

2,2'-DISZUBSZTITUÁLT KINAZOLIN-4-ONOK KÖRNYEZETBARÁT ELŐÁLLÍTÁSA JÓD KATALIZÁTOR JELENLÉTÉBEN

Hum Veronika

V. éves gyógyszerészhallgató

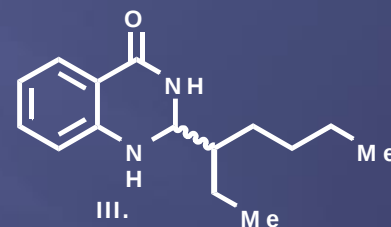
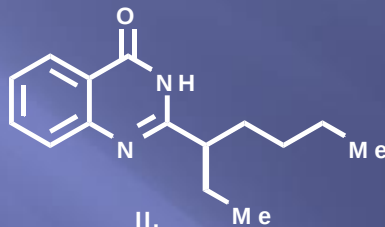
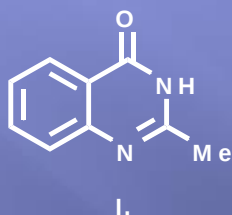
Gyógyszerésztudományi Kar

Gyószerkémiai Intézet

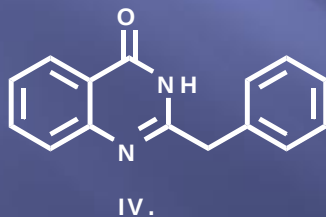
Témavezető: Dr. Miklós Ferenc és Prof. Dr. Fülöp Ferenc

2,2'-diszubsztituált kinazolinok farmakológiája

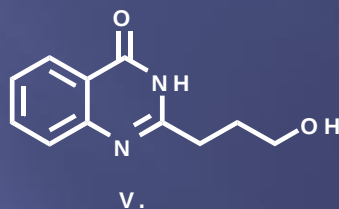
- *Bacillus cereus*ból:gombaellenes hatású az I., II., III. vegyület:



- *Glycomis arborea*ból hepatoprotektív a glükozminin IV. vegyület:



- *Peganum harmala*ban (*Török pirosítóban*) citotoxikus a pegamin V. vegyület

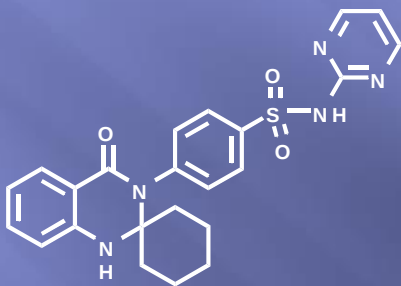


Z. Xu, Y. Zhang, H. Fu, H. Zhong, K. Hong, W. Zhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 4005 (2011)

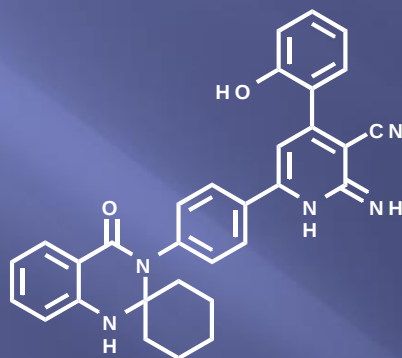
Z.-Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y.-J. Chen, *Heterocycles* **51**, 1883 (1999)

2,2'-diszubsztituált kinazolinok farmakológiája

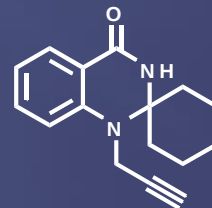
- Antranilamidból előállított vegyületek nagy része láz és fájdalom csillapító (Cox-gátlók) pl: az VI. , VII. vegyület



VI.



VII.



VIII.

- Japánok által szintetizált VIII. vegyület trankvilláns hatással bír.

K. M. Amin, M. M. Kamel, M. M. Anwar, M. Khedr, Y. M. Syam, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 2117 (2010)

N. Hirose, Sh. Kuriyama, S. Sohda, K. Sakaguchi, H. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 1005 (1973)

- Ezenkívül: i-NOS enzim gátló,
IMPDH II enzim gátló,
NOP recetor gátló

H. L. Birch, G. M. Buckley, N. Davies, H. J. Dyke, E. J. Frost, Ph. J. Gilbert, D. R. Hannah, A. F. Haughan, M. J. Madigan, T. Morgan, W. R. Pitt, A. J. Ratcliffe, N. C. Ray, M. D. Richard, A. Sharpe, A. J. Taylor, J. M. Whitworth, S. C. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 751 (2005)

A. C. Tinker, H. G. Beaton, N. Boughton-Smith, T. R. Cook, S. I. Cooper, L. F. Rae, K. Hallam, P. Hamley, T. McInally, D. J. Nicholls, A. D. Pimm, A. V. Wallace, *J. Med. Chem.* **46**, 913 (2003)

Zöld kémia

- **A zöld kémia:** a kémiai termékek tervezését, előállítását és felhasználását irányító elvek egységes alkalmazása, melyek eredményként csökken vagy megszűnik a környezetre veszélyes anyagok előállítása és felhasználása.
- **Elvei 12 pontban van összegezve:**
 1. *Jobb megelőzni a hulladék keletkezését, mint keletkezése után azt kezelni. (E-faktor minimalizálása)*
 2. *Szintézisek tervezésénél törekedni kell a kiindulási anyagok maximális felhasználására, azaz a minél nagyobb atomhatékonyságra.*
 3. *Lehetőség szerint már a szintéziseknél olyan reakciókat célszerű választani, melyekben az alkalmazott és a keletkező anyagok nem mérgező hatásúak és a természetes környezetre nem ártalmasak.*
 4. *Kémiai termékek tervezésénél törekedni kell arra, hogy a termékkel szembeni elvárások teljesítése mellett mérgező hatásuk minél kisebb mértékű legyen.*
 5. *Segédanyagok (oldószerek, elválasztást elősegítő reagensek stb.) használatát minimalizálni kell, s ha ezek elkerülhetetlenek, akkor válasszunk zöldeket!*

Zöldkémia alapelvei

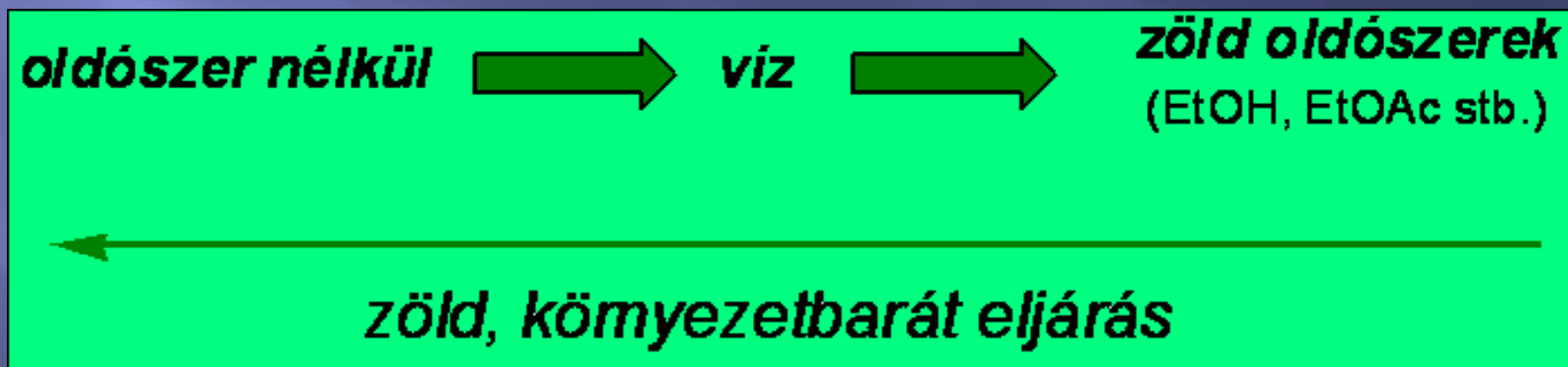
6. *Az energia felhasználásának csökkentésére kell törekedni (atmoszférikus nyomás és szobahőmérséklet)!*
7. *Megújuló nyersanyagokból válasszuk a vegyipari alapanyagokat!*
8. *A felesleges származékképzést kerülni kell!*
9. *Reagensek helyett szelektív katalizátorok alkalmazását kell előtérbe helyezni!*
10. *A kémiai termékeket úgy kell megtervezni, hogy használatuk végeztével ne maradjanak a környezetben, és bomlásuk környezetre ártalmatlan termékek képződéséhez vezessen.*
11. *Új és érzékeny analitikai módszereket kell használni a vegyipari folyamatok in situ ellenőrzésére, hogy a veszélyes anyagok képződését időben észleljük.*
12. *A vegyipari folyamatokban olyan anyagokat kell használni, amelyek csökkentik a vegyipari balesetek (kémiai anyagok kibocsátása, robbanás, tűz) valószínűségét!*

Zöld kémia

Általánosan elfogadott elv:

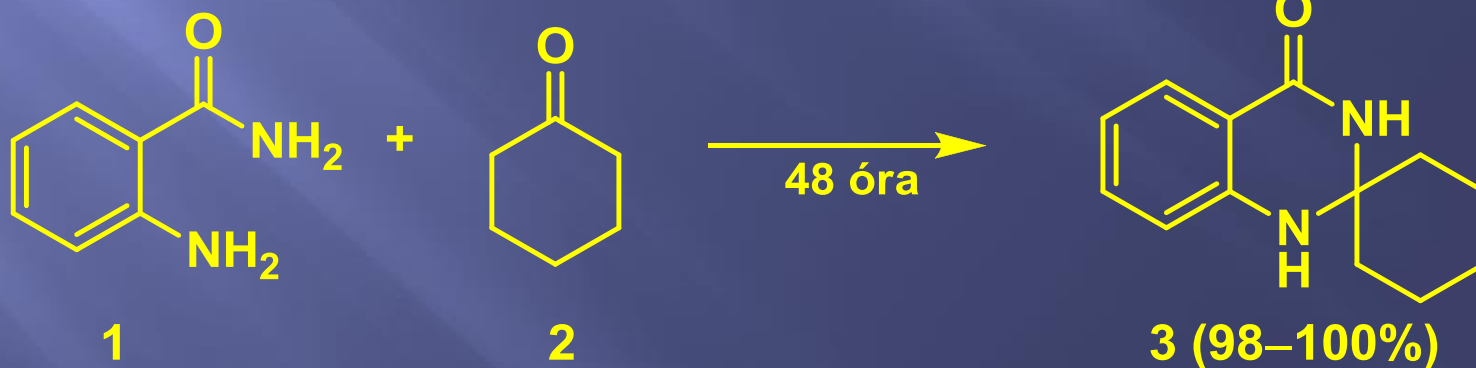
ha lehetséges a kémiai reakciók során kerüljük a segédanyagok felhasználását (oldószerek, elválasztási adalékok) vagy ha ez elkerülhetetlen azokat környezetbarátabbal helyettesítsük.

Az oldószerek zöld kémiai besorolása :

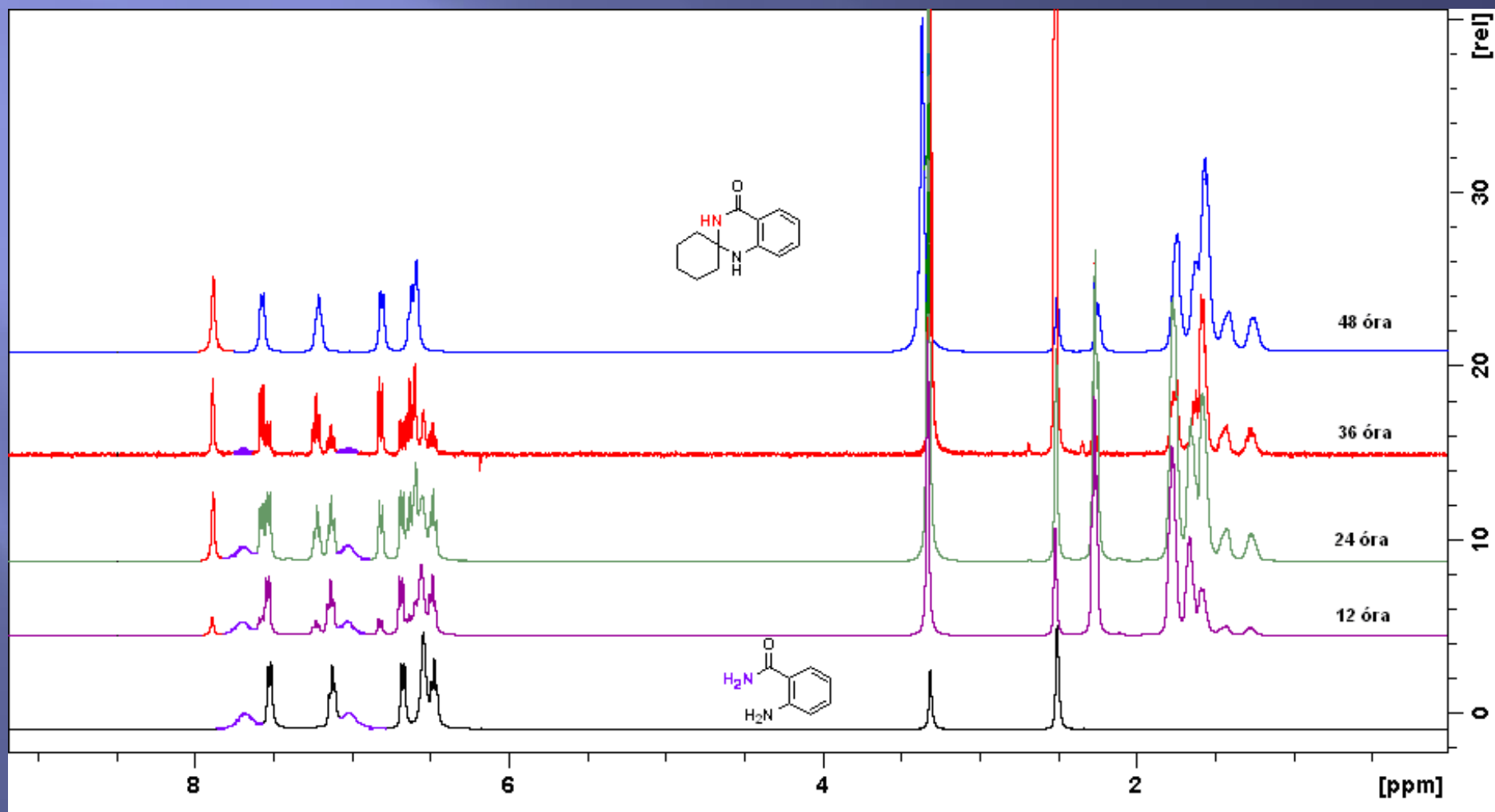


2,2'-diszubsztituált kinozilinonok szintézise zöld kémiai úton

Antranilamid (**1**) és a ciklohexanon (**2**) oldószer és katalizátor nélkül, szobahőmérsékleten spiro[ciklohexán-1,2'(1'*H*)-kinazolin]-4'(3'*H*)-ont (**3**) képez.



A reakcióelegyből 12 óránként mintát vettek és ebből DMSO- d_6 oldatban ^1H -NMR felvételt készítettek:



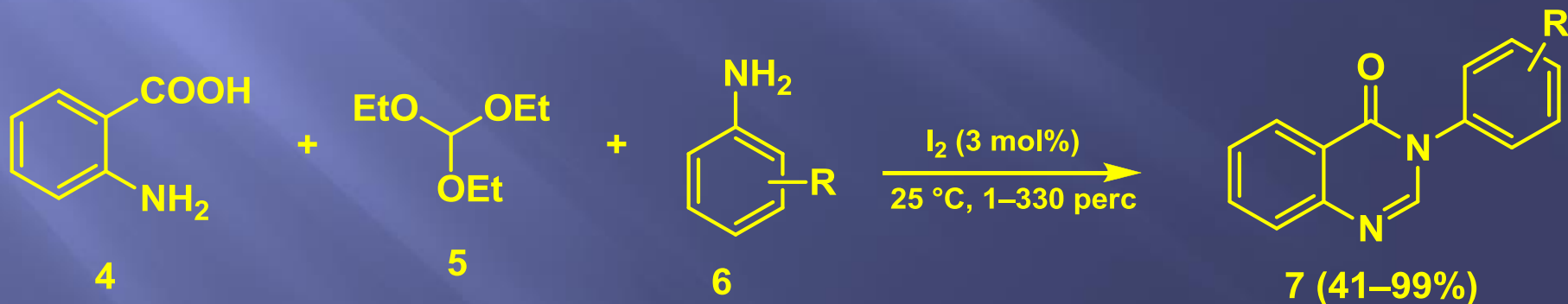
Jód katalizátor alkalmazása a szerves kémiai szintéziseknél

- A hosszú reakcióidő miatt, katalizátort kívántunk alkalmazni.
- Választásunk a jódra esett a következők miatt :
 - könnyen hozzáférhető
 - olcsó
 - kevésbé toxikus
 - eltávolítása-feldogozása egyszerű
 - nedvességre nem érzékeny
 - gyenge Lewis sav katalizátor
 - alkalmazásakor, sok esetben, enyhe reakciókörülmények elegendőek
 - jelentős sztereo- és regioszelektivitás
 - rövid reakcióidő
 - egyszerűbb feldolgozási műveletek jellemzőek



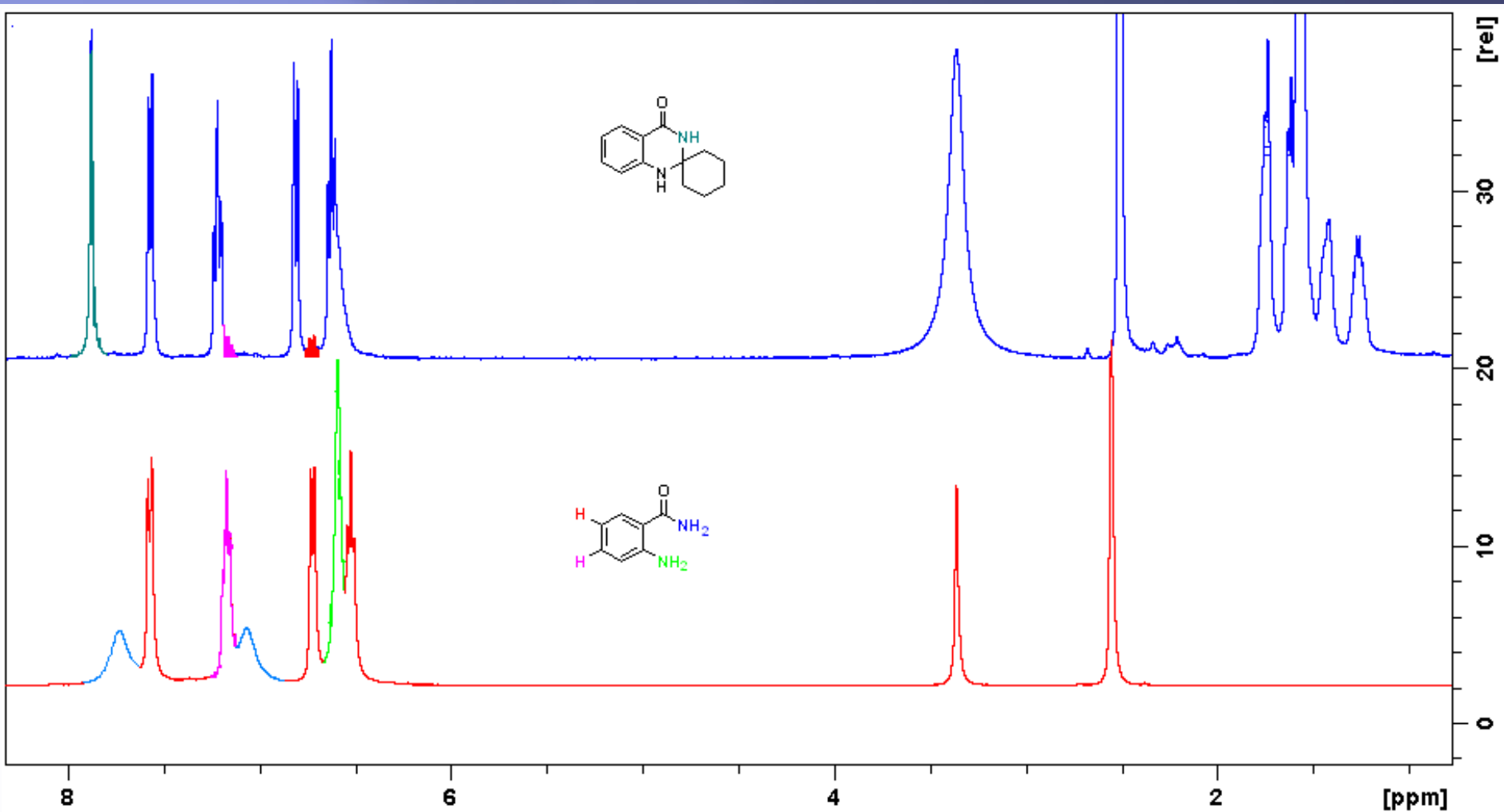
Jód katalizátor alkalmazása a szerves kémiai szintéziseknél

Min Wang és munkatársai oldószernélküli reakcióval állított elő **7** 3-aryl-4(3*H*)-kinazolinonokat: az antranilsavat (**4**) trietil ortoformáttal (**5**) és **6** aril-aminokkal jód jelenlétében reagáltatott:

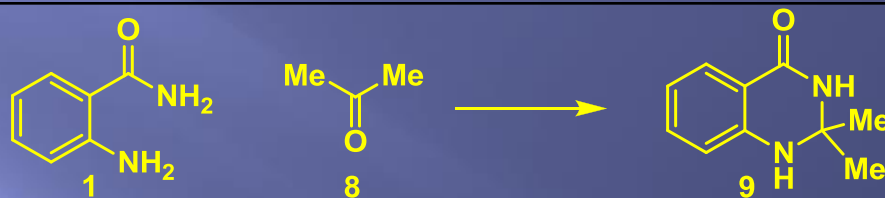




A spiro[ciklohexán-1,2'(1'*H*)-kinazolin]-4'(3'*H*)-ont (3) előállítása jó d jelenlétében, a reakcióelegy ¹H-NMR felvétele fél óra után készült:



1. táblázat

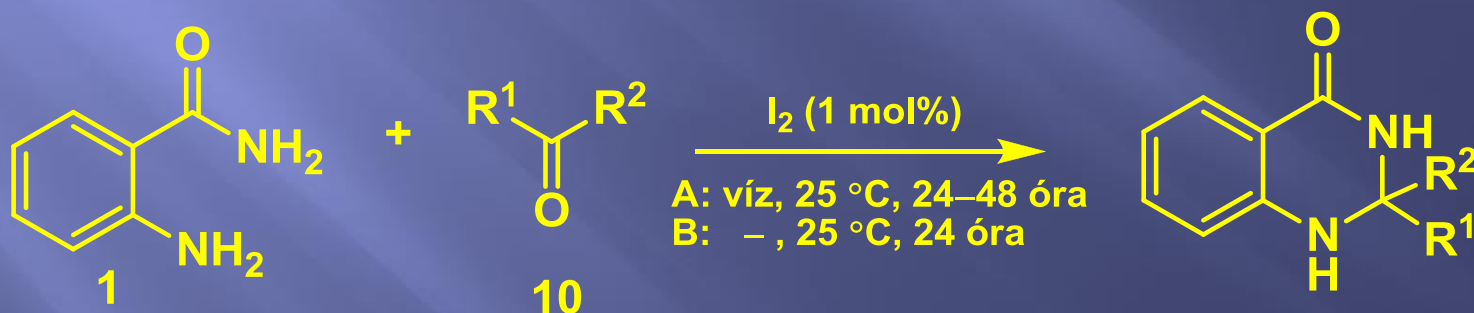


	Oldószer/Reagens	Hőfok [°C]	Idő [perc]	Katalizátor/ Reagens	Aceton [equiv.]	Hozam [%]	Irod.
1*	sósav–aceton	56	900	HCl	27	–	[50]
2	aceton	40–50	15	HCl	9	83	[51]
3	etanol	78	360	<i>p</i> -TSzS	2	–	[52]
4	metanol/SOCl ₂ , aceton	56	–	–	13	97	[53]
5	metanol	65	180	<i>p</i> -TSzS	6,8	60	[54]
6	sósav–aceton	56	900	HCl	27	35	[20]
7	aceton	56	60	<i>p</i> -TSzS	18	96	[55]
8	THF	66	300	TiCl ₄ /Sm	1	88	[21]
9	TFE	–	1440	–	3	97	[56]
10	aceton	μH	5	<i>p</i> -TSzS	40	91	[57]
11	metanol	25	10	H ₂ SO ₄ –szilikagél	13	~100	[58]

*2,2-dimetil-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-on hidroklorid formában; *p*-TSzS = *p*-toluolszulfonsav; TFE = trifluoretanol; μH = mikrohullám (2,4 GHz)

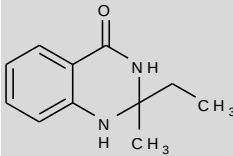
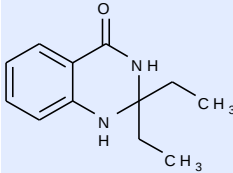
2,2'-diszubsztituált kinoxilinonok szintézise zöld kémiai úton

Antranilamidból (1) és alifás ketonokból (10) jó jelenlétében 2,2'-diszubsztituált vegyületeket szintetizáltunk vízben (A) és oldószer nélkül (B).



- 9: $R^1 = Me$; $R^2 = Me$; A: 68%; B: 99%
11: $R^1 = Me$; $R^2 = Et$; A: 95%; B: 99%
12: $R^1 = Et$; $R^2 = Et$; A: 73%; B: 99%

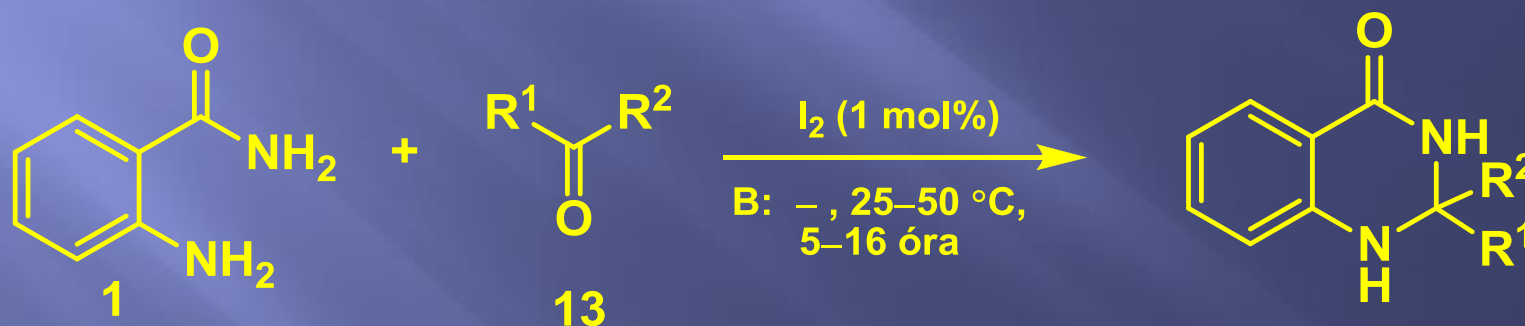
2. táblázat

	Szerkezeti képlet	Összeg-képlet (Ms)	Op (irod.) [°C]	Termelés [%]	Elem anal. (számított) [%]			Elem anal. (mért) [%]		
					C	H	N	C	H	N
9		C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O (176,22)	179–183 (183-184)	68 ^a kvantitatív	68,16	6,86	15,9	67,99	6,78	16,05
11		C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O (190,24)	186–188 (184-186)	95 ^a kvantitatív	69,45	7,42	14,73	69,36	7,35	14,71
12		C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O (204,27)	198–200 (190-191)	73 ^a kvantitatív	70,56	7,9	13,71	70,66	7,99	13,63

^a vízben végzett reakció

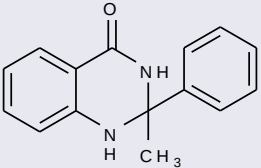
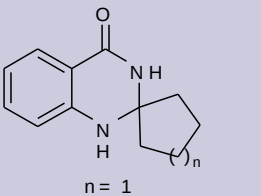
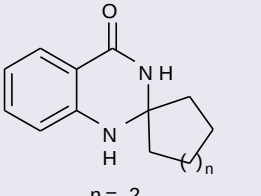
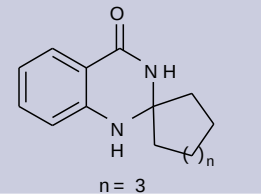
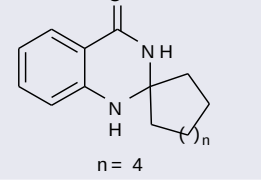
2,2'-diszubsztituált kinoxilínok szintézise zöld kémiai úton 5

A rövidebb reakcióidő és a nagyobb termelés alapján a zöldebb, oldószer nélküli **B** eljárást alkalmaztuk a továbbiakban, melyekben cikloalkanonokat és acetofenont reagáltattunk az antranilamiddal, természetesen továbbra is 1 mol% jódd jelenlétében.



- 14: $\text{R}^1 = \text{Me}$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (99%)
- 15: $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$ (99%)
- 16: $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$ (99%)
- 17: $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_6$ (99%)
- 18: $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_7$ (99%)

3. táblázat

	Szerkezeti képlet	Összeg-képlet (Ms)	Op (irod.) [°C]	Termelés [%]	Elem anal. (számított) [%]			Elem anal. (mért) [%]		
					C	H	N	C	H	N
14		C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O (238,28)	230-231 (225-229)	kvantitatív	75,61	5,92	11,76	75,69	5,88	11,79
15		C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O (202,25)	238-240 (257-260)	kvantitatív	71,26	6,98	13,85	71,12	7,02	13,72
16		C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O (216,28)	227-228 (224-225)	kvantitatív	72,19	7,46	12,95	72,25	7,4	12,93
17		C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O (230,31)	210-212 (208-209)	kvantitatív	73,01	7,88	12,16	72,95	7,99	12,06
18		C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O (244,33)	199-201 (178-179)	kvantitatív	73,74	8,25	11,47	73,87	8,29	11,42

2,2'-diszubsztituált kinoxilinonok szintézise mechanokémiai úton

- Mechanokémiai eljárásokat (golyós- és vibrációs malom) gyakran alkalmaznak kokristályosításoknál - a karbazepint és a szaccharint szobahőmérsékleten golyós malomban összeőrölve, amorf terméket ad, mely nedvesítéssel vagy melegítéssel 1:1 arányú kristályos terméké rendeződik

Gerd Kaupp



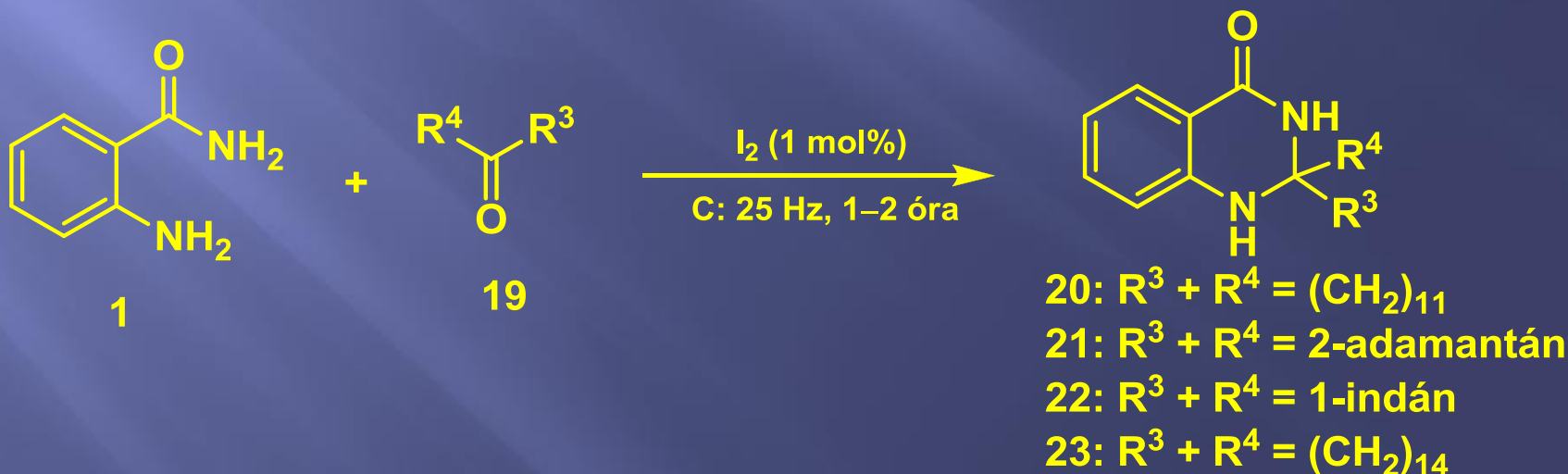
Retsch MM 400



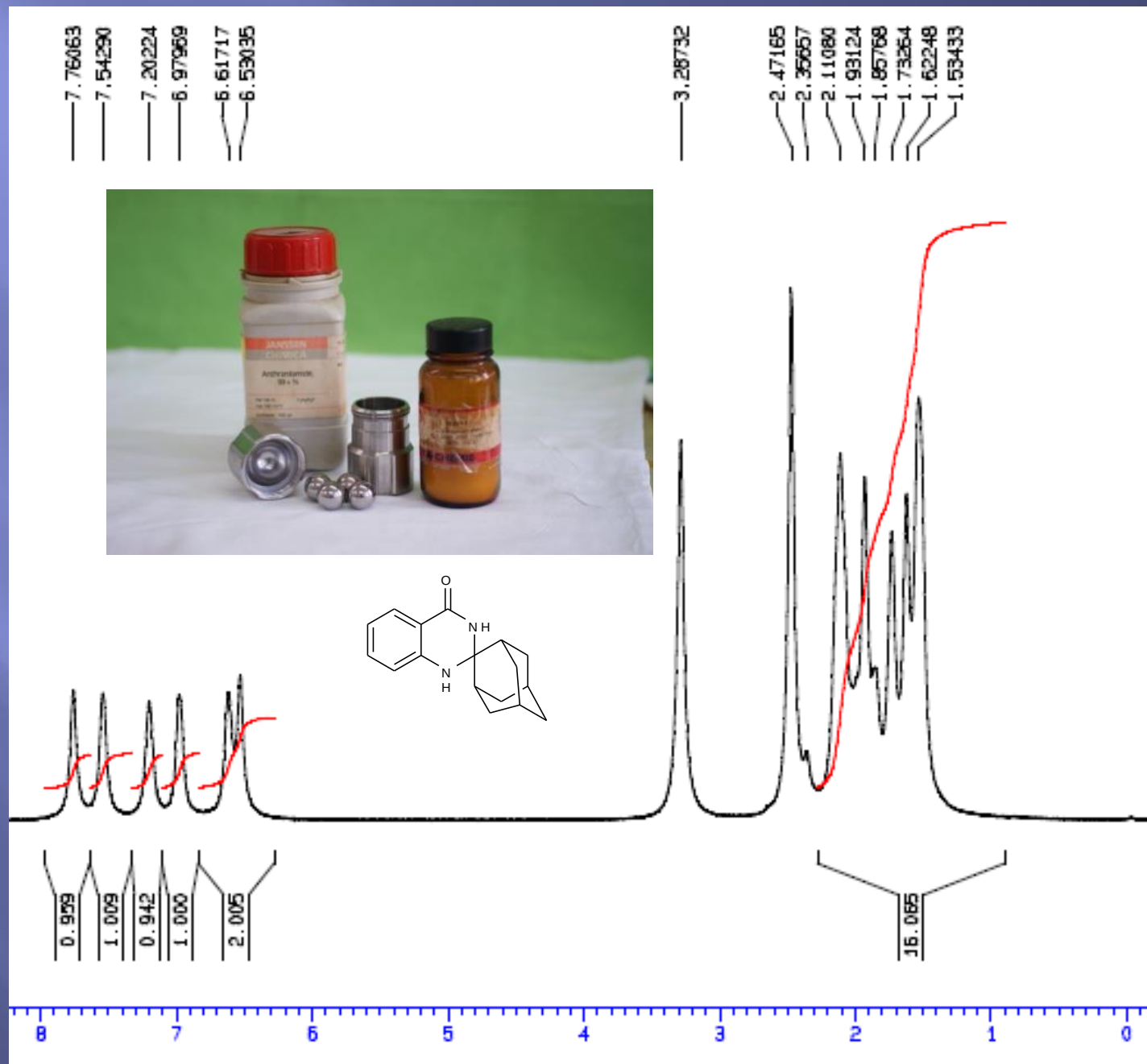
S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearous, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 413 (2012)

2,2'-diszubsztituált kinoxilínok szintézise mechanokémiai úton 2

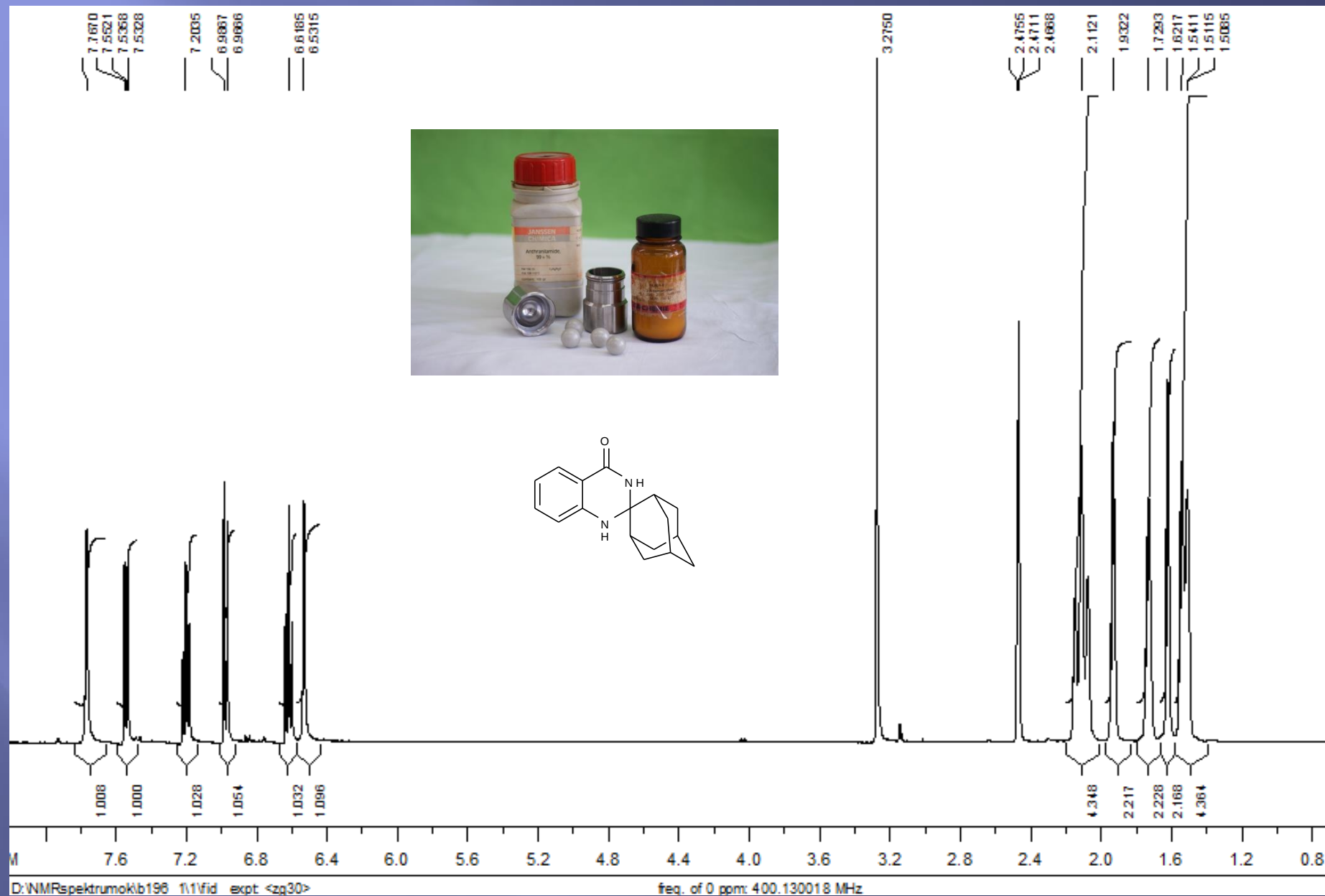
A reakciókat 25 ml űrtartalmú rozsdamentes acélból készült zárt rendszerű edényben 2 db acélgolyóval viteleztük ki: Az antranilamidot és a szilárd ketonokat 1 mol% jód jelenlétében 1–2 órát 25 Hz frekvenciával rázattuk .



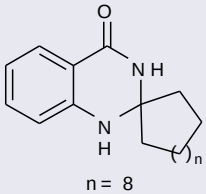
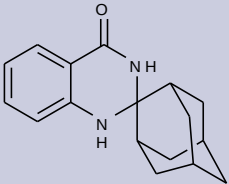
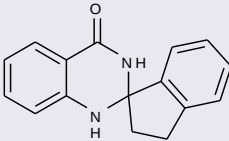
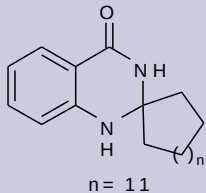
A vasszennyeződés paramágneses hatása az ^1H -NMR felvételekor



A nyers 21 vegyület ^1H -NMR felvétele ZrO_2 örlőgolyók használata után



4.táblázat

	Szerkezeti képlet	Összeg-képlet (Ms)	Op (irod.) [°C]	Termelés [%]	Elem anal. (számított) [%]			Elem anal. (mért) [%]		
					C	H	N	C	H	N
20		C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O (300,44)	203-205 (206-207)	kvantitatív	75,96	9,39	9,32	75,91	9,42	9,39
21		C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O (268,35)	271-273	kvantitatív	76,09	7,51	10,44	76,03	7,65	10,54
22		C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O (250,3)	225-227 (224-226)	kvantitatív	76,78	5,64	11,19	76,86	5,69	11,23
23		C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O (342,52)	179-181	kvantitatív	77,14	10,01	8,18	77,2	9,97	8,22

Összefoglalás

1. Több, már ismert és kettő nem ismert 2,2'-diszubsztituált kinazolinont zöld kémiai eljárásokkal állítottunk elő.
2. Az oldószer nélküli reakciók nagy atomhatékonysággal és kvantitatív termeléssel játszódtak le.
3. Sikeresen alkalmaztunk szelektív, olcsó és kis mennyiségben (1 mol%) is hatékony katalizátort.
4. A reakciók légköri nyomáson és többnyire szobahőmérsékleten játszódtak le.
5. A 2-spiro- és 2,2'-diszubsztituált kinazolin termékek tisztaságai, hagyományos tisztítások nélkül, megfelelnek a további kémiai átalakításokhoz.
6. Mechanokémiai energiával szilárd–szilárd kiindulási vegyületekből gyűrűzárta heterociklusokat készítettünk, ilyen típusú reakció csak egy-két irodalmi adatból ismert.
7. Az végtermékek farmakológiai szempontból is figyelemre méltóak.

Függelék

- A kiindulási anyagok és a katalizátor összemérése.
- A zöld kémiai technológiák alkalmazása.
- Mechanokémiai előkísérletek végrehajtása , a reakciókörülmények optimalizálása.
- Reakciók vékonyréteg kromatográfiás követése.
- A vizes közegben nyert termékek szűrése, szárítása.
- A nyers termékek előkészítése az ^1H -NMR spektrumok felvételéhez.
- A nyers termékek olvadáspont-meghatározása.
- A elkészített anyagok porítása és csomagolása.
- A termékek FT-IR spektrumainak felvétele KBr pasztillában.

Köszönöm a figyelmet!

TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0005



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



MAGYARORSZÁG MEGÚJUL



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.