



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Természettudományi és Informatikai Kar
Szerves Kémiai Tanszék

Országos Tudományos Diákköri Dolgozat

**Újszerű spiro-pirazolinek előállítása és
szerkezetvizsgálata**

KÉSZÍTETTE:

Bodnár Brigitta

Vegyész MSc I. évf.

TÉMAVEZETŐK:

Prof. Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi tanár

Dr. Mernyák Erzsébet tudományos munkatárs

Szeged

2012

TARTALOMJEGYZÉK

1..Bevezetés, irodalmi előzmények	3
1.1. Kémiai előzmények	3
1.2. Hatástani előzmények.....	7
2..Célkitűzés	9
3..Kísérleti eredmények tárgyalása.....	10
4. Kísérleti rész	19
4.1. Általános kísérleti rész	19
4.2.. Részletes kísérleti rész	20
4.2.1. Az <i>N</i> -metil, <i>N</i> -nitrozokarbamid előállítása	20
4.2.2. A diazometán előállítása	20
4.2.3. Dipoláris cikloaddíciók	21
4.2.3.1. A 4'-(2''-fluorfenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1 <i>H</i> - spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on előállítása	21
4.2.3.2. A 4'-(3''-fluorfenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1 <i>H</i> - spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on előállítása	22
4.2.3.3. A 4'-(2''-klórfenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1 <i>H</i> - spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on előállítása	23
4.2.3.4. A 4'-(3''-klórfenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1 <i>H</i> - spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on előállítása	24
4.2.3.5. A 4'-(4''-klórfenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1 <i>H</i> - spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on előállítása	25
4.2.3.6. A 4'-(2''-brómfenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1 <i>H</i> - spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on előállítása	26
4.2.3.7. A 6-metoxi-4'-(3''-metilfenil)-3,4,4',5'-tetrahidro-1 <i>H</i> - spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on előállítása	27
4.2.3.8. A 6-metoxi-4'-(4''-metilfenil)-3,4,4',5'-tetrahidro-1 <i>H</i> - spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on előállítása	28

4.2.3.9. A 6-metoxi-4'-(3''-metoxifenil)-3,4,4',5'-tetrahidro-1 <i>H</i> - spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on előállítása	29
4.2.3.10. A 6-metoxi-4'-(3''-nitrofenil)-3,4,4',5'-tetrahidro-1 <i>H</i> - spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on előállítása	30
5. Összefoglalás	31
6. Irodalmi hivatkozások	32
7. Köszönetnyilvánítás.....	33

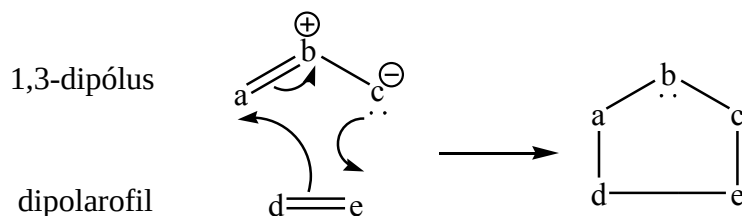
1. BEVEZETÉS, IRODALMI ELŐZMÉNYEK

1.1. Kémiai előzmények

A nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek körébe tartozó pirazolinek számos származéka biológiai aktivitással rendelkezik. Egyes képviselőik antimikrobiális,¹ immunszuppresszív² vagy a központi idegrendszert befolyásoló hatást³ mutatnak. A pirazolinek biológiai jelentősége miatt több kutatócsoport is azon fáradozik, hogy hatékony eljárást dolgozzon ki a szintézisükre.

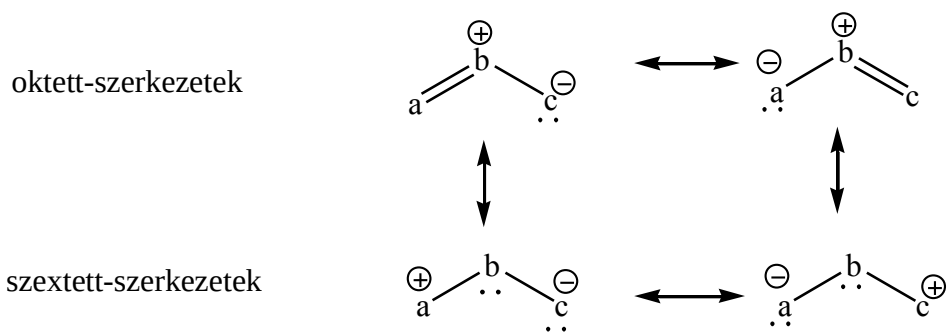
Több, mint száz évvel ezelőtt Fischer és Knoevenagel írták le a pirazolin szintézisét fenilhidrazin és akrolein reakciójával. Ez az első példa az α,β -telítetlen karbonil-vegyület és hidrazin-származék reakciójára.⁴

A leggyakrabban alkalmazott módszer a diazoalkánnal szén-szén kettős kötésre végrehajtott cikloaddíció. Az 1960-as évek elején általános módszert ismertettek öttagú gyűrűs rendszerek szintézisére, amely 1,3-dipoláris cikloaddíció néven vált ismertté.⁵ Az 1,3-dipólus egy olyan ikerionos oktett szerkezettel rendelkező molekula (1. ábra), amely egy többszörös kötésű rendszerrel, a dipolarofillel, 1,3-cikloaddícióban vesz részt.⁶



1. ábra

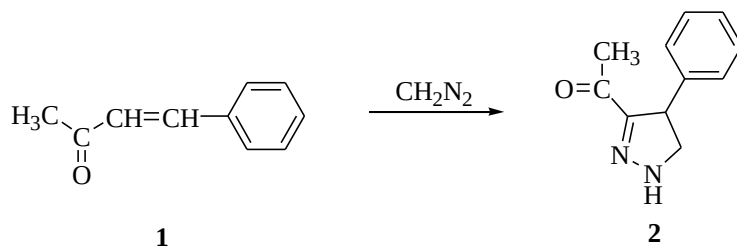
Az a jellemző szerkezeti elem, amellyel az 1,3-dipólus rendelkezik, egy allil-anion típusú π -rendszer, amelyben a σ -váz három szomszédos atomján négy π -elektron delokalizálódik. Az allil-anionnal ellentétben, az 1,3-dipólusok tartalmaznak egy „ónium” centrumot (b), melynek töltése kompenzálja a kétféle oktett struktúrában a két szélső atomon (a és c) megoszló negatív töltést (2. ábra). Így az egész rendszer egy olyan hetero-allil-anionnak tekinthető, amely nem hordoz töltést.



2. ábra

Az 1,3-dipólus négy allil π -elektronja közül kettő a központi b atomra lokalizálható, ezáltal semlegesítve az „ónium” töltést. Ezzel a formális operációval az a és c atomokon elektron-szextettek jönnek létre. Az 1,3-dipólusok terminális atomjai nukleofilek és elektrofilek is lehetnek.

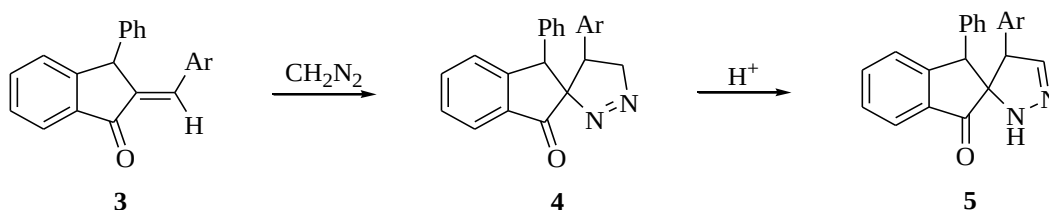
1906-ban Azzarello ismertette pirazolin-származék előállítását α,β -telítetlen ketonból (1) diazoalkánnal.⁷ Benzálacetonból (1) és diazometán vízmentes éteres oldatából 3-acetil-4-fenil-2-pirazolin (2) képződött (3. ábra).



Benzálaceton és diazometán reakciója

3. ábra

Mustafa és Hilmi 1951-ben exociklusos α,β -telítetlen ketonokból diazoalkánnal spiro-1-pirazolineket állítottak elő, amelyek savkatalízissel spiro-2-pirazolinná rendeződtek át (4. ábra).⁸

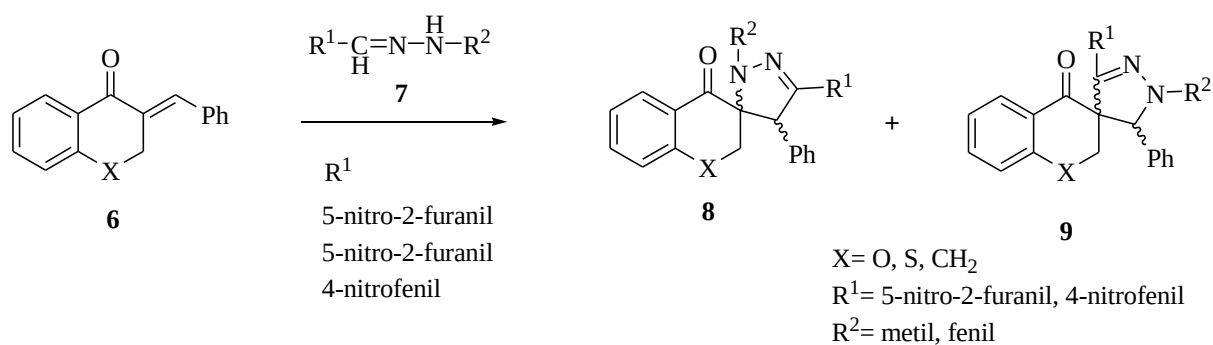


2-Arildén-3-fenil-1-indanon (3) reakciója diazometánnal

4. ábra

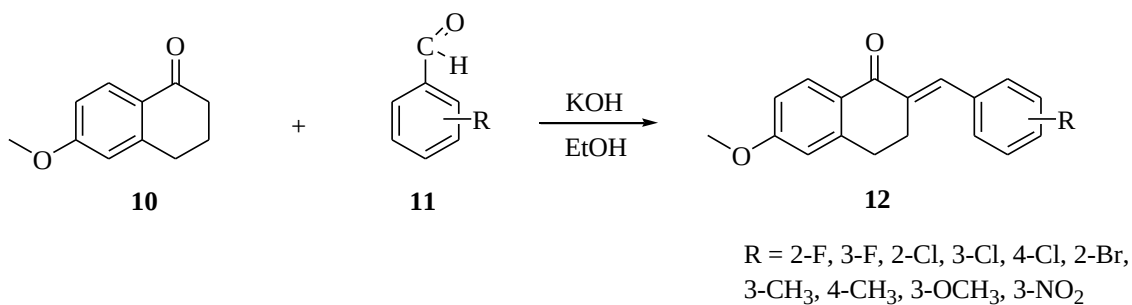
Több kutatócsoport is vizsgálta a spiropirazolinek szerkezetét. A kiralitáscentrumok relatív konfigurációját és a sztereokémiáját egydimenziós NOE spektroszkópiával igazolták, ami azt mutatta, hogy a gyűrűzáródás regioszelektív.⁹

A 2-pirazolinek és pirazolok szintézise reaktív dipólusokból, mint például nitriliminből és a legkülönbözőbb többszörös kötést tartalmazó vegyületekből egy részletesen tanulmányozott terület. Kitűnt, hogy a szubsztituált gyűrűs dihidropirazolok biológiai aktivitást mutatnak, ezért Lévai Albert és kutatócsoportja hatékony eljárást dolgozott ki új spiroidihidropirazoloknak 1,3-dipoláris cikloaddícióval történő előállítására.¹⁰ Kutatásuk során 1,3-dipólus-prekurzorként hidrazont (6), valamint további dipólusként nitrilimint (7) használtak, dipolarofilként pedig az 5. ábrán bemutatott (*E*)-benzilidén-származékokat (5. ábra). A hidrazon dipólus-prekurzor és az (*E*)-benzilidén származékok cikloaddíciója pár perc alatt lejátszódott: négy lehetséges termék (8, 9) keletkezett. A termékek szerkezetét ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR spektroszkópiával vizsgálták. A reakció regioszelektivitása a ^{15}N kémiai eltolódásával magyarázható.¹⁰



5. ábra

A Szerves Kémiai Tanszék Szteroidkémiai Kutatócsoportjában korábban már előállítottak benzilidén-tetralonokat. A szintézist 6-metoxi-1-tetralonból (**10**) kiindulva, kálium-hidroxid jelenlétében, benzaldehiddel, illetve monoszubsztituált benzaldehidekkel végezték. Így jutottak jó hozammal, melléktermék keletkezése nélkül a megfelelő (*E*)-2-benzilidén-6-metoxi-1-tetralonokhoz (**11**) (6. ábra).¹¹

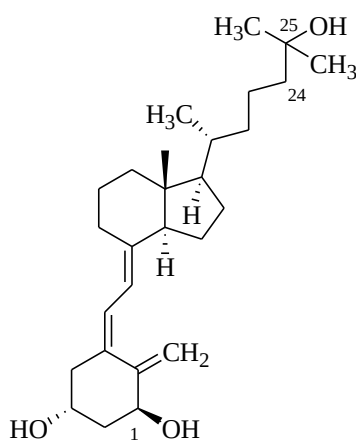


2-Benzilidén-6-metoxi tetralonok előállítása

6. ábra

1.2. Hatástani előzmények

A szervezetben a megfelelő D-vitamin ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, **13**, 7. ábra) koncentráció fontos szerepet játszik különböző (pl.: prosztaták, emlőrák, vastagbélrák) tumorok kialakulásának megelőzésében. A D-vitamin-metabolizmus egyik kulcsenzime a 24-hidroxiláz (CYP24A1) citokróm enzim, amely a D_3 -vitamin (**13**) 24-es szénatomjának hidroxilezésével inaktiválja a D-hormont (**13**), így szabályozva annak aktív koncentrációját a szövetekben. A CYP24A1 enzim a citokróm P450 (CYP450) szupercsalád tagja. Ezen enzimek közös tulajdonsága az aktív helyen elhelyezkedő vastartalmú hem-domain.¹² Kutatási eredmények igazolják, hogy D-hormon (**13**) hatására a CYP24A1 mennyisége nő, amely „önvédelmi” mechanizmusként fogható fel a rákos sejtek esetében. A CYP24A1 gátlása ezt a mechanizmust megakadályozva lehetővé teszi, hogy a D-hormon (**13**) kifejtsen antitumor hatását.¹³

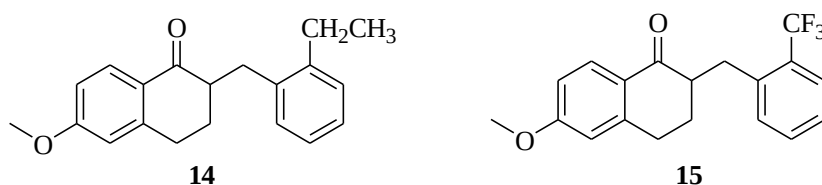


13

7. ábra

A tanszékünkön előállított benzilidén-tetralonokat (**12**) D-hormonnal (**13**) együtt adva *in vitro* antiproliferációs vizsgálatoknak vetették alá vastagbélrák tumorsejteken. Kitűnt, hogy a szteroid-származék (**13**) és a tetralon (**12**) együttes alkalmazásával hatékonyan gátolható a tumorsejtek osztódása. A tetralon (**12**) szerepe feltételezhetően a CYP24A1 enzim inaktiválása, így a D-hormon (**13**) 24-es szénatomján történő hidroxilezés megakadályozása. A benzilidén-tetralonok (**12**) közvetlen antiproliferatív hatását ezen túlmenően további három humán tumoros sejtvonalon (A431 (bőrlaphám rák), HeLa (méhnyakrák), MCF-7 (ösztrogén receptor pozitív mellrák)) is vizsgálták *in vitro* MTT-módszerrel. Megállapították, hogy a tetralonok (**12**) az A431 sejtvonalon mutatnak jelentős citosztatikus hatást.¹¹

Az utóbbi években több külföldi kutatócsoport is foglalkozott tetralonoknak a CYP24 enzimre kifejtett hatásvizsgálatával. Simons és munkacsoportja kutatta különböző 2-benzilidén- és 2-benzil-tetralon származékok CYP gátló hatását. Kitűnt, hogy a benzilidén vegyületek enyhe gátlást mutatnak, míg a 2-benziltetralonok sorozatában egyes alkil vagy aril szubsztituenst tartalmazóknál jelentős az aktivitásnövekedés: a 2-etil-(**14**) és a 2-trifluormetil-(**15**) benziltetralon származékok IC_{50} értéke hasonló a referenciavegyületként alkalmazott ketokonazoléhoz ($IC_{50} = 1,92 \mu M$, ill. $2,08 \mu M$; ketokonazol ($IC_{50} = 0,52 \mu M$), 7. ábra).¹⁴

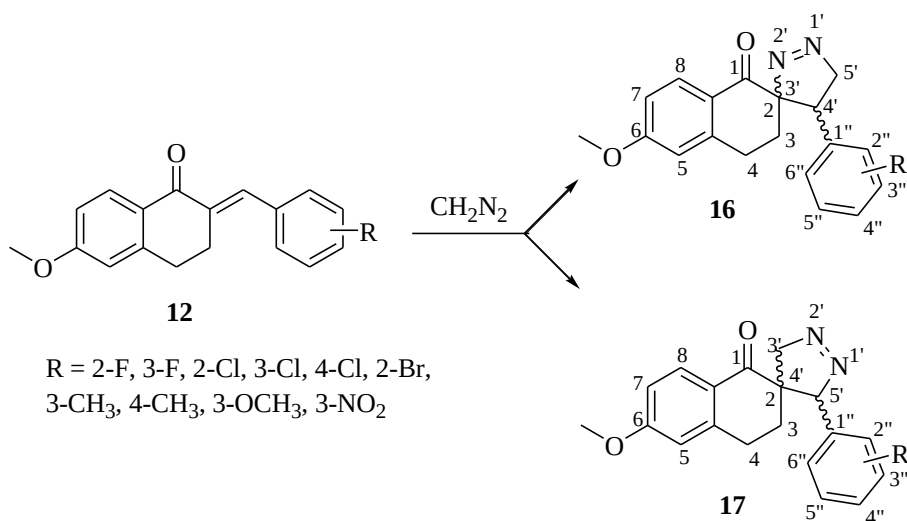


2-Etil- és 2-trifluormetil-benziltetralon származékok szerkezeti képlete

7. ábra

2. CÉLKITŰZÉS

Munkánk célja egy hatékony és egyszerű eljárás kidolgozása volt spiro-pirazolinek (**16**, **17**) előállítására. A reakciók sztereo-, kemo- és regioszelektivitását is vizsgálni kívántuk (8. ábra).



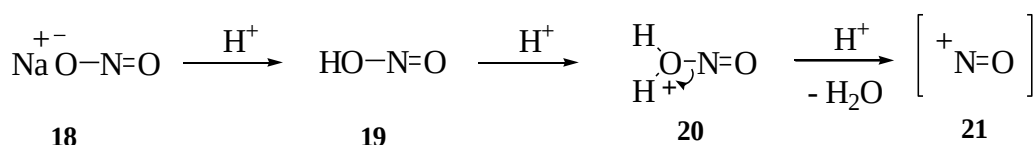
Az előállítani kívánt spiro-pirazolinek, a célvegyületek

8. ábra

Az irodalomban ilyen vegyületek nem ismeretesek. Mivel a kiindulási anyagként használt 2-benzilidén-6-metoxi-1-tetralonok (**12**) önmagukban is biológiailag aktívnak bizonyultak, várható, hogy az általunk előállított spiro-pirazolinek (**16**, **17**) esetében a beépült nitrogéntartalmú heterociklus növeli a vegyületek biológiai hatását. A pirazolin-gyűrűnek tetralonba való beépítését az indokolja, hogy az így nyert vegyület, az elektronszállító nitrogén atomjainak köszönhetően komplexet képezhet a CYP24A1 enzim hem domainjében található vas ionnal, így lehetőség nyílik arra, hogy a pirazolil-tetralon jól illeszkedjék az enzim aktív centrumába.

3. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK TÁRGYALÁSA

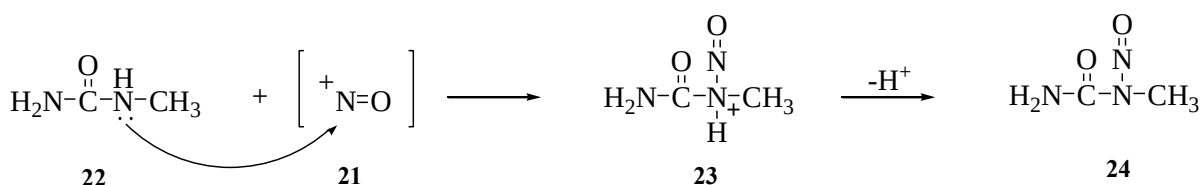
Kísérleti munkánk során újszerű spiro-pirazolineket (**16**, **17**) kívántunk előállítani 1,3-dipoláris cikloaddícióval, reagensként az általunk elkészített diazometánt használtuk. A reagens előállításának első lépése egy nitrozálási reakció, amely során tömény kénsav hatására a nátrium-nitritből (**18**) salétromossav (**19**) szabadul fel. A **19**-es jelű vegyület az ábrán látható mechanizmusnak megfelelően protonálódik, majd kialakul az elektronhiányos nitrozil-kation (**21**) (9. ábra).



A nitrozil-kation (**21**) képződése

9. ábra

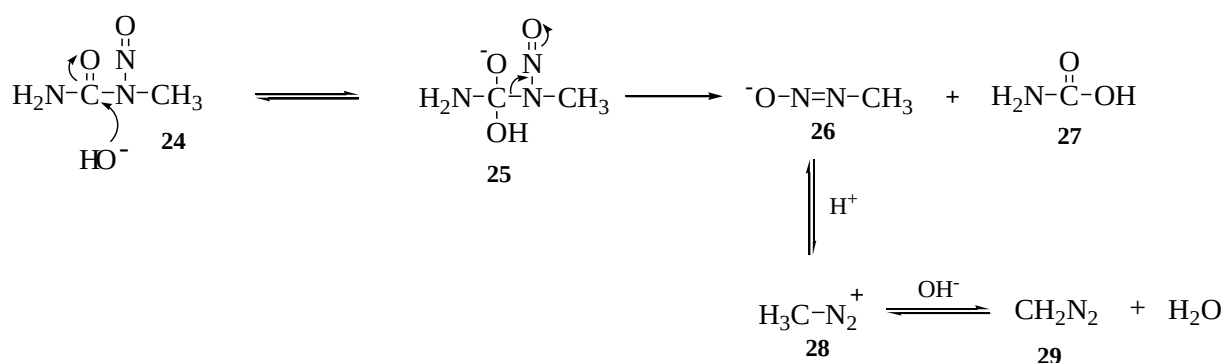
A fenti reakció eredményeként kapott nitrozil-kation (**21**) nukleofilekkel, így például az *N*-metil-karbamid (**22**) nitrogénjével is támadható (10. ábra). Így képződik az *N*-metil,*N*-nitrozokarbamid (**24**).



Az *N*-metil,*N*-nitrozokarbamid (**24**) előállítása

10. ábra

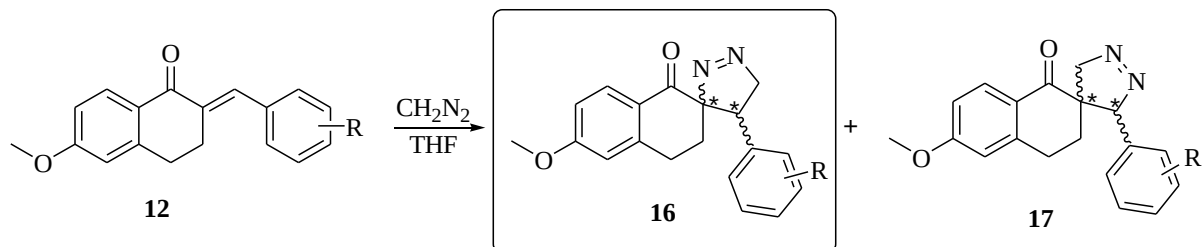
Az így nyert *N*-metil,*N*-nitrozokarbamidot (**24**) lúgos közegben, éter jelenlétében alakítottuk tovább diazometánná (**29**). Első lépésben a hidroxidion támad nukleofil ágensként a karbonil szénatomra (**25**). A C-N kötés felhasad, kialakul a két nitrogén atom közötti kettős kötés (**26**), a keletkező anion proton hatására eredményezi az instabilis metil-diazónium-kationt (**28**); ez protont veszítve diazometánná (**29**) alakul (11. ábra).



A diazometán (29) előállításának mechanizmusa

11. ábra

A reagensként választott diazometán (29) előállítását követően cikloaddíciós reakciókat hajtottunk végre az (*E*)-2-benzilidén-6-metoxi-1-tetralon származékokból (12) kiindulva (12. ábra). A benzilidén-tetralonokat (12a–j) tetrahidrofuran oldószerben, diazometán hozzáadásával, szobahőmérsékleten történő keverés mellett reagáltattuk. Az átalakítások eredményeként kiváló hozammal (oszlopkromatográfia után 80–95%), kaptuk a spiro-pirazolineket (16a–j, 12. ábra).

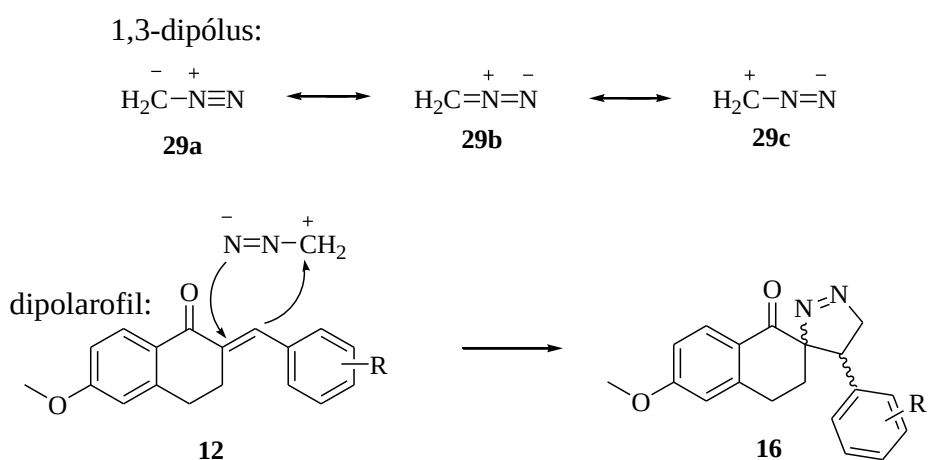


12, 16	R=	12, 16	R=
a	2-fluor	f	2-bróm
b	3-fluor	g	3-metil
c	2-klór	h	4-metil
d	3-klór	i	3-metoxi
e	4-klór	j	3-nitro

6-Metoxi-4'-fenil-3,4,4',5'-tetrahidro-1*H*-spiro[naftalin-2-3'-pirazol]-1-onok előállítása

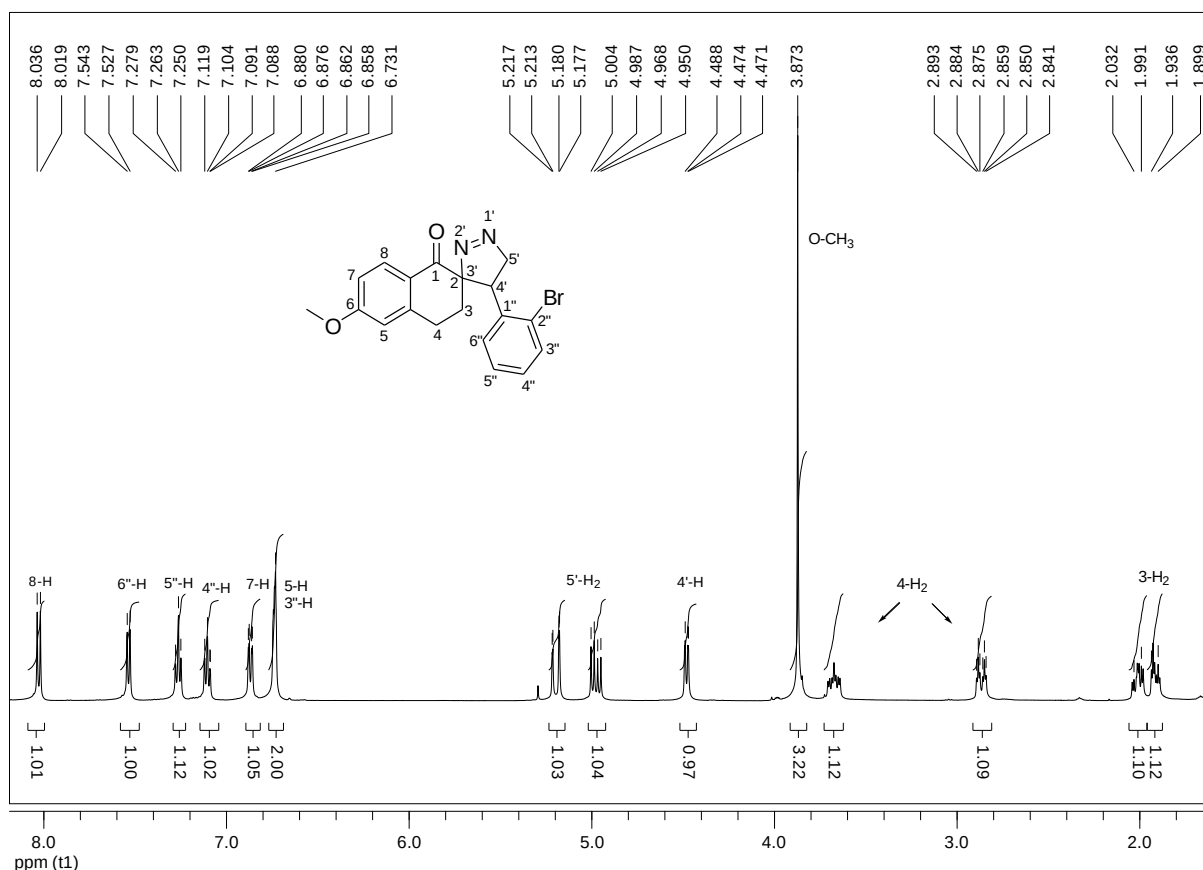
12. ábra

Első lépésben a benzilidén-tetralonokat tetrahydrofuranban oldottuk. A homogén oldathoz hozzáadtuk a diazometánt. Az oldat besárgult. A reakcióelegyet 48 órán keresztül, szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. A reakció teljes lejátszódását az is mutatta, hogy a reakcióelegy elszíntelenedett. Melléktermék egyik reakciónál sem keletkezett. A nyersterméket bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A reakció regioszelektívnek bizonyult, minden esetben a **16**-os jelű regioizomer képződött. A reakció feltételezett mechanizmusa a 13. ábrán látható, amely szemlélteti a benzilidén-csoport kettős kötése, mint dipolarofil, és a diazometán, mint 1,3-dipólus cikloaddícióját.



13. ábra

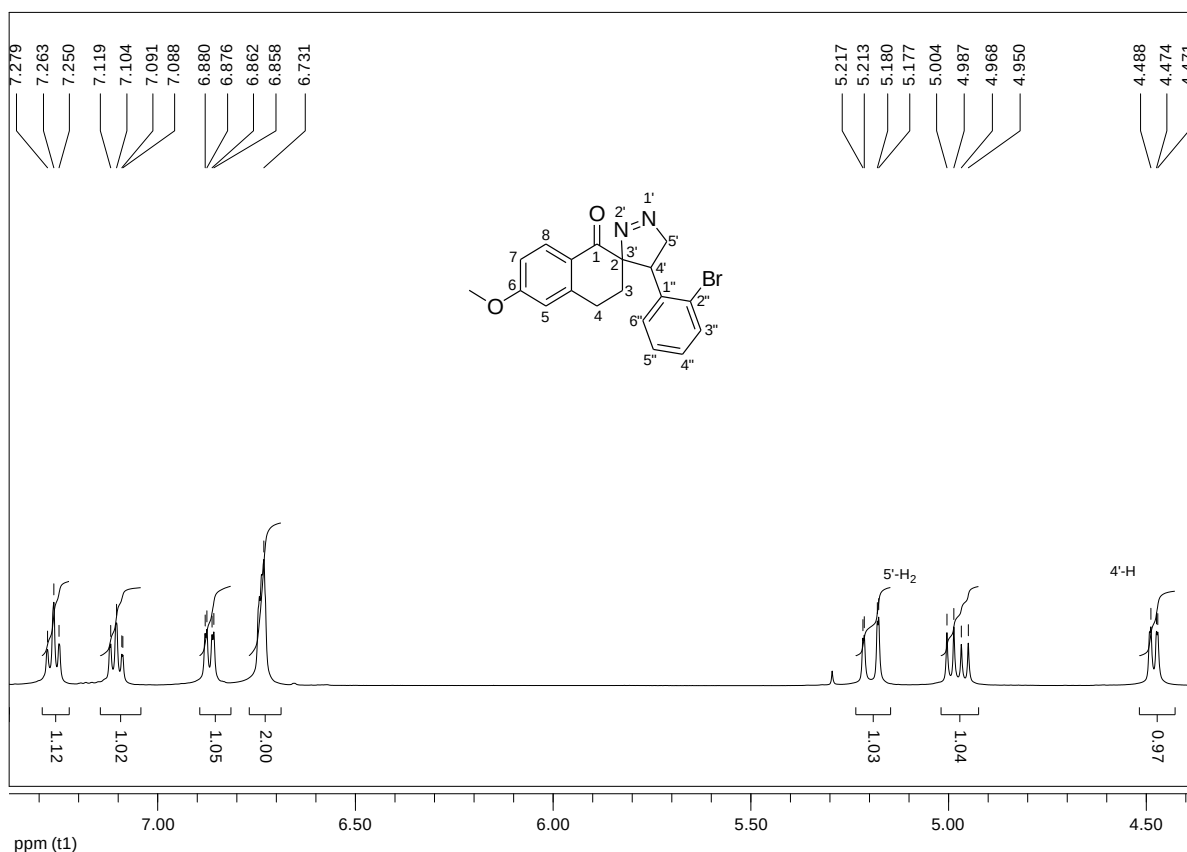
A cikloadduktumok (**16**) kialakulását és a regioizomériát NMR-spektroszkópiával igazoltuk. A 14. ábra a *orto*-bróm származék (**16f**) ^1H -NMR-spektrumát mutatja. Az alifás tartományban ($\sim 2\text{--}4$ ppm) találhatók a 3-as és a 4-es metilén multiplettek, a 3,87 ppm-nél jelentkező hármas intenzitású szingulett pedig a metoximetil protonokhoz rendelhető.



Az *ortho*-bróm származék (16f) ^1H -NMR spektruma

14. ábra

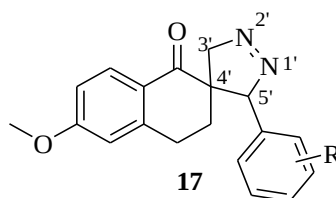
A 15. ábrán ugyanezen spektrum kinagyított részlete látható. A 4,48 ppm-nél jelentkező multipliett a 4'-protonhoz rendelhető, a 4,98 ppm-nél és 5,20 ppm-nél látható két dupla dublett az 5'-protonok jelei. A heterociklusos gyűrű protonjainak megjelenése utal a cikloaddíció lejátszódására. A 6,5 ppm feletti tartományban megtalálhatók mindkét aromás gyűrű protonjai. A benzilidén-csoport $\text{C}=\text{C}$ kötésére jellemző jelek eltűntek, ez is igazolja a gyűrű kialakulását. A heterociklus 4'- és 5'-protonjai multipliettjeinek csatolási képe utal a regioizomériára.



Az *orto*-bróm származék (**16f**) ^1H -NMR spektrumának részlete

15. ábra

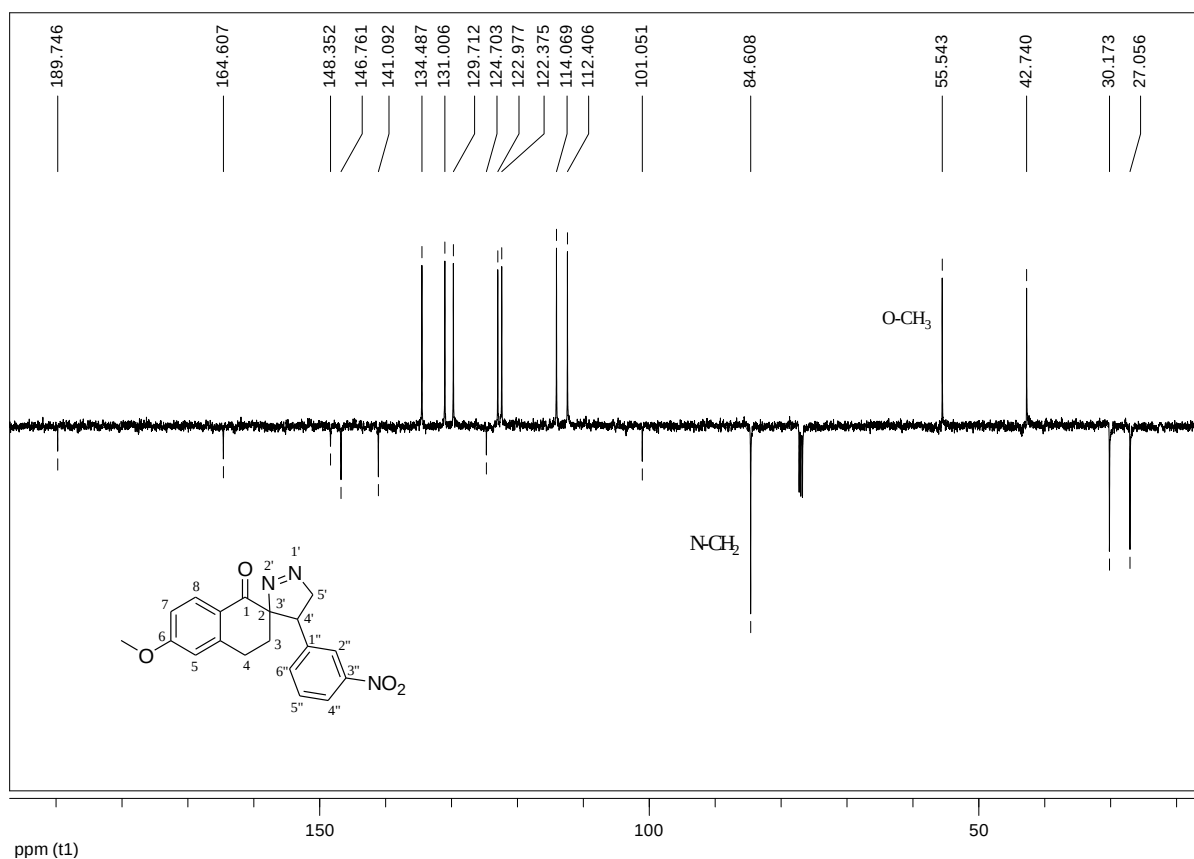
Amennyiben a másik regioizomer keletkezett volna, ~ 5 ppm körül a 3'-protonokhoz tartozó jelek a geminális csatolás következményeként legfeljebb dubletté hasadhatnának fel, az 5'-proton – izolált helyzete miatt – pedig szingulett jelet kellene, hogy adjon, mert a környezetében nincs csatolásra alkalmas helyzetű másik proton (16. ábra). Az NMR-spektrumokból levont következtetések összhangban vannak az irodalomban leírtakkal.¹⁸



A dipoláris cikloaddíciók során nem keletkező regioizomerek szerkezete

16. ábra

A 17. ábra a *meta*-nitro származék (**16j**) ^{13}C -NMR-spektrumát mutatja. A $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ összegképletű vegyület valamennyi szénatomja elkülönülten jelentkezik, megfelelő előjellel (CH, CH_3 : +; C, CH_2 : -)

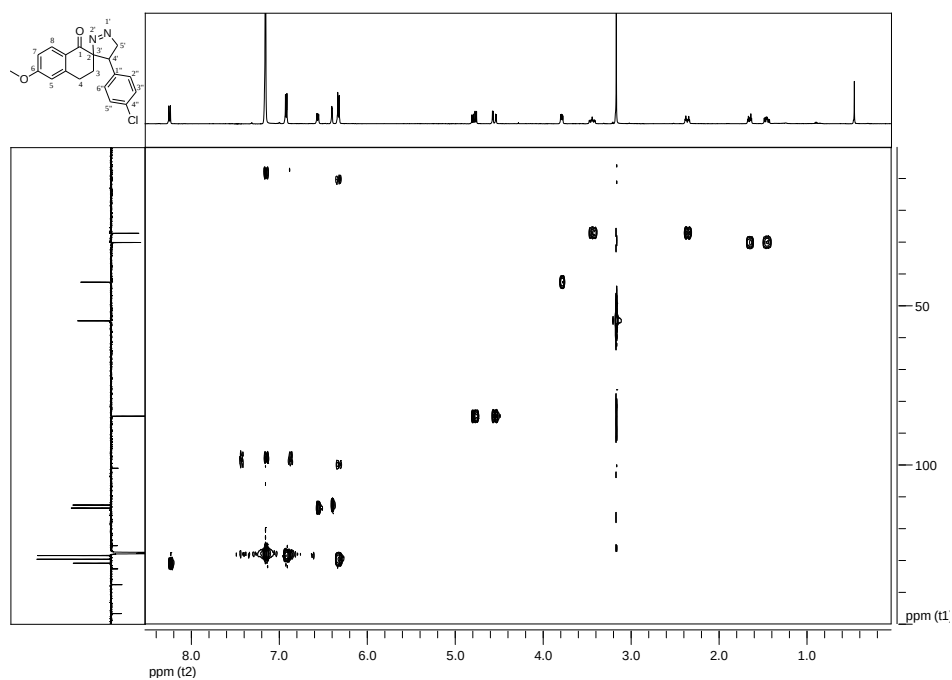


A *meta*-nitro (**16j**) származék ^{13}C -NMR-spektruma

17. ábra

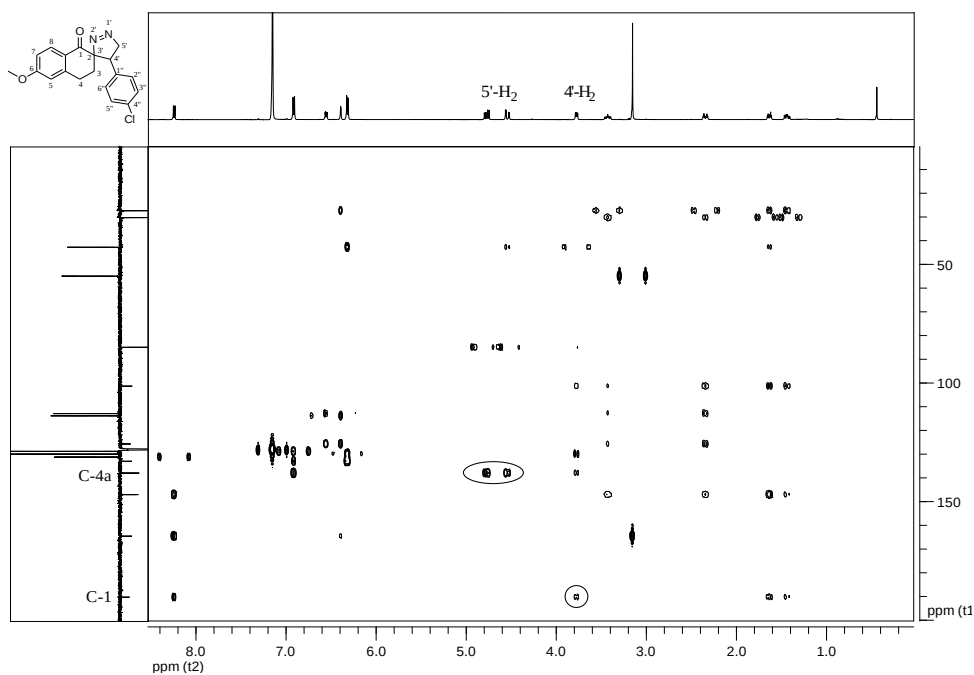
Az előállított vegyületek szerkezetének meghatározásában kétdimenziós NMR-spektroszkópiás módszerek (HSQC, HMBC, COSY illetve NOESY) is segítettek.

A 18. ábrán a **16e** jelű vegyület HSQC spektruma látható, amely segített a jelhozzárendelésben. Így állapítottuk meg többek között a C-3 és a C-4 helyét a szénspektrumban.



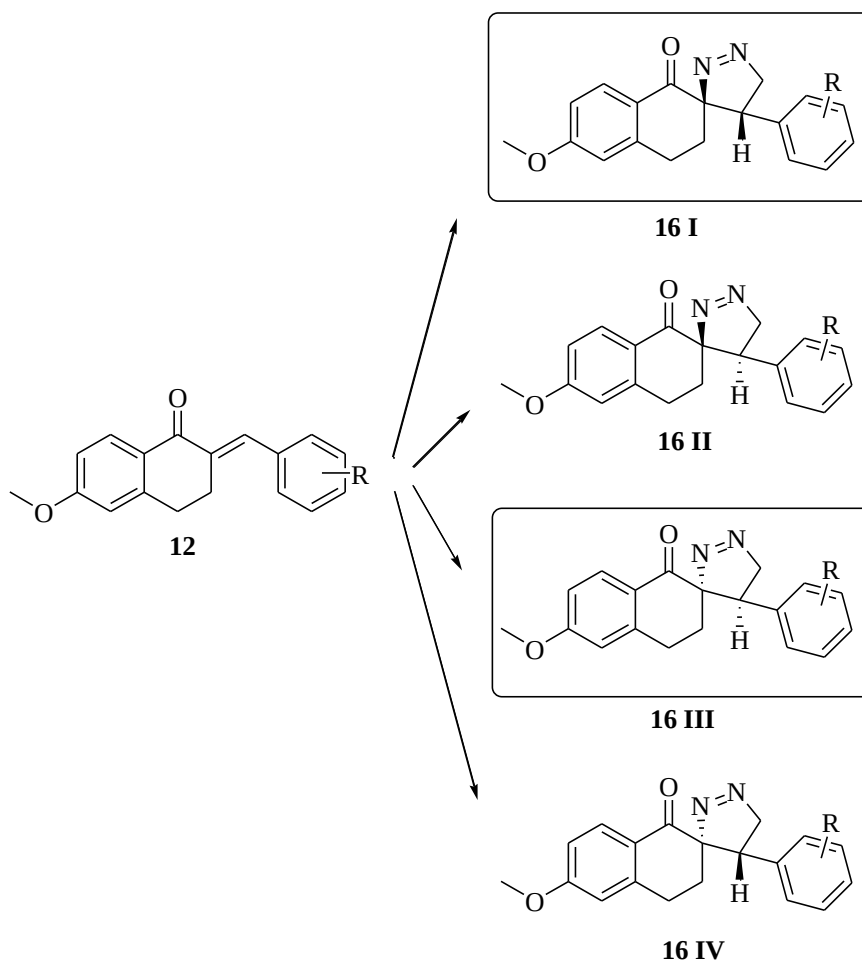
A **16e** jelű vegyület HSQC spektruma
18. ábra

A 19. ábrán bemutatott HMBC-spektrum segített a kvaterner szénatomok jelhozzárendelésében. Így azonosítottuk többek között a tetralon alapvázának 4a és 8a szénatomjait, illetve az újonnan kialakult rész C-2, C-1'' és C-4'' jeleit.



A **16e** jelű vegyület HMBC spektruma
18. ábra

Az akirális benzilidén-tetralonokból (**12**) a cikloaddíció során olyan új vegyületek (**16**) képződtek, amelyek két királis szénatomot tartalmaznak, így négy regioizomer (**16I-16IV**) képződésére nyílt lehetőség (19. ábra). Kutatásunk során azt tapasztaltuk, hogy a négy vegyületből két enantiomer (feltételezésünk szerint az ábrán bekeretezett két izomer: **16I**, **16III**) keveréke alakult ki, egy racém elegy.

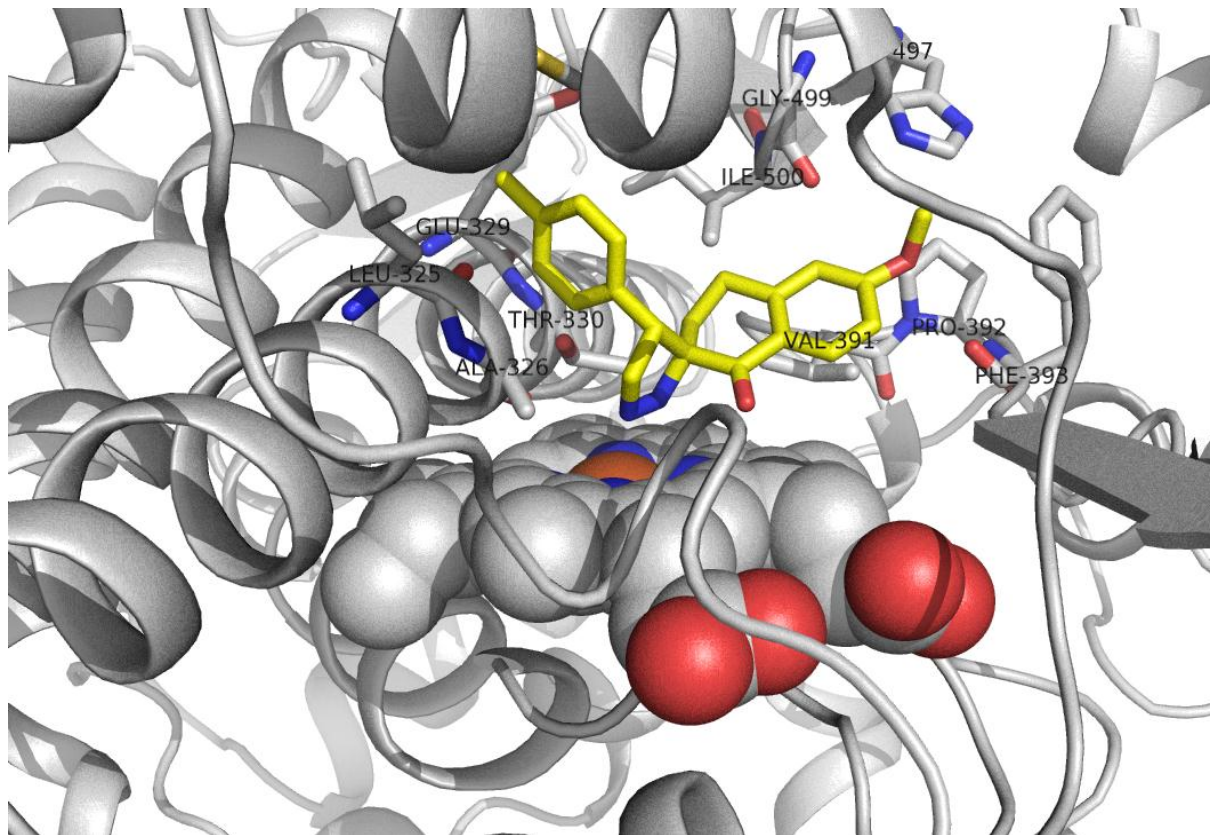


A várható négy sztereoizomer

19. ábra

A Virtua Drug Kft-vel együttműködve, PM6 szemiempírikus számításokat végeztünk a reakciók regio- és sztereoizomériájának vizsgálatára. A számítások alapján a kiindulási anyagként alkalmazott benzilidén-tetralonok (**12**) *E*-izomereinek képződési entalpiája kisebb ($\Delta H_{\text{képz.}} = 148,3 \text{ kJ}$), mint a *Z*-izomereké ($\Delta H_{\text{képz.}} = 156,8 \text{ kJ}$). Továbbá a cikloaddíciós reakciók regioizomériáját is alátámasztották a számítások, hiszen a **16**-os jelű vegyületre $\Delta H_{\text{képz.}} = -173,7 \text{ kJ}$, míg a nem keletkező regioizomer (**17**) esetében $\Delta H_{\text{képz.}} = -166,3 \text{ kJ}$. Az Autodock 4 programmal dokkolási kísérletet végeztünk a CYP24A1 fehérje megfelelő kötőzsebébe. A

dokkolási energia negatív, a molekula nagyon jól illeszkedik az enzim megfelelő zsebébe. A 20. ábra híven tükrözi, hogy a *para*-metil származék (**16h**) jól komplexálódik a citokróm enzim HEM prosztatikus csoportján található vas ionhoz.



A *para*-metil származék dokkolása CYP24A1 fehérjébe

20. ábra

4. KÍSÉRLETI RÉSZ

4.1. ÁLTALÁNOS KÍSÉRLETI RÉSZ

Az olvadáspontokat Optimelt (Stanford Research System) készüléken mértük.

A ^1H - és ^{13}C -NMR illetve 2D spektrumok felvétele Bruker DRX 500 készülékkel történt, belső standardként és oldószerként CDCl_3 -ot használva.

Az MS spektrumokat HPLC/MSD Agilent 1100, 1946A MSD, ESI (70) készüléken vették fel.

A képződéshők számítását MOPAC 2009 szoftver segítségével, PM6 módszer alkalmazásával, a dokkolási számításokat Autodock 4 program segítségével végezték. A CYP24 A1 röntgenszerkezetét a fehérje adatbankból (<http://www.rcsb.org>) töltötték le (3K9V). 3 dimenziós szerkezetét 2 dimenziós szerkezeti képletükből, energiaminimalizálással határozták meg, PM6 szemiempirikus kvantumkémiai módszert alkalmazva. A fehérjék és a kismolekulák dokkolásra alkalmas formába hozatala az Autodock Tools segítségével történt. A dokkolásokat a fehérje kötőzsebének megfelelő központtal, 20 Angstrom élő kocka alakú szimulációs dobozban végezték. 100 független futás közül választották ki a legnagyobb frekvenciájú, legkisebb energiájú dokkolási eredményt.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, Kieselgel 60 (MERCK), 0,2 mm vastagságú lapokat használtunk. A kromatogramokat a következő összetételű reagenssel való lefúvással hívtuk elő: 2,5 g $\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 24\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 25 ml 85 %-os H_3PO_4 , 25 ml víz.

A retenciós faktorokat diklórmétán eluenssel határoztuk meg.

A reakciótermékek elválasztása, illetve tisztítása 40–63 μm szemcseméretű Kieselgel 60 (MERCK) álló fázissal töltött oszlopon történt.

A termékek fizikai és spektroszkópai adatait a Részletes kísérleti rész tartalmazza.

4.2. RÉSZLETES KÍSÉRLETI RÉSZ

4.2.1. Az *N*-metil,*N*-nitrozokarbamid előállítása

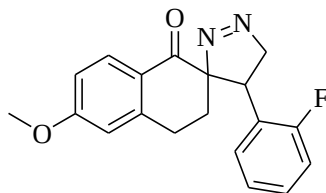
Feloldunk 25 g (337,8 mmol) *N*-metilkarbamidot és 24,5 g (355 mmol) NaNO_2 -et 50-50 ml vízben. A két vizes fázist összeöntjük, keverés közben só-jég keverékkel kb. $+5^\circ\text{C}$ -os hőmérsékletre hűtjük. Állandó hűtés-keverés mellett 13,6 ml tömény H_2SO_4 -at lassan belecsepegtetünk. Intenzív gázfejlődés mellett a céltermék fehéren kicsapódik, felúszik az oldat tetejére. Tartva a $+5^\circ\text{C}$ -ot, a reakció kb. 1,5 óra alatt lejártszódik. Utána hasított üvegszűrőn szűrjük, jeges vízzel többször felszuszpendáljuk, mossuk. Jól leszívátjuk, kiszárítjuk, majd hűtőszekrényben tároljuk.

4.2.2. A diazometán előállítása

Összeöntünk 30 ml 40 %-os KOH-ot és 100 ml dietil-étert. Jég segítségével lehűtjük, majd hozzáadagolunk 10 g (97 mmol) *N*-metil,*N*-nitrozokarbamidot. Az éteres rész sárga színű lesz. Állandó rázás-keverés közben feloldjuk a *N*-metil,*N*-nitrozokarbamidot. Oldódás után az éteres részt elválasztjuk, szilárd KOH-on szárítjuk. Hűtőszekrényben tároljuk. Fél napos állás után lehet használni.

4.2.3. Dipoláris cikloaddíciók

4.2.3.1. A 4'-(2''-fluorfenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1*H*-spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on (17a) előállítása



17a

Összegképlet: $C_{19}H_{17}FN_2O_2$

M: 324,35 g/mol

0,565 g (2,00 mmol) 2-(2'-fluorbenzilidén)-6-metoxi-3,4-dihidronaftalin-1(2*H*)-on (**14a**), 25 ml THF és 25 ml diazometán éteres oldatának elegyét szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés (eluens: 50% diklórmétán–50% hexán) alapján a reakció teljesen lejár. A reakcióelegyet bepároljuk, a nyersanyagot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: 50% diklórmétán–50% hexán → diklórmétán).

Hozam: 96%

A terméket diklórmétán–hexán elegyből átkristályosítjuk, szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk.

O.p.: 102–104 °C

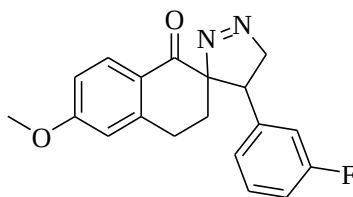
R_f: 0,19 (eluens: diklórmétán)

¹H-NMR adatok: 1,95 (m, 1H) és 2,12 (m, 1H): 3-H₂, 2,84 (m, 1H) és 3,62 (m, 1H): 4-H₂, 3,87 (s, 3H, 6-OCH₃), 4,17 (dd, 1H, *J*=8,5 Hz, *J*=2,5 Hz, 4'-H), 4,97 (dd, 1H, *J*=18 Hz, *J*=9 Hz) és 5,13 (dd, 1H, *J*=18 Hz, *J*=3 Hz): 5'-H₂, 6,72 (s, 1H, 5-H) és 6,86 (d, 1H) és 7,01 (t, 1H, *J*=9,5 Hz) és 7,08 (t, 1H, *J*=9,5 Hz) és 7,24 (dd, 1H, *J*=16 Hz, *J*=9,5 Hz): 3'', 4'', 5'', 6''-H, 6,87 (d, 1H, *J*=9 Hz, 7-H), 8,02 (d, 1H, *J*=9 Hz, 8-H).

¹³C-NMR adatok: 26,6 (C-4), 28,7 (C-3), 36,7 (C-4'), 54,9 (6-OCH₃), 84,0 (N-CH₂), 100,5 (C-2), 111,7 (C-5), 113,3 (C-7), 115,1 (d, *J*=22 Hz), és 128,4 (d, *J*=8 Hz) és 129,3 (d, *J*=4 Hz), és 130,3, és 146,4, és 160,1 (d, *J*=245 Hz): C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', 123,8 (C-5'), 123,9 (C-4a), 125,9 (C-8a), 163,8 (C-6), 189,6 (C-1).

MS (70 eV), *m/z* (%): 325 (M+H⁺, 12), 324 (46), 318 (20), 296 (33), 316 (18), 71 (24).

4.2.3.2. A 4'-(3''-fluorfenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1*H*-spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on (17b) előállítása



17b

Összegképlet: C₁₉H₁₇FN₂O₂

M: 324,35 g/mol

0,565 g (2,00 mmol) 2-(3'-fluorbenzilidén)-6-metoxi-3,4-dihidronaftalin-1(2*H*)-on (**14b**), 25 ml THF és 25 ml diazometán éteres oldatának elegyét szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés (eluens: diklórmetán) alapján a reakció teljesen lejátszódik. A reakcióelegyet bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: 80% diklórmetán–20% hexán).

Hozam: 82%

A terméket diklórmetán–hexán elegyéből átkristályosítjuk, szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk.

O.p.: 96–98 °C

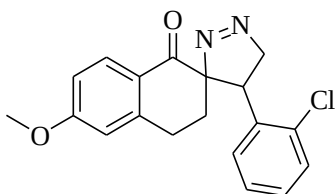
R_f: 0,23 (eluens: diklórmetán)

¹H-NMR adatok: 1,87 (m, 1H) és 2,05 (m, 1H): 3-H₂, 2,83 (m, 1H) és 3,56 (m, 1H): 4-H₂, 3,87 (s, 3H, 6-OCH₃), 3,95 (t, 1H, *J*=6 Hz, 4'-H), 5,02 (d, 2H, *J*=6 Hz, 5'-H₂), 6,66 (d, 1H, *J*=9,5 Hz) és 6,74 (s, 1H) és 6,93 (t, 1H, *J*= 8 Hz) és 7,24 (dd, 1H, *J*=14 Hz, *J*=8 Hz): 2'', 4'', 5'', 6''-H, 6,72 (s, 1H, 5-H), 6,87 (dd, 1H, *J*=8,5 Hz, *J*=1,5 Hz, 7-H), 8,03 (d, 1H, *J*=9 Hz, 8-H).

¹³C-NMR adatok: 27,1 (C-4), 29,7 (C-3), 43,0 (C-4'), 55,5 (6-OCH₃), 84,8 (N-CH₂), 100,1 (C-2), 112,4 (C-5), 114,0 (C-7), 114, (d, *J*=21 Hz) és 115,3 (d, *J*=21 Hz) és 130,2 (d, *J*=8 Hz) és 130,2 és 147,0 és 162,8 (d, *J*=246 Hz): C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', 124,0 (C-5'), 124,8 (C-4a), 141,6 (C-8a), 164,5 (C-6), 190,3 (C-1).

MS (70 eV), *m/z* (%): 325 (M+H⁺, 6), 324 (31), 296 (24), 216 (30), 71 (32).

4.2.3.3. A 4'-(2''-klórphenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1H-spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on (17c) előállítása



17c

Összegképlet: $C_{19}H_{17}ClN_2O_2$

M: 340,8 g/mol

0,598 g (2,00 mmol) 2-(2'-klórbenzilidén)-6-metoxi-3,4-dihidronaftalin-1(2H)-on (**14c**), 25 ml THF és 25 ml diazometán éteres oldatának elegyét szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés (eluens: diklórmétán) alapján a reakció teljesen lejátszódik. A reakcióelegyet bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: diklórmétán).

Hozam: 96%

A terméket diklórmétán–hexán elegyéből átkristályosítjuk, szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk.

O.p.: 132–134 °C

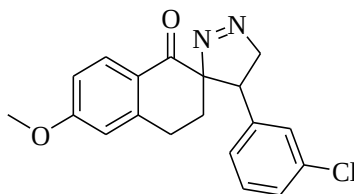
R_f: 0,25 (eluens: diklórmétán)

¹H-NMR adatok: 1,96 (m, 2H, 3-H₂), 2,85 (m, 1H) és 3,66 (m, 1H): 4-H₂, 3,87 (s, 3H, 6-OCH₃), 4,49 (dd, 1H, *J*=9 Hz, *J*=2 Hz, 4'-H), 4,98 (dd, 1H, *J*=18,5 Hz, *J*=9 Hz,) és 5,20 (dd, 1H, *J*=18,5 Hz, *J*=2 Hz): 5'-H₂, 6,73 (d, 1H, *J*=2,5 Hz, 5-H), 6,77 (dd, 1H, *J*=7,5 Hz, *J*=1,5 Hz) és 7,20 (átfedő multiplettek, 2H) és 7,34 (dd, 1H, *J*=7,5 Hz, *J*= 1,5 Hz): 3'', 4'', 5'', 6''-H, 6,87 (dd, 1H, *J*=9 Hz, *J*=2,5 Hz, 7-H), 8,02 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, 8-H).

¹³C-NMR adatok: 27,3 (C-4), 29,3 (C-3), 39,7 (C-4'), 55,5 (6-OCH₃), 85,8 (N-CH₂), 101,9 (C-2), 112,3 (C-5), 113,8 (C-7), 124,7 (C-4a), 127,3 (C-8), 128,4 és 129,7, és 130,9 és 133,2 és 147,1 és 134,5: C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', 128,8 (C-5'), 137, 5 (C-8a), 164,4 (C-6), 190,0 (C-1).

MS (70 eV), *m/z* (%): 342 (M+H⁺, 23), 340 (51), 312 (62), 300 (34), 216 (32), 71 (50).

4.2.3.4. A 4'-(3''-klórphenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1H-spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on (17d) előállítása



17d

Összegképlet: $C_{19}H_{17}ClN_2O_2$

M: 340,8 g/mol

0,598 g (2,00 mmol) 2-(3'-klórbenzilidén)-6-metoxi-3,4-dihidronaftalin-1(2H)-on (**14d**), 25 ml THF és 25 ml diazometán éteres oldatának elegyét szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés (eluens: diklórmétán) alapján a reakció teljesen lejátszódik. A reakcióelegyet bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: 50% diklórmétán–50% hexán → diklórmétán).

Hozam: 84%

A terméket diklórmétán–hexán elegyből átkristályosítjuk, szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk.

O.p.: 119–121 °C

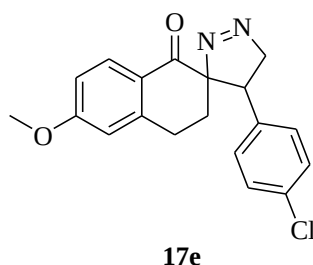
R_f: 0,29 (eluens: diklórmétán)

¹H-NMR adatok: 1,86 (m, 1H) és 2,04 (m, 1H): 3-H₂, 2,84 (m, 1H) és 3,57 (m, 1H): 4-H₂, 3,87 (s, 3H, 6-OCH₃), 3,92 (t, 1H, *J*=6 Hz, 4'-H), 5,02 (d, 2H, *J*=6,5 Hz, 5'-H₂), 6,73 (s, 1H, 5-H), 6,83 (t, 1H, *J*=2,5 Hz,) és 6,95 (s, 1H) és 7,21 (átfedő multiplettek, 2H): 2'', 4'', 5'', 6''-H, 6,87 (dd, 1H, *J*=8,5 Hz, *J*=2 Hz, 7-H), 8,02 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, 8-H).

¹³C-NMR adatok: 27,1 (C-4), 29,8 (C-3), 43,0 (C-4'), 55,5 (6-OCH₃), 84,8 (N-CH₂), 101,0 (C-2), 112,4 (C-5), 113,9 (C-7), 124,8 (C-4a), 126,5 (C-8), 127,5 és 128,4 és 129,9 és 130,9 és 134,5 és 146,9: C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', 141,0 (C-8a), 164,5 (C-6), 190,2 (C-1).

MS (70 eV), *m/z* (%): 341 (M+H⁺, 7), 312 (37), 300 (42), 260 (32), 216 (33), 71 (62).

4.2.3.5. A 4'-(4''-klórphenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1*H*-spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on (17e) előállítása



Összegképlet: C₁₉H₁₇ClN₂O₂

M: 340,80 g/mol

0,598 g (2,00 mmol) 2-(4'-klórbenzilidén)-6-metoxi-3,4-dihidronaftalin-1(2*H*)-on (**14e**), 25 ml THF és 25 ml diazometán éteres oldatának elegyét szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés (eluens: diklórmétán) alapján a reakció teljesen lejár szódik. A reakcióelegyet bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: diklórmétán).

Hozam: 80%

A terméket diklórmétán–hexán elegyből átkristályosítjuk, szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk.

O.p.: 125–127 °C

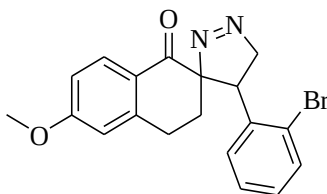
R_f: 0,23 (eluens: diklórmétán)

¹H-NMR adatok: 1,84 (m, 1H) és 2,05 (m, 1H): 3-H₂, 2,82 (m, 1H) és 3,55 (m, 1H): 4-H₂, 3,88 (s, 3H, 6-OCH₃), 3,92 (dd, 1H, *J*=7 Hz, *J*=5 Hz, 4'-H), 5,01 (d, 2H, *J*=6,5 Hz, 5'-H₂), 6,73 (s, 1H, 5-H), 6,83 (t, 1H, *J*=2,5 Hz, 7-H), 6,88 (átfedő multiplettek, 2H) és 7,25 (dd, 2H, *J*=8,5 Hz): 2'', 3'', 5'', 6''-H, 8,03 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, 8-H).

¹³C-NMR adatok: 26,9 (C-4), 29,6 (C-3), 42,6 (C-4'), 55,4 (6-OCH₃), 84,7 (N-CH₂), 100,6 (C-2), 112,4 (C-7), 113,9 (C-5), 124,6 (C-4a), 128,6 (2C) és 129,4 (2C) és 137,3 és 146,7: C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', 130,7 (C-8), 132,9 (C-8a), 166,3 (C-6), 190,1 (C-1).

MS (70 eV), *m/z* (%): 341 (M+H⁺, 5), 340 (21), 312 (22), 260 (10), 216 (31), 71 (37).

4.2.3.6. A 4'-(2''-brómfenil)-6-metoxi-3,4,4',5'-tetrahidro-1*H*-spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on (17f) előállítása



17f

Összegképlet: $C_{19}H_{17}BrN_2O_2$

M: 385,25 g/mol

0,686 g (2,00 mmol) 2-(2'-brómbenzilidén)-6-metoxi-3,4-dihidronaftalin-1(2*H*)-on (**14f**), 25 ml THF és 25 ml diazometán éteres oldatának elegyét szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés (eluens: 50% diklórmétán–50% hexán) alapján a reakció teljesen lejár szódik. A reakcióelegyet bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: 50% diklórmétán–50% hexán → diklórmétán).

Hozam: 82%

A terméket diklórmétán–hexán elegyből átkristályosítjuk, szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk.

O.p.: 152–154 °C

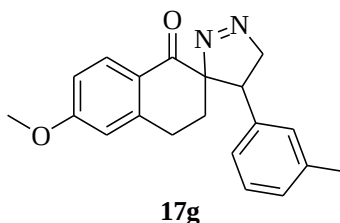
R_f: 0,25 (eluens: diklórmétán)

¹H-NMR adatok: 1,91 (m, 1H) és 2,01 (m, 1H): 3-H₂, 2,87 (m, 1H) és 3,67 (m, 1H): 4-H₂, 3,87 (s, 3H, 6-OCH₃), 4,48 (t, 1H, *J*=8,5 Hz, 4'-H), 4,98 (dd, 1H, *J*=18 Hz, *J*=8,5 Hz) és 5,20 (dd, 1H, *J*=18 Hz, *J*=2 Hz): 5'-H₂, 6,73 (s, 1H) és 7,10 (t, 1H, *J*=15 Hz) és 7,26 (t, 1H, *J*=15 Hz) és 7,53 (d, 1-H, *J*=16 Hz): 3'', 4'', 5'', 6''-H, 6,87 (dd, 1H, *J*=8 Hz, *J*=2 Hz, 7-H), 8,03 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, 8-H).

¹³C-NMR adatok: 27,4 (C-4), 29,5 (C-3), 42,5 (C-4'), 55,5 (6-OCH₃), 86,2 (N-CH₂), 102,0 (C-2), 112,4 (C-5), 113,9 (C-7), 124,7 és 128,7 (2C) és 131,0 és 133,0 és 147,1: C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', 125,6 (C-4a), 127,9 (C-8), , 139,4 (C-8a), 164,4 (C-6), 189,9 (C-1).

MS (70 eV), *m/z* (%): 386 (M+H⁺, 71), 358 (100), 357 (37), 317 (28), 274 (43), 216 (22), 71 (39).

4.2.3.7. A 6-metoxi-4'-(3''-metilfenil)-3,4,4',5'-tetrahidro-1*H*-spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on (17g) előállítása



Összegképlet: C₂₀H₂₀N₂O₂

M: 320,38 g/mol

0,555 g (2,00 mmol) 6-metoxi-2-(3'-metilbenzilidén)-3,4-dihidronaftalin-1(2*H*)-on (**14g**), 25 ml THF és 25 ml diazometán éteres oldatának elegyét szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés (eluens: diklórmetán) alapján a reakció teljesen lejátszódik. A reakcióelegyet bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: 50% diklórmetán–50% hexán → 75% diklórmetán–25% hexán).

Hozam: 73%

A terméket diklórmetán–hexán elegyből átkristályosítjuk, szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk.

O.p.: 92–96 °C

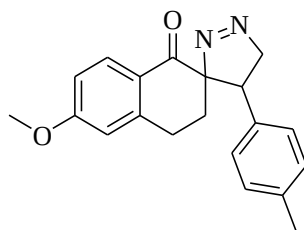
R_f: 0,18 (eluens: diklórmetán)

¹H-NMR adatok: 1,88 (m, 1H) és 2,12 (m, 1H): 3-H₂, 2,29 (s, 3H, 3''-H) 2,81 (m, 1H) és 3,50 (m, 1H): 4-H₂, 3,85 (d, 1H, *J*=3,5 Hz, 4'-H), 3,87 (s, 3H, 6-OCH₃), 5,02 (m, 2H, 5'-H), 6,73 (átfedő multiplettek, 3H) és 7,05 (d, 1H, *J*=8,5 Hz) és 7,16 (t, 1H, *J*=8 Hz): 2'', 4'', 5, 5'', 6''-H, 6,87 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, 7-H), , 8,03 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, 8-H).

¹³C-NMR adatok: 21,4 (C-3''), 27,1 (C-4), 29,6 (C-3), 43,5 (C-4'), 55,5 (6-OCH₃), 85,5 (N-CH₂), 100,8 (C-2), 112,4 (C-7), 113,8 (C-5), 124,9 és 125,4 és 128,0 és 129,0 és 147,0: C-1'', C-2'', C-4'', C-5'', C-6'', 130,9 (C-8) 138,3 (C-8a), 138,9 (C-4a), 164,4 (C-6), 190,6 (C-1).

MS (70 eV), *m/z* (%): 321 (M+H⁺, 8), 320 (33), 292 (43), 216 (10), 71 (23).

4.2.3.8. A 6-metoxi-4'-(4''-metilfenil)-3,4,4',5'-tetrahidro-1*H*-spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on (17h) előállítása



17h

Összegképlet: $C_{20}H_{20}N_2O_2$

M: 320,38 g/mol

0,555 g (2,00 mmol) 6-metoxi-2-(4'-metilbenzilidén)-3,4-dihidronaftalin-1(2*H*)-on (**14h**), 25 ml THF és 25 ml diazometán éteres oldatának elegyét szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés (eluens: diklórmetán) alapján a reakció teljesen lejátszódik. A reakcióelegyet bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: 50% diklórmetán–50% hexán → 75% diklórmetán–25% hexán).

Hozam: 95%

A terméket diklórmetán–hexán elegyből átkristályosítjuk, szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk.

O.p.: 126–128 °C

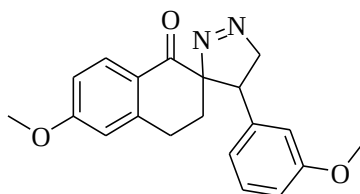
R_f: 0,18 (eluens: diklórmetán)

¹H-NMR adatok: 1,88 (m, 1H) és 2,13 (m, 1H): 3-H₂, 2,31 (s, 3H, 4''-H) 2,80 (m, 1H) és 3,47 (m, 1H): 4-H₂, 3,84 (d, 1H, *J*=3,5 Hz, 4'-H), 3,87 (s, 3H, 6-OCH₃), 5,00 (d, 2H, *J*=4,5 Hz, 5'-H), 6,71 (s, 1H, 5-H), 6,82 (d, 2H, *J*=8 Hz) és 7,05 (d, 2H, *J*=8 Hz): 2'', 3'', 5'', 6''-H, 6,87 (d, 1H, *J*=2,5 Hz, 7-H), 8,03 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, 8-H).

¹³C-NMR adatok: 21,4 (C-4''), 26,6 (C-4), 29,2 (C-3), 42,8 (C-4'), 55,1 (6-OCH₃), 84,8 (N-CH₂), 100,3 (C-2), 112,0 (C-7), 113,4 (C-5), 124,9 és 127,8 (2C) és 128,9 és 146,6: C-1'', C-2'', C-3'', C-5'', C-6'', 130,5 (C-8) 135,5 (C-8a), 136,6 (C-4a), 164,0 (C-6), 190,3 (C-1).

MS (70 eV), *m/z* (%): 21 (M+H⁺, 7), 320 (30), 318 (26), 292 (40), 216 (11), 71 (22).

4.2.3.9. A 6-metoxi-4'-(3''-metoxifenil)-3,4,4',5'-tetrahidro-1H-spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on (17i) előállítása



17i

Összegképlet: $C_{20}H_{20}N_2O_3$

M: 336,38 g/mol

0,588 g (2,00 mmol) 6-metoxi-2-(3'-metoxibenzilidén)-3,4-dihidronaftalin-1(2H)-on (**14i**), 25 ml THF és 25 ml diazometán éteres oldatának elegyét szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés (eluens: diklórmetán) alapján a reakció teljesen lejátszódik. A reakcióelegyet bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: 50% diklórmetán–50% hexán → diklórmetán).

Hozam: 88%

A terméket diklórmetán–hexán elegyből átkristályosítjuk, szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk.

O.p.: 104–106 °C

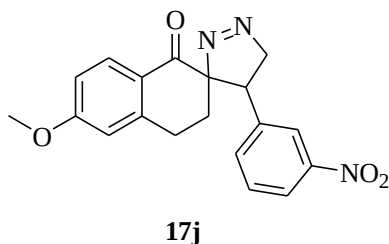
R_f: 0,17 (eluens: diklórmetán)

¹H-NMR adatok: 1,91 (m, 1H) és 2,12 (m, 1H): 3-H₂, 2,82 (d, 1H, *J*=16,5 Hz) és 3,51 (m, 1H): 4-H₂, 3,75 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3,87 (s, 3H, 6-OCH₃), 3,88 (d, 1H, *J*=4 Hz, 4'-H), 5,03 (m, 2H, 5'-H), 6,48 (s, 1H) és 6,52 (d, 1H, *J*=7,5 Hz) és 6,77 (d, 1H, *J*=8 Hz) és 7,18 (t, 1H, *J*=8 Hz): 2'', 4'', 5'', 6''-H, 6,71 (s, 1H, 5-H), , 6,86 (d, 1H, *J*=9,5 Hz, 7-H), 8,03 (d, 1H, *J*=9 Hz, 8-H).

¹³C-NMR adatok: 27,1 (C-4), 29,5 (C-3), 43,4 (C-4'), 55,2 (3''-OCH₃), 55,5 (6-OCH₃), 84,9 (N-CH₂), 100,9 (C-2), 112,4 (C-5), 113,9 (C-7), 114,3 (2C) és 120,6 és 129,6 és 147,0 és 159,7: C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', 124,9 (C-4a), 130,8 (C-8) 140,5 (C-8a), 164,4 (C-6), 190,6 (C-1).

MS (70 eV), *m/z* (%): 337 (M+H⁺, 6), 336 (22), 330 (61), 308 (43), 300 (38), 71 (27).

4.2.3.10. A 6-metoxi-4'-(3''-nitrofenil)-3,4,4',5'-tetrahidro-1*H*-spiro[naftalin-2,3'-pirazol]-1-on (17j) előállítása



Összegképlet: C₁₉H₁₇N₃O₄

M: 351,36 g/mol

0,618 g (2,00 mmol) 6-metoxi-2-(3'-nitrobenzilidén)-3,4-dihidronaftalin-1(2*H*)-on (**14j**), 25 ml THF és 25 ml diazometán éteres oldatának elegyét szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán keresztül. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés (eluens: diklórmétán) alapján a reakció teljesen lejátszódik. A reakcióelegyet bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: diklórmétán).

Hozam: 93%

A terméket diklórmétán–hexán elegyből átkristályosítjuk, szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk.

O.p.: 138–140 °C

R_f: 0,23 (eluens: diklórmétán)

¹H-NMR adatok: 1,79 (m, 1H) és 1,95 (m, 1H): 3-H₂, 2,83 (m, 1H) és 3,62 (m, 1H): 4-H₂, 3,87 (s, 3H, 6-OCH₃), 4,13 (t, 1H, *J*=8,5 Hz, 4'-H), 5,08 (dd, 2H, *J*=18 Hz, *J*=8,5 Hz, 5'-H₂), 6,73 (s, 1H, 5-H), 6,86 (dd, 1H, *J*=9 Hz, *J*=2 Hz, 7-H), 7,28 (d, 1H, *J*=7,5 Hz) és 7,47 (t, 1H, *J*=7,5 Hz) és 7,86 (s, 1H) és 8,10 (d, 1H, *J*=7 Hz): 2'', 4'', 5'', 6''-H, 8,03 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, 8-H),

¹³C-NMR adatok: 27,1 (C-3), 30,2 (C-4), 42,7 (C-4'), 55,5 (6-OCH₃), 84,6 (N-CH₂), 101,1 (C-2), 112,4 (C-5), 114,1 (C-7), 122,4 és 123,0 és 131,0 és 134,5 és 146,8 és 148,4: C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', 124,7 (C-4a), , 141,1 (C-8a), 164,6 (C-6), 189,7 (C-1).

MS (70 eV), *m/z* (%): 352 (M+H⁺, 36), 345 (42), 323 (40), 300 (53), 216 (63), 71 (92).

5. ÖSSZEFOGLALÁS

(*E*)-2-Benzilidén-6-metoxi-1-tetralonokból kiindulva, diazometánnal, tetrahydrofurán oldószerben, 1,3-dipoláris cikloaddícióval 10 db 6-metoxi-4'-(szubsztituált)fenil-3,4,4',5'-tetrahydro-1*H*-spiro[naftalin-2-3'-pirazol]-1-ont állítottunk elő. A reagensként használt diazometánt *N*-metilkarbamidból kiindulva, *N*-metil,*N*-nitrozokarbamidon keresztül nyertük.

A vegyületeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, szerkezetüket ¹H-, ¹³C-, 2D-NMR illetve tömegspektroszkópiás módszerekkel bizonyítottuk.

A Virtua Drug Kft-vel együttműködve, PM6 szemiempírikus számításokkal alátámasztottuk a kiindulási anyagként használt benzilidén-tetralonok *E*-konfigurációját, valamint az általunk előállított spiro-pirazolinek sztereokémiai viszonyait. Az Autodock 4 programmal való dokkolás a CYP24A1 fehérjébe azt mutatta, hogy ezek a vegyületek nitrogén atomja jól illeszkedik a citokróm enzim HEM prosztetikus csoportján található vas ionhoz, 1,25(OH)₂D₃ vitaminnal együtt adva lehet *in vitro* gátolni a vastagbélrák-sejtek osztódását.

6. IRODALOMI HIVATKOZÁSOK

1. Ramalingam K.; Thyvekikakath G. X.; Berlin K. D.; Chesnut R. W.; Brown R. A.; Durham N. N.; Ealick A. E.; Helm D. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 847.
2. Lombardino J. G.; Otterness I. G. *J. Med. Chem.* **1981**, 830.
3. Pat. U. S.; Brown R. E.; Shavrel J. *Chem. Abstr.* **1972**, 76, 59618.
4. Fischer E.; Knoevenagel O. *Ann.* **1887**, 239, 194.
5. Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357.
6. Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565.
7. Azzarello J. *Gazz. Chim. Ital.* **1906**, 36, 50.
8. Mustafa A.; Hilmi M. K. *J. Chem Soc.* **1951**, 3254.
9. Silva A. M. S.; Lévai A.; Patonay T.; Cavaleiro. J. A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1215.
10. Jedlovská E.; Lévai A.; Tóth G.; Balázs B.; Fišera L. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1087.
11. Kovács Dóra, Szakdolgozat, Szegedi Tudományegyetem, **2009**.
12. Tashiro K.; Abe T.; Oue N.; Yasui W.; Ryoji M. *Moll. Cell. Endocrinol.* **2004**, 226, 27.
13. Horváth P.; Kósa P. J.; Wölfling J.; Balla B.; Kovács D.; Mátyus P.; Horváth E.; Speer G.; Takács I.; Nagy Zs.; Lakatos P. *Magy. Belorv. Arch.* **2011**, 64, 266.
14. Aboraia A. S.; Makowski B.; Bahja A.; Prosser D.; Brancale A.; Jones G.; Simons C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4427.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőimnek, Prof. Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi tanárnak és Dr. Mernyák Erzsébet tudományos munkatársnak, hogy lehetőséget biztosítottak kutatómunkám sikeres elvégzéséhez és dolgozatom megírásához.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Schneider Gyula egyetemi tanárnak, segítőkész irányításáért, az elméleti és gyakorlati útmutatásaiért, és jó szándékú tanácsaiért.

Az NMR spektrumok felvételéért Kádár Zalán PhD hallgatót illeti köszönet.

A tömegspektrumok felvételéért Bartók Tibornak szeretnék köszönetet mondani.

Végül, de nem utolsó sorban a számolási eredményekért Bikádi Zsoltnak és Hazai Eszternek (Virtua Drug Kft.) tartozom nagy köszönettel.