BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

ÚJ, FÉNYVÉDŐ HATÁSÚ VEGYÜLETEK KIFEJLESZTÉSE

Tézisfüzet

Szerző: **Farkas Renáta**
Témavezető: **Dr. Novák Lajos**
professor emeritus

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2012

1 BEVEZETÉS

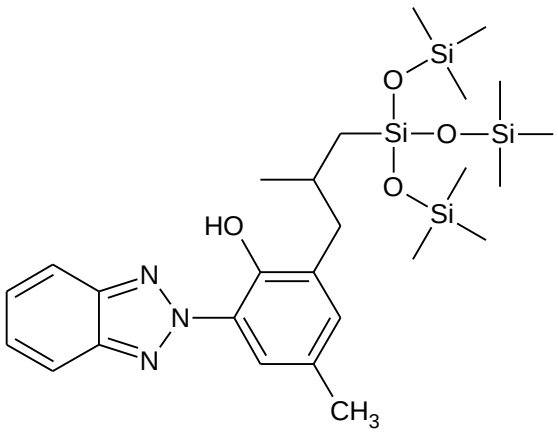
A szervezetben számos folyamathoz elengedhetetlenül szükséges a napsugárzás, viszont túlzott alkalmazása esetén a negatív hatásai kerülnek előtérbe. Különösen az UV-sugárzás okoz kellemetlen bőr- és szemproblémákat. Rövid távú hatásán túl hosszú távú károsító hatásai is vannak. Ezek közül a legjelentősebb a rosszindulatú daganatok kialakulása.

Sajnos a mérések azt mutatják, hogy az utóbbi húsz évben 6-14 százalékkal növekedett bolygónkon a földfelszínre érkező UV-sugárzás mennyisége. Ezért is fontos, hogy betartsuk a napozás szabályait és a bőrtípusunknak megfelelő napvédő krémet alkalmazzuk.

Szerencsére számos vezető gyógyszergyár és a kozmetikai iparban tevékenykedő cégek is felismerték, hogy a megfelelő napvédő szer alkalmazásával számos bőrbetegség megelőzhető, így nagyobb figyelmet kapnak ezek a kutatások.

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszékén 2004-ben csatlakoztam Novák Lajos kutatócsoportjához. Az ESTEVE gyógyszeripari vállalattal együttműködve fényvédő hatást kifejtő hatóanyagok előállítását tűztük ki célul.

Mivel korábban hidroxifenil-benzotriazol szerkezeti egységet tartalmazó vegyületek bizonyultak hatásosnak számos szempont alapján, ezért a Mexoryl XL-t (**1**) választottuk vezérmolekulának.



1

Kutatómunkánkban célunk volt, kellő fotostabilitású, az UV-A és az UV-B sugárzás ellen is védő, új aril-benzotriazol származékok előállítására alkalmas eljárás kidolgozása és az új molekulák elkészítése a vizsgálatokhoz megkívánt mennyiségben és tisztasággal.

2 IRODALMI HÁTTÉR

A napfürdőzés szokása alig 100 éves múltra tekint vissza.

Az 1900-as évek elejére egyre több tudós foglalkozott a napsugárzás jótékony hatásaival, innentől kezdve a napfénykezelés egyre népszerűbb lett. Rövidesen megjelent az első fényvédő krém is, amit Franz Greiter gyógyszerész fejlesztett ki 1938-ban[1].

A napvédő termékekben alkalmazott fényvédő szereket működési mechanizmusuk szerint két csoportra oszthatjuk: *fizikai és kémiai fényvédőkre*[2].

A *fizikai szűrők* leggyakrabban alkalmazott két fajtája, a természetes eredetű, ásványi titán-dioxid és a cinkoxid, amelyek a napfény teljes spektrumát (látható, UV, infravörös) képesek visszatükrözni. Azonban kozmetikai alkalmazásuk nehézségekbe ütközik: hajlamosak az egyenetlen terülésre, összecsomósodhatnak, így fedetlen területek maradnak, melyek védtelenek a sugárzás káros hatásaival szemben, túlságosan lezárja a bőrfelszínt, izzadás és fürdés hatására leázik, és fehér színt ad a bőrfelületnek.

A *kémiai szűrők* a hámréteg felső sejtsoraiban fejtik ki hatásukat, a fénysugarak elnyelésével. A megkötött sugárzást fény- vagy hőenergiaként adják le. Alkalmasak UV-A, UV-B vagy mindkét sugárzás elleni védelemre. Ezek a ma ismert leghatékonyabb és legszélesebb körben alkalmazott fényvédők.

A 2-(2'-hidroxifenil)benzotriazolok is az abszorpció elvén működnek. Széles körben alkalmazzák őket UV-stabilizátorként a műanyagiparban, ennek ellenére humán alkalmazásuk csak 1986-ban került előtérbe[3].

Szerkezetükből adódóan a benzotriazol származékok képesek intramolekuláris hidrogénkötés kialakítására, amely elengedhetetlen fontosságú a molekula fotostabilitásához[4]. Nem allergének. Erős abszorpciós sávval rendelkeznek az UV-A és UV-B tartományban, és gerjesztett állapotuk átlagos élettartama elhanyagolhatóan rövid. A felvett energiát nem sugárzó módon képesek leadni[5,6].

---

1. *The New York Times,* June 24, **2010**, E3.
2. Dévay Attila, Antal István: *A gyógyszeres biofarmácia alapjai*, Budapest, **2009**, 291-292.
3. L'Oreal, S.A.: 3,700,531, **1986**.
4. Otterstedt A. J.-E.: *J. Chem. Phys.*, **1973,** *58,* 5716-5725.
5. Chodoba C., Riedle E., Pfeiffer M., Elsasser T., *Chem. Phys. Lett.*, **1996,** *263,* 622.
6. Forurnier T., Pommert S., Mialocq J.-C., Deflandre A., Rozot R., *Chem Phys. Lett.*, **2000,** *325,* 171.

3 KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

Szintetikus munkám során a szerves kémia preparatív és elválasztástechnikai módszereit alkalmaztam. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtem. A nyerstermékek tisztítására átkristályosítást, oszlopkromatográfiát illetve preparatív vékonyréteg-kromatográfiát alkalmaztam. Az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát, olvadáspontmérést használtam. A kapott R_f értékeket és olvadáspontokat a dolgozatban feltüntettem.

Az előállított vegyületek szerkezetét elemanalízissel, IR, ^{1}H és ^{13}C NMR valamint tömegspektroszkópiai módszerekkel igazoltuk.

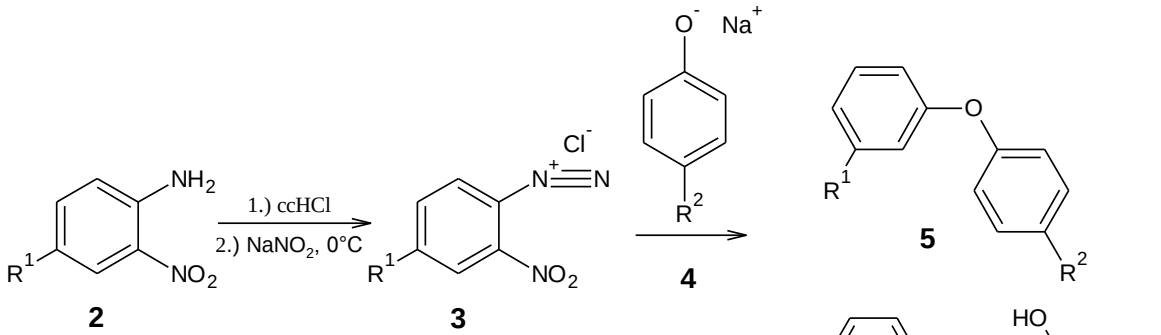
Az előállított vegyületek fotokémiai tulajdonságait UV abszorpciós, fluoreszcencia spektroszkópiás és fotostalibilitás vizsgálati módszerekkel tanulmányozták.

4 EREDMÉNYEK

A Mexoryl XL-t (**1**) retroszintetikus eljárással szintonjainra bontottuk és ez alapján eljárást dolgoztunk ki benzotriazol alapvázú vegyületek előállítására.

Az első lépés egy *azokapcsolás*.

2-Nitroanilint (**2a**) és 4-es helyzetben szubsztituált 2-nitroanilineket (**2b,c**) használtunk kiindulási anyagnak és a reakciók végrehajtása után a várt termék (**8**) mellől egy jelentős mennyiségű nem várt melléktermékет (**7**) izoláltunk és kis mennyiségben kimutatható volt egy másik melléktermék (**5**) is.

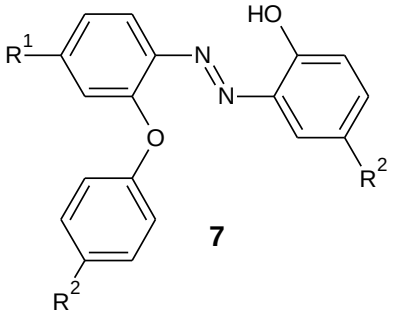


R^1= H, Cl, OMe

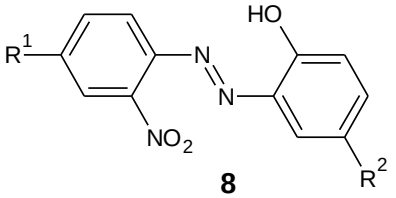
R^2= Me, Cy, Ph

2, 3	R^1
a	H
b	Cl
c	OMe

4	R^2
a	Me
b	Cy
c	Ph

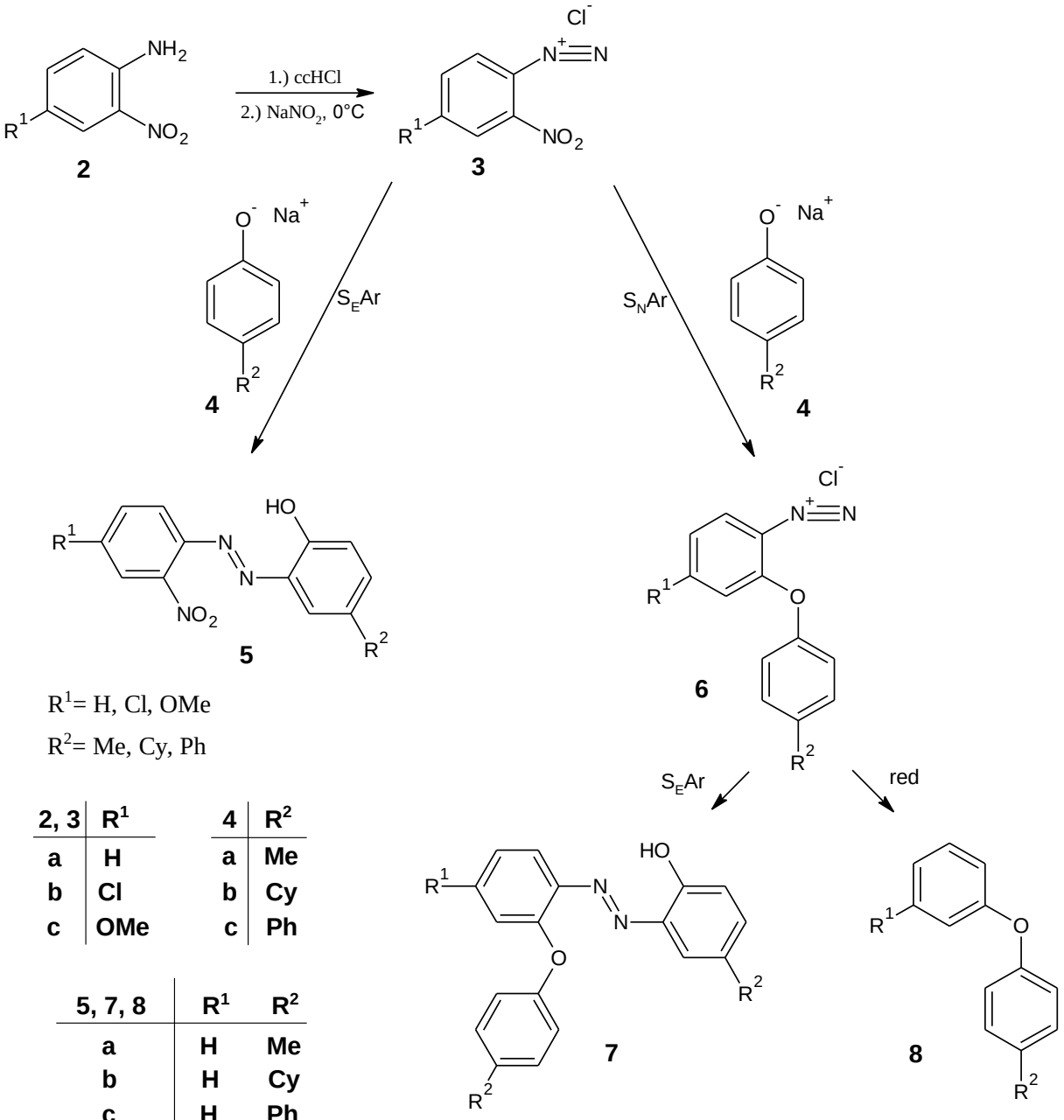


5, 7, 8	R^1	R^2
a	H	Me
b	H	Cy
c	H	Ph
d	Cl	Me
e	Cl	Cy
f	Cl	Ph
g	OMe	Me
h	OMe	Ph



Valószínűsítettük az új anyagok keletkezésének mechanizmusát.

Két, egymással párhuzamos lefutású S_EAr és S_NAr reakció termékeit nyerhetjük ki a nyerstermékből. A mellékreakció biztosan a nitrocsoport nukleofil szubsztitúciójával indul, és ezután történik az elektrofil szubsztitúció, amiből a **7**-es terméket kapjuk. A diazóniumcsoport reduktív eltávolításával pedig a **6**-os vegyületből a **8**-as vegyülethez juthatunk (*1. ábra*).



R^1= H, Cl, OMe

R^2= Me, Cy, Ph

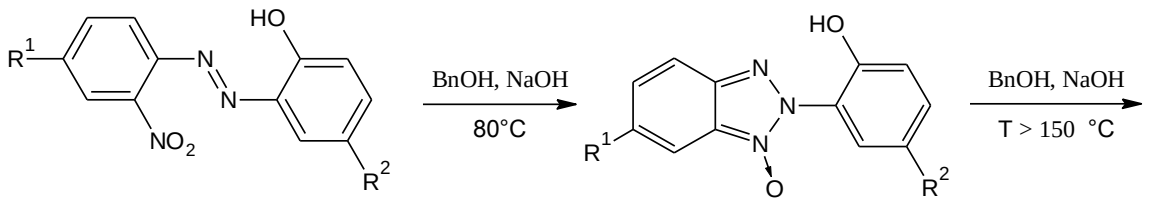
2, 3	R^1
a	H
b	Cl
c	OMe

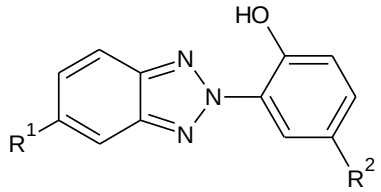
4	R^2
a	Me
b	Cy
c	Ph

5, 7, 8	R^1	R^2
a	H	Me
b	H	Cy
c	H	Ph
d	Cl	Me
e	Cl	Cy
f	Cl	Ph
g	OMe	Me
h	OMe	Ph

1. ábra: Az azokapcsolás és mellékreakciójának mechanizmusa

A következő lépésben az azovegyületből (**5**) a benzotriazol alapvázat *reduktív ciklizáció*val alakítottuk ki. Ezt úgy hajtottuk végre, hogy az azovegyületet (**5**) benzilalkoholban, nátrium-hidroxid jelenlétében, 1-1,5 órán át melegítettük.





R^1= H, Cl, OMe

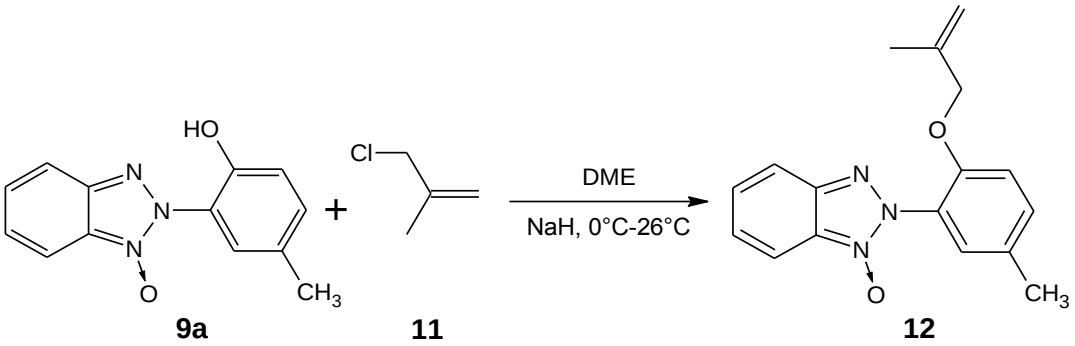
R^2= Me, Cy, Ph

5, 9, 10	R^1	R^2
a	H	Me
b	H	Cy
c	H	Ph
d	Cl	Me
e	Cl	Cy
f	Cl	Ph
g	OMe	Me
h	OMe	Ph

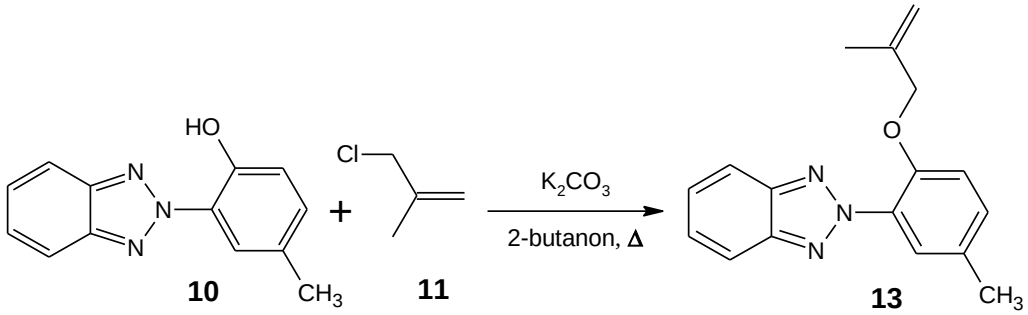
A reakció egy *N*-oxid köztiterméken (**9**) keresztül megy végbe. Ez egy stabil vegyület, amit megfelelő körülmények között szintén ki lehet preparálni. A reakció lefutásában érvényesül a kinetikus és termodinamikus kontroll. A **9**-es termék a kinetikusan, a **10**-es termék pedig a termodinamikusan stabilabb termék. Ez alapján egy olyan eljárást dolgoztunk ki, amelyben a hőmérséklet szabályozásával vagy kizárólag az *N*-oxid terméket (**9**) tudjuk előállítani, vagy - magasabb hőmérsékleten – csak a benzotriazol terméket (**10**).

A harmadik lépés a *fenolos hidroxilcsoport alkilezése*.

Az *N*-oxid származék (**9a**) esetében nátrium-hidridet alkalmaztunk bázisként dimetoxietán oldószerben (DME) és ehhez csepegtettük alacsony hőmérsékleten a metallil-kloridot (**11**).



A benzotriazol származék (**10**) esetében, 2-butanon oldószerben, kálium-karbonátot alkalmazva bázisként, kálium-jodid jelenlétében, metallil-kloriddal (**11**) forralva állítottuk elő a kívánt terméket (**13**).



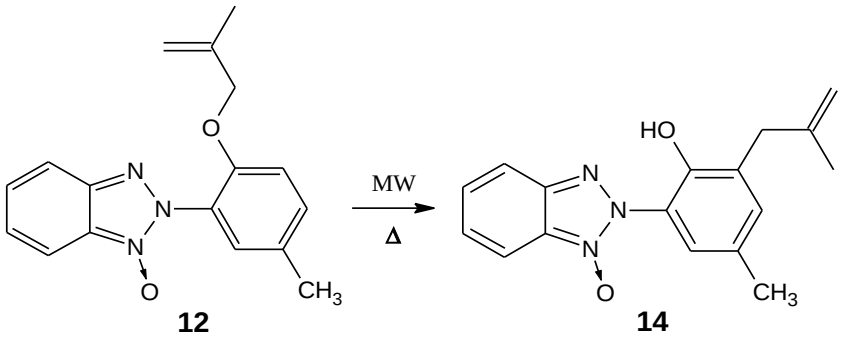
R^1= H, Cl

R^2= Me, Cy, Ph

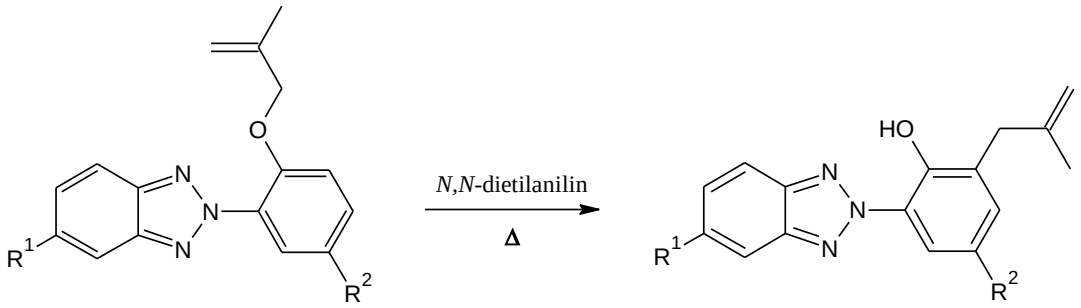
10, 13	R^1	R^2
a	H	Me
b	H	Cy
c	H	Ph
e	Cl	Cy
f	Cl	Ph

A következő lépés az allilcsoport *termikus átrendezés*e.

Az *N*-oxid származék (**12**) esetében mikrohullámú reaktort használtunk a [3,3]-szigmatróp átrendeződés kivitelezésére. A reakciót 2 óra alatt, 150°C-on, oldószer nélkül hajtottuk végre.



A **13**-as benzotriazol származékot *N*, *N*-dietilanilinben, 3 órán át, 210°C-on kezeltük és így jó termeléssel kaptuk a **15**-ös molekulát. A nyerstermék nagyon jól kristályosodott apoláris oldószerekből.



13 **15**

R^1= H, Cl

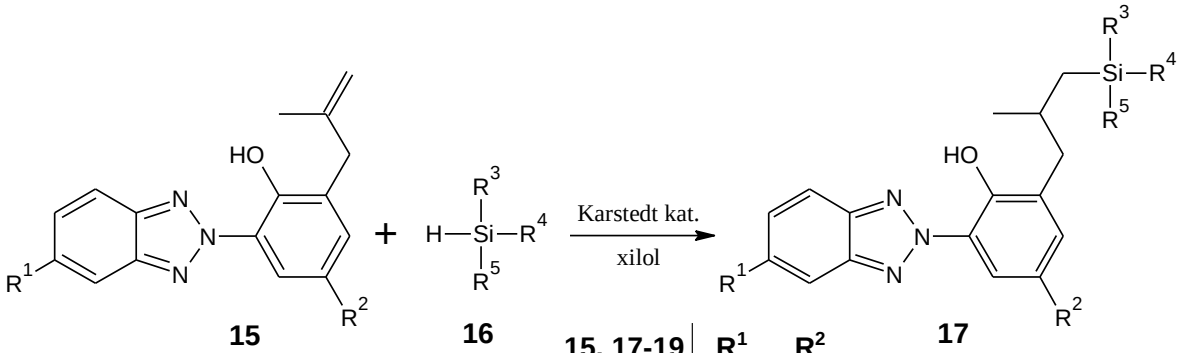
R^2= Me, Cy, Ph

13, 15	R^1	R^2
a	**H**	**Me**
b	**H**	**Cy**
c	**H**	**Ph**
e	**Cl**	**Cy**
f	**Cl**	**Ph**

Mikrohullámú reaktorban is vizsgáltuk a benzotriazolok (**13**) átrendeződését. Oldószer nélkül, alacsonyabb hőmérsékleten (150°C), rövidebb reakcióidővel (2 óra) ment végbe a reakció.

A mikrohullámú reaktor nagy előnye, hogy a reakció gyorsabban, oldószer nélkül lejátszódik, a terméket jobb termeléssel kaphatjuk meg és a reakcióelegy feldolgozása leegyszerűsödik.

A *záró lépésben* különböző hidrosziloxán származékokat (**16**) reagáltattam az allilcsoport kettős kötésével, Karstedt katalizátor segítségével, xilol oldószerben.



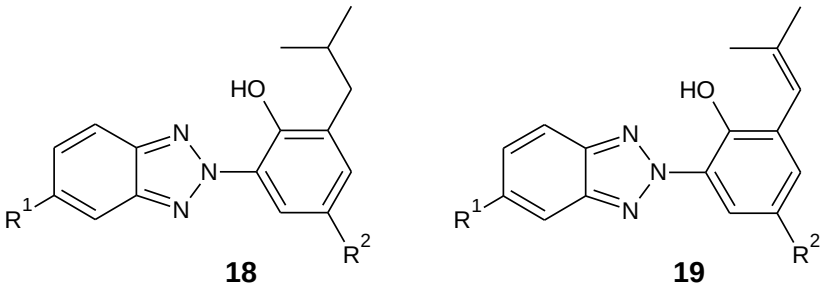
15 **16** **17**

15, 17-19	R^1	R^2
a	**H**	**Me**
b	**H**	**Cy**
c	**H**	**Ph**
e	**Cl**	**Cy**
f	**Cl**	**Ph**

R^1= H, Cl

R^2= Me, Cy, Ph

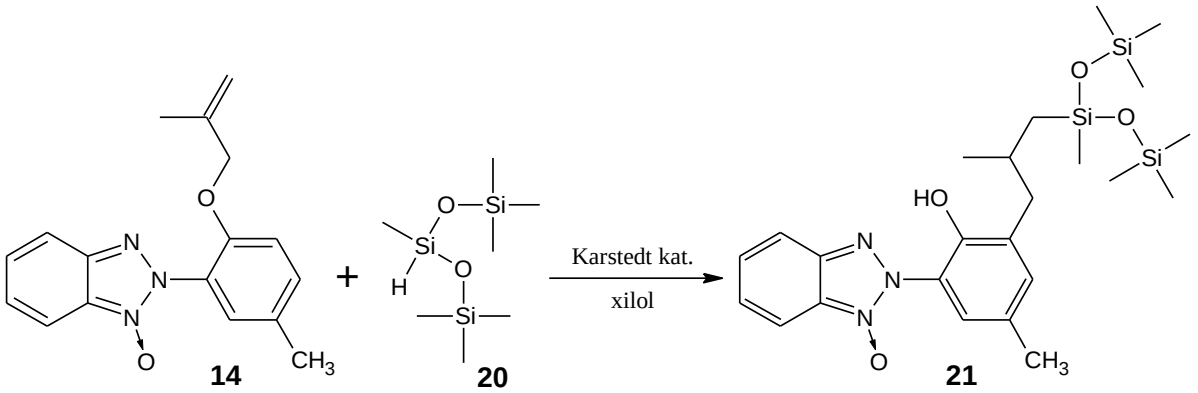
A reakciókból két melléktermékет (**18**, **19**) sikerült izolálnunk.



18 **19**

Ezek (**18**, **19**) a hidroszililezés jellemző melléktermékei.

Ezzel a módszerrel egy szililezett benzotriazol *N*-oxidot (**21**) is sikerült előállítani.



14 **20** **21**

Az ismertetett eljárással előállítottunk több, a benztriazol gyűrűn szubsztituált Mexoryl XL analogont (**17**), amelyek fotokémiai tulajdonságait külföldi partnerünk vizsgálta.

5 TÉZISEK

1. Racionális szintézis utat dolgoztunk ki UV-A és UV-B sugárzás ellen is védő, új aril-benzotriazol származékok előállítására. [1-4]
2. Vizsgáltuk a kettes helyzetben nitrocsoportot tartalmazó anilinek azokapcsolása közben fellépő szubsztitúciós reakciót. Melléktermékeit kipreparáltuk és szerkezetük alapján javaslatot tettünk képződésük mechanizmusára. [2]
3. A reduktív ciklizációs reakciók vizsgálata során elért eredményekből kiindulva felfedeztük, hogy benzilalkohollal, nátrium-hidroxid jelenlétében gazdaságosabb és környezetkímélőbb eljárással tudjuk előállítani mind az *N*-oxid, mind a benzotriazol terméket, mint az irodalomban eddig ismert eljárások. [3]
4. Megvalósítottuk a Claisen-átrendeződési reakciókat mikrohullámú reaktorban, oldószer nélkül is, így a termelés javult, a feldolgozás leegyszerűsödött.

5. Számos új fényvédő hatású vegyületet állítottunk elő az általunk kidolgozott eljárással, amelyek kiváló fotokémiai eredményeket mutattak, így potenciális UV-szűrők lehetnek. [1]

6 KÖZLEMÉNYEK

6.1 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Renáta Farkas**, Virginie Lhiaubet-Vallet, Jordi Corbera, Mercédesz Tőrincsi, Olga Gorchs, Carles Trullas, Oscar Jiménez, Miguel A. Miranda, Lajos Novák: Synthesis of New 2-(2´-Hydroxyaryl)benzotriazoles and Evaluation of Their Photochemical Behavior as Potential UV-Filters,
   Molecules, **2010**, *15*, 6205-6216. [IF: 1,738]
2. **Renáta Farkas**, Mercédesz Tőrincsi, Pál Kolonits, Jenő Fekete, Oscar Jimenez Alonso, Lajos Novák: Simultaneous displacement of nitro group during coupling of diazotized *o*-nitroaniline with phenols,
   Cent. Eur. J. Chem., **2010**, *8* (2), 300-307. [IF: 0,991]
3. **Renáta Farkas**, Mercédesz Tőrincsi, Pál Kolonits, Oscar Jimenez Alonso, Lajos Novák: One-pot Synthesis of Benzotriazols and Benzotriazol-1-Oxides by Reductiv Cyclization of *o*-Nitrophenylazo Compounds with Benzyl Alcohol,
   Heterocycles, **2009**, *78* (10), 2579-2588. [IF: 1,165]
4. **Renáta Farkas**, Mercédesz Tőrincsi, Pál Kolonits, Lajos Novák: Synthesis of new potential UV-filters,
   Periodica Polytechnica, **2012,** közlésre elfogadva.

6.2 Egyéb közlemények

Keglevich György, **Farkas Renáta**, Ludányi Krisztina, Hanusz Miklós, Kálmán Simon: New P-ligands: The aromaticity and reactivity of 2,4,6-trialkylphenylphospholes: *Heteroatom Chemistry*, **2005**, *16* (2) 104-110.

Keglevich György, **Farkas Renáta**, Imre Tímea, Ludányi Krisztina, Szöllősy Áron, Tőke László: 2,4,6-Trialkylphenyl-2H-phospholes from slightly aromatic 1H-phospholes and their use in [4+2] cycloaddition reactions: *Heteroatom Chemistry*, **2003**, *14* (4) 316-319.

6.3 Az értekezés témájához kapcsolódó előadások

Farkas Renáta, Kolonits Pál, Novák Lajos:

Előadás címe: Fényvédő hatású molekulák kifejlesztése.

XII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Csíkszereda (Románia), 2006.

Farkas Renáta, Kolonits Pál, Novák Lajos:

Poszter címe: Developing Light Protecting Molecules.

I. Europian Chemistry Congress, Budapest, 2006.

Farkas Renáta, Kolonits Pál, Novák Lajos:

Előadás címe: Fényvédő hatású molekulák kifejlesztése.

IV. Doktoráns Konferencia, Budapest, 2006.

Farkas Renáta, Kolonits Pál, Novák Lajos:

Poszter címe: Fényvédő hatású molekulák kifejlesztése.

XI. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár (Románia), 2005.