

Pirazolszármazékok szintézise dehidroecetsavból

TDK dolgozat

Gyógyszervegyész-mérnök mesterszak

Szerves Kémia és Technológiai Tanszék

Hornyánszky Ágnes

Témavezetők: Dr. Kovács Péter, tudományos főmunkatárs

Dr. Keserű György Miklós kutatóprofesszor, az MTA lev. tagja

Konzulens: Dr. Ábrányi-Balogh Péter, tudományos főmunkatárs

Készült: BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
HUN-REN TTK, Szerves Kémiai Intézet, Gyógyszerkémiai
Kutatócsoport



Tartalomjegyzék

1. Rövidítésjegyzék	4
2. Bevezetés	5
3. Irodalmi áttekintés	6
3.1. A dehidroecetsav	6
3.1.1. Általános jellemzői	6
3.1.2. Tautoméria	6
3.1.3. Előállítása	7
3.1.4. Reaktivitása	7
3.2. Pirazolszármazékok szintézise dehidroecetsavból	8
3.3. A pirazolszármazékok biológiai jelentősége	13
4. Célkitűzés	15
5. Saját munka ismertetése	16
6. Kísérleti rész	21
6.1. Alkalmazott vizsgálati módszerek	21
6.2. Elvégzett reakciók	21
6.2.1. A 3',5-dimetil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-5'-ol (14 g) előállítása	21
6.2.2. Az 1,1'-difenil-3',5-dimetil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-5'-ol (14 a) előállítása	22
6.2.3. Az (<i>E</i>)-3-(1-hidrazinilidénetil)-4-hidroxi-6-metil-2 <i>H</i> -pirán-2-on (12 g) előállítása	22
6.2.4. A 3,6-dimetilpirano[4,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on (13 g) és 3',5-dimetil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-5'-ol (14 g) előállítása	23
6.2.5. Az (<i>E</i>)-3-(1-(2-fenilhidrazinilidén)etil)-4-hidroxi-6-metil-2 <i>H</i> -pirán-2-on (12 a) előállítása	24
6.2.6. Az 1-fenil-3,6-dimetilpirano[4,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on (13 a) és az 1,1'-difenil-3',5-dimetil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-5'-ol (14 a) előállítása	24
6.2.7. Az (<i>E</i>)-3-(1-(2-(4-brómfenil)hidrazinilidén)etil)-4-hidroxi-6-metil-2 <i>H</i> -pirán-2-on (12 q) előállítása	25
6.2.8. Az 1-(4-brómfenil)-3,6-dimetilpirano[4,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on előállítása (13 q) és 1,1'-bisz(4-brómfenil)-3',5-dimetil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-5'-ol (14 q)	26
6.2.9. Az (<i>E</i>)-4-hidroxi-6-metil-3-(1-(2-(4-nitrofenil)hidrazinilidén)etil)-2 <i>H</i> -pirán-2-on (12 d) előállítása	27
6.2.10. A 3,6-dimetil-1-(4-nitrofenil)pirano[4,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on (13 d) és 3',5-dimetil-1,1'-bisz(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-5'-ol (14 d) előállítása	27
6.2.11. Az (<i>E</i>)-4-hidroxi-6-metil-3-(1-(2-(3-nitrofenil)hidrazinilidén)etil)-2 <i>H</i> -pirán-2-on (12 r) előállítása	28

6.2.12. A 3,6-dimetil-1-(3-nitrofenil)pirano[4,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on (13 r) és 3',5-dimetil-1,1'-bisz(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-5'-ol (14 r) előállítása	29
6.2.13. Az (<i>E</i>)-4-hidroxi-6-metil-3-(1-(2-(4-metoxifenil)hidrazinilidén)etil)-2 <i>H</i> -piran-2-on (12 l) előállítása.....	29
6.2.14. A 3,6-dimetil-1-(4-metoxifenil)pirano[4,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on (13 l) és 3,6-dimetil-1-(4-metoxifenil)pirano[2,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on (17 l) előállítása	30
6.2.15. Az (<i>E</i>)-4-hidroxi-3-(1-(2-(3-metoxifenil)hidrazinilidén)etil)-6-metil-2 <i>H</i> -piran-2-on (12 s) előállítása	31
6.2.16. Az 1-(3-metoxifenil)-3,6-dimetilpirano[4,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on (13 s) és 3,6-dimetil-1-(3-metoxifenil)pirano[2,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on (17 s) előállítása	31
6.2.17. A 7-bróm-1-(4-brómfenil)-3,6-dimetilpirano[4,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on (34) előállítása	32
6.2.18. A 7-bróm-3,6-dimetil-1-(4-nitrofenil)pirano[4,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on (35) előállítása	33
6.2.19. Az 1-(4-aminofenil)-7-bróm-3,6-dimetilpirano[4,3- <i>c</i>]pirazol-4(1 <i>H</i>)-on (36) előállítása	33
6.2.20. Az <i>N</i> -(4-(7-bróm-3,6-dimetil-4-oxopirano[4,3- <i>c</i>]pirazol-1(4 <i>H</i>)-il)fenil)benzamid (37) előállítása.....	34
Összefoglalás	35
7. Irodalomjegyzék	37

1. Rövidítésjegyzék

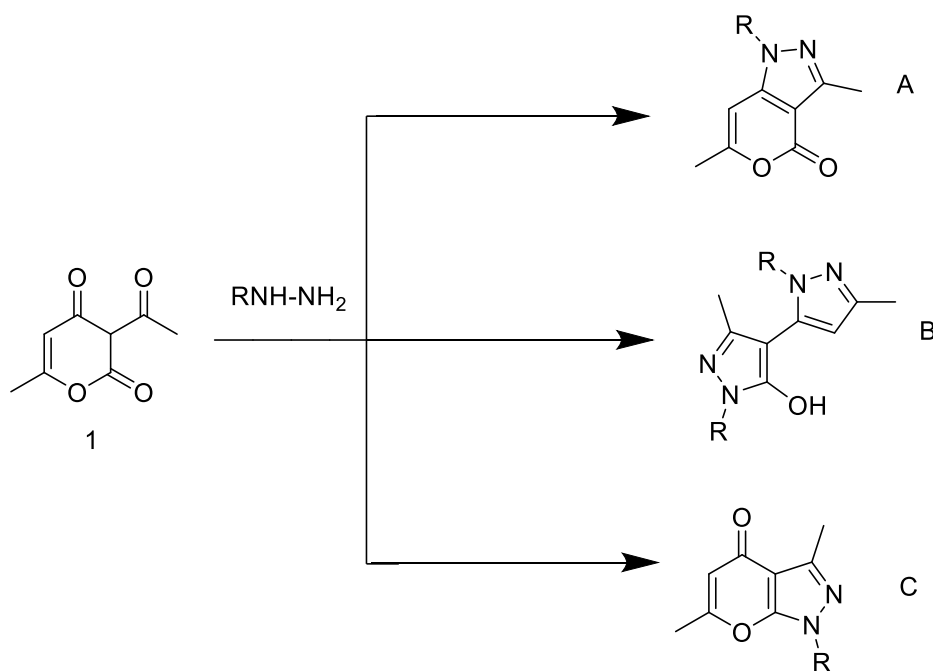
DHA	dehidroecetsav
KOAc:	kálium-acetát
NBS:	<i>N</i> -brómszukcinimid
CSA:	kámforszulfonsav
<i>p</i> TSA:	<i>para</i> -toluolszulfonsav
h:	óra
NSAID:	nem szteroid alapú gyulladáscsökkentő
COX:	ciklooxygenáz
GI:	gyomor-bélrendszer
PO:	peroxidáz
EGFR	epidermális növekedési faktor receptor
BRAF	B-Raf proto-onkogén, szerin/treonin kináz

2. Bevezetés

A Természettudományi Kutatóközpont Gyógyszerkémiai Kutatócsoportja több éve foglalkozik új heterociklusok előállításával. A heterociklusos vegyületek széles körben fordulnak elő a természetben, és az élethez is nélkülözhetetlenek; a DNS és az RNS bázispárjai, valamint a legtöbb fehérje is tartalmaz heterociklusos vázat, továbbá kulcsfontosságú szerepet töltenek be többek között a sejtek anyagcseréje során is. Számos szintetikus és természetes heterociklusos vegyület, farmakológiailag aktív, és a klinikai gyógyászatban is használják.¹

A 2-pironok és kondenzált származékaik nagy érdeklődést keltettek biológiai aktivitásuk széles skálája miatt. Egy másik heterociklusos rész beépítése akár szubsztituens formájában, akár kondenzált komponensként változatos biológiai aktivitáshoz vezet. Emellett a pirazol gyűrű különféle gyógyszerek alapvázát adja, melyek cukorbetegség elleni, daganatellenes, lázcsillapító, gyulladáscsökkentő, vérnyomáscsökkentő és antidepresszáns tulajdonságokkal rendelkeznek.²

A korábbi években számos kutató foglalkozott a dehidroecetsav (**1**) és különböző hidrazin származékok reakciójával, amivel eltérő pirazol származékokat állítottak elő. Eredményeik azonban nem minden esetben egyeztek, hasonló körülmények között az alábbi szerkezeteket (**A-C**) közölték:



1. ábra: Az irodalomban található szerkezetvariációk

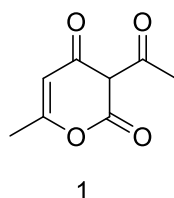
3. Irodalmi áttekintés

3.1. A dehidroecetsav

3.1.1. Általános jellemzői

A 3-acetil-4-hidroxi-6-metil-2-oxo-2*H*-pirán (**1**), triviális nevén dehidroecetsav (DHA) egy monociklusos oxigéntaralmú vegyület, szagtalan, színtelen vagy fehér kristályos szilárd anyag. Vízen szinte oldhatatlan, a legtöbb szerves oldószerben mérsékelten oldódik³, gyenge sav ($pK_a = 5,26$ vízben).⁴ A vegyületet a pironszármazékok közé sorolják.⁵

A dehidroecetsavat Geuther⁶ 1866-ban fedezte fel az acetecetészter bomlástermékeként. Az első lehetséges szerkezetet Schibbye javasolta 1882-ben a foszfor-pentakloriddal adott reakciója alapján⁷. Azonban a vele való további kísérletek rámutattak arra, hogy a DHA valószínűleg nem valódi sav, túl kicsi disszociációs állandója miatt. A ma ismert szerkezeti képletét 1890-ben Feist⁸ publikálta, melynek helyességét végül 1952-ben infravörös- és Raman-spektroszkópiával igazoltak.

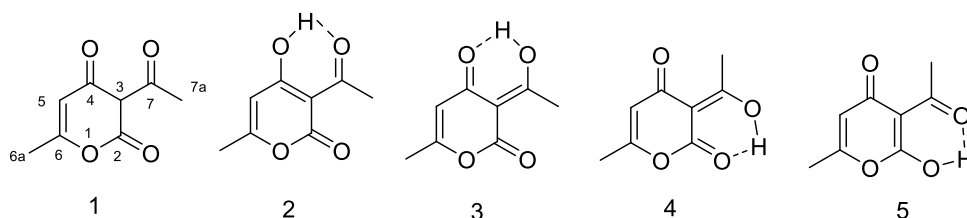


2. ábra: Dehidroecetsav

A dehidroecetsav megtalálható a természetben is például az az aranyárga óriáscesésze virágából lehet izolálni.⁹ Régen főleg tartósítószerként használták élelmiszer-csomagolásokban gomba-, és baktériumölő hatása miatt¹⁰, azonban nagy toxicitása miatt nem tudott világméretű jelentőséget elérni. Ma már csak néhány ázsiai országban használják nagyon speciális alkalmazásokban. Fontos szerepe van új aktív biológiai vegyületek előállításában,³ mivel gyorsan és teljesen felszívódik az emberi szervezetben és a vizelettel ürül ki.¹¹

3.1.2. Tautomeria

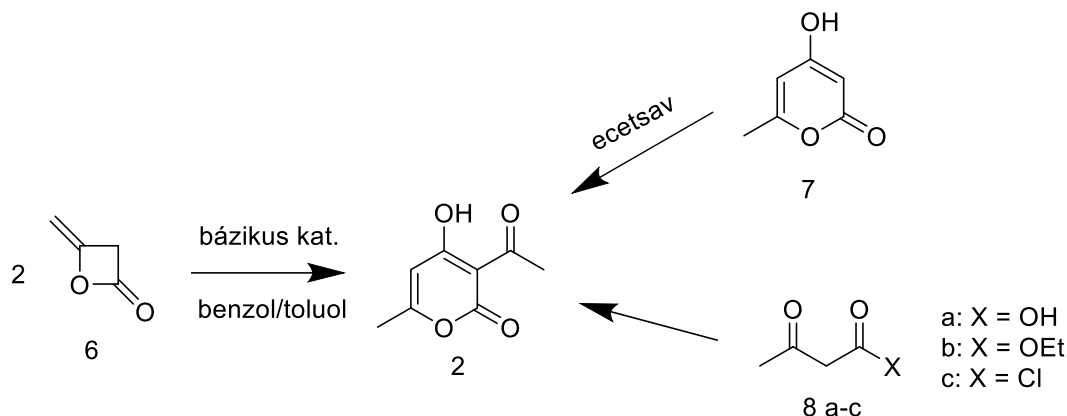
Öt tautomer formája (**1-5**) létezik, azonban a kutatások azt bizonyították, hogy a legstabilabb formája a **2-es**. Ennek oka, hogy az összes tautomer közül ez tartalmazza a leghosszabb konjugált rendszert az O-1-től a C-7 oxigénig. Továbbá nem tartalmaz exociklusos szén-szén kettős kötést, mivel az endociklusos kettős kötések általában stabilabbak, mint az exociklusos kettős kötések (**3. ábra**).^{12,13}



3. ábra: A dehidroecetsav tautomer formái

3.1.3. Előállítása

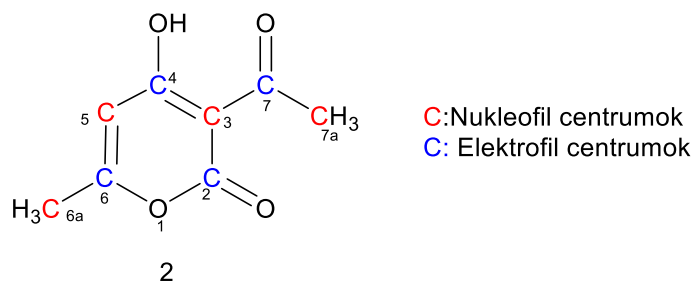
A dehidroecetsavat számos úton lehet előállítani. Egyrészt a diketén (**6**) szabályozott polimerizációjával kis mennyiségű bázikus katalizátor jelenlétében, aromás szénhidrogénekben,¹⁴ másrészt a triecetsav-lakton (**7**) ecetsavval történő acilezésével kénsav, piridin vagy nátrium-acetát jelenlétében.¹⁵ Továbbá szintetizálható acetecetsavból (**8 a**)¹⁶, acetecetészterből (**8 b**)¹⁷ és acetocetilkloridból (**8 d**)¹⁸ (4. ábra).



4. ábra: A DHA (**2**) előállítása

3.1.4. Reaktivitása

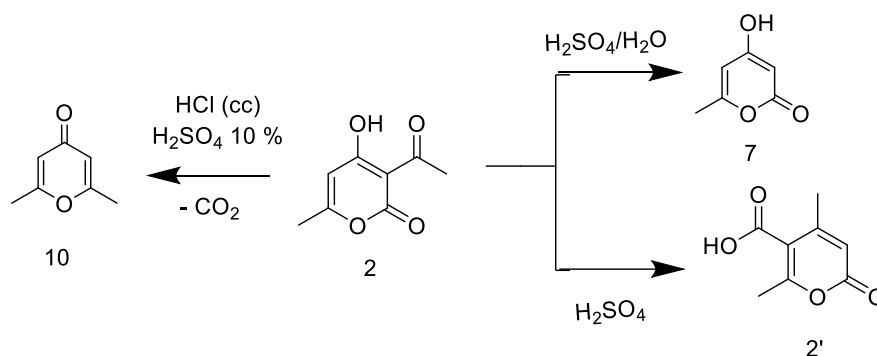
A dehidroecetsav számos reaktív centrummal rendelkezik. A C₂, C₄, C₆ és C₇ szénatomok erősen elektrofil centrumok^{19,20}, míg C₃ és C₅ szénatomoknak nukleofil tulajdonságai vannak.²¹



5. ábra: A DHA (**2**) reaktív helyei

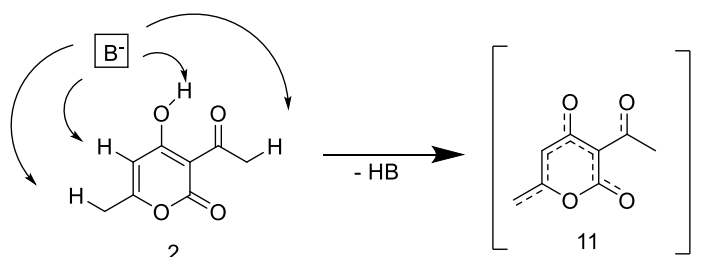
Nukleofil ágenssel (például hidrazin) történő reakció a C₂ és C₆ szénatomon a pirángyűrű felnyílását idézi elő, amit általában gyűrűzárás követ, hogy új heterociklus alakuljon ki. Ez szemben elektrofil ágens belépése a C₃, valamint a C₅ szénatomon nem jár a gyűrű felnyílásával. A C₄ és C_{7a} szénatom általánosságban szubsztitúciós reakcióban vesz részt. A C_{6a} és C_{7a} metilcsoportok több módon is alkilezhetők.³

Kénsavas közegben a dehidroecetsav többféle átrendeződésen megy keresztül. 90%-os kénsavval rövid ideig 135 °C-ra hevítve, majd vízre öntve triecetsav-laktonná (**7**) kristályosodik ki.²² 85%-os kénsavval végezve a reakciót a triacetilakton mennyisége jelentősen csökken, a dehidroecetsavval izomer (**2'**) termék keletkezik.²³ A DHA-ból tömény sósavval vagy 10%-os vizes kénsavval történő hevítés hatására, CO₂ kilépése mellett 2,6-dimetil-4H-pirán-4-on (**10**) képződik (6. ábra).²⁴



6. ábra: A DHA (**2**) reakciói savas közegben

Bázikus körülmények között a deprotonált intermediert kapjuk, amely alkilezhető a C_5 , C_{6a} , C_{7a} szénatomon a bázis mennyiségétől és reakciópartnertől függően (**11**) (**7. ábra**).³

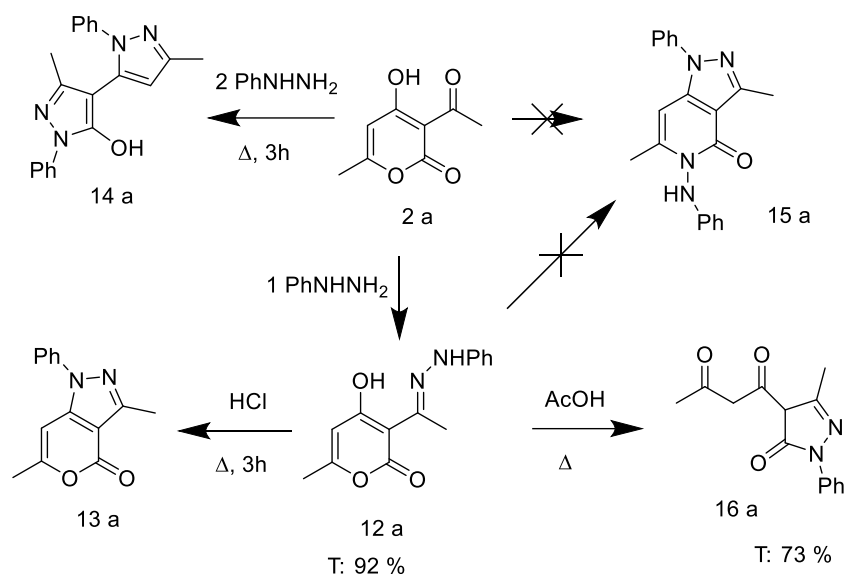


7. ábra: A DHA (**2**) reakciója bázissal

3.2 Pirazolszármazékok szintézise dehidroecetsavból

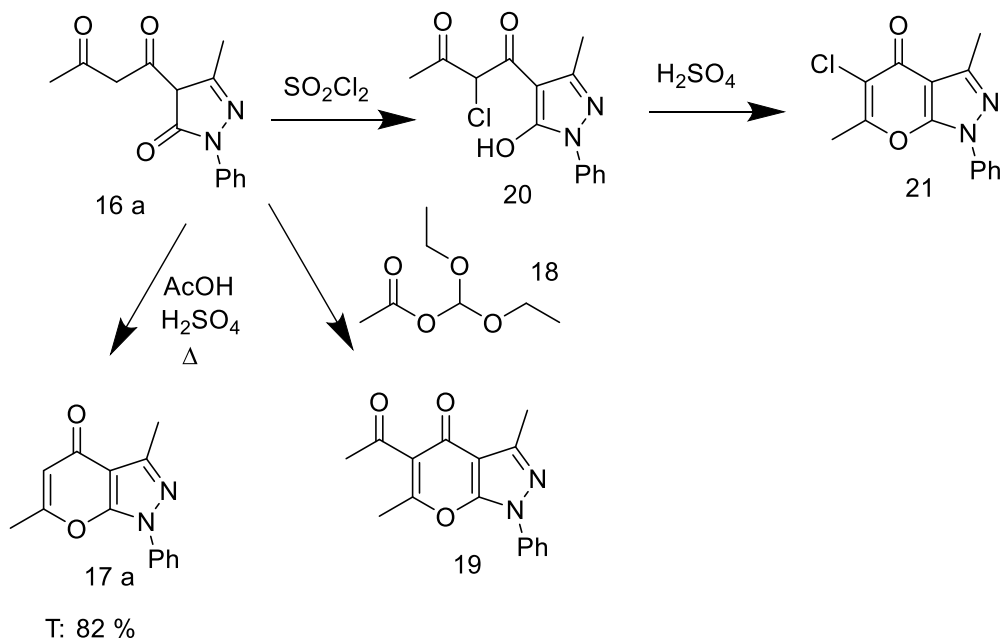
A szakirodalomban fellelhető a dehidroecetsav reakciója hidrazin származékokkal, amivel különböző pirazol származékokat állítottak elő.

Perkin és munkatársai²⁵ 1884-es közleményükben leírták, hogy a fenilhidrazin etanolos oldatban könnyen reagál a dehidroecetsavval, és 3-(1-fenilhidrazonoetil)dehidroecetsav (**12 a**) keletkezik. 1905-ben Stollé és munkatársai²⁶, valamint 1910-ben Benary és munkatársai²⁷ sikeresen előállították a 3,6-dimetil-1-fenil-4-oxopirano[4,3-c]pirazol (**13 a**) és 5-hidroxi-3-metil-1-fenil-4-(3-metil-1-fenil-pirazol-5-il)-pirazol (**14 a**) vegyületeket. Ezeket a szerkezeteket NMR-rel nem bizonyították. Gelin és munkatársai²⁸ 1984-ben arról számoltak be, hogy a fenilhidrazonokat (**12 a**) sikeresen alakították át 1-(1-fenil-4,5-dihidro-3-metil-5-oxo-1H-pirazol-4-il)but-1,3-dionná (**16 a**), majd a következő lépésben, 1H-pirano[2,3-c]pirazol-4-on-származékokat szintetizáltak, melyeket ^1H és ^{13}C NMR-rel bizonyították. Azonban a 5-anilino-3,6-dimetil-4-oxo-1-fenil-pirazolo[4,3-c]piridint (**15 a**) nem sikerült előállítaniuk (**8. ábra**). Ebből is látszik, hogy hasonló körülmények között többféle heterociklus is kialakítható.



8. ábra: A DHA (**2**) reakciói fenilhidrazinnal

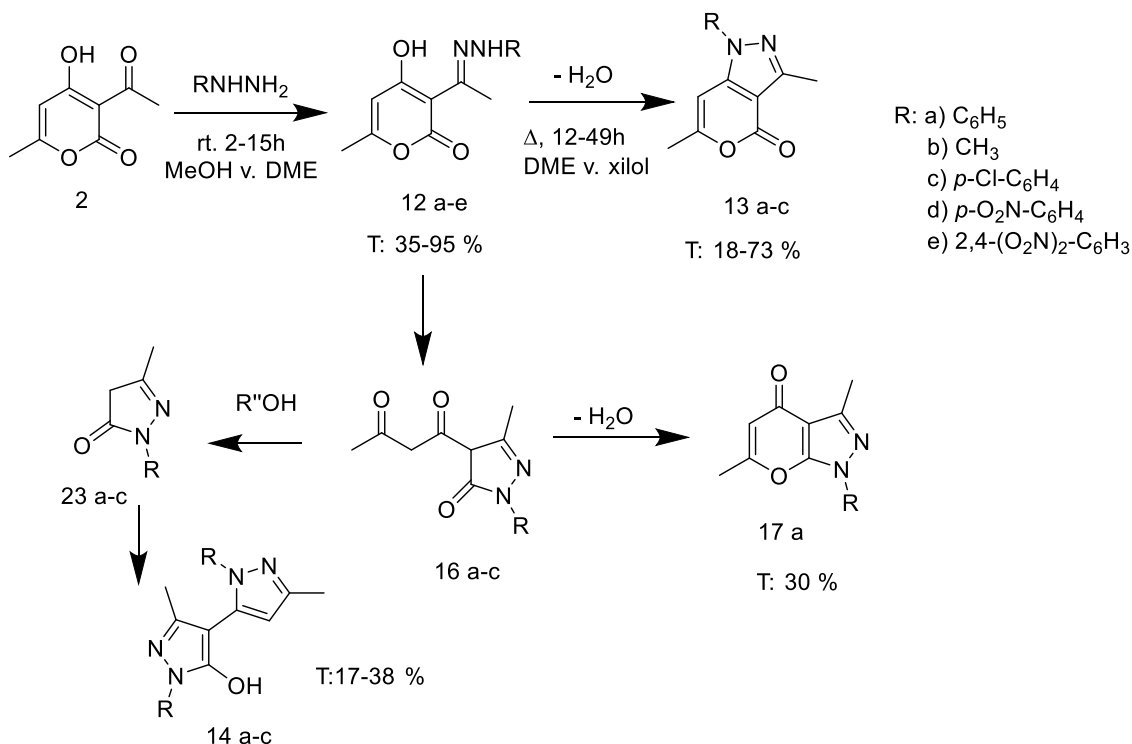
A 1-(1-fenil-4,5-dihidro-3-metil-5-oxo-1*H*-pirazol-4-il)but-1,3-dion (**16 a**) vegyület gyűrűzárását ecetsavban való forralással valósították meg kénsav jelenlétében, ekkor kapták a 3,6-dimetil-1-fenilpirano[2,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-ont (**17 a**). A diketont (**16 a**) dietoximetilacetáttal (**18**) kondenzálva 5-acil-4-oxo-1*H*-pirano[2,3-*c*]pirazolokat (**19**) kaptak. A diketon (**16 a**) szulfuril-kloriddal történő reakciójával állították elő a (**20**) klór-származékot, amelyet tisztítás nélkül ciklodehidratációban 5-klór-4-oxo-pirano[2,3-*c*]pirazollá (**21**) alakították tömény kénsavban szobahőmérsékleten (**9. ábra**)²⁸.



9. ábra: Pirazol származékok előállítása

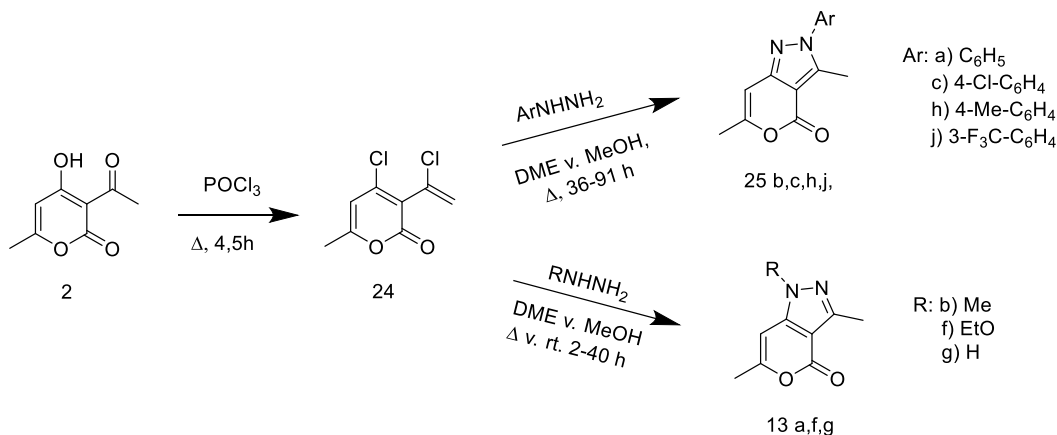
Cantos és munkatársai²⁹ 1986-ban sikeresen előállították a **13 a-c** vegyületeket, azonban a **12 d-e** vegyületeket esetében a gyűrűzárás nem ment végbe az aromás gyűrű alacsony nukleofilitása miatt. A reakciókban több melléktermék is keletkezett. Ezt azzal magyarázzák, hogy a dehidroecetsav és a fenilhidrazin egyszerűen kapcsolt termékéből **13 a-c** könnyen

kialakul a megfelelő 4-acetoacetyl-2,4-dihidro-5-metil-3*H*-pirazol-3-on (**14 a-c**) savkatalízis hatására, amelyből a kétféle melléktermék származik. Vízvesztéssel (gyűrűzáródással) a **17-es** heterociklus alakul ki, savas közegben, ugyanis ez kedvez a laktongyűrűnek. A bipirazol (**14**) melléktermék kialakulásáért egy retro-Claisen reakció felel, melyből pirazol-3-on származék (**23 a-c**) képződik, majd dimerizálódik (**10. ábra**). Az előállított vegyületeket ^1H , ^{13}C és $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ NOE NMR-rel igazoltak.



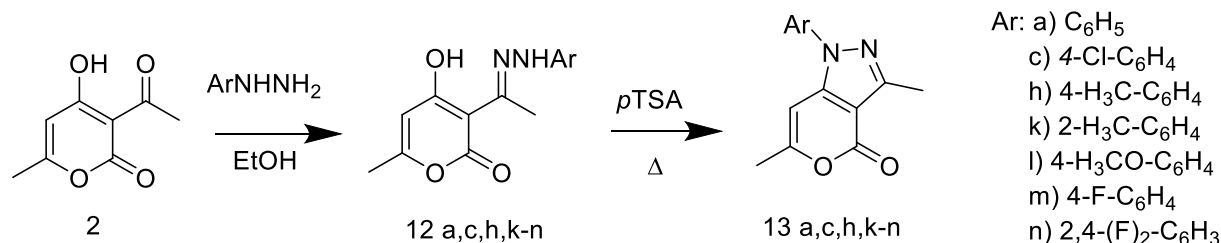
10. ábra: Cantos és munkatársai által végzett reakciók

Ezután egy másik úton is elindultak Oppenheim³⁰ 1876-ban készült tanulmánya alapján. A dehidroecetsavból foszfor-oxikloriddal a 4-klór-3-(1-klórvinil)-6-metil-2*H*-pirán-2-on (**24**) nyerték, melyet ezután különböző fenilhidrazinokkal reagáltattak és ekkor kapták a 2-aryl-3,6-dimetilpirano[4,3-*c*]pirazol-4-(2*H*)-on (**25**) származékokat. Alkilhidrazinokkal a korábban ismert gyűrű szerkezet alakul ki (**13**) (**11. ábra**). Az előállított vegyületek szerkezetét ^1H , ^{13}C és $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ NOE NMR-rel igazoltak.



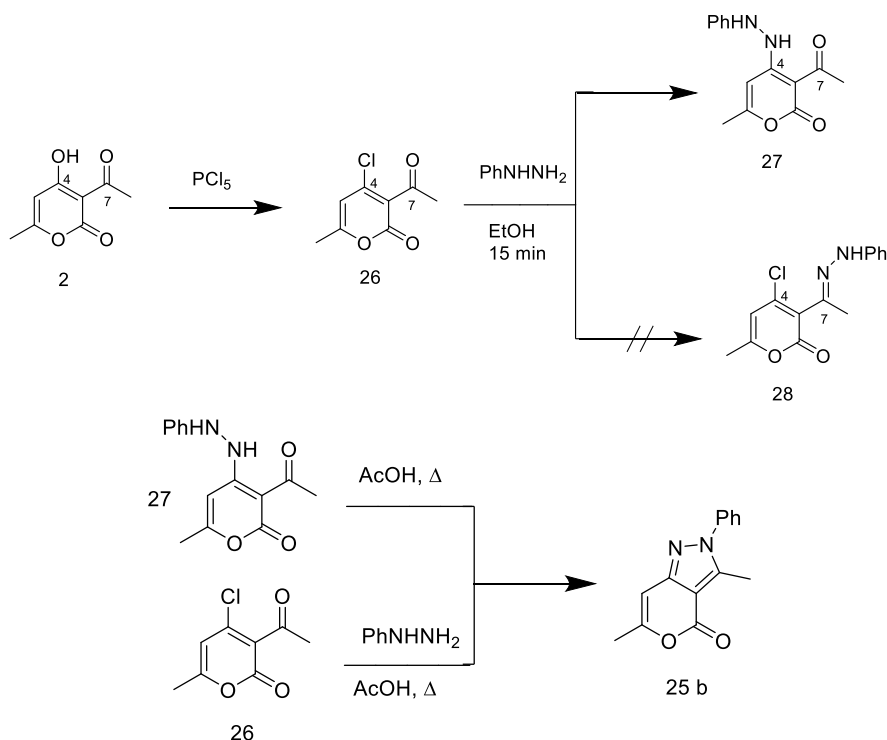
11. ábra: Cantos és munkatársai további kísérletei pirazolo heterociklusok előállítására

Ogawa és Miyoshi³¹ is végeztek kísérleteket a dehidroecetsavval és hidrazinszármazékokkal etanolban mellyel szintén a megfelelő hidrazonokhoz (**12**) jutottak. Ezután *para*-toluolszulfonsavval forralva végezték a gyűrűzárást, majd a megfelelő 1-aryl-3,6-dimetil-4-oxopirano[4,3-*c*]pirazol (**13**) származékokhoz jutottak. A szerkezeteket ¹H NMR-rel és IR-el bizonyították.



12. ábra: Ogawa és Miyoshi által végzett kísérletek

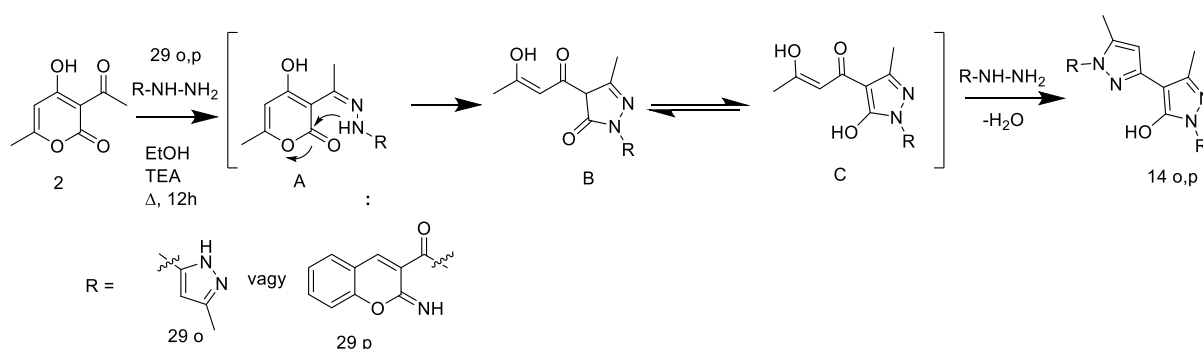
Korábbi reakciók hátulütője, hogy erélyes reakciókörülmények kellenek, melléktermékek képződnek, továbbá nem jó termeléssel mennek végbe és a hosszú reakcióidő szükséges. Ezen hátulütők kiküszöbölésére tett kísérletet Kumar kutatótársaival 2012-ben.² Első lépésben a dehidroecetsavat PCl₅-dal klórozták, melynek során a 3-acetil-4-klór-6-metil-2H-pirán-2-on (**26**) keletkezett, majd fenilhidrazinnal reagáltatták etanolban. Úgy találták, hogy szelektíven a 3-acetil-6-metil-4-(2-fenilhidrazinil)-2H-pirán-2-on (**27**) vegyület keletkezett, az (*E*)-4-klór-6-metil-3-(1-(2-fenilhidrazinilidén)etil)-2H-pirán-2-onnal (**28**) ellentétben. Ezt etanol és ecetsav elegyében 6 és fél órát forralva a megfelelő pirazolszármazékot (**25b**) nyerték jó termeléssel, enyhébb körülmények között és rövidebb idő alatt, mint korábban 24 vagy annál több óra. Ugyanezt a reakciót elvégezték a klórszármazékból kiindulva egy lépésben is és úgy is működött a reakció (**12. ábra**). Az így előállított vegyületek szerkezetét ¹H NMR-rel, ¹³C NMR-el és IR-el bizonyították.



13. ábra: A DHA (**2**) klórozásán keresztül végrehajtott pirazolszármazék szintézis

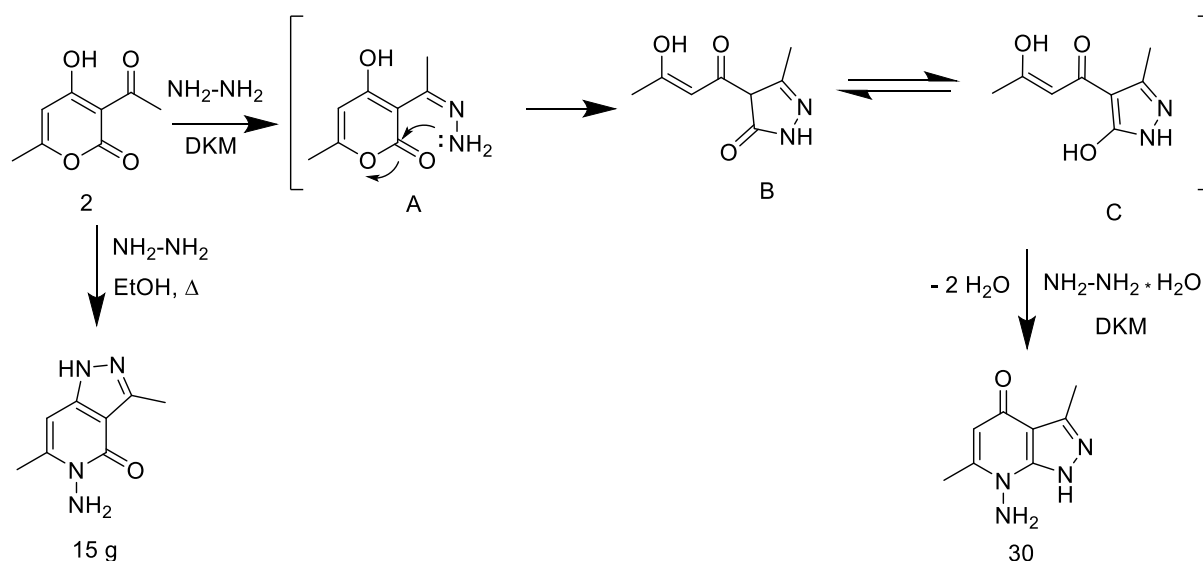
Ebben a reakcióban a C₄ szénatom hidroxilcsoportját cserélték klórra, emiatt következtében a kondenzációs reakció ezen a szénatomon játszódott le, ellentétben az előzőkkel, ahol a C₇-es szénatomon ment végbe a gyűrűzárás.

2020-ban Gaith és munkatársai³² többféle hidrazinszármazékkal és körülmények között vizsgálták a reakciót. A dehidroecetsavat először 5-hidrazinil-3-metil-1*H*-pirazollal (**29 o**) reagáltatták etanolban 12 óráig forralva katalitikus mennyiségű trietilamin mellett. Egy másik reakcióban 2-imino-2*H*-kromén-3-karbohidraziddal (**29 p**) forralták ecetsavban 6 óráig. Mindkét reakcióban a megfelelő bipirazol (**14 o,p**) származék keletkezett az alábbi reakciómechanizmus szerint: első lépésként egy megfelelő hidrazon (**A**) keletkezik, majd a szabad aminocsoport nukleofil támadást intéz a lakton-karbonilcsoport elektrofilebb szénjére (C₂). A keletkezett köztitermék (**B**) pedig könnyen reagál még egy hidrazinnal (**14. ábra**). Ezeket a szerkezeteket IR-el és ¹H NMR-el bizonyították.



14. ábra: A dehidroecetsav (**2**) és a hidrazin származékok reakciójának mechanizmusa

Ezek után hidrazin hidráttal is végeztek kísérleteket diklórmetánban szobahőmérsékleten, illetve etanolban forralva. Eredményként azt kapták, hogy diklórmetánban végezve a reakciót termékként 7-amino-1,7-dihidro-3,6-dimetil-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ont (**30**) kaptak. Etanolban forralva pedig 5-amino-1,5-dihidro-3,6-dimetil-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-on (**15 g**) keletkezett (**15. ábra**). Ezen szerkezeteket ¹H ¹³C HMBC NMR-el bizonyították.



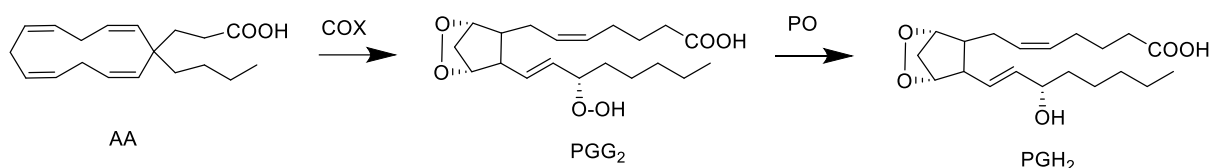
15. ábra: A DHA (**2**) és a hidrazin reakciója

3.3. A pirazolszármazékok biológiai jelentősége

A pirazol származékok szintézise állandó érdeklődés tárgyát képezi a kutatók körében, mivel az ilyen heterociklusok széleskörűen elterjedtek a gyógyszeriparban és az agrokémiai iparban. A két szomszédos nitrogénatomot tartalmazó pirazolok, (amelyek vagy hidrogéndonorok vagy -akceptorok), különböző elektronegativitással és reaktivitással rendelkeznek, ami megkönnyíti a szintézist és a szubsztituensek bevezetését, vagy javítja a molekulák polaritását vagy vízdoldhatóságát, és ezáltal széles spektrumú biológiai tulajdonságokat ad a vegyületeknek.³³

A pirazolok jól ismertek gyulladáscsökkentő hatásukról, valamint számos pirazol szerkezeti elemet tartalmazó vegyületről kimutatták, hogy rákellenes, integrin $\alpha_v\beta_3$ receptor antagonist, antimikrobiális, puhatestű-ölő, glicin agonista, 20-hidroxi-eikozatetraénsav szintáz gátló, hiszton-deacetiláz 3 és 8 géngátló és antioxidáns hatású.³⁴

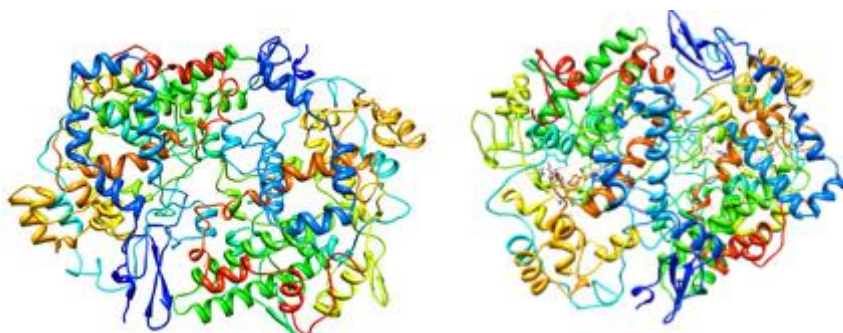
A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) a világon a legszélesebb körben alkalmazott gyógyszerek közé tartoznak, mivel bizonyítottan hatékonyan csökkentik a fájdalmat és a gyulladást. A NSAID-ok biokémiai hatásmechanizmusa, hogy megakadályozzák a prosztaglandinok (PG-k) termelődését a PGH-szintáz vagy ciklooxygenáz (COX) enzim gátlásával. A PGH-szintáz egy kétfunkciós enzim, amely katalizálja az arachidonsav (AA) ciklikus endoperoxiddá, PGG₂-vé majd PGH₂-vé való átalakulását COX és peroxidáz (PO) enzim segítségével **(15. ábra)**.³⁵



16. ábra: Az arachidonsav metabolizmusa

A gyomorban a PG-k védik a gyomor nyálkahártyáját, míg a vesében segítik a véráramlást. Ezekkel ellentétben a PG-k, különösen a PGE₂, gyulladást idéznek elő, és hozzájárulnak a gyulladás jeleihez és tüneteinek, beleértve a fájdalmat is. A PG-termelés NSAID-ok általi globális gátlása jótékony gyulladáscsökkentő hatást eredményez, azonban káros emésztőrendszeri hatásokat, pl. diszpepsiát (tartós fájdalom vagy kellemetlen érzés a felső hasüregben), súlyos szövődeményeket (vérzést, perforációt) és veseelégtelenséget okozhatnak.³⁵⁻³⁹

Kezdetben úgy gondolták, hogy a PG-ket egyetlen enzim (COX) termeli, amely minden sejtben folyamatosan jelen van. Nagy áttörést hozott, amikor rájöttek, hogy két formában van jelen a szervezetben: a konstitutív formát COX-1-nek nevezik, az indukálható formát általában PGH-szintáz 2-nek vagy COX-2-nek. A két izoforma egyértelműen rokon (aminosavszinten körülbelül 60%-ban azonos), és közel azonos régiókat tartalmaz (katalitikus ciklooxygenáz és peroxidáz régiókat, valamint a hem kötőhelyet). A fő különbség a COX-1 és a COX-2 között, hogy a COX-2-nek van egy COOH csoportja a terminális részén. A COX-2 nyugalmi állapotban nincs jelen a sejtekben, csak a sérült területeken szabadul fel.



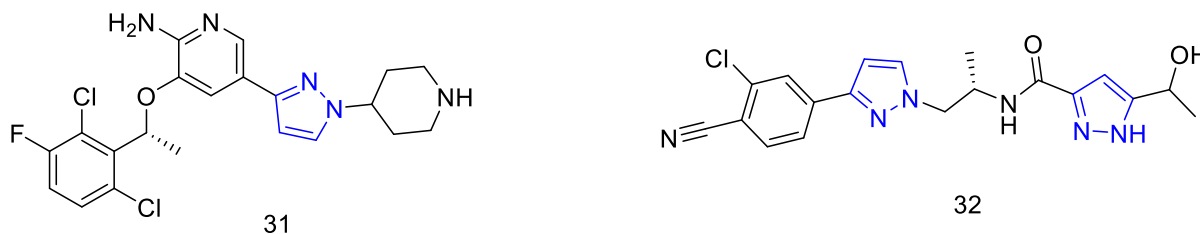
17. ábra: COX-1 (bal) és COX-2 (jobb) enzimek

A COX-2 specifikus gátlók a hagyományos NSAID-okkal megegyezően hatékonyan kontrollálják a gyulladást, miközben csökkentik a GI-károsodást.³⁷ Ennek hatására új gyulladáscsökkentő hatással rendelkező anyagok előállítására sarkallta a kutatókat, amelyek mentesek az eddig ismert mellékhatásoktól. A szelektív COX-1 és 2 gátlók biztonságosabb alkalmazhatóságot mutatnak, de növelik a szívroham és a stroke kockázatát.³⁷

Számos tanulmány foglalkozik olyan vegyületek előállításával és biológiai aktivitásuk vizsgálatával, mely alkalmas lehetnek COX-2 szelektív inhibitoroként való alkalmazásra.^{35,40–44} A pirazolszármazékok is alkalmasak lehetnek ilyen alkalmazásban.

Egy másik hatásos alkalmazásuk lehet rákellenes terápiában. A rákot a kóros sejtek ellenőrizetlen növekedése jellemzi, és világszerte súlyos, életveszélyes egészségügyi problémát jelent. A különböző betegségek csoportja, amely a szív- és érrendszeri betegségek után a megbetegedések és a halálozás szempontjából a leghalálosabbnak bizonyul. Jelenleg a gyógyszeripar dollármilliárdokat költ a hatásos, biztonságos és szelektív rákellenes gyógyszerek felfedezésére, köztük a pirazol-származékokra.⁴⁵

Ezen vegyületek a rákos sejtek különböző célpontjain, például az EGFR (epidermális növekedési faktor receptor), a BRAF (B-Raf proto-onkogén, szerin/treonin kináz) V600E, a telomeráz, az aurora-A kináz és a receptor-tirozinkináz esetében képesek a rákos sejtek proliferációjának gátlására, a sejtciklus megállítására, az apoptózis kiváltására és az autofágia szabályozására. Nevezetesen, számos forgalomban lévő rákellenes szer, például a krizotinib **(31)** és a darolutamid **(32)** tartalmaz pirazol-részt, így a pirazol hasznos farmakofór az új rákellenes szerek fejlesztéséhez.³³

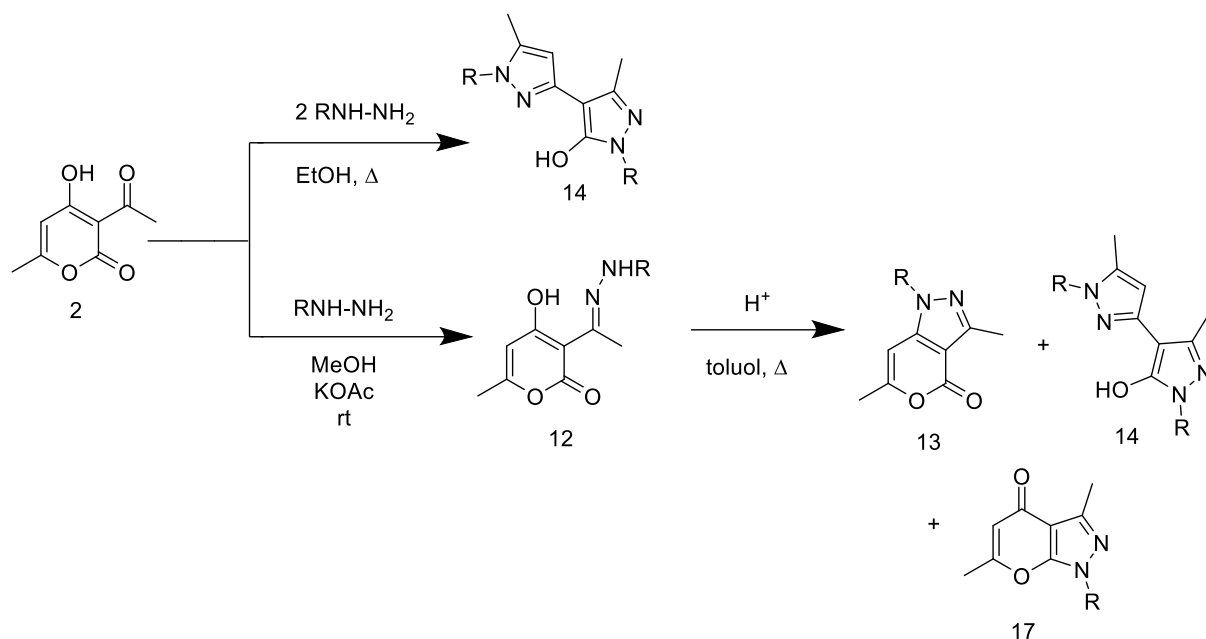


18. ábra: Pirazolgyűrűt tartalmazó gyógyszerhatóanyagok

4. Célkitűzés

A kutatócsoportunkban korábban is foglalkoztak a dehidroecetsav és hidrazin vegyületek reakcióival, azonban a kulcsintermediérrel való további reakciók nem a várt eredményre vezettek. Az irodalmi kutatás szintén rámutatott arra, hogy az itt található eredmények nem minden esetben egyeztek, nagyon hasonló reakciókörülmények egészen más termékek leírásához vezettek.

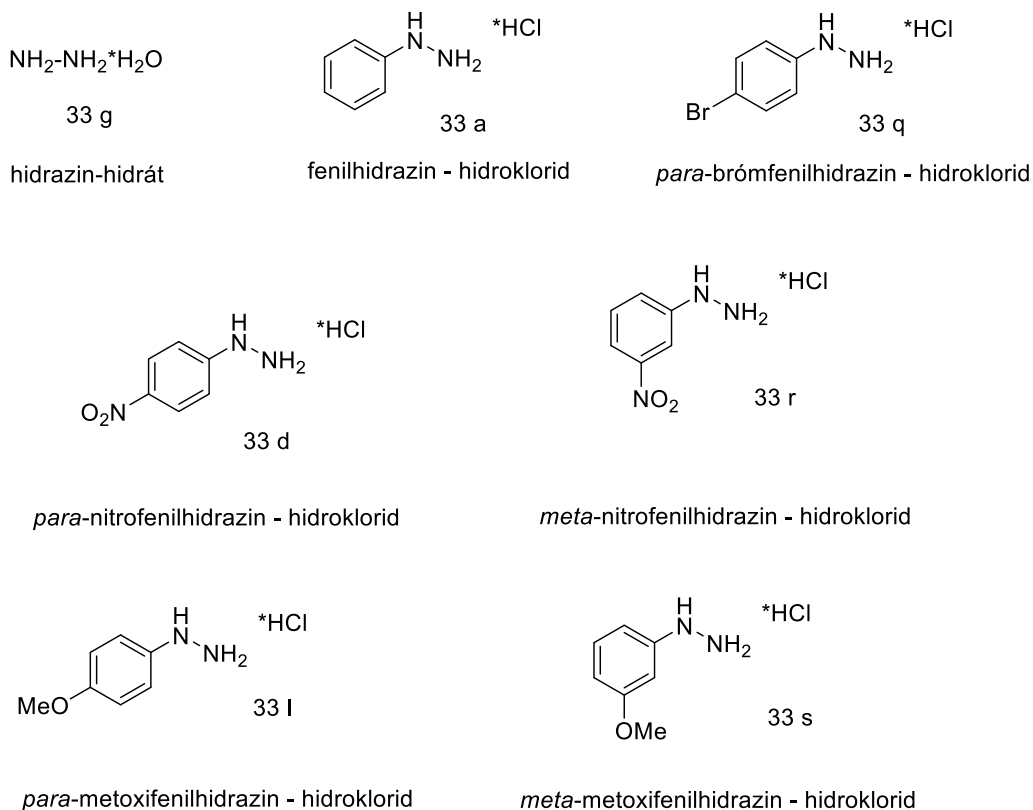
Kutatómunkám során célul tűztük ki ezen reakciók és a keletkező termékek vizsgálatát, napjaink korszerű analitikai módszereivel a termékek valódi szerkezetének meghatározását.



19. ábra: A vizsgált reakciók sematikus ábrája

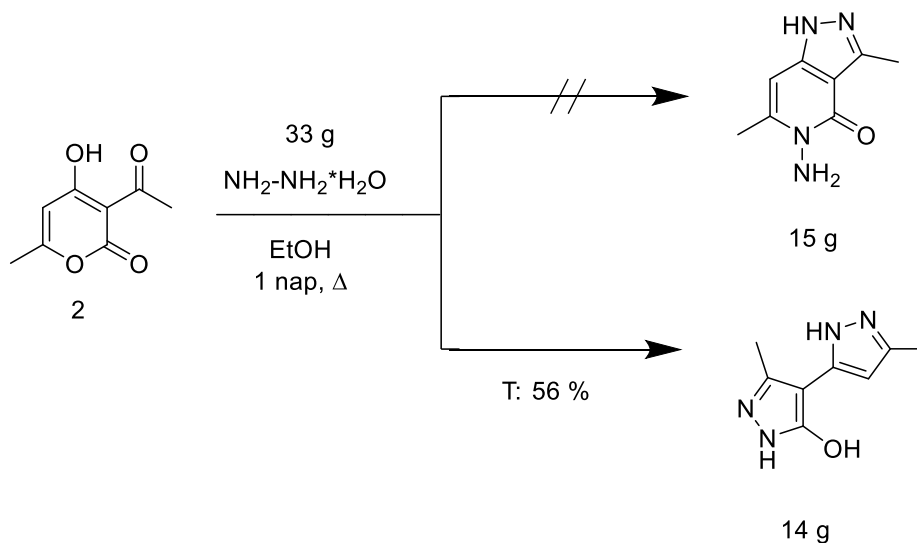
5. Saját munka ismertetése

A reakciókat az alábbi hidrazinokkal végeztem (20. ábra):



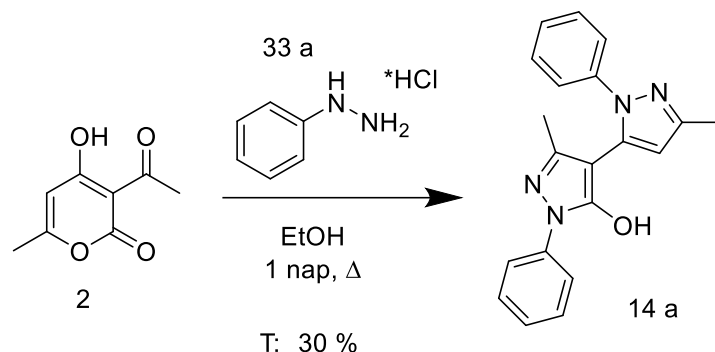
20. ábra: A reakciókhoz felhasznált vegyületek

Elsőnek két ekvivalens hidrazin-hidráttal (**33 g**) végeztem el a reakciót etanolban 1 napig forralva. Az NMR mérések során kiderült, hogy nem az eredetileg gondolt szerkezetű termék keletkezett (az 5-amino-1,5-dihidro-3,6-dimetil-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-on (**15 g**)), hanem a bipirazol származék (3',5-dimetil-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (**14 g**)) közepes (56 %-os) termeléssel (21. ábra).



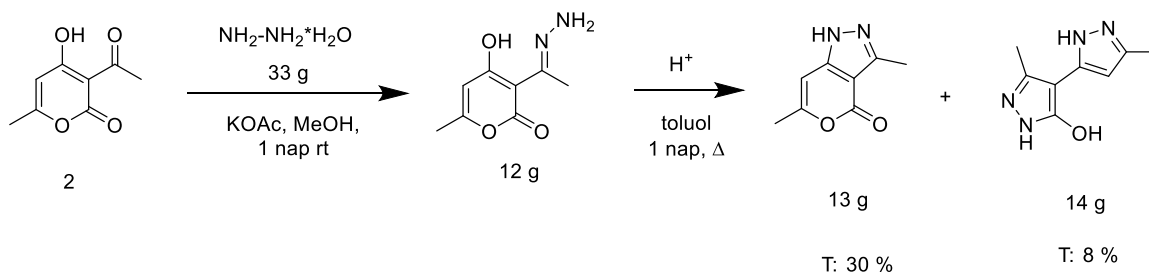
21. ábra: A DHA (**2**) reakciója hidrazinnal etanolban forralva

Ezután ugyanezt a reakciót elvégeztem fenilhidrazinnal (**33 a**) is, a reakcióban szintén a bipirazolszármazék (1',2-difenil-3',5-dimetil-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (**14 a**)) keletkezett közepes 30%-os termeléssel (**22. ábra**).



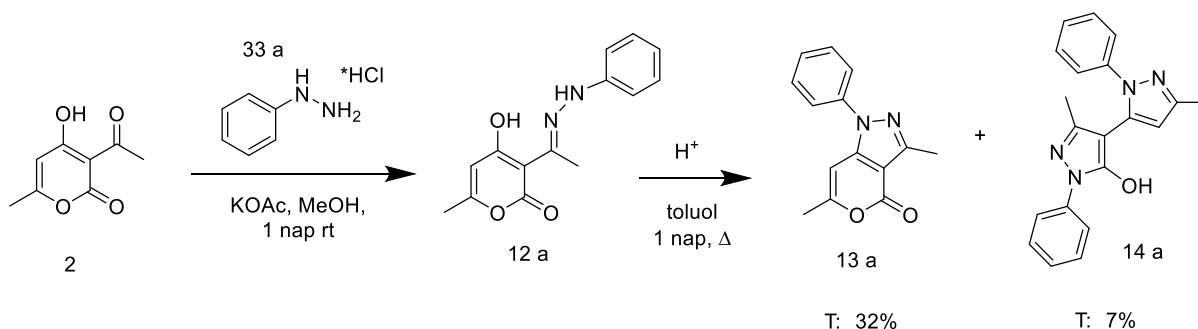
22. ábra: A DHA (**2**) reakciója fenilhidrazinnal etanolban forralva

Ezután ugyanezt a reakciót megpróbáltam két lépésben elvégezni. Először szobahőmérsékleten reagáltattam 1 ekvivalens hidrazinnal (**33 g**) kálium-acetát jelenlétében. A Schiff-bázist (**12 g**) követően sav jelenlétében forraltam. Ebben az esetben két termék keletkezett: a 3,6-dimetilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**13 g**) és a 3',5-dimetil-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (**14 g**) (**23. ábra**).



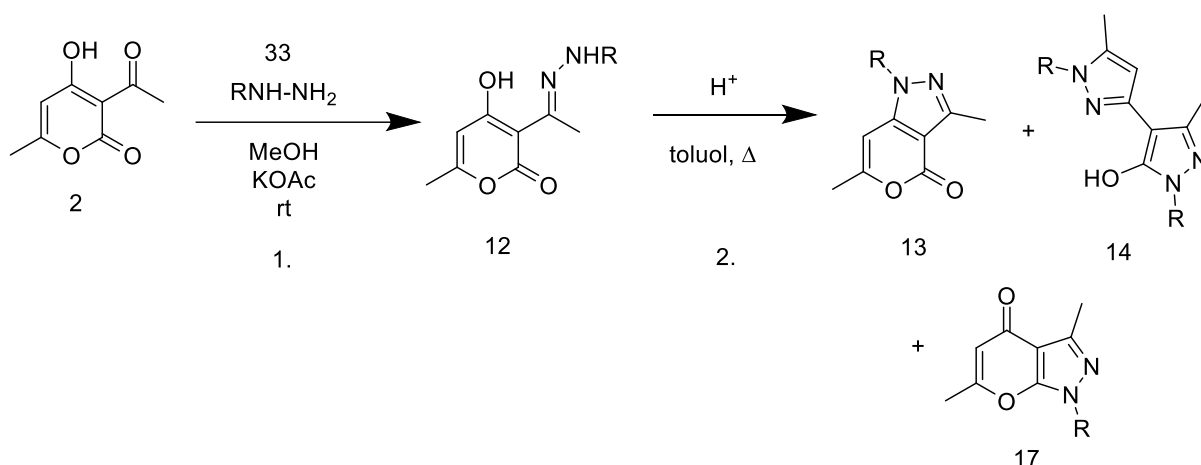
23. ábra: Pirazolszármazék előállítása két lépésben hidrazinnal

Fenilhidrazinnal is elvégeztem az alábbi reakciót, mely hasonló eredményre vezetett (**24. ábra**).



24. ábra: Pirazolszármazék előállítása 2 lépésben fenilhidrazinnal

Ezután elvégeztem különböző fenilhidrazin-származékkal (**33**) a két lépéses reakciót megvizsgálva, hogy a különböző szubsztituensek hatása, hogyan befolyásolja a reakciótermékek arányát.



25. ábra: A kétlépéses reakció sematikus ábrája

A reakciókat a hidrazinos és fenilhidrazinos reakciókkal megegyezően végeztem: először szobahőmérsékleten reagáltattam a dehidroecetsavat 1 ekvivalens hidrazinnal származékkal (**33**) kálium-acetát jelenlétében (**1. reakció**), ezt követően sav jelenlétében toluolban forraltam a reakciókat (**2. reakció**). Minden esetben az egyik termékem a megfelelő 1-aril-3,6-dimetilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**13**) volt, mellette pedig az 1',2-aril-3',5-dimetil-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (**14**) vagy az 1-aril-3,6-dimetilpirano[2,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**17**) keletkezett.

A termeléseket az alábbi táblázatban (**1. táblázat**) foglaltam össze. Az első oszlopban a hidrazin származék, a második oszlopban az első reakció termelése, míg a további 3 oszlopban a 2. reakció termékeinek termelése olvasható.

	R	Termelés (1.)	Termelés (2.)		
		12	13	14	17
1.	33 g H	23 %	30 %	8 %	-
2.	33 a	68 %	32 %	7 %	-
3.	33 q	90 %	64 %	15 %	-
4.	33 d	87 %	12 %	21 %	-
5.	33 r	97 %	27 %	5 %	-
6.	33 l	46 %	34 %	-	11 %
7.	33 s	69 %	39 %	-	8 %

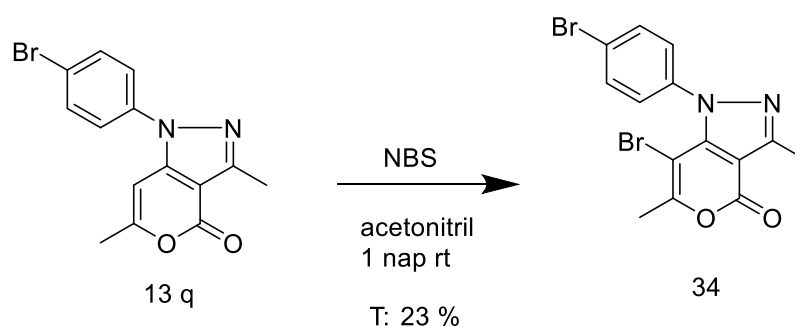
1. táblázat: Az eredményeket összefoglaló táblázat

Az első reakció a legtöbb esetben jó termeléssel ment végbe, a hidrazin-hidráttal való gyenge termelés (23 %) azzal magyarázható, hogy míg a fenilhidrazinok esetében hidroklorid sóból indultam ki, itt pedig hidrátból, tehát a jelenlévő víz rontotta a hozamot.

A gyűrűzárás eredménye érdekes dolgokra vezetett. Azokban a reakciókban, ahol a fenilgyűrűn pozitív mezomer effektussal rendelkező szubsztituens van (vagy nincs semmilyen effektusa) (1. táblázat 1-2., 6-7. sorok), ott a pirano-pirazol gyűrűs (**13**) termék keletkezik nagyobb arányban, míg a negatív mezomer effektussal rendelkező csoportnál (1. táblázat 4. sor) a bipirazolszármazéknak (**14**) kedvez a reakció. A *meta*-nitrofenilhidrazin esetében (1. táblázat 5. sor) azzal magyarázható, hogy a pirano-pirazol gyűrű kialakulása a kedvezőbb, hogy *meta* helyzetben kevésbé érvényesül a negatív mezomer effektus. A metoxi-fenilhidrazinoknál viszont nem keletkezett bipirazol származék, ellenben egy másik melléktermék képződött, a 3,6-dimetil-1-(4-metoxifenil)pirano[2,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**13 l,s**) és a 3,6-dimetil-1-(3-metoxifenil)pirano[2,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**17 l,s**). A gyenge termelésekben az is szerepet játszott, hogy a konverzió nem 100%-os, illetve egyéb melléktermékek is keletkeznek, melyeket nem vizsgáltunk.

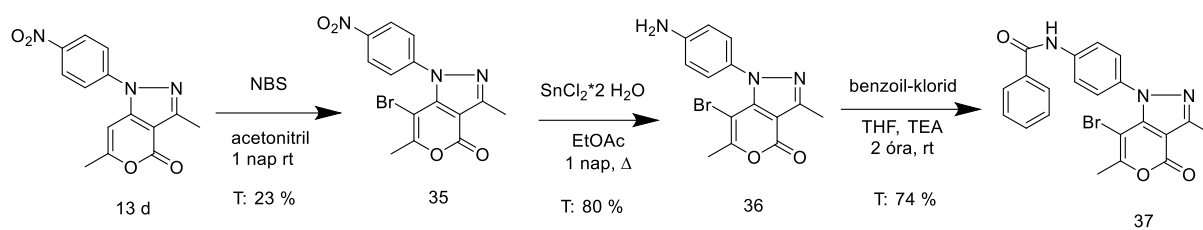
Ezt követően a sikeresen előállított pirano-pirazol gyűrűs származékokból molekulánövesztő reakciókat végeztem molekula funkcionálhatóság tesztelése érdekében, mely később egy gyógyszercélpontnak adhat kiindulópontot. Így négy további származékot állítottam elő.

Először az 1-(4-brómfenil)-3,6-dimetilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**13 q**) reagáltattam *N*-bróm-szukcimiddel (NBS) szobahőmérsékleten. Ekkor szelektíven a 7-bróm-1-(4-brómfenil)-3,6-dimetilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**34**) vegyületet kaptam gyenge (23 %-os) termeléssel. A keletkező terméket megpróbáltam különféle kapcsolási és szubsztitúciós reakcióba vinni, idáig sikertelenül (**26. ábra**).



26. ábra: 1-(4-brómfenil)-3,6-dimetilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**13q**) reakciója NBS-el

Ezután ugyanezt a reakciót elvégeztem a 3,6-dimetil-1-(4-nitrofenil)pirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**13d**) vegyülettel is, ekkor szelektíven a 7-bróm-3,6-dimetil-1-(4-nitrofenil)pirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**35**) keletkezett, gyenge (23 %) termeléssel. Ezt követően a nitrocsoporthat redukáltam ón(II)-kloriddal etil-acetátban forraltam, ekkor kaptam a 1-(4-aminofenil)-7-bróm-3,6-dimetilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**36**) származékot 80%-os termeléssel. Ezután benzil-kloriddal acileztem tetrahidrofuranban szobahőmérsékleten, ekkor a *N*-(4-(7-bróm-3,6-dimetil-4-oxopirano[4,3-*c*]pirazol-1(4*H*)-il)fenil)benzamid (**37**) keletkezett 74%-os termeléssel (**27. ábra**).



27. ábra: A 3,6-dimetil-1-(4-nitrofenil)pirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**13d**) további reakciói

További terveim közé tartozik további hidrazin származékokkal elvégezni a két lépéses reakciót és jobban feltérképezni a szubsztituensek befolyását termékképződésre, ezenkívül szeretném a fent elvégzett reakciók termelésének javítását és további molekulánövelő reakciók elvégzését egy esetleges gyógyszercélpont fejlesztése érdekében.

6. Kísérleti rész

6.1. Alkalmazott vizsgálati módszerek

A Sigma-Aldrich Corporation vegyszereit használtam kutatásom során. A szintetikus munka során használt vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatok során a Merck Kieselgel 60 F254 típusú szilika lapokat használtam, a lapok kiértékelését az UV-aktív anyagok esetén egy 254 nm hullámhosszúságú UV-lámpa segítségével, a nem UV-aktív anyagok esetén a lapka jódba mártásával végeztem el.

A normálfázisú kromatográfiás tisztításokat a Teledyne ISCO CombiFlash Rf200 UV/VIS készülék segítségével végeztem el, a kromatográfiás eljárások során a 25-40 μm szemcseméretű flash szilikagél állófázishoz hexán-etil-acetát, illetve diklórmétán-metanol eluenskeverékeket használtam.

Az ^1H és ^{13}C NMR spektrumok Varian Unity Inova 300 MHz és 500 MHz NMR berendezéssel készültek. A csatolási állandókat (J) Hz-ben, az eltolódásokat (δ) ppm-ben tüntettem fel.

A folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometriás készülékkel (HPLC-MS) végzett méréseket a Shimadzu LCMS-2020 készülékkel készítettem 50–1000 m/z tartományban, melyben Reprospher 100 C18 (5 μm ; 100 $\times$ 3 mm) oszlop, pozitív és negatív kettős ionforrás (DUIS $\pm$) és kvadрупól MS analizátor van. és a gradiens elúció során 0,01% hangyasavas HPLC vizet és HPLC acetonitrilt alkalmaztam mozgófázisként.

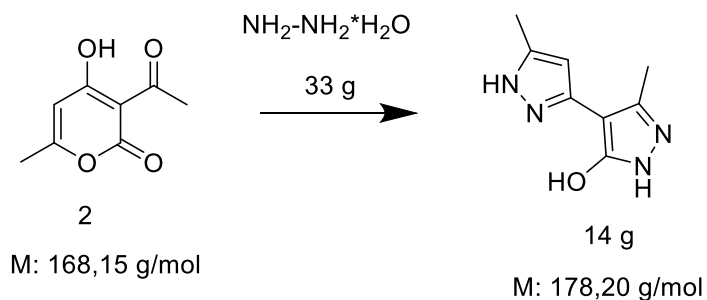
Ismert molekulákról ^1H NMR, új vegyületekről pedig ^1H és ^{13}C NMR, olvadáspont (melyek a Jasco SRS OptiMelt készülékkel lettek megmérve), illetve nagyfelbontású tömegspektrummal mért tömegjeleket tüntetek fel.

Az új anyagokhoz már meglévő nagyfelbontású tömegspektrometriás méréseket a TTK Szerkezetkutató Központ MS Metabolomika Kutatólaboratóriumában végezte el Szabó Pál egy Sciex TripleTOF 600+ típusú DuoSpray ionforrással ellátott nagyfelbontású tömegspektrométer (AB Sciex, CA, USA) segítségével.

A nem feltüntetett ^1H és ^{13}C NMR, HRMS és olvadáspont adatok mérése még folyamatban van.

6.2. Elvégzett reakciók

6.2.1 A 3',5-dimetil-1*H*,1'*H*-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (**14 g**) előállítása

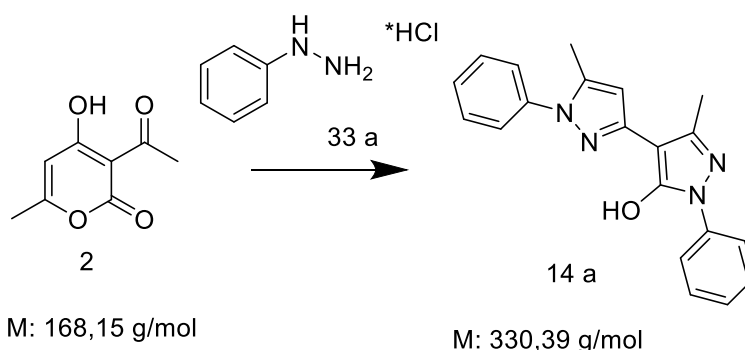


Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
DHA	168,15	-	16,8	100	-	1
EtOH	46,07	0,789	-	-	250	-
33 g	50,06	1,029	32,1	641,23	31,2	3,4

Egy 500 ml-es lombikba bemértem 16,8 g DHA-t (**2**), 250 ml etanolt és 31,2 ml hidrazin-hidrátot (**33 g**) és 24 órán át forraltam a reakcióelegyet. Ezután acetont adtam hozzá a termék kiválása után szűrtem és levegőn szárítottam. Termelés: 8,42 g (56 %), fehér, kristályos anyagot kaptam.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (s, 3H), δ 2,29 (s, 3H), δ 6,10 (s, 1H), δ 11,15 (s, 3H). Olvadáspont: 266 °C

6.2.2 Az 1,1'-difenil-3',5-dimetil-1*H*,1'*H*-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (**14 a**) előállítása

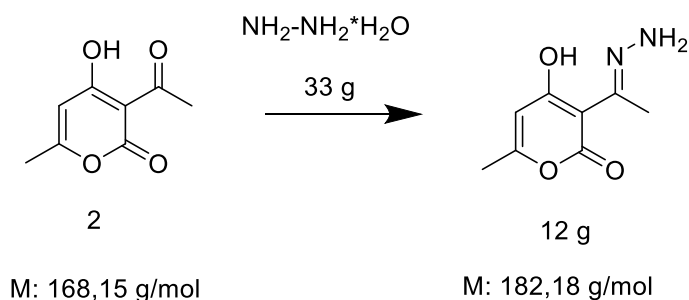


Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
DHA	168,15	-	1,68	10	-	1
EtOH	46,07	0,789	-	-	25	-
33 a	144,61		3,62	20,5	-	2,05

Egy 50 ml-es lombikba bemértem 1,68 g DHA-t (**2**), 25 ml etanolt és 3,62 g fenilhidrazin-hidrokloridot (**33 a**) és 24 órán át forraltam a reakcióelegyet, majd bepároltam, barna kristályos anyagot kaptam. 0,5 g-ot fordított fázisú flash kromatográfiával tisztítottam. Termelés: 100 mg (30 %), fehér szilárd anyag.

Moláris tömeg: 330,39 m/z⁺: 331, m/z⁻: 329. Olvadáspont: 257-260 °C (260-261 °C)⁴⁶

6.2.3. Az (*E*)-3-(1-hidrazinilidénetil)-4-hidroxi-6-metil-2*H*-pirán-2-on (**12 g**) előállítása

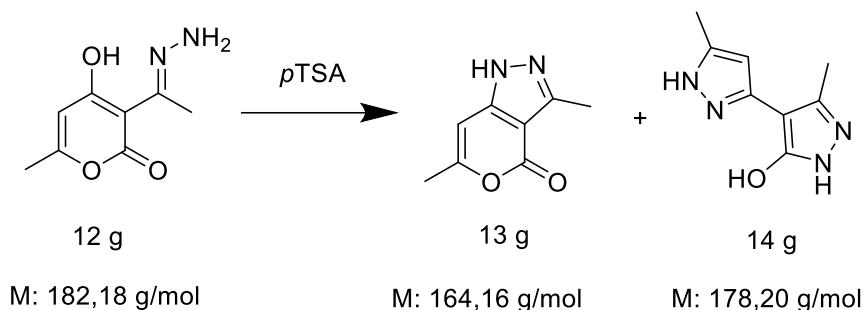


Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
DHA	168,15	-	1,68	10	-	1
metanol	46,07	0,789	-	-	50	-
33 g	50,06	-	-	10	1,605	1
KOAc	98,15	-	2,375	242	-	-

Egy 100 ml-es lombikba bemértem 1,68 g DHA-t **(2)**, 50 ml metanolt 1,605 fenilhidrazin-hidrokloridot **(33 g)** és 2,375 g kálium-acetátot, majd 1 napon át kevertettem szobahőmérsékleten a reakcióelegyet. Fehér színű szuszpenziót kaptam. Leszűrtem, levegőn szárítottam. Termelés: 0,4 g (23 %) fehér, kristályos anyag.

Moláris tömeg: 182,18 m/z^+ : 183, m/z^- : 181

6.2.4. A 3,6-dimetilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**13 g**) és 3',5-dimetil-1*H*,1'*H*-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (**14 g**) előállítása



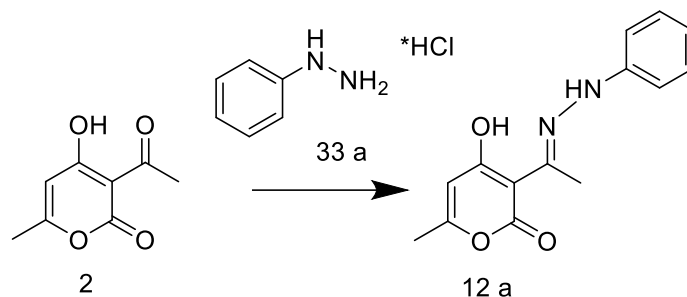
Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
12 g	182,18	-	0,4	2,2	-	1
toluol	92,14	0,867	-	-	25	-
pTSA	172,2	-	0,5	2,9	-	-

Egy 50 ml-es lombikba bemértem 0,4 g Schiff-bázist (**12 g**), 25ml toluolt 0,5 g *para*-toluolszulfonsavat, majd 1 napon át forraltam. A reakció elegyet bepároltam. Hexán-etil-acetát (5:1) elegyben kromatografáltam. Termelés: 114 mg (30 %) fehér szilárd anyag és 31,3 mg (8 %).

13 g: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (s, 3H), δ 2,41 (s, 3H), δ 6,47 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 12,2 (CH₃), δ 19,8 (CH₃), δ 94,9 (CH), δ 102,9 (=C), δ 146,50 (=C), δ 147,80 (=C), δ 158,4 (=C), δ 159,4 (C=O), Moláris tömeg: 164,16 m/z⁺: 165, m/z⁻: 163. Olvadáspont: 132-134 °C

14 g: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,20 (s, 3H), δ 2,29 (s, 3H), δ 6,10 (s, 1H), δ 11,15 (s, 3H). Moláris tömeg: 178,20 m/z $^+$: 179, m/z $^-$: 177. Olvadáspont: 263-264 °C

6.2.5. Az (E)-3-(1-(2-fenilhidrazinilidén)etil)-4-hidroxi-6-metil-2H-pirán-2-on (**12 a**) előállítása



M: 168,15 g/mol

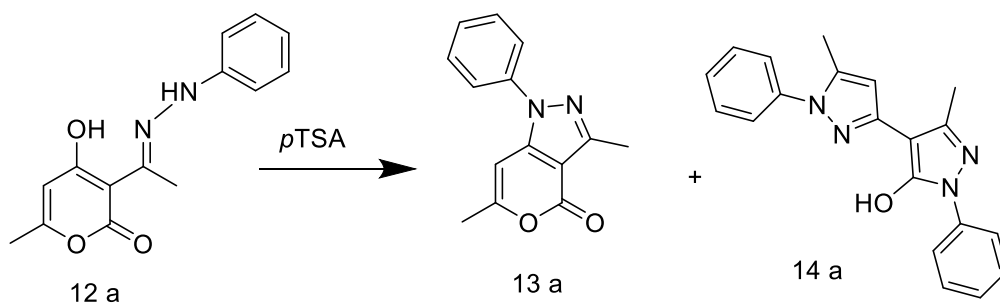
M: 258,28 g/mol

Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
DHA	168,15	-	1,68	10	-	1
metanol	46,07	0,789	-	-	50	-
33 a	144,61	-	2,89	20	-	2
KOAc	98,15	-	2,375	242	-	-

Egy 100 ml-es lombikba bemértem 1,68 g DHA-t (**2**), 50 ml metanolt 2,89 g fenilhidrazin-hidrokloridot (**33 a**) és 2,375 g kálium-acetátot, majd 1 napon át kevertettem szobahőmérsékleten a reakcióelegyet. Először halványsárga, majd élénk sárga színű szuszpenziót kaptam. Leszűrtem, levegőn szárítottam. Termelés: 1,75 g (68 %) sárga, kristályos anyag.

Moláris tömeg: 258,28 m/z⁺: 259, m/z⁻: 257. Olvadáspont: 201-203 °C (205-207 °C)³¹

6.2.6. Az 1-fenil-3,6-dimetilpirano[4,3-c]pirazol-4(1H)-on (**13 a**) és az 1,1'-difenil-3',5-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (**14 a**) előállítása



M: 258,28 g/mol

M: 240,26 g/mol

M: 330,39 g/mol

Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
12 a	258,28	-	2,83	10,96	-	1
toluol	92,14	0,867	-	-	132	-
pTSA	172,2	-	2,31	13,41	-	-

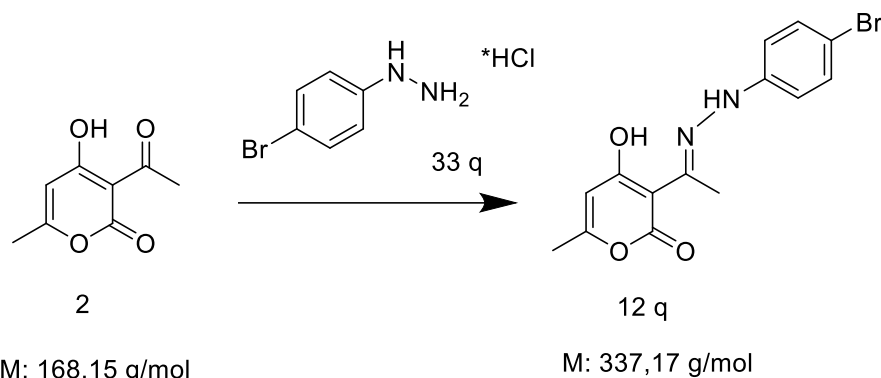
Egy 250 ml-es lombikba bemértem 2,83 g Schiff-bázist (**12 a**), 135 ml toluolt 2,31 g para-toluolszulfonsavat, majd 1 napon át forraltam. A reakció elegyet bepároltam. Hexán-etil-

acetát (5:1) elegyben kromatografáltam. Termelés: 0,84 g (32 %) és 0,27 g (7%) fehér kristályos anyag.

13 a: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2,27 (d, J = 1,0 Hz, 3H), δ 2,49 (s, 3H), δ 6,77 (q, J = 1,0 Hz, 1H), δ 7,48 (ddt, J = 7,7, 6,7, 1,3 Hz, 1H), δ 7,58 (tt, J = 8,3, 1,2 Hz, 2H), δ 7,65 – 7,60 (m, 2H) ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 12,16 (CH₃), δ 19,19 (CH₃), δ 92,92 (CH), δ 104,15 (=C), δ 123,02 (CH), δ 123,02 (CH), δ 128,03 (CH), δ 129,67 (CH), δ 129,67 (CH), δ 137,90 (=C), δ 144,50 (=C), δ 149,10 (=C), δ 158,10 (=C), δ 160,35 (C=O), Moláris tömeg: 240,26 m/z^+ : 241, m/z^- : 239. Olvadáspont: 160-161 °C (158 °C)²⁸

14 a: Moláris tömeg: 330,39 m/z^+ : 331, m/z^- : 329. Olvadáspont: 257-258 (260-261 °C)⁴⁶

6.2.7. Az (E)-3-(1-(2-(4-brómfenil)hidrazinilidén)etil)-4-hidroxi-6-metil-2H-pirán-2-on (12 q) előállítása

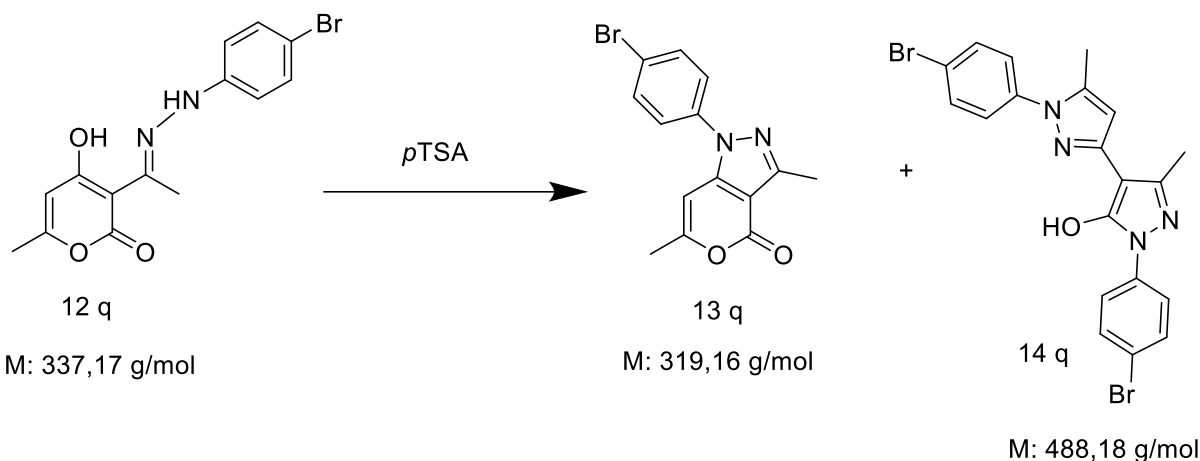


Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
DHA	168,15	-	5	29,7	-	1
metanol	46,07	0,789	-	-	250	-
33 q	223,54	-	6,98	31,22	-	1,05
KOAc	98,15	-	7,125	72,6	-	2,4

Egy 500 ml-es lombikba bemezttem 5 g DHA-t (**2**), 250 ml metanolt 6,98 g *para*-brómfenilhidrazin-hidrokloridot (**33 q**) és 7,125 g kálium-acetátot, majd 1 napon át kevertettem szobahőmérsékleten. Először halványsárga, majd élénk sárga színű szuszpenziót kaptam. Leszűrtem, levegőn szárítottam. Termelés: 9,03 g (90 %) sárga, kristályos anyag.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2,15 (d, J = 0,95 Hz, 3H), δ 2,57 (s, 3H), δ 5,94 (d, J = 0,95 Hz, 1H), δ 6,86 (d, J = 8,98 Hz, 1H), δ 6,86 (d, J = 8,98 Hz, 1H), δ 7,43 (d, J = 8,90 Hz, 1H), δ 7,43 (d, J = 8,90 Hz, 1H), δ 9,34 (s, NH) ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 15,81 (CH₃), δ 18,74 (CH₃), δ 95,45 (=C), δ 104,10 (CH), δ 111,34 (=C), δ 114,39 (CH), δ 114,39 (CH), δ 131,73 (CH), δ 131,73 (CH), δ 144,39 (=C). Moláris tömeg: 337,17 m/z^+ : 338, m/z^- : 336. Olvadáspont: 197-198 °C

6.2.8. Az 1-(4-brómfenil)-3,6-dimetilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on előállítása (**13 q**) és 1,1'-bisz(4-brómfenil)-3',5-dimetil-1*H*,1'*H*-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (**14 q**)



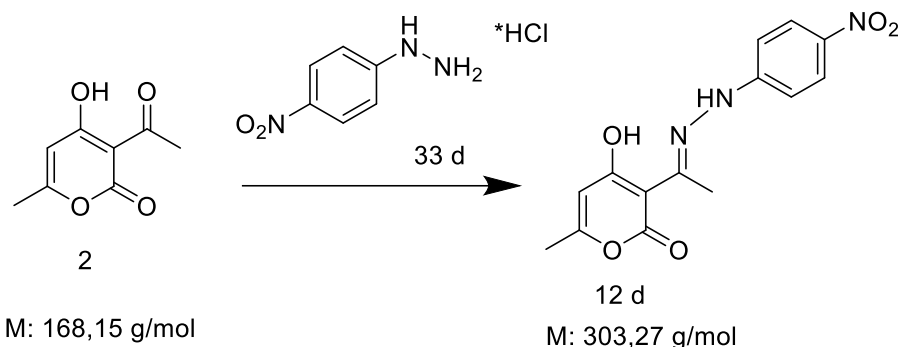
Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
12 q	337,17	-	9,73	28,9	-	1
toluol	92,14	0,867	-	-	250	-
pTSA	172,2	-	6,62	38,4	-	-

Egy 500 ml-es lombikba bemértem 9,73 g Schiff-bázist (**12 q**), 250 ml toluolt 6,62 g *para*-toluolszulfonsavat, majd körülbelül 1 napon át forraltam. A szilárd anyagot leszűrtem és metanolban kristályosítottam át, majd levegőn szárítottam. Hexán-etilacetát 5:1 elegyében kromatografáltam. Termelés: 5,89 g (64%) fehér szilárd anyag és 2,11 g (15 %) sárgás szilárd anyag.

13 q: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,28 (s, 3H), δ 2,49 (s, 3H), δ 6,82 (s, 1H), δ 6,86 (d, *J* = 8,98 Hz, 1H), δ 7,61 (d, *J* = Hz, 1H), δ 7,61 (d, *J* = Hz, 1H), δ 7,78 (d, *J* = Hz, 1H), δ 7,78 (d, *J* = Hz, 1H). Moláris tömeg: 319,16 m/z⁺: 320, m/z⁻: 318. Olvadáspont: 173-175 °C

14 q: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,84 (s, 3H), δ 2,28 (s, 3H), δ 6,32 (s, 1H), δ 7,33 (d, *J* = 2,03 Hz, 1H), δ 7,33 (d, *J* = 2,03 Hz, 1H), δ 7,57 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), δ 7,57 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), δ 7,65 (d, *J* = 4,05 Hz, 1H), δ 7,65 (d, *J* = 4,05 Hz, 1H), δ 7,65 (d, *J* = 4,05 Hz, 1H), δ 11,75 (s, OH) (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,58 (CH₃), δ 13,38 (CH₃), δ 94,15 (=C), δ 109,73 (CH), δ 119,18 (=C), δ 122,06 (CH), δ 122,06 (CH), δ 125,10 (CH), δ 125,10 (CH), δ 131,71 (CH), δ 131,71 (CH), δ 134,02 (=C), δ 131,79 (CH), δ 131,79 (CH), δ 137,26 (=C), δ 139,53 (=C), δ 147,40 (=C), δ 147,61 (=C), δ 148,71 (=C). Moláris tömeg: 488,18 m/z⁺: 489, m/z⁻: 489. Olvadáspont: 243-245 °C

6.2.9. Az (E)-4-hidroxi-6-metil-3-(1-(2-(4-nitrofenil)hidrazinilidén)etil)-2H-pirán-2-on (12 d) előállítása

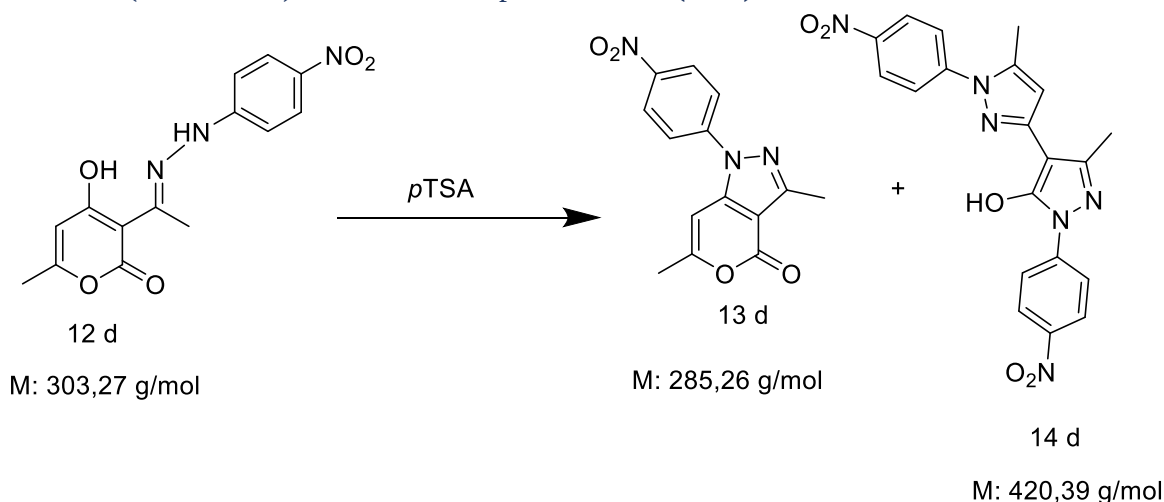


Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
DHA	168,15	-	5	29,7	-	1
metanol	46,07	0,789	-	-	250	-
33 d	189,64	-	5,92	31,22	-	1,05
KOAc	98,15	-	7,125	72,6	-	2,4

Egy 500 ml-es lombikba bemértem 5 g DHA-t (2), 250 ml metanolt 6,98 g *para*-nitrofenilhidrazin-hidrokloridot (33 d) és 7,125 g kálium-acetátot, majd 1 napon át kevertettem szobahőmérsékleten a reakcióelegyet. Leszűrtem, levegőn szárítottam. Termelés: 5,77 g (64 %) barnás piros, kristályos anyag.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (d, *J* = 0,87 Hz, 3H), δ 2,51 (s, 3H), δ 6,06 (s, *J* = 0,95 Hz, 1H), δ 7,07 (d, *J* = 9,30 Hz, 1H), δ 7,07 (d, *J* = 9,30 Hz, 1H), δ 8,15 (d, *J* = 9,30 Hz, 1H), δ 8,15 (d, *J* = 9,30 Hz, 1H) Moláris tömeg: 303,27 m/z⁺: 304, m/z⁻: 302. Olvadáspont: 230-232 °C (220-223 °C)²⁹

6.2.10. A 3,6-dimetil-1-(4-nitrofenil)pirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (13 d) és 3',5-dimetil-1,1'-bisz(4-nitrofenil)-1*H*,1'*H*-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (14 d) előállítása



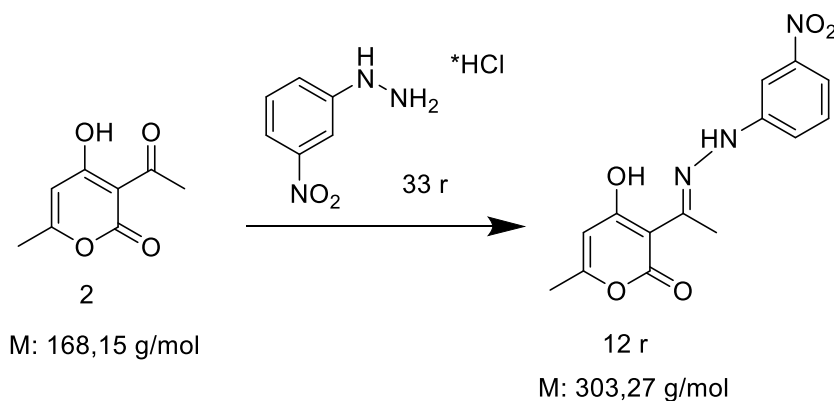
Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
12 d	303,27	-	5,77	19	-	1
toluol	92,14	0,867	-	-	250	-
pTSA	172,2	-	4,36	25,3	-	-

Egy 500 ml-es lombikba bemértem 5,77 g Schiff-bázist (**12 d**), 250 ml toluolt 4,36 g *para*-toluolszulfonsavat, majd 1 napon át forraltam. A szilárd anyagot leszűrtem és metanolban kristályosítottam át, majd levegőn szárítottam. A szűrletet bepárooltam és metanóból azt is átkristályosítottam. Termelés: 0,66 g (12 %) sárga szilárd anyag és 1,64 g (21 %)

13 d: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (d, *J* = 0,92 Hz, 3H), δ 2,51 (s, 3H), δ 6,99 (s, *J* = 0,92 Hz, 1H), δ 7,96 (d, *J* = 9,26 Hz, 1H), δ 7,96 (d, *J* = 9,26 Hz, 1H), δ 8,40 (d, *J* = 9,26 Hz, 1H), δ 8,40 (d, *J* = 9,26 Hz, 1H) Moláris tömeg: 285,26 m/z⁺: 286, m/z⁻: 284. Olvadáspont: 212-214 °C

14 d: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,91 (s, 3H), δ 2,24 (s, 3H), δ 6,26 (s, 1H), δ 7,7 (d, *J* = 9 Hz, 1H), δ 7,7 (d, *J* = 9 Hz, 1H), δ 8,09 (d, *J* = 9 Hz, 1H), δ 8,09 (d, *J* = 9 Hz, 1H), δ 8,19 (d, *J* = 9 Hz, 1H), δ 8,19 (d, *J* = 9 Hz, 1H), δ 8,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), δ 8,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H) ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 13,9 (CH₃), δ 13,9 (CH₃), δ 92,8 (=C), δ 110,6 (CH), δ 118,4 (CH), δ 118,4 (CH), δ 123,0 (CH), δ 123,0 (CH), δ 124,9 (CH), δ 124,9 (CH), δ 125,3 (CH), δ 125,3 (CH), δ 136,8 (=C), δ 142,7 (=C), δ 144,4 (=C), δ 144,9 (=C), δ 146,3 (=C), δ 150,0 (=C), δ 150,4 (=C), δ 163,5 (=C), Moláris tömeg: 420,39 m/z⁺: 421, m/z⁻: 419. Olvadáspont: 271-273 °C

6.2.11. Az (*E*)-4-hidroxi-6-metil-3-(1-(2-(3-nitrofenil)hidrazinilidén)etil)-2*H*-piran-2-on (**12 r**) előállítása

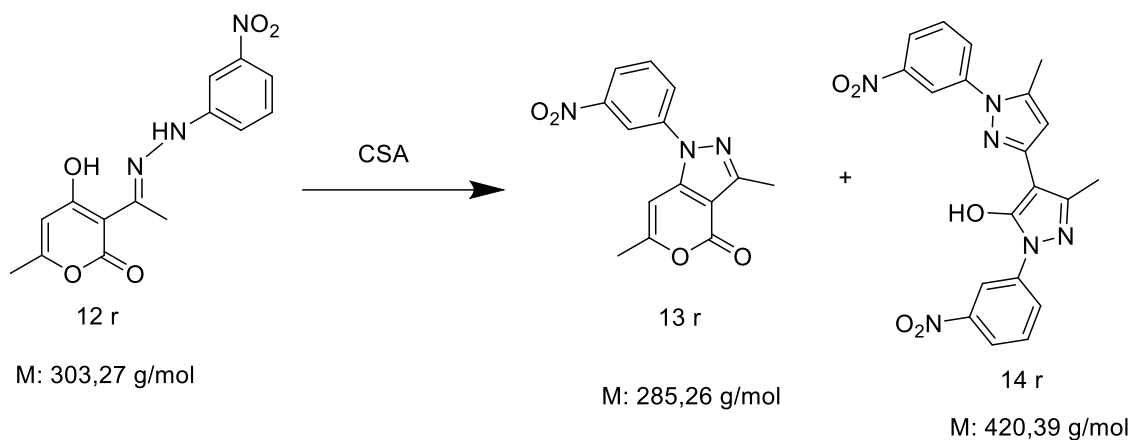


Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
DHA	168,15	-	2	11,9	-	1
metanol	46,07	0,789	-	-	100	-
33 r	189,64	-	2,36	12,4	-	1,05
KOAc	98,15	-	2,85	29	-	2,4

Egy 250 ml-es lombikba bemértem 2 g DHA-t (**2**), 100 ml metanolt 2,36 g *meta*-nitrofenilhidrazin-hidrokloridot (**33 r**) és 2,85 g kálium-acetátot, majd körülbelül. 24 órán át kevertettem szobahőmérsékleten a reakcióelegyet. Leszűrtem, levegőn szárítottam. Termelés: 3,5 g (97 %) barnás piros, kristályos anyag.

Moláris tömeg: 303,27 m/z⁺: 304, m/z⁻: 302. Olvadáspont: 155-157 °C

6.2.12. A 3,6-dimetil-1-(3-nitrofenil)pirano[4,3-c]pirazol-4(1H)-on (**13 r**) és 3',5-dimetil-1,1'-bisz(3-nitrofenil)-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (**14 r**) előállítása



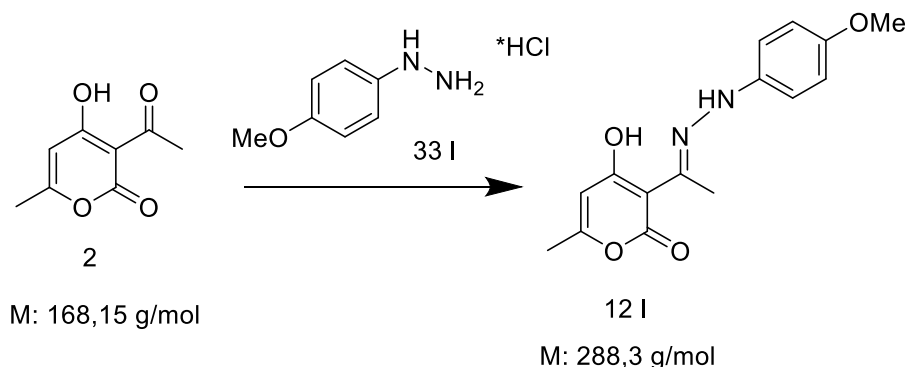
Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
12 r	303,27	-	1,5	4,94	-	1
toluol	92,14	0,867	-	-	50	-
CSA*H ₂ O	250,29	-	1,9	7,08	-	-

Egy 100 ml-es lombikba bemértem 1,5 g Schiff-bázist (**12 r**), 50 ml toluolt 1,9 g kámforszulfonsavat, majd 1 napon át forraltam. A szilárd anyagot leszűrtem, a szűrletet pároltam és fordított fázison kromatográfiáltam. Termelés: 0,409 g (27 %) fehér szilárd anyag és 100 mg (5%)

13 r: Moláris tömeg: 285,26 m/z⁺: 286, m/z⁻: 284.

14 r: Moláris tömeg: 420,39 m/z⁺: 421, m/z⁻: 419.

6.2.13. Az (E)-4-hidroxi-6-metil-3-(1-(2-(4-metoxifenil)hidrazinilidén)etil)-2H-piran-2-on (**12 l**) előállítása

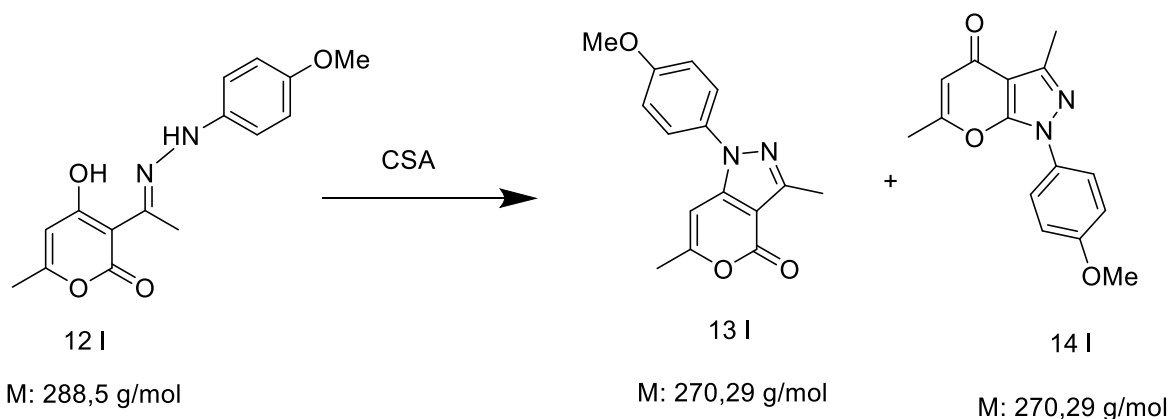


Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
DHA	168,15	-	2	11,9	-	1
metanol	46,07	0,789	-	-	100	-
33 l	174,63	-	2,18	12,4	-	1,05
KOAc	98,15	-	2,85	29	-	2,4

Egy 250 ml-es lombikba bemértem 2 g DHA-t (**2**), 100 ml metanolt 2,18 g *para*-metoxifenilhidrazin-hidrokloridot (**33 l**) és 2,85 g kálium-acetátot, majd 1 napon át kevertettem szobahőmérsékleten a reakcióelegyet. Leszűrtem, levegőn szárítottam. Termelés: 1,59 g (46 %) élénksárga, kristályos anyag.

Moláris tömeg: 288,5 m/z⁺: 289, m/z⁻: 287. Olvadáspont: 138-140 °C (145-146 °C)³¹

6.2.14. A 3,6-dimetil-1-(4-metoxifenil)pirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**13 l**) és 3,6-dimetil-1-(4-metoxifenil)pirano[2,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**17 l**) előállítása



Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
12 l	288,5	-	1	3,47	-	1
toluol	92,14	0,867	-	-	40	-
CSA*H ₂ O	268,3	-	1,3	4,85	-	-

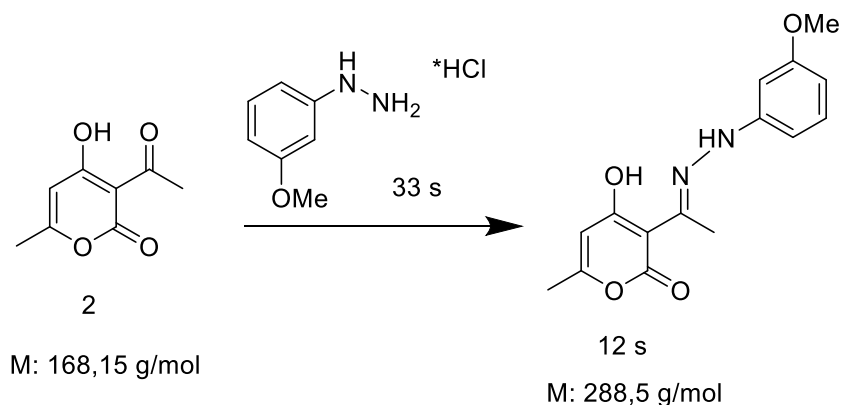
Egy 100 ml-es lombikba bemértem 1 g Schiff-bázist (**12 l**), 40 ml toluolt 1,3 g kámforszulfonsavat, majd 1 napon át forraltam. A szilárd anyagot leszűrtem, a szűrletet bepárooltam és hexán-etil-acetát 2:1 arányú elegyében kromatografáltam. Termelés: 0,32 (34 %) sárga szilárd anyag, 0,1 g (11 %) sárga szilárd anyag

13 l: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H), δ 2,45 (s, 3H), δ 3,81 (s, 3H), δ 6,63 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), δ 6,63 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), δ 7,12 – 7,06 (m, 2H), δ 7,12 – 7,06 (m, 2H), δ 7,52 – 7,47 (m, 2H) δ 7,52 – 7,47 (m, 2H) ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 12,91 (CH₃), δ 19,95 (CH₃), δ 55,98 (CH₃), δ 93,49 (CH), δ 104,20 (=C), δ 115,18 (CH), δ 115,18 (CH), δ 125,29 (CH), δ 125,29 (CH), δ 131,40 (=C), δ 144,92 (=C), δ 149,14 (=C), δ 158,64 (C=O), δ 159,32 (=C), δ 160,54 (=C), ¹⁵N NMR (61 MHz, DMSO-d₆) δ -180,19 (N), δ -71,23 (N) Moláris tömeg: 270,29 m/z⁺: 271, m/z⁻: 269. Olvadáspont: 165-167 °C (172-173 °C)³¹

17 l: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2,33 (s, 2H), δ 2,43 (s, 2H), δ 3,80 (s, 3H), δ 6,07 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), δ 7,12 – 7,06 (m, 2H), δ 7,12 – 7,06 (m, 2H), δ 7,69 – 7,64 (m, 2H), δ

7,69 – 7,64 (m, 2H) ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 13,94 (CH_3), δ 19,31 (CH_3), δ 55,92 (CH_3), δ 106,03 ($=\text{C}$), δ 111,83 (CH), δ 115,08 (CH), δ 115,08 (CH), δ 123,44 (CH), δ 123,44 (CH), δ 130,05 ($=\text{C}$), δ 145,22 ($=\text{C}$), δ 153,36 ($=\text{C}$), δ 158,85 ($=\text{C}$), δ 163,07 ($=\text{C}$), δ 175,18 ($\text{C}=\text{O}$), ^{15}N NMR (61 MHz, DMSO- d_6) δ -192,44 (N), δ -93,01 (N). Moláris tömeg: 270,29 m/z^+ : 271, m/z^- : 269

6.2.15. Az (E)-4-hidroxi-3-(1-(2-(3-metoxifenil)hidrazinilidén)etil)-6-metil-2H-piran-2-on (12 s) előállítása

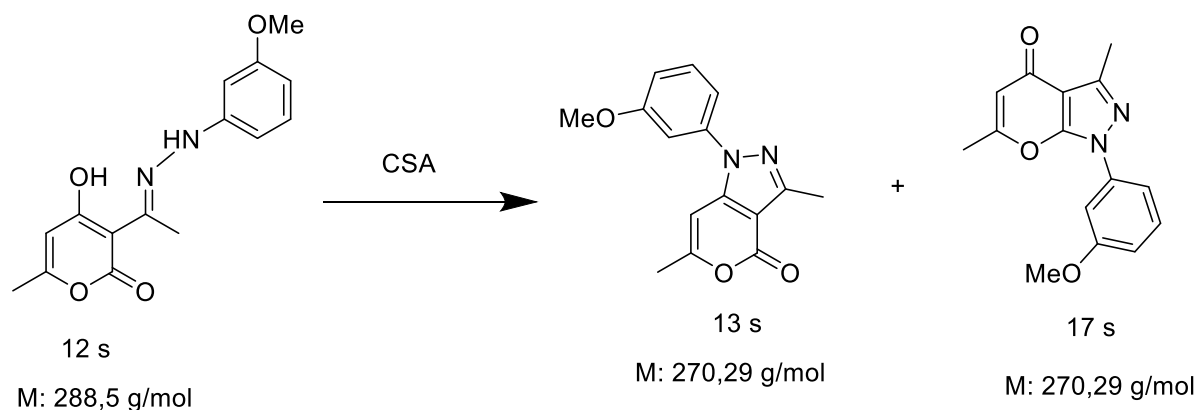


Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
DHA	168,15	-	2	11,9	-	1
metanol	46,07	0,789	-	-	100	-
33 s	174,63	-	2,18	12,4	-	1,05
KOAc	98,15	-	2,85	29	-	2,4

Egy 250 ml-es lombikba bemértem 2 g DHA-t (2), 100 ml metanolt 2,18 g *meta*-metoxifenilhidrazin-hidrokloridot (33 s) és 2,85 g kálium-acetátot, majd körülbelül. 24 órán át kevertettem szobahőmérsékleten a reakcióelegyet. Vízzel mostam, szűrtem, levegőn szárítottam. Termelés: 2,38 g (69 %) élénksárga, kristályos anyag.

Moláris tömeg: 288,5 m/z^+ : 289, m/z^- : 287. Olvadáspont: 133-135 °C

6.2.16. Az 1-(3-metoxifenil)-3,6-dimetilpirano[4,3-c]pirazol-4(1H)-on (13 s) és 3,6-dimetil-1-(3-metoxifenil)pirano[2,3-c]pirazol-4(1H)-on (17 s) előállítása



Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
12 s	288,5	-	2,07	7,18	-	1
toluol	92,14	0,867	-	-	90	-
CSA*H ₂ O	250,32	-	2,69	10,7	-	-

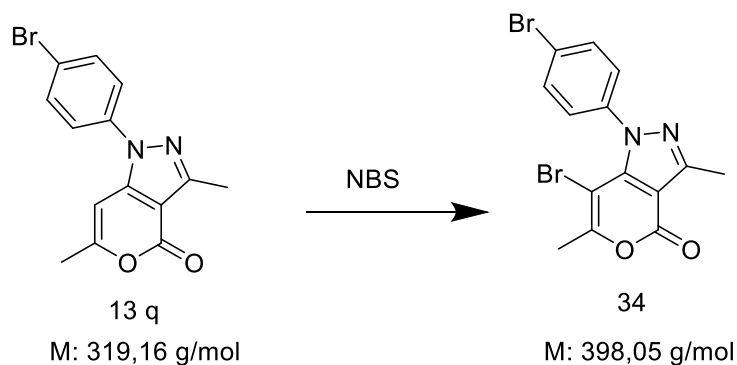
Egy 250 ml-es lombikba bemértem 2,07 g Schiff-bázist (**12 s**), 90 ml toluolt 2,69 g kámforszulfonsavat, majd 1 napon át forraltam. A szilárd anyagot leszűrtem, a szűrletet bepároltam és hexán-etil-acetát 2:1 arányú elegyében kromatografáltam. Termelés: 0,747 g (39%) sárga szilárd anyag és 0,151 g (8%)

13 s: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), δ 2,46 (s, 3H), δ 3,81 (s, 3H), δ 6,76 (q, *J* = 1,0 Hz, 1H), δ 7,02 (ddd, *J* = 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), δ 7,11 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), δ 7,14 (ddd, *J* = 7,9, 2,0, 0,9 Hz, 1H), δ 7,45 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H) ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 12,94 (CH₃), δ 19,97 (CH₃), δ 55,94 (CH₃), δ 93,67 (CH), δ 104,63 (=C), δ 109,11 (CH), δ 114,42 (CH), δ 115,55 (CH), δ 131,00 (CH), δ 139,43 (=C), δ 145,07 (=C), δ 149,53 (=C), δ 158,58 (C=O), δ 160,46 (=C), δ 160,87 (=C), ¹⁵N NMR (40 MHz, DMSO-d₆) δ -179,54 (N), δ -72,36 (N) Moláris tömeg: 270,29 m/z⁺: 271, m/z⁻: 269 Olvadáspont: 142-144 °C

17 s: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,37 (s, 3H), δ 2,45 (s, 3H), δ 3,81 (s, 3H), δ 6,10 (s, 1H), δ 6,97 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), δ 7,34 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), δ 7,40 – 7,36 (m, 1H), δ 7,46 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H) ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 14,00 (CH₃), δ 19,33 (CH₃), δ 55,90 (CH₃), δ 106,49 (=C), δ 107,09 (CH), δ 111,97 (CH), δ 113,36 (CH), δ 113,48 (CH), δ 130,95 (CH), δ 138,08 (=C), δ 145,78 (=C), δ 153,74 (=C), δ 160,36 (=C), δ 163,30 (=C), δ 175,15 (C=O), ¹⁵N NMR (40 MHz, DMSO-d₆) δ -94,39 (N)* Moláris tömeg: 270,29 m/z⁺: 271, m/z⁻: 269

* a kis mintamennyiség miatt nem jött ki a másik nitrogén atom

6.2.17. A 7-bróm-1-(4-brómfenil)-3,6-dimetilpirano[4,3-c]pirazol-4(1H)-on (**34**) előállítása



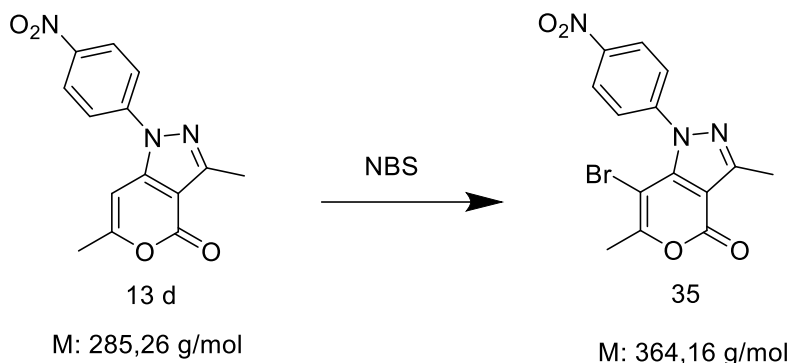
Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
13 q	319,16	-	2,05	6,42	-	1
acetonitril	41,05	0,786	-	-	50	-
NBS	177,98	-	4,65	39,4	-	6

Egy 100 ml-es gömblombikba bemértem 2,05 g 1-(4-brómfenil)-3,6-dimetilpirano[4,3-c]pirazol-4(1H)-ont (**13 q**), 50 ml acetonitrilt és 4,65g *N*-bróm-szuccimidet és 1 napig

kevertettem szobahőmérsékleten. A kivált kristályokat szűrtem, először acetonitrillel, majd vízzel tisztítottam, levegőn szárítottam. Termelés: 0,92 g (36%), fehér kristályos anyag.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2,38 (s, 3H), δ 2,47 (s, 3H), δ 7,51 (d, J = 8,82 Hz, 1H), δ 7,51 (d, J = 8,82 Hz, 1H), δ 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 1H), δ 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 1H) Moláris tömeg: 398,04 m/z^+ : 400, m/z^- : 397 Olvadáspont: 167-170 °C

6.2.18. A 7-bróm-3,6-dimetil-1-(4-nitrofenil)pirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**35**) előállítása

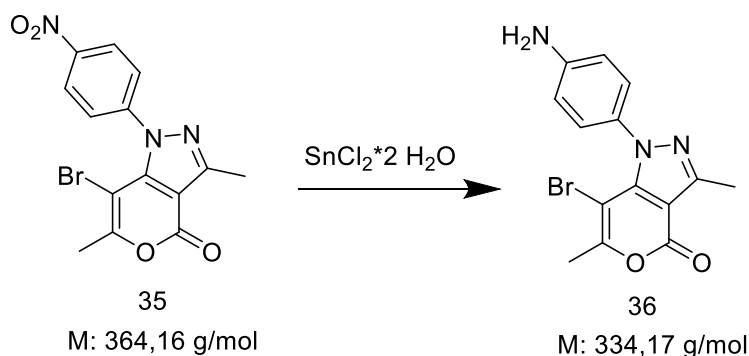


Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
13 d	285,26	-	0,63	2,21	-	1
acetonitril	41,05	0,786	-	-	15	-
NBS	177,98	-	1,23	6,9	-	3

Egy 50 ml-es gömblombikba bemezttem 0,63 g 3,6-dimetil-1-(4-nitrofenil)pirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-ont (**13 d**), 15 ml acetonitrilt és 1,23 g *N*-bróm-szukcinimidet és 1 napig kevertettem szobahőmérsékleten. A kivált kristályokat szűrtem, először acetonitrillel, majd vízzel tisztítottam, levegőn szárítottam. Termelés: 0,28 g (35%), fehér kristályos anyag.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 2,42 (s, 3H), δ 2,50 (s, 3H), δ 7,87 (d, J = 9,00 Hz, 1H), δ 7,87 (d, J = 9,00 Hz, 1H), δ 8,40 (d, J = 9,00 Hz, 1H), δ 8,40 (d, J = 9,00 Hz, 1H). Moláris tömeg: 364,16 m/z^+ : 365, m/z^- : 363 Olvadáspont: 216-220 °C

6.2.19. Az 1-(4-aminofenil)-7-bróm-3,6-dimetilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-on (**36**) előállítása

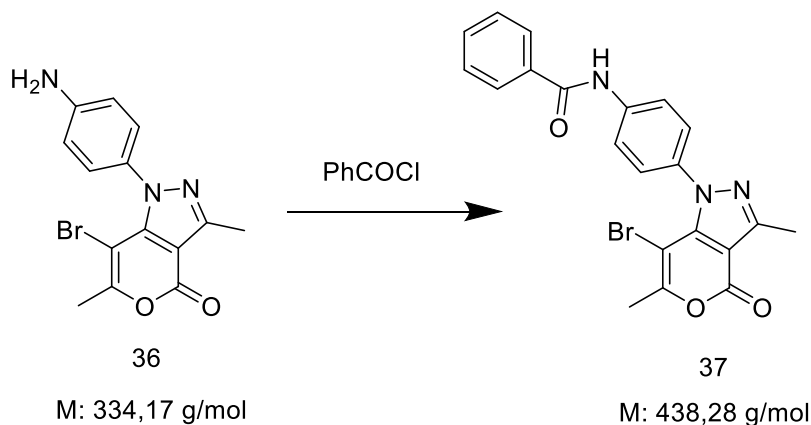


Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (g)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
35	364,16	-	0,1426	0,392	-	1
etil-acetát	88,11	0,902	-	-	30	-
ón(II)-klorid	225,6	-	1,049	4,7	-	12

Egy 50 ml-es lombikba bemértem 0,1426 g 7-bróm-3,6-dimetil-1-(4-nitrofenil)pirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-ont (**35**), feloldottam 30 ml etil-acetátban és hozzáadtam 1,049 g ón(II)-klorid-dihidrátot. 1 napon át refluxáltattam, majd szobahőmérsékletre hűlve NaHCO₃-mal mostam, NaSO₄-el szárítottam, majd bepároltam. Fordított fázisú kromatográfiával tisztítottam. Termelés: 0,107 g (82%) fehér kristályos anyag.

Moláris tömeg: 334,17 m/z⁺: 335, m/z⁻: 333. Olvadáspont: 152-155 °C

6.2.20. Az *N*-(4-(7-bróm-3,6-dimetil-4-oxopirano[4,3-*c*]pirazol-1(4*H*)-il)fenil)benzamid (**37**) előállítása



Név	Molekula tömeg (g/mol)	Sűrűség (g/cm ³)	Tömeg (mg)	Anyagmennyiség (mmol)	Térfogat (cm ³)	Ekv.
36	334,17	-	46	0,138	-	1
THF	72,11	0,89	-	-	20	-
benzoil-klorid	140,57	-	19,4	0,138	-	1
Et ₃ N	101,19	0,72	-	-	0,03	1,5

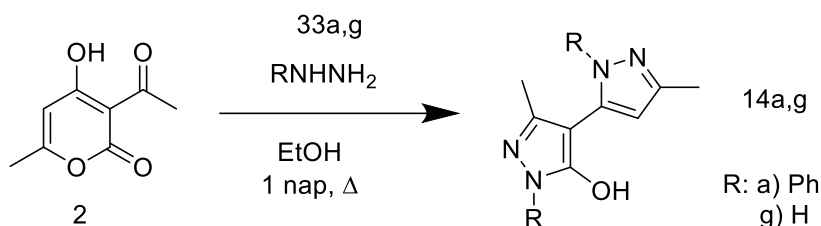
Egy 20 ml-es üvegcsébe bemértem 0,046 g 1-(4-aminofenil)-7-bróm-3,6-dimetilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(1*H*)-ont (**36**), feloldottam 20 ml THF-ben, majd hozzáadtam 19,4 mg benzoil-kloridot és 30 µl trietil-amint és 1 óráig kevertettem szobahőmérsékleten. Fordított fázisú kromatográfiával tisztítottam. Termelés: 44 mg (74%) fehér kristályos anyag.

Moláris tömeg: 438,28 m/z⁺: 439, m/z⁻: 437. Olvadáspont: 233-235 °C

Összefoglalás

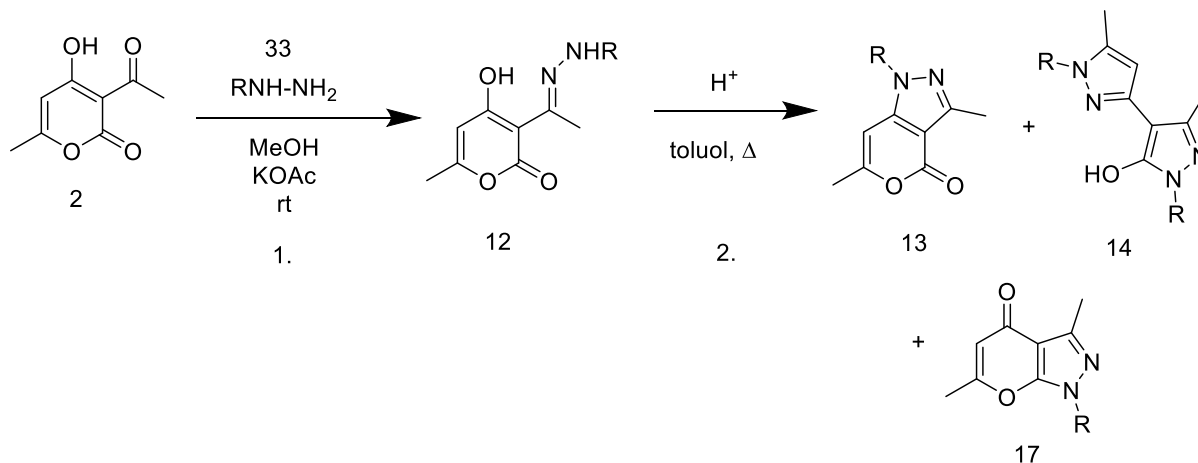
Az irodalomban számos a dehidroecetsavval (**2**) és hidrazinszármazékokkal végzett szintézis fellelhető, azonban az eredmények nem minden esetben egyeznek, nagyon hasonló reakciókörülmények egészen más termékek leírásához vezetnek. Kutatómunkám során célul tűztük ki ezen reakciók és a keletkező termékek vizsgálatát, napjaink korszerű analitikai módszereivel a termékek valódi szerkezetének meghatározását.

Annak érdekében, hogy megvizsgáljam a különböző szubsztitúciójú aromás hidrazinok, hogyan befolyásolják a keletkező termékeket 7 különböző hidrazinnal végeztem kísérleteket. Hidrazinnal (**33 g**) és fenilhidrazinnal (**33 a**) etanolban, egy lépésben végezve a reakciót mindkét esetben szelektíven a bipirazol származék keletkezett (**28. ábra**).



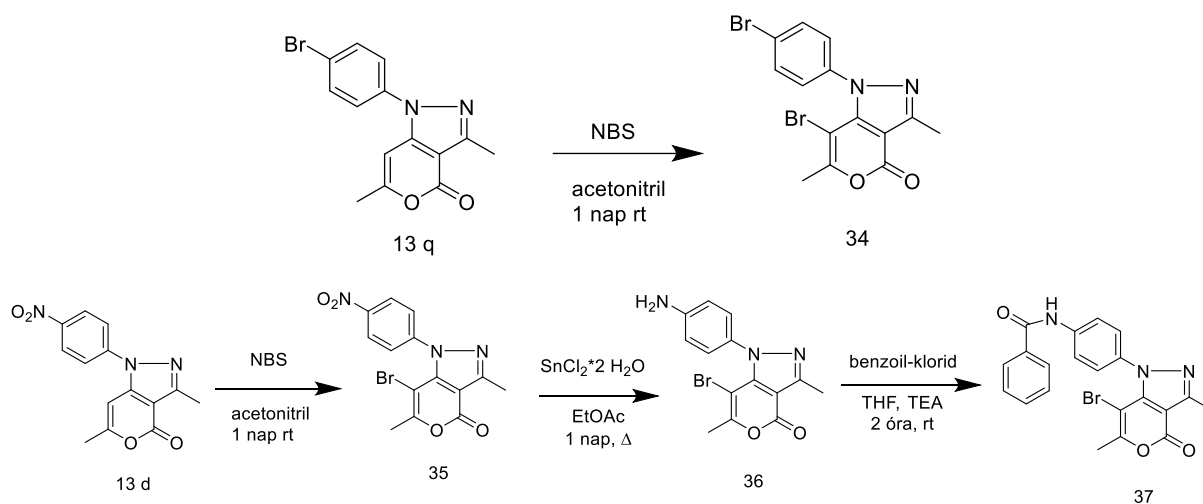
28. ábra: Pirazolszármazék szintézis egy lépésben

A gyűrűzárást két lépésben is elvégeztem. A Schiff-bázis képzést követően savas forralással végeztem a gyűrűzárást. Minden reakcióban két terméket izoláltam: az egyik a megfelelő 1-aryl-3,6-dimetilpirano[4,3-c]pirazol-4(1H)-on (**13**) volt, mellette pedig az 1',2-aryl-3',5-dimetil-1'H,2H-[3,4'-bipirazol]-5'-ol (**14**) vagy az 1-aryl-3,6-dimetilpirano[2,3-c]pirazol-4(1H)-on (**17**) keletkezett (**29. ábra**).



29. ábra: A kétlépéses gyűrűzárás sematikus ábrája

Ezt követően a sikeresen előállított pirano-pirazol (**13**) gyűrűs származékokból molekulanövesztő reakciókat végeztem molekula funkcionálhatóság tesztelése érdekében, mely később egy gyógyszercélpontnak adhat kiindulópontot. Így négy további származékot állítottam elő (**30. ábra**).



30. ábra: További származékok előállítása

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek **Dr. Kovács Péter**nek, valamint konzulensemnek **Dr. Ábrányi-Balogh Péter**nek a rengeteg segítséget mind a kísérleteket, mind dolgozat elkészülésében. Köszönettel tartozom **Dr. Keserő György Miklós**nak a belső konzulensi feladatok ellátásáért. Szeretném megköszönni továbbá **Turczel Gábornak** az NMR mérésekben, illetve **Kollár Leventének** és **Szabó Renátának** a kromatográfiai mérések terén nyújtott segítségüket.

7. Irodalomjegyzék

1. Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S. & Wadhwa, D. Importance of Heterocyclic Chemistry: A Review. *Int J Pharm Res Sci* **3**, 2947–2954 (2012).
2. Kumar, A. A., Lohan, P., Aneja, D. K., Gupta, G. K., Kaushik, D., & Prakash, O. Design, synthesis, computational and biological evaluation of some new hydrazino derivatives of DHA and pyranopyrazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **50**, 81–89 (2012).
3. Jilalat, A. E. & Essassi, E. M. DEHYDROACETIC ACID (Part 1): CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES. **16**, (2017).
4. Tan, S.-F., Ang, K.-P. & Jayachandran, H. Ionization constants of some hydroxypyrones in water and in 80%(w/w) dimethyl sulphoxide–water at 25 °C. *J Chem Soc Perkin Trans 2* 471–473 (1983)
5. Collie, N. & Myers, W. S. VII.—The formation of orcinol and other condensation products from dehydracetic acid. *J Chem Soc Trans* **63**, 122–128 (1893).
6. Geuther, A. in *Jenaische zeitschrift für medicin und naturwissenschaft* vols 1–2 409–420 (1866).
7. Schibbye, G. *Zur Geschichte der Dehydracetsäure.* (1882).
8. Feist, F. Ueber Dehydracetsäure. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **257**, 253–297 (1890).
9. Rivera, C., Piñeyro, E. & Giral, F. Dehydroacetic acid in anthers of *Solandra nitida* (Solanaceae). *Experientia* **32**, 1490–1490 (1976).
10. Parke, D. V. & Lewis, D. F. V. Safety aspects of food preservatives. *Food Addit. Contam.* **9**, 561–577 (1992).
11. Paulus, W. *Directory of Microbicides for the Protection of Materials: A Handbook.* (Springer Science & Business Media, 2005).
12. Fadda, A. A. & Elattar, K. M. Reactivity of dehydroacetic acid in organic synthesis. *Synth. Commun.* **46**, 1–30 (2016).

13. Chalaça, M. Z. & Figueroa-Villar, J. D. A theoretical and NMR study of the tautomerism of dehydroacetic acid. *J. Mol. Struct.* **554**, 225–231 (2000).
14. Boese, A. B. Jr. Diketene A New Industrial Chemical. *Ind. Eng. Chem.* **32**, 16–22 (1940).
15. Tabuchi, H., Hamamoto, T., Miki, S., Tejima, T. & Ichihara, A. Total Synthesis and Stereochemistry of Alternaric Acid. *J. Org. Chem.* **59**, 4749–4759 (1994).
16. 俊作太田, 篤彦辻村 & 正夫岡本. Use of β -Ketocarboxylic Acids for Syntheses of 6-Substituted 4-Hydroxy-2-pyrones and Acyclic β -Diketones. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **29**, 2762–2768 (1981).
17. Al-Awadi, N. A., El-Nagdi, M. H. & Mathew, T. Gas-phase kinetics of elimination reactions of pentane-2,4-dione derivatives. *Int. J. Chem. Kinet.* **27**, 517–523 (1995).
18. Clemens, R. J. Diketene. *Chem. Rev.* **86**, 241–318 (1986).
19. Stephen, J. F. & Marcus, E. Reactions of dehydroacetic acid and related pyrones with secondary amines. *J. Org. Chem.* **34**, 2527–2534 (1969).
20. Aggarwal, R., Rani, C., Kumar, R., Garg, G. & Sharma, J. Synthesis of new bi(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinyl)-7-one derivatives from dehydroacetic acid and its analogues as antibacterial agents. *Arkivoc* **2014**, 120–134 (2013).
21. Kumar, G. G., Mittal, A. & Kumar, V. DHA: An Excellent Source of Bioactive Heterocycles: Ingenta Connect. *Lett. Org. Chem.* **11**, 273–286 (2014).
22. Collie, J. N. LVI.—The lactone of triacetic acid. *J Chem Soc Trans* **59**, 607–617 (1891).
23. Collie, J. N. & Hilditch, T. P. LXXII.—An isomeric change of dehydracetic acid - *Journal of the Chemical Society, Transactions (RSC Publishing)*. *J Chem Soc Trans* **91**, 787–789 (1907).

24. Zarins, E., Vembris, A., Kokars, V. & Muzikante, I. Synthesis and Physical Properties of Red Luminescent Glass Forming Pyranilidene and Isophorene Fragment Containing Derivatives. *Org. Light Emit. Devices* (2012)
25. Perkin, W. H. & Bernhart, C. Ueber die Dehydracetsäure. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **17**, 1522–1527 (1884).
26. Stollé, R. Ueber die Condensation von Acetessigester mit Phenyl-methyl-pyrazolon und die Einwirkungsproducte von Phenylhydrazin und Hydrazin auf Dehydracetsäure. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **38**, 3023–3032 (1905).
27. Benary, E. Zur Kenntnis der Dehydracetsäure. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **43**, 1070–1075 (1910).
28. Gelin, S., Chantegrel, B. & Nadi, A. I. Synthesis of 4-(acylacetyl)-1-phenyl-2-pyrazolin-5-ones from 3-acyl-2*H*-pyran-2,4(3*H*)-diones. Their synthetic applications to functionalized 4-oxopyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives. *J. Org. Chem.* **48**, 4078–4082 (1983).
29. Cantos, A., March, P., Moreno-Mañas, M., Pla, A., Sanchez-Ferrando, F. & Virgili, A. Synthesis of Pyrano[4,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-ones and -4(2*H*)-ones from Dehydroacetic Acid. Homo- and Heteronuclear Selective NOE Measurements for Unambiguous Structure Assignment. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60**, 4425–4431 (1987).
30. Oppenheim, A. & Precht, H. Über Derivate der Dehydroacetsäure. *Ber Chem Gesel* **9**, 1099–1102 (1876).
31. Ogawa, K. & Miyoshi, K. Synthesis and inotropic activity of pyrazolo[4,3-*c*]pyridine-4-ones and related compounds. *J. Pharm. Sci.* **81**, 581–585 (1992).
32. Ghaith, E. A., Zoorob, H. H., Ibrahim, M. E., Sawamura, M. & Hamama, W. S. Convenient Synthesis of Binary and Fused Pyrazole Ring Systems: Accredited by Molecular Modeling and Biological Evaluation. *ChemistrySelect* **5**, 14917–14923 (2020).

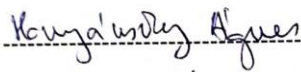
33. Xu, Z., Zhuang, Y. & Chen, Q. Current scenario of pyrazole hybrids with in vivo therapeutic potential against cancers. *Eur. J. Med. Chem.* **257**, 115495 (2023).
34. Kendre, B. V., Landge, M. G. & Bhusare, S. R. Synthesis and biological evaluation of some novel pyrazole, isoxazole, benzoxazepine, benzothiazepine and benzodiazepine derivatives bearing an aryl sulfonate moiety as antimicrobial and anti-inflammatory agents. *Arab. J. Chem.* **12**, 2091–2097 (2019).
35. Reitz, D. B. & Isakson, P. C. Cyclooxygenase 2 Inhibitors. *Curr. Pharm. Des.* **1**, 211–220 (1995).
36. Scheiman, J. M. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, including COX-2 specific inhibitors, on the GI tract. *Clin. Update* **12**, 1–4 (2005).
37. Fiorucci, S., Santucci, L. & Distrutti, E. NSAIDs, coxibs, CINOD and H₂S-releasing NSAIDs: What lies beyond the horizon. *Dig. Liver Dis.* **39**, 1043–1051 (2007).
38. Griffin, M. R., Yared, A. & Ray, W. A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Acute Renal Failure in Elderly Persons. *Am. J. Epidemiol.* **151**, 488–496 (2000).
39. Song, Y., Connor, D. T., Sercel, A. D., Sorenson, J. R., Doubleday, R., Unangst, P. C., Roth, B., D., Beylin, V., G., Gilbertsen, R. B., Chan, K., Schrier, D. J., Guglietta, A., Bornemeier, D. A. & Dyer, R. D. Synthesis, Structure–Activity Relationships, and in Vivo Evaluations of Substituted Di-tert -butylphenols as a Novel Class of Potent, Selective, and Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitors. 2. 1,3,4- and 1,2,4-Thiadiazole Series. *J. Med. Chem.* **42**, 1161–1169 (1999).
40. Boschelli, D. H., Connor, D. T., Bornemeier, D. A., Dyer, R. D., Kennedy, J. A., Kuipers, P. J., Okonkwo, G. C., Schrier, D. J. & Wright, C. D. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: in vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities. *J. Med. Chem.* **36**, 1802–1810 (1993).

41. Reitz, D. B. & Seibert, K. Chapter 19. Selective Cyclooxygenase Inhibitors. Annu. Rep. Med. Chem. **30**, 179–188 (1995).
42. Gadad, A. K., Kittur, B. S., Kapsi, S. G., Mahajanshetti, C. S. & Rajur, S. B. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of some 1-acyl/aracyl-5-aminopyrazole derivatives. Arzneimittelforschung. **46**, 1082–1085 (1996).
43. Penning, T. D. & Rostom, S. Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3- (trifluoromethyl)-1 *H* -pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). J. Med. Chem. **40**, 1347–1365 (1997).
44. Tsuji, K., Nakamura, K., Ogino, T., Konishi, N., Tojo, T., Ochi, T., Seki, N. & Matsuo, M. Studies on Anti-inflammatory Agents. VI. Synthesis and Pharmacological Properties of 2, 3-Diarylthiophenes. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **46**, 279–286 (1998).
45. Bennani, F. E., Doudach, L., Cherrah, Y., Ramli, Y., Karrouchi, K., Ansar, M., & Faouzi, M. E. A. Overview of recent developments of pyrazole derivatives as an anticancer agent in different cell line. Bioorganic Chem. **97**, 103470 (2020).
46. Bendaas, A., Hamdi, M. & Sellier, N. Synthesis of bipyrazoles and pyrazoloisoxazoles from 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2 *H* -pyran-2-one. J. Heterocycl. Chem. **36**, 1291–1294 (1999).

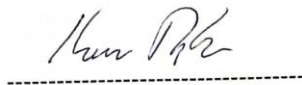
NYILATKOZAT

Kijelentem, hogy a dolgozat kizárólag saját kutatómunkám eredményeit tartalmazza, és ezek az eredmények korábbi TDK dolgozatban még nem szerepeltek.

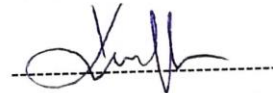
Budapest, 2023. 10. 05.



Hornyánszky Ágnes



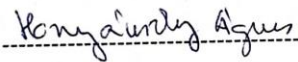
Dr. Kovács Péter



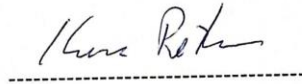
Dr. Keserű György Miklós

Kijelentem, hogy a most benyújtott TDK dolgozatom a BSc szakdolgozatomhoz képest új tudományos eredményeket tartalmaz.

Budapest, 2023. 10. 05.



Hornyánszky Ágnes



Dr. Kovács Péter



Dr. Keserű György Miklós