

Brómkuarinok előállítása és rézkatalizált aminálási reakcióinak vizsgálata

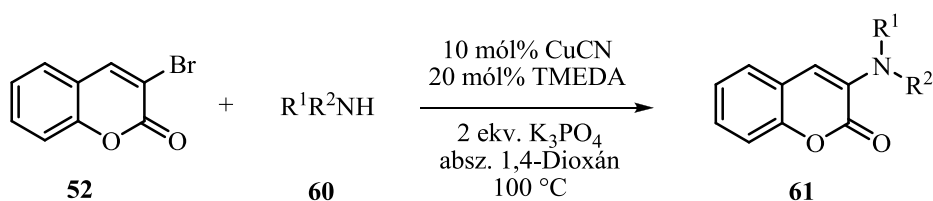
Absztrakt

Kutatócsoportunk egy korábbi munkatársa, Pócsi Zsuzsanna végzett kísérleteket brómkuarinok és különböző primer és szekunder aminok kapcsolására, munkája során optimálásokat is végzett. Diplomamunkám céljából ezek teljesítőképességének, általános alkalmazhatóságának vizsgálatát, az aminok körének kiterjesztését tűztük ki.

Munkám során négy különböző helyzetben szubsztituált brómkuarinnal (3-brómkuarin, 4-brómkuarin, 6-brómkuarin és 7-brómkuarin) végeztem vizsgálatokat. A különböző brómkuarinokat egyszerű kiindulási anyagokból állítottam elő, a kutatócsoport korábbi tapasztalatait is figyelembe véve. 6-Brómkuarin előállítása során enyhe reflux esetén egy fahéjsav-észter intermedier is izolálható volt nagyobb mennyiségben a várt termék mellett, azonban intenzív reflux esetén nem. 7-Brómkuarin esetén ezzel a jelenséggel nem találkoztunk. Vizsgáltam az észter továbbalakíthatóságát mikrohullám aktiválású reakciókban, és oldószermentes körülményeket, magas hőmérsékletet alkalmazva sikerült a kuarinszármazék előállítása.

A kapcsolásokat a 3- és 4-brómkuarinokkal kíséreltük meg, az alkalmazott körülményekben rézforrásként CuCN vagy Cu(OAc)₂, bázisként NaOtBu, ligandumként szalicilamid, szalicilaldehid vagy TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiléndiamin) szerepelt, oldószerként vízmentes 1,4-dioxánt alkalmaztunk nitrogén atmoszféra alatt, 90-110 °C hőmérsékleten. Ezekkel a körülményekkel azonban nem értünk el jó eredményeket, aminált terméket kevés esetben, alacsony hozammal izoláltunk, 4-brómkuarinból esetenként addíciós-eliminációs mechanizmusú reakcióban a 3-amino-származék keletkezett, a kiindulási anyagok degradációja jelentős volt.

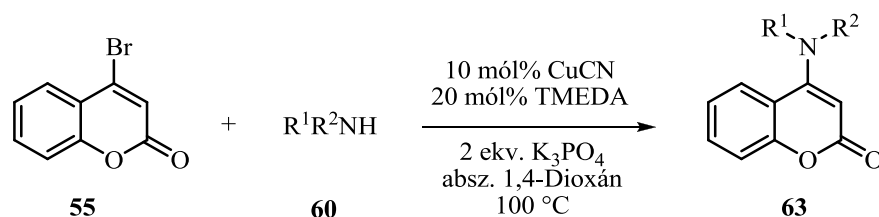
A bázist K₃PO₄-ra cserélve azonban közepes hozamokkal állítottuk elő 3-brómkuarinból a megfelelő termékeket, szekunder gyűrűs aminok esetén jobb reaktivitást tapasztaltunk, a különböző aromás aminokkal azonban nem vagy gyenge hozamokkal sikerült kapcsolni, továbbá a konverzió sem minden esetben volt teljes (lásd 1. táblázat).



	R ¹	R ²	Termék	Reakcióidő (óra)	Hozam	Konverzió	Korrigált hozam
1.	n-Bu	H	61a	16	15%	71%	20%
2.	Ph	H	61b	20	8%	36%	21%
3.	-(CH ₂) ₄ -		61c	8	25%	100%	
4.	-(CH ₂) ₅ -		61d	22	28%	88%	31%
5.	Bn	H	61f	9	27%	100%	
6.	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		61g	14	23%	100%	
7.	cHx	H	61h	16	22%	95%	23%
8.	4-ClC ₆ H ₄	H	61i	22	-	0%	
9.	4-MeOC ₆ H ₄	H	61j	22	-	100%	

1. Táblázat

A 4-brómkumarin esetében sokkal jobb hozamokat kaptunk **63a-d, f-h** szintézisekor, a reakcióidők is rövidebbek voltak, mint a megfelelő 3-amino-származékok előállításánál, kiemelkedő volt a gyűrűs szekunder aminok reaktivitása, az anilin-származékok továbbra is kis reaktivitást mutattak (2. táblázat).



	R ¹	R ²	Termék	Reakcióidő (óra)	Hozam	Konverzió	Korrigált hozam	Megjegyzés
1.	n-Bu	H	63a	2	31%	100%		61a is keletkezett (8%)
2.	Ph	H	63b	20	11%	100%		
3.	-(CH ₂) ₄ -		63c	7	72%	100%		
4.	-(CH ₂) ₅ -		63d	3	67%	100%		
5.	Bn	H	63f	9	48%	100%		
6.	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		63g	14	67%	92%	73%	
7.	cHx	H	63h	14	34%	100%		61h is keletkezett (10%)
8.	4-ClC ₆ H ₄	H	63i	22	-	0%		
9.	4-MeOC ₆ H ₄	H	63j	22	-	100%		

A jobb hozamokra magyarázatot adhat, hogy a 4-brómkumarin esetében a távozó csoport távolabb van a kumarin piron-gyűrűjének oxo-csoportjától, így kisebb a szterikus gátlás.

6-és 7-Brómkumarin esetén a várt terméket számos körülmény alkalmazása mellett sem sikerült izolálni, azonban szekunder gyűrűs aminokkal mindkét szubsztrát esetében tapasztaltuk a gyűrű felnyílását és *o*-hidroxifahéjsav amidok keletkezését

A Buchwald-Hartwig-reakcióval végrehajtott kapcsolásokhoz képest általában hosszabb reakcióidővel, gyengébb vagy hasonló hozamokkal tudtuk a reakciókat végrehajtani.

A tény, hogy vizsgálataink során 6- és 7-helyzetben, azaz A-gyűrűn szubsztituált brómkumarinok esetében nem tudunk terméket izolálni, felveti annak a lehetőségét, hogy a brómkumarinok nem Ullmann-típusú reakcióban reagálnak a különböző aminokkal. Annak igazolása, hogy a 3- és 4-brómkumarin esetén Ullmann-típusú reakcióban keletkeztek-e a termékek, vagy addíciós-eliminációs reakcióban, esetleg a két reakció párhuzamosan zajlott eddig nem történt meg, de igen fontos lenne a tisztázása.

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg."