

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

***N*-szubsztituált, halogén tartalmú pirrolok fémorganikus reakcióinak vizsgálata**

OTDK-dolgozat

Hergert Tamás

Témavezetők:

Dr. Faigl Ferenc egyetemi tanár

Deák Szilvia doktoráns

Dr. Mátravölgyi Béla tud. munkatárs

Budapest, 2014

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. Fenilpirrolok előállítási lehetőségei.....	5
2.2. Pirrol-származékok brómozása	6
2.3. A poláris fémorganikus vegyületek	7
2.3.2. Fémorganikus vegyületek előállítása	8
2.3.3. Brómozott 1-arilpirrolok metallálása	10
2.4. α,β -Telítetlen γ -laktámok előállítása.....	11
3. Saját munka.....	15
3.1. Brómtartalmú 1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-származékok előállítása.....	15
3.1.2. A halogénezőszer mennyiségének vizsgálata az alapvegyület brómozási reakciójában.....	15
3.2. A 2,5-dibróm-1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol (45) reakciója egy ekvivalens butil-lítiummal	18
és elektrofilekkel	18
3.2.1. Az 1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol alapvázú karbonsav-származékok szintézise.....	18
3.2.2. Az 5-(difenilmetilén)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-(5 <i>H</i>)-on (51) előállítása	19
3.3. Egykristály röntgendiffrakciós mérések eredményei	20
3.4. Egyéb α , β -telítetlen- γ -laktám típusú vegyületek előállítása	21
4. A kísérletek leírása	25
4.1. Az 1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol (3) és egyéb <i>N</i> -aril-származékainak (46a-k) brómozása	26
4.2. A 2,5-dibróm-1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol (45) és egyéb <i>N</i> -aril-származékok (47b, d, e) karbonsavvá alakítása	30
4.3. A 2,5-dibróm-1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol (45) és egyéb <i>N</i> -aril-származékok (47a-k) továbbalakítása α , β -telítetlen- γ -laktám alapvázú vegyületekké	32
4.3.1 Általános recept.....	32
4.3.2 Az 1-[2-Bróm-6-(trifluormetil)fenil]-5-(difenilmetilén)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-on (53k) vegyület előállítása során tapasztalt eltérés	37
5. Összefoglalás.....	39
6. Rövidítések.....	40

7. Irodalomjegyzék	41
8. Köszönetnyilvánítás.....	43

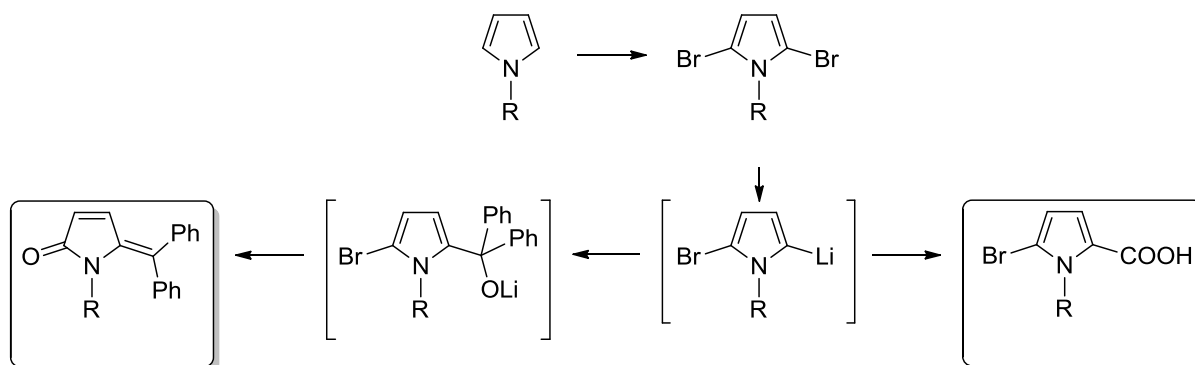
1. Bevezetés

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő kutatócsoportban az elmúlt években több igen jelentős sikert értek el az 1-arilpirrolok kémiáját vizsgáló kutatások során. Többek között eredményes szintéziseket dolgoztak ki a gyűrűk szelektív szubsztituálására fémorganikus úton, enantiomertiszta formában állítottak elő több atropizomer származékot diasztereomer sóképzéses rezolválással, valamint enantioszelektív átalakítások hatékony megvalósítását eredményező bifunkciós katalizátorligandumokat és organokatalizátorokat szintetizáltak. Az új, 1-arilpirrol alapvázú ligandumok, illetve organokatalizátorok azonban csak soklépéses preparatív munka után tesztelhetők az adott aszimmetrikus modellreakciókban. A reakcióutak lerövidítésével szintézisük olcsóbbá válhat, mely a vegyületek szélesebb körű alkalmazhatóságának is lehetőséget adhat.

Brómtartalmú aromás vegyületekből fémorganikus reakcióval változatos funkciókat alakíthatunk ki, többek között a kutatócsoport által előállított katalizátorligandumoknál alapvető fontosságú difenil-metanol molekularészt. Kutatómunkám célja 1-arilpirrolok brómozásának vizsgálata, szelektív, többszörös halogénezést eredményező körülmények kidolgozása volt.

A továbbiakban a halogénatomok butil-lítiumos halogén-fém cseréjével több funkciócsoport kialakítását is elvégeztük. Így sikerrel állítottunk elő karbonsav-származékokat a pirrolgyűrű litiálási lépését követően.

A litiált pirrol-származékok benzofenonos reakciójával azonban nem a várt terméket, hanem egy igen meglepő átalakulás során képződő konjugált rendszert tartalmazó α,β -telítetlen- γ -laktámot izoláltunk, melyből több származékot is sikerrel előállítottunk.

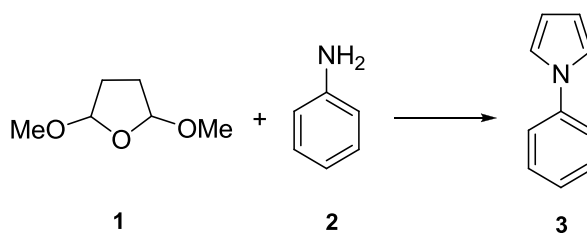


2. Irodalmi áttekintés

2.1. Fenilpirrolok előállítási lehetőségei

Az 1-fenilpirrol (**3**) és származékainak előállításáról már a 19. század végétől találhatunk publikációkat. Elsőként német kutatók dolgoztak ki szintéziseket előállításukra, melyek eleinte gyűrűzárási reakciók voltak, később heteroaromás vegyületek kondenzációs reakcióival szintetizáltak arilpirrolokat.¹

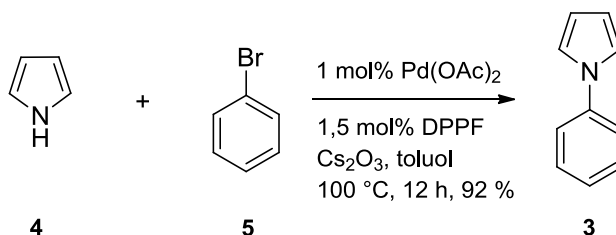
Ilyen szintéziseket Elming és Klauson-Kaas írt le először, mely során a megfelelő tetrahydrofuran származékot (**1**) anilinnel (**2**) reagáltatták 265 °C-on (1. ábra).²



1. ábra: 1-Fenilpirrol előállítása

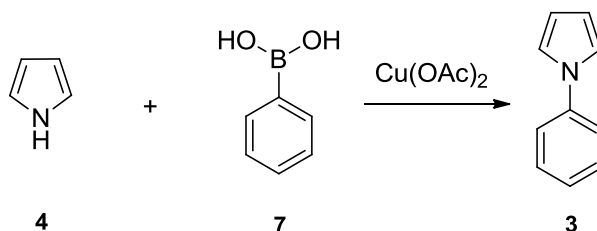
Vízmentes körülmények között Lewis-savak (foszfor-pentoxid, anhidridek) is használhatók a reakció lejátszódásának elősegítésére, de az irodalomban szerepelnek más katalizátorok is, mint például jó³, a Bi(NO₃)₃·5H₂O, ami segítségével akár 100%-os termelés is elérhető⁴, illetve a mikrohullámú technika alkalmazása.⁵

A Buchwald-Hartwig-aminálás egy általános módszer aromás aminok előállítására aril-halogenidekből (**5**). A reakcióhoz katalitikus mennyiségű palládiumot alkalmazunk és egy bázist, mint például a nátrium-*tert*-butoxidot, vagy cézium-karbonátot, amelyek szükségesek a reakció lejátszódásához (2. ábra).⁶



2. ábra: Buchwald-Hartwig-aminálás

Aril-boronsavak (7) és pirrol (4) kapcsolását bázismentes körülmények között valósították meg diklórmetános közegben (3. ábra).⁷ Katalizátorként $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -t használnak, ami visszanyerhető, például piridin-*N*-oxiddal vagy akár molekuláris oxigénnel való oxidációval is.



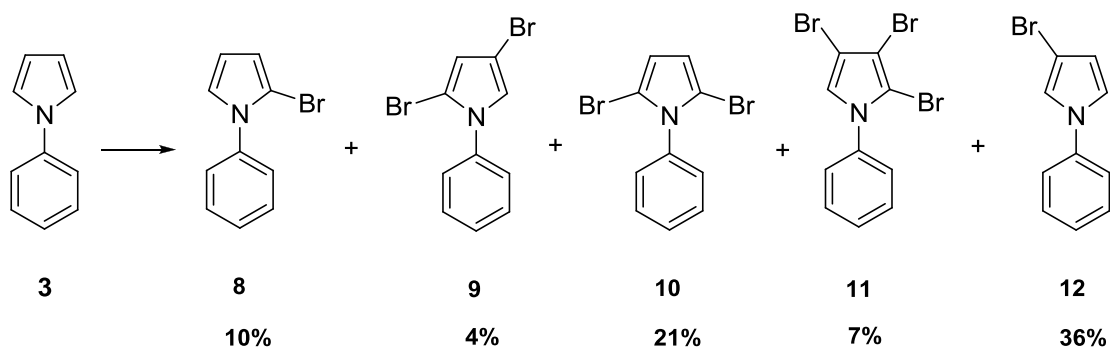
3. ábra: 3 előállítása kapcsolási reakcióval

2.2. Pirrol-származékok brómozása

A szerves brómvegyületek tulajdonságai hasonlóak a klórszármazékokéhoz, viszont jelentősen drágábbak, ezért főleg a gyógyszer- és színezékiparban használják. Előnye, hogy a brómatom helyén könnyebben alakíthatunk ki új csoportokat, mint klórvegyületek esetében, valamint a brómozási reakciók kevésbé hevesek és exotermek, mint a hasonló klórozások, ezért könnyebben kézben tarthatóak és esetenként kevesebb a mellékreakció.⁸

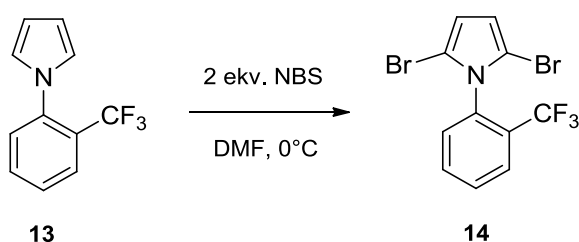
A brómozott pirrol-származékok nagy jelentőséggel bírnak szintetikus szerves kémiában, mivel a brómatom könnyen lecserélhető fém katalizált kapcsolási reakciókban, valamint könnyen előállíthatóak belőlük fémorganikus reagensek is.

Az 1-fenilpirrol brómozásának megvalósításáról 1981-ben jelent meg az első publikáció, amelyben brómozó ágensként *N*-bróm-szukcinimidet, illetve elemi brómot használtak, míg oldószerként tetrahidrofuránt. A reakció regioszelektivitása alacsony volt, a legnagyobb mennyiségben 3-bróm- (12) és 2,5-dibróm-származék (10) keletkezett több halogénezett termék mellett (4. ábra).⁹



4. ábra: 1-fenilpirrol halogénezése

Az 1-fenilpirrol benzolgyűrűjén triflourmetil-csoportot tartalmazó származék (**13**) brómozásában jelentős eredményeket ért el kutatócsoportunk. Sikerült a dibró-m-származék (**14**) előállítását 99%-nál nagyobb tisztasággal megvalósítani. Az *N*-brómszukcinimides halogénezés legjobb oldószerének a DMF-ot találták, míg THF és CHCl_3 oldószerekben vegyes termékek keletkeztek. A 2-bró-m-, 2,3-dibró-m és 2,4-dibró-m-származékok ebben az esetben is keletkeztek melléktermékként, de csak kevesebb, mint összesen 1%-ban. A reakció 20 perc alatt szelektíven és kvantitatívan játszódott le 0 °C-on (5. ábra).¹⁰



5. ábra: **13** szelektív brómozása

2.3. A poláris fémorganikus vegyületek

A poláris fémorganikus vegyületek olyan fém-szén kötést tartalmazó vegyületek, melyekben a fématom leggyakrabban alkálifém vagy alkáliföldfém, ritkábban cink, réz vagy kadmium. A vegyületeket már korábban is vizsgálták, de az iparban való használata csak a 1960-70-es évek óta jelentős.¹¹

Az első feljegyzések Grignard névéhez fűződnek, aki magnézium felhasználásával állította elő a róla elnevezett szerves vegyületeket, a Grignard-reagenseket. A fémorganikus kémia további fejlődését a Schlenk-technika kidolgozása jelentette, amelynek segítségével

inert atmoszférában vihetjük véghez reakcióinkat, majd a butil-lítium nagyipari gyártása pénzügyileg is elérhetővé tette e széles körben felhasználható reagens alkalmazását.¹²

Terjedésük azzal magyarázható, hogy a fémhez kapcsolódó szénatom nukleofil és bázikus centrum, ellentétben az egyéb aktivált szénhidrogénekben, ahol a szénatom elektrofil jellegű, továbbá ezeknek a reakcióknak más irányítási szabályai vannak, így olyan pozíciókban is végrehajtható a reakció, melyekben klasszikus módszerekkel nem lenne kivitelezhető. Hátrányai közé sorolható, hogy a reakciók megvalósítása drága, illetve a megfelelő szilárdságú berendezések mellett, hidegenergia biztosítása is szükséges.

Azokban a fémorganikus vegyületekben, melyekben lítium, illetve magnézium a fém, a fém-szén kötés poláris kovalens kötés, nátrium- és káliumvegyületekben a fém és a szénatom ionos kötéssel kapcsolódik egymáshoz.

A szerves poláris fémorganikus vegyületekben a szénatom bázikus és nukleofil jellege szerint kétfajta termék keletkezhet: ha a reagens bázisként viselkedik, akkor enolát képződik, ha a nukleofiként, akkor pedig alkoholát keletkezik karbonilvegyületek reakciójában.¹³

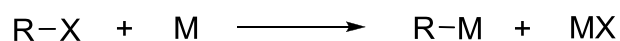
2.3.2. Fémorganikus vegyületek előállítása

Fémorganikus vegyületeket előállíthatunk redukzív helyettesítéssel elemi fém és alkil- vagy aril-halogenidek reakciójával, illetve kicseréléses módszerrel, amikor már egy kész fémorganikus vegyülettel állítunk elő egy másikat.

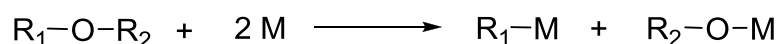
A redukzív helyettesítés egy elektronátmenettel induló folyamat (SET). A gyökös reakcióból származó mellékreakciókat visszaszoríthatjuk például a halogenid szabályozott adagolásával.

Redukatív helyettesítéssel való előállítás:

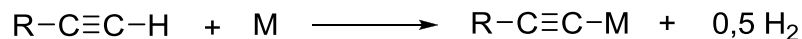
- Halogénvegyület reakciója fémmel:



- Éterek és tioéterek hasítása fémmel:

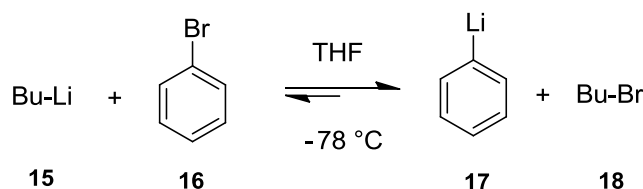


- Hidrogén redukzív helyettesítése fémmel:



A kicseréléses módszer esetén a gyógyszerkémiaiában leggyakrabban alkalmazott két technika a halogén-fém csere és a metallálás.

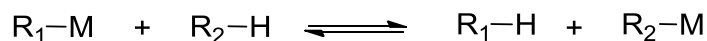
A halogén-fém kicseréléses módszert főleg aromás bróm-, és jódivegyületek fémorganikus vegyületté történő alakítására használják. Például butil-lítium (**15**) és brómbenzol (**16**) reakciója esetén a reakció hajtóereje az, hogy a fenil-lítium (**17**) sokkal gyengébb bázis, mint a butil-lítium, így az egyensúlyi reakció az aromás fémvegyület irányába tolódik el (9. ábra).



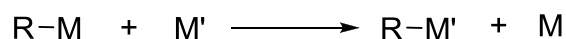
6. ábra: Halogén-fém kicserélődés

Metallálásról akkor beszélünk, ha a kiinduló vegyületben a kicserélendő atom hidrogén. A metallálás során nagyon fontos szerepet játszik a szénhidrogének CH-savassága.

- Metallálás:



- Transzmetallálás:

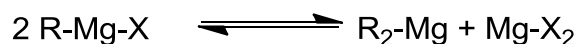


Ha a szubsztráton lévő, heteroatomot tartalmazó csoport határozza meg a kicserélődés pozícióját, akkor irányított metallálásról beszélünk, a csoportot pedig irányítócsoporthoz nevezzük (DMG= directed metalation group). Mechanizmusa szerint az irányítócsoporthoz

lévő heteroatom magányos elektronpárja koordinálódik a Lewis-sav karakterű fématommal, így befolyásolva a metallálás regioszelektivitását.¹³

Az irányított metallálás esetén gyakran egy aromás gyűrűn belüli *orto*-helyzetű hidrogén/fém kicserélődés történik. Ezt szomszédcsoporthatásnak nevezzük. Erős irányítócsoporthoz tartoznak a savszármazékok, a nagy térkitöltésű alkil csoportot tartalmazó savamidok, iminek. Az irányított metallálás előnye, hogy a reakciókörülmények gondos megválasztásával (hőmérséklet, oldószer) regioszelektíven állíthatunk elő olyan vegyületeket, amelyeket csak hosszabb szintézisúton keresztül kaphatnánk meg.¹³

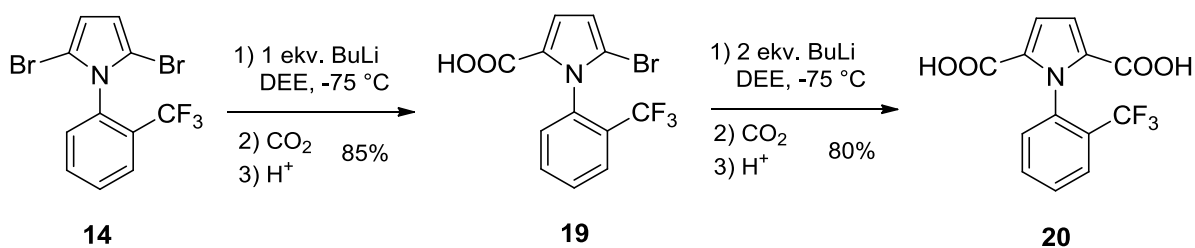
Poláris fémorganikus reakciókban leggyakrabban a butil-lítiumot és a Grignard-reagenseket alkalmazzák. Butil-lítiumot butil-kloridból állíthatunk elő fém lítium segítségével. A reakciót száraz hexánban, inert atmoszférában végzik. A Grignard-vegyületek előállítása szintén redukzív helyettesítéssel történik magnéziummal valamilyen étertípusú oldószerben. Ha nem alkalmazunk étertípusú oldószert, amihez koordinálódhatna a képződő fémorganikus vegyület magnéziumatomja, akkor a Schlenk-egyensúly a dialkil-magnézium irányába tolódik el:



(ahol X= Halogén)

2.3.3. Brómozott 1-arilpirrolok metallálása

A kutatócsoportban sikerült a 2,5-dibróm-származékot (**14**) metallálási reakcióban továbbalakítani. A reakció során a **14** vegyületet *n*-butil-lítiummal reagáltatták, oldószerként dietil-étert, végül elektrofilként szén-dioxidot alkalmaztak. Így egy ekvivalens metallálószerrel monokarbonsavhoz (**19**), majd újbóli butil-lítiumos reakcióban (2 ekvivalens) dikarbonsavhoz (**20**) jutottak (7. ábra).¹⁴



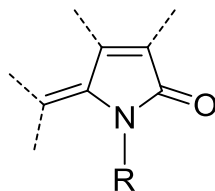
7. ábra: Karbonsav-származékok (**19**, **20**) előállítása

Amennyiben a **14** vegyületet 2 ekvivalens fémorganikus reagenssel reagáltatták, a keletkező dikarbonsav-származékot (**20**) csak kis termeléssel tudták izolálni, azonban a halogénatomok egyesével történő lecserélése kedvezőbbnek bizonyult, jobb termelést eredményezve.

Ezen fémorganikus reakciók segítségével természetesen más csoportok is beépíthetők a pirrolgyűrű α, α' -helyezeteibe, így ez a módszer jól alkalmazható többszörösen helyettesített 1-fenilpirrolok hatékony előállítására.

2.4. α, β -Telítetlen γ -laktámok előállítása

Az 5-ilidén-pirrol-2-(5H)-on szerkezeti egység (8. ábra) több biológiailag fontos természetes anyagban is megtalálható, például az antibiotikumként alkalmazott holomycinben,¹⁵ a tengeri kék-zöld alga által termelt pukeleimidben,¹⁶ az Ampulliferina gomba növekedés szabályzó vegyületében, az isoampullicinban,¹⁷ és az epe pigmentjében,¹⁸ a bilirubinban¹⁸.



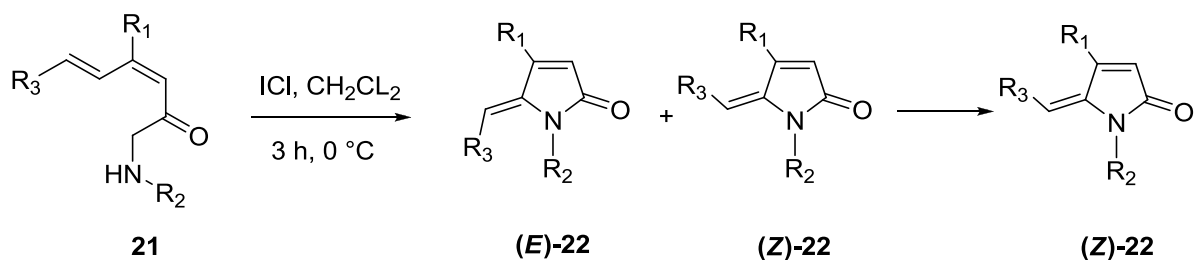
8. ábra: Az 5-ilidén-pirrol-2-(5H)-on szerkezeti egység

Elektrofil ciklizáció segítségével állítottak elő oxigén és nitrogén tartalmú heterociklusos α, β -telítetlen- γ -laktám típusú vegyületeket (**22**) regioszelektív módon (9. ábra). A nagyobb mennyiségben keletkező (*E*) - izomer szobahőmérsékleten (*Z*) - izomerré alakul át.¹⁹

R₁: Ph, H, CH₃, CH₃OCH₂

R₂: Bn, (CH₃)₂CH-CH-CH₃, PhCH(CH₃), m-CH₃O-C₆H₄

R₃: Ph, Me₃Si

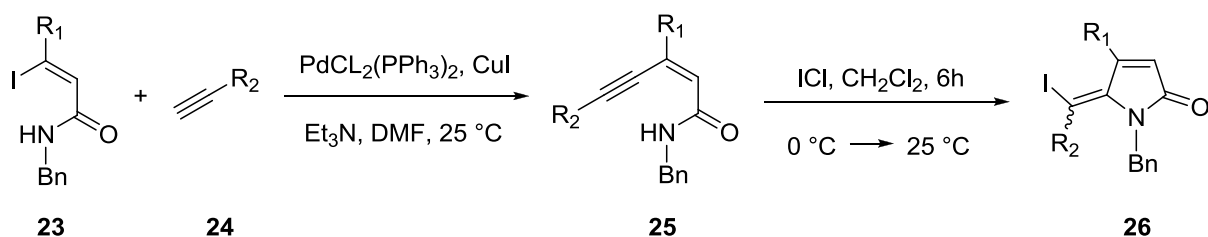


9. ábra: **21** elektrofil ciklizációja

Sonogashira kapcsolási reakcióval is létrehoztak hasonló vegyületeket. Cherry és munkatársai kitűnő termeléssel állították elő a célterméket polimerizálódott melléktermékek keletkezése nélkül (10. ábra).¹⁹

R_1 : H, CH₃, Ph

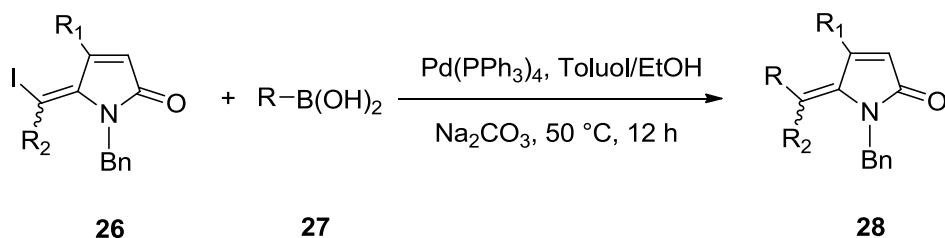
R_2 : Ph, Me₃Si, HOC(CH₃)₂



10. ábra: **26** előállítása Sonogashira kapcsolással

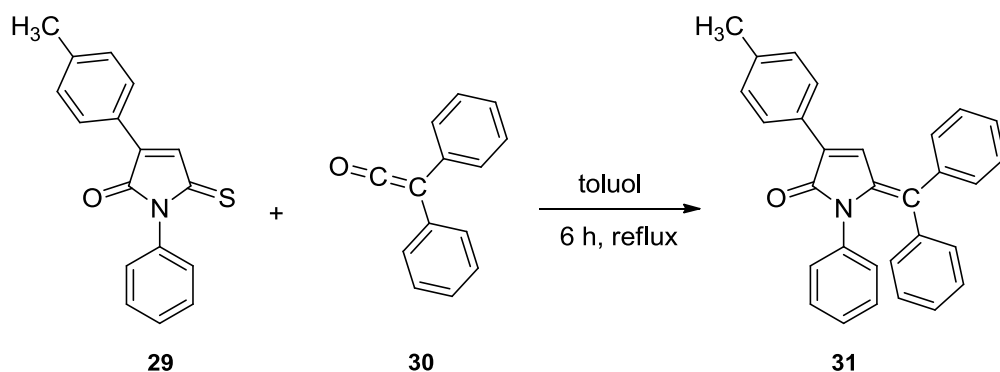
Suzuki kapcsolási reakcióval megoldották a **26** vegyület továbbalakítását is, vinil- vagy aril-boronsavat használva toluolban sztereoszelektív reakciót valósítottak meg (11. ábra).¹⁹

R: ^tBu-vinil, p-CH₃-C₆H₄, 3-tienil, p-Br-C₆H₄, m-Cl-C₆H₄



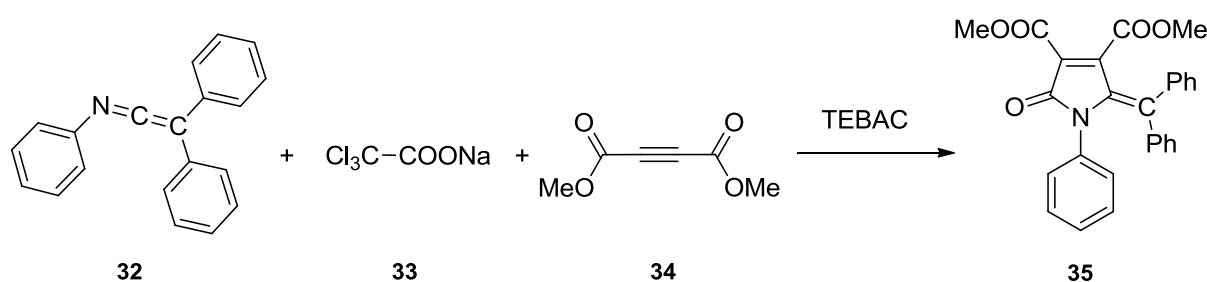
11. ábra: **28** előállítása Suzuki kapcsolással

Német kutatók egy heterociklusos vegyületet (**29**) reagáltattak difenil-keténnel (**30**) toluolban hat órás melegítés után a **31** származékhoz jutottak (12. ábra).²⁰



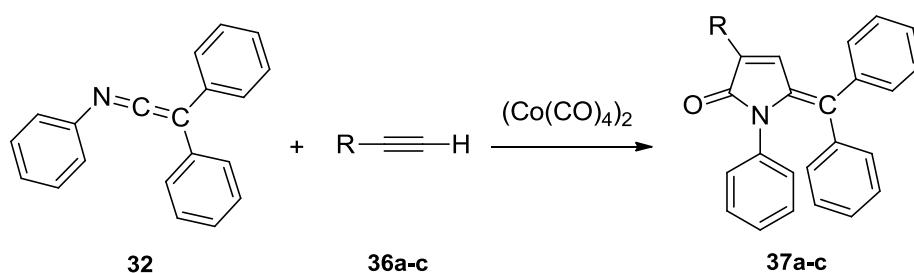
12. ábra: Telítetlen γ -laktám (**31**) szintézise

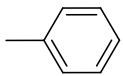
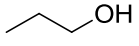
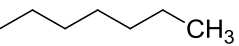
Hasonló származékot (**34**) állítottak elő orosz kutatók 1,3-dipoláris addícióval. A reakció során diklór-karbént állítottak elő Na-triklór-acetátból (**33**) kloroform oldószerben, majd reagáltatták a **32** vegyülettel dimetil-acetilén-dikarboxilát (**34**) jelenléte és trietil-benzilammoniumklorid (TEBAC) fázistranszfer katalizátor alkalmazása mellett (13. ábra).²¹



13. ábra: **35** előállítása 1,3-dipoláris addícióval

A Pauson-Khand típusú reakció szén-monoxid beépítésével járó gyűrűzárás, amely során alkin, alkén és szénmonoxid ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$) jelenlétében [2+2+1] típusú cikloaddíció játszódik le. A reakció intra- és intermolekuláris változata számos ciklopentenon szerkezeti részletet tartalmazó biológiailag aktív származék szintézisét lehetővé teszi. A Pauson-Khand reakció – bár katalitikus változata is ismert – sztöchiometrikus mennyiségű $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ alkalmazását igényli.²²



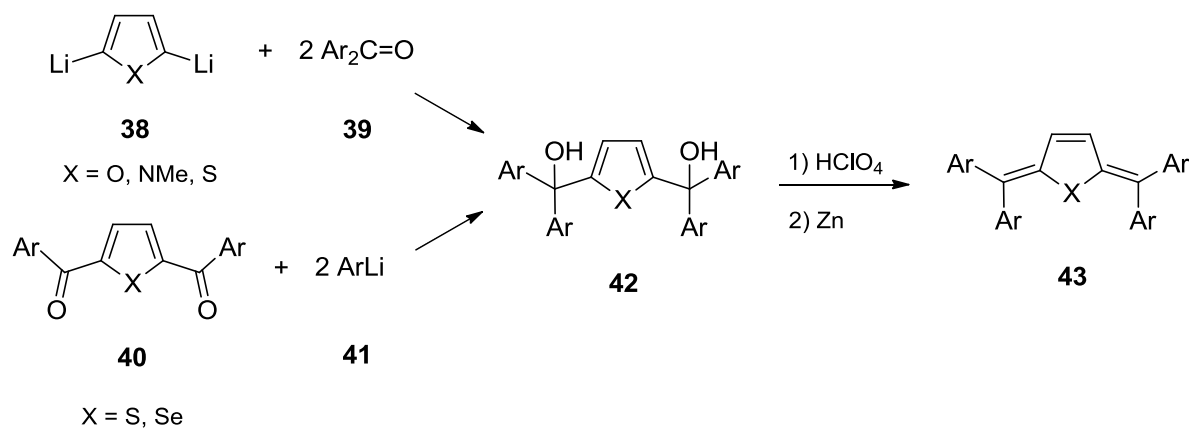
36	37	R
a		
b		
c		

14. ábra: **32** Pauson-Khand típusú reakciója

Japán kutatók további hasonló származékokat (**37a-c**) is előállítottak. A Pauson-Khand típusú reakcióban acetilén-származék (**36a-c**) és *N*-fenil-difenilketén-iminből (**32**) kobalt-karbonil vegyület jelenlétében alakították ki a heterociklusos, telítetlen gyűrűt. (14. ábra).²³

Sikerrel valósították meg japán kutatók a metil-pirrol mellett tiofén, furán és szelenofén átalakítását is **43** szerkezetű vegyületekké (15. ábra).²⁴

Ar: 2-tienil, C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄

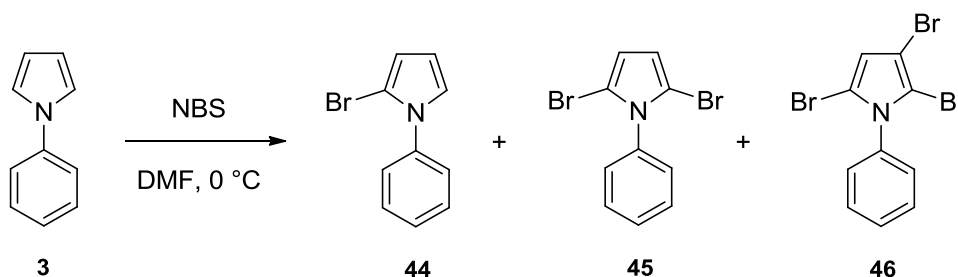


15. ábra: További heterociklusok (**38**, **40**) reakciói

3. Saját munka

3.1. Brómtartalmú 1-fenil-1H-pirrol-származékok előállítása

A gyorsan lejátszódó, exoterm reakció miatt a csoportban kidolgozott eljárás szerint¹⁰ jeges-vizes hűtést alkalmaztam és intenzív keverés mellett NBS DMF-es oldatát csepegtettem a kiindulási vegyület (**3**) DMF-es oldatához (16. ábra). A reakció 20 perc alatt játszódott le kvantitatívan és szelektíven. Az elegyet vízre öntöttem, a terméket hexánnal extraháltam, majd vékony szilikagélrétegen átszűrve tisztítottam. A dibróm-vegyületet (**45**) bepárlást követően fehér szilárd formájában kaptam. Melléktermékként mono- (**44**), illetve tribróm-vegyületek (**46**) keletkeztek.



16. ábra: 1-Fenil-1H-pirrol (**3**) brómozása

3.1.2. A halogénezőszer mennyiségének vizsgálata az alapvegyület brómozási reakciójában

A halogénezőszer mennyiségét változtatva mono-, di- és tri-bróm vegyületek keletkeztek különböző arányokban a reakciók során (1. táblázat).

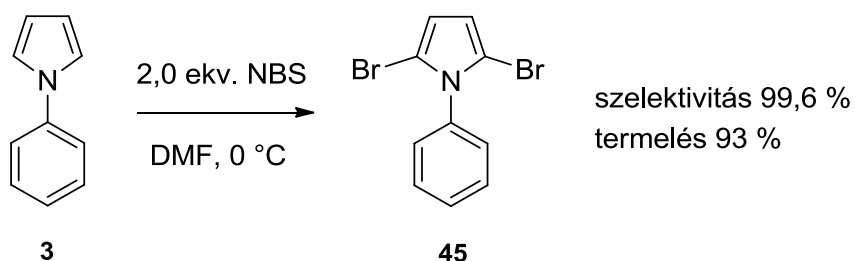
1. táblázat: Halogénező szer mennyiségének vizsgálata

NBS mennyisége (ekv.)	Brómvegyületek képződési aránya (%) ^a		
	44	45	46
1,9	12	88	-
2,0	<1	99,6	<1
2,1	-	96	4
2,2	-	81	19

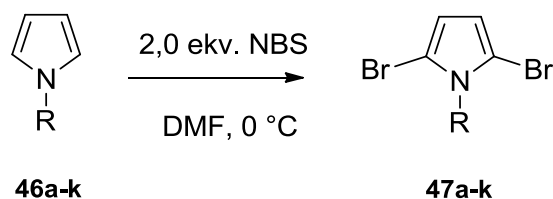
^a Gázkromatográfia, valamint ¹H-NMR alapján meghatározott termékarányok

Míg 1,9 ekvivalens NBS-el több mint 10% monohalogénezett származék maradt a reakcióelegyben, addig 2,0 ekvivalens használatával már kevesebb, mint 1%. Az 1. táblázatban összefoglalt eredmények alapján az is látható, hogy a halogénező szer mennyiségének növelésével egyre nagyobb mennyiségű trihalogén származék is keletkezik. Tehát a halogénező szer mennyisége nagyban befolyásolja a melléktermékek keletkezését, mert a reagens nem elegendő mennyiségével a dibrómozás természetesen nem megy végbe teljesen, feleslegében viszont további halogénezés játszódhat le csökkentve ezzel a célvegyület dibróm-származék tisztaságát.

A 2,0 ekvivalens brómozó szer alkalmazásával a szintézis során 93%-os termelést értem el. A termék ¹H-NMR vizsgálat alapján 99%-nál nagyobb tisztaságban tartalmazta a célvegyület dihalogenidét (**45**, 17. ábra).

17. ábra: **3** szelektív dibrómozása

A **3** alapvegyület halogénezési kísérletei során kidolgozott optimális körülmények között további, a kutatócsoportban előállított származékok (**46a-k**) brómozását is vizsgáltuk (18. ábra).



18. ábra: További származékok (46a-k) dibrómozása

A 47 a, f, g, j, k vegyületeket korábban már leírták a szakirodalomban (2. táblázat), de ezeket a vegyületeket is nagy tisztaságban és kiváló hozamokkal állítottuk elő az általunk kidolgozott, bevált módszer szerint.

2. táblázat: Különböző arilpirrolok dibrómozási reakciója

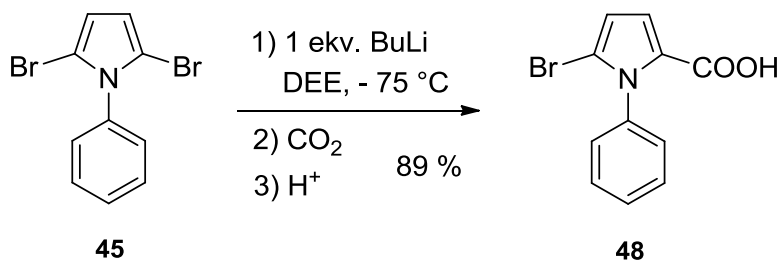
Vegyület	R csoport	Szín	Halmazállapot	Termelés (%)
44	C ₆ H ₅	színtelen	olaj	93
46a ²⁵	4-Me-C ₆ H ₄	színtelen	olaj	85
46b	2-Et-C ₆ H ₄	színtelen	olaj	87
46c	2-Et-6-Me-C ₆ H ₃	színtelen	olaj	91
46d	2-Ph-C ₆ H ₄	fehér	szilárd	88
46e	Naftil	fehér	szilárd	93
46f ²⁶	Bn	szürkés-fehér	szilárd	97
46g ¹⁰	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	fehér	szilárd	98
46h	2-Br-C ₆ H ₄	fehér	szilárd	78
46i	4-Br-C ₆ H ₄	színtelen	olaj	94
46j ²⁷	BOC	sárga	folyadék	80
46k ¹⁰	6-Br-2-CF ₃ -C ₆ H ₃	fehér	szilárd	94

Kísérleteink alapján megállapítottuk, hogy a dihalogénezés optimális körülmények között gyakorlatilag csak 2,5-dibrom-származékhoz vezet az általunk vizsgált N-aril-1H-pirrolok körében.

3.2. A 2,5-dibróm-1-fenil-1H-pirrol (45) reakciója egy ekvivalens butil-lítiummal és elektrofilekkel

3.2.1. Az 1-fenil-1H-pirrol alapvázú karbonsav-származékok szintézise

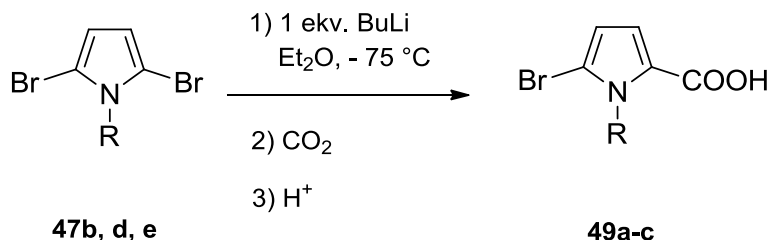
Ebben az alfejezetben a dibróm-származék (45) fémorganikus úton történő továbbalakítását mutatom be, a reakcióban elektrofilként szén-dioxidot alkalmaztam. Ekkor olyan karbonsav-származékhoz jutottam jó hozammal (89%), amely α -helyzetben brómot tartalmaz (19. ábra).



19. ábra: Karbonsav-származék (48) előállítása

A sav hatására kivált fehér anyag könnyen szűrhető volt, a terméket éteres digerálással tisztítottam, így a nyerstermék ¹H-NMR vizsgálata alapján kimutatott 5%-nyi szennyezőt is eltávolítottam. A reakció során így egy pirrol-2-karbonsav-származékhoz jutottam.

A halogén-fém kicserélődési reakciót vizsgáltuk több dibróm-N-arilpirrol-származék (47b, d, e) esetében is. A 48 vegyület előállítása során kidolgozott körülmények között végeztük el a reakciókat, amelyek során mindhárom esetben egységes fehér, szilárd terméket kaptunk (20. ábra, 3. táblázat).



20. ábra: További karbonsav-származékok (47b, d, e) szintézise

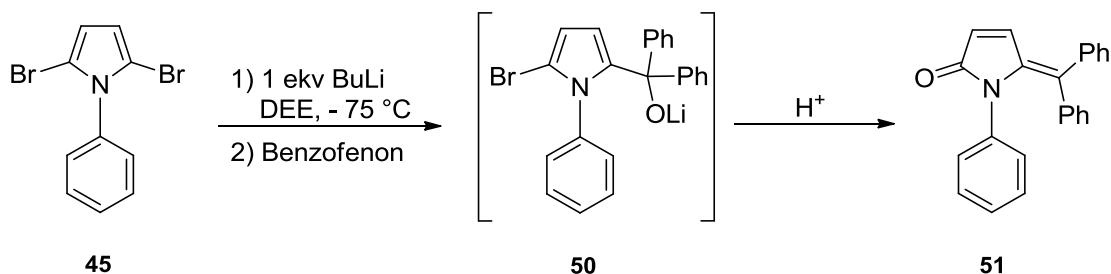
3. táblázat: Különböző arilpirrol alapvázú karbonsav-származékok szintézise

Vegyület	R csoport	Szín	Halmazállapot	Termelés (%)
49a	2-Et-C ₆ H ₄	fehér	szilárd	72
49b	2-Ph-C ₆ H ₄	fehér	szilárd	77
46c	Naftil	fehér	szilárd	79

3.2.2. Az 5-(difenilmetilén)-1-fenil-1*H*-pirrol-2-(5*H*)-on (51) előállítása

A továbbiakban azt vizsgáltam, hogy a dibrómozott vegyület (**45**) halogénatomjait milyen módon lehet lecserélni karboxiltól különböző funkciós csoportokra.

A dibróm származékot (**45**) 1,0 ekvivalens butil-lítiummal reagáltatva az egyik α -helyzetű brómatomot lehet lítiumra cserélni. A THF jól szolváló oldószer, ezért a benne lejátszódó reakciók általában gyorsabb lefutásúak, például a melléktermékként keletkező butil-bromid elektrofilként reagálhatna az aril-lítium származékkal. Ezért a kevésbé szolváló hatású DEE használata mellett döntöttem. A pirrolgyűrűben lévő nitrogén nemkötő elektronpárjának köszönhetően ugyanis a gyűrűben lévő elektrontöbblet az α -helyzetű szénatom relatív savasságát csökkenti, így a termodinamikailag stabilabb, fenilgyűrű *orto*-helyzetében litiált vegyület keletkezhet. Ezt követően benzofenonnal reagáltattam az elegyet (21. ábra).

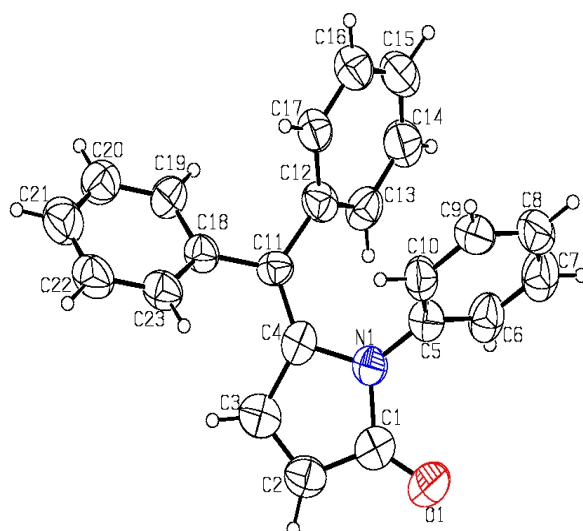
21. ábra: Dibróm-származék (**45**) fémorganikus reakciója

A vizes feldolgozás során reakciót tapasztaltunk, a kapott nyertermékben már csak nyomokban volt észlelhető (VRK alapján) a várt termék (a **50** alkoholának megfelelő

alkohol). Oszlopkromatográfiás tisztítást követően élénksárga kristályos vegyületet izoláltunk, melynek kétdimenziós NMR, valamint MS mérései alapján megállapítottuk, hogy a **50** alkoholát a hozzáadott sav hatására **51** vegyületté alakult át.

3.3. Egykristály röntgendiffrakciós mérések eredményei

Az 5-(difenilmetilén)-1-fenil-1*H*-pirrol-2-(5*H*)-ont (**51**) acetontól kristályosítva sikerült szép, szabályos, nagyméretű egykristályokat előállítanom, melyekből röntgendiffrakciós vizsgálatot végeztünk (MTA-KKI, Holczbauer Tamás). A következő ábrán a vizsgálat eredményei alapján készített molekulaszervezet látható (22. ábra).

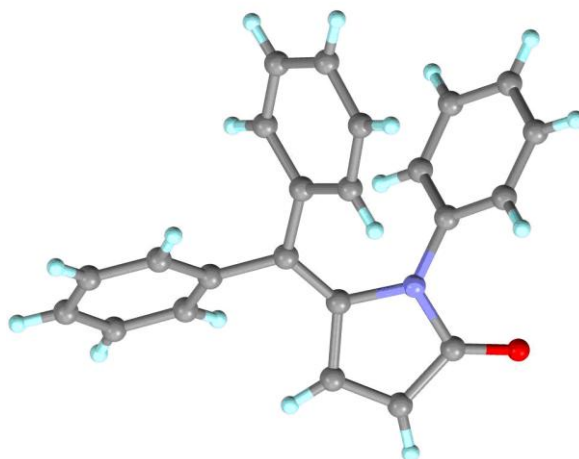


22. ábra: Az **51** vegyület Ortep típusú²⁸ diagramja az atomok számozásával

A színekódok: lila: nitrogén

piros: oxigén

világoskék: hidrogén

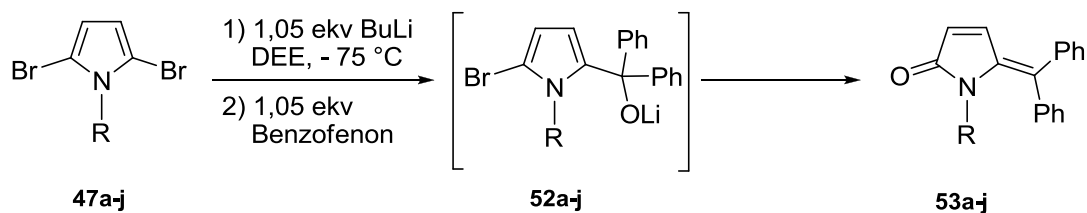


23. ábra: Az **51** vegyület Mercury-programmal készített ábrája hidrogének jelölésével

A mérés eredményeként megállapítható, hogy egy α , β -telítetlen- γ -laktám szerkezetű vegyületet (**51**) eredményezett az átalakulás.

3.4. Egyéb α , β -telítetlen- γ -laktám típusú vegyületek előállítása

Az **51** vegyület szintézisének kidolgozása után további α , β -telítetlen- γ -laktám származékok előállításával foglalkoztunk. A korábban előállított dibróm vegyületekből (**47a-j**) fémorganikus reakciót követően, hasonlóan az **51** vegyülethez, megtörtént az átalakulás és sikerrel szintetizáltuk a céltermékeket (**53a-j**, 24. ábra, 4. táblázat).



24. ábra: Az α , β -telítetlen- γ -laktám (**53a-j**) előállítása

4. táblázat: Különböző α , β -telítetlen- γ -laktám típusú vegyületek előállítása

Vegyület	R csoport	Szín	Halmazállapot	Termelés (%)
50	C ₆ H ₅	sárga	szilárd	89
53a	4-Me-C ₆ H ₄	sárga	szilárd	81
53b	2-Et-C ₆ H ₄	sárga	szilárd	87
53c	2-Et-6-Me-C ₆ H ₃	sárga	olaj	80
53d	2-Ph-C ₆ H ₄	fehér	szilárd	82
53e	Naftil	fehér	szilárd	88
53f	Bn	sárga	szilárd	69
53g	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	fehér	szilárd	92
53h	2-Br-C ₆ H ₄	sárga	szilárd	70
53i	4-Br-C ₆ H ₄	sárga	szilárd	93
53j	H	fehér	szilárd	48

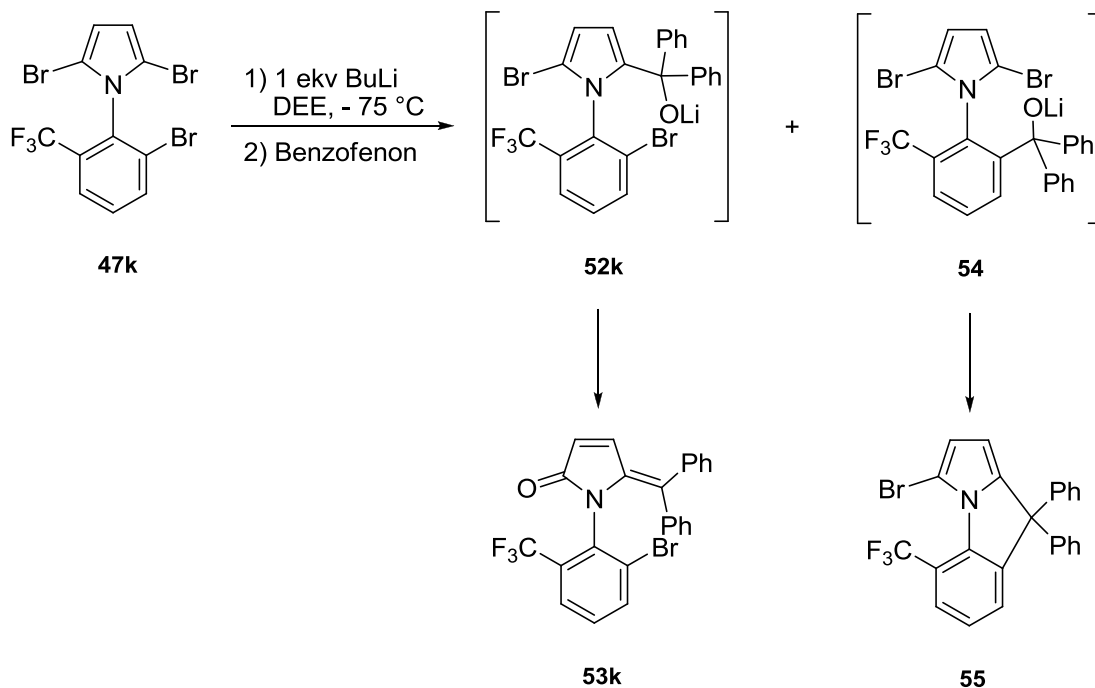
A fenil részen különböző alkil szubsztituenst tartalmazó származékok (**53a-c**) esetén nem tapasztaltunk jelentős különbséget, hasonló termeléssel sikerült előállítani a célvegyületeket.

Amennyiben tribróm **47h** vegyületből indultunk ki, akkor is szelektíven a pirrolgyűrű 2-es helyzetében lévő brómatom cserélődött le butil-lítiummal, a fenil gyűrűn lévő brómmal nem történt halogén-fém csere.

Az **53j** nyerste termék esetén a pirrolgyűrű nitrogatomján lévő BOC-védőcsoport az átalakulás melléktermékeként képződő HBr hatására lehasadt és így nem a várt termék, hanem az 5-(difenilmetilén)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-on (**53**) keletkezett. Ennek köszönhetően a vegyületet csak közepes termeléssel kaptuk, mely a védőcsoportot nem tartalmazó laktámgyűrű savas körülmények közötti nagyobb érzékenységevel magyarázható.

A **47k** vegyületből kiinduló reakcióban két terméket sikerült kimutatnunk, a várt átalakult származékot (**53k**), illetve egy triciklusos vegyületet (**55**, 25. ábra).

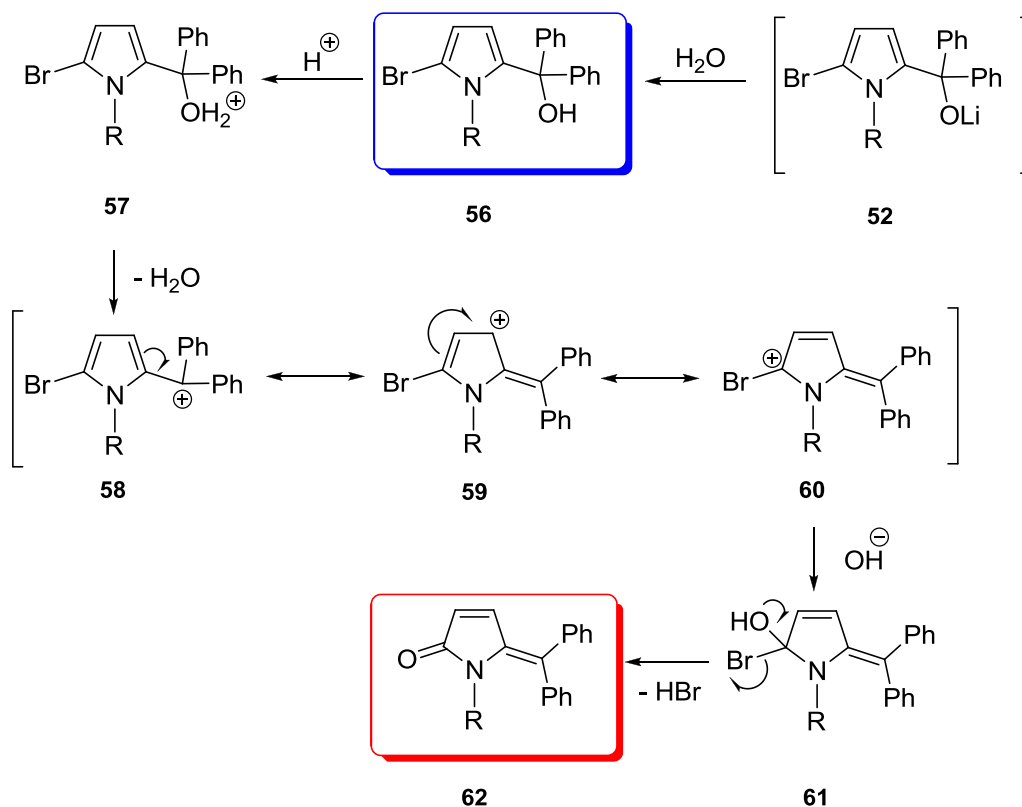
A halogén-fém cserét a **47k** vegyület esetében már vizsgálták korábban a kutatócsoportban és megfigyelték, hogy a benzolgyűrűn lévő brómatom is reakcióba lépett a butil-lítiummal.¹⁰ Ennek oka, hogy a 2-es helyzetben lévő trifluormetil-csoport elektronszívó hatása révén a benzolgyűrűn lévő brómatomot is aktiválja halogén-fém cserére.



25. ábra: **47k** fémorganikus reakciója

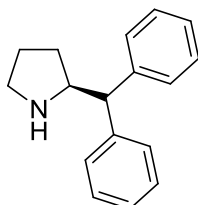
Ezért számítottunk az **54** intermedier keletkezésére, ennek ellenére oszlopkromatográfiás tisztítást követően meglepően nagy mennyiségben izoláltunk **55** vegyületet, melynek keletkezése szintén a képződő hidrogén-bromid hatására végbemenő hidroxil-csoport protonálódásával, majd vízkilépést követően képződő aktív kation intramolekuláris támadásával magyarázható.

A 26. ábrán látható az α, β -telítetlen- γ -laktám típusú vegyületek keletkezésének általunk feltételezett mechanizmusa. A reakcióban egy lítium-alkoholát-származék (**52**) keletkezik, amely a vizes feldolgozás során elhidrolizál a megfelelő alkohollá (**56**). Az intermedierként keletkező difenil-alkohol (**56**) protonálódását követően vízkilépés történik, majd a stabil kationon (**58**) végbemenő kettőskötés vándorlás után egy hidroxil-csoport támadásának hatására hidrogén-bromid lép ki és keletkezik a **62** termék.



26. ábra: Feltételezett mechanizmus

Azon túl, hogy e szerkezetek (50, 53a-k) az irodalmi áttekintésben már bemutatott biológiailag aktív, illetve természetes eredetű anyagok alkotó elemei^{15,16,17,18}, az aktivált kettős kötést tartalmazó vegyületek számos addíciós reakcióban kiváló szubsztrátok. Kihhasználva az általunk előállított vegyületek tulajdonságait számos új származék szintézisére nyílik lehetőség, így felhasználva a modern szintetikus szerves kémiai átalakítások tárházát. Ezen túl a vegyületek redukciójával olyan szubsztituált pirrolidin-származékokhoz juthatunk, melyek például akár enantioszelektív reakciók organokatalizátoraiként hasznosíthatók (27. ábra).²⁹



27. ábra: Szubsztituált pirrolidin-származék

4. A kísérletek leírása

A fémorganikus reakciókhoz használt oldószereket használat előtt víz- és peroxidmentesítettük, a reakciók kivitelezése alatt az inert atmoszférát Schlenk-technika segítségével biztosítottuk, a reakciókat Schlenk-csővekben hajtottuk végre. Inert gázként száraz argon, illetve nitrogén gázt használtunk. A butil-lítiumot 1,59 M-os koncentrációban alkalmaztuk és hasonlóan az abszolútizált THF-hez, inertizált Schlenk-bürettában tároltuk. A 0 °C-on végrehajtott reakciókat jeges vizes hűtés segítségével hajtottuk végre, - 75 °C-on kivitelezett reakciók hűtését szárazjég acetonos oldatával oldottuk meg, míg az ennél is hidegebb közeget igénylő reakciók hűtőközegét folyékony nitrogénnel biztosítottuk.

A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfia segítségével ellenőriztük. Ehhez szilikagél 60 F₂₅₄ (Merck) lapokat használtunk, amelyeket UV fénnel történő megvilágítással, vagy (NH₄)₆Mo₇O₂₄ és Ce(SO₄)₂ vizes kénsavas oldatába való merítésével és melegítéssel hívtunk elő.

Az anyagok tisztítására oszlop- vagy flash-kromatográfiát, átkristályosítást, illetve vákuumdesztillációt alkalmaztunk. Az oszlopkromatográfiás elválasztásokat úgy valósítottam meg, hogy körül-belül 1 g anyaghoz 20 g szilikagélt (Kieselgel 60 G, Merck) használtam. A bepárlásokat a légköri nyomásnál kisebb nyomáson végeztük.

Az anyagok olvadáspontját kapillárisban Gallenkamp Melting Point Apparatus olvadáspontmérő készülék segítségével mértük.

A vegyületek szerkezetét és tisztaságát Bruker AV 300 MHz-es és DRX 500 MHz-es NMR készülékekkel végzett ¹H-NMR, ¹³C-NMR vizsgálatokkal ellenőriztük. A felvételek CDCl₃, DMSO-d₆, metanol-d₄ ill. aceton-d₆ oldatban történtek. A kémiai eltolódásokat viszonyítva az alkalmazott belső standardhoz ($\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm), vagy az oldószerhez ($\delta_{\text{aceton}} = 2,05$ ppm, $\delta_{\text{DMSO}} = 2,50$ ppm), ppm-ben adtuk meg.

A nagyfelbontású tömegspektrumokat (HRMS) Waters LCT Premier XE spektrométeren elektropray ionizációval (ESI, 2,5 vagy 3,5 kV) vették fel. A mintákat acetonitrilben oldották, és gradiens elúciót használtak. Az eluens víz (0,035% trifluorecetsav) / acetonitril (0,035% trifluorecetsav), az eluens gradiense (5% -95% acetonitril) volt.

Az egykristály röntgendiffrakciós méréseket Rigaku R–AXIS RAPID diffraktométerrel (grafit monokromátor Cu-K α sugárzásán, $\lambda = 1,54187 \text{ \AA}$) végezték el. Az adatok megtalálhatók a Cambridge krisztallográfiai adatközpontban (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/CIF).

A gázkromatográfiás méréseket Agilent 4890 D lángionizációs detektorral rendelkező, Agilent J&W HP-1 (0,250 mm / 0,25 μm , 30 m) kapillárkolonnával felszerelt készüléken végeztük. A mérés paraméterei: 70 °C-ról 160 °C-ig, 10 °C/perc, 100 kPa.

A flash kromatográfiával történő tisztításokat CombiFlash R_f 200, UV/Vis detektorral rendelkező készülékkel végeztük gradiens elúció használatával (eluens, hexán : etil-acetát).

Az FTIR spektroszkópia vizsgálati paraméterei: a porokat KBr-dal összeőrölve, hidegen, 200 bar nyomáson préselték pasztillává, hullámhossztartomány: 4000-400 cm^{-1} , felbontás 4 cm^{-1} . A folyadékokat infra NaCl ablakok között vizsgálták, hullámhossztartomány: 4000-650 cm^{-1} , felbontás: 4 cm^{-1} .

4.1. Az 1-fenil-1*H*-pirrol (3) és egyéb *N*-aril-számazékainak (46a-k) brómozása

Általános recept

A megfelelő 1-aril-1*H*-pirrolt (**3** vagy **46a-k**, 1,40 mmol) DMF-ben (1 ml) oldottam. *N*-bróm-szukcinimid (NBS) DMF-es (2 ml) oldatát adagoltam hozzá 0 °C-on. 30 perc kevertetés után 50 ml desztillált vízre öntöttem, majd a fázisokat választótölcsérben elválasztottam. Ezután a vizes fázist hexánnal (5 × 15 ml) kiráztam, majd az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam, vékony szilikagél rétegen átszűrtem, hexánnal mostam (20 ml), végül bepároltam.

2,5-Dibróm-1-fenil-1*H*-pirrol (45)

A termék szintelen olaj (0,35 g). Termelés: 83%.

VRK futtatóelegy: Hexán, R_f = 0,40.

GC A kolonna, t_R = 14,6 perc.

IR (KBr, ν_{max}): 3130, 3067, 1653, 1597, 1497, 1423, 1383, 1307, 1157 cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 – 7,41 (m, 3H), 7,31 – 7,17 (m, 2H), 6,31 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 137,70, 129,00, 128,99 (2C), 128,83 (2C), 112,45 (2C), 102,25 (2C).

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NBr}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 299,9023, mért 299,9031.

2,5-Dibróm-1-p-toluil-1H-pirrol (47a)²⁵

A termék szintelen, híg olaj (0,38 g). Termelés: 85%.

VRK futtatóelegy: Hexán, R_f = 0,51.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,42 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 138,85, 134,56, 129,58 (2C), 128,46 (2C), 112,23 (2C), 102,16 (2C), 20,62.

2,5-Dibróm-2-etilfenil-1H-pirrol (47b)

A termék szintelen olaj (0,34 g). Termelés: 87%.

VRK futtatóelegy: Hexán, R_f = 0,44.

IR (KBr, ν_{max}): 2970, 1515, 1494, 1455, 1421, 1297, 1158 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 2,31 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143,00, 136,51, 129,84, 129,55, 128,95, 126,42, 112,08 (2C), 102,43 (2C), 23,70, 13,77.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 327,9336, mért 327,9352.

2,5-Dibróm-1-(2-etil-6-metilfenil)-1H-pirrol (47c)

A termék szintelen olaj (0,44 g). Termelés: 91%.

VRK futtatóelegy: Hexán, R_f = 0,44.

IR (KBr, ν_{max}): 3130, 2970, 2934, 2875, 1515, 1472, 1419, 1298 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 2H), 6,48 (s, 2H), 2,18 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 142,11, 136,58, 134,96, 129,67, 127,99, 126,48, 112,23 (2C), 101,34 (2C), 23,31, 17,00, 13,86.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 341,9493, mért 341,9496.

1-(Bifenil-2-il)- 2,5-Dibróm-1H-pirrol (47d)

A termék fehér, szilárd anyag (0,31 g). Termelés: 88%.

VRK futtatóelegy: Hexán, $R_f = 0,30$.

Op.: 91 – 92 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3127, 3056, 1504, 1482, 1455, 1420, 1305, 1158 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 – 7,42 (m, 3H), 7,33 – 7,21 (m, 4H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 2,16 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141,56, 138,07, 135,34, 130,87, 130,28, 129,80, 128,63, 128,03 (2C), 127,89, 127,46, 112,21 (2C), 102,72 (2C).

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 375,9258, mért 375,9312.

2,5-Dibróm-N-naftil-1H-pirrol (47e)

A termék fehér, szilárd anyag (0,34 g). Termelés: 93%.

VRK futtatóelegy: Hexán, $R_f = 0,36$.

Op.: 130 – 131 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3057, 1594, 1509, 1421, 1401, 1289, 1160 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 – 7,46 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,42 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 134,53, 134,01, 131,42, 129,95, 128,19, 127,55, 127,48, 126,75, 125,03, 122,80, 112,36 (2C), 103,47 (2C).

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 349,9102, mért 349,9176.

1-Benzil-2,5-Dibróm-1H-pirrol (47f)²⁶

A termék szürkés-fehér, szilárd anyag (0,41 g). Termelés: 97%.

VRK futtatóelegy: Hexán, $R_f = 0,54$.

Hűtőben egy hét után bomlik.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40 – 7,29 (m, 3H), 7,05 – 6,95 (m, 2H), 6,37 (s, 2H), 5,24 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 136,69, 128,54, 127,25, 125,81, 112,08 (2C), 101,32 (2C), 49,50.

2,5-Dibróm-1-(2-(trifluormetil)fenil)-1H-pirrol (47g)¹⁰

A termék fehér, szilárd anyag (0,45 g). Termelés: 87%.

VRK futtatóelegy: Hexán, $R_f = 0,40$.

Op.: 40 – 41 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3133, 3076, 1651, 1504, 1460, 1426, 1388, 1317, 1139 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} : 7,99 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,90 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,83 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,45 (2H, s).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ_{F} : -59,57 (3F, s).

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 367,8897, mért 367,8911.

2,5-Dibróm-1-(2-brómfenil)-1H-pirrol (47h)

A termék fehér, szilárd anyag (0,41 g). Termelés: 78%.

VRK futtatóelegy: Hexán, $R_f = 0,42$.

Op.: 82 – 83 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3127, 1513, 1483, 1439, 1417, 1300 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,45 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 137,33, 133,34, 131,25, 131,03, 128,08, 124,69, 112,48 (2C), 102,18 (2C).

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Br}_3\text{N}$ (M) $^+$: 376,8050, mért 376,8044.

2,5-Dibróm-1-(4-brómfenil)-1H-pirrol (47i)

A termék színtelen olaj (0,50 g). Termelés: 94%.

VRK futtatóelegy: Hexán, $R_f = 0,54$.

IR (film, $\nu_{\max}$): 3130, 1517, 1489, 1423, 1387, 1308 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,45 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 136,30, 132,16 (2C), 130,98 (2C), 122,53, 112,68 (2C), 102,05 (2C).

2,5-Dibróm-N-terc(butiloxikarbonil)-1H-pirrol (47j)²⁷

A termék sárgás folyadék (0,26 g). Termelés: 56%.

VRK futtatóelegy: Hexán, $R_f = 0,24$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,44 (s, 2H), 1,59 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 146,63, 115,94 (2C), 100,06 (2C), 86,52, 27,14 (3C).

2,5-Dibróm-1-[2-(trifluormetil)-6-brómfenil]-1H-pirrol (47k)¹⁰

A termék fehér, szilárd anyag (0,60 g). Termelés: 96%.

VRK futtatóelegy: Hexán, $R_f = 0,43$.

Op.: 40 – 41 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3133, 3076, 1651, 1504, 1460, 1426, 1388, 1317, 1139 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} : 7,99 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,90 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,83 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,45 (2H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} : 134,80 (d, $J = 1,8$ Hz), 133,94, 132,44, 131,10, 127,55 (q, $J = 30,6$ Hz), 127,33 (q, $J = 4,9$ Hz), 122,82 (q, $J = 274,2$ Hz), 112,42, 103,30.

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ_{F} : - 59,57 (3F, s).

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 367,8897, mért 367,8911.

4.2. A 2,5-dibróm-1-fenil-1H-pirrol (45) és egyéb N-aril-számazékok (47b, d, e) karbonsavvá alakítása

Általános recept

Egy inertizált lombikba bemértem a 2,5-dibróm-1-aril-1H-pirrolt (45 vagy 47b, d, e, 4,98 mmol), és vízmentes DEE-ben (15 ml) feloldottam. Az oldatot folyamatos kevertetés mellett -75 °C-ra hűtöttem, majd 1 ekvivalens butil-lítium hexános oldatát (4,98 mmol, 3,11 ml, 1,6 M) csepegtettem hozzá. Tíz perc kevertetés után a hűtést cseppfolyós nitrogénre cseréltem ($T = -196$ °C). A reakcióelegy megfagyása után szárazjég nagy feleslegét adtam hozzá, majd üvegbottal való folyamatos dörzsölés mellett hagytam szobahőmérsékletre melegedni. Desztillált víz (35 ml) hozzáadása után a fázisokat elválasztottam, majd a vizes fázist dietil-éterrel (2×5 ml) extraháltam. Ezután a vizes fázisról a maradék dietil-étert csökkentett nyomáson lepároltam, majd az elegyet 2 M sósavoldattal a csapadékkiválás megszűnéséig savanyítottam, végül üvegszűrőn szűrtem, kevés desztillált vízzel (2×10 ml) mostam. A nyerste mékeket 10-szeres mennyiségű oldószer (DEE) alkalmazásával, átkristályosítással tisztítottam.

5-Bróm-1-fenil-1*H*-pirrol-2-karbonsav (48)

A termék fehér, szilár anyag (1,18 g). Termelés: 89%.

VRK futtatóelegy: Hexán/EtOAc: 2/1, $R_f = 0,39$.

Op.: 152 – 154 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3132, 2961, 1664, 1495, 1438, 1412, 1343, 1283 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27 (széles s, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 3H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 159,81, 138,44, 128,50 (2C), 128,44, 128,19 (2C), 126,08, 118,10, 111,58, 111,13.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrNO}_2$ (M+H) $^+$: 265,9817, mért 265,9824.

5-Bróm-2-etilfenil-1*H*-pirrol-2-karbonsav (49a)

A termék fehér, szilárd anyag (0,96 g). Termelés: 72%.

VRK futtatóelegy: Hexán/EtOAc: 2/1, $R_f = 0,22$.

Op.: 145 – 146 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 2969, 2872, 1672, 1438, 1409, 1281, 1166 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,14 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,23 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163,79, 141,77, 137,27, 129,34, 128,62, 128,39, 126,16, 124,33, 120,28, 113,74, 112,31, 23,53, 13,62.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2$ (M+H) $^+$: 294,0051, mért 294,0133.

1-([1,1'-Bifenil]-2-il)-5-bróm-1*H*-pirrol-2-karbonsav (49b)

A termék fehér, szilárd anyag (1,05 g). Termelés: 77%.

VRK futtatóelegy: Hexán/EtOAc: 2/1, $R_f = 0,16$.

Op.: 168 – 169 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3062, 3141, 1677, 1527, 1483, 1433, 1284, 1170 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 4H), 7,10 – 7,03 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164,03, 140,74, 138,20, 136,22, 130,51, 129,30, 128,92, 128,41 (2C), 127,94 (2C), 127,72, 127,33, 124,75, 120,25, 113,86, 112,30.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 342,0051, mért 342,0122.

5-Bróm-N-naftil-1*H*-pirrol-2-karbonsav (49c)

A termék fehér, szilárd anyag (1,07 g). Termelés: 79%.

VRK futtatóelegy: Hexán/EtOAc: 2/1, R_f = 0,19.

Op.: 155 °C-tól bomlik, barnul.

IR (KBr, ν_{max}): 3051, 2889, 1682, 1598, 1435, 1416, 1280, 1108 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,18 (széles s, 1H), 8,06 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 7,15 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159,62, 135,29, 133,38, 130,79, 128,98, 128,08, 127,31, 127,00, 126,38, 126,32, 125,28, 121,66, 118,13, 112,02, 111,80.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 315,9895, mért 315,9969.

4.3. A 2,5-dibróm-1-fenil-1*H*-pirrol (45) és egyéb *N*-aril-számazékok (47a-k) továbbalakítása α , β -telítetlen- γ -laktám alapvázú vegyületekké

4.3.1 Általános recept

Egy inertizált lombikba bemértem a megfelelő 2,5-dibróm-1-aril-1*H*-pirrol származékot (**45**, **47a-k**, 5,00 mmol), és vízmentes DEE-ben (10 ml) feloldottam. Az oldatot folyamatos kevertetés mellett -75 °C-ra hűtöttem, majd 1,05 ekvivalens butil-lítium hexános oldatát (5,24 mmol, 3,27 ml, 1,59 M) csepegtettem hozzá. 10 perc kevertetés után hozzáadtam 1,05 ekvivalens benzofenont (5,24 mmol, 0,95 g), majd újbóli 10 perc eltelté után hagytam az elegyet szobahőmérsékletre melegedni. Fél óra kevertetés után hozzáadtam dietil-étert (10 ml) és desztillált vizet (10 ml). A fázisok elválasztása után a vizes fázist dietil-éterrel (10 ml) kiráztam, az egyesített szerves fázist bepároltam, majd diklór-metánban feloldottam, Na_2SO_4 -on szárítottam, majd szűrést követően újból bepároltam. A kezdetben világos sárga nyersterméket négy óra (kivéve **53j** esetén, ekkor 48 óra volt az átalakulás időtartama) elteltével VRK-val ellenőriztem (ekkor már barna ragacsos anyag), majd Flash kromatográfia segítségével tisztítottam (Eluens: Hexán: EtOAc gradiens elúcióval).

5-(Difenilmetilén)-1-fenil-1*H*-pirrol-2(5*H*)-on (51)

A termék sárga, szilárd anyag (1,43 g). Termelés: 89%.

VRK futtatóelegy: Hexán/ EtOAc: 4/1, $R_f = 0,27$.

Op.: 153 – 155 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3050, 1693, 1498, 1369, 1213, 1163 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ 7,46 – 7,40 (m, 3H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,02 – 6,85 (m, 10H), 6,26 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ 171,85, 141,75, 141,37, 139,33, 139,30, 137,41, 132,47 (2C), 131,76 (2C), 130,63, 129,20, 129,01 (2C), 128,49 (2C), 128,40, 128,25 (2C), 128,13 (2C), 126,49, 122,42.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}$ (M+H) $^+$: 324,1388, mért 324,1382.

5-(Difenilmetilén)-1-(*p*-toluil)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-on (53a)

A termék sárga, szilárd anyag (1,45 g). Termelés: 81%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, $R_f = 0,34$.

Op.: 108 – 110 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3042, 2923, 1700, 1552, 1443, 1176 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47 – 7,34 (m, 3H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,02 – 6,88 (m, 3H), 6,85 – 6,75 (s, 6H), 6,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 170,93, 140,30, 140,22, 137,92, 137,74, 134,83, 133,25, 131,26 (2C), 130,48 (2C), 129,60, 128,29, 128,09 (2C), 127,98 (2C), 127,26, 127,06 (2C), 127,00 (2C), 121,56, 20,36.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}$ (M+H) $^+$: 338,1539, mért 338,1549.

5-(Difenilmetilén)-1-(2-etilfenil)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-on (53b)

A termék sárga, szilárd anyag (1,48 g). Termelés: 87%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, $R_f = 0,40$.

Op.: 115 – 116 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 2972, 1697, 1491, 1373, 1219, 1161 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41 – 7,31 (m, 3H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 2H), 6,97 – 6,84 (m, 7H), 6,83 – 6,74 (m, 2H), 6,31 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,55 (sex, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,36 (sex, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, δ) 171,92, 141,03, 140,68, 139,63, 138,48, 137,60, 134,53, 131,45 (2C), 130,83, 130,31 (2C), 129,38, 128,33, 128,07 (2C), 128,02, 127,72, 127,53, 127,02 (2C), 125,76, 122,19, 24,01, 13,38.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 352,1696, mért 352,1691.

5-(Difenilmetilén)-1-(2-etil-6-metilfenil)-1H-pirrol-2(5H)-on (53c)

A termék sárgás olaj (1,46 g). Termelés: 80%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, $R_f = 0,40$.

IR (film, ν_{max}): 3056, 2967, 1701, 1468, 1365, 1217, 1159 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,41 – 7,36 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 2H), 6,96 – 6,84 (m, 4H), 6,79 – 6,71 (m, 4H), 6,44 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,41 – 2,27 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,18, 141,32, 140,09, 139,27, 137,11, 136,81, 135,75, 133,51, 130,69 (2C), 129,50, 128,46 (2C), 128,14 (2C), 128,10, 127,58, 127,31, 127,29, 126,83 (2C), 125,25, 122,50, 23,77, 17,83, 13,52.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 366,1852, mért 366,1849.

1-([1,1'-Bifenil]-2-il)-5-(Difenilmetilén)-1H-pirrol-2(5H)-on (53d)

A termék fehér, szilárd anyag (1,63 g). Termelés: 82%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, $R_f = 0,32$.

Op.: 174 – 176 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr, ν_{max}): 3056, 1694, 1482, 1437, 1368, 1215, 1158 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,44 – 7,34 (m, 4H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,24 (td, $J = 7,7$, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,09 (td, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,90 – 6,85 (m, 3H), 6,78 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,76 – 6,66 (m, 2H), 6,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172,16, 140,21, 139,88, 138,69, 137,86, 137,65, 136,32, 133,39, 131,96, 130,81 (2C), 130,77, 129,94, 129,65, 128,16 (2C), 128,14, 127,66, 127,63 (2C), 127,59, 127,34 (2C), 127,21, 127,17, 126,57 (2C), 120,95.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 400,1696, mért 400,1709.

5-(Difenilmetilén)-1-naftil-1*H*-pirrol-2(5*H*)-on (53e)

A termék fehér, szilárd anyag (1,64 g). Termelés: 88%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, $R_f = 0,40$.

Op.: 182 – 184 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3098, 3075, 1693, 1404, 1219, 1170 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 4H), 7,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 6,74 – 6,64 (m, 1H), 6,57 – 6,50 (m, 4H), 6,49 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 171,18, 140,03, 139,96, 138,75, 137,22, 133,25, 132,73, 130,95 (2C), 130,23, 130,07, 129,39 (2C), 128,24, 128,11 (2C), 127,68, 127,34, 127,15, 126,96, 126,15 (3C), 125,59, 124,68, 123,07, 121,94.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{NO}$ (M+H) $^+$: 374,1539, mért 374,1526.

1-Benzil-5-(Difenilmetilén)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-on (53f)

A termék sárga, szilárd anyag (1,16 g). Termelés: 69%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, $R_f = 0,40$.

Op.: 135 – 137°C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3061, 3027, 1687, 1448, 1363, 1129 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,26 (m, 4H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 7,11 – 7,07 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,04 – 7,01 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,56 – 6,52 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173,40, 140,59, 140,23, 138,74, 137,95, 137,49, 131,40 (2C), 131,24 (2C), 131,10, 128,47, 128,32, 127,95 (2C), 127,91 (4C), 126,68, 126,21 (2C), 122,18, 45,02.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}$ (M+H) $^+$: 338,1539, mért 338,1536.

5-(Difenilmetilén)-1-[2-(trifluormetil)fenil]-1*H*-pirrol-2(5*H*)-on (53g)

A termék fehér, szilárd anyag (1,80 g). Termelés: 92%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, $R_f = 0,24$.

Op.: 182 – 184 °C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3054, 1701, 1374, 1317, 1159, 1126 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41 – 7,31 (m, 4H), 7,27 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 5H), 6,30 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171,96, 140,29, 140,24, 138,96, 137,64, 134,00, 132,86, 131,80, 131,27 (2C), 131,18, 130,72 (2C), 128,45, 128,12 (2C), 127,95, 127,91 ($J = 30,9$ Hz), 127,72, 127,37 (2C), 127,15 ($J = 4,8$ Hz), 123,28 ($J = 273,9$ Hz), 121,71.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ –61,04 (3F, s)

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 392,1257, mért 392,1254.

1-(2-Brómfenil)-5-(Difenilmetilén)-1H-pirrol-2(5H)-on (53h)

A termék sárga, szilárd anyag (1,41 g). Termelés: 70%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, $R_f = 0,28$.

Op.: 142 – 143 °C.

IR (KBr, ν_{max}): 3052, 1701, 1477, 1443, 1216, 1161 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,00 – 6,85 (m, 6H), 6,42 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,28, 140,03, 139,93, 137,29, 137,09, 135,30, 132,18, 131,98, 130,98 (2C), 129,84 (2C), 129,75, 128,88, 128,30, 128,13 (2C), 127,55, 127,35, 127,02 (2C), 122,53, 121,90.

HRMS (ESI) m/z számított $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrNO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 402,0488, mért 402,0504.

1-(4-Brómfenil)-5-(difenilmetilén)-1H-pirrol-2(5H)-on (53i)

A termék sárga, szilárd anyag (1,86 g). Termelés: 92,5%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, $R_f = 0,40$.

Op.: 101 – 103 °C.

IR (KBr, ν_{max}): 3074, 1695, 1487, 1363, 1209, 1155 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,47 – 7,38 (m, 3H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,08 – 6,94 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,61, 140,67, 139,91, 137,70, 137,50, 135,14, 131,26 (2C), 130,56 (2C), 130,38 (2C), 129,89, 129,17 (2C), 128,42, 128,11 (2C), 127,56, 127,27 (2C), 121,48, 118,46.

HRMS (ESI) m/z számított $C_{23}H_{17}BrNO$ (M+H)⁺: 402,0488, mért 402,0489.

5-(Difenilmetilén)-1H-pirrol-2(5H)-on (53j)

A termék fehér, szilárd anyag (0,59 g). Termelés: 48%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, R_f = 0,11.

Op.: 174 – 176°C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3259, 3046, 1683, 1444, 1334, 1209 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 6H), 7,23 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 2H), 7,02 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 172,15, 139,29, 138,63, 137,67, 136,66, 130,87 (2C), 130,28 (2C), 128,50 (2C), 128,23 (2C), 128,02, 128,00, 126,59, 124,70.

HRMS (ESI) m/z számított $C_{17}H_{14}NO$ (M+H)⁺: 248,1070, mért 248,1072.

4.3.2 Az 1-[2-Bróm-6-(trifluormetil)fenil]-5-(difenilmetilén)-1H-pirrol-2(5H)-on (53k) vegyület előállítása során tapasztalt eltérés

A 4.3.1 pont alatti általános eljárást elvégezve termékek keverékét kaptuk, melyek szerkezetazonosítását kromatográfiás tisztítás után elvégeztük. A kapott termékeket, **53k** vegyületet 27%-os termeléssel és az **55** vegyületet 53%-os termeléssel izoláltuk.

1-[2-Bróm-6-(trifluormetil)fenil]-5-(difenilmetilén)-1H-pirrol-2(5H)-on (53k)

A termék sárgás, szilárd anyag (0,63 g). Termelés: 27%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, R_f = 0,30.

Op.: 145 °C-tól bomlik.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3061, 1699, 1469, 1312, 1208, 1127 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,53 – 7,46 (1H, m), 7,40 – 7,30 (5H, m), 7,23 – 7,17 (2H, m), 7,07 – 6,98 (3H, m), 6,97 – 6,90 (3H, m), 6,32 (1H, d, J = 6,0 Hz).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ_{F} : – 60,99 (3F, s).

HRMS (ESI) m/z számított $C_{24}H_{16}BrF_3NO$ (M+H)⁺: 470.0362, mért 470.0365.

3-Bróm-9,9-difenil-5-(trifluormetil)-9H-pirrol[1,2-a]indol (55)

A termék fehér, szilárd anyag (0,63 g). Termelés: 53%.

VRK futtatóelegy: Hexán : EtOAc = 4 : 1, $R_f = 0,78$.

Op.: 204 – 206 °C.

Kis felbontású GC-MS készülékkel meghatározott molekulatömeg megegyezik a számított értékkel ($M_s=454$ g/mol) és a bróm atom meglétét a molekula csúcsok 1:1 arányú jele bizonyítja a 453 és 455 csúcsértékeknél.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,65 – 7,50 (3H, m), 7,38 – 7,26 (5H, m), 7,23 – 7,10 (6H, m), 6,19 (1H, s).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ_{F} : – 60,22 (3F, s).

5. Összefoglalás

Tudományos diákköri munkám során új 1-arilpirrol származékok szintézisével foglalkoztam. Céлом volt az 1-fenil-1*H*-pirrol (**3**) szelektív dibrómozásának megvalósítása. Az alapvegyületet NBS-sel reagáltattam olyan reakciókörülmények között, melynek alkalmazásával a **45** vegyületet 99%-os tisztasággal sikerült előállítani. A brómozás szelektíven a pirrolgyűrű $C\alpha$ és $C\alpha'$ helyzetében történt. A dihalogénezési reakcióval további dibrómozott arilpirrol származékokat (**47a-k**) is sikerrel előállítottunk.

Az új brómvegyületekből kiinduló fémorganikus reakciókkal különböző funkciós csoportok bevitelét is megvalósítottuk. A brómatomok egyenkénti cseréjével valósítottuk meg a reakciókat, így például jó hozammal (89%) sikerült kialakítani karbonsav funkciót (**48**, **49a-c**). Kísérleti eredményeink alapján az 1-aril-1*H*-pirrol alapvázsal rendelkező vegyületekből tehát szelektív dihalogénezéssel, majd fémorganikus úton változatos funkciók kialakításával olyan vegyületek előállítására nyílik lehetőség, amelyek várhatóan enantioszelektív reakciók hatékony katalizátorai, illetve katalizátor ligandumai is lehetnek.

A **45** vegyületet egy ekvivalens *n*-butil-lítiummal reagáltatva, majd a reakcióelegyhez benzofenont adva egy, az irodalomban eddig nem publikált vegyületet (**51**) sikerült előállítani. Az új 5-(difenilmetilén)-1-fenil-1*H*-pirrol-2-(5*H*)-on (**51**) szintézisét optimáltuk, majd több másik, általunk előállított dibróm-származékot (**47a-k**) is átalakítottunk 5-(difenilmetilén)-1-aril-1*H*-pirrol-2-(5*H*)-onokká, (**53a-j**) 80-90% körüli termeléssel. Az **53k** származék előállításánál egy triciklusos vegyület (**55**) is keletkezett, melyet tiszta formában kinyertünk és szerkezetazonosítását elvégeztük.

TDK munkám során tehát hatékony, új módszert dolgoztunk ki olyan 1*H*-pirrol-2-(5*H*)-on szerkezeti elemet tartalmazó vegyületek szintetikus előállítására, melyek természetes eredetű anyagok alapvázaiként az irodalomban több helyen is megtalálhatóak. A kapott vegyületek továbbalakíthatóságával, új funkciók kialakításával a jövőben érdemes lehet foglalkozni.

6. Rövidítések

ekv.:	ekvivalens
absz.:	abszolútizált, vízmentes
BuLi:	<i>n</i> -butil-lítium
DEE:	dietil-éter
DKM:	diklór-metán
DPPF:	1,1'-bis(difenilfoszfino)ferrocén
DMF:	<i>N,N</i> -dimetil-formamid
THF:	tetrahidrofurán
CHCl ₃ :	kloroform
EtOAc:	etil-acetát
TEBAC:	benzil-trietil-ammónium-klorid
Ac:	acetyl-csoport
Ar:	aromás-csoport
Bn:	benzil-csoport
M, M':	többnyire alkáli- vagy más fématom
DMSO:	dimetil-szulfoxid
TMS:	trimetilszilán
VRK:	vékonyréteg-kromatográfia
R _f :	retenciós faktor
Op.:	olvadáspont
MS:	tömegspektroszkópia
HRMS:	nagy felbontású tömegspektroszkópia
IR:	infravörös spektroszkópia
NMR:	mágneses magrezonancia spektroszkópia

7. Irodalomjegyzék

- 1 Jones, R. A., Ed.; John Wiley & Sons: *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrroles*, **1990**, 48.
- 2 Elming, N.; Clauson-Kaas, N.: *Acta Chemica Scandinavica*, **1952**, 6, 867.
- 3 Bandyopadhyay, D.; Mukherjee, S.; Banik, B. K.: *Molecules*, **2010**, 15, 2520.
- 4 Bandyopadhyay, D.; Mukherjee, S.; Banik, B. K.; Granados, J. C.; Short, J. D.: *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 50, 209.
- 5 Rivera, S.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K.: *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 5445.
- 6 Mann, G.; Hartwig, J. F.; Driver, M. S.; Fernández-Rivas, C.: *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, 827.
- 7 Quach, Tan D.; Batey, Robert A.: *Organic Letters*, **2003**, 5, 4397.
- 8 Morgó J.; Gyurkovics I.: *Szerves Vegyipari Alapfolyamatok*, **2002**, 113.
- 9 Gilow, H. M.; Burton, D. E.: *Journal of Organic Chemistry*, **1981**, 46, 2221.
- 10 Faigl, F.; Deák, Sz.; Mátravölgyi, B.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Balázs, L.; Hermecz, I.: *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4259.
- 11 Faigl, F.; Kollár, L.; Kotschy, A.; Szepes, L.: *Szerves fémvegyületek kémiája*, **2001**, 111.
- 12 Schlosser, M.; John Wiley and Sons: *Organometallics in Synthesis - A Manual* Chichester, **1994**, 1.
- 13 Faigl, F.; Kovács, E.; Mátravölgyi, B.; Thurner, A.: *Gyógyszerkémiai alapfolyamatok*, **2011**, 158.
- 14 Faigl, F.; Fogassy, K.; Szűcs, E.; Kovács, K.; Keserű, G., M.; Harmat, V.; Böcskei, Z.; Tőke, L.: *Tetrahedron*, **1999**, 55, 7881.
- 15 (a) Celmer, W. D.; Solomons, I. A.: *Journal of the American Chemical Society*, **1955**, 77, 2861.
(b) Faulkner, D. J.: *Tetrahedron*, **1977**, 33, 1421.
- 16 Simmons, C. J.; Marner, F.-J.; Cardellina, J. H.; Moore, R. E.; Seff, K.: *Tetrahedron Letters*, **1979**, 20, 2003.
- 17 Rico, R.; Bermejo, F.: *Tetrahedron Letters*, **1995**, 43, 7889.
- 18 Falk, H.; Grubmayr, K.; Herzig, U.; Hofer, O.: *Tetrahedron Letters*, **1975**, 16, 559.

- 19 Cherry, K.; Thibonnet, J., Duchene, A., Parrain, J.-L., Abarbri, M.: *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 2063.
- 20 Augustin, M.; Koehler, M.: *Zeitschrift für Chemie*, **1983**, 23, 402.
- 21 Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Kostikov, R. R.: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1987**, 23, 1070.
- 22 Skodáné Földes, R., Kollár, L.: *Magyar Kémiai Folyóirat - Összefoglaló közlemények*, **2004**, 109-110, 1.
- 23 Saito, T.; Sugizaki, K.; Osada, H.; Kutsumura, N.; Otani, T.: *Heterocycles*, **2010**, 80, 207.
- 24 Ishii, A.; Horikawa, Y.; Takaki, I.; Shibata, J.; Nakayama, J.; Hoshino, M.: *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32, 4313.
- 25 Hildebrandt, A.; Lang, H.: *Dalton Transactions*, **2011**, 40, 11831.
- 26 Gilow, H. M.; Burton, D. E.: *Journal of Organic Chemistry*, **1981**, 46, 2221.
- 27 Donohoe, T. J.; Harji, R. R.; Cousins, R. P. C.: *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 1327.
- 28 Pogam PLAOTN Spek, A. L. *Acta Crystallographica Section D* **2009**, 65, 148.
- 29 Melchiorre, P. ; Jorgensen, K. A.: *Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 68, 4151.

8. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Faigl Ferenc egyetemi tanárnak, Deák Szilvia és Dr. Mátravölgyi Béla konzulenseimnek és a labor összes többi dolgozójának, akik dolgozatom készítése során elméleti és gyakorlati téren egyaránt segítségemre voltak, továbbá Dr. Czugler Mátyásnak és Holczbauer Tamásnak az egykristály röntgendiffrakciós mérésekért.