetve a boronsav pozíciója az indolvázon nem befolyásolja a gyűrűzárás eredményét (30. ábra).

A heterociklus nitrogénatomján lévő csoportok - az R_1 csoportok - nagymértékben befolyásolják a termelést. Abban az esetben, ha a nitrogénen nincs védőcsoport (**86a**) jó termeléssel (94-65%) kapták a kapcsolt terméket. Boc-védőcsoport esetében (**86b**) ez 8-50%-ra csökken, míg Tos-védőcsoport esetében (**86c**) a termék kevesebb volt, mint 8 százalék vagy nem is volt izolálható.

2.6 Lehetséges kivitelezési technikák bemutatása

2.6.1 Mikrohullámú reakciók

A mikrohullámú besugárzást sikeresen alkalmazzák szerves kémia reakciók során. Enyhébb körülmények között, rövidebb idő alatt nyerték a kívánt terméket jobb termeléssel, ezzel párhuzamosan a mellékreakciók is visszaszorultak.[62] A mikrohullámú

körülmények között végzett reakciók sikerességüket a termikus és a nem-termikus hatás együttes szerepének köszönhetik.

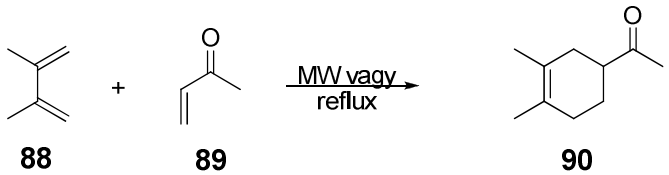
A termikus hatás az úgynevezett hot-spotoknak köszönhető, míg a nem-termikus – a mikrohullám specifikus hatása - a poláris szubsztrát energiaelnyelésén alapszik.

A mikrohullám reaktorok alkalmazása, mint nem hagyományos energiaforrás széles körben elterjedt és számos publikáció és összefoglaló közlemény – oldószermentes, cikloaddíciós heterociklusos reakciók, polimerkémia, homogén és heterogén katalízis, kombinatorikus kémia, zöldkémia területéről – jelent meg az utóbbi években, amióta általánosan elérhetővé és megbízhatóvá váltak ezek a készülékek.[63,64]

A reaktivitás és a szelektivitás változásait nem lehet pusztán termikus effektusnak tulajdonítani. A polarizáltságnak megfelelő hullám abszorpciójától függő szelektív fűtés, illetve gerjesztés, az inhomogenitásból adódó *hot-spot*ok és a túlhevülés mind közrejátszanak. A nem-termikus hatás máig vitatott tulajdonság. A reakció közeget, az átmenti állapotokat és azok polaritását, illetve a reakció mechanizmusokat osztályozva tanulmányozták a mikrohullámú reakciókat.[65] Azt tapasztalták, hogy apoláris oldószerben illetve oldószermentes közegben nő a mikrohullámú hatás, abban az esetben, ha a termék vagy az átmeneti állapot poláris jellegű. Nem-termikus hatásként azonban felmerül maga a hullám és az anyag kölcsönhatása is, ami a termikus hatáshoz nagyon hasonló.

E tekintetben a nem-termikus hatás és a termikus – a hullám által létrejövő hőmérsékletnövekedés - elkülönítése nehéz feladat. Számos szerző a mikrohullámú effektust a termodinamikai paraméterek változásával magyarázza.

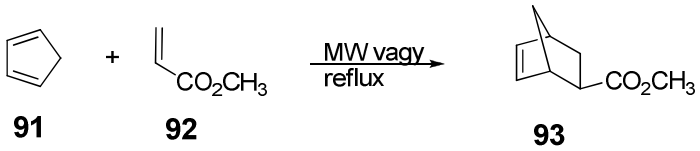
Berlan és munkatársai cikloaddíciós reakciót vizsgáltak xilolban és dibutiléterben (31. ábra).[66]



31. ábra

A reakcióhőmérséklet felfutása mikrohullámú körülmények között gyorsabb volt, mint klasszikus fűtés esetében. A melegedés az apolárisabb oldószerben – xilolban -, ahol a dielektromos veszteség kevés, gyorsabb.

Gedye és munkatársai is hasonló eredményre jutottak a ciklopentadién és az etil-akrilát cikloaddíciós reakciójának vizsgálata során (32. ábra).[67]



32. ábra

Ezzel ellentétben mégis számos közleményben arról számolnak be, hogy a reakció kimenetele csupán a melegedés profiljától függ.[68,69,70] A mikrohullám, mint egyfajta sugárzási energia a reakcióban résztvevő komponenseket gerjeszti, illetve az oldószer kinetikus energiáját növeli. A belső energia nő és megoszlik a molekula-mozgások között, tekintet nélkül arra, hogy milyen a fűtés módja. Csak a hőmérséklet és a homogenitás fontos tényező.

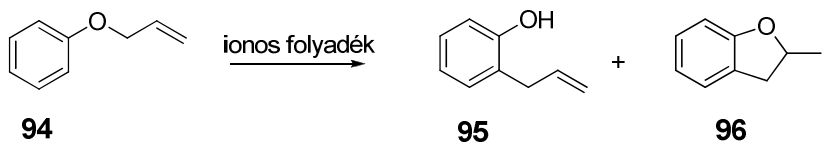
2.6.2 Ionos folyadékok

Az ionos folyadékok olyan szerves sók, amelyek szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotúak. A hagyományos oldószerektől eltérően, amelyek molekuláris folyadékként jellemezhetők, az ionos folyadékok ionokból állnak. Jóllehet számos ionos folyadék már évtizedek óta ismert, csak az elmúlt néhány évben kerültek a figyelem középpontjába, mint jövőben alkalmazandó korszerű, környezetbarát reakcióközegek.

Ennek a legfőbb oka igen alacsony gőznyomásuk, hőmérsékleti stabilitásuk, visszaforgathatóságuk, és hogy nem tűzveszélyesek.[71] A kation és az anion megfelelő módosításával széles körben variálhatók bizonyos tulajdonságaik, mint a polaritás, a hidrofób jelleg, valamint más oldószerekkel való elegyedés. Ezen utóbbi tulajdonságuk alapján az ionos folyadékok „tervezhető oldószerek", amelyek alkalmazása a jövőben várhatóan sok helyen elterjed.[72]

Alacsony gőznyomásuk és magas hőmérsékleten is meglévő stabilitásuk alkalmassá teszik ezeket az oldószereket olyan szerves kémiai reakciók kivitelezésére, amelyek különösen magas hőmérsékletet igényelnek.[73] Többek között ilyenek a szigmatróp átrendeződések és a Diels-Alder típusú reakciók is.

Bagnell és munkatársai allil-fenil éterek (**94**) Claisen átrendeződési reakcióját vizsgálták különböző ionos folyadékokban 250°C-on.[74] Szemben az alifás pirrolidin bázisú ionos folyadékokkal ($C_9(mpy)_2$-NTf_2:35%) magasabb termelést értek el aromás imidazólium bázisú sók ($C_9(bim)_2$-NTf_2:63%, $C_9(bim)_2$-NTf_2:75%) alkalmazásával.



33.ábra

A melléktermék (**96**) - 2-metil-2,3-dihidrobenzofurán – keletkezésének kedvez a magasabb reakcióhőmérséklet - 300°C - illetve a hosszabb reakcióidő - 60 perc -. A gyűrűzárt termék tisztítása csak nehezen, flash kromatográfia alkalmazásával volt lehetséges. Zulfiquar és Kitazume - szintén allil-fenil éterek - Lewis-sav katalizált Claisen átrendeződési reakciók során számoltak be ciklizációról, ahol reakcióközegként– [bmim-PF_6]-ot -, és katalizátorként Lewis-savat is - szkandium trifluorometánszulfonátot – alkalmaztak.[75]

2.7 Számításos kémia

A kvantumkémia alapegyenlete a Schrödinger-egyenlet (a relativisztikus hatásokat figyelmen kívül hagyva), aminek időfüggetlen alakja (34. ábra):[76,77]

$$\hat{H}\Psi(R,r) = E\Psi(R,r)$$

34. ábra

Ahol a $\hat{H}$ a Hamilton-operátor, Ψ az állapotfüggvény, más néven hullámfüggvény, $\boldsymbol{R}$ a magok és $\boldsymbol{r}$ az elektronok összes térkoordinátája, $\boldsymbol{E}$ pedig a rendszer teljes energiáját jelöli. Sajnos az egyenlet önmagában nem megoldható többatomos/többelektronos rendszerekre, ezért közelítésekhez kell folyamodni.

Az egyenlet először is nem tartalmazza a spint. Ezt úgy korrigálták, hogy az állapotfüggvényt megszorozták az ún. spinfüggvénnyel (η), amelynek értéke reprezentálja a kétféle lehetséges spin állapotot.

A következő közelítés a Bohr-Oppenheimer-tételen alapul, amelynek lényege a magmozgás és elektronmozgás szétválasztása. A magok több nagyságrenddel nagyobb tömegűek, így az elektronok gyors mozgását csak lassan követik, ezért ésszerű e mozgások szétválasztása. Az előbbiek miatt az állapotfüggvényt szorzat alakban írjuk fel, külön-külön egy mag- és egy elektronkoordinátáktól függő állapotfüggvényként (35. ábra).

$$\hat{H}_e\Psi_e(R_0,r) = E_e(\mathrm{R}_0)\Psi_e(r)$$

$$\hat{T}_m\Psi_m(R) = E_m\Psi_m(R)$$

35. ábra

Ezen függvényekkel a Schrödinger egyenlet is két részre osztható. Az első egyenlet segítségével kapjuk meg az elektronenergiát a (rögzített) magkoordináták (R_0) függvényében.

Ezen egyenlettel egy sokdimenziós felületet kapunk, az ún. potenciális energia hiperfelületet (Potential Energy Surface, PES). A PES alapján értelmezhetők a molekulák stabil állapotai (minimumok), reakció útvonalai és a hozzátartozó átmeneti állapotok (elsőrendű nyeregpontok). Adott atommag koordinátákhoz számítjuk az elektron és atommag energiát, és mivel a hiperfelület gradiense a fellépő erő mínusz egyszerese, így a magok koordinátáit ezen irányokba elmozdítva, majd megismételve az előzőeket lokális minimumokba juthatunk, amivel a molekula egy (nyugalmi, stabilis) geometriáját határozzuk meg. Az átmeneti állapot kvantumkémiailag azt jelenti, hogy az elemi reakcióban közvetlenül résztvevő atomok az átalakulás menti legmagasabb energiájú pozíciót foglalják el, míg a többi atom a minimumban van, így eredményezve a legkisebb szükséges energianövekedést.

A harmadik közelítés az egyelektron módszer, melynek lényege, hogy az állapotfüggvényt *n* darab egy-egy elektronra vonatkozó állapotfüggvények (φ) szorzataként írjuk fel, úgy, hogy megfeleljenek a Pauli-elvnek (az állapotfüggvénynek antiszimmetrikusnak kell lennie). A megoldás az ún. Slater-determináns (36. ábra).

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{n!}}\begin{pmatrix} \varphi_1(r_1) & \cdots & \varphi_1(r_n) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_n(r_1) & \cdots & \varphi_n(r_n) \end{pmatrix}$$

36. ábra

Ezzel még nincs vége a problémának. Ahhoz, hogy a Schrödinger-egyenlet szétessen egyelektron egyenletekre, a Hamilton-operátorban szereplő elektron-elektron taszítási tagokra, valamilyen közelítést kell adnunk. Ez az ún. függetlenrészecske-modell, ami azt jelenti, hogy az eredeti elektron-elektron taszítási tagot is tartalmazó operátor helyett egy olyan V_i^{eff} átlagpotenciált tartalmazót vezetünk be (Fock operátor), amelyben a taszítási tag csak az adott elektrontól függ matematikailag. Szemléletesen: az adott elektron a többi elektron által létrehozott „átlagos elektromos térben” mozog, anélkül, hogy arra hatással lenne. Ezzel a közelítéssel már kémiailag érdekes rendszerekre is meg tudjuk oldani a Schrödinger-egyenletet.

Az egyenletek megoldását segíti a variációs elv, mely szerint a valós energiánál nem kaphatunk kisebb energiát, függetlenül a φ_i függvényektől. Az egyenletrendszert iterációs módszerrel oldjuk meg. Felveszünk egy kezdeti $\{\varphi_i\}$ függvénysorozatot, amit felhasználunk a Fock-operátor felépítéséhez, majd megoldjuk a HF-egyenleteket. A kapott új $\{\varphi_i\}$ sorozatot visszahelyettesítjük a Fock-operátorba, és újra megoldjuk a HF-egyenleteket. Ezt a ciklust addig folytatjuk, míg egy kezdeti kritériumnak eleget nem tesznek a megoldások. A Hartree-Fock-módszer előnye, hogy semmilyen külső paraméter nem szükséges hozzá, azaz ún. *ab initio* módszer, már számíthatók a molekulák tulajdonságai, ennek ellenére ebben a formában nem használják. Számítástechnikai megfontolások miatt az egyelektron-állapotfüggvényeket inkább bázisfüggvények lineáris kombinációjaként írják fel, melynek előnye, hogy csak a koefficienseket kell variálni. Ekkor kapjuk a Hartree-Fock-Roothaan egyenleteket.

Az eddigiekkel szemben teljesen eltérő módon kaphatunk a gyakorlatban használható módszereket az ún. sűrűségfunkcionál-elmélet felhasználásával (Density Functional Theory, DFT). Ebben az elméletben az alapvető mennyiség az állapotfüggvény helyett az elektronsűrűség. Az atommagokat külső potenciálként kezeli, az elektronokat pedig csak „berakja” a térbe ahol felveszik a nekik megfelelő állapotot, kialakítva egy adott elektronsűrűséget.

Az elektronsűrűségnek több előnyös tulajdonsága van az állapotfüggvénnyel szemben, például, hogy minden esetben csak háromdimenziós, ezáltal szemléletes képet tud adni sok fizikai és kémiai jelenségre. Ráadásul megfigyelhető mennyiség (pl.: röntgendiffrakcióval), közvetlenül ellenőrizhető. Az elmélet alapját a Hohenberg-Kohn-tételek adják.

Az első kimondja, hogy a $\rho(r)$ alapállapoti elektronsűrűség kölcsönösen egyértelműen megfeleltethető a $v(r)$ „külső potenciállal” egy konstans erejéig. Ebből következik, hogy az alapállapot energiája az elektronsűrűség funkcionáljaként adható meg (37. ábra).

$$F(i)\phi_i(r_i) = \varepsilon_i \phi_i(r_i) \quad i = 1,2,3,\ldots,n$$

37. ábra

A második tétel a gyakorlati alkalmazás alapját jelenti, kimondja, hogy egy adott v(r) külső potenciál esetén bármely lehetséges ρ elektronsűrűséghez tartozó E[ρ] energiaérték nagyobb, vagy egyenlő, mint az ρ_0 alapállapoti elektronsűrűséghez tartozó E[ρ_0] energia.

A XX. század fordulóján a még „pár megmagyarázatlan” fizikai jelenség (mint pl.: a fotoelektromos jelenség, feketetest-sugárzás stb.) kutatása sokkal nagyobbra nőtte ki magát, mint gondolta volna bárki is, ami végül a kvantummechanika megszületéséhez vezetett. A mikroszkópikus világ törvényeinek felfedezése végre betekintést adott az atomi, molekuláris valóságba, és alapot adott annak a jogos kívánalomnak, hogy ezen túl jelenségeket, tulajdonságokat számításosan igazolhassunk, meghatározzunk, akár előre is tervezhessünk. Ám ez csak az első lépés volt, nem a teljes megoldás. Paul Dirac szavait idézve:

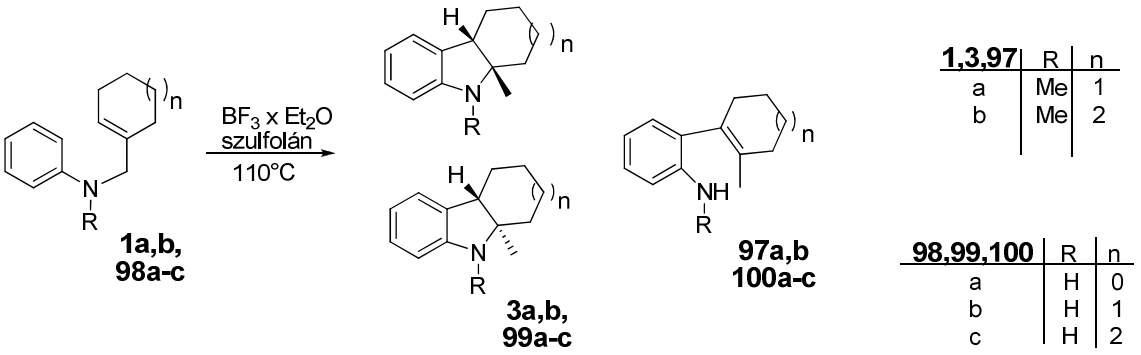
„A fizika nagy részét és a teljes kémiát leíró matematikai modellhez szükséges fizikai törvények mind ismertek, a gond csak az, hogy ha megpróbáljuk teljes mértékben alkalmazni ezeket, akkor olyan egyenletekhez jutunk, amiket túl bonyolult megoldani. Éppen ezért érdemes alkalmazott kvantummechanikai közelítő módszereket kidolgozni, amikkel többatomos rendszerek főbb tulajdonságait lehetne magyarázni a túlságosan sok ráfordítást elkerülve.”

A cél tehát, elfogadható egyszerűsítéseken keresztül megpróbálni eljutni olyan módszerekhez, amik legalább specifikus feladatokra elégséges pontossággal bírnak, miközben a mindenkori számítástechnikai fejlettséghez igazodunk.

3. SAJÁT MUNKA, EREDMÉNYEK

3.1 Előzmények

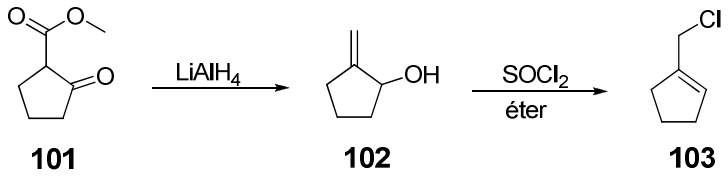
A kutatócsoportban végzett vizsgálatok során észrevették, hogy *N*-cikloalkenil-szubsztituált anilinek (**98**) és *N*-metilszármazékaik (**1**) aza-Claisen átrendeződése spontán gyűrűzáródást eredményez (38. ábra).[78]



38. ábra

Öttagú gyűrűs származékok esetében a nitrogén metil-szubsztituense gátolja a gyűrűzárást - csak izomerizált terméket (**97a**) kaptak. Így a metilcsoportot nem tartalmazó analogon (**98**) gyűrűzárását követően egy metilezési lépéssel bővült a reakciósor.

A metilénciklopentanolt (**102**), a hat- és héttagú kapcsolóágensek a dolgozat későbbi részében szerepelő előállításától eltérően, a megfelelő oxoészter (**101**) redukciójával kapták. Ebből a klórmetilénciklopentént (**103**) egyszerűen, tionilkloridot alkalmazva nyerték (39. ábra).[79]



39. ábra

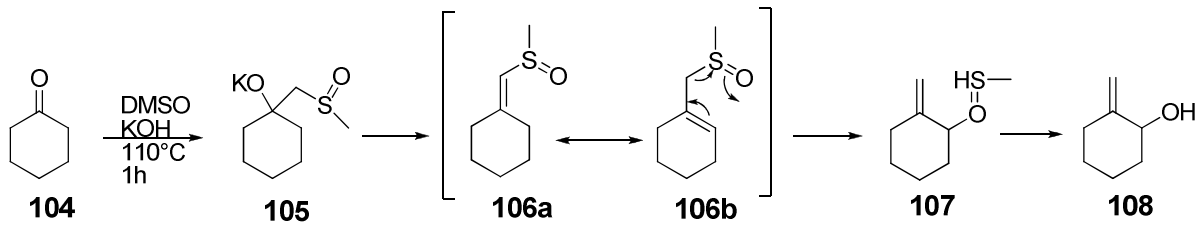
Így sikerült kialakítani öt-, hat- és héttagú gyűrűs vegyületeket, melyek az aromás gyűrűn szubsztituenst nem tartalmaztak. Az elvégzett reakciók során azt tapasztalták, hogy a tisztított termék nem egységes, tartalmazza a gyűrűs forma *cisz* és *transz* izomerét, illetve egy nyílt formájú izomert. Abban az esetben, ha az aromás gyűrűn metoxi-szubsztituens volt, a keletkezett termékek elbomlottak.

Első feladatom ennek a kiküszöbölése, és ezáltal a fenilkarbamát vegyületek kialakítása volt.

3.2 A hat- és héttagú cikloalkángyűrűt tartalmazó vegyületek előállítása

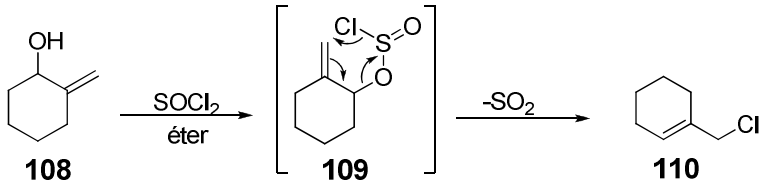
Elsőként a hattagú, metoxi-szubsztituenst tartalmazó származék előállításával és izolálásával próbálkoztam meg. Ehhez először a megfelelő anizidinszármazékot kellett előállítani.

Az első komponenst a klórmetilciklohexént (**110**) ciklohexanonból (**104**) állítottam elő (40. ábra). A porított káliumhidroxidot elszuszpendáltam vízmentes dimetilszulfoxidban, majd 110°C-ra melegítettem és ekkor hozzáadtam az oxovegyületet.[80] A keletkező dimzilkálium addícionálódik a karbonilcsoportra, majd az adduktból káliumhidroxid eliminálódik. A képződött vinilszulfoxid-származék (**106a**) tautomer egyensúlyban van az 1-(metilszulfinilmetil)ciklohex-1-énnel (**106b**), amin [2,3]-szigmatróp átrendeződés megy végbe. Az így képződött szulfán (**107**) hidrolízise adja a 2-metiléneciklohexanolt (**108**).[81]



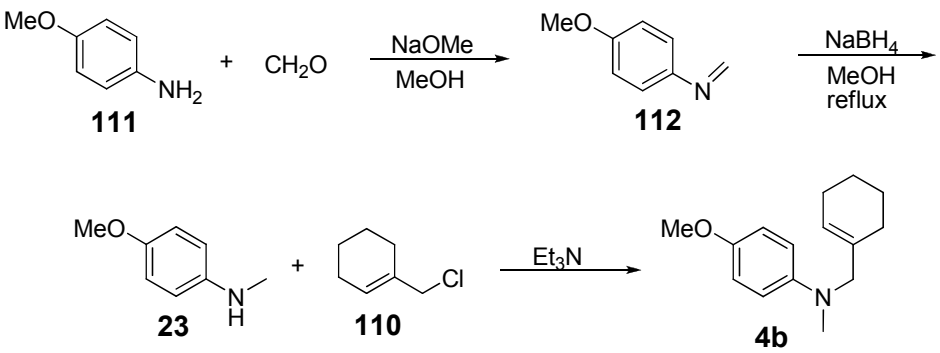
40.ábra

A klórvegyület (**110**) a hidroxiszármazékból (**108**) egy egyszerű tionilkloridos forralással nyerhető (41. ábra).[82]



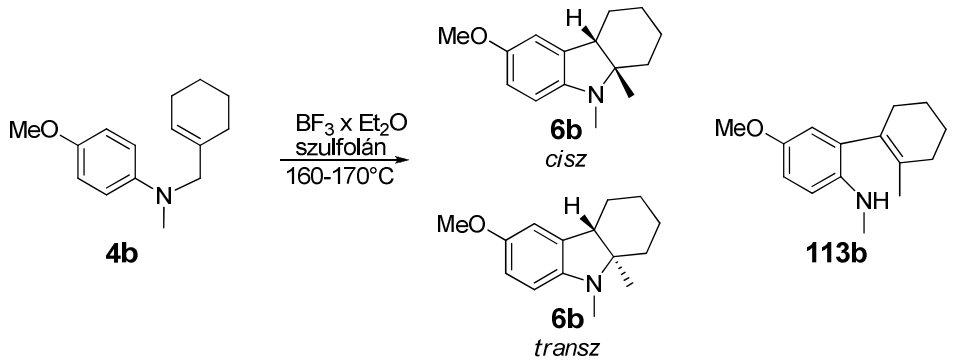
41. ábra

A másik komponenst a *p*-anizidin (**111**) alkilezésével nyertem.[83]



42. ábra

Először szelektíven egy metilcsoportot alakítottam ki, így később a dialkilszármazék képződése elkerülhető. Formaldehiddel imint (**112**) alakítottam ki, amit nátrium-bórhidriddel redukáltam. A képződött vegyületet (**23**) a korábban előállított klórszármazékkal (**110**) reagáltattam trietilamin jelenlétében (42. ábra).



43.ábra

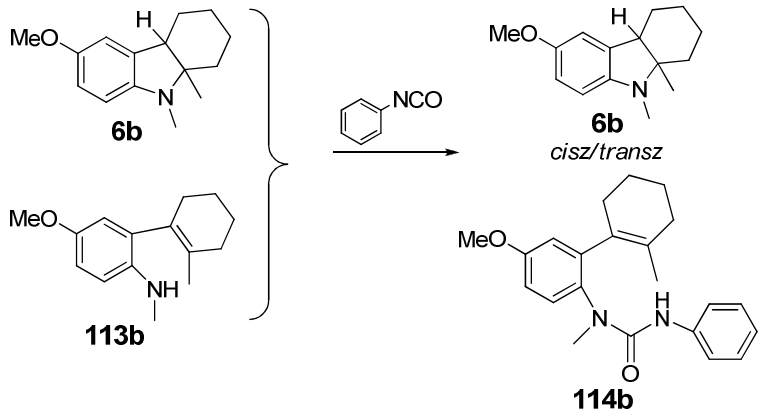
Az alapváz, *N*-(hexenilmetil)-*N*-metil-*p*-anizidin (**4b**) kialakítása után a gyűrűzárási reakciót elvégeztem szulfolánban BF_3-éterát alkalmazásával (43. ábra).[84] A reakciót folyamatosan nyomon követtem VRK-val, mert a reakció előrehaladtával a nem kívánatos melléktermékek túlsúlyba kerültek.

A reakcióelegyet diklórmetánnal extraháltam, majd a szulfolántól kromatográfiával tisztítottam meg. A szulfolánmentesítés csak kromatográfiás módszer alkalmazásával lehetséges. Az a kisebb probléma, hogy ez egy igen körülményes eljárás a reakcióelegy oldószermentesítésére, de ennél nagyobb problémát okozott, hogy korábban a végtermékek bomlását tapasztalták. A tisztítást kezdetben szilikagélen végezték, ahol az anyagok rendre elbomlottak. Én a tisztítást Brockmann II neutrális aluminium-oxid gélen végeztem, ahol a nem kívánt bomlási folyamatok háttérbe szorultak.

Ily módon sikerült szulfolánmentes nyersterméket kipreparálni. Gázkromatográfiás vizsgálatok és NMR felvételek igazolják, hogy a termék nem egységes, főként két anyagot tartalmaz, a gyűrűzárt termék *cisz* izomerét (*cisz*-**6b**), illetve az átrendeződött, de nem gyűrűzárt molekulát (**113b**).

A nyílt forma (**113b**) nem köztitermék. Ezt bizonyítja, hogy a nyerstermékek elegyét, oldószermentesítést követően, azonos körülmények között végzett reakció során reagáltatva az elegy összetételében nem tapasztaltam változást.

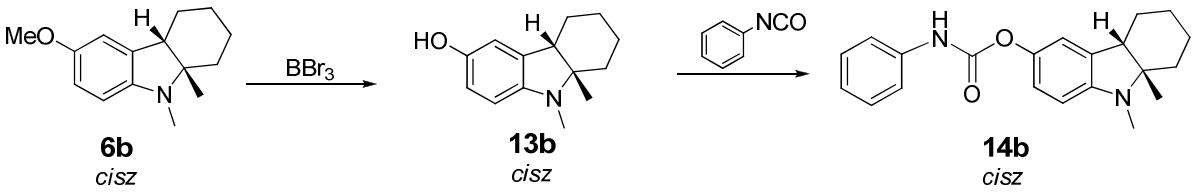
A termékek egymástól való elválasztása nehézségekbe ütközött, ezért származékképzésen keresztül próbáltam megtisztítani. A nyers kétkomponensű terméket fenil-izocianáttal reagáltattam szobahőmérsékleten (44. ábra).



44. ábra

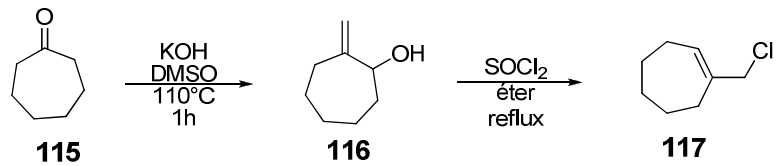
A reakcióban a nyílt forma adduktot képezett a reagenssel (**114b**), amely így a változatlan gyűrűzárt formától kromatográfiásan már elválasztható volt. A kapott termékek szerkezetét NMR felvételekkel igazoltam. A gyűrűzárt termékek közül a többszörös tisztítást követően csak az egyik, a *cisz* izomer volt izolálható.

Az elkülönített gyűrűzárt vegyületből (*cisz*-**6b**) a végtermék két lépésben nyerhető (45. ábra). Először BBr_3 alkalmazásával előállítottam a szabad hidroxivegyületet (*cisz*-**13b**), amiből fenilizocianáttal nyertem a végterméket (*cisz*-**14b**). A kapott végtermék szerkezetét NMR, tömeg és infravörös spektroszkópiai vizsgálatokkal igazoltam.



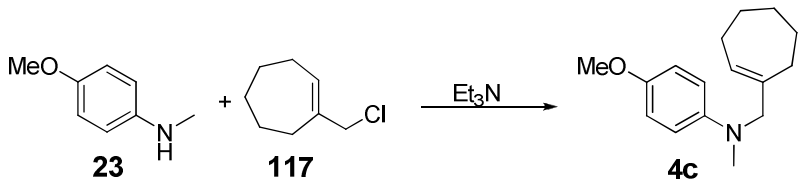
45. ábra

A héttagú cikloalkángyűrűt tartalmazó vegyületet a hattagú analógiájára állítottam elő. A klórmetilcikloheptént (**117**) a megfelelő hidroxivegyületen keresztül cikloheptanonból (**115**) alakítottam ki (46. ábra).



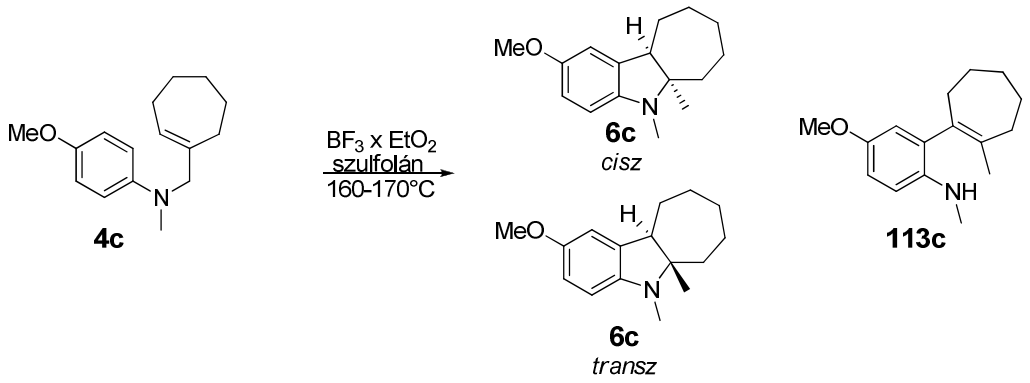
46. ábra

Ezt követően ezzel alkileztem az *N*-metil-*p*-anizidint (**23**) (47. ábra).



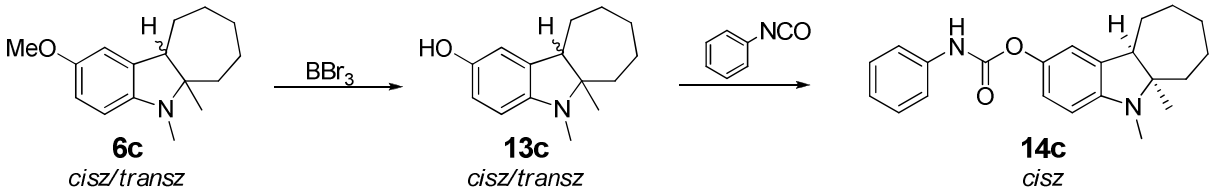
47. ábra

Az így kapott termékkel (**4c**) elvégeztem a gyűrűzárást, melynek eredményeként három vegyületet kaptam. Ebben az esetben a nyílt forma (**113c**) és a gyűrűzárt forma *cisz* izomere (*cisz*-**6c**) mellett a *transz* izomer (*transz*-**6c**) is képződött olyan mennyiségben, hogy többszöri kromatográfiás módszer alkalmazásával sikerült a két sztereoizomert elválasztanom egymástól. (48. ábra). A nyílt formától az előzőekben már említett származékképzéssel választottam el.



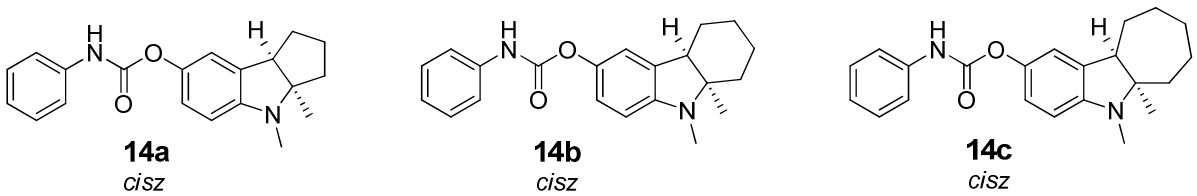
48. ábra

A végtermékek előállításához a nehéz elválasztás miatt izomerkeveréket használtam. A metilcsoport eltávolítását követően fenilizocianát alkalmazásával kialakítható a karbamát-rész. A végtermék *cisz*-izomerét (*cisz*-**14c**) sikerült izolálnom (49. ábra).



49. ábra

Így sikerült a korábban előállított öttagú cikloalkánt tartalmazó származékon (*cisz*-**14a**) túl, két új, a 6 és a 7 tagú fenilkarbamát-származékot (*cisz*-**14b**, *cisz*-**14c**) előállítanom, amelyek várhatóan acetil-kolinészteráz inhibitorok (50. ábra).

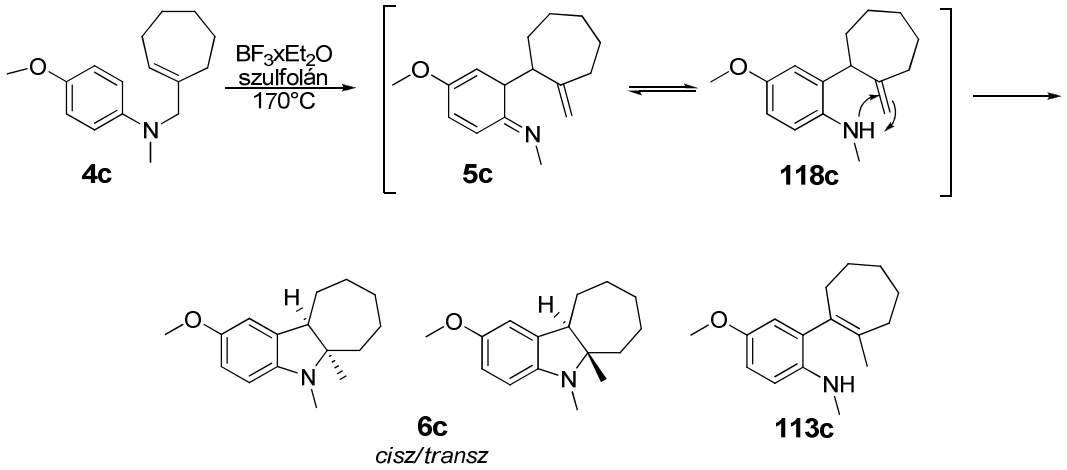


50. ábra

3.3 Mechanizmus vizsgálat

A reakciósor kulcslépése az átrendeződés és a gyűrűzárás.

A korábbi feltételezést, hogy a molekulában először egy [3,3]-szigmatróp átrendeződés történik, amit rearomatizáció követ (**118c**), majd az *exo* helyzetű kettős kötés stabilizálódik, és megtörténik a gyűrűzáródása (51. ábra), kvantumkémiai módszerrel is alá kívántam támasztani.



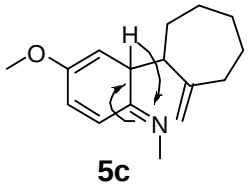
51. ábra

A számítások DFT módszerrel, MPW1K funkcionállal, 6-31+G* bázist használva készültek. A kiindulási anyag, intermedierek geometriáját kisebb bázist használó módszerrel vagy molekula mechanikával (MM2 erőtérrel) előoptimáltuk, majd ezen szerkezetet optimáltuk tovább, a fentebb említett módszerrel. A valódi energiaminimum meglétét frekvenciaszámítással ellenőriztük (csak pozitív frekvenciákat vettünk figyelembe). Elméleti megfontolások alapján a feltételezett elemi reakciók átmeneti állapotához hasonló molekulageometriát szerkesztettünk, majd átmeneti állapot keresési algoritmust indítottuk, aminek eredményét frekvenciaszámítással (egy negatív frekvencia), illetve IRC módszerrel ellenőriztük. A számításokhoz felhasznált szoftver a Gaussian 2003 volt Linux operációs rendszer alatt.

Minden esetben szobahőmérsékleten, vákuumban végzett rekciómodelleket vizsgáltunk.

3.3.1 Az eredetileg feltételezett mechanizmus feltérképezése

Az első részlépése ennek a reakciónak a szigmatróp átrendeződés. Elsőként az átrendeződési reakció energiaigényét számoltuk ki, majd az átrendeződést követő rearomatizációs lépés (52. ábra) energiagátját vizsgáltuk. A felvetésünk az volt, hogy a hidrogénvándorlás egy átmeneti állapoton keresztül - azonnal a nitrogén atomra ugorva- történik. A rearomatizációs lépés aktiválási energiája a vártnál jóval magasabbnak bizonyult -mintegy 221 k*J*/mol. Ennek a gátnak a leküzdése nem túl valószínű a reakció körülményei között.

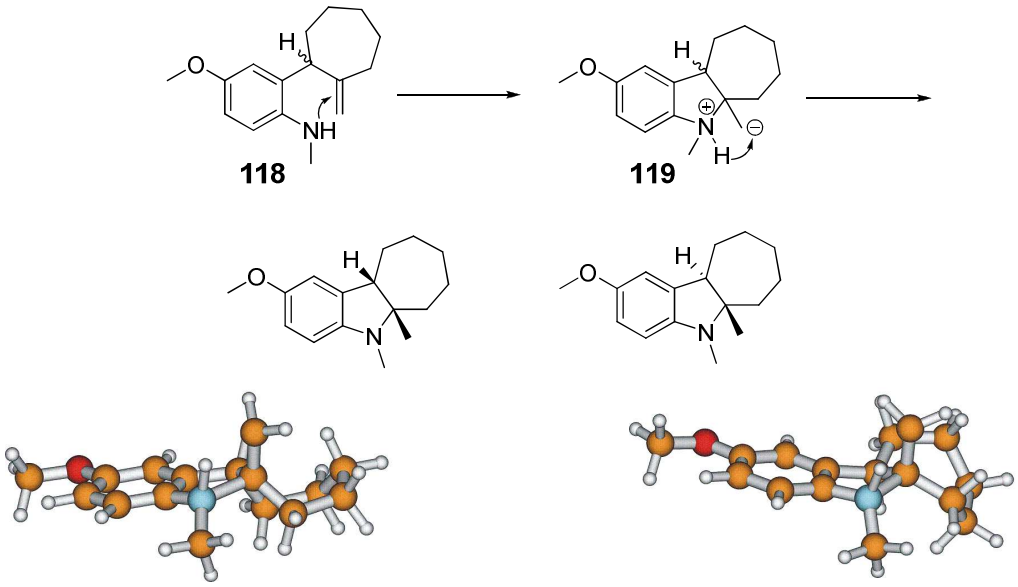


5c

52.ábra

Az eredeti reakciómechanizmus szerint a reakció befejező lépéseként a szekunder-aminocsoport addíciója történik az exo helyzetű szén-szén kettős kötésre (53ábra).

Ez kétféle módon történhet. Vagy az aminocsoport nemkötő elektronpárja intéz nukleofil támadást a kettős kötés magasabb rendű szénatomja ellen, és ezt hidrogénvándorlás követi, vagy először van hidrogén- (proton) vándorlás a külső szénatomra, majd az, amin támad a belső pozitív töltésű szénatomra.



53.ábra

A végtermékek szerkezetét tekintve, *cisz*-termék esetben a cikloalkán gyűrű az aromás gyűrűtől messzebb van, míg *transz* esetben a szerkezet sokkal zsúfoltabb. A két aktiválási energia közötti különbség mindössze 23,5 k*J*/mol, a *cisz*-termék javára. A végtermékeim aránya is azt mutatta, hogy a *cisz* térszerkezetű termék –az alacsonyabb energiájú- egy kicsivel nagyobb százalékban van jelen a gyűrűzárást követően. Ekkora reakcióhőmérséklet mellett ez nem számottevő, hiszen a *cisz-transz* átalakuláshoz szükséges energiamennyiség a rendelkezésre áll.

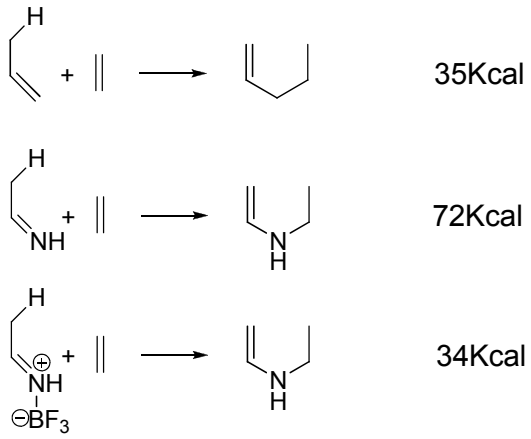
3.3.2 Új mechanizmus elképzelés vizsgálata

Az előbb vizsgált mechanizmus a reakció lejátszódására már a rearomatizációs lépésnél kétséget ébresztett bennünk. Ezért új mechanizmustervet gondoltuk ki, miszerint a szigmatróp átrendeződést követően egy újabb intramolekuláris periciklikus reakció valósul meg. A Woodward-Hoffman szabálynak eleget téve (4n+2) orbitál vesz részt a reakcióban. Így az eddigi két lépés, rearomatizációs és gyűrűzárási, egy lépésre

redukálódik, amiben egyszerre valósul meg a gyűrű zárása, és az aromás rendszer visszaállása.

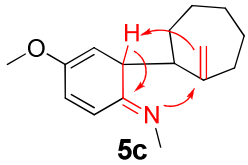
A szigmatróp átrendeződést egy úgynevezett Alder-én típusú reakció követ. A nagy molekulaszámításokat elkerülve a számítást elvégeztük kis modellvegyületeken, hogy igazoljuk, számításaim az irodalmi leírásoknak megfelelő eredményt mutatnak.

A számítás során három esetet vizsgáltunk Alder-én típusú reakciót feltételezve. Elsőként propént reagáltattunk eténnel, majd etánimint eténnel, végül ennek katalizált változatát vizsgáltam (54. ábra).



54. ábra

A modellel való számítás során kiszámoltuk az eredeti Alder-én reakcióhoz szükséges energiát. Nem meglepő módon a nitrogént tartalmazó modell esetében az energia értéke nagymértékben megnőtt, de ezt az aktiválási energiát a katalizátor alkalmazása az eredeti Alder-én reakcióhoz közeli értékre csökkentette.



55.ábra

Ezen az eredményen felbuzdulva végeztük el a számításokat a nagyobb, bonyolultabb vegyületünkön is. Az első köztitermékből egyetlen átmeneti állapoton át a végterméket lehet kapni. Először az aminocsoport támad a nemkötő elektronpárjával az exo helyzetű kettőskötés belső szénatomjára, majd ezután az ábrán jelölt hidrogén, a nitrogénatom megkerülésével rögtön átugrik a metiléncsoport külső szénatomjára (55. ábra). Ezen reakció az Alder-én átrendeződés intramolekuláris nitrogént tartalmazó analógja, és ugyancsak a szigmatróp reakciók csoportjába tartozik.

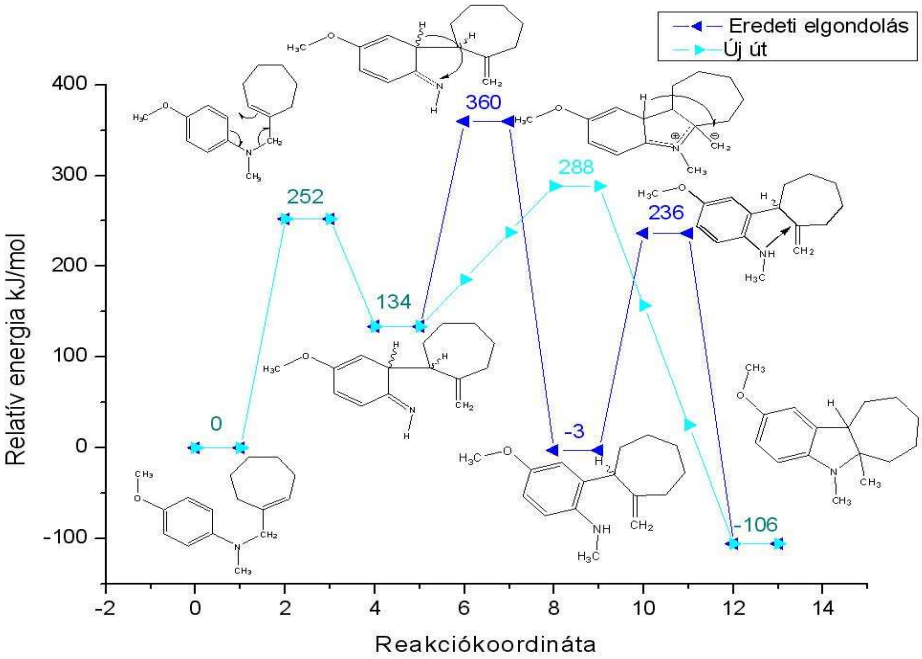
Számítási eredményeinket a kiindulási anyag energiáját nullának véve táblázatos formában és diagramon (1. diagram) is ábrázoltam. Az eredeti reakcióút átmeneti állapotainak az energiáit az 1. táblázat, az új reakciómechanizmus elképzelését a 2. táblázat tartalmazza.

	Energia kJ/mol		Energia kJ/mol
Kiindulási anyag	0	Kiindulási anyag	0
aza-Claisen átm. áll.(kád)	251	aza-Claisen átm. áll.(szék)	233,8
Első köztitermék	133,3	Első köztitermék	122,1
Rearomatizáció átmenti áll.	358,5	Rearomatizáció átmenti áll.	358,5
Második köztitermék	-2,7	Második köztitermék	-2,7
Addíció átmeneti áll.(cisz)	211,1	Addíció átmeneti áll.(cisz)	211,1
Addíció átmeneti áll.(transz)	235,1	Addíció átmeneti áll.(transz)	235,1
Végtermék (cisz)	-105,4	Végtermék (cisz)	-105,4
Végtermék (transz)	-97,9	Végtermék (transz)	-97,9

1. táblázat

	Energia kJ/mol		Energia kJ/mol
Kiindulási anyag	0	Kiindulási anyag	0
aza-Claisen átm. áll.(kád)	251	aza-Claisen átm. áll.(szék)	233,8
Első köztitermék	133,3	Első köztitermék	122,1
Alder-én analóg átm. áll.	288,54	Alder-én analóg átm. áll.	283,5
Végtermék (cisz)	-105,4	Végtermék (transz)	-97,9

2. táblázat



1. diagram

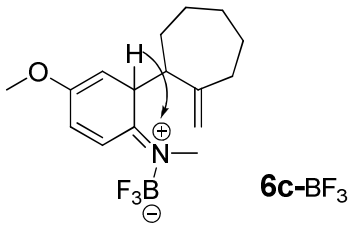
Összefoglalva elmondható, hogy az Alder-én analóg reakció mind kinetikailag (alacsonyabb aktiválási energia), mind termodinamikailag (legalább eggyel kevesebb elemi reakció) kedvezőbb.

3.3.2.1 A katalizált reakció elemzése

Eddigi számításainkban katalizátor nélküli termikus körülményeket vizsgáltunk, mivel - az irodalmakban olvasható elméletekkel megegyező módon - a megfelelő átmeneti állapotok lényegében nem térnek el a termikusétól katalitikus esetben sem. A reakcióim során azonban minden estben használtam katalizátort így a katalizált reakciók energiaigényét is feltérképeztük.

Katalízis esetében a bór-trifluorid a nitrogénhez kötödik. A rearomatizációs lépés során a vegyértékeket nézve szükségszerűnek tűnik, hogy a köztitermék és a bór-trifluorid disszociáljon, hiszen a kvaterner nitrogénatom nem tud még egy kötést létesíteni. A továbbiakban meg kellett állapítanunk, hogy a szinkron S_E2 mechanizmus

sem valószínű, mert az imínium - trifluoro-borát – metilcsoportok által meghatározott (torz) síkra (közel) merőlegesen kell a hidrogénnek támadnia, ám a bór fluorjai közül bármelyik rotációs helyzetben lesz legalább egy elég közel, hogy a hidrogént gátolja ebben (56. ábra). Megjegyzendő, hogy a hidrogén-fluorid elimináció átmeneti állapota csak kis valószínűséggel létezik, leginkább a katalizátort, mint akadályt akarom érzékeltetni.



56. ábra

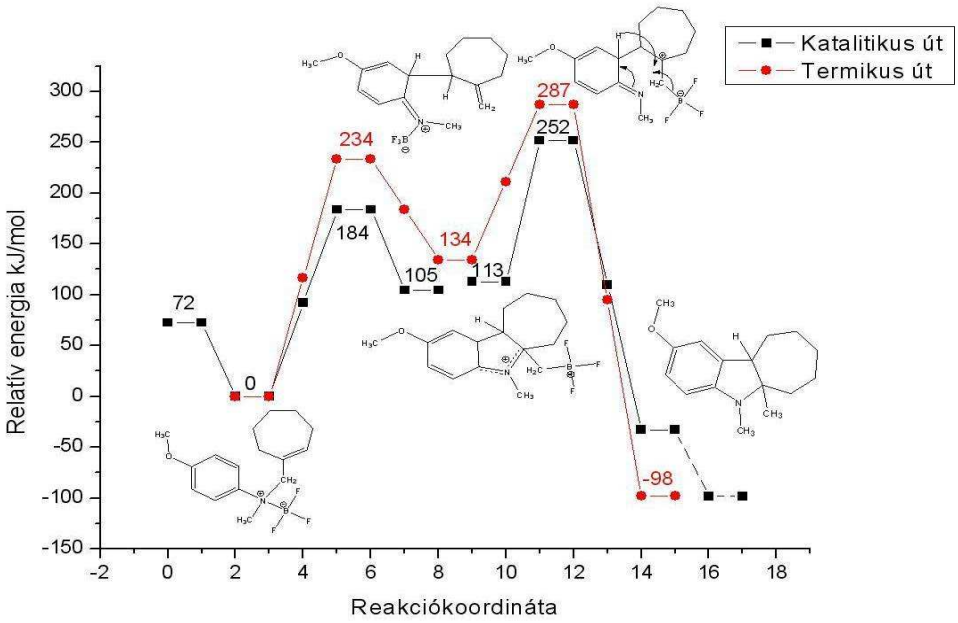
A szigmatróp átrendeződést Alder-én reakció követ, amit megvizsgálva meglepő módon alig 12 k*J*/mollal (2. táblázat 4. sor: Alder-én analogon átmeneti álapota 288,54 kJ/mol és 3. táblázat 5. sor: N komplex alder-én+BF_3 253,16kJ/mol) csökken az aktiválási energia a termikus reakcióhoz képest, ezért megvizsgáltuk az exo helyzetű kettőskötéssel komplexált bór-trifluorid esetét is. (3. táblázat).

Mindenekelőtt a nitrogénatomról a kettős kötés külső szénatomjára kell a bór-trifluoridnak kerülnie a katalizátor S_E2 vándorlása során. Az, hogy egy második bórvegyület kössön oda, kis valószínűségű, a kis koncentrációja miatt. A disszociáció, bolyongás, majd asszociáció sem annyira valószínű, mert a köztitermék élettartama igen megnőne.

Ebben az esetben az átrendeződéshez szükséges energia 34,5 k*J*/mollal csökken a termikus esettel összehasonlítva (2. táblázat 4. sor: Alder-én analogon átmeneti álapota 288,54 kJ/mol és 3. táblázat 5. sor: C komplex Alder-én+BF_3 253,16kJ/mol). Az új mechanizmusra és a katalizált formájára számolt eredményeinket is ábrázoltam a 2. diagramon.

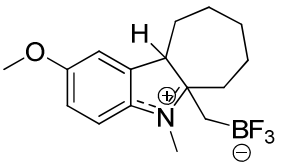
	Energia kJ/mol		Energia kJ/mol
Kiindulási anyag+BF_3	0	Kiindulási anyag+BF_3	0
Aza-Claisen+BF_3 (kád)	184,55	Aza-Claisen+BF_3 (kád)	184,55
Első köztitermék+BF_3	99,75	Első köztitermék+BF_3	99,75
C komplex első köztitermék+BF_3	132,51	Második köztitermék+BF_3	198,49
C komplex Alder-én+BF_3	253,16	N komplex Alder-én+BF_3	276,82
Végtermék (cisz)	-33,11	Végtermék (cisz)	-33,1

3. táblázat



2. diagram

Ez könnyen megérthető, mert a nitrogénatom a nemkötő elektronpárjával diszpergálja a pozitív töltést, ezzel csökkentve a köztitermék energiáját, a kisebb szén-nitrogén kötéstávolsággal pedig elősegítve a keletkező új kötést (57 ábra).



119c-BF_3

57. ábra

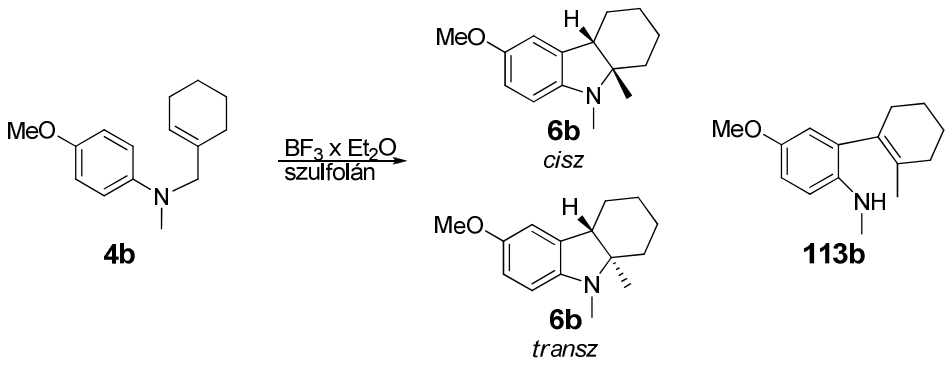
A számítások során kapott eredmények ugyan nem egzaktak, de azonos körülmények között számolva a különböző adatok egymással jól összehasonlíthatóak, és a reakció tényleges lejátszódásának irányvonalát nagy biztonsággal megadják.

A termikus esethez hasonló következtetéseket vonhatunk le katalitikus esetben is. Megállapítható, hogy a második feltételezett reakcióút a mechanizmusra valószínűbb.

3.4. Az átrendeződési reakció vizsgálata

3.4.1 Szulfolánban végzett kísérletek

Eddigi kísérleteimben a gyűrűzárási reakciókat szulfolánban végeztem katalitikus mennyiségű bórtrifluorid-éterát jelenlétében. Ahogy már említettem, a reakció feldolgozása nehéz, a reakcióelegy szulfolánmentesítése csak kromatográfiásan lehetséges. A szulfolánban végzett reakció során a reakció körülményei érzékenyen befolyásolják, hogy a gyűrűzárt vagy az átrendeződött, de nem gyűrűzárt termék keletkezik-e nagyobb mennyiségben.



58. ábra

A hőmérséklet kismértékű változtatására is érzékenyen reagál a reakció, a keletkező termékek aránya megváltozik. A reakció vizsgálatát a hattagú, metoxi-szubsztituenst tartalmazó anilinszármazékkal (**4b**), 1 ekvimoláris mennyiségű

katalizátor alkalmazásával végeztem. Gyűrűzárt terméket nagyobb mennyiségben 175-185°C körüli hőmérsékleten nyertem (58. ábra).

Tapasztalataim szerint a katalizátor mennyiségének kis (5-10%) különbsége is eltérést okoz a kialakuló végtermékek arányában, illetve nagymértékben befolyásolja a reakcióidőt.

Az optimális körülmények meghatározása bonyolult feladat, mivel a reakció kimenetelét számos reakciókörülmény befolyásolja, amelyek egymástól korántsem függetlenek. A szulfolánban végzett kísérletek során a hőmérséklet változtatásának hatását vizsgáltam meg. Itt meg kell említenem, hogy a katalizátort cseppenként mértem be, ennek következtében nem minden esetben mértem be pontosan azonos mennyiségű katalizátort, de a számos kísérlet alapján jól látható, hogy a gyűrűzárt termék keletkezésének egy optimális hőmérséklettartománya van (4. táblázat).

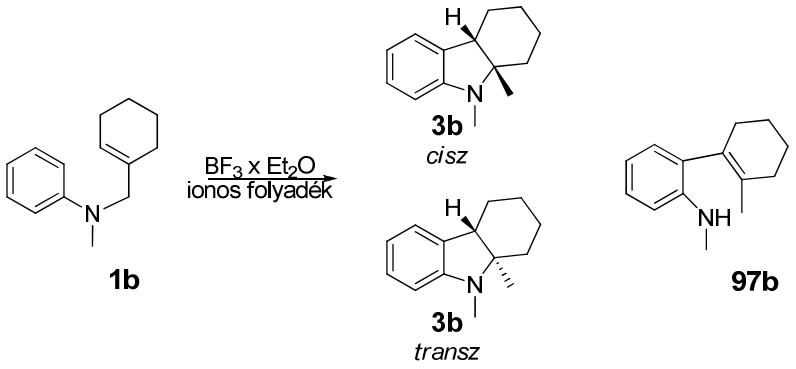
hőmérséklet	idő	**4b**	**6b**	**113b**	melléktermékek
°C	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
140-165	90	2	5	85	8
170-175	90	2	10	49	39
170-175	45	5	45	21	29
185-190	30	2	57	18	23
205-210	30	0	13	70	17
205-210	20	3	14	61	22

4. táblázat

Alacsony hőmérsékleten az átrendeződött, nyílt termék képződése a kedvezményezett. Magas hőmérsékleten pedig a reakcióelegy egy része elkátrányosodik, és az értékelhető mennyiség is főként az átrendeződött, de nem gyűrűzárt terméket tartalmazza. A melléktermékeket nem azonosítottuk, ezek valószínűleg bomlásból származó szennyezések. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy 185°C körüli hőmérsékleten a legmagasabb a gyűrűzárt termék aránya a reakcióelegyben (4. táblázat).

3.4.2 Ionos folyadékban végzett kísérletek

A szubsztituenst nem tartalmazó anilinszármazékok gyűrűzárása során keletkező termékek stabilabbak, ezért a könnyebb kezelhetőséget szem előtt tartva a következő reakciókat a hattagú, szubsztituenst nem tartalmazó analogonon végeztem (59. ábra).



59. ábra

A reakció viselkedését megvizsgáltam ionos folyadékban is. Az ionos folyadékok tulajdonképpen rendkívül alacsony gőznyomású olvadt sók, amelyek pozitív és negatív ionokból állnak. Ionos folyadékként butilmetilimidazólium- (BMIM) tetrafluoroborátot és BMIM-acetátot használtam, de reakció csak az előbbi alkalmazásával játszódott le. A gyűrűzárási reakciót a szulfolánban végzett reakcióhoz hasonlóan végeztem.

Ionos folyadékban 500 mg *N*-metilciklohexén-*N*-metil-anilint oldottam. A reakció 175°C körüli hőmérsékleten zajlott le. Katalizátorként 1 ekvimoláris mennyiségű bórtrifluorid-éterátot alkalmaztam. Ionos folyadékból a termék egyszerű extrakcióval kinyerhető, ami jóval barátságosabb eljárás, mint a kromatografiás tisztítás. Egyben lehetővé teszi gázkromatográfiás vizsgálatokkal a reakció lefutásának nyomon követését is.

A reakciót megvizsgáltam különböző körülmények között, de minden esetben a gyűrűzárt forma keletkezése a kedvezményezett.

Először az oldat töménységét vizsgáltam

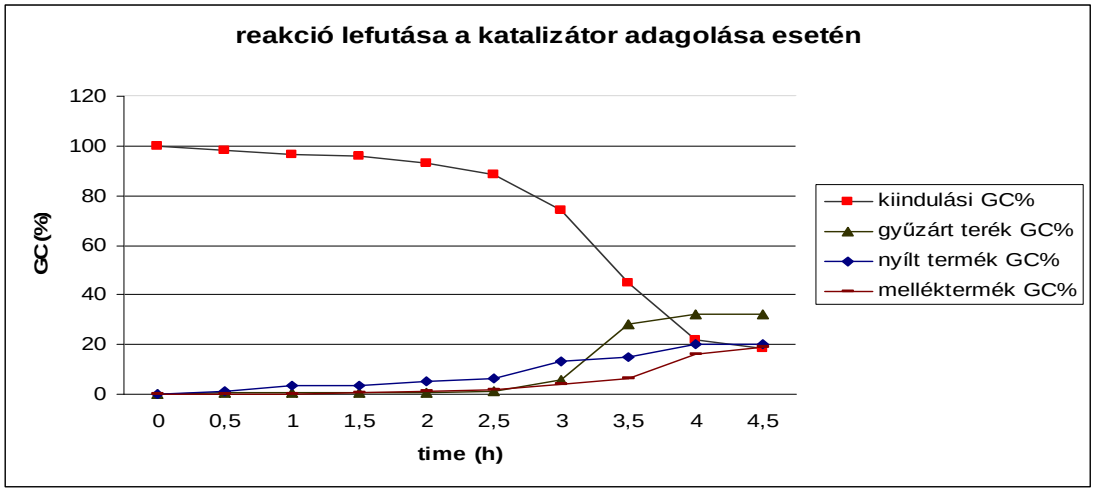
oldószer	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
ml	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
5	150	0	18	17	65
2	150	0	27	14	59

5. táblázat

A két reakció az ionos folyadék mennyiségében tér el, az első esetben 5, a második esetben 2 ml ionos folyadékban végeztem el a kísérletet. Ebből kiderült, hogy a töményebb oldat kedvez a gyűrűzárt termék keletkezésének (5. táblázat).

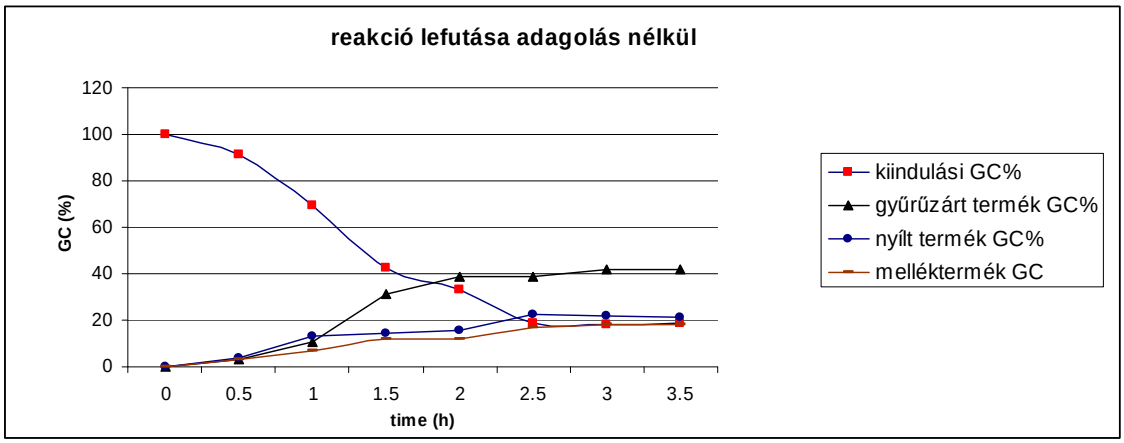
Megvizsgáltam, hogy a katalizátor adagolása, illetve a reakcióelegyhez egy részletben való beadása, hogyan befolyásolja a reakció lefutását.

A katalizátor adagolásának esetében a kezdeti szakaszban túl kevés a katalizátor mennyisége, ezért lassan indul be a reakció, ami megnöveli a reakcióidőt (3. diagram). Majd jól látható, hogy megfelelő katalizátormennyiséget (0,6-0,7 ekv.) elérve intenzíven elkezd fogyni a kiindulási vegyület. A hosszú reakcióidő nem kedvező, hiszen a reakcióelegy elkátrányosodik, összetevői elbomlanak ezen a magas hőmérsékleten.



3. diagram

Abban az esetben, amikor a katalizátort (1 ekv.) egy részletben adtam a reakcióelegyhez, ez a kezdeti szakasz nem jelentkezik és nagyobb arányban keletkezett a gyűrűzárt vegyület (4. diagram). Ezekből a tapasztalatokból arra következtettem, hogy a katalizátor mennyisége és adagolása fontos szerepet tölt be a reakció lefutásában.



4. diagram

A reakció lefutását megvizsgáltam azonos körülmények között különböző hőmérsékleteken, ahol a legsikeresebbnek a magasabb hőmérséklet alkalmazása bizonyult. A jobb termékarányon túl a reakcióidő is nagymértékben lecsökkent (6. táblázat)

hőmérséklet	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
°C	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
145-150	270	24	38	18	20
165-170	180	27	36	20	17
185-190	90	13	46	15	26

6. táblázat

Ionos folyadékban a reakció kevésbé érzékeny a reakció körülményeire, hiszen a legtöbb esetben a gyűrűzárt vegyület keletkezése a preferált. A nyílt termék minden esetben képződik, de nagyobb százalékos arányban csak olyan esetekben fordult elő, amikor a katalizátor oldatához adtam az *N*-(ciklohexenilmetil)-*N*-metil-*p*-anilint, illetve a katalizátort nagy mennyiségben adagoltam a reakcióelegyhez (7. táblázat).

adagolás	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
katalizátort	150	18	23	49	9
kiindulót	150	20	15	47	16

7. táblázat

Ennek okát abban látom, hogy a katalizátormolekulák nagy száma következtében nem történik meg a S_E2 reakció a nitrogénről az exo helyzetű kettős kötésű szénre. Az átrendeződés gátolt, de a hidrogénvándorlás következtében bevándorol a gyűrűbe a kettős kötés, lehetetlenné téve a gyűrűzárást.

A tapasztalatokat figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a gyűrűzárási reakciónak kedvez a magasabb hőmérséklet, töményebb reakcióelegy és a megfelelő mennyiségű katalizátor alkalmazása, amit egy részletben adunk a reakcióelegyhez. Végül több reakciót követően jutottam el az addigi legjobb eredményhez, ahol 190°C-on 500 mg anyagot 0,5 ml ionos folyadékban oldottam, és az 1:1 ionos folyadékkal hígított katalizátort egy részletben adtam a reakcióelegyhez (8. táblázat).

hőmérséklet	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
°C	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
190	5	0	68	4	28

8. táblázat

Az ionos folyadékok alkalmazása oldószerként vagy katalizátorként még gyerekcipőben jár. Hatásmechanizmusát, alkalmazhatóságát még nem ismerjük olyan jól, mint a szerves oldószerekét. Az oldószer megválasztása meghatározó szerepet tölt be a reakció lejátszódásában. Ezt bizonyítja, hogy a gyűrűzárási reakció sem más magas forráspontú oldószerben, sem imidazólium-acetátban nem valósult meg.

Feltételezem, hogy a katalizátorként használt bórtrifluorid először koordinálódik az oldószermolekulákkal, akár szulfolánban akár BMIM-BF_4-ban,

majd töménységétől, illetve a reakció hőmérsékletétől függően disszociál, így képes a hatását kifejteni a célmolekulán.

3.4.3 Mikrohullámú körülmények között végzett kísérletek

A reakciókat az előzőekben optimalizált reakciókörülmények (katalizátor mennyisége, hőmérséklet, oldat töménysége) között megvizsgáltam mikrohullámú körülmények között is. A reakciókat egységesen 180°C-on, illetve annak megfelelő teljesítményen végeztem. 300 mg kiindulási anyagot reagáltattam 1 ml szulfolánban, illetve 0,5 ml ionos folyadékban. Katalizátorként 0.7 ekvimoláris mennyiségű bortrifluorid-éterátot alkalmaztam.

A termikus körülményekhez hasonlóan a reakció BMIM- acetátban, ez esetben sem játszódott le.

Az oldószermentes körülmény kipróbálása azonban nem várt eredményt hozott, ugyan jóval gyengébb termeléssel, de sikerült gyűrűzárt terméket izolálni (**3b**). Ez azért volt meglepő, mert korábban termikus körülmények között, oldószermentes közegben nem sikerült gyűrűzárt terméket kinyernem (9. táblázat).

	oldószer nélkül	szulfolán	ionos folyadék
	GC% (cisz/transz)	*GC% (cisz/transz)*	*GC% (cisz/transz)*
termikus	−	26 / 14	34 / 9,3
mikrohullámú	10 / 5,4	17,2 / 8,5	18,1 / 7,6

9. táblázat

Termikus esetben az aminszármazékok elbomlottak, teljesen elkátrányosodtak. Csak mikrohullámot alkalmazva szintén elbomlott az anyag egy része, illetve változatlan formában visszanyerhető a kiindulási anyag. Korábbi feltételezésemnek ez nem mond ellent. A katalizátor az oldószermolekulákkal, illetve önmagával a molekulával képes koordinálódni és hatását így képes kifejteni a reakció során. Ezt a mikrohullámú reakció során keletkező „hot spot”-ok teszik lehetővé. Ebben az estben egyszerre valósul meg a

katalizátor, a kiindulási anyag és a megfelelő gerjesztés jelenléte egy helyen és egy időben, ami a reakció lejátszódását lehetővé teszi.

Termikus esetben mire a célhelyig eljut a hő, a katalizátor elbomolhat, elpárologhat, és a kiindulási anyag is elkátrányosodhat. Visszatérve az ionos folyadékokra, az acetát anion valószínű olyan mértékben képes koordinálni a katalizátorunkat, hogy az nem képes disszociációra, így hatásmechanizmusának kifejtésére sincs lehetőség. Tehát mint katalizátormérg van jelen és ennek köszönhető, hogy nem történt reakció ebben az esetben, sem termikus, sem mikrohullámú körülmények között.

3.5 Klór-és bróm-szubsztituenst tartalmazó cikloalkanoindol analogonok előállítása

Az optimalizálás során tárgyalt esetekben szubsztituenst nem tartalmazó származékokkal foglalkoztam, amelyek további átalakítására nincs lehetőség. Metoxi-szubsztituens esetén a molekuláim könnyen elbomlottak. Ekkor azt terveztem, hogy halogénszármazékokat állítok elő, bízva abban, hogy a metoxi-szubsztituent tartalmazónál stabilabb vegyületeket eredményeznek, és mindemellett utat nyitnak további átalakításokhoz és kapcsolási reakciók kivitelezéséhez.

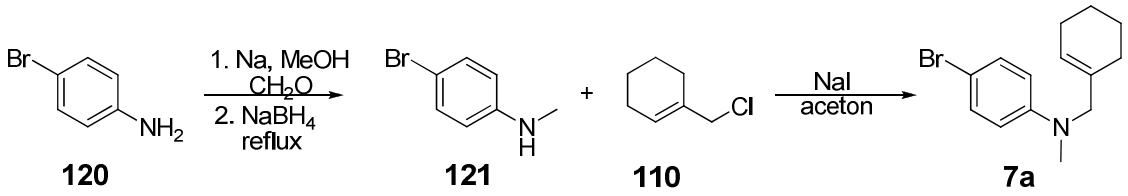
3.5.1 Brómszármazék előállítása

Először a gyűrűzáráshoz szükséges 4-bróm-*N*-cikloalkenilmetil-*N*-metilanilint (**7a**) kellett előállítanom (60. ábra).

Első lépésként a brómanilint (**120**) az előzőekben már leírt módon metileztem, a szubsztituens nélküli analogonhoz viszonyított kisebb hozam az aromás gyűrűhöz kapcsolódó bróm –I effektusának a következménye.

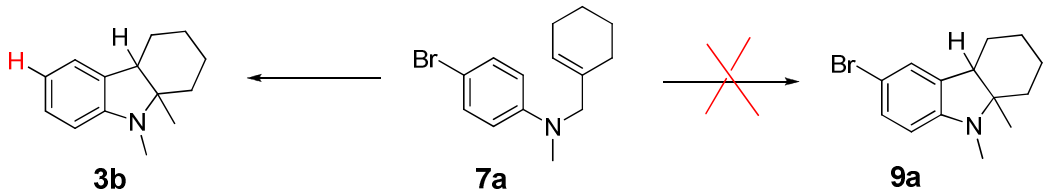
Korábban az alkilezési reakciót vizes szuszpenzióban végeztem trietilamin jelenlétében. A bróm-szubsztituens hatására az anilinszármazék nukleofilitása lecsökkent, ami gyengébb termelést eredményezett. Jobb termelést értem el, ha a reakciót

vízmentes acetonban végeztem nátriumjodid hozzáadásával. Ez az eljárás 90 %-os termeléssel szolgáltatta a kapcsolt vegyületet (**7a**).



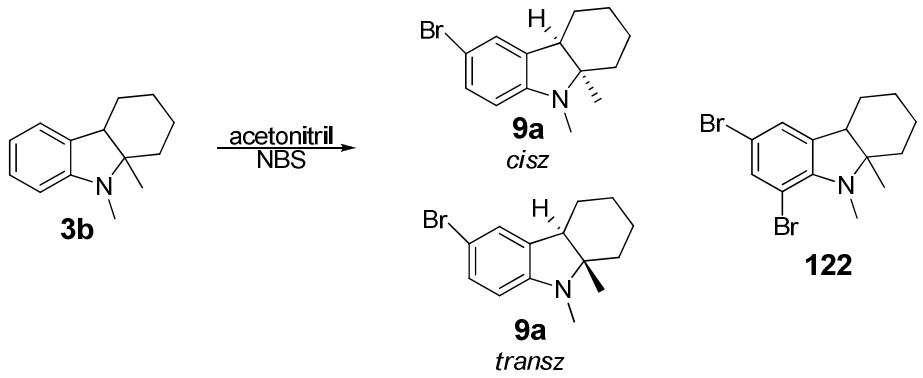
60. ábra

A bróm-szubsztituenst tartalmazó vegyületem (**7a**) gyűrűzárási reakciója mikrohullámú körülmények között kudarcot vallott, ezért a reakciót a már bevált módon szulfolánban is megkíséreltem. Nagyon sok kátrány keletkezett és a gyűrűzárt bróm-szubsztituenst tartalmazó vegyületet nem sikerült izolálni. Az aza-Claisen átrendeződés során azonban brómvesztés történt, a keletkező bróm nélküli gyűrűzárt vegyületet (**3b**) gázkromatográfiás módszer alkalmazásával azonosítottam (61. ábra) A kátrányosodás és a bróm lehasadásának elkerülése érdekében alacsonyabb hőfokon is elvégeztem a reakciót, de a kívánt átalakulás itt sem történt meg.



61. ábra

Egyértelművé vált, hogy a brómvegyület előállítása *p*-brómanilinből kiindulva az eddig használt reakcióúton nem lehetséges. A bróm analogon előállítását más úton kellett megvalósítanom. Azt az aromás gyűrűn szubsztituenst nem tartalamzó analogon halogénezésével kívántam elérni.

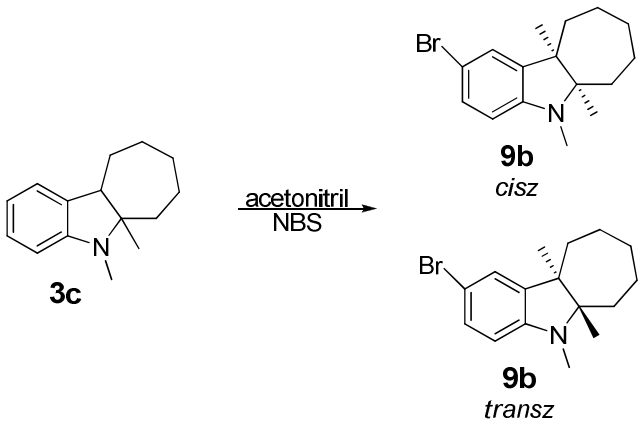


62. ábra

Először acetonitrilben oldottam az indolszármazékot (**3b**) és 0°C hőmérsékletűre hűtöttem a reakcióelegyet. Ebbe csepegtettem 1 ekvimoláris *N*-bróm-szukcinimid oldatát. Vékonyréteg-kromatográfia alapján sok kiindulási anyag maradt a reakcióelegyben, de a hőmérséklet növelésével és hosszabb idő elteltével sem tapasztaltam változást. Feldolgozás után, az analitikai vizsgálatok során, fény derült arra, hogy 1,3-dibróm termék (**122**) keletkezett.

A dibrómszármazék mennyiségét sikerült nagymértékben visszaszorítanom, ha az *N*-bróm- szukcinimid acetonitriles oldatát (-)20°C-on adtam a reakcióelegyhez egy részletben. A reakció szinte rögtön lejátszódott. Feldolgozást követően első ízben sikerült többszöri preparatív vékonyréteg-kromatográfiás módszer alkalmazásával a két sztereoizomert (*cisz*-**9a** és *transz*-**9a**) elválasztanom egymástól (62. ábra).

Ezzel az eljárással a héttagú analogont is előállítottam. A diasztereomereket egymástól sikerült elválasztani (63. ábra).

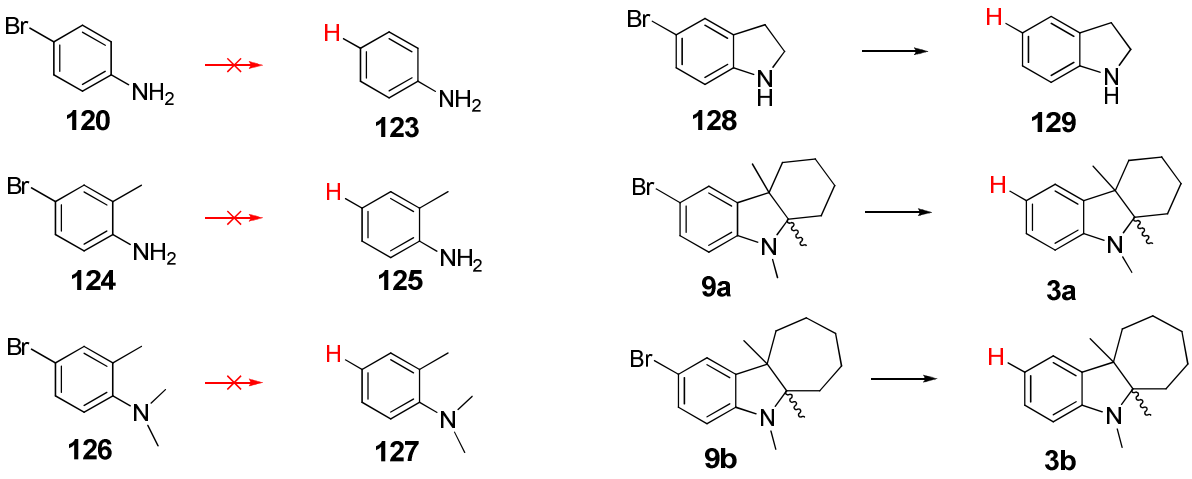


63. ábra

A kerülő úton előállított brómindolszármazékot (**9a**) a gyűrűzárási reakció körülményei között vizsgálva arra voltam kíváncsi, hogy történik-e brómvesztés. Fél óra elteltével a reakcióelegyet megvizsgálva azt tapasztaltam, hogy az tartalmazza a kiindulási anyagokat (**9a**) és azok szubsztituenst nem tartalmazó származékát (**3c**). A elegy 30 perc elteltével 56%-ban tartalmazta a bróm nélküli analogont. Ebből megállapítottam, hogy a reakció során a molekulában olyan változások mentek végbe, amik destabilizálták a molekulát. A bróm vesztése és a molekula bomlása gyorsabban végbemegy, mint az átrendeződés és a gyűrűzárás. Valószínű, a reakció során keletkező intermedierek még inkább hajlamosak erre a reakcióra.

3.5.2 A halogénatom lehasadásának vizsgálata

A brómvegyület meglepő viselkedése arra késztetett, hogy megvizsgáljak több, de egyszerűbb, hasonló vegyületet - a *p*-brómanilint (**120**), illetve származékait (**124, 126**), az 5-brómindolt (**128**) – hogyan viselkednek a gyűrűzárás körülményi között, szulfolánban és ionos folyadékban. Mindkét oldószerben megvalósítottam a reakciókat, mikrohullámú reaktorban és hagyományos melegítést alkalmazva is (64. ábra).



64. ábra

Látható, hogy az anilinszármazékok esetében nem történt meg a bróm-hidrogén csere, de brómindol (**128**) esetében igen. A termikus reakció körülmények között 30 perc alatt 65-70% konverzió érhető el, teljessé tételéhez 45 perc szükséges. Mikrohullámú körülmények között a konverzió 30 perc alatt teljes volt. A különböző oldószerek alkalmazása nem okozott különbséget a reakció lefutásában.

Úgy gondoltam, hogy a jelenség magyarázata a töltéseloszlásban rejlik, ezért számításos módszer alkalmazásával meghatároztam a parciális töltéseloszlást.

A számítást NPA Clorge módszerrel végeztem. A poláris molekulában vagy molekularészben az eltérő elektronegativitások következtében a pozitív és negatív töltések súlypontja nem esik egybe, így elektroneltolódás jön létre. Az egyes atomokon, atomcsoportokon kialakuló töltésfelesleget nevezzük parciális töltésnek.

Kiszámoltam az előbb említett vegyületek és a gyűrűzárás kiinduló vegyületének – az *N*-metil-cikloalkenil-anilinnek – parciális töltéseloszlását a reakcióban résztvevő pozíciókban – az anilin nitrogénjéhez képest *para* helyzetben lévő szénatomokon illetve a brómatomon (11. táblázat).

	120	**124**	**126**	**7b**	**128**	*cisz-**9a***	*transz-***9a**
C parciális töltés	-0,163	-0,15	-0,131	-0,099	-0,139	-0,151	-0,149
Br parciális töltés	0,054	0,049	0,053	0,049	0,048	0,043	0,043

11. táblázat

Ezt a számítást a *para* helyzetben brómot nem tartalmazó analogonok esetében is elvégeztem (12. táblázat).

	123	**125**	**127**	**1b**	**129**	*cisz-***3a**	*transz-***3a**
C parciális töltés	-0,282	-0,275	-0,253	-0,223	-0,265	-0,278	-0,276

12. táblázat

Bíztam benne, hogy a parciális töltések lényeges különbséget mutatnak attól függően, hogy a reakcióban történik, vagy sem brómvesztés (13. táblázat).

	123-120	**125-124**	**127-126**	**1b-7b**	**129-128**	*cisz* **3a-9a**	*transz* **3a-9a**
ΔC parciális töltés	-0,119	-0,125	-0,122	-0,124	-0,126	-0,127	-0,127

13. táblázat

A szén parciális töltésének változása igen kis különbséget mutat az anilin- és az indolszármazékok között, ezért kijelenthető, hogy a folyamat nem ezzel függ össze, a reakció nem szubsztitúciós. Így sajnos ilyen egyszerű módszerrel nem jósolható meg előre, hogy esetleg más hasonló vegyületek a gyűrűzárás körülményei között hogyan fognak viselkedni. Az indolváz esetében a nitrogénatom egy kényszerű planáris helyzetet vesz fel, ami tovább befolyásolja a molekula viselkedését. Klór vegyületeknél azonban később nem tapasztaltam hasonló viselkedést, tehát nem a kényszerű térszerkezet okozza a halogén elvesztését.

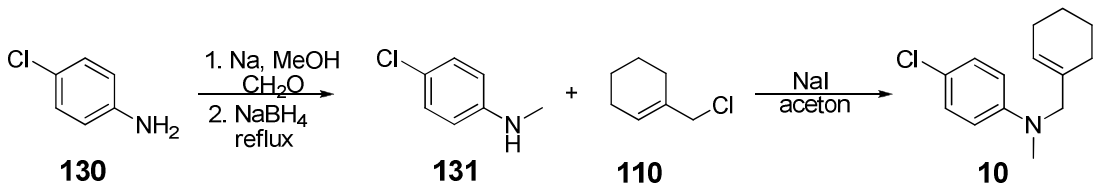
Valószínűsíthető, hogy a redukciós reakció gyökös mechanizmussal megy végbe. Ezzel összhangban van az is, hogy a brómvegyületekkel ellentétben a klórvegyületek

kevésbé hajlamosak gyökös mechanizmusú reakciókban részt venni. Továbbá a klór-szén kötés bontásához nagyobb, 330 k*J*/mol, míg a bróm-szén kötéshez 288 k*J*/mol energia szükséges.

3.5.3 Klórszármazék előállítása

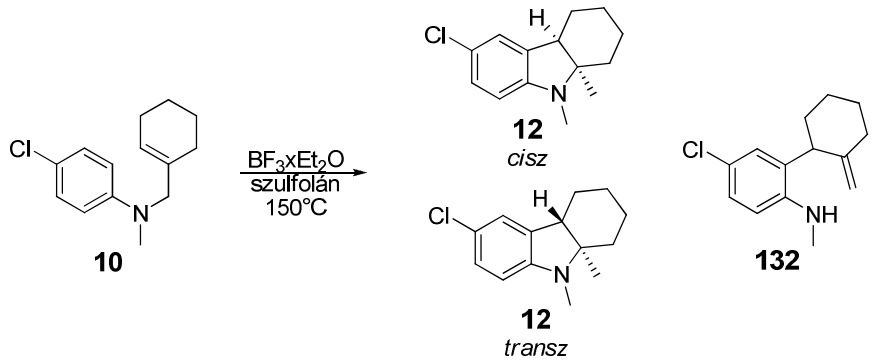
A fenti megfontolásokat is figyelembe véve célul tűztük ki a klórszármazékok szintézisét is. A halogénatom nagyobb elektronegativitása folytán a szén-halogén (C-X) kötést létesítő elektronpár a halogénatom felé tolódik el. Ennek következtében a szénatomnak részleges pozitív, míg a halogénnek részleges negatív töltése van. A szén-halogén kötést tartalmazó vegyületek reakciókészsége a F < Cl < Br < I sorrendben nő. A halogénatomok elektronegativitása a rendszám növekedésével csökken ugyan, míg polarizálhatóságuk, mely a reakció folyamán döntő szerepet játszhat, a rendszámmal párhuzamosan nő (a halogének vegyértékelektronja annál könnyebben deformálható, minél nagyobb a belső elektronhéjak száma, így a mag árnyékoltsága nagyobb). Ahhoz azonban nem fér kétség, hogy a kémiai reakciókban (fémorganikus reakciók, Suzuki kapcsolás, stb) hasonló kémiai tulajdonságok várhatóak egy vegyület klór- illetve egy brómszármazékát összehasonlítva.

A *p*-klór-*N*-(metiléncklohexén)-*N*-metilanilin (**10**) előállítása a korábbiakban már ismertetett módon történt (65. ábra). Először a *p*-klóranilint (**130**) metileztem, majd a kapott vegyületet alkileztem a klórmetiléncklohexénnel (**110**).



65. ábra

A gyűrűzárást szulfolánban végeztem, de sajnos magas hőmérsékleten ebben az esetben is azt tapasztaltam, hogy az anyagom elkátrányosodott. Abban az esetben, amikor a reakciót alacsonyabb hőmérsékleten - 140-150°C – végeztem, sikerült olyan gyűrűzárt termékeket előállítanom, amely a klór-szubsztituenst tartalmazta. A kátrányosodás azonban nem volt teljesen kiküszöbölhető (66. ábra).



66. ábra

További vizsgálatok során azt tapasztaltam, hogy túl alacsony hőmérsékleten, esetemben ez 130°C alatt, az átrendeződés és gyűrűzáródás nem történik meg, de az aminszármazék (**10**) egy része elbomlott. A reakciót elvégeztem különböző hőmérsékleteken, ahol megvizsgáltam, hogy a termékelegy hogyan változik a hőmérséklet függvényében. Az adatokból megállapítható, hogy ebben az esetben is a *transz* izomerrel szemben a *cisz*-izomer keletkezése a preferált, illetve, hogy a nyílt forma mennyisége a hőmérséklet emelkedésével növekszik (10. táblázat)

hőmérséklet	kiindulási	*transz*-**12**	*cisz*-***12***	**132**	melléktermékek
°C	GC%	GC%	GC%	GC%	GC%
130	27,05	5,39	21,16	11,94	34,46
140	22,51	2,42	25,88	12,76	36,43
150	23,97	1,91	27,78	14,7	31,64
160	29,45	3,1	8,91	20,5	38,04

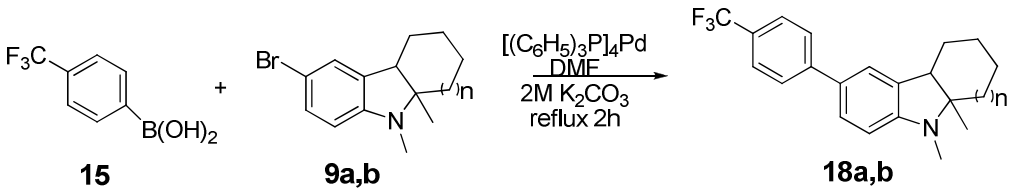
10. táblázat

A korábbi eredményekkel ellentétben jelen esetben meglepő volt, hogy már viszonylag alacsony hőmérsékleten lejátszódott a reakció. (Metoxi-szubsztituens esetén 170-180 ºC volt az optimális hőmérséklet.) A nyílt forma magasabb hőmérsékleten történő nagyobb arányú keletkezése a korábbi esetekben is megfigyelhető volt. Nagyon meglepő viszont, hogy szinte hőmérséklettől függetlenül a kiindulási anyag közel egynegyede nem alakult át, még akkor sem, ha növeltem a katalizátor mennyiségét.

Tehát klór-szubsztituens esetében elmondható, hogy van olyan hőmérséklet, amin a nem kívánt folyamatok visszaszorulnak, de a gyűrűzárás még megvalósul.

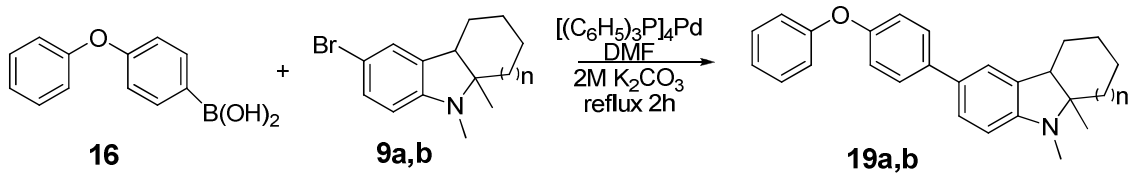
3.6 Suzuki kapcsolás bróm- illetve klórszármazékokkal

A brómszármazékok készségesen reagálnak palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók során fenilboronsav-származékokkal. A boronsavat (**15**) és a kis mennyiségű palládiumkatalizátort szuszpendáltam 2M kálium-karbonát oldatban, majd ehhez adtam a *p*-bróm-indolszármazék (**9a,b**) DMF-es oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át forraltam. Majd feldolgozás után kromatográfiás módszerrel tisztítottam.



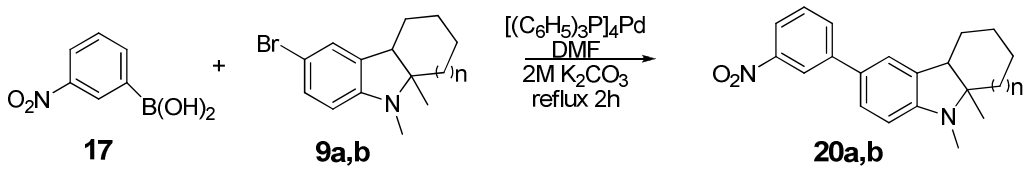
67. ábra

A keletkező triflourofenil-származékok (**18a,b**) a szennyezőktől jól elkülöníthető - 365 nm hullámhosszúságú fénnyel megvilágítva - fluoreszcens tulajdonságot mutattak (67.ábra).



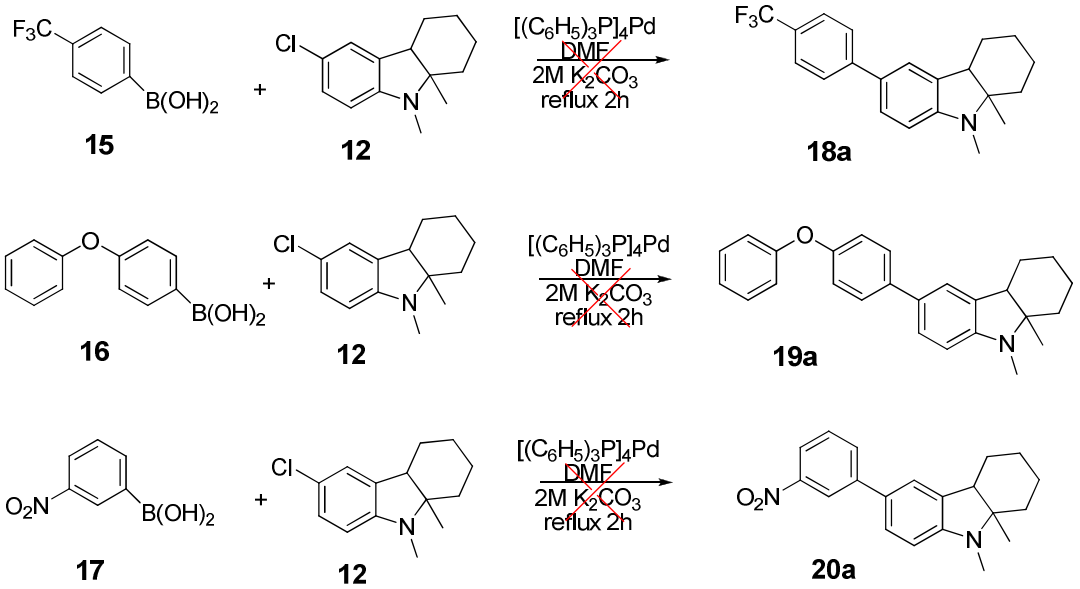
68. ábra

Az előző reakciókhoz hasonlóan a kapcsolási reakció jó konverzióval játszódott le, abban az esetben is, ha a kapcsolóágensként 4-fenoxi-fenilboronsavat használtam. A kapcsolt termék ez esetben is fluoreszcens tulajdonsággal rendelkezett (68. ábra).



69. ábra

Ha viszont, a reakciókat kapcsolóágensként *p*-nitro-fenilboronsav használtával valósítottam meg, akkor azt tapasztaltam, hogy a kapcsolt termék (**20a,b**) jóval kisebb mennyiségben volt izolálható (69. ábra).

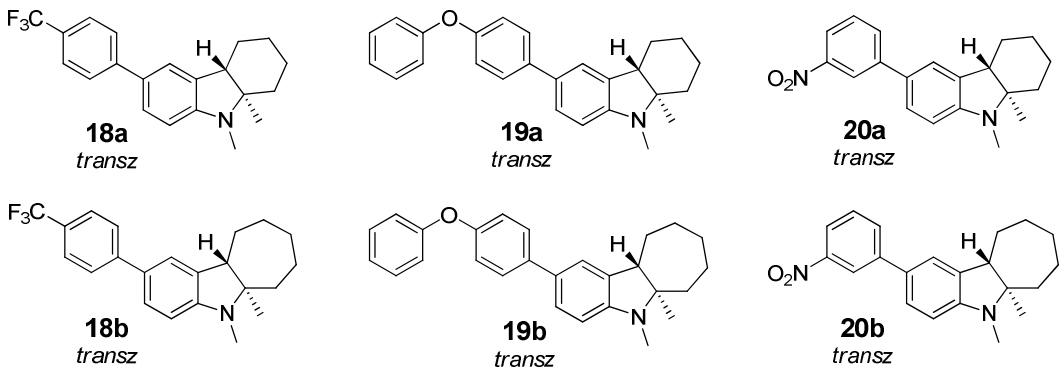


70. ábra

A klórvegyületekkel is megkíséreltem a Suzuki kapcsolást, azonban terméket nem sikerült izolálnom (70. ábra).

A Suzuki kapcsolást az előzőekben leírt körülmények között végeztem. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel nyomon követtem, de sajnos 10 óra forralás után sem tapasztaltam semmilyen pozitív változást. A bomlástermékek mellett a kiindulási anyagok voltak jelen a reakcióelegyben.

A Suzuki kapcsolás során a C gyűrű tagszáma nem befolyásolta a reakció eredményét, de a kapcsolóágensként használt boronsav szubsztituensei igen. A nitrocsoport dezaktiváló hatása ebben a reakcióban is érvényesül. Nagyságrendileg ez azt jelenti, hogy a termelés kevesebb, mint a felére illetve harmadára esett vissza.



71. ábra

Bróm-szubsztituált cikloalkanoindolok Suzuki kapcsolása során 6 új aril-cikloalkanoindol vegyületet állítottam elő. (71. ábra), mely várhatóan az agyban lévő APP szint csökkenését eredményezheti. Az indolszármazékok a hatóanyag kutatás számos területén a figyelem középpontjába kerültek, ami a vegyületcsalád antivirális, gombaölő és tumorellenes tulajdonságának köszönhető.[88,89]

3.7 Összegzés

Munkám során sikerült új tisztítási eljárás kidolgozásával előállítani a metoxi-szubsztituenst tartalmazó hat és héttagú cikloalkanoindol alapvázat, melyből két új *Phenserine*-analogont állítottam elő.

Az átrendeződést és a gyűrűzárás mechanizmusát számításos kémia segítségével modeleztük. Új lehetséges utat vázoltunk fel, mely termodinamikailag és kinetikailag is kedvezőbb. A feltételezett új mechanizmus során az aza-Claisen átrendeződést egy Alder-én átrendeződés követi.

Részletesen vizsgáltam a reakciókörülmények gyűrűzárási reakcióra gyakorolt hatását többfajta oldószerben (szulfolán, ionos folyadék), illetve oldószer nélkül is. Sikerült több befolyásoló tényező (reakcióelegy töménységének, a katalizátor adagolásának, töménységének illetve mennyiségének, és a reakció hőmérsékletének) hatását megvizsgálnom, és a reakciót optimalizálnom. Mikrohullámú reakció esetében oldószermentes körülmények között is sikerült terméket izolálnom.

A bróm-szubsztituenst tartalmazó vegyület gyűrűzárása során spontán brómvesztést tapasztaltam. Ezért ezeket a származékokat a szubsztituenst nem tartalmazó triciklusok halogénezésével állítottam elő. Az így kapott származékokból Suzuki kapcsolással hat új aril-szubsztituált cikloalkanoindol-származékot nyertem.

Megállapítottam, hogy a gyűrűzárási reakció körülményei között anilinszármazékok (4-brómanilin, 4-bróm-2-metilanilin és a 4-bróm-N,N,2-trimetilanilin) esetében nem, de az 5-brómindol esetében szintén történik brómvesztés. Valószínű, hogy a váratlan brómvesztés gyökös mechanizmussal játszódik le.

4 KÍSÉRLETI RÉSZ

Az előállított vegyületek azonosítását NMR spektrumokkal és vékonyréteg-kromatográfiával végeztem. Az NMR felvételek 500 és 300 MHz-es spektrométeren készültek, $CDCl_3$ illetve DMSO oldószerek alkalmazásával.

A VRK-ás vizsgálatokat Kieselgél $60F_{254}$ és alumíniumoxid $60F_{254}$ lapon végeztem. Az előhívás UV-lámpával, jóddal ill., 2,4- dihidrofenil-hidrazin előhívóoldattal történt. Az elválasztásokat vákuum-, vagy gravitációs-oszlopkromatográfiával szilikagél ill., neutrális alumínium-oxid adszobensen végeztem.

***N*-(-Ciklohexenilmetil)-*N*-metilanilin (1a)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669**: 3a**

A kapcsolást 20 ml abszolutizált acetonban 3 g (0,016 mol) *N*-metilanilint alkilezünk (0,016mmol) 1-klórmetilciklohexénnel (**110**) 2,5 g (0,016 mol) NaI jelenlétében. A reakció szobahőn 2 óra alatt lejátszódik. A keletkező NaCl-ot kiszűrjük és diklórmetánnal mossuk, a szűrlethez diklórmetánt adva vízzel mossuk. A szerves fázist $MgSO_4$-tal szárítjuk és bepárlás után kromatográfiásan tisztítjuk.

T.:5,28g (71%) sárga olaj

VRK: R_f=0,56 (hexán-etilacetát, 9:1)

***N*-(Cikloheptenilmetil)-*N*-metilanilin (1b)** *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:* **3a**

Általános eljárásban 4g (0,037 mol) *N*-metilanilin vizes (100ml) szuszpenziójához adunk 6 ml (0,041 mol) trietilamint. Az így képződött elegyhez kevertetés közben adagoljuk a 5,35 g (0,037mol) 1-klórmetilcikloheptén (**117**) és egy órát szobahőmérsékleten reagáltatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet dietiléterrel extraháljuk, a szerves fázist

$MgSO_4$-on szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A terméket kromatográfiásan, hexán: etil-acetát eluenssel tisztítjuk.

T.:5,54g (69%) sárga olaj

VRK: R_f =0,56 (hexán-etilacetát, 7:3)

5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz/transz*-**3a)**
Monatshefte für Chemie, **2012,** *143,* 1663-1669**: 5a**

5a,6-Dimetil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-**3b)**
Central European Journal of Chemistry, **2012**, *10,* 91-95: **7a**

A (7,2 mmol) *N*-(Cikloalkenilmetil)-*N*-metianilint (1,5 g **1a** vagy 1,54g **1b**) és 50 ml szulfolán elegyét 170 ºC-ra melegítünk és hozzáadunk 0,9 ml (7,2 mmol) BF_3*Et_2O katalizátort. A reakciót folyamatosan nyomon követjük VRK-val. Lehülés után 50 ml vizet öntünk az elegyhez és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist $MgSO_4$-tal szárítjuk. A bepárlás után a szulfolánmentesítést és a termékelegy tisztítását oszlopkromatográfiával végezzük. A gyűrűzárt forma elválasztását származékképzéssel oldjuk meg.

(*cisz*-**3a)**

T.: 0,21 g (14%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,44 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**3a)**

T.: 0,45 g (27%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,45 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*cisz/transz*-**3c)**

T.: 0,45 g (30%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,46 (hexán-etilacetát, 15:1)

N*-(Ciklopentenilmetil)anilin (98a)** *Heterocycles,* **2008,** *75: 3a**

N*-(Ciklohexenilmetil)anilin (98b)** *Heterocycles,* **2008,** *75: 3b**

N*-(Cikloheptenilmetil)anilin (98c)** *Heterocycles,* **2008,** *75:. 3c**

Általános eljárásban 1,4 g (15 mmol) anilin és 3 ml víz keverékébe erőteljes kevertetés kíséretében becsepegtetünk (15 mmol) alkilezőszert (**103**, **110, 117**) és szobahőmérsékleten kevertetjük további 2,5 órát. Ezt követően a reakcióelegyet dietiléterrel extraháljuk, a szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A nyerstermékeket szilikagél-oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk.

(98a)

T.: 1,64 g (59%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,71 (diklórmetán-metanol, 99:1).

(98b)

T.: 2,04 g (68 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,4 (hexán-etilacetát, 9:1).

(98c)

T.: 2,29 g (71 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,61 (hexán-etilacetát, 9:1).

1,2,3,3a,4,8b-Hexahidro-3a-metil-ciklopent[*b*]indol (*cisz***-99a)** *Heterocycles,* **2008,** *75***: 5c**

5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-8a-metil-4b*H*-karbazol (cisz/transz-**99b)** *Heterocycles,* **2008,** *75***: 5a**

5a-Metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (cisz/transz-**99c)** *Heterocycles,* **2008,** *75***: 5b**

2-(2-Metilciklopentanil)anilin (100a) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 7c**

2-(2-Metilciklohexenil)anilin (100b) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 7a**

2-(2-Metilcikloheptenil)anilin (100c) *Heterocycles,* **2008,** *75***:. 7b**

Általános eljárásban gyűrűzáráshoz (2,67 mmol) kiindulási anyag 24 ml szulfolánnal készült oldatába 0,34 ml (2,7 mmol) BF_3*OEt-ot adagolunk, majd a reakcióelegyet Ar-atmoszféra alatt 160-170°C-ra melegítjük, és a reakció lejátszódásáig (40-120 percen keresztül) kevertetjük. A szobahőmérsékletűre hűlt elegyhez 40 ml vizet adagolunk és

kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyerstermékeket szilikagél-oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, majd az így nyert szulfolánmentes termékkeveréket vékonyréteg-kromatográfiás módszert alkalmazva tovább tisztitjuk.

(*cisz* -99a)

T.: 250 mg (50%) sárga folyadék.

VRK: R_f = 0,45 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*cisz*-99b)

T.: 107,4 mg (20 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,29 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*transz*-99b)

T.: 37,5 mg (7 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,23 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*cisz*-99c)

T.: 155 mg (27 %) színtelen olajos kristályok

VRK: R_f = 0,51 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*transz*-99c)

T.: 51,6 mg (9 %) színtelen olajos kristályok

VRK: R_f = 0,42 (hexán-etilacetát, 9:1).

(100a)

T.: 12 mg (8 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,36 (hexán-etilacetát, 9:1)

(100b)

T.: 26,8 mg (6 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,27 (hexán-etilacetát, 9:1).

(100c)

T.: 51,7 mg (9%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,47 (hexan-etilacetát, 9:1)

N*-(Ciklopentenilmetil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (4a)** *Heterocycles,* **2008,** *75: 3f**

N*-(Ciklohexenilmetil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (4b)** *Heterocycles,* **2008,** *75:. 3g**

***N*-(-Cikloheptenilmetil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (4c)** *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:* **3b**

A terméket a (**98**) vegyületeknél részletezett általános eljárással kapjuk 2,05g (0,15mmol) *p*-anizidinből (**23**) és a megfelelő alkilezőszer alkalmazásával.(**4a** esetében **103, 4b** esetében **110, 4c** esetében **117**)

(4a)

T.: 1,43 g (44%) sárga olaj.

VRK: R_f = 0,51 (hexán-etilacetát, 9:1).

(**4b**)

T.: 2,7 g (78%).

VRK: R_f = 0,67 (hexán-etilacetát, 7:3).

(4c)

T.: 3,12g (85%)

VRK: R_f = 0,65 (hexán-etilacetát, 9:1).

7-Metoxi-3a,4-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopent[*b*]indol (*cisz*-6a) *Heterocycle,* **2008,** *75***: 5f**

A gyűrűzárt vegyület utólagos metilezéséhez 0,54 g (, 2,7 mmol)-t 7-metoxi-3a-metil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopent[*b*]indol-t oldunk 5 ml vízmentes dimetilformamidban, hozzá adagolunk 0,19 g (8 mmol) nátrium-hidridet, majd az így nyert elegyet lehűtjük 0°C-ra, és 10 percig kevertetjük. Ezt követően 1,13 g (8 mmol) metil-jodidot csepegtetünk a reakcióelegybe 0°C-on, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és további egy órát kevertetjük. A reakcióelegyet a kevertetés végeztével 40 ml víz beadagolásával bontjuk, és háromszor 30 ml dietiléterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyersterméket további tisztítás nélkül visszük a következő lépésbe.

T: 0,54 g (93%) világossárga olaj.

VRK: R_f = 0,63 (hexán-etilacetát, 9:1).

3-Metoxi-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-6b) *Heterocycles,* **2008,** *75*: **5g**

9-Metoxi-5a,6-dimetil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-6c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:***7b**

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a (**99**) szintézisénél leírtakkal 2,67 mmol (**4b,c**)-ből indulóan.

(*cisz*-6b)

T.: 31,5 mg (51%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,62 (hexán-etilacetát, 9:1)

(*cisz*-6c)

T.: 26,8 mg (37%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,58 (hexán-etilacetát, 9:1)

(*transz*-6c)

T.: 37,5 mg (5,2%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,49 (hexán-etilacetát, 9:1)

7-Hidroxi-3a,4-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopent[*b*]indol (*cisz*-13a) *Heterocycles,* **2008,** *75*: **8b**

3-Hidroxi-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-13b) *Heterocycles,* **2008,** *75*:**8a**

9-Hidroxi-5a,6-dimetil-1,2,3,4,5a,5,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-13c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*: **8***

Általános eljárásban a hidroxicsoport kialakításához 150 mg (0,7mmol) metoxiszármazékot (*cisz*-**6a,** *cisz*-**6b**, *cisz/transz* **6c)** 3,5 ml vízmentes kloroformban oldunk, majd 519 mg (2,1 mmol) BBr_3-ot adunk hozzá, és 1 órán keresztül

szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció végeztével 9 ml metanolt adagolunk a reakcióelegybe, és vákuumban oldószermentesítjük. A bepárlási maradékot 15 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldatban oldjuk, és éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A nyersterméket további tisztítás nélkül visszük a következő reakcióba.

(*cisz*-13a)

T.: 130 mg (93%) világossárga olaj.

VRK: R_f = 0,51 (hexán-etilacetát, 7:3).

(*cisz*-13b)

T.: 1,08 g (73%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,58 (diklórmetán-metanol, 20:1)

(*cisz/transz*-13c)

T.: 1,12 g (83%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,51 (diklórmetán-metanol, 20:1)

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.36 (m, 1H, CH_2), 1.45 (m, 1H, CH_3), 1.59 (m, 2H, CH_2). 1.77 (m, 1H, CH_2), 2.04 (m, 1H, CH_2), 2.55 (s, 3H, CH_3), 3.05 (m, 1H, CH), 6.05 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H, ArH), 6.38 (d, *J* = 8,2, 1H, ArH), 6.42 (m, 1H, ArH), 8.29 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 5 23.32, 25.18, 29.45, 33.99, 36.23, 52.95, 75.46, 105.52, 112.15, 113.16, 133.65, 144.85, 149.04

7-Fenilkarbamoil-3a,4-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopenta[*b*]indol (*cisz*-14a) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 9b**

3-Fenilkarbamoil -5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-14b) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 9a**

9-Fenilkarbamoil -5a,6-dimetil-1,2,3,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-14c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:* **9**

A végtermék képzéséhez 120 mg hidroxiszármazékot (**13a-c**, 0,6 mmol), 8 ml vízmentes THF-ban oldunk, és hozzá adagolunk 77 mg fenilizocianátot (0,65 mmol), majd a keveréket reflux hőmérsékleten 36 órát kevertetjük. Ezt követően a reakcióelegyet bepároljuk és szilikagél-oszlopon hexán-etilacetát 7:3 oldószerkeverékkel tisztítjuk.

(*cisz***-14a)**

T.: 110 mg (58%) törtfehér kristályos anyag.

VRK: R_f = 0,30 (hexán-etilacetát, 7:3)

(*cisz***-14b)**

T.: 87 mg (48%) tört fehér szilárd anyag

VRK: R_f = 0,30 (hexan-etilacetát, 7:3)

(*cisz/transz***-14c)**

T.: 0,18 g (84%) világosbarna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,6 (hexan-etilacetát, 7:3)

2-Metilén-ciklopentanol (102)

Az öttagú telítetlen alkoholhoz 10,0 g (70 mmol) metil 2-oxociklopentánkarboxilátot feloldunk 50 ml dietiléterben és becsepegtetjük 6,0 g (158 mmol) $LiAlH_4$ és 100 ml dietiléter kevertetett szuszpenziójába. A reakcióelegyet 20-25 perc elteltével reflux hőmérsékletre melegítjük, és további 1 órát kevertetjük. A szobahőmérsékletűre hűlt reakcióelegyet 5M NaOH-oldattal bontjuk, a képződött csapadéktól szűrjük, $MgSO_4$-on szárítjuk, végül szobahőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A nyersterméket elválasztás nélkül visszük a következő reakcióba.

T: 5,5 g (80%) halványsárga folyadék.

2-Metilén-ciklohexanol (108)

2-Metilén-cikloheptanol(116)

Porított KOH-ot (3,5 mól ekvivalens) elszuszpendálunk 50 ml vízmentes DMSO-ban, az elegyet 110°C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten becsepegtetünk 5,0 g cikloalkanont

(**104**: ciklohexanon, **115**: cikloheptanon), amit ezt követően további 1 órát kevertetünk. A reakció végeztével a reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtjük, és jeges hűtés kíséretében 50 ml vizet adagolunk hozzá. A lehűlt oldatot 5x20 ml dietil-éterrel extraháljuk, az egyesített éteres fázist vízzel mossuk, $MgSO_4$-on szárítjuk, végül szobahőmérsékleten vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyersterméket szilikagél-oszlopon hexán-etilacetát oldószerkeverékkel kromatográfiásan tisztítjuk.

(**108**)

T.: 2,74 g (48%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,39 (hexán-etilacetát, 7:3).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1,44 (m, 3H), 1,66 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,89 (s, 1H).

(**116**)

T.: 2,94 g (52%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,62 (hexán-etilacetát, 1:1).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1,27 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,67 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,04 (s, 1H),

1-(Klórmetil)ciklopent-1-én (103)

1-(Klórmetil)ciklohex-1-én (110)

1-(Klórmetil)ciklohept-1-én (117)

Az általános eljárásban 3,0 g alkoholt (**102,108,116**) feloldunk 50 ml vízmentes dietil-éterben, hozzácsepegtetjük a tionil-kloridot (1 mól ekvivalens), majd a reakcióelegyet 10 órán keresztül reflux hőmérsékleten kevertetjük. A szobahőmérsékletű reakcióelegyet jeges vízre öntjük, majd a szerves fázist vízzel mossuk, $MgSO_4$-on szárítjuk, végül szobahőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyet **103** esetében vákuumdesztillációval tisztítjuk. A termék 36 mbar-on (20 Hgmm) 38-39°C-on desztillál.

A nyerstermékeket **110** esetén hexán-EtOAc 7:3-ban, **117** esetén diklórmetánban kromatográfiásan tisztítjuk.

(**103**)

T.: 2,41 g (68%) színtelen folyadék.

VRK: R_f = 0,66 (hexán-etilacetát, 9:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.42 (m, 4H, 2 CH_2), 4.29 (s, 2H, CH_2-Cl), 5.75 (s, 1H, HC=).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 22.88, 32.05, 32.42, 43.53, 129.82, 140,14.

(**110**)

T.: 2,10 g (60%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,39 (hexán-etilacetát, 7:3).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1,60 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 5,81 (s, 1H),

(**117**)

T.: 2,05 g (58%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,77 (diklórmetán).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1.53 (m, 4H, 2 CH2), 1.75 (m, 2H, CH2), 2.15 (m, 2H, CH2), 2.26 (m, 2H, CH2), 4.02 (s, 2H, CH2-Cl), 5.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H, HC=).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 24.20, 25.12, 28.71, 31.35, 32.61, 53.22 (CH_2Cl), 132.54, 140.61.

2-(2-Metilciklohexenil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (113b) fenilkarbamát-származéka (114b) *Heterocycles,* **2008,** *75*:**7g**

2-(2-Metilcikloheptenil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (113c) fenilkarbamát-származéka (114c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95:**6**

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a (**99**) szintézisénél leírtakkal 2,67 mmol (**4b,c**)-ből kiindulóan. Az elegy szulfolánmentesítését vákuum oszlopkromatográfiával, a termékelegy további tisztítását oszlopkromatográfiával oldottam meg.

A főtermékek (*cisz*-**6b,** *cisz/transz*-**6c**) és a nyílt formától (**113b,c**) származékképzés során elválasztható. A termékelegyet 15ml éterben oldjuk és 0,2 ml fenilizocianáttal szobahőmérsékleten reagáltatjuk 18 órán keresztül. Az oldószert vákuumban bepároljuk és a fenilkarbamát-származékokat (**114b,c**) a gyűrűzárt formától kromatográfiásan választjuk el.

(114b)

T.: 0,17 g (18%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,41 (hexan-etilacetát, 7:3)

(114c)

T.: 0,11 g (14%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,40 (hexan-etilacetát, 7:3)

4-Metoxi-*N*-metilanilin (23)

Feloldunk 2,3 g (0,1 mol) Na-ot 30 ml absz. metanolban. A forró oldathoz hozzáadunk 2,46 g (20 mmol) *p*-anizidint. Az így nyert oldatot hozzáöntjük 0,48 g (28 mmol) paraformaldehid és 20 ml metanol szuszpenziójához. A reakcióelegyet 5 órát kevertetjük szobahőmérsékleten. Majd hozzáadunk 0,7 g $NaBH_4$-et és egy órát forraljuk. A keveréket 10 ml 1M KOH-oldattal megbontjuk, és 3x30 ml CH_2Cl_2–dal extraháljuk. Oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

T: 2,4 g (87%) sötétbarna olaj

VRK: R_f = 0,43 (hexán-etilacetát, 9:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,80 (3H, s, CH_3); 3,60 (1H, br, NH); 3,74 (3H, s, OCH_3); 6,61 (2H, d, *J*=8,7 Hz, 2xCH); 6,80 (2H, d, *J*=8,7 Hz, 2xCH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 31,98 (CH_3); 56,03 (OCH_3); 114,13 (2xCH); 115,11 (2xCH); 143,46(C); 152,52 (C)

4-Bróm-*N*-metilanilin (121)

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a 4-metoxi-*N*-metilanilin (**23**) szintézisénél leírtakkal 3,42g (20 mmol) brómanilinből kiindulóan.

T.: 1,84g (49,5 %)

VRK: R_f = 0,56 (hexán-etilacetát, 7:3)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.82, (s, 3H, CH_3), 3.46, (s, 1H, NH), 6.51, (d, *J*=9 Hz, 2H, ArH), 7.27, (d, *J*=9Hz, 2H, ArH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 30.90, 108.99, 114.14, 132.04, 148.41

4-Bróm-*N*-ciklohexenilmetil-*N*-metilanilin (7a) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **3d**

Az eljárásban 20 ml száraz acetonban 3 g (0,016 mol) *p*-bróm-*N*-metilanilint alkilezünk a megfelelő (0,016mmol) alkilezőszerrel (1-klórmetilciklohexén **110**) 2,5 g (0,016 mol) NaI jelenlétében. A reakció szobahőmérsékleten 2 óra alatt lejátszódik. Az elegyben keletkező NaCl sót kiszűrjük és diklórmetánnal mossuk, a szűrlethez diklórmetánt adva 3*50 ml vízzel extraháljuk az acetonban oldott szervetlen vegyületeket. A szerves fázist $MgSO_4$-tal szárítjuk, és bepárlás után kromatográfiásan tisztítjuk.

T: 4,03 g (90%)

VRK: R_f = 0,55 (hexán-etilacetát, 15:1)

3-Bróm-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz/transz*-**9a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: *cisz/transz*-**5d**

1,3-Dibróm-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol *(cisz/transz*-**122**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669*:* **5d melléktermé**ke

Feloldunk 1g (5mmol) 5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol-t (*cisz/transz*-**3a**) 20 ml éterben. Az reakcióelegyet -20°C-ra hűtjük és hozzáadjuk a 0,89g (5mmol) *N*-brómszukcinimid (5ml) acetonitriles oldatát és ezen a hőfokon 5 percig reagáltatjuk. A

reakcióelegyhez 30ml vizet adunk és diklórmetánnal extraháljuk, majd szárítjuk $MgSO_4$-tal. Bepárlás után kromatográfiás módszerrel tisztítjuk.

(*cisz***-9a)**

T.: 0,96g (69%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,44 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz***-9a)**

T.: 1,08g (77%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,42 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*cisz***-122)**

T.: 0,14g (9%) zöldessárga gumi

VRK: R_f = 0,62 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz***-122)**

T.: 0,16g (10%) zöldessárga gumi

VRK: R_f = 0,61 (hexán-etilacetát, 15:1)

2-Bróm-5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol (**9b** cisz/transz) *Monatshefte für Chemie*, **2012,** *143*, 1663-1669: *cisz/transz*-**5e**

Feloldunk 1g (4,7mmol) (*cisz/transz*-**3a**) 5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol-t 20 ml éterben. Az reakcióelegyet -20°C-ra hűtjük és hozzáadjuk a 0,83g (4,7mmol) *N*-brómszukcinimidet és ezen a hőfokon 5 percig reagáltatjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk, és kromatográfiás módszerrel tisztítjuk.

(*cisz***-9b)**

T.: 1,1g (79%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,43 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz***-9b)**

T.: 1,04g (75%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,40 (hexán-etilacetát, 15:1)

4-Brómanilin (120)

A kiinduló 1g (10,74mmol) anilint 50 ml acetonitrilben oldjuk és 0°C-ra hűtjük, majd hozzáadunk 1,91g (10,74mmol) (30ml) NBS acetonitriles oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni és szobahőmérsékleten egy éjszakát keveredni. Az oldószert vákuumban bepároljuk. A nyerstermékhez
250 ml vizet adunk és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist $MgSO_4$-tal megszárítjuk és bepároljuk. A terméket kromatográfiásan tisztítjuk.

T.: 1,32g (71,46%) világos barna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,65 (hexán:EtOAc=1:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,66 (s, 2H, NH_2), 6,58 (d, 2H, ArH), 7.24 (m, 2H,ArH)

4-Bróm-2-metilanilin (124)

Előállítása a **(94)** vegyület brómozásával megegyező, kiindulási vegyület a 2-metilanilin (**97).**

T.: 0,85g (48,9%) barna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,68 (hexán-EtOAc=1:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,13 (s, 3H, CH_3), 2,49 (s, 2H, NH_2), 6,80 (d, 1H, ArH), 7,17 (d, 1H, ArH), 7,25 (s, 1H, ArH)

4-Bróm-*N*,*N*,2-trimetilanilin (126)

Előállítása a **(94)** vegyület brómozásával megegyező, kiindulási vegyület a 2-metilanilin (**99).**

T.: 1,05g (66,3%) narancssárgás-barna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,71 (hexán-EtOAc=1:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,23 (s, 3H, CH_3), 2,50 (s, 6H, $2CH_3$), 6,95 (d, 1H, ArH), 7,29 (m, 2H, ArH)

4-Brómindol (128)

Előállítása a **(94)** vegyület brómozásával megegyező, kiindulási vegyület az indol(**101).**

T.: 1,30g (78,2%) halványsárga olaj

VRK: R_f = 0,41 (DCM-MeOH=10:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,01 (t, 2H, CH_2), 3,55 (t, 2H, CH_2), 6,49 (d, 1H, ArH), 7,09 (m, 1H, ArH), 7,19 (s, H, ArH)

4-Klór-*N*-metilanilin (130)

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a 4-metoxi-*N*-metilanilin (**23**) szintézisénél leírtakkal 2,53g (20 mmol) klóranilinből kiindulóan.

T.:1.4g, (49,5%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,47 (hexán-etilacetát, 9:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.82, (s, 3H, CH_3), 3.46, (s, 1H, NH), 6.51, (d, *J*=9 Hz, 2H, ArH), 7.27, (d, *J*=9Hz, 2H, ArH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 30.90, 108.99, 114.14, 132.04, 148.41

***N*-ciklohexenilmetil-4-klór-*N*-metilanilin (10)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **3c**

A terméket a (**7a**) vegyületnél részletezett eljárással kaptam 2,26g (16mmol) 4-klór-*N*-metilanilin (**130)** vegyületből kiindulóan.

T.:3,2g (87%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,53 (hexán-etilacetát, 15:1)

3-Klór-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-12) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **5c**

A gyűrűzáráshoz 2 g (8,5 mmol) *N*-ciklohexenilmetil-4-klór-*N*-metilanilin **(10)** 40 ml szulfolános oldatát 130-140°C-ra melegítjük és hozzáadunk 1,31g (1,1 ml, 8,5 mmol) BF_3*Et_2O-ot. A reakcióelegyet 2 órát reagáltatjuk, hagyjuk kihülni és 20 ml vizet adunk hozzá és diklórmetánnal extraháljuk.. A szerves fázist szárítás és bepárlás után kromatográfiásan tisztítjuk. A gyűrűzárt formát származékképzéssel választjuk el. a módszer megegyezik a (**113, 114**) szintézisnél leírtakkal

T.:0,84g (41%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,50 (hexán-etilacetát, 15:1

3-(4-Fenoxifenil)-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*transz*-**19a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12a**

2-(4-Fenoxifenil)-5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol (*transz***-19b)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12b**

3-(4-Trifluormetilfenil)-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*transz*-**18a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12e**

2-(4-Trifluormetilfenil)-5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept [*b*]indol (*transz***-18b)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669**: 12f**

5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-8a,9-dimetil-3-(3-nitrofenil)-4b*H*-karbazol (*transz*-**20a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12c**

5,5a-Dimetil-3-(3-nitrofenil)--5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol (*transz***-20b)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12d**

Általános eljárásban (0,89mmol) brómvegyület (**9a,b)** (2ml) DMF-es oldatához adunk (1,07 mmol 1,2 ekv.) aromás boronsavat, és 58 mg (0,05mmol, 0,05 ekv.) tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium (0) katalizátor 2 ml 2M K_2CO_3-os oldatát. A reakcióelegyet reflux hőmérsékleten 2 órát regáltatjuk. Lehülés után 5 ml telített $NaHCO_3$ oldatot adunk hozzá és éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk $MgSO_4$-tal és bepárlás után kromatográfiás módszerrel tisztítjuk a nyersterméket.

(*transz*-**19a**)

T.: 0,23 g (71%) sárga kristály

VRK: R_f = 0,64 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**19b**)

T.: 0,25 g (73%) sárga szilárd

VRK: : R_f = 0,64 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**20a**)

T.: 0,18 g (58%) sárga szilárd

VRK: : R_f = 0,42 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**20b**)

T.: 0,19 g (59%) sárga szilárd

VRK: : R_f = 0,43 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**21a**)

T.: 69 mg (24%) sárga olaj

VR: R_f = 0,28 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**21b**)

T.: 63 mg (21%)sárga olaj

VRK: R_f = 028 (hexán-etilacetát, 15:1)

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Az Alzheimer kór folyamatos romlást mutató (progresszív jellegű) az agykérget érintő legfontosabb degeneratív betegség, mely a mindennapi életvitelt, az önellátó képességet nagyban befolyásolja. Az betegségben szenvedő beteg állapotát az agyban keletkező amiloid plakkok és a lecsökkent acetilkolin szint tovább súlyosbítja. A *Phenserine* (az afrikai kalabár bab alkaloidja) fenilkarbamát-származéka a *Physostigmine*, hatékonyan kötődik az acetilkolinészteráz enzimhez, és az amiloid prekurzor protein (APP) képződését is visszaszorítja. Így képes a kóros folyamatokat lassítani.

A Dr Novák Lajos vezette kutatócsoportban már másfél évtizede foglalkoznak várhatóan az Alzheimer-kór terápiájában alklamazható vegyületek szintéziseivel. PhD munkám során szubsztituált *N*-cikloalkenilmetil-anilinszármazékokból kívántam előállítani a *Phenserine* karbazol és cikloheptaindol fenilkarbamát-, illetve aril-szubsztituált-analogonjait.

N-Cikloalkenilmetil anilinek aza-Claisen átrendeződését követően a reakció körülményei között spontán gyűrűzárás történik, ami során a célul kitűzött triciklusos alapvázak alakíthatók ki (72 ábra).

1,2,3	X	n
a	H	1
b	H	2

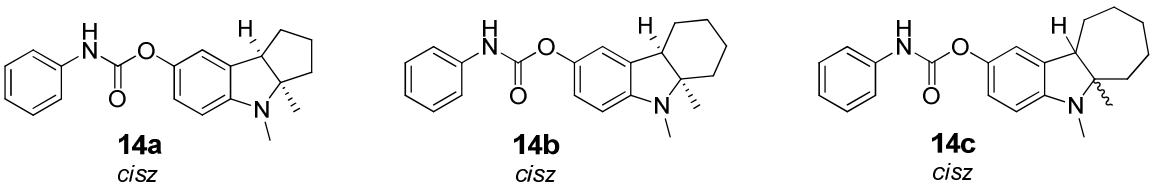
4,5,6	X	n
a	MeO	0
b	MeO	1
c	MeO	2

7,8,9	X	n
a	Br	1
b	Br	2

10,11,12	X	n
a	Cl	1

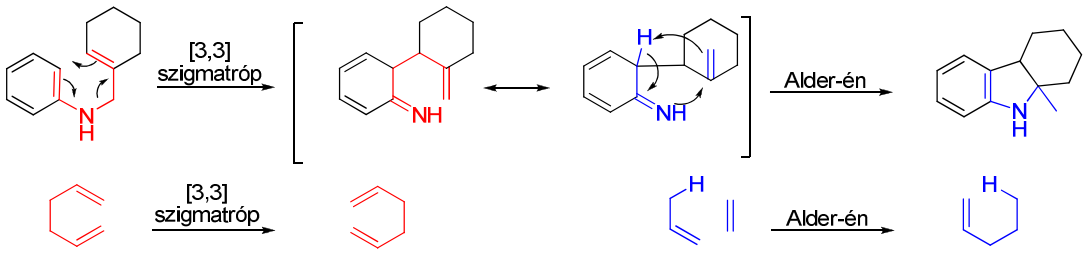
72. ábra

A metoxi-szubsztituenst tartalmazó származékok sikeres izolálásával olyan vegyületeket nyertem, melyből a fenilkarbamát analogonok már könnyen előállíthatóak voltak (73. ábra).



73. ábra

A gyűrűzárási reakció mechanizmusára új elképzelést állítottunk fel. E szerint a reakció során két periciklikus reakció követi egymást. Az aza-Claisen átrendeződést egy Alder-én átrendeződés követi (74. ábra). A korábban feltételezett reakciómechanizmussal – aza-Claisen átrendeződés, rearomatizáció, stabilizációs lépés - összehasonlítva az új, feltételezett mechanizmus egy elemi lépéssel kevesebbet tartalmaz és számításink szerint energiaszükséglete is kevesebb. Így kinetikailag és termodinamikailag is kedvezőbb.

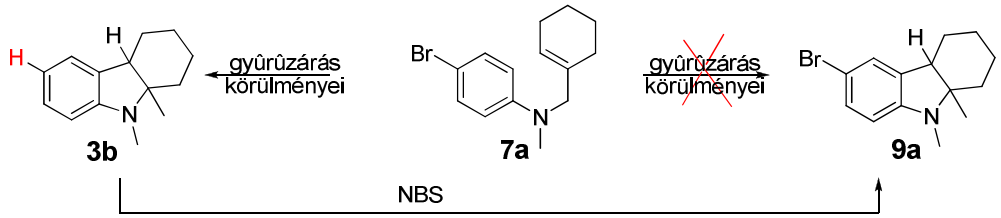


74. ábra

A reakciósor kulcslépése az átrendeződés és a gyűrűzárási folyamat, ezért részletesen vizsgáltam a reakciókörülmények reakcióra gyakorolt hatását. A szulfolán helyett ionos folyadékban végzett reakciók esetén sikerült több befolyásoló tényező (reakcióelegy töménységének, a katalizátor adagolásának, töménységének, illetve mennyiségének, és a reakció hőmérsékletének) hatását megvizsgálnom, és a reakciót optimalizálnom. A reakciót vizsgáltam mikrohullámú körülmények között oldószerben, illetve oldószer használata nélkül is. Mindkét esetben sikerült végterméket nyerni, azonban termikus körülmények között oldószer nélkül ez nem volt lehetséges.

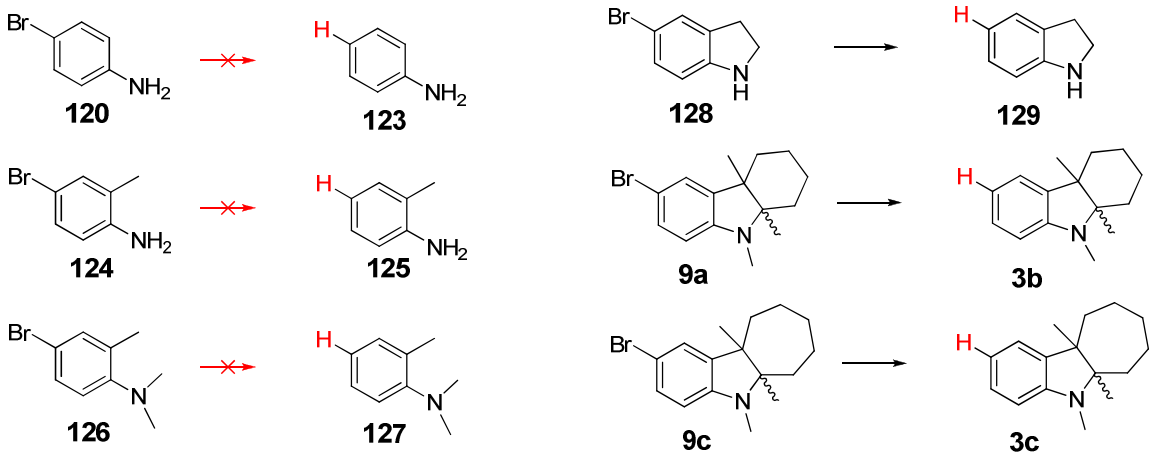
A brómot tartalmazó cikloalkanoindol analogonok előállítása 3-brómanilinszármazékokból nem lehetséges, mert a gyűrűzáródási lépés körülményei

között brómvesztés történik. Így ezeket a vegyületeket a szubsztituenst nem tartalmazó analogon brómozásával állítottam elő (75. ábra).



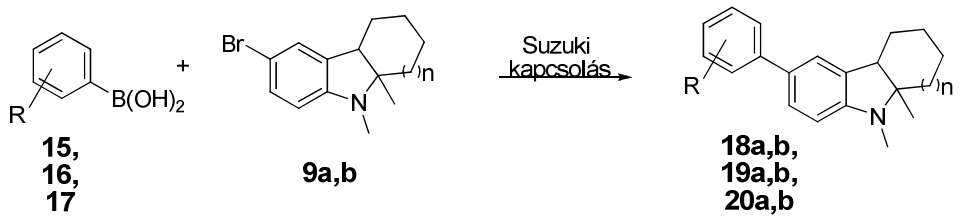
75. ábra

A meglepő viselkedés arra késztetett, hogy megvizsgáljak több, de egyszerűbb, hasonló vegyületet, hogyan viselkednek a gyűrűzárás körülményi között (76. ábra) Ezeken a vegyületeken parciális töltéseloszlást számoltunk és abból arra következtettünk, hogy a brómvesztés nem szubsztituciós, hanem gyökös mechanizmussal játszódik le.



76. ábra

A brómot tartalmazó triciklusos vegyületekből palládium katalizált keresztkapcsolási reakciókat alkalmazva 6 új aril-szubsztituált cikloalkanoindol-származékot állítottam elő (77. ábra).



77. ábra

Az előállított célmolekulák várhatóan az agyban lévő amiloid prekuror protein szintézisét gátolják. Másrészről az idolszármazékok a hatóanyag kutatás számos területén a figyelem középpontjába kerültek, ami a vegyületcsalád antivirális, gombaölő és tumorellenes tulajdonságának köszönhető.[88,89]

6 IRODALOMJEGYZÉK

1. F. Bermejo-Pareja, J. Benito-León, S. Vega, M. J. Medrano, G. C. Román, *J. Neurol. Sci.*, **2008**, *264* (1–2), 63.
2. A. Di Carlo, M. Baldereschi, L. Amaducci, V. Lepore, L. Bracco, S. Maggi, S. Bonaiuto, E Perissinotto, G Scalato, G Farchi, D. Inzitari, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **2002**, *50* (1), 41.
3. R. Brookmeyer, E. Johnson, K. Ziegler-Graham, H. M. Arrighi, *Alzheimer's and Dementia*, **2007**, *3* (3), 186.
4. W.J. Strittmatter, A. M. Saunders, D. Schmechel, M. Pericak-Vance, J. Enghild, G. S. Salvesen, A. D. Roses, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, *90* (5), 1977.
5. http://www.alz.org/research/science/alzheimers_treatment_horizon.asp
6. Z. X. Shen, *Med. Hypotheses*, **2004**, *63* (2), 308.
7. J. Hardy, D. Allsop, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1991**, *12* (10), 383.
8. A. Mudher, S. Lovestone, *Trends Neurosci.*, **2002**, *25* (1), 22.
9. L. Howard, D. Weiner, *Nature Reviews Immunology*, **2006**, *6*, 404.
10. P.N. Lacor, M. C. Buniel, P. W. Furlow, A. S. Clemente, P. T. Velasco, M. Wood, K. L. Viola, W. L. Klein, *J. Neurosci.*, **2007**, *27* (4), 796.
11. N. Anatoly; T. McLaughlin, D. O'Leary, M. Tessier-Lavigne, *Nature*, **2009**, *457* (7232), 981.
12. S. Craft, L. D. Baker, T. J. Montine, J. Zhang, G. S. Watson, S. Plymate, et al., *International Conference on Alzheimer's Disease*, **2010** (AAICAD **2010**) Honolulu, Hawaii.
13. K. Sugaya; Y. D. Kwak; O. Ohmitsu, A. Marutle, N. H. Greig, E. Choumrina, *Current Alzheimer Research*, **2007**, *4* (4), 370.
14. D. A. Drachman, J. Leavitt, *Arch. Neurol.*, **1974**, *30*, 113.
15. E. K. Perry, *Age and Ageing*, **1980**, *9*, 1.
16. D. M. Quinn, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 955.
17. Y. Qian-Sheng; H. W. Holloway, T. Utsuki, A. Brossi, H. D. Nigel, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 1855.

18. J. Klein, *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2007**, *16* (7), 1087.
19. M. Maccecchini, *International Congress on Alzheimer's Disease*, **2010** (AAICAD **2010**) Honolulu, Hawaii
20. P. L. Julian, J. Pikl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935,** 536.
21. Y. Qian-sheng, H. W. Holloway, T. Utsuki, A. Brossi, H. D. Nigel, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2895.
22. T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6500.
23. M. Brzostowska, I. Rapoport, *Med. Chem. Res*., **1992**, *2*, 238.
24. H. Xiao-Shu, H. G. Nigel, I. Rapoport, A. Brossi, *Med. Chem. Res.*, **1992**, *2*, 229.
25. P. Xue-Feng, H. G. Nigel, B. Sheng, A. Brossi, *Med. Chem. Res*., **1995,** *5*, 455.
26. P. Xeu-feng, Y. Qian-Sheng, H. W. Holloway, A. Brossi, H. G. Nigel, *Med. Chem. Res*., **1999**, 50.
27. Y. Qian-Sheng, H. W. Holloway, J. L. Flippen-Anderson, B. Hoffman, A. Brossi, H.G. Nigel, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4062.
28. G. S. Welmaker, J. E. Sabalski, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4851.
29. C. Wu, R. Biediger, J. Kogan, P. Timothy, *Synth. Commun*., **1999**, *29*, 3509.
30. O. L. Chapman, G. L. Eian, *J. Am. Chem. Soc*., **1968**, *90*, 5329.
31. R. R. Gataullin, T. V. Kazhanova, L. T. Il'yasova, A. A. Fatykhov, L. V. Spirikhin, I. B. Abdrakhmanov, *Russian Chemical Bulletin*, **1999**, *48*, *5*, 967.
32. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem*., **1969**, *8*, 781.
33. K. Fukui, *Acc. Chem. Res*., **1971**, *4*, 57.
34. H. E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 272.
35. R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc*., **1972**, *94*, 5897.
36. A. A. Ponaras, *Tetrahedron Lett*., **1980,** *21*, 4803.
37. K. C. Majumdar, *Synlett*, **2008**, 2400.
38. R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc*., **1976**, *98*, 2868.
39. H. Ito, T. Taguchi, *Chem. Soc. Rev*., **1999**, *28*, 43.
40. R. E. Ireland, J. P. Vevert, *J. Org. Chem*., **1980**, *45*, 4260.
41. S. Marcimkiewicz, J. Green, P. Mamalis, *Tetrahedron*, **1961**, *14*, 208.
42. M. Alajarín, A. Vidal, M. Ortin, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7613.

43. R. P. Lutz, *Chem. Rev*., **1984**, *84*, 205.
44. K. C. Majmdar, S. Alam, B. Chattopadhyay, *Tetrahedron*, **2008,** *64*, 597.
45. J. M. Patterson, A. Wu, C. S. Kook, W. T. Smith, *J. Org. Chem*., **1974**, *39*, 486.
46. S. Ayala, L. G. Stashenko, E. Palama, A. Bahsas, A. J. M. Amaro-Luis, *Synlett*, **2006**, 2275.
47. A. S. P. Cardoso, M. M. B. Marques, N. Srinivasan, S. Prabhakar, A. M. Loba, H. S. Rzepa, *Org. Biomol. Chem*., **2006**, *4*, 3966.
48. X. Xion, M. C. Pirrung, *J. Org. Chem*., **2007**, *72*, 5832.
49. T. J. Brocksom, J Nakamura, M. L. Ferreira, U. Brocksom, J. *Braz. Chem. Soc*., **2001**, *12*, 597.
50. B. B. Snider, D. J. Rodini, R. S. E. Conn, *J. Am. Chem. Soc*., **1979**, *101*, 5283.
51. N. H. Andersen, D. W. Lander, *Synth Commun.*, **1978**, *8*, 449.
52. E. Negishi, et al., *Chem. Res*., **1982**, *15*, 340.
53. A. Suzuki, et al., *Chem. Res*., **1982**, *15*, 178.
54. H. C. Brown, J. A. Sinclair, *J. Organomet. Chem*., **1977**, *131*, 163.
55. T. I. Wallow, B. M. Novak, *J.Org. Chem*., **1994**, *59*, 5034.
56. G. Marck, *Tetrahedron Lett*., **1994**, *35*, 3277.
57. N. *J.* Miyaura, *Am. Chem. Soc*., **1985**, *107*, 972.
58. S. Saito, *J. Org. Chem*., **1997**, *62*, 8024.
59. N. Miyaura, *Tetrahedron*, **1983,** *39*, 3271.
60. N. Miyaura, A. Suzuki, *Org. Synth*., **1989**, *68*, 130.
61. M. Prieto, E. Zurit, L. Monuz, P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6812.
62. A. Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev*., **2005,** *34*, 167.
63. Y. Xu; Q. X. Guo, *Heterocycles*, **2004**, *63*, 903.
64. N. N. Romanova, P. V. Kudan, A. V. Gravis, Y. G. Bundel, *Chem. Heterocycl. Compd*., **2000**, *36*, 1130.
65. L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9199.
66. J. Berlan, P. Giboreau, S. Lefeuvre, C. Marchand, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2363.
67. R. N. Gedye, W. Rank, K. C. Westaway, *Can. J. Chem*., **1991**, *69*, 706.

68. S. D. Pollington, G. Bond, R. B. Moyes, D. A. Wahn, J. P. Candlin, J. R. Jennings, *J. Org. Chem*., **1991**, *56,* 1313.
69. K. D. Raner, C. R. Strauss, *J. Org. Chem*., **1992**, *57*, 6231.
70. D. Constable, K. Raner, P. Somlo, C. Strauss, *J. Microwave Power Electromagn. Energy,* **1992**, *53*, 195.
71. Z. Finta. Z. Baan, I. Hermecz, *Kémia Újabb Eredményei,* **2007,** *98*.
72. T. Welton, *Chem. Rev*., **1999**, *99*, 2071.
73. X. Han, D. W. Amstrong, *Org. Lett*., **2005**, *7*, 4205.
74. L. Bagnell, J. An, T. Cablewski, C. R. Strauss, R. W. Trainor, *J. Org. Chem.,* **1997**, *62*, 2505.
75. F. Zulfiquar, T. V. Kitazuma, *Green Chem*., **2000**, *2*, 296.
76. T. Veszprémi, M. Fehér, *A kvantumkémia alapjai és alkalmazása,* **2000**
77. G. Fogasi, P. Szalay, *Természet világa,* **1999**, *130*, 113.
78. I. Kiraly, G. Hornyanszky, **K. Kupai**, L. Novak, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 43.
79. A. S. Dreiding, J. A. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.,* **1953**, *75*, 939.
80. A. G. Urchenko, A. V. Kini, N. N. Mel'nik, I. R. Likhotvorik, P. Zakharsh, *Zh. Org. Khim*., **1990,** *26*, *3*, 516.
81. B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, O. V. Petrova, M. B. Sigalov, *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, *24*, *10*, 1889.
82. T. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn*., **1971**, *44*, 1885.
83. J. Berluenga, A. M. Bayón, G. Asensio, *J. Chem. Soc. Chem Commun*., **1984**, 1334.
84. K. A. Wayne, L. Gaifia, *Synthesis*, **1995**, 1287.
85. **K. Kupai**, G. Hornyanszky, G. Banoczi, L. Novak, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly,* **2012**, *143,* 1663.
86. **K. Kupai**, G. Hornyanszky, G. Banoczi, P. Kolonits, L. Novak, *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91.
87. **K. Kupai**, G. Hornyanszky, L. Novak, *Periodica Politechnica,* **2013.** *közlés alatt*
88. A. Ahmad, W. A. Sakr, K. M. W. Rahman: *Cancers,* **2011**, *3*, 2955.
89. K. Lalit, B. Shashi, J. Kamal, *International J. Res. Pharm. Sci*., **2012**, *2*, 23.

7 PUBLIKÁCIÓK

Folyóirat cikkek

I. Kiraly, G. Hornyanszky, **K. Kupai,** L. Novak, Synthesis of cycloalkanoindoles, the carba analogs of physostigmine
Hetereocycles, **2008**, *75*, 43-56: **1. MELLÉKLET**

A. Tomin, G. Hornyanszky, K. **Kupai**, Zs. Dorko, L. Urge, F. Darvas, L. Poppe, Lipase-catalyzed kinetic resolution of 2-methylene-substituted cycloalkanols in batch and continuous-flow modes, *Process Biochem.*, **2010,** *45*, 859-863.

K. Kupai, G. Hornyanszky, G. Banoczi, L. Novak, Facile synthesis of cycloalkanoindole derivatives by aza-Claisen rearrangement
Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly, **2012**, *143*, 1663-1669: **2. MELLÉKLET**

K. Kupai, G. Hornyanszky, G. Banoczi, P. Kolonits, L. Novak, A Convenient Method for The Preparation of Cyclohepta[*b*]indole Derivatives
Central European Journal of Chemistry, **2012**, *10*, 91-95: **3. MELLÉKLET**

K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Novak, Investigation of the preparation of cycloalkano-indole derivative in ionic solvent
Periodica Politechnica, **2013** *közlés alatt***: 4. MELLÉKLET**

Előadások és poszterek:

K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Novak, Budapest, *Doktoráns Konferencia*, 2009, előadás

K. Kupai, I. Kiraly, G. Hornyanszky, L. Novak, Marosvásárhely, *XV. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, 2009, előadás

K. Kupai, I. Kiraly, G. Hornyanszky, L. Novak, Kolozsvár, *XIV. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, 2008, előadás

K. Kupai, I. Kiraly, G. Hornyanszky, L. Novak, Hajdúszoboszló, *Vegyészkonferencia*, 2008, poszter

A.Tomin, K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Poppe, Sopron, *Centenáriumi Vegyészkonferencia*, 2007 poszter

G. Hornyánszky,I. Kiraly, K. Kupai, L. Novak, *Sopron, CentenáriumiVegyészkonferencia*, 2007, előadás

K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Novak, Budapest, *Doktoráns Konferencia*, 2006, előadás

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok Dr. Novák Lajos egyetemi tanárnak, témavezetőmnek, hogy részt vehettem a kutatócsoport munkájában, és itt készíthettem el a dolgozatomat. Köszönöm, hogy támogatott és feltétel nélkül minden körülmények között biztosította számomra a szakmai előrelépés lehetőségét.

Köszönöm Dr. Hornyánszky Gábornak, konzulensemnek, hogy segítséget nyújtott az elméleti, preparatív és spektroszkópiai problémák megoldásában. Nagy figyelemmel kísérte munkámat. Észrevételeivel formálta kutatómunkámat, messzemenőkig segített, és folyamatosan figyelemmel kísérte tevékenységemet. Mind szakmailag, mind magánemberként támogatott.

Köszönettel tartozom Dr. Király Imrének és Könczöl Lászlónak, akik mindvégig értékes elméleti és tapasztalati tanácsokkal segítették munkámat.

Bánóczy Gergelynek és Csáki Attilának köszönöm a preparatív munkában nyújtott segítségüket.

Köszönöm a „régi laboratórium” valamennyi dolgozójának segítségét és jóindulatát, melyet munkám során tanúsítottak, illetve a spektrumok felvételéért és értékelésükben nyújtott segítségért Dr Kolonits Pálnak illetve az NMR-laboratórium munkatársainak.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm férjemnek, családomnak és barátaimnak, hogy hittek bennem, mindig számíthattam és számíthatok megértésükre és támogatásukra.

TARTALOM

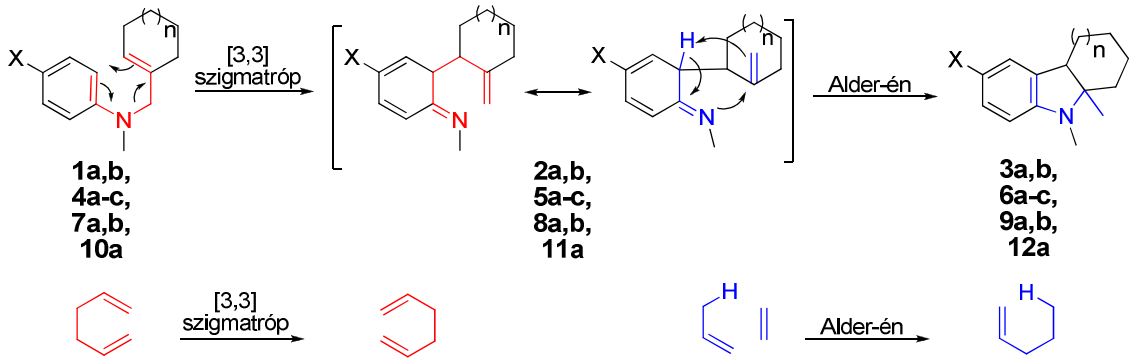
1.BEVEZETŐ 4
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS 6
2.1 Az Alzheimer-kór 6
2.1.1 Kutatási irányzatok 7
2.2 *Physostigmine* és *Phenserine* 8
2.2.1 A különbözö Physostigmine-analogonok vizsgálatai 12
2.3 Cikloalkanoindol alapváz előállítása 15
2.4 Periciklikus reakciók 16
2.4.1 Szigmatróp átrendeződés 17
2.4.2 Alder-én reakció 20
2.5 Keresztkapcsolás 23
2.6 Lehetséges kivitelezési technikák bemutatása 27
2.6.1 Mikrohullámú reakciók 27
2.6.2 Ionos folyadékok 29
2.7 Számításos kémia 31
3. SAJÁT MUNKA, EREDMÉNYEK 35
3.1 Előzmények 35
3.2 A hat- és héttagú cikloalkángyűrűt tartalmazó vegyületek előállítása 36
3.3 Mechanizmus vizsgálat 42
3.4. Az átrendeződési reakció vizsgálata 50
3.5 Klór-és bróm-szubsztituenst tartalmazó cikloalkanoindol analogonok előállítása 57
3.6 Suzuki kapcsolás bróm- illetve klórszármazékokkal 65
3.7 Összegzés 68
4 KÍSÉRLETI RÉSZ 69
5. ÖSSZEFOGLALÁS 86
6 IRODALOMJEGYZÉK 90
7 PUBLIKÁCIÓK 94
Folyóirat cikkek 94
Előadások és poszterek: 94

1.BEVEZETŐ

Az átlagéletkor növekedésével a népesség egyre nagyobb hányadánál fordul elő időskori demencia. Az agy egyes területeiben szelektív szövetelhalás következik be, melynek eredményeként, ill. ezzel egyidejűleg csökken az agyi ingerület-átvitel egy fontos résztvevőjének, az acetilkolinnak a részaránya. A számos kutatási irányzat egyike az acetilkolin észteráz enzim (AChE) gátlásán keresztül tesz kísérletet a betegség szinten tartására, ill. előrehaladásának lassítására.

A Budapest Műszaki Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén, korábban Szerves Kémia Tanszékén Dr. Novák Lajos professzor által vezetett kutatócsoportban már másfél évtizede foglalkoznak várhatóan AChE gátló vegyületek előállításával. Ehhez a csoporthoz kapcsolódtam 2003-ban, ahol először diploma- később doktori munkámat végeztem.

Munkám során szubsztituált *N*-cikloalkenilmetil-anilinszármazékokból kívántam előállítani karbazol, illetőleg cikloalkanoindol alapvázakat (1. ábra)



1,2,3	X	n
a	H	1
b	H	2

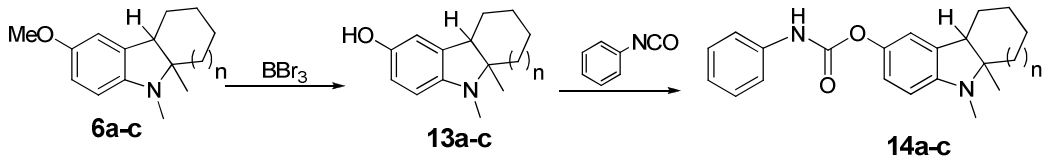
4,5,6	X	n
a	MeO	0
b	MeO	1
c	MeO	2

7,8,9	X	n
a	Br	1
b	Br	2

10,11,12	X	n
a	Cl	1

1. ábra

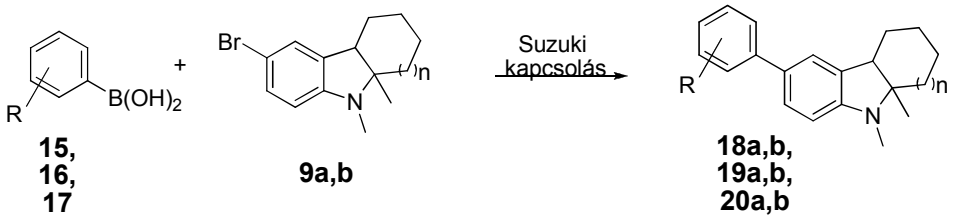
Az aromás gyűrűn metoxi-szubsztituens kialakításával a Lewis-savval katalizált gyűrűzárási folyamatban két periciklikus lépés követi egymást, egy [3,3]-szigmatróp átrendeződés és egy Alder-én reakció. Az átrendeződés részletes vizsgálatát terveztem, oldószerként szulfolánt, és ionos folyadékot, illetve mikrohullámú hőközlést alkalmazva. A feltételezett mechanizmust kvantumkémiai számításokkal kívántam alátámasztani a cikloalkanoindol váz fenilkarbamát-származéka állítható elő (2. ábra). A vegyületek a feltételezett acetilkolin-észteráz bénító hatásuk miatt kerültek a figyelmünk középpontjába.



6,13,14	a	b	c
n	0	1	2

2. ábra

A halogén-szubsztituens beépítése keresztkapcsolási reakciók megvalósítására ad lehetőséget, amivel aril-karbazol és cikloalkanoindol vegyületeket állíthatunk elő (3. ábra).



	R
15	4-CF_3
16	4-OPh
17	3-NO_2

18	R	n	**19**	R	n	**20**	R	n
a	4-CF_3	1	a	4-OPh	1	a	2-NO_2	1
b	4-CF_3	2	b	4-OPh	2	b	2-NO_2	2

3. ábra

Az irodalmi részben bővebben ismertetem az Alzheimer-kórt és az AChE gátlásra alkalmas analogonokat. Külön fejezetekben foglalkozom a munkám során alkalmazott kémiai reakciók és technikák bemutatásával.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Az Alzheimer-kór

Elöregedő társadalmunkban a civilizációs népbetegségeken túl, mint az elhízás, szív- és érrendszeri megbetegedések, cukorbetegség, egyre nagyobb figyelmet kap az Alzheimer-kór. A várható élettartam növekedésével, és az ezzel párhuzamosan jelentkező elöregedéssel, mind nagyobb arányú az öregkort elérők aránya. Az Alzheimer kórban érintettek száma a 65 éves korosztályban 1000 emberből 3, és az új esetek aránya minden további betöltött 5 évvel, közel duplázódik.[1,2,3]

Az Alzheimer-kór nevét arról az orvosról kapta, aki 1907-ben először írta le a jellegzetes tüneteket. A szellemi leépülésen (demencia) a magasrendű agyi funkció pusztulását értjük. Folyamatos romlást mutató (progresszív jellegű) az agykérget érintő legfontosabb degeneratív betegség, mely a mindennapi életvitelt, az önellátó képességet nagyban befolyásolja. Bár genetikai és egyéb rizikófaktorok ismertek[4], jelenleg a betegség pontos kiváltó oka, így - valószínűleg éppen ezért – annak gyógymódja sem ismert. Ugyanakkor soha nem indult annyi tudományos kutatás és klinikai vizsgálat a betegségre összpontosítva, mint napjainkban.[5]

Ebben a folyamatban károsodik többek között a memória, a gondolkodás, az önellátó-képesség, a körülményeknek megfelelő viselkedés, és az érzelmek kontrollálásának képessége is. A betegségben szenvedőknél az agy egyes területein, különösen annak a tanulással, a memóriával kapcsolatos régióiban (agykéreg, hippocampus) szelektív szövetelhalás következik be. A betegséggel párhuzamosan lecsökken az agyban lévő acetilkolin szint, mely fontos ingerületátvivő anyag. Az agyban jellemzően kóros fehérjelerakódások, un. β-amiloid plakkok és τ-fehérjecsomók keletkeznek, amely az un. amiloid béta-peptid nevű fehérje rendellenes felhalmozódásai. Az amiloid béta-peptidet a szervezet egy amiloid prekurzor protein (APP) elnevezésű nagyobb fehérjéről hasítja le. Következményként a szervezet saját védekezési

mechanizmusából adódó gyulladás is fellép. A különböző jellegzetességeknek megfelelően számos kutatási irányzat alakult ki, amely a betegség kezelését célozza.

2.1.1 Kutatási irányzatok

- Kolinerg-hipotézis: a legrégebbi felvetés, amely szerint a betegséget közvetve/közvetlenül az acetilkolin-szintézis visszaesése okozza.[6] Ennek megfelelően a kutatás középpontjába a neurotranszmitter szintet növelő hatóanyagok fejlesztését helyezi (pl. az AChE-bénítók).

- Amiloid-hipotézis: a betegség fő kiváltó okát a lerakódó neurotoxikus β-amiloid plakkoknak tulajdonítja.[7,8] Ennek megfelelően a megoldást a plakkok képződésének gátlásában, ill. a lerakódások feloldásában látja. Napjaink legnépszerűbb irányvonala.

- τ-hipotézis: az elmélet szerint a sejt belső transzportfolyamatait lehetővé tevő mikrotubulus rendszer összeomlása a meghatározó, melyben a kezdő lépést a τ-fehérjék abnormális aggregációja indítja.[8]

  Szintén ennek az irányvonalnak a képviselője az „immunoterápia/Alzheimer-vakcina”, mely a vérkeringésbe juttatott amiloid fehérjével saját immunválaszra ösztönzi a szervezetet a képződött plakkok lebontására. Bár az első tapasztalatok nem kedvezőek, kísérleteket folytatnak eltérő dózisú, ill. formulázású megoldások kifejlesztésére.[9]

- Prion fehérje-hipotézis: mely szerint a betegséget nem a lerakódó amiloid plakkok gyorsítják fel, hanem az amiloid fehérje még mozgékony oligomerjei, melyek az idegsejt egy adott receptorán (a prion fehérjén) kötődve gátolják az ingerületátvitelt.[10]

- DR6-hipotézis: a prion-hipotézis felülírt (2009) irányvonala, melyben a kóros receptor-ligand kötést nem a prion-fehérje és az amiloid oligomer, hanem a DR6 (death receptor 6) és amiloid monomerről képződése közben leváló *N*-terminális vég (N-APP) kapcsolatának tulajdonítják.[11]

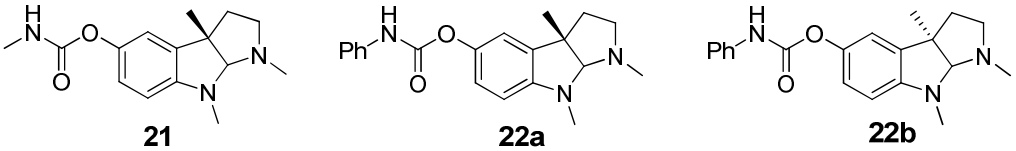
- Új, a neuronok anyagcseréjére koncentráló irányvonalat jelenthet a legújabb felismerés, melyben igazolták az agyba juttatott inzulin kognitív, funkciókat javító hatását a betegség kezdeti tüneteit mutató betegeken.[12]

- További kutatási területek az agyra ható szelektív gyulladáscsökkentők, ill. az őssejt terápia.[13]

A korábban klinikai fázisba jutott hatóanyagok jelentős része az acetilkolin-észteráz enzim (AChE) gátlásán keresztül tesz kísérletet a betegség szinten tartására, ill. előrehaladásának lassítására. Utóbbi enzim az agyban természetes úton keletkező acetilkolin gyors metabolízisével, csökkent neurotranszmitter szintet, un. kolinerg deficitet eredményez.[14-16]

2.2 *Physostigmine* és *Phenserine*

A *Physostigmine* (**21**) – egy természetben előforduló alkaloid - élő szervezeteken kifejtett szív- és izombénító tulajdonságát, már bennszülött törzsek is ismerték, amely a hatóanyag AChE-gátló hatásának eredménye. Ezen alkaloid szintetikus, fenilkarbamát-származéka a *Phenserine* (**22**), amely az alapvegyületnél jóval szelektívebben kötődik az AChE-enzimen, annál kevésbé toxikus, orális aktivitása vetekszik az iv. adagolásával. Kitűnően és tartósan kötődik az agyban, mindemellett a véráramban maradó alacsony koncentrációjú hatóanyag a szervezetből percek alatt távozik, csökkentve ezzel a mellékhatások kialakulásának esélyét.



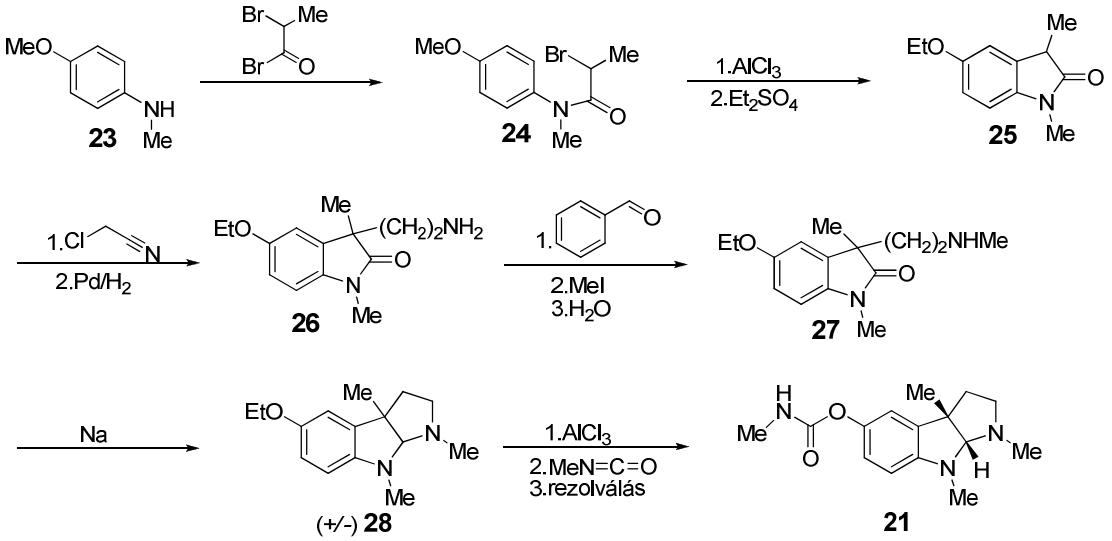
4. ábra

A *(-)Phenserine* (**22a**) *in vitro* vizsgálatai során igazolták, hogy hatása kettős, az enziminhibíció mellett mintegy 30%-kal csökkenti a neurotoxikus amiloid fehérje képződését is. Sajnos azonban a klinikai vizsgálatok nem hozták meg a várt eredményt.[17]

Ekkor a figyelem az enantiomerjére, a *(+)Phenserin*-re irányult. (**22b**, Posiphen®). Ez utóbbi hatóanyag abban különbözik az enantiomerjétől, hogy relatíve kisebb aktivitással kötődik az AChE-enzimen, viszont közel azonos vagy nagyobb arányban szorítja vissza az (amyloid prekurzor protein) APP szintézisét. Ennek megfelelően a kívánt intenzitású AChE-gátlást nagyobb dózis mellett még kisebb APP szint elérésével teszi lehetővé. Mindezek mellett a *(+)Phenserin*-t (**22b**) sikerrel alkalmazták állatkísérletes őssejt terápiában is (4. ábra).[18]

A Posiphen® fejlesztői 2010-es bejelentésükben a klinikai vizsgálatok pozitív tapasztalatairól számoltak be.[19]

A *Physostigmine* első totálszintézist P. Julian és J. Pikl közölték 1935-ben.[20]

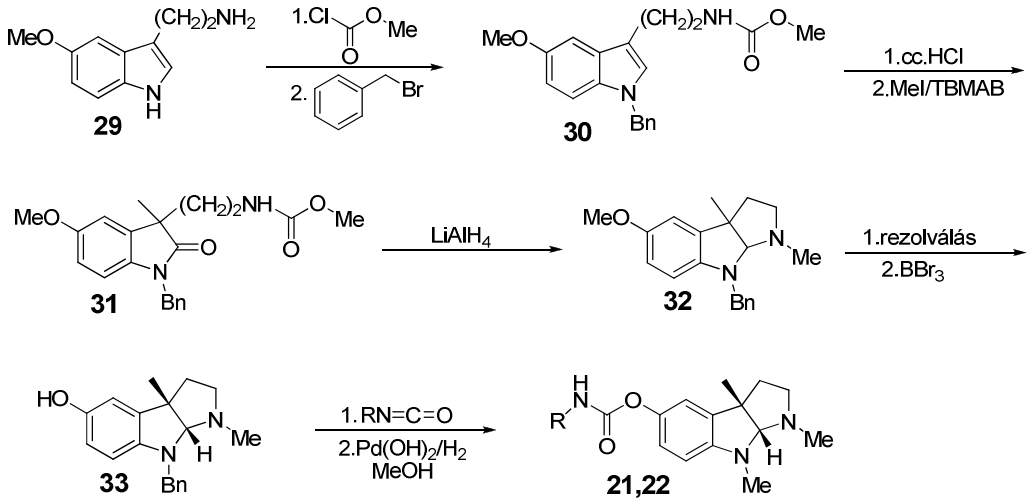


5. ábra

Szintézisükben az *N*-metil-*p*-anizidint (**23**) kapcsolják *α*-brómpropionil-bromiddal, amivel a gyűrű zárásához szükséges láncot alakítják ki, majd Friedel-Crafts

típusú reakcióban zárják a B-gyűrűt. A gyűrű zárása során keletkezett szabad hidroxilcsoportot ismételten védeni kell, amit dietilszulfáttal végeznek, majd klóracetonitrillel szubsztituálják a B-gyűrűt (**26**). A nitrilcsoportot palládium katalizátoron hidrogénezik, majd a szabad amint monometilezik. A C-gyűrű zárását alkoholos közegben végzik fém nátriummal. A gyűrűzárt *d,l-Eserethol* (**28**) etilcsoportját alumínium-kloriddal hasítják le, majd a keletkező fenolos hidroxilcsoportra kapcsolják a metilizocianátot (5. ábra).

Már az első kutatások során kiderült, hogy az AChE-inhibitorként csupán a természetes (-) izomer viselkedik. Így a szintézissorban rezolválásra volt szükség, amely komoly veszteségekkel járt. 62-évvel az első szintézisút kidolgozása után, 1997-ben a J. Med. Chem.-ben Y. Qian-Sheng és munkatársai publikálták a második totálszintézist (6. ábra).[21]



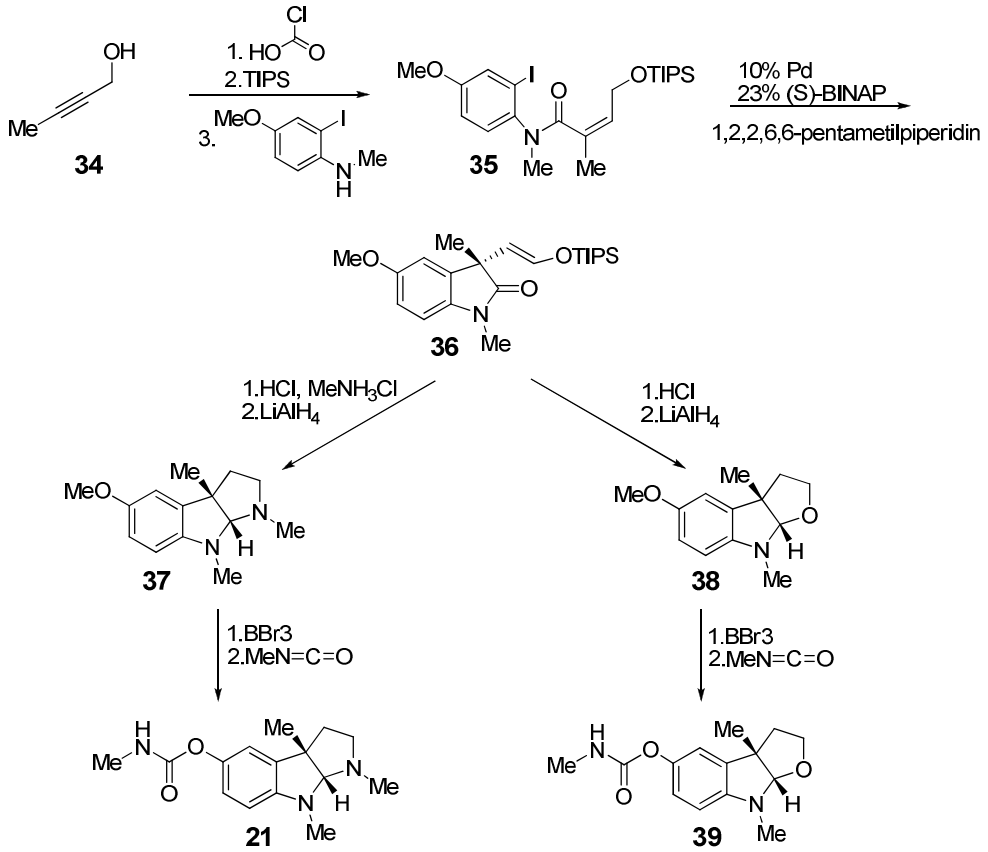
6. ábra

Ebben az 5-metoxitriptamin (**29**) aminocsoportjából karbamátot képeznek, majd az indol nitrogénjét benzilcsoporttal szubsztituálják. A kialakított *N*-benzilindol-vázat (**30**) oxidációt követően metil-jodiddal metilezik. A lítium-tetrahidroaluminátos redukció során a C-gyűrű kialakul. (**32**). A kapott enantiomereket optikailag aktív savval rezolválják. Az enantiomerek elválasztását követően a célmolekula elérése a

korábbiakhoz hasonló lépéseken keresztül történik. A molekula demetilezését követően metil-, illetve fenilizocianáttal reagáltatták a szabad hidroxilcsoportot. A reakciósor kritikus lépése a reduktív *N*-debenzilezés, amit palládium-hidroxid katalizátor felhasználásával végeztek.

Még számos előállítási mód létezik, azonban a szükséges enantiomer kinyeréséhez rezolválás szükséges, mely során az egyik izomer melléktermékként jelentkezik, ezzel a reakciósor termelékenységét nagyban lecsökkenti.

1998-ban T. Matsuura kutatócsoportja a *Physostigmine* (**21**) egy új szintézisét közölték, amely különös jelentőségét sztereoszelektívitásának köszönheti (7. ábra).[22]



7. ábra

Szintézisükben először but-2-in-1-ol-ból (**34**) 3 lépésben állították elő a (*Z*)-but-2-énanilidet. A B-gyűrű zárását sztereoszelektív Heck ciklizációban végezték 10% $Pd_2(dba)_3xCHCl_3$ és 23% *S*-BINAP alkalmazásával 100°C-on. A diasztereoszelektivitás 98:2 arányban az (*E,S*)-terméknek kedvez (**36**). Az enantiomertisztaság meghatározása céljából az anyagot előbb sósavval elhidrolizálták, majd a kapott aldehidet nátrium-bórhidriddel redukálták. Az így kapott primer alkohol királis HPLC-n végzett vizsgálata azt mutatta, hogy a ciklizációban 95% enantiomerfeleslegben képződött az (*S*)-konfigurációjú termék.

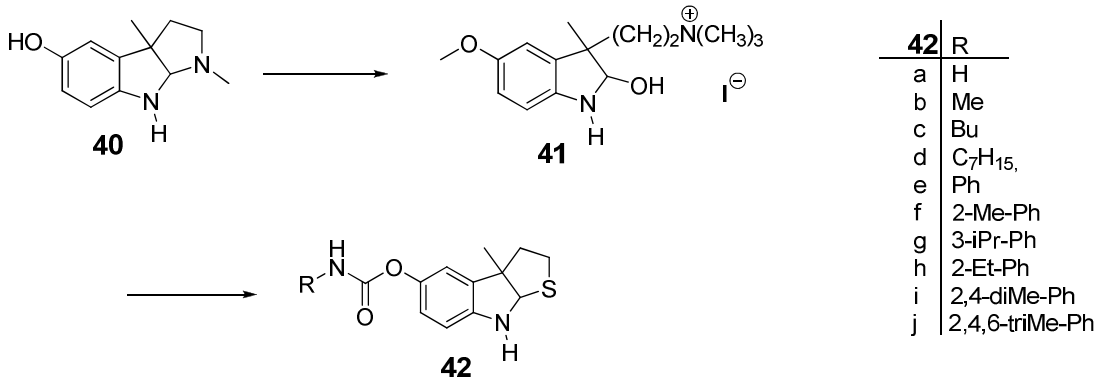
A C gyűrű kialakítását az aldehidből metilammónium-kloriddal történő kapcsolást követő lítium-tetrahidroaluminátos redukcióval végezték, majd a kapott terméket a már ismertetett módon demetilezték, végül izocianáttal kapcsolták, így jutva el a *Physostigmine*-hez (**21**). Ha C-gyűrű zárását csak lítium-tetrahidroaluminátos redukcióval végezték, a C gyűrűbe egy oxigénatom került, amit demetilezve majd izocianáttal kapcsolva a *Physovenine*-t kapták (**39**).

2.2.1 A különbözö Physostigmine-analogonok vizsgálatai

Kutatócsoportok új feladatává vált olyan új *Physostigmine* (**21**) származékok előállítása, melyek szelektívebben és hatásosabban gátolják az acetilkolin-észteráz enzimet.

1992-ben Med. Chem. Res.-ben két publikáció is megjelent *Phenserine* (**22**) analogonok előállításáról és biológiai hatásukról.[23,24]

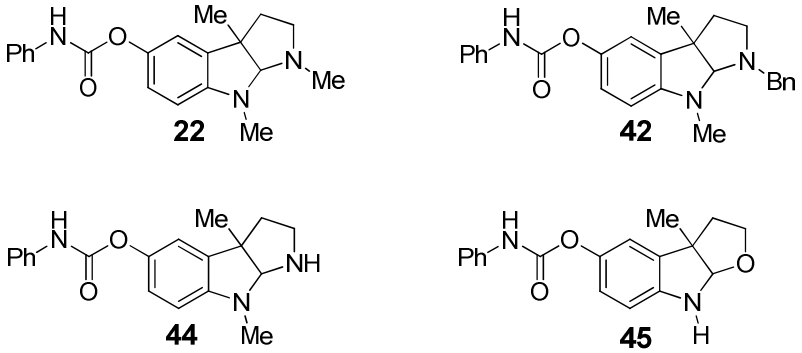
Az első közleményben[23] a *Physostigmine* (**21**) C-gyűrűjét felnyitották, majd egy újabb heteroatomot, kénatomot tartalmazó triciklust hoztak létre. Különböző izocianát vegyületekkel kapcsolva számos *Physostigmine*-analogont állítottak elő (8. ábra).



8. ábra

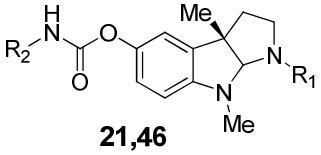
Kénatom bevitele a molekulába biológiailag semmilyen előnyt nem eredményezett, sőt inkább rontotta a molekula hatását. A karbamát viszont meghatározónak mutatkozott. A fenilcsoport és származékai sokkal jelentősebb szelektivitást mutattak az acetilkolin-észteráz gátlására, mint a metilcsoport. A molekula abban az esetben mutatja a legjelentősebb biológiai aktivitást, ha az R csoport 2-metil-fenil- (**42f**), illetve a 2-etil-fenilcsoport (**42h**). A fenilgyűrűn 2,4-dimetil-szubsztituens (**42i**) még mindig jelentős biológiai hatással bír, de acetilkolin-észteráz szelektivitása gyengébb az egyszeresen szubsztituált termékhez képest. Tehát a hatás elérésében a karbamátcsoportnak nagy szerepe van.

A másik közleményben[24] különböző alkilcsoportokkal történő *N*-alkilezett *N*-heterociklusok, illetve a *Physovenine* (**39**) fenilkarbamát-származékait állították elő és vizsgálták ezeknek a származékoknak is a biológiai hatását, de pozitív eredményről nem számoltak be (9. ábra).



9. ábra

1995-ben P. Xeu-feng és munkatársai olyan *Phenserine*-analogonokat vizsgáltak, melyekben a C gyűrű nitrogénatomját alkilezve a karbamát részt is különböző csoportokkal alakították ki (10. ábra).[25]



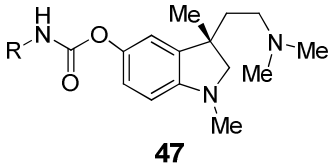
21	R_1	R_2
	Me	Me

46	R_1	R_2
a	H	Me
b	H	Ph
c	H	2-tolil
d	H	3-cimil
e	Me	Ph
f	Me	2-tolil
g	Me	3-cimil
h	Bn	Me
i	Bn	Ph
j	Bn	2-tolil
k	Bn	3-cimil

10. ábra

Az eddigi vizsgálatok leghatékonyabb molekuláját sikerült így előállítani. A *Tolserine* (**46f**) 189-szer szelektívebb acetilkolin-észterázra, mint a butirilkolin-észterázra. Azonban toxicitása is magasnak bizonyult.

1999-ben újabb vizsgálatokat végeztek nyílt C-gyűrűsszármazékokkal (**47**).[26] A gyűrű felnyitását katalitikus hidrogénezéssel oldották meg. Azonban a *Phenserine-t (***22***)* hatásában egyik vegyület sem közelítette meg (11. ábra).



47	R
a	Me
b	Ph
c	2-tolil
d	3-cimil

11. ábra

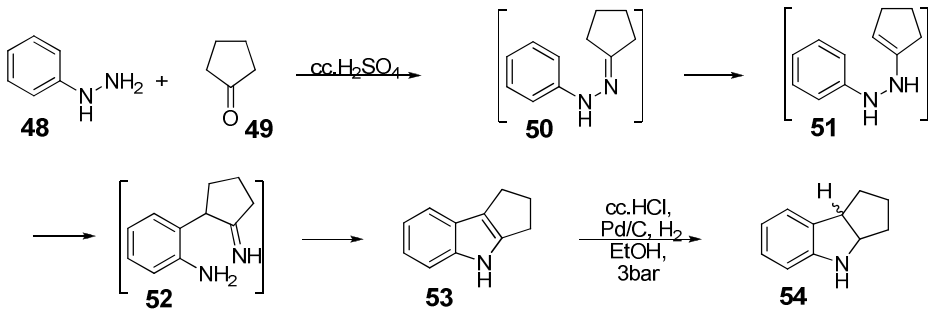
2001-ben különböző karbamátokat tartalmazó és az A-gyűrűn szubsztituált terméket vizsgáltak, de ezek biológiai aktivitása is elmaradt a *Phenserine* aktivitásától.[27]

A C gyűrűn heteroatomot nem tartalmazó analogonjait azonban eddig nem vizsgálták.

2.3 Cikloalkanoindol alapváz előállítása

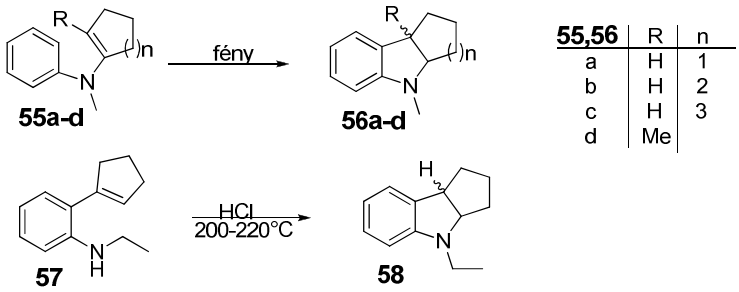
Az előző fejezetben beszámoltam arról, hogy a *Physostigmine* (**21**) és *Phenserine* (**22**) számos analogonját állították elő és vizsgálták kutatócsoportok. A cikloalkanoindol vegyületek karbamátszármazékai eddig nem került a figyelem középpontjába. Az alapváz előállítását követően a karbamát rész általában könnyen kialakítható.

Az irodalomban fellelhető cikloalkanoindol (**54**) szintézisek közül a legjellemzőbb a Fischer indol szintézis kiegészítve katalitikus hidrogénezéssel (12. ábra).[28,29]



12. ábra

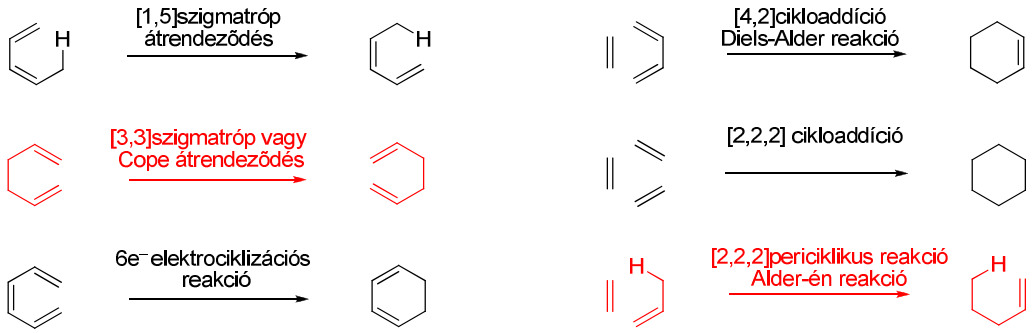
Ugyanakkor alternatív megoldást jelenthet az *N*-cikloalkenil-*N*-alkilbenzilaminok (**55**) fotoindukált gyűrűzárása is vagy 2-cikloalkenilanilinek (**57**) magas hőmérsékletű gyűrűzárása (13. ábra).[30, 31]



13. ábra

2.4 Periciklikus reakciók

Periciklikus reakciók során az átalakulások összehangoltan egyetlen ciklikus átmeneti állapoton keresztül történnek. A periciklikus reakciók sztereospecifikuságának elméleti hátterét többek között Woodward és Hoffmann fogalmazta meg.[32] A folyamat során bekövetkezett új kémiai kötések kialakulását és azok sztereokémiáját a reakcióban részt vevő molekulapályák irányultsága és száma határozza meg, elsősorban a HOMO (legalacsonyabb energiájú betöltött) és a LUMO (legmagasabb energiájú betöltetlen) pályáké.[33,34] A Woodward-Hofmann szabály kimondja, hogy a termikus periciklikus reakcióban 4n+2 molekulaorbitálnak kell részt venni, ahhoz hogy a reakció megengedett legyen. A legegyszerűbb termikusan megengedett reakcióknak több típusa is létezik. Ezek egy részét a 14. ábrán foglaltam össze.[32]



14. ábra

A periciklikus reakciókat szénhidrogének példáján mutattam be, de bármelyik pozícióban lehet oxigén, kén és nitrogén is. Ezek az elemek rendelkeznek a megfelelő atomorbitálokkal. Így biológiailag aktív, természetes vegyületek szintéziseinek tervezése során széles körben alkalmazhatóak ezek a reakciótípusok.

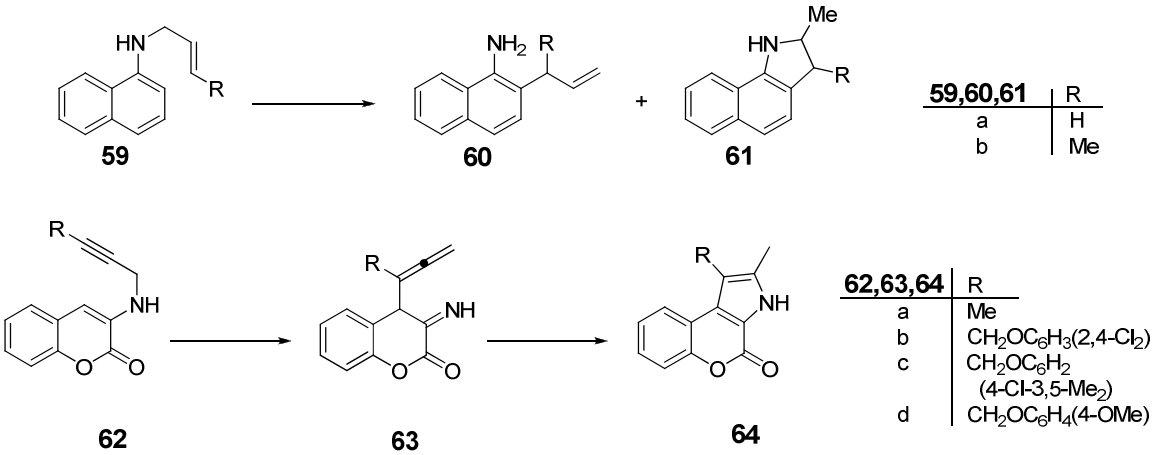
A tervezett szintézisút kétségkívül legfontosabb lépése az átrendeződés és a gyűrűzárás, amelyek periciklikus reakciók csoportjába tartoznak, ezért a két pirossal jelölt reakciótípussal - [**3,3**]-szigmatróp átrendeződés és Alder-én reakció - bővebben is foglalkozom.

2.4.1 Szigmatróp átrendeződés

A szigmatróp átrendeződések közzé tartozik a Cope átrendeződés, melynek nitrogén, kén, oxigén és foszfor analogonjai is ismertek.[35,36,37] Oxigént tartalmazó származékának reakciója Claisen átrendeződésként ismert – Claisen és munkatársai után - és széles körben alkalmazott már az 1960-as évektől. Az aza-Claisen átrendeződés az allil-vinil amin vagy aromás esetben allil-aril amin termikus [**3,3**]-szigmatróp átrendeződési reakciója. A különböző típusú Claisen átrendeződések között az aza-Claisen (amino-Claisen) átrendeződés hosszú ideig háttérbe szorult a széles körben alkalmazott oxigen analogonok mögött, köszönhetően a drasztikus reakció körülményeknek.[38,39,40] A magas hőmérséklet eredményeképpen a bomlástermékek mennyisége is nőtt..

Marcinkiewcz szerint a ciklikus átmeneti állapot energiája akkor minimális, ha annak térállása koplanáris az aromás gyűrűvel.[41] Aminok esetében a nitrogénatom kötései „gúla” vagy „piramis” elhelyezkedésűek, ezért nagyobb energia szükséges ahhoz, hogy a ciklikus átmeneti állapot koplanáris szerkezetét elérje, mint a megfelelő oxigén analogon esetében.

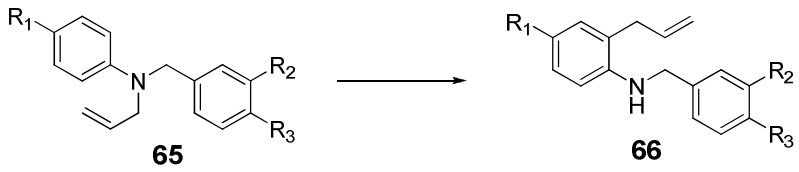
Aril-allilamin (**59**) termikus reakciója során - 270°C körüli hőmérséklettartományban - azt tapasztalták, hogy 3 óra után az átrendeződött termék 50% körüli mennyiségben van jelen, miközben a kiindulási anyag 20-30%-a nem alakult át.[42] Ezt követően a kiindulási anyag mintegy 4 órányi reakcióidő után elfogyott, azonban egy másik termék jelent meg az elegyben, jelentős mennyiségben. A két termék 38% (**60a**) illetve 38%-ban (**61a**), metilcsoport esetében 43%-ban a gyűrűzárt vegyület (**61b**) volt jelen. Heteroatomot tartalmazó propargilaminszármazékok (**62**) reakcióját *N,N*-dimetil-anilinben végezték 6-8 órig refluxhőmérsékleten. A reakció során a gyűrűzárt vegyületeket (**64**) 90-95%-os termeléssel kapták (15. ábra).



15. ábra

Az utóbbi két évtizedben azonban Lutz munkásságának köszönhetően felismerték, hogy katalizátorok alkalmazásával a Cope és Claisen átrendeződési reakciók sokkal kedvezőbb körülmények között valósíthatók meg.[43] A Lewis-savak, köztük a bórtrifluorid-éterát is fontos katalizátor, amit a Claisen illetve az aza-Claisen

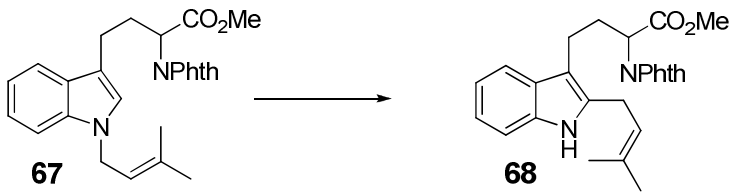
átrendeződés során alkalmaznak. Ennek bizonyítéka, hogy katalizátor alkalmazása mellett az *N*-allilanilinek (**65**) átrendeződéséhez szükséges hőmérséklet 260-270°C-ról 140-150°C-ra csökkent (16. ábra).[44]



65,66	R_1	R_2	R_3
a	H	H	H
b	H	H	Me
c	H	Cl	H
d	H	Cl	Me
e	Cl	H	H
f	Cl	H	Me
g	Cl	Cl	H
h	Cl	Cl	Me
i	F	H	H
j	F	H	Me
k	F	Cl	H
l	F	Cl	Me
m	OCF_3	H	H
n	OCF_3	Cl	Me
o	OCF_3	H	H
p	OCF_3	Cl	Me

16. ábra

De ennél még szembetűnőbb a hatás az *N*-allil-alkilindolin-származékok (**67**) esetében, a termikus aza-Claisen átrendeződése 450-470°C-on valósul meg, míg katalizátor alkalmazásával elegendő szobahőmérsékleten elvégezni a reakciót, ahol 60%-os eredménnyel nyerhető az átrendeződött termék (**68**) (17 .ábra).[45,46]

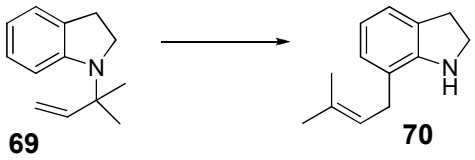


17. ábra

Az alacsonyabb reakcióhőmérséklet következtében a termelés is növekedett, mivel a bomlási folyamatok csökkentek. Így számos vegyület előállítására nyílt lehetőség.[47]

A technika fejlődése újabb utat nyitott a reakciók kivitelezését tekintve. Megfigyelték, hogy termikus reakciókkal szemben mind a reakcióidő, mind pedig a termelékenység tekintetében jelentősen javulás érhető el mikrohullámú besugárzás esetén. A mikrohullámú körülmények között végzett reakciók megvalósíthatók oldószer használatával és nélküle is.

Az aza-Claisen átrendeződések esetében azt tapasztalták, hogy oldószer nélkül a reakcióidő megnő, de a poláros aprotikus oldószerek használata pozitív hatással volt, és mérsékelte a reakcióidő növekedését. Ezek az oldószerek jobban abszorbeálják a mikrohullámú energiát, és a közölt hőmennyiség az átrendeződésre fordítódik.[48]



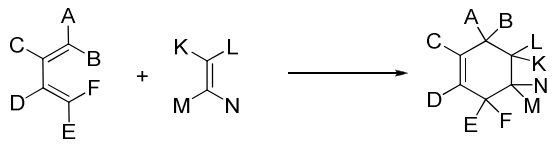
18. ábra

Egy *N*-allilindolszármazék (**69**) aza-Claisen átrendeződését trifluorecetsavban végezték, mikrohullámú körülmények között. Az átrendeződött termék (**70**) 90%-ban volt izolálható (18. ábra).

2.4.2 Alder-én reakció

A szerves kémia területein, a természetes vegyületek előállításánál szintén gyakran alkalmazzák a Diels-Alder típusú reakciókat (19. ábra). Ezekben a reakciókban szénhidrogének esetében C-C kötés kialakítására van lehetőség.

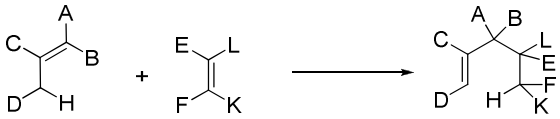
A szerkezetet befolyásoló tényezők hiányában a hattagú planáris szerkezetű átmeneti állapotnak köszönhetően a reakciók regio- és sztereoszelektívek.[49]



19. ábra

Amennyiben a dién vagy dienofil valamelyik pozíciójában heteroatom kerül, hetero-Diels Alder reakcióról beszélhetünk. Ekkor az új kötés a heteroatom és a szénatom között létesül. Ha mindez intramolekuárisan történik, könnyen előállíthatunk heterociklusos vegyületeket is. A várt sztereoszelektívitást befolyásolják a reakcióban résztvevő atomokhoz kapcsolódó elektront küldő vagy szívó csoportok, illetve intramolekuláris reakció esetében a sztérikus gátakkal is számolnunk kell.

Ezzel a jól ismert reakcióval szoros összefüggésben van az Alder-én reakció, ami szintén egy periciklikus reakció (20. ábra). A szükséges feltételek akkor is érvényesülnek, ha a dién egyik reakcióban résztvevő szénatomjának sp^2 állapotú atompályáját egy hidrogén *s* pályája váltja fel. Az *s* pálya gömbszimmetrikus, ezért a tér három irányát figyelembe véve nincs olyan kitüntetett irányultsága, mint a *p* pályáknak. Ezt figyelembe véve a *p* és az *s* pálya képes átlapolni, hogy az átmeneti szerkezet kialakuljon.

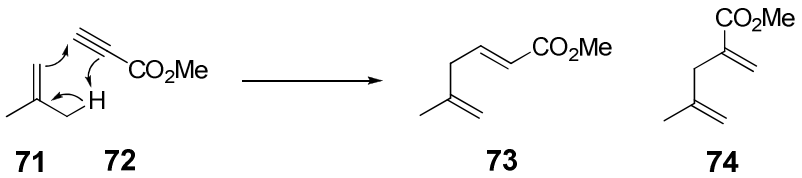


20. ábra

Sajnos e reakciók energiaigénye igen magas, ezért vizsgálatuk és alkalmazásuk háttérben maradt. Azonban, mint ahogyan azt a Claisen átrendeződésnél is tapasztaltuk, katalizátorok használata a reakcióhoz szükséges energiát nagymértékben képes csökkenteni. A Lewis-savak segítségével kialakított komplexekben elektronhiányos állapot alakul ki, a HOMO pálya energiája csökken, és ezáltal alacsonyabb lesz a reakció

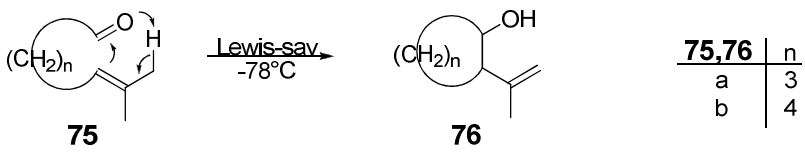
aktiválási energiája. Hetero-Alder-én a reakció, amennyiben az átmeneti állapot valamely tagja egy heteroatom, - O, S, F, N.

Acetilénkarbonsav-észter (**72**) és izobutén (**71**) reakciójában termikusan, magas hőmérsékleten (220°C) két terméket izoláltak, melyek aránya 47% (**73**) és 3% (**74**) volt. Ez katalizátor – aluminium-klorid - alkalmazásával úgy változott, hogy a reakció lejátszódásához elég a szobahőmérséklet és az első termék (**73**) keletkezik 61%-ban, a másik termék nem volt izolálható. Tehát ezek a reakciók jelentős regió és sztereoszelektivitást mutatnak (21. ábra).[50]



21. ábra

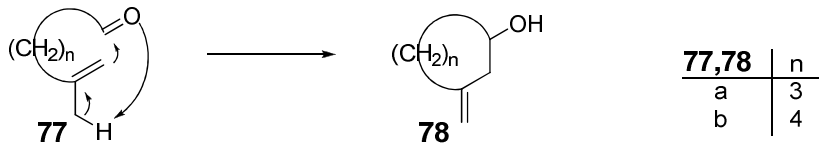
Telítetlen karbonilvegyületek Alder-én reakciója csak magas, 150°C körüli hőmérsékleten játszódik le. Lewis-sav alkalmazásával a reakció hőmérséklete drasztikusan lecsökkenthető, már mínusz 78°C-on végbemegy a gyűrűzárás. Ciklopentanol-származék (**76a**) is izolálható ily módon. Hő hatására azonban a reverzibilis folyamat során visszakapjuk a kiinduló anyagot (**75a**) (22. ábra).[51]



22. ábra

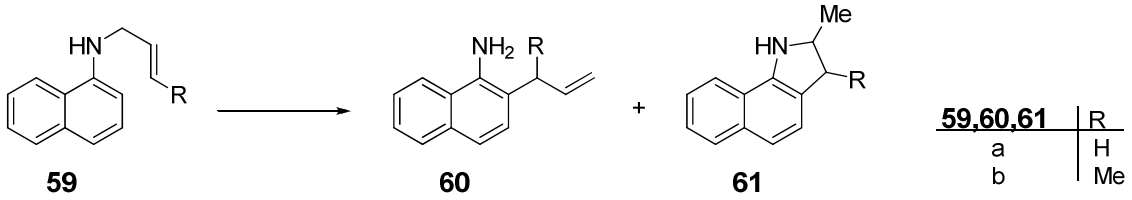
Hasonló reakciót eredményez egy másik izomer karbonil vegyület átrendeződéses reakciója (23. ábra). Ebben az esetben azonban azt tapasztalták, hogy dimetilaluminiumklorid katalizátor használata nélkül a termékek nem voltak izolálhatók.

A keletkező alkoholok nem stabilak, elbomlanak, a ciklohexanol (**78a**) illetve cikloheptanol (**78b**) esetében azonban a katalizátorral képzett adduktjaként izolálható.[51]



23. ábra

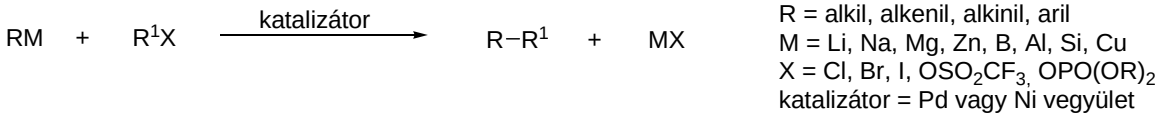
Hasonló átrendeződés történik egy korábbi példában is, amikor az aril-allilamint (**59**) magas hőmérsékleten reagáltatjuk. Először egy szigmatróp átrendeződés megy végbe, amit egy H vándorlás követ, ami egy ciklikus átmeneti állapoton keresztül történik, így kialakítva egy új C-N kötést (24. ábra).[42]



24. ábra

2.5 Keresztkapcsolás

Új szén-szén kötés kialakítása a szintetikus szerves kémiában mindig fontos szerepet kapott. A klasszikus C-C kötést létrehozó módszerek, mint a Grignard és a Wittig reakciók mellett az elmúlt 30-40 évben az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók terjedtek el jelentősen. Szintetikus lehetőségeinket ezek nagy számban kibővítették. A keresztkapcsolási reakciók aktív katalizátorai alacsony állapotú palládium- és nikkelvegyületek, melyekhez legtöbbször valamilyen ligandum is kapcsolódik, ezzel stabilizálva a komplexet (25. ábra).[52]

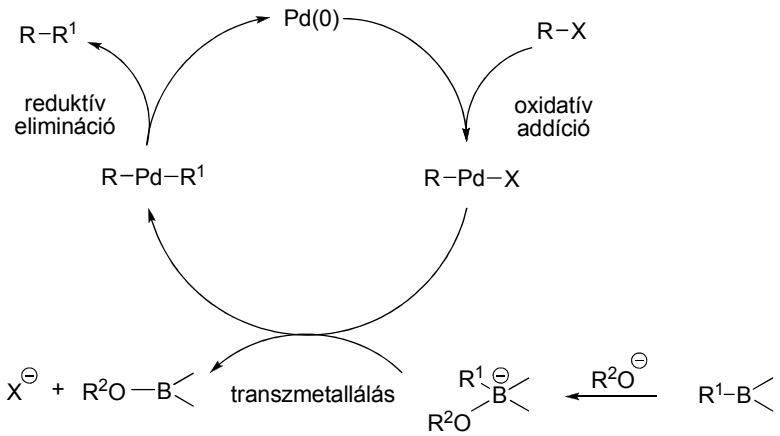


25. ábra

Ezeknek a névvel jelölt keresztkapcsolási reakcióknak (Kharash, Negishi, Suzuki, Stille, Sonogashira, Heck, és Buchwald-Hartwig) a jelentőségét példázza, hogy 2010-ben megosztott kémiai Nobel-díjat kapott Richard F. Heck (University of Delaware, USA), Ei-ichi Negishi (Purdue University, USA) és Akira Suzuki (Hokkaido University, Japán) a palládiumatomok által katalizált szerves kémiai reakciók területén elért eredményeikért.

2.5.1 Suzuki kapcsolás

A Suzuki reakciók talán a keresztkapcsolási reakciók legsokoldalúbb fajtái. A felhasznált bórorganikus vegyületek csökkent nukleofil karakterrel rendelkeznek, ezért számos funkciós csoport jelenlétét tolerálják, valamint oxigénnel és nedvességgel szemben stabilak. A módszer további értékes tulajdonsága, hogy a kiindulási boronsavak nem toxikusak, a reakció vizes közegben is elvégezhető és a képződő bórsav származék a tisztítási eljárásokat nem zavarja. Enyhe körülmények között jó termelés érhető el.[53,54]



26. ábra

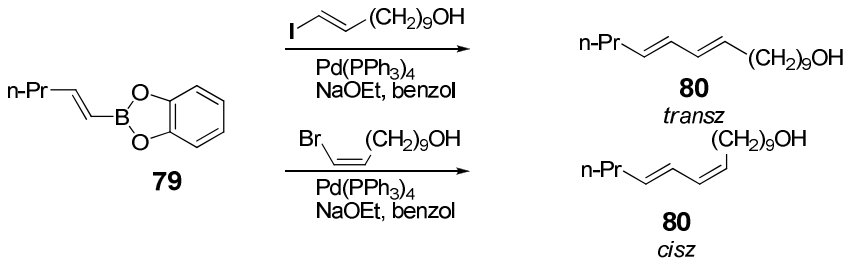
A bórorganikus vegyületek palládiumkatalizált kapcsolási reakciójának az általános ciklusa látható a 26. ábrán. A palládiumkatalizált keresztkapcsolás három fő lépésből áll.

A katalitikus folyamat első lépése egy szerves halogénvegyület oxidatív addíciója, mely során a 0 oxidációs állapotú átmenetifém oxidációs száma +2-re változik. Ez gyakran a reakció sebesség-meghatározó lépése is. Egyrészt alkilhalogenidek esetében a reaktivitás elég alacsony, másrészről a β-pozícióban lévő hidrogént tartalmazó intermedierek hidrid-eliminációra hajlamosak.

A tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0) a legelterjedtebb katalizátor, mert termikus stabilitásuk megfelelő és hosszabb melegítés során is megtartják aktivitásukat. Elterjedtek más foszfin és difoszfin tartalmú katalizátorok is, melyek aktivitása a ligandumok számával és struktúrájával befolyásolható.[55,56]

A transzmetallálás a következő lépés. Egyrészt a bázis hatására kialakul az úgynevezett „ate komplex”, mely a bór vegyület nukleofilitását növeli. Ezzel a negatív töltésű bórvegyületről könnyebben jut át a szerves csoport, kialakítva ezzel a *transz*-diaril fémkomplexet. Majd ez a vegyület *cisz* térszerkezetűvé izomerizálódik, ami elengedhetetlen térbeli feltétele az eliminációs lépésnek. Mindkét folyamat fontos szerepet játszik ebben a lépésben, bár pontos mechanizmusa még nem teljesen feltérképezett.[57]

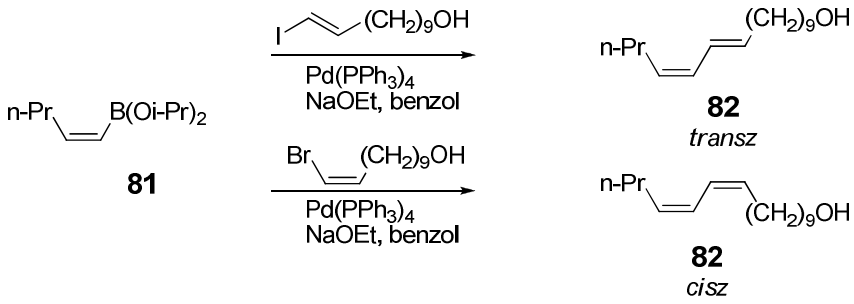
A szén-szén kötés kialakulásának utolsó részlépése a reduktív elimináció, mely során visszakapjuk a kiinduló 0 oxidációs számú palládiumkomplexet. A diaril illetve aril-alkenil palládiumkomplexekben az emliminációs lépés könnyen lejátszódik, míg aril-alkil illetve dialkilcsoportok összekapcsolódása esetében az aktivitás csökkenése figyelhető meg.



27. ábra

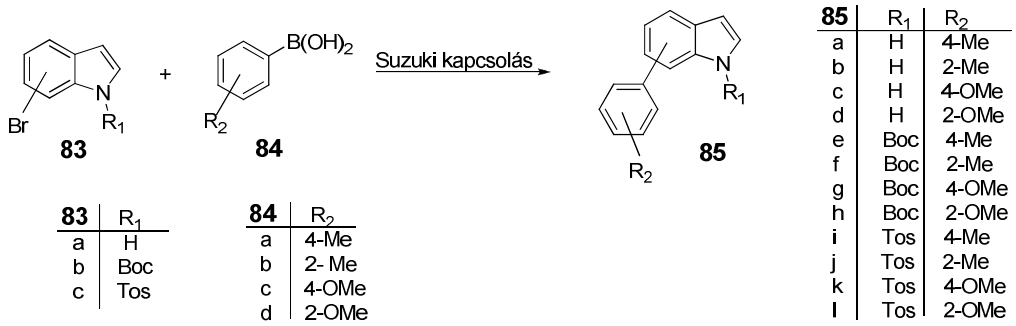
A katalitikus reakció a jód- és brómvegyületek esetében sokkal gyorsabb, mint a sokkal kevésbé reaktív klórvegyületek esetén.[58]

A kapcsolódó csoportok sztereoszerkezetüket a reakció során megtartják (27. és 28. ábra).[59,60]



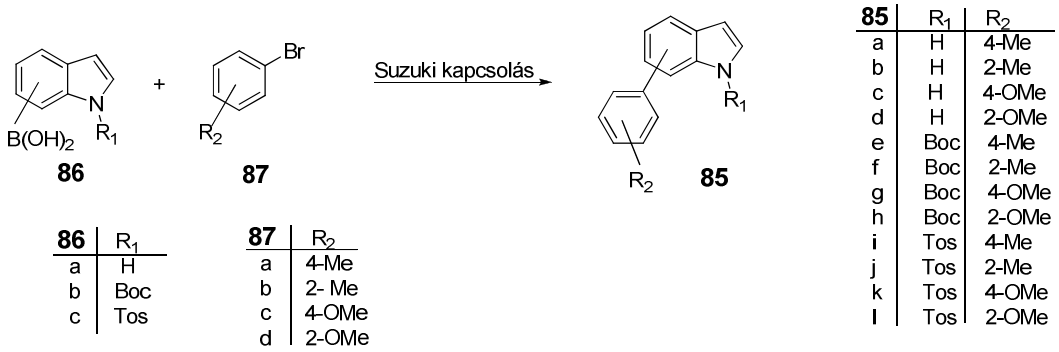
28. ábra

A szerves és a gyógyszerkémia területén is fontos alapváz az indolgyűrű. Ennek megfelelően számos tanulmány készült ezen vegyületek továbbalakításáról, származékairól. Spanyol kutatócsoport foglalta össze 5-, 6-, és 7- szubsztituált, illetve nitrogénen védőcsoportot tartalmazó indol analogonok (**83**) viselkedését, fenil-boronsavakkal (**84**) történő Suzuki kapcsolás során.[61] Megállapították, hogy a bróm-szubsztituált indolszármazékok jó-kitűnő (66-99%) termeléssel adják a kapcsolt termékeket (29. ábra).



29. ábra

A brómatom helyzete befolyásolja a termelést, a reaktivitás *para, meta, orto,* irányban csökken. A fenilboronsav *orto*-helyzetében lévő szubsztituens elhanyagolható hatást gyakorol a kapcsolásra. A kapcsolás eredményében számottevő változást az indolváz nitrogénjének a védése, illetve nem védése nem eredményezett.



30. ábra

A kapcsolást megvizsgálták a kémiai szerepek felcserélésével is. Az *orto* és *para* helyzetben szubsztituált brómbenzol (**87**) illetve a boronsav pozíciója az indolvázon nem befolyásolja a gyűrűzárás eredményét (30. ábra).

A heterociklus nitrogénatomján lévő csoportok - az R_1 csoportok - nagymértékben befolyásolják a termelést. Abban az esetben, ha a nitrogénen nincs védőcsoport (**86a**) jó termeléssel (94-65%) kapták a kapcsolt terméket. Boc-védőcsoport esetében (**86b**) ez 8-50%-ra csökken, míg Tos-védőcsoport esetében (**86c**) a termék kevesebb volt, mint 8 százalék vagy nem is volt izolálható.

2.6 Lehetséges kivitelezési technikák bemutatása

2.6.1 Mikrohullámú reakciók

A mikrohullámú besugárzást sikeresen alkalmazzák szerves kémia reakciók során. Enyhébb körülmények között, rövidebb idő alatt nyerték a kívánt terméket jobb termeléssel, ezzel párhuzamosan a mellékreakciók is visszaszorultak.[62] A mikrohullámú

körülmények között végzett reakciók sikerességüket a termikus és a nem-termikus hatás együttes szerepének köszönhetik.

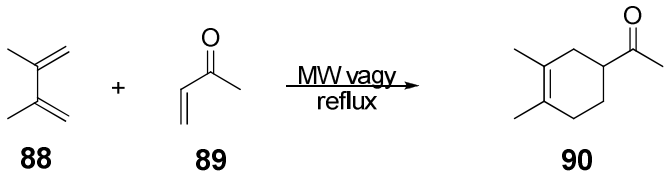
A termikus hatás az úgynevezett hot-spotoknak köszönhető, míg a nem-termikus – a mikrohullám specifikus hatása - a poláris szubsztrát energiaelnyelésén alapszik.

A mikrohullám reaktorok alkalmazása, mint nem hagyományos energiaforrás széles körben elterjedt és számos publikáció és összefoglaló közlemény – oldószermentes, cikloaddíciós heterociklusos reakciók, polimerkémia, homogén és heterogén katalízis, kombinatorikus kémia, zöldkémia területéről – jelent meg az utóbbi években, amióta általánosan elérhetővé és megbízhatóvá váltak ezek a készülékek.[63,64]

A reaktivitás és a szelektivitás változásait nem lehet pusztán termikus effektusnak tulajdonítani. A polarizáltságnak megfelelő hullám abszorpciójától függő szelektív fűtés, illetve gerjesztés, az inhomogenitásból adódó *hot-spot*ok és a túlhevülés mind közrejátszanak. A nem-termikus hatás máig vitatott tulajdonság. A reakció közeget, az átmenti állapotokat és azok polaritását, illetve a reakció mechanizmusokat osztályozva tanulmányozták a mikrohullámú reakciókat.[65] Azt tapasztalták, hogy apoláris oldószerben illetve oldószermentes közegben nő a mikrohullámú hatás, abban az esetben, ha a termék vagy az átmeneti állapot poláris jellegű. Nem-termikus hatásként azonban felmerül maga a hullám és az anyag kölcsönhatása is, ami a termikus hatáshoz nagyon hasonló.

E tekintetben a nem-termikus hatás és a termikus – a hullám által létrejövő hőmérsékletnövekedés - elkülönítése nehéz feladat. Számos szerző a mikrohullámú effektust a termodinamikai paraméterek változásával magyarázza.

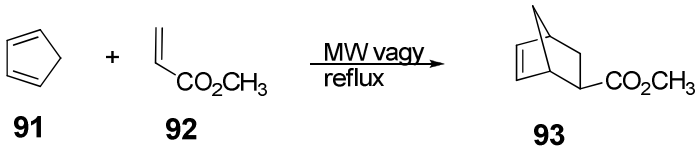
Berlan és munkatársai cikloaddíciós reakciót vizsgáltak xilolban és dibutiléterben (31. ábra).[66]



31. ábra

A reakcióhőmérséklet felfutása mikrohullámú körülmények között gyorsabb volt, mint klasszikus fűtés esetében. A melegedés az apolárisabb oldószerben – xilolban -, ahol a dielektromos veszteség kevés, gyorsabb.

Gedye és munkatársai is hasonló eredményre jutottak a ciklopentadién és az etil-akrilát cikloaddíciós reakciójának vizsgálata során (32. ábra).[67]



32. ábra

Ezzel ellentétben mégis számos közleményben arról számolnak be, hogy a reakció kimenetele csupán a melegedés profiljától függ.[68,69,70] A mikrohullám, mint egyfajta sugárzási energia a reakcióban résztvevő komponenseket gerjeszti, illetve az oldószer kinetikus energiáját növeli. A belső energia nő és megoszlik a molekula-mozgások között, tekintet nélkül arra, hogy milyen a fűtés módja. Csak a hőmérséklet és a homogenitás fontos tényező.

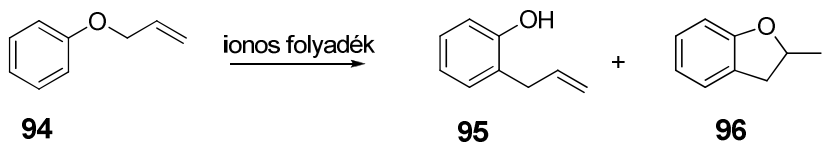
2.6.2 Ionos folyadékok

Az ionos folyadékok olyan szerves sók, amelyek szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotúak. A hagyományos oldószerektől eltérően, amelyek molekuláris folyadékként jellemezhetők, az ionos folyadékok ionokból állnak. Jóllehet számos ionos folyadék már évtizedek óta ismert, csak az elmúlt néhány évben kerültek a figyelem középpontjába, mint jövőben alkalmazandó korszerű, környezetbarát reakcióközegek.

Ennek a legfőbb oka igen alacsony gőznyomásuk, hőmérsékleti stabilitásuk, visszaforgathatóságuk, és hogy nem tűzveszélyesek.[71] A kation és az anion megfelelő módosításával széles körben variálhatók bizonyos tulajdonságaik, mint a polaritás, a hidrofób jelleg, valamint más oldószerekkel való elegyedés. Ezen utóbbi tulajdonságuk alapján az ionos folyadékok „tervezhető oldószerek", amelyek alkalmazása a jövőben várhatóan sok helyen elterjed.[72]

Alacsony gőznyomásuk és magas hőmérsékleten is meglévő stabilitásuk alkalmassá teszik ezeket az oldószereket olyan szerves kémiai reakciók kivitelezésére, amelyek különösen magas hőmérsékletet igényelnek.[73] Többek között ilyenek a szigmatróp átrendeződések és a Diels-Alder típusú reakciók is.

Bagnell és munkatársai allil-fenil éterek (**94**) Claisen átrendeződési reakcióját vizsgálták különböző ionos folyadékokban 250°C-on.[74] Szemben az alifás pirrolidin bázisú ionos folyadékokkal ($C_9(mpy)_2$-NTf_2:35%) magasabb termelést értek el aromás imidazólium bázisú sók ($C_9(bim)_2$-NTf_2:63%, $C_9(bim)_2$-NTf_2:75%) alkalmazásával.



33.ábra

A melléktermék (**96**) - 2-metil-2,3-dihidrobenzofurán – keletkezésének kedvez a magasabb reakcióhőmérséklet - 300°C - illetve a hosszabb reakcióidő - 60 perc -. A gyűrűzárt termék tisztítása csak nehezen, flash kromatográfia alkalmazásával volt lehetséges. Zulfiquar és Kitazume - szintén allil-fenil éterek - Lewis-sav katalizált Claisen átrendeződési reakciók során számoltak be ciklizációról, ahol reakcióközegként– [bmim-PF_6]-ot -, és katalizátorként Lewis-savat is - szkandium trifluorometánszulfonátot – alkalmaztak.[75]

2.7 Számításos kémia

A kvantumkémia alapegyenlete a Schrödinger-egyenlet (a relativisztikus hatásokat figyelmen kívül hagyva), aminek időfüggetlen alakja (34. ábra):[76,77]

$$\hat{H}\Psi(R,r) = E\Psi(R,r)$$

34. ábra

Ahol a $\hat{H}$ a Hamilton-operátor, Ψ az állapotfüggvény, más néven hullámfüggvény, $\boldsymbol{R}$ a magok és $\boldsymbol{r}$ az elektronok összes térkoordinátája, $\boldsymbol{E}$ pedig a rendszer teljes energiáját jelöli. Sajnos az egyenlet önmagában nem megoldható többatomos/többelektronos rendszerekre, ezért közelítésekhez kell folyamodni.

Az egyenlet először is nem tartalmazza a spint. Ezt úgy korrigálták, hogy az állapotfüggvényt megszorozták az ún. spinfüggvénnyel (η), amelynek értéke reprezentálja a kétféle lehetséges spin állapotot.

A következő közelítés a Bohr-Oppenheimer-tételen alapul, amelynek lényege a magmozgás és elektronmozgás szétválasztása. A magok több nagyságrenddel nagyobb tömegűek, így az elektronok gyors mozgását csak lassan követik, ezért ésszerű e mozgások szétválasztása. Az előbbiek miatt az állapotfüggvényt szorzat alakban írjuk fel, külön-külön egy mag- és egy elektronkoordinátáktól függő állapotfüggvényként (35. ábra).

$$\hat{H}_e\Psi_e(R_0,r) = E_e(\mathrm{R}_0)\Psi_e(r)$$

$$\hat{T}_m\Psi_m(R) = E_m\Psi_m(R)$$

35. ábra

Ezen függvényekkel a Schrödinger egyenlet is két részre osztható. Az első egyenlet segítségével kapjuk meg az elektronenergiát a (rögzített) magkoordináták (R_0) függvényében.

Ezen egyenlettel egy sokdimenziós felületet kapunk, az ún. potenciális energia hiperfelületet (Potential Energy Surface, PES). A PES alapján értelmezhetők a molekulák stabil állapotai (minimumok), reakció útvonalai és a hozzátartozó átmeneti állapotok (elsőrendű nyeregpontok). Adott atommag koordinátákhoz számítjuk az elektron és atommag energiát, és mivel a hiperfelület gradiense a fellépő erő mínusz egyszerese, így a magok koordinátáit ezen irányokba elmozdítva, majd megismételve az előzőeket lokális minimumokba juthatunk, amivel a molekula egy (nyugalmi, stabilis) geometriáját határozzuk meg. Az átmeneti állapot kvantumkémiailag azt jelenti, hogy az elemi reakcióban közvetlenül résztvevő atomok az átalakulás menti legmagasabb energiájú pozíciót foglalják el, míg a többi atom a minimumban van, így eredményezve a legkisebb szükséges energianövekedést.

A harmadik közelítés az egyelektron módszer, melynek lényege, hogy az állapotfüggvényt *n* darab egy-egy elektronra vonatkozó állapotfüggvények (φ) szorzataként írjuk fel, úgy, hogy megfeleljenek a Pauli-elvnek (az állapotfüggvénynek antiszimmetrikusnak kell lennie). A megoldás az ún. Slater-determináns (36. ábra).

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{n!}}\begin{pmatrix} \varphi_1(r_1) & \cdots & \varphi_1(r_n) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_n(r_1) & \cdots & \varphi_n(r_n) \end{pmatrix}$$

36. ábra

Ezzel még nincs vége a problémának. Ahhoz, hogy a Schrödinger-egyenlet szétessen egyelektron egyenletekre, a Hamilton-operátorban szereplő elektron-elektron taszítási tagokra, valamilyen közelítést kell adnunk. Ez az ún. függetlenrészecske-modell, ami azt jelenti, hogy az eredeti elektron-elektron taszítási tagot is tartalmazó operátor helyett egy olyan V_i^{eff} átlagpotenciált tartalmazót vezetünk be (Fock operátor), amelyben a taszítási tag csak az adott elektrontól függ matematikailag. Szemléletesen: az adott elektron a többi elektron által létrehozott „átlagos elektromos térben” mozog, anélkül, hogy arra hatással lenne. Ezzel a közelítéssel már kémiailag érdekes rendszerekre is meg tudjuk oldani a Schrödinger-egyenletet.

Az egyenletek megoldását segíti a variációs elv, mely szerint a valós energiánál nem kaphatunk kisebb energiát, függetlenül a φ_i függvényektől. Az egyenletrendszert iterációs módszerrel oldjuk meg. Felveszünk egy kezdeti $\{\varphi_i\}$ függvénysorozatot, amit felhasználunk a Fock-operátor felépítéséhez, majd megoldjuk a HF-egyenleteket. A kapott új $\{\varphi_i\}$ sorozatot visszahelyettesítjük a Fock-operátorba, és újra megoldjuk a HF-egyenleteket. Ezt a ciklust addig folytatjuk, míg egy kezdeti kritériumnak eleget nem tesznek a megoldások. A Hartree-Fock-módszer előnye, hogy semmilyen külső paraméter nem szükséges hozzá, azaz ún. *ab initio* módszer, már számíthatók a molekulák tulajdonságai, ennek ellenére ebben a formában nem használják. Számítástechnikai megfontolások miatt az egyelektron-állapotfüggvényeket inkább bázisfüggvények lineáris kombinációjaként írják fel, melynek előnye, hogy csak a koefficienseket kell variálni. Ekkor kapjuk a Hartree-Fock-Roothaan egyenleteket.

Az eddigiekkel szemben teljesen eltérő módon kaphatunk a gyakorlatban használható módszereket az ún. sűrűségfunkcionál-elmélet felhasználásával (Density Functional Theory, DFT). Ebben az elméletben az alapvető mennyiség az állapotfüggvény helyett az elektronsűrűség. Az atommagokat külső potenciálként kezeli, az elektronokat pedig csak „berakja” a térbe ahol felveszik a nekik megfelelő állapotot, kialakítva egy adott elektronsűrűséget.

Az elektronsűrűségnek több előnyös tulajdonsága van az állapotfüggvénnyel szemben, például, hogy minden esetben csak háromdimenziós, ezáltal szemléletes képet tud adni sok fizikai és kémiai jelenségre. Ráadásul megfigyelhető mennyiség (pl.: röntgendiffrakcióval), közvetlenül ellenőrizhető. Az elmélet alapját a Hohenberg-Kohn-tételek adják.

Az első kimondja, hogy a $\rho(r)$ alapállapoti elektronsűrűség kölcsönösen egyértelműen megfeleltethető a $v(r)$ „külső potenciállal” egy konstans erejéig. Ebből következik, hogy az alapállapot energiája az elektronsűrűség funkcionáljaként adható meg (37. ábra).

$$F(i)\phi_i(r_i) = \varepsilon_i \phi_i(r_i) \quad i = 1,2,3,\ldots,n$$

37. ábra

A második tétel a gyakorlati alkalmazás alapját jelenti, kimondja, hogy egy adott v(r) külső potenciál esetén bármely lehetséges ρ elektronsűrűséghez tartozó E[ρ] energiaérték nagyobb, vagy egyenlő, mint az ρ_0 alapállapoti elektronsűrűséghez tartozó E[ρ_0] energia.

A XX. század fordulóján a még „pár megmagyarázatlan” fizikai jelenség (mint pl.: a fotoelektromos jelenség, feketetest-sugárzás stb.) kutatása sokkal nagyobbra nőtte ki magát, mint gondolta volna bárki is, ami végül a kvantummechanika megszületéséhez vezetett. A mikroszkópikus világ törvényeinek felfedezése végre betekintést adott az atomi, molekuláris valóságba, és alapot adott annak a jogos kívánalomnak, hogy ezen túl jelenségeket, tulajdonságokat számításosan igazolhassunk, meghatározzunk, akár előre is tervezhessünk. Ám ez csak az első lépés volt, nem a teljes megoldás. Paul Dirac szavait idézve:

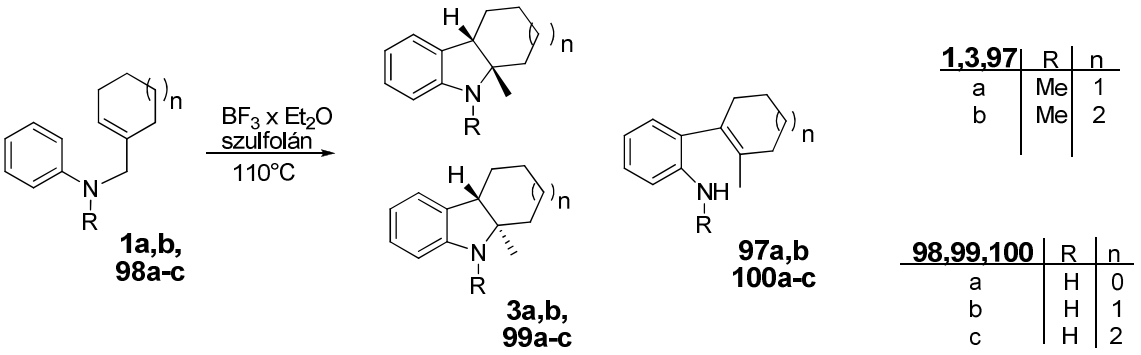
„A fizika nagy részét és a teljes kémiát leíró matematikai modellhez szükséges fizikai törvények mind ismertek, a gond csak az, hogy ha megpróbáljuk teljes mértékben alkalmazni ezeket, akkor olyan egyenletekhez jutunk, amiket túl bonyolult megoldani. Éppen ezért érdemes alkalmazott kvantummechanikai közelítő módszereket kidolgozni, amikkel többatomos rendszerek főbb tulajdonságait lehetne magyarázni a túlságosan sok ráfordítást elkerülve.”

A cél tehát, elfogadható egyszerűsítéseken keresztül megpróbálni eljutni olyan módszerekhez, amik legalább specifikus feladatokra elégséges pontossággal bírnak, miközben a mindenkori számítástechnikai fejlettséghez igazodunk.

3. SAJÁT MUNKA, EREDMÉNYEK

3.1 Előzmények

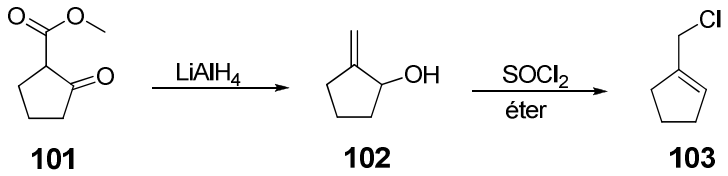
A kutatócsoportban végzett vizsgálatok során észrevették, hogy *N*-cikloalkenil-szubsztituált anilinek (**98**) és *N*-metilszármazékaik (**1**) aza-Claisen átrendeződése spontán gyűrűzáródást eredményez (38. ábra).[78]



38. ábra

Öttagú gyűrűs származékok esetében a nitrogén metil-szubsztituense gátolja a gyűrűzárást - csak izomerizált terméket (**97a**) kaptak. Így a metilcsoportot nem tartalmazó analogon (**98**) gyűrűzárását követően egy metilezési lépéssel bővült a reakciósor.

A metilénciklopentanolt (**102**), a hat- és héttagú kapcsolóágensek a dolgozat későbbi részében szerepelő előállításától eltérően, a megfelelő oxoészter (**101**) redukciójával kapták. Ebből a klórmetilénciklopentént (**103**) egyszerűen, tionilkloridot alkalmazva nyerték (39. ábra).[79]



39. ábra

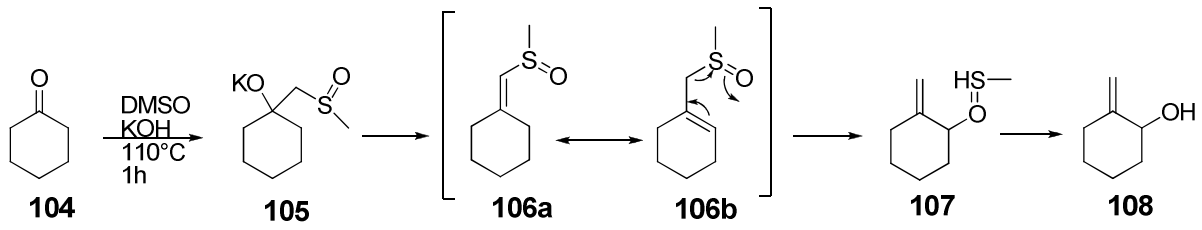
Így sikerült kialakítani öt-, hat- és héttagú gyűrűs vegyületeket, melyek az aromás gyűrűn szubsztituenst nem tartalmaztak. Az elvégzett reakciók során azt tapasztalták, hogy a tisztított termék nem egységes, tartalmazza a gyűrűs forma *cisz* és *transz* izomerét, illetve egy nyílt formájú izomert. Abban az esetben, ha az aromás gyűrűn metoxi-szubsztituens volt, a keletkezett termékek elbomlottak.

Első feladatom ennek a kiküszöbölése, és ezáltal a fenilkarbamát vegyületek kialakítása volt.

3.2 A hat- és héttagú cikloalkángyűrűt tartalmazó vegyületek előállítása

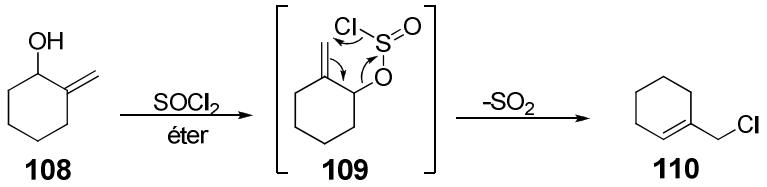
Elsőként a hattagú, metoxi-szubsztituenst tartalmazó származék előállításával és izolálásával próbálkoztam meg. Ehhez először a megfelelő anizidinszármazékot kellett előállítani.

Az első komponenst a klórmetilciklohexént (**110**) ciklohexanonból (**104**) állítottam elő (40. ábra). A porított káliumhidroxidot elszuszpendáltam vízmentes dimetilszulfoxidban, majd 110°C-ra melegítettem és ekkor hozzáadtam az oxovegyületet.[80] A keletkező dimzilkálium addícionálódik a karbonilcsoportra, majd az adduktból káliumhidroxid eliminálódik. A képződött vinilszulfoxid-származék (**106a**) tautomer egyensúlyban van az 1-(metilszulfinilmetil)ciklohex-1-énnel (**106b**), amin [2,3]-szigmatróp átrendeződés megy végbe. Az így képződött szulfán (**107**) hidrolízise adja a 2-metiléneciklohexanolt (**108**).[81]



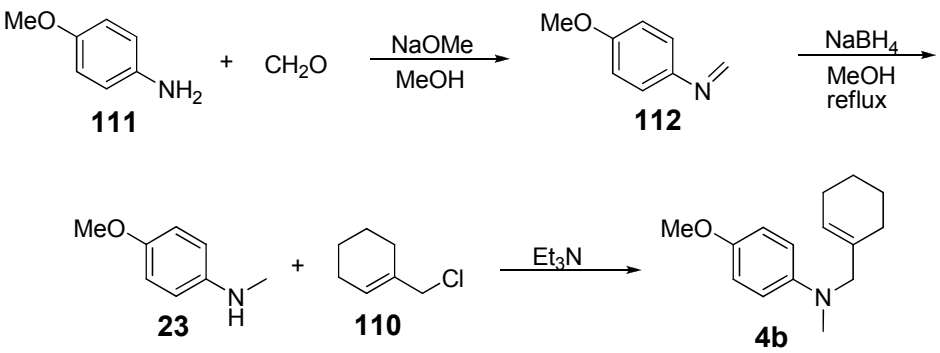
40.ábra

A klórvegyület (**110**) a hidroxiszármazékból (**108**) egy egyszerű tionilkloridos forralással nyerhető (41. ábra).[82]



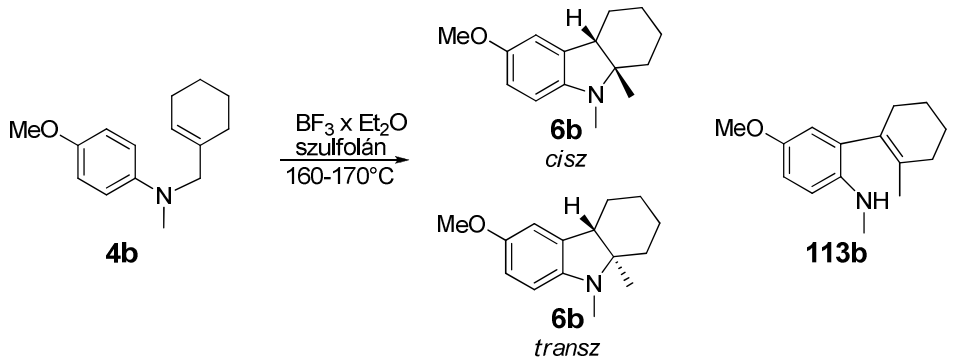
41. ábra

A másik komponenst a *p*-anizidin (**111**) alkilezésével nyertem.[83]



42. ábra

Először szelektíven egy metilcsoportot alakítottam ki, így később a dialkilszármazék képződése elkerülhető. Formaldehiddel imint (**112**) alakítottam ki, amit nátrium-bórhidriddel redukáltam. A képződött vegyületet (**23**) a korábban előállított klórszármazékkal (**110**) reagáltattam trietilamin jelenlétében (42. ábra).



43.ábra

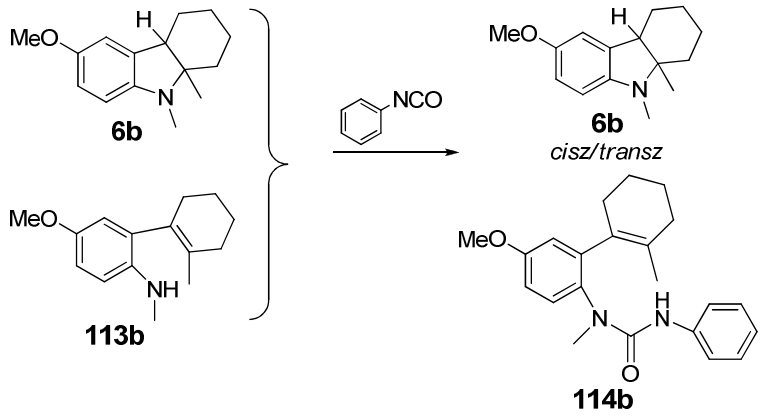
Az alapváz, *N*-(hexenilmetil)-*N*-metil-*p*-anizidin (**4b**) kialakítása után a gyűrűzárási reakciót elvégeztem szulfolánban BF_3-éterát alkalmazásával (43. ábra).[84] A reakciót folyamatosan nyomon követtem VRK-val, mert a reakció előrehaladtával a nem kívánatos melléktermékek túlsúlyba kerültek.

A reakcióelegyet diklórmetánnal extraháltam, majd a szulfolántól kromatográfiával tisztítottam meg. A szulfolánmentesítés csak kromatográfiás módszer alkalmazásával lehetséges. Az a kisebb probléma, hogy ez egy igen körülményes eljárás a reakcióelegy oldószermentesítésére, de ennél nagyobb problémát okozott, hogy korábban a végtermékek bomlását tapasztalták. A tisztítást kezdetben szilikagélen végezték, ahol az anyagok rendre elbomlottak. Én a tisztítást Brockmann II neutrális aluminium-oxid gélen végeztem, ahol a nem kívánt bomlási folyamatok háttérbe szorultak.

Ily módon sikerült szulfolánmentes nyersterméket kipreparálni. Gázkromatográfiás vizsgálatok és NMR felvételek igazolják, hogy a termék nem egységes, főként két anyagot tartalmaz, a gyűrűzárt termék *cisz* izomerét (*cisz*-**6b**), illetve az átrendeződött, de nem gyűrűzárt molekulát (**113b**).

A nyílt forma (**113b**) nem köztitermék. Ezt bizonyítja, hogy a nyerstermékek elegyét, oldószermentesítést követően, azonos körülmények között végzett reakció során reagáltatva az elegy összetételében nem tapasztaltam változást.

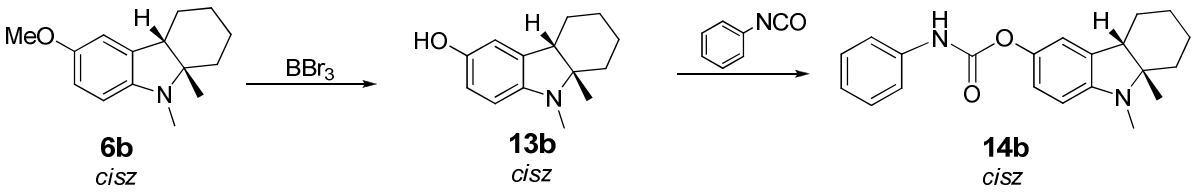
A termékek egymástól való elválasztása nehézségekbe ütközött, ezért származékképzésen keresztül próbáltam megtisztítani. A nyers kétkomponensű terméket fenil-izocianáttal reagáltattam szobahőmérsékleten (44. ábra).



44. ábra

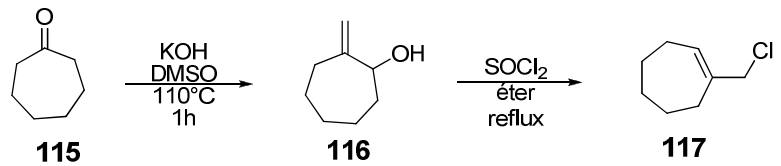
A reakcióban a nyílt forma adduktot képezett a reagenssel (**114b**), amely így a változatlan gyűrűzárt formától kromatográfiásan már elválasztható volt. A kapott termékek szerkezetét NMR felvételekkel igazoltam. A gyűrűzárt termékek közül a többszörös tisztítást követően csak az egyik, a *cisz* izomer volt izolálható.

Az elkülönített gyűrűzárt vegyületből (*cisz*-**6b**) a végtermék két lépésben nyerhető (45. ábra). Először BBr_3 alkalmazásával előállítottam a szabad hidroxivegyületet (*cisz*-**13b**), amiből fenilizocianáttal nyertem a végterméket (*cisz*-**14b**). A kapott végtermék szerkezetét NMR, tömeg és infravörös spektroszkópiai vizsgálatokkal igazoltam.



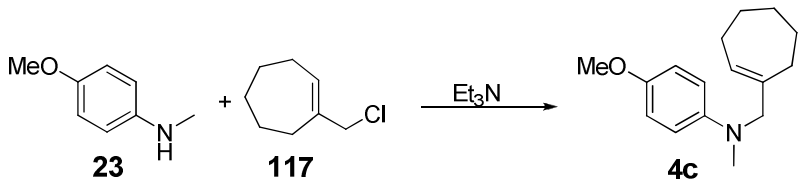
45. ábra

A héttagú cikloalkángyűrűt tartalmazó vegyületet a hattagú analógiájára állítottam elő. A klórmetilcikloheptént (**117**) a megfelelő hidroxivegyületen keresztül cikloheptanonból (**115**) alakítottam ki (46. ábra).



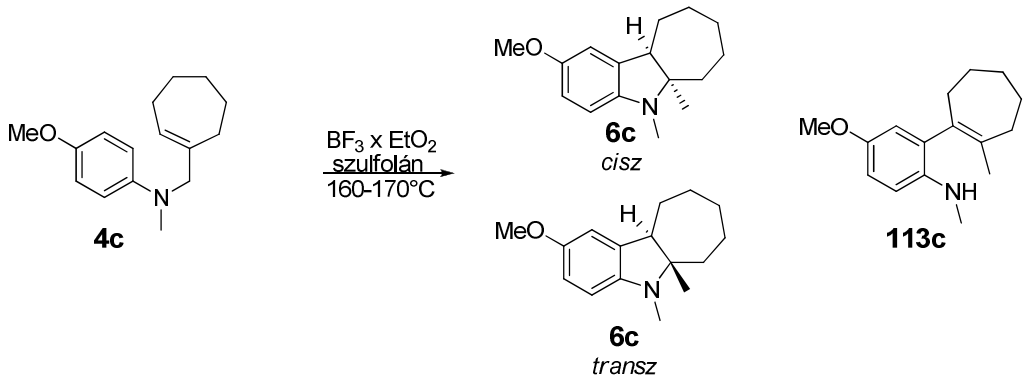
46. ábra

Ezt követően ezzel alkileztem az *N*-metil-*p*-anizidint (**23**) (47. ábra).



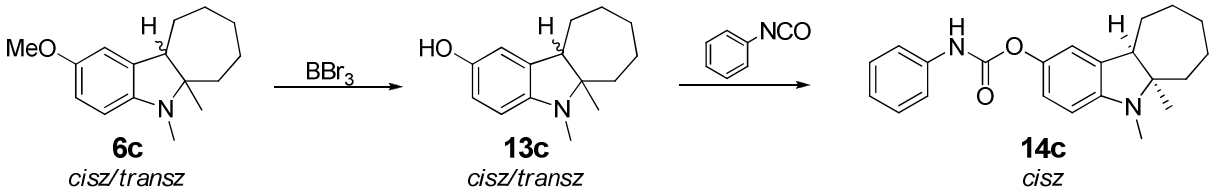
47. ábra

Az így kapott termékkel (**4c**) elvégeztem a gyűrűzárást, melynek eredményeként három vegyületet kaptam. Ebben az esetben a nyílt forma (**113c**) és a gyűrűzárt forma *cisz* izomere (*cisz*-**6c**) mellett a *transz* izomer (*transz*-**6c**) is képződött olyan mennyiségben, hogy többszöri kromatográfiás módszer alkalmazásával sikerült a két sztereoizomert elválasztanom egymástól. (48. ábra). A nyílt formától az előzőekben már említett származékképzéssel választottam el.



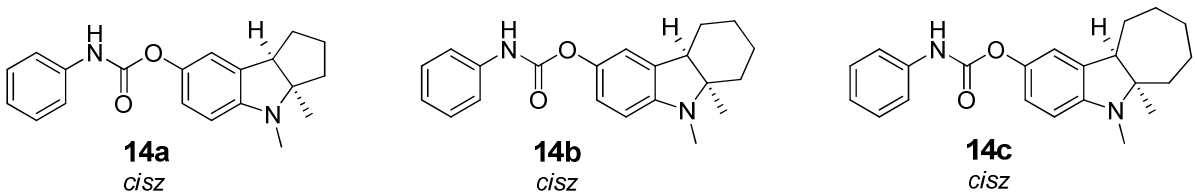
48. ábra

A végtermékek előállításához a nehéz elválasztás miatt izomerkeveréket használtam. A metilcsoport eltávolítását követően fenilizocianát alkalmazásával kialakítható a karbamát-rész. A végtermék *cisz*-izomerét (*cisz*-**14c**) sikerült izolálnom (49. ábra).



49. ábra

Így sikerült a korábban előállított öttagú cikloalkánt tartalmazó származékon (*cisz*-**14a**) túl, két új, a 6 és a 7 tagú fenilkarbamát-származékot (*cisz*-**14b**, *cisz*-**14c**) előállítanom, amelyek várhatóan acetil-kolinészteráz inhibitorok (50. ábra).

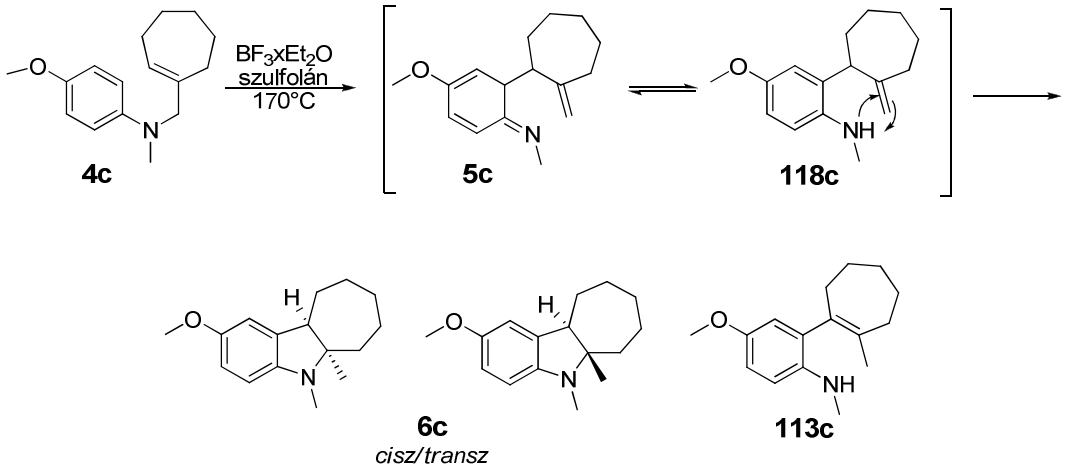


50. ábra

3.3 Mechanizmus vizsgálat

A reakciósor kulcslépése az átrendeződés és a gyűrűzárás.

A korábbi feltételezést, hogy a molekulában először egy [3,3]-szigmatróp átrendeződés történik, amit rearomatizáció követ (**118c**), majd az *exo* helyzetű kettős kötés stabilizálódik, és megtörténik a gyűrűzáródása (51. ábra), kvantumkémiai módszerrel is alá kívántam támasztani.



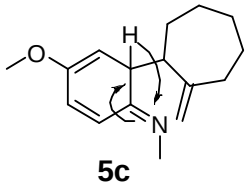
51. ábra

A számítások DFT módszerrel, MPW1K funkcionállal, 6-31+G* bázist használva készültek. A kiindulási anyag, intermedierek geometriáját kisebb bázist használó módszerrel vagy molekula mechanikával (MM2 erőtérrel) előoptimáltuk, majd ezen szerkezetet optimáltuk tovább, a fentebb említett módszerrel. A valódi energiaminimum meglétét frekvenciaszámítással ellenőriztük (csak pozitív frekvenciákat vettünk figyelembe). Elméleti megfontolások alapján a feltételezett elemi reakciók átmeneti állapotához hasonló molekulageometriát szerkesztettünk, majd átmeneti állapot keresési algoritmust indítottuk, aminek eredményét frekvenciaszámítással (egy negatív frekvencia), illetve IRC módszerrel ellenőriztük. A számításokhoz felhasznált szoftver a Gaussian 2003 volt Linux operációs rendszer alatt.

Minden esetben szobahőmérsékleten, vákuumban végzett rekciómodelleket vizsgáltunk.

3.3.1 Az eredetileg feltételezett mechanizmus feltérképezése

Az első részlépése ennek a reakciónak a szigmatróp átrendeződés. Elsőként az átrendeződési reakció energiaigényét számoltuk ki, majd az átrendeződést követő rearomatizációs lépés (52. ábra) energiagátját vizsgáltuk. A felvetésünk az volt, hogy a hidrogénvándorlás egy átmeneti állapoton keresztül - azonnal a nitrogén atomra ugorva- történik. A rearomatizációs lépés aktiválási energiája a vártnál jóval magasabbnak bizonyult -mintegy 221 k*J*/mol. Ennek a gátnak a leküzdése nem túl valószínű a reakció körülményei között.

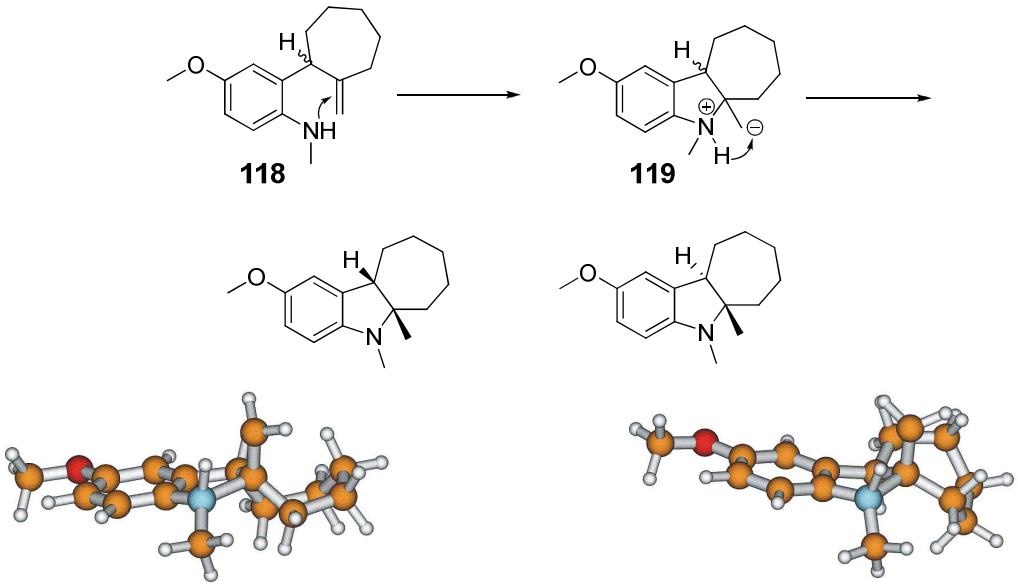


5c

52.ábra

Az eredeti reakciómechanizmus szerint a reakció befejező lépéseként a szekunder-aminocsoport addíciója történik az exo helyzetű szén-szén kettős kötésre (53ábra).

Ez kétféle módon történhet. Vagy az aminocsoport nemkötő elektronpárja intéz nukleofil támadást a kettős kötés magasabb rendű szénatomja ellen, és ezt hidrogénvándorlás követi, vagy először van hidrogén- (proton) vándorlás a külső szénatomra, majd az, amin támad a belső pozitív töltésű szénatomra.



53.ábra

A végtermékek szerkezetét tekintve, *cisz*-termék esetben a cikloalkán gyűrű az aromás gyűrűtől messzebb van, míg *transz* esetben a szerkezet sokkal zsúfoltabb. A két aktiválási energia közötti különbség mindössze 23,5 k*J*/mol, a *cisz*-termék javára. A végtermékeim aránya is azt mutatta, hogy a *cisz* térszerkezetű termék –az alacsonyabb energiájú- egy kicsivel nagyobb százalékban van jelen a gyűrűzárást követően. Ekkora reakcióhőmérséklet mellett ez nem számottevő, hiszen a *cisz-transz* átalakuláshoz szükséges energiamennyiség a rendelkezésre áll.

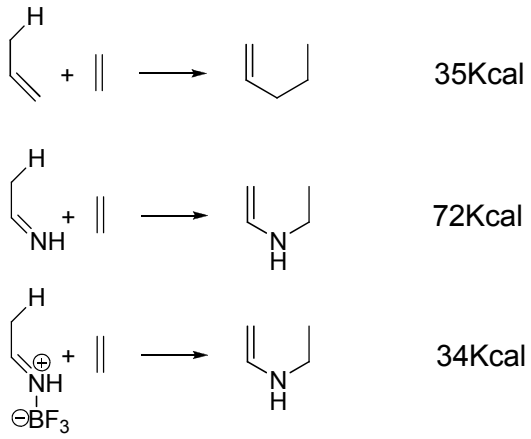
3.3.2 Új mechanizmus elképzelés vizsgálata

Az előbb vizsgált mechanizmus a reakció lejátszódására már a rearomatizációs lépésnél kétséget ébresztett bennünk. Ezért új mechanizmustervet gondoltuk ki, miszerint a szigmatróp átrendeződést követően egy újabb intramolekuláris periciklikus reakció valósul meg. A Woodward-Hoffman szabálynak eleget téve (4n+2) orbitál vesz részt a reakcióban. Így az eddigi két lépés, rearomatizációs és gyűrűzárási, egy lépésre

redukálódik, amiben egyszerre valósul meg a gyűrű zárása, és az aromás rendszer visszaállása.

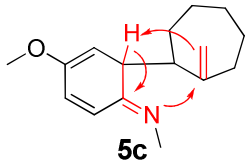
A szigmatróp átrendeződést egy úgynevezett Alder-én típusú reakció követ. A nagy molekulaszámításokat elkerülve a számítást elvégeztük kis modellvegyületeken, hogy igazoljuk, számításaim az irodalmi leírásoknak megfelelő eredményt mutatnak.

A számítás során három esetet vizsgáltunk Alder-én típusú reakciót feltételezve. Elsőként propént reagáltattunk eténnel, majd etánimint eténnel, végül ennek katalizált változatát vizsgáltam (54. ábra).



54. ábra

A modellel való számítás során kiszámoltuk az eredeti Alder-én reakcióhoz szükséges energiát. Nem meglepő módon a nitrogént tartalmazó modell esetében az energia értéke nagymértékben megnőtt, de ezt az aktiválási energiát a katalizátor alkalmazása az eredeti Alder-én reakcióhoz közeli értékre csökkentette.



55.ábra

Ezen az eredményen felbuzdulva végeztük el a számításokat a nagyobb, bonyolultabb vegyületünkön is. Az első köztitermékből egyetlen átmeneti állapoton át a végterméket lehet kapni. Először az aminocsoport támad a nemkötő elektronpárjával az exo helyzetű kettőskötés belső szénatomjára, majd ezután az ábrán jelölt hidrogén, a nitrogénatom megkerülésével rögtön átugrik a metiléncsoport külső szénatomjára (55. ábra). Ezen reakció az Alder-én átrendeződés intramolekuláris nitrogént tartalmazó analógja, és ugyancsak a szigmatróp reakciók csoportjába tartozik.

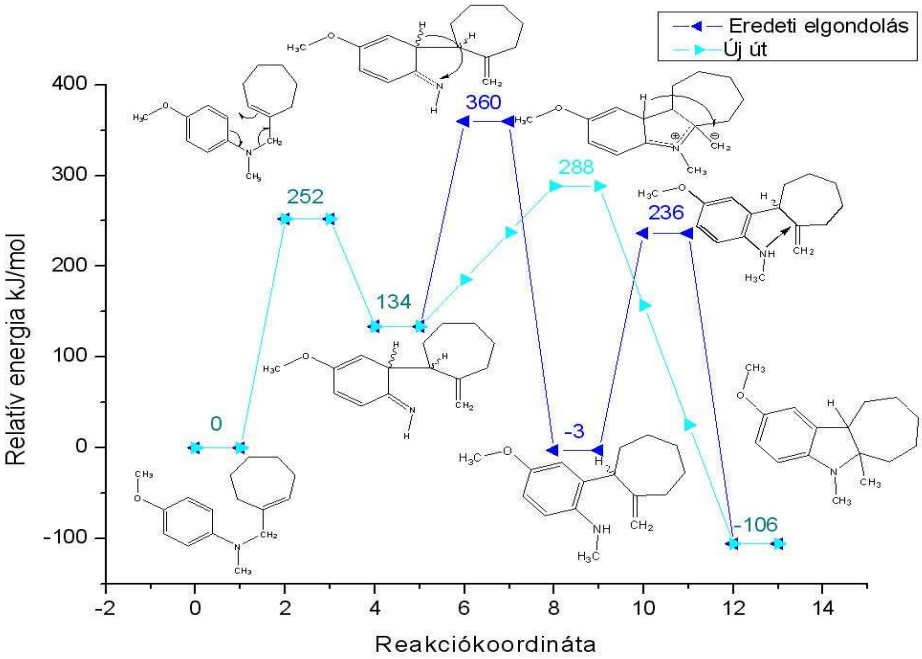
Számítási eredményeinket a kiindulási anyag energiáját nullának véve táblázatos formában és diagramon (1. diagram) is ábrázoltam. Az eredeti reakcióút átmeneti állapotainak az energiáit az 1. táblázat, az új reakciómechanizmus elképzelését a 2. táblázat tartalmazza.

	Energia kJ/mol		Energia kJ/mol
Kiindulási anyag	0	Kiindulási anyag	0
aza-Claisen átm. áll.(kád)	251	aza-Claisen átm. áll.(szék)	233,8
Első köztitermék	133,3	Első köztitermék	122,1
Rearomatizáció átmenti áll.	358,5	Rearomatizáció átmenti áll.	358,5
Második köztitermék	-2,7	Második köztitermék	-2,7
Addíció átmeneti áll.(cisz)	211,1	Addíció átmeneti áll.(cisz)	211,1
Addíció átmeneti áll.(transz)	235,1	Addíció átmeneti áll.(transz)	235,1
Végtermék (cisz)	-105,4	Végtermék (cisz)	-105,4
Végtermék (transz)	-97,9	Végtermék (transz)	-97,9

1. táblázat

	Energia kJ/mol		Energia kJ/mol
Kiindulási anyag	0	Kiindulási anyag	0
aza-Claisen átm. áll.(kád)	251	aza-Claisen átm. áll.(szék)	233,8
Első köztitermék	133,3	Első köztitermék	122,1
Alder-én analóg átm. áll.	288,54	Alder-én analóg átm. áll.	283,5
Végtermék (cisz)	-105,4	Végtermék (transz)	-97,9

2. táblázat



1. diagram

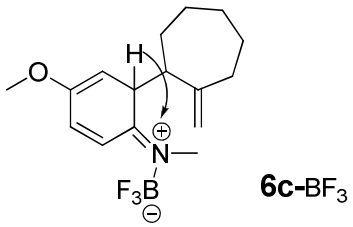
Összefoglalva elmondható, hogy az Alder-én analóg reakció mind kinetikailag (alacsonyabb aktiválási energia), mind termodinamikailag (legalább eggyel kevesebb elemi reakció) kedvezőbb.

3.3.2.1 A katalizált reakció elemzése

Eddigi számításainkban katalizátor nélküli termikus körülményeket vizsgáltunk, mivel - az irodalmakban olvasható elméletekkel megegyező módon - a megfelelő átmeneti állapotok lényegében nem térnek el a termikusétól katalitikus esetben sem. A reakcióim során azonban minden estben használtam katalizátort így a katalizált reakciók energiaigényét is feltérképeztük.

Katalízis esetében a bór-trifluorid a nitrogénhez kötödik. A rearomatizációs lépés során a vegyértékeket nézve szükségszerűnek tűnik, hogy a köztitermék és a bór-trifluorid disszociáljon, hiszen a kvaterner nitrogénatom nem tud még egy kötést létesíteni. A továbbiakban meg kellett állapítanunk, hogy a szinkron S_E2 mechanizmus

sem valószínű, mert az imínium - trifluoro-borát – metilcsoportok által meghatározott (torz) síkra (közel) merőlegesen kell a hidrogénnek támadnia, ám a bór fluorjai közül bármelyik rotációs helyzetben lesz legalább egy elég közel, hogy a hidrogént gátolja ebben (56. ábra). Megjegyzendő, hogy a hidrogén-fluorid elimináció átmeneti állapota csak kis valószínűséggel létezik, leginkább a katalizátort, mint akadályt akarom érzékeltetni.



56. ábra

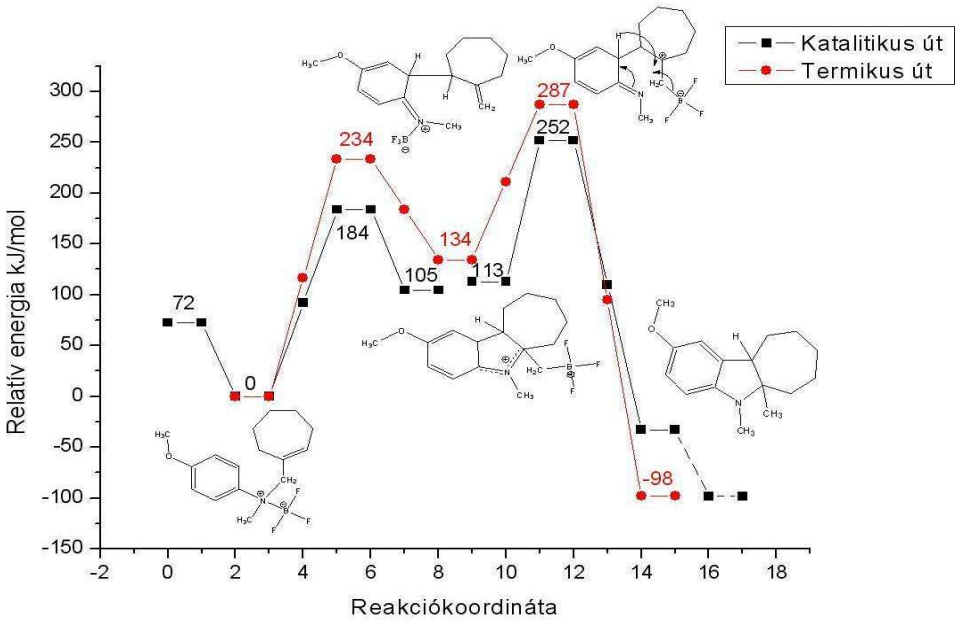
A szigmatróp átrendeződést Alder-én reakció követ, amit megvizsgálva meglepő módon alig 12 k*J*/mollal (2. táblázat 4. sor: Alder-én analogon átmeneti álapota 288,54 kJ/mol és 3. táblázat 5. sor: N komplex alder-én+BF_3 253,16kJ/mol) csökken az aktiválási energia a termikus reakcióhoz képest, ezért megvizsgáltuk az exo helyzetű kettőskötéssel komplexált bór-trifluorid esetét is. (3. táblázat).

Mindenekelőtt a nitrogénatomról a kettős kötés külső szénatomjára kell a bór-trifluoridnak kerülnie a katalizátor S_E2 vándorlása során. Az, hogy egy második bórvegyület kössön oda, kis valószínűségű, a kis koncentrációja miatt. A disszociáció, bolyongás, majd asszociáció sem annyira valószínű, mert a köztitermék élettartama igen megnőne.

Ebben az esetben az átrendeződéshez szükséges energia 34,5 k*J*/mollal csökken a termikus esettel összehasonlítva (2. táblázat 4. sor: Alder-én analogon átmeneti álapota 288,54 kJ/mol és 3. táblázat 5. sor: C komplex Alder-én+BF_3 253,16kJ/mol). Az új mechanizmusra és a katalizált formájára számolt eredményeinket is ábrázoltam a 2. diagramon.

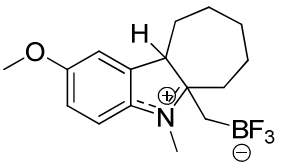
	Energia kJ/mol		Energia kJ/mol
Kiindulási anyag+BF_3	0	Kiindulási anyag+BF_3	0
Aza-Claisen+BF_3 (kád)	184,55	Aza-Claisen+BF_3 (kád)	184,55
Első köztitermék+BF_3	99,75	Első köztitermék+BF_3	99,75
C komplex első köztitermék+BF_3	132,51	Második köztitermék+BF_3	198,49
C komplex Alder-én+BF_3	253,16	N komplex Alder-én+BF_3	276,82
Végtermék (cisz)	-33,11	Végtermék (cisz)	-33,1

3. táblázat



2. diagram

Ez könnyen megérthető, mert a nitrogénatom a nemkötő elektronpárjával diszpergálja a pozitív töltést, ezzel csökkentve a köztitermék energiáját, a kisebb szén-nitrogén kötéstávolsággal pedig elősegítve a keletkező új kötést (57 ábra).



119c-BF_3

57. ábra

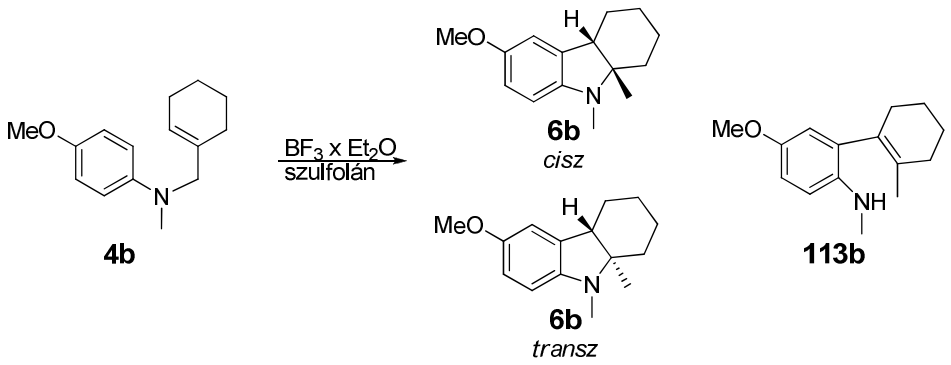
A számítások során kapott eredmények ugyan nem egzaktak, de azonos körülmények között számolva a különböző adatok egymással jól összehasonlíthatóak, és a reakció tényleges lejátszódásának irányvonalát nagy biztonsággal megadják.

A termikus esethez hasonló következtetéseket vonhatunk le katalitikus esetben is. Megállapítható, hogy a második feltételezett reakcióút a mechanizmusra valószínűbb.

3.4. Az átrendeződési reakció vizsgálata

3.4.1 Szulfolánban végzett kísérletek

Eddigi kísérleteimben a gyűrűzárási reakciókat szulfolánban végeztem katalitikus mennyiségű bórtrifluorid-éterát jelenlétében. Ahogy már említettem, a reakció feldolgozása nehéz, a reakcióelegy szulfolánmentesítése csak kromatográfiásan lehetséges. A szulfolánban végzett reakció során a reakció körülményei érzékenyen befolyásolják, hogy a gyűrűzárt vagy az átrendeződött, de nem gyűrűzárt termék keletkezik-e nagyobb mennyiségben.



58. ábra

A hőmérséklet kismértékű változtatására is érzékenyen reagál a reakció, a keletkező termékek aránya megváltozik. A reakció vizsgálatát a hattagú, metoxi-szubsztituenst tartalmazó anilinszármazékkal (**4b**), 1 ekvimoláris mennyiségű

katalizátor alkalmazásával végeztem. Gyűrűzárt terméket nagyobb mennyiségben 175-185°C körüli hőmérsékleten nyertem (58. ábra).

Tapasztalataim szerint a katalizátor mennyiségének kis (5-10%) különbsége is eltérést okoz a kialakuló végtermékek arányában, illetve nagymértékben befolyásolja a reakcióidőt.

Az optimális körülmények meghatározása bonyolult feladat, mivel a reakció kimenetelét számos reakciókörülmény befolyásolja, amelyek egymástól korántsem függetlenek. A szulfolánban végzett kísérletek során a hőmérséklet változtatásának hatását vizsgáltam meg. Itt meg kell említenem, hogy a katalizátort cseppenként mértem be, ennek következtében nem minden esetben mértem be pontosan azonos mennyiségű katalizátort, de a számos kísérlet alapján jól látható, hogy a gyűrűzárt termék keletkezésének egy optimális hőmérséklettartománya van (4. táblázat).

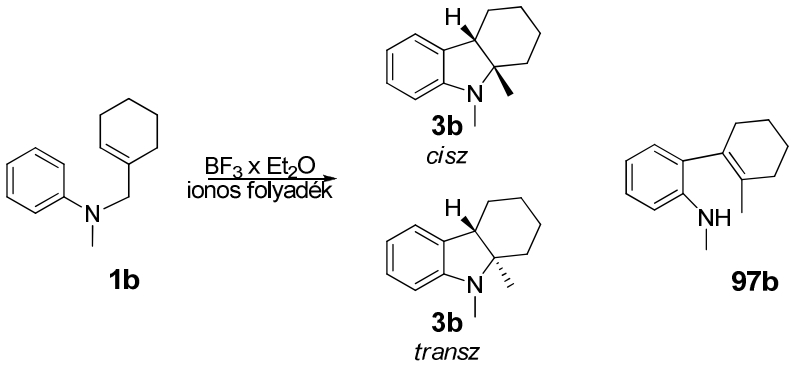
hőmérséklet	idő	**4b**	**6b**	**113b**	melléktermékek
°C	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
140-165	90	2	5	85	8
170-175	90	2	10	49	39
170-175	45	5	45	21	29
185-190	30	2	57	18	23
205-210	30	0	13	70	17
205-210	20	3	14	61	22

4. táblázat

Alacsony hőmérsékleten az átrendeződött, nyílt termék képződése a kedvezményezett. Magas hőmérsékleten pedig a reakcióelegy egy része elkátrányosodik, és az értékelhető mennyiség is főként az átrendeződött, de nem gyűrűzárt terméket tartalmazza. A melléktermékeket nem azonosítottuk, ezek valószínűleg bomlásból származó szennyezések. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy 185°C körüli hőmérsékleten a legmagasabb a gyűrűzárt termék aránya a reakcióelegyben (4. táblázat).

3.4.2 Ionos folyadékban végzett kísérletek

A szubsztituenst nem tartalmazó anilinszármazékok gyűrűzárása során keletkező termékek stabilabbak, ezért a könnyebb kezelhetőséget szem előtt tartva a következő reakciókat a hattagú, szubsztituenst nem tartalmazó analogonon végeztem (59. ábra).



59. ábra

A reakció viselkedését megvizsgáltam ionos folyadékban is. Az ionos folyadékok tulajdonképpen rendkívül alacsony gőznyomású olvadt sók, amelyek pozitív és negatív ionokból állnak. Ionos folyadékként butilmetilimidazólium- (BMIM) tetrafluoroborátot és BMIM-acetátot használtam, de reakció csak az előbbi alkalmazásával játszódott le. A gyűrűzárási reakciót a szulfolánban végzett reakcióhoz hasonlóan végeztem.

Ionos folyadékban 500 mg *N*-metilciklohexén-*N*-metil-anilint oldottam. A reakció 175°C körüli hőmérsékleten zajlott le. Katalizátorként 1 ekvimoláris mennyiségű bórtrifluorid-éterátot alkalmaztam. Ionos folyadékból a termék egyszerű extrakcióval kinyerhető, ami jóval barátságosabb eljárás, mint a kromatografiás tisztítás. Egyben lehetővé teszi gázkromatográfiás vizsgálatokkal a reakció lefutásának nyomon követését is.

A reakciót megvizsgáltam különböző körülmények között, de minden esetben a gyűrűzárt forma keletkezése a kedvezményezett.

Először az oldat töménységét vizsgáltam

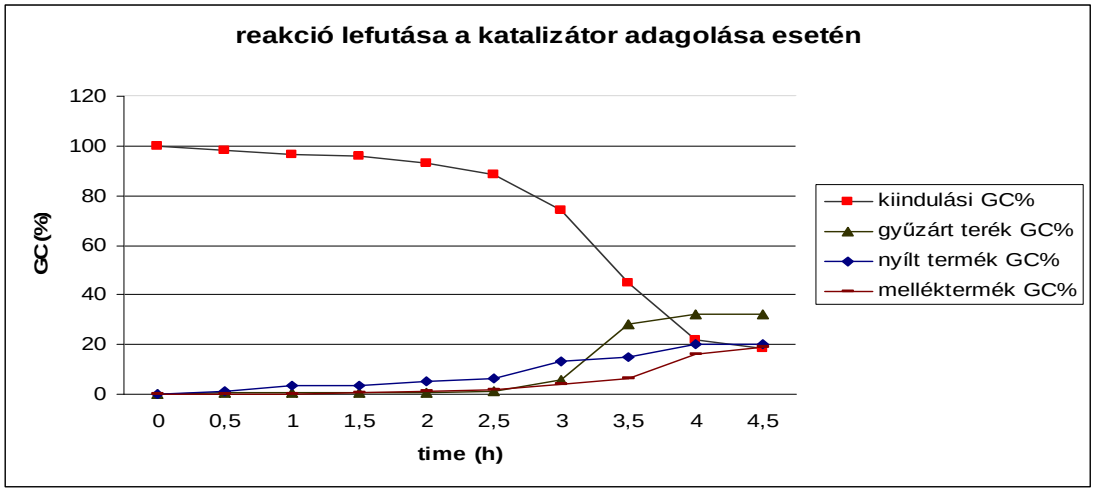
oldószer	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
ml	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
5	150	0	18	17	65
2	150	0	27	14	59

5. táblázat

A két reakció az ionos folyadék mennyiségében tér el, az első esetben 5, a második esetben 2 ml ionos folyadékban végeztem el a kísérletet. Ebből kiderült, hogy a töményebb oldat kedvez a gyűrűzárt termék keletkezésének (5. táblázat).

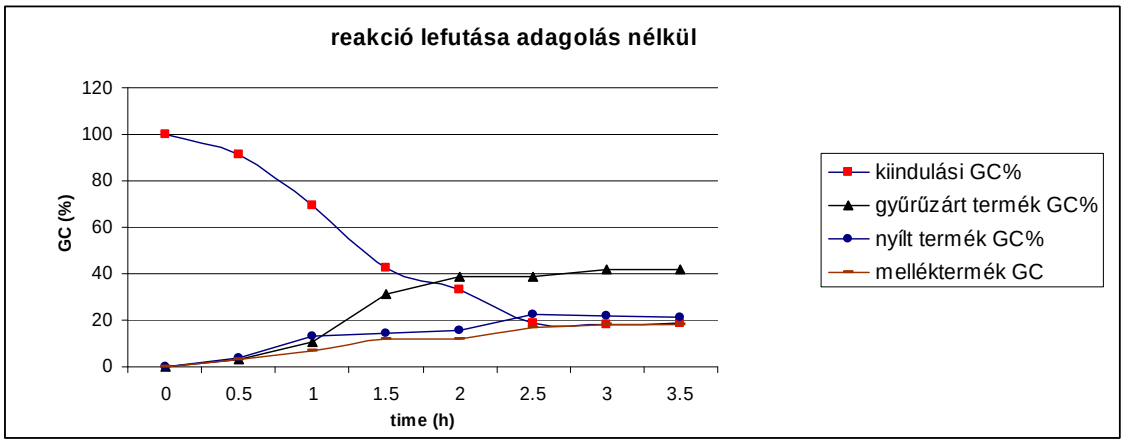
Megvizsgáltam, hogy a katalizátor adagolása, illetve a reakcióelegyhez egy részletben való beadása, hogyan befolyásolja a reakció lefutását.

A katalizátor adagolásának esetében a kezdeti szakaszban túl kevés a katalizátor mennyisége, ezért lassan indul be a reakció, ami megnöveli a reakcióidőt (3. diagram). Majd jól látható, hogy megfelelő katalizátormennyiséget (0,6-0,7 ekv.) elérve intenzíven elkezd fogyni a kiindulási vegyület. A hosszú reakcióidő nem kedvező, hiszen a reakcióelegy elkátrányosodik, összetevői elbomlanak ezen a magas hőmérsékleten.



3. diagram

Abban az esetben, amikor a katalizátort (1 ekv.) egy részletben adtam a reakcióelegyhez, ez a kezdeti szakasz nem jelentkezik és nagyobb arányban keletkezett a gyűrűzárt vegyület (4. diagram). Ezekből a tapasztalatokból arra következtettem, hogy a katalizátor mennyisége és adagolása fontos szerepet tölt be a reakció lefutásában.



4. diagram

A reakció lefutását megvizsgáltam azonos körülmények között különböző hőmérsékleteken, ahol a legsikeresebbnek a magasabb hőmérséklet alkalmazása bizonyult. A jobb termékarányon túl a reakcióidő is nagymértékben lecsökkent (6. táblázat)

hőmérséklet	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
°C	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
145-150	270	24	38	18	20
165-170	180	27	36	20	17
185-190	90	13	46	15	26

6. táblázat

Ionos folyadékban a reakció kevésbé érzékeny a reakció körülményeire, hiszen a legtöbb esetben a gyűrűzárt vegyület keletkezése a preferált. A nyílt termék minden esetben képződik, de nagyobb százalékos arányban csak olyan esetekben fordult elő, amikor a katalizátor oldatához adtam az *N*-(ciklohexenilmetil)-*N*-metil-*p*-anilint, illetve a katalizátort nagy mennyiségben adagoltam a reakcióelegyhez (7. táblázat).

adagolás	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
katalizátort	150	18	23	49	9
kiindulót	150	20	15	47	16

7. táblázat

Ennek okát abban látom, hogy a katalizátormolekulák nagy száma következtében nem történik meg a S_E2 reakció a nitrogénről az exo helyzetű kettős kötésű szénre. Az átrendeződés gátolt, de a hidrogénvándorlás következtében bevándorol a gyűrűbe a kettős kötés, lehetetlenné téve a gyűrűzárást.

A tapasztalatokat figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a gyűrűzárási reakciónak kedvez a magasabb hőmérséklet, töményebb reakcióelegy és a megfelelő mennyiségű katalizátor alkalmazása, amit egy részletben adunk a reakcióelegyhez. Végül több reakciót követően jutottam el az addigi legjobb eredményhez, ahol 190°C-on 500 mg anyagot 0,5 ml ionos folyadékban oldottam, és az 1:1 ionos folyadékkal hígított katalizátort egy részletben adtam a reakcióelegyhez (8. táblázat).

hőmérséklet	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
°C	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
190	5	0	68	4	28

8. táblázat

Az ionos folyadékok alkalmazása oldószerként vagy katalizátorként még gyerekcipőben jár. Hatásmechanizmusát, alkalmazhatóságát még nem ismerjük olyan jól, mint a szerves oldószerekét. Az oldószer megválasztása meghatározó szerepet tölt be a reakció lejátszódásában. Ezt bizonyítja, hogy a gyűrűzárási reakció sem más magas forráspontú oldószerben, sem imidazólium-acetátban nem valósult meg.

Feltételezem, hogy a katalizátorként használt bórtrifluorid először koordinálódik az oldószermolekulákkal, akár szulfolánban akár BMIM-BF_4-ban,

majd töménységétől, illetve a reakció hőmérsékletétől függően disszociál, így képes a hatását kifejteni a célmolekulán.

3.4.3 Mikrohullámú körülmények között végzett kísérletek

A reakciókat az előzőekben optimalizált reakciókörülmények (katalizátor mennyisége, hőmérséklet, oldat töménysége) között megvizsgáltam mikrohullámú körülmények között is. A reakciókat egységesen 180°C-on, illetve annak megfelelő teljesítményen végeztem. 300 mg kiindulási anyagot reagáltattam 1 ml szulfolánban, illetve 0,5 ml ionos folyadékban. Katalizátorként 0.7 ekvimoláris mennyiségű bortrifluorid-éterátot alkalmaztam.

A termikus körülményekhez hasonlóan a reakció BMIM- acetátban, ez esetben sem játszódott le.

Az oldószermentes körülmény kipróbálása azonban nem várt eredményt hozott, ugyan jóval gyengébb termeléssel, de sikerült gyűrűzárt terméket izolálni (**3b**). Ez azért volt meglepő, mert korábban termikus körülmények között, oldószermentes közegben nem sikerült gyűrűzárt terméket kinyernem (9. táblázat).

	oldószer nélkül	szulfolán	ionos folyadék
	GC% (cisz/transz)	*GC% (cisz/transz)*	*GC% (cisz/transz)*
termikus	−	26 / 14	34 / 9,3
mikrohullámú	10 / 5,4	17,2 / 8,5	18,1 / 7,6

9. táblázat

Termikus esetben az aminszármazékok elbomlottak, teljesen elkátrányosodtak. Csak mikrohullámot alkalmazva szintén elbomlott az anyag egy része, illetve változatlan formában visszanyerhető a kiindulási anyag. Korábbi feltételezésemnek ez nem mond ellent. A katalizátor az oldószermolekulákkal, illetve önmagával a molekulával képes koordinálódni és hatását így képes kifejteni a reakció során. Ezt a mikrohullámú reakció során keletkező „hot spot”-ok teszik lehetővé. Ebben az estben egyszerre valósul meg a

katalizátor, a kiindulási anyag és a megfelelő gerjesztés jelenléte egy helyen és egy időben, ami a reakció lejátszódását lehetővé teszi.

Termikus esetben mire a célhelyig eljut a hő, a katalizátor elbomolhat, elpárologhat, és a kiindulási anyag is elkátrányosodhat. Visszatérve az ionos folyadékokra, az acetát anion valószínű olyan mértékben képes koordinálni a katalizátorunkat, hogy az nem képes disszociációra, így hatásmechanizmusának kifejtésére sincs lehetőség. Tehát mint katalizátormérg van jelen és ennek köszönhető, hogy nem történt reakció ebben az esetben, sem termikus, sem mikrohullámú körülmények között.

3.5 Klór-és bróm-szubsztituenst tartalmazó cikloalkanoindol analogonok előállítása

Az optimalizálás során tárgyalt esetekben szubsztituenst nem tartalmazó származékokkal foglalkoztam, amelyek további átalakítására nincs lehetőség. Metoxi-szubsztituens esetén a molekuláim könnyen elbomlottak. Ekkor azt terveztem, hogy halogénszármazékokat állítok elő, bízva abban, hogy a metoxi-szubsztituent tartalmazónál stabilabb vegyületeket eredményeznek, és mindemellett utat nyitnak további átalakításokhoz és kapcsolási reakciók kivitelezéséhez.

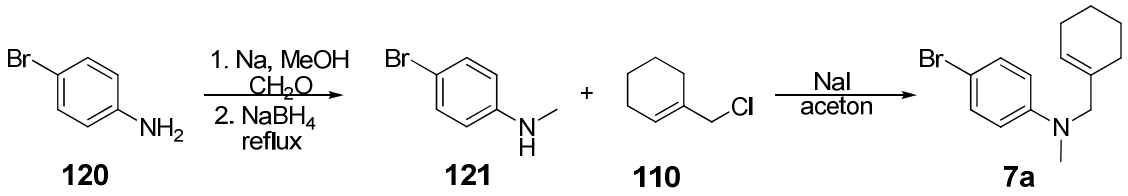
3.5.1 Brómszármazék előállítása

Először a gyűrűzáráshoz szükséges 4-bróm-*N*-cikloalkenilmetil-*N*-metilanilint (**7a**) kellett előállítanom (60. ábra).

Első lépésként a brómanilint (**120**) az előzőekben már leírt módon metileztem, a szubsztituens nélküli analogonhoz viszonyított kisebb hozam az aromás gyűrűhöz kapcsolódó bróm –I effektusának a következménye.

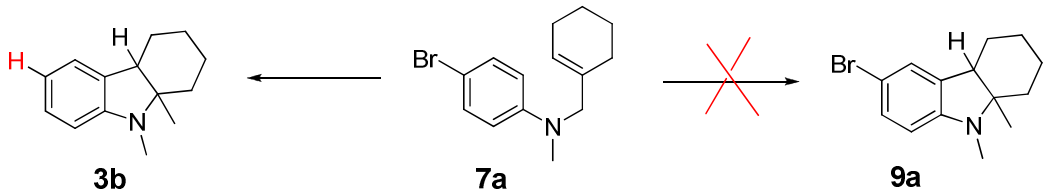
Korábban az alkilezési reakciót vizes szuszpenzióban végeztem trietilamin jelenlétében. A bróm-szubsztituens hatására az anilinszármazék nukleofilitása lecsökkent, ami gyengébb termelést eredményezett. Jobb termelést értem el, ha a reakciót

vízmentes acetonban végeztem nátriumjodid hozzáadásával. Ez az eljárás 90 %-os termeléssel szolgáltatta a kapcsolt vegyületet (**7a**).



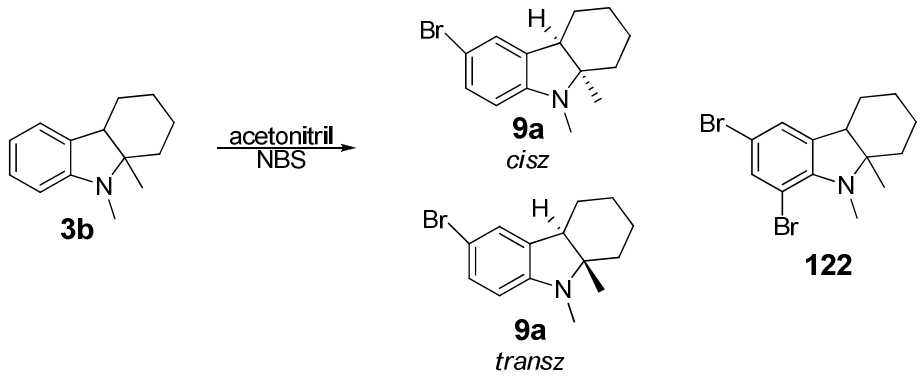
60. ábra

A bróm-szubsztituenst tartalmazó vegyületem (**7a**) gyűrűzárási reakciója mikrohullámú körülmények között kudarcot vallott, ezért a reakciót a már bevált módon szulfolánban is megkíséreltem. Nagyon sok kátrány keletkezett és a gyűrűzárt bróm-szubsztituenst tartalmazó vegyületet nem sikerült izolálni. Az aza-Claisen átrendeződés során azonban brómvesztés történt, a keletkező bróm nélküli gyűrűzárt vegyületet (**3b**) gázkromatográfiás módszer alkalmazásával azonosítottam (61. ábra) A kátrányosodás és a bróm lehasadásának elkerülése érdekében alacsonyabb hőfokon is elvégeztem a reakciót, de a kívánt átalakulás itt sem történt meg.



61. ábra

Egyértelművé vált, hogy a brómvegyület előállítása *p*-brómanilinből kiindulva az eddig használt reakcióúton nem lehetséges. A bróm analogon előállítását más úton kellett megvalósítanom. Azt az aromás gyűrűn szubsztituenst nem tartalamzó analogon halogénezésével kívántam elérni.

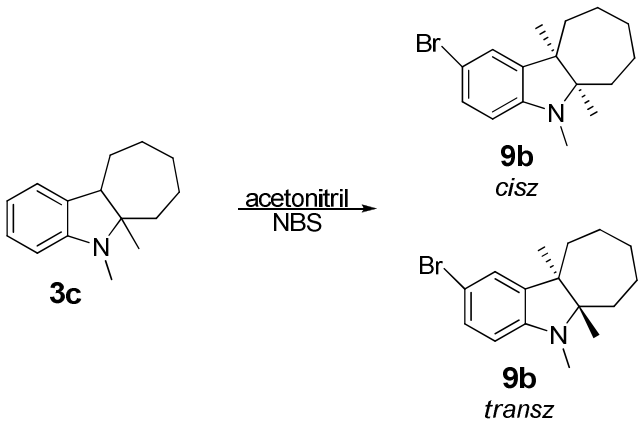


62. ábra

Először acetonitrilben oldottam az indolszármazékot (**3b**) és 0°C hőmérsékletűre hűtöttem a reakcióelegyet. Ebbe csepegtettem 1 ekvimoláris *N*-bróm-szukcinimid oldatát. Vékonyréteg-kromatográfia alapján sok kiindulási anyag maradt a reakcióelegyben, de a hőmérséklet növelésével és hosszabb idő elteltével sem tapasztaltam változást. Feldolgozás után, az analitikai vizsgálatok során, fény derült arra, hogy 1,3-dibróm termék (**122**) keletkezett.

A dibrómszármazék mennyiségét sikerült nagymértékben visszaszorítanom, ha az *N*-bróm- szukcinimid acetonitriles oldatát (-)20°C-on adtam a reakcióelegyhez egy részletben. A reakció szinte rögtön lejátszódott. Feldolgozást követően első ízben sikerült többszöri preparatív vékonyréteg-kromatográfiás módszer alkalmazásával a két sztereoizomert (*cisz*-**9a** és *transz*-**9a**) elválasztanom egymástól (62. ábra).

Ezzel az eljárással a héttagú analogont is előállítottam. A diasztereomereket egymástól sikerült elválasztani (63. ábra).

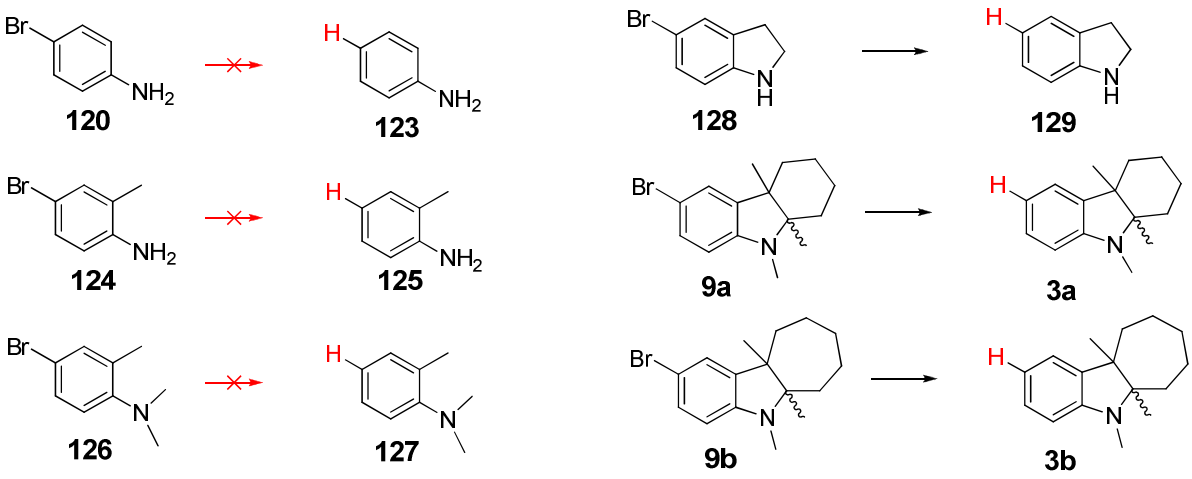


63. ábra

A kerülő úton előállított brómindolszármazékot (**9a**) a gyűrűzárási reakció körülményei között vizsgálva arra voltam kíváncsi, hogy történik-e brómvesztés. Fél óra elteltével a reakcióelegyet megvizsgálva azt tapasztaltam, hogy az tartalmazza a kiindulási anyagokat (**9a**) és azok szubsztituenst nem tartalmazó származékát (**3c**). A elegy 30 perc elteltével 56%-ban tartalmazta a bróm nélküli analogont. Ebből megállapítottam, hogy a reakció során a molekulában olyan változások mentek végbe, amik destabilizálták a molekulát. A bróm vesztése és a molekula bomlása gyorsabban végbemegy, mint az átrendeződés és a gyűrűzárás. Valószínű, a reakció során keletkező intermedierek még inkább hajlamosak erre a reakcióra.

3.5.2 A halogénatom lehasadásának vizsgálata

A brómvegyület meglepő viselkedése arra késztetett, hogy megvizsgáljak több, de egyszerűbb, hasonló vegyületet - a *p*-brómanilint (**120**), illetve származékait (**124, 126**), az 5-brómindolt (**128**) – hogyan viselkednek a gyűrűzárás körülményi között, szulfolánban és ionos folyadékban. Mindkét oldószerben megvalósítottam a reakciókat, mikrohullámú reaktorban és hagyományos melegítést alkalmazva is (64. ábra).



64. ábra

Látható, hogy az anilinszármazékok esetében nem történt meg a bróm-hidrogén csere, de brómindol (**128**) esetében igen. A termikus reakció körülmények között 30 perc alatt 65-70% konverzió érhető el, teljessé tételéhez 45 perc szükséges. Mikrohullámú körülmények között a konverzió 30 perc alatt teljes volt. A különböző oldószerek alkalmazása nem okozott különbséget a reakció lefutásában.

Úgy gondoltam, hogy a jelenség magyarázata a töltéseloszlásban rejlik, ezért számításos módszer alkalmazásával meghatároztam a parciális töltéseloszlást.

A számítást NPA Clorge módszerrel végeztem. A poláris molekulában vagy molekularészben az eltérő elektronegativitások következtében a pozitív és negatív töltések súlypontja nem esik egybe, így elektroneltolódás jön létre. Az egyes atomokon, atomcsoportokon kialakuló töltésfelesleget nevezzük parciális töltésnek.

Kiszámoltam az előbb említett vegyületek és a gyűrűzárás kiinduló vegyületének – az *N*-metil-cikloalkenil-anilinnek – parciális töltéseloszlását a reakcióban résztvevő pozíciókban – az anilin nitrogénjéhez képest *para* helyzetben lévő szénatomokon illetve a brómatomon (11. táblázat).

	120	**124**	**126**	**7b**	**128**	*cisz-**9a***	*transz-***9a**
C parciális töltés	-0,163	-0,15	-0,131	-0,099	-0,139	-0,151	-0,149
Br parciális töltés	0,054	0,049	0,053	0,049	0,048	0,043	0,043

11. táblázat

Ezt a számítást a *para* helyzetben brómot nem tartalmazó analogonok esetében is elvégeztem (12. táblázat).

	123	**125**	**127**	**1b**	**129**	*cisz-***3a**	*transz-***3a**
C parciális töltés	-0,282	-0,275	-0,253	-0,223	-0,265	-0,278	-0,276

12. táblázat

Bíztam benne, hogy a parciális töltések lényeges különbséget mutatnak attól függően, hogy a reakcióban történik, vagy sem brómvesztés (13. táblázat).

	123-120	**125-124**	**127-126**	**1b-7b**	**129-128**	*cisz* **3a-9a**	*transz* **3a-9a**
ΔC parciális töltés	-0,119	-0,125	-0,122	-0,124	-0,126	-0,127	-0,127

13. táblázat

A szén parciális töltésének változása igen kis különbséget mutat az anilin- és az indolszármazékok között, ezért kijelenthető, hogy a folyamat nem ezzel függ össze, a reakció nem szubsztitúciós. Így sajnos ilyen egyszerű módszerrel nem jósolható meg előre, hogy esetleg más hasonló vegyületek a gyűrűzárás körülményei között hogyan fognak viselkedni. Az indolváz esetében a nitrogénatom egy kényszerű planáris helyzetet vesz fel, ami tovább befolyásolja a molekula viselkedését. Klór vegyületeknél azonban később nem tapasztaltam hasonló viselkedést, tehát nem a kényszerű térszerkezet okozza a halogén elvesztését.

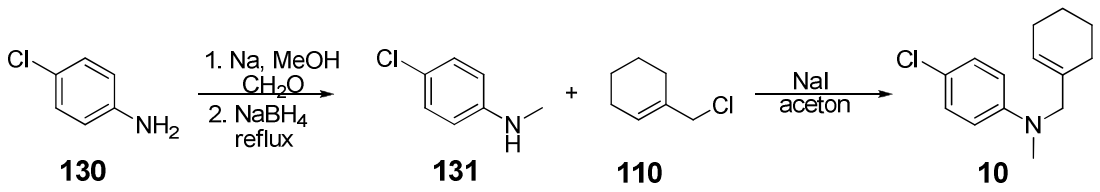
Valószínűsíthető, hogy a redukciós reakció gyökös mechanizmussal megy végbe. Ezzel összhangban van az is, hogy a brómvegyületekkel ellentétben a klórvegyületek

kevésbé hajlamosak gyökös mechanizmusú reakciókban részt venni. Továbbá a klór-szén kötés bontásához nagyobb, 330 k*J*/mol, míg a bróm-szén kötéshez 288 k*J*/mol energia szükséges.

3.5.3 Klórszármazék előállítása

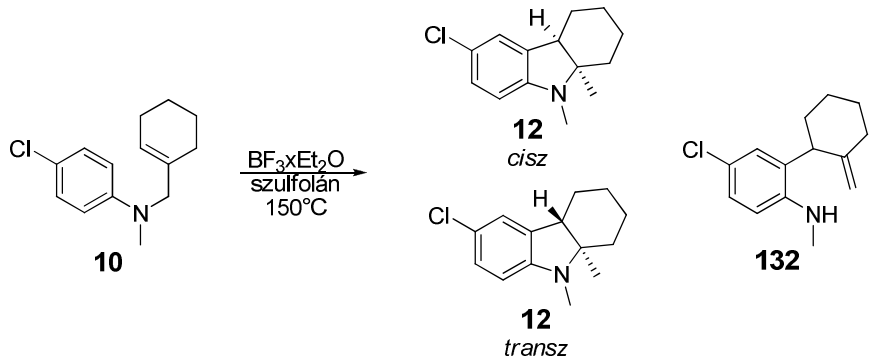
A fenti megfontolásokat is figyelembe véve célul tűztük ki a klórszármazékok szintézisét is. A halogénatom nagyobb elektronegativitása folytán a szén-halogén (C-X) kötést létesítő elektronpár a halogénatom felé tolódik el. Ennek következtében a szénatomnak részleges pozitív, míg a halogénnek részleges negatív töltése van. A szén-halogén kötést tartalmazó vegyületek reakciókészsége a F < Cl < Br < I sorrendben nő. A halogénatomok elektronegativitása a rendszám növekedésével csökken ugyan, míg polarizálhatóságuk, mely a reakció folyamán döntő szerepet játszhat, a rendszámmal párhuzamosan nő (a halogének vegyértékelektronja annál könnyebben deformálható, minél nagyobb a belső elektronhéjak száma, így a mag árnyékoltsága nagyobb). Ahhoz azonban nem fér kétség, hogy a kémiai reakciókban (fémorganikus reakciók, Suzuki kapcsolás, stb) hasonló kémiai tulajdonságok várhatóak egy vegyület klór- illetve egy brómszármazékát összehasonlítva.

A *p*-klór-*N*-(metiléncklohexén)-*N*-metilanilin (**10**) előállítása a korábbiakban már ismertetett módon történt (65. ábra). Először a *p*-klóranilint (**130**) metileztem, majd a kapott vegyületet alkileztem a klórmetiléncklohexénnel (**110**).



65. ábra

A gyűrűzárást szulfolánban végeztem, de sajnos magas hőmérsékleten ebben az esetben is azt tapasztaltam, hogy az anyagom elkátrányosodott. Abban az esetben, amikor a reakciót alacsonyabb hőmérsékleten - 140-150°C – végeztem, sikerült olyan gyűrűzárt termékeket előállítanom, amely a klór-szubsztituenst tartalmazta. A kátrányosodás azonban nem volt teljesen kiküszöbölhető (66. ábra).



66. ábra

További vizsgálatok során azt tapasztaltam, hogy túl alacsony hőmérsékleten, esetemben ez 130°C alatt, az átrendeződés és gyűrűzáródás nem történik meg, de az aminszármazék (**10**) egy része elbomlott. A reakciót elvégeztem különböző hőmérsékleteken, ahol megvizsgáltam, hogy a termékelegy hogyan változik a hőmérséklet függvényében. Az adatokból megállapítható, hogy ebben az esetben is a *transz* izomerrel szemben a *cisz*-izomer keletkezése a preferált, illetve, hogy a nyílt forma mennyisége a hőmérséklet emelkedésével növekszik (10. táblázat)

hőmérséklet	kiindulási	*transz*-**12**	*cisz*-***12***	**132**	melléktermékek
°C	GC%	GC%	GC%	GC%	GC%
130	27,05	5,39	21,16	11,94	34,46
140	22,51	2,42	25,88	12,76	36,43
150	23,97	1,91	27,78	14,7	31,64
160	29,45	3,1	8,91	20,5	38,04

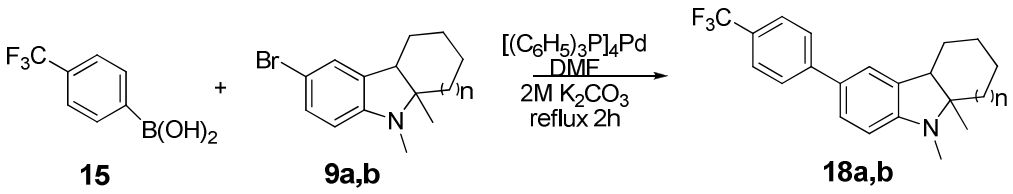
10. táblázat

A korábbi eredményekkel ellentétben jelen esetben meglepő volt, hogy már viszonylag alacsony hőmérsékleten lejátszódott a reakció. (Metoxi-szubsztituens esetén 170-180 ºC volt az optimális hőmérséklet.) A nyílt forma magasabb hőmérsékleten történő nagyobb arányú keletkezése a korábbi esetekben is megfigyelhető volt. Nagyon meglepő viszont, hogy szinte hőmérséklettől függetlenül a kiindulási anyag közel egynegyede nem alakult át, még akkor sem, ha növeltem a katalizátor mennyiségét.

Tehát klór-szubsztituens esetében elmondható, hogy van olyan hőmérséklet, amin a nem kívánt folyamatok visszaszorulnak, de a gyűrűzárás még megvalósul.

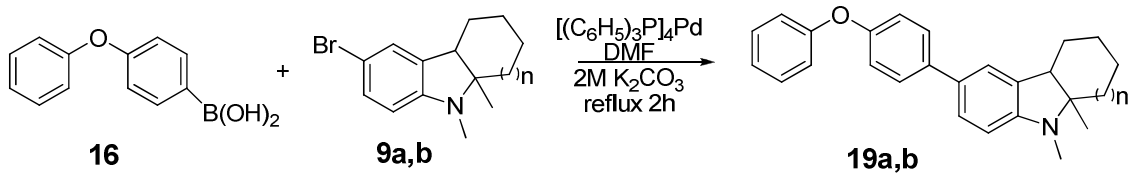
3.6 Suzuki kapcsolás bróm- illetve klórszármazékokkal

A brómszármazékok készségesen reagálnak palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók során fenilboronsav-származékokkal. A boronsavat (**15**) és a kis mennyiségű palládiumkatalizátort szuszpendáltam 2M kálium-karbonát oldatban, majd ehhez adtam a *p*-bróm-indolszármazék (**9a,b**) DMF-es oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át forraltam. Majd feldolgozás után kromatográfiás módszerrel tisztítottam.



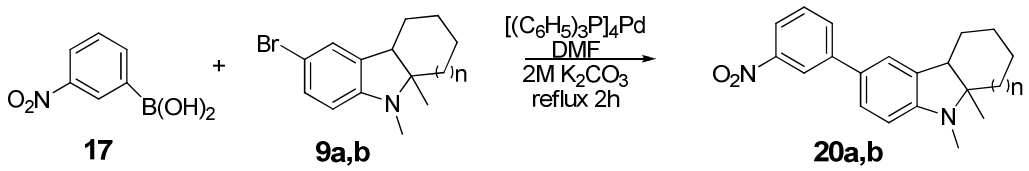
67. ábra

A keletkező triflourofenil-származékok (**18a,b**) a szennyezőktől jól elkülöníthető - 365 nm hullámhosszúságú fénnyel megvilágítva - fluoreszcens tulajdonságot mutattak (67.ábra).



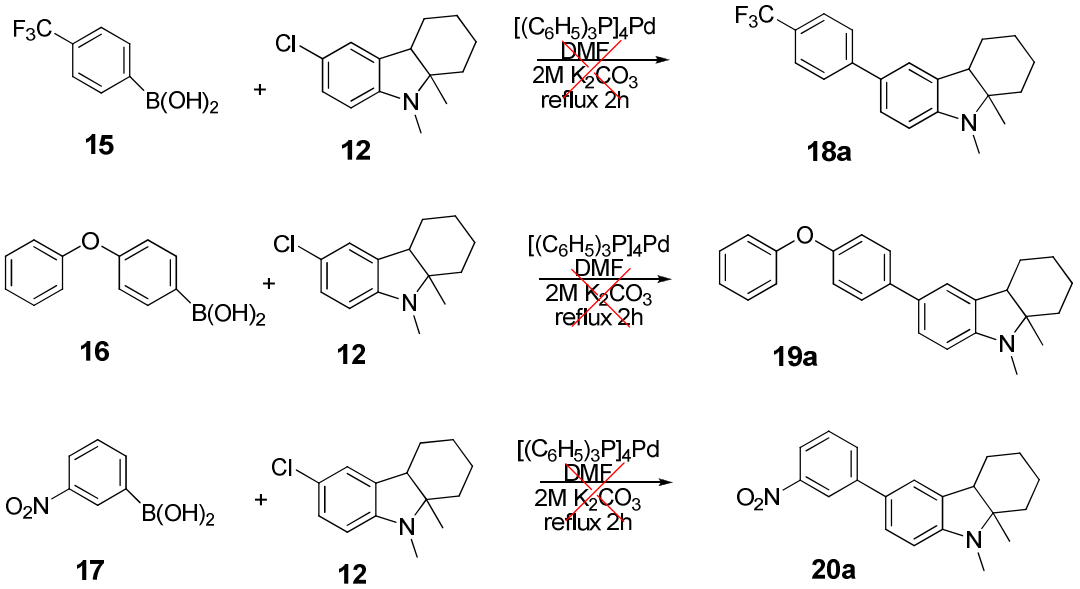
68. ábra

Az előző reakciókhoz hasonlóan a kapcsolási reakció jó konverzióval játszódott le, abban az esetben is, ha a kapcsolóágensként 4-fenoxi-fenilboronsavat használtam. A kapcsolt termék ez esetben is fluoreszcens tulajdonsággal rendelkezett (68. ábra).



69. ábra

Ha viszont, a reakciókat kapcsolóágensként *p*-nitro-fenilboronsav használtával valósítottam meg, akkor azt tapasztaltam, hogy a kapcsolt termék (**20a,b**) jóval kisebb mennyiségben volt izolálható (69. ábra).

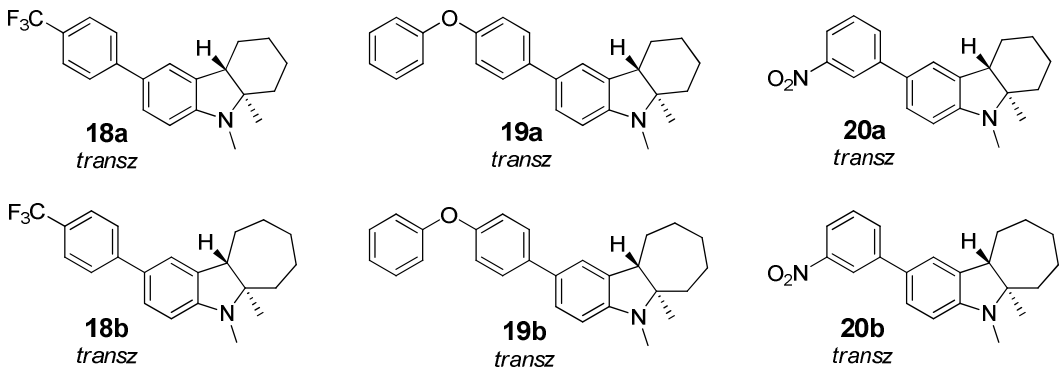


70. ábra

A klórvegyületekkel is megkíséreltem a Suzuki kapcsolást, azonban terméket nem sikerült izolálnom (70. ábra).

A Suzuki kapcsolást az előzőekben leírt körülmények között végeztem. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel nyomon követtem, de sajnos 10 óra forralás után sem tapasztaltam semmilyen pozitív változást. A bomlástermékek mellett a kiindulási anyagok voltak jelen a reakcióelegyben.

A Suzuki kapcsolás során a C gyűrű tagszáma nem befolyásolta a reakció eredményét, de a kapcsolóágensként használt boronsav szubsztituensei igen. A nitrocsoport dezaktiváló hatása ebben a reakcióban is érvényesül. Nagyságrendileg ez azt jelenti, hogy a termelés kevesebb, mint a felére illetve harmadára esett vissza.



71. ábra

Bróm-szubsztituált cikloalkanoindolok Suzuki kapcsolása során 6 új aril-cikloalkanoindol vegyületet állítottam elő. (71. ábra), mely várhatóan az agyban lévő APP szint csökkenését eredményezheti. Az indolszármazékok a hatóanyag kutatás számos területén a figyelem középpontjába kerültek, ami a vegyületcsalád antivirális, gombaölő és tumorellenes tulajdonságának köszönhető.[88,89]

3.7 Összegzés

Munkám során sikerült új tisztítási eljárás kidolgozásával előállítani a metoxi-szubsztituenst tartalmazó hat és héttagú cikloalkanoindol alapvázat, melyből két új *Phenserine*-analogont állítottam elő.

Az átrendeződést és a gyűrűzárás mechanizmusát számításos kémia segítségével modeleztük. Új lehetséges utat vázoltunk fel, mely termodinamikailag és kinetikailag is kedvezőbb. A feltételezett új mechanizmus során az aza-Claisen átrendeződést egy Alder-én átrendeződés követi.

Részletesen vizsgáltam a reakciókörülmények gyűrűzárási reakcióra gyakorolt hatását többfajta oldószerben (szulfolán, ionos folyadék), illetve oldószer nélkül is. Sikerült több befolyásoló tényező (reakcióelegy töménységének, a katalizátor adagolásának, töménységének illetve mennyiségének, és a reakció hőmérsékletének) hatását megvizsgálnom, és a reakciót optimalizálnom. Mikrohullámú reakció esetében oldószermentes körülmények között is sikerült terméket izolálnom.

A bróm-szubsztituenst tartalmazó vegyület gyűrűzárása során spontán brómvesztést tapasztaltam. Ezért ezeket a származékokat a szubsztituenst nem tartalmazó triciklusok halogénezésével állítottam elő. Az így kapott származékokból Suzuki kapcsolással hat új aril-szubsztituált cikloalkanoindol-származékot nyertem.

Megállapítottam, hogy a gyűrűzárási reakció körülményei között anilinszármazékok (4-brómanilin, 4-bróm-2-metilanilin és a 4-bróm-N,N,2-trimetilanilin) esetében nem, de az 5-brómindol esetében szintén történik brómvesztés. Valószínű, hogy a váratlan brómvesztés gyökös mechanizmussal játszódik le.

4 KÍSÉRLETI RÉSZ

Az előállított vegyületek azonosítását NMR spektrumokkal és vékonyréteg-kromatográfiával végeztem. Az NMR felvételek 500 és 300 MHz-es spektrométeren készültek, $CDCl_3$ illetve DMSO oldószerek alkalmazásával.

A VRK-ás vizsgálatokat Kieselgél $60F_{254}$ és alumíniumoxid $60F_{254}$ lapon végeztem. Az előhívás UV-lámpával, jóddal ill., 2,4- dihidrofenil-hidrazin előhívóoldattal történt. Az elválasztásokat vákuum-, vagy gravitációs-oszlopkromatográfiával szilikagél ill., neutrális alumínium-oxid adszobensen végeztem.

***N*-(-Ciklohexenilmetil)-*N*-metilanilin (1a)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669**: 3a**

A kapcsolást 20 ml abszolutizált acetonban 3 g (0,016 mol) *N*-metilanilint alkilezünk (0,016mmol) 1-klórmetilciklohexénnel (**110**) 2,5 g (0,016 mol) NaI jelenlétében. A reakció szobahőn 2 óra alatt lejátszódik. A keletkező NaCl-ot kiszűrjük és diklórmetánnal mossuk, a szűrlethez diklórmetánt adva vízzel mossuk. A szerves fázist $MgSO_4$-tal szárítjuk és bepárlás után kromatográfiásan tisztítjuk.

T.:5,28g (71%) sárga olaj

VRK: R_f=0,56 (hexán-etilacetát, 9:1)

***N*-(Cikloheptenilmetil)-*N*-metilanilin (1b)** *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:* **3a**

Általános eljárásban 4g (0,037 mol) *N*-metilanilin vizes (100ml) szuszpenziójához adunk 6 ml (0,041 mol) trietilamint. Az így képződött elegyhez kevertetés közben adagoljuk a 5,35 g (0,037mol) 1-klórmetilcikloheptén (**117**) és egy órát szobahőmérsékleten reagáltatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet dietiléterrel extraháljuk, a szerves fázist

$MgSO_4$-on szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A terméket kromatográfiásan, hexán: etil-acetát eluenssel tisztítjuk.

T.:5,54g (69%) sárga olaj

VRK: R_f =0,56 (hexán-etilacetát, 7:3)

5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz/transz*-**3a)**
Monatshefte für Chemie, **2012,** *143,* 1663-1669**: 5a**

5a,6-Dimetil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-**3b)**
Central European Journal of Chemistry, **2012**, *10,* 91-95: **7a**

A (7,2 mmol) *N*-(Cikloalkenilmetil)-*N*-metianilint (1,5 g **1a** vagy 1,54g **1b**) és 50 ml szulfolán elegyét 170 ºC-ra melegítünk és hozzáadunk 0,9 ml (7,2 mmol) BF_3*Et_2O katalizátort. A reakciót folyamatosan nyomon követjük VRK-val. Lehülés után 50 ml vizet öntünk az elegyhez és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist $MgSO_4$-tal szárítjuk. A bepárlás után a szulfolánmentesítést és a termékelegy tisztítását oszlopkromatográfiával végezzük. A gyűrűzárt forma elválasztását származékképzéssel oldjuk meg.

(*cisz*-**3a)**

T.: 0,21 g (14%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,44 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**3a)**

T.: 0,45 g (27%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,45 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*cisz/transz*-**3c)**

T.: 0,45 g (30%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,46 (hexán-etilacetát, 15:1)

N*-(Ciklopentenilmetil)anilin (98a)** *Heterocycles,* **2008,** *75: 3a**

N*-(Ciklohexenilmetil)anilin (98b)** *Heterocycles,* **2008,** *75: 3b**

N*-(Cikloheptenilmetil)anilin (98c)** *Heterocycles,* **2008,** *75:. 3c**

Általános eljárásban 1,4 g (15 mmol) anilin és 3 ml víz keverékébe erőteljes kevertetés kíséretében becsepegtetünk (15 mmol) alkilezőszert (**103**, **110, 117**) és szobahőmérsékleten kevertetjük további 2,5 órát. Ezt követően a reakcióelegyet dietiléterrel extraháljuk, a szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A nyerstermékeket szilikagél-oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk.

(98a)

T.: 1,64 g (59%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,71 (diklórmetán-metanol, 99:1).

(98b)

T.: 2,04 g (68 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,4 (hexán-etilacetát, 9:1).

(98c)

T.: 2,29 g (71 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,61 (hexán-etilacetát, 9:1).

1,2,3,3a,4,8b-Hexahidro-3a-metil-ciklopent[*b*]indol (*cisz***-99a)** *Heterocycles,* **2008,** *75***: 5c**

5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-8a-metil-4b*H*-karbazol (cisz/transz-**99b)** *Heterocycles,* **2008,** *75***: 5a**

5a-Metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (cisz/transz-**99c)** *Heterocycles,* **2008,** *75***: 5b**

2-(2-Metilciklopentanil)anilin (100a) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 7c**

2-(2-Metilciklohexenil)anilin (100b) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 7a**

2-(2-Metilcikloheptenil)anilin (100c) *Heterocycles,* **2008,** *75***:. 7b**

Általános eljárásban gyűrűzáráshoz (2,67 mmol) kiindulási anyag 24 ml szulfolánnal készült oldatába 0,34 ml (2,7 mmol) BF_3*OEt-ot adagolunk, majd a reakcióelegyet Ar-atmoszféra alatt 160-170°C-ra melegítjük, és a reakció lejátszódásáig (40-120 percen keresztül) kevertetjük. A szobahőmérsékletűre hűlt elegyhez 40 ml vizet adagolunk és

kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyerstermékeket szilikagél-oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, majd az így nyert szulfolánmentes termékkeveréket vékonyréteg-kromatográfiás módszert alkalmazva tovább tisztitjuk.

(*cisz* -99a)

T.: 250 mg (50%) sárga folyadék.

VRK: R_f = 0,45 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*cisz*-99b)

T.: 107,4 mg (20 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,29 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*transz*-99b)

T.: 37,5 mg (7 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,23 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*cisz*-99c)

T.: 155 mg (27 %) színtelen olajos kristályok

VRK: R_f = 0,51 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*transz*-99c)

T.: 51,6 mg (9 %) színtelen olajos kristályok

VRK: R_f = 0,42 (hexán-etilacetát, 9:1).

(100a)

T.: 12 mg (8 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,36 (hexán-etilacetát, 9:1)

(100b)

T.: 26,8 mg (6 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,27 (hexán-etilacetát, 9:1).

(100c)

T.: 51,7 mg (9%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,47 (hexan-etilacetát, 9:1)

N*-(Ciklopentenilmetil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (4a)** *Heterocycles,* **2008,** *75: 3f**

N*-(Ciklohexenilmetil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (4b)** *Heterocycles,* **2008,** *75:. 3g**

***N*-(-Cikloheptenilmetil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (4c)** *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:* **3b**

A terméket a (**98**) vegyületeknél részletezett általános eljárással kapjuk 2,05g (0,15mmol) *p*-anizidinből (**23**) és a megfelelő alkilezőszer alkalmazásával.(**4a** esetében **103, 4b** esetében **110, 4c** esetében **117**)

(4a)

T.: 1,43 g (44%) sárga olaj.

VRK: R_f = 0,51 (hexán-etilacetát, 9:1).

(**4b**)

T.: 2,7 g (78%).

VRK: R_f = 0,67 (hexán-etilacetát, 7:3).

(4c)

T.: 3,12g (85%)

VRK: R_f = 0,65 (hexán-etilacetát, 9:1).

7-Metoxi-3a,4-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopent[*b*]indol (*cisz*-6a) *Heterocycle,* **2008,** *75***: 5f**

A gyűrűzárt vegyület utólagos metilezéséhez 0,54 g (, 2,7 mmol)-t 7-metoxi-3a-metil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopent[*b*]indol-t oldunk 5 ml vízmentes dimetilformamidban, hozzá adagolunk 0,19 g (8 mmol) nátrium-hidridet, majd az így nyert elegyet lehűtjük 0°C-ra, és 10 percig kevertetjük. Ezt követően 1,13 g (8 mmol) metil-jodidot csepegtetünk a reakcióelegybe 0°C-on, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és további egy órát kevertetjük. A reakcióelegyet a kevertetés végeztével 40 ml víz beadagolásával bontjuk, és háromszor 30 ml dietiléterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyersterméket további tisztítás nélkül visszük a következő lépésbe.

T: 0,54 g (93%) világossárga olaj.

VRK: R_f = 0,63 (hexán-etilacetát, 9:1).

3-Metoxi-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-6b) *Heterocycles,* **2008,** *75*: **5g**

9-Metoxi-5a,6-dimetil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-6c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:***7b**

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a (**99**) szintézisénél leírtakkal 2,67 mmol (**4b,c**)-ből indulóan.

(*cisz*-6b)

T.: 31,5 mg (51%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,62 (hexán-etilacetát, 9:1)

(*cisz*-6c)

T.: 26,8 mg (37%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,58 (hexán-etilacetát, 9:1)

(*transz*-6c)

T.: 37,5 mg (5,2%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,49 (hexán-etilacetát, 9:1)

7-Hidroxi-3a,4-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopent[*b*]indol (*cisz*-13a) *Heterocycles,* **2008,** *75*: **8b**

3-Hidroxi-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-13b) *Heterocycles,* **2008,** *75*:**8a**

9-Hidroxi-5a,6-dimetil-1,2,3,4,5a,5,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-13c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*: **8***

Általános eljárásban a hidroxicsoport kialakításához 150 mg (0,7mmol) metoxiszármazékot (*cisz*-**6a,** *cisz*-**6b**, *cisz/transz* **6c)** 3,5 ml vízmentes kloroformban oldunk, majd 519 mg (2,1 mmol) BBr_3-ot adunk hozzá, és 1 órán keresztül

szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció végeztével 9 ml metanolt adagolunk a reakcióelegybe, és vákuumban oldószermentesítjük. A bepárlási maradékot 15 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldatban oldjuk, és éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A nyersterméket további tisztítás nélkül visszük a következő reakcióba.

(*cisz*-13a)

T.: 130 mg (93%) világossárga olaj.

VRK: R_f = 0,51 (hexán-etilacetát, 7:3).

(*cisz*-13b)

T.: 1,08 g (73%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,58 (diklórmetán-metanol, 20:1)

(*cisz/transz*-13c)

T.: 1,12 g (83%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,51 (diklórmetán-metanol, 20:1)

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.36 (m, 1H, CH_2), 1.45 (m, 1H, CH_3), 1.59 (m, 2H, CH_2). 1.77 (m, 1H, CH_2), 2.04 (m, 1H, CH_2), 2.55 (s, 3H, CH_3), 3.05 (m, 1H, CH), 6.05 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H, ArH), 6.38 (d, *J* = 8,2, 1H, ArH), 6.42 (m, 1H, ArH), 8.29 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 5 23.32, 25.18, 29.45, 33.99, 36.23, 52.95, 75.46, 105.52, 112.15, 113.16, 133.65, 144.85, 149.04

7-Fenilkarbamoil-3a,4-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopenta[*b*]indol (*cisz*-14a) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 9b**

3-Fenilkarbamoil -5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-14b) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 9a**

9-Fenilkarbamoil -5a,6-dimetil-1,2,3,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-14c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:* **9**

A végtermék képzéséhez 120 mg hidroxiszármazékot (**13a-c**, 0,6 mmol), 8 ml vízmentes THF-ban oldunk, és hozzá adagolunk 77 mg fenilizocianátot (0,65 mmol), majd a keveréket reflux hőmérsékleten 36 órát kevertetjük. Ezt követően a reakcióelegyet bepároljuk és szilikagél-oszlopon hexán-etilacetát 7:3 oldószerkeverékkel tisztítjuk.

(*cisz***-14a)**

T.: 110 mg (58%) törtfehér kristályos anyag.

VRK: R_f = 0,30 (hexán-etilacetát, 7:3)

(*cisz***-14b)**

T.: 87 mg (48%) tört fehér szilárd anyag

VRK: R_f = 0,30 (hexan-etilacetát, 7:3)

(*cisz/transz***-14c)**

T.: 0,18 g (84%) világosbarna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,6 (hexan-etilacetát, 7:3)

2-Metilén-ciklopentanol (102)

Az öttagú telítetlen alkoholhoz 10,0 g (70 mmol) metil 2-oxociklopentánkarboxilátot feloldunk 50 ml dietiléterben és becsepegtetjük 6,0 g (158 mmol) $LiAlH_4$ és 100 ml dietiléter kevertetett szuszpenziójába. A reakcióelegyet 20-25 perc elteltével reflux hőmérsékletre melegítjük, és további 1 órát kevertetjük. A szobahőmérsékletűre hűlt reakcióelegyet 5M NaOH-oldattal bontjuk, a képződött csapadéktól szűrjük, $MgSO_4$-on szárítjuk, végül szobahőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A nyersterméket elválasztás nélkül visszük a következő reakcióba.

T: 5,5 g (80%) halványsárga folyadék.

2-Metilén-ciklohexanol (108)

2-Metilén-cikloheptanol(116)

Porított KOH-ot (3,5 mól ekvivalens) elszuszpendálunk 50 ml vízmentes DMSO-ban, az elegyet 110°C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten becsepegtetünk 5,0 g cikloalkanont

(**104**: ciklohexanon, **115**: cikloheptanon), amit ezt követően további 1 órát kevertetünk. A reakció végeztével a reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtjük, és jeges hűtés kíséretében 50 ml vizet adagolunk hozzá. A lehűlt oldatot 5x20 ml dietil-éterrel extraháljuk, az egyesített éteres fázist vízzel mossuk, $MgSO_4$-on szárítjuk, végül szobahőmérsékleten vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyersterméket szilikagél-oszlopon hexán-etilacetát oldószerkeverékkel kromatográfiásan tisztítjuk.

(**108**)

T.: 2,74 g (48%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,39 (hexán-etilacetát, 7:3).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1,44 (m, 3H), 1,66 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,89 (s, 1H).

(**116**)

T.: 2,94 g (52%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,62 (hexán-etilacetát, 1:1).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1,27 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,67 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,04 (s, 1H),

1-(Klórmetil)ciklopent-1-én (103)

1-(Klórmetil)ciklohex-1-én (110)

1-(Klórmetil)ciklohept-1-én (117)

Az általános eljárásban 3,0 g alkoholt (**102,108,116**) feloldunk 50 ml vízmentes dietil-éterben, hozzácsepegtetjük a tionil-kloridot (1 mól ekvivalens), majd a reakcióelegyet 10 órán keresztül reflux hőmérsékleten kevertetjük. A szobahőmérsékletű reakcióelegyet jeges vízre öntjük, majd a szerves fázist vízzel mossuk, $MgSO_4$-on szárítjuk, végül szobahőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyet **103** esetében vákuumdesztillációval tisztítjuk. A termék 36 mbar-on (20 Hgmm) 38-39°C-on desztillál.

A nyerstermékeket **110** esetén hexán-EtOAc 7:3-ban, **117** esetén diklórmetánban kromatográfiásan tisztítjuk.

(**103**)

T.: 2,41 g (68%) színtelen folyadék.

VRK: R_f = 0,66 (hexán-etilacetát, 9:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.42 (m, 4H, 2 CH_2), 4.29 (s, 2H, CH_2-Cl), 5.75 (s, 1H, HC=).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 22.88, 32.05, 32.42, 43.53, 129.82, 140,14.

(**110**)

T.: 2,10 g (60%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,39 (hexán-etilacetát, 7:3).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1,60 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 5,81 (s, 1H),

(**117**)

T.: 2,05 g (58%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,77 (diklórmetán).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1.53 (m, 4H, 2 CH2), 1.75 (m, 2H, CH2), 2.15 (m, 2H, CH2), 2.26 (m, 2H, CH2), 4.02 (s, 2H, CH2-Cl), 5.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H, HC=).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 24.20, 25.12, 28.71, 31.35, 32.61, 53.22 (CH_2Cl), 132.54, 140.61.

2-(2-Metilciklohexenil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (113b) fenilkarbamát-származéka (114b) *Heterocycles,* **2008,** *75*:**7g**

2-(2-Metilcikloheptenil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (113c) fenilkarbamát-származéka (114c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95:**6**

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a (**99**) szintézisénél leírtakkal 2,67 mmol (**4b,c**)-ből kiindulóan. Az elegy szulfolánmentesítését vákuum oszlopkromatográfiával, a termékelegy további tisztítását oszlopkromatográfiával oldottam meg.

A főtermékek (*cisz*-**6b,** *cisz/transz*-**6c**) és a nyílt formától (**113b,c**) származékképzés során elválasztható. A termékelegyet 15ml éterben oldjuk és 0,2 ml fenilizocianáttal szobahőmérsékleten reagáltatjuk 18 órán keresztül. Az oldószert vákuumban bepároljuk és a fenilkarbamát-származékokat (**114b,c**) a gyűrűzárt formától kromatográfiásan választjuk el.

(114b)

T.: 0,17 g (18%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,41 (hexan-etilacetát, 7:3)

(114c)

T.: 0,11 g (14%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,40 (hexan-etilacetát, 7:3)

4-Metoxi-*N*-metilanilin (23)

Feloldunk 2,3 g (0,1 mol) Na-ot 30 ml absz. metanolban. A forró oldathoz hozzáadunk 2,46 g (20 mmol) *p*-anizidint. Az így nyert oldatot hozzáöntjük 0,48 g (28 mmol) paraformaldehid és 20 ml metanol szuszpenziójához. A reakcióelegyet 5 órát kevertetjük szobahőmérsékleten. Majd hozzáadunk 0,7 g $NaBH_4$-et és egy órát forraljuk. A keveréket 10 ml 1M KOH-oldattal megbontjuk, és 3x30 ml CH_2Cl_2–dal extraháljuk. Oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

T: 2,4 g (87%) sötétbarna olaj

VRK: R_f = 0,43 (hexán-etilacetát, 9:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,80 (3H, s, CH_3); 3,60 (1H, br, NH); 3,74 (3H, s, OCH_3); 6,61 (2H, d, *J*=8,7 Hz, 2xCH); 6,80 (2H, d, *J*=8,7 Hz, 2xCH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 31,98 (CH_3); 56,03 (OCH_3); 114,13 (2xCH); 115,11 (2xCH); 143,46(C); 152,52 (C)

4-Bróm-*N*-metilanilin (121)

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a 4-metoxi-*N*-metilanilin (**23**) szintézisénél leírtakkal 3,42g (20 mmol) brómanilinből kiindulóan.

T.: 1,84g (49,5 %)

VRK: R_f = 0,56 (hexán-etilacetát, 7:3)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.82, (s, 3H, CH_3), 3.46, (s, 1H, NH), 6.51, (d, *J*=9 Hz, 2H, ArH), 7.27, (d, *J*=9Hz, 2H, ArH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 30.90, 108.99, 114.14, 132.04, 148.41

4-Bróm-*N*-ciklohexenilmetil-*N*-metilanilin (7a) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **3d**

Az eljárásban 20 ml száraz acetonban 3 g (0,016 mol) *p*-bróm-*N*-metilanilint alkilezünk a megfelelő (0,016mmol) alkilezőszerrel (1-klórmetilciklohexén **110**) 2,5 g (0,016 mol) NaI jelenlétében. A reakció szobahőmérsékleten 2 óra alatt lejátszódik. Az elegyben keletkező NaCl sót kiszűrjük és diklórmetánnal mossuk, a szűrlethez diklórmetánt adva 3*50 ml vízzel extraháljuk az acetonban oldott szervetlen vegyületeket. A szerves fázist $MgSO_4$-tal szárítjuk, és bepárlás után kromatográfiásan tisztítjuk.

T: 4,03 g (90%)

VRK: R_f = 0,55 (hexán-etilacetát, 15:1)

3-Bróm-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz/transz*-**9a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: *cisz/transz*-**5d**

1,3-Dibróm-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol *(cisz/transz*-**122**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669*:* **5d melléktermé**ke

Feloldunk 1g (5mmol) 5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol-t (*cisz/transz*-**3a**) 20 ml éterben. Az reakcióelegyet -20°C-ra hűtjük és hozzáadjuk a 0,89g (5mmol) *N*-brómszukcinimid (5ml) acetonitriles oldatát és ezen a hőfokon 5 percig reagáltatjuk. A

reakcióelegyhez 30ml vizet adunk és diklórmetánnal extraháljuk, majd szárítjuk $MgSO_4$-tal. Bepárlás után kromatográfiás módszerrel tisztítjuk.

(*cisz***-9a)**

T.: 0,96g (69%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,44 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz***-9a)**

T.: 1,08g (77%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,42 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*cisz***-122)**

T.: 0,14g (9%) zöldessárga gumi

VRK: R_f = 0,62 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz***-122)**

T.: 0,16g (10%) zöldessárga gumi

VRK: R_f = 0,61 (hexán-etilacetát, 15:1)

2-Bróm-5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol (**9b** cisz/transz) *Monatshefte für Chemie*, **2012,** *143*, 1663-1669: *cisz/transz*-**5e**

Feloldunk 1g (4,7mmol) (*cisz/transz*-**3a**) 5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol-t 20 ml éterben. Az reakcióelegyet -20°C-ra hűtjük és hozzáadjuk a 0,83g (4,7mmol) *N*-brómszukcinimidet és ezen a hőfokon 5 percig reagáltatjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk, és kromatográfiás módszerrel tisztítjuk.

(*cisz***-9b)**

T.: 1,1g (79%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,43 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz***-9b)**

T.: 1,04g (75%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,40 (hexán-etilacetát, 15:1)

4-Brómanilin (120)

A kiinduló 1g (10,74mmol) anilint 50 ml acetonitrilben oldjuk és 0°C-ra hűtjük, majd hozzáadunk 1,91g (10,74mmol) (30ml) NBS acetonitriles oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni és szobahőmérsékleten egy éjszakát keveredni. Az oldószert vákuumban bepároljuk. A nyerstermékhez
250 ml vizet adunk és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist $MgSO_4$-tal megszárítjuk és bepároljuk. A terméket kromatográfiásan tisztítjuk.

T.: 1,32g (71,46%) világos barna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,65 (hexán:EtOAc=1:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,66 (s, 2H, NH_2), 6,58 (d, 2H, ArH), 7.24 (m, 2H,ArH)

4-Bróm-2-metilanilin (124)

Előállítása a **(94)** vegyület brómozásával megegyező, kiindulási vegyület a 2-metilanilin (**97).**

T.: 0,85g (48,9%) barna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,68 (hexán-EtOAc=1:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,13 (s, 3H, CH_3), 2,49 (s, 2H, NH_2), 6,80 (d, 1H, ArH), 7,17 (d, 1H, ArH), 7,25 (s, 1H, ArH)

4-Bróm-*N*,*N*,2-trimetilanilin (126)

Előállítása a **(94)** vegyület brómozásával megegyező, kiindulási vegyület a 2-metilanilin (**99).**

T.: 1,05g (66,3%) narancssárgás-barna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,71 (hexán-EtOAc=1:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,23 (s, 3H, CH_3), 2,50 (s, 6H, $2CH_3$), 6,95 (d, 1H, ArH), 7,29 (m, 2H, ArH)

4-Brómindol (128)

Előállítása a **(94)** vegyület brómozásával megegyező, kiindulási vegyület az indol(**101).**

T.: 1,30g (78,2%) halványsárga olaj

VRK: R_f = 0,41 (DCM-MeOH=10:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,01 (t, 2H, CH_2), 3,55 (t, 2H, CH_2), 6,49 (d, 1H, ArH), 7,09 (m, 1H, ArH), 7,19 (s, H, ArH)

4-Klór-*N*-metilanilin (130)

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a 4-metoxi-*N*-metilanilin (**23**) szintézisénél leírtakkal 2,53g (20 mmol) klóranilinből kiindulóan.

T.:1.4g, (49,5%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,47 (hexán-etilacetát, 9:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.82, (s, 3H, CH_3), 3.46, (s, 1H, NH), 6.51, (d, *J*=9 Hz, 2H, ArH), 7.27, (d, *J*=9Hz, 2H, ArH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 30.90, 108.99, 114.14, 132.04, 148.41

***N*-ciklohexenilmetil-4-klór-*N*-metilanilin (10)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **3c**

A terméket a (**7a**) vegyületnél részletezett eljárással kaptam 2,26g (16mmol) 4-klór-*N*-metilanilin (**130)** vegyületből kiindulóan.

T.:3,2g (87%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,53 (hexán-etilacetát, 15:1)

3-Klór-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-12) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **5c**

A gyűrűzáráshoz 2 g (8,5 mmol) *N*-ciklohexenilmetil-4-klór-*N*-metilanilin **(10)** 40 ml szulfolános oldatát 130-140°C-ra melegítjük és hozzáadunk 1,31g (1,1 ml, 8,5 mmol) BF_3*Et_2O-ot. A reakcióelegyet 2 órát reagáltatjuk, hagyjuk kihülni és 20 ml vizet adunk hozzá és diklórmetánnal extraháljuk.. A szerves fázist szárítás és bepárlás után kromatográfiásan tisztítjuk. A gyűrűzárt formát származékképzéssel választjuk el. a módszer megegyezik a (**113, 114**) szintézisnél leírtakkal

T.:0,84g (41%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,50 (hexán-etilacetát, 15:1

3-(4-Fenoxifenil)-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*transz*-**19a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12a**

2-(4-Fenoxifenil)-5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol (*transz***-19b)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12b**

3-(4-Trifluormetilfenil)-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*transz*-**18a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12e**

2-(4-Trifluormetilfenil)-5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept [*b*]indol (*transz***-18b)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669**: 12f**

5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-8a,9-dimetil-3-(3-nitrofenil)-4b*H*-karbazol (*transz*-**20a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12c**

5,5a-Dimetil-3-(3-nitrofenil)--5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol (*transz***-20b)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12d**

Általános eljárásban (0,89mmol) brómvegyület (**9a,b)** (2ml) DMF-es oldatához adunk (1,07 mmol 1,2 ekv.) aromás boronsavat, és 58 mg (0,05mmol, 0,05 ekv.) tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium (0) katalizátor 2 ml 2M K_2CO_3-os oldatát. A reakcióelegyet reflux hőmérsékleten 2 órát regáltatjuk. Lehülés után 5 ml telített $NaHCO_3$ oldatot adunk hozzá és éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk $MgSO_4$-tal és bepárlás után kromatográfiás módszerrel tisztítjuk a nyersterméket.

(*transz*-**19a**)

T.: 0,23 g (71%) sárga kristály

VRK: R_f = 0,64 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**19b**)

T.: 0,25 g (73%) sárga szilárd

VRK: : R_f = 0,64 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**20a**)

T.: 0,18 g (58%) sárga szilárd

VRK: : R_f = 0,42 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**20b**)

T.: 0,19 g (59%) sárga szilárd

VRK: : R_f = 0,43 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**21a**)

T.: 69 mg (24%) sárga olaj

VR: R_f = 0,28 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**21b**)

T.: 63 mg (21%)sárga olaj

VRK: R_f = 028 (hexán-etilacetát, 15:1)

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Az Alzheimer kór folyamatos romlást mutató (progresszív jellegű) az agykérget érintő legfontosabb degeneratív betegség, mely a mindennapi életvitelt, az önellátó képességet nagyban befolyásolja. Az betegségben szenvedő beteg állapotát az agyban keletkező amiloid plakkok és a lecsökkent acetilkolin szint tovább súlyosbítja. A *Phenserine* (az afrikai kalabár bab alkaloidja) fenilkarbamát-származéka a *Physostigmine*, hatékonyan kötődik az acetilkolinészteráz enzimhez, és az amiloid prekurzor protein (APP) képződését is visszaszorítja. Így képes a kóros folyamatokat lassítani.

A Dr Novák Lajos vezette kutatócsoportban már másfél évtizede foglalkoznak várhatóan az Alzheimer-kór terápiájában alklamazható vegyületek szintéziseivel. PhD munkám során szubsztituált *N*-cikloalkenilmetil-anilinszármazékokból kívántam előállítani a *Phenserine* karbazol és cikloheptaindol fenilkarbamát-, illetve aril-szubsztituált-analogonjait.

N-Cikloalkenilmetil anilinek aza-Claisen átrendeződését követően a reakció körülményei között spontán gyűrűzárás történik, ami során a célul kitűzött triciklusos alapvázak alakíthatók ki (72 ábra).

1,2,3	X	n
a	H	1
b	H	2

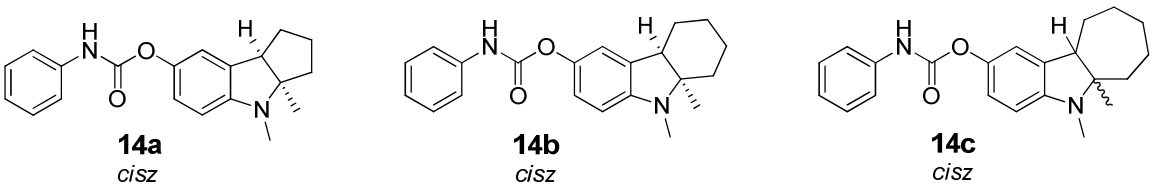
4,5,6	X	n
a	MeO	0
b	MeO	1
c	MeO	2

7,8,9	X	n
a	Br	1
b	Br	2

10,11,12	X	n
a	Cl	1

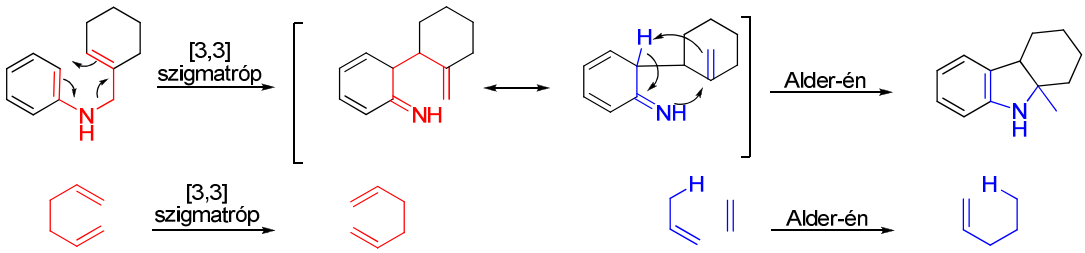
72. ábra

A metoxi-szubsztituenst tartalmazó származékok sikeres izolálásával olyan vegyületeket nyertem, melyből a fenilkarbamát analogonok már könnyen előállíthatóak voltak (73. ábra).



73. ábra

A gyűrűzárási reakció mechanizmusára új elképzelést állítottunk fel. E szerint a reakció során két periciklikus reakció követi egymást. Az aza-Claisen átrendeződést egy Alder-én átrendeződés követi (74. ábra). A korábban feltételezett reakciómechanizmussal – aza-Claisen átrendeződés, rearomatizáció, stabilizációs lépés - összehasonlítva az új, feltételezett mechanizmus egy elemi lépéssel kevesebbet tartalmaz és számításink szerint energiaszükséglete is kevesebb. Így kinetikailag és termodinamikailag is kedvezőbb.

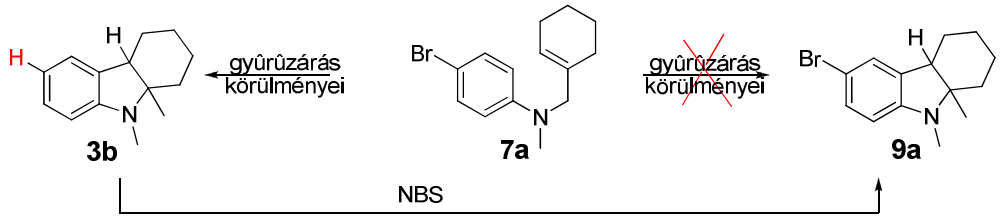


74. ábra

A reakciósor kulcslépése az átrendeződés és a gyűrűzárási folyamat, ezért részletesen vizsgáltam a reakciókörülmények reakcióra gyakorolt hatását. A szulfolán helyett ionos folyadékban végzett reakciók esetén sikerült több befolyásoló tényező (reakcióelegy töménységének, a katalizátor adagolásának, töménységének, illetve mennyiségének, és a reakció hőmérsékletének) hatását megvizsgálnom, és a reakciót optimalizálnom. A reakciót vizsgáltam mikrohullámú körülmények között oldószerben, illetve oldószer használata nélkül is. Mindkét esetben sikerült végterméket nyerni, azonban termikus körülmények között oldószer nélkül ez nem volt lehetséges.

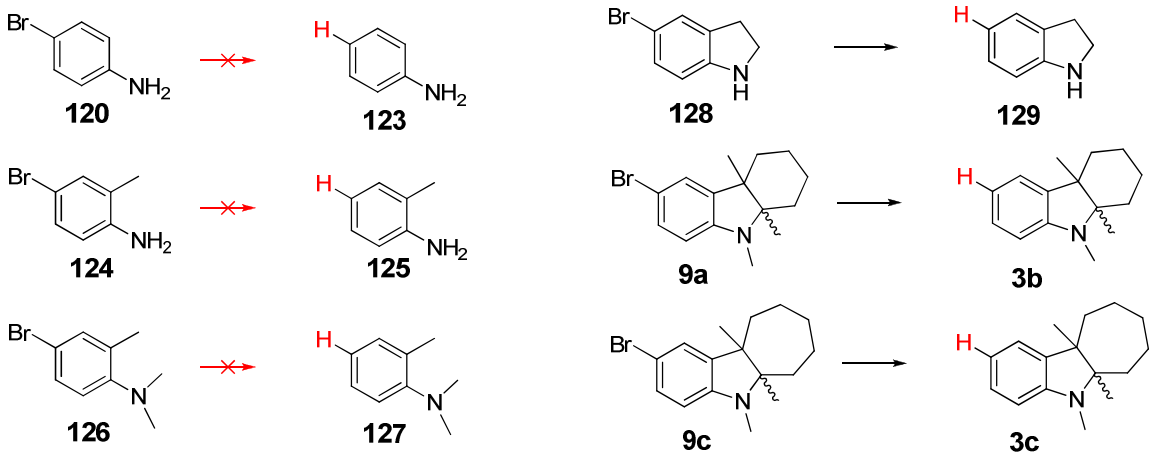
A brómot tartalmazó cikloalkanoindol analogonok előállítása 3-brómanilinszármazékokból nem lehetséges, mert a gyűrűzáródási lépés körülményei

között brómvesztés történik. Így ezeket a vegyületeket a szubsztituenst nem tartalmazó analogon brómozásával állítottam elő (75. ábra).



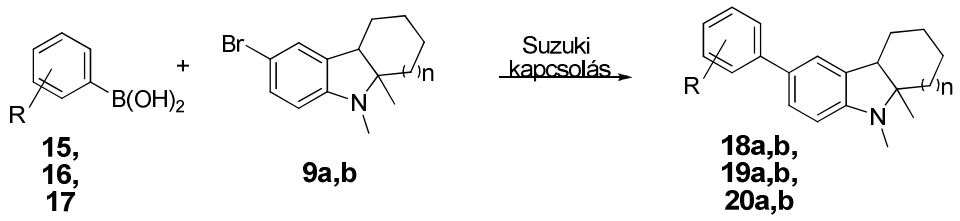
75. ábra

A meglepő viselkedés arra késztetett, hogy megvizsgáljak több, de egyszerűbb, hasonló vegyületet, hogyan viselkednek a gyűrűzárás körülményi között (76. ábra) Ezeken a vegyületeken parciális töltéseloszlást számoltunk és abból arra következtettünk, hogy a brómvesztés nem szubsztituciós, hanem gyökös mechanizmussal játszódik le.



76. ábra

A brómot tartalmazó triciklusos vegyületekből palládium katalizált keresztkapcsolási reakciókat alkalmazva 6 új aril-szubsztituált cikloalkanoindol-származékot állítottam elő (77. ábra).



77. ábra

Az előállított célmolekulák várhatóan az agyban lévő amiloid prekuror protein szintézisét gátolják. Másrészről az idolszármazékok a hatóanyag kutatás számos területén a figyelem középpontjába kerültek, ami a vegyületcsalád antivirális, gombaölő és tumorellenes tulajdonságának köszönhető.[88,89]

6 IRODALOMJEGYZÉK

1. F. Bermejo-Pareja, J. Benito-León, S. Vega, M. J. Medrano, G. C. Román, *J. Neurol. Sci.*, **2008**, *264* (1–2), 63.
2. A. Di Carlo, M. Baldereschi, L. Amaducci, V. Lepore, L. Bracco, S. Maggi, S. Bonaiuto, E Perissinotto, G Scalato, G Farchi, D. Inzitari, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **2002**, *50* (1), 41.
3. R. Brookmeyer, E. Johnson, K. Ziegler-Graham, H. M. Arrighi, *Alzheimer's and Dementia*, **2007**, *3* (3), 186.
4. W.J. Strittmatter, A. M. Saunders, D. Schmechel, M. Pericak-Vance, J. Enghild, G. S. Salvesen, A. D. Roses, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, *90* (5), 1977.
5. http://www.alz.org/research/science/alzheimers_treatment_horizon.asp
6. Z. X. Shen, *Med. Hypotheses*, **2004**, *63* (2), 308.
7. J. Hardy, D. Allsop, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1991**, *12* (10), 383.
8. A. Mudher, S. Lovestone, *Trends Neurosci.*, **2002**, *25* (1), 22.
9. L. Howard, D. Weiner, *Nature Reviews Immunology*, **2006**, *6*, 404.
10. P.N. Lacor, M. C. Buniel, P. W. Furlow, A. S. Clemente, P. T. Velasco, M. Wood, K. L. Viola, W. L. Klein, *J. Neurosci.*, **2007**, *27* (4), 796.
11. N. Anatoly; T. McLaughlin, D. O'Leary, M. Tessier-Lavigne, *Nature*, **2009**, *457* (7232), 981.
12. S. Craft, L. D. Baker, T. J. Montine, J. Zhang, G. S. Watson, S. Plymate, et al., *International Conference on Alzheimer's Disease*, **2010** (AAICAD **2010**) Honolulu, Hawaii.
13. K. Sugaya; Y. D. Kwak; O. Ohmitsu, A. Marutle, N. H. Greig, E. Choumrina, *Current Alzheimer Research*, **2007**, *4* (4), 370.
14. D. A. Drachman, J. Leavitt, *Arch. Neurol.*, **1974**, *30*, 113.
15. E. K. Perry, *Age and Ageing*, **1980**, *9*, 1.
16. D. M. Quinn, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 955.
17. Y. Qian-Sheng; H. W. Holloway, T. Utsuki, A. Brossi, H. D. Nigel, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 1855.

18. J. Klein, *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2007**, *16* (7), 1087.
19. M. Maccecchini, *International Congress on Alzheimer's Disease*, **2010** (AAICAD **2010**) Honolulu, Hawaii
20. P. L. Julian, J. Pikl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935,** 536.
21. Y. Qian-sheng, H. W. Holloway, T. Utsuki, A. Brossi, H. D. Nigel, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2895.
22. T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6500.
23. M. Brzostowska, I. Rapoport, *Med. Chem. Res*., **1992**, *2*, 238.
24. H. Xiao-Shu, H. G. Nigel, I. Rapoport, A. Brossi, *Med. Chem. Res.*, **1992**, *2*, 229.
25. P. Xue-Feng, H. G. Nigel, B. Sheng, A. Brossi, *Med. Chem. Res*., **1995,** *5*, 455.
26. P. Xeu-feng, Y. Qian-Sheng, H. W. Holloway, A. Brossi, H. G. Nigel, *Med. Chem. Res*., **1999**, 50.
27. Y. Qian-Sheng, H. W. Holloway, J. L. Flippen-Anderson, B. Hoffman, A. Brossi, H.G. Nigel, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4062.
28. G. S. Welmaker, J. E. Sabalski, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4851.
29. C. Wu, R. Biediger, J. Kogan, P. Timothy, *Synth. Commun*., **1999**, *29*, 3509.
30. O. L. Chapman, G. L. Eian, *J. Am. Chem. Soc*., **1968**, *90*, 5329.
31. R. R. Gataullin, T. V. Kazhanova, L. T. Il'yasova, A. A. Fatykhov, L. V. Spirikhin, I. B. Abdrakhmanov, *Russian Chemical Bulletin*, **1999**, *48*, *5*, 967.
32. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem*., **1969**, *8*, 781.
33. K. Fukui, *Acc. Chem. Res*., **1971**, *4*, 57.
34. H. E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 272.
35. R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc*., **1972**, *94*, 5897.
36. A. A. Ponaras, *Tetrahedron Lett*., **1980,** *21*, 4803.
37. K. C. Majumdar, *Synlett*, **2008**, 2400.
38. R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc*., **1976**, *98*, 2868.
39. H. Ito, T. Taguchi, *Chem. Soc. Rev*., **1999**, *28*, 43.
40. R. E. Ireland, J. P. Vevert, *J. Org. Chem*., **1980**, *45*, 4260.
41. S. Marcimkiewicz, J. Green, P. Mamalis, *Tetrahedron*, **1961**, *14*, 208.
42. M. Alajarín, A. Vidal, M. Ortin, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7613.

43. R. P. Lutz, *Chem. Rev*., **1984**, *84*, 205.
44. K. C. Majmdar, S. Alam, B. Chattopadhyay, *Tetrahedron*, **2008,** *64*, 597.
45. J. M. Patterson, A. Wu, C. S. Kook, W. T. Smith, *J. Org. Chem*., **1974**, *39*, 486.
46. S. Ayala, L. G. Stashenko, E. Palama, A. Bahsas, A. J. M. Amaro-Luis, *Synlett*, **2006**, 2275.
47. A. S. P. Cardoso, M. M. B. Marques, N. Srinivasan, S. Prabhakar, A. M. Loba, H. S. Rzepa, *Org. Biomol. Chem*., **2006**, *4*, 3966.
48. X. Xion, M. C. Pirrung, *J. Org. Chem*., **2007**, *72*, 5832.
49. T. J. Brocksom, J Nakamura, M. L. Ferreira, U. Brocksom, J. *Braz. Chem. Soc*., **2001**, *12*, 597.
50. B. B. Snider, D. J. Rodini, R. S. E. Conn, *J. Am. Chem. Soc*., **1979**, *101*, 5283.
51. N. H. Andersen, D. W. Lander, *Synth Commun.*, **1978**, *8*, 449.
52. E. Negishi, et al., *Chem. Res*., **1982**, *15*, 340.
53. A. Suzuki, et al., *Chem. Res*., **1982**, *15*, 178.
54. H. C. Brown, J. A. Sinclair, *J. Organomet. Chem*., **1977**, *131*, 163.
55. T. I. Wallow, B. M. Novak, *J.Org. Chem*., **1994**, *59*, 5034.
56. G. Marck, *Tetrahedron Lett*., **1994**, *35*, 3277.
57. N. *J.* Miyaura, *Am. Chem. Soc*., **1985**, *107*, 972.
58. S. Saito, *J. Org. Chem*., **1997**, *62*, 8024.
59. N. Miyaura, *Tetrahedron*, **1983,** *39*, 3271.
60. N. Miyaura, A. Suzuki, *Org. Synth*., **1989**, *68*, 130.
61. M. Prieto, E. Zurit, L. Monuz, P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6812.
62. A. Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev*., **2005,** *34*, 167.
63. Y. Xu; Q. X. Guo, *Heterocycles*, **2004**, *63*, 903.
64. N. N. Romanova, P. V. Kudan, A. V. Gravis, Y. G. Bundel, *Chem. Heterocycl. Compd*., **2000**, *36*, 1130.
65. L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9199.
66. J. Berlan, P. Giboreau, S. Lefeuvre, C. Marchand, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2363.
67. R. N. Gedye, W. Rank, K. C. Westaway, *Can. J. Chem*., **1991**, *69*, 706.

68. S. D. Pollington, G. Bond, R. B. Moyes, D. A. Wahn, J. P. Candlin, J. R. Jennings, *J. Org. Chem*., **1991**, *56,* 1313.
69. K. D. Raner, C. R. Strauss, *J. Org. Chem*., **1992**, *57*, 6231.
70. D. Constable, K. Raner, P. Somlo, C. Strauss, *J. Microwave Power Electromagn. Energy,* **1992**, *53*, 195.
71. Z. Finta. Z. Baan, I. Hermecz, *Kémia Újabb Eredményei,* **2007,** *98*.
72. T. Welton, *Chem. Rev*., **1999**, *99*, 2071.
73. X. Han, D. W. Amstrong, *Org. Lett*., **2005**, *7*, 4205.
74. L. Bagnell, J. An, T. Cablewski, C. R. Strauss, R. W. Trainor, *J. Org. Chem.,* **1997**, *62*, 2505.
75. F. Zulfiquar, T. V. Kitazuma, *Green Chem*., **2000**, *2*, 296.
76. T. Veszprémi, M. Fehér, *A kvantumkémia alapjai és alkalmazása,* **2000**
77. G. Fogasi, P. Szalay, *Természet világa,* **1999**, *130*, 113.
78. I. Kiraly, G. Hornyanszky, **K. Kupai**, L. Novak, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 43.
79. A. S. Dreiding, J. A. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.,* **1953**, *75*, 939.
80. A. G. Urchenko, A. V. Kini, N. N. Mel'nik, I. R. Likhotvorik, P. Zakharsh, *Zh. Org. Khim*., **1990,** *26*, *3*, 516.
81. B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, O. V. Petrova, M. B. Sigalov, *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, *24*, *10*, 1889.
82. T. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn*., **1971**, *44*, 1885.
83. J. Berluenga, A. M. Bayón, G. Asensio, *J. Chem. Soc. Chem Commun*., **1984**, 1334.
84. K. A. Wayne, L. Gaifia, *Synthesis*, **1995**, 1287.
85. **K. Kupai**, G. Hornyanszky, G. Banoczi, L. Novak, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly,* **2012**, *143,* 1663.
86. **K. Kupai**, G. Hornyanszky, G. Banoczi, P. Kolonits, L. Novak, *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91.
87. **K. Kupai**, G. Hornyanszky, L. Novak, *Periodica Politechnica,* **2013.** *közlés alatt*
88. A. Ahmad, W. A. Sakr, K. M. W. Rahman: *Cancers,* **2011**, *3*, 2955.
89. K. Lalit, B. Shashi, J. Kamal, *International J. Res. Pharm. Sci*., **2012**, *2*, 23.

7 PUBLIKÁCIÓK

Folyóirat cikkek

I. Kiraly, G. Hornyanszky, **K. Kupai,** L. Novak, Synthesis of cycloalkanoindoles, the carba analogs of physostigmine
Hetereocycles, **2008**, *75*, 43-56: **1. MELLÉKLET**

A. Tomin, G. Hornyanszky, K. **Kupai**, Zs. Dorko, L. Urge, F. Darvas, L. Poppe, Lipase-catalyzed kinetic resolution of 2-methylene-substituted cycloalkanols in batch and continuous-flow modes, *Process Biochem.*, **2010,** *45*, 859-863.

K. Kupai, G. Hornyanszky, G. Banoczi, L. Novak, Facile synthesis of cycloalkanoindole derivatives by aza-Claisen rearrangement
Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly, **2012**, *143*, 1663-1669: **2. MELLÉKLET**

K. Kupai, G. Hornyanszky, G. Banoczi, P. Kolonits, L. Novak, A Convenient Method for The Preparation of Cyclohepta[*b*]indole Derivatives
Central European Journal of Chemistry, **2012**, *10*, 91-95: **3. MELLÉKLET**

K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Novak, Investigation of the preparation of cycloalkano-indole derivative in ionic solvent
Periodica Politechnica, **2013** *közlés alatt***: 4. MELLÉKLET**

Előadások és poszterek:

K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Novak, Budapest, *Doktoráns Konferencia*, 2009, előadás

K. Kupai, I. Kiraly, G. Hornyanszky, L. Novak, Marosvásárhely, *XV. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, 2009, előadás

K. Kupai, I. Kiraly, G. Hornyanszky, L. Novak, Kolozsvár, *XIV. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, 2008, előadás

K. Kupai, I. Kiraly, G. Hornyanszky, L. Novak, Hajdúszoboszló, *Vegyészkonferencia*, 2008, poszter

A.Tomin, K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Poppe, Sopron, *Centenáriumi Vegyészkonferencia*, 2007 poszter

G. Hornyánszky,I. Kiraly, K. Kupai, L. Novak, *Sopron, CentenáriumiVegyészkonferencia*, 2007, előadás

K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Novak, Budapest, *Doktoráns Konferencia*, 2006, előadás

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok Dr. Novák Lajos egyetemi tanárnak, témavezetőmnek, hogy részt vehettem a kutatócsoport munkájában, és itt készíthettem el a dolgozatomat. Köszönöm, hogy támogatott és feltétel nélkül minden körülmények között biztosította számomra a szakmai előrelépés lehetőségét.

Köszönöm Dr. Hornyánszky Gábornak, konzulensemnek, hogy segítséget nyújtott az elméleti, preparatív és spektroszkópiai problémák megoldásában. Nagy figyelemmel kísérte munkámat. Észrevételeivel formálta kutatómunkámat, messzemenőkig segített, és folyamatosan figyelemmel kísérte tevékenységemet. Mind szakmailag, mind magánemberként támogatott.

Köszönettel tartozom Dr. Király Imrének és Könczöl Lászlónak, akik mindvégig értékes elméleti és tapasztalati tanácsokkal segítették munkámat.

Bánóczy Gergelynek és Csáki Attilának köszönöm a preparatív munkában nyújtott segítségüket.

Köszönöm a „régi laboratórium” valamennyi dolgozójának segítségét és jóindulatát, melyet munkám során tanúsítottak, illetve a spektrumok felvételéért és értékelésükben nyújtott segítségért Dr Kolonits Pálnak illetve az NMR-laboratórium munkatársainak.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm férjemnek, családomnak és barátaimnak, hogy hittek bennem, mindig számíthattam és számíthatok megértésükre és támogatásukra.

TARTALOM

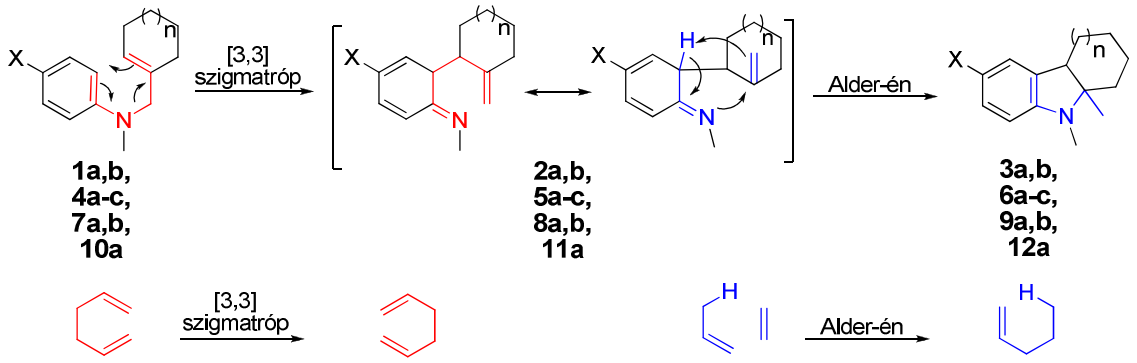
1.BEVEZETŐ 4
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS 6
2.1 Az Alzheimer-kór 6
2.1.1 Kutatási irányzatok 7
2.2 *Physostigmine* és *Phenserine* 8
2.2.1 A különbözö Physostigmine-analogonok vizsgálatai 12
2.3 Cikloalkanoindol alapváz előállítása 15
2.4 Periciklikus reakciók 16
2.4.1 Szigmatróp átrendeződés 17
2.4.2 Alder-én reakció 20
2.5 Keresztkapcsolás 23
2.6 Lehetséges kivitelezési technikák bemutatása 27
2.6.1 Mikrohullámú reakciók 27
2.6.2 Ionos folyadékok 29
2.7 Számításos kémia 31
3. SAJÁT MUNKA, EREDMÉNYEK 35
3.1 Előzmények 35
3.2 A hat- és héttagú cikloalkángyűrűt tartalmazó vegyületek előállítása 36
3.3 Mechanizmus vizsgálat 42
3.4. Az átrendeződési reakció vizsgálata 50
3.5 Klór-és bróm-szubsztituenst tartalmazó cikloalkanoindol analogonok előállítása 57
3.6 Suzuki kapcsolás bróm- illetve klórszármazékokkal 65
3.7 Összegzés 68
4 KÍSÉRLETI RÉSZ 69
5. ÖSSZEFOGLALÁS 86
6 IRODALOMJEGYZÉK 90
7 PUBLIKÁCIÓK 94
Folyóirat cikkek 94
Előadások és poszterek: 94

1.BEVEZETŐ

Az átlagéletkor növekedésével a népesség egyre nagyobb hányadánál fordul elő időskori demencia. Az agy egyes területeiben szelektív szövetelhalás következik be, melynek eredményeként, ill. ezzel egyidejűleg csökken az agyi ingerület-átvitel egy fontos résztvevőjének, az acetilkolinnak a részaránya. A számos kutatási irányzat egyike az acetilkolin észteráz enzim (AChE) gátlásán keresztül tesz kísérletet a betegség szinten tartására, ill. előrehaladásának lassítására.

A Budapest Műszaki Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén, korábban Szerves Kémia Tanszékén Dr. Novák Lajos professzor által vezetett kutatócsoportban már másfél évtizede foglalkoznak várhatóan AChE gátló vegyületek előállításával. Ehhez a csoporthoz kapcsolódtam 2003-ban, ahol először diploma- később doktori munkámat végeztem.

Munkám során szubsztituált *N*-cikloalkenilmetil-anilinszármazékokból kívántam előállítani karbazol, illetőleg cikloalkanoindol alapvázakat (1. ábra)



1,2,3	X	n
a	H	1
b	H	2

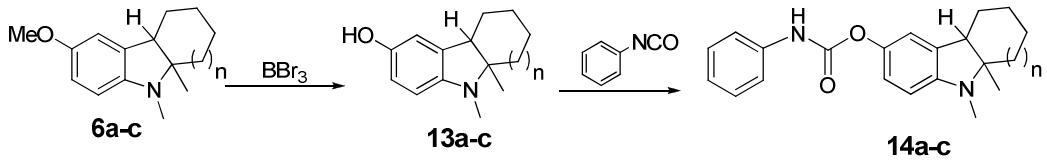
4,5,6	X	n
a	MeO	0
b	MeO	1
c	MeO	2

7,8,9	X	n
a	Br	1
b	Br	2

10,11,12	X	n
a	Cl	1

1. ábra

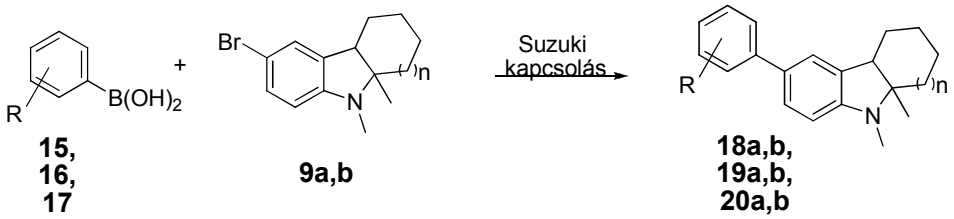
Az aromás gyűrűn metoxi-szubsztituens kialakításával a Lewis-savval katalizált gyűrűzárási folyamatban két periciklikus lépés követi egymást, egy [3,3]-szigmatróp átrendeződés és egy Alder-én reakció. Az átrendeződés részletes vizsgálatát terveztem, oldószerként szulfolánt, és ionos folyadékot, illetve mikrohullámú hőközlést alkalmazva. A feltételezett mechanizmust kvantumkémiai számításokkal kívántam alátámasztani a cikloalkanoindol váz fenilkarbamát-származéka állítható elő (2. ábra). A vegyületek a feltételezett acetilkolin-észteráz bénító hatásuk miatt kerültek a figyelmünk középpontjába.



6,13,14	a	b	c
n	0	1	2

2. ábra

A halogén-szubsztituens beépítése keresztkapcsolási reakciók megvalósítására ad lehetőséget, amivel aril-karbazol és cikloalkanoindol vegyületeket állíthatunk elő (3. ábra).



	R
15	4-CF_3
16	4-OPh
17	3-NO_2

18	R	n	**19**	R	n	**20**	R	n
a	4-CF_3	1	a	4-OPh	1	a	2-NO_2	1
b	4-CF_3	2	b	4-OPh	2	b	2-NO_2	2

3. ábra

Az irodalmi részben bővebben ismertetem az Alzheimer-kórt és az AChE gátlásra alkalmas analogonokat. Külön fejezetekben foglalkozom a munkám során alkalmazott kémiai reakciók és technikák bemutatásával.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Az Alzheimer-kór

Elöregedő társadalmunkban a civilizációs népbetegségeken túl, mint az elhízás, szív- és érrendszeri megbetegedések, cukorbetegség, egyre nagyobb figyelmet kap az Alzheimer-kór. A várható élettartam növekedésével, és az ezzel párhuzamosan jelentkező elöregedéssel, mind nagyobb arányú az öregkort elérők aránya. Az Alzheimer kórban érintettek száma a 65 éves korosztályban 1000 emberből 3, és az új esetek aránya minden további betöltött 5 évvel, közel duplázódik.[1,2,3]

Az Alzheimer-kór nevét arról az orvosról kapta, aki 1907-ben először írta le a jellegzetes tüneteket. A szellemi leépülésen (demencia) a magasrendű agyi funkció pusztulását értjük. Folyamatos romlást mutató (progresszív jellegű) az agykérget érintő legfontosabb degeneratív betegség, mely a mindennapi életvitelt, az önellátó képességet nagyban befolyásolja. Bár genetikai és egyéb rizikófaktorok ismertek[4], jelenleg a betegség pontos kiváltó oka, így - valószínűleg éppen ezért – annak gyógymódja sem ismert. Ugyanakkor soha nem indult annyi tudományos kutatás és klinikai vizsgálat a betegségre összpontosítva, mint napjainkban.[5]

Ebben a folyamatban károsodik többek között a memória, a gondolkodás, az önellátó-képesség, a körülményeknek megfelelő viselkedés, és az érzelmek kontrollálásának képessége is. A betegségben szenvedőknél az agy egyes területein, különösen annak a tanulással, a memóriával kapcsolatos régióiban (agykéreg, hippocampus) szelektív szövetelhalás következik be. A betegséggel párhuzamosan lecsökken az agyban lévő acetilkolin szint, mely fontos ingerületátvivő anyag. Az agyban jellemzően kóros fehérjelerakódások, un. β-amiloid plakkok és τ-fehérjecsomók keletkeznek, amely az un. amiloid béta-peptid nevű fehérje rendellenes felhalmozódásai. Az amiloid béta-peptidet a szervezet egy amiloid prekurzor protein (APP) elnevezésű nagyobb fehérjéről hasítja le. Következményként a szervezet saját védekezési

mechanizmusából adódó gyulladás is fellép. A különböző jellegzetességeknek megfelelően számos kutatási irányzat alakult ki, amely a betegség kezelését célozza.

2.1.1 Kutatási irányzatok

- Kolinerg-hipotézis: a legrégebbi felvetés, amely szerint a betegséget közvetve/közvetlenül az acetilkolin-szintézis visszaesése okozza.[6] Ennek megfelelően a kutatás középpontjába a neurotranszmitter szintet növelő hatóanyagok fejlesztését helyezi (pl. az AChE-bénítók).

- Amiloid-hipotézis: a betegség fő kiváltó okát a lerakódó neurotoxikus β-amiloid plakkoknak tulajdonítja.[7,8] Ennek megfelelően a megoldást a plakkok képződésének gátlásában, ill. a lerakódások feloldásában látja. Napjaink legnépszerűbb irányvonala.

- τ-hipotézis: az elmélet szerint a sejt belső transzportfolyamatait lehetővé tevő mikrotubulus rendszer összeomlása a meghatározó, melyben a kezdő lépést a τ-fehérjék abnormális aggregációja indítja.[8]

  Szintén ennek az irányvonalnak a képviselője az „immunoterápia/Alzheimer-vakcina”, mely a vérkeringésbe juttatott amiloid fehérjével saját immunválaszra ösztönzi a szervezetet a képződött plakkok lebontására. Bár az első tapasztalatok nem kedvezőek, kísérleteket folytatnak eltérő dózisú, ill. formulázású megoldások kifejlesztésére.[9]

- Prion fehérje-hipotézis: mely szerint a betegséget nem a lerakódó amiloid plakkok gyorsítják fel, hanem az amiloid fehérje még mozgékony oligomerjei, melyek az idegsejt egy adott receptorán (a prion fehérjén) kötődve gátolják az ingerületátvitelt.[10]

- DR6-hipotézis: a prion-hipotézis felülírt (2009) irányvonala, melyben a kóros receptor-ligand kötést nem a prion-fehérje és az amiloid oligomer, hanem a DR6 (death receptor 6) és amiloid monomerről képződése közben leváló *N*-terminális vég (N-APP) kapcsolatának tulajdonítják.[11]

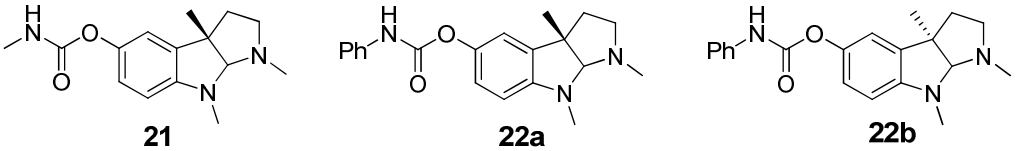
- Új, a neuronok anyagcseréjére koncentráló irányvonalat jelenthet a legújabb felismerés, melyben igazolták az agyba juttatott inzulin kognitív, funkciókat javító hatását a betegség kezdeti tüneteit mutató betegeken.[12]

- További kutatási területek az agyra ható szelektív gyulladáscsökkentők, ill. az őssejt terápia.[13]

A korábban klinikai fázisba jutott hatóanyagok jelentős része az acetilkolin-észteráz enzim (AChE) gátlásán keresztül tesz kísérletet a betegség szinten tartására, ill. előrehaladásának lassítására. Utóbbi enzim az agyban természetes úton keletkező acetilkolin gyors metabolízisével, csökkent neurotranszmitter szintet, un. kolinerg deficitet eredményez.[14-16]

2.2 *Physostigmine* és *Phenserine*

A *Physostigmine* (**21**) – egy természetben előforduló alkaloid - élő szervezeteken kifejtett szív- és izombénító tulajdonságát, már bennszülött törzsek is ismerték, amely a hatóanyag AChE-gátló hatásának eredménye. Ezen alkaloid szintetikus, fenilkarbamát-származéka a *Phenserine* (**22**), amely az alapvegyületnél jóval szelektívebben kötődik az AChE-enzimen, annál kevésbé toxikus, orális aktivitása vetekszik az iv. adagolásával. Kitűnően és tartósan kötődik az agyban, mindemellett a véráramban maradó alacsony koncentrációjú hatóanyag a szervezetből percek alatt távozik, csökkentve ezzel a mellékhatások kialakulásának esélyét.



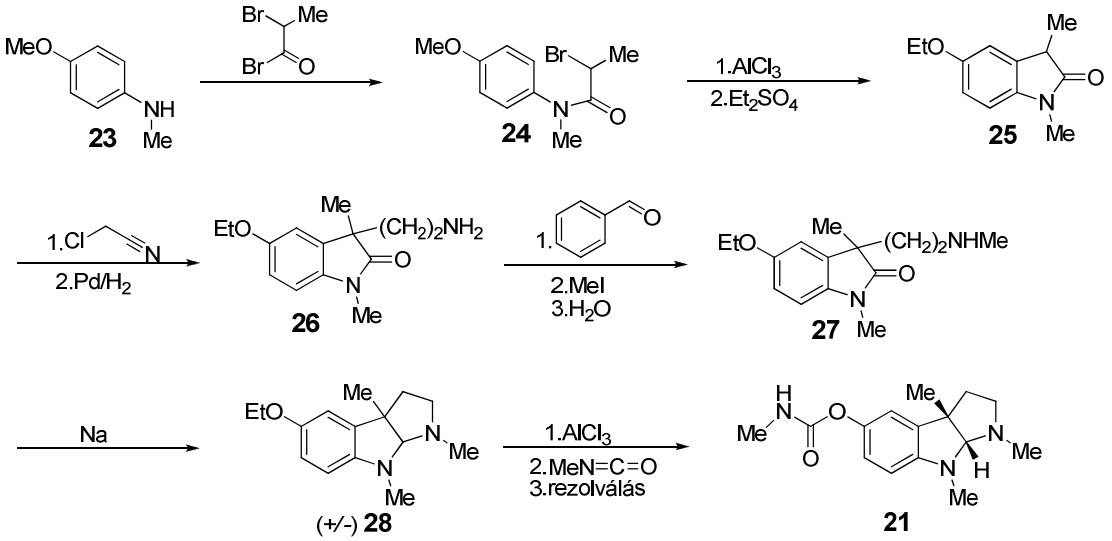
4. ábra

A *(-)Phenserine* (**22a**) *in vitro* vizsgálatai során igazolták, hogy hatása kettős, az enziminhibíció mellett mintegy 30%-kal csökkenti a neurotoxikus amiloid fehérje képződését is. Sajnos azonban a klinikai vizsgálatok nem hozták meg a várt eredményt.[17]

Ekkor a figyelem az enantiomerjére, a *(+)Phenserin*-re irányult. (**22b**, Posiphen®). Ez utóbbi hatóanyag abban különbözik az enantiomerjétől, hogy relatíve kisebb aktivitással kötődik az AChE-enzimen, viszont közel azonos vagy nagyobb arányban szorítja vissza az (amyloid prekurzor protein) APP szintézisét. Ennek megfelelően a kívánt intenzitású AChE-gátlást nagyobb dózis mellett még kisebb APP szint elérésével teszi lehetővé. Mindezek mellett a *(+)Phenserin*-t (**22b**) sikerrel alkalmazták állatkísérletes őssejt terápiában is (4. ábra).[18]

A Posiphen® fejlesztői 2010-es bejelentésükben a klinikai vizsgálatok pozitív tapasztalatairól számoltak be.[19]

A *Physostigmine* első totálszintézist P. Julian és J. Pikl közölték 1935-ben.[20]

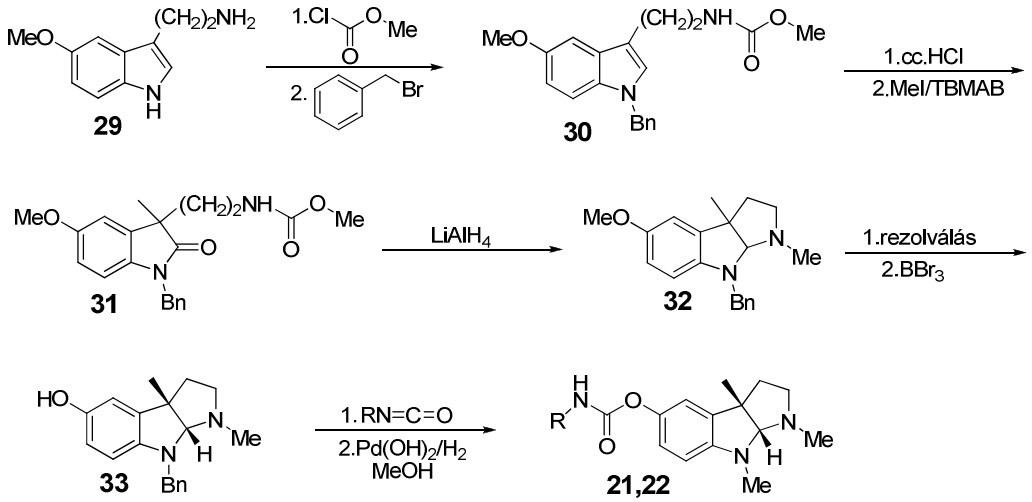


5. ábra

Szintézisükben az *N*-metil-*p*-anizidint (**23**) kapcsolják *α*-brómpropionil-bromiddal, amivel a gyűrű zárásához szükséges láncot alakítják ki, majd Friedel-Crafts

típusú reakcióban zárják a B-gyűrűt. A gyűrű zárása során keletkezett szabad hidroxilcsoportot ismételten védeni kell, amit dietilszulfáttal végeznek, majd klóracetonitrillel szubsztituálják a B-gyűrűt (**26**). A nitrilcsoportot palládium katalizátoron hidrogénezik, majd a szabad amint monometilezik. A C-gyűrű zárását alkoholos közegben végzik fém nátriummal. A gyűrűzárt *d,l-Eserethol* (**28**) etilcsoportját alumínium-kloriddal hasítják le, majd a keletkező fenolos hidroxilcsoportra kapcsolják a metilizocianátot (5. ábra).

Már az első kutatások során kiderült, hogy az AChE-inhibitorként csupán a természetes (-) izomer viselkedik. Így a szintézissorban rezolválásra volt szükség, amely komoly veszteségekkel járt. 62-évvel az első szintézisút kidolgozása után, 1997-ben a J. Med. Chem.-ben Y. Qian-Sheng és munkatársai publikálták a második totálszintézist (6. ábra).[21]



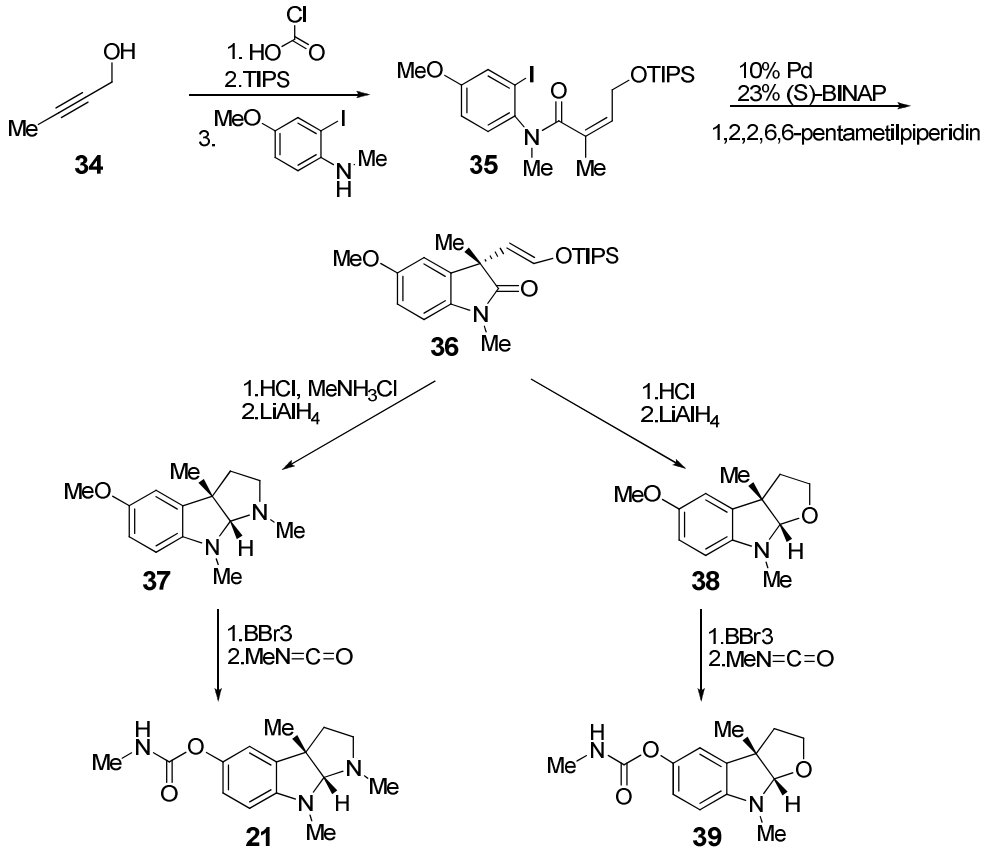
6. ábra

Ebben az 5-metoxitriptamin (**29**) aminocsoportjából karbamátot képeznek, majd az indol nitrogénjét benzilcsoporttal szubsztituálják. A kialakított *N*-benzilindol-vázat (**30**) oxidációt követően metil-jodiddal metilezik. A lítium-tetrahidroaluminátos redukció során a C-gyűrű kialakul. (**32**). A kapott enantiomereket optikailag aktív savval rezolválják. Az enantiomerek elválasztását követően a célmolekula elérése a

korábbiakhoz hasonló lépéseken keresztül történik. A molekula demetilezését követően metil-, illetve fenilizocianáttal reagáltatták a szabad hidroxilcsoportot. A reakciósor kritikus lépése a reduktív *N*-debenzilezés, amit palládium-hidroxid katalizátor felhasználásával végeztek.

Még számos előállítási mód létezik, azonban a szükséges enantiomer kinyeréséhez rezolválás szükséges, mely során az egyik izomer melléktermékként jelentkezik, ezzel a reakciósor termelékenységét nagyban lecsökkenti.

1998-ban T. Matsuura kutatócsoportja a *Physostigmine* (**21**) egy új szintézisét közölték, amely különös jelentőségét sztereoszelektívitásának köszönheti (7. ábra).[22]



7. ábra

Szintézisükben először but-2-in-1-ol-ból (**34**) 3 lépésben állították elő a (*Z*)-but-2-énanilidet. A B-gyűrű zárását sztereoszelektív Heck ciklizációban végezték 10% $Pd_2(dba)_3xCHCl_3$ és 23% *S*-BINAP alkalmazásával 100°C-on. A diasztereoszelektivitás 98:2 arányban az (*E,S*)-terméknek kedvez (**36**). Az enantiomertisztaság meghatározása céljából az anyagot előbb sósavval elhidrolizálták, majd a kapott aldehidet nátrium-bórhidriddel redukálták. Az így kapott primer alkohol királis HPLC-n végzett vizsgálata azt mutatta, hogy a ciklizációban 95% enantiomerfeleslegben képződött az (*S*)-konfigurációjú termék.

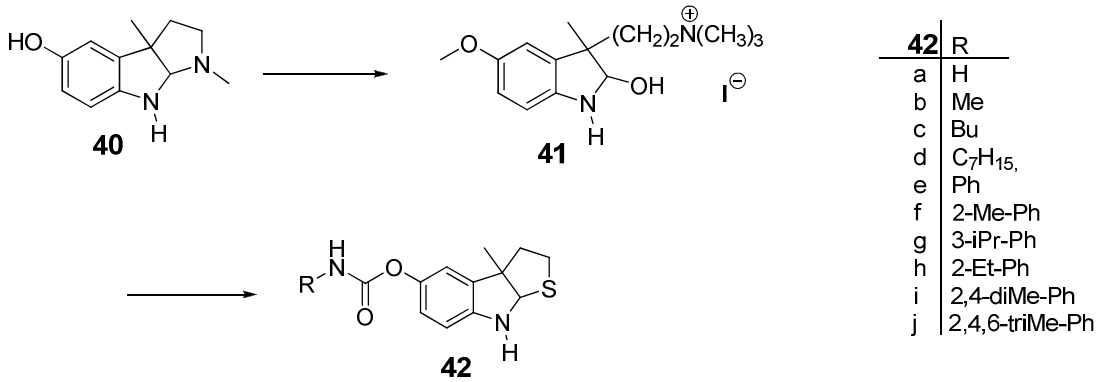
A C gyűrű kialakítását az aldehidből metilammónium-kloriddal történő kapcsolást követő lítium-tetrahidroaluminátos redukcióval végezték, majd a kapott terméket a már ismertetett módon demetilezték, végül izocianáttal kapcsolták, így jutva el a *Physostigmine*-hez (**21**). Ha C-gyűrű zárását csak lítium-tetrahidroaluminátos redukcióval végezték, a C gyűrűbe egy oxigénatom került, amit demetilezve majd izocianáttal kapcsolva a *Physovenine*-t kapták (**39**).

2.2.1 A különbözö Physostigmine-analogonok vizsgálatai

Kutatócsoportok új feladatává vált olyan új *Physostigmine* (**21**) származékok előállítása, melyek szelektívebben és hatásosabban gátolják az acetilkolin-észteráz enzimet.

1992-ben Med. Chem. Res.-ben két publikáció is megjelent *Phenserine* (**22**) analogonok előállításáról és biológiai hatásukról.[23,24]

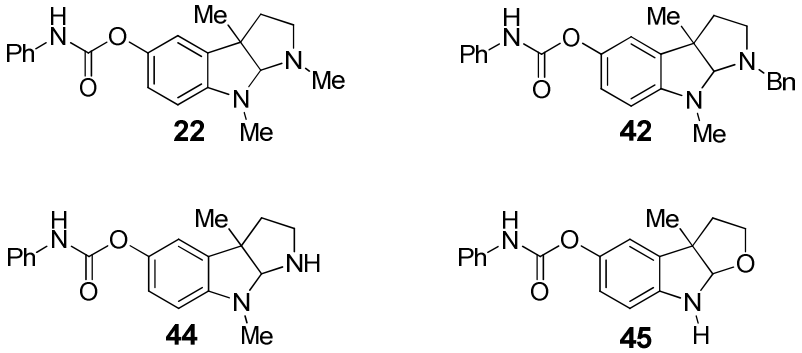
Az első közleményben[23] a *Physostigmine* (**21**) C-gyűrűjét felnyitották, majd egy újabb heteroatomot, kénatomot tartalmazó triciklust hoztak létre. Különböző izocianát vegyületekkel kapcsolva számos *Physostigmine*-analogont állítottak elő (8. ábra).



8. ábra

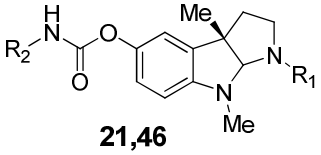
Kénatom bevitele a molekulába biológiailag semmilyen előnyt nem eredményezett, sőt inkább rontotta a molekula hatását. A karbamát viszont meghatározónak mutatkozott. A fenilcsoport és származékai sokkal jelentősebb szelektivitást mutattak az acetilkolin-észteráz gátlására, mint a metilcsoport. A molekula abban az esetben mutatja a legjelentősebb biológiai aktivitást, ha az R csoport 2-metil-fenil- (**42f**), illetve a 2-etil-fenilcsoport (**42h**). A fenilgyűrűn 2,4-dimetil-szubsztituens (**42i**) még mindig jelentős biológiai hatással bír, de acetilkolin-észteráz szelektivitása gyengébb az egyszeresen szubsztituált termékhez képest. Tehát a hatás elérésében a karbamátcsoportnak nagy szerepe van.

A másik közleményben[24] különböző alkilcsoportokkal történő *N*-alkilezett *N*-heterociklusok, illetve a *Physovenine* (**39**) fenilkarbamát-származékait állították elő és vizsgálták ezeknek a származékoknak is a biológiai hatását, de pozitív eredményről nem számoltak be (9. ábra).



9. ábra

1995-ben P. Xeu-feng és munkatársai olyan *Phenserine*-analogonokat vizsgáltak, melyekben a C gyűrű nitrogénatomját alkilezve a karbamát részt is különböző csoportokkal alakították ki (10. ábra).[25]



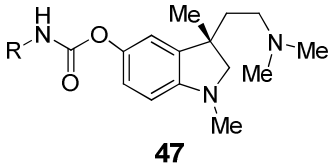
21	R_1	R_2
	Me	Me

46	R_1	R_2
a	H	Me
b	H	Ph
c	H	2-tolil
d	H	3-cimil
e	Me	Ph
f	Me	2-tolil
g	Me	3-cimil
h	Bn	Me
i	Bn	Ph
j	Bn	2-tolil
k	Bn	3-cimil

10. ábra

Az eddigi vizsgálatok leghatékonyabb molekuláját sikerült így előállítani. A *Tolserine* (**46f**) 189-szer szelektívebb acetilkolin-észterázra, mint a butirilkolin-észterázra. Azonban toxicitása is magasnak bizonyult.

1999-ben újabb vizsgálatokat végeztek nyílt C-gyűrűsszármazékokkal (**47**).[26] A gyűrű felnyitását katalitikus hidrogénezéssel oldották meg. Azonban a *Phenserine-t (***22***)* hatásában egyik vegyület sem közelítette meg (11. ábra).



47	R
a	Me
b	Ph
c	2-tolil
d	3-cimil

11. ábra

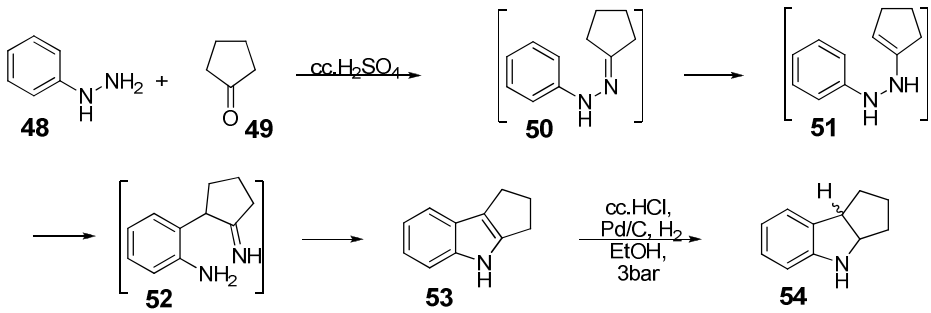
2001-ben különböző karbamátokat tartalmazó és az A-gyűrűn szubsztituált terméket vizsgáltak, de ezek biológiai aktivitása is elmaradt a *Phenserine* aktivitásától.[27]

A C gyűrűn heteroatomot nem tartalmazó analogonjait azonban eddig nem vizsgálták.

2.3 Cikloalkanoindol alapváz előállítása

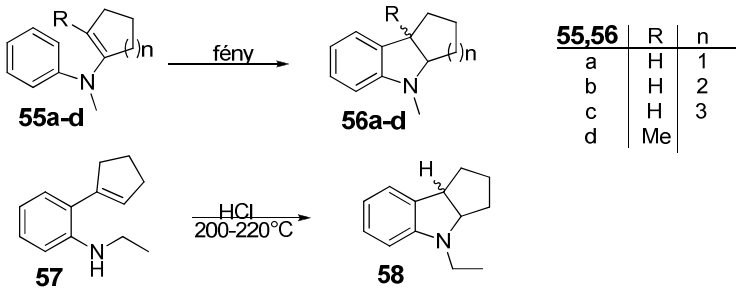
Az előző fejezetben beszámoltam arról, hogy a *Physostigmine* (**21**) és *Phenserine* (**22**) számos analogonját állították elő és vizsgálták kutatócsoportok. A cikloalkanoindol vegyületek karbamátszármazékai eddig nem került a figyelem középpontjába. Az alapváz előállítását követően a karbamát rész általában könnyen kialakítható.

Az irodalomban fellelhető cikloalkanoindol (**54**) szintézisek közül a legjellemzőbb a Fischer indol szintézis kiegészítve katalitikus hidrogénezéssel (12. ábra).[28,29]



12. ábra

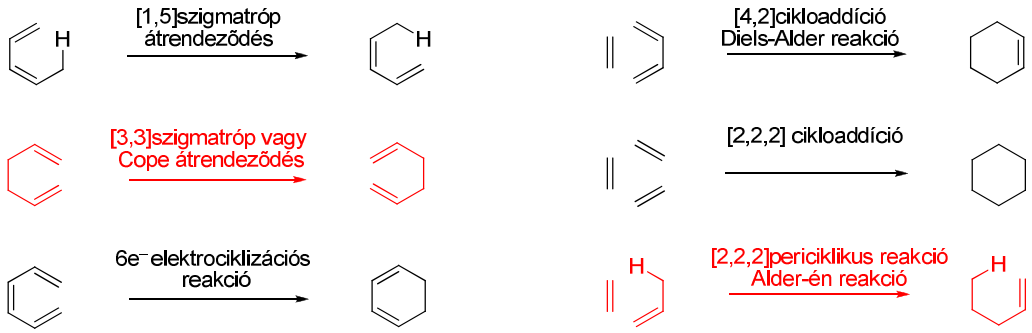
Ugyanakkor alternatív megoldást jelenthet az *N*-cikloalkenil-*N*-alkilbenzilaminok (**55**) fotoindukált gyűrűzárása is vagy 2-cikloalkenilanilinek (**57**) magas hőmérsékletű gyűrűzárása (13. ábra).[30, 31]



13. ábra

2.4 Periciklikus reakciók

Periciklikus reakciók során az átalakulások összehangoltan egyetlen ciklikus átmeneti állapoton keresztül történnek. A periciklikus reakciók sztereospecifikuságának elméleti hátterét többek között Woodward és Hoffmann fogalmazta meg.[32] A folyamat során bekövetkezett új kémiai kötések kialakulását és azok sztereokémiáját a reakcióban részt vevő molekulapályák irányultsága és száma határozza meg, elsősorban a HOMO (legalacsonyabb energiájú betöltött) és a LUMO (legmagasabb energiájú betöltetlen) pályáké.[33,34] A Woodward-Hofmann szabály kimondja, hogy a termikus periciklikus reakcióban 4n+2 molekulaorbitálnak kell részt venni, ahhoz hogy a reakció megengedett legyen. A legegyszerűbb termikusan megengedett reakcióknak több típusa is létezik. Ezek egy részét a 14. ábrán foglaltam össze.[32]



14. ábra

A periciklikus reakciókat szénhidrogének példáján mutattam be, de bármelyik pozícióban lehet oxigén, kén és nitrogén is. Ezek az elemek rendelkeznek a megfelelő atomorbitálokkal. Így biológiailag aktív, természetes vegyületek szintéziseinek tervezése során széles körben alkalmazhatóak ezek a reakciótípusok.

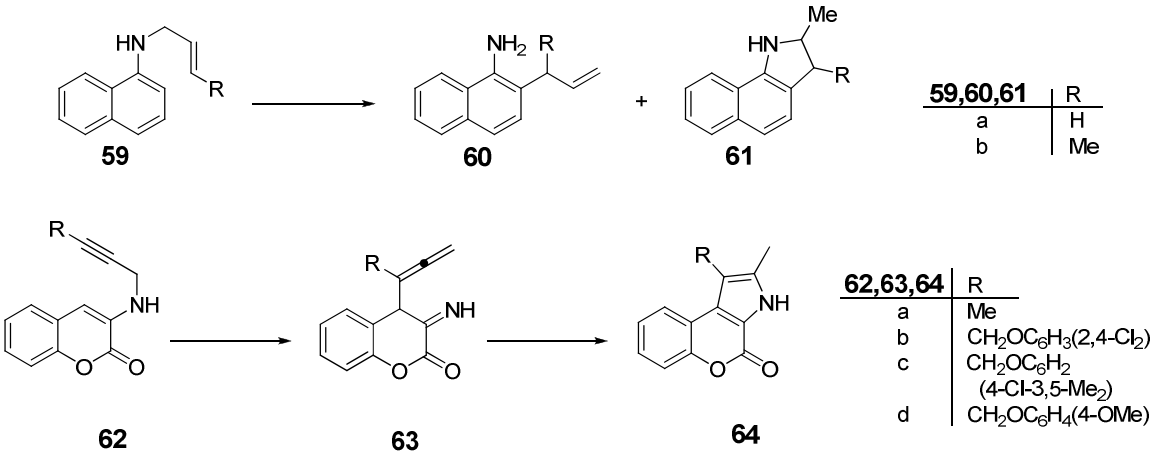
A tervezett szintézisút kétségkívül legfontosabb lépése az átrendeződés és a gyűrűzárás, amelyek periciklikus reakciók csoportjába tartoznak, ezért a két pirossal jelölt reakciótípussal - [**3,3**]-szigmatróp átrendeződés és Alder-én reakció - bővebben is foglalkozom.

2.4.1 Szigmatróp átrendeződés

A szigmatróp átrendeződések közzé tartozik a Cope átrendeződés, melynek nitrogén, kén, oxigén és foszfor analogonjai is ismertek.[35,36,37] Oxigént tartalmazó származékának reakciója Claisen átrendeződésként ismert – Claisen és munkatársai után - és széles körben alkalmazott már az 1960-as évektől. Az aza-Claisen átrendeződés az allil-vinil amin vagy aromás esetben allil-aril amin termikus [**3,3**]-szigmatróp átrendeződési reakciója. A különböző típusú Claisen átrendeződések között az aza-Claisen (amino-Claisen) átrendeződés hosszú ideig háttérbe szorult a széles körben alkalmazott oxigen analogonok mögött, köszönhetően a drasztikus reakció körülményeknek.[38,39,40] A magas hőmérséklet eredményeképpen a bomlástermékek mennyisége is nőtt..

Marcinkiewcz szerint a ciklikus átmeneti állapot energiája akkor minimális, ha annak térállása koplanáris az aromás gyűrűvel.[41] Aminok esetében a nitrogénatom kötései „gúla” vagy „piramis” elhelyezkedésűek, ezért nagyobb energia szükséges ahhoz, hogy a ciklikus átmeneti állapot koplanáris szerkezetét elérje, mint a megfelelő oxigén analogon esetében.

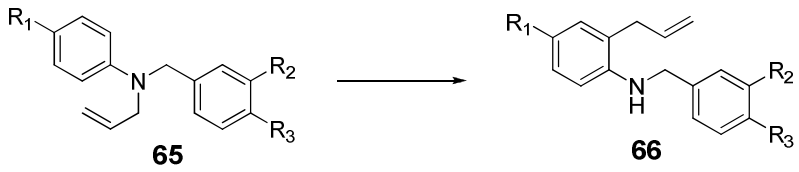
Aril-allilamin (**59**) termikus reakciója során - 270°C körüli hőmérséklettartományban - azt tapasztalták, hogy 3 óra után az átrendeződött termék 50% körüli mennyiségben van jelen, miközben a kiindulási anyag 20-30%-a nem alakult át.[42] Ezt követően a kiindulási anyag mintegy 4 órányi reakcióidő után elfogyott, azonban egy másik termék jelent meg az elegyben, jelentős mennyiségben. A két termék 38% (**60a**) illetve 38%-ban (**61a**), metilcsoport esetében 43%-ban a gyűrűzárt vegyület (**61b**) volt jelen. Heteroatomot tartalmazó propargilaminszármazékok (**62**) reakcióját *N,N*-dimetil-anilinben végezték 6-8 órig refluxhőmérsékleten. A reakció során a gyűrűzárt vegyületeket (**64**) 90-95%-os termeléssel kapták (15. ábra).



15. ábra

Az utóbbi két évtizedben azonban Lutz munkásságának köszönhetően felismerték, hogy katalizátorok alkalmazásával a Cope és Claisen átrendeződési reakciók sokkal kedvezőbb körülmények között valósíthatók meg.[43] A Lewis-savak, köztük a bórtrifluorid-éterát is fontos katalizátor, amit a Claisen illetve az aza-Claisen

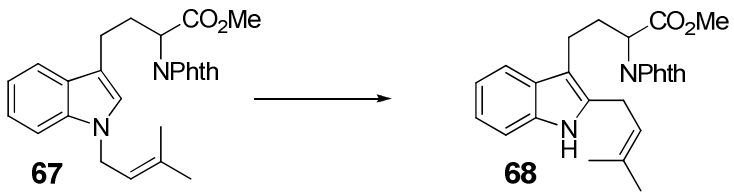
átrendeződés során alkalmaznak. Ennek bizonyítéka, hogy katalizátor alkalmazása mellett az *N*-allilanilinek (**65**) átrendeződéséhez szükséges hőmérséklet 260-270°C-ról 140-150°C-ra csökkent (16. ábra).[44]



65,66	R_1	R_2	R_3
a	H	H	H
b	H	H	Me
c	H	Cl	H
d	H	Cl	Me
e	Cl	H	H
f	Cl	H	Me
g	Cl	Cl	H
h	Cl	Cl	Me
i	F	H	H
j	F	H	Me
k	F	Cl	H
l	F	Cl	Me
m	OCF_3	H	H
n	OCF_3	Cl	Me
o	OCF_3	H	H
p	OCF_3	Cl	Me

16. ábra

De ennél még szembetűnőbb a hatás az *N*-allil-alkilindolin-származékok (**67**) esetében, a termikus aza-Claisen átrendeződése 450-470°C-on valósul meg, míg katalizátor alkalmazásával elegendő szobahőmérsékleten elvégezni a reakciót, ahol 60%-os eredménnyel nyerhető az átrendeződött termék (**68**) (17 .ábra).[45,46]

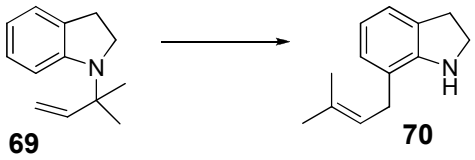


17. ábra

Az alacsonyabb reakcióhőmérséklet következtében a termelés is növekedett, mivel a bomlási folyamatok csökkentek. Így számos vegyület előállítására nyílt lehetőség.[47]

A technika fejlődése újabb utat nyitott a reakciók kivitelezését tekintve. Megfigyelték, hogy termikus reakciókkal szemben mind a reakcióidő, mind pedig a termelékenység tekintetében jelentősen javulás érhető el mikrohullámú besugárzás esetén. A mikrohullámú körülmények között végzett reakciók megvalósíthatók oldószer használatával és nélküle is.

Az aza-Claisen átrendeződések esetében azt tapasztalták, hogy oldószer nélkül a reakcióidő megnő, de a poláros aprotikus oldószerek használata pozitív hatással volt, és mérsékelte a reakcióidő növekedését. Ezek az oldószerek jobban abszorbeálják a mikrohullámú energiát, és a közölt hőmennyiség az átrendeződésre fordítódik.[48]



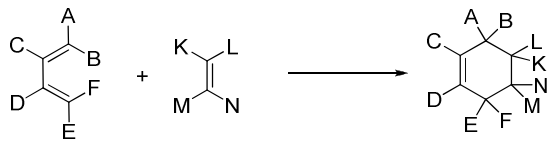
18. ábra

Egy *N*-allilindolszármazék (**69**) aza-Claisen átrendeződését trifluorecetsavban végezték, mikrohullámú körülmények között. Az átrendeződött termék (**70**) 90%-ban volt izolálható (18. ábra).

2.4.2 Alder-én reakció

A szerves kémia területein, a természetes vegyületek előállításánál szintén gyakran alkalmazzák a Diels-Alder típusú reakciókat (19. ábra). Ezekben a reakciókban szénhidrogének esetében C-C kötés kialakítására van lehetőség.

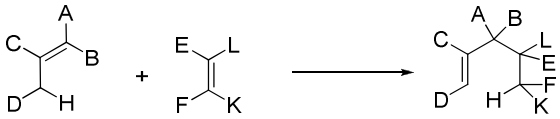
A szerkezetet befolyásoló tényezők hiányában a hattagú planáris szerkezetű átmeneti állapotnak köszönhetően a reakciók regio- és sztereoszelektívek.[49]



19. ábra

Amennyiben a dién vagy dienofil valamelyik pozíciójában heteroatom kerül, hetero-Diels Alder reakcióról beszélhetünk. Ekkor az új kötés a heteroatom és a szénatom között létesül. Ha mindez intramolekuárisan történik, könnyen előállíthatunk heterociklusos vegyületeket is. A várt sztereoszelektívitást befolyásolják a reakcióban résztvevő atomokhoz kapcsolódó elektront küldő vagy szívó csoportok, illetve intramolekuláris reakció esetében a sztérikus gátakkal is számolnunk kell.

Ezzel a jól ismert reakcióval szoros összefüggésben van az Alder-én reakció, ami szintén egy periciklikus reakció (20. ábra). A szükséges feltételek akkor is érvényesülnek, ha a dién egyik reakcióban résztvevő szénatomjának sp^2 állapotú atompályáját egy hidrogén *s* pályája váltja fel. Az *s* pálya gömbszimmetrikus, ezért a tér három irányát figyelembe véve nincs olyan kitüntetett irányultsága, mint a *p* pályáknak. Ezt figyelembe véve a *p* és az *s* pálya képes átlapolni, hogy az átmeneti szerkezet kialakuljon.

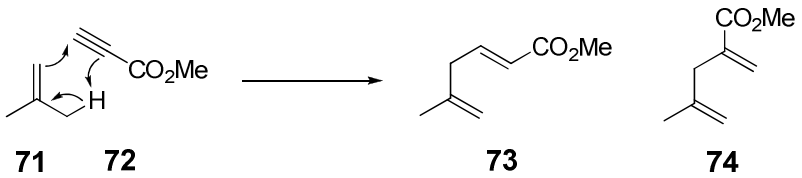


20. ábra

Sajnos e reakciók energiaigénye igen magas, ezért vizsgálatuk és alkalmazásuk háttérben maradt. Azonban, mint ahogyan azt a Claisen átrendeződésnél is tapasztaltuk, katalizátorok használata a reakcióhoz szükséges energiát nagymértékben képes csökkenteni. A Lewis-savak segítségével kialakított komplexekben elektronhiányos állapot alakul ki, a HOMO pálya energiája csökken, és ezáltal alacsonyabb lesz a reakció

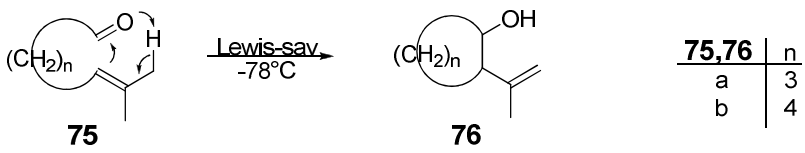
aktiválási energiája. Hetero-Alder-én a reakció, amennyiben az átmeneti állapot valamely tagja egy heteroatom, - O, S, F, N.

Acetilénkarbonsav-észter (**72**) és izobutén (**71**) reakciójában termikusan, magas hőmérsékleten (220°C) két terméket izoláltak, melyek aránya 47% (**73**) és 3% (**74**) volt. Ez katalizátor – aluminium-klorid - alkalmazásával úgy változott, hogy a reakció lejátszódásához elég a szobahőmérséklet és az első termék (**73**) keletkezik 61%-ban, a másik termék nem volt izolálható. Tehát ezek a reakciók jelentős regió és sztereoszelektivitást mutatnak (21. ábra).[50]



21. ábra

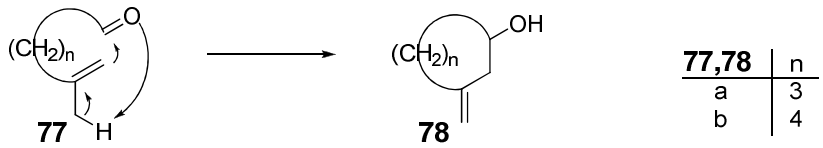
Telítetlen karbonilvegyületek Alder-én reakciója csak magas, 150°C körüli hőmérsékleten játszódik le. Lewis-sav alkalmazásával a reakció hőmérséklete drasztikusan lecsökkenthető, már mínusz 78°C-on végbemegy a gyűrűzárás. Ciklopentanol-származék (**76a**) is izolálható ily módon. Hő hatására azonban a reverzibilis folyamat során visszakapjuk a kiinduló anyagot (**75a**) (22. ábra).[51]



22. ábra

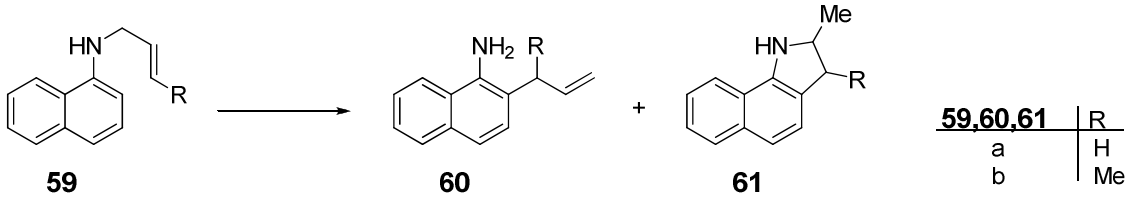
Hasonló reakciót eredményez egy másik izomer karbonil vegyület átrendeződéses reakciója (23. ábra). Ebben az esetben azonban azt tapasztalták, hogy dimetilaluminiumklorid katalizátor használata nélkül a termékek nem voltak izolálhatók.

A keletkező alkoholok nem stabilak, elbomlanak, a ciklohexanol (**78a**) illetve cikloheptanol (**78b**) esetében azonban a katalizátorral képzett adduktjaként izolálható.[51]



23. ábra

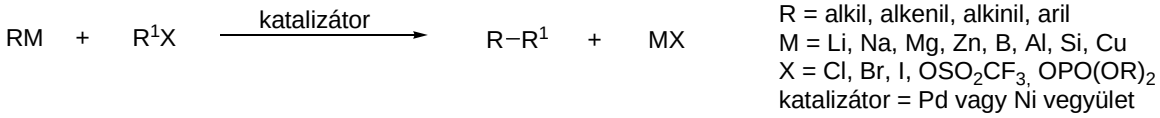
Hasonló átrendeződés történik egy korábbi példában is, amikor az aril-allilamint (**59**) magas hőmérsékleten reagáltatjuk. Először egy szigmatróp átrendeződés megy végbe, amit egy H vándorlás követ, ami egy ciklikus átmeneti állapoton keresztül történik, így kialakítva egy új C-N kötést (24. ábra).[42]



24. ábra

2.5 Keresztkapcsolás

Új szén-szén kötés kialakítása a szintetikus szerves kémiában mindig fontos szerepet kapott. A klasszikus C-C kötést létrehozó módszerek, mint a Grignard és a Wittig reakciók mellett az elmúlt 30-40 évben az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók terjedtek el jelentősen. Szintetikus lehetőségeinket ezek nagy számban kibővítették. A keresztkapcsolási reakciók aktív katalizátorai alacsony állapotú palládium- és nikkelvegyületek, melyekhez legtöbbször valamilyen ligandum is kapcsolódik, ezzel stabilizálva a komplexet (25. ábra).[52]

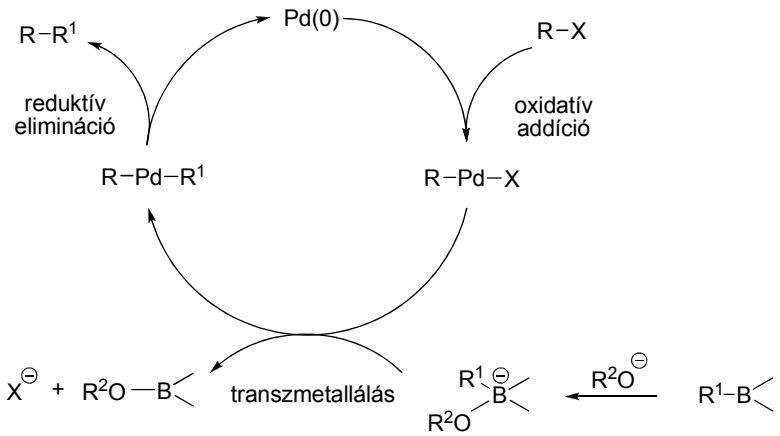


25. ábra

Ezeknek a névvel jelölt keresztkapcsolási reakcióknak (Kharash, Negishi, Suzuki, Stille, Sonogashira, Heck, és Buchwald-Hartwig) a jelentőségét példázza, hogy 2010-ben megosztott kémiai Nobel-díjat kapott Richard F. Heck (University of Delaware, USA), Ei-ichi Negishi (Purdue University, USA) és Akira Suzuki (Hokkaido University, Japán) a palládiumatomok által katalizált szerves kémiai reakciók területén elért eredményeikért.

2.5.1 Suzuki kapcsolás

A Suzuki reakciók talán a keresztkapcsolási reakciók legsokoldalúbb fajtái. A felhasznált bórorganikus vegyületek csökkent nukleofil karakterrel rendelkeznek, ezért számos funkciós csoport jelenlétét tolerálják, valamint oxigénnel és nedvességgel szemben stabilak. A módszer további értékes tulajdonsága, hogy a kiindulási boronsavak nem toxikusak, a reakció vizes közegben is elvégezhető és a képződő bórsav származék a tisztítási eljárásokat nem zavarja. Enyhe körülmények között jó termelés érhető el.[53,54]



26. ábra

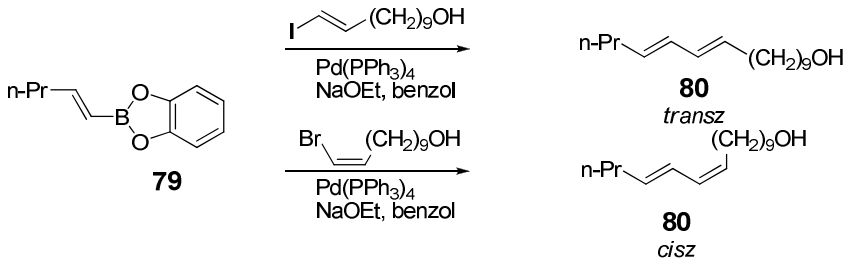
A bórorganikus vegyületek palládiumkatalizált kapcsolási reakciójának az általános ciklusa látható a 26. ábrán. A palládiumkatalizált keresztkapcsolás három fő lépésből áll.

A katalitikus folyamat első lépése egy szerves halogénvegyület oxidatív addíciója, mely során a 0 oxidációs állapotú átmenetifém oxidációs száma +2-re változik. Ez gyakran a reakció sebesség-meghatározó lépése is. Egyrészt alkilhalogenidek esetében a reaktivitás elég alacsony, másrészről a β-pozícióban lévő hidrogént tartalmazó intermedierek hidrid-eliminációra hajlamosak.

A tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0) a legelterjedtebb katalizátor, mert termikus stabilitásuk megfelelő és hosszabb melegítés során is megtartják aktivitásukat. Elterjedtek más foszfin és difoszfin tartalmú katalizátorok is, melyek aktivitása a ligandumok számával és struktúrájával befolyásolható.[55,56]

A transzmetallálás a következő lépés. Egyrészt a bázis hatására kialakul az úgynevezett „ate komplex”, mely a bór vegyület nukleofilitását növeli. Ezzel a negatív töltésű bórvegyületről könnyebben jut át a szerves csoport, kialakítva ezzel a *transz*-diaril fémkomplexet. Majd ez a vegyület *cisz* térszerkezetűvé izomerizálódik, ami elengedhetetlen térbeli feltétele az eliminációs lépésnek. Mindkét folyamat fontos szerepet játszik ebben a lépésben, bár pontos mechanizmusa még nem teljesen feltérképezett.[57]

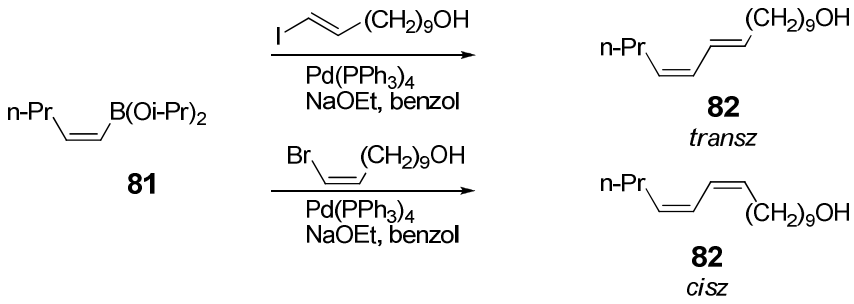
A szén-szén kötés kialakulásának utolsó részlépése a reduktív elimináció, mely során visszakapjuk a kiinduló 0 oxidációs számú palládiumkomplexet. A diaril illetve aril-alkenil palládiumkomplexekben az emliminációs lépés könnyen lejátszódik, míg aril-alkil illetve dialkilcsoportok összekapcsolódása esetében az aktivitás csökkenése figyelhető meg.



27. ábra

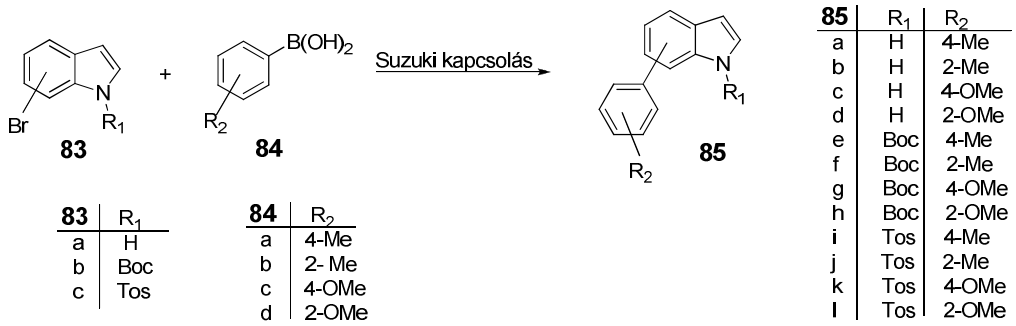
A katalitikus reakció a jód- és brómvegyületek esetében sokkal gyorsabb, mint a sokkal kevésbé reaktív klórvegyületek esetén.[58]

A kapcsolódó csoportok sztereoszerkezetüket a reakció során megtartják (27. és 28. ábra).[59,60]



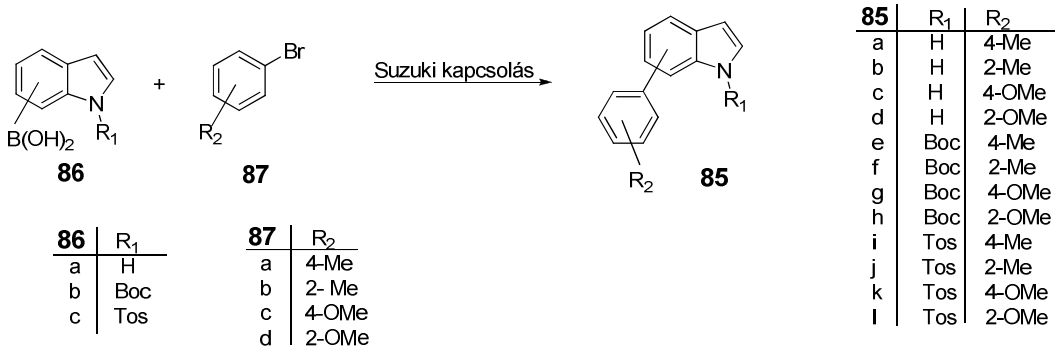
28. ábra

A szerves és a gyógyszerkémia területén is fontos alapváz az indolgyűrű. Ennek megfelelően számos tanulmány készült ezen vegyületek továbbalakításáról, származékairól. Spanyol kutatócsoport foglalta össze 5-, 6-, és 7- szubsztituált, illetve nitrogénen védőcsoportot tartalmazó indol analogonok (**83**) viselkedését, fenil-boronsavakkal (**84**) történő Suzuki kapcsolás során.[61] Megállapították, hogy a bróm-szubsztituált indolszármazékok jó-kitűnő (66-99%) termeléssel adják a kapcsolt termékeket (29. ábra).



29. ábra

A brómatom helyzete befolyásolja a termelést, a reaktivitás *para, meta, orto,* irányban csökken. A fenilboronsav *orto*-helyzetében lévő szubsztituens elhanyagolható hatást gyakorol a kapcsolásra. A kapcsolás eredményében számottevő változást az indolváz nitrogénjének a védése, illetve nem védése nem eredményezett.



30. ábra

A kapcsolást megvizsgálták a kémiai szerepek felcserélésével is. Az *orto* és *para* helyzetben szubsztituált brómbenzol (**87**) illetve a boronsav pozíciója az indolvázon nem befolyásolja a gyűrűzárás eredményét (30. ábra).

A heterociklus nitrogénatomján lévő csoportok - az R_1 csoportok - nagymértékben befolyásolják a termelést. Abban az esetben, ha a nitrogénen nincs védőcsoport (**86a**) jó termeléssel (94-65%) kapták a kapcsolt terméket. Boc-védőcsoport esetében (**86b**) ez 8-50%-ra csökken, míg Tos-védőcsoport esetében (**86c**) a termék kevesebb volt, mint 8 százalék vagy nem is volt izolálható.

2.6 Lehetséges kivitelezési technikák bemutatása

2.6.1 Mikrohullámú reakciók

A mikrohullámú besugárzást sikeresen alkalmazzák szerves kémia reakciók során. Enyhébb körülmények között, rövidebb idő alatt nyerték a kívánt terméket jobb termeléssel, ezzel párhuzamosan a mellékreakciók is visszaszorultak.[62] A mikrohullámú

körülmények között végzett reakciók sikerességüket a termikus és a nem-termikus hatás együttes szerepének köszönhetik.

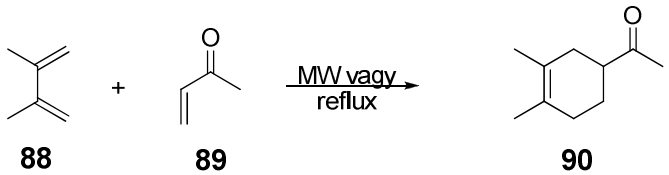
A termikus hatás az úgynevezett hot-spotoknak köszönhető, míg a nem-termikus – a mikrohullám specifikus hatása - a poláris szubsztrát energiaelnyelésén alapszik.

A mikrohullám reaktorok alkalmazása, mint nem hagyományos energiaforrás széles körben elterjedt és számos publikáció és összefoglaló közlemény – oldószermentes, cikloaddíciós heterociklusos reakciók, polimerkémia, homogén és heterogén katalízis, kombinatorikus kémia, zöldkémia területéről – jelent meg az utóbbi években, amióta általánosan elérhetővé és megbízhatóvá váltak ezek a készülékek.[63,64]

A reaktivitás és a szelektivitás változásait nem lehet pusztán termikus effektusnak tulajdonítani. A polarizáltságnak megfelelő hullám abszorpciójától függő szelektív fűtés, illetve gerjesztés, az inhomogenitásból adódó *hot-spot*ok és a túlhevülés mind közrejátszanak. A nem-termikus hatás máig vitatott tulajdonság. A reakció közeget, az átmenti állapotokat és azok polaritását, illetve a reakció mechanizmusokat osztályozva tanulmányozták a mikrohullámú reakciókat.[65] Azt tapasztalták, hogy apoláris oldószerben illetve oldószermentes közegben nő a mikrohullámú hatás, abban az esetben, ha a termék vagy az átmeneti állapot poláris jellegű. Nem-termikus hatásként azonban felmerül maga a hullám és az anyag kölcsönhatása is, ami a termikus hatáshoz nagyon hasonló.

E tekintetben a nem-termikus hatás és a termikus – a hullám által létrejövő hőmérsékletnövekedés - elkülönítése nehéz feladat. Számos szerző a mikrohullámú effektust a termodinamikai paraméterek változásával magyarázza.

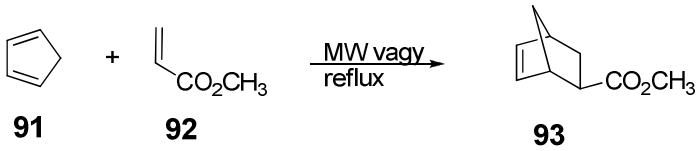
Berlan és munkatársai cikloaddíciós reakciót vizsgáltak xilolban és dibutiléterben (31. ábra).[66]



31. ábra

A reakcióhőmérséklet felfutása mikrohullámú körülmények között gyorsabb volt, mint klasszikus fűtés esetében. A melegedés az apolárisabb oldószerben – xilolban -, ahol a dielektromos veszteség kevés, gyorsabb.

Gedye és munkatársai is hasonló eredményre jutottak a ciklopentadién és az etil-akrilát cikloaddíciós reakciójának vizsgálata során (32. ábra).[67]



32. ábra

Ezzel ellentétben mégis számos közleményben arról számolnak be, hogy a reakció kimenetele csupán a melegedés profiljától függ.[68,69,70] A mikrohullám, mint egyfajta sugárzási energia a reakcióban résztvevő komponenseket gerjeszti, illetve az oldószer kinetikus energiáját növeli. A belső energia nő és megoszlik a molekula-mozgások között, tekintet nélkül arra, hogy milyen a fűtés módja. Csak a hőmérséklet és a homogenitás fontos tényező.

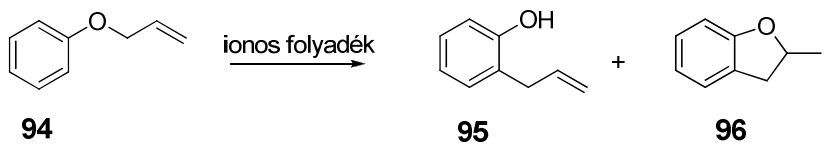
2.6.2 Ionos folyadékok

Az ionos folyadékok olyan szerves sók, amelyek szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotúak. A hagyományos oldószerektől eltérően, amelyek molekuláris folyadékként jellemezhetők, az ionos folyadékok ionokból állnak. Jóllehet számos ionos folyadék már évtizedek óta ismert, csak az elmúlt néhány évben kerültek a figyelem középpontjába, mint jövőben alkalmazandó korszerű, környezetbarát reakcióközegek.

Ennek a legfőbb oka igen alacsony gőznyomásuk, hőmérsékleti stabilitásuk, visszaforgathatóságuk, és hogy nem tűzveszélyesek.[71] A kation és az anion megfelelő módosításával széles körben variálhatók bizonyos tulajdonságaik, mint a polaritás, a hidrofób jelleg, valamint más oldószerekkel való elegyedés. Ezen utóbbi tulajdonságuk alapján az ionos folyadékok „tervezhető oldószerek", amelyek alkalmazása a jövőben várhatóan sok helyen elterjed.[72]

Alacsony gőznyomásuk és magas hőmérsékleten is meglévő stabilitásuk alkalmassá teszik ezeket az oldószereket olyan szerves kémiai reakciók kivitelezésére, amelyek különösen magas hőmérsékletet igényelnek.[73] Többek között ilyenek a szigmatróp átrendeződések és a Diels-Alder típusú reakciók is.

Bagnell és munkatársai allil-fenil éterek (**94**) Claisen átrendeződési reakcióját vizsgálták különböző ionos folyadékokban 250°C-on.[74] Szemben az alifás pirrolidin bázisú ionos folyadékokkal ($C_9(mpy)_2$-NTf_2:35%) magasabb termelést értek el aromás imidazólium bázisú sók ($C_9(bim)_2$-NTf_2:63%, $C_9(bim)_2$-NTf_2:75%) alkalmazásával.



33.ábra

A melléktermék (**96**) - 2-metil-2,3-dihidrobenzofurán – keletkezésének kedvez a magasabb reakcióhőmérséklet - 300°C - illetve a hosszabb reakcióidő - 60 perc -. A gyűrűzárt termék tisztítása csak nehezen, flash kromatográfia alkalmazásával volt lehetséges. Zulfiquar és Kitazume - szintén allil-fenil éterek - Lewis-sav katalizált Claisen átrendeződési reakciók során számoltak be ciklizációról, ahol reakcióközegként– [bmim-PF_6]-ot -, és katalizátorként Lewis-savat is - szkandium trifluorometánszulfonátot – alkalmaztak.[75]

2.7 Számításos kémia

A kvantumkémia alapegyenlete a Schrödinger-egyenlet (a relativisztikus hatásokat figyelmen kívül hagyva), aminek időfüggetlen alakja (34. ábra):[76,77]

$$\hat{H}\Psi(R,r) = E\Psi(R,r)$$

34. ábra

Ahol a $\hat{H}$ a Hamilton-operátor, Ψ az állapotfüggvény, más néven hullámfüggvény, $\boldsymbol{R}$ a magok és $\boldsymbol{r}$ az elektronok összes térkoordinátája, $\boldsymbol{E}$ pedig a rendszer teljes energiáját jelöli. Sajnos az egyenlet önmagában nem megoldható többatomos/többelektronos rendszerekre, ezért közelítésekhez kell folyamodni.

Az egyenlet először is nem tartalmazza a spint. Ezt úgy korrigálták, hogy az állapotfüggvényt megszorozták az ún. spinfüggvénnyel (η), amelynek értéke reprezentálja a kétféle lehetséges spin állapotot.

A következő közelítés a Bohr-Oppenheimer-tételen alapul, amelynek lényege a magmozgás és elektronmozgás szétválasztása. A magok több nagyságrenddel nagyobb tömegűek, így az elektronok gyors mozgását csak lassan követik, ezért ésszerű e mozgások szétválasztása. Az előbbiek miatt az állapotfüggvényt szorzat alakban írjuk fel, külön-külön egy mag- és egy elektronkoordinátáktól függő állapotfüggvényként (35. ábra).

$$\hat{H}_e\Psi_e(R_0,r) = E_e(\mathrm{R}_0)\Psi_e(r)$$

$$\hat{T}_m\Psi_m(R) = E_m\Psi_m(R)$$

35. ábra

Ezen függvényekkel a Schrödinger egyenlet is két részre osztható. Az első egyenlet segítségével kapjuk meg az elektronenergiát a (rögzített) magkoordináták (R_0) függvényében.

Ezen egyenlettel egy sokdimenziós felületet kapunk, az ún. potenciális energia hiperfelületet (Potential Energy Surface, PES). A PES alapján értelmezhetők a molekulák stabil állapotai (minimumok), reakció útvonalai és a hozzátartozó átmeneti állapotok (elsőrendű nyeregpontok). Adott atommag koordinátákhoz számítjuk az elektron és atommag energiát, és mivel a hiperfelület gradiense a fellépő erő mínusz egyszerese, így a magok koordinátáit ezen irányokba elmozdítva, majd megismételve az előzőeket lokális minimumokba juthatunk, amivel a molekula egy (nyugalmi, stabilis) geometriáját határozzuk meg. Az átmeneti állapot kvantumkémiailag azt jelenti, hogy az elemi reakcióban közvetlenül résztvevő atomok az átalakulás menti legmagasabb energiájú pozíciót foglalják el, míg a többi atom a minimumban van, így eredményezve a legkisebb szükséges energianövekedést.

A harmadik közelítés az egyelektron módszer, melynek lényege, hogy az állapotfüggvényt *n* darab egy-egy elektronra vonatkozó állapotfüggvények (φ) szorzataként írjuk fel, úgy, hogy megfeleljenek a Pauli-elvnek (az állapotfüggvénynek antiszimmetrikusnak kell lennie). A megoldás az ún. Slater-determináns (36. ábra).

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{n!}}\begin{pmatrix} \varphi_1(r_1) & \cdots & \varphi_1(r_n) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_n(r_1) & \cdots & \varphi_n(r_n) \end{pmatrix}$$

36. ábra

Ezzel még nincs vége a problémának. Ahhoz, hogy a Schrödinger-egyenlet szétessen egyelektron egyenletekre, a Hamilton-operátorban szereplő elektron-elektron taszítási tagokra, valamilyen közelítést kell adnunk. Ez az ún. függetlenrészecske-modell, ami azt jelenti, hogy az eredeti elektron-elektron taszítási tagot is tartalmazó operátor helyett egy olyan V_i^{eff} átlagpotenciált tartalmazót vezetünk be (Fock operátor), amelyben a taszítási tag csak az adott elektrontól függ matematikailag. Szemléletesen: az adott elektron a többi elektron által létrehozott „átlagos elektromos térben” mozog, anélkül, hogy arra hatással lenne. Ezzel a közelítéssel már kémiailag érdekes rendszerekre is meg tudjuk oldani a Schrödinger-egyenletet.

Az egyenletek megoldását segíti a variációs elv, mely szerint a valós energiánál nem kaphatunk kisebb energiát, függetlenül a φ_i függvényektől. Az egyenletrendszert iterációs módszerrel oldjuk meg. Felveszünk egy kezdeti $\{\varphi_i\}$ függvénysorozatot, amit felhasználunk a Fock-operátor felépítéséhez, majd megoldjuk a HF-egyenleteket. A kapott új $\{\varphi_i\}$ sorozatot visszahelyettesítjük a Fock-operátorba, és újra megoldjuk a HF-egyenleteket. Ezt a ciklust addig folytatjuk, míg egy kezdeti kritériumnak eleget nem tesznek a megoldások. A Hartree-Fock-módszer előnye, hogy semmilyen külső paraméter nem szükséges hozzá, azaz ún. *ab initio* módszer, már számíthatók a molekulák tulajdonságai, ennek ellenére ebben a formában nem használják. Számítástechnikai megfontolások miatt az egyelektron-állapotfüggvényeket inkább bázisfüggvények lineáris kombinációjaként írják fel, melynek előnye, hogy csak a koefficienseket kell variálni. Ekkor kapjuk a Hartree-Fock-Roothaan egyenleteket.

Az eddigiekkel szemben teljesen eltérő módon kaphatunk a gyakorlatban használható módszereket az ún. sűrűségfunkcionál-elmélet felhasználásával (Density Functional Theory, DFT). Ebben az elméletben az alapvető mennyiség az állapotfüggvény helyett az elektronsűrűség. Az atommagokat külső potenciálként kezeli, az elektronokat pedig csak „berakja” a térbe ahol felveszik a nekik megfelelő állapotot, kialakítva egy adott elektronsűrűséget.

Az elektronsűrűségnek több előnyös tulajdonsága van az állapotfüggvénnyel szemben, például, hogy minden esetben csak háromdimenziós, ezáltal szemléletes képet tud adni sok fizikai és kémiai jelenségre. Ráadásul megfigyelhető mennyiség (pl.: röntgendiffrakcióval), közvetlenül ellenőrizhető. Az elmélet alapját a Hohenberg-Kohn-tételek adják.

Az első kimondja, hogy a $\rho(r)$ alapállapoti elektronsűrűség kölcsönösen egyértelműen megfeleltethető a $v(r)$ „külső potenciállal” egy konstans erejéig. Ebből következik, hogy az alapállapot energiája az elektronsűrűség funkcionáljaként adható meg (37. ábra).

$$F(i)\phi_i(r_i) = \varepsilon_i \phi_i(r_i) \quad i = 1,2,3,\ldots,n$$

37. ábra

A második tétel a gyakorlati alkalmazás alapját jelenti, kimondja, hogy egy adott v(r) külső potenciál esetén bármely lehetséges ρ elektronsűrűséghez tartozó E[ρ] energiaérték nagyobb, vagy egyenlő, mint az ρ_0 alapállapoti elektronsűrűséghez tartozó E[ρ_0] energia.

A XX. század fordulóján a még „pár megmagyarázatlan” fizikai jelenség (mint pl.: a fotoelektromos jelenség, feketetest-sugárzás stb.) kutatása sokkal nagyobbra nőtte ki magát, mint gondolta volna bárki is, ami végül a kvantummechanika megszületéséhez vezetett. A mikroszkópikus világ törvényeinek felfedezése végre betekintést adott az atomi, molekuláris valóságba, és alapot adott annak a jogos kívánalomnak, hogy ezen túl jelenségeket, tulajdonságokat számításosan igazolhassunk, meghatározzunk, akár előre is tervezhessünk. Ám ez csak az első lépés volt, nem a teljes megoldás. Paul Dirac szavait idézve:

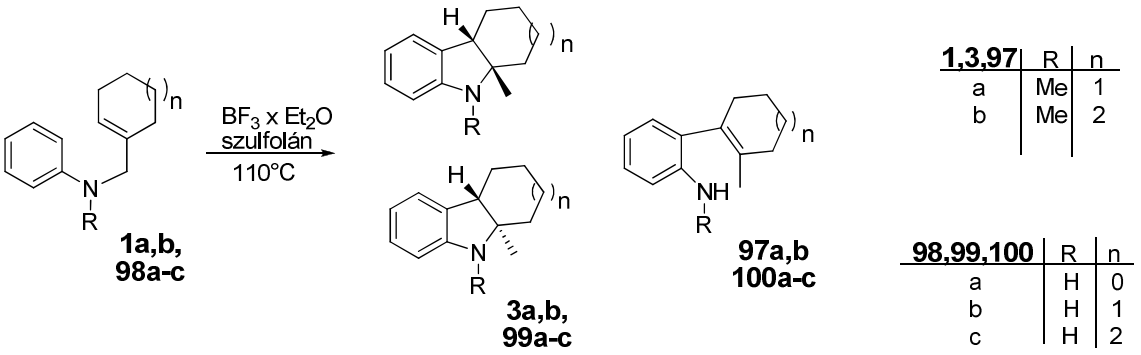
„A fizika nagy részét és a teljes kémiát leíró matematikai modellhez szükséges fizikai törvények mind ismertek, a gond csak az, hogy ha megpróbáljuk teljes mértékben alkalmazni ezeket, akkor olyan egyenletekhez jutunk, amiket túl bonyolult megoldani. Éppen ezért érdemes alkalmazott kvantummechanikai közelítő módszereket kidolgozni, amikkel többatomos rendszerek főbb tulajdonságait lehetne magyarázni a túlságosan sok ráfordítást elkerülve.”

A cél tehát, elfogadható egyszerűsítéseken keresztül megpróbálni eljutni olyan módszerekhez, amik legalább specifikus feladatokra elégséges pontossággal bírnak, miközben a mindenkori számítástechnikai fejlettséghez igazodunk.

3. SAJÁT MUNKA, EREDMÉNYEK

3.1 Előzmények

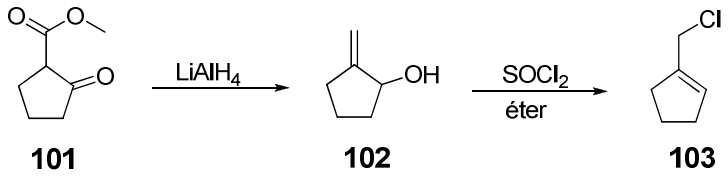
A kutatócsoportban végzett vizsgálatok során észrevették, hogy *N*-cikloalkenil-szubsztituált anilinek (**98**) és *N*-metilszármazékaik (**1**) aza-Claisen átrendeződése spontán gyűrűzáródást eredményez (38. ábra).[78]



38. ábra

Öttagú gyűrűs származékok esetében a nitrogén metil-szubsztituense gátolja a gyűrűzárást - csak izomerizált terméket (**97a**) kaptak. Így a metilcsoportot nem tartalmazó analogon (**98**) gyűrűzárását követően egy metilezési lépéssel bővült a reakciósor.

A metilénciklopentanolt (**102**), a hat- és héttagú kapcsolóágensek a dolgozat későbbi részében szerepelő előállításától eltérően, a megfelelő oxoészter (**101**) redukciójával kapták. Ebből a klórmetilénciklopentént (**103**) egyszerűen, tionilkloridot alkalmazva nyerték (39. ábra).[79]



39. ábra

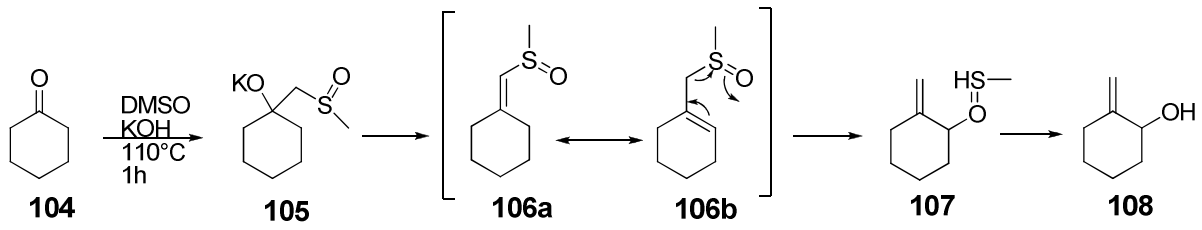
Így sikerült kialakítani öt-, hat- és héttagú gyűrűs vegyületeket, melyek az aromás gyűrűn szubsztituenst nem tartalmaztak. Az elvégzett reakciók során azt tapasztalták, hogy a tisztított termék nem egységes, tartalmazza a gyűrűs forma *cisz* és *transz* izomerét, illetve egy nyílt formájú izomert. Abban az esetben, ha az aromás gyűrűn metoxi-szubsztituens volt, a keletkezett termékek elbomlottak.

Első feladatom ennek a kiküszöbölése, és ezáltal a fenilkarbamát vegyületek kialakítása volt.

3.2 A hat- és héttagú cikloalkángyűrűt tartalmazó vegyületek előállítása

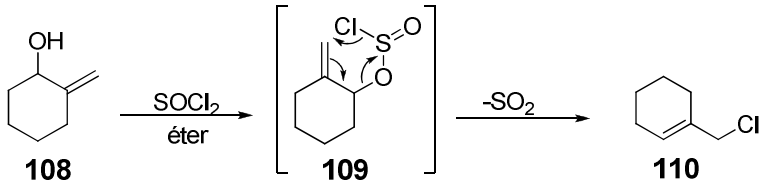
Elsőként a hattagú, metoxi-szubsztituenst tartalmazó származék előállításával és izolálásával próbálkoztam meg. Ehhez először a megfelelő anizidinszármazékot kellett előállítani.

Az első komponenst a klórmetilciklohexént (**110**) ciklohexanonból (**104**) állítottam elő (40. ábra). A porított káliumhidroxidot elszuszpendáltam vízmentes dimetilszulfoxidban, majd 110°C-ra melegítettem és ekkor hozzáadtam az oxovegyületet.[80] A keletkező dimzilkálium addícionálódik a karbonilcsoportra, majd az adduktból káliumhidroxid eliminálódik. A képződött vinilszulfoxid-származék (**106a**) tautomer egyensúlyban van az 1-(metilszulfinilmetil)ciklohex-1-énnel (**106b**), amin [2,3]-szigmatróp átrendeződés megy végbe. Az így képződött szulfán (**107**) hidrolízise adja a 2-metiléneciklohexanolt (**108**).[81]



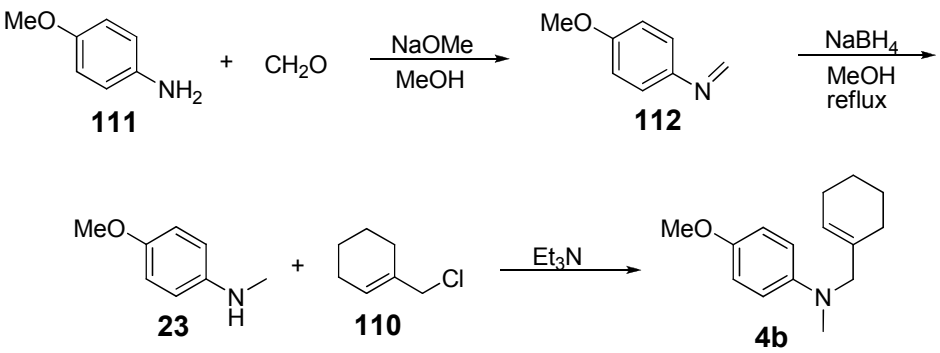
40.ábra

A klórvegyület (**110**) a hidroxiszármazékból (**108**) egy egyszerű tionilkloridos forralással nyerhető (41. ábra).[82]



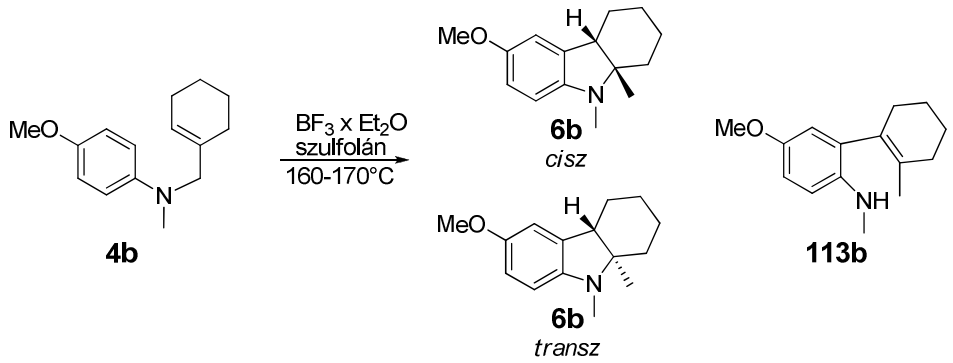
41. ábra

A másik komponenst a *p*-anizidin (**111**) alkilezésével nyertem.[83]



42. ábra

Először szelektíven egy metilcsoportot alakítottam ki, így később a dialkilszármazék képződése elkerülhető. Formaldehiddel imint (**112**) alakítottam ki, amit nátrium-bórhidriddel redukáltam. A képződött vegyületet (**23**) a korábban előállított klórszármazékkal (**110**) reagáltattam trietilamin jelenlétében (42. ábra).



43.ábra

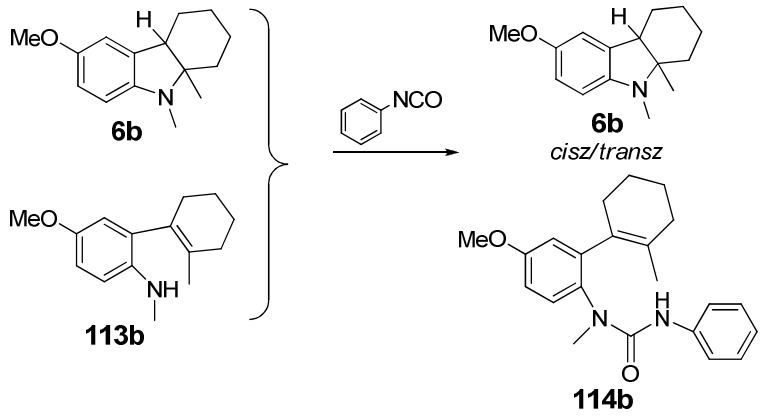
Az alapváz, *N*-(hexenilmetil)-*N*-metil-*p*-anizidin (**4b**) kialakítása után a gyűrűzárási reakciót elvégeztem szulfolánban BF_3-éterát alkalmazásával (43. ábra).[84] A reakciót folyamatosan nyomon követtem VRK-val, mert a reakció előrehaladtával a nem kívánatos melléktermékek túlsúlyba kerültek.

A reakcióelegyet diklórmetánnal extraháltam, majd a szulfolántól kromatográfiával tisztítottam meg. A szulfolánmentesítés csak kromatográfiás módszer alkalmazásával lehetséges. Az a kisebb probléma, hogy ez egy igen körülményes eljárás a reakcióelegy oldószermentesítésére, de ennél nagyobb problémát okozott, hogy korábban a végtermékek bomlását tapasztalták. A tisztítást kezdetben szilikagélen végezték, ahol az anyagok rendre elbomlottak. Én a tisztítást Brockmann II neutrális aluminium-oxid gélen végeztem, ahol a nem kívánt bomlási folyamatok háttérbe szorultak.

Ily módon sikerült szulfolánmentes nyersterméket kipreparálni. Gázkromatográfiás vizsgálatok és NMR felvételek igazolják, hogy a termék nem egységes, főként két anyagot tartalmaz, a gyűrűzárt termék *cisz* izomerét (*cisz*-**6b**), illetve az átrendeződött, de nem gyűrűzárt molekulát (**113b**).

A nyílt forma (**113b**) nem köztitermék. Ezt bizonyítja, hogy a nyerstermékek elegyét, oldószermentesítést követően, azonos körülmények között végzett reakció során reagáltatva az elegy összetételében nem tapasztaltam változást.

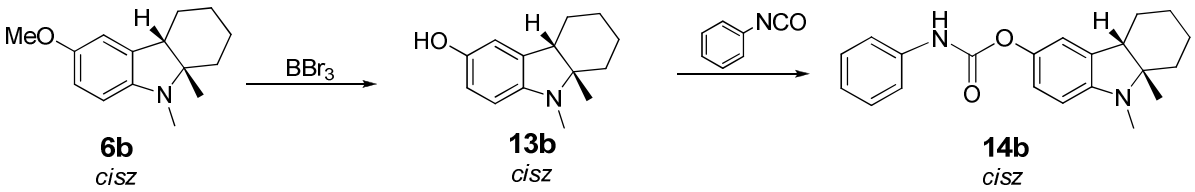
A termékek egymástól való elválasztása nehézségekbe ütközött, ezért származékképzésen keresztül próbáltam megtisztítani. A nyers kétkomponensű terméket fenil-izocianáttal reagáltattam szobahőmérsékleten (44. ábra).



44. ábra

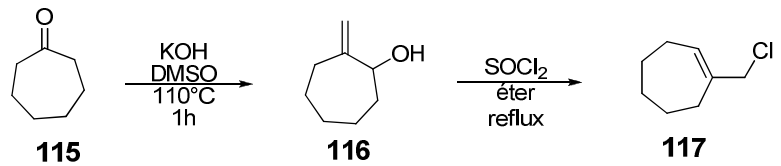
A reakcióban a nyílt forma adduktot képezett a reagenssel (**114b**), amely így a változatlan gyűrűzárt formától kromatográfiásan már elválasztható volt. A kapott termékek szerkezetét NMR felvételekkel igazoltam. A gyűrűzárt termékek közül a többszörös tisztítást követően csak az egyik, a *cisz* izomer volt izolálható.

Az elkülönített gyűrűzárt vegyületből (*cisz*-**6b**) a végtermék két lépésben nyerhető (45. ábra). Először BBr_3 alkalmazásával előállítottam a szabad hidroxivegyületet (*cisz*-**13b**), amiből fenilizocianáttal nyertem a végterméket (*cisz*-**14b**). A kapott végtermék szerkezetét NMR, tömeg és infravörös spektroszkópiai vizsgálatokkal igazoltam.



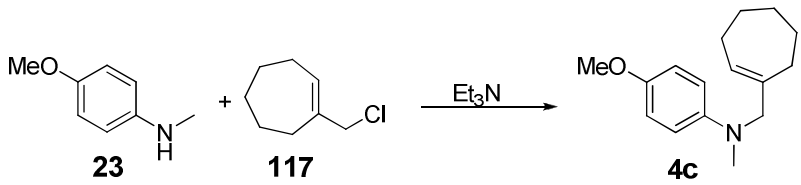
45. ábra

A héttagú cikloalkángyűrűt tartalmazó vegyületet a hattagú analógiájára állítottam elő. A klórmetilcikloheptént (**117**) a megfelelő hidroxivegyületen keresztül cikloheptanonból (**115**) alakítottam ki (46. ábra).



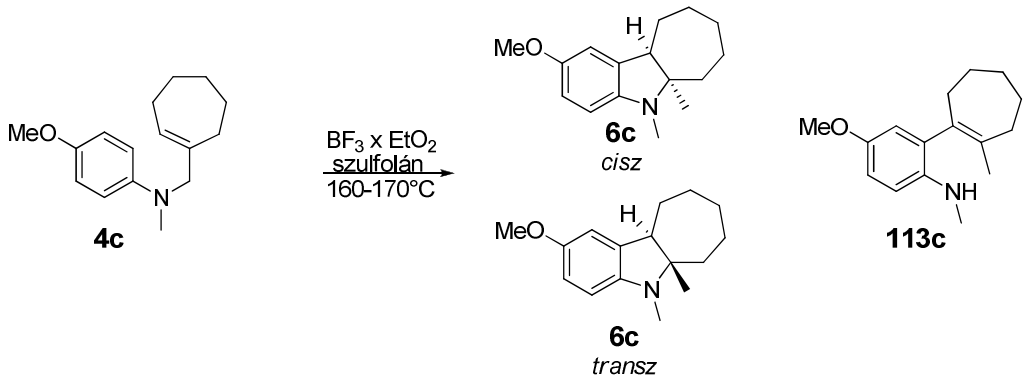
46. ábra

Ezt követően ezzel alkileztem az *N*-metil-*p*-anizidint (**23**) (47. ábra).



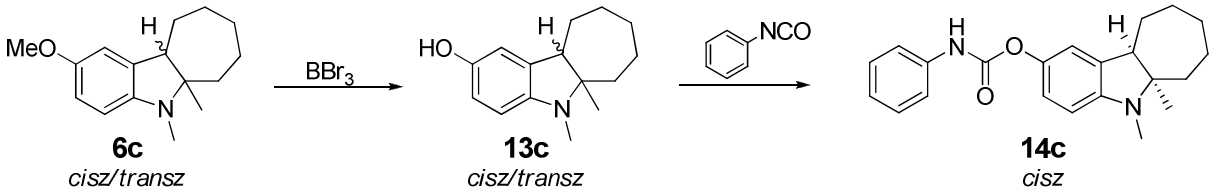
47. ábra

Az így kapott termékkel (**4c**) elvégeztem a gyűrűzárást, melynek eredményeként három vegyületet kaptam. Ebben az esetben a nyílt forma (**113c**) és a gyűrűzárt forma *cisz* izomere (*cisz*-**6c**) mellett a *transz* izomer (*transz*-**6c**) is képződött olyan mennyiségben, hogy többszöri kromatográfiás módszer alkalmazásával sikerült a két sztereoizomert elválasztanom egymástól. (48. ábra). A nyílt formától az előzőekben már említett származékképzéssel választottam el.



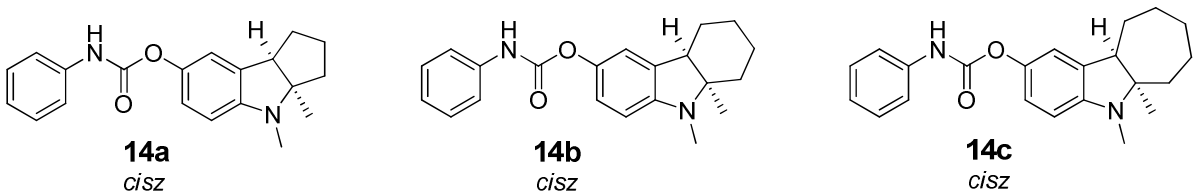
48. ábra

A végtermékek előállításához a nehéz elválasztás miatt izomerkeveréket használtam. A metilcsoport eltávolítását követően fenilizocianát alkalmazásával kialakítható a karbamát-rész. A végtermék *cisz*-izomerét (*cisz*-**14c**) sikerült izolálnom (49. ábra).



49. ábra

Így sikerült a korábban előállított öttagú cikloalkánt tartalmazó származékon (*cisz*-**14a**) túl, két új, a 6 és a 7 tagú fenilkarbamát-származékot (*cisz*-**14b**, *cisz*-**14c**) előállítanom, amelyek várhatóan acetil-kolinészteráz inhibitorok (50. ábra).

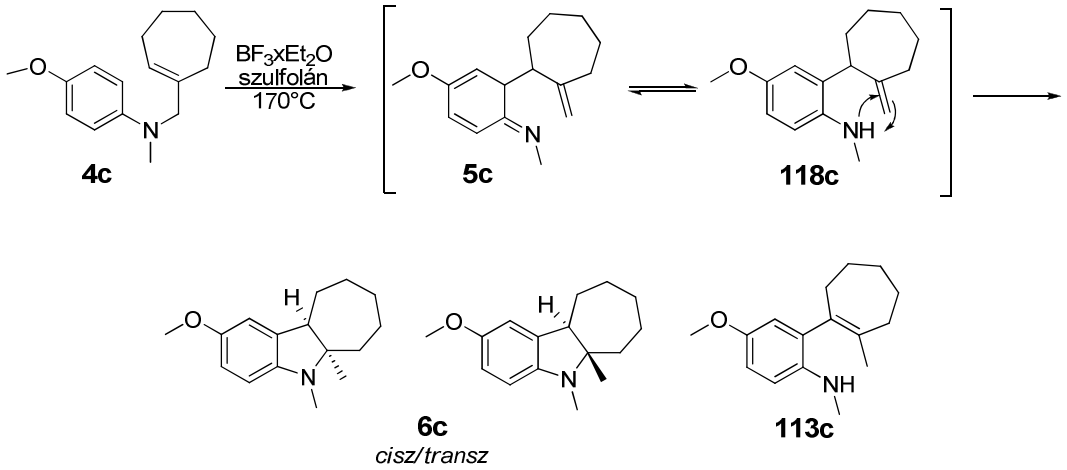


50. ábra

3.3 Mechanizmus vizsgálat

A reakciósor kulcslépése az átrendeződés és a gyűrűzárás.

A korábbi feltételezést, hogy a molekulában először egy [3,3]-szigmatróp átrendeződés történik, amit rearomatizáció követ (**118c**), majd az *exo* helyzetű kettős kötés stabilizálódik, és megtörténik a gyűrűzáródása (51. ábra), kvantumkémiai módszerrel is alá kívántam támasztani.



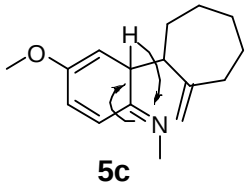
51. ábra

A számítások DFT módszerrel, MPW1K funkcionállal, 6-31+G* bázist használva készültek. A kiindulási anyag, intermedierek geometriáját kisebb bázist használó módszerrel vagy molekula mechanikával (MM2 erőtérrel) előoptimáltuk, majd ezen szerkezetet optimáltuk tovább, a fentebb említett módszerrel. A valódi energiaminimum meglétét frekvenciaszámítással ellenőriztük (csak pozitív frekvenciákat vettünk figyelembe). Elméleti megfontolások alapján a feltételezett elemi reakciók átmeneti állapotához hasonló molekulageometriát szerkesztettünk, majd átmeneti állapot keresési algoritmust indítottuk, aminek eredményét frekvenciaszámítással (egy negatív frekvencia), illetve IRC módszerrel ellenőriztük. A számításokhoz felhasznált szoftver a Gaussian 2003 volt Linux operációs rendszer alatt.

Minden esetben szobahőmérsékleten, vákuumban végzett rekciómodelleket vizsgáltunk.

3.3.1 Az eredetileg feltételezett mechanizmus feltérképezése

Az első részlépése ennek a reakciónak a szigmatróp átrendeződés. Elsőként az átrendeződési reakció energiaigényét számoltuk ki, majd az átrendeződést követő rearomatizációs lépés (52. ábra) energiagátját vizsgáltuk. A felvetésünk az volt, hogy a hidrogénvándorlás egy átmeneti állapoton keresztül - azonnal a nitrogén atomra ugorva- történik. A rearomatizációs lépés aktiválási energiája a vártnál jóval magasabbnak bizonyult -mintegy 221 k*J*/mol. Ennek a gátnak a leküzdése nem túl valószínű a reakció körülményei között.

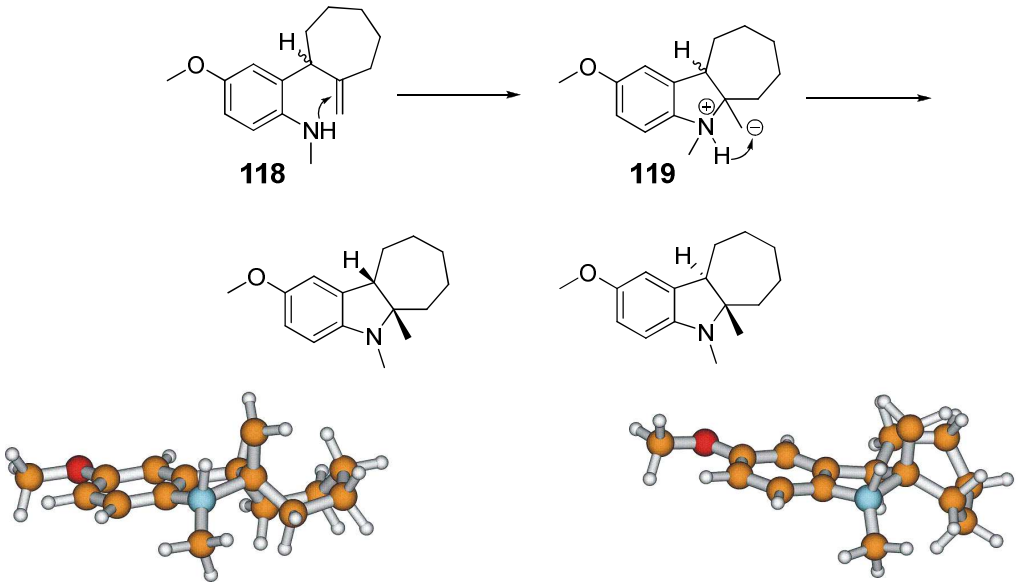


5c

52.ábra

Az eredeti reakciómechanizmus szerint a reakció befejező lépéseként a szekunder-aminocsoport addíciója történik az exo helyzetű szén-szén kettős kötésre (53ábra).

Ez kétféle módon történhet. Vagy az aminocsoport nemkötő elektronpárja intéz nukleofil támadást a kettős kötés magasabb rendű szénatomja ellen, és ezt hidrogénvándorlás követi, vagy először van hidrogén- (proton) vándorlás a külső szénatomra, majd az, amin támad a belső pozitív töltésű szénatomra.



53.ábra

A végtermékek szerkezetét tekintve, *cisz*-termék esetben a cikloalkán gyűrű az aromás gyűrűtől messzebb van, míg *transz* esetben a szerkezet sokkal zsúfoltabb. A két aktiválási energia közötti különbség mindössze 23,5 k*J*/mol, a *cisz*-termék javára. A végtermékeim aránya is azt mutatta, hogy a *cisz* térszerkezetű termék –az alacsonyabb energiájú- egy kicsivel nagyobb százalékban van jelen a gyűrűzárást követően. Ekkora reakcióhőmérséklet mellett ez nem számottevő, hiszen a *cisz-transz* átalakuláshoz szükséges energiamennyiség a rendelkezésre áll.

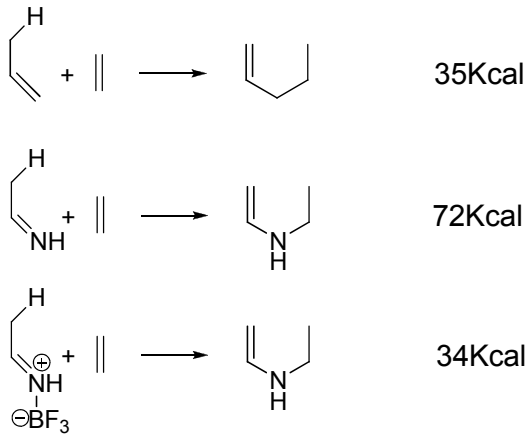
3.3.2 Új mechanizmus elképzelés vizsgálata

Az előbb vizsgált mechanizmus a reakció lejátszódására már a rearomatizációs lépésnél kétséget ébresztett bennünk. Ezért új mechanizmustervet gondoltuk ki, miszerint a szigmatróp átrendeződést követően egy újabb intramolekuláris periciklikus reakció valósul meg. A Woodward-Hoffman szabálynak eleget téve (4n+2) orbitál vesz részt a reakcióban. Így az eddigi két lépés, rearomatizációs és gyűrűzárási, egy lépésre

redukálódik, amiben egyszerre valósul meg a gyűrű zárása, és az aromás rendszer visszaállása.

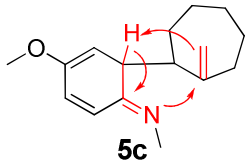
A szigmatróp átrendeződést egy úgynevezett Alder-én típusú reakció követ. A nagy molekulaszámításokat elkerülve a számítást elvégeztük kis modellvegyületeken, hogy igazoljuk, számításaim az irodalmi leírásoknak megfelelő eredményt mutatnak.

A számítás során három esetet vizsgáltunk Alder-én típusú reakciót feltételezve. Elsőként propént reagáltattunk eténnel, majd etánimint eténnel, végül ennek katalizált változatát vizsgáltam (54. ábra).



54. ábra

A modellel való számítás során kiszámoltuk az eredeti Alder-én reakcióhoz szükséges energiát. Nem meglepő módon a nitrogént tartalmazó modell esetében az energia értéke nagymértékben megnőtt, de ezt az aktiválási energiát a katalizátor alkalmazása az eredeti Alder-én reakcióhoz közeli értékre csökkentette.



55.ábra

Ezen az eredményen felbuzdulva végeztük el a számításokat a nagyobb, bonyolultabb vegyületünkön is. Az első köztitermékből egyetlen átmeneti állapoton át a végterméket lehet kapni. Először az aminocsoport támad a nemkötő elektronpárjával az exo helyzetű kettőskötés belső szénatomjára, majd ezután az ábrán jelölt hidrogén, a nitrogénatom megkerülésével rögtön átugrik a metiléncsoport külső szénatomjára (55. ábra). Ezen reakció az Alder-én átrendeződés intramolekuláris nitrogént tartalmazó analógja, és ugyancsak a szigmatróp reakciók csoportjába tartozik.

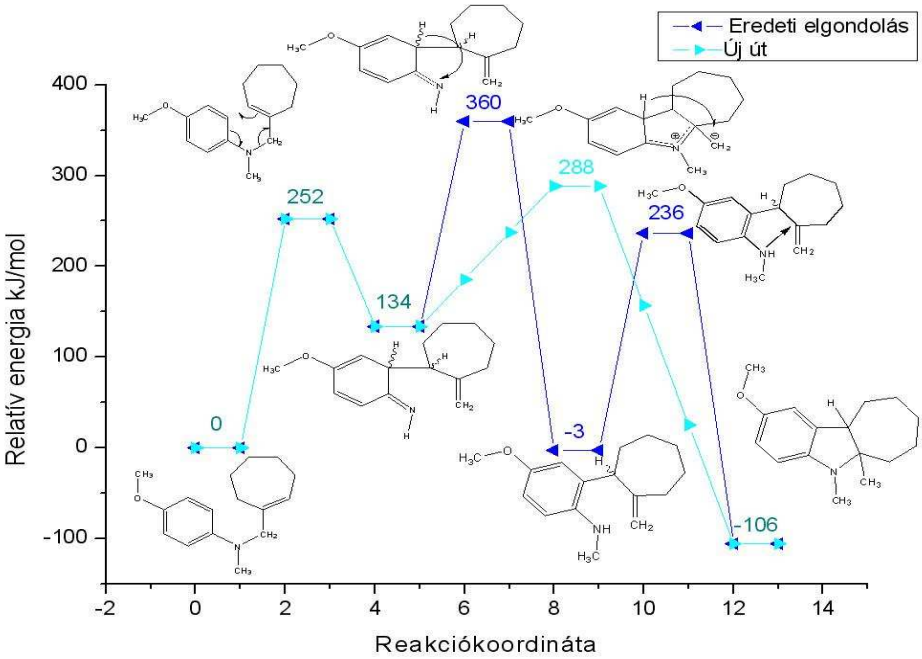
Számítási eredményeinket a kiindulási anyag energiáját nullának véve táblázatos formában és diagramon (1. diagram) is ábrázoltam. Az eredeti reakcióút átmeneti állapotainak az energiáit az 1. táblázat, az új reakciómechanizmus elképzelését a 2. táblázat tartalmazza.

	Energia kJ/mol		Energia kJ/mol
Kiindulási anyag	0	Kiindulási anyag	0
aza-Claisen átm. áll.(kád)	251	aza-Claisen átm. áll.(szék)	233,8
Első köztitermék	133,3	Első köztitermék	122,1
Rearomatizáció átmenti áll.	358,5	Rearomatizáció átmenti áll.	358,5
Második köztitermék	-2,7	Második köztitermék	-2,7
Addíció átmeneti áll.(cisz)	211,1	Addíció átmeneti áll.(cisz)	211,1
Addíció átmeneti áll.(transz)	235,1	Addíció átmeneti áll.(transz)	235,1
Végtermék (cisz)	-105,4	Végtermék (cisz)	-105,4
Végtermék (transz)	-97,9	Végtermék (transz)	-97,9

1. táblázat

	Energia kJ/mol		Energia kJ/mol
Kiindulási anyag	0	Kiindulási anyag	0
aza-Claisen átm. áll.(kád)	251	aza-Claisen átm. áll.(szék)	233,8
Első köztitermék	133,3	Első köztitermék	122,1
Alder-én analóg átm. áll.	288,54	Alder-én analóg átm. áll.	283,5
Végtermék (cisz)	-105,4	Végtermék (transz)	-97,9

2. táblázat



1. diagram

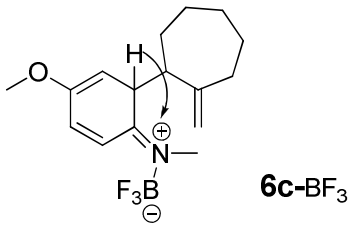
Összefoglalva elmondható, hogy az Alder-én analóg reakció mind kinetikailag (alacsonyabb aktiválási energia), mind termodinamikailag (legalább eggyel kevesebb elemi reakció) kedvezőbb.

3.3.2.1 A katalizált reakció elemzése

Eddigi számításainkban katalizátor nélküli termikus körülményeket vizsgáltunk, mivel - az irodalmakban olvasható elméletekkel megegyező módon - a megfelelő átmeneti állapotok lényegében nem térnek el a termikusétól katalitikus esetben sem. A reakcióim során azonban minden estben használtam katalizátort így a katalizált reakciók energiaigényét is feltérképeztük.

Katalízis esetében a bór-trifluorid a nitrogénhez kötödik. A rearomatizációs lépés során a vegyértékeket nézve szükségszerűnek tűnik, hogy a köztitermék és a bór-trifluorid disszociáljon, hiszen a kvaterner nitrogénatom nem tud még egy kötést létesíteni. A továbbiakban meg kellett állapítanunk, hogy a szinkron S_E2 mechanizmus

sem valószínű, mert az imínium - trifluoro-borát – metilcsoportok által meghatározott (torz) síkra (közel) merőlegesen kell a hidrogénnek támadnia, ám a bór fluorjai közül bármelyik rotációs helyzetben lesz legalább egy elég közel, hogy a hidrogént gátolja ebben (56. ábra). Megjegyzendő, hogy a hidrogén-fluorid elimináció átmeneti állapota csak kis valószínűséggel létezik, leginkább a katalizátort, mint akadályt akarom érzékeltetni.



56. ábra

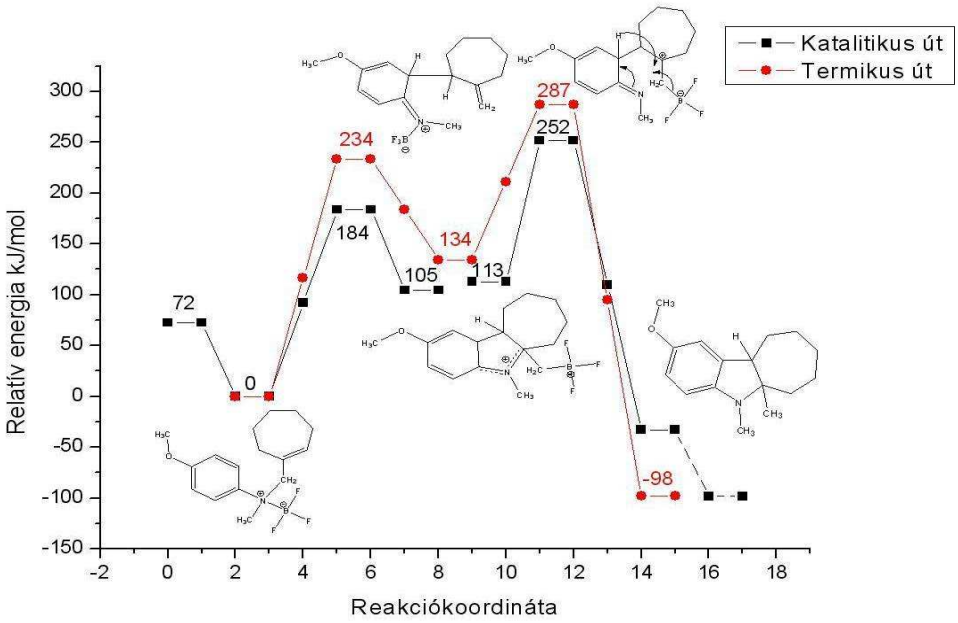
A szigmatróp átrendeződést Alder-én reakció követ, amit megvizsgálva meglepő módon alig 12 k*J*/mollal (2. táblázat 4. sor: Alder-én analogon átmeneti álapota 288,54 kJ/mol és 3. táblázat 5. sor: N komplex alder-én+BF_3 253,16kJ/mol) csökken az aktiválási energia a termikus reakcióhoz képest, ezért megvizsgáltuk az exo helyzetű kettőskötéssel komplexált bór-trifluorid esetét is. (3. táblázat).

Mindenekelőtt a nitrogénatomról a kettős kötés külső szénatomjára kell a bór-trifluoridnak kerülnie a katalizátor S_E2 vándorlása során. Az, hogy egy második bórvegyület kössön oda, kis valószínűségű, a kis koncentrációja miatt. A disszociáció, bolyongás, majd asszociáció sem annyira valószínű, mert a köztitermék élettartama igen megnőne.

Ebben az esetben az átrendeződéshez szükséges energia 34,5 k*J*/mollal csökken a termikus esettel összehasonlítva (2. táblázat 4. sor: Alder-én analogon átmeneti álapota 288,54 kJ/mol és 3. táblázat 5. sor: C komplex Alder-én+BF_3 253,16kJ/mol). Az új mechanizmusra és a katalizált formájára számolt eredményeinket is ábrázoltam a 2. diagramon.

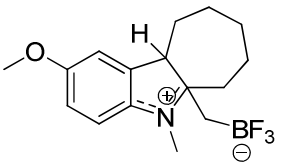
	Energia kJ/mol		Energia kJ/mol
Kiindulási anyag+BF_3	0	Kiindulási anyag+BF_3	0
Aza-Claisen+BF_3 (kád)	184,55	Aza-Claisen+BF_3 (kád)	184,55
Első köztitermék+BF_3	99,75	Első köztitermék+BF_3	99,75
C komplex első köztitermék+BF_3	132,51	Második köztitermék+BF_3	198,49
C komplex Alder-én+BF_3	253,16	N komplex Alder-én+BF_3	276,82
Végtermék (cisz)	-33,11	Végtermék (cisz)	-33,1

3. táblázat



2. diagram

Ez könnyen megérthető, mert a nitrogénatom a nemkötő elektronpárjával diszpergálja a pozitív töltést, ezzel csökkentve a köztitermék energiáját, a kisebb szén-nitrogén kötéstávolsággal pedig elősegítve a keletkező új kötést (57 ábra).



119c-BF_3

57. ábra

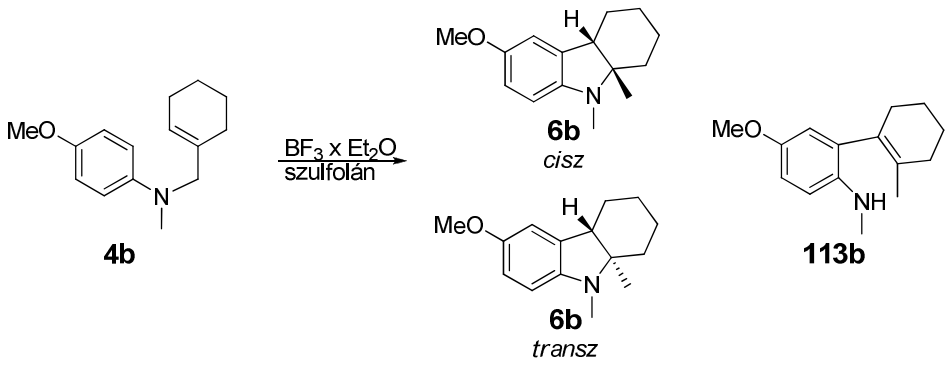
A számítások során kapott eredmények ugyan nem egzaktak, de azonos körülmények között számolva a különböző adatok egymással jól összehasonlíthatóak, és a reakció tényleges lejátszódásának irányvonalát nagy biztonsággal megadják.

A termikus esethez hasonló következtetéseket vonhatunk le katalitikus esetben is. Megállapítható, hogy a második feltételezett reakcióút a mechanizmusra valószínűbb.

3.4. Az átrendeződési reakció vizsgálata

3.4.1 Szulfolánban végzett kísérletek

Eddigi kísérleteimben a gyűrűzárási reakciókat szulfolánban végeztem katalitikus mennyiségű bórtrifluorid-éterát jelenlétében. Ahogy már említettem, a reakció feldolgozása nehéz, a reakcióelegy szulfolánmentesítése csak kromatográfiásan lehetséges. A szulfolánban végzett reakció során a reakció körülményei érzékenyen befolyásolják, hogy a gyűrűzárt vagy az átrendeződött, de nem gyűrűzárt termék keletkezik-e nagyobb mennyiségben.



58. ábra

A hőmérséklet kismértékű változtatására is érzékenyen reagál a reakció, a keletkező termékek aránya megváltozik. A reakció vizsgálatát a hattagú, metoxi-szubsztituenst tartalmazó anilinszármazékkal (**4b**), 1 ekvimoláris mennyiségű

katalizátor alkalmazásával végeztem. Gyűrűzárt terméket nagyobb mennyiségben 175-185°C körüli hőmérsékleten nyertem (58. ábra).

Tapasztalataim szerint a katalizátor mennyiségének kis (5-10%) különbsége is eltérést okoz a kialakuló végtermékek arányában, illetve nagymértékben befolyásolja a reakcióidőt.

Az optimális körülmények meghatározása bonyolult feladat, mivel a reakció kimenetelét számos reakciókörülmény befolyásolja, amelyek egymástól korántsem függetlenek. A szulfolánban végzett kísérletek során a hőmérséklet változtatásának hatását vizsgáltam meg. Itt meg kell említenem, hogy a katalizátort cseppenként mértem be, ennek következtében nem minden esetben mértem be pontosan azonos mennyiségű katalizátort, de a számos kísérlet alapján jól látható, hogy a gyűrűzárt termék keletkezésének egy optimális hőmérséklettartománya van (4. táblázat).

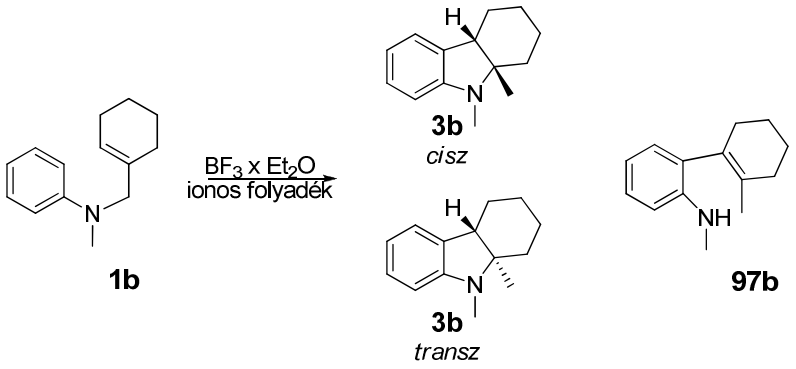
hőmérséklet	idő	**4b**	**6b**	**113b**	melléktermékek
°C	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
140-165	90	2	5	85	8
170-175	90	2	10	49	39
170-175	45	5	45	21	29
185-190	30	2	57	18	23
205-210	30	0	13	70	17
205-210	20	3	14	61	22

4. táblázat

Alacsony hőmérsékleten az átrendeződött, nyílt termék képződése a kedvezményezett. Magas hőmérsékleten pedig a reakcióelegy egy része elkátrányosodik, és az értékelhető mennyiség is főként az átrendeződött, de nem gyűrűzárt terméket tartalmazza. A melléktermékeket nem azonosítottuk, ezek valószínűleg bomlásból származó szennyezések. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy 185°C körüli hőmérsékleten a legmagasabb a gyűrűzárt termék aránya a reakcióelegyben (4. táblázat).

3.4.2 Ionos folyadékban végzett kísérletek

A szubsztituenst nem tartalmazó anilinszármazékok gyűrűzárása során keletkező termékek stabilabbak, ezért a könnyebb kezelhetőséget szem előtt tartva a következő reakciókat a hattagú, szubsztituenst nem tartalmazó analogonon végeztem (59. ábra).



59. ábra

A reakció viselkedését megvizsgáltam ionos folyadékban is. Az ionos folyadékok tulajdonképpen rendkívül alacsony gőznyomású olvadt sók, amelyek pozitív és negatív ionokból állnak. Ionos folyadékként butilmetilimidazólium- (BMIM) tetrafluoroborátot és BMIM-acetátot használtam, de reakció csak az előbbi alkalmazásával játszódott le. A gyűrűzárási reakciót a szulfolánban végzett reakcióhoz hasonlóan végeztem.

Ionos folyadékban 500 mg *N*-metilciklohexén-*N*-metil-anilint oldottam. A reakció 175°C körüli hőmérsékleten zajlott le. Katalizátorként 1 ekvimoláris mennyiségű bórtrifluorid-éterátot alkalmaztam. Ionos folyadékból a termék egyszerű extrakcióval kinyerhető, ami jóval barátságosabb eljárás, mint a kromatografiás tisztítás. Egyben lehetővé teszi gázkromatográfiás vizsgálatokkal a reakció lefutásának nyomon követését is.

A reakciót megvizsgáltam különböző körülmények között, de minden esetben a gyűrűzárt forma keletkezése a kedvezményezett.

Először az oldat töménységét vizsgáltam

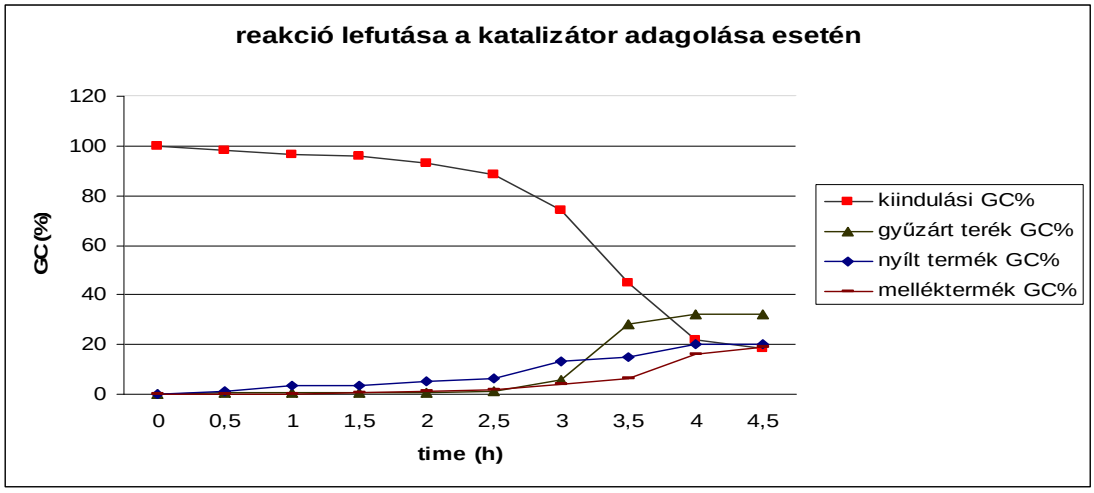
oldószer	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
ml	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
5	150	0	18	17	65
2	150	0	27	14	59

5. táblázat

A két reakció az ionos folyadék mennyiségében tér el, az első esetben 5, a második esetben 2 ml ionos folyadékban végeztem el a kísérletet. Ebből kiderült, hogy a töményebb oldat kedvez a gyűrűzárt termék keletkezésének (5. táblázat).

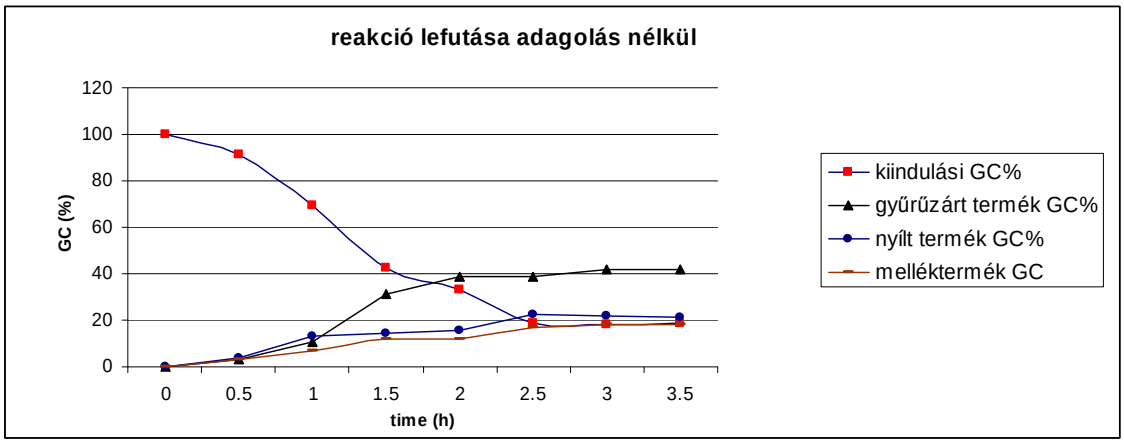
Megvizsgáltam, hogy a katalizátor adagolása, illetve a reakcióelegyhez egy részletben való beadása, hogyan befolyásolja a reakció lefutását.

A katalizátor adagolásának esetében a kezdeti szakaszban túl kevés a katalizátor mennyisége, ezért lassan indul be a reakció, ami megnöveli a reakcióidőt (3. diagram). Majd jól látható, hogy megfelelő katalizátormennyiséget (0,6-0,7 ekv.) elérve intenzíven elkezd fogyni a kiindulási vegyület. A hosszú reakcióidő nem kedvező, hiszen a reakcióelegy elkátrányosodik, összetevői elbomlanak ezen a magas hőmérsékleten.



3. diagram

Abban az esetben, amikor a katalizátort (1 ekv.) egy részletben adtam a reakcióelegyhez, ez a kezdeti szakasz nem jelentkezik és nagyobb arányban keletkezett a gyűrűzárt vegyület (4. diagram). Ezekből a tapasztalatokból arra következtettem, hogy a katalizátor mennyisége és adagolása fontos szerepet tölt be a reakció lefutásában.



4. diagram

A reakció lefutását megvizsgáltam azonos körülmények között különböző hőmérsékleteken, ahol a legsikeresebbnek a magasabb hőmérséklet alkalmazása bizonyult. A jobb termékarányon túl a reakcióidő is nagymértékben lecsökkent (6. táblázat)

hőmérséklet	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
°C	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
145-150	270	24	38	18	20
165-170	180	27	36	20	17
185-190	90	13	46	15	26

6. táblázat

Ionos folyadékban a reakció kevésbé érzékeny a reakció körülményeire, hiszen a legtöbb esetben a gyűrűzárt vegyület keletkezése a preferált. A nyílt termék minden esetben képződik, de nagyobb százalékos arányban csak olyan esetekben fordult elő, amikor a katalizátor oldatához adtam az *N*-(ciklohexenilmetil)-*N*-metil-*p*-anilint, illetve a katalizátort nagy mennyiségben adagoltam a reakcióelegyhez (7. táblázat).

adagolás	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
katalizátort	150	18	23	49	9
kiindulót	150	20	15	47	16

7. táblázat

Ennek okát abban látom, hogy a katalizátormolekulák nagy száma következtében nem történik meg a S_E2 reakció a nitrogénről az exo helyzetű kettős kötésű szénre. Az átrendeződés gátolt, de a hidrogénvándorlás következtében bevándorol a gyűrűbe a kettős kötés, lehetetlenné téve a gyűrűzárást.

A tapasztalatokat figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a gyűrűzárási reakciónak kedvez a magasabb hőmérséklet, töményebb reakcióelegy és a megfelelő mennyiségű katalizátor alkalmazása, amit egy részletben adunk a reakcióelegyhez. Végül több reakciót követően jutottam el az addigi legjobb eredményhez, ahol 190°C-on 500 mg anyagot 0,5 ml ionos folyadékban oldottam, és az 1:1 ionos folyadékkal hígított katalizátort egy részletben adtam a reakcióelegyhez (8. táblázat).

hőmérséklet	idő	**1b**	**3b**	**97b**	melléktermékek
°C	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
190	5	0	68	4	28

8. táblázat

Az ionos folyadékok alkalmazása oldószerként vagy katalizátorként még gyerekcipőben jár. Hatásmechanizmusát, alkalmazhatóságát még nem ismerjük olyan jól, mint a szerves oldószerekét. Az oldószer megválasztása meghatározó szerepet tölt be a reakció lejátszódásában. Ezt bizonyítja, hogy a gyűrűzárási reakció sem más magas forráspontú oldószerben, sem imidazólium-acetátban nem valósult meg.

Feltételezem, hogy a katalizátorként használt bórtrifluorid először koordinálódik az oldószermolekulákkal, akár szulfolánban akár BMIM-BF_4-ban,

majd töménységétől, illetve a reakció hőmérsékletétől függően disszociál, így képes a hatását kifejteni a célmolekulán.

3.4.3 Mikrohullámú körülmények között végzett kísérletek

A reakciókat az előzőekben optimalizált reakciókörülmények (katalizátor mennyisége, hőmérséklet, oldat töménysége) között megvizsgáltam mikrohullámú körülmények között is. A reakciókat egységesen 180°C-on, illetve annak megfelelő teljesítményen végeztem. 300 mg kiindulási anyagot reagáltattam 1 ml szulfolánban, illetve 0,5 ml ionos folyadékban. Katalizátorként 0.7 ekvimoláris mennyiségű bortrifluorid-éterátot alkalmaztam.

A termikus körülményekhez hasonlóan a reakció BMIM- acetátban, ez esetben sem játszódott le.

Az oldószermentes körülmény kipróbálása azonban nem várt eredményt hozott, ugyan jóval gyengébb termeléssel, de sikerült gyűrűzárt terméket izolálni (**3b**). Ez azért volt meglepő, mert korábban termikus körülmények között, oldószermentes közegben nem sikerült gyűrűzárt terméket kinyernem (9. táblázat).

	oldószer nélkül	szulfolán	ionos folyadék
	GC% (cisz/transz)	*GC% (cisz/transz)*	*GC% (cisz/transz)*
termikus	−	26 / 14	34 / 9,3
mikrohullámú	10 / 5,4	17,2 / 8,5	18,1 / 7,6

9. táblázat

Termikus esetben az aminszármazékok elbomlottak, teljesen elkátrányosodtak. Csak mikrohullámot alkalmazva szintén elbomlott az anyag egy része, illetve változatlan formában visszanyerhető a kiindulási anyag. Korábbi feltételezésemnek ez nem mond ellent. A katalizátor az oldószermolekulákkal, illetve önmagával a molekulával képes koordinálódni és hatását így képes kifejteni a reakció során. Ezt a mikrohullámú reakció során keletkező „hot spot”-ok teszik lehetővé. Ebben az estben egyszerre valósul meg a

katalizátor, a kiindulási anyag és a megfelelő gerjesztés jelenléte egy helyen és egy időben, ami a reakció lejátszódását lehetővé teszi.

Termikus esetben mire a célhelyig eljut a hő, a katalizátor elbomolhat, elpárologhat, és a kiindulási anyag is elkátrányosodhat. Visszatérve az ionos folyadékokra, az acetát anion valószínű olyan mértékben képes koordinálni a katalizátorunkat, hogy az nem képes disszociációra, így hatásmechanizmusának kifejtésére sincs lehetőség. Tehát mint katalizátormérg van jelen és ennek köszönhető, hogy nem történt reakció ebben az esetben, sem termikus, sem mikrohullámú körülmények között.

3.5 Klór-és bróm-szubsztituenst tartalmazó cikloalkanoindol analogonok előállítása

Az optimalizálás során tárgyalt esetekben szubsztituenst nem tartalmazó származékokkal foglalkoztam, amelyek további átalakítására nincs lehetőség. Metoxi-szubsztituens esetén a molekuláim könnyen elbomlottak. Ekkor azt terveztem, hogy halogénszármazékokat állítok elő, bízva abban, hogy a metoxi-szubsztituent tartalmazónál stabilabb vegyületeket eredményeznek, és mindemellett utat nyitnak további átalakításokhoz és kapcsolási reakciók kivitelezéséhez.

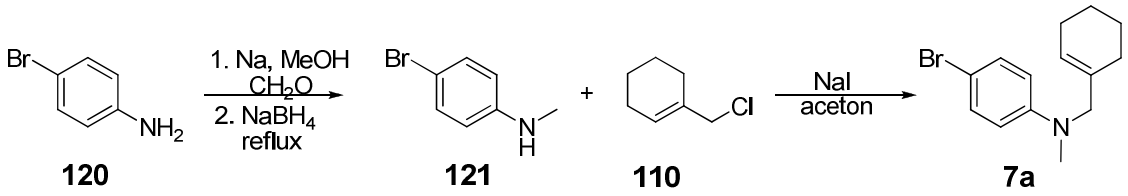
3.5.1 Brómszármazék előállítása

Először a gyűrűzáráshoz szükséges 4-bróm-*N*-cikloalkenilmetil-*N*-metilanilint (**7a**) kellett előállítanom (60. ábra).

Első lépésként a brómanilint (**120**) az előzőekben már leírt módon metileztem, a szubsztituens nélküli analogonhoz viszonyított kisebb hozam az aromás gyűrűhöz kapcsolódó bróm –I effektusának a következménye.

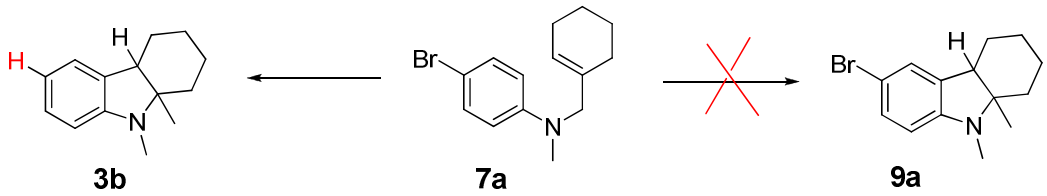
Korábban az alkilezési reakciót vizes szuszpenzióban végeztem trietilamin jelenlétében. A bróm-szubsztituens hatására az anilinszármazék nukleofilitása lecsökkent, ami gyengébb termelést eredményezett. Jobb termelést értem el, ha a reakciót

vízmentes acetonban végeztem nátriumjodid hozzáadásával. Ez az eljárás 90 %-os termeléssel szolgáltatta a kapcsolt vegyületet (**7a**).



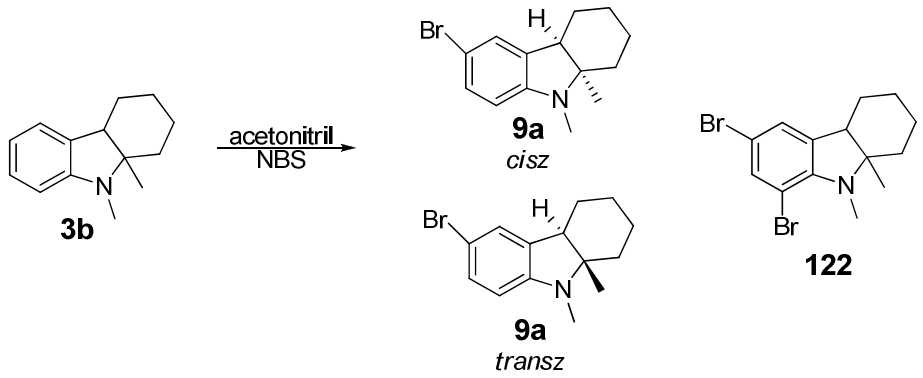
60. ábra

A bróm-szubsztituenst tartalmazó vegyületem (**7a**) gyűrűzárási reakciója mikrohullámú körülmények között kudarcot vallott, ezért a reakciót a már bevált módon szulfolánban is megkíséreltem. Nagyon sok kátrány keletkezett és a gyűrűzárt bróm-szubsztituenst tartalmazó vegyületet nem sikerült izolálni. Az aza-Claisen átrendeződés során azonban brómvesztés történt, a keletkező bróm nélküli gyűrűzárt vegyületet (**3b**) gázkromatográfiás módszer alkalmazásával azonosítottam (61. ábra) A kátrányosodás és a bróm lehasadásának elkerülése érdekében alacsonyabb hőfokon is elvégeztem a reakciót, de a kívánt átalakulás itt sem történt meg.



61. ábra

Egyértelművé vált, hogy a brómvegyület előállítása *p*-brómanilinből kiindulva az eddig használt reakcióúton nem lehetséges. A bróm analogon előállítását más úton kellett megvalósítanom. Azt az aromás gyűrűn szubsztituenst nem tartalamzó analogon halogénezésével kívántam elérni.

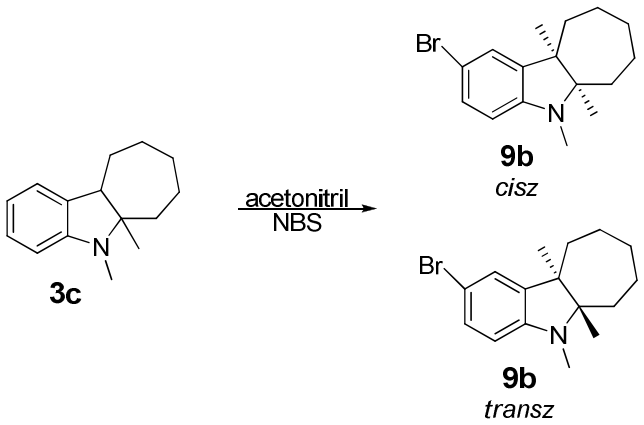


62. ábra

Először acetonitrilben oldottam az indolszármazékot (**3b**) és 0°C hőmérsékletűre hűtöttem a reakcióelegyet. Ebbe csepegtettem 1 ekvimoláris *N*-bróm-szukcinimid oldatát. Vékonyréteg-kromatográfia alapján sok kiindulási anyag maradt a reakcióelegyben, de a hőmérséklet növelésével és hosszabb idő elteltével sem tapasztaltam változást. Feldolgozás után, az analitikai vizsgálatok során, fény derült arra, hogy 1,3-dibróm termék (**122**) keletkezett.

A dibrómszármazék mennyiségét sikerült nagymértékben visszaszorítanom, ha az *N*-bróm- szukcinimid acetonitriles oldatát (-)20°C-on adtam a reakcióelegyhez egy részletben. A reakció szinte rögtön lejátszódott. Feldolgozást követően első ízben sikerült többszöri preparatív vékonyréteg-kromatográfiás módszer alkalmazásával a két sztereoizomert (*cisz*-**9a** és *transz*-**9a**) elválasztanom egymástól (62. ábra).

Ezzel az eljárással a héttagú analogont is előállítottam. A diasztereomereket egymástól sikerült elválasztani (63. ábra).

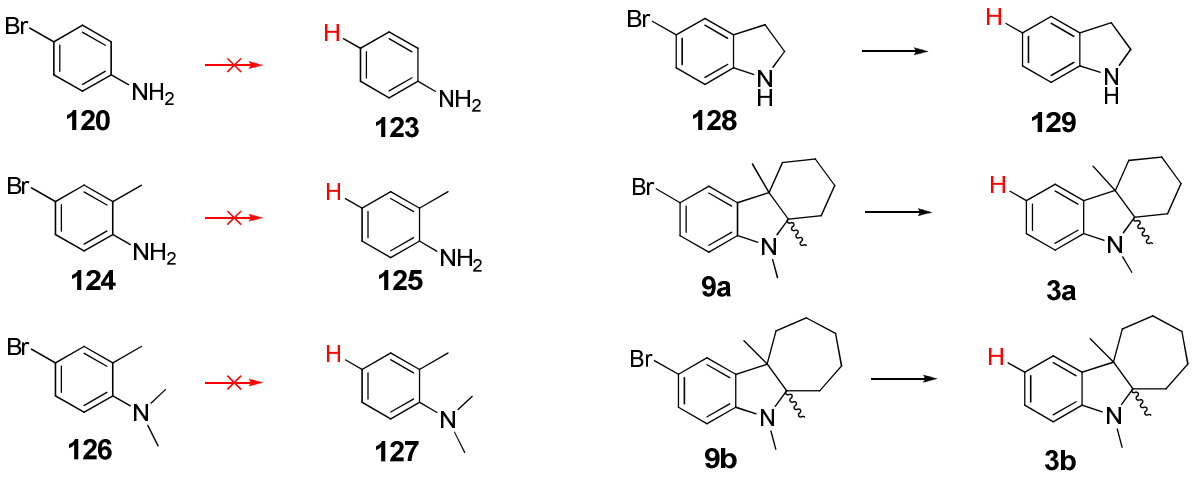


63. ábra

A kerülő úton előállított brómindolszármazékot (**9a**) a gyűrűzárási reakció körülményei között vizsgálva arra voltam kíváncsi, hogy történik-e brómvesztés. Fél óra elteltével a reakcióelegyet megvizsgálva azt tapasztaltam, hogy az tartalmazza a kiindulási anyagokat (**9a**) és azok szubsztituenst nem tartalmazó származékát (**3c**). A elegy 30 perc elteltével 56%-ban tartalmazta a bróm nélküli analogont. Ebből megállapítottam, hogy a reakció során a molekulában olyan változások mentek végbe, amik destabilizálták a molekulát. A bróm vesztése és a molekula bomlása gyorsabban végbemegy, mint az átrendeződés és a gyűrűzárás. Valószínű, a reakció során keletkező intermedierek még inkább hajlamosak erre a reakcióra.

3.5.2 A halogénatom lehasadásának vizsgálata

A brómvegyület meglepő viselkedése arra késztetett, hogy megvizsgáljak több, de egyszerűbb, hasonló vegyületet - a *p*-brómanilint (**120**), illetve származékait (**124, 126**), az 5-brómindolt (**128**) – hogyan viselkednek a gyűrűzárás körülményi között, szulfolánban és ionos folyadékban. Mindkét oldószerben megvalósítottam a reakciókat, mikrohullámú reaktorban és hagyományos melegítést alkalmazva is (64. ábra).



64. ábra

Látható, hogy az anilinszármazékok esetében nem történt meg a bróm-hidrogén csere, de brómindol (**128**) esetében igen. A termikus reakció körülmények között 30 perc alatt 65-70% konverzió érhető el, teljessé tételéhez 45 perc szükséges. Mikrohullámú körülmények között a konverzió 30 perc alatt teljes volt. A különböző oldószerek alkalmazása nem okozott különbséget a reakció lefutásában.

Úgy gondoltam, hogy a jelenség magyarázata a töltéseloszlásban rejlik, ezért számításos módszer alkalmazásával meghatároztam a parciális töltéseloszlást.

A számítást NPA Clorge módszerrel végeztem. A poláris molekulában vagy molekularészben az eltérő elektronegativitások következtében a pozitív és negatív töltések súlypontja nem esik egybe, így elektroneltolódás jön létre. Az egyes atomokon, atomcsoportokon kialakuló töltésfelesleget nevezzük parciális töltésnek.

Kiszámoltam az előbb említett vegyületek és a gyűrűzárás kiinduló vegyületének – az *N*-metil-cikloalkenil-anilinnek – parciális töltéseloszlását a reakcióban résztvevő pozíciókban – az anilin nitrogénjéhez képest *para* helyzetben lévő szénatomokon illetve a brómatomon (11. táblázat).

	120	**124**	**126**	**7b**	**128**	*cisz-**9a***	*transz-***9a**
C parciális töltés	-0,163	-0,15	-0,131	-0,099	-0,139	-0,151	-0,149
Br parciális töltés	0,054	0,049	0,053	0,049	0,048	0,043	0,043

11. táblázat

Ezt a számítást a *para* helyzetben brómot nem tartalmazó analogonok esetében is elvégeztem (12. táblázat).

	123	**125**	**127**	**1b**	**129**	*cisz-***3a**	*transz-***3a**
C parciális töltés	-0,282	-0,275	-0,253	-0,223	-0,265	-0,278	-0,276

12. táblázat

Bíztam benne, hogy a parciális töltések lényeges különbséget mutatnak attól függően, hogy a reakcióban történik, vagy sem brómvesztés (13. táblázat).

	123-120	**125-124**	**127-126**	**1b-7b**	**129-128**	*cisz* **3a-9a**	*transz* **3a-9a**
ΔC parciális töltés	-0,119	-0,125	-0,122	-0,124	-0,126	-0,127	-0,127

13. táblázat

A szén parciális töltésének változása igen kis különbséget mutat az anilin- és az indolszármazékok között, ezért kijelenthető, hogy a folyamat nem ezzel függ össze, a reakció nem szubsztitúciós. Így sajnos ilyen egyszerű módszerrel nem jósolható meg előre, hogy esetleg más hasonló vegyületek a gyűrűzárás körülményei között hogyan fognak viselkedni. Az indolváz esetében a nitrogénatom egy kényszerű planáris helyzetet vesz fel, ami tovább befolyásolja a molekula viselkedését. Klór vegyületeknél azonban később nem tapasztaltam hasonló viselkedést, tehát nem a kényszerű térszerkezet okozza a halogén elvesztését.

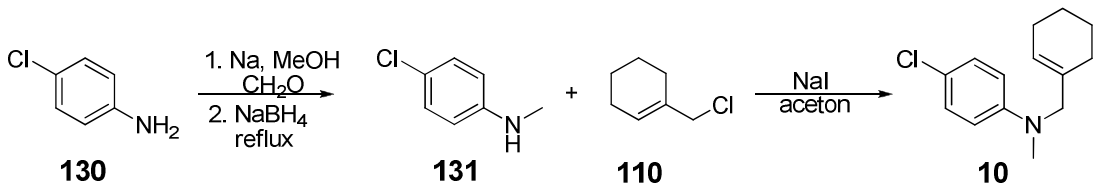
Valószínűsíthető, hogy a redukciós reakció gyökös mechanizmussal megy végbe. Ezzel összhangban van az is, hogy a brómvegyületekkel ellentétben a klórvegyületek

kevésbé hajlamosak gyökös mechanizmusú reakciókban részt venni. Továbbá a klór-szén kötés bontásához nagyobb, 330 k*J*/mol, míg a bróm-szén kötéshez 288 k*J*/mol energia szükséges.

3.5.3 Klórszármazék előállítása

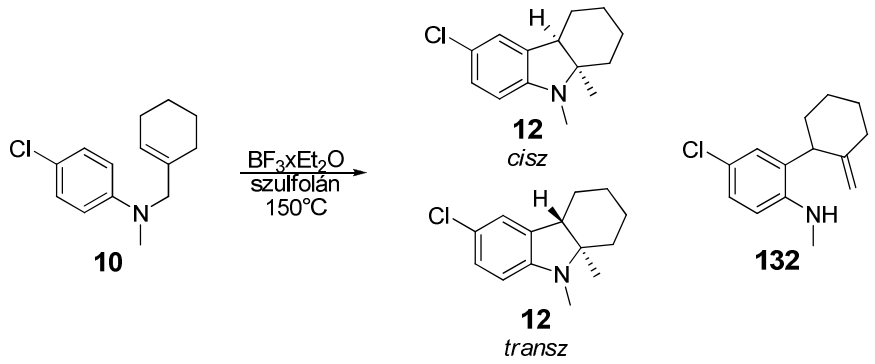
A fenti megfontolásokat is figyelembe véve célul tűztük ki a klórszármazékok szintézisét is. A halogénatom nagyobb elektronegativitása folytán a szén-halogén (C-X) kötést létesítő elektronpár a halogénatom felé tolódik el. Ennek következtében a szénatomnak részleges pozitív, míg a halogénnek részleges negatív töltése van. A szén-halogén kötést tartalmazó vegyületek reakciókészsége a F < Cl < Br < I sorrendben nő. A halogénatomok elektronegativitása a rendszám növekedésével csökken ugyan, míg polarizálhatóságuk, mely a reakció folyamán döntő szerepet játszhat, a rendszámmal párhuzamosan nő (a halogének vegyértékelektronja annál könnyebben deformálható, minél nagyobb a belső elektronhéjak száma, így a mag árnyékoltsága nagyobb). Ahhoz azonban nem fér kétség, hogy a kémiai reakciókban (fémorganikus reakciók, Suzuki kapcsolás, stb) hasonló kémiai tulajdonságok várhatóak egy vegyület klór- illetve egy brómszármazékát összehasonlítva.

A *p*-klór-*N*-(metiléncklohexén)-*N*-metilanilin (**10**) előállítása a korábbiakban már ismertetett módon történt (65. ábra). Először a *p*-klóranilint (**130**) metileztem, majd a kapott vegyületet alkileztem a klórmetiléncklohexénnel (**110**).



65. ábra

A gyűrűzárást szulfolánban végeztem, de sajnos magas hőmérsékleten ebben az esetben is azt tapasztaltam, hogy az anyagom elkátrányosodott. Abban az esetben, amikor a reakciót alacsonyabb hőmérsékleten - 140-150°C – végeztem, sikerült olyan gyűrűzárt termékeket előállítanom, amely a klór-szubsztituenst tartalmazta. A kátrányosodás azonban nem volt teljesen kiküszöbölhető (66. ábra).



66. ábra

További vizsgálatok során azt tapasztaltam, hogy túl alacsony hőmérsékleten, esetemben ez 130°C alatt, az átrendeződés és gyűrűzáródás nem történik meg, de az aminszármazék (**10**) egy része elbomlott. A reakciót elvégeztem különböző hőmérsékleteken, ahol megvizsgáltam, hogy a termékelegy hogyan változik a hőmérséklet függvényében. Az adatokból megállapítható, hogy ebben az esetben is a *transz* izomerrel szemben a *cisz*-izomer keletkezése a preferált, illetve, hogy a nyílt forma mennyisége a hőmérséklet emelkedésével növekszik (10. táblázat)

hőmérséklet	kiindulási	*transz*-**12**	*cisz*-***12***	**132**	melléktermékek
°C	GC%	GC%	GC%	GC%	GC%
130	27,05	5,39	21,16	11,94	34,46
140	22,51	2,42	25,88	12,76	36,43
150	23,97	1,91	27,78	14,7	31,64
160	29,45	3,1	8,91	20,5	38,04

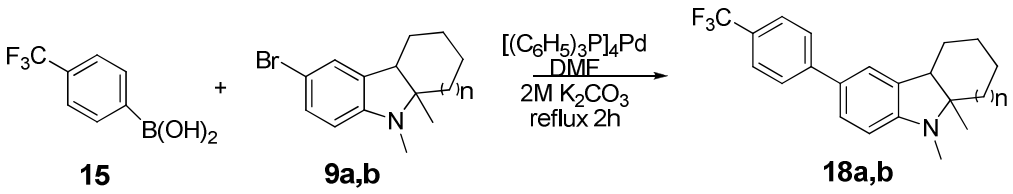
10. táblázat

A korábbi eredményekkel ellentétben jelen esetben meglepő volt, hogy már viszonylag alacsony hőmérsékleten lejátszódott a reakció. (Metoxi-szubsztituens esetén 170-180 ºC volt az optimális hőmérséklet.) A nyílt forma magasabb hőmérsékleten történő nagyobb arányú keletkezése a korábbi esetekben is megfigyelhető volt. Nagyon meglepő viszont, hogy szinte hőmérséklettől függetlenül a kiindulási anyag közel egynegyede nem alakult át, még akkor sem, ha növeltem a katalizátor mennyiségét.

Tehát klór-szubsztituens esetében elmondható, hogy van olyan hőmérséklet, amin a nem kívánt folyamatok visszaszorulnak, de a gyűrűzárás még megvalósul.

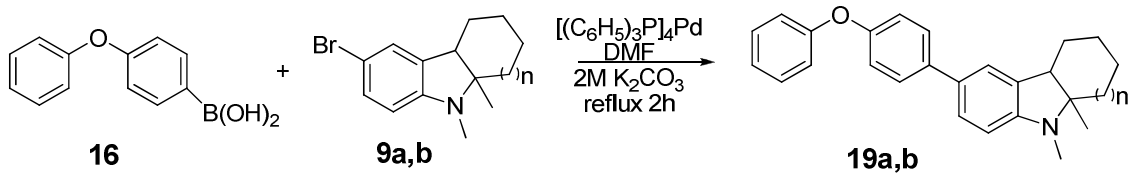
3.6 Suzuki kapcsolás bróm- illetve klórszármazékokkal

A brómszármazékok készségesen reagálnak palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók során fenilboronsav-származékokkal. A boronsavat (**15**) és a kis mennyiségű palládiumkatalizátort szuszpendáltam 2M kálium-karbonát oldatban, majd ehhez adtam a *p*-bróm-indolszármazék (**9a,b**) DMF-es oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át forraltam. Majd feldolgozás után kromatográfiás módszerrel tisztítottam.



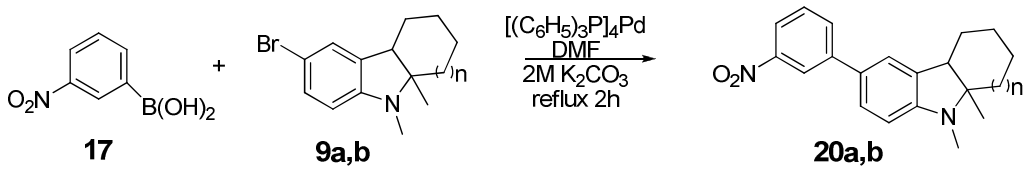
67. ábra

A keletkező triflourofenil-származékok (**18a,b**) a szennyezőktől jól elkülöníthető - 365 nm hullámhosszúságú fénnyel megvilágítva - fluoreszcens tulajdonságot mutattak (67.ábra).



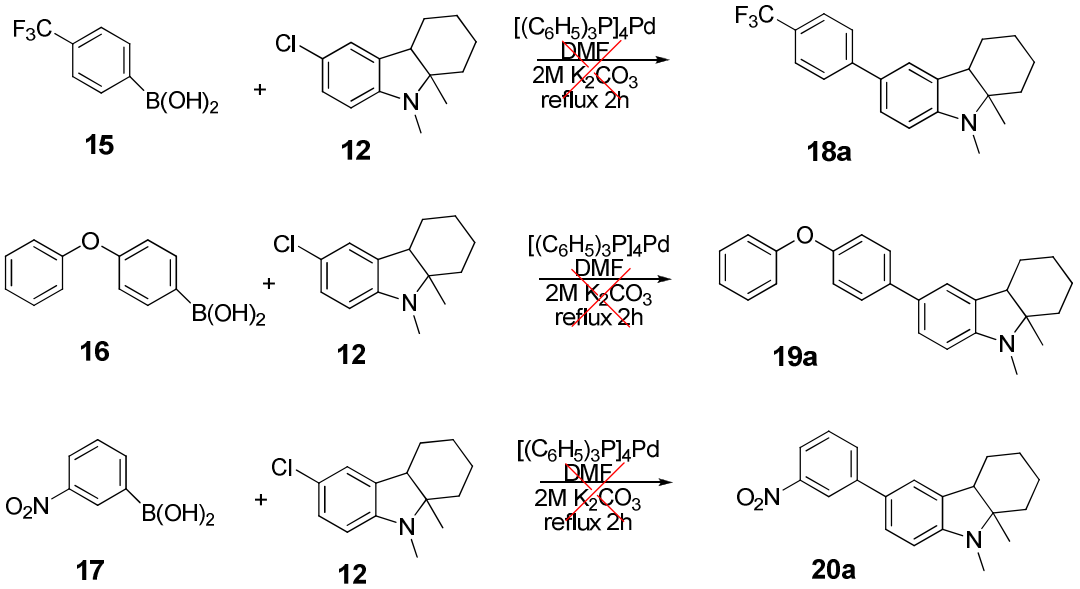
68. ábra

Az előző reakciókhoz hasonlóan a kapcsolási reakció jó konverzióval játszódott le, abban az esetben is, ha a kapcsolóágensként 4-fenoxi-fenilboronsavat használtam. A kapcsolt termék ez esetben is fluoreszcens tulajdonsággal rendelkezett (68. ábra).



69. ábra

Ha viszont, a reakciókat kapcsolóágensként *p*-nitro-fenilboronsav használtával valósítottam meg, akkor azt tapasztaltam, hogy a kapcsolt termék (**20a,b**) jóval kisebb mennyiségben volt izolálható (69. ábra).

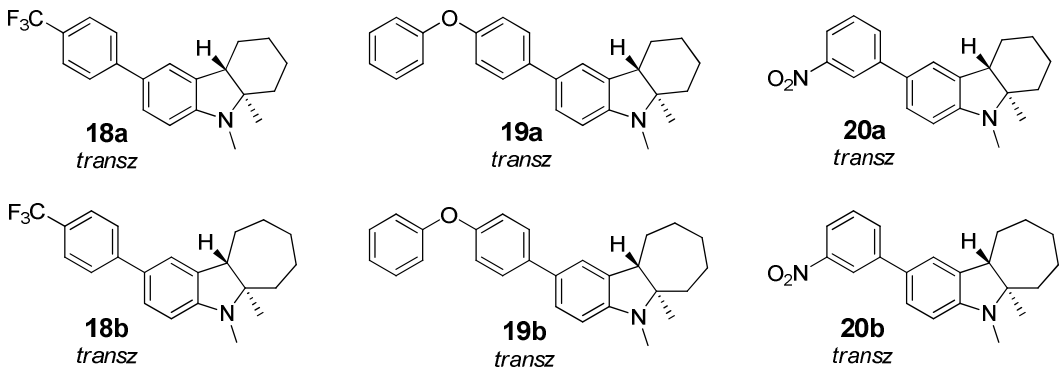


70. ábra

A klórvegyületekkel is megkíséreltem a Suzuki kapcsolást, azonban terméket nem sikerült izolálnom (70. ábra).

A Suzuki kapcsolást az előzőekben leírt körülmények között végeztem. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel nyomon követtem, de sajnos 10 óra forralás után sem tapasztaltam semmilyen pozitív változást. A bomlástermékek mellett a kiindulási anyagok voltak jelen a reakcióelegyben.

A Suzuki kapcsolás során a C gyűrű tagszáma nem befolyásolta a reakció eredményét, de a kapcsolóágensként használt boronsav szubsztituensei igen. A nitrocsoport dezaktiváló hatása ebben a reakcióban is érvényesül. Nagyságrendileg ez azt jelenti, hogy a termelés kevesebb, mint a felére illetve harmadára esett vissza.



71. ábra

Bróm-szubsztituált cikloalkanoindolok Suzuki kapcsolása során 6 új aril-cikloalkanoindol vegyületet állítottam elő. (71. ábra), mely várhatóan az agyban lévő APP szint csökkenését eredményezheti. Az indolszármazékok a hatóanyag kutatás számos területén a figyelem középpontjába kerültek, ami a vegyületcsalád antivirális, gombaölő és tumorellenes tulajdonságának köszönhető.[88,89]

3.7 Összegzés

Munkám során sikerült új tisztítási eljárás kidolgozásával előállítani a metoxi-szubsztituenst tartalmazó hat és héttagú cikloalkanoindol alapvázat, melyből két új *Phenserine*-analogont állítottam elő.

Az átrendeződést és a gyűrűzárás mechanizmusát számításos kémia segítségével modeleztük. Új lehetséges utat vázoltunk fel, mely termodinamikailag és kinetikailag is kedvezőbb. A feltételezett új mechanizmus során az aza-Claisen átrendeződést egy Alder-én átrendeződés követi.

Részletesen vizsgáltam a reakciókörülmények gyűrűzárási reakcióra gyakorolt hatását többfajta oldószerben (szulfolán, ionos folyadék), illetve oldószer nélkül is. Sikerült több befolyásoló tényező (reakcióelegy töménységének, a katalizátor adagolásának, töménységének illetve mennyiségének, és a reakció hőmérsékletének) hatását megvizsgálnom, és a reakciót optimalizálnom. Mikrohullámú reakció esetében oldószermentes körülmények között is sikerült terméket izolálnom.

A bróm-szubsztituenst tartalmazó vegyület gyűrűzárása során spontán brómvesztést tapasztaltam. Ezért ezeket a származékokat a szubsztituenst nem tartalmazó triciklusok halogénezésével állítottam elő. Az így kapott származékokból Suzuki kapcsolással hat új aril-szubsztituált cikloalkanoindol-származékot nyertem.

Megállapítottam, hogy a gyűrűzárási reakció körülményei között anilinszármazékok (4-brómanilin, 4-bróm-2-metilanilin és a 4-bróm-N,N,2-trimetilanilin) esetében nem, de az 5-brómindol esetében szintén történik brómvesztés. Valószínű, hogy a váratlan brómvesztés gyökös mechanizmussal játszódik le.

4 KÍSÉRLETI RÉSZ

Az előállított vegyületek azonosítását NMR spektrumokkal és vékonyréteg-kromatográfiával végeztem. Az NMR felvételek 500 és 300 MHz-es spektrométeren készültek, $CDCl_3$ illetve DMSO oldószerek alkalmazásával.

A VRK-ás vizsgálatokat Kieselgél $60F_{254}$ és alumíniumoxid $60F_{254}$ lapon végeztem. Az előhívás UV-lámpával, jóddal ill., 2,4- dihidrofenil-hidrazin előhívóoldattal történt. Az elválasztásokat vákuum-, vagy gravitációs-oszlopkromatográfiával szilikagél ill., neutrális alumínium-oxid adszobensen végeztem.

***N*-(-Ciklohexenilmetil)-*N*-metilanilin (1a)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669**: 3a**

A kapcsolást 20 ml abszolutizált acetonban 3 g (0,016 mol) *N*-metilanilint alkilezünk (0,016mmol) 1-klórmetilciklohexénnel (**110**) 2,5 g (0,016 mol) NaI jelenlétében. A reakció szobahőn 2 óra alatt lejátszódik. A keletkező NaCl-ot kiszűrjük és diklórmetánnal mossuk, a szűrlethez diklórmetánt adva vízzel mossuk. A szerves fázist $MgSO_4$-tal szárítjuk és bepárlás után kromatográfiásan tisztítjuk.

T.:5,28g (71%) sárga olaj

VRK: R_f=0,56 (hexán-etilacetát, 9:1)

***N*-(Cikloheptenilmetil)-*N*-metilanilin (1b)** *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:* **3a**

Általános eljárásban 4g (0,037 mol) *N*-metilanilin vizes (100ml) szuszpenziójához adunk 6 ml (0,041 mol) trietilamint. Az így képződött elegyhez kevertetés közben adagoljuk a 5,35 g (0,037mol) 1-klórmetilcikloheptén (**117**) és egy órát szobahőmérsékleten reagáltatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet dietiléterrel extraháljuk, a szerves fázist

$MgSO_4$-on szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A terméket kromatográfiásan, hexán: etil-acetát eluenssel tisztítjuk.

T.:5,54g (69%) sárga olaj

VRK: R_f =0,56 (hexán-etilacetát, 7:3)

5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz/transz*-**3a)**
Monatshefte für Chemie, **2012,** *143,* 1663-1669**: 5a**

5a,6-Dimetil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-**3b)**
Central European Journal of Chemistry, **2012**, *10,* 91-95: **7a**

A (7,2 mmol) *N*-(Cikloalkenilmetil)-*N*-metianilint (1,5 g **1a** vagy 1,54g **1b**) és 50 ml szulfolán elegyét 170 ºC-ra melegítünk és hozzáadunk 0,9 ml (7,2 mmol) BF_3*Et_2O katalizátort. A reakciót folyamatosan nyomon követjük VRK-val. Lehülés után 50 ml vizet öntünk az elegyhez és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist $MgSO_4$-tal szárítjuk. A bepárlás után a szulfolánmentesítést és a termékelegy tisztítását oszlopkromatográfiával végezzük. A gyűrűzárt forma elválasztását származékképzéssel oldjuk meg.

(*cisz*-**3a)**

T.: 0,21 g (14%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,44 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**3a)**

T.: 0,45 g (27%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,45 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*cisz/transz*-**3c)**

T.: 0,45 g (30%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,46 (hexán-etilacetát, 15:1)

N*-(Ciklopentenilmetil)anilin (98a)** *Heterocycles,* **2008,** *75: 3a**

N*-(Ciklohexenilmetil)anilin (98b)** *Heterocycles,* **2008,** *75: 3b**

N*-(Cikloheptenilmetil)anilin (98c)** *Heterocycles,* **2008,** *75:. 3c**

Általános eljárásban 1,4 g (15 mmol) anilin és 3 ml víz keverékébe erőteljes kevertetés kíséretében becsepegtetünk (15 mmol) alkilezőszert (**103**, **110, 117**) és szobahőmérsékleten kevertetjük további 2,5 órát. Ezt követően a reakcióelegyet dietiléterrel extraháljuk, a szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A nyerstermékeket szilikagél-oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk.

(98a)

T.: 1,64 g (59%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,71 (diklórmetán-metanol, 99:1).

(98b)

T.: 2,04 g (68 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,4 (hexán-etilacetát, 9:1).

(98c)

T.: 2,29 g (71 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,61 (hexán-etilacetát, 9:1).

1,2,3,3a,4,8b-Hexahidro-3a-metil-ciklopent[*b*]indol (*cisz***-99a)** *Heterocycles,* **2008,** *75***: 5c**

5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-8a-metil-4b*H*-karbazol (cisz/transz-**99b)** *Heterocycles,* **2008,** *75***: 5a**

5a-Metil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (cisz/transz-**99c)** *Heterocycles,* **2008,** *75***: 5b**

2-(2-Metilciklopentanil)anilin (100a) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 7c**

2-(2-Metilciklohexenil)anilin (100b) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 7a**

2-(2-Metilcikloheptenil)anilin (100c) *Heterocycles,* **2008,** *75***:. 7b**

Általános eljárásban gyűrűzáráshoz (2,67 mmol) kiindulási anyag 24 ml szulfolánnal készült oldatába 0,34 ml (2,7 mmol) BF_3*OEt-ot adagolunk, majd a reakcióelegyet Ar-atmoszféra alatt 160-170°C-ra melegítjük, és a reakció lejátszódásáig (40-120 percen keresztül) kevertetjük. A szobahőmérsékletűre hűlt elegyhez 40 ml vizet adagolunk és

kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyerstermékeket szilikagél-oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, majd az így nyert szulfolánmentes termékkeveréket vékonyréteg-kromatográfiás módszert alkalmazva tovább tisztitjuk.

(*cisz* -99a)

T.: 250 mg (50%) sárga folyadék.

VRK: R_f = 0,45 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*cisz*-99b)

T.: 107,4 mg (20 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,29 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*transz*-99b)

T.: 37,5 mg (7 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,23 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*cisz*-99c)

T.: 155 mg (27 %) színtelen olajos kristályok

VRK: R_f = 0,51 (hexán-etilacetát, 9:1).

(*transz*-99c)

T.: 51,6 mg (9 %) színtelen olajos kristályok

VRK: R_f = 0,42 (hexán-etilacetát, 9:1).

(100a)

T.: 12 mg (8 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,36 (hexán-etilacetát, 9:1)

(100b)

T.: 26,8 mg (6 %) sárga olaj

VRK: R_f = 0,27 (hexán-etilacetát, 9:1).

(100c)

T.: 51,7 mg (9%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,47 (hexan-etilacetát, 9:1)

N*-(Ciklopentenilmetil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (4a)** *Heterocycles,* **2008,** *75: 3f**

N*-(Ciklohexenilmetil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (4b)** *Heterocycles,* **2008,** *75:. 3g**

***N*-(-Cikloheptenilmetil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (4c)** *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:* **3b**

A terméket a (**98**) vegyületeknél részletezett általános eljárással kapjuk 2,05g (0,15mmol) *p*-anizidinből (**23**) és a megfelelő alkilezőszer alkalmazásával.(**4a** esetében **103, 4b** esetében **110, 4c** esetében **117**)

(4a)

T.: 1,43 g (44%) sárga olaj.

VRK: R_f = 0,51 (hexán-etilacetát, 9:1).

(**4b**)

T.: 2,7 g (78%).

VRK: R_f = 0,67 (hexán-etilacetát, 7:3).

(4c)

T.: 3,12g (85%)

VRK: R_f = 0,65 (hexán-etilacetát, 9:1).

7-Metoxi-3a,4-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopent[*b*]indol (*cisz*-6a) *Heterocycle,* **2008,** *75***: 5f**

A gyűrűzárt vegyület utólagos metilezéséhez 0,54 g (, 2,7 mmol)-t 7-metoxi-3a-metil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopent[*b*]indol-t oldunk 5 ml vízmentes dimetilformamidban, hozzá adagolunk 0,19 g (8 mmol) nátrium-hidridet, majd az így nyert elegyet lehűtjük 0°C-ra, és 10 percig kevertetjük. Ezt követően 1,13 g (8 mmol) metil-jodidot csepegtetünk a reakcióelegybe 0°C-on, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és további egy órát kevertetjük. A reakcióelegyet a kevertetés végeztével 40 ml víz beadagolásával bontjuk, és háromszor 30 ml dietiléterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyersterméket további tisztítás nélkül visszük a következő lépésbe.

T: 0,54 g (93%) világossárga olaj.

VRK: R_f = 0,63 (hexán-etilacetát, 9:1).

3-Metoxi-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-6b) *Heterocycles,* **2008,** *75*: **5g**

9-Metoxi-5a,6-dimetil-1,2,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-6c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:***7b**

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a (**99**) szintézisénél leírtakkal 2,67 mmol (**4b,c**)-ből indulóan.

(*cisz*-6b)

T.: 31,5 mg (51%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,62 (hexán-etilacetát, 9:1)

(*cisz*-6c)

T.: 26,8 mg (37%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,58 (hexán-etilacetát, 9:1)

(*transz*-6c)

T.: 37,5 mg (5,2%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,49 (hexán-etilacetát, 9:1)

7-Hidroxi-3a,4-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopent[*b*]indol (*cisz*-13a) *Heterocycles,* **2008,** *75*: **8b**

3-Hidroxi-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-13b) *Heterocycles,* **2008,** *75*:**8a**

9-Hidroxi-5a,6-dimetil-1,2,3,4,5a,5,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-13c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*: **8***

Általános eljárásban a hidroxicsoport kialakításához 150 mg (0,7mmol) metoxiszármazékot (*cisz*-**6a,** *cisz*-**6b**, *cisz/transz* **6c)** 3,5 ml vízmentes kloroformban oldunk, majd 519 mg (2,1 mmol) BBr_3-ot adunk hozzá, és 1 órán keresztül

szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció végeztével 9 ml metanolt adagolunk a reakcióelegybe, és vákuumban oldószermentesítjük. A bepárlási maradékot 15 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldatban oldjuk, és éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist $MgSO_4$-on szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A nyersterméket további tisztítás nélkül visszük a következő reakcióba.

(*cisz*-13a)

T.: 130 mg (93%) világossárga olaj.

VRK: R_f = 0,51 (hexán-etilacetát, 7:3).

(*cisz*-13b)

T.: 1,08 g (73%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,58 (diklórmetán-metanol, 20:1)

(*cisz/transz*-13c)

T.: 1,12 g (83%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,51 (diklórmetán-metanol, 20:1)

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.36 (m, 1H, CH_2), 1.45 (m, 1H, CH_3), 1.59 (m, 2H, CH_2). 1.77 (m, 1H, CH_2), 2.04 (m, 1H, CH_2), 2.55 (s, 3H, CH_3), 3.05 (m, 1H, CH), 6.05 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H, ArH), 6.38 (d, *J* = 8,2, 1H, ArH), 6.42 (m, 1H, ArH), 8.29 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 5 23.32, 25.18, 29.45, 33.99, 36.23, 52.95, 75.46, 105.52, 112.15, 113.16, 133.65, 144.85, 149.04

7-Fenilkarbamoil-3a,4-dimetil-1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociklopenta[*b*]indol (*cisz*-14a) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 9b**

3-Fenilkarbamoil -5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-14b) *Heterocycles,* **2008,** *75***: 9a**

9-Fenilkarbamoil -5a,6-dimetil-1,2,3,3,4,5,5a,6,10b-oktahidrociklohept[*b*]indol (*cisz/transz*-14c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95*:* **9**

A végtermék képzéséhez 120 mg hidroxiszármazékot (**13a-c**, 0,6 mmol), 8 ml vízmentes THF-ban oldunk, és hozzá adagolunk 77 mg fenilizocianátot (0,65 mmol), majd a keveréket reflux hőmérsékleten 36 órát kevertetjük. Ezt követően a reakcióelegyet bepároljuk és szilikagél-oszlopon hexán-etilacetát 7:3 oldószerkeverékkel tisztítjuk.

(*cisz***-14a)**

T.: 110 mg (58%) törtfehér kristályos anyag.

VRK: R_f = 0,30 (hexán-etilacetát, 7:3)

(*cisz***-14b)**

T.: 87 mg (48%) tört fehér szilárd anyag

VRK: R_f = 0,30 (hexan-etilacetát, 7:3)

(*cisz/transz***-14c)**

T.: 0,18 g (84%) világosbarna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,6 (hexan-etilacetát, 7:3)

2-Metilén-ciklopentanol (102)

Az öttagú telítetlen alkoholhoz 10,0 g (70 mmol) metil 2-oxociklopentánkarboxilátot feloldunk 50 ml dietiléterben és becsepegtetjük 6,0 g (158 mmol) $LiAlH_4$ és 100 ml dietiléter kevertetett szuszpenziójába. A reakcióelegyet 20-25 perc elteltével reflux hőmérsékletre melegítjük, és további 1 órát kevertetjük. A szobahőmérsékletűre hűlt reakcióelegyet 5M NaOH-oldattal bontjuk, a képződött csapadéktól szűrjük, $MgSO_4$-on szárítjuk, végül szobahőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A nyersterméket elválasztás nélkül visszük a következő reakcióba.

T: 5,5 g (80%) halványsárga folyadék.

2-Metilén-ciklohexanol (108)

2-Metilén-cikloheptanol(116)

Porított KOH-ot (3,5 mól ekvivalens) elszuszpendálunk 50 ml vízmentes DMSO-ban, az elegyet 110°C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten becsepegtetünk 5,0 g cikloalkanont

(**104**: ciklohexanon, **115**: cikloheptanon), amit ezt követően további 1 órát kevertetünk. A reakció végeztével a reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtjük, és jeges hűtés kíséretében 50 ml vizet adagolunk hozzá. A lehűlt oldatot 5x20 ml dietil-éterrel extraháljuk, az egyesített éteres fázist vízzel mossuk, $MgSO_4$-on szárítjuk, végül szobahőmérsékleten vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyersterméket szilikagél-oszlopon hexán-etilacetát oldószerkeverékkel kromatográfiásan tisztítjuk.

(**108**)

T.: 2,74 g (48%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,39 (hexán-etilacetát, 7:3).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1,44 (m, 3H), 1,66 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,89 (s, 1H).

(**116**)

T.: 2,94 g (52%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,62 (hexán-etilacetát, 1:1).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1,27 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,67 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,04 (s, 1H),

1-(Klórmetil)ciklopent-1-én (103)

1-(Klórmetil)ciklohex-1-én (110)

1-(Klórmetil)ciklohept-1-én (117)

Az általános eljárásban 3,0 g alkoholt (**102,108,116**) feloldunk 50 ml vízmentes dietil-éterben, hozzácsepegtetjük a tionil-kloridot (1 mól ekvivalens), majd a reakcióelegyet 10 órán keresztül reflux hőmérsékleten kevertetjük. A szobahőmérsékletű reakcióelegyet jeges vízre öntjük, majd a szerves fázist vízzel mossuk, $MgSO_4$-on szárítjuk, végül szobahőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyet **103** esetében vákuumdesztillációval tisztítjuk. A termék 36 mbar-on (20 Hgmm) 38-39°C-on desztillál.

A nyerstermékeket **110** esetén hexán-EtOAc 7:3-ban, **117** esetén diklórmetánban kromatográfiásan tisztítjuk.

(**103**)

T.: 2,41 g (68%) színtelen folyadék.

VRK: R_f = 0,66 (hexán-etilacetát, 9:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.87 (m, 2H, CH_2), 2.42 (m, 4H, 2 CH_2), 4.29 (s, 2H, CH_2-Cl), 5.75 (s, 1H, HC=).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 22.88, 32.05, 32.42, 43.53, 129.82, 140,14.

(**110**)

T.: 2,10 g (60%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,39 (hexán-etilacetát, 7:3).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1,60 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 5,81 (s, 1H),

(**117**)

T.: 2,05 g (58%) halványsárga folyadék.

VRK: R_f = 0,77 (diklórmetán).

^{1}H NMR (CDCl3): δ 1.53 (m, 4H, 2 CH2), 1.75 (m, 2H, CH2), 2.15 (m, 2H, CH2), 2.26 (m, 2H, CH2), 4.02 (s, 2H, CH2-Cl), 5.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H, HC=).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 24.20, 25.12, 28.71, 31.35, 32.61, 53.22 (CH_2Cl), 132.54, 140.61.

2-(2-Metilciklohexenil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (113b) fenilkarbamát-származéka (114b) *Heterocycles,* **2008,** *75*:**7g**

2-(2-Metilcikloheptenil)-4-metoxi-*N*-metilanilin (113c) fenilkarbamát-származéka (114c) *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91-95:**6**

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a (**99**) szintézisénél leírtakkal 2,67 mmol (**4b,c**)-ből kiindulóan. Az elegy szulfolánmentesítését vákuum oszlopkromatográfiával, a termékelegy további tisztítását oszlopkromatográfiával oldottam meg.

A főtermékek (*cisz*-**6b,** *cisz/transz*-**6c**) és a nyílt formától (**113b,c**) származékképzés során elválasztható. A termékelegyet 15ml éterben oldjuk és 0,2 ml fenilizocianáttal szobahőmérsékleten reagáltatjuk 18 órán keresztül. Az oldószert vákuumban bepároljuk és a fenilkarbamát-származékokat (**114b,c**) a gyűrűzárt formától kromatográfiásan választjuk el.

(114b)

T.: 0,17 g (18%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,41 (hexan-etilacetát, 7:3)

(114c)

T.: 0,11 g (14%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,40 (hexan-etilacetát, 7:3)

4-Metoxi-*N*-metilanilin (23)

Feloldunk 2,3 g (0,1 mol) Na-ot 30 ml absz. metanolban. A forró oldathoz hozzáadunk 2,46 g (20 mmol) *p*-anizidint. Az így nyert oldatot hozzáöntjük 0,48 g (28 mmol) paraformaldehid és 20 ml metanol szuszpenziójához. A reakcióelegyet 5 órát kevertetjük szobahőmérsékleten. Majd hozzáadunk 0,7 g $NaBH_4$-et és egy órát forraljuk. A keveréket 10 ml 1M KOH-oldattal megbontjuk, és 3x30 ml CH_2Cl_2–dal extraháljuk. Oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

T: 2,4 g (87%) sötétbarna olaj

VRK: R_f = 0,43 (hexán-etilacetát, 9:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,80 (3H, s, CH_3); 3,60 (1H, br, NH); 3,74 (3H, s, OCH_3); 6,61 (2H, d, *J*=8,7 Hz, 2xCH); 6,80 (2H, d, *J*=8,7 Hz, 2xCH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 31,98 (CH_3); 56,03 (OCH_3); 114,13 (2xCH); 115,11 (2xCH); 143,46(C); 152,52 (C)

4-Bróm-*N*-metilanilin (121)

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a 4-metoxi-*N*-metilanilin (**23**) szintézisénél leírtakkal 3,42g (20 mmol) brómanilinből kiindulóan.

T.: 1,84g (49,5 %)

VRK: R_f = 0,56 (hexán-etilacetát, 7:3)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.82, (s, 3H, CH_3), 3.46, (s, 1H, NH), 6.51, (d, *J*=9 Hz, 2H, ArH), 7.27, (d, *J*=9Hz, 2H, ArH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 30.90, 108.99, 114.14, 132.04, 148.41

4-Bróm-*N*-ciklohexenilmetil-*N*-metilanilin (7a) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **3d**

Az eljárásban 20 ml száraz acetonban 3 g (0,016 mol) *p*-bróm-*N*-metilanilint alkilezünk a megfelelő (0,016mmol) alkilezőszerrel (1-klórmetilciklohexén **110**) 2,5 g (0,016 mol) NaI jelenlétében. A reakció szobahőmérsékleten 2 óra alatt lejátszódik. Az elegyben keletkező NaCl sót kiszűrjük és diklórmetánnal mossuk, a szűrlethez diklórmetánt adva 3*50 ml vízzel extraháljuk az acetonban oldott szervetlen vegyületeket. A szerves fázist $MgSO_4$-tal szárítjuk, és bepárlás után kromatográfiásan tisztítjuk.

T: 4,03 g (90%)

VRK: R_f = 0,55 (hexán-etilacetát, 15:1)

3-Bróm-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz/transz*-**9a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: *cisz/transz*-**5d**

1,3-Dibróm-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol *(cisz/transz*-**122**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669*:* **5d melléktermé**ke

Feloldunk 1g (5mmol) 5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol-t (*cisz/transz*-**3a**) 20 ml éterben. Az reakcióelegyet -20°C-ra hűtjük és hozzáadjuk a 0,89g (5mmol) *N*-brómszukcinimid (5ml) acetonitriles oldatát és ezen a hőfokon 5 percig reagáltatjuk. A

reakcióelegyhez 30ml vizet adunk és diklórmetánnal extraháljuk, majd szárítjuk $MgSO_4$-tal. Bepárlás után kromatográfiás módszerrel tisztítjuk.

(*cisz***-9a)**

T.: 0,96g (69%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,44 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz***-9a)**

T.: 1,08g (77%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,42 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*cisz***-122)**

T.: 0,14g (9%) zöldessárga gumi

VRK: R_f = 0,62 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz***-122)**

T.: 0,16g (10%) zöldessárga gumi

VRK: R_f = 0,61 (hexán-etilacetát, 15:1)

2-Bróm-5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol (**9b** cisz/transz) *Monatshefte für Chemie*, **2012,** *143*, 1663-1669: *cisz/transz*-**5e**

Feloldunk 1g (4,7mmol) (*cisz/transz*-**3a**) 5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol-t 20 ml éterben. Az reakcióelegyet -20°C-ra hűtjük és hozzáadjuk a 0,83g (4,7mmol) *N*-brómszukcinimidet és ezen a hőfokon 5 percig reagáltatjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk, és kromatográfiás módszerrel tisztítjuk.

(*cisz***-9b)**

T.: 1,1g (79%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,43 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz***-9b)**

T.: 1,04g (75%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,40 (hexán-etilacetát, 15:1)

4-Brómanilin (120)

A kiinduló 1g (10,74mmol) anilint 50 ml acetonitrilben oldjuk és 0°C-ra hűtjük, majd hozzáadunk 1,91g (10,74mmol) (30ml) NBS acetonitriles oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni és szobahőmérsékleten egy éjszakát keveredni. Az oldószert vákuumban bepároljuk. A nyerstermékhez
250 ml vizet adunk és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist $MgSO_4$-tal megszárítjuk és bepároljuk. A terméket kromatográfiásan tisztítjuk.

T.: 1,32g (71,46%) világos barna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,65 (hexán:EtOAc=1:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,66 (s, 2H, NH_2), 6,58 (d, 2H, ArH), 7.24 (m, 2H,ArH)

4-Bróm-2-metilanilin (124)

Előállítása a **(94)** vegyület brómozásával megegyező, kiindulási vegyület a 2-metilanilin (**97).**

T.: 0,85g (48,9%) barna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,68 (hexán-EtOAc=1:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,13 (s, 3H, CH_3), 2,49 (s, 2H, NH_2), 6,80 (d, 1H, ArH), 7,17 (d, 1H, ArH), 7,25 (s, 1H, ArH)

4-Bróm-*N*,*N*,2-trimetilanilin (126)

Előállítása a **(94)** vegyület brómozásával megegyező, kiindulási vegyület a 2-metilanilin (**99).**

T.: 1,05g (66,3%) narancssárgás-barna szilárd anyag

VRK: R_f = 0,71 (hexán-EtOAc=1:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,23 (s, 3H, CH_3), 2,50 (s, 6H, $2CH_3$), 6,95 (d, 1H, ArH), 7,29 (m, 2H, ArH)

4-Brómindol (128)

Előállítása a **(94)** vegyület brómozásával megegyező, kiindulási vegyület az indol(**101).**

T.: 1,30g (78,2%) halványsárga olaj

VRK: R_f = 0,41 (DCM-MeOH=10:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,01 (t, 2H, CH_2), 3,55 (t, 2H, CH_2), 6,49 (d, 1H, ArH), 7,09 (m, 1H, ArH), 7,19 (s, H, ArH)

4-Klór-*N*-metilanilin (130)

Az előállításhoz alkalmazott módszer megegyezik a 4-metoxi-*N*-metilanilin (**23**) szintézisénél leírtakkal 2,53g (20 mmol) klóranilinből kiindulóan.

T.:1.4g, (49,5%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,47 (hexán-etilacetát, 9:1)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.82, (s, 3H, CH_3), 3.46, (s, 1H, NH), 6.51, (d, *J*=9 Hz, 2H, ArH), 7.27, (d, *J*=9Hz, 2H, ArH)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 30.90, 108.99, 114.14, 132.04, 148.41

***N*-ciklohexenilmetil-4-klór-*N*-metilanilin (10)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **3c**

A terméket a (**7a**) vegyületnél részletezett eljárással kaptam 2,26g (16mmol) 4-klór-*N*-metilanilin (**130)** vegyületből kiindulóan.

T.:3,2g (87%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,53 (hexán-etilacetát, 15:1)

3-Klór-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*cisz*-12) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **5c**

A gyűrűzáráshoz 2 g (8,5 mmol) *N*-ciklohexenilmetil-4-klór-*N*-metilanilin **(10)** 40 ml szulfolános oldatát 130-140°C-ra melegítjük és hozzáadunk 1,31g (1,1 ml, 8,5 mmol) BF_3*Et_2O-ot. A reakcióelegyet 2 órát reagáltatjuk, hagyjuk kihülni és 20 ml vizet adunk hozzá és diklórmetánnal extraháljuk.. A szerves fázist szárítás és bepárlás után kromatográfiásan tisztítjuk. A gyűrűzárt formát származékképzéssel választjuk el. a módszer megegyezik a (**113, 114**) szintézisnél leírtakkal

T.:0,84g (41%) sárga olaj

VRK: R_f = 0,50 (hexán-etilacetát, 15:1

3-(4-Fenoxifenil)-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*transz*-**19a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12a**

2-(4-Fenoxifenil)-5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol (*transz***-19b)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12b**

3-(4-Trifluormetilfenil)-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-8a,9-dimetil-4b*H*-karbazol (*transz*-**18a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12e**

2-(4-Trifluormetilfenil)-5,5a-dimetil-5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept [*b*]indol (*transz***-18b)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669**: 12f**

5,6,7,8,8a,9-Hexahidro-8a,9-dimetil-3-(3-nitrofenil)-4b*H*-karbazol (*transz*-**20a**) *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12c**

5,5a-Dimetil-3-(3-nitrofenil)--5,5a,6,7,8,9,10,10a-oktahidrociklohept[*b*]indol (*transz***-20b)** *Monatshefte für Chemie,* **2012,** *143,* 1663-1669: **12d**

Általános eljárásban (0,89mmol) brómvegyület (**9a,b)** (2ml) DMF-es oldatához adunk (1,07 mmol 1,2 ekv.) aromás boronsavat, és 58 mg (0,05mmol, 0,05 ekv.) tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium (0) katalizátor 2 ml 2M K_2CO_3-os oldatát. A reakcióelegyet reflux hőmérsékleten 2 órát regáltatjuk. Lehülés után 5 ml telített $NaHCO_3$ oldatot adunk hozzá és éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk $MgSO_4$-tal és bepárlás után kromatográfiás módszerrel tisztítjuk a nyersterméket.

(*transz*-**19a**)

T.: 0,23 g (71%) sárga kristály

VRK: R_f = 0,64 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**19b**)

T.: 0,25 g (73%) sárga szilárd

VRK: : R_f = 0,64 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**20a**)

T.: 0,18 g (58%) sárga szilárd

VRK: : R_f = 0,42 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**20b**)

T.: 0,19 g (59%) sárga szilárd

VRK: : R_f = 0,43 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**21a**)

T.: 69 mg (24%) sárga olaj

VR: R_f = 0,28 (hexán-etilacetát, 15:1)

(*transz*-**21b**)

T.: 63 mg (21%)sárga olaj

VRK: R_f = 028 (hexán-etilacetát, 15:1)

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Az Alzheimer kór folyamatos romlást mutató (progresszív jellegű) az agykérget érintő legfontosabb degeneratív betegség, mely a mindennapi életvitelt, az önellátó képességet nagyban befolyásolja. Az betegségben szenvedő beteg állapotát az agyban keletkező amiloid plakkok és a lecsökkent acetilkolin szint tovább súlyosbítja. A *Phenserine* (az afrikai kalabár bab alkaloidja) fenilkarbamát-származéka a *Physostigmine*, hatékonyan kötődik az acetilkolinészteráz enzimhez, és az amiloid prekurzor protein (APP) képződését is visszaszorítja. Így képes a kóros folyamatokat lassítani.

A Dr Novák Lajos vezette kutatócsoportban már másfél évtizede foglalkoznak várhatóan az Alzheimer-kór terápiájában alklamazható vegyületek szintéziseivel. PhD munkám során szubsztituált *N*-cikloalkenilmetil-anilinszármazékokból kívántam előállítani a *Phenserine* karbazol és cikloheptaindol fenilkarbamát-, illetve aril-szubsztituált-analogonjait.

N-Cikloalkenilmetil anilinek aza-Claisen átrendeződését követően a reakció körülményei között spontán gyűrűzárás történik, ami során a célul kitűzött triciklusos alapvázak alakíthatók ki (72 ábra).

1,2,3	X	n
a	H	1
b	H	2

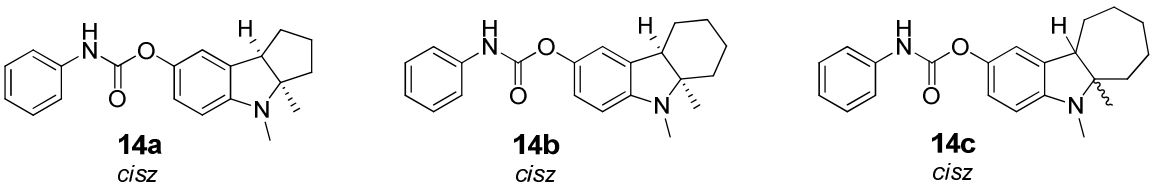
4,5,6	X	n
a	MeO	0
b	MeO	1
c	MeO	2

7,8,9	X	n
a	Br	1
b	Br	2

10,11,12	X	n
a	Cl	1

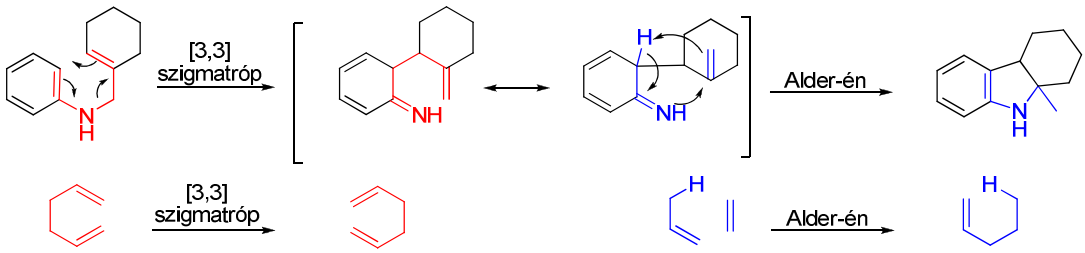
72. ábra

A metoxi-szubsztituenst tartalmazó származékok sikeres izolálásával olyan vegyületeket nyertem, melyből a fenilkarbamát analogonok már könnyen előállíthatóak voltak (73. ábra).



73. ábra

A gyűrűzárási reakció mechanizmusára új elképzelést állítottunk fel. E szerint a reakció során két periciklikus reakció követi egymást. Az aza-Claisen átrendeződést egy Alder-én átrendeződés követi (74. ábra). A korábban feltételezett reakciómechanizmussal – aza-Claisen átrendeződés, rearomatizáció, stabilizációs lépés - összehasonlítva az új, feltételezett mechanizmus egy elemi lépéssel kevesebbet tartalmaz és számításink szerint energiaszükséglete is kevesebb. Így kinetikailag és termodinamikailag is kedvezőbb.

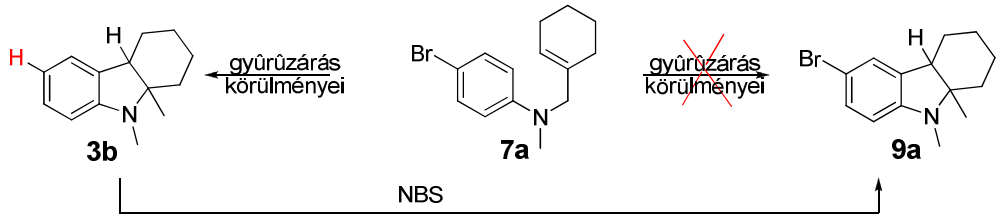


74. ábra

A reakciósor kulcslépése az átrendeződés és a gyűrűzárási folyamat, ezért részletesen vizsgáltam a reakciókörülmények reakcióra gyakorolt hatását. A szulfolán helyett ionos folyadékban végzett reakciók esetén sikerült több befolyásoló tényező (reakcióelegy töménységének, a katalizátor adagolásának, töménységének, illetve mennyiségének, és a reakció hőmérsékletének) hatását megvizsgálnom, és a reakciót optimalizálnom. A reakciót vizsgáltam mikrohullámú körülmények között oldószerben, illetve oldószer használata nélkül is. Mindkét esetben sikerült végterméket nyerni, azonban termikus körülmények között oldószer nélkül ez nem volt lehetséges.

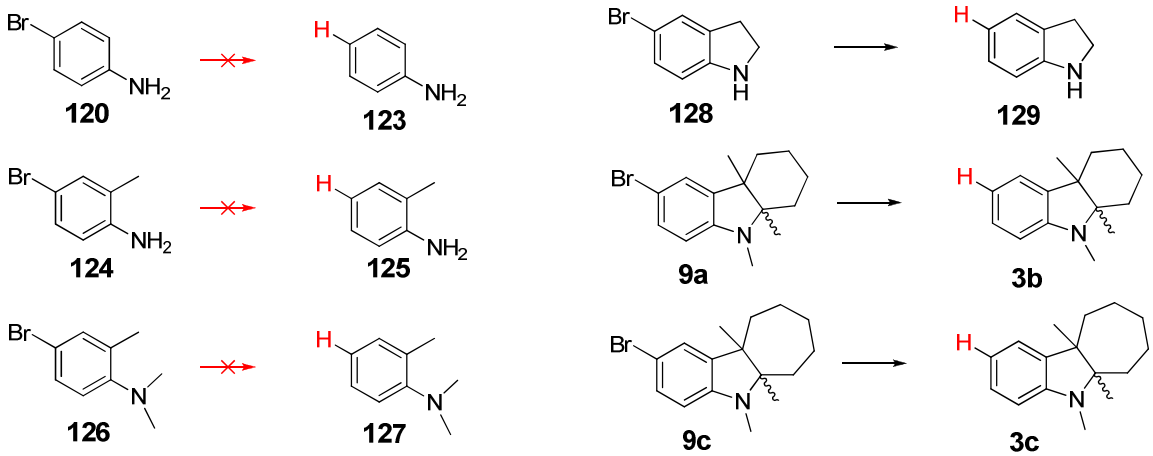
A brómot tartalmazó cikloalkanoindol analogonok előállítása 3-brómanilinszármazékokból nem lehetséges, mert a gyűrűzáródási lépés körülményei

között brómvesztés történik. Így ezeket a vegyületeket a szubsztituenst nem tartalmazó analogon brómozásával állítottam elő (75. ábra).



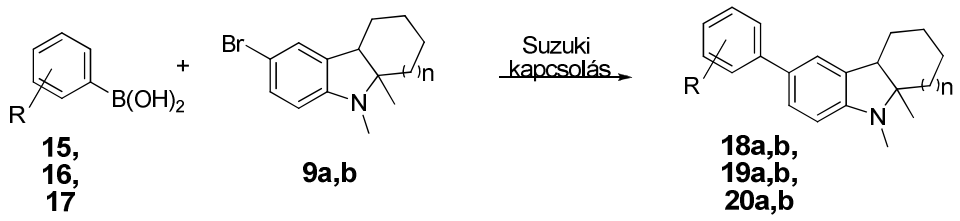
75. ábra

A meglepő viselkedés arra késztetett, hogy megvizsgáljak több, de egyszerűbb, hasonló vegyületet, hogyan viselkednek a gyűrűzárás körülményi között (76. ábra) Ezeken a vegyületeken parciális töltéseloszlást számoltunk és abból arra következtettünk, hogy a brómvesztés nem szubsztituciós, hanem gyökös mechanizmussal játszódik le.



76. ábra

A brómot tartalmazó triciklusos vegyületekből palládium katalizált keresztkapcsolási reakciókat alkalmazva 6 új aril-szubsztituált cikloalkanoindol-származékot állítottam elő (77. ábra).



77. ábra

Az előállított célmolekulák várhatóan az agyban lévő amiloid prekuror protein szintézisét gátolják. Másrészről az idolszármazékok a hatóanyag kutatás számos területén a figyelem középpontjába kerültek, ami a vegyületcsalád antivirális, gombaölő és tumorellenes tulajdonságának köszönhető.[88,89]

6 IRODALOMJEGYZÉK

1. F. Bermejo-Pareja, J. Benito-León, S. Vega, M. J. Medrano, G. C. Román, *J. Neurol. Sci.*, **2008**, *264* (1–2), 63.
2. A. Di Carlo, M. Baldereschi, L. Amaducci, V. Lepore, L. Bracco, S. Maggi, S. Bonaiuto, E Perissinotto, G Scalato, G Farchi, D. Inzitari, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **2002**, *50* (1), 41.
3. R. Brookmeyer, E. Johnson, K. Ziegler-Graham, H. M. Arrighi, *Alzheimer's and Dementia*, **2007**, *3* (3), 186.
4. W.J. Strittmatter, A. M. Saunders, D. Schmechel, M. Pericak-Vance, J. Enghild, G. S. Salvesen, A. D. Roses, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, *90* (5), 1977.
5. http://www.alz.org/research/science/alzheimers_treatment_horizon.asp
6. Z. X. Shen, *Med. Hypotheses*, **2004**, *63* (2), 308.
7. J. Hardy, D. Allsop, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1991**, *12* (10), 383.
8. A. Mudher, S. Lovestone, *Trends Neurosci.*, **2002**, *25* (1), 22.
9. L. Howard, D. Weiner, *Nature Reviews Immunology*, **2006**, *6*, 404.
10. P.N. Lacor, M. C. Buniel, P. W. Furlow, A. S. Clemente, P. T. Velasco, M. Wood, K. L. Viola, W. L. Klein, *J. Neurosci.*, **2007**, *27* (4), 796.
11. N. Anatoly; T. McLaughlin, D. O'Leary, M. Tessier-Lavigne, *Nature*, **2009**, *457* (7232), 981.
12. S. Craft, L. D. Baker, T. J. Montine, J. Zhang, G. S. Watson, S. Plymate, et al., *International Conference on Alzheimer's Disease*, **2010** (AAICAD **2010**) Honolulu, Hawaii.
13. K. Sugaya; Y. D. Kwak; O. Ohmitsu, A. Marutle, N. H. Greig, E. Choumrina, *Current Alzheimer Research*, **2007**, *4* (4), 370.
14. D. A. Drachman, J. Leavitt, *Arch. Neurol.*, **1974**, *30*, 113.
15. E. K. Perry, *Age and Ageing*, **1980**, *9*, 1.
16. D. M. Quinn, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 955.
17. Y. Qian-Sheng; H. W. Holloway, T. Utsuki, A. Brossi, H. D. Nigel, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 1855.

18. J. Klein, *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2007**, *16* (7), 1087.
19. M. Maccecchini, *International Congress on Alzheimer's Disease*, **2010** (AAICAD **2010**) Honolulu, Hawaii
20. P. L. Julian, J. Pikl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935,** 536.
21. Y. Qian-sheng, H. W. Holloway, T. Utsuki, A. Brossi, H. D. Nigel, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2895.
22. T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6500.
23. M. Brzostowska, I. Rapoport, *Med. Chem. Res*., **1992**, *2*, 238.
24. H. Xiao-Shu, H. G. Nigel, I. Rapoport, A. Brossi, *Med. Chem. Res.*, **1992**, *2*, 229.
25. P. Xue-Feng, H. G. Nigel, B. Sheng, A. Brossi, *Med. Chem. Res*., **1995,** *5*, 455.
26. P. Xeu-feng, Y. Qian-Sheng, H. W. Holloway, A. Brossi, H. G. Nigel, *Med. Chem. Res*., **1999**, 50.
27. Y. Qian-Sheng, H. W. Holloway, J. L. Flippen-Anderson, B. Hoffman, A. Brossi, H.G. Nigel, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4062.
28. G. S. Welmaker, J. E. Sabalski, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4851.
29. C. Wu, R. Biediger, J. Kogan, P. Timothy, *Synth. Commun*., **1999**, *29*, 3509.
30. O. L. Chapman, G. L. Eian, *J. Am. Chem. Soc*., **1968**, *90*, 5329.
31. R. R. Gataullin, T. V. Kazhanova, L. T. Il'yasova, A. A. Fatykhov, L. V. Spirikhin, I. B. Abdrakhmanov, *Russian Chemical Bulletin*, **1999**, *48*, *5*, 967.
32. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem*., **1969**, *8*, 781.
33. K. Fukui, *Acc. Chem. Res*., **1971**, *4*, 57.
34. H. E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 272.
35. R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc*., **1972**, *94*, 5897.
36. A. A. Ponaras, *Tetrahedron Lett*., **1980,** *21*, 4803.
37. K. C. Majumdar, *Synlett*, **2008**, 2400.
38. R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc*., **1976**, *98*, 2868.
39. H. Ito, T. Taguchi, *Chem. Soc. Rev*., **1999**, *28*, 43.
40. R. E. Ireland, J. P. Vevert, *J. Org. Chem*., **1980**, *45*, 4260.
41. S. Marcimkiewicz, J. Green, P. Mamalis, *Tetrahedron*, **1961**, *14*, 208.
42. M. Alajarín, A. Vidal, M. Ortin, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7613.

43. R. P. Lutz, *Chem. Rev*., **1984**, *84*, 205.
44. K. C. Majmdar, S. Alam, B. Chattopadhyay, *Tetrahedron*, **2008,** *64*, 597.
45. J. M. Patterson, A. Wu, C. S. Kook, W. T. Smith, *J. Org. Chem*., **1974**, *39*, 486.
46. S. Ayala, L. G. Stashenko, E. Palama, A. Bahsas, A. J. M. Amaro-Luis, *Synlett*, **2006**, 2275.
47. A. S. P. Cardoso, M. M. B. Marques, N. Srinivasan, S. Prabhakar, A. M. Loba, H. S. Rzepa, *Org. Biomol. Chem*., **2006**, *4*, 3966.
48. X. Xion, M. C. Pirrung, *J. Org. Chem*., **2007**, *72*, 5832.
49. T. J. Brocksom, J Nakamura, M. L. Ferreira, U. Brocksom, J. *Braz. Chem. Soc*., **2001**, *12*, 597.
50. B. B. Snider, D. J. Rodini, R. S. E. Conn, *J. Am. Chem. Soc*., **1979**, *101*, 5283.
51. N. H. Andersen, D. W. Lander, *Synth Commun.*, **1978**, *8*, 449.
52. E. Negishi, et al., *Chem. Res*., **1982**, *15*, 340.
53. A. Suzuki, et al., *Chem. Res*., **1982**, *15*, 178.
54. H. C. Brown, J. A. Sinclair, *J. Organomet. Chem*., **1977**, *131*, 163.
55. T. I. Wallow, B. M. Novak, *J.Org. Chem*., **1994**, *59*, 5034.
56. G. Marck, *Tetrahedron Lett*., **1994**, *35*, 3277.
57. N. *J.* Miyaura, *Am. Chem. Soc*., **1985**, *107*, 972.
58. S. Saito, *J. Org. Chem*., **1997**, *62*, 8024.
59. N. Miyaura, *Tetrahedron*, **1983,** *39*, 3271.
60. N. Miyaura, A. Suzuki, *Org. Synth*., **1989**, *68*, 130.
61. M. Prieto, E. Zurit, L. Monuz, P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6812.
62. A. Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev*., **2005,** *34*, 167.
63. Y. Xu; Q. X. Guo, *Heterocycles*, **2004**, *63*, 903.
64. N. N. Romanova, P. V. Kudan, A. V. Gravis, Y. G. Bundel, *Chem. Heterocycl. Compd*., **2000**, *36*, 1130.
65. L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9199.
66. J. Berlan, P. Giboreau, S. Lefeuvre, C. Marchand, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2363.
67. R. N. Gedye, W. Rank, K. C. Westaway, *Can. J. Chem*., **1991**, *69*, 706.

68. S. D. Pollington, G. Bond, R. B. Moyes, D. A. Wahn, J. P. Candlin, J. R. Jennings, *J. Org. Chem*., **1991**, *56,* 1313.
69. K. D. Raner, C. R. Strauss, *J. Org. Chem*., **1992**, *57*, 6231.
70. D. Constable, K. Raner, P. Somlo, C. Strauss, *J. Microwave Power Electromagn. Energy,* **1992**, *53*, 195.
71. Z. Finta. Z. Baan, I. Hermecz, *Kémia Újabb Eredményei,* **2007,** *98*.
72. T. Welton, *Chem. Rev*., **1999**, *99*, 2071.
73. X. Han, D. W. Amstrong, *Org. Lett*., **2005**, *7*, 4205.
74. L. Bagnell, J. An, T. Cablewski, C. R. Strauss, R. W. Trainor, *J. Org. Chem.,* **1997**, *62*, 2505.
75. F. Zulfiquar, T. V. Kitazuma, *Green Chem*., **2000**, *2*, 296.
76. T. Veszprémi, M. Fehér, *A kvantumkémia alapjai és alkalmazása,* **2000**
77. G. Fogasi, P. Szalay, *Természet világa,* **1999**, *130*, 113.
78. I. Kiraly, G. Hornyanszky, **K. Kupai**, L. Novak, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 43.
79. A. S. Dreiding, J. A. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.,* **1953**, *75*, 939.
80. A. G. Urchenko, A. V. Kini, N. N. Mel'nik, I. R. Likhotvorik, P. Zakharsh, *Zh. Org. Khim*., **1990,** *26*, *3*, 516.
81. B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, O. V. Petrova, M. B. Sigalov, *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, *24*, *10*, 1889.
82. T. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn*., **1971**, *44*, 1885.
83. J. Berluenga, A. M. Bayón, G. Asensio, *J. Chem. Soc. Chem Commun*., **1984**, 1334.
84. K. A. Wayne, L. Gaifia, *Synthesis*, **1995**, 1287.
85. **K. Kupai**, G. Hornyanszky, G. Banoczi, L. Novak, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly,* **2012**, *143,* 1663.
86. **K. Kupai**, G. Hornyanszky, G. Banoczi, P. Kolonits, L. Novak, *Central European Journal of Chemistry,* **2012**, *10,* 91.
87. **K. Kupai**, G. Hornyanszky, L. Novak, *Periodica Politechnica,* **2013.** *közlés alatt*
88. A. Ahmad, W. A. Sakr, K. M. W. Rahman: *Cancers,* **2011**, *3*, 2955.
89. K. Lalit, B. Shashi, J. Kamal, *International J. Res. Pharm. Sci*., **2012**, *2*, 23.

7 PUBLIKÁCIÓK

Folyóirat cikkek

I. Kiraly, G. Hornyanszky, **K. Kupai,** L. Novak, Synthesis of cycloalkanoindoles, the carba analogs of physostigmine
Hetereocycles, **2008**, *75*, 43-56: **1. MELLÉKLET**

A. Tomin, G. Hornyanszky, K. **Kupai**, Zs. Dorko, L. Urge, F. Darvas, L. Poppe, Lipase-catalyzed kinetic resolution of 2-methylene-substituted cycloalkanols in batch and continuous-flow modes, *Process Biochem.*, **2010,** *45*, 859-863.

K. Kupai, G. Hornyanszky, G. Banoczi, L. Novak, Facile synthesis of cycloalkanoindole derivatives by aza-Claisen rearrangement
Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly, **2012**, *143*, 1663-1669: **2. MELLÉKLET**

K. Kupai, G. Hornyanszky, G. Banoczi, P. Kolonits, L. Novak, A Convenient Method for The Preparation of Cyclohepta[*b*]indole Derivatives
Central European Journal of Chemistry, **2012**, *10*, 91-95: **3. MELLÉKLET**

K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Novak, Investigation of the preparation of cycloalkano-indole derivative in ionic solvent
Periodica Politechnica, **2013** *közlés alatt***: 4. MELLÉKLET**

Előadások és poszterek:

K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Novak, Budapest, *Doktoráns Konferencia*, 2009, előadás

K. Kupai, I. Kiraly, G. Hornyanszky, L. Novak, Marosvásárhely, *XV. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, 2009, előadás

K. Kupai, I. Kiraly, G. Hornyanszky, L. Novak, Kolozsvár, *XIV. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, 2008, előadás

K. Kupai, I. Kiraly, G. Hornyanszky, L. Novak, Hajdúszoboszló, *Vegyészkonferencia*, 2008, poszter

A.Tomin, K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Poppe, Sopron, *Centenáriumi Vegyészkonferencia*, 2007 poszter

G. Hornyánszky,I. Kiraly, K. Kupai, L. Novak, *Sopron, CentenáriumiVegyészkonferencia*, 2007, előadás

K. Kupai, G. Hornyanszky, L. Novak, Budapest, *Doktoráns Konferencia*, 2006, előadás