

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Aromás hidroxivegyületek új  
átrendeződési reakciói**

Készítette:

**Orovecz Olivér**

Témavezető:

**Dr. Novák Lajos**

*tanszékvezető, egyetemi tanár*

Konzulens:

**Dr. Kovács Péter**

*tudományos munkatárs*

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia Tanszék

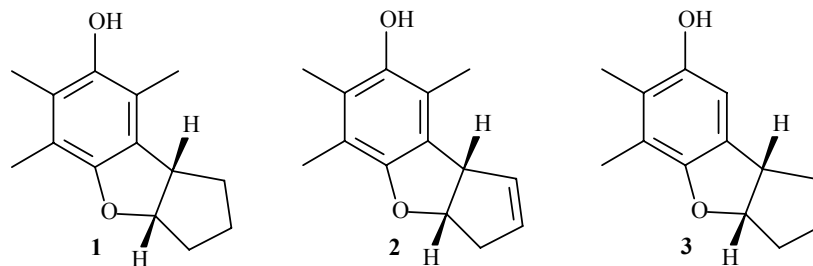
**2003**

## Bevezetés és célkitűzések

Napjaink legjelentősebb népbetegségei közé tartozik az allergia, melynek kialakulásában sok tényező fontos szerepet játszik. 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, amelyek kiváltják az SRS-A biológiai aktivitását, és ez 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: prosztaglandinok, prosztaciklinek és tromboxánok, valamint az allergiáért felelős leukotriének. A leukotriének molekuláris oxigén beépülésével bioszintetizálódnak, a bioszintézist az 5-lipoxigenáz enzimrendszer irányítja.

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 (1. ábra) képződése során a kulcslépés [1,3]- vagy [3,3]-szigmatróp átrendeződés. Doktori munkám során ebben a kutatócsoportban dolgoztam és az átrendeződési reakciók behatóbb tanulmányozását és nem utolsósorban újabb enzimgátlók kifejlesztését tűztük ki célul.



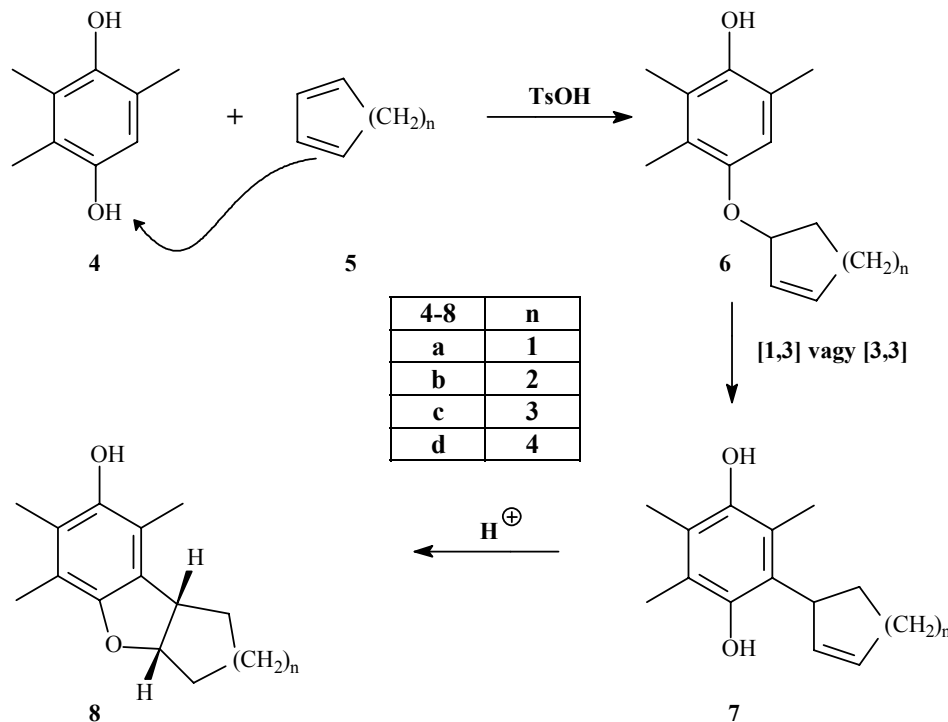
1. ábra Kutatócsoportunk által korábban előállított hatásos 5-lipoxigenáz enzimgátlók

## Tudományos eredmények

Munkám során hidrokinon származékok reakcióját vizsgáltam cikloalka-1,3-diénekkkel valamint cikloalka-1,2-diolokkal, majd naftolok reakcióját cikloalka-1,3-diénekkkel. A reakciókat *p*-toluolszulfonsav katalizátor jelenlétében toluolban végeztem. A reakciókörülmények megfelelő megválasztásával arra törekedtünk, hogy igazoljuk az általunk javasolt reakciómechanizmust. A reakciók során az irodalomban eddig ismeretlen triciklusokat állítottam elő, melyek szerkezetét modern spektroszkópiai módszerekkel igazoltuk.

### *Szigmatróp átrendeződések vizsgálata trimetilhidrokinon és cikloalka-1,3-diének reakciói során*

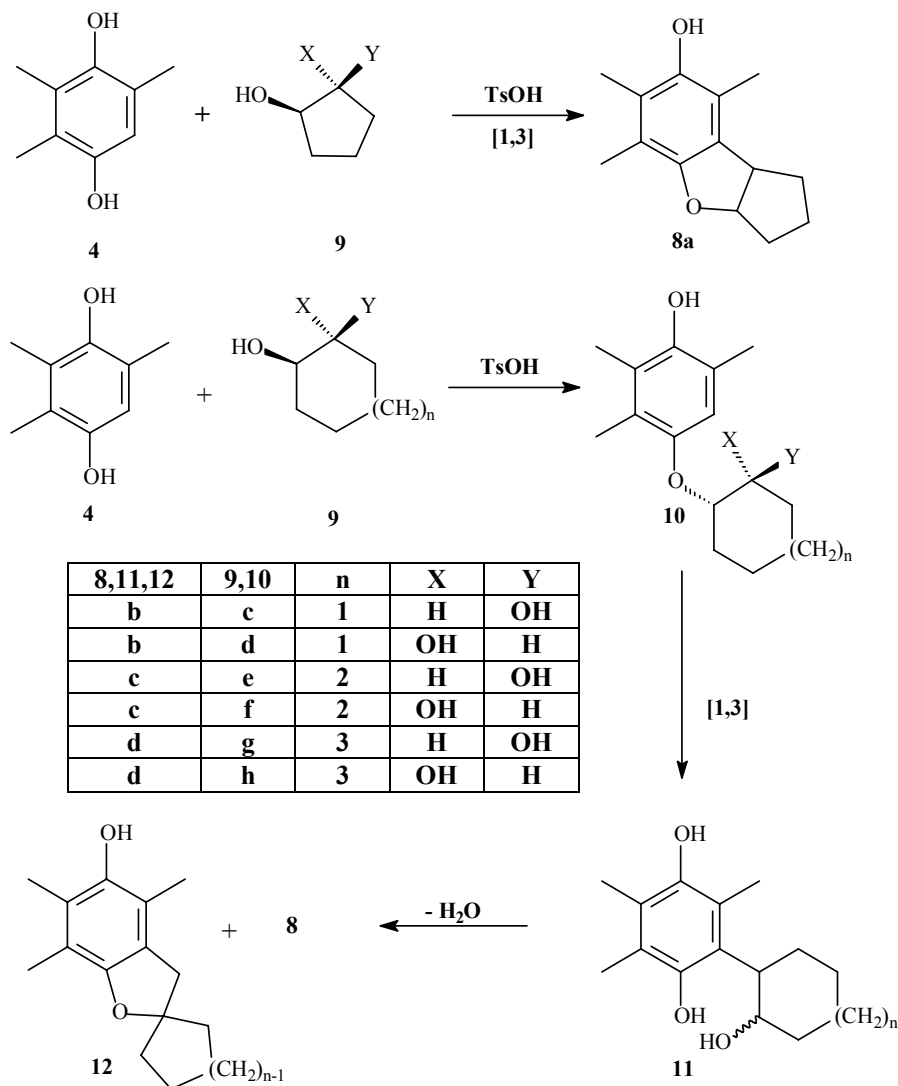
A trimetilhidrokinon (4) és cikloalka-1,3-diének (5) reakciója során (2. ábra) cikloalkabenzofuránok (8) keletkeztek. A reakció első lépésében savkatalizált éterképződés történik (6), majd [1,3]- vagy [3,3]-szigmatróp átrendeződés után megtörténik a savkatalizált intramolekuláris gyűrűzárás. Ezen reakciókkal jó termeléssel cikloalkabenzofuránok nyerhetők.



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

***Szigmatróp átrendeződések vizsgálata trimetilhidrokinon és cikloalka-1,2-diolok reakciói során***

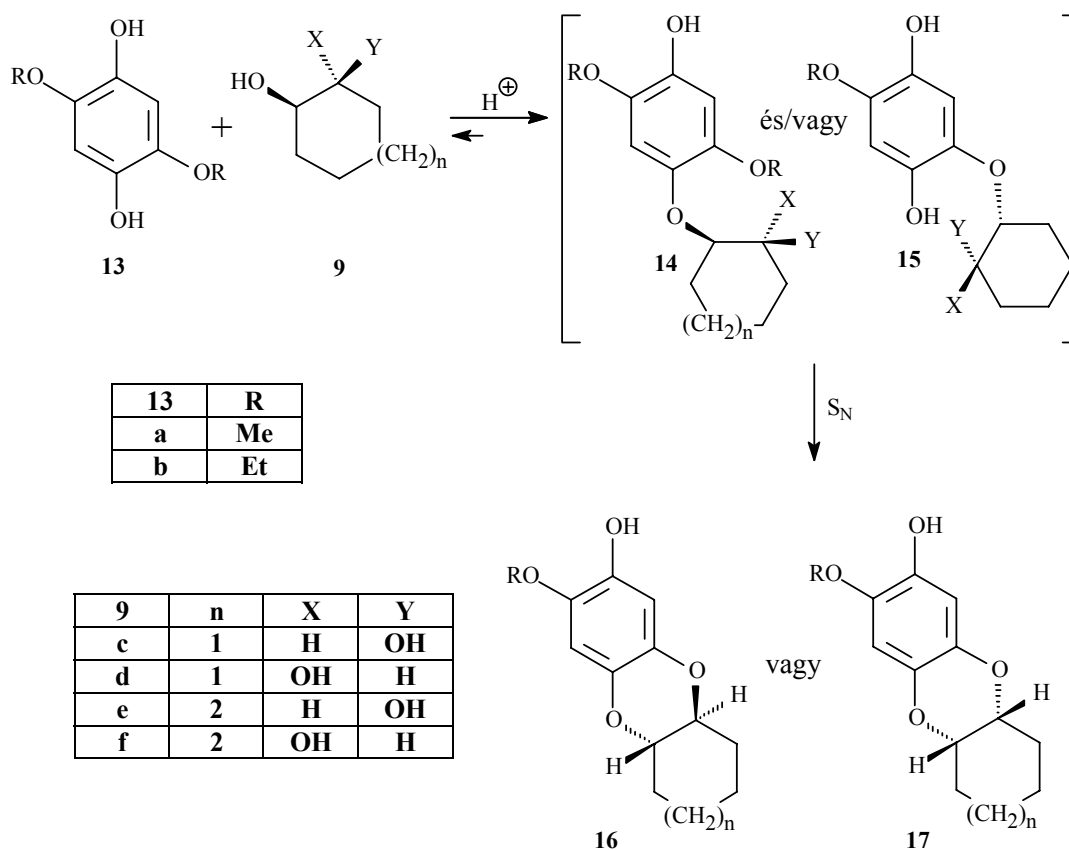
A trimetilhidrokinon (4) és ciklopenta-1,2-diolok (9a,b) reakciója során (3. ábra) igen erélyes körülmények között ciklopentabenzofurán (8a) keletkezett. Azonban 4 és cikloalka-1,2-diolok (9) reakciója esetén - melyeknél a cikloalkán gyűrű 5 szénatomnál többet tartalmaz - két termék képződött. A várt cikloalkabenzofuránok helyett a *spiro*-vegyületeket (12) kaptuk főtermékként. Az utóbbiak képződésének mechanizmusára az izolált 10 éterek [1,3]-szigmatróp átrendeződése, majd gyűrűszűkülés és [1,2]-H vándorlás, végül a savkatalizált gyűrűzáródás valószínűsíthető.



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

**Szigmatróp átrendeződések vizsgálata 2,5-dialkoxihidrokinon és cikloalka-1,2-diolok reakciói során**

A 2,5-dialkoxihidrokinonok (**13**) és cikloalka-1,2-diolok (**9**) reakciói során (4. ábra) egy lépésben sikerült benzo[1,4]dioxin származékokat (**16,17**) előállítani. Az új eljárás során elfogadható termeléssel és nagy sztereospecifitással kaptuk az új triciklust, mely igen jó eredményt mutatott a farmakológiai vizsgálatok során. Sikerült kifejlesztenünk olyan eljárást, melyben a dialkoxihidrokinonok (**13**) és diolok (**9**) reakciója során is - az általunk korábban megfigyelt hidrokinon származékok és diolok (**9**) reakciójából képződő - benzofurán és *spiro*-termékek keletkeztek a benzo[1,4]dioxin származékok helyett. Javaslatot tettünk ezen új típusú reakciók mechanizmusára, melyek során - a korábbi reakciókban is megfigyelt - [1,3]-szigmatróp átrendeződés történik.



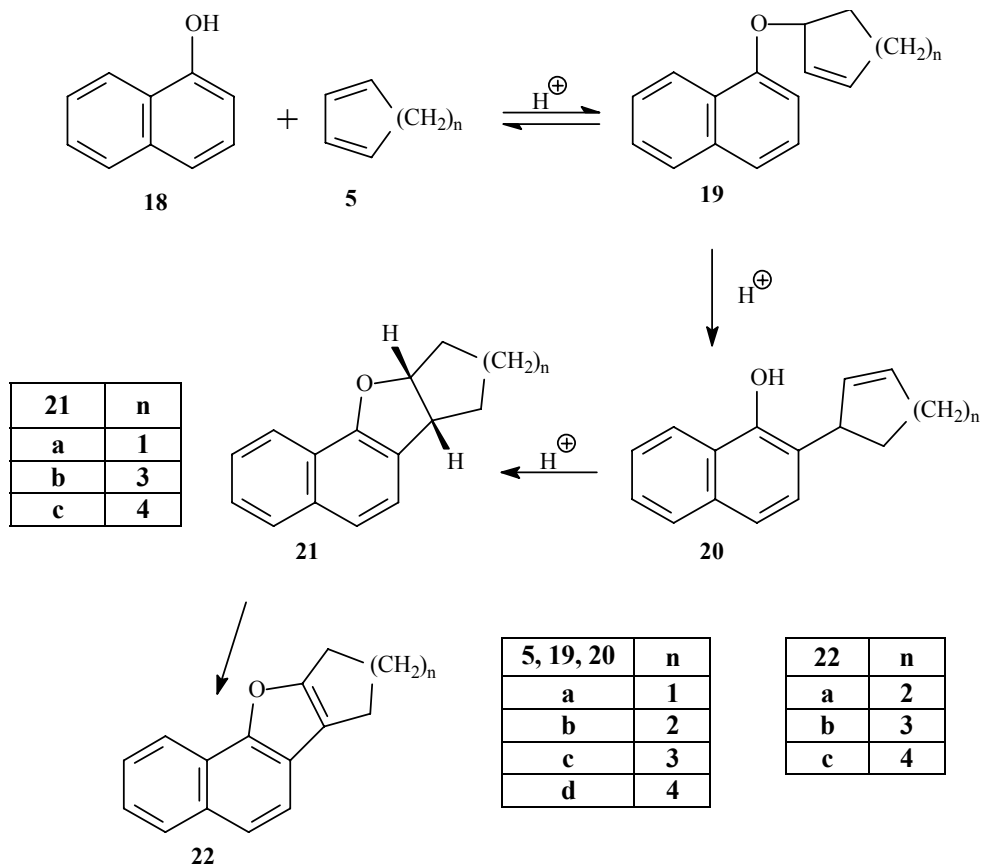
4. ábra 2,5-Dialkoxihidrokinon és cikloalka-1,2-diolok reakciói

14,15	n	R	X	Y
a	1	Me	H	OH
b	1	Me	OH	H
c	1	Et	H	OH
d	1	Et	OH	H
e	2	Me	H	OH
f	2	Me	OH	H

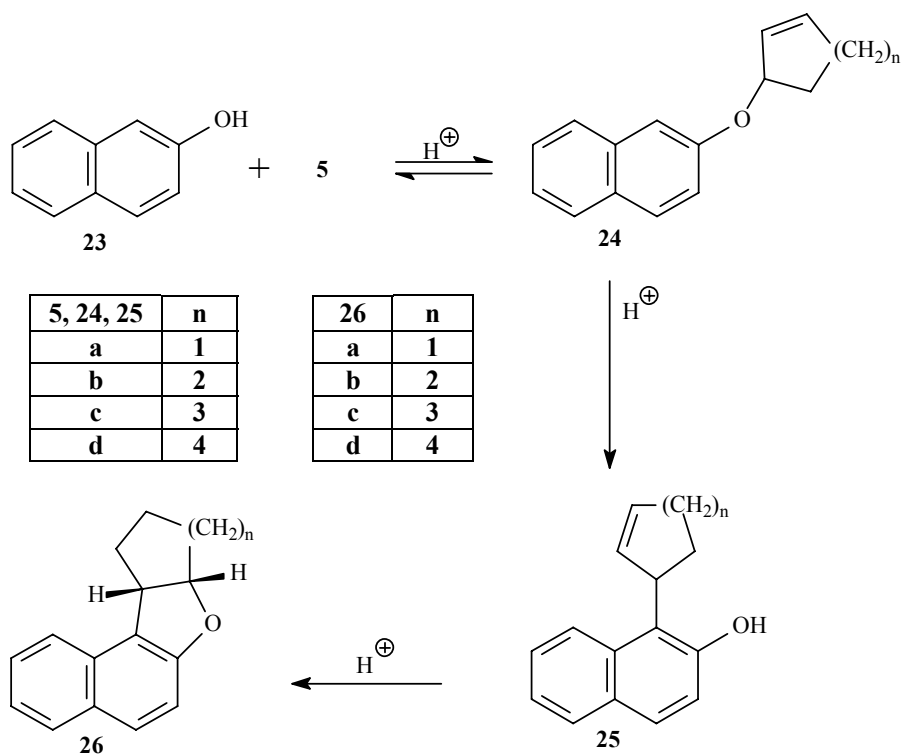
16,17	n	R
a	1	Me
b	1	H
c	1	Et
d	2	Me
e	2	H

**Szigmatróp átrendeződések vizsgálata 1- és 2-naftolok és cikloalka-1,3-diének reakciói során**

Az általunk vizsgált új eljárással egy lépésben jó termeléssel előállíthatók naftofurán származékok 1-naftol (**18**) és 2-naftol (**23**), valamint cikloalka-1,3-diének (**5**) savkatalizált reakciójával (5. és 6. ábra). Ezen új reakciók mechanizmusa hasonló a korábban elvégzett kísérletekhez (hidrokinon származékok és cikloalka-1,3-diének), melyekben biológiailag aktív benzofurán származékok keletkeztek.



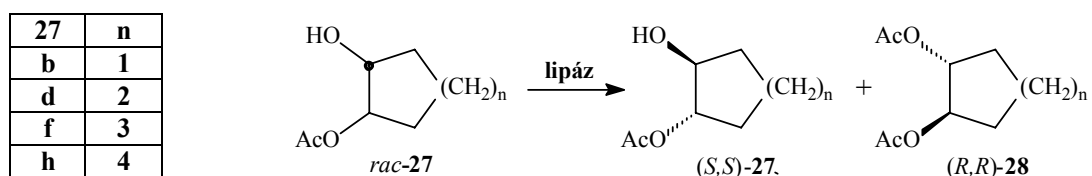
5. ábra 1-Naftol és cikloalka-1,3-diének reakciói



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

### Lipáz katalizált *transz*-2-acetoxicikloalkán-1-ol szelektív acilezésének vizsgálata

A racém *transz*-2-acetoxicikloalkán-1-ol (*rac*-27) enzimkatalizált enantioszelektív acilezését sok lipáz enzimmal elvégeztük. A vizsgálatok 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.

7. ábra *transz*-Monoacetátok enzimkatalizált acilezése

### Az értekezéshez kapcsolódó publikációk

1. Lajos Novák, Péter Kovács, Pál Kolonits, Olivér Orovecz, Jenő Fekete, Csaba Szántay: „Rearrangement of Allyl Aryl Ethers IV. Reaction of Trimethylhydroquinone with Cycloalkanediols”; *Synthesis*, **2000**, 809.
2. Olivér Orovecz, Péter Kovács, Pál Kolonits, László Párkányi, Éva Szabó, Lajos Novák: „Rearrangement of Allyl Aryl Ethers V. Reaction of 2,5-Dialkoxyhydroquinone with Cycloalkanediols”; *Synthesis*, **2002**, 2711.
3. Olivér Orovecz, Péter Kovács, Pál Kolonits, Zoltán Kaleta, László Párkányi, Éva Szabó, Lajos Novák, „Rearrangement of Allyl Aryl Ethers VI. Reaction of Naphthols with Cycloalkadienes”; *Synthesis*, **2003**, közlésre elfogadva
4. Viktória Bódai, Olivér Orovecz, György Szakács, Lajos Novák, László Poppe, „Kinetic resolution of trans-2-acetoxycycloalkane-1-ols by lipase-catalysed enantiomer selective acylation”; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **2003**, közlésre elfogadva



## Az értekezéshez kapcsolódó előadások

1. Olivér Orovecz, Péter Kovács, Lajos Novák: *Reaction of hydroquinones derivatives with cycloalka-1,2-diols*, The 2002 Younger European Chemists' Conference; **Heidelberg (Germany), 2002.**
2. Novák Lajos, Kovács Péter, Orovecz Olivér, Kolonits Pál, Szántay Csaba: *Hidrokinon származékok új szigmatróp átrendeződési reakciói*, Kutatóközponti Tudományos Napok, Központi Kémiai Kutatóközpont; **Budapest, 2002.**
3. Novák Lajos, Kovács Péter, Orovecz Olivér, Kolonits Pál Szántay Csaba: *Alkohihidrokinonok rendhagyó átrendeződési reakciói*, MKE Vegyészkonferencia, **Hajduszoboszló, 2001.**
4. Kolonits Pál, Kovács Péter, Orovecz Olivér, Novák Lajos, Szántay Csaba *Új szigmatróp átrendeződések*, MTA Flavonoidkémiai Munkabizottság, Központi Kémiai Kutatóközpont; **Budapest, 2001.**
5. Orovecz Olivér, Kovács Péter, Kolonits Pál, Novák Lajos: *Új szigmatróp átrendeződések*, MTA Terpenoidkémiai Munkabizottság, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem; **Budapest, 2001.**
6. Orovecz Olivér, Kovács Péter, Kolonits Pál, Novák Lajos: *Szigmatróp átrendeződése*, MTA Terpenoidkémiai Munkabizottság, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem; **Budapest, 2000.**
7. Orovecz Olivér, Kovács Péter, Kolonits Pál, Novák Lajos, Szántay Csaba: *Ari-cikloalkil éterek szigmatróp átrendeződései*, XII Kémiai Előadói Napok, Gyógyszer és Biokémiai Szimpózium; **Szeged, 1999.**