

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

AROMÁS HIDROXIVEGYÜLETEK ÚJ ÁTRENDEZÉSI REAKCIÓI

Orovecz Olivér
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia Tanszék
2003

Köszönöm Dr. Novák Lajos tanszékvezetnek, hogy figyelemmel kísérte és magas színvonalon vezette munkámat. Köszönöm Dr. Kovács Péternek, hogy felkeltette érdeklődésemet a szerves kémia iránt és sok segítséget nyújtott a többéves munkám során. Dr. Kolonits Pálnak is köszönettel tartozom az NMR-es problémák megoldásáért és a spektrumok értékeléséért. Ezúton mondok köszönetet Dr. Szabó Évának az MS mérések elkészítéséért és értékeléséért, valamint Cseri Józsefnek a sok értékes tanácsáért, melyet a preparatív munkában hasznosítottam. Végül, de nem utolsó sorban köszönöm Poppe Lászlónak a sok technikai segítséget és ötletet, valamint mindazoknak, akik az évek során munkájukkal, tanácsaikkal vagy bármely módon segítséget nyújtottak.

Mindezek mellett köszönöm a türelmet, a kitartást és a sok segítséget Orsinak, aki mindvégig mellettem állt.

TARTALOM

Bevezetés.....	3
Irodalmi	
áttekintés.....	5
reakciók.....	5
Szuprafaciális és antarafaciális vándorlás.....	6
Aromás átmeneti állapot megközelítés.....	6
Frontális molekulapálya megközelítés.....	7
Kísérleti megfigyelések.....	9
[1,3]-szigmatróp átrendez dés.....	9
Poláris szubsztituensek hatásai.....	11
Fotokémiai [1,3]-átrendez dés.....	12
[1,5]-átrendez dés.....	13
Hidrogén vándorlás.....	13
Alkil-, aril-, acilcsoportok [1,5] vándorlása.....	14
Vándorlási hajlam [1,5] vándorlásokban.....	14
Ciklohexa-1,3-dién átrendez dése.....	15
Vándorlás akadályozott aromás rendszerek esetén.....	15
[1,7]-átrendez dések.....	16
[3,3]-Szigmatróp átrendez dések.....	17
Cope-átrendez dés.....	17
A Cope-átrendez dés geometriája.....	20
Claisen-átrendez dés.....	20
Rendellenes Claisen-átrendez dés.....	23
[5,5]-Szigmatróp átrendez dések.....	23
Szigmatróp átrendez dés töltést viselő rendszereken.....	24
Savkatalízis.....	24
Báziskatalízis.....	2
	6
Leukotriének.....	26

	A leukotriének biológiai hatása.....	26
	A leukotriének bioszintézise, a lipoxigenáz enzim.....	28
	inhibítorok.....	30
		Gyakorlati
	munka	34
	Szigmatróp átrendeződések vizsgálata trimetilhidrokinon és cikloalka-1,3-diének	
	reakciói	
	során.....	34
	Szigmatróp átrendeződések vizsgálata trimetilhidrokinon és cikloalka-1,2-diolok reakciói	
	során.....	35
	Szigmatróp átrendeződések vizsgálata 2,5-dialkoxihidrokinon és cikloalka-1,2-	
	diolok reakciói	
	során.....	41
	Szigmatróp átrendeződések vizsgálata 1- és 2-naftolok és cikloalka-1,3-diének	
	reakciói	
	során.....	46
	Lipáz katalizált <i>transz</i> -2-acetoxicikloalkán-1-ol szelektív acilezésének vizsgálata.....	52
	Farmakológiai	
	vizsgálatok.....	53
		Kísérletek
	leírása	55
	Összefoglalás	74
	Irodalomjegyzék	77

BEVEZETÉS

Napjaink egyik jelentős népbetegségei közé tartozik az allergia. Az allergia kifejezés két szó összetételéből származik: az allosz jelentése más, eltérő, az ergosz pedig működést, tevékenységet jelent. Ebben a megközelítésben tehát az allergia azt jelenti, hogy a külvilág bizonyos ingereire a szervezet megváltozott módon reagál, s így a bekerülő anyag nem olyan hatást fejt ki, mint amelyet várnánk. Az allergiák olyan betegségek (asztna, psoriasis, szénanátha, ízületi és reumatikus betegségek), amelyek az immunrendszerben játszódnak le. Valamennyi, bennünket körülvevő anyag a szervezet számára idegen, azonban csak a különösen túlérzékeny emberek reagálnak kellemetlen tünetekkel egyes idegen anyagokra.

Az allergia során a szervezet egyébként természetes reakciója, az idegen anyagokra adott eltúlzottá válik, mivel az allergiás ember immunrendszere fokozott működésbe kezd, amikor azzal az anyaggal találkozik, amit a szervezete "idegen anyagként" azonosít. Ha a szervezet egyszer már allergiásan reagált, azt "megjegyzi" és a továbbiakban, amikor újra találkozik az allergiát kiváltó anyaggal, ugyanazt a fokozott reakciót produkálja. A második alkalomtól a védekezés gyorsabban indul meg, így az allergiás reakció is gyorsabban jelenik meg. Mivel többféle immunreakciót különböztetnek meg érthető, hogy egy esetleges élelmiszer-allergia az egyik embernél a bélnyálkahártyán, míg a másik embernél a bőrön okoz elváltozásokat¹.

Az allergia kialakulásában sok tényező játszik szerepet. Egyrészt van egy öröklődő hajlam, ami okozhatja a túlérzékenységet, másrészt a környezetünkben jelenlévő sokféle vegyi anyag - amelyek száma évről évre gyorsan növekszik - válthatja ki az allergiát. Ezt támasztja alá, hogy a fejlett ipari országokban az utóbbi évtizedben megtöbbszörözött az allergiás betegek száma. Egy hiteles felmérés szerint pár éven belül félmillió asztmás lesz Magyarországon. Ezek tudatában mondhatom, hogy a betegség kezelése az egyik legégetőbb kérdés ma a világon.

Az allergológusok az alapvető kórélettani és biokémiai történéseket csak akkor tudták alaposabban tanulmányozni, amikor már megfelelő eszközök álltak a tudósok rendelkezésére. Ahhoz képest, hogy a kínaiak már időszámításunk előtt kétezer évvel tudták, milyen növényi főzettel lehet kezelni az asztmás allergiát, igen hosszú idő telt el, amíg a kutatók tisztázni tudták az allergiás reakciók eredetét.

1979-ben három független kutatócsoport sikeresen feltérképezte az allergiás sokk lassan ható anyagának (SRS-A) struktúráját. Ezt tekintették az asztma eddig hiányzó közvetítő anyagának (mediátorának). 1982-ben *Dr. Bengt I. Samuelsson*, két másik, a felfedezésben szerepet játszó független tudóssal együtt orvosi Nobel-díjjal jutalmazták ezért az eredményért. A kísérleti eredmények bebizonyították, hogy a leukotriének váltják ki az SRS-A biológiai aktivitását. A leukotriének 1979-ben történő felfedezése nyomán megsokszorozódtak a biológiai tulajdonságaira irányuló kutatások és olyan anyagokat kezdtek keresni, amelyek hatással vannak krónikus asztmásoknál a gyulladást keltő és a hörgőszűkületet okozó leukotriénekre. A leukotriének metabolizmusát befolyásoló gyógyszerek 20 év elteltével az asztma kezelésére szolgáló készítmények újabb gyógyszerosztályát jelentik.

A leukotrién receptor-antagonisták úgy segítenek az asztma leküzdésében, hogy az ingerfelvevő idegvégeknél megkötik a cyszenil leukotrién receptorait a légutakban. A sejtmembránról leváló arachidonsav a lipoxigenázzal reagál, leukotriének keletkeznek a különböző szövetekben, melyeknek a képződését két módon is gátolni lehet. Egyrészt ha a foszfolipáz-enzim működését gátoljuk, mely az arachidonsav leválását segíti a foszfolipidekről, másrészt ha az 5-lipoxigenáz enzimrendszer működését gátoljuk, mely a leukotriének szintézisét végzi arachidonsavból. Ez a módszer szelektívebb gyógyszerek kifejlesztését teszi lehetővé, mivel az arachidonsavból képződő más termékek (prostaglandinok, prosztaciklinek, tromboxánok) bioszintézisét nem befolyásolják.

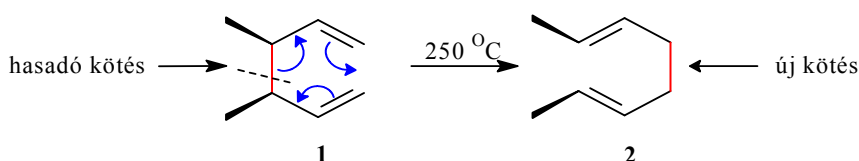
A Budapesti M szaki és Gazdaságtudományi Egyetemen *Dr. Novák Lajos* vezette kutatócsoport foglalkozik az 5-lipoxigenáz enzimrendszer gátló vegyületek szintézisével. A munkát az EGIS Gyógyszergyár Rt. támogatja, a farmakológiai vizsgálatokat is ott végezték. 1998-ban kapcsolódtam be hallgatóként a csoport munkájába, majd 2000-t l doktoránsként folytattam a kutatást. A tanszéken több benzofurán szerkezet enzimgátló vegyületet is el állítottak, melyek aromás gy r n szubsztituált hidrokionok és allilalkoholok reakciójával keletkeztek. A reakciók általunk javasolt mechanizmusa szerint a várhatóan enzimgátló vegyületek képzésekor a kulcslépés egy szigmatróp átrendezés. Doktori munkámnak az volt a célja, hogy minél többet megtudjunk a reakciók mechanizmusáról, melyek alapján több információhoz juthatunk az átrendezésről és nem utolsósorban, hogy a képződött termékek a farmakológiai vizsgálatokon pozitív eredményeket mutassanak.

A szigmatróp átrendezésekkel már régóta foglalkoznak a kutatók. A reakció pontos mechanizmusát napjainkban is többféleképpen magyarázzák. A dolgozatomban áttekintést adok a szigmatróp átrendezésről, annak felfedezését l napjainkig. Átfogó képet nyújtok a különféle megközelítésekről, melyek alapján megjósolhatjuk, hogy a reakciópartnerek milyen módon reagálnak egymással, a feltételezett vagy akár izolálható intermedierek hogyan alakulnak át egymásba. Beszámolok az általam elvégzett kísérleti eredményekről, javaslatot teszek a reakciók mechanizmusára. A dolgozat végén megadom a kísérletek pontos leírását, valamint a termékek fizikai és spektroszkópiai adatait.

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

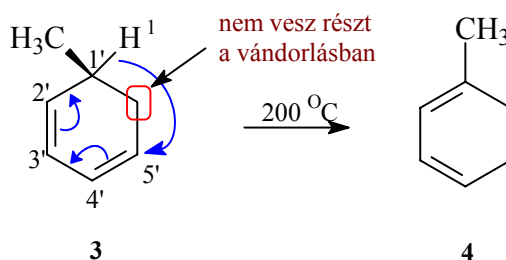
SZIGMATRÓP ÁTRENDEZÉSI REAKCIÓK²

Sok átrendeződéshez karbokation vagy más reaktív intermedier szükséges, de van néhány összehangolt periciklikus mechanizmussal közvetlenül végbemenő átrendeződés is. Erre az egyik leggyakrabban emlegetett példa a Cope-átrendeződés, amely hexa-1,5-dién származék átalakulását eredményezi melegítés közben⁵ (1. ábra).



1. ábra Cope-átrendező dés

A konjugált diéneknel megfigyelhető periciklikus hidrogénvándorlás szintén egy ilyen átrendeződés (2. ábra).



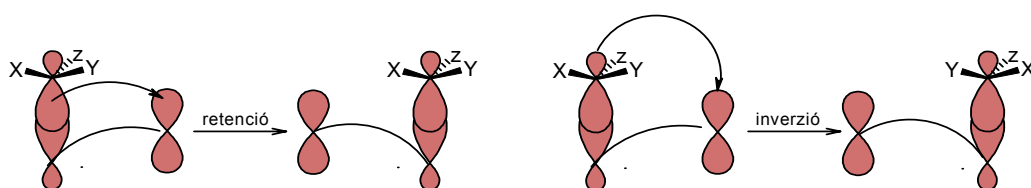
2. ábra Hidrogén vándorlás

Hoffmann és *Woodward* az olyan típusú reakciókat, melyekben egy σ kötés és néhány π kötés változik szigmatróp vándorlásoknak nevezték.^{6,7} Az allil pozícióban lévő σ kötés a szomszédos π kötés távolabbi végére vagy a konjugált rendszer végére vándorol (Cope-átrendeződésnél kétszeresen allil helyzetben lévő σ kötés vándorol a két π kötés végére).

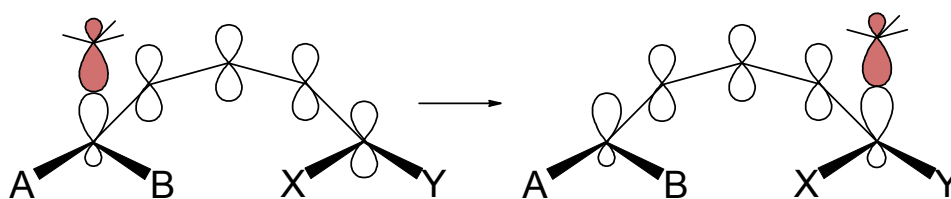
A szigmatróp átrendeződéseket *Hoffmann* és *Woodward* a hasadó és az újonnan kialakuló kötések helyzete alapján osztályozta. Azt a két atomot, melyek között a kötés hasad egyesnek nevezzük és ettől felfelé számolunk mindkét irányba addig, amíg el nem érünk azokhoz a szénatomokhoz, melyek között az új kötés kialakul. A számok közé vesszőt teszünk és szögletes zárójelbe tesszük. Ez alapján a Cope-átrendeződés egy [3,3]-szigmatróp vándorlás. A 2. ábrán látható hidrogénvándorlás pedig egy [1,5]-szigmatróp átrendeződés. (Ezt nem hívhatnánk [1,3]-vándorlásnak, mert a CH_2 csoport nem vesz részt a reakcióban).

Szuprafaciális és antarafaciális vándorlás

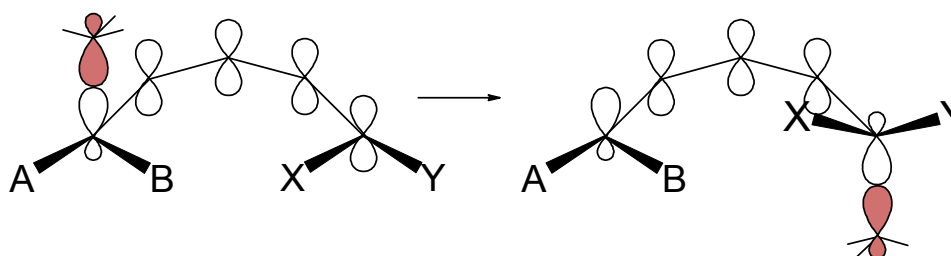
Elvileg minden szigmatróp vándorlás inverziót vagy retenciót okoz a vándorló csoport geometriájában. A vándorló csoport π rendszere jöhet ugyanarról az oldalról és az ellentétes oldalról is, mint ahol volt. *Hoffmann* és *Woodward* szuprafaciális vándorlásnak (3. ábra) nevezte, amikor a vándorló csoport ugyanazon az oldalon marad, és antarafaciálisnak, mikor ellentétes oldalra kerül. (3/b ábra) Azokban az esetekben, amikor a termékhez vezető út átmeneti állapotának energiája extrém magas tiltott átmeneteknek, ahol a megszokott energiájú, azokat megengedett átmeneteknek nevezték.



3. ábra Szuprafaciális retenció és inverzió



Szuprafaciális [1,5]-vándorlás



Antarafaciális [1,5]-vándorlás

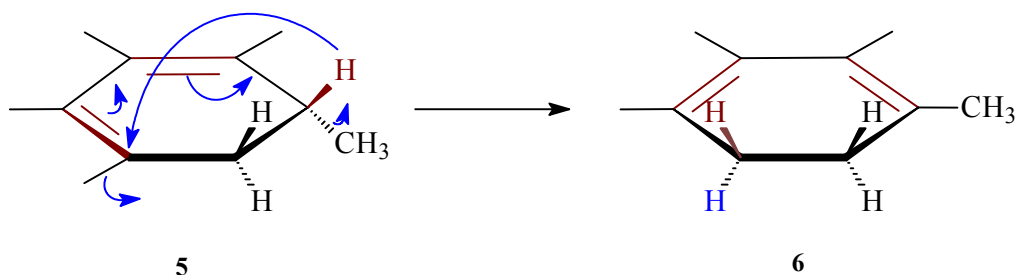
3/b ábra Szuprafaciális és antarafaciális vándorlás különbsége

Aromás átmeneti állapot megközelítés

A szigmatróp átrendeződések leírásának egyszerű módja, hogy megszámláljuk a résztvevő elektronok számát a reakcióban és aromás átmeneti állapotot feltételezünk. (Az elektronok számát a σ , π és az osztatlan elektronpár - melyek a reakció során kötő elektronokká válnak - adják). Hasonló a szabály, mint a cikloaddíciónál:

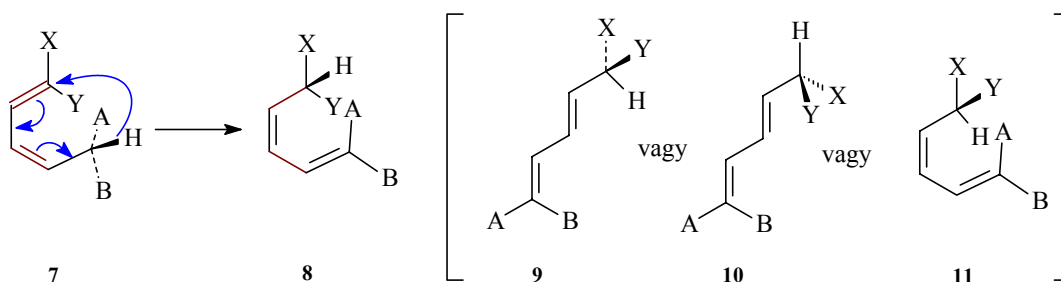
$4n e^- \rightarrow$ páratlan számú antarafaciális kölcsönhatás játszódik le (páratlan inverzió).
 $4n+2 e^- \rightarrow$ páros számú (vagy nulla) inverzió (praktikusan azt célozzuk meg, hogy nulla legyen).

[1,5]-szigmatróp átrendeződés (6 elektronos - a 4. ábrán bordóval jelölve - ($4\pi; 2\sigma$)), nulla inverzió megengedett. Az 5-metilciklohexa-1,3-dién példáján jól látható, hogy a hidrogén a gyűrű síkja felett volt a vándorlás előtt és ugyanazon az oldalon van az átrendeződés után is.



4. ábra [1,5]-Hidrogén vándorlás geometriája

Nyíltláncú diolefinek esetében (5. ábra) az átrendeződés lejátszódhat inverzió nélkül vagy két inverzióval is egy 6 elektronos rendszeren. Ez a vándorlás elméletben 4 termékhez vezetne, a gyakorlatban azonban ebből csak egy az, amelyhez vezető átmeneti állapot energiája nem túl magas ahhoz, hogy a termékünk kialakuljon. (Az 5. ábrán zárójelben lévő termékekhez vezető átmeneti állapot energiája nagyon magas.)

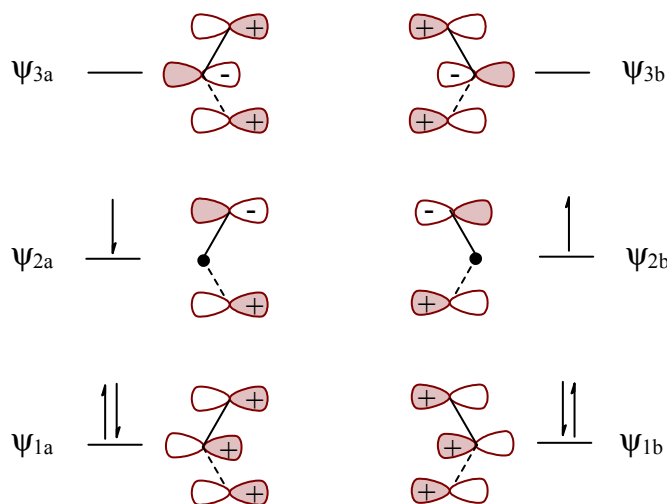


5. ábra [1,5]-Hidrogén vándorlás nyíltláncú diolefin esetén

Frontális molekulapálya elmélet megközelítés

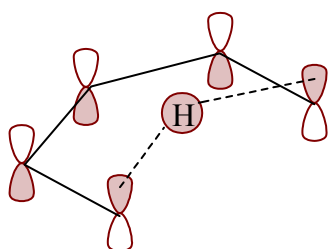
A szigmatróp átrendeződések sztereokémiáját tárgyalhatjuk a frontális molekulapálya elmélettel is. *Hoffmann* és *Woodward* javaslata szerint a reakciókat úgy vizsgáljuk, mintha a kötés részlegesen hasadna, amely olyan átmeneti állapotot eredményez, melyben két szabad gyök van. A két gyök HOMO pályájának kapcsolata határozza meg, hogy a vándorlás antarafaciális lesz vagy szuprafaciális.

A Cope-átrendeződésnél a „középső” kötés részleges hasadása olyan átmeneti állapotot eredményez, amely az allil gyökre hasonlít. Ezeknek a HOMO pályája ugyanolyan szimmetriájú, így szuprafaciális rekombinációt eredményez (6. ábra).

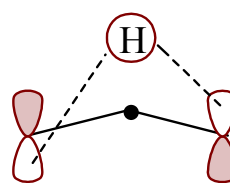


6. ábra Cope-átrendeződés átmeneti állapota

Az [1,5]-hidrogén vándorlásnál az átmeneti állapotban pentadienil gyök feltételezhető. A hidrogén azonos fázisban van azzal a szénatommal, ahova eredetileg kapcsolódott és mivel a HOMO (Ψ_3) pályája szimmetrikus, így az a szénatom is azonos fázisban lesz a hidrogénnel (7. ábra). Ezek alapján azt mondhatjuk, hogy a szuprafaciális [1,5]-hidrogén vándorlás megengedett.



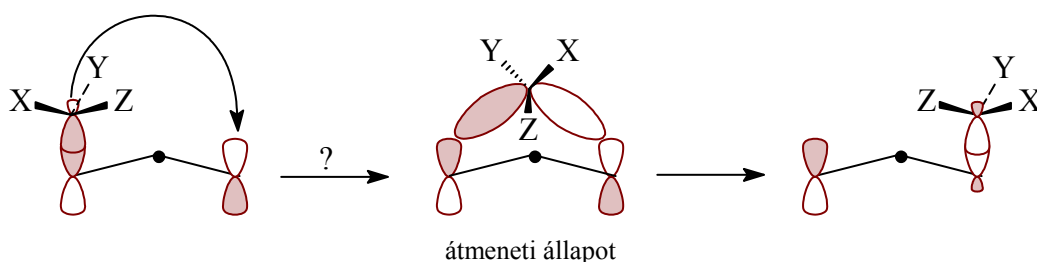
7. ábra HOMO pálya az [1,5]-hidrogén vándorlás esetén



8. ábra Elméletileg megengedett antarafaciális [1,3]-hidrogén vándorlás

A szuprafaciális [1,3]-hidrogén vándorlásoknál mások a körülmények. Ebben az esetben az allil gyök HOMO (Ψ_2) pályája antiszimmetrikus, így a C_1 és a C_3 nincsenek egyidejűleg azonos fázisban. Ezért a szuprafaciális [1,3]-hidrogén vándorlás tiltott. Az antarafaciális vándorlás, melyben a hidrogén atom a π rendszer ellentétes oldalára vándorol, geometriailag valószínűtlen (8. ábra).

Ha a hidrogén helyett valamilyen más csoport van (pl. alkil csoport) megtörténhet a vándorlás. Szuprafaciális alkil vándorlás retenció mellett ebben az esetben is tiltott lesz. Antarafaciális vándorlás retencióval elméletileg lehetséges, de ritkán fordul elő (átmeneti állapotának energiája kisebb, mint a tiltotté, de még mindig magasabb, mint az megengedett vándorlásnál). Szuprafaciális vándorlás inverzióval már megengedett. A vándorló csoport geometriája ellentétes lesz a kiindulási állapothoz képest. Ez természetesen az átmeneti állapotban igen torzult kötésekkel jelent, amely elég kedvezőtlen, azonban mégsem annyira, mint a vándorlás a π rendszer ellenkező oldalára (9. ábra).

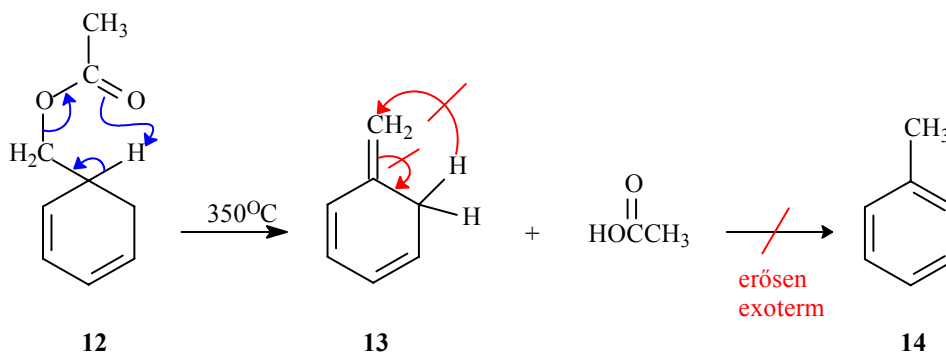


9. ábra Szuprafaciális [1,3]-vándorlás inverzióval

Kísérleti megfigyelések

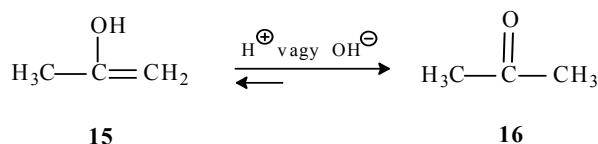
[1,3]-Szigmatróp átrendeződés

Az a tény, hogy a szuprafaciális [1,3]-hidrogén vándorlás tiltott, összeegyeztethető azzal, hogy a kettőskötéses alkének nem vesznek részt vándorlásos reakcióban 500 °C alatt. Még a 10. ábrán látható szénhidrogén - melyet az észter pirolízisével állíthatunk elő - is eléggé stabilis annak ellenére, hogy ez [1,3]-hidrogén vándorlással toluollá alakulhat és ez a reakció nagyon exoterm lenne.²



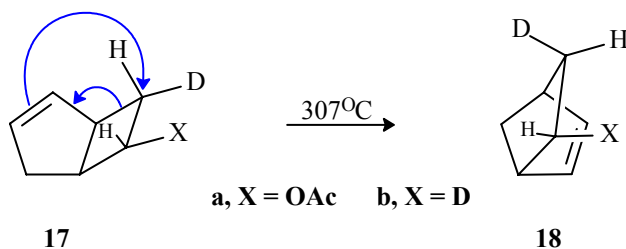
10. ábra Tiltott [1,3]-hidrogén vándorlás

Azt, hogy a szuprafaciális [1,3]-hidrogén vándorlás tiltott, mi sem bizonyítja jobban, hogy az enol nem izomerizál át a sokkal stabilisabb oxo-tautomerré anélkül, hogy a reakciót ne katalizálnánk savval vagy bázissal (11. ábra). Korábban azt hitték, hogy az átrendeződési reakciók nem gyorsíthatók. A mai kutatások szerint ez nem állja meg a helyét. Erre jó példa az oxo-enol tautomeria.

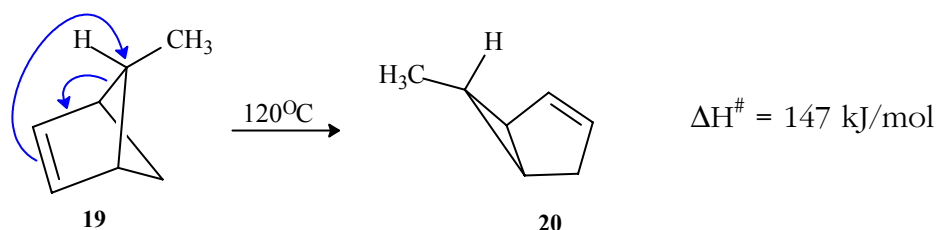


11. ábra Oxo-enol tautomeria

Nem meglepő, hogy a nyíltláncú alkéneknél nem találunk példát termikus [1,3]-alkil vándorlásra. A reakció átmeneti állapotának energiája nagyon magas lenne. Azonban [1,3]-vándorlás mégis előfordulhat olyan esetekben, mikor valamilyen különleges ok elősegíti a folyamatot, így az átmeneti állapot energiája nem lesz extrém magas. Ilyen lehet a három vagy négytagú gyűrűk feszessége (12/a ábra; 12/b ábra) vagy az aromás rendszer kialakulása (13. ábra).²



12/a ábra [1,3]-alkil vándorlás inverzióval

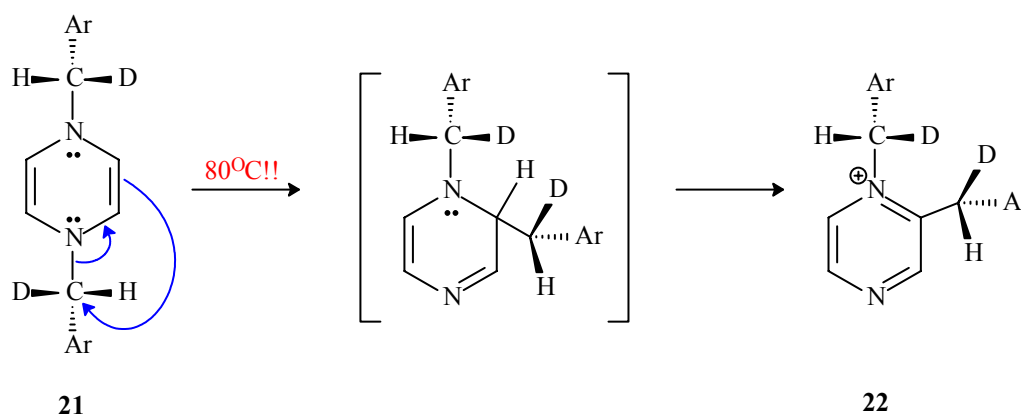


12/b ábra [1,3]-alkil vándorlás

Mint ahogy jósolható a pályaszimmetriát tartó szabály által, ezek a reakciók majdnem teljesen inverziót eredményeznek a vándorló csoport konfigurációján.^{8,9,10} Az inverzió foka ennél a molekulánál és ezek analógjainál nem változik a hőmérséklettel. Ez azt jelenti, hogy az inverzió és a retenció egy egyszerű intermedieren - feltehetőleg egy szabad gyökös rendszeren - keresztül megy végbe¹¹.

Az átmeneti állapotban a **17** és a **19** átrendeződésénél a normál kötésszögek olyannyira erősen torzulhatnak, hogy a vándorló σ kötés pályaeleme kötéstávolságra kerül a π kötéshez. Ez úgy tűnik elegendő energia ahhoz, hogy a σ kötés hasadjon. A vándorlás aktiválási energiája 9-12 kJ/mol-lal kisebb, mint a vándorló kötés szabad gyökökre való hasadásának számított energiaszükséglete, bár ez az érték a hibahatáron belülre esik.¹² A **19** szénhidrogén átrendeződése főként inverzióval játszódik le, de bemutatható olyan átrendeződés is, melyek retencióval mennek végbe, feltehetőleg szabad gyökös átrendeződéssel.^{13,14,15}

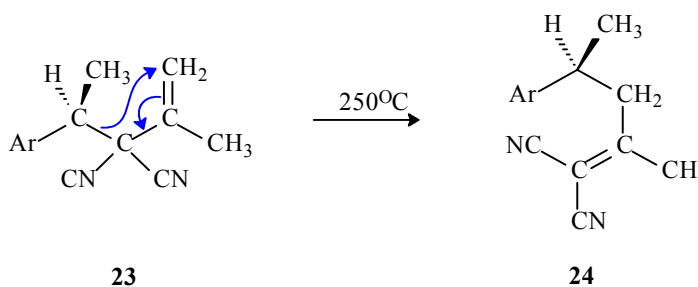
Benzilcsoport vándorlása nitrogénről szénatomra a **21** diaminnál teljes inverziót eredményez a királis benzilcsoport geometriájában. A reakció igen alacsony hőmérsékleten megy végbe, ami feltételezhetően annak köszönhető, hogy az átrendeződés következtében megszűnik az antiaromás rendszer, ami igen nagy energianyereséget jelent a dihidropirazin gyűrűben (13. ábra).



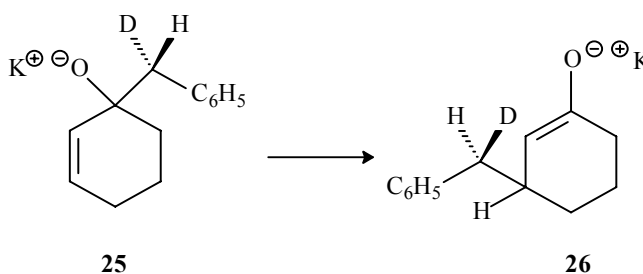
13. ábra [1,3] benzil vándorlás antiaromás rendszer megszűnésével

Poláris szubsztituensek hatásai

Egy poláris csoport vándorlása általában inverzióval jár a termikus [1,3]-szigmatróp átrendeződéseknél. Azonban ez nem mondható el, ha a molekula erősen elektronküldő vagy elektronszívó csoportot tartalmaz. Például a **23** (14/1. ábra) olefin esetében a reakció 95 ill. 65 %-ban retenciós terméket eredményez¹⁶ (14/2. ábra).

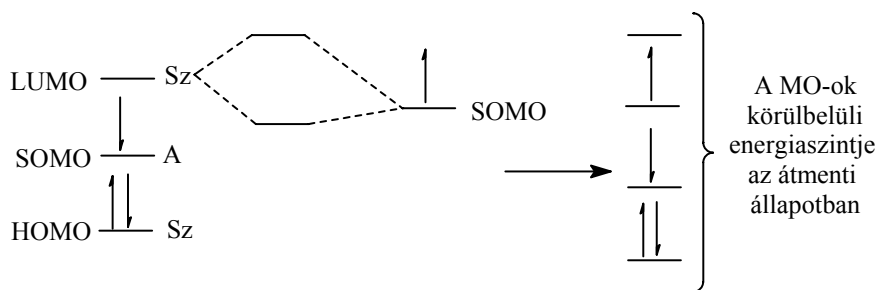


14/1. ábra Poláris szubsztituens hatása [1,3]-vándorlásnál



14/2. ábra Poláris szubsztituens hatása [1,3]-vándorlásnál (folytatás)

Erősen poláris rendszereknél a tiltott reakciók „kevésbé tiltottak” lesznek.¹⁷ Az erősen elektronszívó csoport az átmeneti állapotban csökkenti a szabad gyök LUMO pályájának energiáját, így az közelebb kerül a másik szabad gyök SOMO pályájához (15. ábra). Így a két gyök pályája között kölcsönhatás alakulhat ki, ha azok fázisban vannak egymással. Ennek eredményeképpen egy formálisan tiltott reakció is végbemehet.



15. ábra Átmeneti állapot energiaszintjei elektronszívó csoportot tartalmazó molekula szuprafaciális [1,3]-vándorlásánál

Hasonlóan erősen elektronküldő csoportok esetében - például negatív töltésű oxigén esetén - az egyik gyök SOMO pályájának energiáját megemeli, ezzel közelebb kerül a másik gyök LUMO pályájához, így könnyebben létrejön a kölcsönhatás a két gyök pályái között.

E kölcsönhatás ellenére a szuprafaciális [1,3]-termikus vándorlásoknál az elektronoknak a frontális molekulapályákon magas energia szintre kell emelkedniük. Azonban az átmeneti állapot energiája így is jóval alacsonyabb, mint a töltés nélküli rendszereknél, melyek hasonló átrendeződésekben vesznek részt.

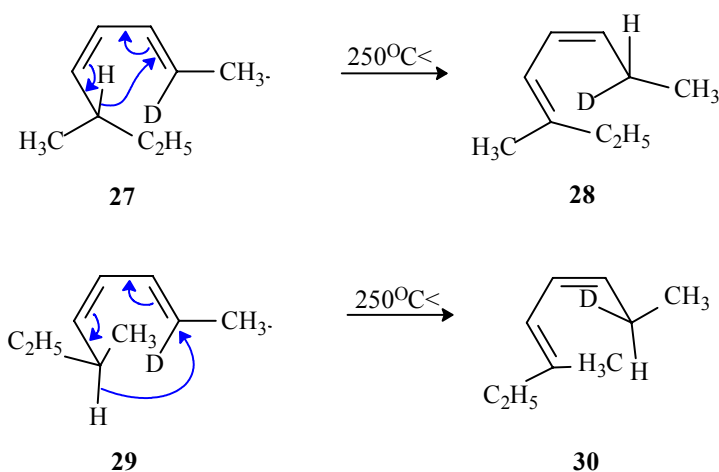
Fotokémiai [1,3]-vándorlás

Az általános szabályok szerint a fotokémiai és a koncertikus termikus átrendeződések ellentétes geometriájú termékeket eredményezhetnek. Ha egy fotokémiai [1,3]-átrendeződés koncertikus, akkor a kapott termékek származhatnak szuprafaciális vándorlásból.^{6,18} Alkéneknél az [1,3]-vándorlás gyakori a fotokémiai folyamatok során.^{19,20}

Azonban sok reakció ezek közül gerjesztett triplett állapoton keresztül megy. A triplett állapot tulajdonképpen kettős gyökökből és gyökpárokból áll, amelyek rekombinálnak²¹ és így eredményezik az átrendeződött terméket.¹⁹ A pályaszimmetriát megőrző szabályok itt nem vehetők számba.

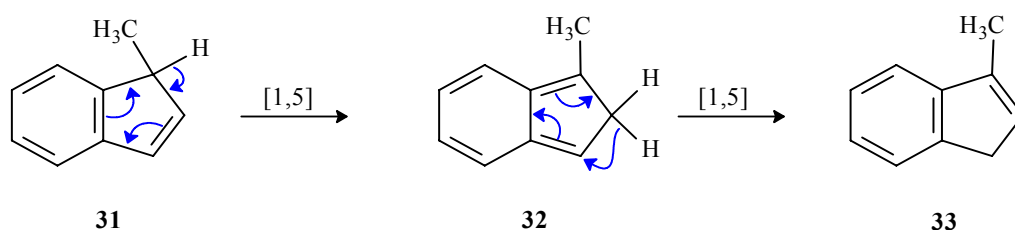
[1,5]-átrendez dések

Hidrogén vándorlás Az [1,5]-hidrogén vándorlás 200 °C feletti hőmérsékleten szokásos reakció (2. ábra). Kisebb gyűrűs rendszerekben ez biztosan szuprafaciális vándorlás lesz. A termikus [1,5]-hidrogén vándorlás nyílt láncú rendszereknél is tisztán szuprafaciális elmozdulás. Jól látszik ez a 16. ábrán, ahol a királis dién 250°C feletti hidrogén vándorlása kifejezetten két sztereoizomert eredményez. A különböző konformációkból eredően egyik termék sem keletkezhetett antarafaciális hidrogén vándorlással.²²



16. ábra Szuprafaciális [1,5]-vándorlás

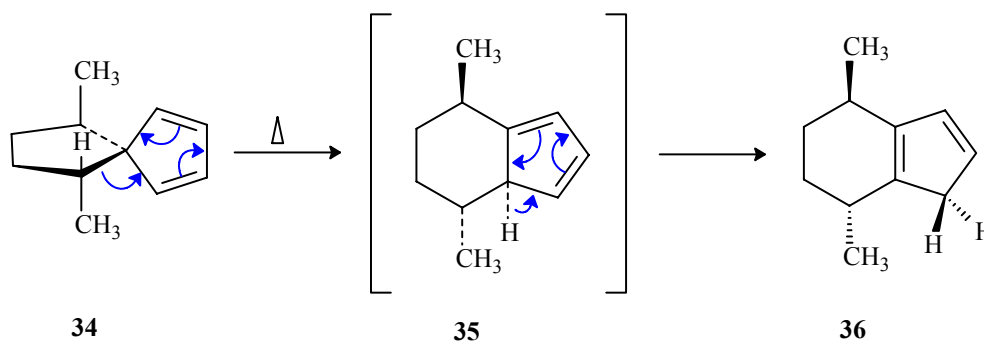
Érdekes példa az indén (31) hidrogénjének [1,5]-vándorlása 100 °C feletti hőmérsékleten (17. ábra). Ebben az átrendeződésben a mechanizmus azt mutatja, hogy az aromás rendszernek fel kell bomlania. Ez a reakció is komoly bizonyíték arra, hogy egy átrendeződés „tiltott” mechanizmussal is történhet. Kísérleti bizonyítékok igazolják, hogy ez valóban [1,5]-hidrogén vándorlással történik.²³



17. ábra Elméletileg „tiltott” átrendeződés az indén esetében

A fotokémiai [1,5]-hidrogén elmozdulás „megengedett”, ha a reakció antarafaciális úton halad. Ezek a reakciók nagyon ritkák. Azonban néhány példa ismeretes, ahol a hidrogén vándorlás fénybesugárzás hatására megtörténik.^{24,25}

Alkil-, aril-, acilcsoportok [1,5]-vándorlása Szemben a hidrogén vándorlással alkil-, aril- és acilcsoportokat sosem figyelték meg, hogy részt vennének termikus [1,5]-vándorlásban nem ciklikus rendszereknél. Azonban néhány típusú vándorlás gyakori ciklopentadién származékoknál (18. ábra), amelyek a vándorló csoport geometriájában retenciót okoznak.²⁶

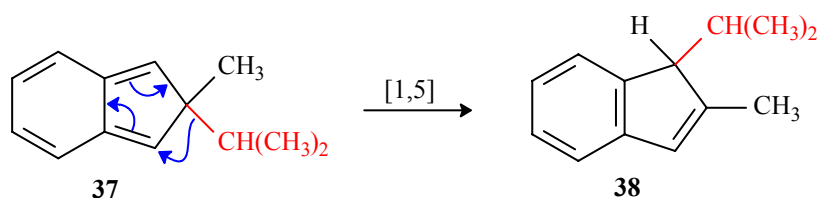


18. ábra Spiro-ciklopentén származékok [1,5]-alkil vándorlása

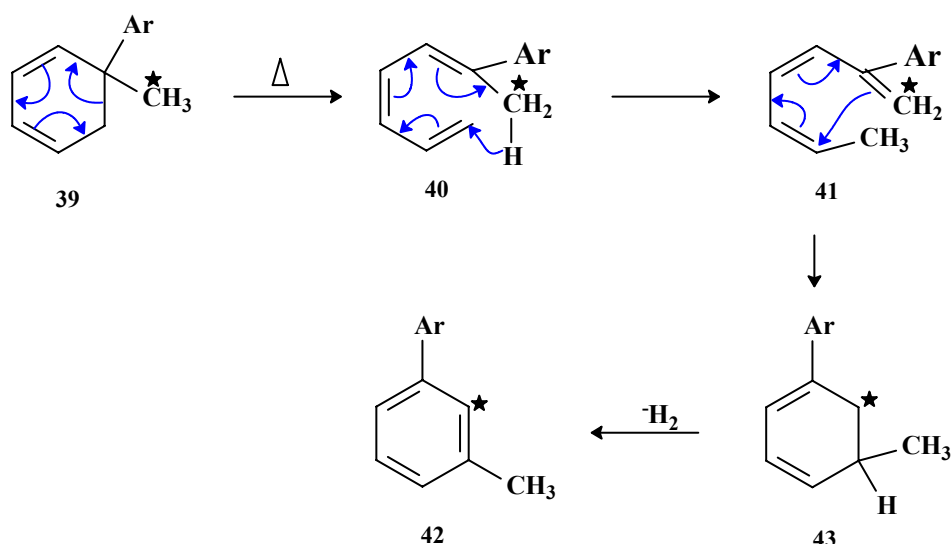
Vándorlási hajlam [1,5]-vándorlásokban Sok kutatócsoport vizsgálta, különböző csoportok [1,5]-vándorlását.²⁷⁻²⁹ A vizsgálatok azt mutatták, hogy a karbonil- és karboxilcsoportok a legjobb vándorlók, utánuk pedig a hidrogén. Azonban a ciklohexa-1,3-diénben a hidrogén jobb vándorló csoportnak bizonyult még a karbonil és karboxil csoportoknál is.³⁰ Aromás gyűrűk és vinil csoportok is a jó vándorlók közé tartoznak, azonban ezek vándorlási hajlama kisebb az előbb említettekénél.

Az alkilcsoport messze a legrosszabb vándorló csoport a termikus [1,5]-vándorlásoknál. Alkil csoport egyáltalán nem készíthető vándorlásra az indénél, a ciklopentadién esetében pedig csak 250 °C felett. A különbségek azzal magyarázhatók a telített és telítetlen csoportok vándorlási hajlama között, hogy van egy másodlagos kölcsönhatás a ciklopentadienil ill. indenil rendszerek HOMO pályája és a vándorló csoportok π rendszere között.²⁷ Ezt a hipotézist az is alátámasztja, hogy elektronszívó csoporttal gyorsabban zajlik a reakció, így a vándorló csoport LUMO pályája közelebb kerül a reakciópartner HOMO pályájához. Természetesen a karbonil és karboxil rendszereknél is annak köszönhető a nagy vándorlási hajlam, hogy alacsonyan van a LUMO pályájuk.

Az izoindén esetében azonban mást tapasztaltak.³¹ A vándorlási hajlam az alábbi irányba csökkent: benzil>ciklopropilmetil>izopropil>etil>metil. A legjobb vándorlási hajlamot azok az alkil vagy szubsztituált alkil csoportok mutatták, melyek a legstabilabb gyököt képezik, így a leggyengébb kötéssel kapcsolódnak az izoindén vázhoz (19. ábra).



19. ábra [1,5]-Alkilvándorlás az izoindén esetén



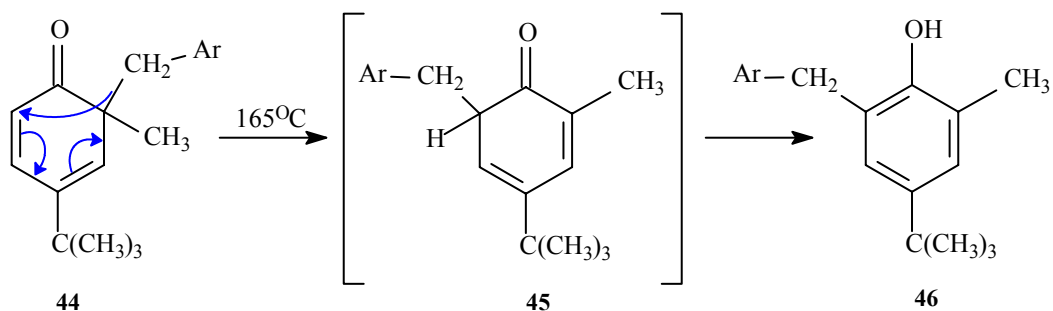
20. ábra Ciklohexa-1,3-dién származék „nem tiszta” [1,7]-átrendeződése

Ciklohexa-1,3-dién átrendeződése A hidrogénatom, ugyanúgy mint a karbonilcsoport részt vehet [1,3]-vándorlásban, azonban észrevehetően magasabb hőmérsékleten, mint a ciklopentadién esetén.³⁰ Meglepő azonban, hogy az alkil csoportok - melyek köztudottan nagyon rossz vándorló csoportok - [1,5]-átrendeződések során, viszonylag alacsony hőmérsékleten vándorolnak. Nem sokkal magasabb hőmérsékleten, mint a karbonil csoport.³²

Ezt az ellentmondást azzal magyarázták a kutatók, hogy a ciklohexa-1,3-dién esetében az alkilcsoport vándorlása nem tisztán [1,5]-vándorlás. Ezt izotóppal jelzett ciklohexa-1,3-diének esetében bizonyították^{33, 34} (20. ábra). Az izotóppal jelzett metilcsoport vándorlása során a jelzett szénatom a termékben az aromás gyűrűben volt. Ez csak úgy képzelhető el, ha a gyűrű felnyílik és [1,7]-vándorlás után gyűrűzáródás történik. Az utolsó lépésben a hidrogénmolekula-vesztés egy szabadgyökös láncreakcióval történik.

Vándorlás akadályozott aromás rendszerek esetén Akadályozott rendszereknek azokat a szerkezeteket nevezzük, ahol a vándorlás látszólag egy olyan csoporton keresztül történik, mely akadályozná az elektron elmozdulásokat. Az ilyen rendszereknél a reakciósor végén egy izomerizáció figyelhető meg és az eredetileg nem aromás rendszerből aromás rendszer lesz (21. ábra).

Fontos megjegyezni, hogy ilyen típusú [1,5]-vándorlások - ahol a vándorló csoport nem hidrogén - csak olyan ciklopentadién és ciklohexadién származékoknál figyelhetők meg, ahol a dién *s-cisz* struktúrájú. Megfigyeltek^{35,36} azonban olyan eseteket is, melyek ennek a megállapításnak ellentmondtak. A kutatások azonban bizonyították, hogy ezek a folyamatok gyökös láncreakcióval - így nem az [1,5]-átrendeződés szabályai szerint - mennek végbe.³⁶⁻³⁸

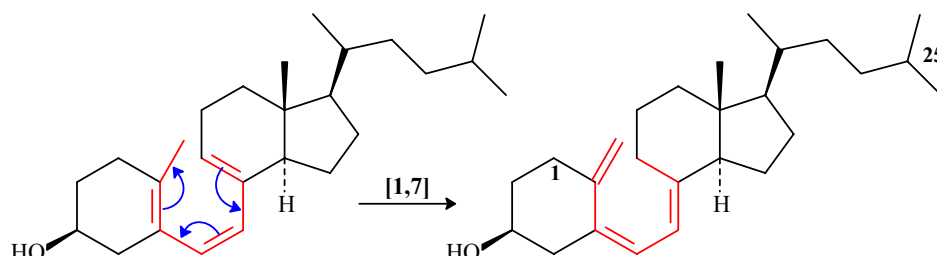


21. ábra Átrendeződés gátolt rendszerénél

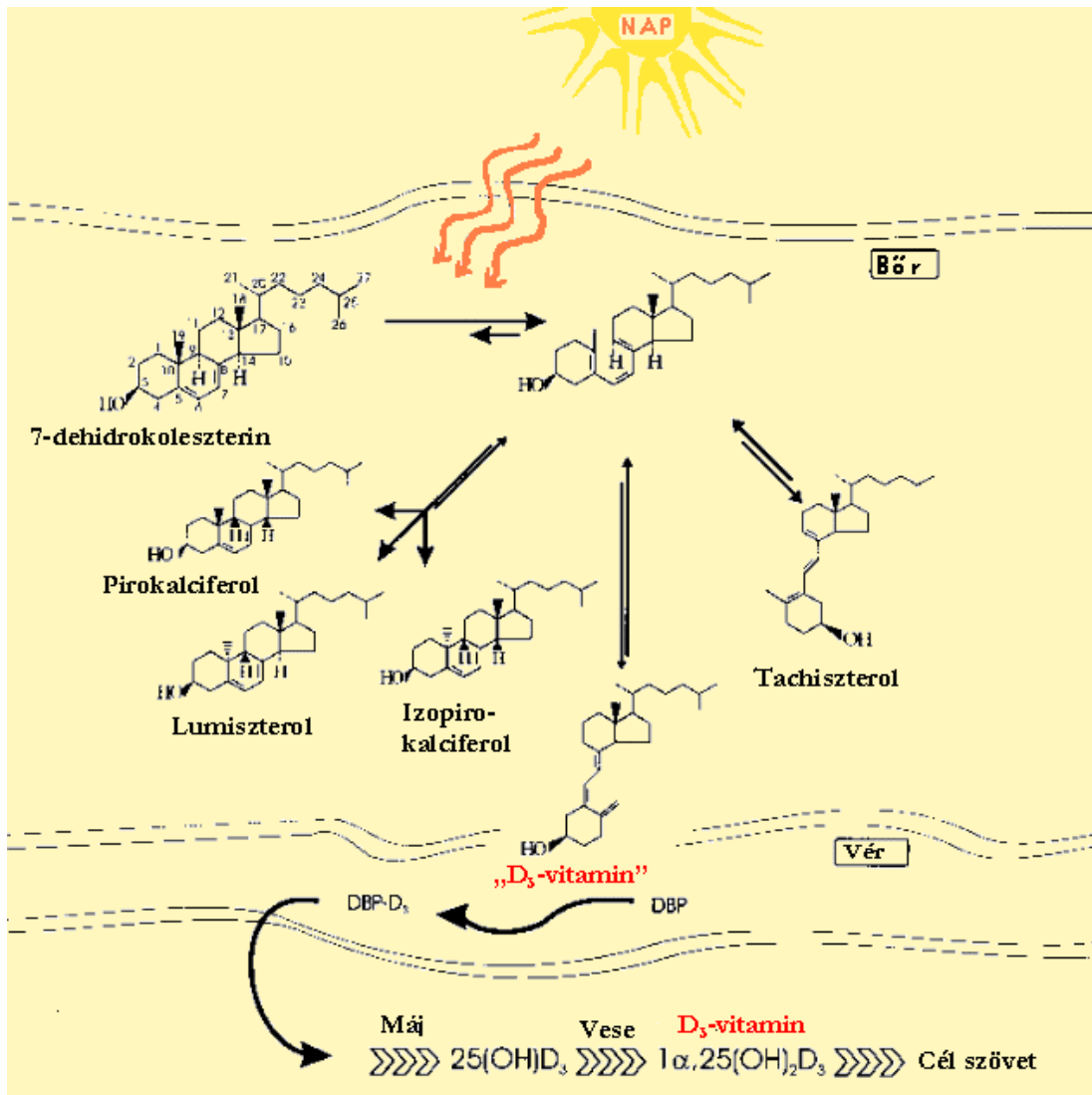
[1,7]-átrendez dések

[1,7]-termikus átrendeződésre az egyik legismertebb példa a természetből a „D₃ vitamin” képződése³⁸ (22. ábra). A D₃-vitamin koleszterinből képződő és a bőrben előforduló 7-dehidrokoleszterinből keletkezik (23. ábra) ultraibolya fény (250-300 nm) hatására. Első lépés egy electrociklikus gyűrűfelnnyílás és azt követi egy [1,7]-szigmatrop átrendeződés. A képződő - korábban „D₃-vitaminnak” - nevezett vegyület a májban 25-ös helyzetben, majd a vesében az 1-es pozícióban oxidálódik és az így képződő 1 α ,25-dihidroxicolecalciferol a tényleges D₃-vitamin. Hiánya kalcium és foszfor anyagcsere zavarokat okozhat a szervezetben.

Az alkilcsoport termikus [1,7]-átrendeződése nagyon ritka, néhány példát azonban lehet találni rá, például a biciklusos nonatriéneknél.⁴¹



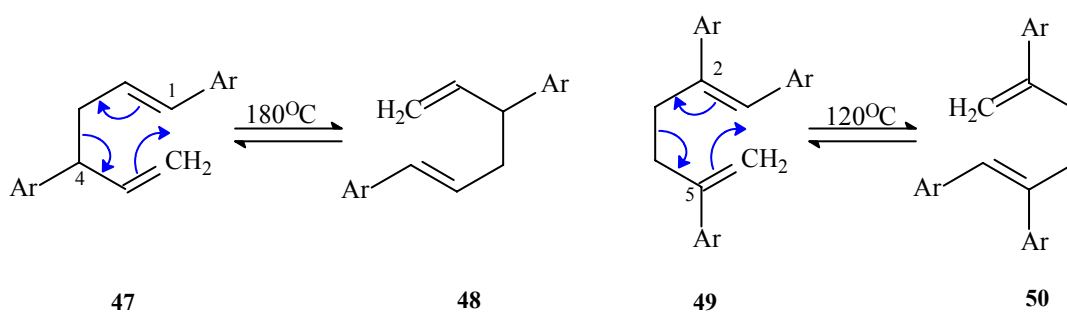
22. ábra D₃-vitamin bioszintézis intermedierjének képződése



23. ábra A D₃-vitamin kialakulása a bőrben

[3,3]-Szigmatróp átrendezések

Cope-átrendeződés Cope-átrendeződésnek a hexa-1,5-diének [3,3]-szigmatróp átrendeződését nevezzük.⁴¹ A [3,3]-vándorlás a ciklohexa-1,5-dién esetében 210-250 °C-on nagyon könnyen lejátszódik, azonban az aromás vagy más telítetlen csoporttal szubsztituált diénnél jóval alacsonyabb hőmérsékleten is megtörténik^{42,43} (24. ábra). A C1 (vagy C6) és C3 (vagy C4) szénatomon szubsztituált hexa-1,5-diének növelik a legjobban a Cope-átrendeződés valószínűségét, azonban a C2 és C5 szubsztituált fenil származékok is hasonlóképpen hajlamosak az átrendeződésre.⁴⁴ Ez annak köszönhető, hogy a később elhasadó kötés lazább lesz, így könnyebben fog hasadni.



24. ábra Cope-átrendező és szubsztituált hexa-1,5-diéneknél

Korábban azt gondolták - az akkori tények és több irodalom alapján, melyben elméleti számításokat végeztek -, hogy ez a reakció nem koncertikus mechanizmussal megy végbe, hanem gyökös folyamat eredményeképpen keletkeznek az átrendeződt termékek.⁴⁵

A legújabb vizsgálatok azonban mégis azt bizonyítják, hogy ez nem gyökös folyamat, hanem egy összehangolt folyamat eredménye.⁴⁶ Lehetséges, hogy a hexa-1,5-diéneken lévő szubsztituensek billentik a reakciót a gyökös „útra”. *William Doering* és *Wolfgang Roth*³ is vizsgálták a Cope-átrendeződt, miközben a bullalán szerkezetét kutatták.⁴⁷

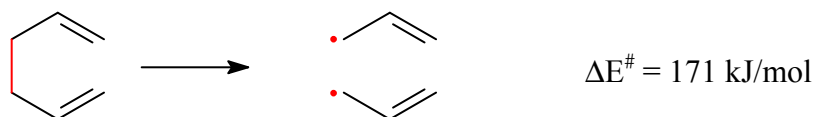
Elméletüket arra építették, hogy a szén-szén kötés felhasadásához szükséges energia az etánban 347 kJ/mol.



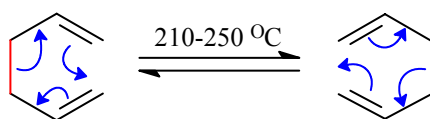
Az 1-butén homolíziséhez metil és allil gyökre 259 kJ/mol aktiválási energia szükséges.



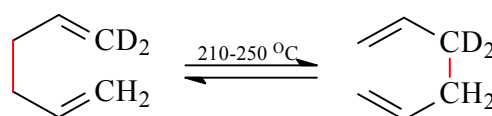
Az allil gyök stabilitását a 88 kJ/mol energia különbség mutatja, melyet a p-elektronok delokalizációja eredményez. Ezek alapján *Doering* és *Roth* feltételezték, hogy az hexa-1,5-diéneben a szén-szén kötés hasításához $347 - 88 - 88 = 171$ kJ/mol energia szükséges.



Azonban amikor az hexa-1,5-diént 200 °C-ra melegítjük nem disszociál gyökökre, hanem Cope-átrendeződés játszódik le a molekulán.



Ennek a különleges Cope-átrendeződésnek a terméke nem különböztethető meg a kiindulási vegyülettől, ezért ezt degenerált átrendeződésnek nevezzük. Bizonyítékként, hogy ez a reakció valóban játszódik, elvégezték ezt a kísérletet 1,1-dideutero analóggal is ugyanolyan körülmények között és a deutérium atom az 1-es helyről a 3-as helyre került.

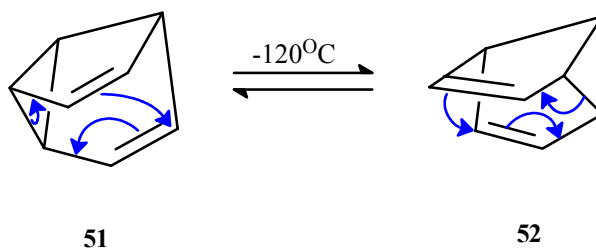


1,1-dideuterohexa-1,5-dién 3,3-dideuterohexa-1,5-dién

A reakció aktiválási energiája körülbelül 146 kJ/mol⁴. Ez az érték azt mutatja, hogy a Cope-átrendeződés átmeneti állapotát 171-146 = 25 kJ/mol energia stabilizálja. Azonban ez az érték kisebb, mint az hexa-1,5-dién allilgyökökre való hasadásának az energiája (88 kJ/mol), tehát véleményük szerint a Cope-átrendeződés átmeneti állapotát valamilyen kölcsönhatás stabilizálja az allil fragmentumok között.

A Cope-átrendeződés alacsony hőmérsékleten is játszódik, abban az esetben mikor a hasadó kötés egy kisebb feszült gyűrű része. Ha a gyűrű ciklobután, akkor a reakció már 120 °C-on játszódik, azonban ha ciklopropán gyűrű tagja a hasadó kötés, akkor szobahőmérséklet alatt már 10 °C-on játszódik az átrendeződés.

A leggyorsabb ismert Cope-átrendeződés a szemibullvalén esetében történik (25. ábra). Itt a reakció már – 120 °C-on játszódik. A reakció aktiválási entalpiája megközelítőleg 21 kJ/mol.^{48,49} A szemibullvalént megfelelő szubsztituenssel ellátva a reakció entalpiája közel nulla⁵⁰, ami azt jelenti, hogy a molekulának nem létezik önálló formája.

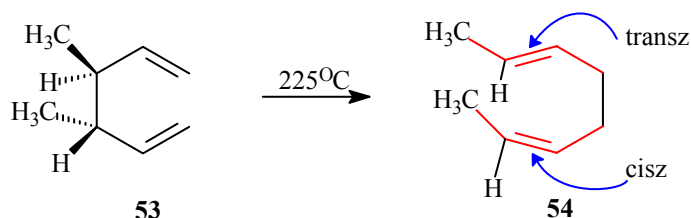


51

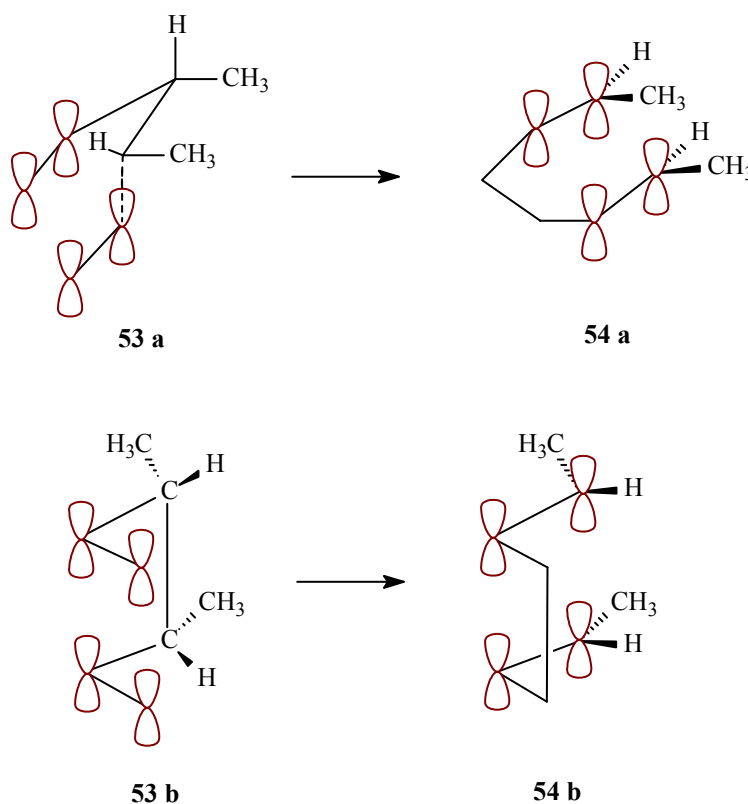
52

25. ábra Szemibullvalén átalakulása

A Cope-átrendeződések geometriája A nyítláncú 6 szénatomos diének Cope-átrendeződésénél az átmeneti állapotban a molekula szék vagy kádformát vehet fel. Attól függően, hogy melyik forma lesz az átmeneti állapotban *Z, E* vagy *E, E* konfigurációjú termék keletkezik.^{51,52} (27. ábra) *William Doering* és *Wolfgang Roth* bizonyították, hogy a *mezo*-3,4-dimetilhexa-1,4-dién átrendeződésekor 99,7 %-ban *Z, E* geometriájú termék keletkezik (26. ábra).

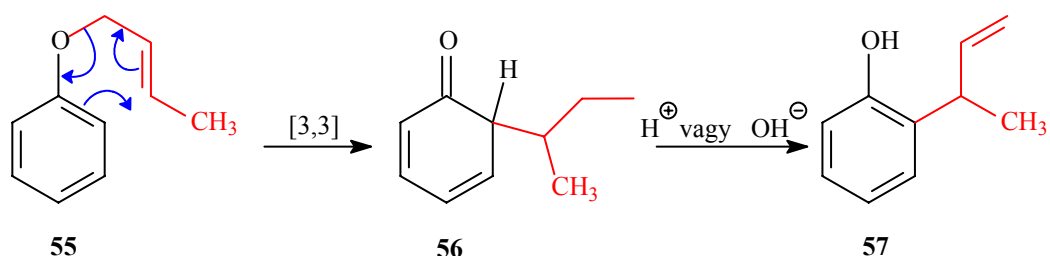


26. ábra *mezo*-3,4-dimetilhexa-1,4-dién átrendeződése



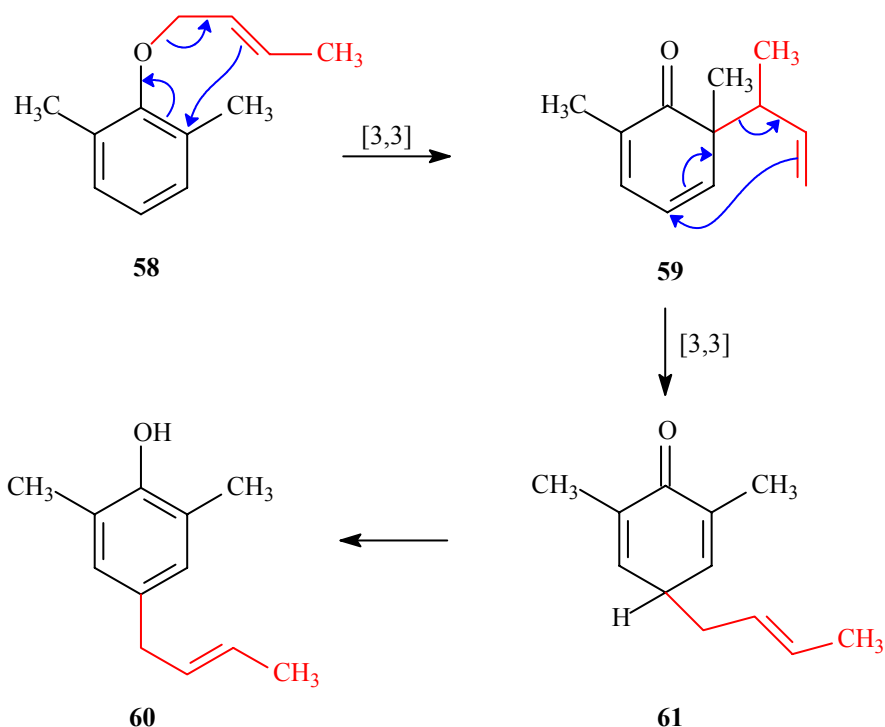
27. ábra Az átmeneti állapot hatása a termék térszerkezetére

Claisen-átrendeződések Claisen-átrendeződésnek nevezzük az allil-vinil és allil-fenil éterek^{5,53} [3,3]-szigmatróp átrendeződését. Az átrendeződés ismert nitrogén⁵⁴ és kén⁵⁵ atomon is. A legismertebb Claisen-átrendeződés az allil-fenil éter átalakulása *orto*-allilfenollá – ezt hívják a leggyakrabban Claisen-átrendeződésnek – amely tulajdonképpen egy *orto*-Claisen-átrendeződés (28. ábra).



28. ábra Tipikus Claisen-átrendeződs

Abban az esetben, mikor a gyűrűn mind a két *orto* pozíció foglalt a vándorló csoport a *para* helyzetbe megy, amely egy *para*-Claisen-átrendeződshez vezet. Míg az *orto*-Claisen-átrendeződs a vándorló csoport geometriájában inverziót eredményez, addig a *para*-Claisen-átrendeződs retenciót. A *para*-Claisen-átrendeződs látszólag egy [1,5]-vándorlás, azonban ha az oxigén atom és a *para*-helyzetben lévő szénatom távolságát nézzük, akkor ez kizárható. Másképp gondolkodva a *para*-Claisen-átrendeződs felfogható két egymást követő [3,3]-vándorlásnak is. Első lépésben az allil csoport *orto* helyzetbe kerül (Claisen vándorlás), majd ezt követően egy második [3,3]-elmozdulás történik (Cope vándorlás). Ez magyarázza a vándorló csoport retencióját is, mivel két egymást követő inverzió már retenciót eredményez. A harmadik lépés a rearomatizálódás, melyet savval vagy bázissal katalizálhatunk. A fenolos hidroxilcsoport savassága már elég ahhoz, hogy katalizálja a folyamatot (29. ábra).



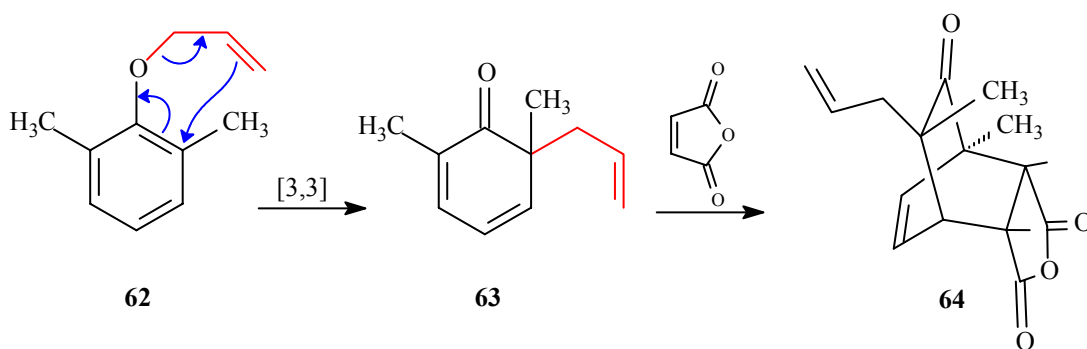
29. ábra *para*-Claisen-átrendeződs

Az hogy a *para*-Claisen-átrendeződs nem egy [1,5]-vándorlás, hanem két egymást követő [3,3]-átrendeződs, több bizonyítékkal alátámasztható.

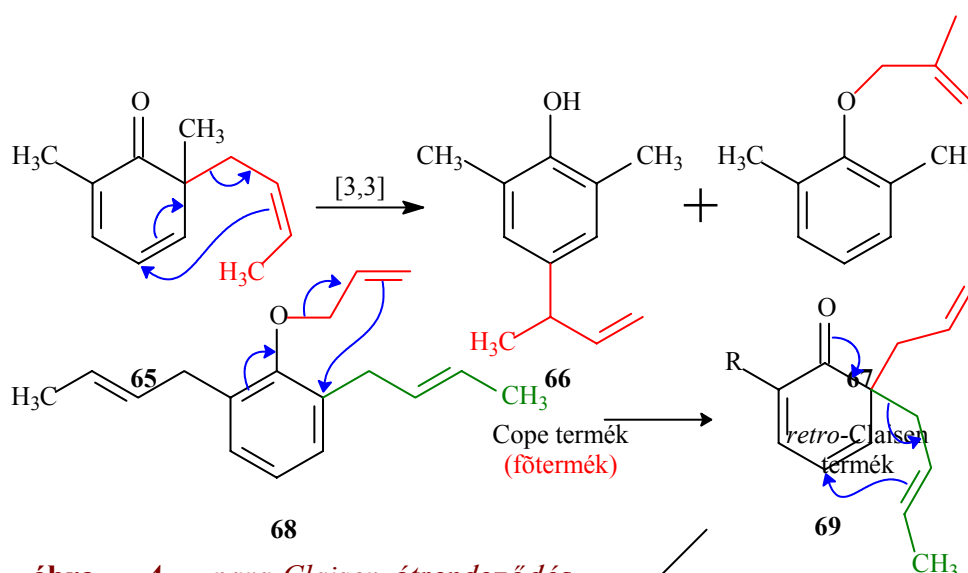
orto-Helyzetben diszubsztituált allil-fenil éter átrendeződésekor keletkező köztitermék maleinsav anhidriddel Diels-Alder reakciót ad⁵⁵ (30. ábra). Az a köztitermék, amely a kísérletben kapott adduktot eredményezte csak abban az esetben képződhetett, ha az első lépésben [3,3]-átrendeződés történt.

Ha az allil szubsztituenst már a kiindulási molekula is tartalmazza *orto*-helyzetben, akkor a reakció jóval alacsonyabb hőmérsékleten is lejátszódik, mint a *para*-Claisen-átrendeződés alliléterből⁵⁶ (31. ábra). Meglepő azonban, hogy az allil csoport Cope vándorlása általában gyorsabb, mint a *retro*-Claisen-átrendeződés allil éterre, annak ellenére, hogy az ariléternek jóval kisebb az energiája mint a **65** vegyületnek.

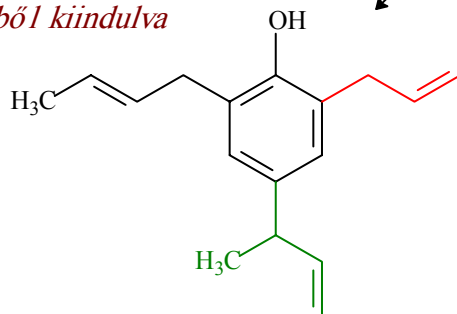
Ha *orto*-helyzetekben is allilcsoportot tartalmaz a feniléter, akkor a termékben az éter pozícióból vándorló allilcsoport lesz *orto*-helyzetben⁵⁷ (32. ábra).



30. ábra A *para*-Claisen-átrendeződés bizonyítása Diels-Alder reakcióval



31. ábra A *para*-Claisen-átrendeződés bizonyítása köztitermékéből kiindulva



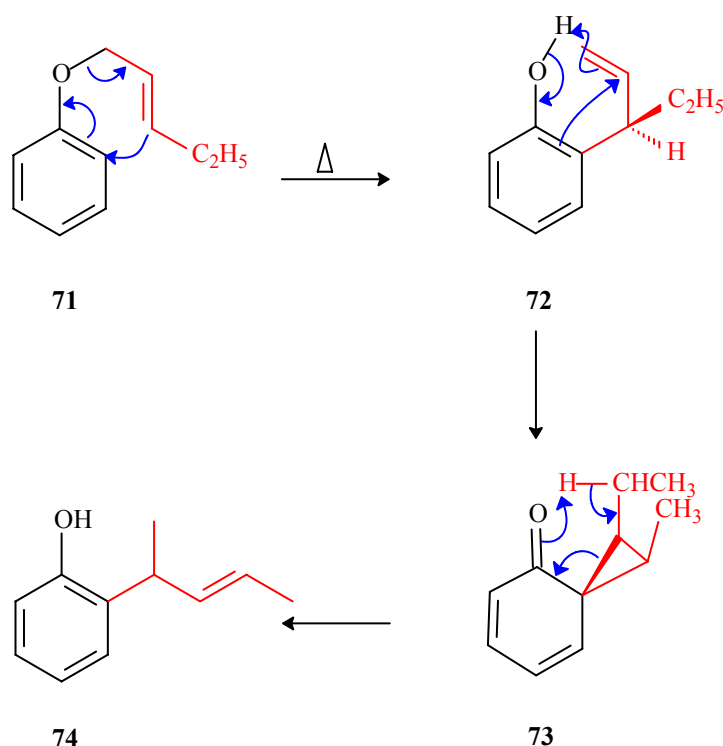
32. ábra *A para-Claisen-átrendező és bizonyítása (az allil csoport orto-helyzetben található)*

Rendellenes Claisen-átrendező Az allil-vinil és az allil-aril éterek termikus átrendeződése során néha olyan termékek keletkeznek, melyeknél *orto*-pozícióban nem az eredeti allilcsoport helyezkedik el, hanem annak egy átrendeződött formája. Az ilyen átrendeződéseket rendellenes Claisen-átrendeződéseknek hívjuk. Általában akkor figyelhetők meg ezek a termékek, amikor a normál Claisen-átrendeződéshez szükséges hőmérsékletnél magasabb hőmérsékleten végezzük a reakciót. A reakció során a normál Claisen termék további átrendeződésben vesz részt és így keletkezik a „rendellenes termék”⁵⁸ (33. ábra). Ezt az utolsó átrendeződést *homo*-[1,5]-hidrogén vándorlásnak nevezik. (A *homo* szó a *homologous* rövidítése, amely azt jelenti, hogy az átrendeződés során eggyel több szénatom vesz részt a vándorlásban, mint a normál [1,5]-vándorlás során.)

[5,5]-Szigmatróp átrendeződések

Az [5,5]-szigmatróp átrendeződés jóval ritkábban fordul elő, mint a [3,3]-átrendeződés. Ennek ellenére lehet példát találni az irodalomban olyan molekulákra, melyeken [3,3]-és [5,5]-átrendeződésre is van lehetőség, mégis az [5,5]-folyamat megy végbe.^{59,61,62} Például, ha a fenil-pentadienil-étert 186 °C-ra melegítjük, akkor főtermékként nem az *orto*-Claisen-átrendeződés eredményeképpen képződött fenolszármazékot kapjuk, hanem a 4-pentadienilfenolt.⁵⁹ (34. ábra)

Első ránézésre azt mondhatnánk, hogy ez nem egy [5,5]-vándorlás, hanem egy *para*-Claisen-átrendeződés. Ha azonban a reakciót deutériummal jelzett fenil-pentadienil-éterrel végezték, akkor a főtermékben a deutériumatomok a cikloalkén lánc végére kerültek. Ez bizonyítja, hogy a reakció során nem két egymást követő [3,3]-vándorlás történt, hanem egy [5,5]-elmozdulás.⁶⁰ Ez feltételezhetően annak köszönhető, hogy az [5,5]-periciklikus vándorlás során az átmeneti állapotban nagy számú szabad elektron vesz részt, ami megnöveli az átmeneti állapot rezonancia energiaszintjét a más hasonló, de kevesebb delokalizált elektront tartalmazó reakciókhoz képest.

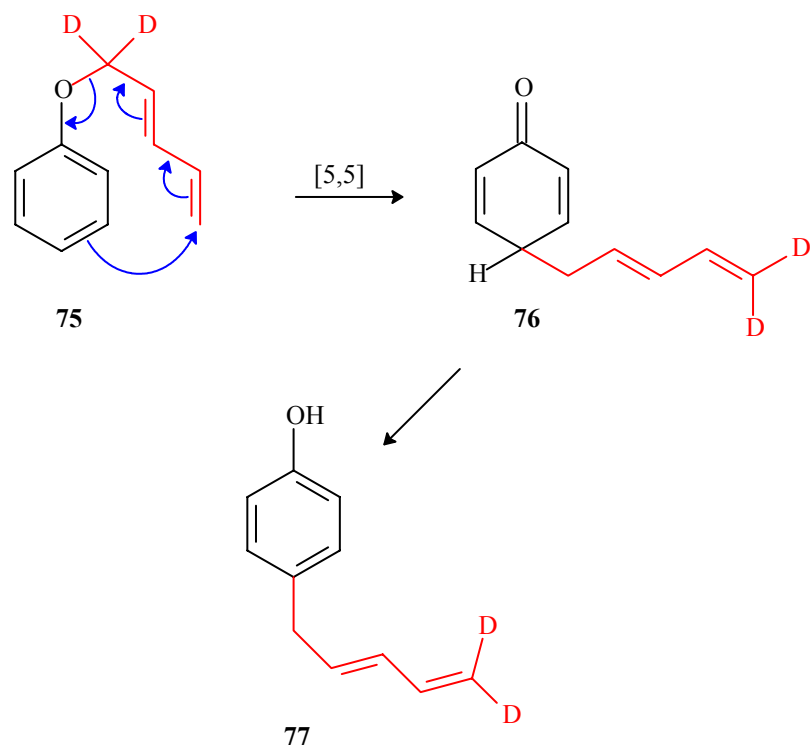


33. ábra *homo*-Claisen-átrendeződés

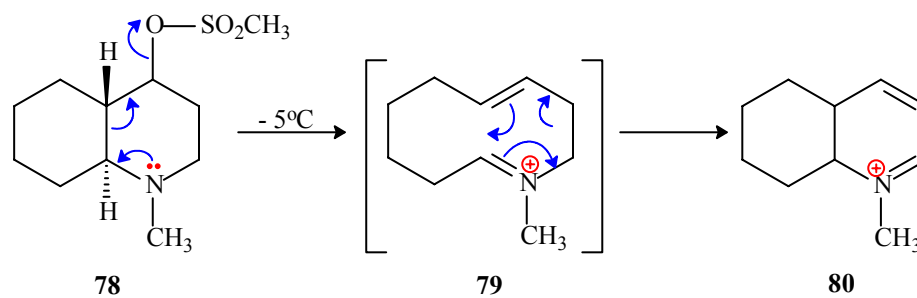
Sigmatróp átrendeződés töltést viselő rendszereken

Savkatalízis

Hosszú ideig azt feltételezték, hogy a Cope és Claisen-átrendeződések nem katalizálható folyamatok. Ma azonban tudjuk, hogy a Claisen-átrendeződés Lewis sav (pl. BCl_3) hozzáadásával $200\text{ }^\circ\text{C}$ helyett már szobahőmérsékleten lejátszódik.⁶³ Ugyanez igaz a Cope-átrendeződésre is. A ciklohexadienon átrendeződése $0,01\text{M}$ sósavas oldattal katalizálva már szobahőmérsékleten végbemegy.⁵⁶



34. ábra [5,5]-Sigmatróp átrendező dés

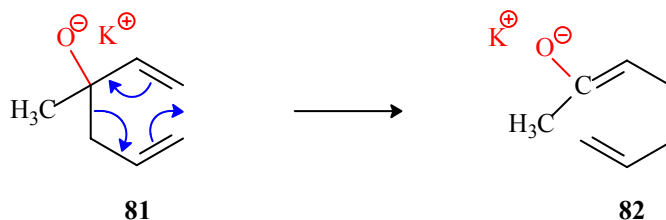


35. ábra „Töltéskatalizált” aza-Cope-átrendező dés.

Vannak olyan szigmatróp átrendeződések is, melyeket a molekulán lévő pozitív töltés katalizál még sav jelenléte nélkül is (35. ábra). Az egyik gyakran említett példa erre a (78) szolvólízise, amely a (80)-at eredményezi egy „aza-Cope” átrendeződéssel. A reakció során a közttermék nem izolálható. A reakció igen könnyen már -5°C -on is lejátszódik.⁶⁴

Báziskatalízis

A szigmatróp átrendeződések negatív töltéssel is gyorsíthatók hasonlóképpen mint pozitívvval. A 3-hidroxihexa-1,5-dién *oxi-Cope*-átrendeződése esetén az átrendeződés sokkal gyorsabban végbemegy abban az esetben, ha nem a szabad alkoholból, hanem a kálium sójából indulunk ki (36. ábra). A reakció már jóval 210 °C alatt végbemegy.^{65,66} Ez azért történhet meg, mert az alkohol anionná alakulása csökkenti a kötéseerőséget a két diállil rendszer között, így a kötéshasadás jóval könnyebben végbemehet, melyet izotópos vizsgálatokkal is igazoltak.⁶⁶



36.ábra *oxi-Cope*-átrendeződés negatív töltésű rendszeren

LEUKOTRIÉNEK

A leukotriének biológiai hatása

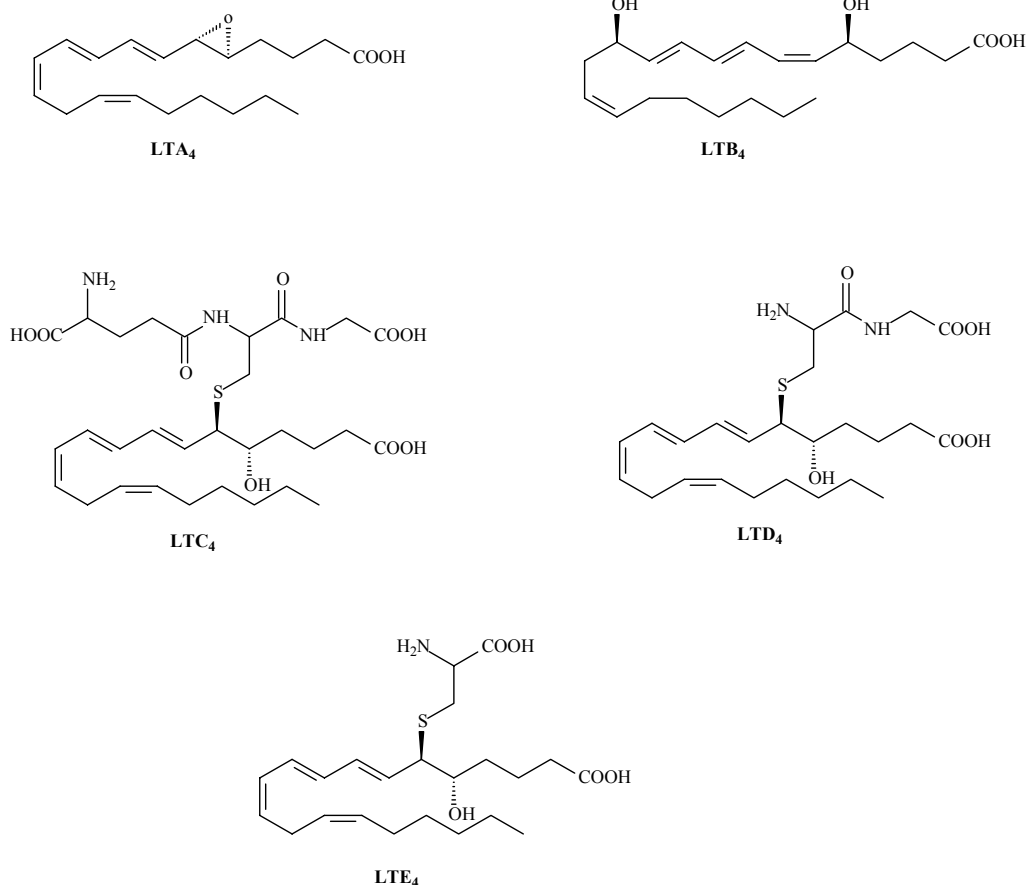
A leukotriének a 4 kettőskötést tartalmazó (melyből 3 konjugált) 20 szénatomos karbonsavak gyűjtőneve. A leukotrién (LT) nevet *Samuelsson* használta először 1979-ben.⁶⁷ A molekulák szerkezetét és a kettőskötések térbeli konfigurációját *Corey és munkatársai*⁶⁸ szintézisekkel igazolták: 6*Z*, 8*E*, 10*E*, 14*Z*.

Szerkezetileg többféle leukotriént különböztetünk meg, ezeket az A betűtől kezdődően jelöljük úgy, hogy az alsó indexbe a telítetlen kettős kötések számát írjuk (37. ábra).

A leukotriének főbb hatásai:

- Különböző gyulladási folyamatok mediátorai, légúti simaizom összehúzóást, valamint érpermeabilitás fokozódást okozhatnak.⁶⁹⁻⁷⁵
- Az LTB₄ kemotaktikus aktivitása révén a gyulladás helyén fehérvérsejt akkumulációt hoz létre, fokozza a fehérvérsejtekből történő lizozómás enzimfelszabadítást.
- A peptidoleukotriének bronchus szűkítő hatással rendelkeznek, ez megfigyelhető mind a kis, mind a nagy bronchusokon. Fokozzák a nyákszekréciót és rontják a csillóműködést. Túlérzékeny (asztmás) egyének különösen érzékenyen reagálnak a leukotriénekre.

- A peptidoleukotriének (LTC₄, LTD₄, LTE₄) érpermeabilitás fokozó hatása elősegíti az ödémaképződést.
- az LTD₄ erős érösszehúzó hatású, ez érvényesül a koronáriákon is, ami myocardialis infarktusz kialakulásához vezethet. Tovább súlyosbítja a helyzetet, hogy az érelzáródás helyén felhalmozódó (kemotaktikus) LTB₄ által odavonzott fehérvérsejtekből felszabaduló anyagok további szövetkárosodáshoz vezetnek.
- A leukotriének antagonizálják az interleukin-1 (IL-1) bizonyos hatásait, annak citosztatikus hatása LTC₄-gyel felfüggeszthető. Más megfigyelések szerint a leukotriének proinflammatorikus tulajdonságait az is okozza, hogy stimulálják az IL-1 szintézisét is. Az IL-1 a legfontosabb endogén pirogén, ami központi szerepet játszik a gyulladás mediációjában.



37. ábra A leukotriének f bb csoportjai

A leukotriének tehát a következ betegségekben játszanak fontos szerepet:

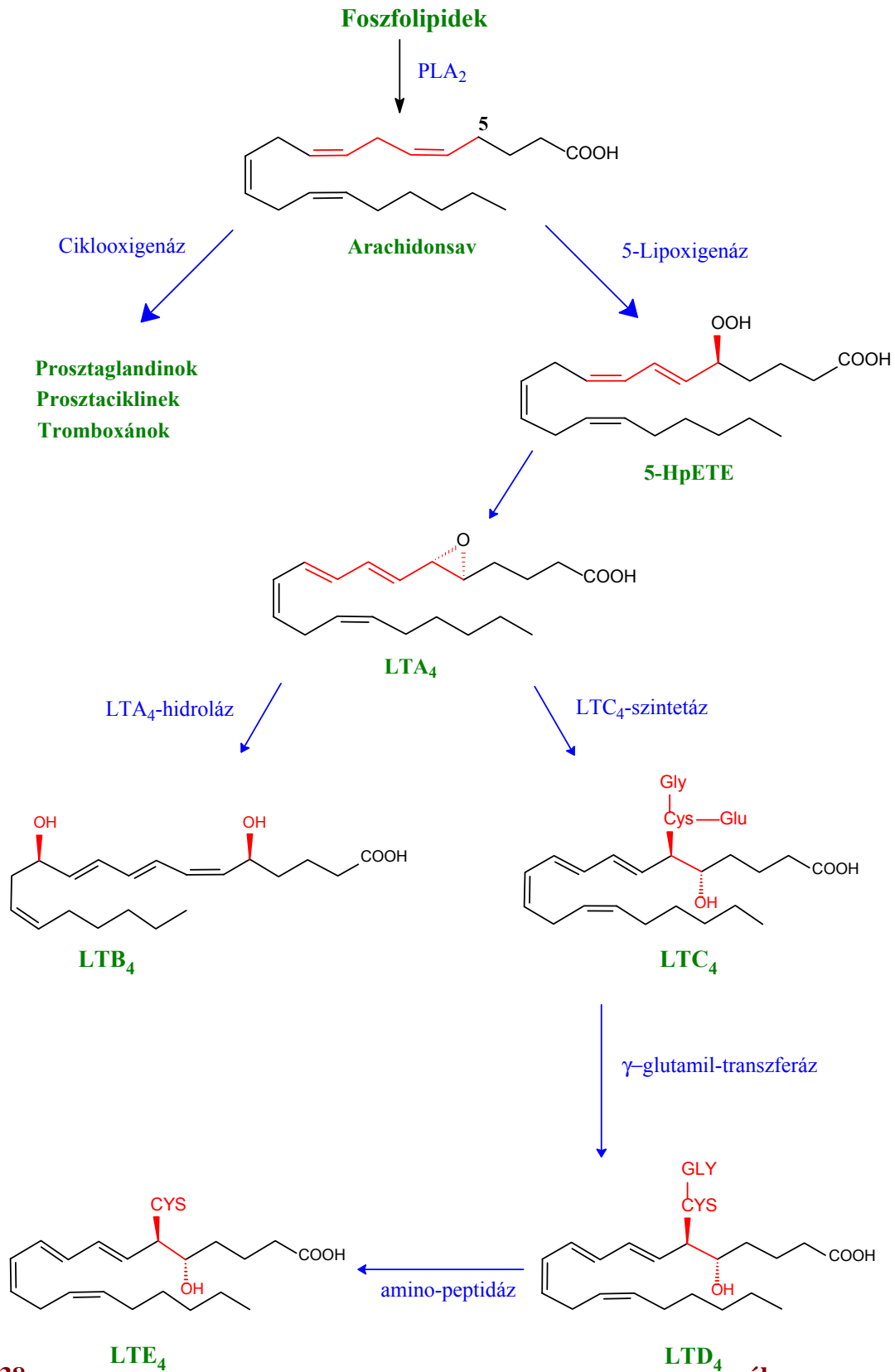
- allergiás megbetegedések (allergiás rinitisz, allergiás conjunktivitisz)
- ízületi betegségek (rheumatoid arthritisz)
- gyomor-, bélbetegségek (colitis ulcerosa, Crohn-betegség)
- tüdő betegségek (aszma bronchale)
- cardiovascularis betegségek (myocardialis infarktus)
- bőrbetegségek (psoriasis)

A leukotriének bioszintézise, a lipoxigenáz enzim

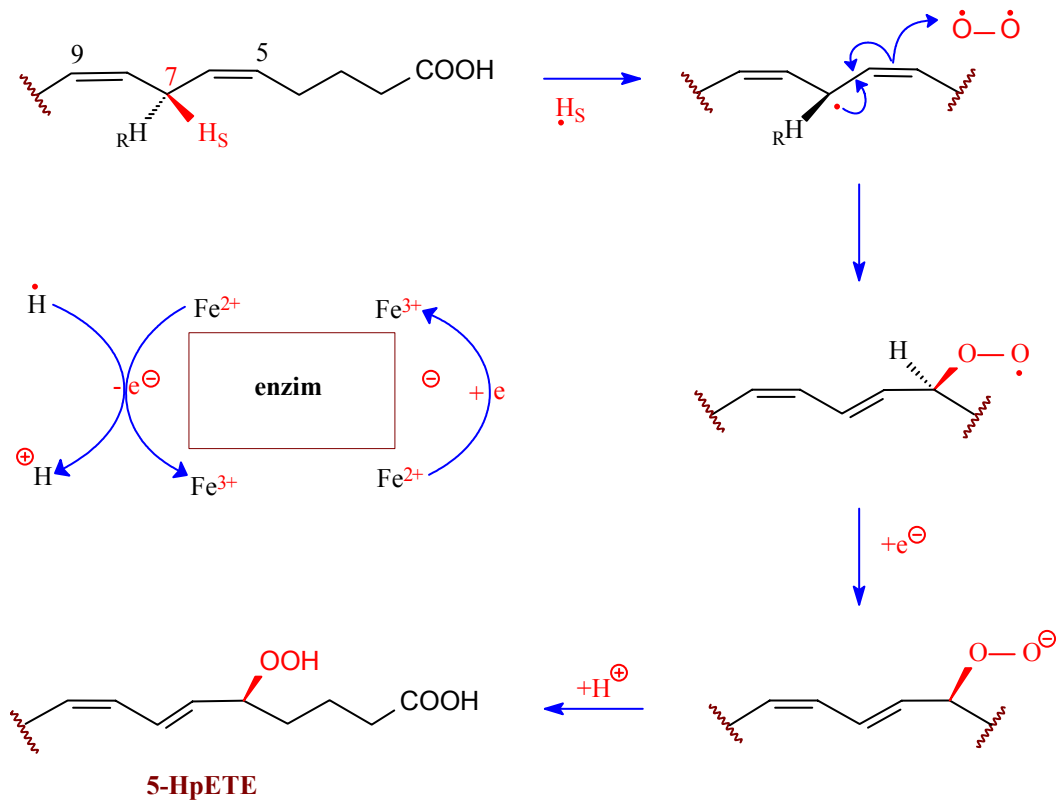
Az arachidonsav a sejtmembrán foszfolipidjeiről a foszfolipáz enzim hatására hasad le és ezután oxidatív enzimek hatására több biológiailag fontos terméket eredményez^{76,77} (38. ábra). Az arachidonsav metabolizmusának két fő termékcsoportja van: az egyik a prosztaglandinok, prosztaciklinek és tromboxánok, a másik a leukotriének. Az első csoport a ciklooxygenáz enzim útján, míg a második a lipoxigenáz enzim útján keletkezik.

A leukotriének molekuláris oxigén beépülésével bioszintetizálódnak arachidonsavból, melyet izotópos kísérletekkel igazoltak.^{78,79} A bioszintézist az 5-lipoxigenáz enzimrendszer katalizálja. Ez az enzim szemben a többi lipoxigenázzal Ca^{2+} és ATP függő.⁸⁰ A metabolizmus (38. ábra) az 5-ös szénatom gyökös oxidációjával indul és az így keletkező 5-hidroperoxiejkoza-6,8,11,14-tetraénsav (5-HpETE) vízvesztéssel egy instabilis epoxiddá alakul (LTA_4). Ez az epoxid LTA_4 hidroláz segítségével LTB_4 -gyé; illetve LTC_4 -szintetáz majd γ -glutamil-transzferáz hatására glutaminsav vesztéssel LTD_4 -gyé alakul. Az aminopeptidáz enzim hatására az LTD_4 -ből a cisztein rész lehasadásával leukotrién E_4 képződik. (Az enzimatis oxidáció sematikus lépései a 39. ábrán láthatók).

Az arachidonsav az enzim felületéhez kötődik, ahol a 7-es szénatomon lévő *pro-S* helyzetű hidrogén gyökként lehasad és a lipoxigenáz rendszerben lévő vas(II)-vas(III) rendszer segítségével protonná oxidálódik. Az arachidonsavból így egy allilgyök lesz, amely átrendeződik és az 5-ös szénatomon molekuláris oxigénnel reagál.⁸¹ A keletkezett peroxi-gyök szintén az enzimrendszerben lévő vas(II)-vas(III) folyamattal párhuzamosan redukálódik. Ezt követően protonálódik és hidroperoxi származékká (5-HpETE) alakul.



38. leukotriének bioszintézise



39. ábra Az 5-lipoxygenáz enzim működése

5-lipoxygenáz gátlók

Mint már a bevezetőben is említettem, a leukotriének bioszintézisébe két ponton tudunk beavatkozni. Egyik lehetőség az, hogy a foszfolipáz-enzim működését gátoljuk, mely az arachidonsav leválását segíti a foszfolipidekről, másrészt ha az 5-lipoxygenáz enzimrendszer működését gátoljuk, mely a leukotriének szintézisét végzi arachidonsavból. Ez a módszer szelektívebb gyógyszerek kifejlesztését teszi lehetővé, mivel az arachidonsavból képződő más termékek (prostaglandinok, prosztaciklinek, tromboxánok) bioszintézisét nem befolyásolják. Az alábbiakban mindegyik csoportból bemutatok néhány példát a teljesség igénye nélkül.⁸²

Corey és munkatársai előállítottak egy olyan kompetitív inhibitor dihidrofurán származékot (**83**) (40. ábra), mely az LTA₄ (36. ábra) szerkezeti részét tartalmazza. A kompetitív gátlás azt jelenti, hogy a szubsztráthoz hasonló szerkezetű molekula (szerkezetanalóg) képes az enzim aktív centrumába kötődni, ezáltal elfoglalja a helyet a szubsztrát molekulák előtt (kompetíció = versengés, jelen esetben a kötőhelyekért), ezért az enzim reakció sebessége csökken.

Azonban a gyógyszeriparban napjainkban is fejlesztés alatt álló számos 5-lipoxygenáz enzimgátló vegyület szerkezetét tekintve nem a leukotriének családjába tartozik. Szerkezetük olyannyira eltér a leukotriénekétől, hogy még alapvázukban sem hasonlítanak egymásra (40. ábra).

Az **Abott** cég által kifejlesztett orálisan szedhető Zileuton és az A-69412 kódszámú készítmények (40. ábra) szintén sikeresen alkalmazhatók az asztma kezelésére. A szerek csökkentik a hideg levegő hatására fellépő bronchus összehúzódást, azonban pontos hatásmechanizmusuk még nem ismert. Másik csoportját alkotják a cég által kifejlesztett kelátképző vegyületek (**84-87**)⁸³ (39. ábra). Ezek hidroxámsav származékok, melyek a szervezetünkben lévő nem hemoglobinhoz kötött vas komplexálásával gátolják az enzim működését.

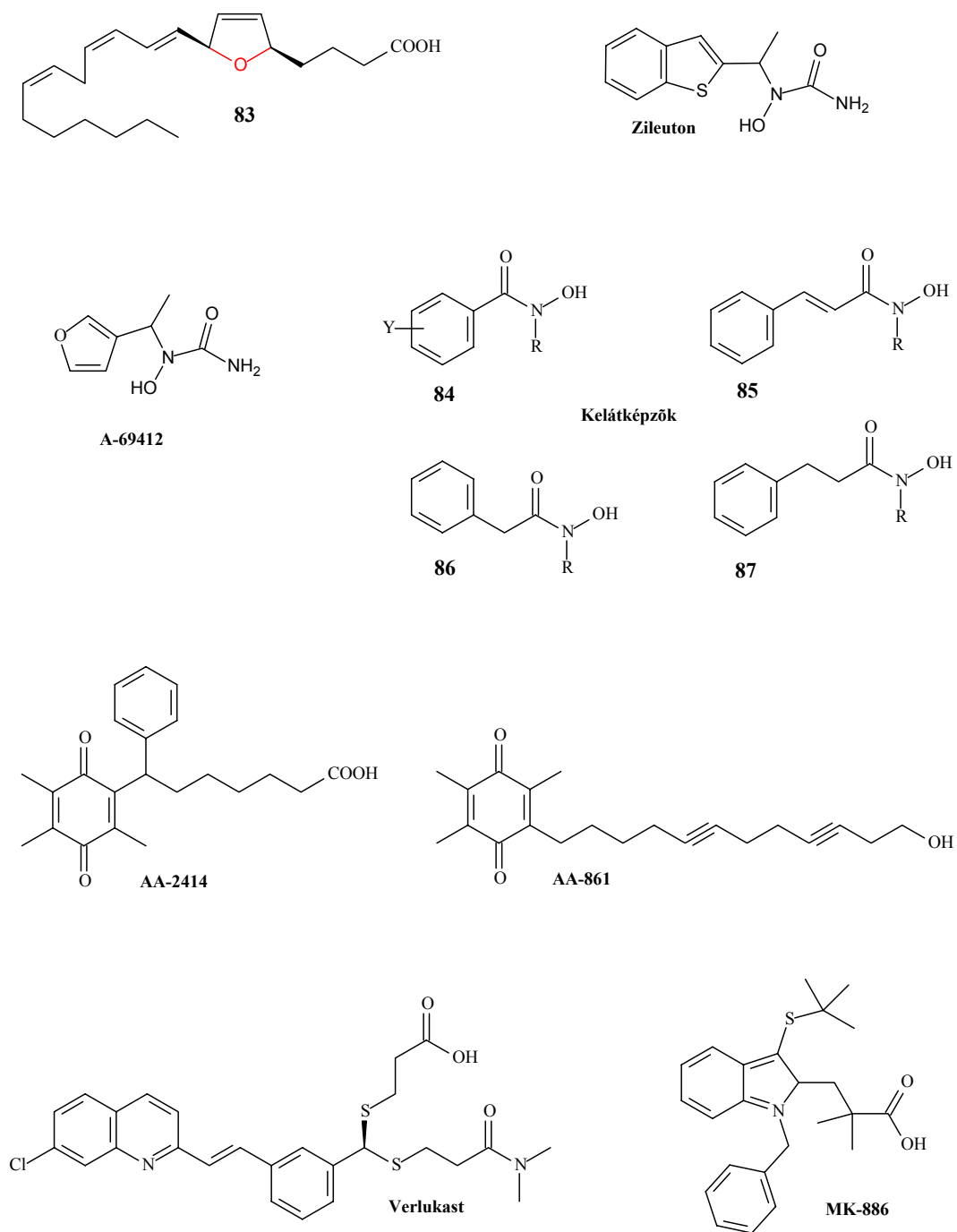
A Japán **Takeda** gyár AA-2414 és AA-861 jelű vegyületei (40. ábra) 1,4-benzokinon származékok, amelyek kiemelkedően hatékonyak a gyulladáscsökkentő asztma kezelésében. A szerek az LTB₄ képződését gátolják.

A **Merck Frosst** MK-886 jelzésű molekulája (40. ábra) a membránfehérjéhez kötődve gátolja az 5-lipoxigenáz enzim citoszólból történő továbbítását. A klinikai vizsgálatok alapján igen hatásos szernek bizonyult az asztma és a psoriasis kezelésében. Szintén a klinikai vizsgálatok fázisáig jutott a Verlukast (MK-0679) LTD₄ receptor antagonistája is. A szer orálisan, intravénásan és aerosolként is alkalmazható az asztma kezelésére. A Verlukast továbbfejlesztéseként (az LTD₄-et módosítva) több hatásos vegyületet is sikerült kifejleszteniük többek között az L-655,238 kódszámú hidroxivegyületet és az L-674,636 karbonsavat (40. ábra).

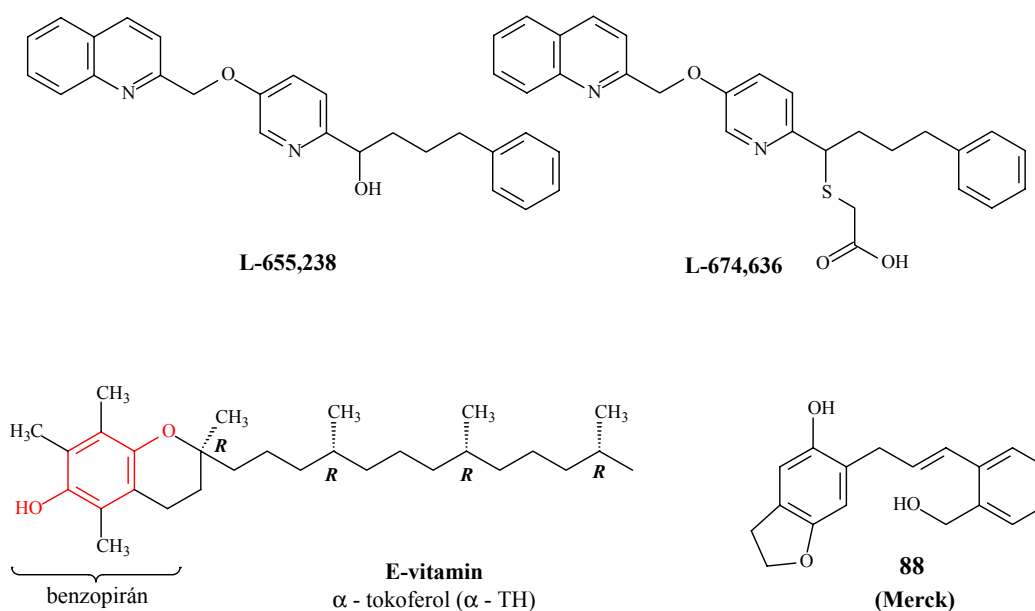
Igen szelektív antagonistának bizonyultak a **Lilly** gyógyszergyár BWA-4C és a LY-255283 vegyületei is. A molekulák hatásait *in vivo* és *in vitro* kísérletekben is igazolták (41. ábra).

A lipoxigenáz enzimrendszer működését megfigyelve látható (39. ábra), hogy az arachidonsav átalakulása gyökös reakcióval történik. A kutatók ennek a lépésnek a gátlását célozták meg különböző gyökfogó vegyületek kifejlesztésével. A legjobban ismert természetes gyökfogók az E-vitamin (41. ábra) az α -tokoferol, és a hozzá hasonló alapstruktúrájú tokoferolok (β , γ , δ), melyek erős antioxidáns hatásúak.⁸⁴⁻⁸⁶ A tokoferolok tulajdonképpen egy fenolos hidroxilcsoporttal és metilcsoportokkal helyettesített benzopirán gyűrűből épülnek fel, amelyek alifás apoláris, így hidrofób (lipofil) oldalláncot tartalmaznak. Erős antioxidánsok, képesek a szabad gyökök „megfogására”, azaz redukciójára. Ebben jelentős szerepe van a fenolos hidroxil szubsztituensnek. A molekula tulajdonképpen egy gyűrűbe zárt hidrokinonnak tekinthető, amely a szabad gyökök redukciója során α -tokoferol-kinonná oxidálódik.⁸⁷

A Merck kutatói a fent említett enzimgátlók mellett 1989-ben több dihidrobenzofurán származékot állítottak elő⁸⁵, melyeknek 5-lipoxigenáz enzimgátló hatásuk igen jónak bizonyult. E vegyületek közül (**88**)⁸⁶ tűnt a leghatékonyabbnak, mely erős gyulladáscsökkentő hatású, mivel szelektíven képes gátolni az LTB₄ keletkezését.



40. ábra 5-Lipoxygenáz inhibitorok (1)



41. ábra 5-Lipoxigenáz inhibitorok (2)

A tanszéken folyó kutatómunka is főként az ilyen típusú benzofurán vegyületeket célozta meg, mint lehetséges enzimgátlókat. A kísérletek közben azonban olyan vegyületek is képződtek a benzofuránok mellett, melyeket eddig nem vizsgáltak. Ezek közé a vegyületek közé tartoznak az általam előállított spirobenzofurán származékok és dioxinszármazékok.

GYAKORLATI MUNKA

1998-ban kapcsolódtam be a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia Tanszékén Dr. Novák Lajos vezette kutatócsoport munkájába. A tanszéken ekkor már több közleményben is beszámoltak a korábban elvégzett kutatási eredményekről.^{89,90,91} Ezen reakciók valószínűsíthető mechanizmusának behatóbb tanulmányozása és nem utolsósorban további 5-lipoxigenáz enzimgátló vegyületek előállítása céljából a trimetilhidrokinon és cikloalka-1,3-diének valamint cikloalka-1,2-diolok reakciójának vizsgálatát kaptam feladatul.

A doktori munkám későbbi éveiben az előbb említett reakcióktól és a csoport korábbi kutatási eredményeitől sarkallva a 2,5-dialkoxihidrokinon és cikloalka-1,2-diolok, valamint az α -, és β -naftolok illetve cikloalka-1,3-diének reakcióit vizsgáltam. Az elvégzett reakciók termékeként több számunkra igen érdekes, új szerkezetű gyűrűrendszer keletkezett, melyek képződésének mechanizmusát kísérleti úton próbáltuk bizonyítani. Dolgozatom gyakorlati részében ezeket a kísérleti eredményeket, valamint a reakciók általunk javasolt mechanizmusát mutatom be.

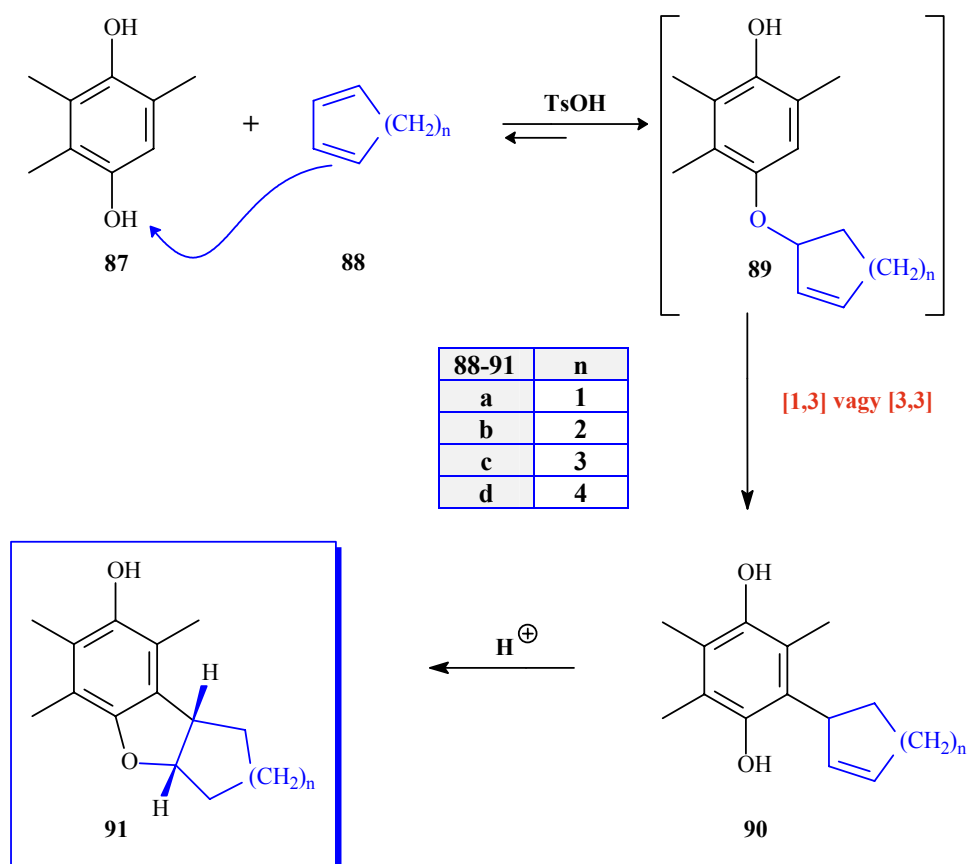
SZIGMATRÓP ÁTRENDEZ DÉSEK VIZSGÁLATA TRIMETILHIDROKINON ÉS CIKLOALKA-1,3-DIÉNEK REAKCIÓI SORÁN⁸⁸

Vizsgálatainkat a trimetilhidrokinon (**87**) cikloalka-1,3-diének (**88**) reakcióival kezdtük (41. ábra). Mint ahogy azt feltételeztük a reakció katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében toluolban forralva benzofurán származékokat (**91**) eredményezett elfogadható termeléssel (1. táblázat). (A fenol és a ciklopentadién reakciója már ismert. A foszforsav által katalizált folyamat eredményeképpen *p*-ciklopent-2-én-2-il-fenol és a megfelelő *o*-izomer keletkezik.⁹²) A (**91**) benzofuránokat a csoport már korábban előállította a megfelelő cikloalkénszármazékból.⁹⁰ A reakció során keletkezett új termék (**91d**) szerkezetét ¹H- és ¹³C NMR spektroszkópiával igazoltuk.⁸⁸

Kiindulási anyag	Reakció-idő (h)	Termék	Termelés (%)	Op. (oldószer) (°C)
88a	12	91a	61	141 (MeOH)
88b	10	91b	43	111 (EtOH)
88c	16	91c	35	113 (hexán/éter)
88d	5	91d	60	115-115 (hexán)

1. táblázat *Benzofurán származékok termelése és olvadáspontja*

A reakció első lépéseként a trimetilhidrokinonból (**87**) és a cikloalka-1,3-diénből (**88**) savkatalizált 1,2- vagy 1,4-addíció eredményeképpen a **89** éter képződik. A képződött aril-alliléter [1,3] vagy [3,3] szigmatróp átrendeződése a **90** hidrokinon származékot eredményezi, melyből savkatalizált gyűrűzárással alakul ki a **91** gyűrűrendszer. A ciklohexa-1,3-dién (**88b**) esetében reakciót szobahőmérsékleten is elvégeztük, ekkor a **90b** hidrokinon jó termeléssel kinyerhető a reakcióelegyből. Feltételezhető, hogy ez annak köszönhető, hogy egy izolált kettőskötésnek és egy hidroxilcsoportnak kell reakcióba lépnie egymással - ellentétben az első lépéssel ahol egy gyűrűs 1,3-dién reagált - ami magasabb hőmérsékletet igényel a szobahőmérsékletnél. Emellett a kialakuló közepső öttagú gyűrű kialakulásához is nagyobb energiára van szükség. A hidrokinon (**90b**) a fent ismertetett körülmények között melegítve jó termeléssel benzofurán származékká alakítható.



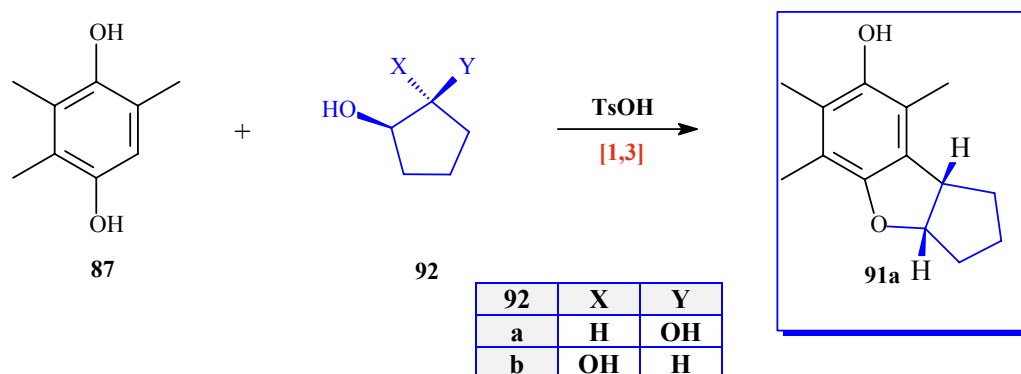
41. ábra Trimetilhidrokinon és cikloalka-1,3-diének reakciói

SZIGMATRÓP ÁTRENDEZ DÉSEK VIZSGÁLATA TRIMETILHIDROKINON ÉS CIKLOALKA-1,2-DIOLOK REAKCIÓI SORÁN⁸⁸

Hasonló típusú reakciót figyeltünk meg trimetilhidrokinon (**87**) és *cisz*-ciklopenta-1,2-diol (**92a**) használata esetén (42. ábra). A reakciókörülmények hasonlóak voltak - toluolban 110 °C-on – de itt megközelítőleg ekvimoláris *p*-toluolszulfonsavat használtunk. A reakcióelegyből a **91a** benzofurán származékot izoláltuk közepes termeléssel (2. táblázat).

Amikor a *transz*- ciklopenta-1,2-diolt (**92b**) választottuk reakciópartnernek és ugyanolyan körülményeket alkalmaztunk, szintén a **91a** terméket kaptuk közel azonos termeléssel. A reakció általunk javasolt mechanizmusa hasonló, mint a **87** és **88** reakciója esetén. Az első lépést - az éterképződést - a hidroxilcsoport protonálódása segíti. Ezt követően csak [1,3]-szigmatróp átrendeződésre van lehetőség, melynek során az aril-cikloalkil éterből a cikloalka szubsztituált hidrokinonszármazék keletkezik. [3,3]-átrendeződés csak abban az esetben történhet, ha az alifás gyűrűn lévő hidroxilcsoport eliminációja után **90** típusú intermedier keletkezne, azonban a reakciók során erre utaló köztterméket nem izoláltunk.

A befejező gyűrűzárási lépés annyiban különbözik az előzőekben ismertettétől, hogy a savkatalizált gyűrűzárást víz kilépése kíséri. Ez a lépés feltehetőleg nem konfigurációtartó lépés és ezzel magyarázható, hogy a *cisz*- és a *transz*- diolokból is ugyanaz a termék képződik.

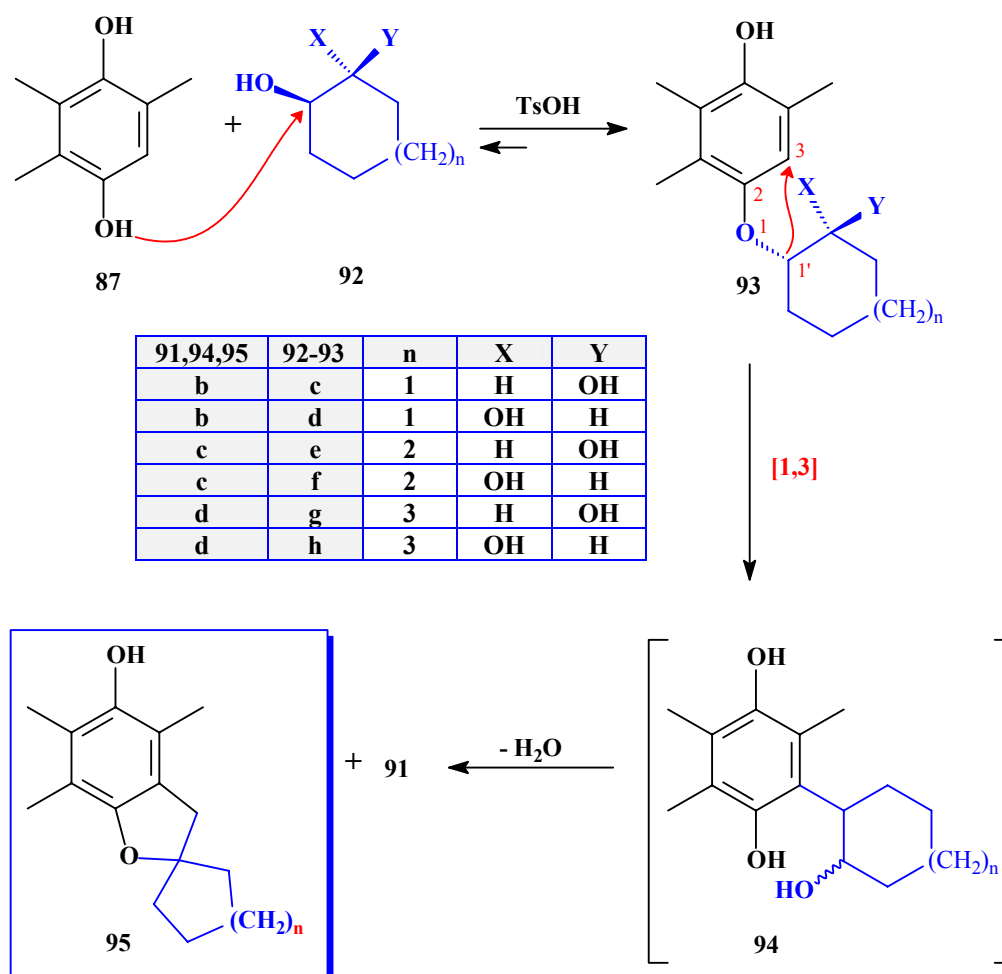


42. ábra Trimetilhidrokinon és ciklopenta-1,2-diolok reakciói

Nagyobb gyűrűtagszámú *cisz*-, vagy *transz*-cikloalka-1,2-diolokkal (**92**) végzett reakciók esetében azonban (43. ábra), a várt benzofurán származékok (**91**) igen rossz termeléssel keletkeztek, mivel főtermékként strukturizomerjeiket, a *spiro*-termékeket (**95**) izoláltuk (2. táblázat). A két termék képződési aránya a gyűrűtagszámtól függően 1:3 ill. 1:4 volt.

A reakció első két lépése ugyanúgy történik mint a ciklopenta-1,2-diol estében, majd a **94** hidrokinonból a benzofurán felé vagy a *spiro* termék (**95**) felé mehet a folyamat. A **95** általunk javasolt kialakulásának első lépésében (44. ábra) a **94** hidrokinon származék a savas közeg hatására protonálódik (**96**), majd ezt követően vizet veszítve megtörténik a gyűrűszűkülés (**97**). Ezután a pozitív töltés a cikloalkán gyűrűre helyeződik át az [1,2]-H vándorlás eredményeképpen. A képződő kationon (**98**) a szokásos módon megtörténik a gyűrűzáródás.

A ciklopenta-1,2-diolok (**92a,b**) reakciójában feltételezésünk szerint azért nem képződött *spiro*-termék, mert a gyűrűszűkülés során egy ciklobután gyűrű alakulna ki, aminek nagyon magas energiája miatt csak benzofurán termék képződik.



43. ábra Trimetilhidrokinon és cikloalka-1,2-diolok reakciói

A **95b** spiro-benzofuran termék pontos térszerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR, HMQC, ¹H¹H-COSY, HMBC és NOESY felvételekkel igazoltuk. Az ¹H-NMR spektrumban nem található meg a trimetilhidrokinon aromás protonja, amely azt bizonyítja, hogy a keletkezett termék az aromás proton helyén kapcsolódik a hidrokinon alapvázhoz. Ezenkívül a spektrumban nem található meg - szemben a **91b** spektrumával – sem az oxigénhez sem az aromás szénatomhoz kapcsolódó metin-csoport hidrogénje. Végül a **91b**-hez képest egy új szingulett jel jelentkezik δ = 3,03 ppm-nél. Ez egy aromás és egy kvaterner szénhez kapcsolt CH₂ jelnek feleltethető meg.

A ¹³C-NMR spektrum is megfelel az általunk felvázolt szerkezetnek. Például δ = 40,18 ppm-nél a CH₂ csoport szénatomja, 95,43-nál pedig a kvaterner szénatom látható.

A szerkezet bizonyítása céljából vas (III)-kloriddal oxidáltuk a **95c** spiro-származékot (46. ábra). Az oxidáció során a triciklus felbomlott és egy kinoidális szerkezetű tercier alkoholt (**99**) kaptunk, melynek szerkezete megerősítette az általunk feltételezett struktúráját a kiindulási **95c**-nek.

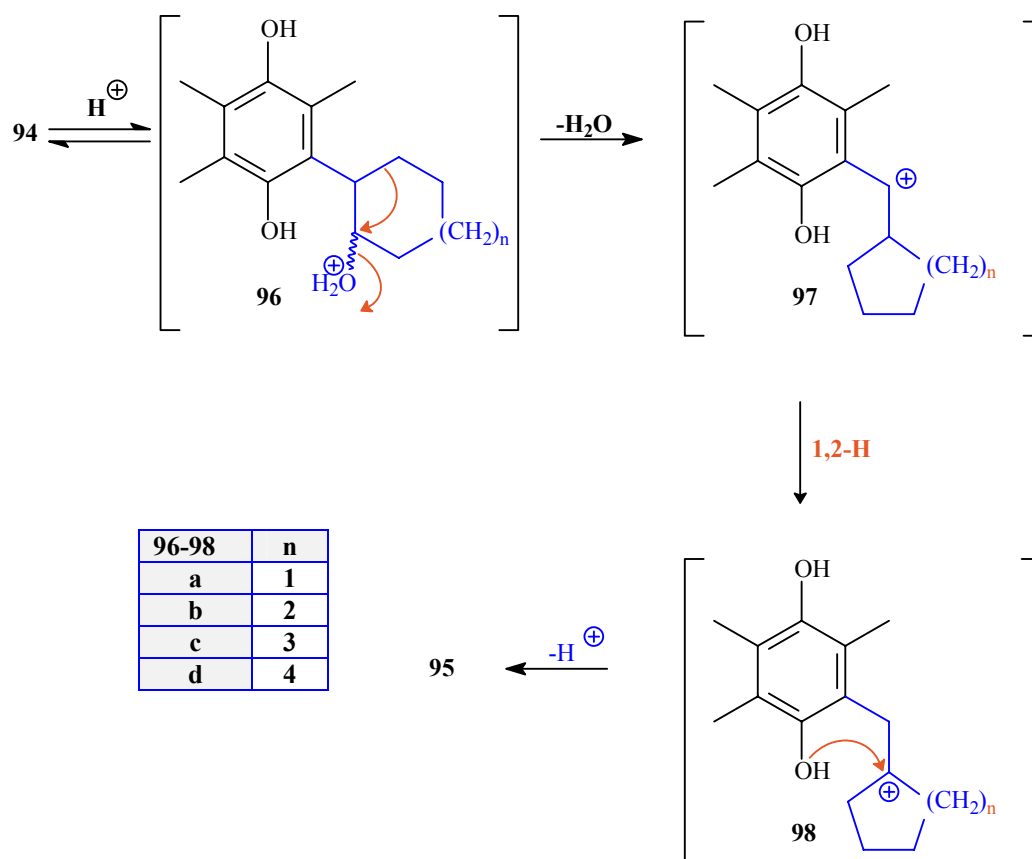
Kiindulási anyag	Reakció-idő (h)	Termék	Termelés (%)	Op. (°C)	VRK ^a R _f	HPLC t _R (min)
92a	30	91a	38	142	0,5	6,77
92b	30	91a	36	142	0,5	6,77
92c	48	91b	8	112	0,56	9,22
		és 95b	és 26	és 106	és 0,56	és 11,54
92d	48	91b	9	112	0,56	9,22
		és 95b	és 28	és 106	és 0,56	és 11,54
92e	19	91c	3	113	0,55	14,02
		és 95c	és 32	és 73	és 0,55	és 17,64
92f	20	91c	4	113	0,55	14,02
		és 95c	és 34	és -	és 0,55	és 17,64
92g	12	91d	3	115	0,6	12,43
		és 95d	és 25	és 78-79	és 0,6	és 15,24
92h	12	91d	4	115	0,6	12,43
		és 95d	és 26	és 78-79	és 0,6	és 15,24
93c	12	91b	9	112	0,56	9,2
		és 95b	és 24	és 106	és 0,56	és 11,54
93d	12	91b	8	112	0,56	9,22
		és 95b	és 27	és 106	és 0,56	és 11,54

^ahexán:aceton (5:2)

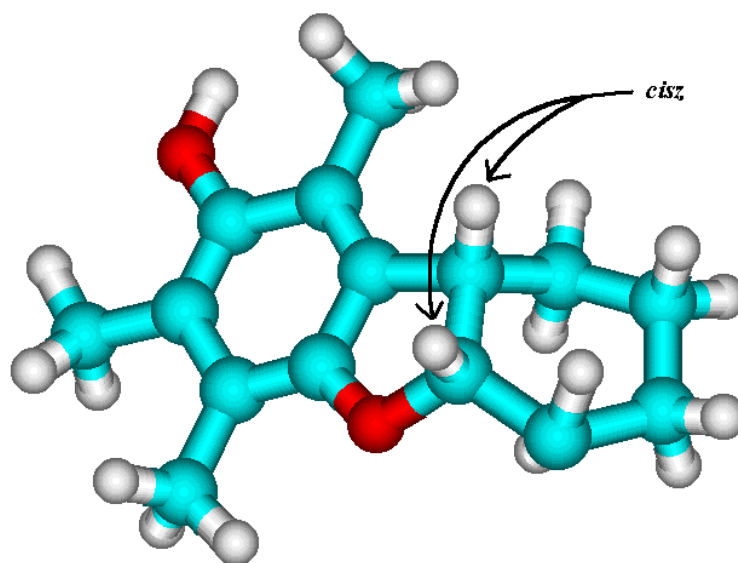
2. táblázat *Benzofurán és spiro-termékek adatai*

A *spiro*-vegyületekből és a benzofuránokból több származékot (**101**, **103**, **104**) is készítettünk. A termékek szerkezete a 46. ábrán látható. Ezek a molekulák később farmakológiai vizsgálatokra is kerültek.

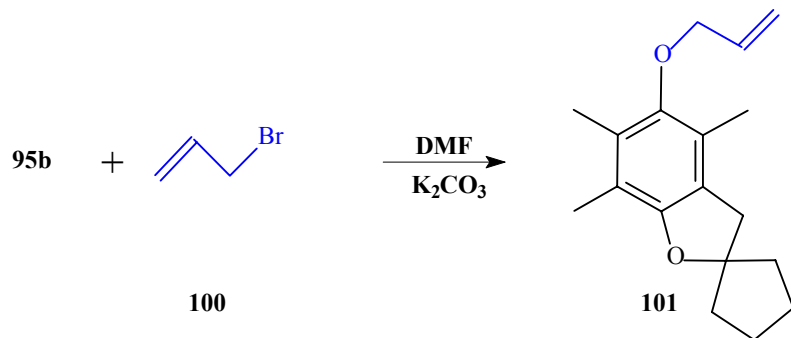
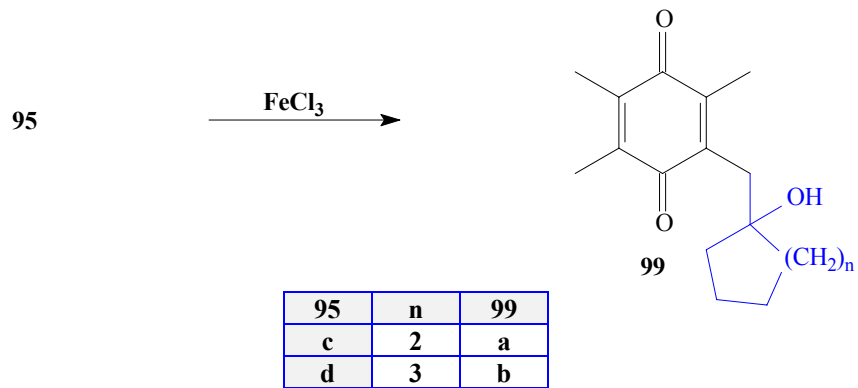
A 45. ábrán jól látható, hogy a benzofuránok két anellációs protonjának térállása *cisz*. Ezt NOE mérésekkel bizonyítottuk. Önmagában az, hogy a két proton között NOE effektus mérhető nem bizonyítja teljes mértékben, hogy a térállás valóban *cisz*. Azonban a csoport által korábban végzett kutatások folyamán röntgendiffrakciós felvételek készültek hasonló szerkezetű benzofuránról.⁹⁰ Az ezeknél mért NOE effektus már összehasonlítható az általunk előállított benzofuránok NOE effektusával.



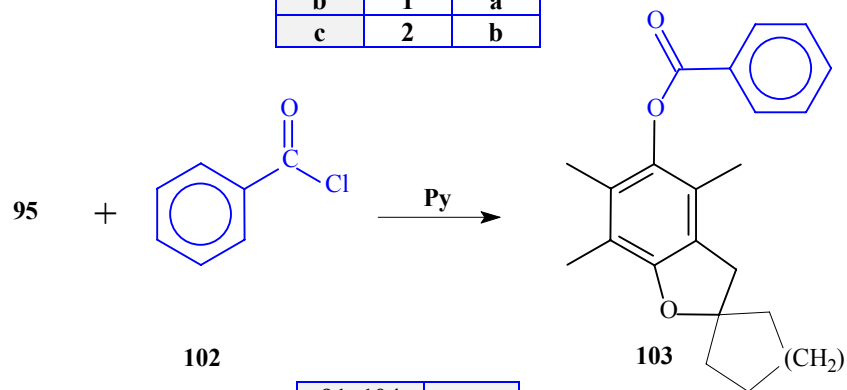
44. ábra A spiro-termékek kialakulásának általunk javasolt mechanizmusa



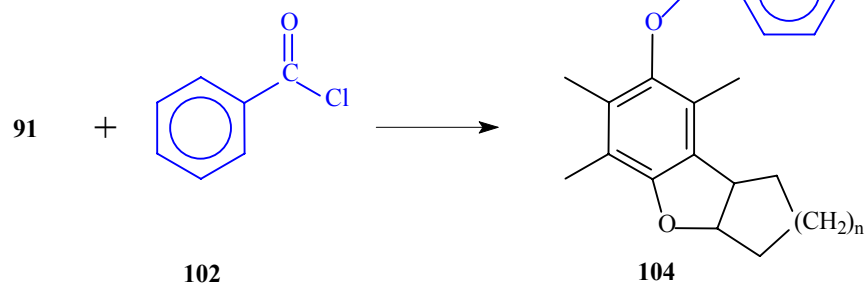
45. ábra A cisz-1,3,4-trimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzofurán-2-ol szerkezete



95	n	103
b	1	a
c	2	b



91, 104	n
a	1
b	2
c	3
d	4



46. ábra *Szerkeztbizonyításra használt és farmakológiailag várhatóan aktív származékok*

Az általunk javasolt reakciómechanizmust támasztja alá az a megfigyelés is, hogy amennyiben a **87** hidrokinon valamint a **92c** és a **92d** cikloalkadiolok reakciója folyamán ekvimoláris mennyiségű *p*-toluolszulfonsav helyett katalitikus mennyiséget használunk akkor a **93c** és **93d** étereket izoláltunk közepes termeléssel. Az első lépésben a reakcióban résztvevő hidroxilcsoportot hordozó szénatom konfigurációjában inverzió játszódik le. Ezen köztitermékek savkatalizált átalakítása **91b** és **95b** termékekké az eddig alkalmazott körülmények között véghezvihető.

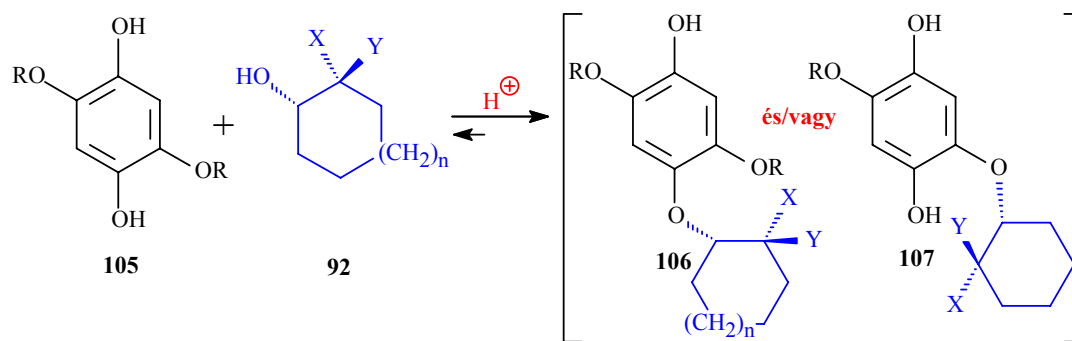
A trimetilhidrokinon (**87**) és ciklopenta-1,2-diolok (**92**) reakciója során igen erélyes körülmények között ciklopentabenzofurán (**91a**) keletkezett. Azonban a **87** és a cikloalka-1,2-diolok (**92**) reakciója esetén - melyeknél a cikloalka gyűrű 5 szénatomnál többet tartalmaz - két termék keletkezett. A várt cikloalkabenzofuránok helyett a *spiro*-vegyületeket (**95**) kaptuk főtermékként. Ezek képződésének mechanizmusa megegyezik az izolált **93** éterek - [1,3]-szigmatróp átrendeződés, gyűrűszűkülés, majd [1,2]-H vándorlás a **97** intermedieren és végül ennek a savkatalizált gyűrűzáródása - átalakulásával.

SZIGMATRÓP ÁTRENDEZ DÉSEK VIZSGÁLATA 2,5-DIALKOXIHIDROKINON ÉS CIKLOALKA-1,2-DIOLOK REAKCIÓI SORÁN⁹³

A 2,5-dialkoxihidrokinonok (**105**) és cikloalka-1,2-diolok (**92**) reakciói lassabban mennek végbe, mint a trimetilhidrokinon (**87**) reakciói (47. ábra). De nem csak a reakciók sebessége különbözött az előzőektől, hanem meglepetésünkre nem a várt benzofurán és spiro termékek keletkeztek a reakciók folyamán. Az NMR és IR mérésekből kiderült, hogy az új típusú termékek benzo[1,4]dioxin (**108,109**) struktúrájúak. Az NMR mérések alapján láttuk, hogy a reakció során a cikloalkagyűrű nem a szabad aromás proton helyén kapcsolódott az aromás gyűrűhöz, hanem az egyik alkoxicsoport távozott a kiindulási hidrokinonból (**105**). Emellett a 3,7 ppm körül lévő multipllett jelek a cikloalkano[1,4]dioxin struktúrában a két anellációs protonra utalnak.

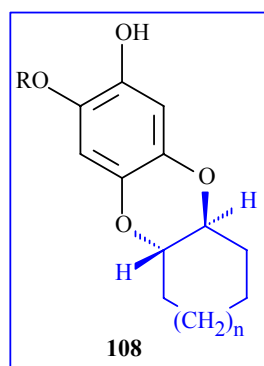
A mérési adatokból nem tudtuk pontosan megkülönböztetni egymástól a (**108**) és (**109**) sztereoizomereket. Az 5a-H és a 9 vagy 10a-H ¹H-NMR jelei nagyon közel voltak egymáshoz ($\delta = 3,7-4,2$) **108d,e** és **109d,e** izomerekben, ezért NOE méréseket nem tudtunk végezni, viszont **108c** és **109b** dioxinokból sikerült készítenünk röntgendiffrakciós vizsgálathoz megfelelő kristályt. (A két struktúra ellenkező konfigurációjú cikloalka-1,2-diolból készült.) Az ORTEP felvételek (48. ábra) alapján teljes bizonyossággal megállapítható **108c** és **109b** sztereokémiája.

A dioxinok (**108** és **109**) kialakulása két egymást követő aromás nukleofil szubsztitúció eredménye. Az első lépésben a cikloalkán-1,2-diol (**92**) reagál a 2,5-dialkoxihidrokinonnal (**105**) (vagy annak a konjugált savjával), víz vagy alkohol kilépése mellett, mely a **106** és/vagy a **107** intermedierekhez vezet. Második lépésben a képződött éteren egy intramolekuláris S_NAr reakció játszódik le, ami elfogadható termeléssel a dioxinokat eredményezi (3. táblázat). Ahhoz hogy bizonyítsuk, az általunk javasolt mechanizmus valóban helyes, a reakciót optikailag aktív reakciópartnerrel is elvégeznünk.

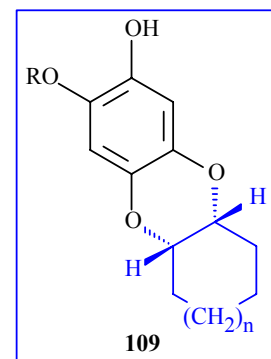


92	n	X	Y
c	1	H	OH
d	1	OH	H
e	2	H	OH
f	2	OH	H

105	R
a	Me
b	Et



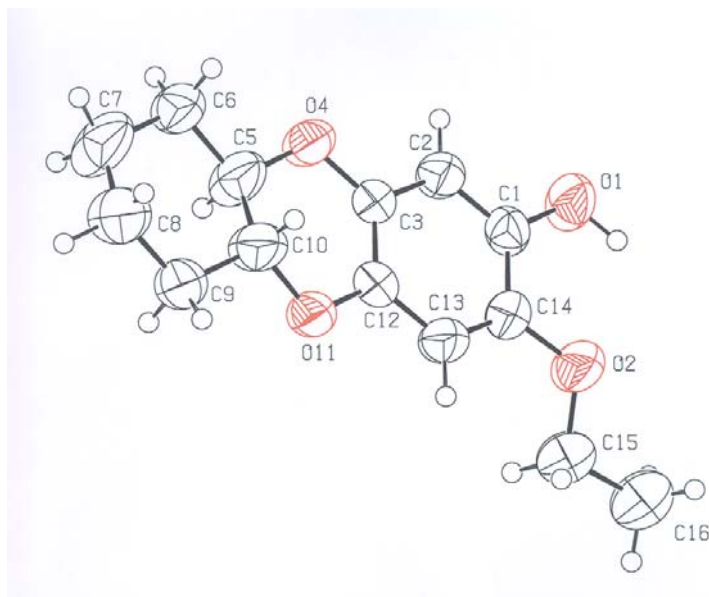
vagy



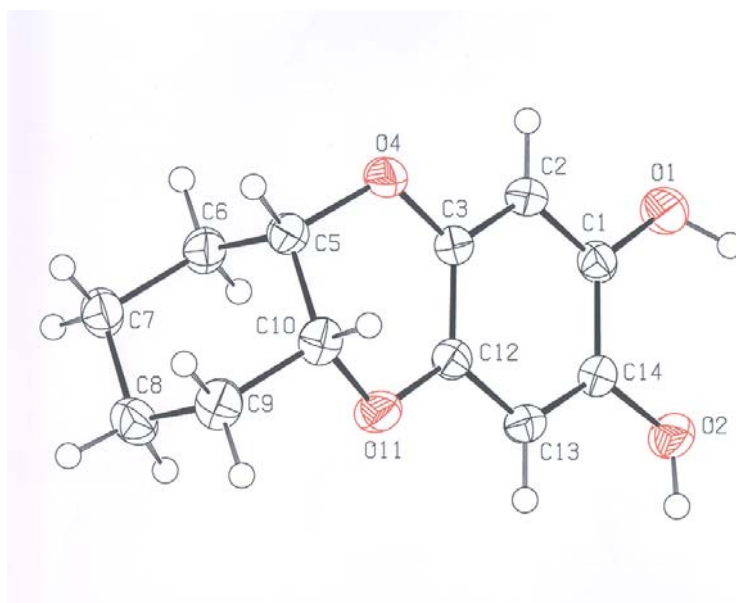
106, 107	n	R	X	Y		108-109	n	R
a	1	Me	H	OH		a	1	Me
b	1	Me	OH	H		b	1	H
c	1	Et	H	OH		c	1	Et
d	1	Et	OH	H		d	2	Me
e	2	Me	H	OH		e	2	H
f	2	Me	OH	H				

47. ábra A dialkoxihidrokinonok és cikloalkadiolok reakciói

Ha a gondolatmenetünk helyes, akkor a királis csoport geometriája a kiindulási diolban és a képződött dioxinban azonos. Ez a két egymást követő $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ lépés eredménye, melyek során a konfiguráció nem változik. Ha nem $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reakciót feltételezünk, akkor a királis csoport geometriájában inverzió következne be. (Az $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reakciót a *para* helyzetben lévő alkoxicsoport is elősegíti, melynek +M effektusa stabilizálja a köztiterméket⁹⁴.) A reakciót 2,5-dimetoxihidrokinonnal (**105a**) és (1*S*)-*transz*-ciklohexán-1,2-diollal⁹⁵ [(*S,S*)-**92b**] végeztük. A várakozásnak megfelelően a reakció (*S,S*)-hexahidrodibenzo[1,4]dioxint eredményezett, ami megerősíti az általunk feltételezett reakciómechanizmust. (Az optikailag aktív diol előállítására egy másik kutatócsoporttal együttműködve sikerült kidolgozni egy új eljárást (52. oldal), mellyel jó termeléssel, nagy optikai tisztaságú diol nyerhető).



trans-3-Etoxi-5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[1,4]dioxin-2-ol (108c)



cis-5a,6,7,8,9,9a-Hexahidrodibenzo[1,4]dioxin-2,3-diol (109b)

48. ábra Röntgen felvételek

Mivel a reakciók sokkal nehezebben játszódtak le mint a trimetilhidrokinon esetében, próbáltunk változtatni a körülményeken (oldószerelváltás toluolról xilolra, katalizátor mennyiségének növelése, vízleválasztó feltét alkalmazása), hogy a reakció sebessége gyorsabb legyen. A kísérletek nem a várt eredményt hozták. Az oldószerelváltás és katalizátor mennyiségének növelése hatástalan volt a reakció sebességére. Vízleválasztó feltét használata esetén azonban nem a dioxin struktúrájú termékek keletkeztek, hanem a korábban várt benzofurán (**113**) és *spiro*-termékek (**112**) (49. ábra és 4. táblázat).

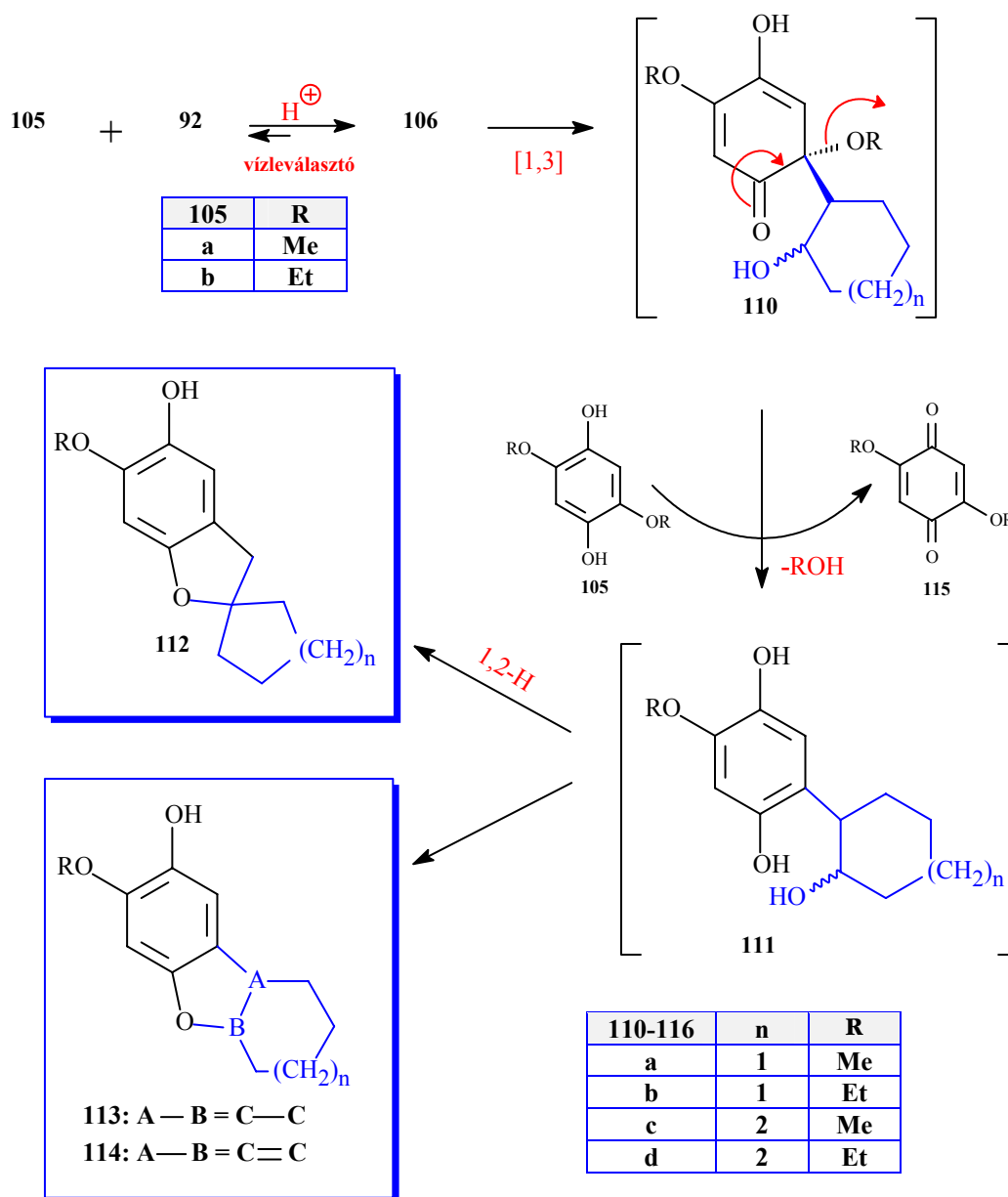
Feltételezésünk szerint ha vízleválasztó feltétet használunk akkor a reakció köztterméke a **106** éter lesz, ami vízkilépéssel keletkezhet a **105** hidrokinonból és a megfelelő diolból. Ez egy egyensúlyi reakció, mely a vízleválasztó feltét alkalmazásakor erősen a felső nyíl irányában van eltolva (47. ábra). Azt gondoljuk, hogy a képződött **106** éterből már elsősorban a benzofurán és *spiro*-termékek keletkezhetnek. Ha nem desztilláljuk ki a vizet akkor feltehetőleg a reakció során nagyobb mennyiségben lesz jelen a **107** éter, aminek képződését a víz elvonása kevésbé befolyásolja és belőle képződhetnek a **108** és **109** dioxin származékok.

A reakció hasonló mechanizmussal eredményezi a **112** és **113** termékeket, mint azt bemutattam a trimetilhidrokinon (**87**) és cikloalka-1,2-diolok (**92**) esetében. A benzofurán kialakulásánál első lépésben - savkatalízis hatására - a **106** éter képződik, melyet [1,3]-szigmatróp átrendeződés követ. Az átrendeződést oxidációs-redukációs folyamat kíséri, melynek eredményeképpen a kiindulási dialkoxihidrokinon (**105**) kinonná (**115**) oxidálódik, miközben a **110** intermedier **111** hidrokinonná redukálódik. Az utolsó lépés a savkatalizált gyűrűzáródás. (Néhány reakcióban sikerült izolálni a **106** étert.) Az erélyes körülménynek köszönhetően (40-80 h, 110 °C) a telített cikloalkán gyűrűt tartalmazó benzofurán (**113**) aromatizálódhat és a **114**-et eredményezheti. A *spiro*-struktúra is a **111** intermedierből alakul ki. A gyűrűzárás nem közvetlenül következik be, hanem a savkatalízis hatására egy hidroxilcsoport távozik a cikloalkán gyűrűről, s így szimultán gyűrűszűkülés történik. A képződött kationon ezután [1,2]-H vándorlás játszódik le majd megtörténik a gyűrűzáródás, mely *spiro* terméket ad.

Kiindulási anyagok	Reakció-idő (h)	Termék	Termelés (%)	Op. (°C)	VRK ^a R _f
105a és 92d	18	108a	53	177-178	0,56
		és 108b	25	221-223	0,3
105a és 92c	16	109a	55	81-84	0,48
		és 109b	21	142-145	0,31
105a és 92f	15	108d	24	134-136	0,64
		és 108e	9	167-168	0,36
105a és 92e	14	109d	22	96-97	0,36
105b és 92d	24	108c	19	122	0,5
		és 108b	2	226-227	0,2
105b és 92c	28	107a	18	89-93	0,34
		és 109b	15	156-157	0,63

^a hexán:aceton (5:2)

3. táblázat *Dioxin* termékek adatai



49. ábra A dialkoxihidrokinonok és cikloalkadiolok reakciói vízleválasztó feltétellel

Összefoglalásképpen elmondhatom, hogy a 2,5-dialkoxihidrokinonok (**105**) és cikloalka-1,2-diolok (**92**) reakciói során egy lépésben sikerült benzo[1,4]dioxin struktúrákat előállítani. Az új eljárás során elfogadható termeléssel és nagy sztereospecifitással kaptuk az új triciklust, mely igen jó eredményt mutat a farmakológiai vizsgálatok során. (Részletesebb ismertetést lásd a farmakológiai részben az 53. oldalon.) Sikerült kifejlesztenünk olyan eljárást, melyben a dialkoxihidrokinonok (**105**) és diolok (**92**) reakciója során is - az általunk korábban megfigyelt hidrokinon származékok és diolok (**92**) reakciójából képződő - benzofurán és *spiro*-termékek keletkeztek a benzo[1,4]dioxin struktúrák helyett. Javaslatot tettünk ezen új típusú reakciók mechanizmusára, melyek során - a korábbi reakciókban is megfigyelt - [1,3]-szigmatróp átrendeződés történik.

Kiindulási anyagok	Reakció-idő (h)	Termékek	Termelés (%)	Op. (°C)	VRK R _f
105a és 92d	48	112a	15	87-93	0,5t6
105a és 92c	48	106a	16	80-82	0,34 ^b
105a és 92f	84	112c	22	55-62	0,53 ^a
		és 114c	9	olaj	0,55 ^a
105a és 92e	48	111c	21	61-65	0,5 ^a
		és 114c	8	olaj	0,53 ^a
105b és 92c	42	106c	35	93-95	0,36 ^b
105b és 92f	39	111d	17	87-88	0,57 ^c
		és 114d	7	134-135	0,55 ^c
105b és 92e	41	111d	19	91-93	0,55 ^c
		és 114d	7	128-130	0,58 ^c

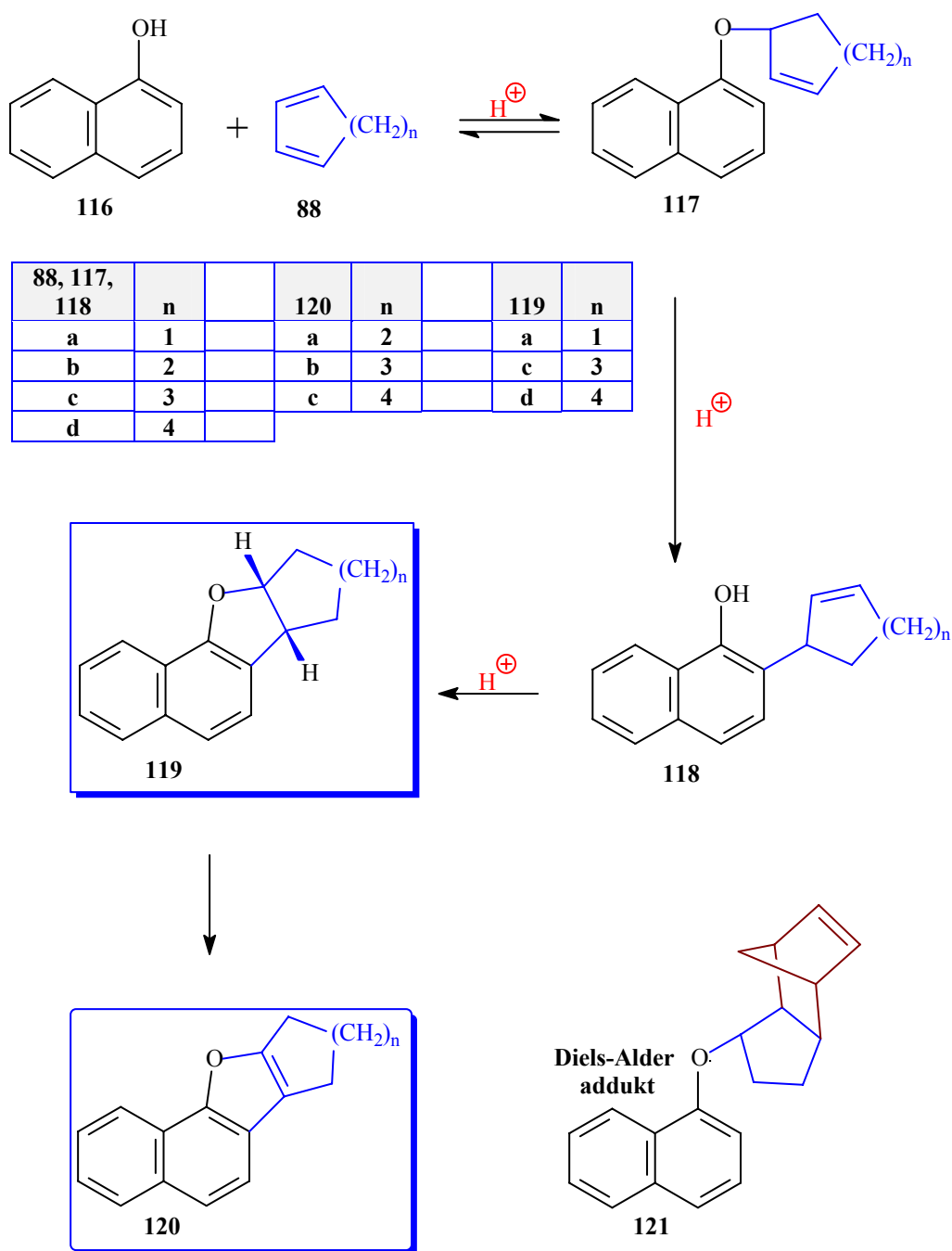
^ahexán:etilacetát (2:1)^bhexán:aceton (5:2)^ctoluol:hexán:aceton (12:4:1)

4. táblázat *A benzofurán és spiro-termékek adatai*

SZIGMATRÓP ÁTRENDEZ DÉSEK VIZSGÁLATA 1- ÉS 2-NAFTOLOK ÉS CIKLOALKA-1,3-DIÉNEK REAKCIÓI SORÁN⁹⁶

Az eddig vizsgált reakciókban mindig hidrokinon alapvázú kiindulási anyagokat használtunk. Felmerült a gondolat, hogy hidrokinon helyett nagyobb többgyűrűs aromás rendszert használjunk a reakciók során az eddig vizsgált reakciópartnerekkel. Érdekes lehet, hogy az aromás rész növekedésével vajon a reakció ugyanúgy zajlik-e le mint korábban és a biológiai aktivitása hogyan változik a molekulának. Ennek függvényében az 1- és 2-naftolt (116, 115) választottuk reakciópartnernek.

Kísérleteink során elsőként ciklopenta-1,3-diénnel (**88a**) reagáltattuk az 1-naftolt (**116**) (50. ábra). A reakció forró toluolban, *p*-toluolszulfonsav katalizátor jelenlétében a várt cikloalkanonaftofurán (**119a**) terméket adta elfogadható termeléssel (5. táblázat). Ha ezt a reakciót szobahőmérsékleten végeztük, a **119a** mellett izolálni tudtuk a ciklopenta-1,3-dién (**88a**) és **117a** éter Diels-Alder adduktját (**121**) valamint **118a** átrendeződött köztiterméket. (Ez az addukt úgy is kialakulhat, hogy a kiindulási 1-naftol (**116**) és a ciklopenta-1,3-dién dimerje reagál egymással. A dimer a ciklopenta-1,3-diénből (**88a**) már hosszabb állás után is kialakulhat.) A **118a** naftolszármazék magasabb hőmérsékleten toluolban savkatalizátor jelenlétében naftofuránná (**119a**) alakítható. A szobahőmérsékleten izolált és ¹H-NMR valamint ¹³C-NMR azonosított köztitermékek alátámasztják a reakció általunk javasolt mechanizmusát.



50. ábra 1-naftol és cikloalka-1,3-diének reakciói

A későbbiekben elvégeztük a reakciót nagyobb gyűrűtagszámú cikloalka-1,3-diénekkal (88) is. Meglepetésünkre a 88b esetén csak a 120a telítetlen gyűrűt tartalmazó terméket kaptunk. Ez annak köszönhető, hogy a 119 dehidrogéneződött, így eredményezve az aromás terméket. (Ebben az esetben nem sikerült izolálnunk a 119 köztiterméket.) A 88c és a 88d esetén a reakció könnyedén lejátszódott úgy, hogy főtermékként a megfelelő naftofuránokat (119), melléktermékként az aromatizálódott származékaikat (120) kaptuk.

Kiindulási anyagok	Hőmérséklet (°C)	Reakció-idő(h)	Termék	Termelés (%)	Op. (°C)	VRK R _f
116 és 88a	110	18	119a	60	63-64	0,59 ^a
116 és 88a	25	168	118a	25	olaj	0,36 ^a
122 és 88a	110	20	125a	65	52	0,41 ^b
122 és 88a	40	168	124a és 126	25 és 5	olaj és 83-85	0,29 ^a és 0,5 ^a
116 és 88b	110	26	120a	58	79-80	0,76 ^c
122 és 88b	110	14	125b	51	olaj	0,77 ^c
116 és 88c	110	24	119b és 120b	63 és 9	109-110 és 96	0,76 ^c és 0,5 ^b
122 és 88c	110	18	125c	58	86-89	0,5 ^a
116 és 88d	110	24	119c és 120c	58 és 15	olaj és 65	0,42 ^a és 0,7 ^b
122 és 88d	110	20	125d	63	93-94	0,39 ^a

^a hexán:toluol (2:1)^b ciklohexán:toluol (10:1)^c hexán:aceton (20:1)

5. táblázat Naftolok és cikloalka-1,3-diének reakcióinak termékei

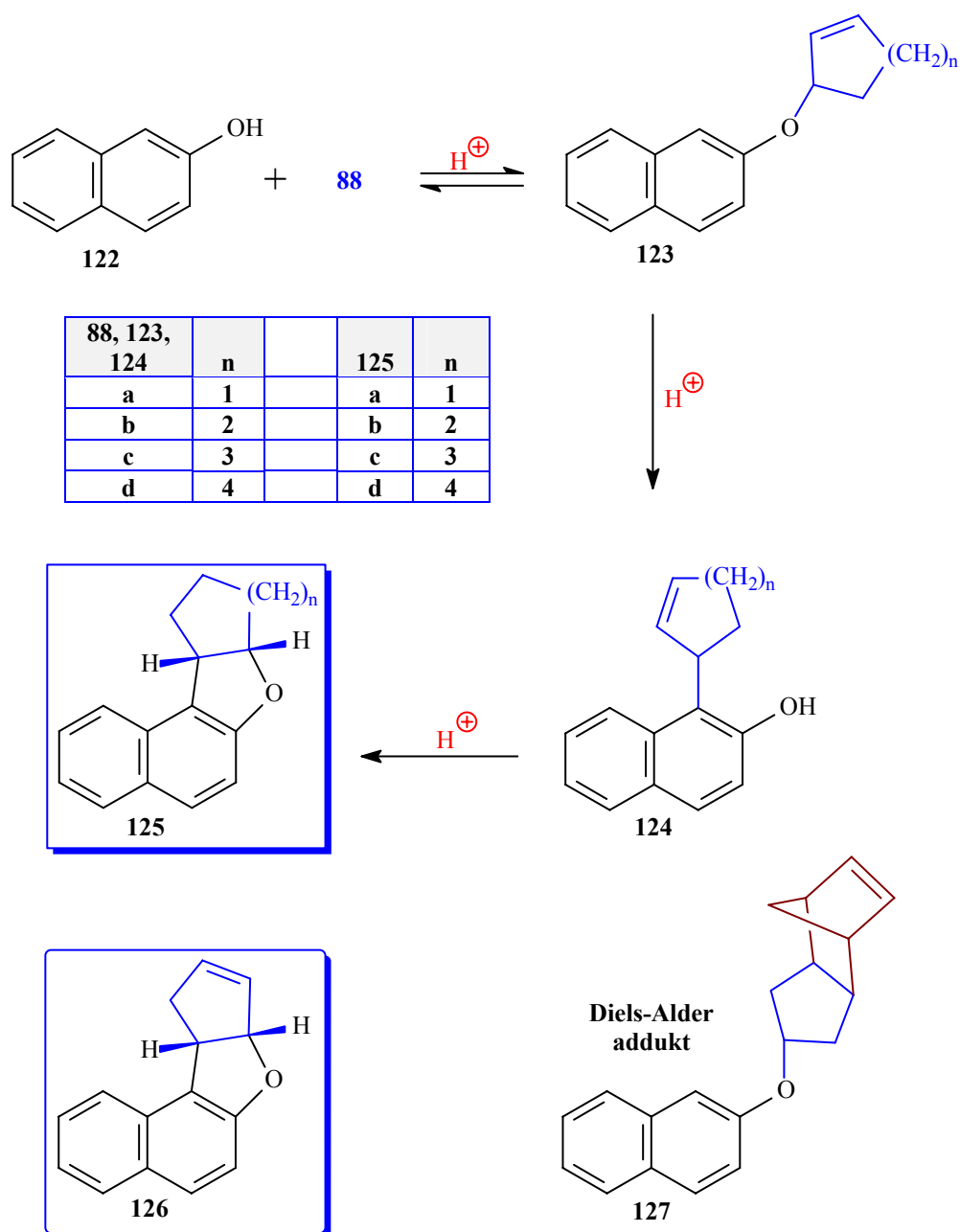
A reakciók mechanizmusa hasonló a trimetilhidrokinon (**87**) és a cikloalka-1,3-diének (**88**) esetében leírtakhoz, azonban a naftolok szobahőmérsékleten lejátszódó reakcióiban mindkét köztterméket (vagy annak származékát) sikerült izolálnunk. A reakció során [1,3]- vagy [3,3]-szigmatróp átrendeződés játszódott le (a kétféle átrendeződés ugyanazt a terméket eredményezte) az *in situ* képződött éteren (**117**), majd intramolekuláris savkatalizált gyűrűzárás történt. A **119b** esetében ezt a lépést még egy elég gyors aromatisálódás követte.

A 2-naftol (**122**) és cikloalka-1,3-diének (**88**) reakciói szintén jó termeléssel eredményezték a **125** naftofuránokat (5. táblázat). Kísérleteink azt bizonyítják, hogy a reakció során a termékek hasonló mechanizmussal keletkeztek, mint a **119** naftofuránok. Azonban ezeknél a reakciónál nem figyeltünk meg a **120**-hoz hasonló dehidrogéneződött termékeket.

Számításaink azt mutatták, hogy ez azért nem történt meg, mert a keletkezett aromatisálódott termékben kedvezőtlen kölcsönhatás lépett volna fel a metilén-csoport egyik hidrogénje és a naftalin gyűrű 8-as pozícióban lévő hidrogénje között. Ez némileg magyarázta a **126** telítetlen gyűrűs rendszer képződését, melyben a dehidrogéneződés a 8-as és 9-es szénatom között történt meg az anellációs szénatomok helyett.

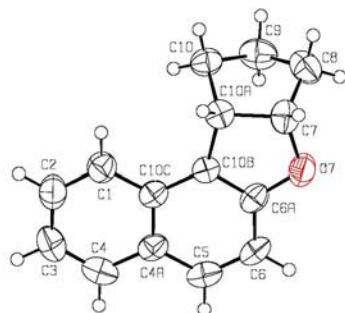
MM₂ számításaink igazolták (53. ábra), hogy a **126** gyűrűrendszernek kisebb az energiája. Az energiakülönbség: $\Delta E = 22$ kJ/mol. Az ábrán jól látszik, hogy az anellációs protonok eliminációja során a hidrogének közelebb kerültek volna egymáshoz, így magasabb lenne a molekula energiája, ami nem kedvező.

Kísérleteink során az előállított termékek szerkezetét spektroszkópiai vizsgálatokkal bizonyítottuk. Ezek alapján azonban nem lehetett különbséget tenni a *cisz*- és *transz*-sztereoizomerek között. Ennek érdekében néhány molekuláról röntgenkristallográfiás vizsgálatot készítettünk (52. ábra). Az ORTEP felvételeken jól látszik, hogy a **119b**, **125a** és **125b** gyűrűrendszereknél az anellációs protonok térállása *cisz*. A további struktúrák pontos szerkezetét a mérések alapján már teljes bizonyossággal állapítottuk meg.

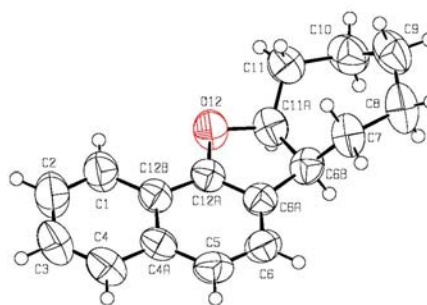


51. ábra 2-Naftol és cikloalka-1,3-diének reakciói

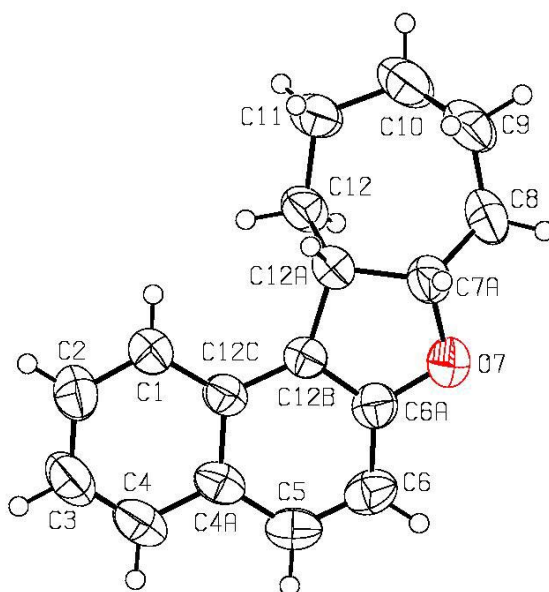
Az általunk vizsgált új eljárással egy lépésben jó termeléssel előállíthatók naftofurán származékok 1-naftol (**116**) és 2-naftol (**122**), valamint cikloalka-1,3-diének (**88**) savkatalizált reakciójával. Ezen új reakciók mechanizmusa hasonló a korábban elvégzett kísérletekhez (hidrokinon származékok és cikloalka-1,3-diének), melyekben biológiailag aktív benzofurán struktúrák keletkeztek. Az új termékek biológiai vizsgálatának eredményei még nem állnak a rendelkezésünkre, így arról nem tudok beszámolni.



cis-8,9,10,10a-Tetrahydro-7aH-7-oxapentaléno[1,2-a]naftalén (125a)

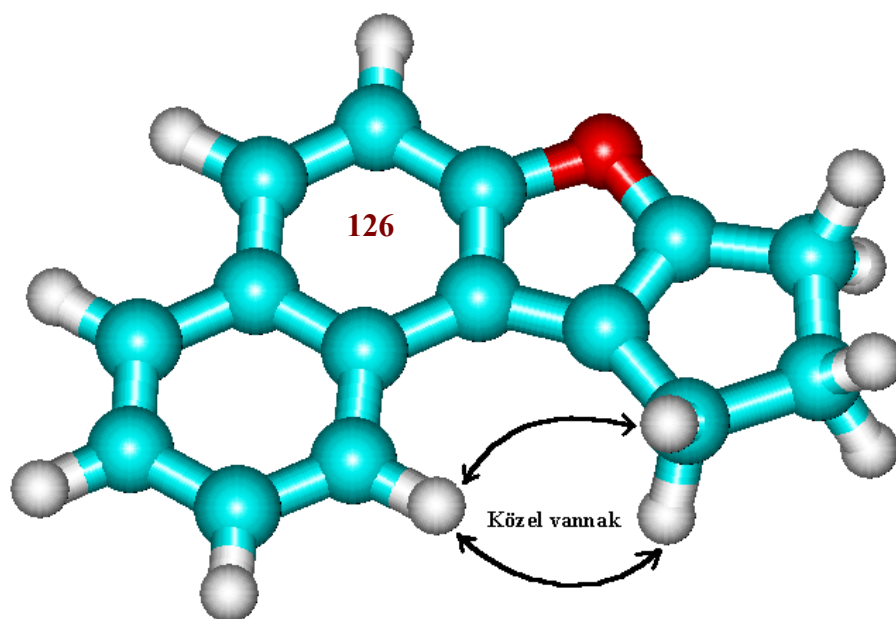


cis-6b,7,8,9,10,11,12,12a-Oktahidro-13-oxaoktaléno[2,1-a]naftalén (119b)

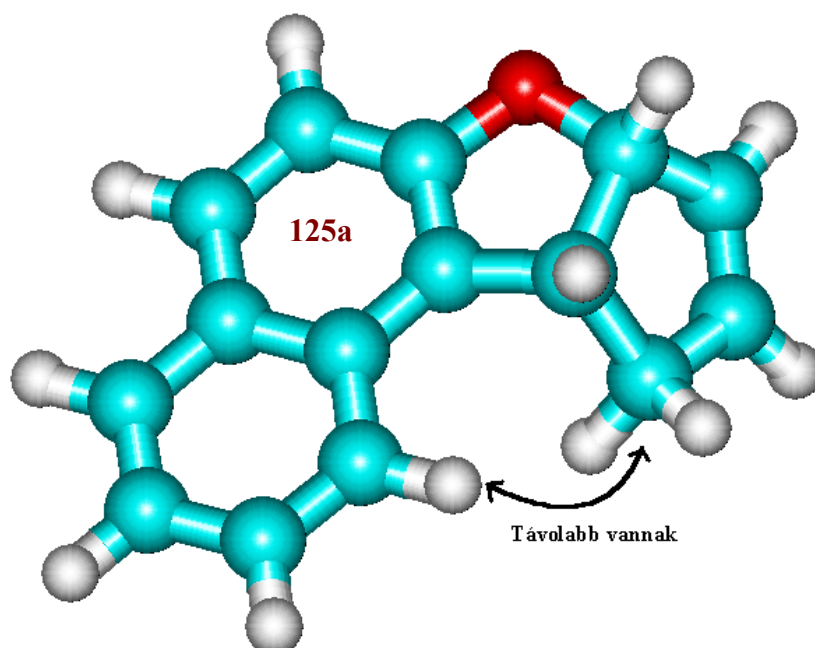


cis-8,9,10,11,12,12a-Hexahidro-7aH-7-oxa-nafto[1,2-a]azulén (125b)

52. ábra A 119b, 125a és 125b vegyületek röntgen felvételei



Abban az esetben amikor konjugált rendszer alakul ki a molekula merev lesz. Az aromás hidrogén közel kerül az alifás hidrogénhez, ez látszik a **126** esetében. $E = 9,3477$ kJ/mol.

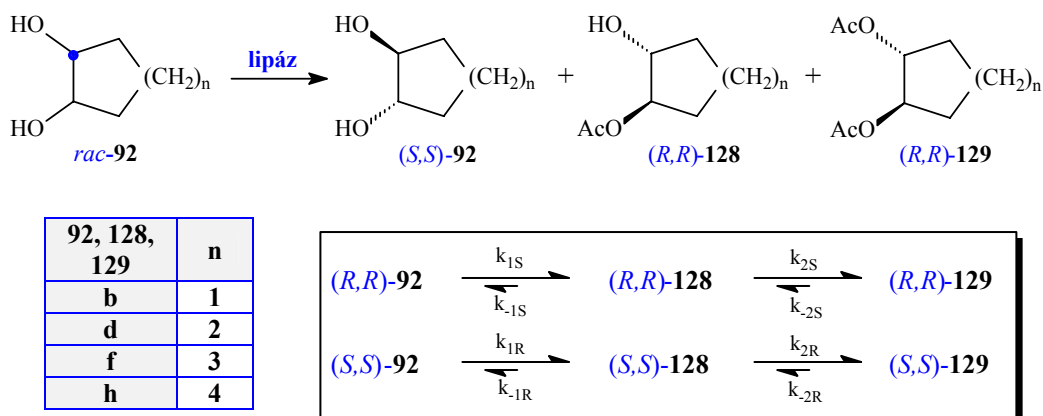


A kettőskötés izolált kialakulása esetén molekula alifás része kihajlik a sík fölé, így az aromás és az alifás hidrogén távolabb kerül egymástól, mint a **125a** esetében. $E = 4,1595$ kJ/mol. Az energiakülönbség $5,1882$ kJ/mol.

53. ábra A dehidrogéneződés során képződő termékek energiájának és térszerkezetének különbsége

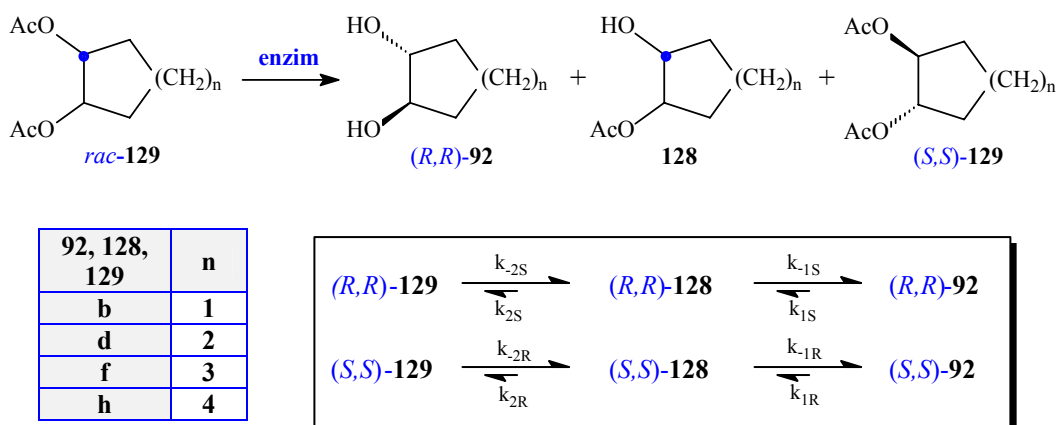
LIPÁZ KATALIZÁLT *transz*-2-ACETOXICIKLOALKÁN-1-OL SZELEKTÍV ACILEZÉSÉNEK VIZSGÁLATA

A dialkoxihidrokinonoknál használt (1*S*)-*transz*-ciklohexán-1,2-diol [(*S,S*)-**92b**] előállítható racém *transz*-ciklohexán-1,2-diol (*rac*-**92b**) enzimkatalizált acilezésével (54. ábra) *Pseudomonas* sp.-ből (SAM II)⁹⁷ vagy *Pseudomonas cepacia*-ból (lipáz PS)⁹⁸ nyert lipázzal, valamint a megfelelő diacetát enzimatisz hidrolízisével (55. ábra) SAM II⁹⁷ vagy disznómáj észteráz (PLE)⁹⁹ enzimek segítségével.



54. ábra *transz*-Cikloalka-1,2-diol enzimatisz acilezése

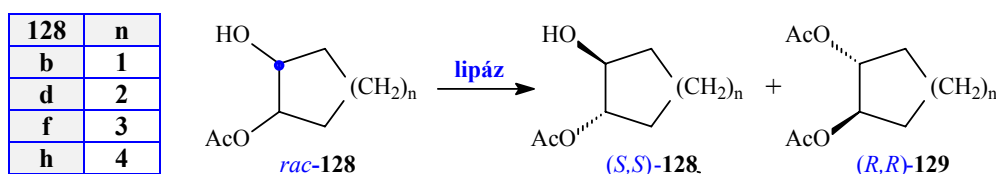
Ezen reakciók során – melyek egymást követő enzimatisz lépésekből állnak - a keletkező elegy 3 komponensű. Megtalálható benne a diol (**92**), a monoacetát (**128**) és a diacetát (**129**), különböző arányban és különböző optikai tisztasággal. Ha megfigyeljük az egyes lépések egyensúlyi állandóit^{97,98} látható, hogy k_2 illetve k_{-2} a legkisebb. Ebből arra következtettünk, hogy az acilezési folyamatban a monoacetát-diacetát átalakulás a leglassúbb lépés, míg a hidrolízisnél a diacetát monoacetát átalakulása. (Ezt támasztja alá az a tény is, hogy a hidrolízisnél sok elreagálatlan diacetát figyelhető meg.)



55. ábra *transz*-Cikloalka-1,2-diol diacetát enzimatisz hidrolízise

Ha összehasonlítjuk a hat lehetséges eljárást - 1,2-diol-, 1-acetát-, 2-acetát acilezése, 1,2-diacetát-, 1-acetát-, 2-acetát hidrolízise - kiválasztható a legjobb módszer optikailag aktív diol előállítására¹⁰⁰. Az adatok vizsgálatából legjobb eljárásnak a racém *transz*-monoacetát¹⁰¹ (*rac*-**128**) acilezése tűnt (56. ábra).

Az egyensúlyi állandók vizsgálatának megfelelően mint ahogy vártuk az általunk választott reakciónak - melyben a királis diacetát [(*R,R*)-**129**] valamint az optikailag aktív monoacetát [(*S,S*)-**128**] képződött - igen nagy volt a szelektivitása. A racém *transz*-monoacetát enzimkatalizált enantioszelektív acilezését több lipáz enzimmal is elvégeztük. A tesztelesek során több enzim is jobb eredményt mutatott, mint más kutatócsoportok által vizsgált eljárások. Kidolgoztunk egy olyan elválasztási eljárást is, mellyel a képződött optikailag tiszta diacetát és monoacetát elválasztható egymástól kromatográfiás eljárás nélkül.



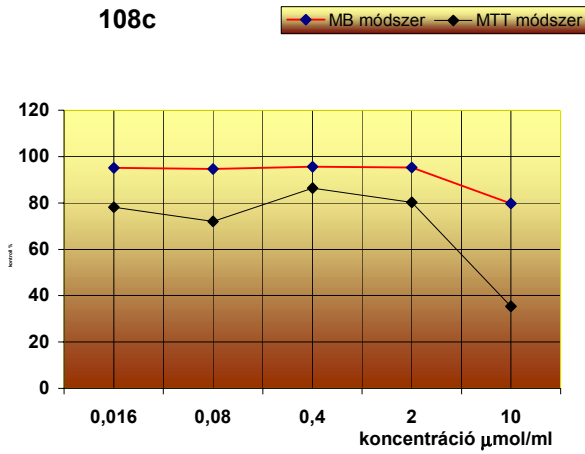
56. ábra *transz*-2-Acetoxy-1-ol enzimkatalizált acilezése

FARMAKOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

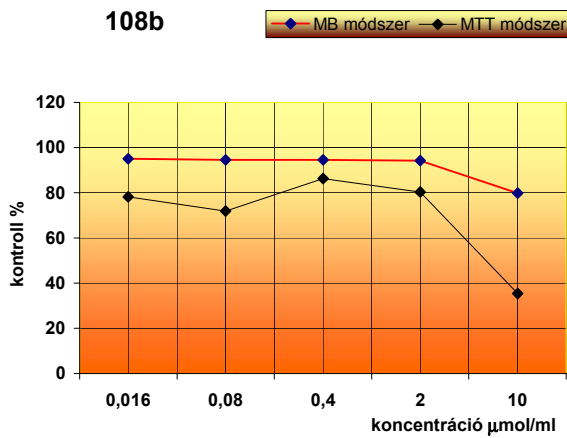
Az új vegyületek 5-lipoxigenáz enzimrendszer gátló hatásának vizsgálatai még jelenleg is folynak, így csak a citosztatikus elővizsgálatokról tudok beszámolni. Ezeket a vizsgálatokat az A431-es kódszámú - human epiderma carcinoma - sejtvonalal végezték. Kétféle értékelési tesztet használtak az úgynevezett MTT és MB tesztek. Az MTT teszt során a viabilis sejtek mitokondriális dehidrogenáz enzimjei hasítják a tetrazolin gyűrűt, aminek következtében vízben oldhatatlan lila színű formazankristályok keletkeznek. Ezek a kristályok savas izopropanolban oldhatók, majd spektrofotométerrel 570 nm-en mérhetők. A keletkezett formazan mennyisége - jelezve a sejtszámban bekövetkező növekedést vagy csökkenést - a vizsgált anyag cytotoxicitásának jelzője.

Az általunk vizsgált anyagokkal 6 illetve 48 órás kísérleteket végeztek. Néhány vegyület sejtnövekedés-gátló hatása jónak bizonyult, közülük mutatok be néhányat az 57. ábrán (az ábrákon csak a 48 órás kísérleti eredményeket ábrázoltam, mivel ezeknél lehetett értékelhető sejtnövekedés-gátlást észlelni.)

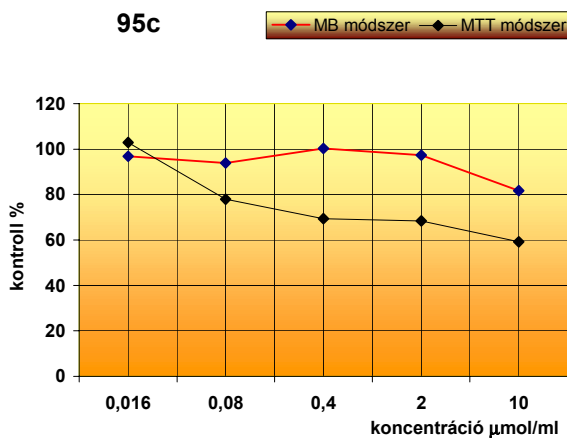
Az *x* tengelyen a koncentráció, míg az *y* tengelyen a gátlás %-ban kifejezve a kontrollra vonatkoztatva látható. Az ábrákon jól megfigyelhető, hogy elfogadható sejtnövekedés-gátló hatást csak akkor értek el, ha nagyobb koncentrációban alkalmazták az anyagokat. A 100%-nál nagyobb érték azt jelenti, hogy az adott koncentrációban az adott anyag a sejtnövekedést elősegíti.



108c	MB	MTT
0,016	95,056	78,129
0,08	94,626	71,964
0,4	95,54	86,349
2	95,228	80,331
10	79,795	35,415



108b	MB	MTT
0,016	95,056	78,129
0,08	94,626	71,964
0,4	94,54	86,349
2	94,228	80,331
10	79,795	35,415



95c	MB	MTT
0,016	96,819	102,94
0,08	93,938	77,983
0,4	100,3	69,322
2	97,292	68,442
10	81,686	59,194

57. ábra Néhány általunk előállított anyag sejtnövekedés-gátló hatása

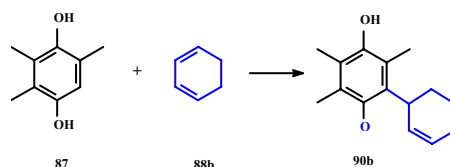
KÍSÉRLETEK LEÍRÁSA

A reakciók során keletkezett vegyületek kiindulási anyagait a későbbiekben megadott irodalmi eljárásokat követve állítottam elő vagy a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők voltak.

A doktori munkám során előállított anyagok azonosítására és fizikai tulajdonságainak meghatározására a következő készülékeket és anyagokat használtuk:

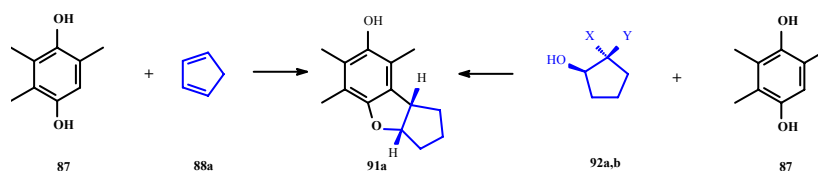
- Az IR spektrumok KBr-pasztyillákban vagy film formájában Zeiss Specord M80 spektrométeren készültek.
- Az ^1H -NMR és ^{13}C -NMR spektrumok Bruker DRX-500 spektrométeren TMS standard alkalmazásával készültek. A felvételek pontos hozzárendeléséhez egyes esetekben APT, HMQC, HMBC és COSY felvételeket is felhasználtunk. A spektroszkópiai leírásoknál szereplő ^1H -NMR és ^{13}C -NMR adatok δ ppm-et jelentenek. A leírásban használt rövidítések a következők: (s) szingulett; (d) dublett; (t) triplett; (q) kvartett; (m) multipllett.
- A VRK vizsgálatokat Merck silica gél 60 F₂₅₄ alumínium lapon, az oszlopkromatográfiás elválasztásokat Merck Kieselgél 60 adszorbensen végeztük (szemcseméret 0,063-0,2 mm). A használt eluensek összetétele térfogatarányosan van megadva. A foltok azonosítása UV-fény alatt vagy 5 %-os foszformolibdénsav etanolos oldatában történt.
- A tömegspektrumok VG-TRIO-1000 GC/MS spektrométerrel készültek.
- A HPLC mérések UV detektorral felszerelt Perkin-Elmer-200 készülékkel Purospher C-18e (125x3 mm) állófázison készültek.
- A röntgen-krisztallográfiás vizsgálatok Enraf NoniusCAD4 diffraktométerrel készültek. Az egyes mérések beállításai a leírásban megtalálhatók.
- Az olvadáspont meghatározásokat Büchi-típusú készülékkel végeztük az értékek korrigálatlanok.
- Optikai forgatóképesség meghatározását Perkin-Elmer 241 készülékkel a nátrium D vonalán végeztük.

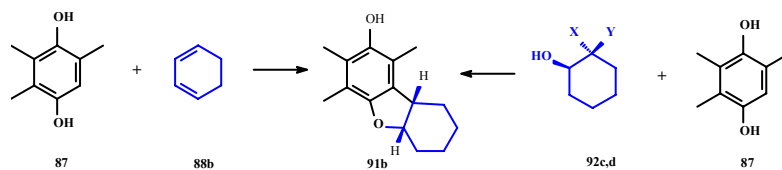
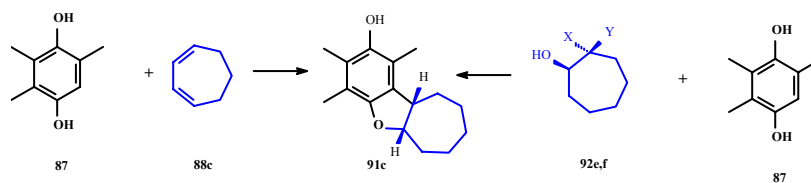
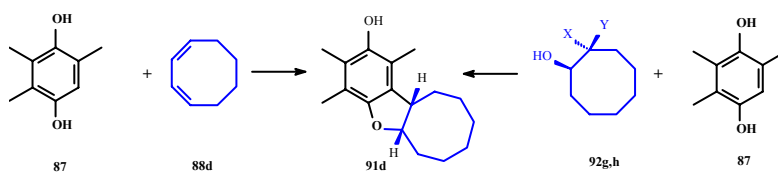
A munkámról négy közleményben számoltunk be. Ezen közlemények a dolgozatom függelékében megtalálhatók. A bennük előforduló vegyületek előállításának pontos leírását, fizikai- és spektroszkópiai adatait a dolgozatom ezen részében nem írom le részletesen, hanem utalok a vonatkozó közleményre és az abban szereplő vegyület számára.

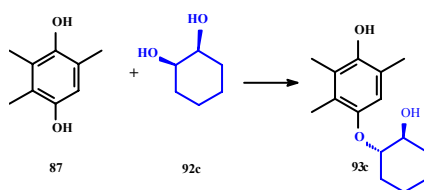
Ciklopenta-1,3-dién (88a)1. közlemény **2a**.**2-Ciklohex-2-enil-3,5,6-trimetilbenzol-1,4-diol (90b)**

100 ml-es gömblombikban toluolba (50 ml) feloldottunk trimetilhidrokinont (**87**) (5,07 g; 0,033 mol) és ciklohexa-1,3-diént (**88b**) (3,55 g; 0,043 mol). Ehhez *p*-toluolszulfonsavat (0,63 g; 0,01 mol) adtunk és szobahőmérsékleten 12 órán át kevertettük.

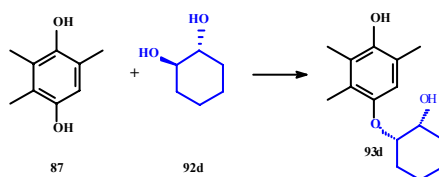
Lehűtés után a reakcióelegyet éterrel (30 ml) és vízzel (50 ml), majd talított sóoldattal (20 ml) mostuk. MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradék olajat oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: Hexán:Aceton 10:2), majd éter-hexán elegyből kristályosítottuk. A kristályok kiszűrése és szárítása után 4,44 g (58%) (**90b**) drapp kristályos anyagot kaptunk.

Op: 137-138 °C.**IR:** 3440 (OH), 1610, 1440, 1410, 1370, 1320, 1310, 1260, 1070, 1030, 980, 860 cm⁻¹.**¹H-NMR:** 1,40-2,0 (6H, m, 3CH₃); 2,03 (6H, s, CH₃); 2,08 (3H, s, CH₃); 3,87 (1H, m, CH); 5,25 (2H, s, 2OH); 5,54 (1H, m, CH=); 5,78 (1H, m, CH=).**VRK:** R_f = 0,23 (Hexán/Aceton (5:2)).**MS m/z (%):** 232 (M⁺, 98), 217 (29), 204 (65), 91 (32), 77 (29).**cis-4,6,7-Trimetil-2,3,3a,8a-tetrahidro-1H-8-oxa-ciklopenta[a]indén-5-ol (91a)**1. közlemény **3a**.

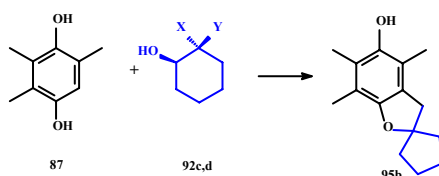
cis*-1,3,4-Trimetil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-dibenzofurán-2-ol (91b)**1. közlemény **3b**.cis*-1,2,4-Trimetil-5,6,7,8,9,9a-hexahidro-4bH-10-oxa-benzo[a]azulén-3-ol (91c)**1. közlemény **3c**.***cis*-1,3,4-Trimetil-5a,6,7,8,9,19,11,11a-oktahidrociklookta[b][1]benzofurán-2-ol (91d)**1. közlemény **3d**.***cisz*-Cikloheptán-1,2-diol (92e)**1. közlemény **4e**.***transz*-Cikloheptán-1,2-diol (92f)**1. közlemény **4f**.***transz*-Ciklooktán-1,2-diol (92h)**1. közlemény **4h**.

***transz*-4-(2-Hidroxiciklohexiloxi)-2,3,6-trimetilfenol (93c)**

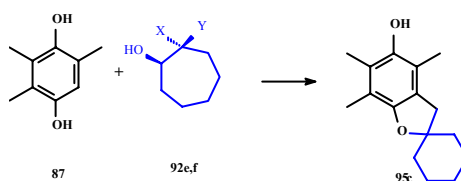
1. közlemény 5c.

***cisz*-4-(2-Hidroxiciklohexiloxi)-2,3,6-trimetilfenol (93d)**

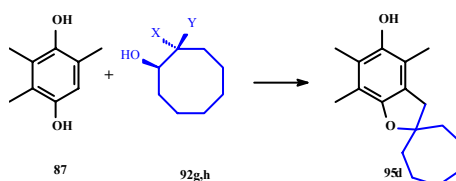
1. közlemény 5d.

5-Hidroxi-4,6,7-trimetilspiro[benzofurán-2(3*H*),1'-ciklopentán] (95b)

1. közlemény 6a.

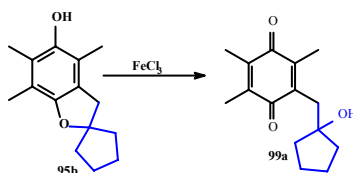
5-Hidroxi-4,6,7-trimetilspiro[benzofurán-2(3*H*),1'-ciklohexán] (95c)

1. közlemény 6b.

5-Hidroxi-4,6,7-trimetilspiro[benzofurán-2(3*H*),1'-ciklohexán] (95d)

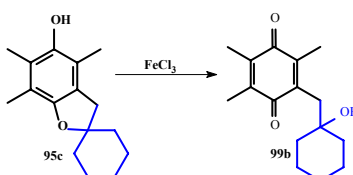
1. közlemény 6c.

2-(1-Hidroxiciklopentilmetil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokinon (99a)



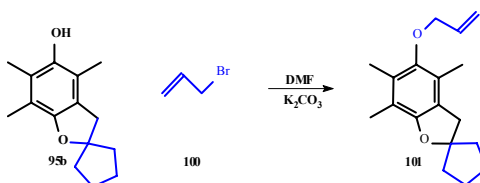
1. közlemény 7a.

2-(1-Hidroxiciklohexilmetil)-3,5,6-trimetil-1,4-benzokinon (99b)



1. közlemény 7b.

O-allil-4,6,7-trimetilspiro[benzofurán-2(3H),1'-ciklopentán] (101)



25 ml-es gömblobbikban száraz DMF-ben (5 ml) feloldottunk **95b** spirobenzofuránt (0,55 g; 2,4 mmol). Ehhez allil-bromidot adtunk (0,22 ml; 0,3 g; 2,5 mmol), majd K_2CO_3 -tal (0,37 g; 2,7 mmol) argon alatt $80^\circ C$ -on kevertettük 3 órán át. Lehűtés után a reakcióelegyet jeges vízre öntöttük, diklórmetánnal (5x15 ml) extraháltuk. A szerves részt 5%-os sósavval (10 ml), majd vízzel (15 ml) mostuk, $MgSO_4$ -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradék olajat oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: Hexán:Aceton 10:2). Tisztítás után 0,45 g olajat (69%) (**101**) kaptunk.

1H -NMR: 1,70 (4H, m, CH_2); 1,89 (2H, m, CH_2); 2,05 (2H, m, CH_2); 2,06 (3H, s, CH_3); 2,13 (3H, s, CH_3); 2,15 (3H, s, CH_3); 3,04 (2H, s, CH_2); 4,20 (2H, d, $J=5,4$ Hz, O- CH_2); 5,42 (1H, d, $J=17,2$ Hz, = CH_2); 6,11 (1H, m, =CH).

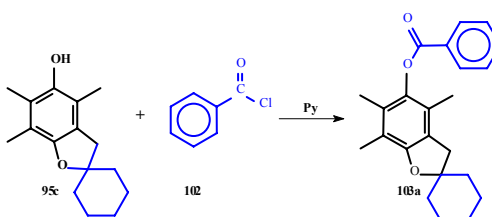
^{13}C -NMR: 12,14 (CH_3); 12,62 (CH_3); 13,24 (CH_3); 23,84 (C-2' C-3'); 39,69 (C-1' és C-4'); 40,12 (C-3); 73,81 (O- CH_2); 95,72 (C-2); 115,77 (C-7); 116,79 (=CH); 123,48 (C-3a); 124,05 (C-4); 128,65 (C-6); 134,47 (=CH); 148,99 (C-5) 153,34 (C-7a).

VRK: $R_f = 0,82$ (Hexán/Aceton (5:2)).

Általános leírás a benzoátok (103, 104) előállítására

100 ml-es gömblombikba száraz piridinben (25 ml) feloldottunk a megfelelő kiindulási anyagot (**91a** - 2,18 g; **91b** - 2,32 g; **91c** - 2,46 g; **91d** - 2,6 g; **95c** - 2,46 g; **95d** - 2,6 g; 10 mmol). Ehhez benzoilkloridot (1,94 ml; 1,6 g; 11,4 mmol) csepegtettünk és az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át kevertettük. A reakcióelegyet tört jégre öntöttük (150 g), éterrel (3x50 ml) extraháltuk. Az egyesített éteres extraktumokat 2%-os sósavval mostuk (30 ml), majd MgSO₄-on szárítottuk, az oldószert ledesztilláltuk és a nyersterméket metilalkoholból átkristályosítottuk.

5-Hidroxi-4,6,7-trimetilspiro[benzofurán-2(3H), 1'-ciklohexán]-benzoát (103a)



A kristályok kiszűrése és szárítása után 2,49 g (74%) (**103a**) fehér kristályos anyagot kaptunk.

Op: 112-113 °C.

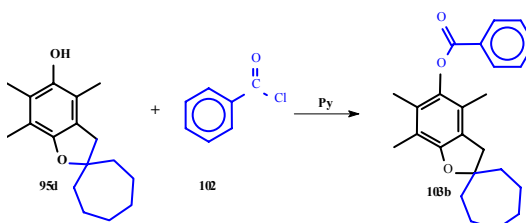
IR: 1730, 1240 cm⁻¹.

¹H-NMR: 1,48 (4H, m, CH₂); 1,66 (2H, m, CH₂); 1,81 (4H, CH₂); 2,01 (3H, s, CH₃); 2,04 (3H, s, CH₃); 2,17 (3H, s, CH₃); 2,89 (2H, m, CH₂); 7,52 (2H, t, J=7,7 Hz, aromás-H); 7,64 (1H, t, J=7,5 Hz, aromás-H); 8,24 (2H, d, J=7,5 Hz, aromás-H).

¹³C-NMR: 12,17 (CH₃); 12,81 (CH₃); 13,41 (CH₃); 23,13 (C-2' és C-4'); 25,30 (C-3'); 37,45 (C-1' és C-5'); 40,72 (C-3); 87,73 (C-3); 116,14 (C-7); 123,09 (C-3a); 123,63 (C-4); 127,94 (C-6); 128,58 (C-3'' és C-5''); 129,65 (C-1''); 130,15 (C-2'' és C-6''); 133,39 (C-4''); 141,03 (C-5); 154,85 (C-7a); 165,22 (C=O).

VRK: R_f = 0,74 (Hexán:Aceton (10:1)).

5-Hidroxi-4,6,7-trimetilspiro[benzofurán-2(3H),1'-cikloheptán]-benzoát (103b)



A kristályok kiszűrése és szárítása után 2,98 g (85%) (**103b**) fehér kristályos anyagot kaptunk.

Op: 118-119 °C.

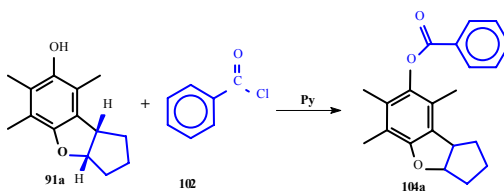
IR: 1730, 1240 cm⁻¹.

¹H-NMR: 1,48 (2H, m, CH₂); 1,60 (2H, m, CH₂); 1,70 (2H, m, CH₂); 1,76 (2H, m, CH₂); 1,80 (2H, m, CH₂); 2,01 (3H, s, CH₃); 2,04 (3H, s, CH₃); 2,05 (2H, s, CH₂); 2,12 (3H, s, CH₃); 2,93 (2H, s, CH₂); 7,52 (2H, t, J=7,7 Hz, aromás-H); 7,63 (1H, t, J=7,7 Hz, aromás-H); 8,24 (2H, d, J=7,5 Hz, aromás-H).

¹³C-NMR: 12,17 (CH₃); 12,81 (CH₃); 13,43 (CH₃); 22,19 (C-2' és C-5'); 28,74 (C-3' és C-4'); 40,75 (C-1' és C-6'); 42,56 (C-3); 91,38 (C-2); 116,07 (C-7); 123,09 (C-3a); 123,63 (C-4); 127,94 (C-6); 128,58 (C-3'' és C-5''); 129,65 (C-1''); 123,17 (C-3a); 123,62 (C-4); 127,93 (C-6); 128,57 (C-3''' és C-5'''); 129,64 (C-1'''); 130,15 (C-2'' és C-6''); 133,39 (C-4''); 141,03 (C-5); 154,88 (C-7a); 165,21 (C=O).

VRK: R_f = 0,58 (Hexán:Aceton (10:1)).

***cis*-5-Hidroxi-4,6,7-trimetil-2,3-ciklopentano-2,3-dihidrobenzofurán-benzoát (104a)**



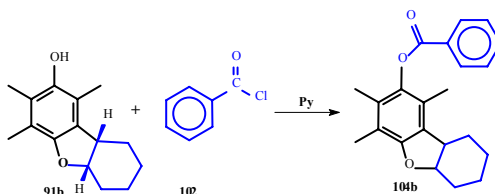
A kristályok kiszűrése és szárítása után 2,80 g (87%) (**104a**) fehér kristályos anyagot kaptunk.

Op: 119-120 °C.

IR: 1700, 1250 cm⁻¹

¹H-NMR: (5H, m, 3CH₂); 2,03 (3H, s, CH₃); 2,07 (3H, s, CH₃); 2,10 (1H, m, CH₂); 2,11 (3H, s, CH₃); 3,80 (1H, t-m, CH); 5,27 (1H, m, C-O); 7,53 (2H, t-m, aromás-H); 7,65 (1H, t-m, aromás-H); 8,25 (2H, m, aromás-H);

***cis*-5-Hidroxi-4,6,7-trimetil-2,3-ciklohexano-2,3-dihidrobenzofurán-benzoát (104b)**



A kristályok kiszűrése és szárítása után 2,99 g (89%) (**104b**) fehér kristályos anyagot kaptunk.

Op: 143-144 °C.

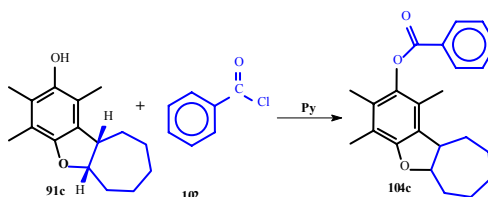
IR: 1730, 1240 cm⁻¹.

¹H-NMR: 1,19 (1H, m, CH₂); 1,22 (1H, m, CH₂); 1,54 (1H, m, CH₂); 1,61 (1H, m, CH₂); 1,67 (1H, m, CH₂); 1,75 (1H, m, CH₂); 1,94 (1H, m, CH₂); 2,05 (3H, s, CH₃); 2,07 (3H, s, CH₃); 2,16 (3H, s, CH₃); 2,31 (1H, m, CH₂); 3,01 (1H, m, CH); 4,56 (1H, br.s, CH); 7,52 (2H, t, J=7.7 Hz, aromás-H); 7,64 (1H, t, J=7.4 Hz, aromás-H); 8,24 (2H, d, J=7.6 Hz, aromás-H).

¹³C-NMR: 12,25 (CH₃); 12,83 (CH₃); 12,89 (CH₃); 20,45 (C-7); 22,93 (C-8); 27,61 (C-6); 28,62 (C-9); 40,33 (C-9a); 82,05 (C-5a); 116,94 (C-4); 122,77 (C-1); 127,76 (C-3); 128,59 (C-3' és C-5'); 129,58 (C-1'); 130,15 (C-2' és C-6'); 131,34 (C-9b); 133,42 (C-4'); 141,58 (C-2); 155,25 (C-4a); 165,11 (C=O).

VRK: R_f = 0,52 (Hexán:Aceton (10:1)).

***cis*-5-Hidroxi-4,6,7-trimetil-2,3-cikloheptano-2,3-dihidrobenzofurán-benzoát (104c)**



A kristályok kiszűrése és szárítása után 3,15 g (90%) (**104c**) fehér kristályos anyagot kaptunk.

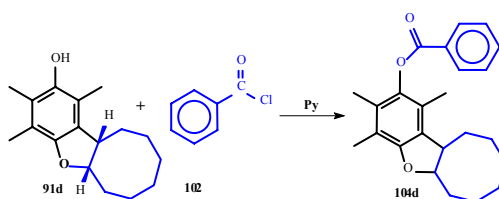
Op: 146-147 °C.

IR: 1730, 1240 cm⁻¹

¹H-NMR: 1,35 (1H, m, CH₂); 1,39 (1H, m, CH₂); 1,42 (1H, m, CH₂); 1,74 (1H, m, CH₂); 1,75 (3H, m, CH₃); 1,84 (1H, m, CH₂); 1,94 (1H, m, CH₂); 2,04 (3H, s, CH₃); 2,06 (3H, s, CH₃); 2,13 (3H, s, CH₃); 2,26 (1H, m, CH₂); 3,39 (1H, m, CH); 4,87 (1H, m, CH); 7,52 (2H, t, J=7.7 Hz, aromás-H); 7,64 (1H, t, J=7.4 Hz, aromás-H); 8,24 (2H, d, J=7.4 Hz, aromás-H).

¹³C-NMR: 12,15 (CH₃); 12,80 (CH₃); 12,85 (CH₃); 23,50 (C-4'); 29,22 (C-2'); 31,34 (C-3'); 31,57 (C-5'); 47,26 (C-3); 86,33 (C-2); 115,95 (C-7); 123,42 (C-4); 128,29 (C-3a); 128,59 (C-3'' és C-5''); 129,57 (C-1''); 130,16 (C-2'' és C-6''); 133,43 (C-4''); 141,59 (C-5); 155,09 (C-7a); 165,19 (C=O).

VRK: R_f = 0,50 (Hexán/Aceton (10:1))

cisz-5-Hidroxi-4,6,7-trimetil-2,3-ciklooktano-2,3-dihidrobenzofurán-benzoát (104d)

A kristályok kiszűrése és szárítása után 3,2 g (88 %) (**104d**) fehér kristályos anyagot kaptunk.

Op: 127-128 °C.

IR(KBr): 1730, 1240 cm⁻¹.

¹H-NMR: 1,33 (3H, m, CH₂); 1,51 (1H, m, CH₂); 1,61 (2H, m, CH₂); 1,77 (2H, m, CH₂); 1,79 (1H, m, CH₂); 1,87 (1H, m, CH₂); 2,04 (3H, s, CH₃); 2,05 (3H, s, CH₃); 2,12 (3H, s, CH₃); 2,14 (2H, m, CH₂); 3,2 (2H, d, J=7,5 Hz, aromás-H).

¹³C-NMR: 12,16 (CH₃); 12,74 (CH₃); 12,81 (CH₃); 25,34 (C-5''); 25,78 (C-4''); 28,89 (C-1''); 30,57 (C-2''); 46,10 (C-3); 87,14 (C-2); 115,95 (C-7); 122,98 (C-4); 128,00 (C-6); 128,59 (C-3'' és C-5''); 129,57 (C-1''); 130,15 (C-2'' és C-6''); 133,43 (C-4''); 141,79 (C-5); 153,91 (C-7a); 165,10 (C=O).

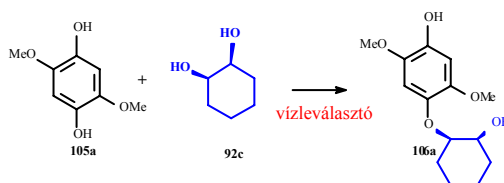
VRK: R_f = 0,53 (Hexán:Aceton (10:1)).

2,5-Dimetoxihidrokinon (105a)

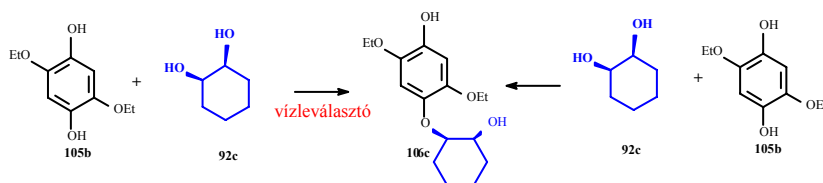
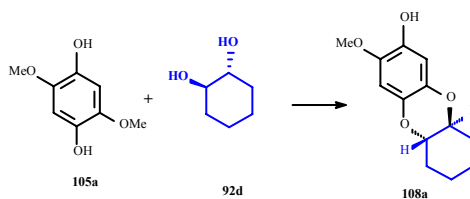
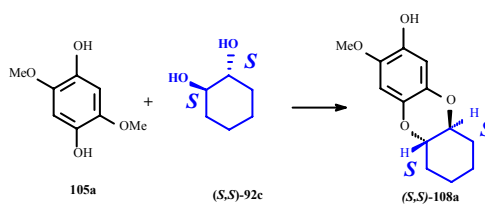
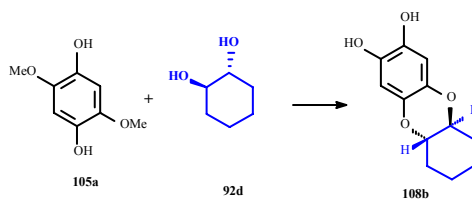
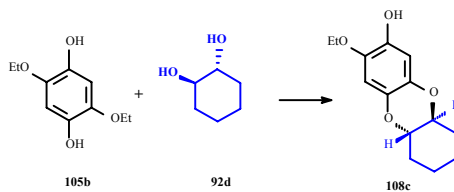
2. közlemény **1a**.

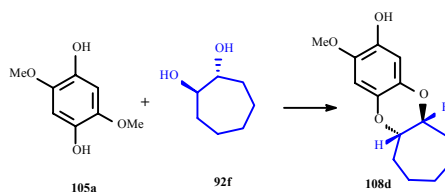
2,5-Dietoxihidrokinon (105b)

2. közlemény **1b**.

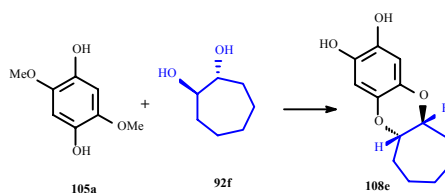
cisz-4-(2-Hidroxiciklohexiloxi)-2,5-dimetoxifenol (106a)

2. közlemény **3a**.

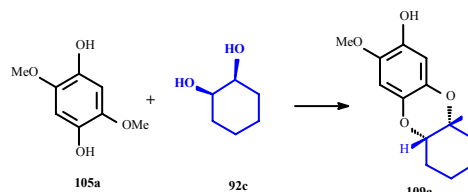
cis*-4-(2-Hidroxiciklohexiloxi)-2,5-dietoxifenol (106c)**2. közlemény **3c**.transz*-3-Metoxi-5a,6,7,8,9a-hexahidrobenzo[1,4]dioxin-2-ol (108a)**2. közlemény **5a**.**(5a*S*, 9a*S*)-*transz*-3-Metoxi-5a,6,7,8,9a-hexahidrobenzo[1,4]dioxin-2-ol ((5a*S*, 9a*S*)-108a)**2. közlemény **(5a*S*, 9a*S*)-5a**.***transz*-5a,6,7,8,9a-Hexahidrobenzo[1,4]dioxin-2,3-diol (108b)**2. közlemény **5b**.***transz*-3-Etoxi-5a,6,7,8,9a-hexahidrobenzo[1,4]dioxin-2-ol (108c)**2. közlemény **5c**.

***transz*-3-Metoxi-6,7,8,9,10,10a-hexahidro-5a*H*-5,11-dioxaciklohepta[*b*]naftalin-2-ol (108d)**

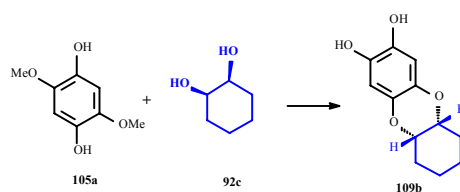
2. közlemény 5d.

***transz*-6,7,8,9,10,10a-Hexahidro-5a*H*-5,11-dioxaciklohepta[*b*]naftalin-2,3-diol (108e)**

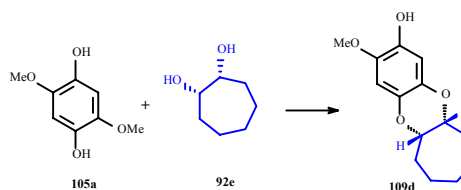
2. közlemény 5e.

***cisz*-3-Metoxi-5a,6,7,8,9,9a-hexahidrobenzo[1,4]dioxin-2-ol (109a)**

2. közlemény 6a.

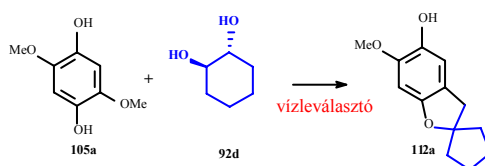
***cisz*-5a,6,7,8,9,9a-Hexahidrobenzo[1,4]dioxin-2,3-diol (109b)**

2. közlemény 6b.

***cisz*-3-Metoxi-6,7,8,9,10,10a-hexahidro-5a*H*-5,11-dioxaciklohepta[*b*]naftalin-2-ol (109d)**

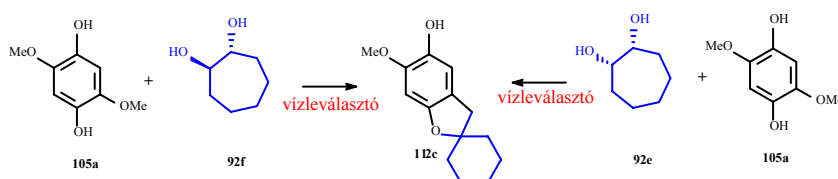
2. közlemény 6d.

5-Hidroxi-6-metoxispiro[benzofurán-2(3*H*),1'-ciklopentán] (112a)



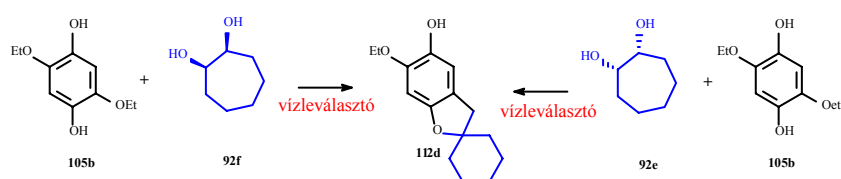
2. közlemény 12a.

5-Hidroxi-6-metoxispiro[benzofurán-2(3*H*),1'-ciklohexán] (112c)



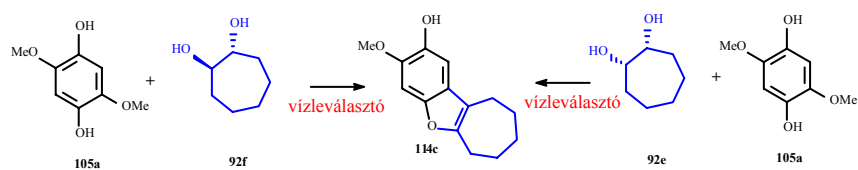
2. közlemény 12c.

5-Hidroxi-6-etoxispiro[benzofurán-2(3*H*),1'-ciklohexán] (112d)



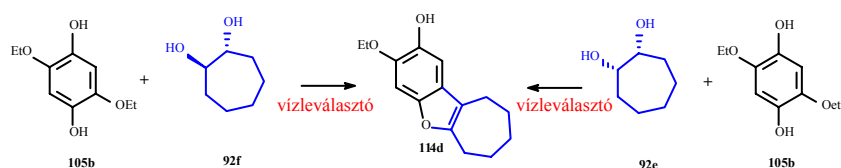
2. közlemény 12d.

2-Metoxi-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-10oxabenzo[*a*]azulén-3-ol (114c)

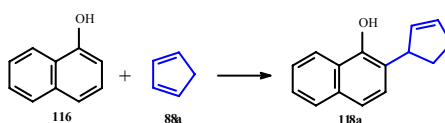
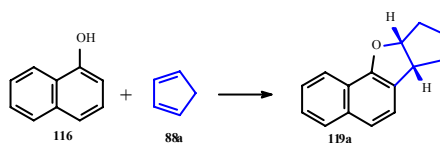
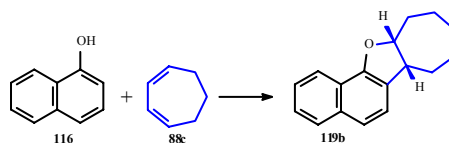
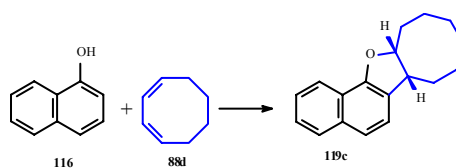
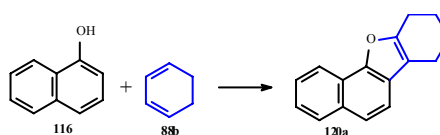


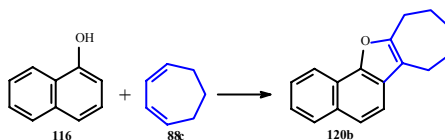
2. közlemény 11c.

2-Etoxi-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-10oxabenzo[*a*]azulén-3-ol (114d)

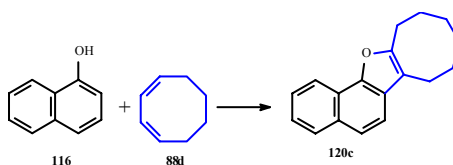


2. közlemény 11d.

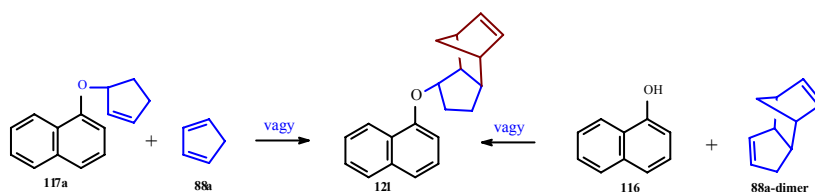
2-Ciklopent-2-enil-naftalin-1-ol (118a)3. közlemény **4a.*****cis*-7,8,9,9a-Tetrahidro-6bH-10-oxapentaleno[2,1-a]naftalin (119a)**3. közlemény **5a.*****cis*-7,8,9,10,11,11a-Hexahidro-6bH-12-oxanafto[2,1-a]azulén (119b)**3. közlemény **5b.*****cis*-6b,7,8,9,10,11,12,12a-Oktahidro-13-oxaoktalenno[2,1-a]naftalin (119c)**3. közlemény **5c.****7,8,9,10-Tetrahidrobenzo[*b*]nafto[2,1-*d*]furán (120a)**3. közlemény **6a.**

7,8,9,10,11-Tetrahidro-7*H*-12-oxanafto[2,1-*a*]azulén (120b)

3. közlemény 6b.

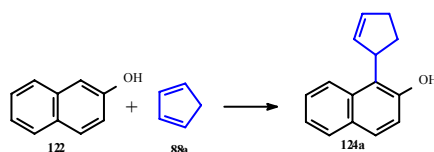
7,8,9,10,11,12-Hexahidro-13-oxaoktaleno[2,1-*a*]naftalin (120c)

3. közlemény 6c.

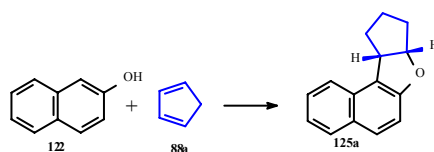
1-(Naftalin-1-iloxi)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1*H*-4,7-metanoindén (121)

3. közlemény 8a és 2a Diels-Alder, vagy 116 és 88a-dimer adduktja.

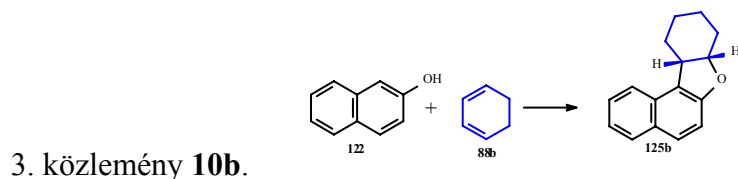
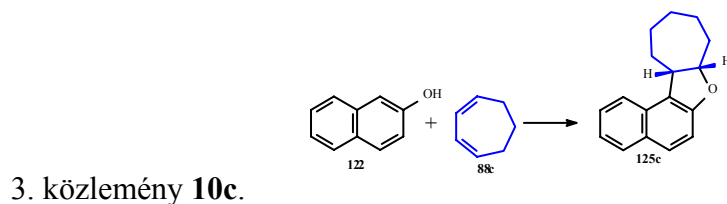
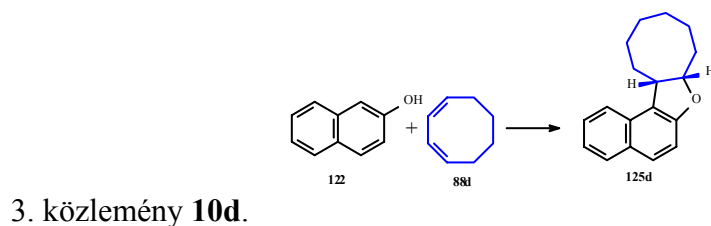
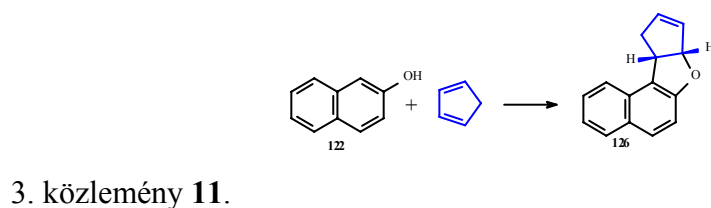
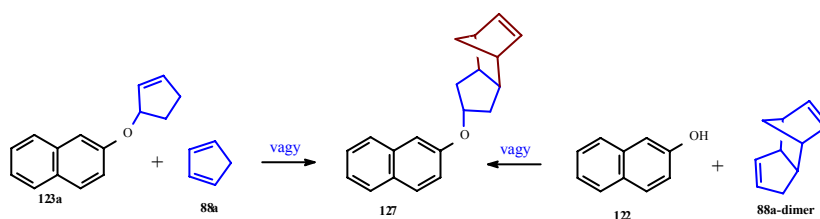
1-Ciklopent-2-enil-naftalin-2-ol (124a)



3. közlemény 9a.

cis-8,9,10,10a-Tetrahidro-7*aH*-7-oxapentaleno[1,2-*a*]naftalin (125a)

3. közlemény 10a.

cis*-7a,8,9,10,11,11a-Hexahidrobenzo[*b*]nafto[1,2-*a*]furán (125b)**cis*-7a,8,9,10,11,12,12a-Hexahidro-7a*H*-7-oxanafto[1,2-*a*]azulén (125c)*****cis*-7a,8,9,10,11,12,13,13a-Oktahidro-7-oxaoktaleno[1,2-*a*]naftalin (125d)****10,10a-Dihidro-7a*H*-7-oxapentaleno[1,2-*a*]naftalin (126)****1-(Naftalin-2-iloxi)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1*H*-4,7-metanoindén (127)**

3. közlemény 3a és 2a Diels-Alder, vagy 122 és 88a-dimer adduktja

transz-2-Acetoxiciklopentán-1-ol (rac-128a)

4. közlemény *rac-2a*.

transz-2-Acetoxiciklohexán-1-ol (rac-128b)

4. közlemény *rac-2b*.

transz-2-Acetoxicikloheptán-1-ol (rac-128c)

4. közlemény *rac-2c*.

transz-2-Acetoxiciklooktán-1-ol (rac-128d)

4. közlemény *rac-2d*.

(R,R)-2-Acetoxiciklopentán-1-ol ((R,R)-128a)

4. közlemény *(R,R)-2a*.

(R,R)-2-Acetoxiciklohexán-1-ol ((R,R)-128b)

4. közlemény *(R,R)-2b*.

(R,R)-2-Acetoxicikloheptán-1-ol ((R,R)-128c)

4. közlemény *(R,R)-2c*.

(R,R)-2-Acetoxiciklooktán-1-ol ((R,R)-128d)

4. közlemény *(R,R)-2d*.

(S,S)-2-Acetoxiciklopentán-1-ol ((S,S)-128a)

4. közlemény *(S,S)-2a*.

(S,S)-2-Acetoxiciklohexán-1-ol ((S,S)-128b)

4. közlemény *(S,S)-2b*.

(S,S)-2-Acetoxicikloheptán-1-ol ((S,S)-128c)

4. közlemény (S,S)-2c.

(S,S)-2-Acetoxiciklooktán-1-ol ((S,S)-128d)

4. közlemény (S,S)-2d.

transz-1,2-Diacetoxiciklopentán (rac-129a)

4. közlemény rac-3a.

transz-1,2-Diacetoxiciklohexán (rac-129b)

4. közlemény rac-3b.

transz-1,2-Diacetoxicikloheptán (rac-129c)

4. közlemény rac-3c.

transz-1,2-Diacetoxiciklooktán (rac-129d)

4. közlemény rac-3d.

(R,R)-1,2-Diacetoxiciklopentán ((R,R)-129a)

4. közlemény (R,R)-3a.

(R,R)-1,2-Diacetoxiciklohexán ((R,R)-129b)

4. közlemény (R,R)-3b.

(R,R)-1,2-Diacetoxicikloheptán ((R,R)-129c)

4. közlemény (R,R)-3c.

(R,R)-1,2-Diacetoxiciklooktán ((R,R)-129d)

4. közlemény (R,R)-3d.

(S,S)-1,2-Diacetoxiciklopentán ((S,S)-129a)

4. közlemény *(S,S)*-3a.

***(S,S)*-1,2-Diacetoxiciklohexán (*(S,S)*-129b)**

4. közlemény *(S,S)*-3b.

***(S,S)*-1,2-Diacetoxicikloheptán (*(S,S)*-129c)**

4. közlemény *(S,S)*-3c.

***(S,S)*-1,2-Diacetoxiciklooktán (*(S,S)*-129d)**

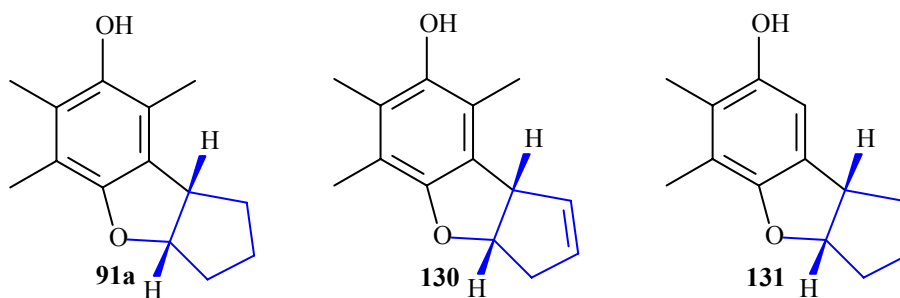
4. közlemény *(S,S)*-3d.

ÖSSZEFOGLALÁS

Napjaink egyik jelentős népbetegségei közé tartozik az allergia, melynek kialakulásában sok tényező játszik szerepet. Egyrészt van egy öröklődő hajlam, ami túlérzékenységet okozhat, másrészt a környezetünkben jelenlévő sokféle vegyi anyag válthatja ki az allergiát. Több kutatócsoport bizonyította, hogy a túlérzékenységi reakciókért a leukotriének a felelősek, amik kiváltják az SRS-A biológiai aktivitását, amely közvetlenül felelős az allergiás megbetegedések kialakulásáért.

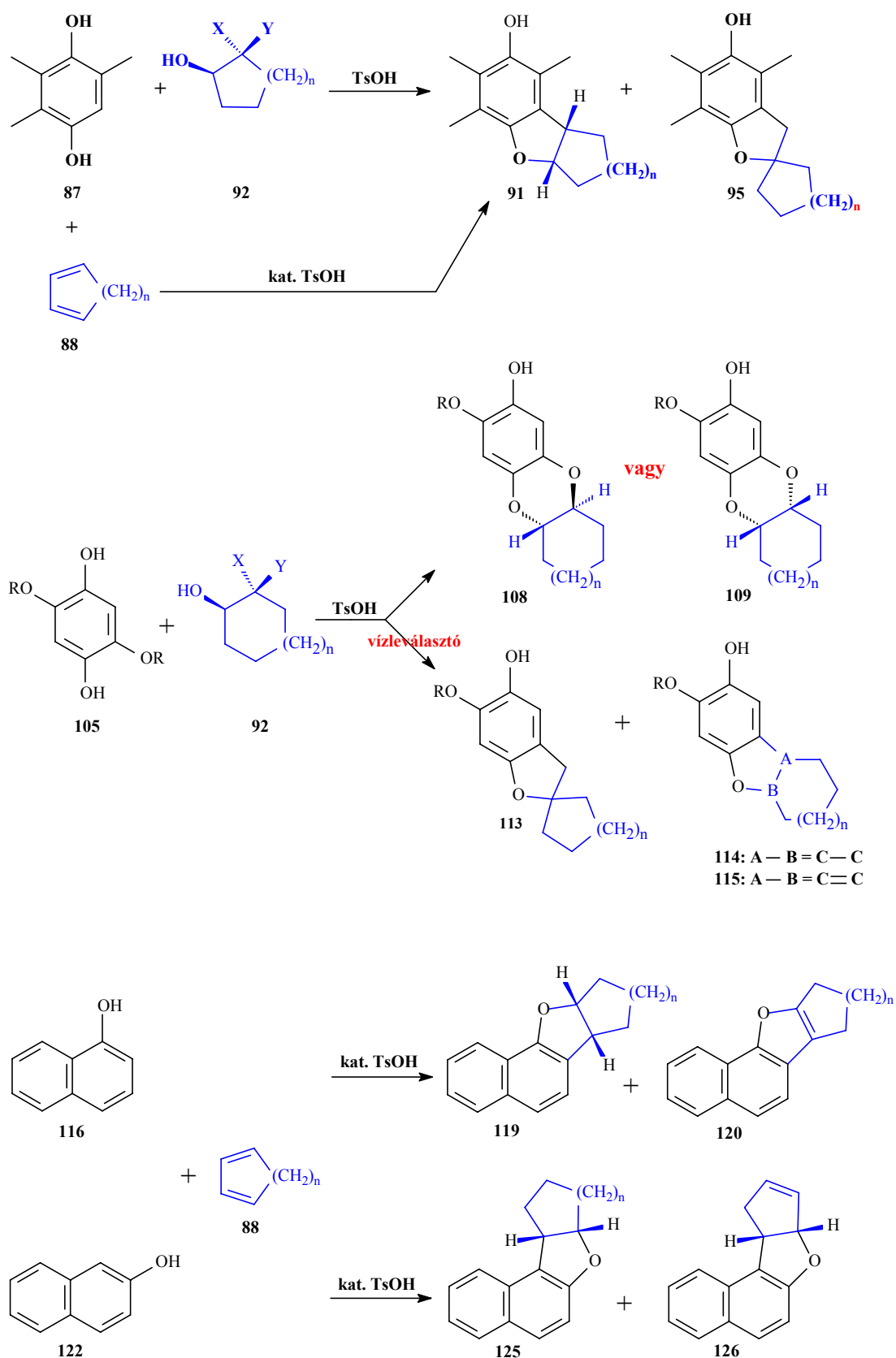
Szervezetünkben a sejtmembrán foszfolipidjeiről lehasadó arachidonsav különböző enzimek hatására több biológiailag fontos terméket eredményez. Az arachidonsav metabolizmusának két fő termékcsoportja van: egyrészt a prosztaglandinok, a prosztaciklinek és a tromboxánok, másrészt az allergiáért felelős leukotriének. A leukotriének molekuláris oxigén beépülésével bioszintetizálódnak, a bioszintézist az 5-lipoxigenáz enzimrendszer katalizálja.

A világ számos kutatócsoportja foglalkozik 5-lipoxigenáz enzimgátló vegyületek szintézisével, többek között a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia Tanszékén Dr. Novák Lajos vezette kutatócsoport is. A csoport által előállított enzimgátló vegyületek (melyek közül néhányat az 58. ábrán mutatok be) kialakulása során a kulcslépés [1,3] vagy [3,3] szigmatróp átrendeződés. Doktori munkám során ebben a kutatócsoportban dolgoztam, ezen átrendeződési reakciók behatóbb tanulmányozása és nem utolsósorban újabb enzimgátlók kifejlesztése céljából elsőként a trimetilhidrokinon és a cikloalka-1,3-diének, valamint cikloalka-1,2-diolok reakcióit vizsgáltam. A reakciók során a szakirodalomban eddig ismeretlen triciklusokat állítottam elő (59. ábra).



58. ábra A kutatócsoportunk által korábban előállított hatásos 5-lipoxigenáz enzimgátlók

Később a 2,5-dialkoxihidrokinon, valamint a cikloalka-1,2-diolok reakcióival foglalkoztam. A korábbiakban alkalmazott körülmények között dioxin típusú vegyületek keletkeztek, ellentétben a várt benzofurán és *spiro*-vegyületekkel. A reakciókörülmények megfelelő módosításával azonban sikerült ezen vegyületeket is előállítanunk. A reakciók mechanizmusának igazolása céljából optikailag aktív (*S,S*)-ciklohexán-1,2-diolt is előállítottunk.



59. ábra A doktori munkám során elvégzett reakciók összefoglaló, sematikus ábrája

Egy másik kutatócsoporttal együttműködve az optikailag aktív diol előállítása mellett kidolgoztunk egy olyan eljárást, mellyel az irodalomban eddig alkalmazott módszereknél szelektívebb enzimkatalizált reakciókban optikailag tiszta cikloalka-1,2-diolok nyerhetők.

Doktori munkám utolsó fázisában naftolok és cikloalka-1,3-diének reakcióit vizsgáltam, melyek során egy lépésben jó termeléssel naftofurán származékok nyerhetők. Az általunk javasolt mechanizmus hasonló a korábban elvégzett trimetilhidrokinon és cikloalka-1,3-diének reakcióihoz.

Kísérleteim során több esetben is a várakozásainktól eltérő - új struktúrájú - termék képződött. Vizsgáltuk ezen új típusú vegyületek kialakulásának mechanizmusát, s a dolgozatomban bemutatom az általunk javasolt reakciómechanizmust. A képződött anyagok szerkezetének meghatározását NMR, IR, MS mérésekkel végeztük. Néhány vegyület pontos térszerkezetének meghatározása céljából röntgen-kristallográfiás vizsgálatokat is végeztünk.

A munkám során előállított új típusú gyűrűrendszerek közül néhány farmakológiai vizsgálatokra került, melyek eredményének egy részét a dolgozatom végén bemutatom. Az eddig nem vizsgált vegyületek a későbbiekben alkalmasak lehetnek farmakológiai vizsgálatokra.

Doktori munkám eredményeiről négy nemzetközileg elismert folyóiratban számoltunk be, melyek a függelékben megtalálhatók.

IRODALOMJEGYZÉK

- ¹ Kósa Lajos dr., *Allergia*, SubRosa Kiadó, **1995**, Budapest.
- ² B. Miller, *Advanced Organic Chemistry Reactions and Mechanisms*, J. Challice ed. Simon & Schuster, New Jersey, **1998**
- ³ W. von E. Doering, W. Roth, *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 715.
- ⁴ W. von E. Doering, J. C. Gilbert, *Tetrahedron Supplement*, **1996**, *7*, 397.
- ⁵ R. K. Hill, *Comprehensive Organic Synthesis*, L. A. Paquette, ed. Pergamon Press, **1991**, *5*, 827-873, New York.
- ⁶ R. B. Woodward and R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, New York, **1970**.
- ⁷ R. B. Woodward and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2511.
- ⁸ J. A. Berson, G. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5003.
- ⁹ J. A. Berson, *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 152.
- ¹⁰ W. R. Roth, A. Friedrich, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2607.
- ¹¹ J. W. Lown, M. H. Akhtar, R. S. McDaniel, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1998.
- ¹² B. K. Carpenter, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4645.
- ¹³ J. A. Berson, *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 406.
- ¹⁴ J. A. Baldwin, K. D. Belfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *10*, 296.
- ¹⁵ F.-G. Klaerner, R. Drewes, D. Hasselmann, *Ibid.*, **1988**, 297.
- ¹⁶ M. T. Zoecleker, B. K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7661.
- ¹⁷ N. D. Epiotis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 1206.
- ¹⁸ F. Bernardi, M. Olivucci, M. A. Robb, G. Tonachini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5805.
- ¹⁹ D. I. Schuster, *Rearrangements in Ground and Excited States*, P. de Mayo ed., Academic Press New York, **1980**, *3*, 221-226.
- ²⁰ H. E. Zimmermann, J. M. Cassel, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3800.
- ²¹ V. Singh, M. Procini, *Chem Comm.*, **1993**, 134.
- ²² W. R. Roth, J. Koenig, K. Stein, *Ber.*, **1970**, *103*, 426.
- ²³ W. R. Roth, *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 1009.
- ²⁴ E. F. Kiefer, C. H. Tanna, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4478.
- ²⁵ W. G. Dauben, C. D. Poulter, C. Sutter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7408.
- ²⁶ M. A. M. Boersman, J. W. de Hann, H. Kloosterziel, L. J. M. van de Ven, *Chem. Comm.*, **1970**, 1168.
- ²⁷ D. J. Fields, D. W. Jones, G. Kneen, *Chem. Comm.*, **1976**, 873.
- ²⁸ L. L. Miller, R. Greisinger, R. F. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1578.
- ²⁹ C. Manning, M. R. McClary, J. J. McCullough, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 919.
- ³⁰ P. Schiess, Fuenfschilling, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 5195.
- ³¹ W. R. Dolbier Jr., K. E. Anapalle, L. C. McCullagh, K. Matsui, J. M. Riemann, D. Robinson, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2845.
- ³² C. W. Spangler, D. L. Boles, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1020.
- ³³ P. Schiess, R. Dinkel, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2503.
- ³⁴ B. C. Baumann, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **1974**, *57*, 1872.
- ³⁵ K. V. Auvers, G. Keil, *Ber.*, **1903**, *36*, 1861, 3902.
- ³⁶ H. Hart, J. D. DeVrieze, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 4259.
- ³⁷ M.S. Newman, R. M. Layton, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2338.
- ³⁸ B. Miller, K. - H. Lai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3472.

- ³⁹ W. H. Okamura, H. Y. Elnagar, M. Ruther, S. Dobreff, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 600.
- ⁴⁰ M. Okabe, R. - C. Sun, S. Wolff, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2865.
- ⁴¹ F. G. Klaner, *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.*, **1972**, 11, 832.
- ⁴² M. J. S. Dewar, L. E. Wade Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4417.
- ⁴³ W. R. Roth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 1722.
- ⁴⁴ W. von E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4289.
- ⁴⁵ M. J. S. Dewar, C. Jie, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, 25, 537.
- ⁴⁶ D. A. Hrovat, K. Morokuma, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1072.
- ⁴⁷ A. Ault, *J. Chem. Ed.*, **2001**, 78, 924.
- ⁴⁸ A. K. Cheng, F. A. L. Anet, J. Mioduski, J. Meinvald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2887.
- ⁴⁹ D. Moskau, *Ber.*, **1989**, 122, 955.
- ⁵⁰ M. J. S. Dewar, C. Jie, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 1315.
- ⁵¹ W. von E. Doering, W. R. Roth, *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 18, 67.
- ⁵² M. J. Goldstein, M. Z. Benzon, *Ibid.*, **1972**, 94, 7149.
- ⁵³ S. J. Rhoads, *Molecular Rearrangements*, P. de Mayo, ed. John Wiley & Sons, New York, **1963**, 1, 656.
- ⁵⁴ S. Desert, P. Metzner, *Tetrahedron*, **1989**, 48, 4684.
- ⁵⁵ H. Conroy, R. A. Firestone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 2290.
- ⁵⁶ B. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 67, 5115.
- ⁵⁷ D. Y. Curtin, H. W. Jonson Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 2611.
- ⁵⁸ H. -J. Hansen, *Mechanism of Molecular Migration*, B. S. Thyagarajan, ed. Wiley-Interscience, New York, **1971**, 3, 177-200.
- ⁵⁹ Gy. Frater, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **1968**, 51, 190.
- ⁶⁰ D. Alker, W. D. Ollis, H. Shahriari-Zavareh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1990**, 1, 1637.
- ⁶¹ K. Hafner, H. J. Linder, W. Luo, P. K. Meinhardt, T. Zink, *Pure Appl. Chem.*, **1993**, 65, 17.
- ⁶² J. C. Gilbert, K. R. Smith, G. W. Klumpp, M. Schabel, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 125.
- ⁶³ P. Fahrni, A. Habich, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **1960**, 43, 448.
- ⁶⁴ J. A. Marshall, J. H. Bablar, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 4186.
- ⁶⁵ D. A. Evans, A. M. Golub, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4765.
- ⁶⁶ J. J. Gajewski, K. R. Gee, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 967.
- ⁶⁷ B. I. Samuelsson, P. Borgeat, S. Hammarström, R. C. Murphy, *Prostaglandins*, **1979**, 17, 785.
- ⁶⁸ E. J. Corey, A. Marfat, G. Goto, F. Brion, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7984.
- ⁶⁹ B. I. Samuelsson, *Angew. Chem.*, **1982**, 94, 881.
- ⁷⁰ J. P. Devil, K. D. Hargrave, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4327.
- ⁷¹ J. H. Musser, A. F. Kreft, *Med. Chem.*, **1992**, 35, 2503.
- ⁷² K. Tasaka, *Drugs of Today*, **1991**, 101.
- ⁷³ M. Rola-Pleszczuski, *J. Lipid Mediators*, **1989**, 1, 149.
- ⁷⁴ P. G. Bardin, S. T. Holgate, *Drugs of Today*, **1991**, 27, 107.
- ⁷⁵ A. Shaw, R. D. Krell, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1235.
- ⁷⁶ P. Nuhn, K. Koch, *Pharmazie*, **1993**, 48, 494.
- ⁷⁷ D. Clissold, C. Thickitt, *Nat. Prod. Rep.*, **1994**, 621.

- ⁷⁸ B. A. Jakschik, S. Falkenhein, C. W. Parker, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, **1977**, *74*, 4577.
- ⁷⁹ P. Borgeat, B. I. Samuelsson, *Ibid.*, **1979**, *254*, 2643.
- ⁸⁰ R. M. McMillan, E. R. H. Walker, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1992**, *13*, 323.
- ⁸¹ P. Borgeat, B. I. Samuelsson, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, **1979**, *76*, 3213.
- ⁸² G. J. Filep, *Drugs & Perspectives*, **1991**, *4*, 431.
- ⁸³ J. B. Summers, K. H. Kim, H. Mazdyisani, J. H. Holms, J. D. Ratajczyk, A. D. Stewart, R. D. Dyer, G. W. Carter, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 992.
- ⁸⁴ J. Lars, G. Nilsson, H. Selander, H. Sievertsson, I. Skanberg, *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 879.
- ⁸⁵ M. L. Hammon, I. E. Kopka, R. A. Zambias, Ch. G. Caldwell, J. Boger, F. Baker, T. Bach, S. Luell, D.E. McIntyre, *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 1006.
- ⁸⁶ Ch. K. Lau, P. C. Bélanger, C. Dufresne, J. Scheigetz, M. Therien, B. Fitzsimmons, R. N. Yong, A. W. Ford-Hutchinson, D. Riendeau, D. Dennis, J. Guay, S. Charleson, H. Piechuta, C. S. McFarlane, S. - H. L. Chin, D. Eline, R. F. Alvaro, G. Miwa, J. L. Wals, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 1299.
- ⁸⁷ L. Novák, J. Nyitrai, L. Hazai, *Biomolekulák kémiája*, Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, **2001**.
- ⁸⁸ L. Novák, P. Kovács, P. Kolonits, O. Orovecz, J. Fekete, Cs. Szántay, *Synthesis*, **2000**, 809.
- ⁸⁹ L. Novák, P. Kovács, P. Kolonits, Cs. Szántay, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 177.
- ⁹⁰ L. Novák, P. Kovács, P. Kolonits, M. Hanania, J. Fekete, É. Szabó, Cs. Szántay, *Synthesis*, **1997**, 909.
- ⁹¹ L. Novák, P. Kovács, Gy. Pirok, P. Kolonits, M. Hanania, K. Donáth, Cs. Szántay, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9789.
- ⁹² R. A. Dader, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 5967.
- ⁹³ O. Orovecz, P. Kovács, P. Kolonits, L. Párkányi, É. Szabó, L. Novák, *Synthesis*, **2002**, 2711.
- ⁹⁴ L. Novák, J. Nyitrai, *Szerves Kémia*, Műegyetem Kiadó, Budapest, **1998**.
- ⁹⁵ V. Bódai, O. Orovecz, Gy. Szakács, L. Novák, L. Poppe, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **2003**, accepted for publication
- ⁹⁶ O. Orovecz, P. Kovács, P. Kolonits, Z. Kaleta, L. Párkányi, É. Szabó, L. Novák, *Synthesis*, **2003**, in press.
- ⁹⁷ R. Seemayer, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc. Chem. Comm*, **1991**, 49-50.
- ⁹⁸ H. Kaga, Y. Yamaguchi, A. Narumi, K. Yokota, T. Kakuchi, *Enantiomer*, **1988**, *3*, 203-205.
- ⁹⁹ D. H. G. Crout, V. S. B. Gaudet, K. Laumen, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1986**, 808-810.
- ¹⁰⁰ G. Egri, E. Baitz-Gács, L. Poppe, *Tetrahedron: Assymetry*, **1996**, *7*, 1437-1448.
- ¹⁰¹ G. Caron, R. J. Kazlauskas, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 7251-7256.