

PANNON EGYETEM



**A 2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-fenantro [9,10-*d*]-1,3,2  $\lambda^5$ -  
oxazafoszfol katalitikus hatásának vizsgálata és  
reakciója aromás aldehidekkel**

DOI: 10.18136/PE.2016.643

Doktori (PhD) értekezés

**Készítette:**

Bagi Nárcisz Mária

Vegyész MSc.

**Témavezető:**

Dr. Speier Gábor

Professzor Emeritus, a kémia tudomány doktora

Kémia és Környezettudományi Doktori Iskola

Kémia Intézet

Szerves Kémia Intézeti Tanszék

Veszprém

2016

**A 2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-fenantro[9,10-*d*]-1,3,2- $\lambda^5$ -oxazafoszfol katalitikus hatásának vizsgálata és reakciója aromás aldehidekkel**

Értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében

Írta:  
Bagi Nárcisz Mária

Készült a Pannon Egyetem Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskolájának keretében.

Témavezető: Dr. Speier Gábor Elfogadásra javaslom (igen / nem)

.....

(aláírás)

A jelölt a doktori szigorlaton ..... %-ot ért el,

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve: ..... (igen /nem)

.....

(aláírás)

Bíráló neve: ..... (igen /nem)

.....

(aláírás)

Bíráló neve: ..... (igen /nem)

.....

(aláírás)

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján ..... %-ot ért el.

Veszprém, .....

.....  
a Bíráló Bizottság elnöke

A doktori (PhD) oklevél minősítése: .....

.....

Az EDHT elnöke

## **Kivonat**

**Készítette: Bagi Nárcisz Mária, okleveles vegyész**

**Témavezető: Dr. Speier Gábor, Professor Emeritus**

Az értekezésben bemutatásra kerül a 2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-fenantro-[9,10-*d*]-1,3,2  $\lambda^5$ -oxazafoszfol katalitikus hatásának vizsgálata és aromás aldehidekkel való reakciója. A katalitikus hatását szerves tiolok és fenolok dioxigénnel történő oxidációs reakciójában vizsgáltam.

A fenn nevezett vegyület enyhe körülmények között reakcióba lép a triplett spin állapotú dioxigénnel, egy peroxo intermedier molekulát kialakítva, melyen keresztül történik a tiolok oxidációja. E katalitikus reakció hasonlóságot mutat a flavoprotein-monoxigenáz enzimek által történő reakciókkal.

Sztöchiometrikus mennyiségben az aromás aldehidekkel lejátszódó reakciókban újszerű 1,3-oxazol gyűrűt tartalmazó heterociklusokat állítottam elő.

Az reakciók során keletkezett termékeket preparáltam, majd analitikai (IR, UV-Vis, NMR, GC-MS, elemanalízis) módszerekkel azonosítottam. Részletes kinetikai méréseket végeztem minden reakció esetében, majd az eredmények alapján javaslatot tettem a reakciók mechanizmusára.

## **Abstract**

**Written by: Nárcisz Mária Bagi, MSc. in Chemistry**

**Supervisor: Dr. Gábor Speier, Professor Emeritus**

This work presents the catalytic behavior of the 2,3-dihydro-2,2,2-triphenylphenanthro[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazaphosphole and its reaction with difficult para-substituted aromatic aldehyde. The catalytic behavior was studied in the oxidation of thiols and phenols by dioxygen.

The compound mentioned above can react with triplet spin dioxygen to form peroxy intermediates that can oxidize thiols. The mechanism of catalytic reaction shows similarity to flavoprotein monooxygenase mechanisms.

The novel 1,3-oxazol heterocycle was prepared to react with the 2,3-dihydro-2,2,2-triphenylphenanthro[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazaphosphole and the difficult aromatic aldehydes.

The products of catalytic and stoichiometric reactions were prepared and identified by analytical (IR, UV-Vis, NMR, GC-MS, element analysis) methods. In the case of all reactions, kinetic measurements were performed and a mechanism was proposed based on the results.

## **Zusammenfassung**

**Von: Nárcisz Mária Bagi, MSc. Chemie**

**Supervisor: Dr. Gábor Speier, Professor Emeritus**

Diese Arbeit präsentiert das katalytische Verhalten von 2,3-dihydro-2,2,2-triphenylphenanthro[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazaphosphole und ihre Reaktionen mit aromatischen Aldehyde. Das katalytische Verhalten war in Oxidation von Tiolalkoholen und aromatische Phenole untersucht.

Die Verbindung hat mit dem Oxigen in triplett spin Status reagiert, das Ergebnis war eine Peroxo-Molekel, die hat eine Roll ebei der Oxidation von Tiolen. Diese katalytische Reaktion ist ähnlich wie die Reaktionen mit Flavoproteine-Monooxygenase gasen.

In einem stoehiometrischen Ausmaß habe ich in den Reaktionen mit aromatischen Aldehyde neuartige 1,3 Oxazol-Ring-enthaltenden Heterozyklen hergestellt.

Die durch die Reaktionen hergestellte Produkte habe ich präpariert und mit analytischen (IR, UV-Vis, NMR, GC-MS, Die Elementaranalyse) Methoden identifiziert. Ausführliche kinetische Messungen werden bei allen Reaktionen abgeführt, und ich habe vorgeschlagen welche Mechanismen bei den Reaktionen abgespielt haben.

# Tartalomjegyzék

<b>1. Bevezetés</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Célkitűzés</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Irodalmi áttekintés</b> .....	<b>4</b>
3.1. <i>A dioxigén kémiai tulajdonságai</i> .....	4
3.2. <i>Az enzimek</i> .....	5
3.3. <i>Az oxidoreduktázok</i> .....	7
3.3.1. <i>A dioxigenázok</i> .....	8
3.3.2. <i>A monooxigenázok</i> .....	9
3.3.3. <i>A redukált flavin-adenin-dinukleotid biológiai szerepe</i> .....	12
3.3.4. <i>Sztöchiometrikus és katalitikus oxidációk flavin kofaktorról</i> .....	14
3.4. <i>Irodalomban található átmenetifémmentes szerves hidroperoxidok</i> .....	19
3.5 <i>Az 1,3,2-oxazafoszfól gyűrű szintézise</i> .....	20
3.6 <i>A 2,3-dihidro-2,2,2-trifenilfenantro[9,10-d]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfól előállítása és tautomériája</i> .....	22
3.6.1. <i>Az 2,3-dihidro-2,2,2-trifenilfenantro[9,10-d]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfól biotánzó tulajdonsága</i> .....	24
3.6.2. <i>Az 1,3,2-oxazafoszfól reakciója szén-dioxiddal</i> .....	26
3.7. <i>Az 1,3-oxazol gyűrű szintézise</i> .....	27
3.7.1. <i>Az 1,3-oxazolok biológiai hatásai</i> .....	27
3.7.2. <i>Az 1,3-oxazolok szintézisének és felhasználásának irodalma</i> .....	28
<b>4. Eredmények és értékelésük</b> .....	<b>34</b>
4.1. <i>Szerves tiolok katalitikus oxidációja dioxigénnel</i> .....	34
4.1.1 <i>A tiolok katalitikus oxidációs reakciójának feltételezett mechanizmusa</i> .....	48
4.2. <i>Szerves fenolok katalitikus oxidációja dioxigénnel biomimetikus katalizátor jelenlétében</i> .....	50
4.2.1 <i>A 3,5-di-terc-butilpirokatechin katalitikus oxidációja dioxigénnel 1,3,2-oxazafoszfól jelenlétében</i> .....	50
4.2.2 <i>A 2-aminofenol katalitikus oxidációja dioxigénnel 1,3,2-oxazafoszfól jelenlétében</i> .....	57
4.2.3. <i>A 3,5-di-terc-butilpirokateckin és a 2-aminofenol katalitikus oxidációjának vizsgálata deuterált metanolban</i> .....	63
4.2.4. <i>A fenolok katalitikus oxidációjának feltételezett mechanizmusa</i> .....	66
4.3 <i>A 2,3-dihidro-2,2,2-trifenilfenantro[9,10-d]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfól és az 5,7-di-terc-butil-2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-1,3,2λ<sup>5</sup>-benzoxaza-foszfól reakciója aldehidekkel és ketonokkal</i> .....	68
4.3.1. <i>Fenantro[9,10-d][1,3]oxazolok és származékaik előállítása</i> .....	68
4.3.2. <i>A 5,7-di-terc-butilfenol származék előállítása</i> .....	70
4.3.3. <i>Az 1,3,2-oxazafoszfól reakciója különböző alifás aldehidekkel és ketonokkal</i> ...	72
4.3.4. <i>Fenantro gyűrűvel és helyettesített származékokkal történő reakciók</i> .....	73
4.3.5. <i>Kinetikai vizsgálatok</i> .....	75
4.3.6. <i>Feltételezett mechanizmus</i> .....	80
<b>5. Kísérleti rész</b> .....	<b>81</b>
<b>6. Összefoglalás</b> .....	<b>92</b>
<b>7. Hivatkozások</b> .....	<b>94</b>

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetet mondok témavezetőmnek Dr. Speier Gábor professzor úrnak a témafelvetésért és szakmai irányításért. Köszönöm továbbá Dr. Kaizer Józsefnek, hogy a kutatásomhoz biztosította a vegyszereket. Mindkettőjüknek köszönöm, hogy lehetőséget nyújtottak, hogy külföldi tanulmány utakon vehessek részt, ezzel támogatták a szellemi tovább képzésemet is.

Bors Istvánnak, aki bevezetett a szerves laboratóriumi munkákba, és aki segítséget nyújtott a szakmai munkám elindulásában. Köszönet illeti továbbá Dr. Szalontai Gábort és Dr. Balogh Szabolcsot, akik a mágneses magrezonancia-spektroszkópiai ( $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR) vizsgálatokat végezték.

Köszönetet mondok családomnak, aki mindvégig kiállt mellettem és támogattott mind anyagilag és lelkiekben. Nélkülük ez a tanulmányom nem jöhetett volna létre és nem sikerült volna.

## Rövidítések

<b>1,3,2-oxazafoszfol</b>	2,3-dihidro-2,2,2-trifenilfenantro[9,10- <i>d</i> ]-1,3,2λ <sup>5</sup> -oxazafoszfol
<b>2-AP</b>	2-aminofenol
<b>BH<sub>4</sub></b>	5,6,7,8-tetrahidrobiopterin
<b>n-BuLi</b>	Butil-lítium
<b>n-BuOH</b>	Butanol
<b>BVMO</b>	Bayer-Villiger monooxygenáz
<b>CO<sub>2</sub></b>	Szén-dioxid
<b>DTBCH<sub>2</sub></b>	3,5-di- <i>terc</i> -butil-pirokatechin
<b>EDTA</b>	Etilén-diamin-tetra-acetát
<b>ES</b>	Enzim-szubsztrát komplex
<b>ET</b>	Elektron-transzfer
<b>FAD</b>	Flavin-adenin-dinukleotid
<b>4a-FIet-OOH</b>	4a-hidroperoxi-5-etil-3-metil-lumiflavin
<b>FMN</b>	Flavin-mononukleotid
<b>GC</b>	Gázkromatográfia
<b>GC-MS</b>	Gázkromatográfia-Tömegspektrometria
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hidrogén-peroxid
<b>IR</b>	Infravörös spektrometria
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	Kálium-karbonát
<b>KIE</b>	Kinetikus Izotóp effektus
<b>α-KG</b>	α-ketoglutarát
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>NADH</b>	Nikotinamid –adenin-dinukleotid
<b>NADPH</b>	Nikotinamid –adenin-dinukleotid-foszfát
<b>PAMO</b>	Fenilaceton-monooxygenáz



<b>PPh<sub>3</sub></b>	Trifenil-foszfán
<b>OPPh<sub>3</sub></b>	Trifenil-foszfán-oxid
<b>PFMN</b>	Foszfín-funkcionált mágneses nanorészecske
<b>TEMPO</b>	2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1 oxil
<b>THF</b>	Tetrahydrofurán
<b>UV-Vis</b>	Ultraviola-látható spektrometria

## 1. Bevezetés

Csoportunkban már több évtizede folynak kutatások fémkomplexek által katalizált oxidációs folyamatok területén. Néhány évvel ezelőtt észrevették, hogy egy korábban szintetizált foszfortartalmú öttagú heterociklusos vegyület olyan meglepő tulajdonságokat mutat, melyek által érdekessé vált a kutatásra. Ez a *fématomot nem tartalmazó*, környezetbarátnak tekinthető szerves vegyület különlegességét az adja, hogy képes reakcióba vinni két igen gyakori kis molekulát: a *dioxidigént* és a *széndioxidot*.

A 2,3-dihidro-2,2,2-trifenilfenantro[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfol (továbbiakban: 1,3,2-oxazafoszfol)– amely trifenil-foszfán és 9,10-fenantrénkinon-monoimin [4+1] cikloaddíciós reakciójában keletkezik - már a levegő dioxidigénjével is egy olyan, viszonylag stabilis szerves hidroperoxidot alakít ki, mely elektronspin-rezonanciás (ESR) vizsgálatok alapján stabilis szerves gyökkel van egyensúlyban, amelynek oldatban erőteljes vörös színe van. Mind szerkezetében, mind pedig funkciójában hasonlóságot mutat a flavin-monooxigenáz enzimekkel. Ezen enzimekkel állítható párhuzamba az egyre népszerűbb szerves katalizátorok, amelyek számos esetben helyettesíthetik a hagyományos átmenetifém-tartalmú katalizátorokat.

A természetben megtalálható vegyületek nagyon gyakran tartalmazznak nitrogént és oxigént. Ilyen heterociklusos vegyület többek között az 1,3-oxazol funkciós csoporttal rendelkező molekulák, amelyek csak kis számban találhatóak meg a természetben és az eddig felfedezett vagy mesterségesen előállított vegyületek hasznos biológiai hatásokkal rendelkeznek. Korábbi PhD tanulmány során az 1,3,2-oxazafoszfol reakcióját vizsgálták szén-dioxiddal, amely során oxazon-típusú heterociklusokhoz jutottak. E vegyületeknek jelentősége a zöldkémiai vonatkozásban mutatkozik meg.

\*\*\*

A dolgozat felépítése a következő: az irodalmi részben a dioxidigén kémiai tulajdonságának rövid összefoglalója után, bemutatásra kerül a flavoprotein-monooxigenáz biológiai fontossága és ezen enzim-modellel kapcsolatban elért kutatási eredmények, majd ezt követi a mesterségesen előállított flavinutánzó vegyületek és az általuk végzett katalitikus és sztöchiometrikus oxidációkkal kapcsolatos irodalom. Említést teszek a 2,3-dihidro-2,2,2-trifenilfenantro[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-

oxazafoszfollal kapcsolatosan elért korábbi eredményeinkről, és végül az 1,3-oxazolok előállításáról és biológiai jelentőségéről írok röviden. Az Eredmények és értékelésük részben az elvégzett oxidációs és sztöchiometrikus reakciók részletes kinetikai vizsgálatait mutatom be, majd az eredmények alapján javaslatot teszek a reakció mechanizmusokra.

## 2. Célkitűzés

Célul tűztük ki, hogy a bevezetésben említett 1,3,2-oxazafoszfolt tanulmányozzuk mind oxidációs reakciókban –katalizátorként-, mind pedig sztöchiometrikus reakcióban. A kísérletek elvégzésében tudományos diákköri tevékenységet folytató hallgatók voltak segítségemre.

Kezdeti céljaink között szerepelt, hogy a biológiai rendszerben lezajló, redukált flavin által történő tiol oxidációját modellezzem. Modellvegyületként tiofenolt, ciszteint és végül glutationt használtam fel. A cisztein egy olyan aminosav, amely a tiol oldallánca miatt igen reakcióképes, ezért kulcsszerepet játszik a fehérjék szerkezetében és funkciójában. A glutation glicinből, ciszteinből és glutaminsavból felépülő aminosav. Jelentősége a szervezetben, hogy antioxidánsként viselkedik, így a sejtalkotókat védi a reaktív oxidáló intermedierektől, mint például a szabadgyököktől és a hidrogén-peroxidtól.

További céljaink a tiolok oxidációját követően a fenolok oxidációja volt, ahol az 1,3,2-oxazafoszfolt szintén katalizátorként használtam fel. Felhasznált modellvegyületekként olyan vegyületeket használtam, amelyet az irodalom is nagyon alaposan, részletesen feldolgoz és biológiai hatásukat tekintve igen fontosak. Így a választott modellvegyületek a 3,5-di-*terc*-butil-pirokatechin és a 2-aminofenol.

Kutatási céljaim között szerepelt, hogy az 1,3,2-oxazafoszfolt, mint szubsztátum, sztöchiometrikus reakciókban vizsgáljam aldehidekkel és ketonokkal. Ezen reakciók eredményeként újszerű 1,3-oxazol gyűrűt tartalmazó heterociklusos vegyületekhez jutottam.

Annak érdekében, hogy a reakció mechanizmust meghatározzam, minden reakció esetében részletek kinetikai méréseket kellett végeznem.

### 3. Irodalmi áttekintés

#### 3.1. A dioxid kémiai tulajdonságai

A földtörténeti kutatások eredményeként egységesen elmondható, hogy a Földön található oxigén szinte teljes mennyisége a fotoszintetikus folyamatokban képződött és a legnagyobb hányada elhasználódott a lassan lejátszódó folyamatokban a földkéreg anyagainak oxidatív átalakítására. A földi élővilágot körülvevő dioxid-tartalmú atmoszférában minden szerves anyag termodinamikailag instabilis és ha nem létezne kinetikai gát az oxidációval szemben, akkor szén-dioxiddá és vízzé alakulna.

A dioxid az egyik legfontosabb és egyben legerősebb oxidálószer mind a vegyiparban, mind pedig a biológiai rendszerekben. Az dioxid molekula kinetikai inertségét egyrészt a kisebb energiájú triplétt alapállapotú spin-átmeneteinek korlátozottságával magyarázhatjuk, másrészt a dioxid egyelektronos redukciója negatív standard elektródpotenciálú szuperoxid-aniont eredményez, ezért a dioxid redukciója önként csak a negatívabb elektródpotenciálú elektrondonorokkal mehet végbe [1].

A triplétt elektronszerkezetű dioxid molekula kémiai reaktivitása szingulett szerves molekulákkal szemben *spin-tiltott* folyamat, amely csak rendkívül lassan mehet végbe (spin-megmaradás törvénye). A triplétt alapállapotú dioxid molekula két párosítatlan elektronnal rendelkezik, melyek a  $\pi^*$  orbitálokra helyezkednek el. Stabilis, kis energiájú és reaktivitású molekula élettartama mind folyadékban, mind pedig gáz fázisban végtelen. Ezért az oxidációs reakció abban az esetben játszódik le a felhasznált szubsztrátummal – amely szingulett spin állapotú -, ha a dioxid vagy a szubsztrátum, vagy mind a kettő aktiválva van. Az aktiválást követően elektronok lépnek a  $\pi^*_{2py}$  és  $\pi^*_{2pz}$  lazító molekulaorbitáljaira, miközben a kötésrendje csökken és a kötéshossz pedig nő. Ez azt mutatja, hogy az elektronok beépülése gyengíti a kettős kötetést. A dioxid elektronállapotai és tulajdonságai az 1. táblázatban láthatóak [2].

1. táblázat. A dioxid elektronállapotai és tulajdonságai.

Elektronállapot	HOMO-k		Relatív energia (kJ/mol)	Élettartam (s) gázf.-folyadékf.		Szerkezet
$^1\Sigma$	↑	↓	154,8	7,12	$10^{-9}$	↑O–O↓
$^1\Delta$	↑↓	–	92,0	3000	$10^{-3}$	O=O
$^3\Sigma$	↑ $\pi^*x$	↑ $\pi^*y$	0,0	$\infty$	$\infty$	↑O–O↑

### 3.2. Az enzimek

A biológiai rendszerekben az egymással reakcióba lépő anyagok közvetlen kölcsönhatásba kerülnek egymással. Ezen kémiai reakciók csak akkor játszódhatnak le a molekulák között, ha megfelelő energiamennyiséggel rendelkeznek, azaz aktivált állapotba kerülnek. Az ehhez szükséges energiamennyiséget aktiválási energiának hívják. <sup>[3]</sup>

A biokémiai folyamatok legnagyobb része katalizátor jelenlétében megy végbe. Ezek a katalizátorok specifikus tulajdonságú fehérjék, amelyeket enzimeknek nevezünk. Egyes enzimek szerepet játszanak abban, hogy az élő szervezetben a különböző energiaformák egymásba átalakulhassanak. Az enzimek száznál több aminosav maradékból épülnek fel, molekulatömegük nagy ( $1,20 \times 10^4 - 5,00 \times 10^5$  Dalton) és átmérőjük legalább 2,5 nm. Közel egyharmaduk fémiont is tartalmaz, amely többféleképpen kötődhet a fehérjéhez <sup>[4]</sup>. Azt az anyagot, amelynek átalakulását az enzim katalizálja, *szubsztrátumnak* nevezzük.

Az enzimek által bontott vagy létrehozott kémiai kötések természete szerint hat enzimescsoportot különböztetünk meg (2. táblázat):

**2. táblázat** Az enzimek csoportosítása <sup>[5]</sup>.

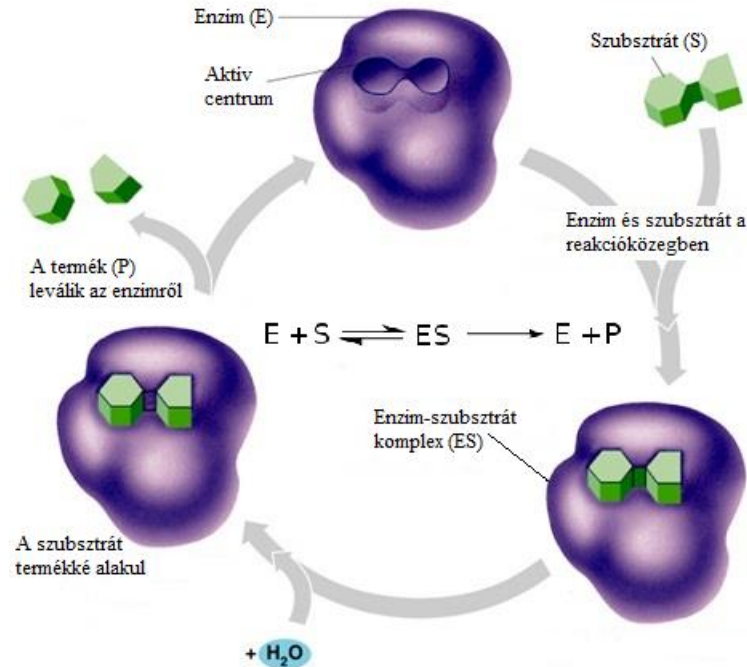
Enzim csoport	Kémiai reakció(k)
Hidrolázok	A fehérjék, poliszacharidok, zsírok, és foszfátok víz hatására történő átalakulását (hidrolízisét) segítik elő.
Oxidoreduktázok	Az ebbe a csoportba sorolt enzimek a sejtekben lejátszódó redoxireakciókat katalizálják. E folyamat során egy vagy több elektron vagy hidrogénatom átvitele történik meg az egyik molekuláról a másikra.
Transzferázok	Ezek az enzimek katalizálják egy meghatározott atomcsoportnak az átvitelét az egyik molekuláról a másikra.
Izomerázok	Az enzimeknek ez a csoportja a különböző típusú izomerizációs reakciókat segítik elő.
Liázok	Az ebbe a csoportba tartozó enzimek a szerves molekulák bizonyos csoportjait távolítják el nem hidrolitikus reakcióval
Ligázok	Ezek az enzimek két molekula összekapcsolódását katalizálják.

Az enzimek *aktív centrummal* rendelkeznek, amely által képesek felismerni, majd megkötni a reakcióban szereplő átalakítandó biomolekulát, figyelembe véve a molekula teljes térszerkezetét. Az aktív centrum alakja- a benne lévő töltések, reaktív fehérjeszekvenciák és fém-kofaktorok egy különös mintázata – felelős az enzimek nagyfokú specifikusságáért.

Az enzim katalizálta reakció első lépése, hogy felismerje a biomolekulát, majd megkötése után kialakítja az enzim-szubsztrátum (ES) komplexet, amelyet E. Fischer a „kulcs-zár” viszonyhoz hasonlított <sup>[6]</sup>. Egyes enzimek aktív helyei nem merevek, mint ahogy azt Fischer feltételezte, hanem alakjuk megváltozik a szubsztrátum bekötődésekor. Az ES komplexben az egyes alkotók közötti kapcsolatot javarészt másodlagos kötőerők alakítják ki (hidrogénkötés, dipólus-dipólus kölcsönhatás) amit a viszonylag kicsi kötési energia értékek (12-50 kJ/mól) támasztanak alá.

Az ES komplex kialakulását követően megtörténik a szubsztrátum kémiai átalakítása, majd a létrejött termék leválik az enzimről. A szabad enzim újabb

szubsztrátum molekula átalakítására lesz képes egy következő ciklusban. Az enzimek működési folyamatát az 1. ábra szemlélteti.

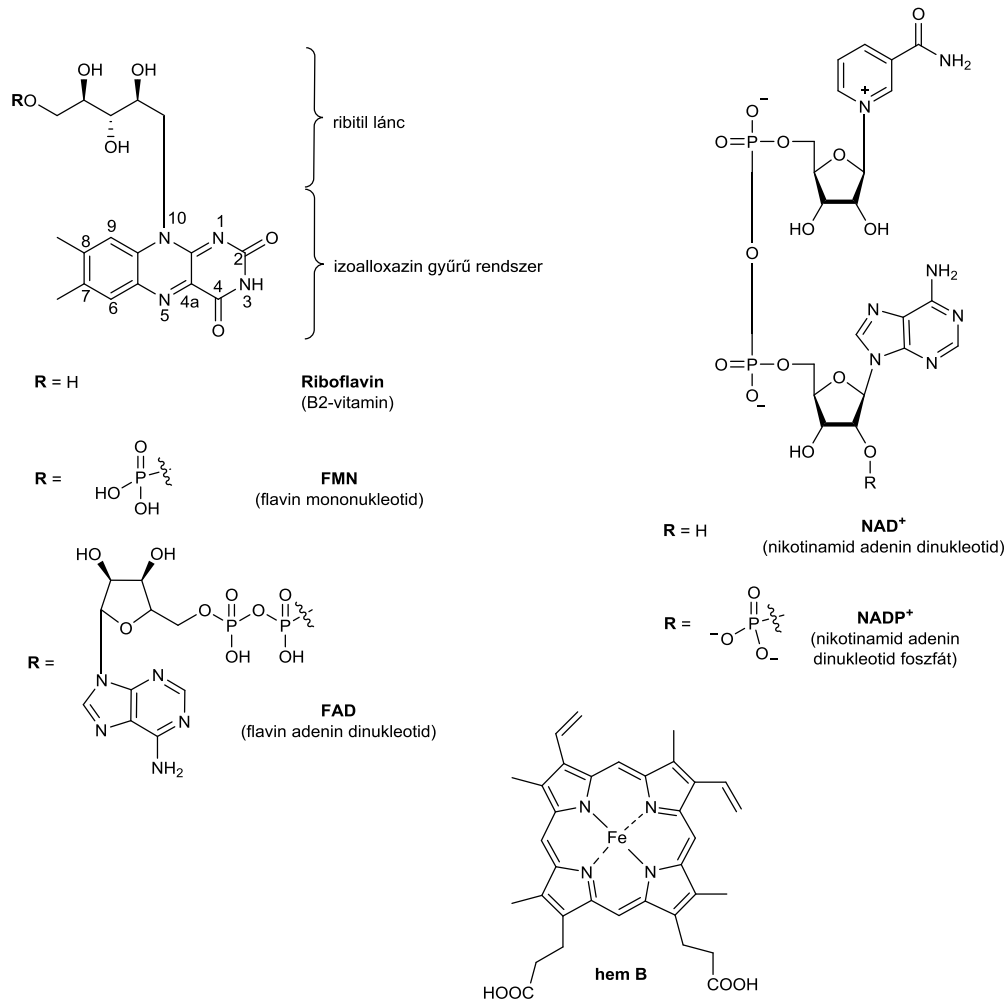


1. ábra. Az enzimkatalízis körfolyamata.

### 3.3. Az oxidoreduktázok

A sejtekben lejátszódó redoxireakciókat katalizáló enzimeket oxidoreduktázoknak nevezzük. Ezek az enzimek képesek egy vagy több elektron, esetleg hidrogén atom átvitelére az egymással reagáló molekulák között. Léteznek olyan enzimek, amelyeknek nincs szükségük kofaktorra. Ezek általában aromás „maradványokat” tartalmaznak az aktív oldalon, amely által katalitikusan aktívvá válnak. Azonban a legtöbb biokémiai reakciót katalizáló oxidoreduktáz enzimnek szüksége van szerves kofaktorra. A legismertebb kofaktorok a flavinok, a fém-ionok, a hem-tartalmú molekulák és a nikotinamidok (2. ábra) [7,8,9,10,11,12,13].





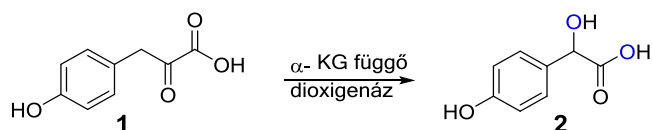
2. ábra. Oxidoreduktázok által felhasznált kofaktorok.

Az oxidoreduktáz enzimeket négy csoportba sorolhatjuk: az (1) oxidázok, (2) peroxidázok, (3) oxigenázok/hidroxilázok és végül a (4) dehidrogenázok. Ezen csoportok közül, a dolgozatom szempontjából lényeges (3) csoportot mutatom be.

### 3.3.1. A dioxigenázok

Az oxigenázok a dioxigén beépülését katalizálják a molekulába. Működési mechanizmusuk alapján beszélhetünk monooxigenázokról és dioxigenázokról. Az utóbbiról akkor beszélünk, hogyha a dioxigén mindkét oxigén atomját beépítik a szubsztrátum molekulába. A dioxigenázokat az oxigénmolekula beépülésétől függően további két csoportra bonthatjuk. Abban az esetben, ha mindkét oxigénatom ugyanabba a szubsztrátum molekulába épül be, akkor intramolekuláris dioxigenázról, míg ha két különböző szubsztrátum molekula veszi fel a dioxigén egy-egy oxigénatomját, akkor intermolekuláris dioxigenázról beszélhetünk. Ilyen az  $\alpha$ -ketoglutarát-

függő ( $\alpha$ -KG), 4-hidroxi-fenil-piruvát dioxigenáz (3. ábra), amelynél az egyik oxigénatom az  $\alpha$ -ketoglutársavba (**1**) épül be, majd dekarboxilezést követően szukcinsavvá alakul, míg a másik oxigén atom a szubsztrátummolekulába hidroxicsoporként épül be<sup>[14]</sup>.

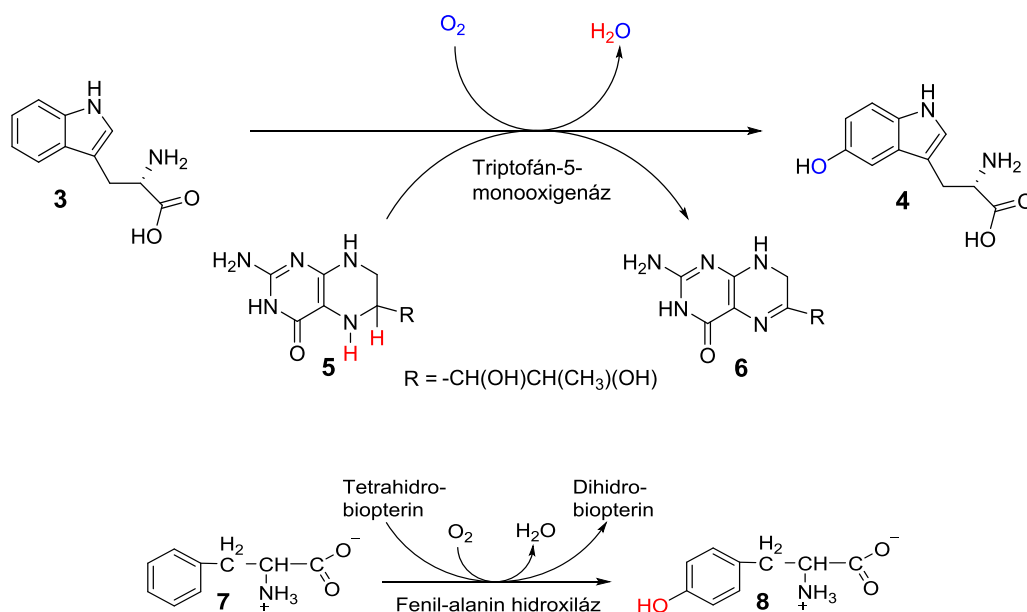


**3. ábra.** Az  $\alpha$ -KG függő 4-hidroxi-fenil- piruvát dioxigenáz.

### 3.3.2. A monooxigenázok

A dioxigenázokkal szemben a monooxigenázok a dioxigén egyik oxigénatomjának a szubsztrátum molekulába való beépülését katalizálják, miközben a másik oxigénatomot a NADPH vagy más koenzim segítségével vízzé redukálják<sup>[15,16,17]</sup>. Az egyik legismertebb és fontosságát tekintve az élő szervezetben az elsőként sorolható az aktív centrumban vasat tartalmazó citokróm P450 monooxigenáz enzim. Ez az az enzim, amelynek segítségével a szervezet védekezni tud a szervezetbe került idegen anyagokkal szemben. Olyan reakciókat katalizál, mint az alifás és aromás szénhidrogének hidroxilezését vagy az olefinek ketonizációját és epoxidálását<sup>[18,19,20,21,22,23]</sup>.

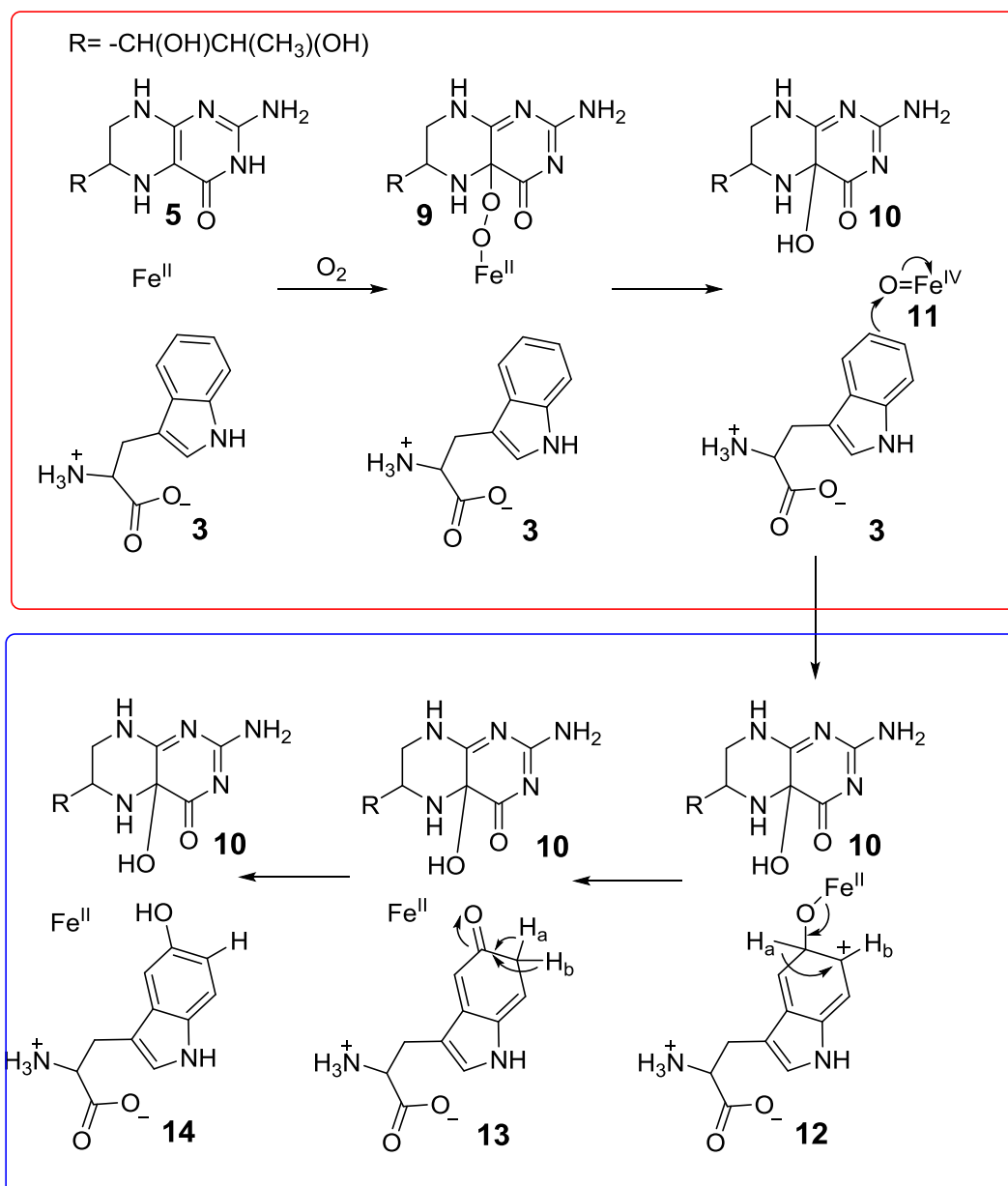
Egy másik kisebb enzim család a pterin-függő hidroxilázok, amelyek az 5,6,7,8-tetrahidrobiopterint (BH<sub>4</sub>, **5**) mint redukáló, két elektront adó kofaktort használnak fel. Ide tartoznak a következő enzimek: triptofán -, tirozin-, és a fenil-alanin – hidroxiláz (4. ábra). Ezek az aromás aminosavak regioszelektív hidroxilezését végzik<sup>[24,25]</sup>.



#### 4. ábra. Monooxigenázok.

A triptofán hidroxiláz egy nem –hem típusú, vas(II)-függő monooxigenáz, amely a molekuláris dioxid egyik oxigénatomjának a beépítését katalizálja az aromás aminosavba (3), 5,6,7,8-tetrahydrobiopterint (5)- mint két elektront szolgáltató donort – felhasználva, miközben a másik oxigén atom vízzé redukálódik [26,27]. A javasolt mechanizmust két részre lehet felosztani: a felső, piros kerettel jelölt részben látható az 5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (5), a dioxid és az aktív vas(II) reakciója, míg az alsó, kék keretben látható reakció az oxigén atom beépülését szemlélteti (5. ábra).

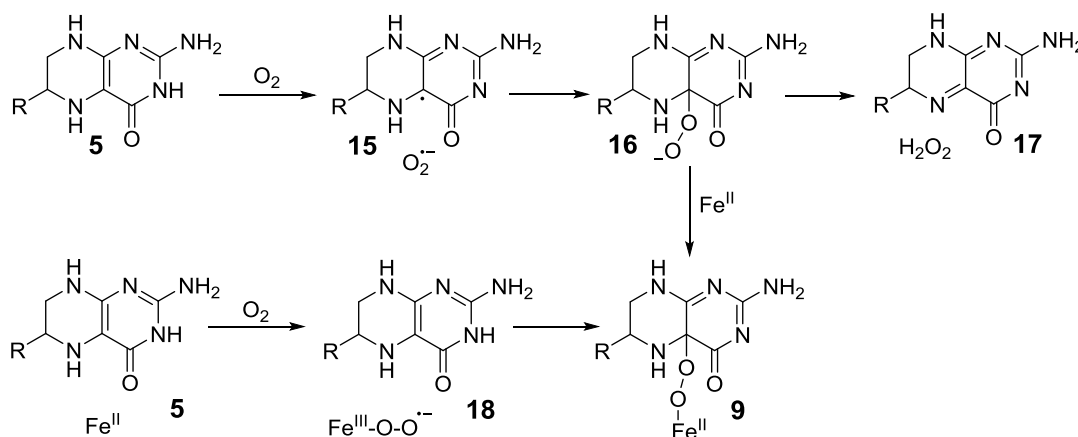
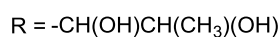
A mechanizmus kezdeti lépésében a dioxid molekula aktiválása történik úgy, hogy a 5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (5) két elektront ad át a dioxid molekulanak kialakítva egy hidroperoxidot, ami a vas(II)-vel tovább reagálva vas(II) – peroxopterinné (9) alakul. Ezt egy heterolitikus hasítás követ, amely egy reaktív vas(IV) –oxo (11) köztiterméket eredményez, amelyet Mössbauer spektroszkópiával bizonyítottak [28]. Ez egy következő lépésben közvetlen reagál az aminosav aromás gyűrűjével kialakítva egy kationos (12) köztiterméket, ahol egy szén – oxigén kötés alakul ki, miközben az aromacitás csökken. Ezt a lépést deutériummal jelzett kísérlettel is alátámasztották és a közti terméket NMR spektroszkópiával mutatták ki [29]. Az utolsó lépésben a 13 molekulán keresztül egy 1,2-hidrid átrendeződés játszódik le, ahol az oxigénezett végterméket 14 kapjuk (5. ábra).



5. ábra. A triptofán hidroxiláz működésére tett javasolt mechanizmus.

Korábban említettem, hogy a kezdeti lépésben a dioxigént aktívvá kell tenni ahhoz, hogy reaktív vas(II) – peroxopterin (9) alakuljon ki. Autooxidációban a pterin egy elektront ad át a dioxigén molekulának, miközben kialakul egy szuperoxid gyökanyon és a pterin gyök (15). A keletkező pterin gyök vagy egy másik pterin gyökkel reagál dihidropterint eredményezve, vagy gyök – gyök rekombináció történik a szuperoxid gyök anionnal, ahol 4a-peroxipterint (16) kapjuk<sup>[30]</sup>. Ezt követően a 16 vagy eliminálódik, vagy egy aktív vas(II)-vel reagál.

Ha eliminálódik, akkor hidrogén – peroxidra és kinonoid dihidropterinre esik szét <sup>[31,32]</sup>, ha viszont az aktív vas(II) – vel reagál, akkor kialakul a reaktív vas(II)-peroxipterin (**9**). A vas(II) peroxipterint egy egylépéses direkt oxigén atom transzferen keresztül is ki lehet alakítani. A 5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (**5**) dioxigénnel való reakcióját az 6. ábra mutatja.



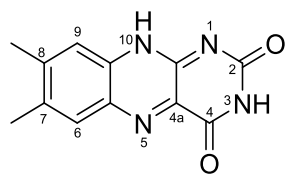
**6. ábra.** A 5,6,7,8-tetrahydrobiopterin reakciója dioxigénnel és vas(II)-vel.

Ezzel szemben léteznek olyan flavin-függő monooxygenázok, amelyeknek működésükhöz nincs szükség fémet tartalmazó kofaktorra, csak szerves kofaktort használnak oxidációs reakciók végrehajtására.

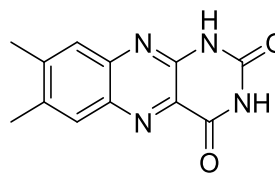
### 3.3.3. A redukált flavin-adenin-dinukleotid biológiai szerepe

A flavin-mononukleotid (FMN) és a flavin-adenin-dinukleotid (FAD) a flavin enzimek koenzimjei. Ezek az anyagok részt vesznek a hidrogén átvitelében, a sejt-légzés folyamán, a zsírsavak dehidrogénezésében, az aminosavak oxidatív decarboxilálásában és más redoxi folyamatokban <sup>[33]</sup>.

A flavinok 7,8-di-metil-izoalloxazin gyűrűs rendszert tartalmaznak, amelyek kémiai tulajdonságaiban hasonlóságot mutatnak a 7,8-di-metil-alloxazinnal (7. ábra). Az első alloxazint Kühling állította elő az alloxán és *o*-fenilén-diamin kondenzációs reakciója útján <sup>[34]</sup>.



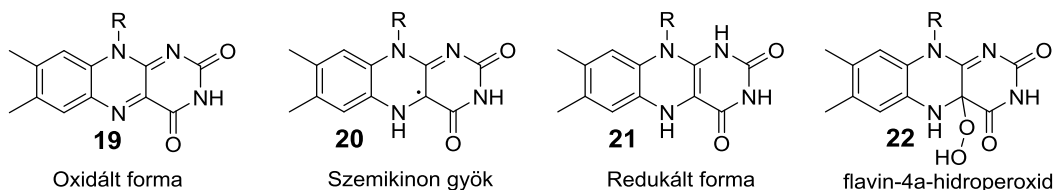
7,8-di-metil-izoalloxazin



7,8-di-metil-alloxazin

**7. ábra.** Az izoalloxazin és az alloxazin heterociklusos gyűrű.

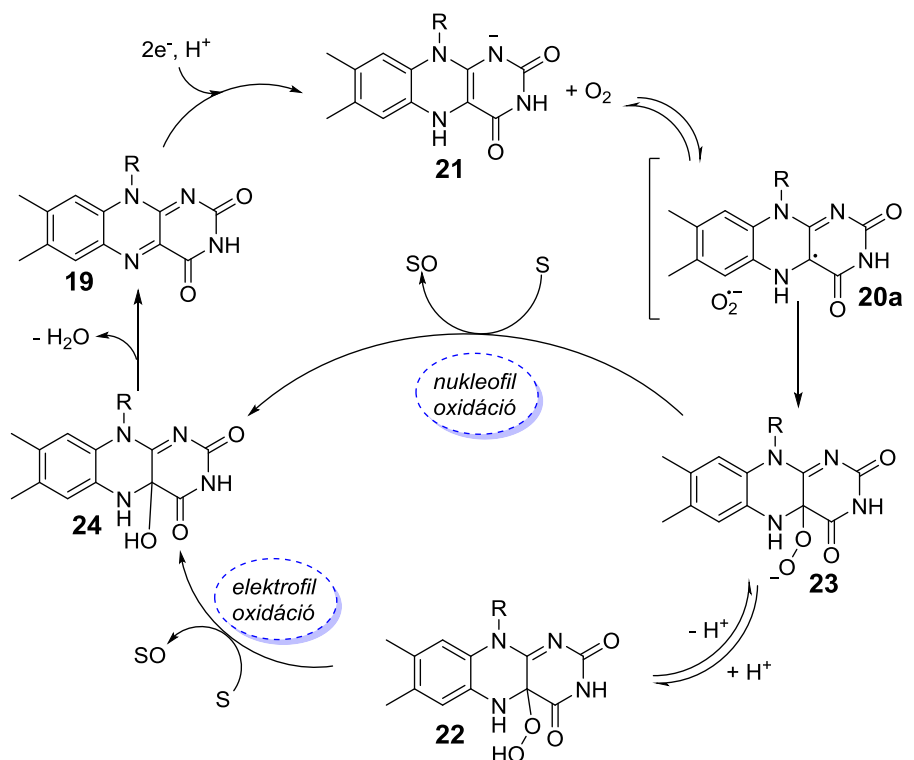
A riboflavin-5'-foszfátot tartalmazó flavin enzimek aktivitása általában kisebb, mint azoké, amelyeknek prosztetikus csoportját a flavin-adenin-dinukleotid alkotja. A flavinoknak három különböző állapota létezik – oxidált forma (**19**), szemikinon gyök (**20**), redukált forma (**21**)-, amelynek köszönhetően részt tudnak venni elektron transzfer reakcióban (8. ábra). A flavinok részben gyökös mechanizmusban fejtik ki katalitikus hatásukat egy flavin-4a-hidroperoxidon (**22**) keresztül [35,36]. A flavin kofaktornak redukált formában kell lennie ahhoz, hogy a dioxigén molekulát aktiválni tudja.



**8. ábra.** A flavinvegyületek oxidációs állapotai és a molekuláris oxigénnel kialakított 4a-hidroperoxid.

A 9. ábra szemlélteti az FMN oxidáció mechanizmusát. A flavin katalizált oxidációs mechanizmus első lépésében - amely egyben a sebességmeghatározó lépés is – egy elektrontranszfer reakció játszódik le a redukált flavin (**21**) és a triplet spinállapotú molekuláris oxigén között, mellyel szuperoxid-gyökiont és flavin-gyököt (**20a**) alakít ki. A gyök-gyök rekombináció következtében a **23** vegyületen keresztül flavin-4a-hidroperoxid (**22**) keletkezik [37]. A peroxiflavin ezt követően vagy nukleofil vagy elektrofil támadást hajt végre a szubsztrátum molekulán [38,39,40]. A keletkező melléktermék (**24**) dehidratáció következtében újra oxidált flavin (**19**) formává alakul, amelyet a NAD(P)H redukál (9.ábra).

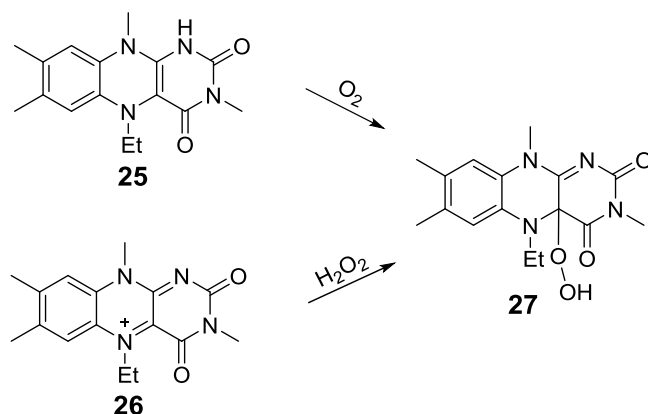
Egy másik módja annak, hogy redukált flavin kofaktorhoz jussunk az az, hogy NAD(P)H helyett másik elektrondonort használunk fel, mint például az EDTA-t vagy a PAMO-t [41,42,43,44,45].



**9. ábra.** A flavoprotein monooxygenáz katalizált oxigénezési reakció általános mechanizmusa.

### 3.3.4. Sztöchiometrikus és katalitikus oxidációk flavin kofattal

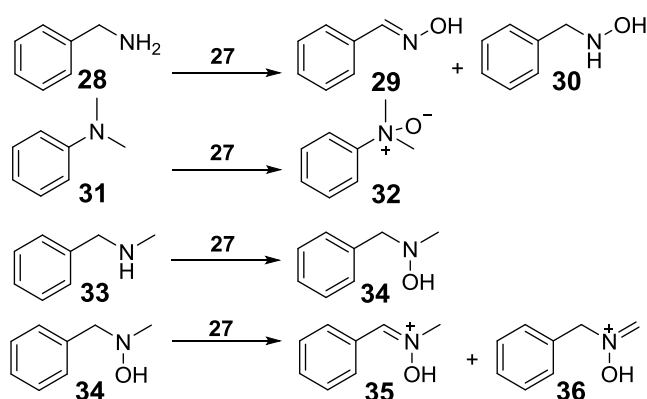
Bruice és munkatársai kutatásuk során szintetikus flavinokat állítottak elő úgy, hogy az  $N^5$ -hidrogént lecserélték metil- és etil csoportra, majd képezték a flavin-4a- hidroperoxid származékot (27), dioxigénnel és hidrogén-peroxiddal, amit izolálni is tudtak. Dioxigénnel abban az esetben képes reagálni a flavin, ha redukált formában (25) van. Ezzel szemben, ha ionos formában (26) van jelen, akkor csak hidrogén-peroxiddal lehet kialakítani a megfelelő flavin-4a-hidroperoxid származékot (4a-FI<sub>Et</sub>-OOH, 27) (10. ábra) [46,47,48,49,50,51]. A szulfidok és aminok átalakításában fontos szerepet játszanak ezek az enzimek.



**10. ábra.** A 4a- flavin-hidroperoxid (**27**) kialakítása dioxigénnel és hidrogén-peroxiddal.

Az eredményül kapott termékek (szulfoxidok, szulfonok, hidroxilaminok és amino-oxidok) a szerves szintézisek kulcsfontosságú intermedierei. A fenn említett kutatócsoport a kapott flavinszármazékot (**27**) sztöchiometrikus mennyiségben alkalmazták szulfidok és aminok oxidációs reakciójában.

Kezdetben a benzil-amin (**28**), az *N,N*-dimetilamin (**31**) és a *N*-metil-benzil-amin (**33**) oxidációját végezték el. Eredményül szekunder-, tercier- és hidroxil aminokat kaptak jó hozammal. Az *N*-metilbenzil amin (**33**) oxidációs termékeként kapott benzil-metil-hidroxilamint (**34**) tovább oxidálva *N*-benzilidén-metil-amin-*N*-oxidokhoz (**35**, **36**) jutottak <sup>[52,53,54]</sup> (11. ábra).

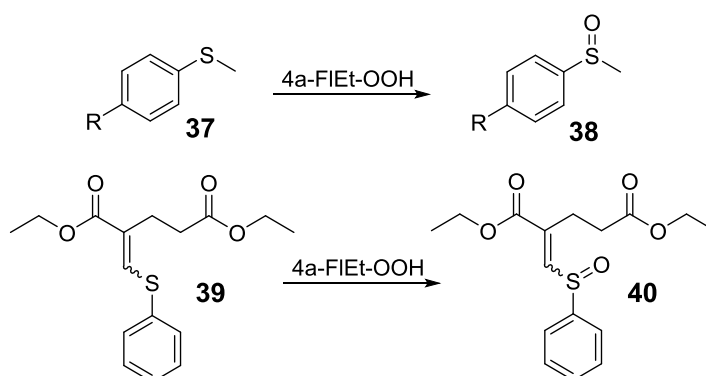


**11. ábra.** Sztöchiometrikus N-oxidációk **27** vegyülettel.

Harayama és munkatársai a 4a-hidroperoxi-5-etil-3-metillumiflavint izolálták, amelyet *para*-szubsztituált tioanizolok és szulfid származékok oxidációs reakciójá-

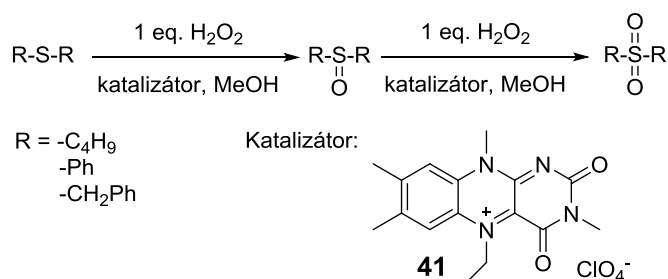


ban használtak fel. A kapott **40** termék a spirociklusos szeszkviterpének szintézisének közti terméke <sup>[55]</sup>.



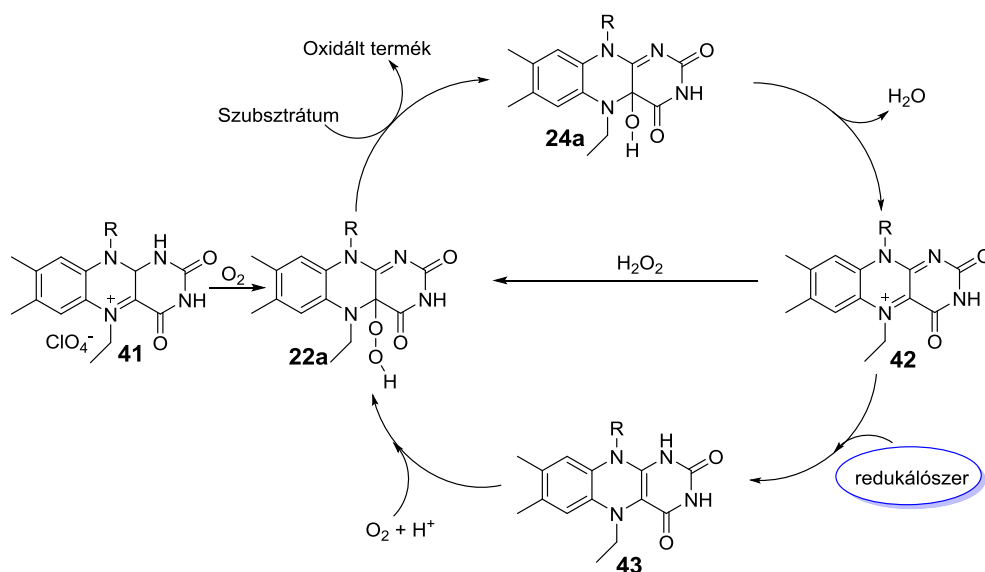
**12. ábra.** Sztöchiometrikus szulfid oxidációk 4a-FIET-hidroperoxiddal.

Murahashi és munkatársai tioétereket és aminokat oxidáltak  $\text{H}_2\text{O}_2$  és katalitikus mennyiségű flavinium-perkloráttal ( $\text{FIET}^+\text{ClO}_4^-$  (**41**)). Továbbá, kutatásuk során a dibenzil-, dibutil- és a difenil-szulfid oxidációját vizsgálták 1 ekvivalens  $\text{H}_2\text{O}_2$  és 10 mol%-os katalizátor jelenlétében. A legjobb hozamot a dibenzil-szulfid oxidációja során érték el, ahol 98 %-ban kaptak dibenzil-szulfidot, amit további  $\text{H}_2\text{O}_2$  és katalizátor hozzáadásával dibenzil-szulfonná oxidáltak (13.ábra) <sup>[56]</sup>.



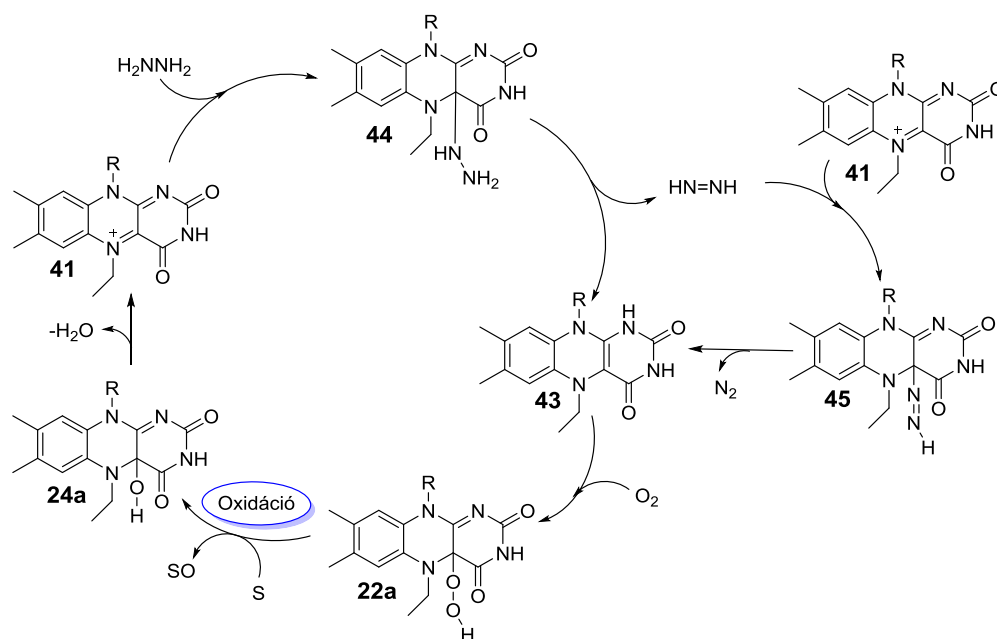
**13. ábra.** Katalitikus szulfid oxidációk hidrogén-peroxiddal és flavinium sóval.

A flavinium só (**41**) katalizált oxidáció első lépésében a só a triplet spin állapotú dioxigénnel flavin-4a-hidroperoxidot (**22a**) alakít ki, amelyen keresztül képes a szubsztrátumot oxidálni. A katalizátorból visszamaradt instabil hidroxiflavin (**24a**) vízvesztéssel iminium sóvá (**42**) alakul, ami vagy hidrogén-peroxiddal reagál, vagy redukciót követően a molekuláris oxigénnel reagál és újra **22a** hidroperoxidot alakít ki (14. ábra) <sup>[55]</sup>.



**14. ábra.** Az flavinium-perklorát katalizált oxidáció általános mechanizmusa.

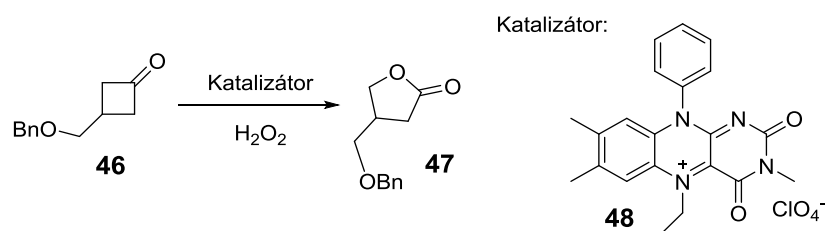
Murahashi és Imada együttműködésében egy olyan aerob reakciót írtak le, ahol hidrogén-peroxid helyett hidrazin hidrátot használtak és az előbb említett flavinium-perklorátot (41), szintén katalitikus mennyiségben. A reakció mechanizmusát tekintve egy része a korábban leírtakkal megegyezik. Az eltérés az első lépésben van, amikor a flavinium kation (41) egy hidrazinnal reagálva hidrazin adduktumot (44) alakít ki, majd diimin kilépése után a redukált formához (43) jutunk. A kilépett diimin egy melléreakcióban tovább reagál egy újabb katalizátorral, majd dinitrogén vesztést követően bezárul a katalitikus ciklus (15. ábra) <sup>[57]</sup>.



**15. ábra.** Az flavinium-perklorát katalizált aerob oxidáció javasolt mechanizmusa.

A ketonok laktonokká vagy észterekké való oxidációját Adolf Bayer és Victor Villiger írták le <sup>[58]</sup>. A természetben ezt az átalakítást a Bayer-Villiger monooxygenáz (BVMO) végzi el, ami molekuláris oxigént és sztöchiometrikus mennyiségű NAD(P)H-t – mint elektrondonort – használ fel.

Mazzini és munkatársai kutatásuk során a biomimetikus BVMO-t modellezték, ahol flavinium sót (48) és H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> használtak fel, mint oxigén forrás (16.ábra) <sup>[59]</sup>. Az oxidációs reakció mechanizmusa hasonlóan írható fel, mint a korábban leírt szulfidok és aminok esetében.



**16. ábra.** Katalitikus Bayer-Villiger reakció flavinium sóval és H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-dal.

Látható, hogy a fent bemutatásra került flavin-függő monooxygenázok az irodalom csak egy kis részét képezik. Kutatás szempontjából azért igen fontosak, hogy a szervezetben és a természetben lejátszódó folyamatokat minél mélyebbre hatóbban megismerhessük. A disszertációban a flavin koenzimmel hasonlóságot mutató szerves organokatalizátor jelenlétében elvégzett katalitikus oxidációs és sztöchiometrikus

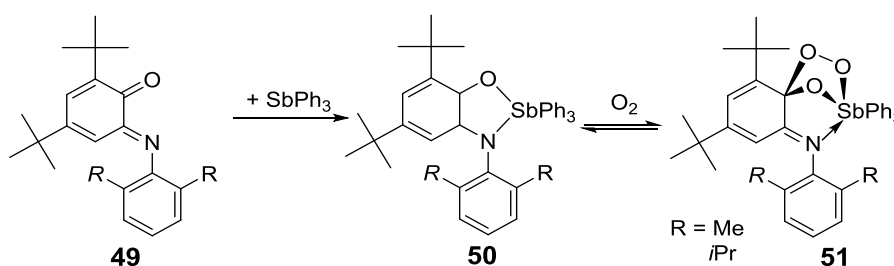
reakciót mutatok be és a mérések eredményei alapján javaslatot tettem a reakciók mechanizmusára.

### 3.4. Irodalomban található átmenetifémmentes szerves hidroperoxidok

Ebben az alfejezetben két olyan vegyületet és származékait mutatok be, amelyet tanulmányaim során előállítottam és a szulfidok katalitikus oxidációs reakciójában vizsgáltam, amely sajnos a várt eredményhez nem vezetett, viszont a disszertációban bemutatásra kerülő eredmények között szereplő katalizátor, hasonló hidroperoxidot alakít ki, így fontosnak tartom e vegyületek megemlítését.

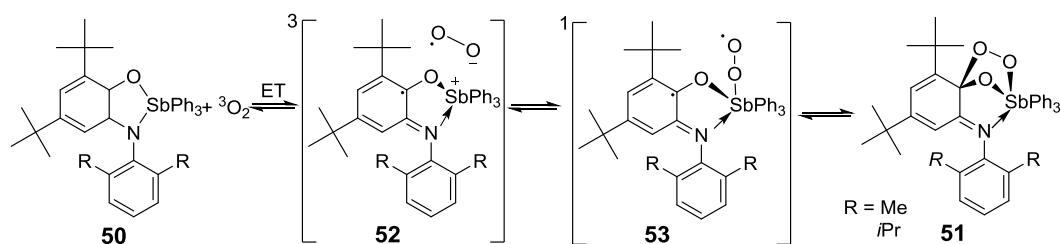
Az irodalomban számos példa található dioxigén hordozó molekulák, aktív centrumainak modellezésére. Ezen vegyület típusok képesek a dioxigént normál körülmények között megkötni. A keletkező adduktumokat klasszikus analitikai módszerekkel (NMR, IR, röntgenkristallográfia) kimutatták.

Abakumov és munkatársai egy fél-fémet tartalmazó komplexet szintetizáltak a **49** vegyületből kiindulva. Az antimont tartalmazó komplexet (**50**) dioxigénnel reagáltatva, endoperoxidot (**51**) kaptak, amelynek a szerkezetét, acetonból való kristályosítás után NMR spektroszkópiával és röntgenkristallográfiával bizonyították (17. ábra).



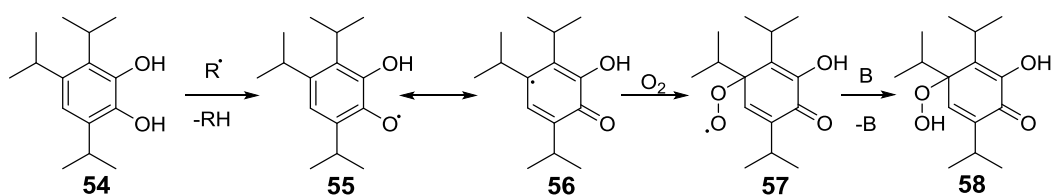
**17. ábra.** Az antimont tartalmú komplex kialakulása és dioxigénnel való reakciója.

A kutatócsoport a következő mechanizmust javasolta. Az első lépésben ET reakció játszódik le, amely következtében az *o*-aminofenolát ligandum egy elektront ad át a molekuláris oxigénnek, kialakítva a szuperoxid gyökiont és egy kationt (**52**), majd az utolsó két lépésben lejátszódó rekombináció után jutunk el a végtermékhez (**51**) (18. ábra) <sup>[60,61]</sup>.



**18. ábra.** Az *o*-aminofenolat-trifenilantimon endoperoxid kialakulásának javasolt mechanizmusa.

A kutatócsoport további munkájuk során a 3,4,6-*tri*-izopropil-pirokatechin (**54**) auto-oxidációját vizsgálva, a 4-hidroperoxi-2-hidroxi-3,4,6-*tri*-izopropil-ciklohexa-2,5-diont (**58**), mint terméket, sikerült egykristályos formában elkülöníteni. A molekula szerkezetét 2D NMR spektroszkópiával is alátámasztották. Az 19. ábra a termék kialakulását szemlélteti.



**19. ábra.** A 4-hidroperoxi-2-hidroxi-3,4,6-*tri*-izopropil-ciklohexa-2,5-dion kialakulása.

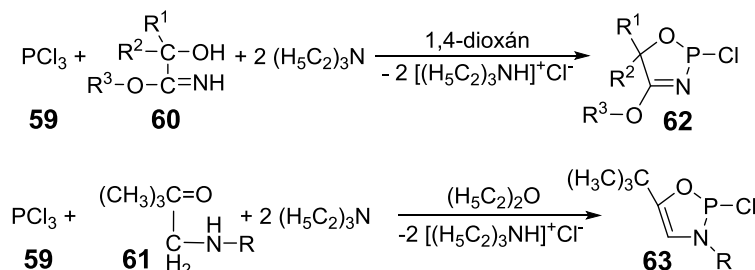
A kapott termék oxidáló képességét vizsgálták sztöchiometrikus reakcióban, ahol modellvegyületként trifenil-antimont használtak fel. A több köztterméken keresztül lejátszódó reakció végtermékeként, nem a várt trifenil-antimon-oxidot kapták, hanem hidroxi-*o*-kinont kaptak, amelyet infravörös- és NMR spektroszkópia mérésekkel igazoltak <sup>[62,63]</sup>.

### 3.5 Az 1,3,2-oxazafoszfol gyűrű szintézise

Egy öttagú gyűrűben a nitrogén, foszfor és az oxigén egymást követően helyezkednek el, akkor 1,3,2-oxazafoszfolról beszélünk. Az irodalomban számos példa található ezen gyűrű kialakítására, amelyből a teljesség igénye nélkül említek néhányat.

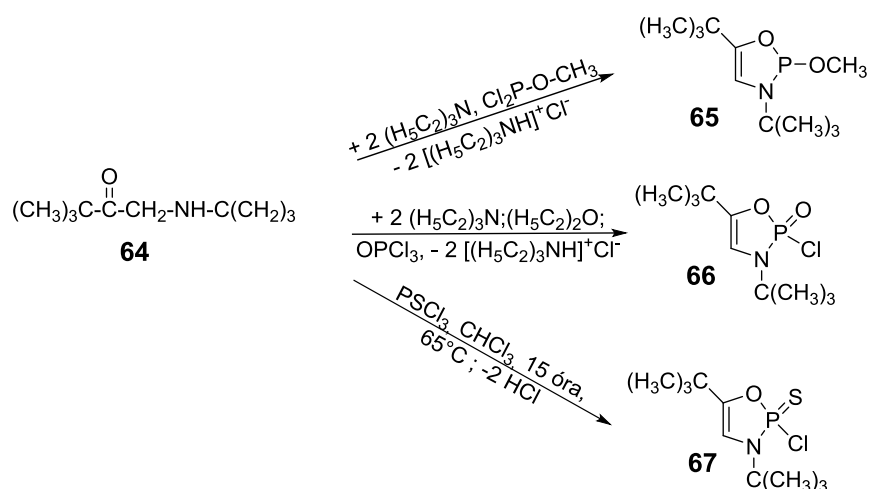
Shishkin és munkatársai a 2-hidroxi-karbonsav-észter-imidet (**60**) reagáltatták foszfor-trikloriddal (**59**), ahol eredményül 4-alkoxi-2-kloro-2,5-dihidro-1,3,2-

oxazafoszfolt (**62**) kaptak (20. ábra) <sup>[64]</sup>. Ehhez hasonló vegyületet állítottak elő Gololobov és munkatársai, ahol az imid helyett 2-alkilamin-ketont (**61**) használtak kiindulási vegyületként (20. ábra) <sup>[65,66]</sup>.



**20. ábra.** 2-kloro-1,3,2-oxazafoszfol származékok előállítása.

Balitskii és munkatársai 1-(*terc*-butilamino)-4,4-dimetilpentán-2-ont (**64**) reagáltattak különböző foszfortartalmú vegyületekkel, ahol termékként 2-szubsztituált metoxi-, oxo- és szulfid- 1,3,2-oxazafoszfolokat kaptak (**65**, **66**, **67**) (21. ábra) <sup>[67,68]</sup>.



**21. ábra.** Balitskii és kutató csoportja által előállított 1,3,2-oxazafoszfol származékok.

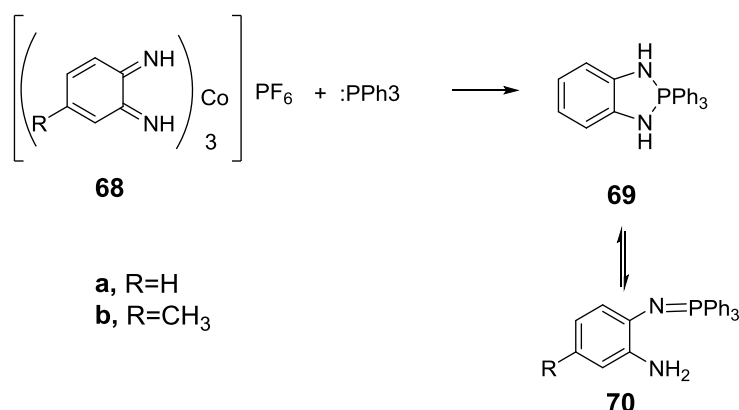
A dolgozatomban található 1,3,2-oxazafoszfol fenantrén gyűrűt tartalmazó heterociklusos vegyület, melynek előállítására vonatkozó irodalom igen csekély. Összefoglalóan elmondható a talált irodalom alapján, hogy a legtöbb esetben fenantrénkinon-monoiminből vagy fenantrénkinon-monooximból kiindulva foszfit származékokkal reagáltatva jutottak el a kívánt foszfor-tartalmú vegyülethez <sup>[69]</sup>.

### 3.6 A 2,3-dihidro-2,2,2,-trifenilfenantro[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfol előállítása és tautomériája

Az *o*-kinonok, *o*-kinon monoiminek és *o*-kinon diiminek, mint konjugált diének és heterodiének, könnyen lépnek elektrociklusos reakcióba háromértékű foszforvegyületekkel. Az irodalomban az *o*-kinonnak a foszfánokkal és foszfitokkal való reakcióját említik, ezzel szemben az *o*-kinon monoiminek és a szubsztituátlan *o*-kinon diiminek - kisebb stabilitása miatt - hasonlóan lejátszódó reakciójára már kevesebb leírás található meg. Az *o*-kinon diiminek ugyanakkor nagyobb stabilitást mutatnak, amikor egy fémhez koordinálnak. A keletkező fémkomplexet izolálni lehet.

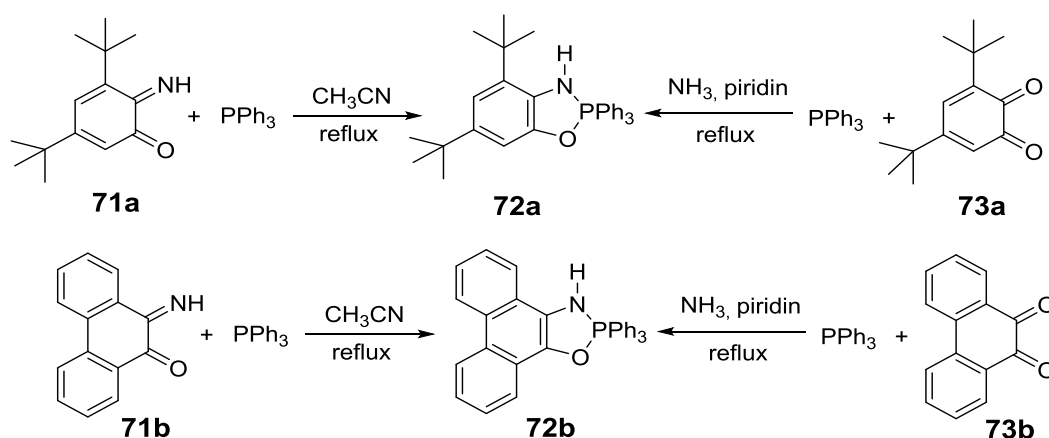
Elektrociklusos reakcióban a heterodiének dienofilekkel reagálnak, hasonlóan a *Diels-Alder* reakcióhoz <sup>[70]</sup>. A diiminek kobalttal reagáltatva a [Co(diimin)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> összegképletű – Warren módszere alapján – előállított komplexet adják. Az így kapott *o*-kinon diiminkomplexet a trifenil-foszfánnal reagáltatva a 2,3-dihidro-1,3,2λ<sup>5</sup>-benzodiazafoszfolt kapták.

A trisz-(*p*-benzokinon-diimináto)kobalt(III) hexafluoro-foszfátot (**68a**) és a trisz-(4-metil-*p*-benzokinon-diimináto)kobalt(III) hexafluoro-foszfátot (**68b**) reagáltatva trifenil-foszfánnal acetonitrilben, reflux hőmérsékleten főtermékként a 2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-1,3,2λ<sup>5</sup>-benzodiazafoszfolt (**69**) kaptak. Az *N*-(amino-fenil)-imino-foszfóránból és származékaiból (**70**) egyensúlyi reakcióban szintén a (**69**) terméket kapták (22. ábra) <sup>[71]</sup>.



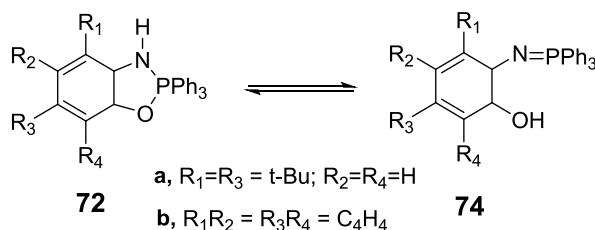
**22. ábra.** A 2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-1,3,2-λ<sup>5</sup>-benzodiazafoszfol előállítása.

Intézetünkben Speier és munkatársai foglalkoztak foszfor tartalmú heterociklusos vegyületek előállításával. Ennek eredményeképpen állították elő a 2,3-dihidro-2,2,2,-trifenilfenantro[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfolat (**72b**) és különféle 5,7-di-*tert*-butil-2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-1,3,2λ<sup>5</sup>-benzoxazafoszfolokat. Kétféle reakció utat írtak le, ahol először az *o*-kinon-monoimint (**71**) argon atmoszféra alatt reagáltattak keleotróp addícióban trifenilfoszfánnal, acetonitrilben reflux hőmérsékleten. A másik módszer során szintén argon atmoszféra alatt dolgoztak Carius-csőben, ahol az *o*-kinont (**73**) és a trifenilfoszfánt folyékony ammóniával reagáltatták piridinben (23. ábra) <sup>[72]</sup>.



**23. ábra.** Az 1,3,2- oxazafoszfolok előállítása.

További kutatások során azt tapasztalták, hogy az 1,3,2-oxazafoszfol tautoméria egyensúlyt mutat, amely oldatban a nyílt formájú iminofoszforán (**74**) irányába tolódik el (24. ábra) <sup>[70]</sup>.



**24. ábra.** Az 1,3,2-oxazafoszfolok tautomériája.

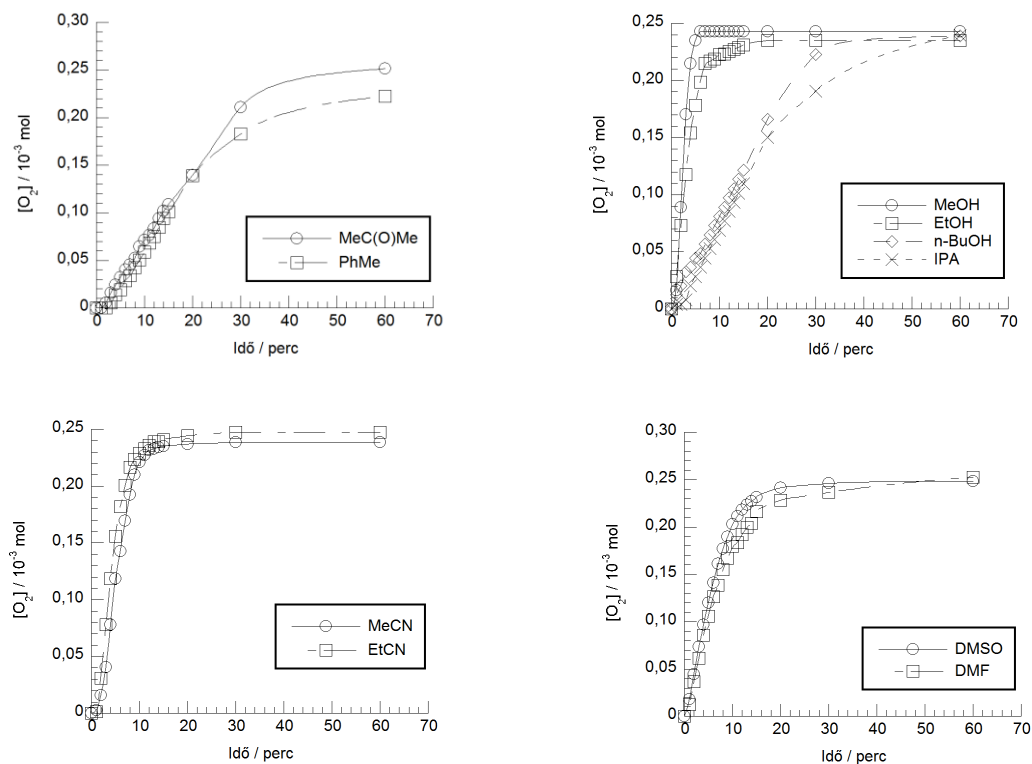


### 3.6.1. Az 2,3-dihidro-2,2,2,-trifenilfenantro[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfol bioutánzó tulajdonsága

Az elmúlt években, intézményünkben doktori munka során, további kutatásokat végeztek a 2,3-dihidro-2,2,2,-trifenilfenantro[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfol kialakulásának, dioxigénnel és szén-dioxiddal történő reakciójának vizsgálatára. Azt tapasztalták, hogy már enyhe reakciókörülmények között reakcióba lép dioxigénnel és szén-dioxiddal.

Az 1,3,2-oxazafoszfol dioxigénnel való reakcióját gázvolumetriás módszerrel követték egy termosztált reaktor edényben, majd a fogyott dioxigén anyagmennyiségét az ideális gázállapot egyenletéből számolták ki. A dioxigén felvételt különböző polaritású oldószerekben vizsgálták, amelynek eredményeit az 25. ábra szemlélteti.

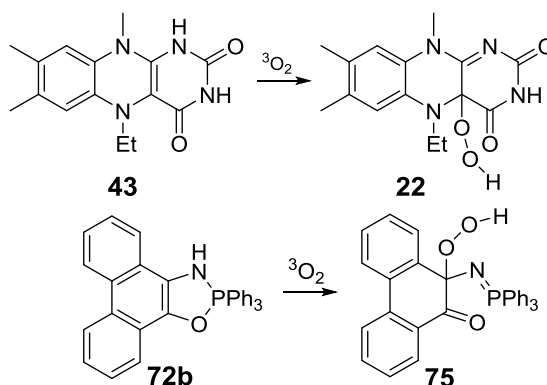
Jól látható, hogy alkoholok esetében a szénlánc növekedésével csökken a reakció sebessége, és ugyanez látható, amikor nitriles oldószert használtak. További dioxigén felvételt végeztek polárosabb és apolárosabb oldószerekben, amelyek alátámasztják azt a tényt, hogy a dioxigénfelvétel polárosabb oldószerekben gyorsabban történik.



**25. ábra** Az 1,3,2-oxazafoszfol dioxigén felvétele különböző oldószerekben.

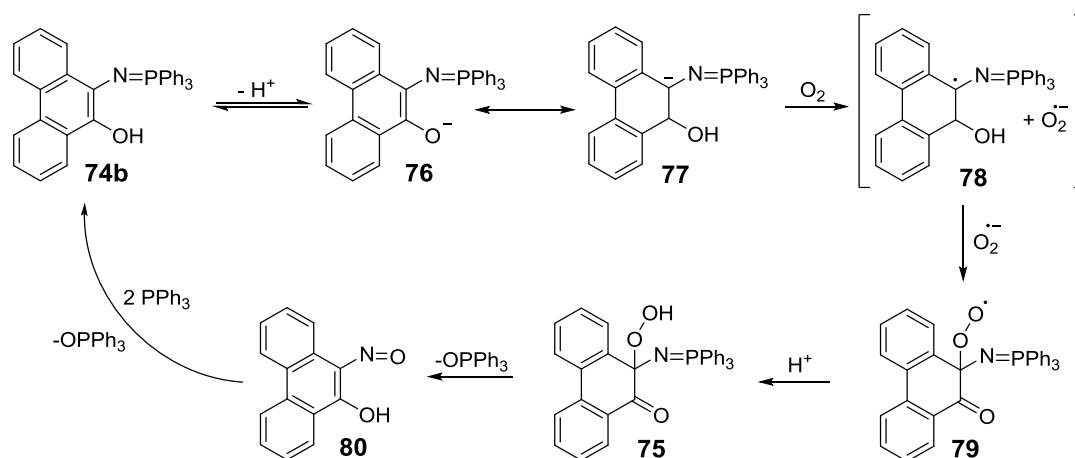
$[1,3,2\text{-oxazafoszfol}] = 12,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $V = 20 \text{ mL}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Az 26. ábra mutatja az 1,3,2-oxazafoszfol dioxigénnel való reakcióját és bioutánczó tulajdonságát.



**26. ábra.** Az 1,3,2-oxazafoszfol dioxigénnel való reakciója és bioutánczó tulajdonsága.

Az első szubsztrátum, amelyet katalitikus oxidációs reakcióban vizsgáltak a trifenil-foszfán volt. Az oxidáció első lépésében az 1,3,2-oxazafoszfol (**74b**) deprotonálódik. A keletkező deprotonált forma (**76**, **77**) elektrontranszfer lépésben átad egy elektront a dioxigén molekulának kialakítva egy szerves gyököt és egy szuperoxid gyökianiont (**78**). Gyök-gyök rekombinációt követően a molekula protonálódik és egy viszonylag stabil hidroperoxidot (**75**) alakít ki, majd trifenil-foszfán-oxid kilépésével stabilizálódik. Amennyiben az oldatban trifenil-foszfán van jelen, úgy visszkapjuk a kiindulási 1,3,2-oxazafoszfolt (27. ábra). A reakció mechanizmusa hasonlóságot mutat a flavoprotein-monooxygenáz enzim általános működési mechanizmusával <sup>[73]</sup>.



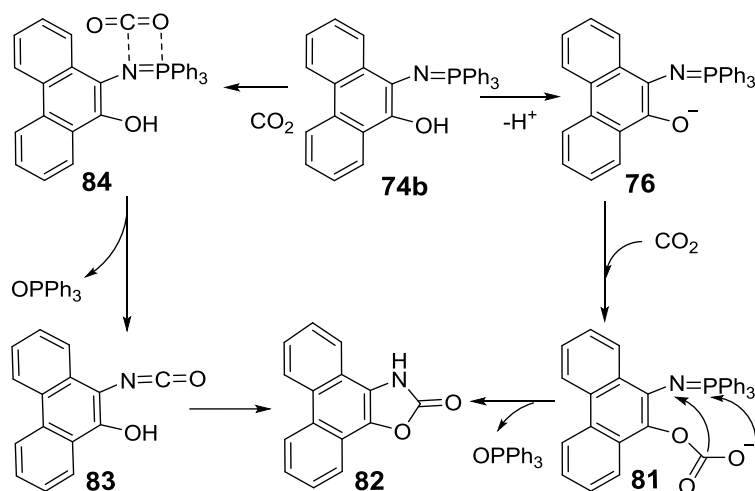
**27. ábra.** A trifenil-foszfán oxidációjának javasolt mechanizmusa <sup>[71]</sup>.

### 3.6.2. Az 1,3,2-oxazafoszfol reakciója szén-dioxiddal

Szén-dioxid atmoszféra alatt az 1,3,2-oxazafoszfol acetonitriles szuszpenziójának szobahőmérsékleten való kevertetése egy nap reakcióidő után jó hozammal fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol-2(3*H*)-ont és trifenil-foszfán-oxidot eredményezet. A kutatás során fény derült arra is, hogy *o*-kinon-monoimin és trifenil-foszfán reakciója acetonitrilben, reflux hőmérsékleten, CO<sub>2</sub> atmoszférában szintén az 1,3-oxazolon terméket eredményezi.

Két féle reakció utat tételtek fel a doktori disszertációban. Az egyik feltételezett mechanizmusban az iminofoszfórán deprotonálódási lépése után a nukleofil oxigénatomhoz köt a CO<sub>2</sub> molekula elektronhiányos szénatomja. A következő lépésben a CO<sub>2</sub>-ból származó szénatom az iminofoszfórán nitrogénatomját, míg a negatív töltéssel rendelkező oxigén a foszfor atomot támadja. Ezután eliminálódik a trifenilfoszfin-oxid és végül protonálódással alakul ki a termék. A másik feltételezés szerint a szén-dioxid az iminofoszfórán csoportot támadja meg, mely során átmenetileg egy C-N-P-O négytagú gyűrű (**84**) alakul ki. A következő lépésben OPh<sub>3</sub> eliminálódik, majd a visszamaradó izocianát (**83**) csoport a hidroxid-csoporttal zárja be a gyűrűt (28. ábra).<sup>[74]</sup>

A második feltételezett mechanizmus első lépését aza-Wittig reakciónak nevezzük. Ehhez a köztitermékhez hasonló adduktumot feltételeztünk a később részletesebben tárgyalásra kerülő 1,3-oxazolok szintézisének javasolt mechanizmusában.



28. ábra Az 1,3,2-oxazafoszfol reakciójának mechanizmusa CO<sub>2</sub>-dal<sup>[72]</sup>.

### 3.7. Az 1,3-oxazol gyűrű szintézise

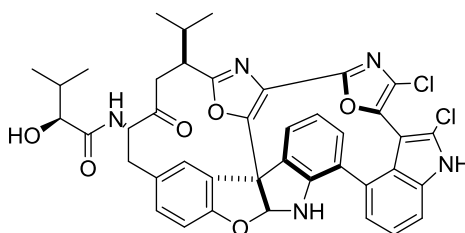
1,3-oxazolokról akkor beszélünk, ha egy öttagú gyűrűben oxigén és nitrogén heteroatom található egy szén közbeékelődésével. A gyűrű számozását az oxigéntől kezdjük, így kapjuk meg az 1,3 pozíciót. Az első oxazolt Hantzsch szintetizálta 1887-ben <sup>[75]</sup>.

Ezt követően több szintézist írtak le, de a kémia nem igazán mutatott nagy érdeklődést ezen vegyületek iránt mindaddig, amíg a II. világháború alatt angolszász kutatók a penicillint elő nem állították <sup>[76,77,78]</sup>. Ez hozta meg a heterociklusos kémiában az áttörést, amelyet az irodalom is alátámaszt azzal, hogy több, névvel jelzett szintézis utat írtak le különböző 1,3-oxazol előállítására, amely névszerint Robinson-Gabriel-, Fischer-szintézis és a Van Leusen reakció <sup>[79,80,81,82,83,84,85,86]</sup>.

#### 3.7.1. Az 1,3-oxazolok biológiai hatásai

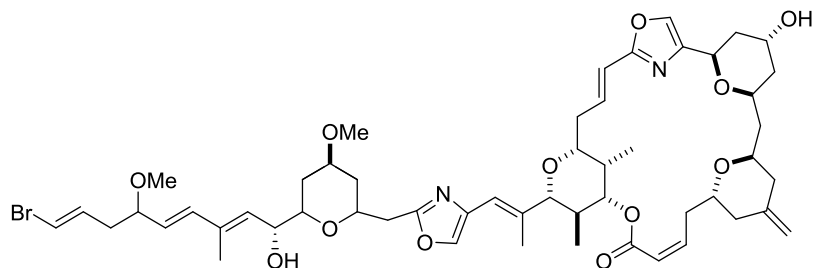
Az 1,3-oxazol gyűrűt tartalmazó vegyületek ritkán ugyan, de előfordulnak a természetben. Mivel csak kis számban akad képviselőjük, ezért csak most kezdik megérteni az egyes vegyületek biológiai funkcióit. A kutatásokban azonban igen nagy az érdeklődés, ugyanis a legtöbb vizsgált vegyület az emberek számára igen fontos biológiai hatásokkal bír.

Egyik példa erre a hátgerinchen jelen lévő diazonamid-A (29. ábra), amelyet Nicolaounak és munkatársainak sikerült előállítaniuk és a további kutatások során hatékonynak bizonyult rákos sejt ellen. <sup>[87]</sup>



29. ábra Diazonamid-A.

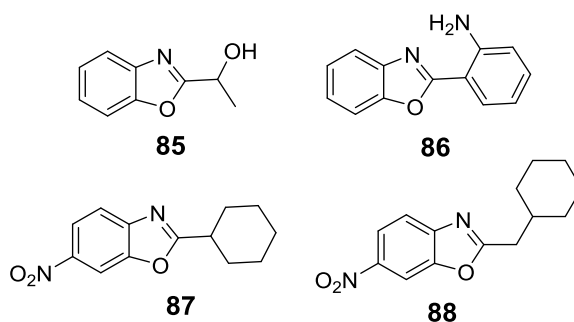
Egy Indiai-óceánbeli szivacs faj a *Phorbas sponge*-ből kinyerhető vegyületek a forboxazol-A (30. ábra) és forboxazol-B, olyan oxazol-oxán tartalmú makrolidák, melyek igen hatékonynak bizonyultak a rákos sejtek növekedése ellen, ugyanis a két molekula együttes MIC<sub>50</sub> értéke  $8 \cdot 10^{-10}$  M, ami az eddig felfedezett leghatékonyabb természetben előforduló citotoxikus hatóanyag. <sup>[88]</sup>



**30. ábra** Forboxazol-A.

Nem csak a természetben előforduló, hanem a mesterségesen előállított 1,3-oxazol származékokra is jellemző, hogy gátolják a sejtosztódást. Elamin és munkatársai különböző 1,3-benzoxazol vegyületek antibakteriális tulajdonságait vizsgálták. A kutatásuk során két vegyület bizonyult hatékonynak különböző baktériumtörzsek ellen. Ezek közül a *Staphylococcus aureus* volt a legérzékenyebb, amely egy Gram-pozitív baktérium, ami az emberi bőrön, orrnyálkahártyában is megtalálható és többek közt furunkulust és szepszist is okozhat. Az 1-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)ethan-1-ol (**85**) 50 µg/ml, míg a 2-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)aniline (**86**) 25 µg/ml koncentrációval 90%-kal csökkentette a sejtek növekedési sebességét (31. ábra).

Ahmet Akin és kutatócsoportja a 2,5-helyen szubsztituált benzoxazolonkat vizsgálta. Az 5-nitro-2-ciklohexil-benzoxazol (**87**) és az 5-nitro-2-ciklohexilmetil-benzoxazol (**88**) MIC értéke 3,12 µg/ml bizonyult *Bacillus Substilis* ellen, ami egy, a kutatások során használt, a talajban és a kenyérben is megtalálható Gram-pozitív baktérium törzs (31. ábra).<sup>[89]</sup>

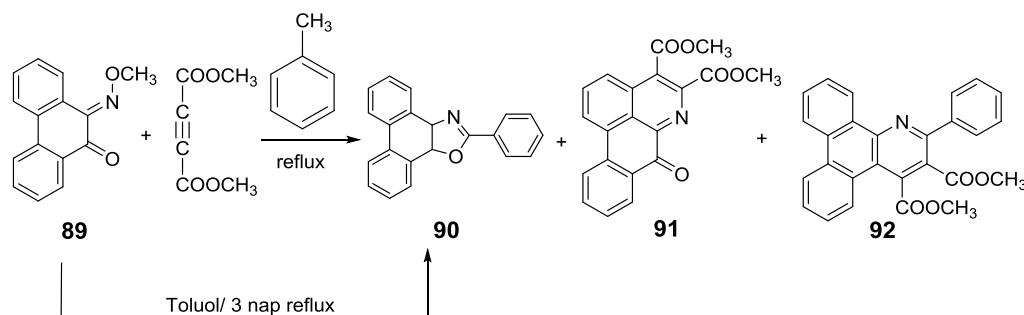


**31. ábra** Biológiai hatású 1,3-benzoxazol származékok.

### 3.7.2. Az 1,3-oxazolok szintézisének és felhasználásának irodalma

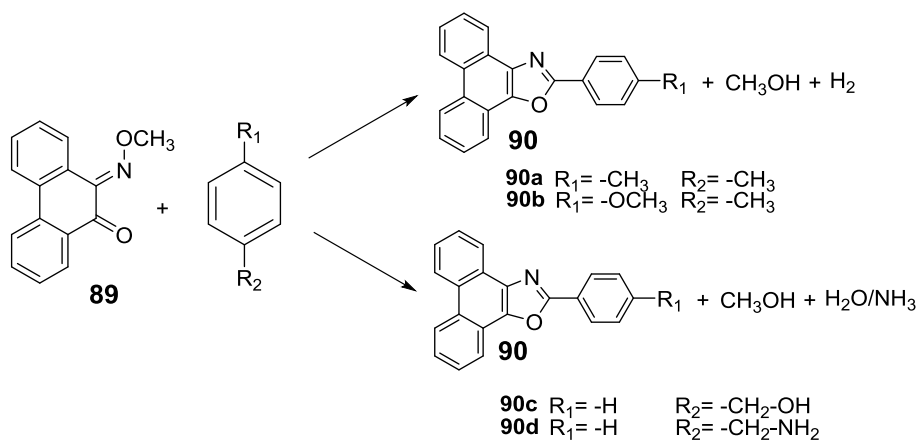
Nicolaides és munkatársai 10-(metoximino)fenantrén-9-ont (**89**) toluolban 10 napon keresztül reagáltattak dimetil-acetilén-dikarboxiláttal reflux hőmérsékleten és

a reakcióidő leteltével 2-fenil-fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol (**90**) mellett, 7-oxo-7*H*-dibenzo[*de,g*]kinolin-4,5-dikarboxilátot (**91**) és dimetil-2-fenildibenzo[*f,h*]kinolin-3,4-dikarboxilátot (**92**) kaptak termékként (32. ábra). A kísérletet megismételték dimetil-acetilén-dikarboxilát jelenléte nélkül, amelynek eredményeképpen termékként az ismert 2-fenilfenantro[9,10-*d*][1,3]oxazolt (**90**) kapták (32. ábra).



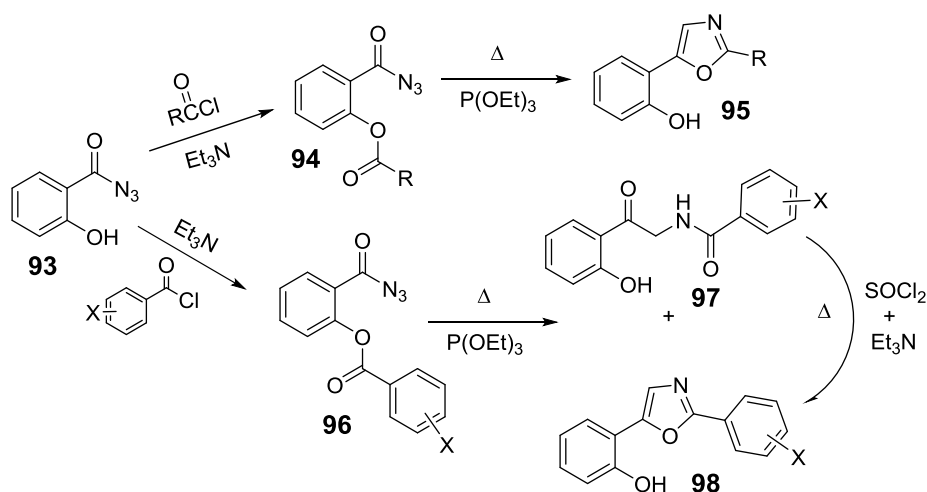
**32. ábra** 10-(metoximino)fenantrén-9-on reakciója toluolban dimetil-acetilén-dikarboxiláttal és anélkül.

A 32. ábrán bemutatott kísérlet hatására tovább vizsgálták a 10-(metoximino)fenantrén-9-onból való fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazolok előállítási lehetőségeit. A **89** vegyületet *p*-xilollal illetve *p*-metoxi-toluollal reagáltatva szintén a megfelelő fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol származékhoz jutottak és a reakció során metanol és hidrogén keletkezését írták le (33. ábra (**90a**, **90b**))<sup>[90]</sup>. Munkájukat további kutatásokkal egészítették ki. A 10-(metoximino)fenantrén-9-ont további aromás vegyületekkel reagáltattak reflux hőmérsékleten, amely fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol származékok keletkezését eredményezte (33. ábra (**90c**, **90d**))<sup>[91]</sup>.



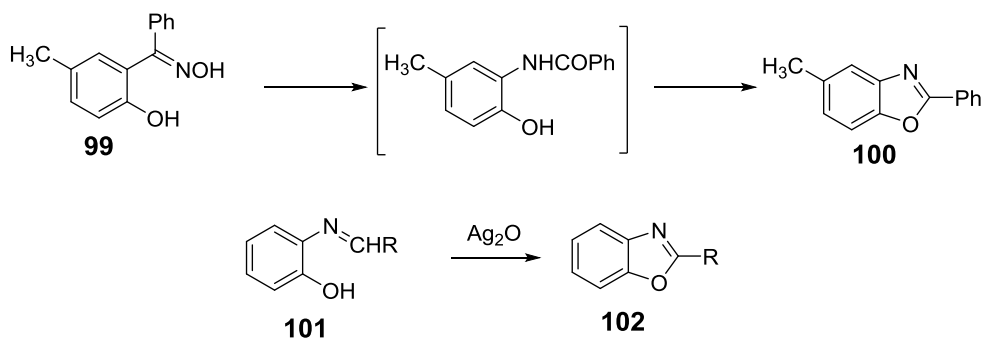
**33. ábra** 10-(metoximino)fenantrén-9-on reakciója aromás vegyületekkel.

Eunjung és Daeock Choi 2002-ben *o*-hidroxifenacil-azidot (**93**) reagáltatott alkil-, illetve aril-karbonsav-kloridokkal trietilamin jelenlétében. A reakció során termékként *o*-acil-oxi-fenacil-azidot (**94**), illetve *o*-ariloxifenacil-azidot (**96**) kaptak. Mindkét vegyületet trietil-foszfittal reagáltatták reflux hőmérsékleten benzolban. A **94**-ből kiindulva 2-alkil-5-(2-hidroxifenil)[1,3]-oxazol (**95**) terméket eredményezett. Ezzel szemben *o*-aril-oxi-fenacil-azidból (**96**) kiindulva *N*-(2-hidroxifenacil)benzamidhoz (**97**) jutottak, amit trietilaminnal tionil-klorid jelenlétében toluolban tovább refluxáltatva - a már az előző lépésben - kis mennyiségben is keletkező 2-aril-5-(2-hidroxifenil)-1,3-oxazolá (**98**) alakították át. (34. ábra) <sup>[92]</sup>.



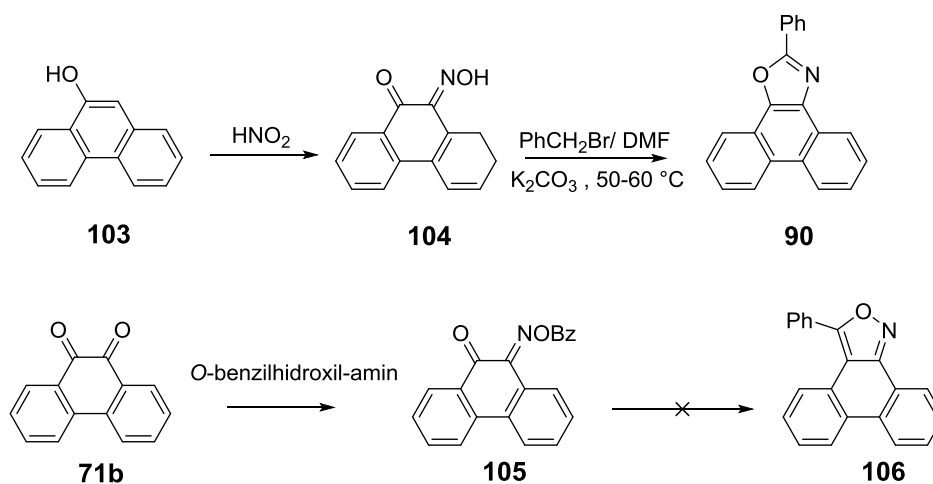
34. ábra 2-alkil-, és 2-aril-5-(2-hidroxifenil)-1,3-oxazol előállítás.

Az irodalomban számos példa található 1,3-benzoxazolok előállítására, többek közt névvel jelzett reakciók is. Az *o*-hidroxibenzofenon-oximból (**99**) Beckmann átrendeződéssel, fenolos (**101**) Schiff-bázis oxidatív gyűrűzárási reakciójával szintén 1,3-benzoxazolhoz jutunk (35. ábra) <sup>[93]</sup>.



35. ábra Benzoxazol származékok előállítása Beckmann átrendeződéssel, Schiff-bázison keresztül.

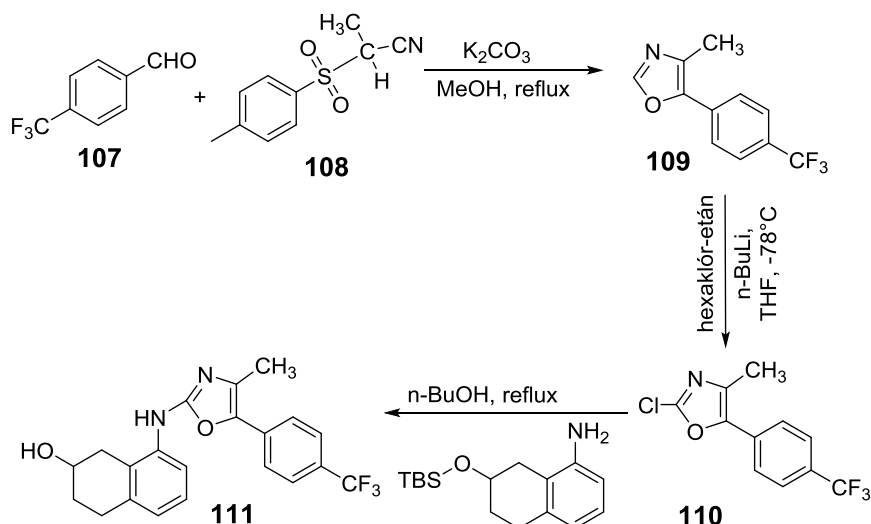
Katritzky és munkatársai 2002-ben fedeztek fel egy új gyűrűzárási reakciót 1,3-oxazolok előállítására. A 9-fenantrol (**103**) nitrozálásával állítottak elő fenantrénkinon-monoximot (**104**), amit benzil-bromiddal, majd dimetil-szulfáttal reagáltattak DMF-ben, vízmentes  $K_2CO_3$  jelenlétében. Először úgy vélték, hogy termékként 3-fenil-fenantro[9,10-*c*]izoxazolt (**106**) kaptak. Ennek igazolására a 9,10-fenantrénkinont (**71b**) *o*-benzilhidroxil-aminnal reagáltatták eredményül 9,10-fenatréndinon-9-(*o*-benziloxim)-ot (**105**) kaptak. Az utóbbi vegyületet DMF-ben oldva és  $K_2CO_3$  hatására nem jutottak a kívánt termékhez. A  $^{13}C$ -as NMR vizsgálat vezette rá őket arra a következtetésre, hogy egy már ismert vegyületet, a 2-fenil-fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazolt (**90**) állították elő (36. ábra) <sup>[91]</sup>.



**36. ábra** 2-fenil-fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol előállítása 9-fenantrolból.

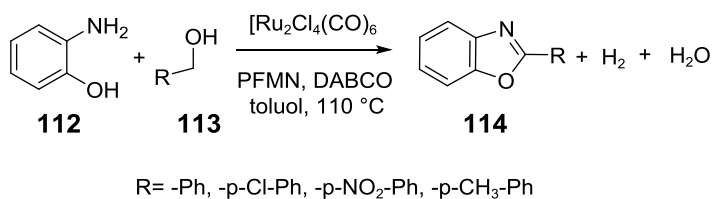
Richard J. Perner és munkatársai egyes 1,3-oxazolok biológiai hatásait vizsgálták. A kutatásukhoz szükséges 1,3-oxazolt úgy állították elő, hogy 4-(trifluorometil)-benzaldehydet (**107**) reagáltattak TosCHMeNC-dal (**108**),  $K_2CO_3$  jelenlétében, metanolban, reflux hőmérsékleten. A kapott **109** vegyületet *n*-butillítiummal és hexaklóretánnal THF-ben reagáltatták tovább. Az így kapott 2-*kloro*-4-*metil*-5-[4-(trifluorometil)fenil][1,3]-oxazolt (**110**) reagáltatták 8-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-2-(*tert*-butildimetilszilil)-éterrel *n*-butanolban, refluxáltatás mellett. A termékül kapott 8-{5-[3-*metil*-4-(trifluorometil)fenil][1,3]-oxazol-2-il-amino}-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ol (**111**) jó tulajdonságú fájdalomcsillapítónak bizonyult mellékhatások tapasztalása nélkül (37. ábra) <sup>[94]</sup>.





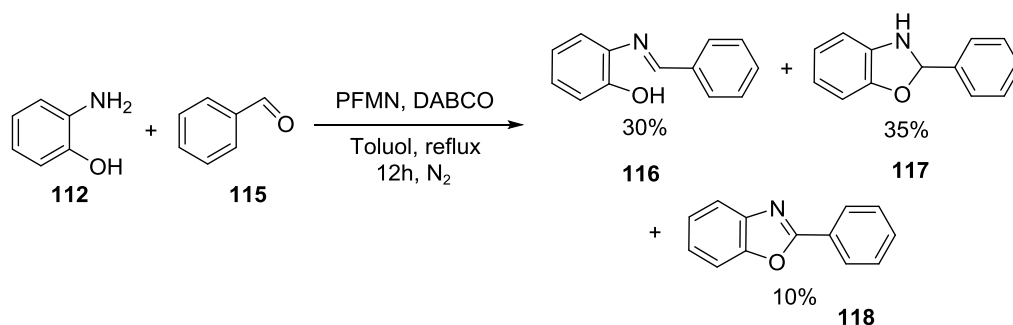
**37. ábra** 8-{5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]1,3-oxazol-2-ilamino}-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ol előállítás.

Ali Khalafi-Nezhad és munkatársai Ru-tartalmú katalizátor segítségével állítottak elő 2-fenil-fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazolt. A 2-aminofenolt (**112**) reagáltatták benzil-alkohollal  $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{CO})_6$  katalizátor jelenlétében PFMN hozzáadásával toluolban 110 °C-on. A keletkező 1,3-benzoxazol mellett víz és hidrogén keletkezését írták le (38. ábra) <sup>[95]</sup>.



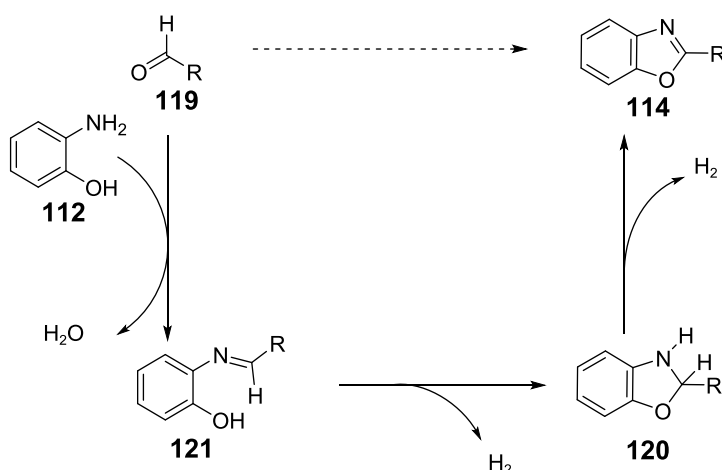
**38. ábra** Az 1,3-benzoxazol származékok előállítása ruténium katalizátorral.

A kísérletet benzaldehiddel is elvégezték, amelynek eredményeképpen magasabb hozamot kaptak. Az egyik kísérlet során Ru-katalizátor felhasználása nélkül is elvégezték a reakciót. A kísérlet végeztével a reakciótermék kis mennyiségben tartalmazta a kívánt 1,3-benzoxazolt (**118**), melléktermékként 2-benzilidénamino-fenolt (**116**) és dihidro-benzoxazolt (**117**) kaptak (39. ábra) <sup>[93]</sup>.



**39. ábra** Reakciótermékek Ru-katalizátor nélkül.

A kutatócsoport által közölt mechanizmus során az első lépésben a 2-aminofenol reagál a megfelelő aldehiddel kialakítva a keletkező Schiff-bázist (**121**). A következő lépésben hidrogén kilépéssel gyűrűzárás történik és további hidrogén kilépéssel 1,3-benzoxazolokhoz jutunk. (40. ábra)<sup>[93]</sup>.



**40. ábra** Az 1,3-benzoxazol előállítás ruténium katalizált reakcióban.

A fenn említett 1,3-oxazolok és származékai a rákos sejt osztódását gátló gyógyszereken kívül előfordulnak még görcsoldó gyógyszerekben, izomlazítóknak és nyugtatóknak<sup>[96,97]</sup>. A gyógyászaton kívül felhasználják továbbá szcintillátorként és lézerben, mint fényforrásként<sup>[98,99]</sup>.

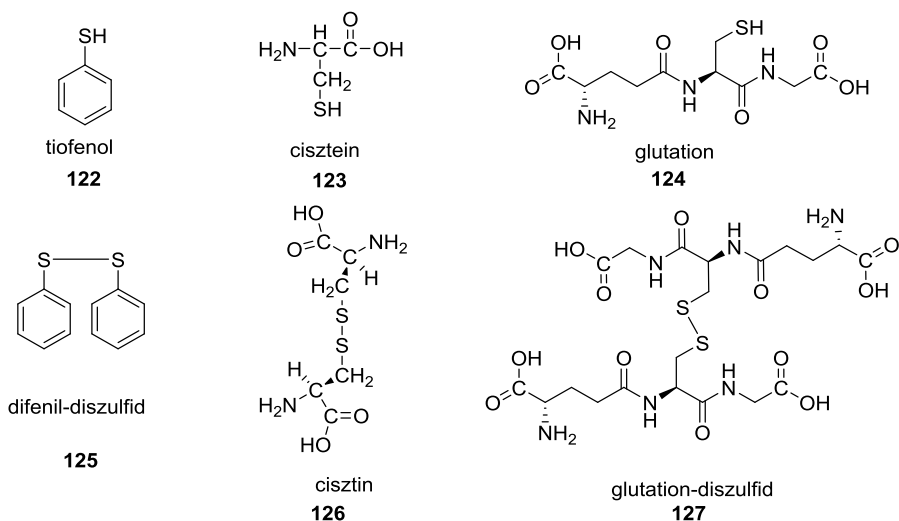
## 4. Eredmények és értékelésük

### 4.1. Szerves tiolok katalitikus oxidációja dioxigénnel

A tiolok oxidációja jelentős a szerves- és a biokémiában, amelyet az elmúlt években széles körben vizsgáltak. A diszulfid kialakulása fontos a peptidek és a bioaktív molekulákban. Számos irodalmi példa található a szulfhidril csoport katalitikus oxidációjára, ahol a felhasznált katalizátor fématomot - Cu, Mn, Fe, Ce, Au, Ru, Ni-tartalmaz [100,101,102,103,104,105,106,107,108,109].

Ezzel szemben léteznek olyan enzimek - az irodalmi részben olvasható (2.3.4. fejezet)- amelyek nem fehérje részként kovalensen vagy másodlagos kötőerőkkel kötött dinukleotidot tartalmaznak. Ilyen például a redukált flavin koenzim, amely képes a dioxigénnel reakcióba lépni flavin-4a-hidroperoxidot kialakítva, amelyen keresztül képes a kéntartalmú szerves vegyületeket (szulfidok, tiolok) oxidálni.

Ezek ismeretében célunk az volt, hogy az általunk felhasznált 1,3,2-oxazafoszfolal - mint bioutánzó katalizátorral- modellezni tudjuk a szervezetben, redukált flavinnal katalizált szulfhidril csoportok oxidációját és ezen kinetikai mérések alapján javaslatot tegyünk a lejátszódó folyamat mechanizmusára. Modellvegyületeként a tiofenolt (**122**), ciszteint (**123**) és a glutationt (**124**) választottuk. A 41. ábra mutatja a kiindulási vegyületeket és a kapott oxidációs termékeket.

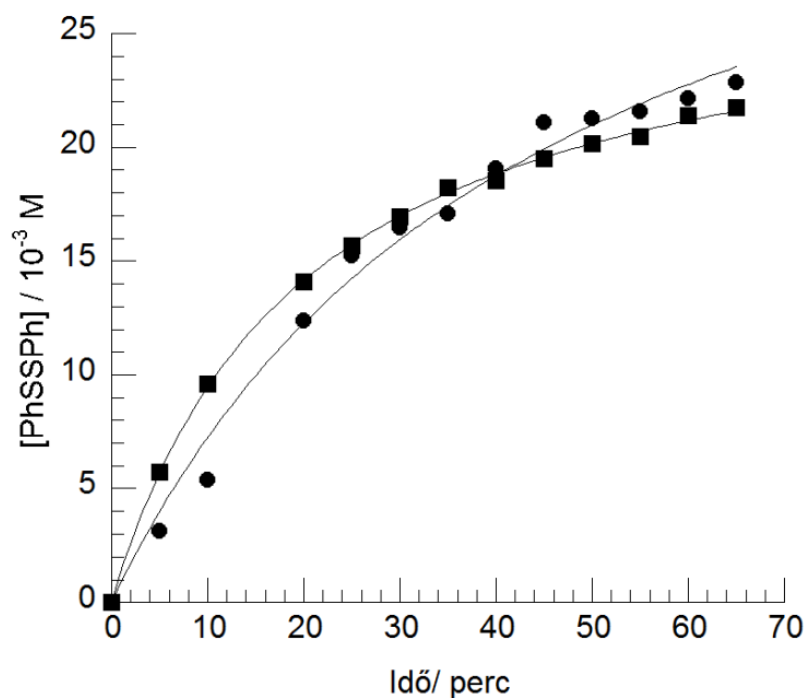


**41. ábra.** Modell vegyületeként felhasznált kiindulási anyagok és oxidált termékei.

Az oxidációs reakciót tiofenol esetében metanol, cisztein és glutation esetében, -az oldhatóság miatt- pedig metanol: víz, 2:1 arányában végeztük el. A reakció előre haladását gázkromatográfiásan és termosztálható reaktoredénnyel összekötött gázbürettával követtük. A gázkromatográfiás méréseknél naftalint használtunk belső standardnak.

A gázbürettás mérések során a dioxigén fogyását követtük, majd a szubsztrátum adott koncentrációjának számolását az *ideális gázok állapot egyenlete* alapján végeztük. Ahhoz, hogy bizonyítani tudjuk az 1,3,2-oxazafoszfol katalitikus aktivitását, ugyanazon körülmények között a katalizátor hozzáadása nélkül is elvégeztük a reakciót, mely lejátszódását szintén mindkét módszerrel követtük.

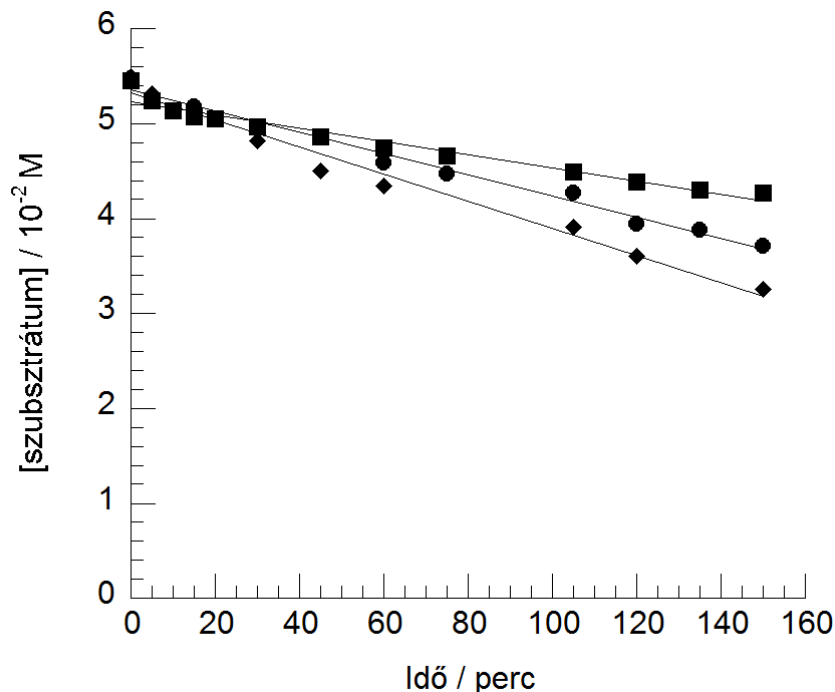
A tiofenol oxidációja esetében párhuzamos méréseket végeztünk, amelyet a 42. ábra szemléltet. Jól látható, hogy mindkét esetben ugyanolyan lefutású görbéhez jutottunk.



**42. ábra.** A tiofenol oxidációja gázkromatográfiával és gázbürettával követte. (● GC ■ gázbüretta)  $[\text{PhSH}] = 30.00 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 9.50 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[1,3,2\text{-oxazafoszfol}] = 2.00 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{naftalin}] = 4.00 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $V(\text{MeOH}) = 25 \text{ mL}$ .

A reakció mechanizmusának tisztázása céljából részletes reakció kinetikai méréseket végeztünk. A kinetikai vizsgálatokat metanol, metanol-víz elegyében 25 °C-on végeztük. Méréseink eredményeként a szubsztrátum fogyását az idő függvé-

nyében ábrázolva egyenesekhez jutottunk. A 43. ábra egy tipikus oxigénezési görbét szemléltet.



**43. ábra.** A tiolok katalitikus oxidációs reakciójának időbeli lefutása.

● [cisztein] =  $5,50 \times 10^{-2}$  M, [1,3,2-oxazafoszfol] =  $6,00 \times 10^{-4}$  M,  $[O_2]$  =  $3,54 \times 10^{-3}$  M,  $V(\text{MeOH:H}_2\text{O}) = 30$  mL,  $T = 25$  °C.

■ [glutation] =  $5,50 \times 10^{-2}$  M, [1,3,2-oxazafoszfol] =  $6,00 \times 10^{-4}$  M,  $[O_2]$  =  $3,54 \times 10^{-3}$  M,  $V(\text{MeOH:H}_2\text{O}) = 30$  mL,  $T = 25$  °C.

◆ [PhSH] =  $5,50 \times 10^{-2}$  M, [1,3,2-oxazafoszfol] =  $6,00 \times 10^{-4}$  M,  $[O_2]$  =  $9,50 \times 10^{-3}$  M,  $V(\text{MeOH}) = 30$  mL,  $T = 25$  °C.

Az oxigénezési reakciókra az (1) általános sebességi egyenlet írható fel, amelynek értelmében az egyes komponensek részrendjét különböző szubsztrátum (3. táblázat, 1-5 mérés; 4. táblázat, 5-9. mérés; 5. táblázat, 1-4. mérés), katalizátor (3. táblázat, 3,6,7 mérés; 4. táblázat, 1-4. mérés; 5. táblázat, 3,5,6. mérés) és dioxigén (3. táblázat, 3,8,9 mérés; 4. táblázat, 8,10,11 mérés, 5. táblázat, 3,7,8. mérés) mellett történő mérésekkel határozhatjuk meg.

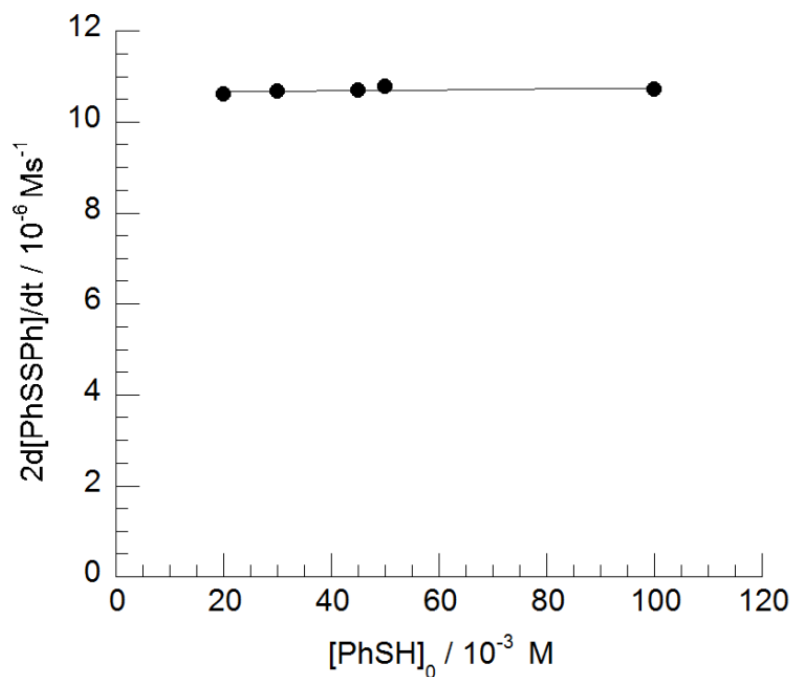
$$-\frac{d[RSH]}{dt} = \frac{2d[RSSR]}{dt} = k [RSH]^b [O_2]^n [1,3,2 - \text{oxazafoszfol}]^m \quad (1)$$

Az (1) általános egyenlet állandó dioxid és 1,3,2-oxazafoszfol koncentráció esetén a következő formára egyszerűsödik (2,3).

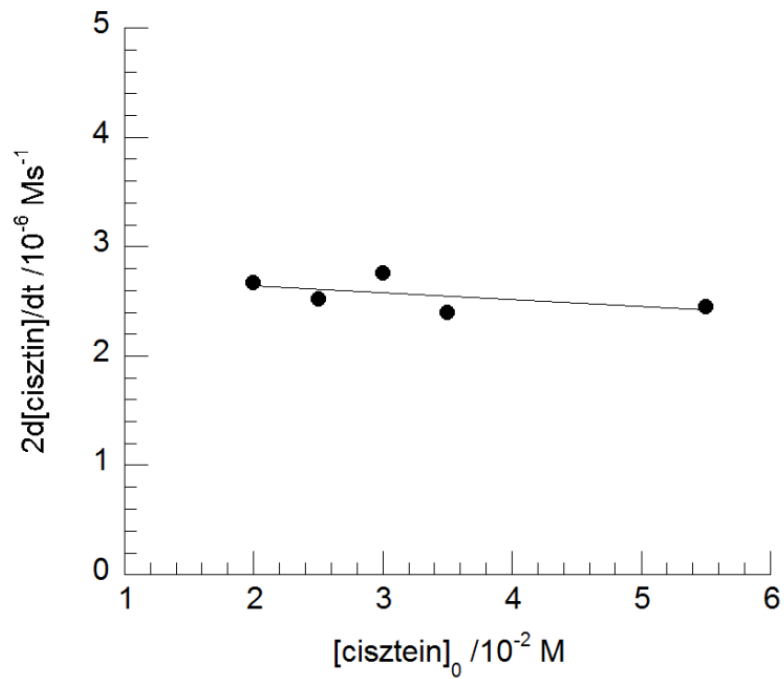
$$k' = k[\text{O}_2]^n[\text{1,3,2-oxazafoszfol}]^m; [\text{O}_2] \text{ és } [\text{1,3,2-oxazafoszfol}] = \text{állandó} \quad (2)$$

$$-\frac{d[\text{RSH}]}{dt} = \frac{2d[\text{RSSR}]}{dt} = k' [\text{RSH}]^b \quad (3)$$

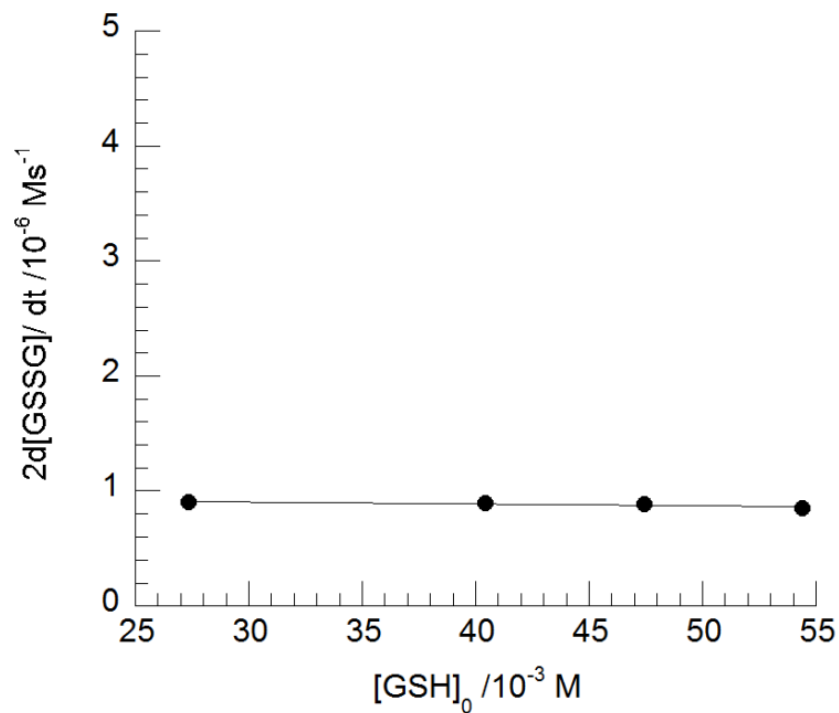
A kapott reakciósebesség értékeket ábrázolva a kezdeti szubsztrátum koncentráció függvényében az összefüggés nullad rendűnek adódik. A 44., 45. és 46. ábra jól mutatja a reakciósebességek és a kiindulási szubsztrátum koncentrációk közötti összefüggést.



**44. ábra.** A reakciósebesség függése a kiindulási tiofenol koncentráció függvényében. [1,3,2-oxazafoszfol]<sub>0</sub> = 2,00 × 10<sup>-5</sup> M, [O<sub>2</sub>] = 9,50 × 10<sup>-3</sup> M, 25 mL MeOH, T = 25 °C.



**45. ábra.** A reakciósebesség változása a kiindulási cisztein koncentráció függvényében. [1,3,2-oxazafoszfol]<sub>0</sub> =  $6,00 \times 10^{-5}$  M, [O<sub>2</sub>] =  $3,54 \times 10^{-3}$  M, 30 mL MeOH:H<sub>2</sub>O (2:1), T = 25 °C.



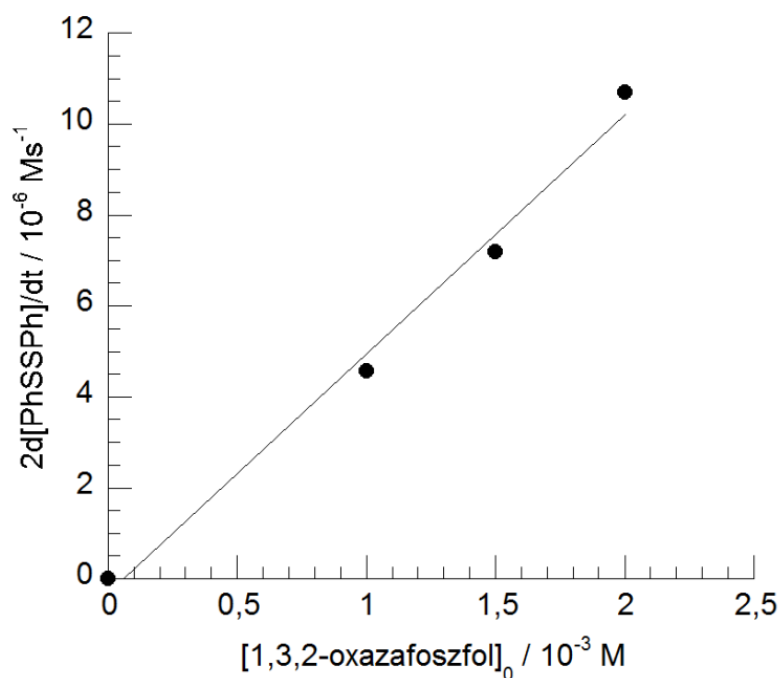
**46. ábra.** A reakciósebesség függése a kezdeti glutation koncentráció függvényében. [1,3,2-oxazafoszfol]<sub>0</sub> =  $0,60 \times 10^{-5}$  M, [O<sub>2</sub>] =  $3,54 \times 10^{-3}$  M, 30 mL MeOH: H<sub>2</sub>O (2:1), T=25 °C.

Az (1) egyenlet állandó dioxid és szubsztrátum koncentráció esetén a (4) felhasználásával az (5) egyenletre egyszerűsödik (pseuda-elsőrendű körülmények között). Így a reakció első rendszerint függ a katalizátor koncentrációjától ( $m = 1$ ).

$$k'' = k[\text{O}_2]^n[\text{RSH}]^b \quad [\text{O}_2] \text{ és } [\text{RSH}] = \text{állandó} \quad (4)$$

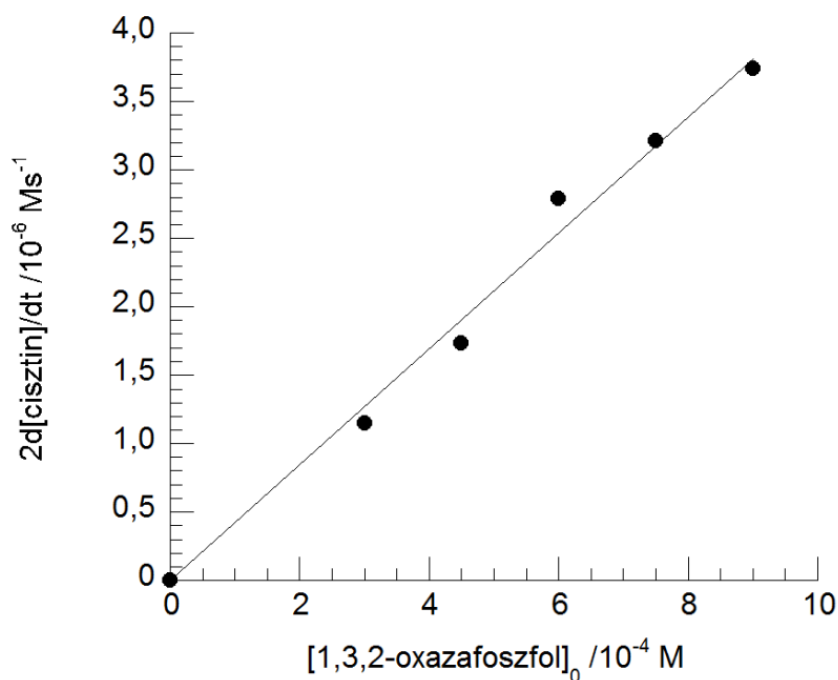
$$-\frac{d[\text{RSH}]}{dt} = \frac{2d[\text{RSSR}]}{dt} = k'' [1,3,2\text{-oxazafoszfol}]^m \quad (5)$$

Az alábbi ábrák (47., 48., 49.) jól mutatják, hogy a reakciósebességek és a katalizátor koncentráció közötti összefüggés lineárisnak adódott, amely utal a katalizátor egyes részrendjére a sebességi egyenletben.

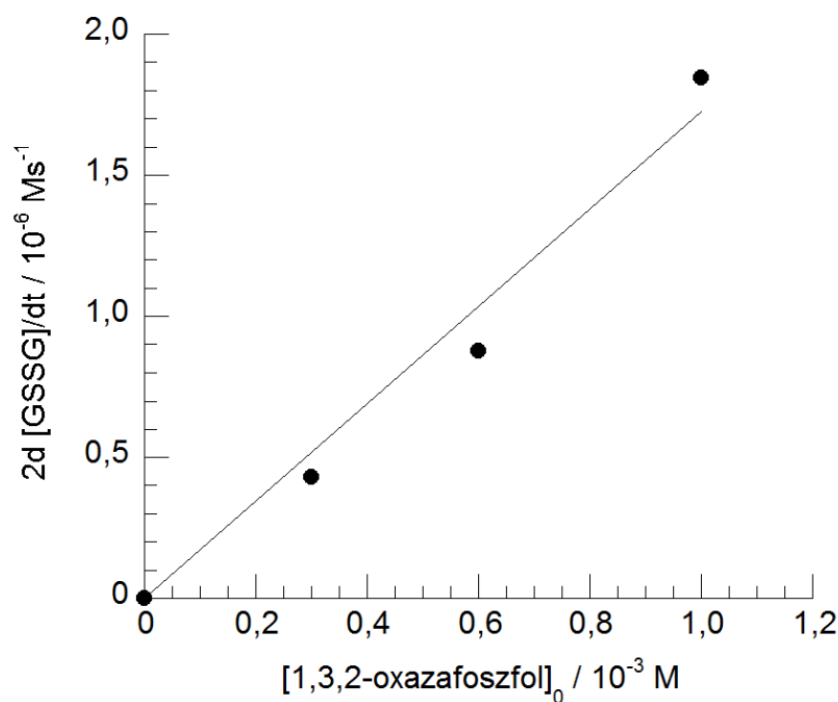


**47. ábra.** A reakciósebesség függése a katalizátor koncentrációjától.  
 $[\text{PhSH}]_0 = 45,00 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 9,50 \times 10^{-3} \text{ M}$ , 25 mL MeOH,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ .





**48. ábra.** A katalizátor koncentrációjának függvényében ábrázolt reakciósebesség.  
 $[\text{cisztein}]_0 = 3,00 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 3,54 \times 10^{-3} \text{ M}$ , 30 mL MeOH:H<sub>2</sub>O (2:1), T = 25 °C.



**49. ábra.** A reakciósebesség függése a katalizátor koncentrációjától.  
 $[\text{GSH}]_0 = 47,50 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 3,54 \times 10^{-3} \text{ M}$ , 30 mL MeOH:H<sub>2</sub>O (2:1), T=25 °C.

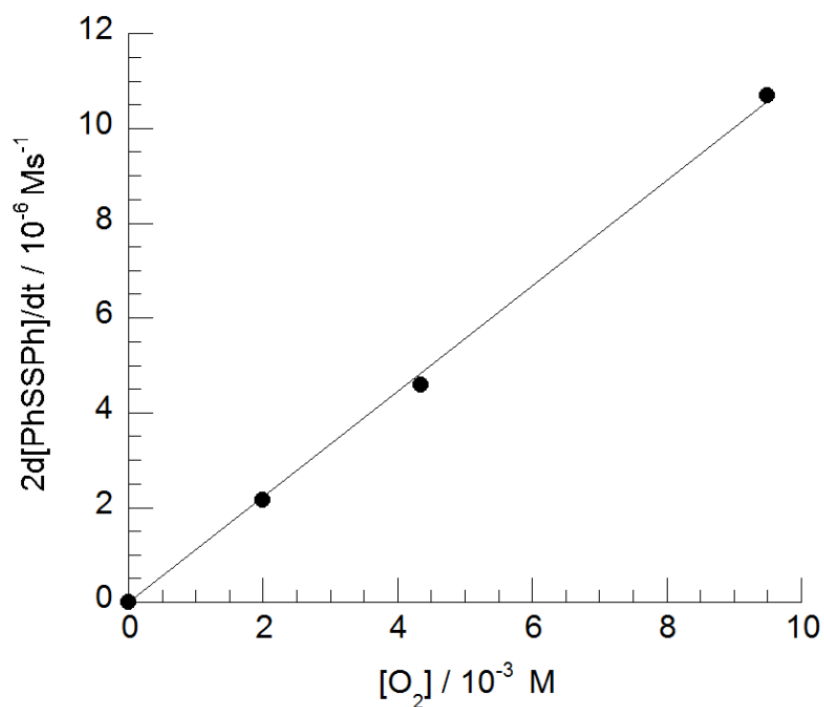
A dioxiqén részrendjének meghatározásánál mind a szubsztrátum és mind pedig a katalizátor koncentrációja állandó volt. A reakciót különböző arányú argon-

dioxidigén elegy összemérésével vizsgáltuk. A részrend megállapításához a (6) egyenlet figyelembevételével a (7) egyenlet szerint ábrázoltuk a reakciósebességeket a dioxidigén koncentrációjának függvényében (50., 51., 52. ábra).

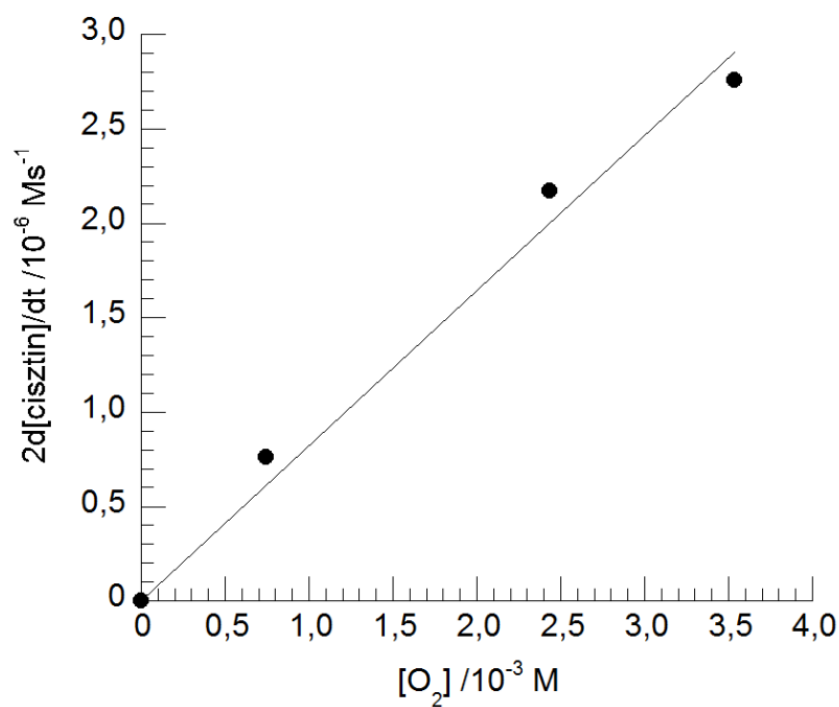
$$k''' = k [\text{RSH}]^b [\text{1,3,2-oxazafoszfol}]^m, [\text{RSH}] \text{ és } [\text{1,3,2-oxazafoszfol}] = \text{áll.} \quad (6)$$

$$-\frac{d[\text{RSH}]}{dt} = \frac{2d[\text{RSSR}]}{dt} = k''' [\text{O}_2]^n \quad (7)$$

Az előzőektől eltérően ezeknél a méréseknél csak kezdeti reakciósebességeket tudunk meghatározni, mivel a reakció előrehaladása során megváltozik a dioxidigén parciális nyomása, ezáltal a koncentrációja is, ami nagyobb fogyás esetében már jelentős pontatlanságot okozna. A különböző arányok összemérését gázbüretta segítségével végeztük el.

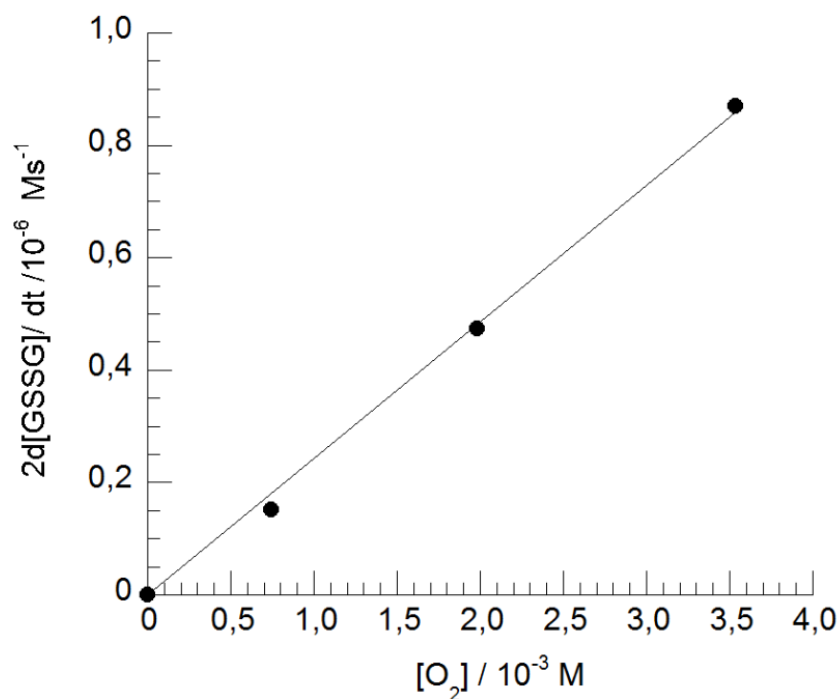


**50. ábra.** A reakciósebesség függése a dioxidigén kezdeti koncentrációjától.  $[\text{PhSH}]_0 = 45,00 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{1,3,2-oxazafoszfol}]_0 = 2,00 \times 10^{-3} \text{ M}$ , 25 mL MeOH,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ .



**51. ábra.** A reakciósebesség függése a dioxigén koncentrációjától.

$[\text{cisztein}]_0 = 3,00 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[\text{1,3,2-oxazafoszfol}]_0 = 6,00 \times 10^{-4} \text{ M}$ , 30 mL MeOH:H<sub>2</sub>O (2:1),  
T = 25 °C.



**52. ábra.** A reakciósebesség változása a kezdeti dioxigén koncentráció függvényében.  $[\text{GSH}]_0 = 47,50 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{1,3,2-oxazafoszfol}]_0 = 0,60 \times 10^{-3} \text{ M}$ , 30 mL MeOH: H<sub>2</sub>O (2:1), T = 25 °C.

A mérések eredményeit az alábbi táblázatokban foglaltam össze:

**3. táblázat.** A tiofenol oxidációs reakciójának kinetikai adatai.

Mérés száma	T (°C)	[O <sub>2</sub> ] (10 <sup>-3</sup> M)	[1,3,2-oxazafoszfol] (10 <sup>-3</sup> M)	[PhSH] (10 <sup>-3</sup> M)	2d[PhSPh]/dt (10 <sup>-6</sup> Ms <sup>-1</sup> )	k <sub>2</sub> <sup>PhSH</sup> (Ms <sup>-1</sup> )
1.	25	9,50	2,00	20,00	10,60 ± 0,35	0,56±0,06
2.	25	9,50	2,00	30,00	10,67 ± 0,47	0,56±0,06
3.	25	9,50	2,00	45,00	10,70 ± 0,50	0,56±0,06
4.	25	9,50	2,00	50,00	10,79 ± 0,65	0,57±0,06
5.	25	9,50	2,00	100,00	10,70 ± 0,52	0,56±0,06
6.	25	9,50	1,00	45,00	4,58 ± 1,81	0,48±0,08
7.	25	9,50	1,50	45,00	7,18 ± 1,20	0,50±0,02
8.	25	2,00	2,00	45,00	2,14 ± 0,19	0,54±0,14
9.	25	4,35	2,00	45,00	4,69 ± 0,72	0,57±0,07
<b>avg.:</b>						<b>0,55±0,03</b>
10.	30	9,48	2,00	45,00	13,54 ± 1,86	0,69±0,13
11.	35	9,46	2,00	45,00	15,13 ± 2,56	0,80±0,17
12.	40	9,44	2,00	45,00	17,04 ± 3,84	0,90±0,22

**4. táblázat.** A cisztein oxidációs reakciójának kinetikai adatai.

Mérés száma	T (°C)	[O <sub>2</sub> ] (10 <sup>-3</sup> M)	[1,3,2-oxazafoszfol] (10 <sup>-4</sup> M)	[cisztein] (10 <sup>-2</sup> M)	2d[cisztein]/dt (10 <sup>-6</sup> Ms <sup>-1</sup> )	k <sub>2</sub> <sup>cisztein</sup> (Ms <sup>-1</sup> )
1.	25	3,538	3,00	3,00	1,15 ± 0,44	1,08±0,23
2.	25	3,538	4,50	3,00	1,73 ± 0,22	1,08±0,31
3.	25	3,538	7,50	3,00	3,21 ± 0,36	1,21±0,45
4.	25	3,538	9,00	3,00	3,74 ± 0,58	1,17±0,65
5.	25	3,538	6,00	2,00	267 ± 0,14	1,25±0,27
6.	25	3,538	6,00	2,50	2,52 ± 0,20	1,18±0,30
7.	25	3,538	6,00	3,00	2,76 ± 0,20	1,29±0,25
8.	25	3,538	6,00	3,50	2,40 ± 0,20	1,12±0,30
9.	25	3,538	6,00	5,50	2,45 ± 0,19	1,15±0,30
10.	25	0,743	6,00	3,00	0,76 ± 0,64	1,70±0,55
11.	25	2,436	6,00	3,00	2,17± 0,14	1,48±0,23
<b>avg.:</b>						<b>1,25±0,2</b>
12.	30	3,456	6,00	3,00	2,84 ± 0,24	1,37 ± 0,27
13.	35	3,455	6,00	3,00	2,99 ± 0,31	1,44 ± 0,24
14.	40	3,454	6,00	3,00	3,15 ± 0,38	1,52 ± 0,33

5. táblázat. A glutation oxidációs reakciójának kinetikai adatai.

Mérés száma.	T (°C)	[O <sub>2</sub> ] (10 <sup>-3</sup> M)	[1,3,2-oxazafoszfol] (10 <sup>-3</sup> M)	[GSH] <sub>0</sub> (10 <sup>-3</sup> M)	2d[GSSG]/dt (10 <sup>-6</sup> Ms <sup>-1</sup> )	k <sub>2</sub> <sup>glutation</sup> (Ms <sup>-1</sup> )
1.	25	3,538	0,60	27,40	0,90 ± 0,15	0,42±0,10
2.	25	3,538	0,60	40,48	0,89 ± 0,15	0,42±0,06
3.	25	3,538	0,60	47,46	0,87 ± 0,14	0,41±0,03
4.	25	3,538	0,60	54,43	0,85 ± 0,14	0,40±0,10
5.	25	3,538	0,30	47,46	0,43 ± 0,01	0,41±0,01
6.	25	3,538	1,00	47,46	1,84 ± 0,46	0,52±0,20
7.▪	25	0,743	0,60	47,46	0,15 ± 0,08	0,34±0,01
8.	25	1,982	0,60	47,46	0,47 ± 0,04	0,40±0,01
<b>avg.:</b>						<b>0,42±0,05</b>
9.	30	3,456	0,60	47,46	0,92 ± 0,17	0,45±0,03
10.	35	3,455	0,60	47,46	0,95 ± 0,18	0,46±0,03
11.	40	3,454	0,60	47,46	1,03 ± 0,20	0,49±0,04

▪ A mérés levegőn történt.

A reaktánsok részrendjének meghatározása után az aktiválási paraméterek meghatározására különböző hőmérsékleten is mértük a reakciósebességeket. Az Arrhenius (53., 55., 57. ábra) és az Eyring (54., 56., 58. ábra) paraméterek meghatározásához kiválasztottunk egy olyan koncentráció arányt, amelyet a reakcióidő szempontjából megfelelő könnyedséggel lehetett követni - mind gázkromatográfias módszerrel, mind gázbürettás módszerrel - majd különböző hőmérsékleten (3. táblázat, 3,10-12. mérés; 4. táblázat, 7, 12-14. mérés; 5. táblázat, 3, 9-11. mérés) vizsgáltuk a reakciót. A kapott értékeket a 6., 7. és 8. táblázat foglalja össze. Az aktiválási paramétereket a (8-11) egyenletek felhasználásával határoztuk meg.

$$E_A = 2,303 R \frac{d \lg k}{d(T^{-1})} \quad (8)$$

$$\Delta H^\ddagger = 2,303 R \frac{d \lg(kT^{-1})}{d(T^{-1})} \quad (9)$$

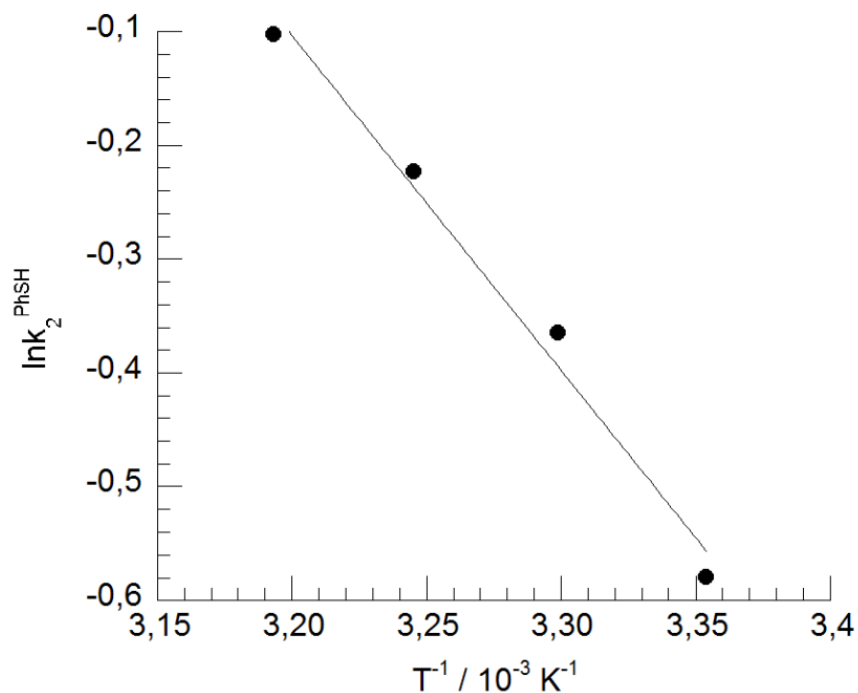
$$\Delta S^\ddagger = 4,573 \lg(kT^{-1}) - 49,17 + E_A T^{-1} \quad (10)$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger \quad (11)$$

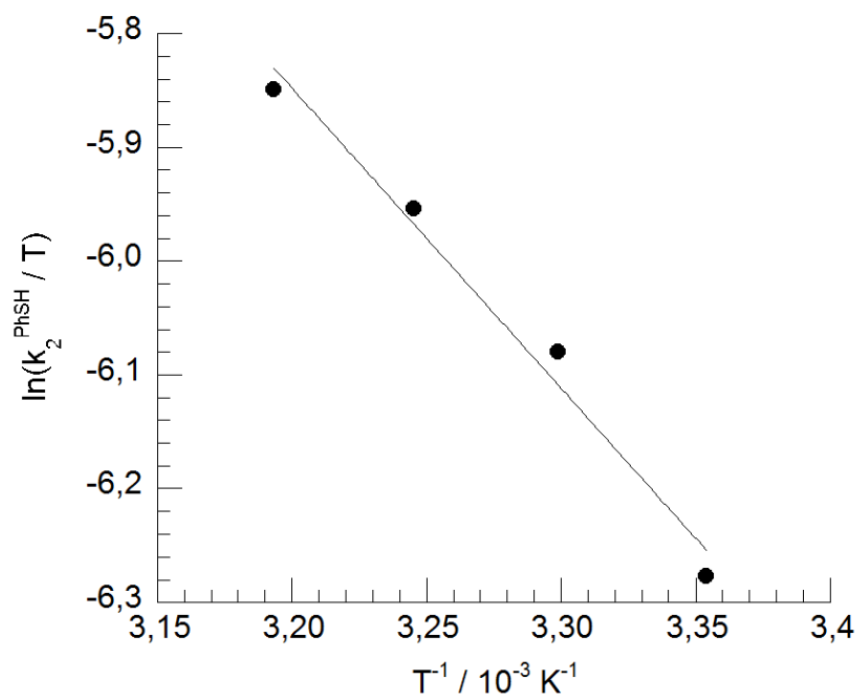
A mérésekből számolt aktiválási paraméterek a tiofenol esetében a következők:

6. táblázat. A tiofenol katalitikus oxidációjának aktiválási paraméterei.

$\Delta E_a$ (kJ/mol)	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (J/K mol)
$24,5 \pm 0,4$	$21,6 \pm 1,1$	$-177,0 \pm 0,4$



53. ábra. A tiofenol katalitikus oxidációjának Arrhenius-diagramja.



54. ábra. A tiofenol katalitikus oxidációjának Eyring-diagramja.

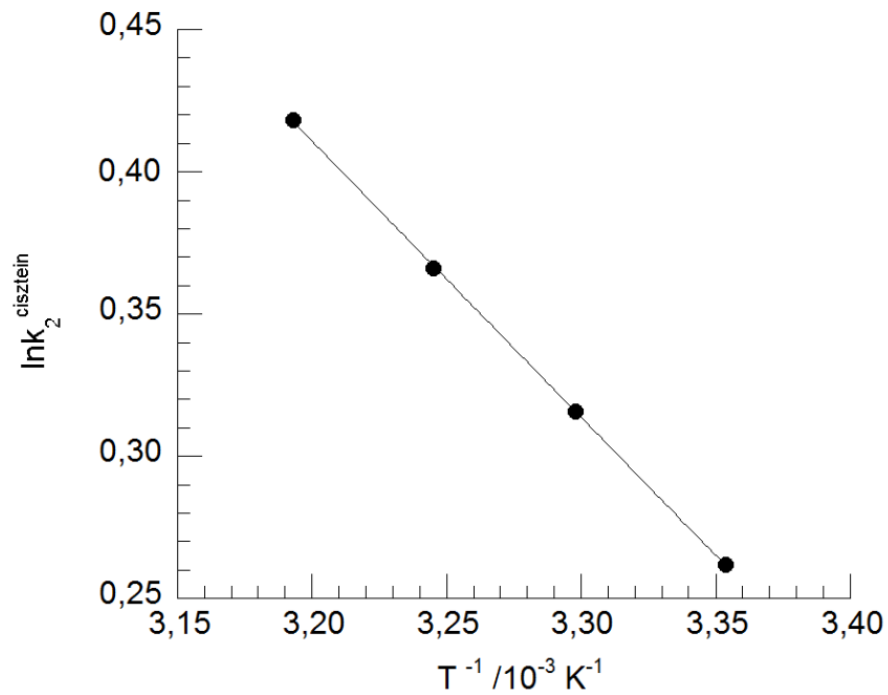
A mérésekből számolt aktiválási paraméterek a cisztein és a glutation esetében:

**7. táblázat.** A cisztein oxidációjának aktiválási paraméterei.

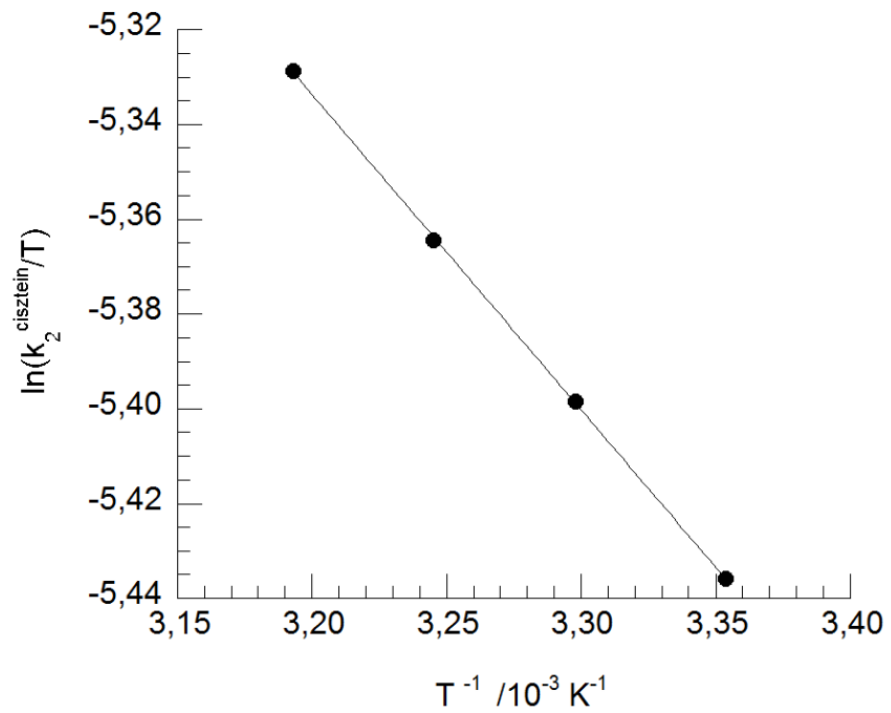
$\Delta E_a$ (kJ/mol)	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (J/K mol)
$8,1 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,1$	$-224,2 \pm 0,2$

**8. táblázat.** A glutation oxidációjának aktiválási paraméterei.

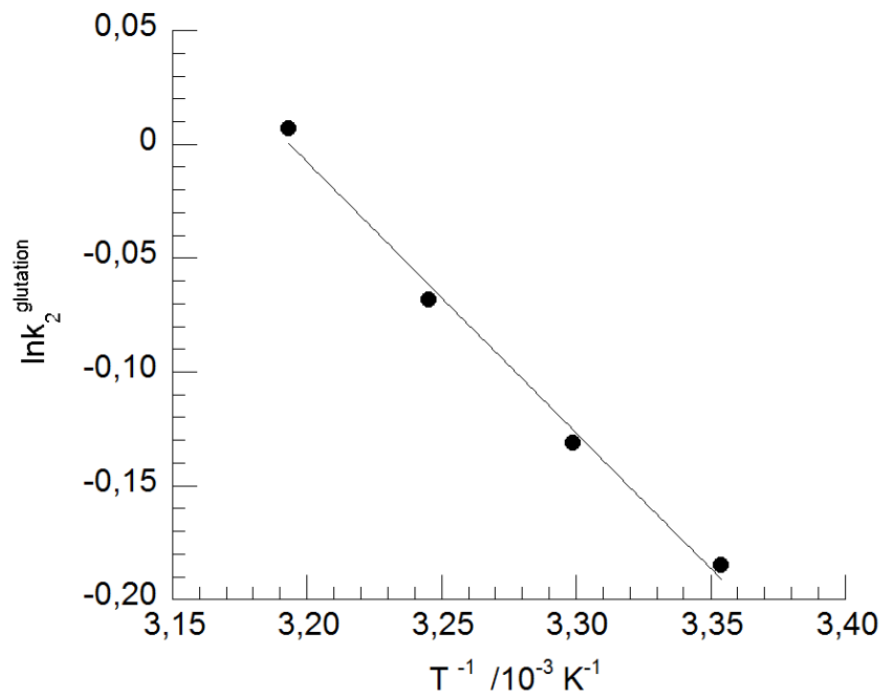
$\Delta E_a$ (kJ/mol)	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (J/K mol)
$9,9 \pm 0,1$	$7,0 \pm 0,1$	$-228,7 \pm 0,2$



**55. ábra.** A cisztein oxidációjának Arrhenius-diagramja.

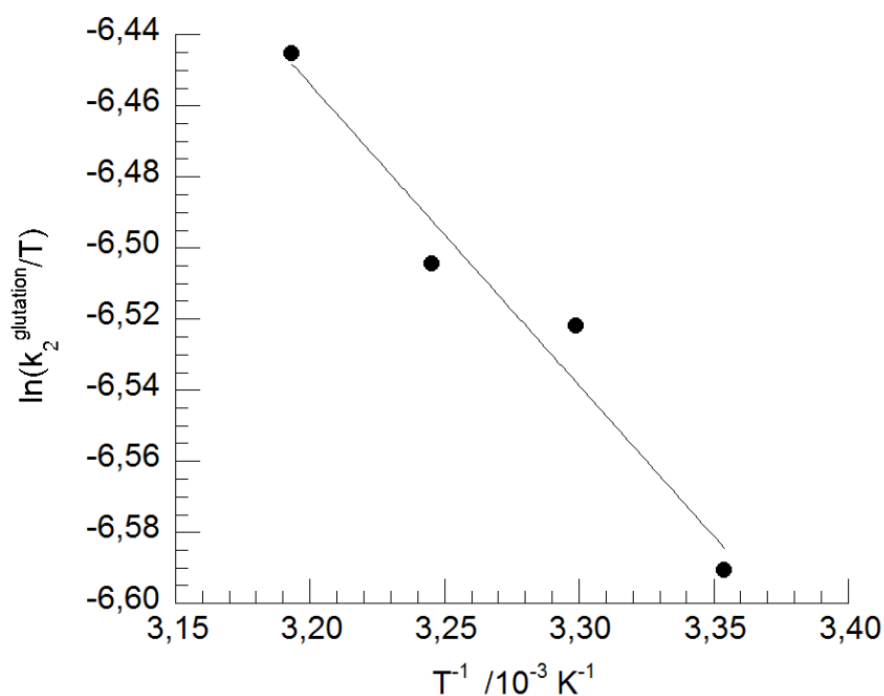


56. ábra. A cisztein oxidációjának *Eyring*-diagramja.



57. ábra. A glutation oxidációjának *Arrhenius*-diagramja.





58. ábra. A glutation oxidációjának Eyring-diagramja.

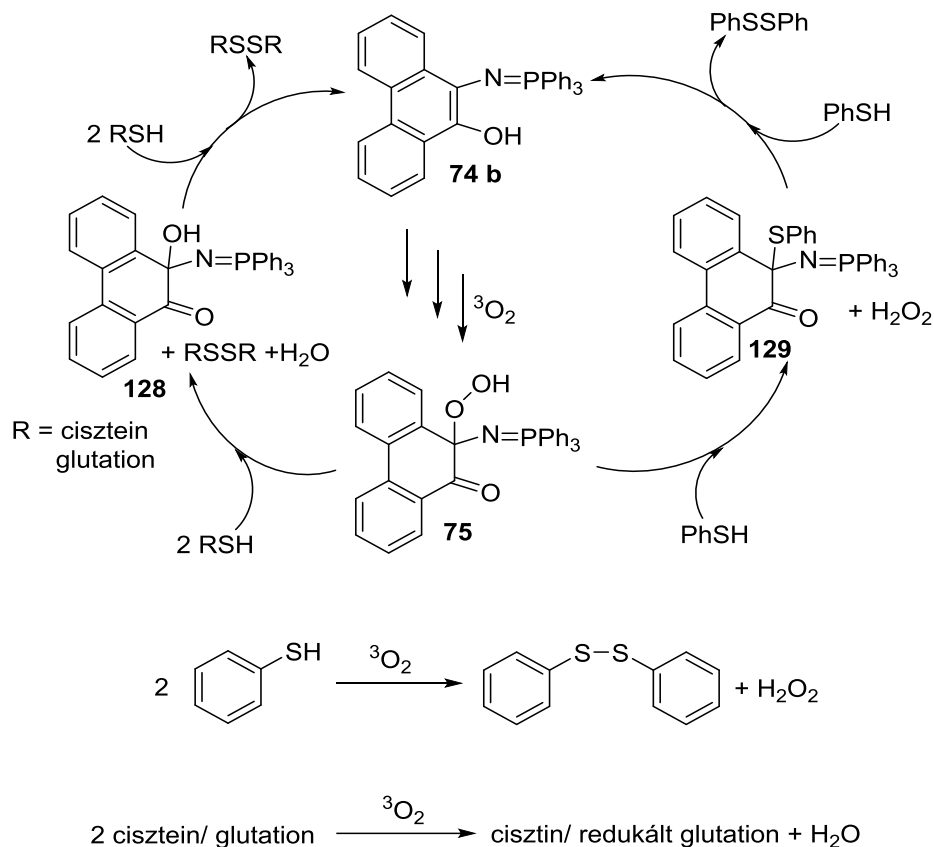
#### 4.1.1 A tiolok katalitikus oxidációs reakciójának feltételezett mechanizmusa

A mechanizmusra tett javaslatunk mérési eredményeinken és megfigyeléseinken alapul. Az általunk feltételezett mechanizmust és a mérések alapján felírható sztöchiometrikus egyenleteket az 59. ábra szemlélteti.

A feltételezett mechanizmus első lépésében az 1,3,2-oxazafoszfol (**74b**) egy lassú lépésben reagál a triplet dioxigénnel, aminek a részletes mechanizmusát a 2.2.1 fejezetben már korábban leírtam. Ez egyben a sebességmeghatározó lépés is.

A tiofenol oxidációja esetében a kialakult hidro-peroxid (**75**) egy gyors, konzekutív reakcióban a **129** adduktummá alakul, miközben hidrogén-peroxid keletkezik melléktermékként. A **129** keletkezett adduktumot Yokoe és munkatársai által leírtak alapján feltételezzük<sup>[110]</sup>.

Az adduktum ezt követően tovább reagál tiofenollal visszacapva a kiindulási katalizátort és a difenil-diszulfidot. A főtermékként kapott difenil-diszulfidot több klasszikus analitikai módszerrel (op., GC-MS, IR), amíg a keletkező hidrogén-peroxidot jodometriás titrálással határoztuk meg (87%).



**59. ábra.** A tiolok katalitikus oxidációjának feltételezett mechanizmusa.

A cisztein és glutation szubsztrátum esetében a sebesség-meghatározó lépésben kialakult hidro-peroxid (**75**) szintén egy gyors, konszekutív reakcióban reagál a felhasznált vegyületekkel egy instabilis hidroxi adduktumon (**128**) keresztül, amely hasonlóságot mutat a szulfidok redukált flavinnal történő oxidációs mechanizmusában található - mint közti termék -hidroxi-flavinnal. Az előzőekhez képest a mechanizmusban lévő különbség, hogy egy tipikus hidro-peroxid által végbemenő oxidáció írható fel, melyben melléktermékként nem hidrogén-peroxid, hanem víz keletkezik.

A melléktermékként kapott víz úgy keletkezik a reakció során, hogy a kialakult OH-adduktum további két szubsztrátummal reagál. A szubsztrátum két H-atomja és az adduktum oxigénje adja a diszulfid mellett keletkező vizet. Az oxidáció során keletkező termékek kiváltak, szűrés, szárítás után klasszikus analitikai módszerekkel azonosítottuk (NMR, IR, op.).

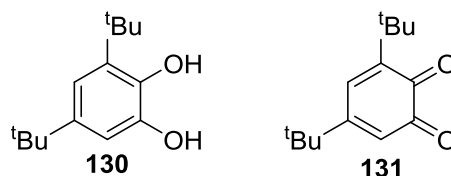
## 4.2. Szerves fenolok katalitikus oxidációja dioxigénnel biomimetikus katalizátor jelenlétében

### 4.2.1 A 3,5-di-*tert*-butilpirokatechin katalitikus oxidációja dioxigénnel 1,3,2-oxazafoszfol jelenlétében

Az irodalomban számos példa található a pirokatechin és származékainak fém jelenlétében történő katalitikus oxidációjára, ezzel modellezve a katecholáz enzimet. Ez egy kétmagvú rézcentrumot tartalmazó metalloenzim, amely a pirokatechin lebontását katalizálja *o*-kinonná, ahol melléktermékként víz, vagy hidrogén-peroxid keletkezik <sup>[111]</sup>.

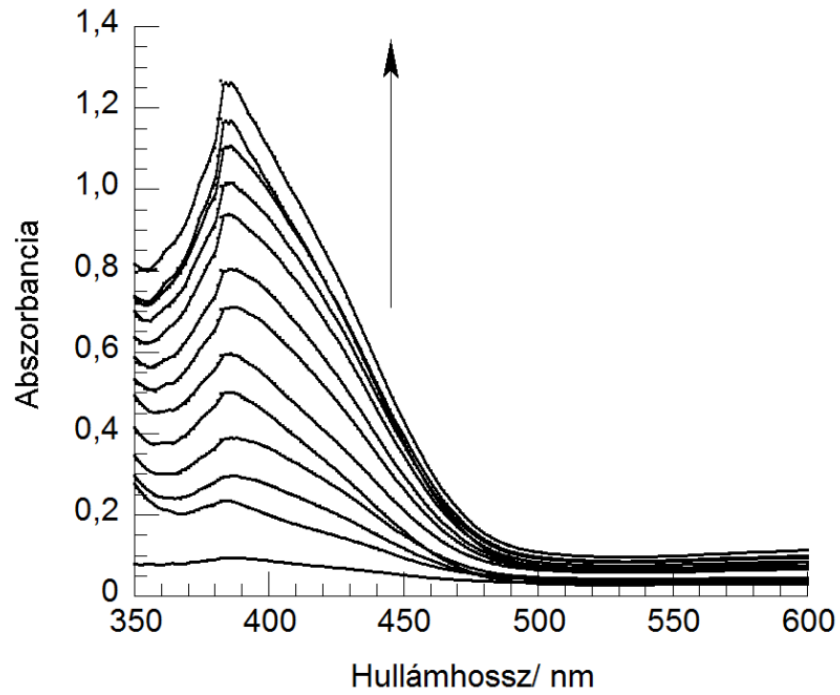
A pirokatechin oxidáz enzim működésének megismerésére és megértésére számos tudományos közlemény található, amelyek többnyire egy- vagy kétmagvú rézkomplexekre épülnek, de található vas- és mangántartalmú képviselője is <sup>[112,113,114]</sup>. A pirokatechin fémmentes oxidációjára vonatkozó irodalom mindezekkel szemben igen csekély.

A PhD tanulmányaim során dioxigénnel és a már korábban, a tiolok oxidációjánál említett, - a redukált flavinnal hasonlóságot mutató - fémmentes katalizátor jelenlétében pirokatechin katalitikus oxidációját is végeztünk, ahol főtermékként *o*-kinont, melléktermékként hidrogén-peroxidot kaptuk. Modell vegyületként a 3,5-di-*tert*-butilpirokatechint (**130**) használtuk.

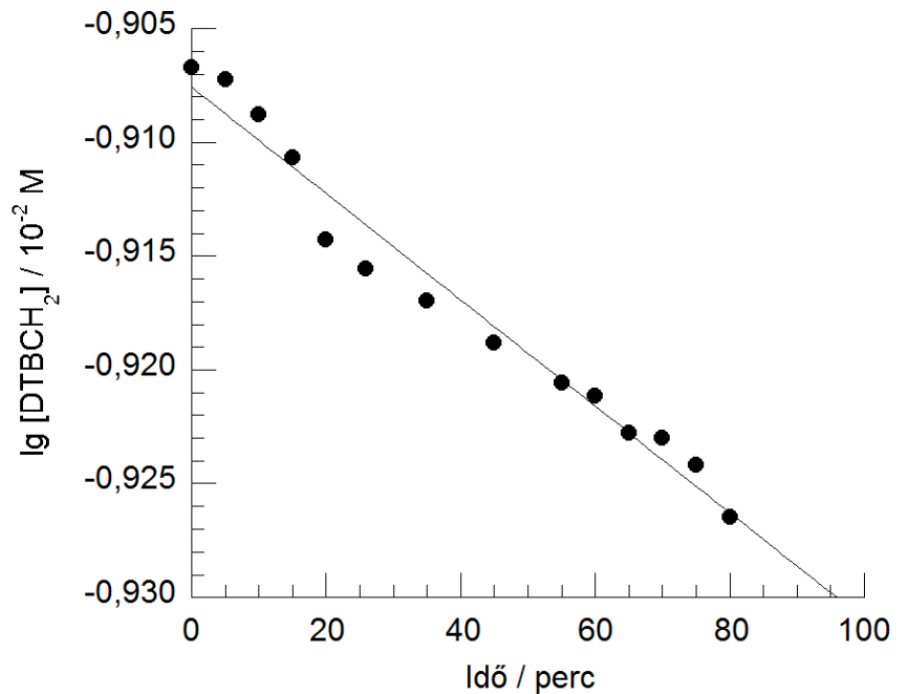


A 3,5-di-*tert*-butilpirokatechin (DTBCH<sub>2</sub>, **130**) katalitikus oxidációs reakcióját metanolban 30, 35, 40 és 45 °C-on végeztük. A reakcióban képződő 3,5-di-*tert*-butil-benzokinon (DTBQ, **131**) terméket UV-Vis spektroszkópiával követtük  $\lambda = 400$  nm-en, majd a szubsztrátum aktuális koncentrációjának számolásához a *Lambert-Beer*-törvényt használtuk. A méréseket a kezdeti sebesség módszerével végeztük el. A 60. ábra egy mérés során kapott UV-Vis spektrumot szemléltet.

A kinetikai vizsgálatokat metanol oldószerben végeztük 25 °C-on. A 61. ábra egy mérési eredmény látható, amely a DTBH<sub>2</sub> aktuális koncentráció logaritmusának az időbeli lefutását szemlélteti.



**60. ábra.** A 3,5-di-*tert*-butilpirokateckin katalitikus oxidációjának lefutása.  
 $[\text{DTBCH}_2]_0 = 12,5 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[\text{1,3,2-oxazafoszfol}]_0 = 1,25 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 9,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  
 10 mL MeOH.



**61. ábra.** A  $\text{DTBCH}_2$  aktuális koncentrációjának logaritmus az idő függvényében.  
 $[\text{DTBCH}_2]_0 = 12,5 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[\text{1,3,2-oxazafoszfol}]_0 = 1,25 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 9,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  
 10 mL MeOH.

Látható, hogy jó illeszkedésű egyenest kaptunk, ami arra utal, hogy a reakció részrendje a szubsztrátumra vonatkozóan egy.

A reakcióra a (12) általános sebességi egyenlet írható fel, melynek értelmében az egyes komponensek részrendjét különböző szubsztrátum (9. táblázat, 1-4. mérés), katalizátor (9. táblázat, 4-6. mérés), valamint dioxid koncentrációk (9. táblázat, 4,7,8. mérés) mellett történő mérésekkel határoztuk meg.

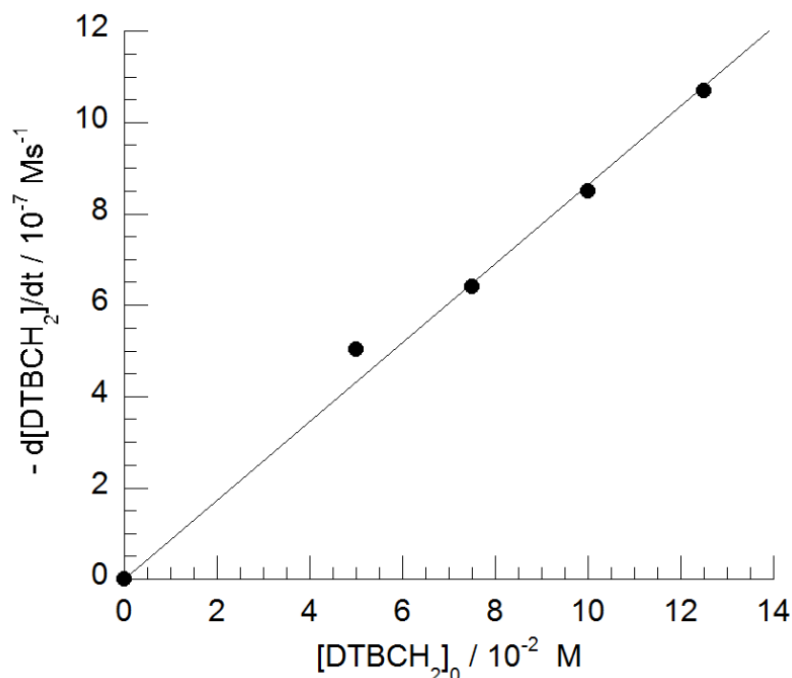
$$-\frac{d[DTBCH_2]}{dt} = k [DTBCH_2]^a [O_2]^b [1,3,2\text{-oxazafoszfol}]^c \quad (12)$$

A (12) általános egyenlet állandó dioxid és 1,3,2-oxazafoszfol koncentráció esetén a következő formára egyszerűsödik (13, 14).

$$k' = k [O_2]^b [1,3,2\text{-oxazafoszfol}]^c \quad [O_2] \text{ és } [1,3,2\text{-oxazafoszfol}] = \text{állandó} \quad (13)$$

$$-\frac{d[DTBCH_2]}{dt} = k' [DTBCH_2]^a \quad (14)$$

A szubsztrátum részrendjének megállapítása céljából a (13, 14) egyenletek szerint ábrázoltuk a reakció kezdeti sebességét a szubsztrátum kiindulási koncentrációjának függvényében (62. ábra).



**62. ábra.** A reakciósebesség változása a kiindulási szubsztrátum koncentráció függvényében. [1,3,2-oxazafoszfol] =  $1,25 \times 10^{-3}$  M,  $[O_2] = 9,50 \times 10^{-3}$  M, T = 25 °C, 10 mL MeOH.

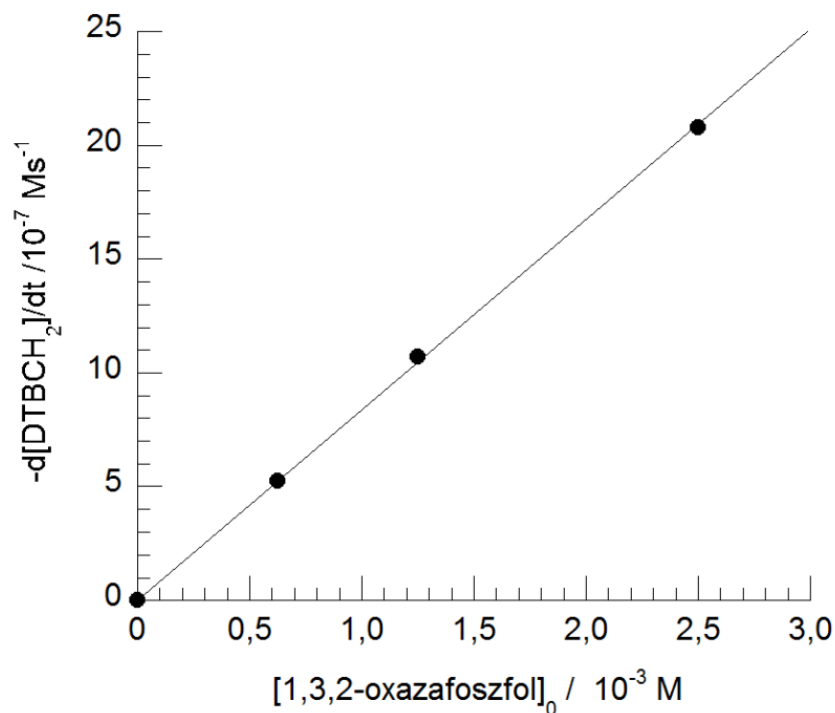
A mérések eredményeként megállapítható, hogy az összefüggés lineáris, tehát a szubsztrátum részrendje valóban egy ( $a = 1$ ).

Hasonló módszerrel állapítottuk meg, hogy a reakció első rend szerint függ az 1,3,2-oxazafoszfol koncentrációjától. A (12) általános egyenlet állandó dioxigén és szubsztrátum koncentráció esetében a következő (15, 16) formában írható fel:

$$k'' = k [\text{O}_2]^b [\text{DTBCH}_2]^a \quad [\text{O}_2] \text{ és } [\text{DTBCH}_2] = \text{állandó} \quad (15)$$

$$-\frac{d[\text{DTBCH}_2]}{dt} = k'' [1,3,2\text{-oxazafoszfol}]^c \quad (16)$$

Az 63. ábrán látható, hogy az összefüggés lineárisnak adódott, ami annyit jelent, hogy az 1,3,2-oxazafoszfol részrendje a sebességi egyenletben egy ( $c = 1$ ).



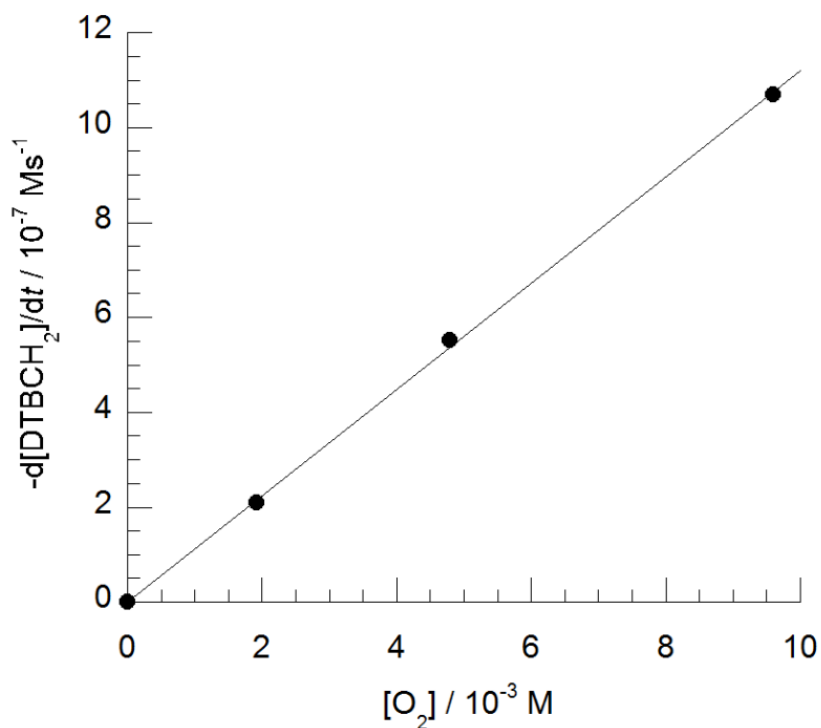
**63. ábra.** A reakciósebesség változása az 1,3,2-oxazafoszfol koncentráció függvényében.  $[\text{DTBCH}_2]_0 = 12,5 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 9,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ , 10 mL MeOH.

A dioxid részrendjének meghatározásánál mind a szubsztrátum, mind a katalizátor koncentrációja állandó volt. A reakciót különböző arányú argon-dioxid összetételével vizsgáltuk. A részrend megállapításához a (17) egyenlet figyelembe vételével a (18) egyenlet szerint ábrázoltuk a reakciósebességet a dioxid koncentráció függvényében (64. ábra).

$$k''' = k [\text{DTBCH}_2]^a [\text{1,3,2-oxazafoszf}]^c$$

$$[\text{DTBCH}_2] \text{ és } [\text{1,3,2-oxazafoszf}] = \text{állandó} \quad (17)$$

$$-\frac{d[\text{DTBCH}_2]}{dt} = k''' [\text{O}_2]^b \quad (18)$$



**64. ábra.** A reakciósebesség függése a dioxid koncentrációjától.  
 $[\text{DTBCH}_2]_0 = 12,5 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[\text{1,3,2-oxazafoszf}] = 1,25 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ , 10 mL MeOH.

A kinetikai vizsgálatok alapján a (19) harmadrendű egyenlet írható fel.

$$-\frac{d[\text{DTBCH}_2]}{dt} = k_3 [\text{DTBCH}_2][\text{O}_2][\text{1,3,2-oxazafoszf}] \quad (19)$$

A mérési eredményeket a 9. táblázatban foglaltam össze:

**9. táblázat.** A 3,5-di-*terc*-butilpirokateekin katalitikus oxidációs reakciónak kinetikai adatai.

Mérés száma	T (°C)	[O <sub>2</sub> ] (10 <sup>-3</sup> M)	[1,3,2-oxazafoszfol] (10 <sup>-3</sup> M)	[DTBCH <sub>2</sub> ] (10 <sup>-2</sup> M)	-d[DTBCH <sub>2</sub> ]/dt (10 <sup>-7</sup> Ms <sup>-1</sup> )	<i>k</i> <sub>obs</sub> (M <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )
1.	25	9,50	1,25	5,00	5,02	0,84±0,08
2.	25	9,50	1,25	7,50	6,41	0,71±0,09
3.	25	9,50	1,25	10,00	8,49	0,70±0,09
4.	25	9,50	1,25	12,50	10,69	0,71±0,09
5.	25	9,50	0,625	12,50	5,25	0,70±0,09
6.	25	9,50	2,500	12,50	20,80	0,69±0,09
7. *	25	1,92	1,25	12,50	3,08	1,03±0,10
8.	25	4,80	1,25	12,50	5,52	0,74±0,09
						<b>avg.:0,76±0,1</b>
9.	30	9,48	1,25	12,50	14,20	0,96±0,10
10.	35	9,46	1,25	12,50	16,40	1,11±0,11
11.	40	9,44	1,25	12,50	19,32	1,31±0,11
12.	45	9,42	1,25	12,50	24,40	1,65±0,11
13.	25	9,50	1,25	12,50	10,20	0,69±0,09

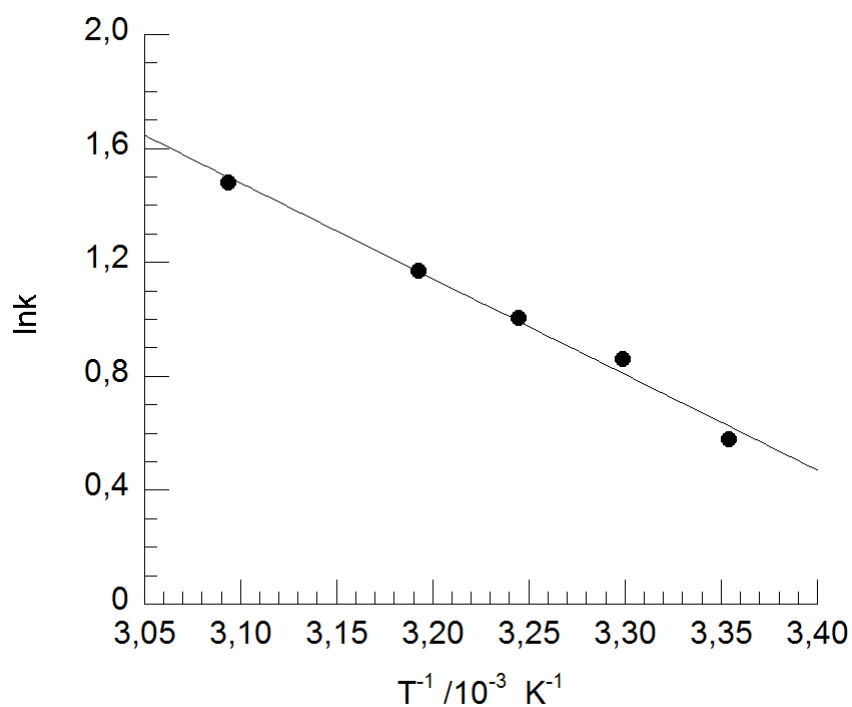
\*levegőn történt a mérés

A reaktánsok részrendjének meghatározása után az aktiválási paraméterek meghatározását végeztük el úgy, hogy egy megfelelő koncentrációarányt kiválasztva (9. táblázat, 4. mérés) különböző hőmérsékleten vizsgáltuk a reakciósebességet. A 65. ábra az Arrhenius-, a 66. ábra Eyring-diagramot mutatja. Az aktiválási paramétereket a (8-11) egyenletek alapján számoltuk ki.

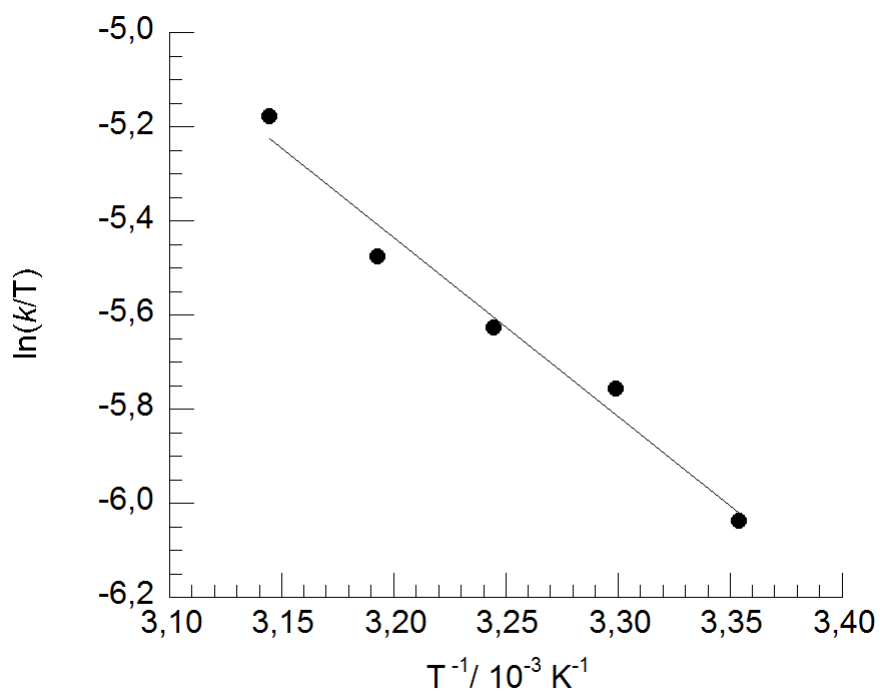
**10. táblázat.** Az Arrhenius és Eyring paraméterek összefoglalása.

$\Delta E_a^\ddagger$ (kJ/ mol)	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/ mol)	$\Delta S^\ddagger$ (J/K mol)
33,3 ± 0,15	30,8 ± 3,25	-136,79 ± 0,20





**65. ábra.** A 3,5-di-*tert*-butilpirokateekin katalitikus oxidációinak az *Arrhenius*-diagrammja.  $[\text{DTBCH}_2]_0 = 12,5 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[\text{1,3,2-oxazafoszfól}]_0 = 1,25 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 9,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ , 10 mL MeOH.



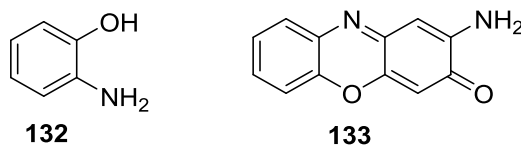
**66. ábra.** A 3,5-di-*tert*-butilpirokateekin katalitikus oxidációinak az *Eyring*-diagrammja.  $[\text{DTBCH}_2]_0 = 12,5 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[\text{1,3,2-oxazafoszfól}]_0 = 1,25 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 9,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ , 10 mL MeOH.

#### 4.2 2.A 2-aminofenol katalitikus oxidációja dioxigénnel 1,3,2-oxazafoszfol jelenlétében

A szerves molekulák oxidációja molekuláris oxigénnel és hidrogén-peroxiddal, enyhe körülmények között gazdasági és környezeti szempontból nagyon fontosak. Az irodalomban számos példa található a 2-aminofenol 2-amino-3*H*-fenoxazin-3-onná való oxidációjára fémkomplexekkel <sup>[112]</sup>. A fenoxazinon szintetáz az aktinomicin D bioszintézisét katalizálja, ami a természetben megtalálható antibiotikum, amelyet Wilm's- és más tumorok ellen klinikai kutatásokban használnak <sup>[115,116]</sup>.

A fémmentes katalizátorokkal végzett oxidációk irodalma igen csekély, ennek ellenére található erre irányuló kutató munka, ahol TEMPO-val és a dolgozatomhoz szorosan kapcsolódó redukált flavinnal végezték el az oxidációs reakciót.

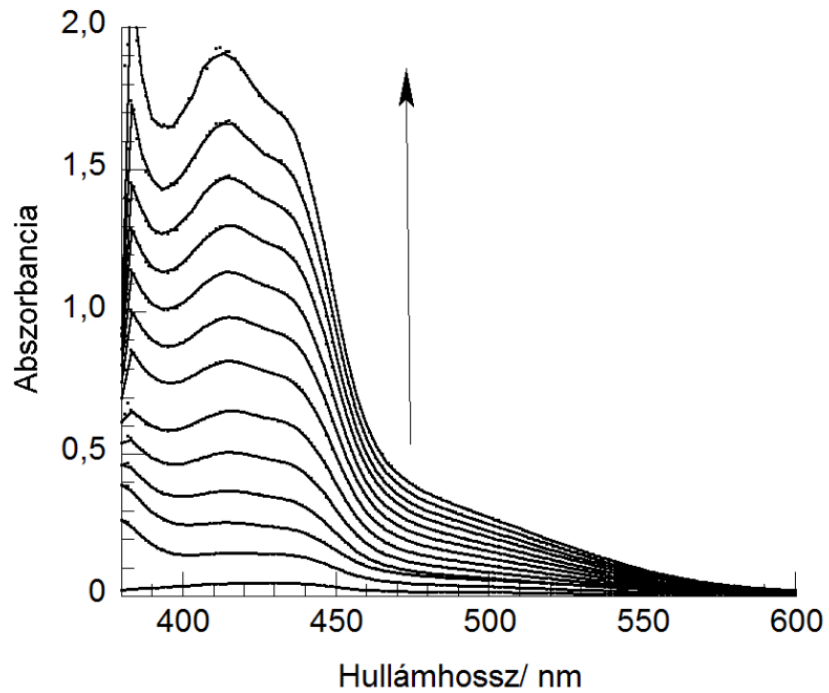
Az előző fejezethez hasonlóan fenolszármazékot oxidáltunk, ahol modellvegyületként a 2-aminofenolt használtuk.



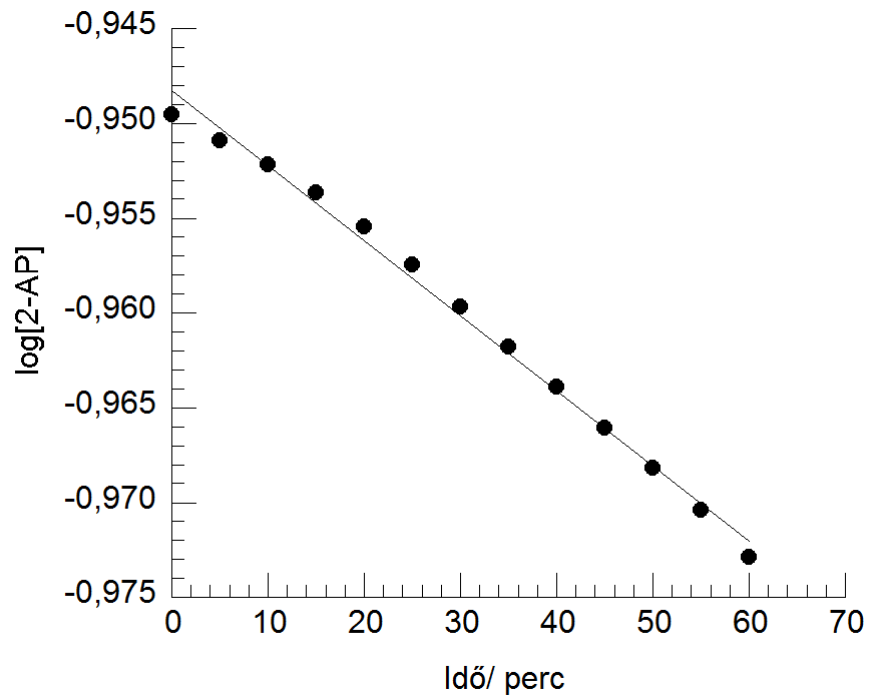
A 2-aminofenol (**132**) dioxigénezési reakcióit metanol oldószerben végeztük 25, 30, 35 és 40 °C-on. A termékként keletkező 2-amino-fenoxazin-3*H*-ont (**133**) UV-Vis spektroszkópiával követtük  $\lambda = 434$  nm-en (67. ábra). A szubsztrátum aktuális koncentrációjának kiszámolását a *Lambert-Beer-törvény* alapján végeztük.

A reakció mechanizmusának meghatározása céljából itt is részletes kinetikai méréseket végeztünk, a kezdeti sebességek módszerét használva. Az egyes reaktánsok részrendjének meghatározása céljából a reakciók vizsgálata különböző szubsztrátum- (12. táblázat, 1-4. mérés), katalizátor- (12. táblázat, 4-7. mérés), és dioxigén – koncentrációknál (12. táblázat, 4,8,9. mérés) történtek.

A 68. ábrán a szubsztrátum aktuális koncentrációjának logaritmusát ábrázoltuk az idő függvényében. Látható, hogy a logaritmizált értékekre egy jó regressziójú egyenes illeszthető, ami a szubsztrátum egyes részrendjére utal.



**67. ábra.** A 2-aminofenol katalitikus oxidációjának UV-Vis spektruma.  
 $[2\text{-AP}] = 11,25 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[1,3,2\text{-oxazafoszfol}] = 1,25 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 9,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  
 20 mL MeOH.



**68. ábra.** A 2-aminofenol koncentráció logaritmusának változása az idő függvényében.  
 $[2\text{-AP}] = 11,25 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[1,3,2\text{-oxazafoszfol}] = 1,25 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 9,50 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  
 20 mL MeOH.

A reakciót a (20) általános egyenlettel lehet felírni.

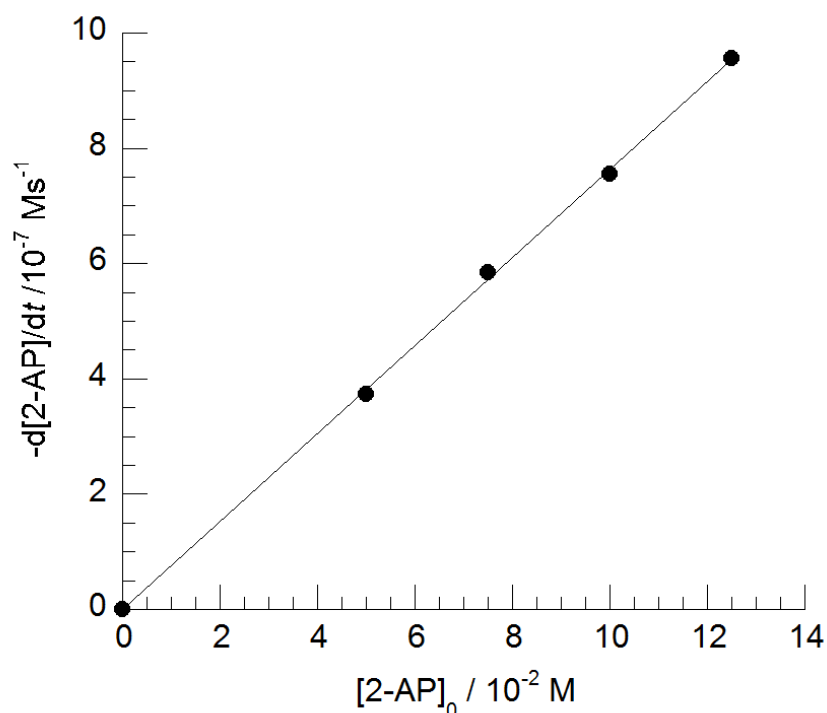
$$-\frac{d[2-AP]}{dt} = k [2-AP]^x [O_2]^y [1,3,2-oxazafoszfol]^z \quad (20)$$

Elsőként szubsztrátum függést végeztünk állandó dioxid és katalizátor koncentrációja mellett. Ekkor a (20) általános egyenlet a (21) egyenlet behelyettesítésével a (22) egyenletre egyszerűsödött.

$$k' = k [O_2]^y [1,3,2-oxazafoszfol]^z \quad [O_2] \text{ és } [1,3,2-oxazafoszfol] = \text{állandó} \quad (21)$$

$$-\frac{d[2-AP]}{dt} = k' [2-AP]^x \quad (22)$$

A (22) egyenlet alapján a kapott sebességi értékeket ábrázolva a kiindulási szubsztrátum koncentráció függvényében megállapítható, hogy az összefüggés lineáris, tehát a szubsztrátum részrendje valóban egy (69. ábra).



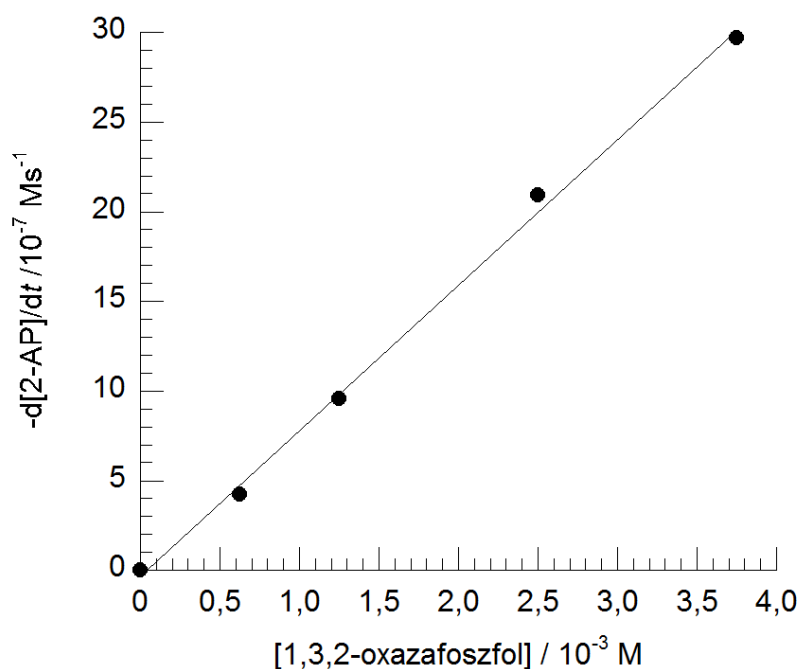
**69. ábra.** A kezdeti reakciósebesség változása a 2-aminofenol koncentráció függvényében. [1,3,2-oxazafoszfol] =  $1,25 \times 10^{-3}$  M,  $[O_2] = 9,50 \times 10^{-3}$  M,  $T = 25$  °C, 20 mL MeOH.

A következő lépésben a dioxid és a felhasznált szubsztrátum koncentrációját hagytuk állandónak, majd ekkor a (20) általános egyenlet a (23, 24) egyenletre egyszerűsödött.

$$k'' = k [O_2]^y [2-AP]^x \quad [O_2] \text{ és } [2-AP] = \text{állandó} \quad (23)$$

$$-\frac{d[2-AP]}{dt} = k'' [1,3,2\text{-oxazafoszfol}]^z \quad (24)$$

Az (24) egyenlet alapján az 70. ábra szemlélteti a kapott reakciósebességi értékek függését az 1,3,2-oxazafoszfol koncentrációtól, ahol megállapítható, hogy az 1,3,2-oxazafoszfol részrendje egy ( $z=1$ ).

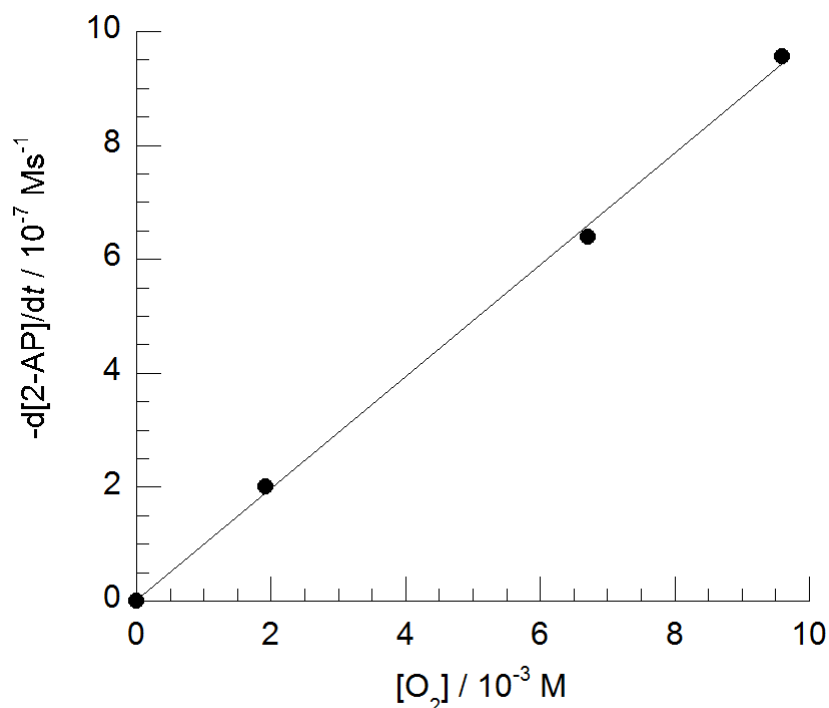


**70. ábra.** A kezdeti sebesség változása az 1,3,2-oxazafoszfol koncentráció függvényében.  $[2-AP]_0 = 12,5 \times 10^{-2}$  M,  $[O_2] = 9,5 \times 10^{-3}$  M,  $T = 25$  °C, 20 mL MeOH.

Végül dioxid függést végeztünk állandó szubsztrátum és 1,3,2-oxazafoszfol koncentrációja mellett (25, 26). A kapott kezdeti sebesség értékeket a dioxid koncentrációjának függvényében ábrázoltuk, amely eredménye a 71. ábrán látható és a dioxid egyes részrendjét támasztja alá.

$$k''' = k [2-AP]^x [1,3,2\text{-oxazafoszfol}]^z \quad [2-AP] \text{ és } [1,3,2\text{-oxazafoszfol}] = \text{áll.} \quad (25)$$

$$-\frac{d[2-AP]}{dt} = k''' [O_2]^y \quad (26)$$



**71. ábra.** A kezdeti reakciósebesség függése a dioxid koncentrációjától.  
 $[2\text{-AP}] = 12,5 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[1,3,2\text{-oxazafoszfol}] = 1,25 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ , 20 mL MeOH.

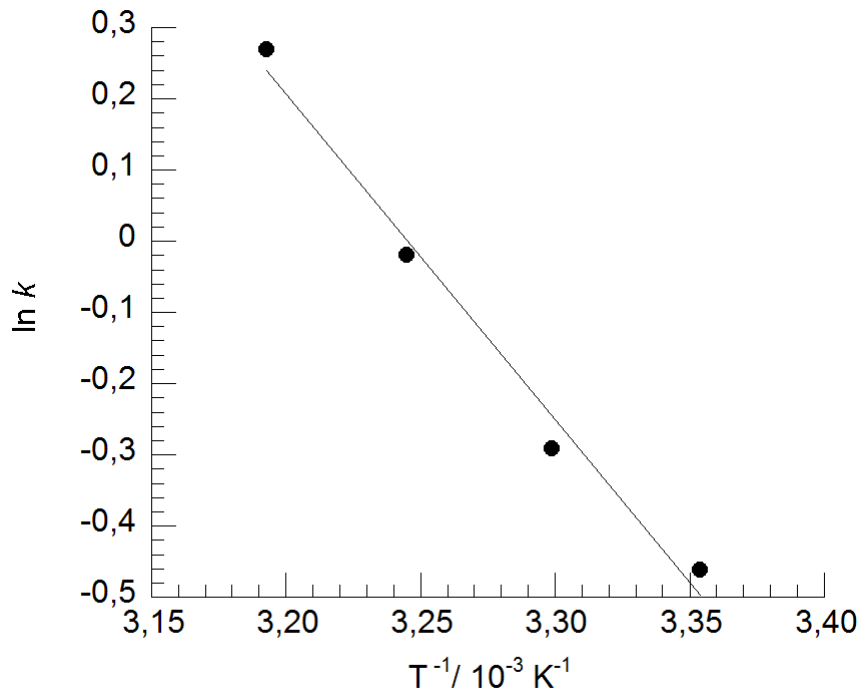
A kinetikai vizsgálatok alapján a 2-aminofenol dioxidézési reakciója a (27) sebességi egyenlettel írható fel, ahol szintén mind a három komponensnek a részrendje egy.

$$-\frac{d[2\text{-AP}]}{dt} = k_3[2\text{-AP}][\text{O}_2][1,3,2\text{-oxazafoszfol}] \quad (27)$$

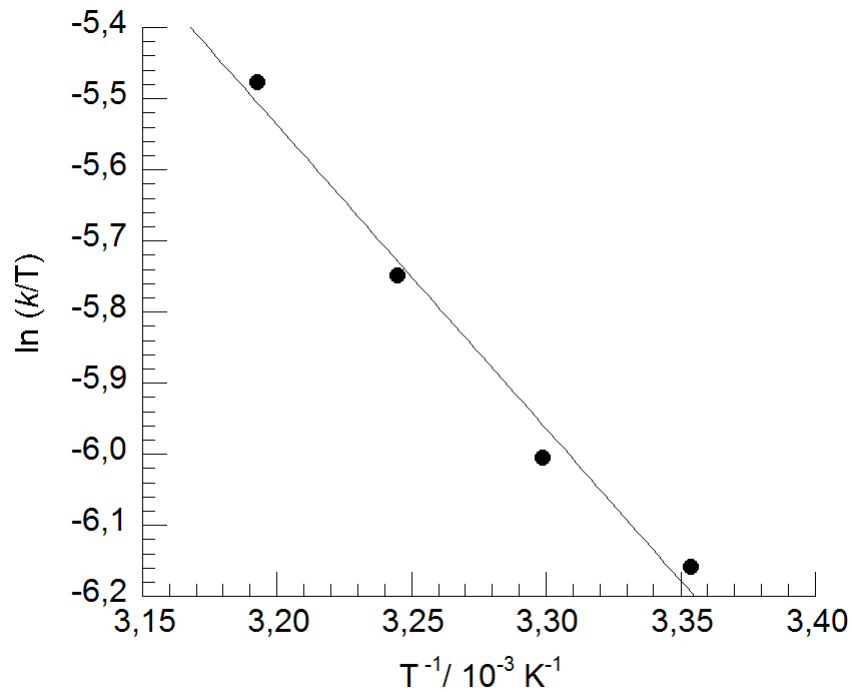
Egy meghatározott koncentráció arányt kiválasztva, különböző hőmérsékleten meghatározva (12. táblázat, 10-14. mérés) a  $k$  (sebességi állandó) értékét az Arrhenius- és az Eyring-összefüggés lineárisnak adódott (72., 73. ábra). Az aktiválási paramétereket az előzőekhez hasonlóan a (8-11) egyenletek alapján számoltuk ki.

**11. táblázat.** Az Arrhenius és Eyring paraméterek összefoglalása.

$\Delta E_a^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (J/K mol)
$69,6 \pm 0,55$	$67,0 \pm 3,75$	$-24,5 \pm 0,40$



**72. ábra.** A 2-aminofenol dioxigénezési reakciójának *Arrhenius*-diagramja.  
 $[2\text{-AP}] = 12,5 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[1,3,2\text{-oxazafoszfól}] = 1,25 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 9,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  
 20 mL MeOH.



**73. ábra.** A 2-aminofenol dioxigénezési reakciójának *Eyring*-diagramja.  
 $[2\text{-AP}] = 12,5 \times 10^{-2} \text{ M}$ ,  $[1,3,2\text{-oxazafoszfól}] = 1,25 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{O}_2] = 9,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  
 20 mL MeOH.

**12. táblázat.** A 2-aminofenol dioxigénezési reakciójának kinetikai adatai.

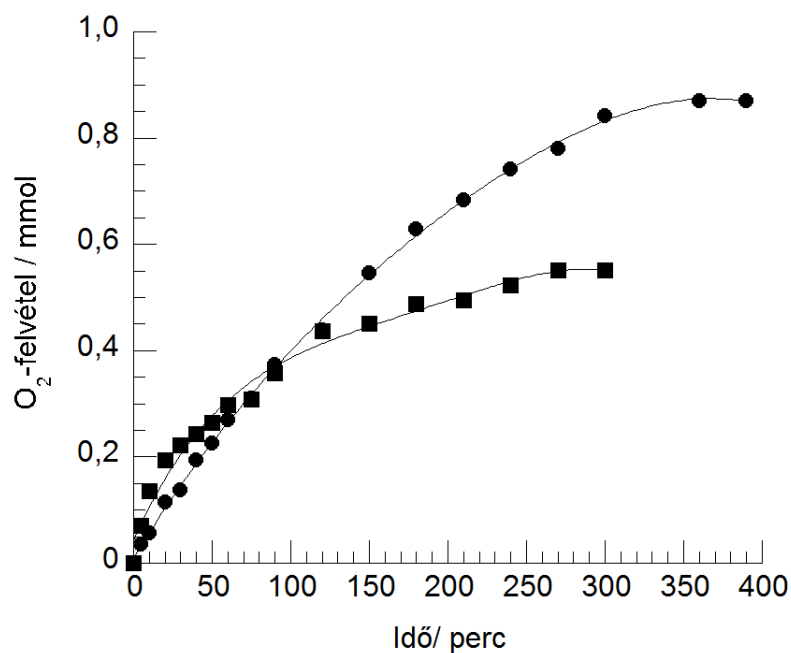
Mérések száma	T (°C)	[O <sub>2</sub> ] (10 <sup>-3</sup> M)	[1,3,2-oxazafoszfol] (10 <sup>-3</sup> M)	[2-AP] (10 <sup>-2</sup> M)	d[2-AP]/dt (10 <sup>-7</sup> Ms <sup>-1</sup> )	k <sub>obs</sub> (Ms <sup>-1</sup> )
1.	25	9,50	1,25	5,00	3,73	0,61±0,03
2.	25	9,50	1,25	7,50	5,85	0,63±0,03
3.	25	9,50	1,25	10,00	7,56	0,62±0,03
4.	25	9,50	1,25	12,50	9,56	0,62±0,03
5.	25	9,50	0,625	12,50	4,26	0,55±0,03
6.	25	9,50	2,500	12,50	20,90	0,68±0,04
7.	25	9,50	3,750	12,50	29,70	0,65±0,04
8. *	25	1,92	1,25	12,50	2,00	0,65±0,04
9.	25	6,72	1,25	12,50	6,40	0,59±0,03
						<b>avg.:0,62±0,03</b>
10.	25	9,50	1,25	12,50	9,56	0,62±0,03
11.	30	9,48	1,25	12,50	16,10	1,07±0,04
12.	35	9,46	1,25	12,50	23,30	1,56±0,04
13.	40	9,44	1,25	12,50	37,40	2,52±0,04
14.	25	9,50	1,25	12,50	9,27	0,60±0,03

\* levegőn történt a mérés

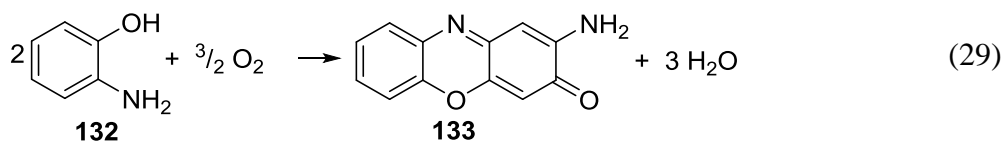
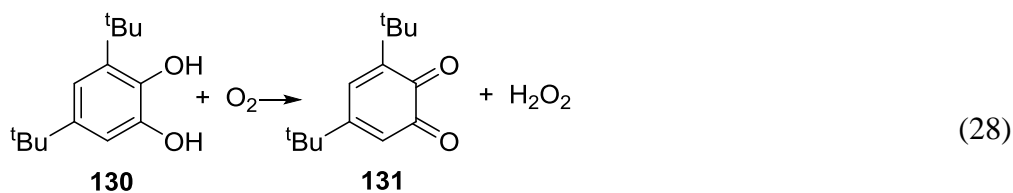
#### 4.2.3. A 3,5-di-*terc*-butilpirokatechin és a 2-aminofenol katalitikus oxidációjának vizsgálata deuterált metanolban

A sztöchiometria meghatározása céljából gázbürettával összekötött, termosztálható reaktoredényben végeztünk dioxigén felvételt mindkét oxidációs reakció esetében, amit az 74. ábra mutat. A dioxigén-felvétele arra mutat rá, hogy a 3,5-di-*terc*-butilpirokatechin esetében hidrogén-peroxid, míg a 2-aminofenol esetében víz keletkezik (28, 29).

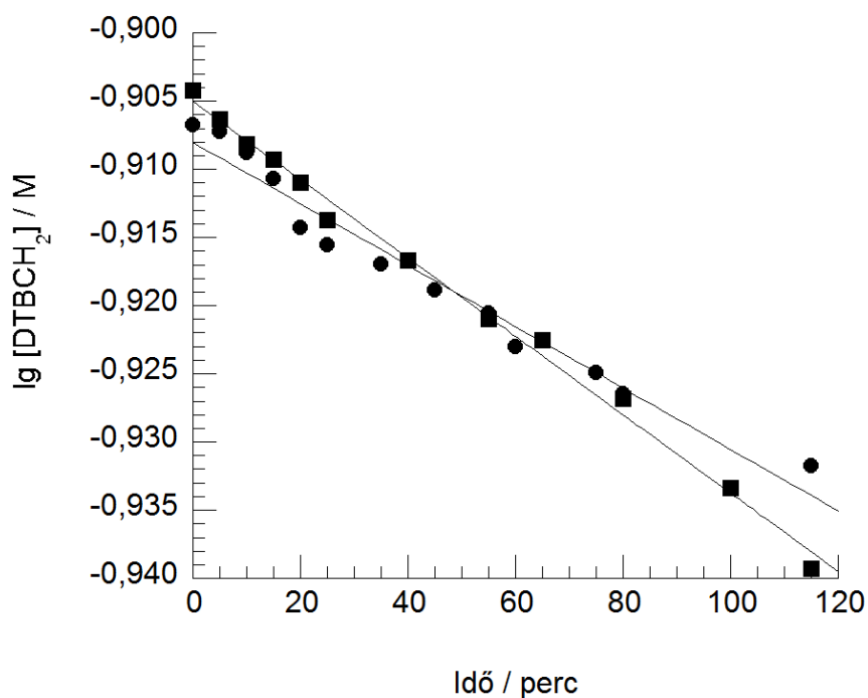




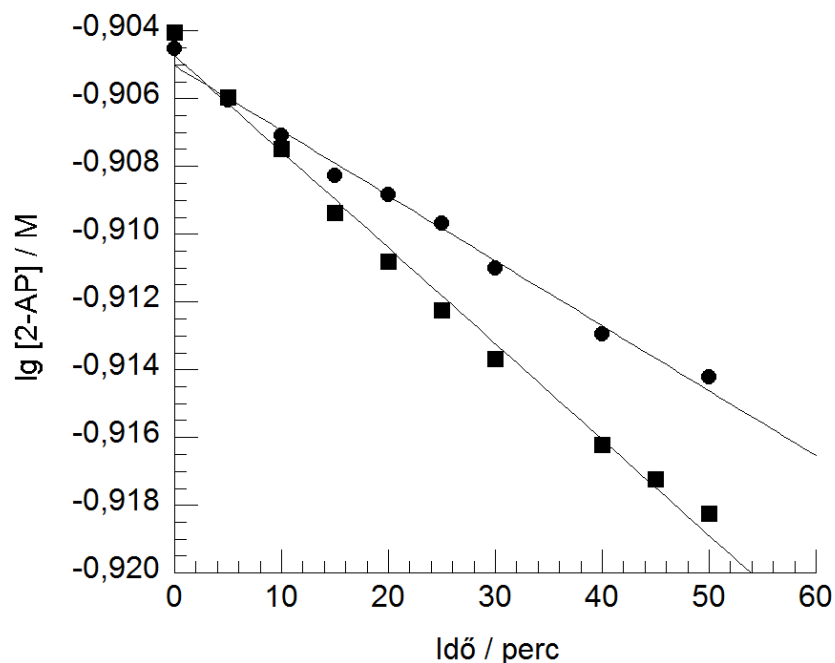
**74. ábra.** A 2-aminofenol (▪) és a 3,5-di-*tert*-butilpirokatechin (•) dioxigén-felvétele. [2-AP] =  $8,9 \times 10^{-2}$  M, [1,3,2-oxazafoszfol] =  $8,9 \times 10^{-3}$  M, T= 60 °C, 10 mL MeOH. [DTBCH<sub>2</sub>] =  $8,9 \times 10^{-2}$  M, [1,3,2-oxazafoszfol] =  $8,9 \times 10^{-3}$  M, T= 60 °C, 10 mL MeOH.



A mechanizmus pontos meghatározása érdekében egyedi mérést végeztünk el deuterált metanolban is mindkét esetben. A 3,5-di-*tert*-butilpirokatechin esetében a kinetikus izotóp effektus (KIE) 1,048-nak, míg a 2-aminofenol dioxigénezése esetében 1,460-nek adódott (75. és 76 ábra).



**75. ábra.** Az 3,5-di-*tert*-butilpirokatekin oxidációs reakciójának összehasonlítása metanolban (●) és deuterált metanolban (■).  
 $[DTBCH_2] = 12,5 \times 10^{-2}$  M,  $[1,3,2\text{-oxazafoszf}] = 1,25 \times 10^{-3}$ ,  $[O_2] = 9,5 \times 10^{-3}$  M,  $T = 25$  °C,  
 10 mL MeOD/MeOH.



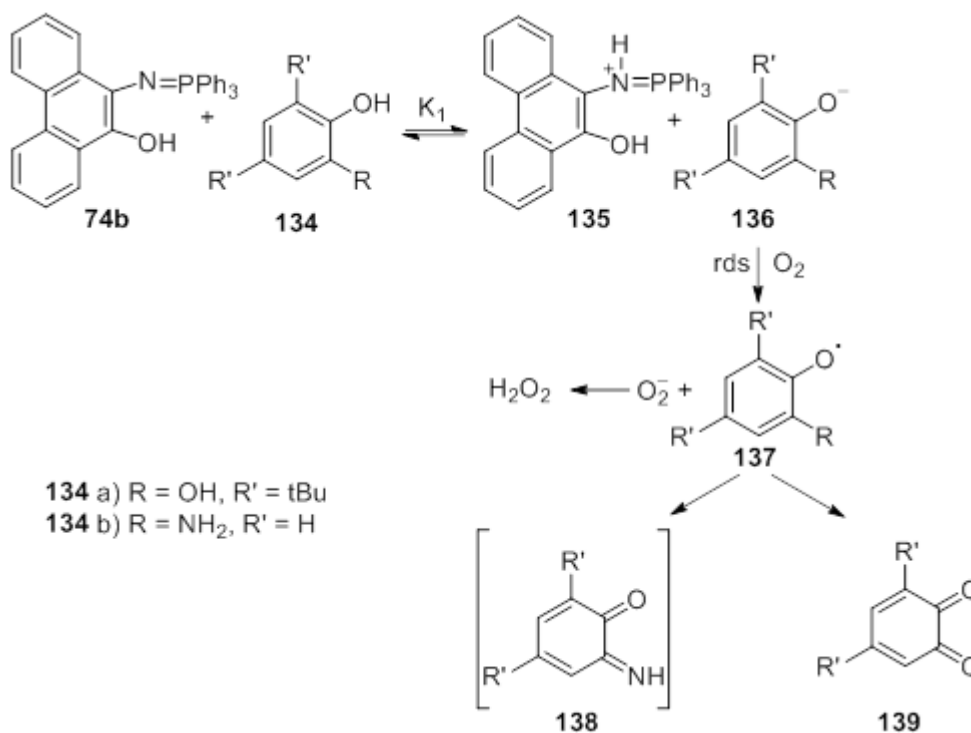
**76. ábra.** Az 2-aminofenol oxidációs reakciójának összehasonlítása metanolban (●) és deuterált metanolban (■).  
 $[2\text{-AP}] = 12,5 \times 10^{-2}$  M,  $[1,3,2\text{-oxazafoszf}] = 1,25 \times 10^{-3}$  M,  $[O_2] = 9,5 \times 10^{-3}$  M,  $T = 25$  °C,  
 20 mL MeOD/MeOH.

#### 4.2.4. A fenolok katalitikus oxidációjának feltételezett mechanizmusa

Az eddigi mérések és megfigyelések alapján a következő mechanizmus írható fel. A kinetikus izotópeffektus (KIE), ami meg lehetőségen kicsinek adódott, arra enged következtetni, hogy a szubsztrátumon lévő protonok nem vesznek részt a sebesség meghatározó lépésben. Korábbi tanulmányokból tudjuk – lásd irodalmi részben -, hogy az 1,3,2-oxazafoszfolra jellemző a tautoméria, amely oldószerben a nyílt formájú iminofoszfórán (**74b**) felé tolódik el, amely deprotonálódhat és képes a fenn nevezett szubsztrátumokat is deprotonálni kialakítva egy aniont és egy protonált iminofoszfóránt (**135**). Mindez egy elektrontranszfer komplex kialakulásának a következménye, amely az iminofoszfórán és a szubsztrátum között alakul ki. Ez egy gyors elő-egyensúlyi ( $K_1$ ) reakcióban valósul meg, amely a kiindulási anyag irányába tolódik el. A kialakult fenolát anion (**136**) sebesség-meghatározólépésben reagál a dioxigénnel úgy, hogy az elektronban gazdag anion egy elektront átad az alapállapotú dioxigénnek kialakítva a fenoxil gyököt (**137**) és a szuperoxid aniont.

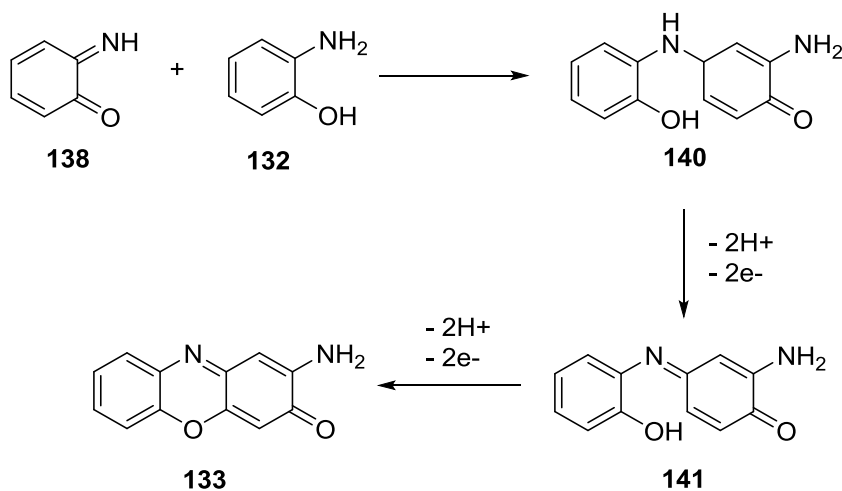
Az oldat színe mindkét esetben vörös színű volt, amely a fenoxil gyök illetve a 3,5-di-*tert*-butilpirokatechin oxidációja esetében a keletkező *o*-benzokinin színe. A reakció érdekessége, hogy a kialakult gyök nem a triplett spin állapotú dioxigénnel, hanem a szuperoxid anionnal reagál. Így abban az esetben, ha a kiindulási szubsztrátumunk 3,5-di-*tert*-butilpirokatechin volt, akkor az *o*-benzokinin mellett hidrogén-peroxid keletkezett, amelyet a 74. ábrán látható dioxigén-felvétel és a jodometriás titrálás (85%) is bizonyít. Azonban, ha a szubsztrátumunk 2-aminofenol, úgy a dioxigénnel történő reakció után a gyök *o*-benzokinin monoiminné (**138**) alakul, szintén hidrogén-peroxid keletkezése közben.

A fenolok oxidációs mechanizmusa abban tér el a tiolok oxidációs mechanizmusától, hogy amíg ott egy hidro-peroxid alakul ki és azon keresztül történik az oxidáció, itt egy szuperoxid dizmutáz reakció következtében alakul ki az *o*-benzokinin illetve az *o*-benzokinin monoimin, mint instabil köztitermék (77.ábra).



77. **ábra.** A fenolok katalitikus oxidációs reakciójának feltételezett mechanizmusa.

A keletkezett o-benzokinon monoimin (**138**) nem stabil vegyület, így azonnal tovább reagál egy kiindulási 2-aminofenollal (**132**), 1,4-addíciós reakcióban egy újabb közti terméket eredményezve. Az oxidáció további lépéseiben 2 H<sup>+</sup> és 2 e<sup>-</sup> távozását követően, egy szintén instabil vegyületen keresztül történő gyűrűzárás következtében kapjuk a végterméket, a 2-amino-fenoxazin-3H-ont (**133**) (78. ábra).



78. **ábra.** A 2-amino-fenoxazin-3H-on kialakulásának mechanizmusa.

### 4.3 A 2,3-dihidro-2,2,2,-trifenilfenantro[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfol és az 5,7-di-*terc*-butil-2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-1,3,2λ<sup>5</sup>-benzoxazafoszfol reakciója aldehidekkel és ketonokkal

#### 4.3.1. Fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazolok és származékaik előállítása

Az irodalmi részben már említettem, hogy az 1,3,2-oxazafoszfol tautóméria jelenséget mutat, ami oldószerben az imino-foszforán képződése felé tolódik el. Mivel egy korábbi kutatásban ezt a vegyületet szén-dioxiddal reagáltatták, ahol egy új heterociklusos vegyülethez jutottak – a fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol-2(3*H*)-on vegyülethez-, így ebből a reakcióból kiindulva oxocsoportot tartalmazó vegyületekkel vittük reakcióba az 1,3,2-oxazafoszfolt inert körülmények között.

A kapott termékeket három módszerrel állítottuk elő, annak érdekében, hogy minél nagyobb hozamot tudjunk elérni. Az első módszernél a 2,3-dihidro-2,2,2-trifenilfenantro[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfolt inert körülmények közt bemértük egy Schlenkbe edénybe. Ezt követően a benzaldehidet illetve *para*-helyzetben szubsztituált benzaldehid származékokat adtunk hozzá, majd végül acetonitrilben oldottuk fel és reflux hőmérsékleten 12 órán keresztül kevertettük inert atmoszféra alatt.

A kevertetés befejeztével az oldatot hagytuk kihűlni és a kivált kristályos, szilárd anyagot szűrtük, a kapott anyagot vákuumban szárítottuk, majd különböző analitikai módszerekkel (op., NMR, IR, GC, elemanalízis) azonosítottuk.

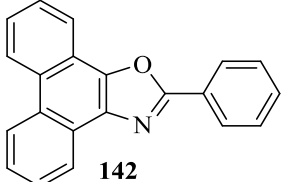
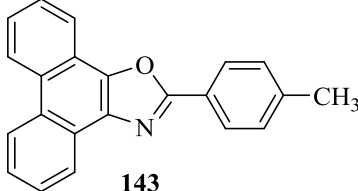
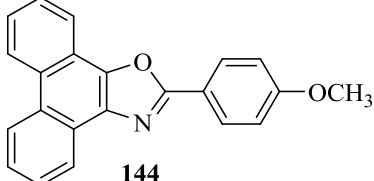
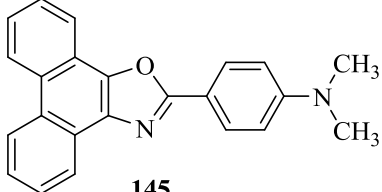
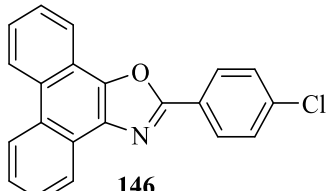
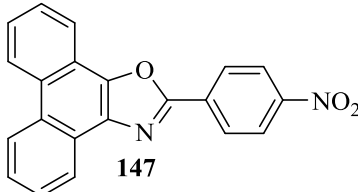
A második módszerben az oldószert elhagytuk, olvadákfázisban történt a reakció 5 órás reakcióidővel. A reakció lejárta után a visszahűlt, szilárd anyagból a preparálást megelőzően mintát vettünk, majd gázkromatográfia felhasználásával, belső standard mellett, számoltunk hozamot. A kihűlt, szilárd anyagot először éterrel kezeltük, majd etanolból vagy piridinből kristályosítottuk át.

A harmadik módszerben a bemérést egy üvegbetéttel ellátott autoklávba végeztük el, majd szintén argon atmoszféra alatt 5 órán keresztül kevertettük az előzőleg összemért anyagokat adott hőmérsékleten. A kevertetés befejezése után mintát vettünk, majd a hozamot gázkromatográfia készülék felhasználásával, belső standardhez viszonyítva hozamot számoltunk, amely közel azonos eredményt mutatott, mint a második módszer. Az autoklávban történt mérést elvégeztük nagyobb argon nyomás alatt annak érdekében, hogy megvizsgáljuk azt, hogy a nyomás hatás-

sal van- e a reakcióra. A kapott hozam minden esetben megegyezett, így elmondható az a tény, hogy a nyomás a reakció hozamára nincs befolyással.

A 2,3-dihidro-2,2,2-trifenilfoszfin[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfol aromás aldehidekkel történő reakció eredményeit az alábbi táblázatban foglaltuk össze, amelyben a preparatív hozam megállapítása az első módszer által történt (13. táblázat).

**13. táblázat** Fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol és származékai.

<i>Képlet</i>	<i>Neve</i>	<i>Preparatív hozam (%)</i>	<i>Op. (°C)</i>
 <p><b>142</b></p>	2-fenil-fenantro[9,10- <i>d</i> ][1,3]oxazol	78	192-199
 <p><b>143</b></p>	2-( <i>p</i> -tolil)fenantro[9,10- <i>d</i> ][1,3]oxazol	56	241-243
 <p><b>144</b></p>	2-(4-metoxifenil)-fenantro[9,10- <i>d</i> ][1,3]oxazol	37	219-223
 <p><b>145</b></p>	<i>N,N</i> -dimetil-4-(fenantro[9,10- <i>d</i> ][1,3]oxazol-2-il)anilin	19	220-222
 <p><b>146</b></p>	2-(4-klorofenil)fenantro[9,10- <i>d</i> ][1,3]oxazol	52	258-260
 <p><b>147</b></p>	2-(4-nitrofenil)fenantro[9,10- <i>d</i> ][1,3]oxazol	62	252-254

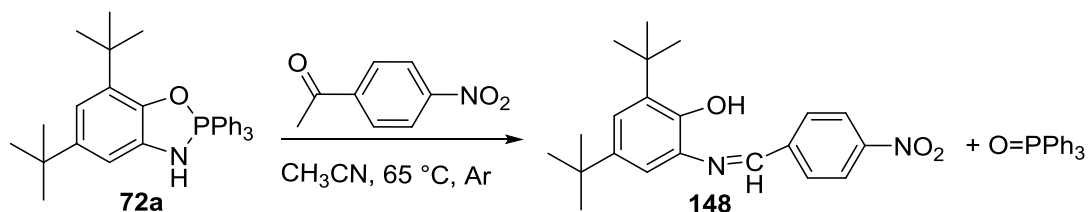
A fenn leírt három módszert csak a 2-(4-klorofenil)fenatro[9,10-*d*][1,3]oxazol esetében végeztük el, amelynek az eredményeit a 14. táblázat foglalja össze.

**14. táblázat** A 2-(4-klorofenil)fenatro[9,10-*d*][1,3]oxazol előállítása különböző módszerekkel.

Módszerek	GC által mért hozam (%)	Preparatív hozam (%)
Oldószerben kevertetve 12 órán át	-	52,0
Schlenk edényben ömlesztve 5 órán át	83,0	59,8
Autoklávban ömlesztve 5 órán át	86,5	42,0

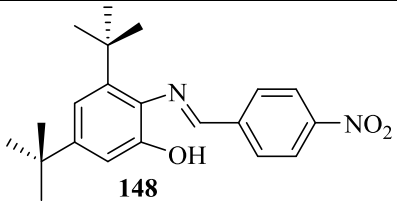
#### 4.3.2. A 5,7-di-*tert*-butilfenol származék előállítása

Intézetünkben korábban a 2,3-dihidro-2,2,2-trifenilfoszfin[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfolhoz hasonló heterociklust állítottak elő, ami elektronküldő csoportot tartalmazott [70]. Az 5,7-di-*tert*-butil-2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-1,3,2λ<sup>5</sup>-benzoxazafoszfol az előzőekhez hasonlóan reakcióba vittük *p*-nitro-benzaldehiddel arra számítva, hogy ugyanolyan zárt gyűrűt tartalmazó heterociklusos vegyülethez jutunk. Így a reakció körülmények az első módszerben leírtakkal megegyező volt. Acetonitril oldószerben végeztük ezen vegyület előállítását, de meglepő módon, a reakció lejárta után, nem történt anyagkiválás, ezért az oldószert eltávolítottuk, majd éterrel tisztítottuk, etanolból való átkristályosítást követően kaptuk meg a végterméket, amelyet a 15. táblázat foglalja össze. A kapott termék előállítási egyenletét a 79. ábra szemlélteti.

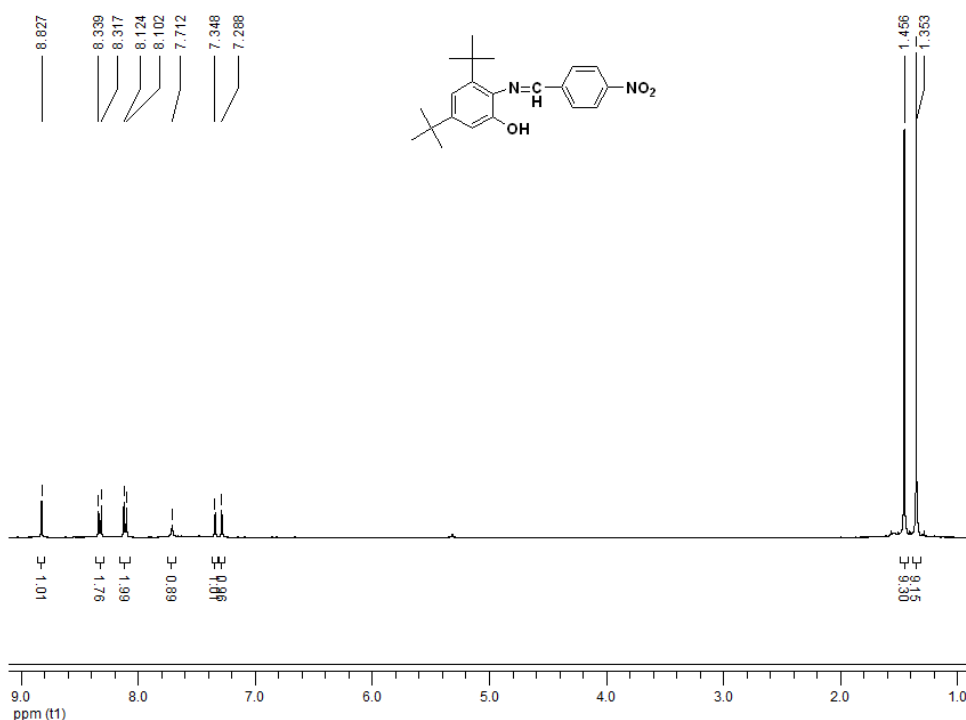


**79. ábra** Az 5,7-di-*tert*-butil-2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-1,3,2λ<sup>5</sup>-benzoxazafoszfol reakciója *p*-nitro-benzaldehiddel.

15. táblázat. Az eredményül kapott 5,7- di-*tert*-butilfenol származék.

<i>Képlet</i>	<i>Neve</i>	<i>Preparatív hozam (%)</i>	<i>Op. (°C)</i>
 148	5,7-di- <i>tert</i> -butil-6-((4-nitrobenzilidén)amino)fenol	34	175-180

A végtermékből olvadáspontot mértünk, majd szerkezetazonosítás céljából NMR, GC-MS-t és elemvizisést készítettünk belőle. Meglepő módon nem a várt, zárt öttagú, 1,3-oxazol gyűrűt tartalmazó vegyülethez jutottunk, hanem nyílt formájú Schiff-bázist kaptunk, amelyet az is alátámaszt, hogy a  $^1\text{H-NMR}$ -ben a hidroxil csoport eltolódása 7,288 ppm-nél illetve a Schiff-bázis hidrogénjének az eltolódása 8.827 ppm-nél található (80. ábra).

80. ábra. 4-nitro-N-benzilidén-3,5-di-*tert*-butilaminofenol  $^1\text{H-NMR}$  spektruma deuterált diklórmetánban.

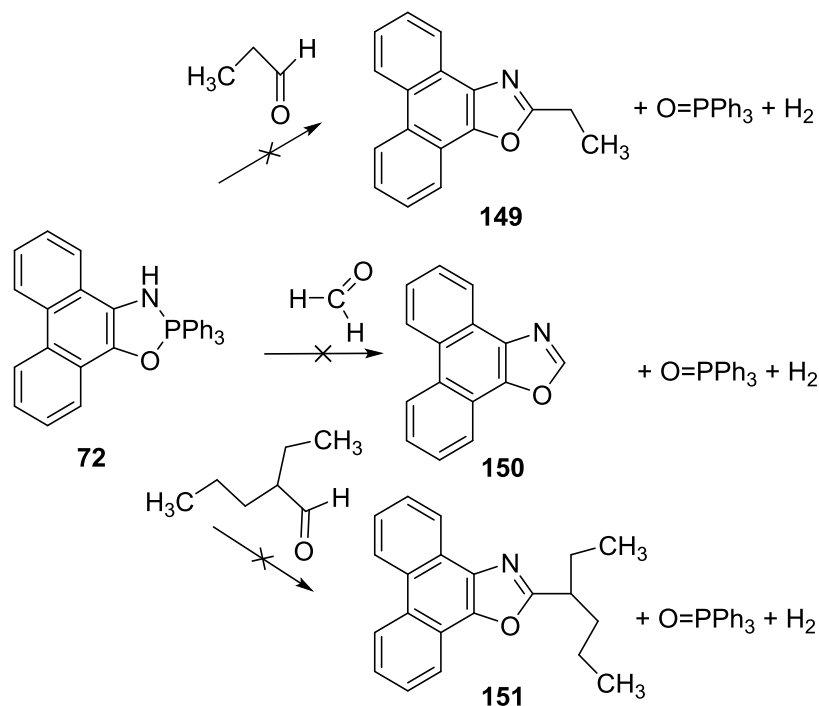


### 4.3.3 Az 1,3,2-oxazafoszfol reakciója különböző alifás aldehidekkel és ketonokkal

Az előző fejezetben leírt, sikeres eredményeket megfontolva, arra jutottunk, hogy alifás-aldehidekkel is reakcióba visszük az 1,3,2-oxazafoszfolt a reakció szélesebb skálán való leírása érdekében (82. ábra). Kísérleteink során az 1,3,2-oxazafoszfolt propanallal, paraformaldehyddel és 2-etil-hexanallal reagáltattuk inert körülmények között, de egyik reagenssel sem jutottunk a kívánt termékhez.

Amikor oldószerben hajtottuk végre a kísérletet, a felhasznált oldószernek megfelelően, reflux hőmérsékletet használtunk, majd a reakció lejárta után visszahűtve, nem tapasztaltunk kristály kiválást. Az oldószert eltávolítottuk, majd egy gél-szerű anyagot kaptunk mindegyik esetben.

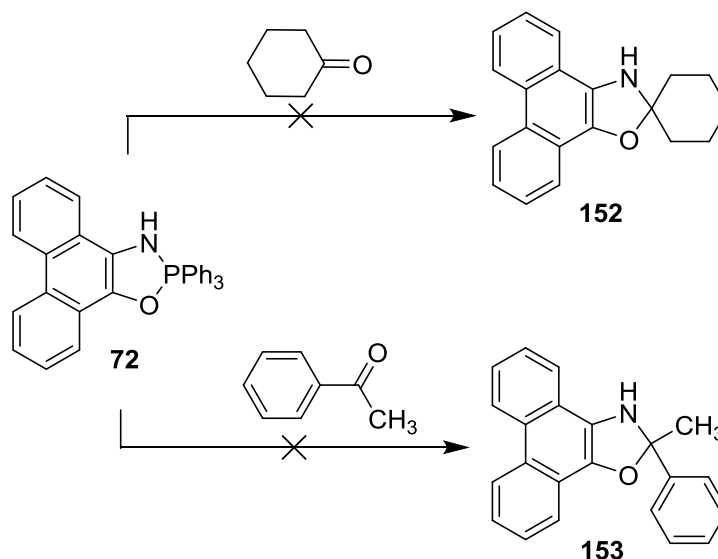
Oldószer nélkül végzett kísérleteinkben az adott alifás aldehidnek megfelelően, olyan hőmérsékletet választottunk, ahol a két anyag egy olvadákfázist alkot. A reakció lejárta után mindkét esetben az anyagot éterrel kezeltük, majd etil-alkoholból végeztük az átkristályosítást, ami nem vezetett eredményre (81. ábra).



**81. ábra** Az 1,3,2-oxazafoszfol reakciói alifás aldehidekkel.

Különböző aromás ketonok esetében is mindkét módszerrel megpróbáltuk az általunk előállítani kívánt termékeket szintetizálni, ezért a korábbiakhoz hasonlóan

jártunk el a következő aromás és gyűrűs ketonokkal: acetofenon, ciklohexanon (82. ábra). Sajnos ezek a reakciók sem vezettek eredményre.

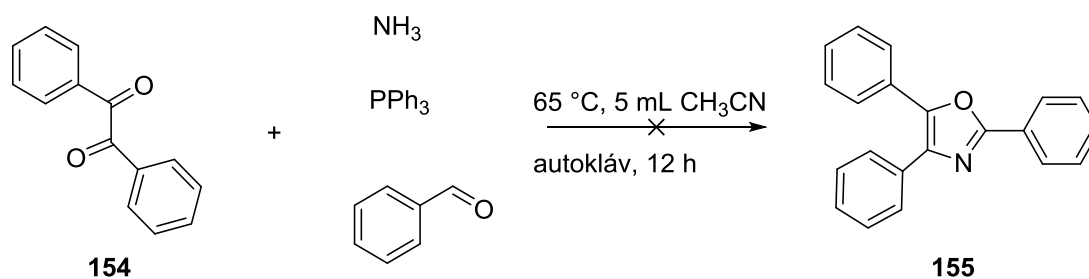


82. ábra. Az 1,3,2-oxazafoszfol reakciói aromás ketonokkal.

#### 4.3.4. Fenantro gyűrűvel és helyettesített származékokkal történő reakciók

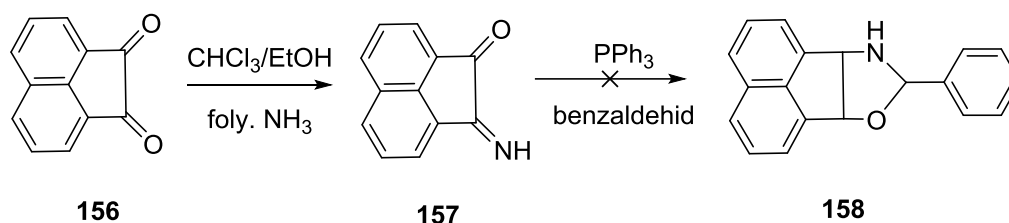
További célunk közt szerepelt az, hogy újszerű 1,3-oxazolokat tartalmazó vegyületeket állítsunk elő. Ezekben a reakciókban az 1,3,2-oxazafoszfol helyett benzilt, acenaftokinon-monoimint és *o*-benzokinont használtunk.

Először a benzilt (**154**) reagáltattuk autoklávban, inert atmoszférában folyékony ammóniával, trifenil-foszfánnal és benzaldehiddel acetonitrilben (83. ábra). A 12 óra 65 °C-on való kevertetés, majd szobahőmérsékletre való visszahűtés után nem tapasztaltunk anyagkiválást. Így az oldószer eltávolítása után a kapott gél-szerű anyagot etil-alkoholból próbáltuk átkristályosítani, amely továbbra sem vezetett anyagkiváláshoz.



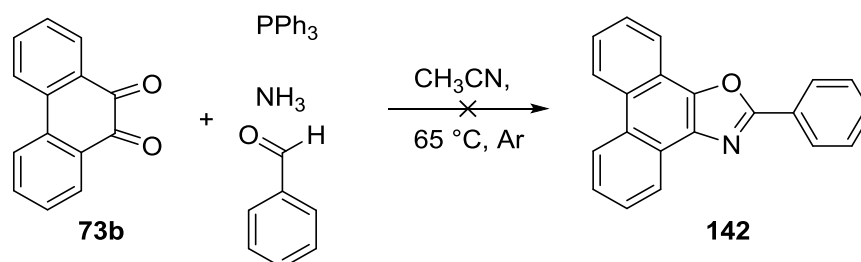
83. ábra. A 2,4,5-trifeniloxazol előállítása.

E sikertelen próbálkozások után acenaftokinon-monoimint (**157**) állítottunk elő úgy, hogy az acenaftokinont (**156**) kloroform/etil-alkohol elegyében oldottuk, majd ammóniát buborékolattunk át rajta két órán keresztül <sup>[70]</sup>. A kapott mono-imint az előzőekhez hasonlóan acetonitrilben oldottuk fel, majd trifenil-foszfánt és benzaldehidet adtunk hozzá, refluxáltattuk 12 órán keresztül (84. ábra). A reakció lejárta után az elegyből nem történt anyagkiválás, majd az oldószer eltávolítása után, az átkristályosítást követően sem történt változás.



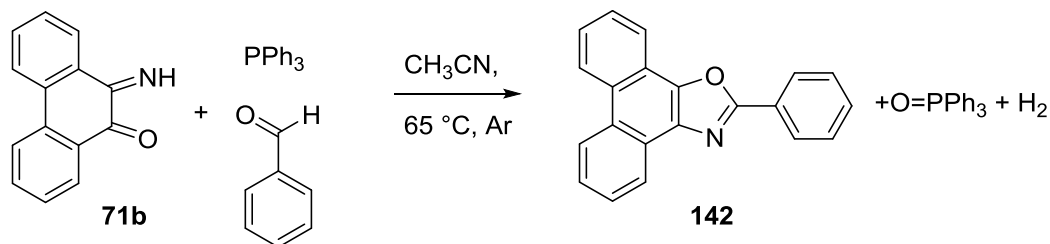
**84. ábra.** Az acenaftokinon reakciója ammóniával, majd trifenil-foszfánnal és benzaldehyddel.

Céljaink között szerepelt, hogy a korábban leírt fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazolok előállításai módszereit minél szélesebb körbe tárjuk fel. Így az első gondolatunk az volt, hogy a 2-fenil-fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol (**142**) előállíthatnánk úgy, hogy az 1,3,2-oxazafoszfol előállításához szükséges kiindulási anyagokat benzaldehyddel autoklávban inert körülmények között 65 °C-on kevertetjük 12 órán keresztül (85. ábra).



**85. ábra** A 2-fenil-fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol előállítására tett kísérlet.

Mivel a kívánt eredményt nem sikerült elérni - valószínű a reakcióhoz szükséges fenantrénkinon-monoimin nem tudott ezen körülmények között kialakulni -, így a monoimint reagáltattuk *in situ* trifenil-foszfánnal és benzaldehyddel. Ennek eredményeként pedig az irodalomban is ismert és a felfebb említett 2-fenil-fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazolhoz (**142**) jutottunk (86. ábra).



86. ábra. Az *o*-kinon-monoimin reakciója benzaldehiddel és trifenil-foszfánnal.

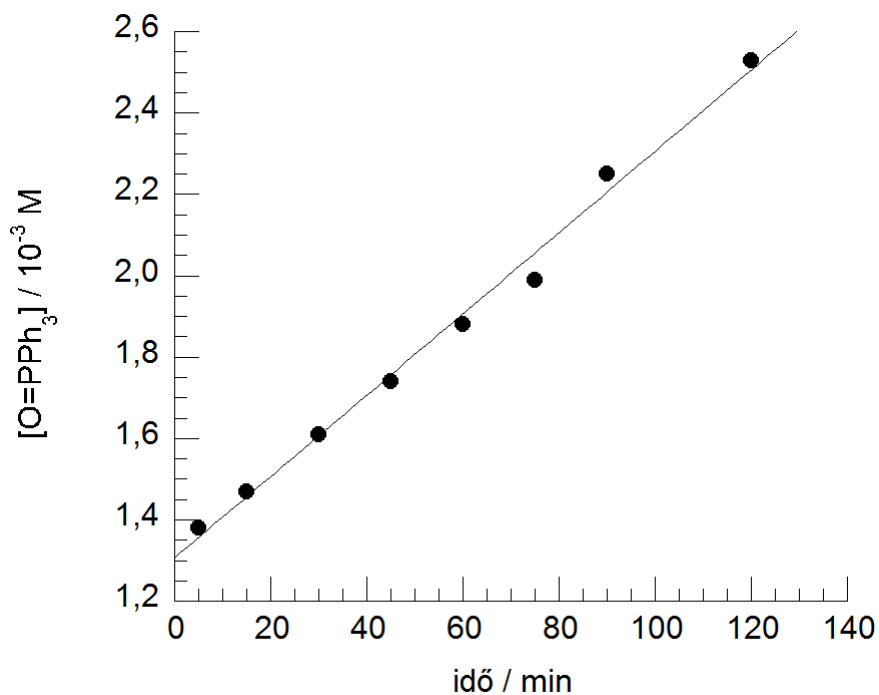
#### 4.3.5 Kinetikai vizsgálatok

Az 1,3,2-oxazafoszfol benzaldehiddel történő reakciójának kinetikai vizsgálatát az (30) általános sebességi egyenlet alapján végeztük el. A reakciókat inert körülmények között tárolt acetonitrilben reflux hőmérsékleten végeztük.

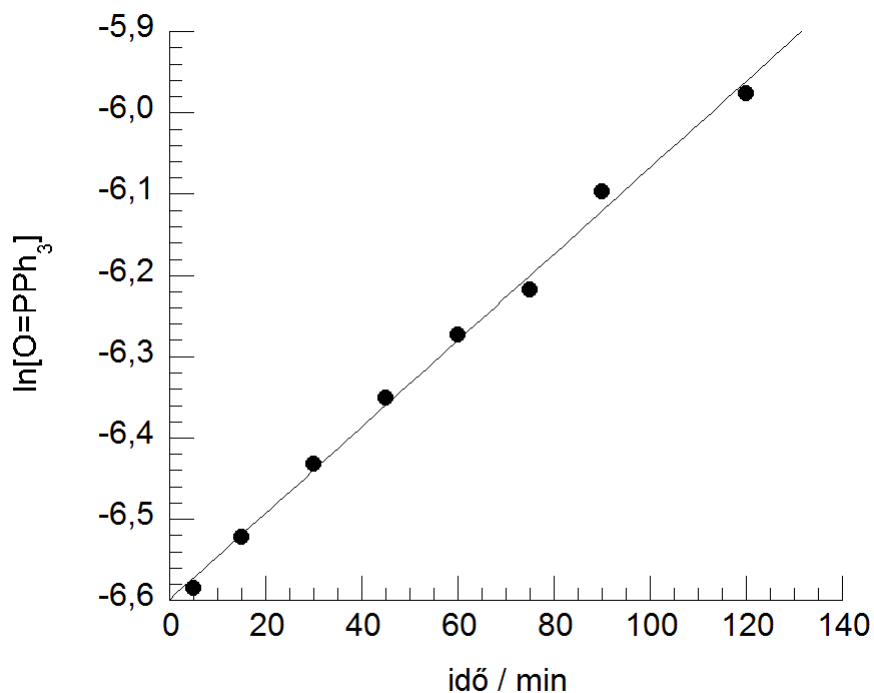
$$\frac{d[\text{O=PPh}_3]}{dt} = k[\text{benzaldehyd}]^k [1,3,2 - \text{oxazafoszfol}]^d \quad (30)$$

A reakciómechanizmus tisztázása céljából részletes kinetikai vizsgálatot végeztünk. A kinetikai mérések előrehaladását a keletkező trifenilfoszfán-oxid növekvő koncentrációjából állapítottuk meg, amelyet gázkromatográfiás módszerrel követünk. Belső standardként naftalint használtunk. A mintákat szeptumon keresztül vettük. Az egyes reaktánsok részrendjének meghatározása céljából a reakciók vizsgálata különböző benzaldehyd (17. táblázat, 1-4. mérés) és 1,3,2-oxazafoszfol-koncentrációknál (17. táblázat, 2, 5-7. mérés) történt.

A 87. ábrán egy egyedi mérést láthatunk, ahol a trifenilfoszfán-oxid koncentrációjának az időbeli növekedését ábrázoltuk. A trifenilfoszfán-oxid aktuális koncentrációjának természetes alapú logaritmusát az idő függvényében egyenest ad ( $R = 99,52\%$ ), ami a szubsztrátum egyes részrendjére utal (88. ábra).



**87. ábra** A trifenilfoszfin-oxid koncentráció időbeli változása.  
 [benzaldehyd] =  $12 \times 10^{-3} \text{ M}$ , [1,3,2-oxazafoszfól] =  $6 \times 10^{-3} \text{ M}$ , 25 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $T = 65 \text{ }^\circ\text{C}$ .



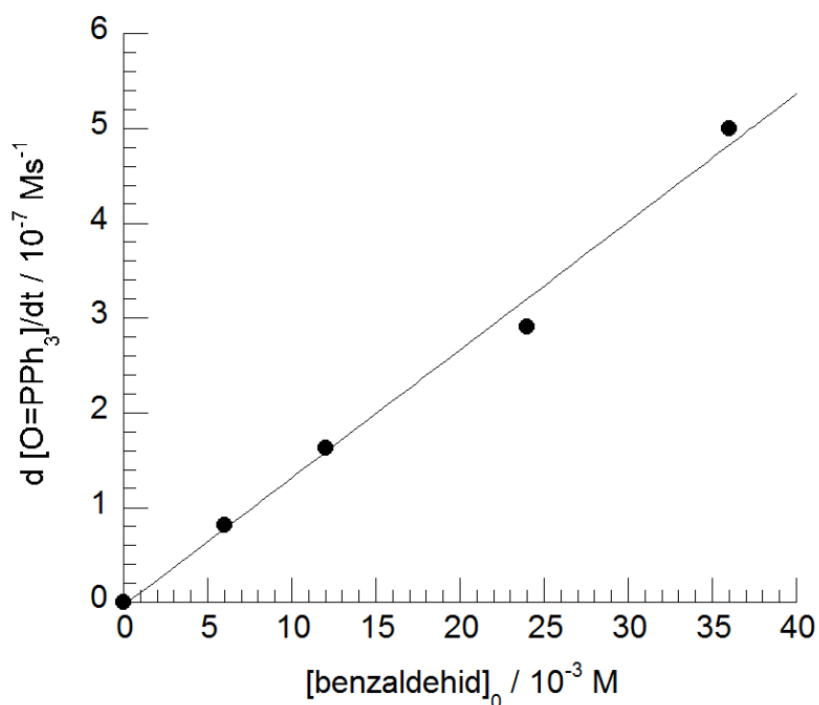
**88 ábra** A trifenilfoszfán-oxid koncentráció természetes alapú logaritmusának időbeli változása.  
 [benzaldehyd] =  $12 \times 10^{-3} \text{ M}$ , [1,3,2-oxazafoszfól] =  $6 \times 10^{-3} \text{ M}$ , 25 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $T = 65 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Az (30) általános sebességi egyenlet állandó 1,3,2-oxazafoszfol koncentrációja mellett a (31) egyenlet segítségével az (32) egyenletre egyszerűsödik.

$$k' = k [1,3,2\text{-oxazafoszfol}]^d \quad [1,3,2\text{-oxazafoszfol}] = \text{állandó} \quad (31)$$

$$\frac{d[\text{O=PPh}_3]}{dt} = k' [\text{benzaldehyd}]^k \quad (32)$$

A kezdeti reakciósebességi értékeket a 32 egyenlet alapján, a kiindulási benzaldehyd koncentráció függvényében ábrázolva egyenest kaptunk, amelyből megállapítható, hogy az összefüggés lineáris, tehát a szubsztrátum részrendje valóban egy (89. ábra).



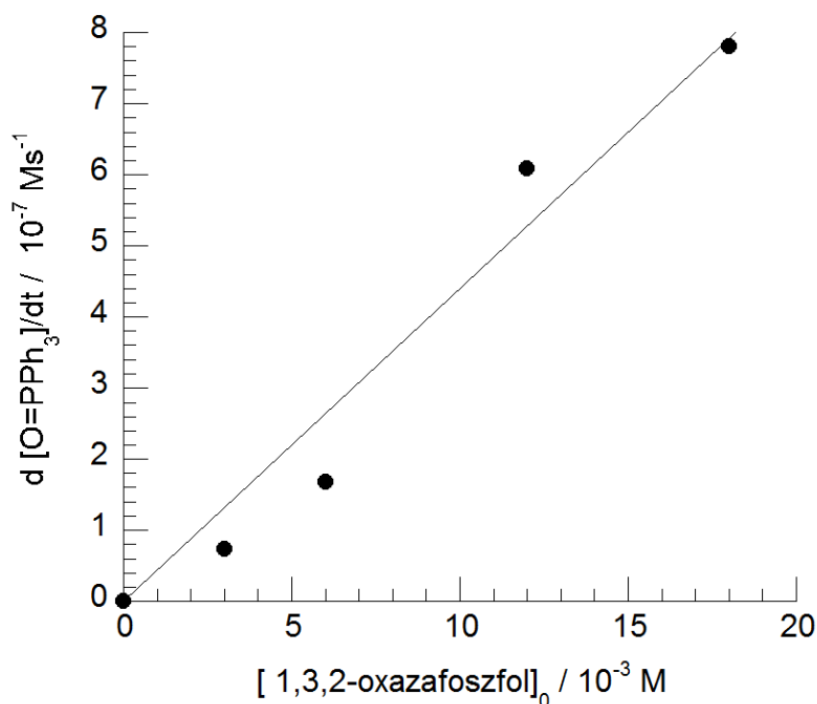
**89. ábra** A kezdeti reakciósebesség változása a benzaldehyd koncentráció függvényében. [1,3,2-oxazafoszfol] =  $6 \times 10^{-3}$  M, 25 mL CH<sub>3</sub>CN, T = 65 °C.

Állandó benzaldehyd koncentráció mellett a (30) általános egyenlet a (33, 34) egyenletre egyszerűsödik.

$$k'' = k [\text{benzaldehyd}]^k \quad [\text{benzaldehyd}] = \text{állandó} \quad (33)$$

$$\frac{d[\text{O=PPh}_3]}{dt} = k'' [1,3,2\text{-oxazafoszfol}]^d \quad (34)$$

A 90. ábra – ahol a kezdeti reakciósebességi értékeket ábrázoltuk az 1,3,2-oxazafoszfol koncentráció függvényében – az 1,3,2-oxazafoszfol egyes részrendjét támasztja alá.



**90. ábra** A kezdeti reakciósebesség változása az 1,3,2-oxazafoszfol koncentráció függvényében. [benzaldehyd]<sub>0</sub> = 12 × 10<sup>-3</sup> M, 25 mL CH<sub>3</sub>CN, T = 65 °C.

A reakció kinetikai mérések következtében elmondhatjuk, hogy végeredményben egy másodrendű reakciót kaptunk, amelynek a sebességi egyenlete a következő (35).

$$\frac{d[\text{O=PPh}_3]}{dt} = k_2 [\text{benzaldehyd}] [1,3,2\text{-oxazafoszfol}] \quad (35)$$

Az 1,3,2-oxazafoszfolt különböző elektronszívó illetve -küldő csoportokat tartalmazó *para*-helyzetben szubsztituált aldehidekkel reagáltattuk, ahol a log  $k_A^R / k_A^H - t$  (ahol R= 4 helyen lévő szubsztituens) ábrázolva a szubsztituensállandók ( $\sigma$ )

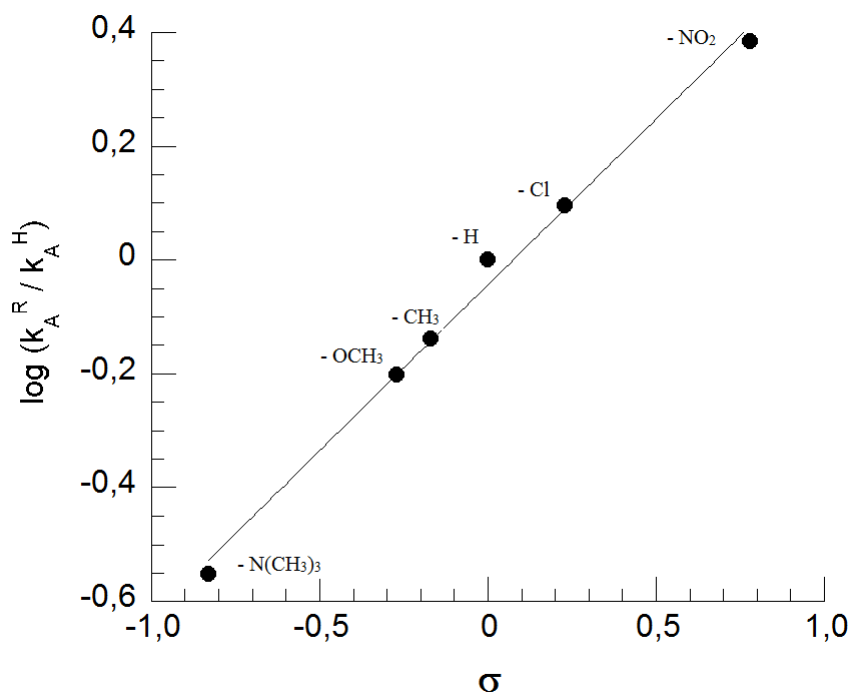
függvényében egyenest kaptunk (91. ábra), melynek meredekségéből a Hammett egyenlet (36) reakcióállandójának értéke 0,58-nak adódott (16. táblázat).

$$d \log k_A^R / k_A^H = \rho^* \sigma \quad (36)$$

A  $\rho$  pozitív előjele arra enged következtetni, hogy az elektronakceptor szubsztituensek hatására a reakciósebesség nő. Ezen reakciók során az elektronsűrűség növekedik a reakciócentrumban.

**16. táblázat** A *para*-helyzetben szubsztituált benzaldehydekek állandói és relatív sebességi állandóinak logaritmusai.

R (4R-benzaldehyd)	$\sigma$	$\log k_A^R / k_A^H$
- N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-0,83	-0,552
- OCH <sub>3</sub>	-0,27	-0,202
- CH <sub>3</sub>	-0,17	-0,137
- H	0,00	0,000
- Cl	0,23	0,096
- NO <sub>2</sub>	0,78	0,384



**91. ábra** A fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazolok Hammett-diagramja.  
[1,3,2-oxazafoszfol] =  $6,00 \times 10^{-3}$  M, [4R-benzaldehyd] =  $12 \times 10^{-3}$  M, 20 mL CH<sub>3</sub>CN, T = 65°C.



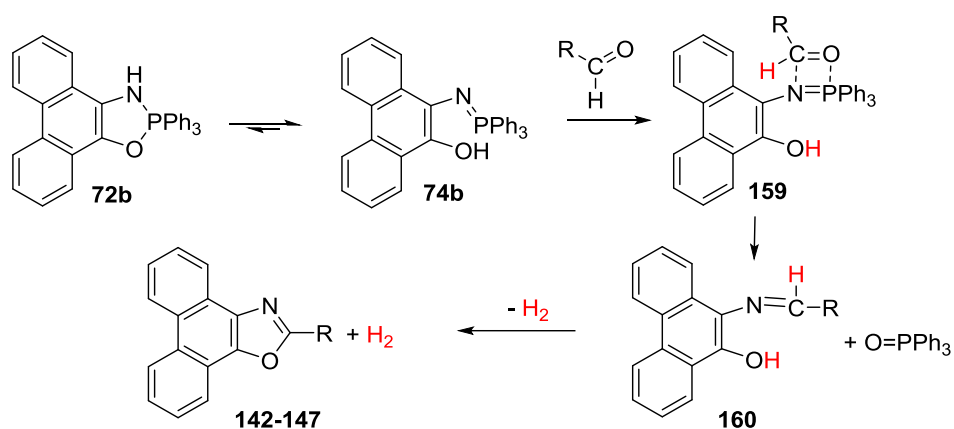
17. táblázat Az 1,3,2-oxazafoszfol és a benzaldehid reakciójának kinetikai adatai.

mérés száma	[1,3,2-oxazafoszfol] ( $10^{-3}$ M)	[benzaldehyd] ( $10^{-3}$ M)	$v_i$ ( $10^{-7}$ Ms $^{-1}$ )	$k_2$ ( $10^{-2}$ M $^{-1}$ s $^{-1}$ )
1.	3,00	12,00	0,729	0,203±0,085
2.	6,00	12,00	1,675	0,233±0,085
3.	12,00	12,00	6,083	0,422±0,089
4.	18,00	12,00	7,801	0,381±0,088
5.	6,00	6,00	0,812	0,225±0,085
6.	6,00	24,00	2,908	0,201±0,085
7.	6,00	36,00	5,020	0,232±0,085
				<b>0,268±0,087</b>

#### 4.3.6. Feltételezett mechanizmus

Mérési eredményeink és tapasztalataink alapján a következő reakciómechanizmust írhatjuk fel. A reakció indító lépése a nyílt formájú iminofoszfórán (**74b**) nitrogén atomjának támadása a karbonilcsoport szénatomján. Ennek eredményeként egy négytagú C-N-P-O gyűrűt tartalmazó intermediert (**159**) kapunk, amely nem stabilis és gyorsan benzilidénre és trifenilfoszfán-oxidra esik szét. Ennek az utóbbi folyamatnak hajtóereje a nagyon erős P-O kötés kialakulása.

Záró lépésben a kialakult reaktív vegyület (**160**) imin csoportja a szomszédos hidroxi csoporttal reagál, hidrogén kilépését követően gyűrűzárással jön létre a fenantrén[9,10-*d*][1,3]-oxazol és származékai (**142-147**). A hidrogén keletkezését mérésekkel alátámasztani sajnos nem tudtuk, csak a vonatkozó irodalom megfontolásait vettük figyelembe (92.ábra) <sup>[90, 91, 95]</sup>.



92. ábra Javasolt mechanizmus az 1,3,2-oxazafoszfazol és az aromás-aldehidek reakciójára.

## 5. Kísérleti rész

Kísérleteinket levegő és nedvesség kizárásával, inert technika alkalmazásával végeztük. Az alkalmazott Ar gázt szárítottuk, szén-dioxid- és oxigénmentesítettük. A felhasznált inert oldószereket standard módszerrel tisztítottuk, szárítottuk és argon alatt tároltuk. A mérésekhez felhasznált metanolt a VWR Kft.-től vásároltuk meg, majd dioxigénnel telítettük. A szubsztrátumként felhasznált tiofenolt a REANAL Kft.-től, a ciszteint, glutationt, *o*-amino-fenolt pedig a Sigma- Aldrich Kft.-től rendel- tük meg. A 3,5-di-*terc*-butilpirokatechin és a 3,5-di-*terc*-butil-*o*-benzokinon előállít- ását intézetünkben korábban kidolgozott módszer alapján végeztük.

### Felhasznált műszerek

Thermo Nicolet Avatar 330 FT-IR

Agilent Technologies 6580 GC System

Agilent 8453 UV-Vis spektrofotométer

Agilent Cary60 UV-Vis spektrofotométer

RX2000 Rapid Kinetics

Shimadzu QP 2010 GC-MS

Bruker Avance 400 Spectrometer

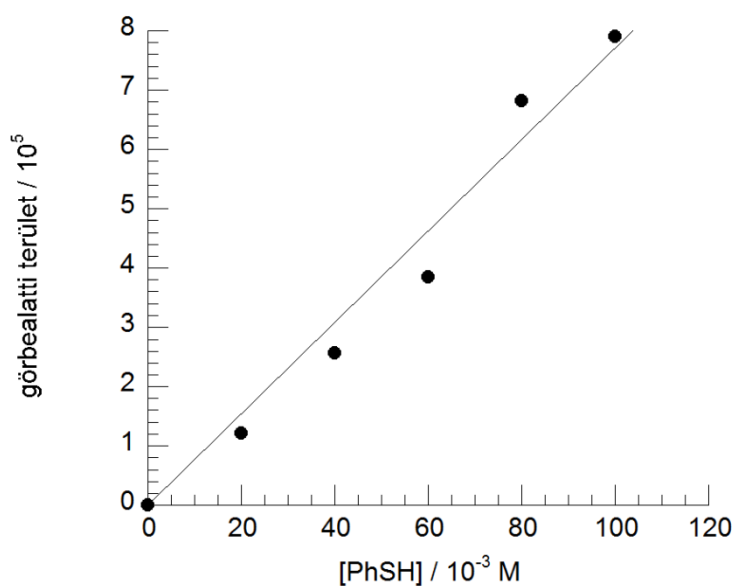
### **2,3-Dihidro-2,2,2-trifenilfenantro[9,10-*d*]-1,3,2- $\lambda^5$ -oxazafoszfol (72b) előállítása<sup>[70]</sup>**

A 9,10-fenantrénkinon-monoimint (5,18 g, 25 mmol) és a trifenil-foszfánt (6,56 g, 25 mmol) inert acetonitrilben (200 ml) 2 órán keresztül refluxáltattuk. Ezu- tán hagyjuk kihűlni, majd hűtőbe tettük. A keletkezett kristályokat inert körülmények között szűrtük, szárítottuk. Termelés: 6,8 g (58%), op.: 153-155 °C (benzol/hexán). IR (KBr): 3383, 3050, 1583, 1434, 1396, 1363, 1350, 1286, 1203, 1136, 1103, 763, 747, 763, 717, 694, 538, 523 cm<sup>-1</sup>. A termék további spektroszkópiai adatai a [70] hivatkozásban találhatóak meg.

### A tiofenol, cisztein és glutation katalitikus oxidációjának kinetikai vizsgálata az 1,3,2-oxazafoszfol jelenlétében

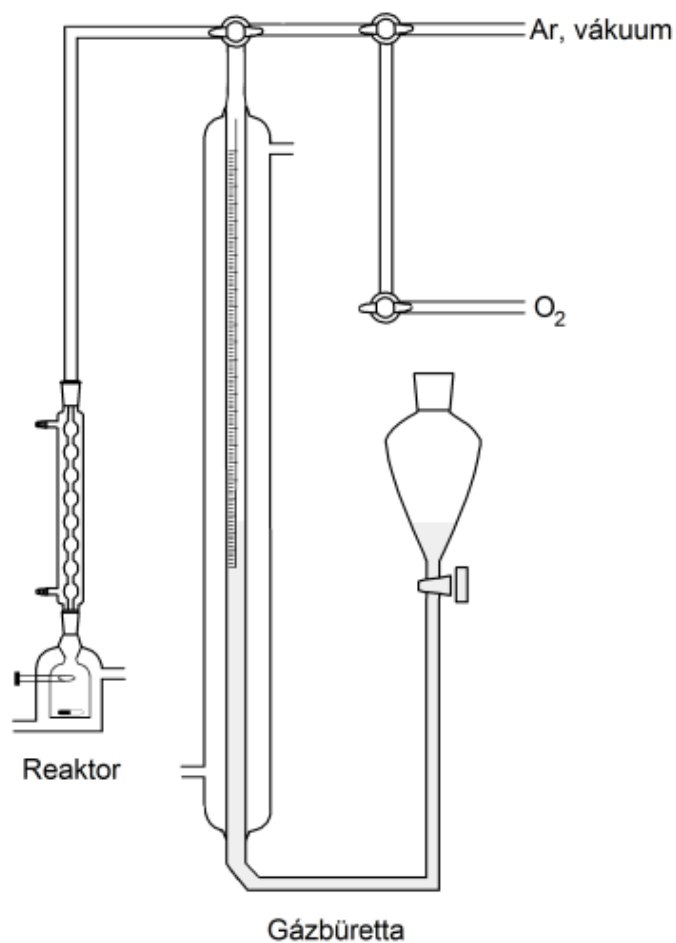
A kinetikai méréseket gázbürettával összekötött termosztálható reaktoredényben végeztük. A termékek és a kiindulási anyag koncentrációjának meghatározására tiofenol esetében - az dioxigén fogyásával párhuzamosan - Agilent 4890D gázkromatográfias készüléket használtunk CP-Sil-19 forráspont típusú kolonnával, mely során a felfűtési program a következő volt: 150 °C-ról indult, majd ezt 2 percig tartotta, ezután 20 °C/perc felfűtési sebességgel 300 °C-ra melegített fel és ezt a hőmérsékletet tartotta 1 percig.

A tiofenol 1,3,2-oxazafoszfol által katalizált reakcióit 25, 30, 35 és 40 °C-on végeztük. A GC-mérésekkel történt tiofenol koncentráció meghatározásához szükségünk volt kalibrálósorra, így a szubsztrátumból készítettünk 20, 40, 60, 80, 100 mM-os oldatot metanolban, ahol belső standardként naftalint használtunk fel. A kalibráló egyenest a 93. ábra szemlélteti.



**93. ábra.** Kalibráló egyenes a tiofenol bemért koncentrációjának pontos meghatározásához.

A cisztein és glutation katalitikus oxidációja esetében szintén gázbürettával összekötött reaktor edényt használtunk fel. A termék koncentrációját a fogyott dioxigénből számoltuk vissza az egyetemes gáztörvény felhasználásával. A használt gázbürettát a 95. ábra szemlélteti.



94. ábra A kinetikai mérések során használt gázbüretta.<sup>[117]</sup>

### A tiofenol dioxigénnel történő oxidációja

Gázbürettával összekötött reaktor edénybe 25 ml MeOH oldószert mértünk be, miután az oszlopot előzőleg dioxigénnel feltöltöttük. Ezután hozzámértük a 3. táblázatban található szubsztrátum mennyiségét és a naftalint, majd argon atmoszféra alatt az 1,3,2-oxazafoszolt. Szekurálást követően dioxigénnel telítettük a rendszert, majd gázbürettával követtük a dioxigén fogyást. Ezzel párhuzamosan gázkromatográfiásan is követtük az oxidáció lejátszódását. A keletkezett terméket preparálást követően olvadáspont, infravörös -, GC-MS - spektroszkópiával azonosítottuk.

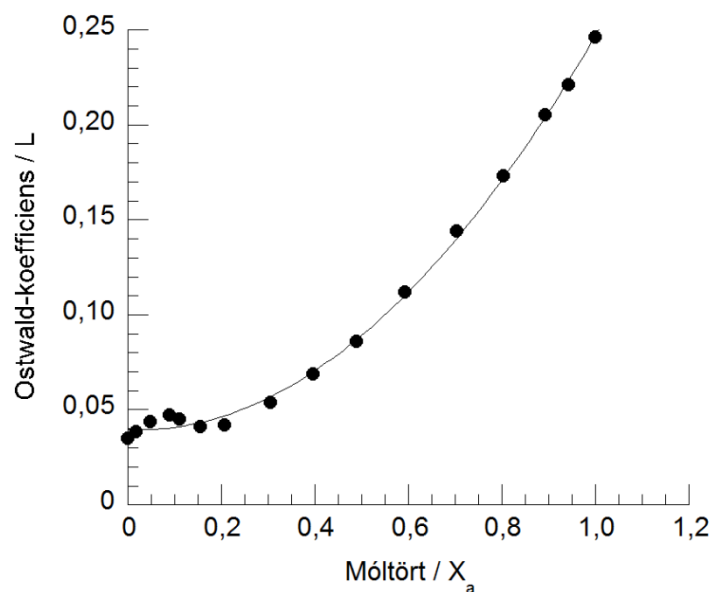
### **A cisztein és a glutation dioxigénnel történő oxidációja**

Szintén gázbürettával összekötött reaktor edényben dolgoztunk. A gázbüretta dioxigénnel való feltöltését követően, bemértünk 20 ml MeOH-t. Argon atmoszféra alatt hozzáadtam a katalizátort. A szubsztrátumokat 10 ml desztillált vízben oldottuk fel és egy szeptumon keresztül hozzáadtuk a 20 ml oldathoz, szintén argon atmoszféra alatt. A rendszert szekuráltuk és dioxigénnel telítettük. A gázbüretta csapját elfordítva figyeltük a gázfogyást. A termékek a reakció előrehaladása közben kiváltak. A kivált anyagot szűrtük, olvadáspont, infravörös és NMR spektroszkópiával azonosítottuk.

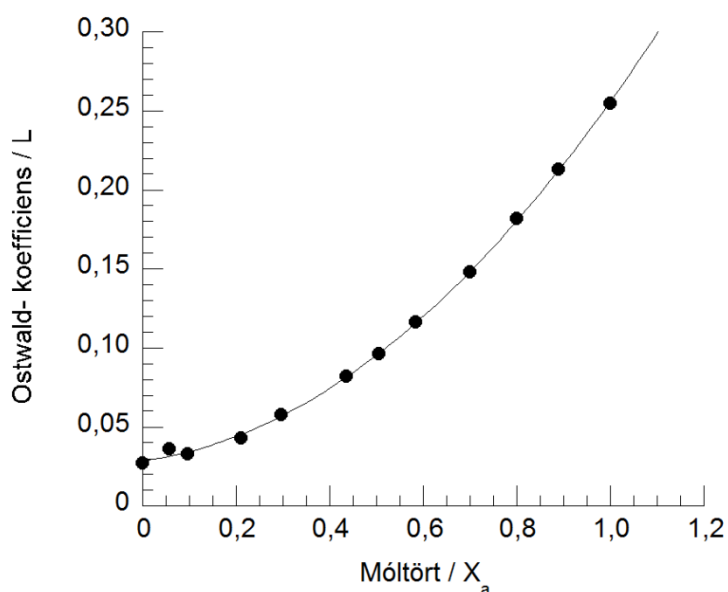
### **A dioxigén oldhatósága vizes metanolban**

A cisztein és a glutation katalitikus oxidációját oldhatóság miatt vizes metanolban kellett végezni. Ebből kifolyólag a dioxigén oldhatósága és így a koncentrációja is más lesz. A probléma megoldására Tokunaga <sup>[118]</sup> munkássága nyújtott segítséget, amely lehetőséget adott a koncentrációk kiszámítására, nem csak szobahőmérsékletű vizes metanolban, hanem a kinetikai mérések során használt 30, 35 és 40 °C fokra is.

*A módszer a következő:* A 115. hivatkozásban található Ostwald-koefficienseket ábrázoltuk az alkohol móltörtjének függvényében, amit a 95 és 96. ábra szemléltet. A vizes alkohol elegy összetételéből az alkohol móltörtjét meghatározva az egyenes egyenletéből ki tudtuk számolni 20 és 40 °C-ra az Ostwald-koefficienst. Ezt követően interpolációt végeztünk a felhasznált hőfokokra és cikkben található egyenlet alapján kiszámoltuk a hozzátartozó Ostwald-koefficienseket. A kapott értékeket behelyettesítve az ideális gáz állapotegyenletébe az anyagmennyiségből kiszámítható a koncentráció.



95. ábra. Ostwald-koefficiens ábrázolása az alkohol móltörtjének függvényében (20 °C-on).



96. ábra. Ostwald-koefficiens ábrázolása az alkohol móltörtjének függvényében (40 °C-on).

### 3,5-di-*terc*-butil-pirokatechin előállítása <sup>[119]</sup> (130)

18,30 g (0,16 mól) pirokatechin és 42 ml *terc*-butil-alkohol elegybe 20 °C alatt 16,67 ml tömény kénsavat adtunk, majd egy éjszakán át állni hagytuk az elegyet. Másnap vízbe öntöttük, aminek hatására lila színű viaszos anyag vált ki. A kapott anyagot benzolban felvettük, vízzel, NaHCO<sub>3</sub> oldattal mostuk, majd a benzolt váku-

umban ledesztilláltuk és a száraz maradékot hexánból átkristályosítottuk. A kapott anyag fehér tűkristályok formájában vált ki. Hozam: 28 g (77%).

### **3,5-di-*terc*-butil-*o*-benzokinon előállítása <sup>[120]</sup> (131)**

11,11 g (50,00 mmól) DTBCH<sub>2</sub>-t, 5,00 g (50,00 mmól) KHCO<sub>3</sub>-ot és 0,10 g (0,5 mmól) MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-t 75 ml 80%-os metanolban oldottunk, majd dioxidigén atmoszféra alá helyeztük és így kevertettük egy napig. A kivált tűkristályokat leszűrtük, izooktánból átkristályosítottuk. Hozam: 8,30 g (76 %).

### **Az 2-aminofenol és a 3,5-di-*terc*-butilkatechol dioxidigénnel történő katalitikus oxidációjának kinetikai vizsgálata 1,3,2-oxazafoszfol jelenlétében**

Egy Schlenk edénybe -szekurálás után- argon atmoszféra alatt 20 mL/10 mL MeOH oldószerbe 9. és a 12. táblázatban található szubsztrátum mennyiséget mértük be. A háttér felvétele után hozzáadtuk - szintén argon atmoszféra alatt - az 1,3,2-oxazafoszfolt, majd újabb szekurálást követően, dioxidigénnel töltött labdát helyeztünk rá. Szeptumon keresztül mintákat vettük. A megfelelő hőmérsékletet vízfürdővel biztosítottuk. A mérést a kezdeti sebességek módszerével vizsgáltuk és az oxidáció előre haladását UV-Vis spektroszkópiás módszerrel,  $\lambda = 434$  és  $\lambda = 400$  nm-en, 1 mm-es küvettában követtük.

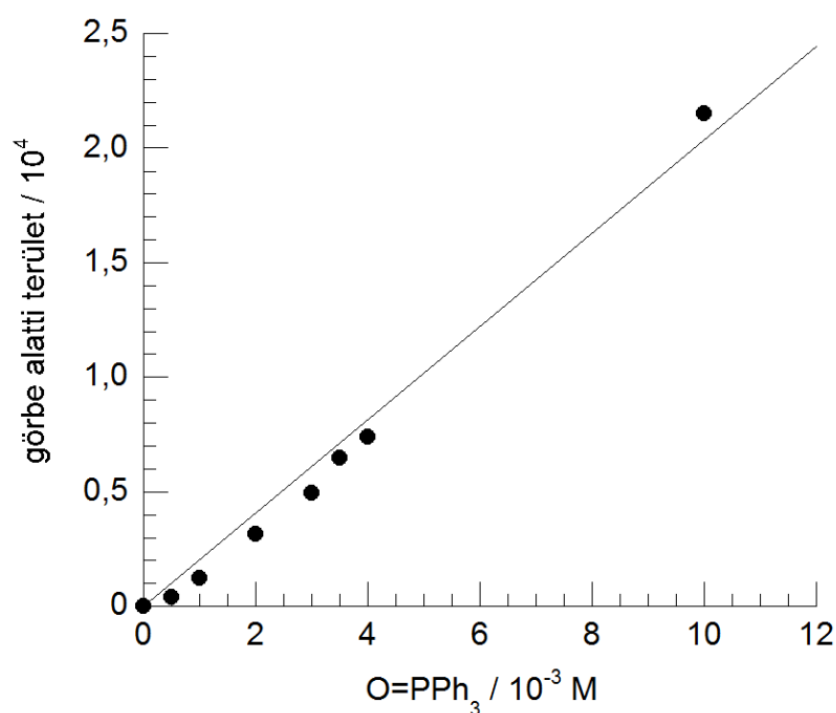
### **Az 2-aminofenol és a 3,5-di-*terc*-butilkatechol dioxidigénnel történő oxidációja (Bulk reakció)**

Az 2-aminofenolt (0,223 mmol, 0,024 g) vagy 3,5-di-*terc*-butilkatecholt (0,223 mmol, 0,049 g) és az 1,3,2-oxazafoszfolt (0,223 mmol, 0,104 g) 10 mL metanolba bemértük egy Schlenkbe inert atmoszféra alatt. Szekurálást követően dioxidigén labdával ellátott visszacsépegő hűtőt helyeztünk rá, majd 60 °C-on, 5 órán keresztül kevertettük. Az oldószer eltávolítottuk, éterrel digeráltuk, majd a keletkező 2-aminofenoxazin-3*H*-ont benzolból kristályosítottuk át, míg a 3,5-di-*terc*-butilbenzokinont izooktánból. Hozam: UV-Vis/preparatív: 2-aminofenoxazin-3-on (op.:253-255 °C): 87% /51%, 3,5-di-*terc*-butilbenzokinon (op.: 110-112 °C): 85% / 53 %. A termékeket <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C NMR spektroszkópiával azonosítottuk.

### A fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazolok és származékainak előállítása és kinetikai vizsgálata

A kinetikai méréseket Schlenk edényben végeztük, amit termosztáltunk. A főtermékek és a melléktermékként keletkezett trifenilfoszfán-oxid azonosítására Agilent 4890D gázkromatográfiás készüléket használtunk HP-5 típusú kolonnával. A kinetikai mérésekhez a következő gázkromatográfiás programot használtuk: 50 °C-ról indult, majd ezt 2 percig tartotta, ezután 20 °C/perc felfűtési sebességgel 300 °C-ra melegített fel.

A GC- mérésekkel történt trifenilfoszfán-oxid koncentráció meghatározásához szükségünk volt kalibrációsorra, így az oxidból készítettünk 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 3,5; 4,0; 10,0 mM-os oldatot acetonitrilben, ahol belső standardként naftalint használtunk. A kalibráló egyenest a 97. ábra szemlélteti.



97. ábra Kalibráló egyenes a O=PPh<sub>3</sub> bemért koncentrációjának pontos meghatározásához.

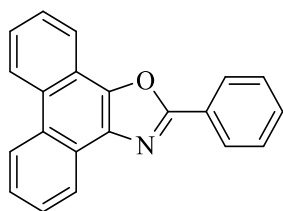


**5,7-di-*tert*-butil-2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-1,3,2λ<sup>5</sup>-benzoxazafoszfol** <sup>[70]</sup> (72a)

A 3,5-di-*tert*-butil-*o*-benzoquinont (2,5 mmol, 0,551 g) és trifenil-foszfánt (0,66 g, 2,5 mmol) piridinben (5 ml) inert körülmények közt feloldottunk, majd folyékony ammóniát (5 ml) adtunk hozzá. Argon alatt 80-90 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. A reakció lejárta után az illékony anyagokat eltávolítottuk vákuummal, majd a maradékot éterrel kezeltük és etanolból kristályosítottuk át. Termelés: 1,0 g (83 %), op.: 160-163 °C (metanol). IR (KBr): 3433, 3057, 2947, 2900, 2860, 1584, 1483, 1432, 1387, 1360, 1340, 1300, 1254, 1214, 1114, 1090, 1030, 994, 880, 854, 750, 720, 700, 680, 654, 567, 543, 514, 472 cm<sup>-1</sup>. A termék további spektroszkópai adatai a [70] hivatkozásban található meg.

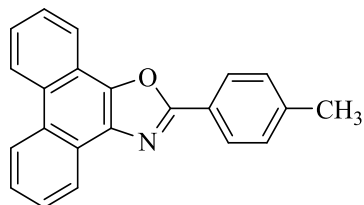
**A fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazolok előállításának általános módszere**

A 2,3-dihidro-2,2,2-trifenilfoszfin[9,10-*d*]1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfolt (2 mmol, 0,94 g) vagy 5,7-di-*tert*-butil-2,3-dihidro-2,2,2-trifenil-1,3,2λ<sup>5</sup>-benzoxazafoszfolt (2 mmol, 0,96 g) argon alatt bemértünk egy Schlenkbe, amit előtte szekuráltuk. Ezt követően adtuk hozzá a benzaldehidet illetve a különböző *para*-helyzetben szubsztituált benzaldehid (2 mmol) származékokat. Végül acetonitrilben (20 ml) oldottuk fel, majd reflux hőmérsékleten 12 órán keresztül kevertettük. A kevertetés befejeztével az oldatot hagytuk kihűlni és a kivált kristályos, szilárd anyagot szűrtük és a kapott anyagot vákuumban szárítottuk és analitikai módszerekkel azonosítottuk.

**A fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazolok és származékainak NMR adatai****2-fenilfenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol (142)**

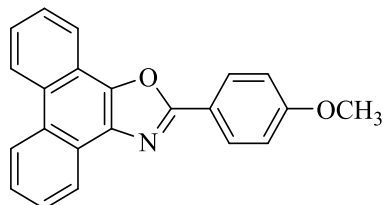
Sárga kristály, hozam: 78 % ; o.p.: 192-199 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,73 (dd, *J* = 16,4, 2H); 8,63 (d, *J* = 7,6, 1H), 8,32-8,39 (m, 3H), 7,77-7,52 (m, 7H); <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162,11, 144,83, 135,51, 130,85, 129,25, 128,86, 127,55, 127,35, 127,20, 127,13, 126,33, 126,16, 126,07, 123,68, 123,36, 122,90, 121,04, 120,81 ppm; IR (KBr): ν = 3055, 2910, 1617, 1548, 1487, 1315, 1058, 755, 722,

692, 685, 539  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI) :  $m/z$  = 295 ( $\text{M}^+$ , 100); Elemanalítis:  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{NO}$ : C, 85.40; H, 4.44; N, 4.74. Mért: C, 85.23; H, 4.16; N, 4.70,  $R_f$  = 0,58 (hexan / dietil-éter 9/1).



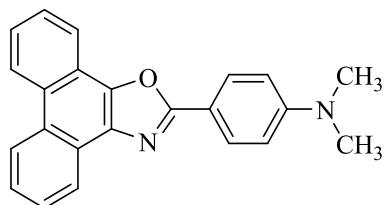
**2-(*p*-tolil)fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol (143)**

Sárga kristály, hozam: 56 %; o.p.: 241-243 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,73 (dd,  $J$  = 17,6, 2H); 8,64 (d,  $J$  = 8,0, 1H), 8,33 (d,  $J$  = 7,6, 1H), 8,27 (d,  $J$  = 8,0, 2H), 7,78-7,61 (m, 4H), 7,37 (d,  $J$  = 8,0, 2H), 2,47 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162,42, 141,16, 135,58, 129,50, 129,20, 128,88, 127,23, 127,11, 126,29, 126,10, 125,92, 124,96, 123,64, 123,29, 122,91, 121,16, 120,72, 21,45 ppm; IR (KBr):  $\nu$  = 3027, 2912, 1613, 1496, 1311, 1061, 822, 755, 725, 691, 497  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI)  $m/z$  = 309 ( $\text{M}^+$ , 100); Elemanalízis:  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}$ : C, 85,41; H, 4,89; N, 4,53. Mért: C, 84,53; H, 4,74; N, 4,43,  $R_f$  = 0.66 (hexan / dietil-éter 9/1).

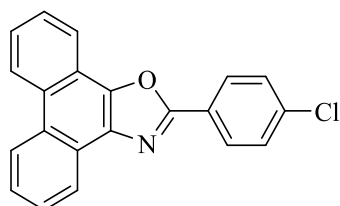


**2-(4-metoxifenil)fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol (144)**

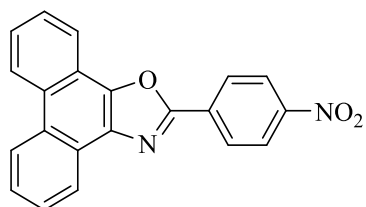
Sárga kristály, hozam: 37 %; o.p.: 219-223 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,73 (dd,  $J$  = 16,4, 2H); 8,63 (d,  $J$  = 9,2, 1H), 8,32-8,29 (m, 3H), 7,76-7,64 (m, 4H), 7,07 (d,  $J$  = 9,2, 2H), 3,91 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162,20, 161,89, 129,06, 128,84, 127,18, 127,05, 126,27, 125,97, 125,85, 123,63, 123,28, 122,88, 121,16, 120,62, 120,38, 114,33, 55,33 ppm; IR (KBr):  $\nu$  = 3064, 2962, 1608, 1495, 1451, 1302, 1247, 1170, 1032, 833, 754, 736, 721, 689, 518  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI)  $m/z$  = 325 ( $\text{M}^+$ , 100); Elemanalízis:  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : C, 81.21; H, 4.65; N, 4.30. Mért: C, 80.83; H, 4.38; N, 4.34.  $R_f$  = 0,33 (hexan / dietil-éter 9/1).

**N,N-dimetil-4-(fenantro[9,10-*d*][1,3]oxazol-2-*****il*)anilin (145)**

Barna kristály, hozam: 19 %; o.p.: 220-222 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,75 (dd,  $J = 14,8$ , 2H); 8,64 (d,  $J = 9,2$ , 1H), 8,33 (d,  $J = 8,8$ ; 1H), 8,24 (d,  $J = 8,8$ , 2H), 7,76-7,63 (m, 4H), 6,83 (d,  $J = 9,2$ , 2H), 3,09 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 163,56, 152,11, 144,37, 129,02, 128,93, 127,46, 127,36, 126,36, 126,07, 123,92, 123,60, 123,25, 121,42, 120,85, 112,16, 40,55 ppm; IR (KBr):  $\nu = 3051, 2896, 2851, 2794, 1611, 1502, 1443, 1362, 1233, 1188, 1166, 1058, 814, 755, 737, 721 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (ESI)  $m/z = 338$  ( $\text{M}^+$ , 100); Elemanalízis:  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ : C, 81,63; H, 5,36; N, 8,28. Mért: C, 81,47; H, 5,10; N, 8,30.  $R_f = 0,21$  (hexan / dietil-éter 9/1).

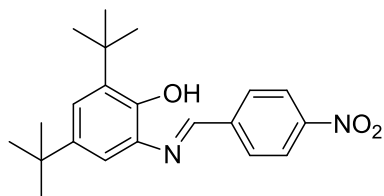
**2-(4-klorofenil)fenantro[9,10-*d*][1,3]-oxazol (146)**

Sárga kristály, hozam: 52 %; o.p.: 258-260 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,74 (dd,  $J = 18,8$ , 2H); 8,62 (d,  $J = 8,8$ , 1H), 8,36-8,29 (m, 3H), 7,77-7,68 (m, 4H), 7,53 (d,  $J = 8,8$ , 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161,14, 137,00, 135,59, 130,55, 129,43, 129,14, 128,96, 128,85, 128,33, 127,37, 127,19, 126,43, 126,14, 123,71, 123,34, 122,87, 121,11, 120,76 ppm; IR (KBr):  $\nu = 3055, 2921, 1601, 1479, 1451, 1308, 1235, 1094, 1084, 1030, 831, 757, 722, 683, 544 \text{ cm}^{-1}$ , MS (ESI)  $m/z = 329$  ( $\text{M}^+$ , 100); Elemanalízis:  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ : C, 76,48; H, 3,67; N, 4,25. Mért: C, 76,43; H, 3,70; N, 3,97,  $R_f = 0,57$  (hexan / dietil-éter 9/1).

**2-(4-nitrofenil)fenantro[9,10-*d*][1,3]-oxazol (147)**

Sárga kristály, hozam: 62 %; o.p.: 252-254 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,77 (q,  $J = 19,6$ , 2H); 8,64 (d,  $J = 10,0$ , 1H), 8,55 (q,  $J = 8,8$ , 2H), 8,43 (q,  $J = 9,2$ , 2H), 8,38 (d,  $J = 10$ , 1H), 7,72-7,81 (m, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 132,98,

129,92, 129,13, 127,67, 127,61, 127,40, 127,06, 126,57, 125,95, 124,12, 123,81, 123,43, 122,92, 121,01, 120,76 ppm; IR (KBr):  $\nu = 3064, 2962, 1606, 1511, 1338, 1104, 853, 744, 710, 668 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (ESI)  $m/z = 340 (M^+, 100)$ ; Elemanalízis:  $C_{21}H_{12}N_2O_3$ : C, 74,11; H, 3,55; N, 8,23. Mért: C, 73,90; H, 3,62; N, 8,18,  $R_f = 0,52$  (hexan / dietil-éter 9/1).



**4-nitro-*N*-benzilidén-3,5-di-*terc*-butylaminofenol**

**(148)**

Sárga kristály, hozam: 34 %; o.p.: 175-180 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,16 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,34 (d,  $J=8,8$ , 2H), 8,08 (d,  $J=8,8$ , 2H), 7,68 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (s, 9H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 152,59, 149,65, 141,95, 141,63, 136,08, 133,84, 129,24, 125,21, 124,29, 109,98, 31,75, 29,55 ppm; IR (KBr):  $\nu = 3364, 2948, 2902, 2864, 1585, 1481, 1429, 1339, 1249, 1111, 994, 877, 747, 543, 506, 465 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (ESI)  $m/z = 309 (M^+, 75,2)$ ; Elemanalízis:  $C_{21}H_{26}N_2O_3$ : C, 71,16; H, 7,39; N, 7,90. Mért: C, 71,34; H, 7,38; N, 7,96,  $R_f = 0,48$  (hexan / dietil-éter 9/1).

## 6. Összefoglalás

A PhD tanulmányaim során intézetünkben korábban előállított fémmentes foszfor tartalmú heterociklusos vegyület tulajdonságait vizsgáltam. Kísérletet tettem a dioxigénnel történő oxidációkra, ahol katalizátorként használtam fel az **72b**-t.

Korábbi tanulmányból kiindulva a **72b**-t reagáltattam aldehidekkel, ketonokkal, amely során inert körülmények közt dolgoztam.

### *A tiolok katalitikus oxidációja*<sup>[121]</sup>

Modelleztem az élőszervezetekben megtalálható, redukált flavin koenzim által történő tiolok oxidációs mechanizmusát, ahol modellvegyületként tiol csoportot tartalmazó szerves vegyületeket - tiofenol, cisztein, glutation- használtam.

A mechanizmus pontos megismerése végett részletes kinetikai vizsgálatokat végeztem mindhárom szubsztrátum esetében. Megállapítottam, hogy mind három esetben a sebességi egyenlet másodrendű. A reakciókat gázbürettával, tiofenol esetében gázkromatográfiával is követtem, ahol belső standardként naftalint használtam. A gázbürettás mérésekből a sztöchiometriára következtettem.

Tiofenol oxidációja során jodometriás titrálással kimutattam, hogy hidrogén-peroxidot kaptam a difenil-diszulfid mellett. Cisztein és glutation oxidációja esetében is elvégeztem a jodometriás titrálást, ahol nem tudtam hidrogén-peroxidot kimutatni, így a kapott mérési eredményekből és az irodalomban található eredmények alapján arra következtettem, hogy a diszulfidok mellett melléktermékként vizet kaptam.

### *A fenolok katalitikus oxidációja*<sup>[122]</sup>

Fenolok oxidációjánál szubsztrátumként 2-aminofenol és 3,5-di-*terc*-butil-pirokatechint használtam fel. A reakciómechanizmus meghatározása érdekében szintén kinetikai méréseket végeztem, amelyet UV-Vis spektroszkópiával követtem nyomon ( $\lambda = 400$  nm és  $\lambda = 434$  nm).

A pontos mechanizmus felírása végett mindkét esetben deuterált oldószerben is végeztem egy-egy mérést, amelynek az eredménye arra engedett következtetni,

hogy a szubsztrátumon lévő protonok nem vesznek részt a sebességmeghatározó lépésben.

A sztöchiometria meghatározása érdekében dioxigén-felvételét követtem gázbürettával. Az eredmények alapján megállapítottam, hogy a sebességi egyenlet harmadrendű mindkét esetben. Az oxidáció során kapott termékeket minden esetben preparáltam, majd analitikai (GC-MS, NMR, elemanalízis) módszerekkel azonosítottam.

#### *Újszerű 1,3-oxazolok szintézise*

A munkám során a kinetikai mérések mellett egy korábbi tanulmány alapján vizsgáltam az **72b-t** aldehidekkel és ketonokkal való reakcióban. Az eredmények arra engedtek következtetni, hogy alifás aldehidekkel, ketonokkal, aromás ketonokkal a reakció nem megy végbe. Ezzel szemben aromás aldehidekkel egy újszerű 1,3-oxazol gyűrűt tartalmazó heterociklushoz jutottam.

A mechanizmus meghatározása végett kinetikai méréseket végeztem. A reakció előrehaladását gázkromatográfiával követtem.

A reakció sebességét vizsgáltam különböző *para*-helyzetű aromás aldehidekkel. Megállapítottam, hogy a *para*-helyzetben elektronszívó csoport a reakció sebességére pozitív hatással van, tehát gyorsítja. Az eredményekből arra következtettem, hogy a reakció egy *aza-Wittig* típusú reakció.

## 7. Hivatkozások

- 1 Gergely Pál-Erdődi Ferenc-Vereb György Ált. és szervetlen kémia Semmelweis kiadó, Bp.,1997.
- 2 Adam, W., *Chemiker-Zeitung* **1975**, 99, 142.
- 3 Szerényi, G., Altbäcker, V., Berend, M., Fazekas, Gy., *Biológia*, Nemzeti Tankönyv kiadó, Vol. I., p. 222, **2003**.
- 4 Hay, R. W. Bio-Inorganic Chemistry, Ellis Harwood Ltd., Chiester, **1984**.
- 5 Körös E. Bioszervetlen Kémia, Gondolat kiadó, Bp. 1980.
- 6 E. Fischer, *Ber. Dt. Chem. Ges.*, **1894**, 27,2985.
- 7 Dixon, M.; Webb, E.C. *Enzymes*, 3rd ed. Academic Press, New York, **1979**.
- 8 Littlechild, J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 28-34.
- 9 Fetzner, S. *Appl. Microbiol. Biotechnol.***2002**, 60, 243-257.
- 10 Ellis, E. M. *FEMS Microbiol. Lett.* **2002**, 216, 123-131.
- 11 Borrok, M. J.; Tipton, P.A. *Biochemistry* **2003**, 42, 4094-4100.
- 12 Cirino, P.C.; Arnold, F.H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 130-135.
- 13 Xu, F. *Ind. Biotechnol.* **2005**,1, 38-50.
- 14 M. Costas, M. P. Mehn, M. P. Jensen, L. Que *Chemical Review*, **2004**, Vol. 104, 939-986.
- 15 Okita, R.T.and Masters, B.S.S. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, Ed. 3rd., pp. 981-999., Wisley-Liss. Inc.,New York, **1992**.
- 16 Porter T.D.and Coon,M.J. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 13469-13472.
- 17 Ortiz de Montenallos, P.R. *Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, Ed. 2nd, Plenum Press, New York.
- 18 Bernhardt, R. J. *Biotechnol.*, **2006**, 124, 128.
- 19 Urlacher, V.B., Eiben, S. *Trends Biotechnol.* **2006**, 24, 324.
- 20 Cryle, M.J., Stok, J.E. De Voss, J.J. *Aust. J. Chem.*, **2003**, 56, 749.
- 21 Guengerich, F.P. *Curr. Drug. Metab.* **2001**, 2, 93.
- 22 Guengerich, F.P. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2001**, 21, 163.
- 23 Isin, E.M., Guengerich, F.P. *Biochim. Biophys. Acta*, **2007**, 1770, 314.
- 24 Wang, L., Erlandsen, H., Haavick, I., Knappskog, P. M., Stevens, R. C. *Biochemistry*, **2002**, 41, 12569.
- 25 Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA (**2009**), PLoS ONE 4(3): 4801.
- 26 Fitzpatrick, P. F. *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, 68, 355-381.
- 27 Fitzpatrick, P. F. The aromatic amino acid hydroxylases. In *Adv. Enzymol Relat Areas Mol. Biol*, vol. 4 ( Purich, D. L., ed) pp. 235-294, Wiley, New York,
- 28 Eser, B. E., Barr, E. W., Frantom, P. A., Saleh, L., Bollinger, J. Mr. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11334-11335.
- 29 Moran, G. R., Derecskei – Kovacs, A., Hillas, P. J., Fitzpatrick, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4535 – 4541.
- 30 Baley, S. W., Rebrin, I., Boerth, S. R., Ayling, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10203 – 10211.
- 31 Daubner, S. C. Fitzpatrick, P. F. *Biochemistry*, **1999**, 38, 4448 – 4454.
- 32 Chow, M. S., Eser, B. E., Wilson, S. A., Hodgson, K. O., Hedman, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7685-7698.
- 33 Tőke, L. Szeghy, L. Gyógyszerkémia II., Tankönyvkiadó, Budapest, **1992**.
- 34 Kühling, O. *Chem. Ber.* **1891**, 24, 2363.
- 35 Entsch, B.; Ballou, D. P.; Massey, V. *J. Biol. Chem.* **1976**, 251, 2550.
- 36 Poulsen, L. L.; Ziegler, D. M. *J. Biol. Chem.* **1979**, 254, 6449.
- 37 Eberlein, G.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6685.
- 38 Sheng, D.; Ballou, D. P.; Massey, V. *Biochemistry* **2001**, 40, 11156.

- 39 Ortiz-Maldonado, M.; Ballou, D. P.; Massey, V. *Biochemistry* **1999**, *38*, 8124.
- 40 Murthy, Y. V. S. N.; Massey, V. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 8975.
- 41 Frisell, W. R., Chung, C. W., Mackenzie, C. G. *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 1297.
- 42 Massey, V., Stankovich, M., Hemmerich, P. *Biochemistry* **1978**, *17*, 1.
- 43 Massey, V., Hemmerich, P. *Biochemistry*, **1978**, *17*, 9.
- 44 Shumyantseva, V. V., Bulko, T. V., Zimin, A. G., Uvarov, V. Y., Archakov, A. I. *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1996**, *39*, 503.
- 45 Hodgson, A. V., Strobel, H. W. *Anal. Biochem.* **1996**, *243*, 154.
- 46 Ball, S. Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* 4017-4019.
- 47 Bruice, T. C. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 256-262.
- 48 Miller, A. E., Bischoff, J. J., Bizup, C., Luninoso, P., Smiley, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7773-7778.
- 49 Oae, S., Asada, K., Yoshimura, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1265-1268.
- 50 Shinkai, S., Yamaguchi, T., Monabe, O., Toda, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1399-1401.
- 51 Shinkai, S., Yamaguchi, T., Kawase, A., Kitamura, A., Monabe, O. *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1506-1508.
- 52 Bruice, T. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 14.
- 53 Bruice, T. C. Noar, J. B., Ball, S. S., Venkataram, U. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2452.
- 54 Ball, S., Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6498.
- 55 Harayama, T., Sakurai, O., Sonehara, S., Tezuka, Y., Yoneda, F. *Chem. Express* **1988**, *3*, 187.
- 56 Murahashi, S., Oda, T., Masui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5002.
- 57 Imada, Y., Iida, H., Ono, S., Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2868.
- 58 Bayer, A. Villiger, V. *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 3625.
- 59 Mazzini, C., Lebreton, J., Furstoss, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8.
- 60 Chekasov, V. K., Abakumov, G. A., Grunova, E. V., Poddel'sky, A. I., Fukin, G. K., Baranov, E. V., Kurskii, Yu. V., Abakumova, L. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3916.
- 61 Abakumov, G. A., Poddel'sky, A. I., Grunova, E. V., Cherkasov, V. K., Fukin, G. K., Kurskii, Yu. V., Abakumova, L. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2767.
- 62 Abakumov, G. A., Vavilina, N. N., Kurskii, Yu. A., Nevodchikov, V. I., Cherkasov, V. K., Shavyrin, A. S. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2003**, *52*, 1847.
- 63 Abakumov, G. A., Vavilina, N. N., Kurskii, Yu. A., Abakumov, L. G., Fukin, G. K., Cherkasov, V. K., Shavyrin, A. S., Baranov, E. V. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2007**, *56*, 1813.
- 64 Shishkin, V. E., Yukhno, Y. M., No, B. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1976**, *46*, 1649.
- 65 Gololobov, Y. G., Balitskii, Y. V. *Zh. Obshch. Khim.* **1974**, *44*, 2356.
- 66 Balitskii, Y. V., Gololobov, Y. G., Yurchenko, V. M., Autipin, M. U., Struchkov, Y. T., Boldeskal, I. E. *Zh. Obshch. Khim.* **1980**, *50*, 291.
- 67 Balitskii, Y. V., Kasukhin, L. F., Ponomorchuk, M. P., Gololobov, Y. G. *Zh. Obshch. Khim.* **1979**, *49*, 42.
- 68 Balitskii, Y. V., Negrebetskii, V. V., Gololobov, Y. G. *Zh. Obshch. Khim.* **1980**, *50*, 2195.
- 69 Sidky, M. M., Zayed, M. F., El-Kateb, A. A., Hennaway, I. T., *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1981**, *9*, 343.
- 70 J. Hamer, 1,4-Cycloaddition Reaction: The Diels-Alder Reaction in Heterocyclic Syntheses: The Diels-Alder Reaction in Heterocyclic Syntheses, Elsevier Science, **2013**.
- 71 Balogh Hergovich, E., Speier, G., *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Relat. Elem.* **1990**, *48*, 223.
- 72 Speier, G., Tyeklár, Z., Fülöp, V., Párkányi, L. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1685.
- 73 Bors, I., Kaizer, J., Speier, G., *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16928.



- 74 Bors, I., Kaizer, J., Speier, G., Giorgi, M., *RSC Adv.* **2014**, *4*, 45969.
- 75 Hantzsch, A. and Weber, H. J. *Chem. Ber* **1887**, *20*, 3118.
- 76 Cornforth, J. W. and Cornforth, R. H. *J. Chem. Soc.* **1947**, 96.
- 77 Bredereck, H. and Bangert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 662.
- 78 Cornforth, J. W. in 'The Chemistry of Penicillin', Prinaton University, Press, Princeton, **1949**.
- 79 Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1909**, *95*, 2197.
- 80 Gabriel, S. Eine Synthese von Oxazolen und Thiazolen I., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1910**, *43*, 134.
- 81 Gabriel, S. Eine Synthese von Oxazolen und Thiazolen I., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1910**, *43*, 1283.
- 82 Wiley, R. H. The Chemistry of Oxazoles, *Chem. Rev.* **1945**, *37*, 401.
- 83 Fischer, E. *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 205.
- 84 Li, J. J. Fischer oxazole Synthesis. In *Name Reactions: A collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, Ed. 4th., pp. 229-230, Springer, New York, **2003**.
- 85 Van Leusen, D. Oldenzil, O., Van Leusen, A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3114-3118.
- 86 Gracias, V. Gasiiecki, A., Djurie, S. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3183-3186.
- 87 Nicolaou, K.C.; Junliang, H.; Reddy, M.V.; Rao, P.B.; Rassias, G.; Snyder, S.A.; Xianhai, H.; Chen D.Y.K.; Brenzovich, W. E.; Giuseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897-12906.
- 88 Pattenden, G.; González, M.A.; Little, P.B.; Millan, D.S.; Plowright, A.T.; Tornos, J.A.; Ye, T.; *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4173-4208.
- 89 Priyanka, L.; Nagori, B.P.; Batra, N.; Goyal, A.; Gupta, S.; Singh, N; *J. Chem. Pharm. Res.*, **2011**, *3(3)*, 302-311
- 90 Nicolaides, N. D.; Papageorgiou, G.K.; Stephanidou-Stephanatou, J. *Tetrahedron* **1989** *Vol. 45*, No. 14, 4585-4592.
- 91 Nicolaides, N. D.; Varella, E. A.; Awad, R. W. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 7779-7786.
- 92 Choi, E ; Choi, D *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2003** *Vol.24*, No.2 249.
- 93 Katritzky, A.R.; Wang, Z.; Hall, C.D.; Akhmedov, N.G.; Shestopalov, A.A.; Steel, P.J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9093.
- 94 Perner, R.J.; Koeing, R.J.; DiDomencio, S.; Gomtsyan A.; Schmidt E.G.; Chih-Hung, L.; Hsu, M.C.; McDonald, H.A.; Gauvin D.M.; Joshi, S.; Turner, T.M.; Reilly, R.M.; Kym, P.R.; Kort M.E.; *Biorg. Med. Chem. Lett*, **2010**, *1*, 84821-4829.
- 95 Khalafi-Nezhad, A.; Panahi, F. *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 1686-1692.
- 96 Withrow, C. D. *Adv. Neurol.* **1980**, *27*, 577.
- 97 Tubaro, E., *Boll. Chim. Pharm.* 1965, *104*:602.
- 98 Bransome, E. D., Grune and Stratton (Ed) , *The current Status of Liquid Scintillation Counting*, New York, **1970**.
- 99 Jousot-Dubien, J. (Ed), *Lasers in Physical Chemistry and Biophysiks*, Elsevier, Amsterdam, **1975**.
- 100 Dhakshinamoorthy, A., Navalon, S., Sempere, D., Alvaro, M., Garcia, H., *ChemCatChem* **2013**, *5*, 241.
- 101 Golchoubian, H., Hosseinpoor, F. *Catalysis Commun.* **2007**, *8*, 697.
- 102 Tajbakhsh, M., Hosseinzadeh, R., Shakoori, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1889.
- 103 Silveira, C. C., Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7469.
- 104 Nakazawa, J., Ogiwara, H., Kashiwazaki, Y., Ishii, A., Imamura, N., Samejima, Y., Hikichi, S. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9933.
- 105 Munday, R., Munday, C., M., Winterbourn, C. C. *Free Radic. Biol. Med.*, **2004**, *36*, 757.
- 106 Dhakshinamoorthy, A., Alvaro, M., Garcia, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6476.

- 
- 107 Campanali, A. A., Kwiecien, T. D., Hryhorczuk, L. Kodanko, J. J. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4759.
- 108 Giannini, F., Süss-Fink, G., Furrer, J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 10552.
- 109 Corma, A., Concepción, P., Boronat, M., Sabater, M. J., Navas, J., Yacaman, M. J., Larios, E., Posadas, A., López-Quintela, M. A., Buceta, D., Mendoza, E., Guilera, G., Mayoral, A. *Nat. Chem.*, DOI: 10.1038/NCHEM.1721.
- 110 Yokoe, I., Bruice, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 450.
- 111 Lerch, K. *Mol. Cell. Biochem.*, **1983**, *52*, 125.
- 112 Simándi, T.M., May, Z., Szigyártó, I. Cs., Simándi, L. I., *Dalton Trans.*, **2005**, 365.
- 113 Born, K., Comba, P., Daubinet, A., Fuchs, A., Wadepohl, H., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2007**, *12*, 36.
- 114 Kaizer, J., Baráth, G., Csonka, R., Speier, G., Korecz, L., Rockenbauer, A., Párkányi, L., *J. Inorg. Biochem.*, **2008**, *102*, 773.
- 115 Homma, M., Graham, A. F., *Biochim. Biophys. Acta*, **1962**, *61*, 642.
- 116 Frei, E., *Cancer Chemother. Rep.*, **1974**, *58*, 49.
- 117 Bors, I., 2,3-Dihidro-2,2,2-trifenil-fenantro-[9,10-*d*]-1,3,2λ<sup>5</sup>-oxazafoszfol kialakulása és reakciója szén-dioxiddal és dioxigénnel c. PhD disszertáció, 2015.
- 118 Tokunaga, J., *J. Chem. Eng. Data*, **1975**, *20*, 1.
- 119 Schulze, H., Flaig, W., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1952**, *575*, 231.
- 120 Grinstead, R.M., *Biochem.* **1964**, *3*, 1308.
- 121 Bagi, N., Kaizer, J., Speier, G. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 45983-45986.
- [122] Székely, G., Bagi, N., Kaizer, J., Speier, G., *New J. Chem.*, **2015**, *39*, 5908.
- [123] Bagi, N., Stefavoszky, R., Kaizer, J., Speier, G., *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 425-428.