

Paramágneses policiklusos vegyületek szintézise

Zsolnai Dániel

Kémia BSc, III. évfolyam

Pécsi Tudományegyetem, Természettudományi kar



Témavezető: Dr. Kálai Tamás egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet

2013

Tartalom

1. Bevezetés	3
2. Előzmények.....	4
2.1. Nitroxidok csoportosítása, reakciói	4
2.2. Öttagú nitroxidokkal kondenzált karbo- és heterociklusok	5
2.3. Hattagú nitroxidokkal anellált heterociklusok.....	7
3. Célkitűzések	9
4. Saját eredmények	10
4.1. Heterociklussal anellált pirrolin nitroxidok szintézise	10
4.2. Karbociklussal anellált pirrolin nitroxidok szintézise	13
5. Kísérleti rész	15
6. Összefoglalás	22
7. Irodalomjegyzék	23
8. Köszönetnyilvánítás	24

1. Bevezetés

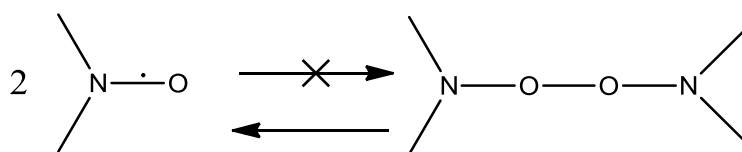
A Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetében már az 1970-es évek óta foglalkoznak stabilis szabad gyököt tartalmazó vegyületek szintézisével és vizsgálatával. A stabilis nitroxid szabad gyököket először a biofizikai kutatásokban (EPR spektroszkópia), mint spinjelölő molekulákat alkalmazták. Manapság már széles körben használják egyéb területeken, mint például új antioxidáns vegyületek szintézisére, polimerizációs inhibitorokként, ferromágneses anyagok építőköveiként, illetve a szerves kémiai szintézisekben. A nitroxidok ko-oxidánsként, valamint az analitikai kémiában spincsapdaként, illetve redox indikátorként történő alkalmazása is elterjedőben van. Az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb érdeklődés mutatkozott a heterociklusokhoz kapcsolt, illetve kondenzált stabilis nitroxid szabadgyökös vegyületek szintézise és alkalmazása iránt. Az ÁOK Szerves és Gyógyszerkémiai intézetében is számos közlemény, szakdolgozat, PhD értekezés látott napvilágot e témában.

Tudományos diákköri hallgatóként, az öt- és hattagú tetrahidropirano[3,4-c]pirrol, pirrolo[3,4-d][1,2]szelenazol és a már ismert izoindolin vázat tartalmazó stabilis szabadgyökös vegyületek szintézise volt a feladatom.

2. Előzmények

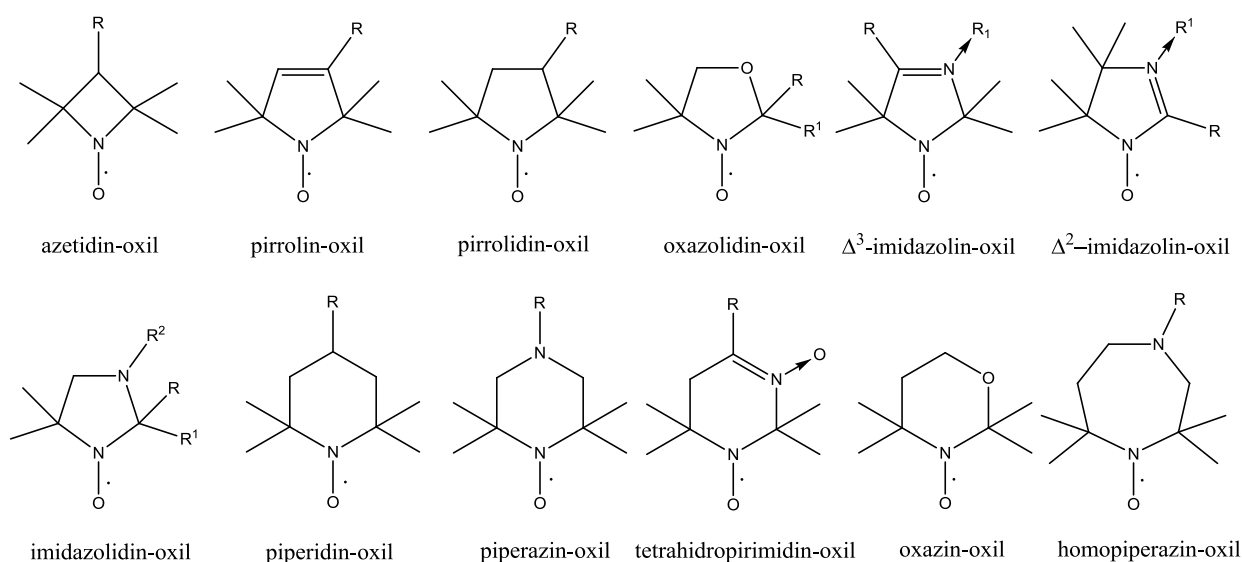
2.1. Nitroxidok csoportosítása, reakciói

A nitroxidokkal végzett biokémiai illetve biofizikai kutatások elengedhetetlen feltétele, hogy a spinjelölő molekula megfelelő stabilitású legyen, úgy a tárolás, mint a jelölés körülményei között. Fontos követelmény, hogy a stabilis szabad gyökök izolálhatóak legyenek tiszta formában is. Ezen, nitroxid típusú gyökök stabilitását a nitrogén- és oxigénatom közötti három elektron delokalizációja is segíti. Ily módon a kötési energia felülmúlja az esetleges dimerizációval létrejövő O-O kötés energiáját, ezért ez a reakció nem játszódik le.¹



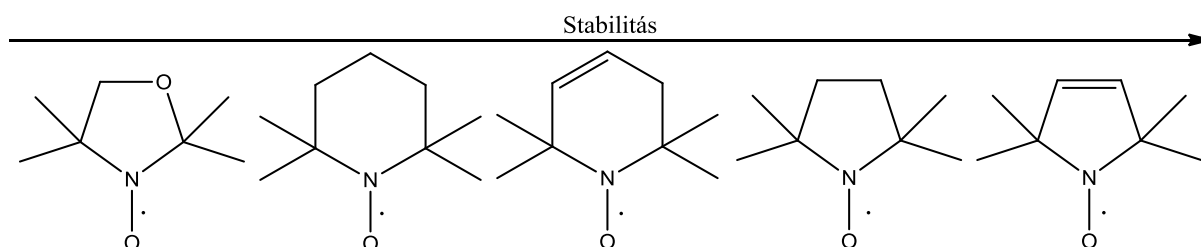
1. ábra: Nitroxid típusú szabadgyökök stabilitása.

A gyökök stabilitásának egyik fontos feltétele, hogy az α -szénatomhoz nem kapcsolódhat hidrogén. Ellenkező esetben a vegyület diszproporciót szenved, nitronná és hidroxilaminná alakul. További lényeges tényező a gyökök stabilitásában, hogy az α -szénatom alkilcsoportjai árnyékolják a paramágneses centrumot. A felsorolt feltételeknek számos különböző gyűrűrendszerű vegyület felel meg, néhány gyakrabban előforduló típusuk:²



2. ábra: Gyakrabban előforduló gyűrűs nitroxidok.

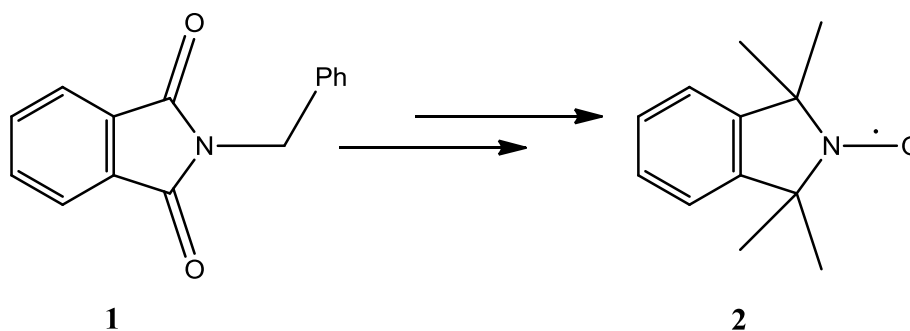
A gyűrűk stabilitását nagymértékben befolyásolja egy másik heteroatom, annak jellege, a gyűrű tagszáma, illetve telítettsége. A számos különböző nitroxid szerkezet közül a pirrolin és piperidin nitroxidok a legelterjedtebbek, mivel könnyedén előállíthatók triacetonaminból és megfelelő kémiai stabilitással rendelkeznek.^{3,4}



3. ábra: Gyűrűs nitroxidok stabilitásának változása.

2.2. Öttagú nitroxidokkal kondenzált karbo- és heterociklusok

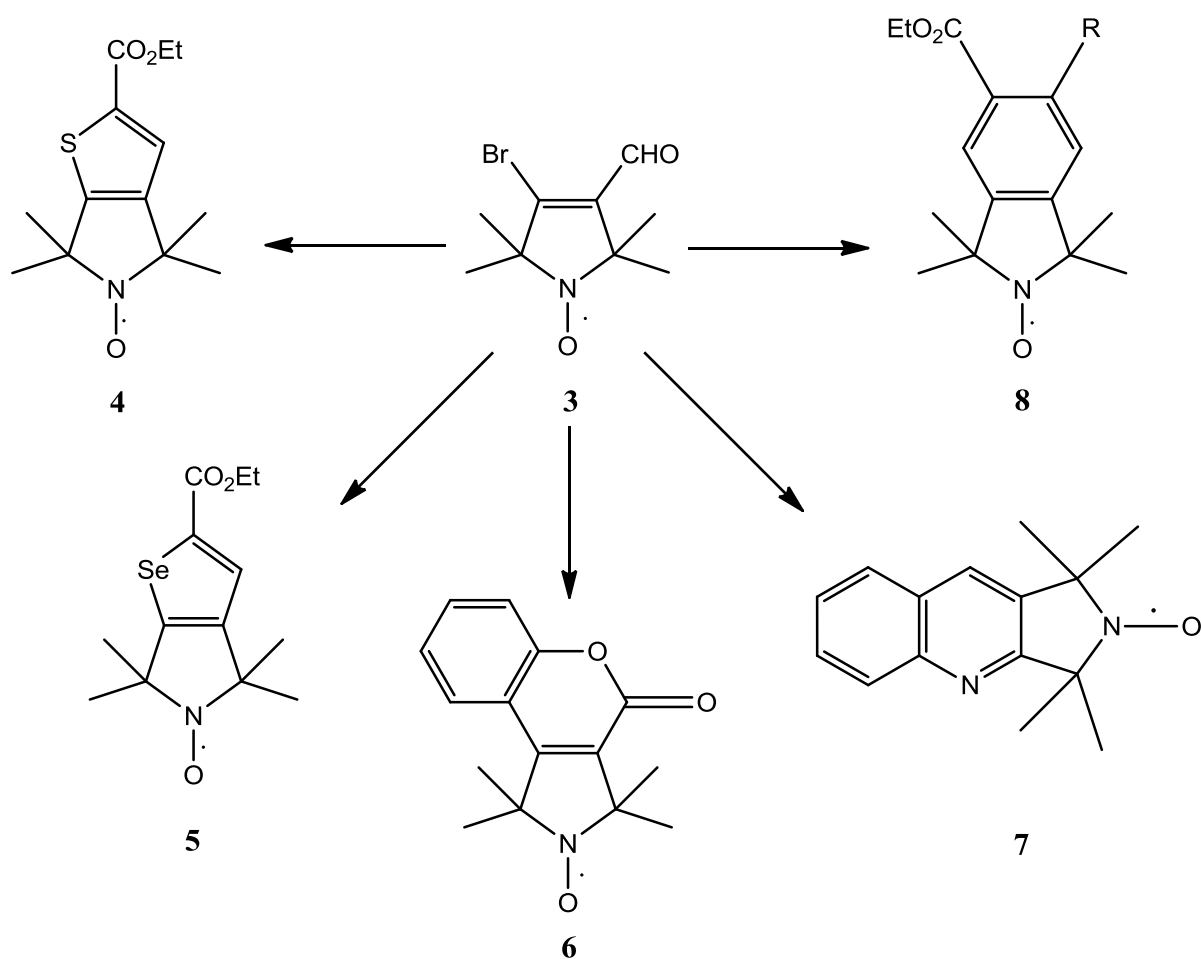
Az utóbbi években ausztrál kutatók munkásságának eredményeként az izoindolin típusú nitroxidok is egyre elterjedtebbé váltak. Ezen vegyületek szintén kellő stabilitással rendelkeznek,⁴ szintézisük *N*-benzil-ftálimidből valósítható meg.⁵



4. ábra: Izoindolin vázas nitroxidok szintézise *N*-benzil-ftálimidből kiindulva.

Intézetünkben számos heterociklussal és karbociklussal anellált pirrolin és piperidin nitroxid szintézisét közölték. Ezek a ftálimidből kiinduló szintézisekhez képest gyengébb hozamokkal játszódtak le, viszont változatosabb célvegyületeket eredményeztek. Itt – a teljesség igénye nélkül – a tiofénnel (4)⁶, szelenofénnel (5)⁷, kumarinnal (6)⁸, és kinolinnal (7)⁹ kondenzált

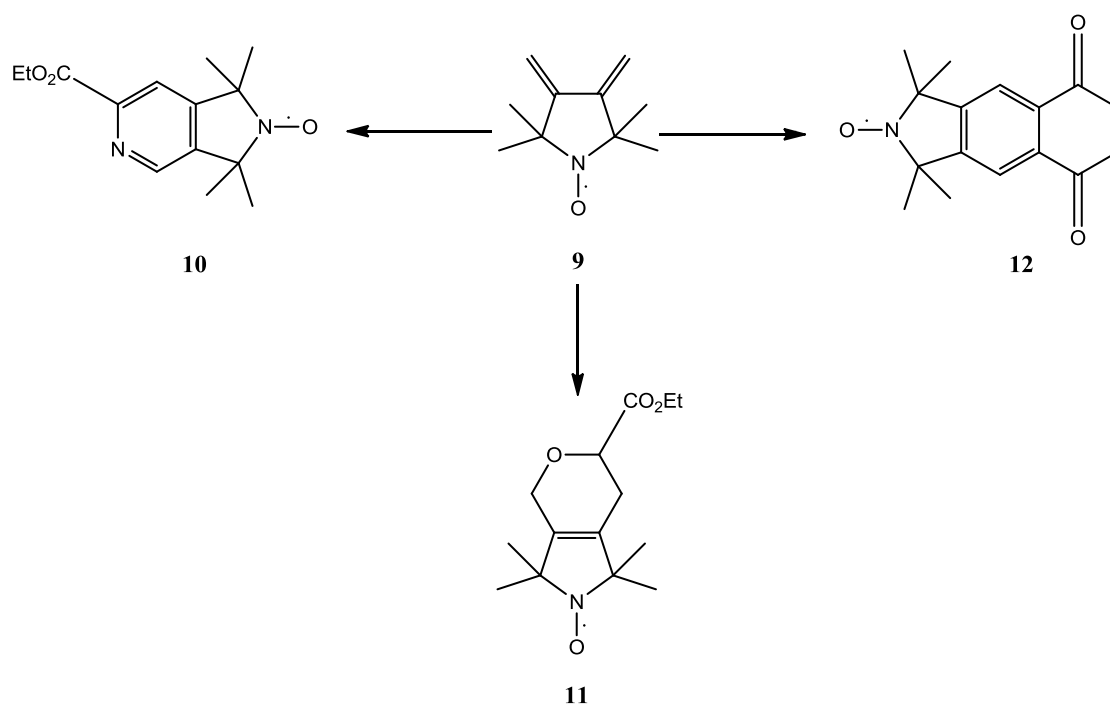
pirrolin nitroxidokat említjük. Ezen szintéziseket a **3** β -bróm- α,β -telítetlen-aldehidből kiindulva valósították meg.



5. ábra: Intézetünkben korábban szintetizált heterociklussal anellált pirrolin nitroxidok, β -bróm- α,β -telítetlen-aldehidből kiindulva.

Megemlítjük, hogy a **3** β -bróm- α,β -telítetlen-aldehidből, Heck és Horner-Wadsworth-Emmons reakciók alkalmazásával, majd elektrociklizációval a **8** izoindolin típusú nitroxidokat is előállítottak.¹⁰

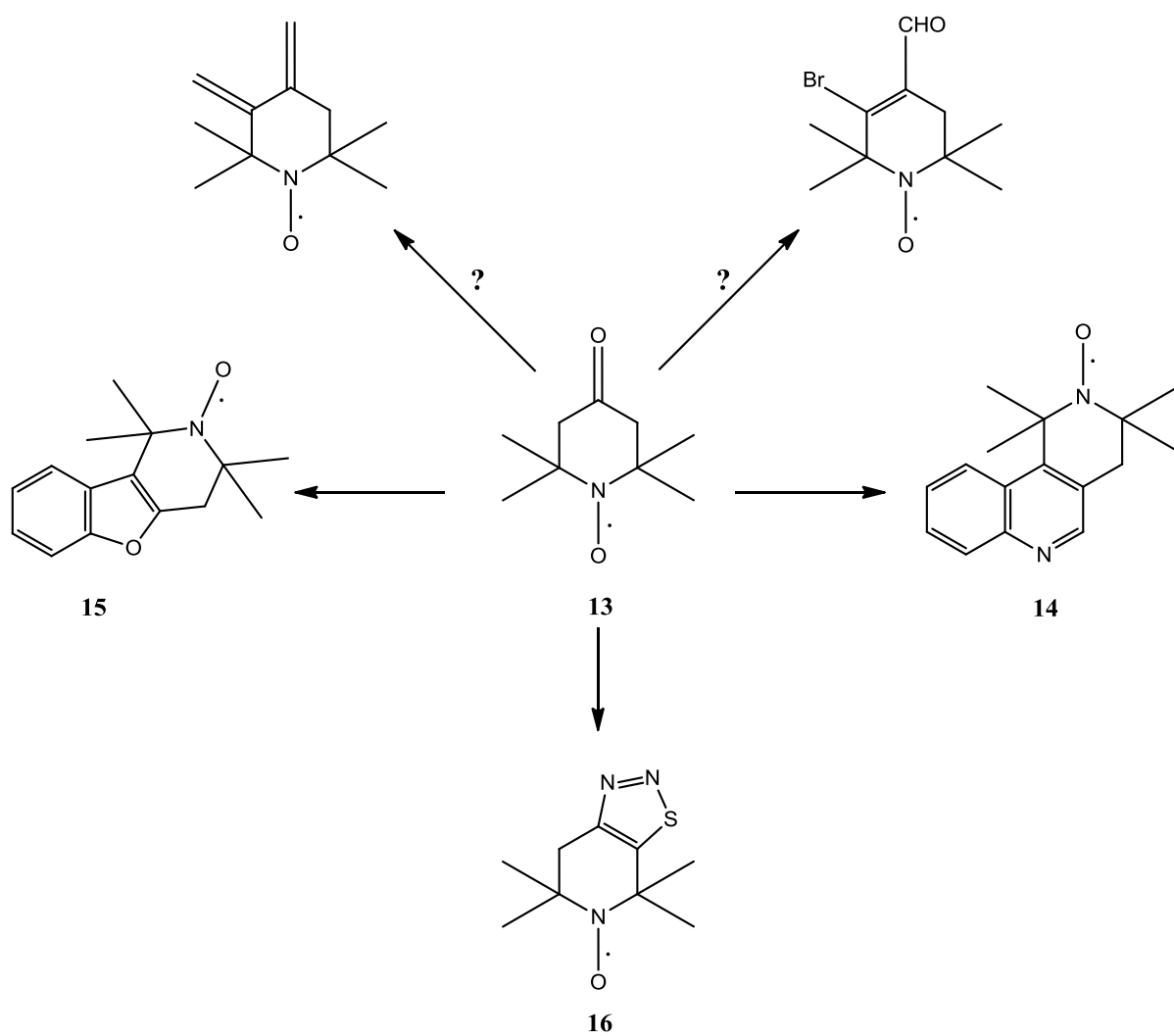
A **9**¹¹ szimmetrikus paramágneses diénből kiindulva szintén számos karbo- és heterociklust sikerült előállítani [4+2] cikloaddíciós reakciók segítségével, például a **10** piridinnel, a **11** dihidropiránnal, valamint a **12** 1,4-naftokinonnal anellált nitroxidot¹².



6. ábra: Korábban szintetizált karbo- és heterociklusok, paramágneses diénből kiindulva.

2.3. Hattagú nitroxidokkal anellált heterociklusok

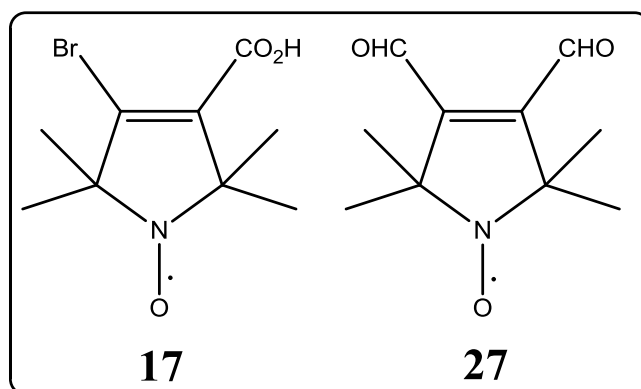
A hattagú nitroxidokkal anellált karbo- és heterociklusok szintézise jóval korlátozottabban volt megvalósítható, részben azért mert ez idáig sem a **3**, sem a **9** vegyület hattagú analogonját nem sikerült előállítani a hattagú nitroxidok kisebb stabilitása miatt. Ugyanakkor, a kinolinnal (**14**), benzofuránnal (**15**) és tiadiazollal (**16**) anellált nitroxidokat az intézet kutatói szintetizálták.⁹



7. ábra: Hattagú nitroxidokkal anellált heterociklusok.

3. Célkitűzések

Munkám célja olyan új szintézismódszerek keresése volt, amellyel a nitroxidokkal kondenzált heterociklusok és karbociklusok körét tovább bővíthetjük. Ennek célja részben a nitroxid funkciós csoport jelenlétében abszolválható további reakciók, eljárások keresése, részben pedig új spinjelölő és antioxidáns vegyületek szintéziséhez használható építőkövek előállítása volt. Ezen célkitűzések megvalósításához ebben az esetben a **17** karbonsav, és a **27** dialdehid voltak az elsődleges kiindulási anyagaim.



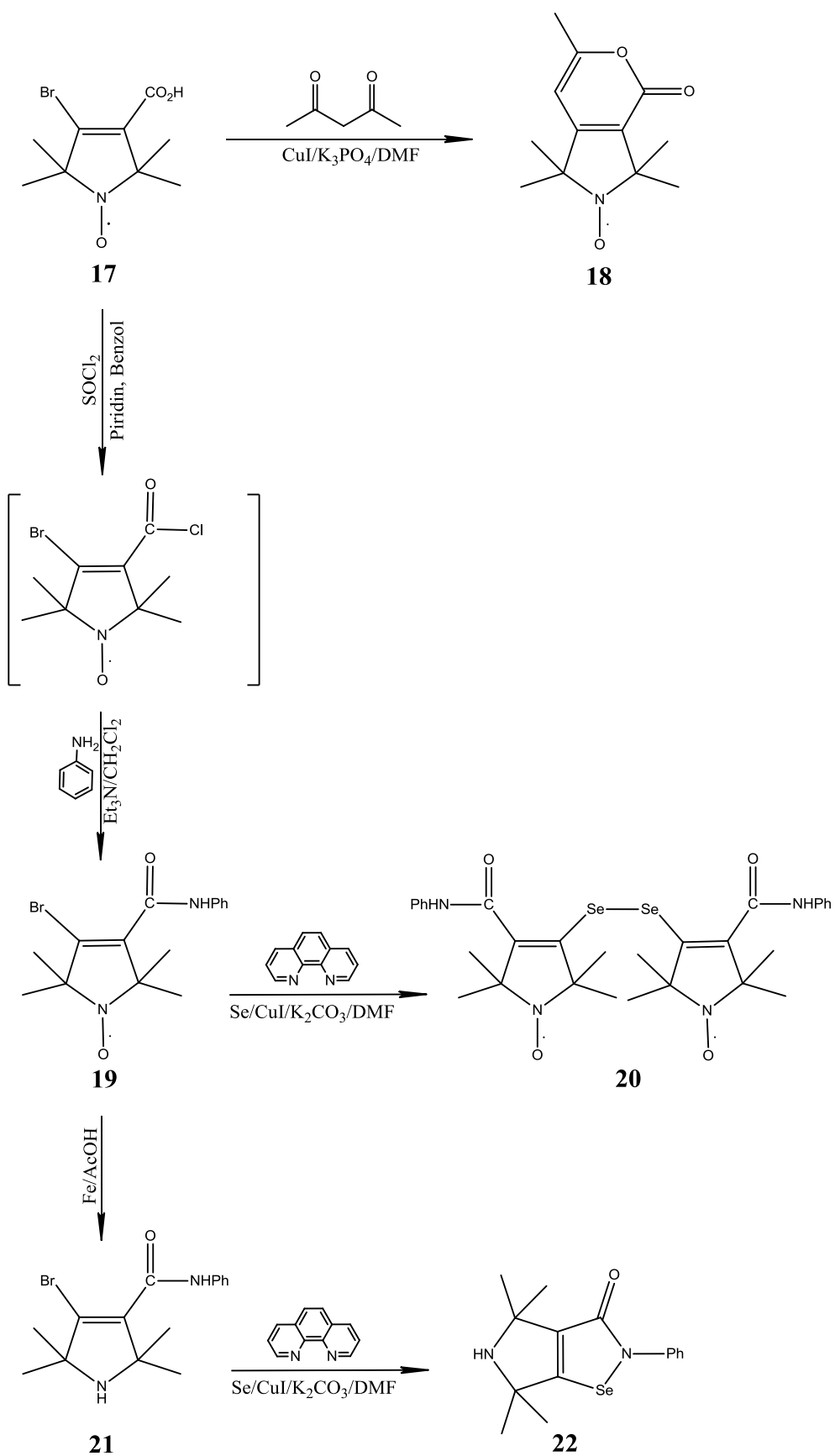
8. ábra: Karbo- és heterociklussal kondenzált pirrolin nitroxidok szintézisének kulcsvegyületei.

4. Saját eredmények

4.1. Heterociklussal anellált pirrolin nitroxidok szintézise

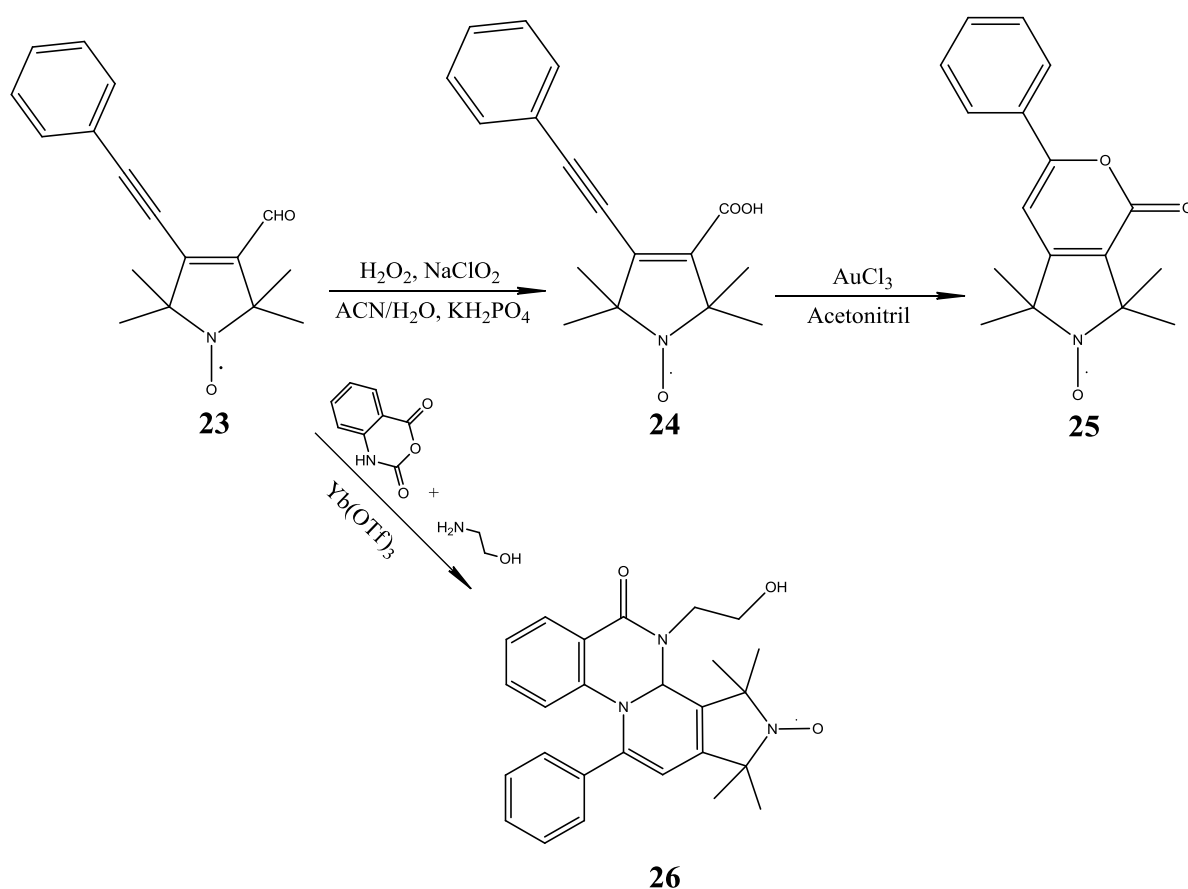
Néhány évvel ezelőtt publikálták a kumarin-vázzal kondenzált pirrolin nitroxid (**6**) szintézisét. A közelmúltban Cai és munkatársai új megközelítést írtak le izokumarinok szintéziséhez, 1,3-diketonokból és *o*-halogénezett benzoészavakból kiindulva.¹³ Ezen Cu(I) katalizált reakció felhasználásával szintetizáltuk a **17** karbonsav és pentán-2,4-dion reakciójából a **18** laktont, DMF-ban K₃PO₄ és CuI jelenlétében. A reakcióval 24 óra hagyományos melegítés mellett 10%-os hozam érhető el, ugyanakkor ez jelentősen javítható, ha a reakcióelegyet mikrohullámú reaktorban, 100 °C -on 2,5 óráig melegítjük. Így 43%-os termeléssel kaptuk a kívánt vegyületet.

Intézetünk kutatói korábbi munkáik során már beszámoltak nitroxid gyűrű Ebselen (1-fenil-1,2-izoszelenazol-3(2*H*)-on) *N*-atomjához történő kapcsolásáról,¹⁴ mellyel sikeresen erősítették az alapmolekula glutation peroxidáz-szerű hatását. Balkrishna és munkatársai közöltek egy módszert,¹⁵ mellyel *o*-halogénezett benzanilidekből új Ebselen analogonok voltak elérhetők. Ezt a módszert alkalmaztuk a benzo-izoszelenazol váz benzolgyűrűjének pirrolin nitroxidokkal történő helyettesítésére. Első lépésben, a **17** karbonsavat tionil-kloriddal savkloriddá alakítottuk, majd pedig ezt Et₃N és CH₂Cl₂ elegyében, anilinnel reagáltatva a **19** származékhoz, a kiindulási karbonsav *N*-fenilamidjához jutottunk. A **19** reakciója Se-porral, 1,10-fenantrolin, CuI és K₂CO₃ jelenlétében, DMF-ban az izoszelenazol gyűrű képződése helyett biradikális vegyületet (**20**) eredményezett. Ezt tömegspektrometriás (*m/z*: 676) és EPR mérések (kvintett vonal) is igazolták. Bebizonyosodott, hogy ezen módszerrel a szelén bevitele lehetséges és sikeres volt, ugyanakkor a szelenol átmeneti termék oxidációja a nitroxid által a **20** diszelenidet adta. Ugyanezen reakció a diamágneses származékból (**21**) kiindulva - melyet a **19** vaspor/ecetsavval történő redukcióval nyertünk - pirrolo[3,4-*d*][1,2]szelenazol-3(4*H*)-on -t (**22**) eredményezett, habár alacsony (15%) termeléssel. A **22** diamágneses származék ⁷⁷Se NMR jele 916 ppm-nél viszont már jó egyezést mutat az Ebselen 940 ppm-es jeléhez, ami alátámasztja az izoszelenazol gyűrű létrejöttét.



9. ábra: Pirrolin nitroxiddal kondenzált 3-metilizokumarinváz és izoszelenazol gyűrű szintézise.

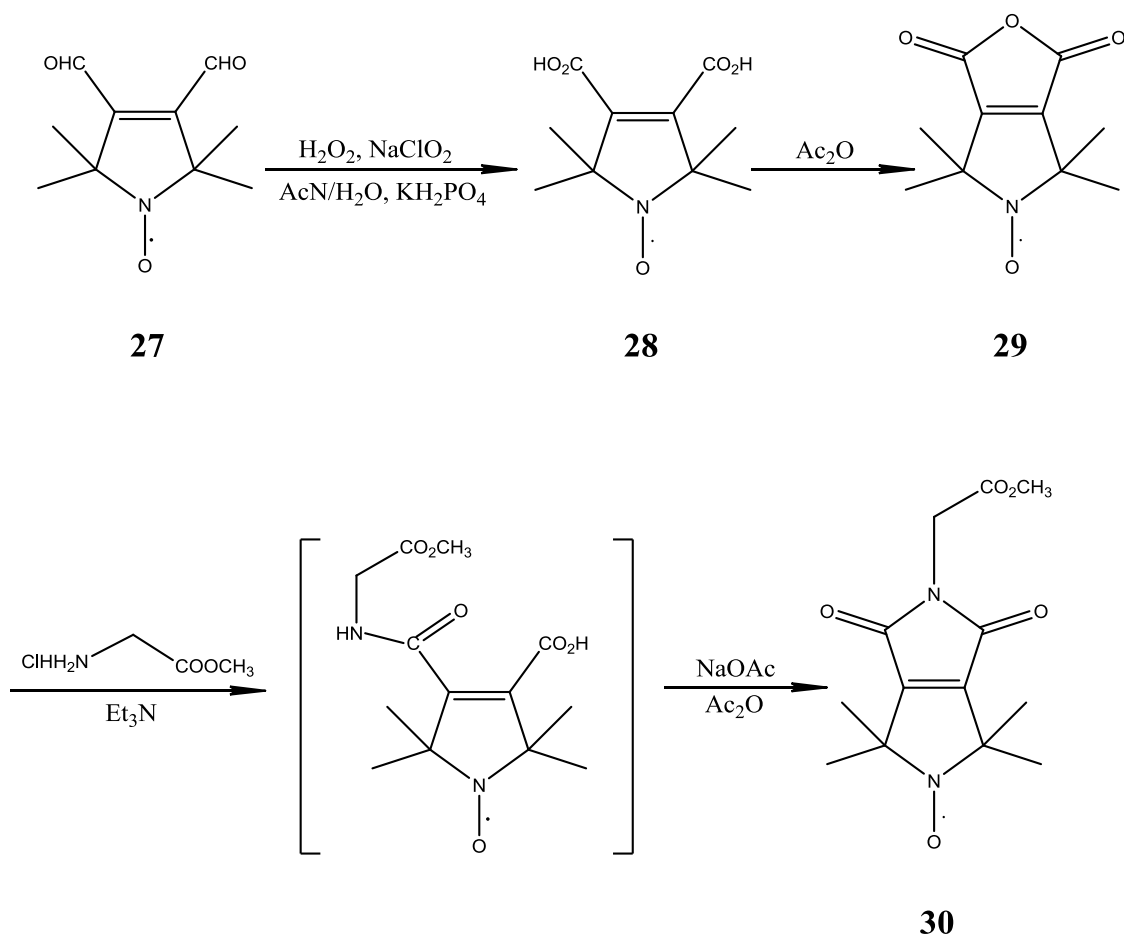
A β -etinil- α,β -telítetlen karbonilszármazékok különböző heterociklusos gyűrűszintézisek sokoldalú intermedierei.¹⁶⁻¹⁸ A korábban leírt **23** aldehidet¹⁶ jelen munkánkban, vizes acetonitrilben H_2O_2 -dal és NaClO_2 -tal, karbonsavvá (**24**) oxidáltuk. Ezt követő ciklizáció AuCl_3 -dal laktont (**25**) eredményezett,¹⁹ a **18** vegyület fenil-analógját. Ugyancsak a **23** vegyület $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizálta reakcióban, izatinsav-anhidriddel és etanolaminnal 1,2-diklóretánban a **26** pentaciklusos származékká alakult.²⁰ Ezzel a kísérlettel demonstráltuk, hogy ez a szintézis a paramágneses tetrahidropirrolo[3',4':3,4]-pirido[1,2-a]kinazolin-5(1*H*)-on -okra is kiterjeszthető.



10. ábra: Pirrolin nitroxiddal kondenzált kinazolinon, és 3-fenilizokumarinvázás származékok szintézise.

A továbbiakban a **27** dialdehyd¹¹ heterociklusokká történő alakítását vizsgáltuk. A **27** vegyület oxidációja vizes acetonitrilben H_2O_2 -dal és NaClO_2 -tal, dikarbonsavat (**28**) eredményezett. Ezt továbbalakítva, ecetsav-anhidriddel történő melegítés hatására paramágneses maleinsav-anhidridhez (**29**) jutottunk. A szintetizált vegyület acilező spinjelölő ágensként is alkalmazható, ugyanakkor glicin-metilészterrel való reakciója szobahőmérsékleten CH_2Cl_2 -

ban, savamidot adott. Ezt ecetsav-anhidriddel vízmentes nátrium-acetát jelenlétében a **30** maleimid analogonná alakítottuk.

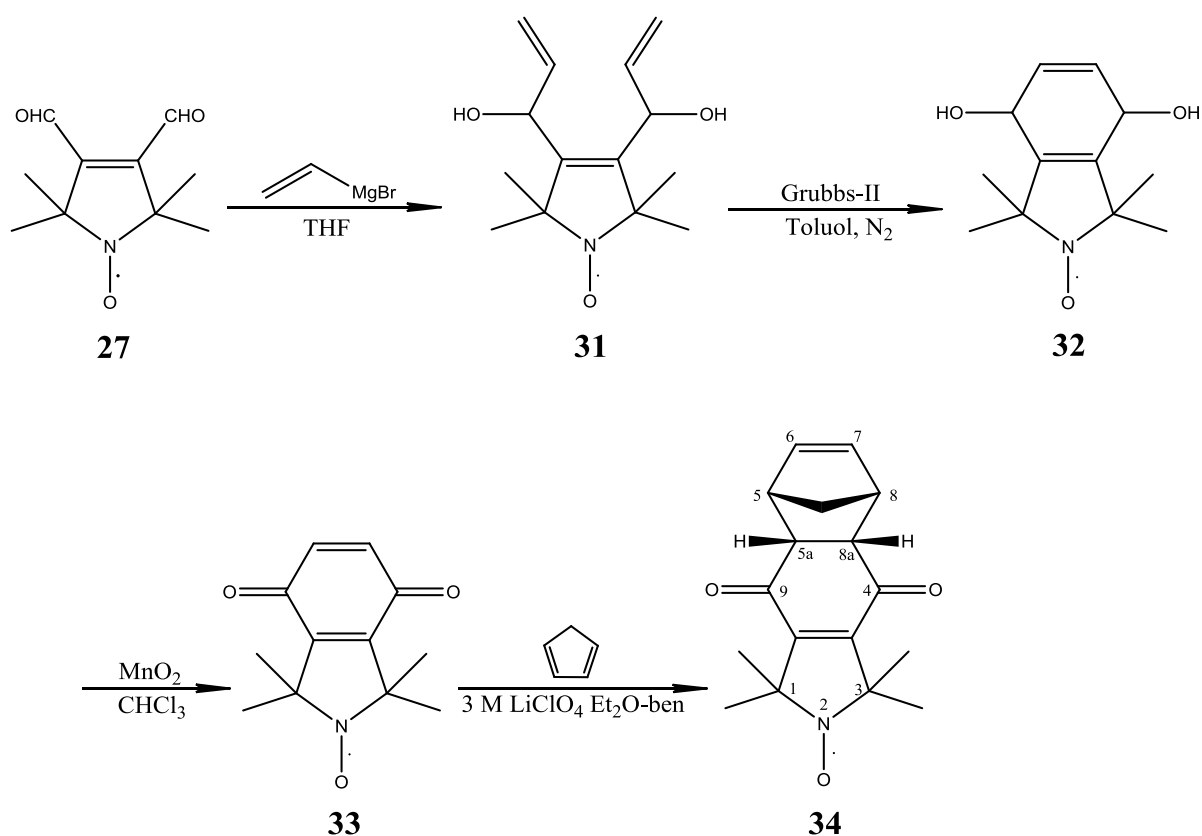


11. ábra: Maleimid származék szintézise paramágneses dialdehidből kiindulva.

4.2. Karbociklussal anellált pirrolin nitroxidok szintézise

A **27** aldehidet THF-ban, vinilmagnézium-bromid felesleggel reagáltatva a **31** diolt kaptuk. Ebből gyűrűzáró-metatézises reakcióval (RCM) toluolban, Grubbs-II katalizátor jelenlétében nyertük a **32** vegyületet.²¹ A **32** CHCl_3 -ban, MnO_2 -dal történő oxidációja 1,4-benzokinonnal kondenzált pirrolin nitroxidot (**33**) eredményezett. Habár naftokinonnal kondenzált nitroxidot (**12**) már korábban szintetizáltak a Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetben, de ez az első közvetlenül 1,4-benzokinonnal anellált nitroxid. A reakció további érdekessége, hogy a metatézises gyűrűzárást a nitroxid jelenlétében, annak megvédése nélkül is meg lehetett valósítani.

A **33** vegyület paramágneses dienofilként való alkalmazását is vizsgáltuk. Frissen desztillált ciklopentadiént adtunk a **33** vegyület 3,0 M-os éteres LiClO_4 -oldatához és szobahőmérsékleten az *diendo*-addukthoz jutottunk (**34**). Ezt a **34** származék (hidrazobenzol jelenlétében kapott) ^1H NMR kémiai eltolódásai is igazolták egy, már korábban publikált analóg vegyület NMR adatai alapján. Az 5-ös és 8-as pozícióban lévő protonok 3,51 ppm-nél adtak jelet, az 5a és 8a protonok pedig 3,19 ppm-nél.²²



12. ábra: Gyűrűzáró-metatézises reakció használata, 1,4-benzokinonnal anellált pirrolin nitroxid szintéziséhez.

5. Kísérleti rész

A vegyületek olvadáspontját Boetius olvadáspontmérő készülékkel határoztuk meg, az értékek nem korrigáltak. Az elemanalízis méréseket (C, H, N, S) Fisons EA 1110 elemanalizátorral végeztük. A tömegspektrumokat Thermoquest Automass Multi készüléken vettük fel, elektron impact ionizációval. A ^{77}Se , és ^1H NMR spektrumokat UNITYNOVA 400 WB spektrométerrel vettük fel, 298 K-es szondahőmérsékleten. A mérésekhez CDCl_3 oldatot használtunk, $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ referencia mellett. A paramágneses származékot difenil-hidrazin jelenlétében vizsgáltuk. Az ESR spektrumokat a gyökök 10^{-4} M CHCl_3 -os oldatából vettük fel Miniscope MS 200, készüléken. Az összes egy gyököt tartalmazó anyagunk triplet jelet mutatott, $a_N = 14,4$ G, míg a **20** biradikális kvintett jelet adott $a_{N1} = 7,2$ G $a_{N2} = 14,4$ G. A **18** mikrohullámú szintézisét Milestone MicroSYNTH reaktorban végeztük, lezárt csőben, hőmérsékletprogram segítségével (100°C , optikai szál as hőmérő). A teljes besugárzási idő 2,5 óra volt. Az IR spektrumokat Specord 85 készülékkel vettük fel, nujolban. A vegyületeket flash oszlopkromatográfiával, Merck Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) oszlopokon tisztítottuk. A vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatokat kereskedelmi forgalomban elérhető, Merck GF254 (20 x 20 x 0,02 cm) szilikagél lapokon végeztük. A **3**⁶, **17**⁶, **23**¹⁶ vegyületeket a korábban leírtaknak megfelelően állítottuk elő. Grubbs II katalizátort (benzilidén[1,3-bisz(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilidén]dikloro-(triciklohexilfoszfin) ruténium) és a többi reagenst, oldószert a Reanal, Fluka vagy Aldrich cégektől szereztük be.

1,1,3,3,6-pentametil-2,3-dihidropirano[3,4-c]pirrol-4(1H)-on-2-oxil gyök (18) szintézise:

A módszer: oldalszáras lombikban a **17** (2,62 g, 10 mmol) DMF-os oldatához (10 mL), acetylacetont (1,0 g, 10 mmol), CuI-ot (190 mg, 1,0 mmol), és K_3PO_4 -ot (4,24 g, 20,0 mmol) adtunk. Az elegyet N_2 atmoszféra alatt, szobahőmérsékleten 30 percig kevertettük, majd 24 órán át 100°C -on kevertettük és melegítettük. Lehűlés után az elegyet vízre (30 mL) öntöttük, majd EtOAc-tal (3 x 20 mL) extraháltuk és vízmentes MgSO_4 -tal szárítottuk. Az elegyet szűrtük, bepároltuk, és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc). A célvegyület sárga szilárd anyag, termelése 225 mg (10%). Op.: $136\text{--}138^\circ\text{C}$, R_f : 0,27 (Hexán/EtOAc, 2:1). IR (nujol, KBr): 1710 (C=O), 1620, 1570 (C=C) cm^{-1} . MS (EI) $m/z = 222$ (M^+ , 46), 207 (75), 192 (100), 149 (52). Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ Számított: C 64,85; H 7,26; N 6,30; Mért: C 64,7; H 7,30; N 6,25.

B módszer: mikrohullámú 15 bar-os reakcióedényben a **17** kiindulási vegyület (2,62 g, 10 mmol) DMF-os oldatához (15 mL) acetyl-acetont (1,0 g, 10 mmol), CuI-ot (190 mg, 1,0 mmol), és K₃PO₄-ot (4,24 g, 20,0 mmol) adtunk. Az oldaton N₂ gázt buborékolattunk 30 percig, majd a reakcióedényt lezártuk és 100 °C-on mikrohullámú reaktorban kevertettük 2,5 órán keresztül. Az elegyet lehűlése után vízzel hígítottuk (30 mL), majd EtOAc-tal (3 x 20 mL) extraháltuk és vízmentes MgSO₄-tal szárítottuk. Az elegyet szűrtük, bepároltuk, és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc). A célvegyület sárga szilárd anyag, termelése 950 mg (43%). Op.: 137-138 °C. A keletkezett anyag összes spektroszkópai és fizikai tulajdonsága megegyezik az A módszerrel kapott mintával.

4-bróm-2,2,5,5-tetrametil-N-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-karboxamid-1-oxil gyök (19)

szintézise: Oldalszáras lombikban a **17** kiindulási vegyület (1,31 g, 5,0 mmol) száraz benzolos (10 mL) oldatához száraz piridint (1,21 mL, 15,0 mmol) adtunk. Az elegyet jeges vizes fürdőbe helyeztük, majd SOCl₂-ot (1,1 mL, 15,0 mmol) csepegtettünk hozzá. A hűtés elvétele után további 1 órát kevertettük szobahőmérsékleten. A keletkezett piridinium-hidrokloridot szűrtük, majd az oldószer nagy részét vákuumban lepároltuk. E közben száraz CH₂Cl₂-ban (20 mL) anilint (465 mg, 5,0 mmol) és Et₃N-t (505 mg, 5,0 mmol) oldottunk. Az elkészült elegyhez hozzáadtuk a savkloridot, és szobahőmérsékleten 2 órán át kevertettük. Ez után 5%-os vizes H₂SO₄ oldattal (15 mL) és telített NaCl oldattal (15 mL) mostuk, a szerves fázist elválasztása után szárítottuk (MgSO₄), szűrtük és bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc). A termék sárga szilárd anyag, termelése 1,11 g (66%). Op.: 214-215 °C, R_f: 0,50 (hexán/EtOAc 2:1). IR (nujol, KBr): 3300 (NH), 1685 (C=O), 1605, 1540 (C=C) cm⁻¹. MS (EI) m/z = 339/337 (M⁺,13/13), 309/307 (34/34), 228 (100), 77 (62). Elemanalízis: C₁₅H₁₈BrN₂O₂ Számított: C 53,27; H 5,36; N 8,28; Mért: C 53,11; H 5,25; N 8,13.

4-bróm-2,2,5,5-tetrametil-N-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-karboxamid (21) szintézise:

A **19** nitroxidot (1,35 g, 4,0 mmol) ecetsavban (10 mL) oldottuk és vasport (2,24 g, 40,0 mmol) adtunk hozzá. Az elegyet 70 °C-on kevertettük 30 percig. Kihűlés után vízzel hígítottuk és átöntöttük egy nagy (500 mL) főzőpohárba, majd K₂CO₃-ot adtunk hozzá, amíg az oldat kémhatása lúgos nem lett (pH = 10), a folyamat közben intenzív habzás volt

tapasztalható. A vizes oldatot CHCl_3 -mal extraháltuk, majd a kapott szerves fázist szárítottuk (MgSO_4), szűrtük és bepároltuk. A kapott anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$). A célvegyület fehér szilárd anyag, termelése 490 mg (38%). Op.: 123-125 °C, R_f : 0,58 ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 4:1,5:0,5). IR (nujol, KBr): 3300, 3176 (NH), 1660, 1630 ($\text{C}=\text{O}$), 1596, 1520 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} . MS (EI) m/z = 309/307 (M^+ , 77/77), 227 (67), 136 (100). ^1H NMR (CDCl_3) δ = 7,91 (bs, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H) 7,37-7,33 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H) 1,51 (6H), 1,38 (6H). Elemanalízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$ Számított: C 55,74; H 5,92; N 8,67; Mért: C 55,68; H 5,88; N 8,85.

Általános leirat a szelén tartalmú vegyületek szintéziséhez (20, 22):
Bombacsőbe DMF-ot (6 mL) töltöttünk, CuI-ot (95 mg, 0,5 mmol) és 1,10-fenantrolint (90 mg, 0,5 mmol) adtunk és 10 percig kevertettük. Ez után a **19** vagy **21** vegyületeket (2,0 mmol), szelén port (253 mg, 3,2 mmol) és K_2CO_3 -ot (414 mg, 3,0 mmol) adtunk hozzá, majd 5 percig N_2 -t buborékolattunk át rajta. A reaktor lezárása után a reakcióelegyet 110 °C-on 26 órán át kevertettük. Az elegyet lehűlés után telített NaCl oldalra (5 mL) öntöttük, és újabb 1 órán át kevertettük. Ez után EtOAc-tal (3 x 20 mL) extraháltuk és vízmentes MgSO_4 -tal szárítottuk. Szűrés és bepárlás után barnás maradékot kaptunk, melyet oszlopkromatográfiásan tisztítottunk (hexán/EtOAc és $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$).

4,4'-diszelenidilbisz(1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-N-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-

karboxamid kettősgyök (20): 148 mg (22%), sötétsárga szilárd anyag. Op.: 225-226 °C, R_f : 0,41 ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$, 2:1), IR (nujol, KBr): 3300 (NH), 1675 ($\text{C}=\text{O}$), 1595, 1530 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} . MS (EI) m/z = 676 (M^+ , <1), 338 (9), 323 (35), 307 (100), 214 (52). Elemanalízis: $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2$ Számított: C 53,42; H 5,38; N 8,31; Mért: C: 53,30; H 5,19; N 8,27.

4,4,6,6-tetrametil-2-fenil-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d][1,2]szelenazol-3(4H)-on (22):

97 mg (15%), fehér szilárd anyag. Op.: 175-176 °C R_f : 0,52 ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 4:1,5:0,5). IR (nujol, KBr): 3450 (NH), 1600 ($\text{C}=\text{O}$), 1570, 1540 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} . MS (EI) m/z = 322 (M^+ , 2), 307 (100), 188 (69), 136 (88). ^1H NMR (CD_3OD) δ = 7,54-7,53 ppm (m, 2H) 7,42-7,38 (m, 2H) 7,27-7,23 (m, 1H) 1,56 (6H), 1,53 (6H). ^{77}Se NMR (CD_3OD) δ = 916 ppm.

Elemanalízis: $C_{15}H_{18}N_2OSe$ Számított: C 56,08; H 5,65; N 8,72; Mért: C 56,01; H 5,59; N 8,63.

Általános leírát az aldehidek karbonsavvá történő oxidációjához (24, 28):

A **23** vagy **27** aldehid (5,0 mmol) acetonitril-víz 5:3 arányú (24 mL) oldatához keverés közben KH_2PO_4 -ot (340 mg, 2,5 mmol) és 30%-os H_2O_2 -ot (0,5 mL a **24**-hez és 1 mL a **28**-hoz) adtunk. Ez után $NaClO_2$ (994 mg, 11,0 mmol) a **24**-hez és 1,98 g (22,0 mmol) a **28**-hoz) vízzel (10 mL) készült oldatát csepegtettük az elegyhez 30 perc alatt 0 °C-on. A kevertetést szobahőmérsékleten további 1 órán át folytattuk, majd $Na_2S_2O_5$ -ot (500 mg a **24**-hez és 1,0 g a **28**-hoz) adtunk az elegyhez és óvatosan megsavanyítottuk 1,0 M HCl-val. Az elegyet $CHCl_3$ -mal (2 x 20 mL) extraháljuk, $MgSO_4$ -tal szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk ($CHCl_3/MeOH$). A kívánt karbonsavak sárga kristályos anyagok.

1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-4-(feniletinil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-karbonsav gyök (24):

1,02 g (72%). Op.: 220-222 °C, R_f : 0,65 ($CHCl_3/MeOH$ 9:1). IR (nujol, KBr): 3100 (OH), 2195 ($C\equiv C$), 1705 ($C=O$), 1605, 1550 ($C=C$) cm^{-1} . MS (EI) m/z = 384 (M^+ , 68), 269 (97), 254 (100), 211 (40), 77 (50) Elemanalízis: $C_{17}H_{18}NO_3$ Számított: C 71,81; H 6,38; N 4,9; Mért: C 71,76; H 6,29; N 4,88.

1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3,4-dikarbonsav gyök (28):

604 mg (53%). Op.: 228-230 °C, R_f : 0,40 ($CHCl_3/MeOH$ 2:1). IR: (nujol, KBr): 3200 (OH), 1700 ($C=O$), 1640 ($C=C$) cm^{-1} . MS (EI) m/z = 228 (M^+ , 58), 180 (100), 162 (73), Elemanalízis: $C_{10}H_{14}NO_5$ Számított: C 52,63; H 6,18; N 6,14; Mért: C 52,58; H 6,11; N 5,98.

6-fenil-1,1,3,3-tetrametil-2,3-dihidropirano[3,4-c]pirrol-4(1H)-on-2-oxil gyök (25)

szintézise: A **24** (384 mg, 1,0 mmol) száraz acetonitriles oldatához (10 mL) $AuCl_3$ -ot (15 mg, 0,05 mmol) adtunk, majd 30 percig reflux hőmérsékleten melegítettük. Lehűlés után az

elegyet Celiten szűrtük, bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc). A termék sárga szilárd anyag, termelése 221 mg (78%). Op.: 22-226 °C, R_f : 0,46 (hexán/EtOAc, 2:1). IR (nujol, KBr): 1700 (C=O), 1620, 1545, 1535 (C=C) cm^{-1} . MS (EI) m/z = 384 (M^+ , 20), 269, (50), 254 (100), 211 (30), 77 (31), Elemanalízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ Számított: C 71,81; H 6,38; N 4,93; Mért: C 71,78; H 6,33; N 4,85.

4-(2-hidroxietyl)-1,1,3,3-tetrametil-11-fenil-2,3,3b,4-tetrahidropirrol[3',4':3,4] pirido[1,2-a]kinazolin-5(1H)-on-2-oxil gyök (26) szintézise:

A **23** aldehid (268 mg, 1,0 mmol) 1,2-diklóretános (5 mL) oldatához izatinsav-anhidridet (163 mg, 1,0 mmol), etanolamint (61 mg, 1,0 mmol) és itterbium(III)-trifluormetánszulfonát katalizátort (62 mg, 0,1 mmol) adtunk, majd az elegyet N_2 atmoszféra alatt, szobahőmérsékleten 48 órán át kevertettük. Az oldószer lepárlása után a visszamaradó anyagot CHCl_3 -ban (15 mL) feloldottuk és telített NaCl oldattal (10 mL) mostuk, a szerves fázist MgSO_4 -tal szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$). A termék sárga szilárd anyag, termelése 120 mg (28%). Op.: 138-140 °C, R_f : 0,65 ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 4,5/1,5/0,5). IR (nujol, KBr): 3430 (OH), 1640 (C=O), 1590, 1570, 1510 (C=C) cm^{-1} . MS (EI) m/z = 430 (M^+ , 3), 400 (9), 277 (19), 180 (35), 120 (100). Elemanalízis: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ Számított: C 72,54; H 6,56; N 9,76; Mért: C 72,42; H 6,49; N 9,59.

5-oxil-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-1,3(4H)-dion gyök (29)

szintézise: A **28** karbonsav (456 mg, 2,0 mmol) ecetsav-anhidrides oldatát (5 mL) 4 órán át refluxoltattuk. Az oldószer lepárlása után a visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk száraz dietil-éterrel. A kívánt vegyület sárga szilárd anyag, termelése 256 mg (61%). Op.: 37-39 °C, R_f : 0,54 (hexán/EtOAc 2:1). IR (nujol, KBr): 1850, 1740 (C=O), 1650 (C=C) cm^{-1} . MS (EI) m/z = 210 (M^+ , 1), 180 (100), 165 (33), 162 (56). Elemanalízis: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ Számított: C 57,14; H 5,75; N 6,66; Mért: C 57,08; H 5,68; N 6,60.

Metil 2-(5-oxil-4,4,6,6-tetrametil-1,3-dioxo-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H,3H,4H)-il)acetát gyök (30) szintézise: Glicin-metilészter-hidroklorid (256 mg, 2,0 mmol) CH_2Cl_2 -os (10 mL) oldatához Et_3N -t (404 mg, 4,0 mmol) adtunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten

kevertettük 15 percig. Az elkészült oldathoz a **29**-es vegyületet (420 mg, 2,0 mmol) adtuk egy adagban és szobahőmérsékleten kevertettük 1 órán keresztül. Telített NaCl oldattal mostuk, MgSO₄-tal szárítottuk, szűrtük és bepároltuk, a folyamat végén sárga olajos anyagot kaptunk, melyet Ac₂O-ben (5 mL) feloldottuk és NaOAc-ot (164 mg, 2,0 mmol) adtunk hozzá. Az elegyet 3 órán át kevertettük és refluxoltattuk. Lehűlés után a szervesen oldott anyagot leszártuk, az oldószeret lepároltuk és a visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc). A kívánt termék sárga olaj, termelése 264 mg (46%), R_f: 0,51 (hexán/EtOAc 2:1). IR (tisztán, KBr): 1750, 1720 (C=O) cm⁻¹. MS (EI) m/z = 281 (M⁺, 3), 251 (74, 236 (67), 191 (63), 93 (100). Elemanalízis: C₁₃H₁₇N₂O₅ Számított: C 55,51; H 6,09; N 9,96; Mért: C 55,48; H 6,01; N 9,90.

1,1'-(1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3,4-diil)bisz(prop-2-én-1-ol) gyök

(31) szintézise: A **27** aldehid (980 mg, 5,0 mmol) erőteljesen kevertetett THF-os (30 mL) oldatához vinilmagnézium-bromidot (12,5 mL, 1,0 M-os THF-os oldatban, 12,5 mmol) csepegtettünk 0 °C-on. Ez után az elegyet 2 órán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd telített vizes NH₄Cl oldatot (10 mL) adtunk hozzá és Et₂O-rel hígítottuk. A szerves fázis elválasztása után a maradék vizes fázist CHCl₃-mal (2 x 20 mL) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-tal szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (CHCl₃/EtOAc). A termék világossárga szilárd anyag, termelése 693 mg (55%). Op.: 92-94 °C, R_f: 0,65 (CHCl₃/Et₂O/MeOH 4,5/1,5/0,5). IR (nujol, KBr): 3400 (OH), 1610, 1600, 1545 (C=C) cm⁻¹. MS (EI) m/z = 252 (M⁺, 100), 238 (27), 204 (57), 189 (82). Elemanalízis: C₁₄H₂₂NO₃ Számított: C 66,64; H 8,79; N 5,55; Mért: C 66,58; H 8,61; N 5,48.

1,1,3,3-tetrametil-1H-izoindol-4,7(4H,7H)-diol-2-oxil gyök (32) szintézise:

A **31** (504 mg, 2,0 mmol) oxigénmentesített toluolos (120 mL) oldatához kevertetés közben, Grubbs-II katalizátort (85 mg, 0,1 mmol) adtunk 90 °C-on. Az elegyet ez után ezen a hőmérsékleten N₂ atmoszféra alatt 3 órán át kevertettük. Lehűlés után az elegyet Celiten szűrtük, az oldószer lepárlása után a visszamaradó barnás anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (CHCl₃/Et₂O). A keletkezett diol sötétbarna szilárd anyag, termelése: 286 mg (64%). Op.: 155-158 °C, R_f: 0,21 (CHCl₃/Et₂O/MeOH 4,5/1,5/0,5). IR (nujol, KBr): 3400

(OH), 1600 (C=C) cm^{-1} . MS (EI) m/z = 224 (M^+ , 46), 194 (16), 161 (58), 42 (100).
Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ Számított: C 64,26; H 8,08; N 6,25; Mért: C 64,20; H 7,98; N 6,13.

1,1,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-4,7-dion-2-oxil gyök (33) szintézise:

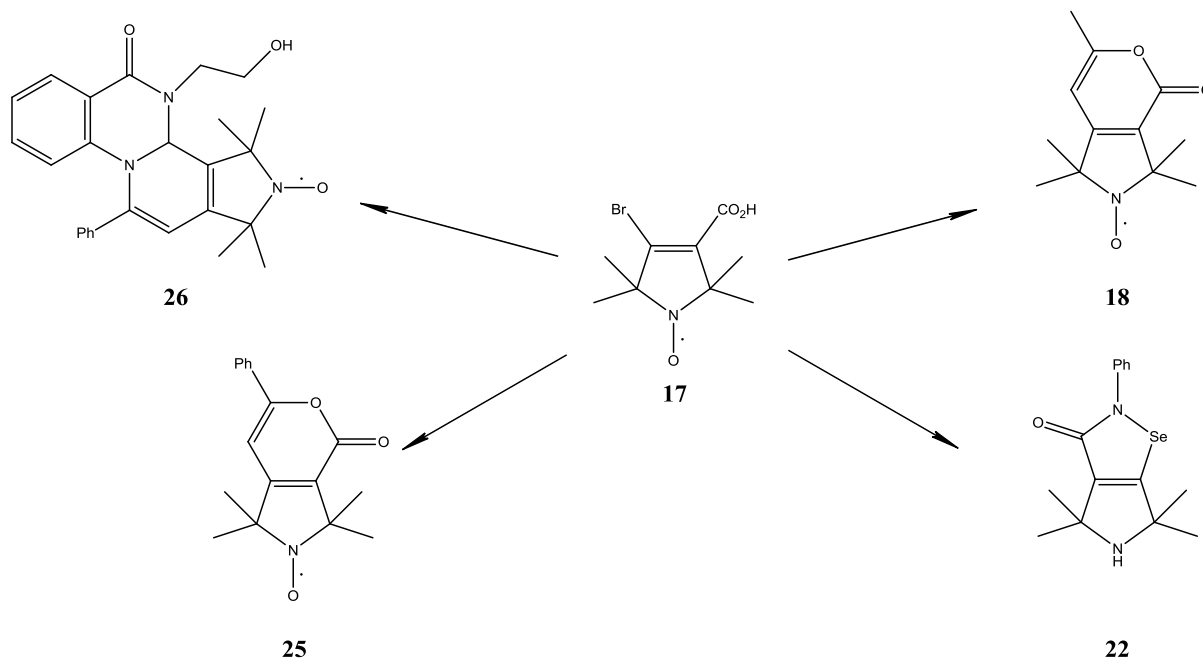
A 32 (448 mg, 2,0 mmol) CHCl_3 -os (25 mL) oldatához aktív MnO_2 -ot adtunk és 1 órán át refluxoltattuk. Lehűlés után a MnO_2 -ot Celiten szűrtük és CHCl_3 -mal (30 mL) mostuk. Az oldószer lepárlása után a visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/ EtOAc). A keletkezett kinon barnás-zöld szilárd anyag, termelése 343 mg (78%). Op.: 157-127 °C, R_f : 0,65 (hexán/ EtOAc 2:1). IR (nujol, KBr): 1655 (C=O), 1620 (C=C) cm^{-1} . MS (EI) m/z = 220 (M^+ , 46), 190 (8), 175 (100), 160 (33). Elemanalízis: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ Számított: C 65,44; H 6,41; N 6,36; Mért: C 65,40; H 6,38; N 6,23.

1,1,3,3-tetrametil-2,3,4a,5,8,8a,-hexahidro-1*H*-5,8-metanobenzo[f]izoindol-4,9-dion-2-

oxil gyök (34) szintézise: A 33 (220 mg, 1,0 mmol) 3,0 M LiClO_4 -os éteres oldatához (10 mL) frissen desztillált ciklopentadiént (330 mg, 5,0 mmol) adtunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül kevertettük. Ez után vízre (20 mL) öntöttük és Et_2O -rel (20 mL) hígítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, majd a maradék vizes fázist EtOAc -tal (20 mL) mostuk és ismét elválasztottuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO_4 -tal szárítottuk, szűrtük. Az oldószer lepárlása utána a visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/ EtOAc). A keletkezett termék narancssárga szilárd anyag, termelése 197 mg (69%). Op.: 126 °C, R_f : 0,56 (hexán/ EtOAc 2:1). IR (nujol, KBr): 1675 (C=O), 1620 (C=C) cm^{-1} . MS (EI) m/z = 286 (M^+ , 15), 256 (2), 220 (55), 175 (100), 66 (45). ^1H NMR (CDCl_3 – PhNHNHPh) δ = 6,05 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 1,54 (d, 1H), 1,43 (t, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,33 (s, 2H). Elemanalízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ Számított: C 71,28; H 7,01; N 4,89; Mért: C 71,28; H 7,01; N 4,85.

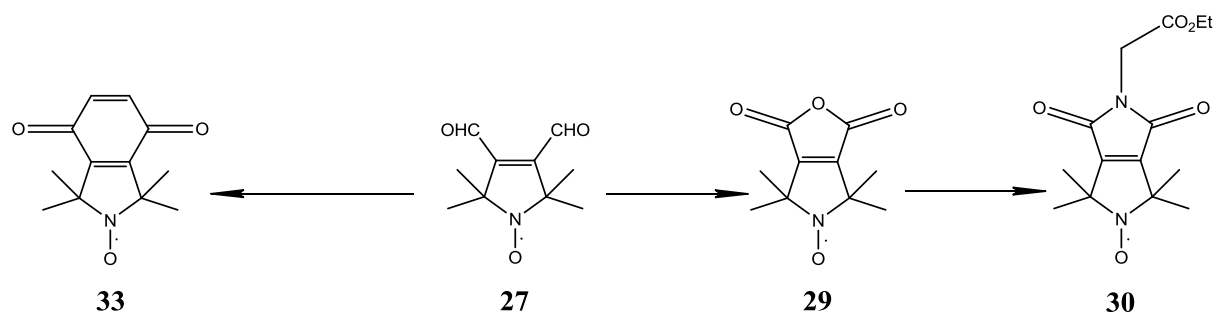
6. Összefoglalás

Munkánk során új, pirrolin nitroxiddal anellált szén- és heterociklusos vegyületek szintézisét dolgoztuk ki. A **17** karbonsavból kiindulva **18** és **25** laktonokat, **22** izoszelenazol és a **26** policiklusos vegyületeket állítottuk elő.



13. ábra: Újonnan előállított heterociklusok β -bróm- α,β -telitetlen-karbonsavból kiindulva.

A **27** dialdehidből kiindulva maleinsav-anhidridet (**29**), maleimidet (**30**) és 1,4-benzokinonnal kondenzált származékot (**33**) nyertük.



14. ábra: Újonnan előállított karbo- és heterociklusok paramágneses dialdehidből kiindulva.

Reményeink szerint ezen vegyületek további szintézisek építőkövei lesznek, valamint néhány vegyületünknek (pl. **26**) kezdeményezzük biológiai vizsgálatát (TNF- α inhibitor hatás) is.

7. Irodalomjegyzék

1. Rosantsev, E. G. *Free Nitroxide Radicals*, Plenum Press: New York, **1970**.
2. Keana, J. F. Synthesis and Chemistry of Nitroxide Spin Labels in *Spin Labeling in Pharmacology* (Ed.: Holtzman, J. L.) Academic Press: Orlando, **1984**, pp 1-85.
3. Blinco, J. P.; Hodgson, J. L.; Morrow, J. B.; Walker, J. R.; Will, G. D.; Coote, L. M.; Bottle, S. E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6763.
4. Goldstein, S.; Samuni, A.; Hideg, K.; Merényi, G. *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 3679.
5. Micallef, A. S.; Bott, R. C.; Bottle, S. E.; Smith, G.; White, J. M.; Matsuda, K.; Iwamura, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 65.
6. Kálai, T.; Balog, M.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **1998**, 1476.
7. Kálai, T.; Bagi, N.; Jekő, J.; Berente, Z.; Hideg, K. *Synthesis* **2010**, 1702.
8. Kálai, T.; Jekő, J.; Berente, Z.; Hideg, K. *Synthesis* **2006**, 439.
9. Kálai, T.; Bognár, B.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **2006**, 2573.
10. Kálai T.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **2009**, 2591.
11. Kálai, T.; Balog, M.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **1999**, 973.
12. Kálai, T.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **2000**, 831.
13. Cai, S.; Wang, F.; Xi, C. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2331.
14. Kálai, T.; Mughesh, G.; Roy, G.; Sies, H.; Berente, Z.; Hideg, K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3564.
15. Balkrishna, S. J.; Bhakuni, S. B.; Chopra, D.; Kumar, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5394.
16. Kálai, T.; Balog, M.; Jekő, J.; Hubbell, W. L.; Hideg, K. *Synthesis* **2002**, 2365.
17. Li, W.; Wang, Y.; Lu, T. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 6843.
18. Zhu, J.; Germain, A. R.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1239.
19. Praveen, C.; Ayyanar, A.; Perumal, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4170.
20. Kumar, K. S.; Kumar, P. M.; Reddy, M. A.; Ferozuddin, M.; Sreenivasulu, M.; Jafar, A. A.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Rambabu, D.; Kumar, K. S.; Pal, S.; Pal, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10263.
21. Snyder, N. L.; Graepel, K. W. *Ring-closing Metathesis in Name Reactions for Carbocyclic Ring Formations* (Ed.: Li, J. J.) Wiley: Hoboken, **2010**, pp 489-577.
22. Yates, P.; Switlak, K. *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1894.
23. Kálai, T.; Bognár, B.; Zsolnai, D.; Berente, Z.; Hideg, K. *Synthesis* **2012**, 3655.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok témavezetőmnek Dr. Kálai Tamás egyetemi tanárnak munkám szakmai irányításáért. Dr. Hideg Kálmán egyetemi tanárnak a lehetőséget, hogy munkámat a Szerves és Gyógyszerkémia Intézetben végezzem. Dr. Bognár Balázs adjunktusnak a munkámhoz adott fontos tanácsaiért és a laboratóriumi munkában nyújtott segítségért, valamint Dr. Sár Cecília egyetemi docensnek munkám támogatásáért.

Köszönet illeti a Szerves és Gyógyszerkémia Intézet összes dolgozóját, Balog Máriát, Horváthné Csokona Violát, Kish Krisztinát, Kneif Adriennét és Lazsányi Noémit a kiindulási vegyületek szintézisében nyújtott segítségükért és az elemanalitikai mérésekért.

Továbbá köszönetet mondok Dr. Berente Zoltánnak és Dr. Gulyás Gergelynek (ÁOK Biokémia és Orvosi Kémia Intézet) az NMR mérések elvégzéséért.