

Köszönöm témavezetőmnek, Dr Fischer Jánosnak munkám támogatását, türelmét és tanácsait.

Köszönöm technikusaimnak, Birgésné Galambos Ildikónak, Halász Katalinnak és Tatár Tímeának, hogy a kísérletek kivitelezésében segítettek.

Köszönöm Dr. Gáti Tamásnak, Dr. Tárkányi Gábornak, Dr. Gács-Báitz Eszternek, Dr. Czira Gábornak és Dr. Hegedűs Bélának a spektroszkópiái vizsgálatokat, a vegyületek szerkezetfelderítésében nyújtott segítségüket.

Köszönöm Dr Balogh György Tibornak, Gere Anikónak, Kis-Varga Ágnesnek és Könczöl Árpádnak a biológiai vizsgálatokat, valamint Stadler Krisztiánnak az elektron spin rezonancia méréseket.

Köszönöm minden munkatársam segítségét.

Köszönöm a Richter Gedeon Rt. támogatását.

Tartalom

| | oldal |
|---|-----------|
| 1. Bevezetés: nitronok kémiai és biológiai szerepe | 5 |
| 1.1. Nitronok fizikai tulajdonságai | 5 |
| 1.1.1. Nitronok szerkezete | 5 |
| 1.1.2. Nitronok <i>cisz-transz</i> izomériája | 6 |
| 1.1.3. Nitronok spektroszkópiai sajátságai | 6 |
| 1.2. Nitronok előállítása | 7 |
| 1.3. Nitronok reakciói | 9 |
| 2. Az antidepresszáns sertraline új, fejlesztett ipari szintézise | 16 |
| 2.1. Előzmények | 16 |
| 2.2. A sertraline előállítása az originátor eljárása alapján | 18 |
| 2.3. A 3,4-dihidro-4-(3,4-diklór-fenil)-2 <i>H</i> -naftalin-1-on előállítása egy lépésben.. | 22 |
| 2.4. Az <i>N</i> -metil-[4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-en]-amin- <i>N</i> -oxid bevezetése a sertraline szintézisére | 23 |
| 2.5. A sertraline-nitron redukciója | 27 |
| 2.6. Összegzés | 29 |
| 3. Szabadgyökfógó C-aril-<i>N</i>-ciklopropilnitronok | 30 |
| 3.1. A szabadgyökök szerepe az élő szervezetekben | 30 |
| 3.2. Nitron-vegyületek, mint szabadgyökfógó szerek | 32 |
| 3.3. Az NXY-059, a PBN 2,4-diszulfonsav-dinátriumsó származéka | 36 |
| 3.4. α -Aril- és α -hetaril <i>N</i> -ciklopropil-nitronok | 39 |
| 3.4.1. A ciklopropil-csoport szerepe | 39 |
| 3.4.2. <i>N</i> -ciklopropil-nitronok előállítása kondenzációs módszerrel | 40 |
| 3.4.3. <i>N</i> -ciklopropil-nitronok előállítása szekunder aminok oxidációjával | 42 |
| 3.5. Az α -aril- <i>N</i> -ciklopropil-nitronok biológiai vizsgálata | 45 |
| 3.6. ESR vizsgálatok | 48 |
| 3.7. Összegzés | 48 |
| 4. Trolox nitron-származékai | 50 |
| 4.1. Trolox nitron-származékainak szintézise | 52 |
| 4.2. Trolox-nitronok biológiai vizsgálata | 57 |

| | |
|--|-----------|
| 4.3. Összegzés | 61 |
| 5. Kísérleti rész | 62 |
| 5.1. Az 1. fejezethez kapcsolódó kísérletek | 62 |
| 5.2. A 2. fejezethez kapcsolódó kísérletek | 66 |
| 5.3. A 3. fejezethez kapcsolódó kísérletek | 73 |
| 6. Irodalomjegyzék | 81 |
| 7. Összefoglalás | 86 |
| 8. Summary | 88 |
| Mellékletek: Az értekezéshez kapcsolódó saját publikációk | |

Doktori értekezésem 1. fejezetében rövid áttekintést adok a nitron-vegyületekről, előállításukról és reakcióikról.

A 2. fejezetben ismertetem a kiemelkedő antidepresszáns sertraline előállítására kidolgozott új eljárásunkat, amely egy új nitron-típusú intermediert, az *N*-metil-[4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-en]-amin-*N*-oxid-ot alkalmaz.

A 3. fejezetben szabadgyökfogó tulajdonsággal rendelkező új α -aril- és α -hetaril-*N*-ciklopropil-nitronokat mutatok be.

A 4. fejezetben beszámolok arról, hogy a kiváló antioxidáns trolox és a nitron molekularész együttes alkalmazásával előállítottuk a trolox nitron-származékait, amelyek az *in vitro* vizsgálatok szerint kitűnő szabadgyökfogó és lipid-peroxidáció gátló vegyületek, valamint az *in vivo* stroke modellben is hatékonyak.

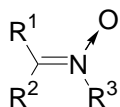
1. Bevezetés: nitronok kémiai és biológiai szerepe

Ebben a fejezetben rövid áttekintést adok a nitron-vegyületekről, előállításukról és reakcióikról.

1.1. Nitronok fizikai tulajdonságai^{1,2,3}

1.1.1 Nitronok szerkezete

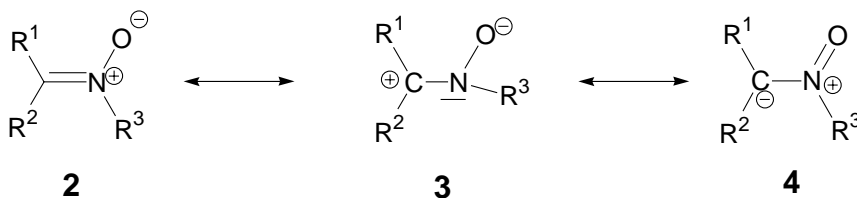
A nitronok az **1** általános képlettel leírható vegyületek. (1. ábra) Kétféleképpen is definiálhatjuk őket. Levezethetjük a megfelelő karbonilvegyületből, ami alapján megkülönböztetünk aldo- és ketonitronokat. Másik esetben származtathatjuk őket az iminek *N*-oxidjaként. Az R^2 és R^3 csoportok alkothatnak nem aromás gyűrűt, és ekkor gyűrűs nitronokról beszélünk.



1

1. ábra

A szakirodalomban a nitronok szerkezetét az **1** mellett leggyakrabban a **2** képlettel szokták jelölni, a pontos szerkezetet pedig a **2-4** dipoláris határszerkezetek írják le. (2. ábra)



2

3

4

2. ábra

Azt, hogy a töltések hogyan és milyen mértékben oszlanak meg, az α -szén- és a nitrogénatom szubsztituensei befolyásolják. Az alapállapot leírásában a **4** szerkezet vesz részt a legkevésbé. A pozitív töltés leginkább az α -szén- és a nitrogénatomon delokalizálódik. A **3** szerkezet eredményezi a nitronokra jellemző, 1,3-dipoláris cikloaddícióra való képességet.

Disszertációmban a **2** képlet szerinti ábrázolást fogom alkalmazni.

A nitronok általában jól kristályosodó vegyületek. Termikus stabilitásuk közepes, olvadáspontjuk közelében gyakran bomlás lép fel. Egyes nitronok, főleg a ketonitronok fényre vagy levegőre érzékenyek. Mint gyenge bázisok, némely képviselőjük stabil hidroklorid-, hidrobromid- és pikrátsót, bór-trifluoriddal stabil, kristályos trifluor-borát komplexet képez.

1.1.2. Nitronok *cisz-transz* izomériája

A C = N kettős kötés körül *cisz-transz* izoméria lehetséges. (3. ábra) A két izomer közül kristályos formában általában csak az egyik, a stabilabb van jelen. Oldatban viszont gyakran a két izomer keveréke áll elő, az arány oldószerfüggő, és $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiával meghatározható.⁴ Aldonitronok esetében többnyire csak a stabilabb *Z*-izomer, ketonitronok esetén az *E* / *Z* izomerek vegyesen keletkezhetnek.



3. ábra

1.1.3. Nitronok spektroszkópiai sajátosságai

Nitronvegyületek ultraibolya színeképében $\pi \rightarrow \pi^*$ átmenetnek megfelelő abszorpciós sáv található, ahol λ_{max} értéke alifás nitronoknál 230-250, aromás nitronok esetén 290-400 nm között van.

Az infravörös színeképben a C=N kettős kötésre jellemző sáv 1550-1620 cm^{-1} -nél jelenik meg, valamint aldonitronoknál 1050-1070, ketonitronoknál pedig 1200-1300 cm^{-1} -nél található az N \rightarrow O kötésre jellemző sáv.

^1H -NMR felvételen aldonitronok α -széneken levő protonja ($\text{CH}=\text{N}$) C-alkil nitronoknál 6,4-6,9 ppm között, C-aril-nitronoknál 7-8 ppm kémiai eltolódásnál ad jelet.

^{13}C -NMR-ben a nitron α -szénatomjának jellemző kémiai eltolódása 125-150 ppm közötti tartományban található.

A tömegspektrumban a molekulacsúcs mellett jellemző az M-16 (- oxigén) csúcs.

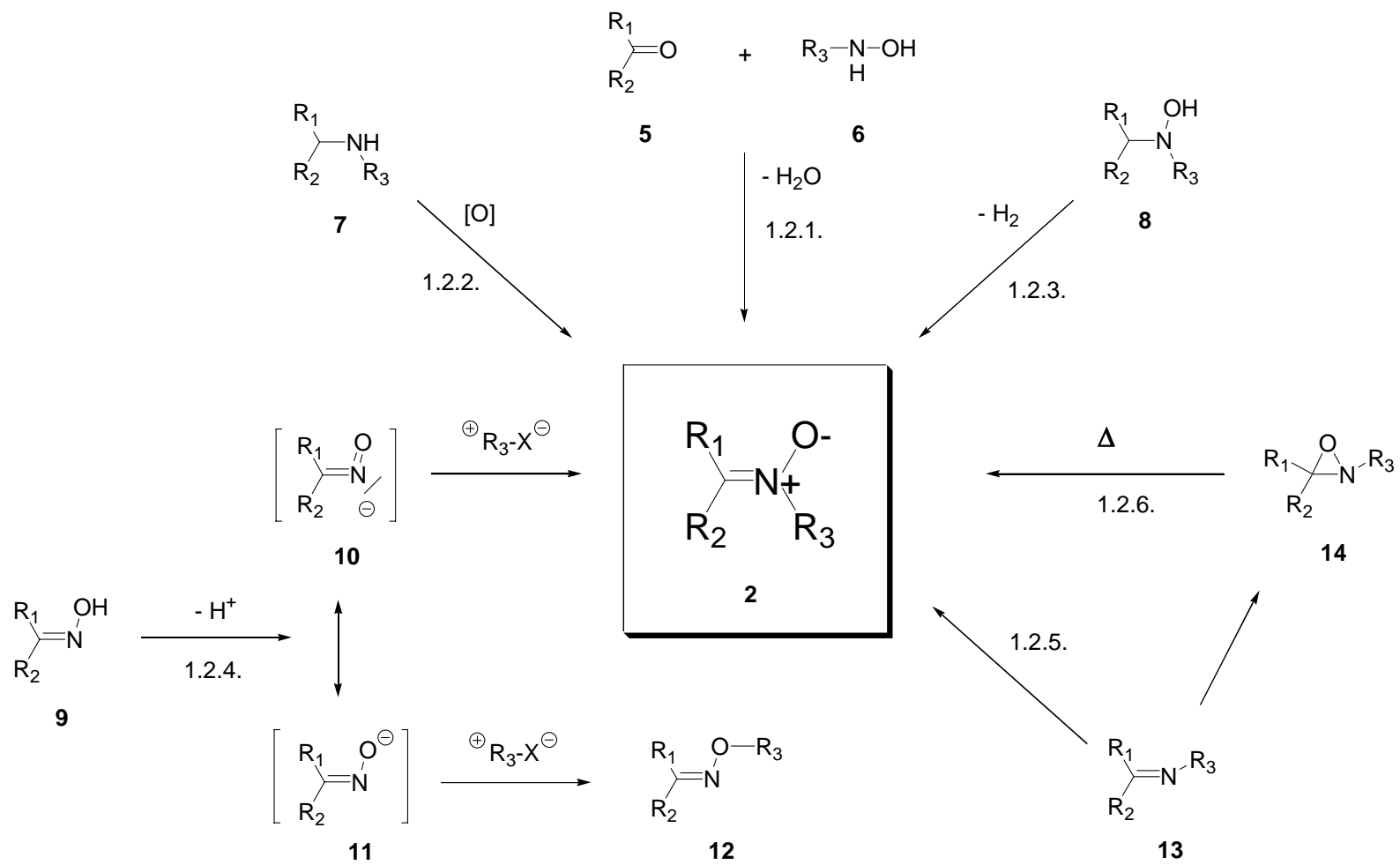
Az említett spektroszkópiai módszerekben az *E* / *Z* izomerek általában eltérést mutatnak, ez a különbség azonban meglehetősen csekély, homonukleáris ^1H - ^1H NOE vizsgálattal viszont az izomerek szerkezete többnyire könnyen felderíthető.

1.2. Nitronok előállítása ³

Nitronok (2) előállítására többféle módszer ismert, amelyeket a 4. ábrán foglaltam össze. Ezek közül leggyakrabban karbonilvegyületek és *N*-szubsztituált hidroxilaminok kondenzációs reakcióját (1.2.1.) vagy szekunder aminok oxidációját (1.2.2.) alkalmazzák.

1.2.1. Karbonilvegyületek (5) és *N*-szubsztituált hidroxilaminok (6) kondenzációja

A reakció aldehidek esetében általában könnyebben, ketonok esetében nehezebben megy végbe. Oldószerként alkoholok vagy halogénezett szénhidrogének alkalmazhatók. A reakcióban a kilépő víz megkötésére illetve eltávolítására használható kalcium(II)-klorid, magnézium-szulfát, molekulaszita vagy azeotrópos desztilláció. Kevésbé stabil nitronok könnyen hidrolizálnak a megfelelő oxovegyületre és hidroxilamin származékokra, vagyis az említett előállítási reakció megfordítható. Amennyiben figyelembe vesszük, hogy a hidroxilamin könnyen elbomlik a hosszabb reakcióidő alatt, mintegy kivonódik a folyamatból, az egyensúly egyre inkább a kiindulási oxovegyület irányába tolódik el, és egyre kevesebb kívánt nitron terméket találunk a reakciókövetés során. A víz eltávolítása ezért különösen labilis nitronok esetén elengedhetetlen. A hidroxilamin komponens gyakran bomlékony, de reakcióba vihető valamilyen sójaként is, *in situ* felszabadítva bázissal. Így pl. *N*-metil-nitronok előállítására többnyire az *N*-metil-hidroxilamin hidrokloridsóját használják. Amennyiben csekély reaktivitású oxovegyületünk van, próbálkozhatunk valamilyen aktivált származékával, pl. acetaljával.



4. ábra

1.2.2. Szekunder aminok (7) oxidációja

Különböző oxidálószer alkalmazhatók: dimetil-dioxirán⁵, hidrogén-peroxid számos katalizátor segítségével, pl.: nátrium-wolframát⁶ vagy metil-trioxo-rénium⁷. Ennek a módszernek nagy előnye a kondenzációs reakcióval (1.2.1) és a dehidrogénezéssel (1.2.3.) szemben, hogy nincs szükség a gyakran nehezen izolálható, szabad bázisként bomlékony hidroxilamin előállítására.

1.2.3. *N,N*-diszubsztituált hidroxilaminok (8) dehidrogénezése

Az oxidáció történhet pl. kálium-hexacianoferrát(III)-tal, hidrogén-peroxiddal, *tert*-butil-hidroperoxiddal, nátrium-hipoklorittal,⁸ a levegő oxigénjével Cu²⁺ katalizátor jelenlétében, vagy fém-oxidokkal, mint mangán-dioxiddal,⁹ higany(II)-oxiddal, ólom(IV)-oxiddal. További lehetőségként lehet dehidrogéneznit fekete palládiummal pl. vízben 80 °C-on vagy toluolban 110 °C-on.

1.2.4. Oximok (9) alkilezése

Ebben az esetben *O*- és *N*-alkilezés is történhet. A reakció általában nem szelektív, elegyet kapunk, azonban az *O*-alkil-oximok (12) és a nitronok (2) eltérő polaritásuk miatt gyakran szétválaszthatók. Egy másik lehetőség, hogy az oximból először *O*-trimetil-szilil-étert képezünk, és ezt reagáltatjuk az alkilezőszerrel megakadályozva az *O*-metilezést, végül a szilil-védőcsoportot eltávolítjuk.¹⁰

1.2.5. Iminek (13) oxidációja

Iminekből szerves persavakkal általában oxaziridin (14) keletkezik, de megfelelő reakcióvezetéssel nitronhoz is lehet jutni.¹¹

1.2.6. Oxaziridinek (14) átalakítása

Az átalakulás leginkább termikusan megy végbe, pl. oldószer nélkül 190-200 °C-on vagy toluolban forralva.¹²

1.3 Nitronok reakciói ¹

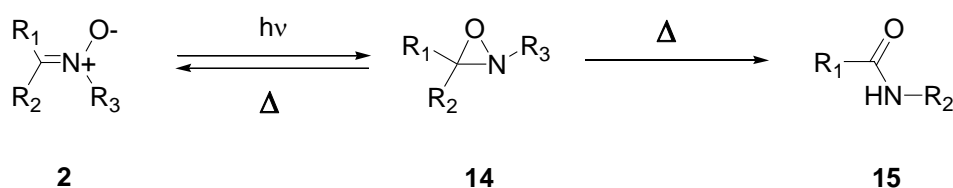
Nitronok reakciói meglehetősen szerteágazók, és természetesen magától a szubsztráttól, a nitron-csoport szubsztituenseitől függ, hogy az adott vegyület hogyan viselkedik egy

reagenssel szemben. Általánosságban annyit állapíthatunk meg, hogy gyakran találunk különbséget attól függően, hogy van-e α -helyzetű hidrogénatom a molekulában, vagyis az aldo- és a ketonitronok esetében. Addíciós reakciókra, ezen belül pl. 1,3-dipoláris cikloaddíciókra képesek. Ilyenkor az első lépés gyakran csak elindít egy folyamatot, és esetleg többszörös átalakulás megy végbe. Kiváló prekursorai több heterociklusnak. Speciális tulajdonságuk a szabadgyökökkel kapcsolatos viselkedésük.

A teljesség igénye nélkül a következőkben a nitronok néhány jellemző reakcióját ismertetem.

1.3.1. Átalakulásos reakciók

Az előállítási részben említettem, hogy oxaziridinek termikus átalakításával nitronokhoz jutunk. Ez a reakció visszafelé is lejátszódik besugárzás hatására. A 3-tagú gyűrű stabilitásától függően az oxaziridin továbbalakulhat a megfelelő amiddá, vagy visszakaphatjuk a kiindulási nitront is. (5. ábra)

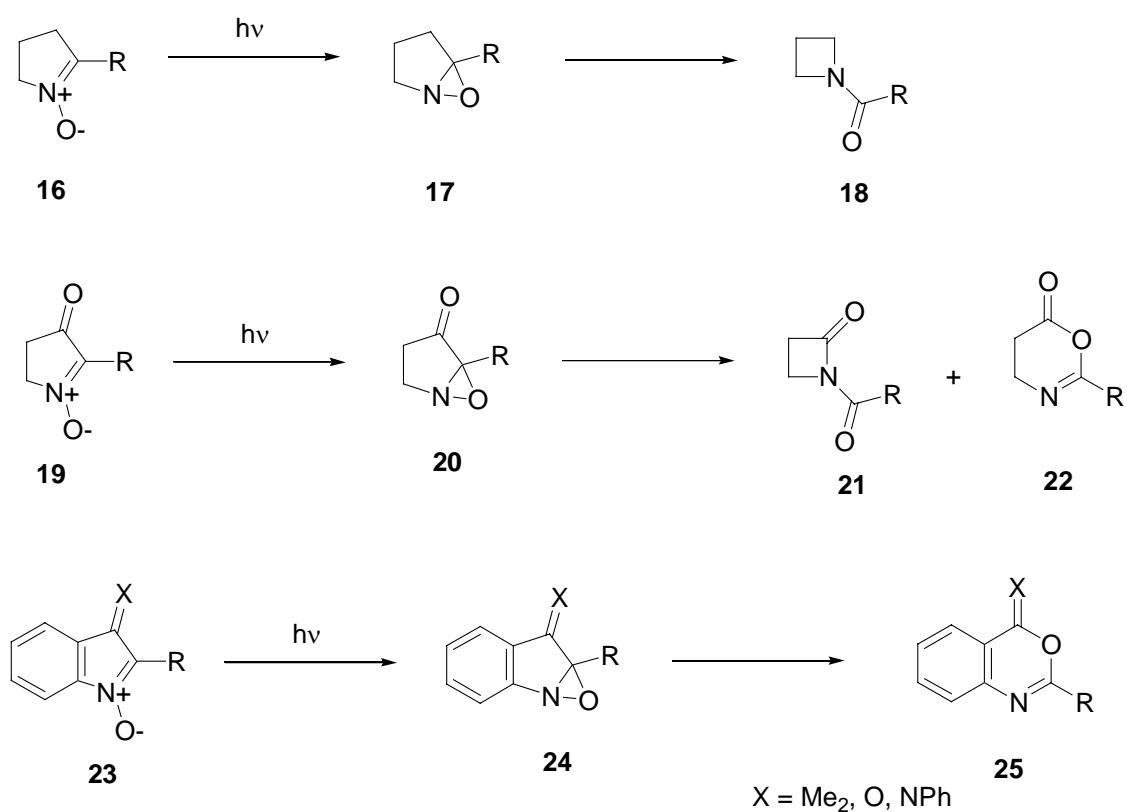


5. ábra

A keletkező oxaziridin sztereokémiáját tanulmányozva megállapítható, hogy az a nitron szerkezetétől függ, az *E*-izomerből a *syn*-, a *Z*-izomerből az *anti*-oxaziridin keletkezik. A nitronnak megfelelő izomerarányt azonban csak kellően alacsony hőmérsékleten kapjuk, ugyanis magasabb hőmérsékleten a besugárzás hatására a nitron *E* és *Z* izomerjei egymásba alakulhatnak, emiatt az egyensúlyi állapotra jellemző arány jön létre az oxaziridinnél is.¹³

Nitron nem csak oxaziridinen keresztül alakítható át savamiddá, hanem más mechanizmussal: pl. nátrium-alkoholát katalízissel, vagy savanhidrid, savklorid jelenlétében is amidot kapunk.

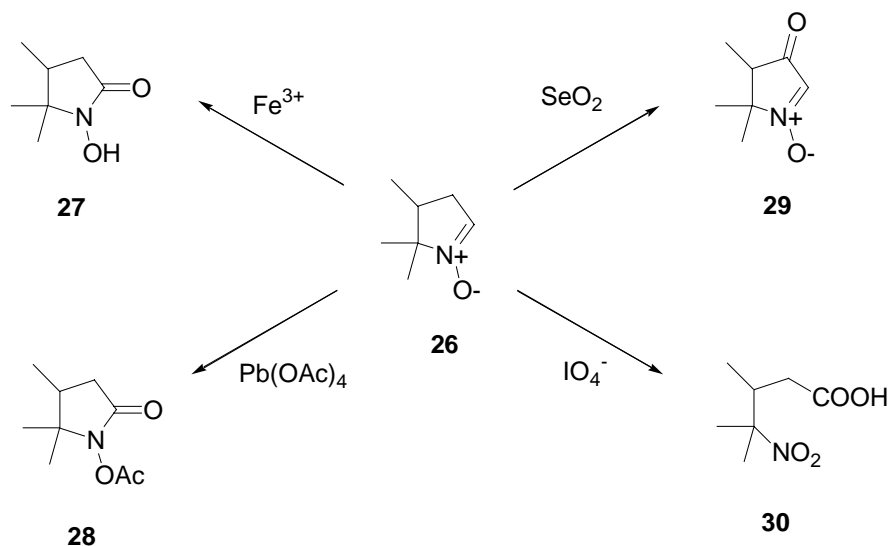
Gyűrűs nitronoknál az átalakulás az oxaziridinből gyakran gyűrű szűküléshez vagy bővüléshez vezet. Így pl. a **16** pirrolin-*N*-oxidból *N*-acil-azetidín (**18**) keletkezik, a 3-oxo-pirrolin-*N*-oxidokból (**19**) gyökös mechanizmussal β -laktámot (**21**) és 6-oxo-1,3-oxazinszármazékot (**22**) kapunk. Ha benzol-gyűrűvel kondenzált a pirrolin-*N*-oxid (**23**), kizárólag a gyűrűbővült **25** vegyület a termék.¹⁴ (6. ábra)



6. ábra

1.3.2. Oxidáció

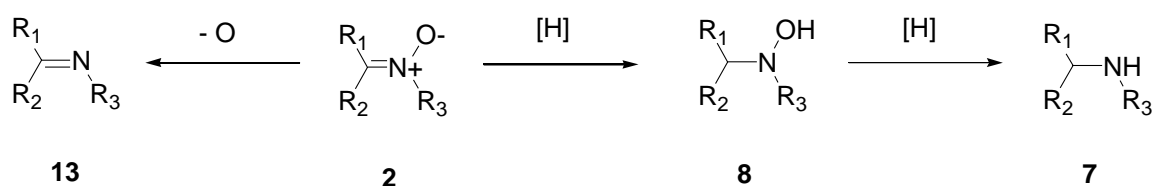
Nitron-vegyületek oxidációja az oxidálószer minőségétől függően különböző termékeket eredményezhet. (7. ábra) Az 1,1,2-trimetil-pirrol-*N*-oxid (**26**) példáján bemutatva α - vagy β -helyzetű oxidáció megy végbe, de perjodát jelenlétében már a C=N kettős kötés is hasad, és nitrozo- vagy nitro-karbonsav (**30**) keletkezik.¹



7. ábra

1.3.3. Redukció

Nitronok (2) redukciója^{1,15} különböző termékekhez vezethet, de a redukálószer és a körülmények megválasztásával mód nyílik a reakció irányítására. Deoxigénezéssel iminekhez (13) juthatunk. Redukálószerként alkalmazható vas-pentakarbonil, hexaklór-diszilán és 3 vegyértékű foszfor-vegyületek (foszfor-triklorid, foszfinok, trialkil-foszfitok). Komplex fém-hidridekkel, pl. litium-aluminium-hidriddel, nátrium-bórhidriddel vagy triklórszilánnal a nitronok hidroxilaminná (8) redukálhatók. Katalitikus hidrogénezés palládium / szén katalizátoron szekunder aminokat (7) eredményez. (8. ábra)

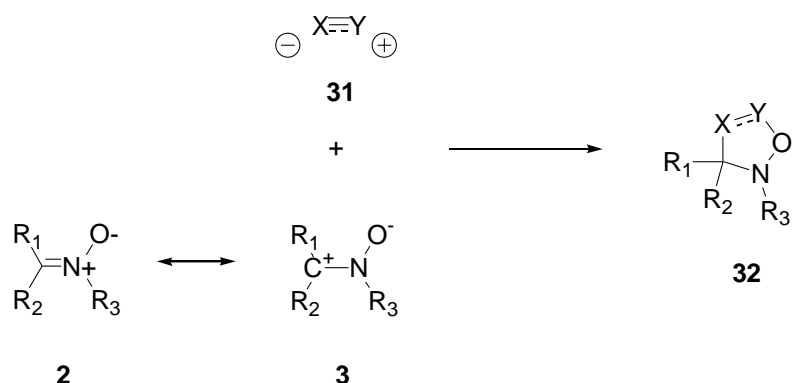


8. ábra

1.3.4. 1,3-Dipoláris cikloaddíciós reakciók

A nitronok reakciói közt talán ez a legtöbbet tanulmányozott.^{16,17} A nitronok, mint 1,3 dipólusok a dipolarofilek széles választékával képesek reagálni a 9. ábrán látható

általános egyenlet szerint, aminek eredményeképpen 5-tagú heterociklusok (**32**) jönnek létre.



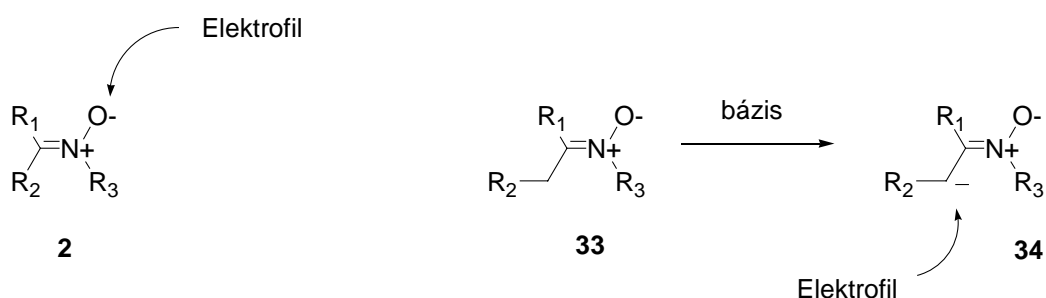
9. ábra

A reakciómechanizmust illetően a legelterjedtebb elképzelés szerint a 2 új σ -kötés egyszerre keletkezik egy négy-centrumos reakcióban. A dipolarofil lehet: alkén, alkin, nitril, izocianát, izotiocianát, karbodiimid, foszforán, imino-foszforán, stb. A reakció kivitelezése egyszerű, csupán a két reagenst kell valamilyen inert oldószerben, pl. toluolban melegíteni. A probléma a regio- és sztereoselektivitásnál jelentkezik, szélsőséges esetben 2 regioizomer, és a lehetséges 3 új kiralitáscentrummal 8 sztereoizomer jöhet létre. Az izoméria tanulmányozása során sok hasznos szabály született. Monoszubsztituált alkének, függetlenül a nitron és az alkén minőségétől, az 5-szubsztituált oxazolidint eredményezik, csak erősen elektronszívott alkének esetén keletkezik főtermékként a 4-szubsztituált regioizomer. Azt is megállapították, hogy 1,2-diszubsztituált alkéneknél a sztérikus szempontok a meghatározók, és az alkén sztérikusan leginkább gátolt része reagál a nitron oxigénjével. Amennyiben a nitronra vagy a dipolarofilre valamilyen királis csoportot ültettek, vagy királis katalizátort használtak a reakcióban, az enantioselektivitást is tudták befolyásolni. A nitronok 1,3-dipoláris cikloaddíciójával változatos heterociklusokat lehet előállítani, valamint a cikloadduktok továbbalakítása is lehetséges.

1.3.5. Reakciók elektrofilekkel

A nitronok szerkezetükből adódóan, *O*-nukleofilként, az oxigéneken keresztül reagálni tudnak elektrofilekkel, pl. savszármazékokkal. A nitron-csoport azonban megnöveli a β -

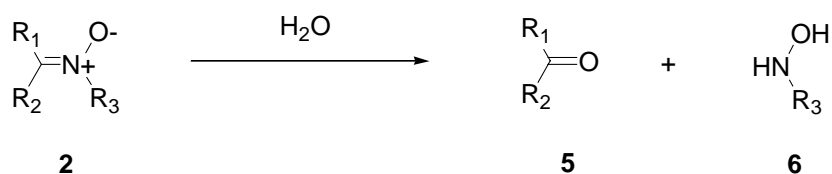
helyzetű proton savasságát, és bázis jelenlétében *C*-nukleofilként is viselkedhetnek, így pl. oxovegyületekkel aldol-típusú reakciókra képesek.¹⁸ (10. ábra)



10. ábra

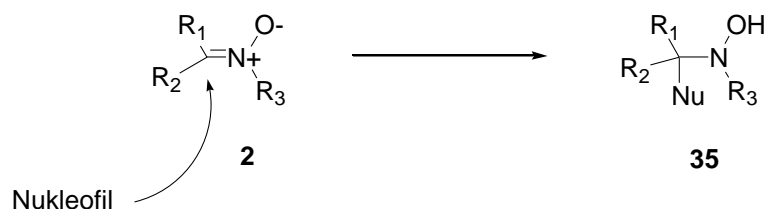
1.3.6. Reakciók nukleofilekkel

A legegyszerűbb eset a nitronok hidrolízise, amely főként savkatalízis hatására megy végbe, és végül aldehidet illetve *N*-szubsztituált hidroxilamint eredményez. (11. ábra)



11. ábra

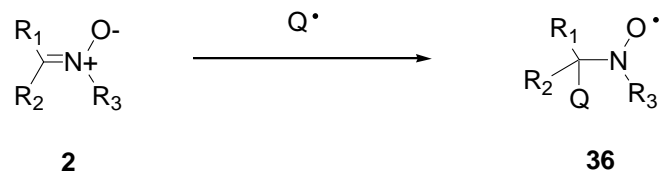
Emellett a nitronok könnyen reagálnak más nukleofilekkel, cianiddal, alkoholáttal, fémorganikus vegyületekkel, pl. Grignard- és litium-vegyületekkel, és *N,N*-diszubsztituált hidroxilamin-származékok (35) jönnek létre.^{19,20}



12. ábra

1.3.7. Reakció szabadgyökökkel

Egyes nitronok reagálnak szabadgyökökkel nitroxilgyök képződése közben, amely stabilabb, mint az eredeti szabadgyök, és elektronspin-rezonancia (ESR) spektroszkópia segítségével már detektálható. (13. ábra) A nitronok szabadgyök-fogásának biológiai jelentőségéről, és az ezzel kapcsolatos saját munkánkról a 3. és 4. fejezetben részletesen szólok.



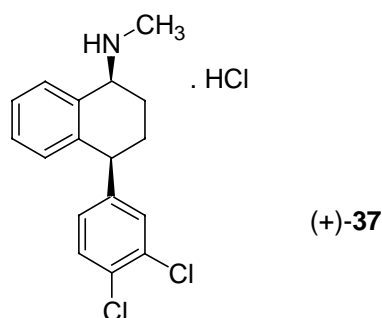
13. ábra

2. Az antidepresszáns sertraline új, fejlesztett ipari szintézise

Disszertációm második részében a sertraline ipari szintésének fejlesztése során elért eredményeket ismertetem.

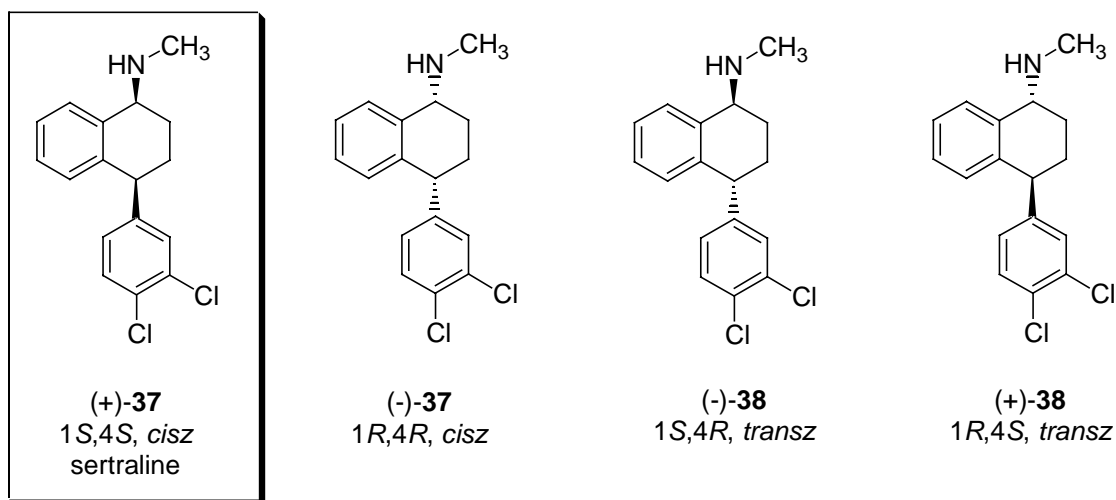
2.1. Előzmények

A sertraline, kémiai nevén (*cisz-1S*)-*N*-metil-4-(3,4-diklórfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-amin ((+)-**37**), a Pfizer amerikai gyógyszergyár által felfedezett molekula, amely szelektíven gátolja a szerotonin felvételét (selective serotonin re-uptake inhibitor, SSRI), így a depresszió kezelésére valamint egyéb függőségek, szorongásos megbetegedések gyógyítására alkalmazható, és mentes a korábbi triciklusos antidepresszánsokra jellemző mellékhatásoktól.^{21,22} (14. ábra)



14. ábra

A sertraline molekulában 2 aszimmetria-centrum van, így négyféle izomer lehetséges. (15. ábra) A sertraline azon kiralitáscentrummal rendelkező gyógyhatású anyagok közé tartozik, amelyekben az izomerek jelentős különbséget mutatnak a biológiai aktivitás és receptor-szelektivitás tekintetében, ahogy azt az 1. táblázat is mutatja.²³ Ez a különbség szükségessé teszi a hatékony 1*S*,4*S* izomer megfelelő optikai tisztasággal történő előállítását, hogy csak az kerüljön a gyógyszerkészítménybe.



15. ábra

1. Táblázat

| | Monoamin-felvétel gátlása (IC ₅₀ , x 10 ⁻⁶ M) | | | IC ₅₀ arány | |
|-------------------------------|---|---------|--------------|------------------------|-----------|
| | szertotonin | dopamin | norepinefrin | DA / 5-HT | NE / 5-HT |
| | (5-HT) | (DA) | (NE) | | |
| (+)-37 (sertraline) | 0,058 | 1,1 | 1,2 | 19 | 21 |
| (-)-37 | 0,46 | 0,29 | 0,38 | 0,63 | 0,83 |
| (+)-38 | 0,033 | 0,033 | 0,011 | 1,0 | 0,3 |
| (-)-38 | 0,45 | 0,23 | 0,05 | 0,51 | 0,11 |

Optikailag aktív molekulák szintézisére alapvetően kétféle módszert választhatunk:

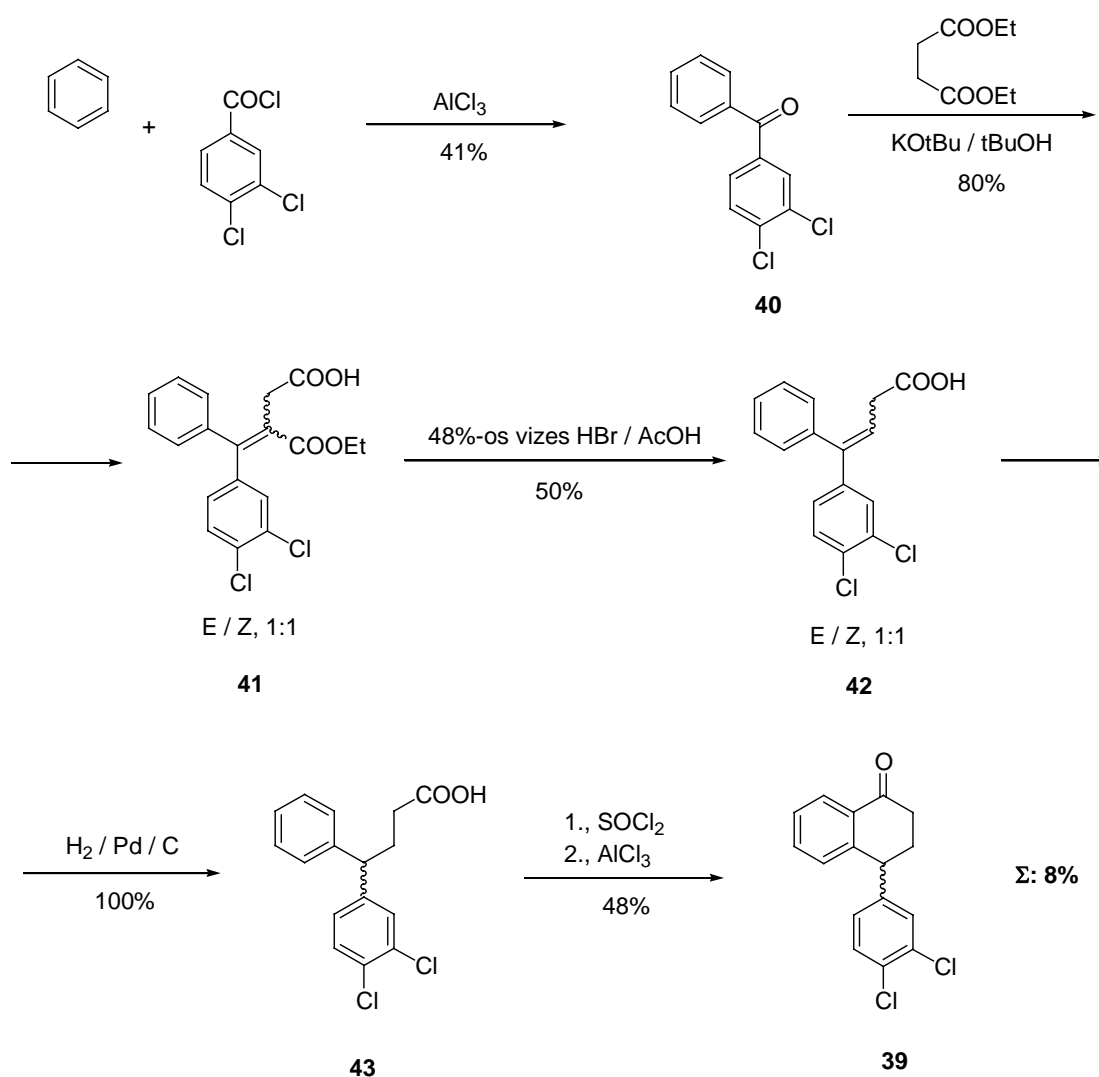
- enantioszelektív utat, amely gyakran sok lépést és drága, különleges katalizátorok, reagensek használatát jelenti, ugyanakkor a megfelelő optikai tisztaság elérése még így sem biztos, a végterméknek viszont a gyógyszerkönyvek rendkívül szigorú követelményeinek kell eleget tenni, vagy

- előállíthatjuk a racém vegyületet, és egy alkalmas intermedierből vagy a végtermékből rezolválással nyerjük ki a hasznos izomert. Ekkor általános szempont, hogy a megfelelő kiralitáscentrumokat minél korábban alakítsuk ki, hiszen annál kevesebb lesz a nem kívánt izomer képződéséből származó veszteségünk, ugyanakkor ügyelni kell arra, hogy a további lépésekben ne történhessen racemizáció. A racém vegyület előállítása fontos

költségtényező, hiszen a rezolválás során az anyag felét biztosan elveszítjük. Ezt a veszteséget csökkenthetjük, ha a nem kívánt izomert racemizációval újrahasznosítjuk. Figyelni kell arra is, hogy a rezolválószerek általában drágák, ezért célszerű ezeket is visszaforgatni.

2.2. A sertraline előállítása az originátor eljárása alapján

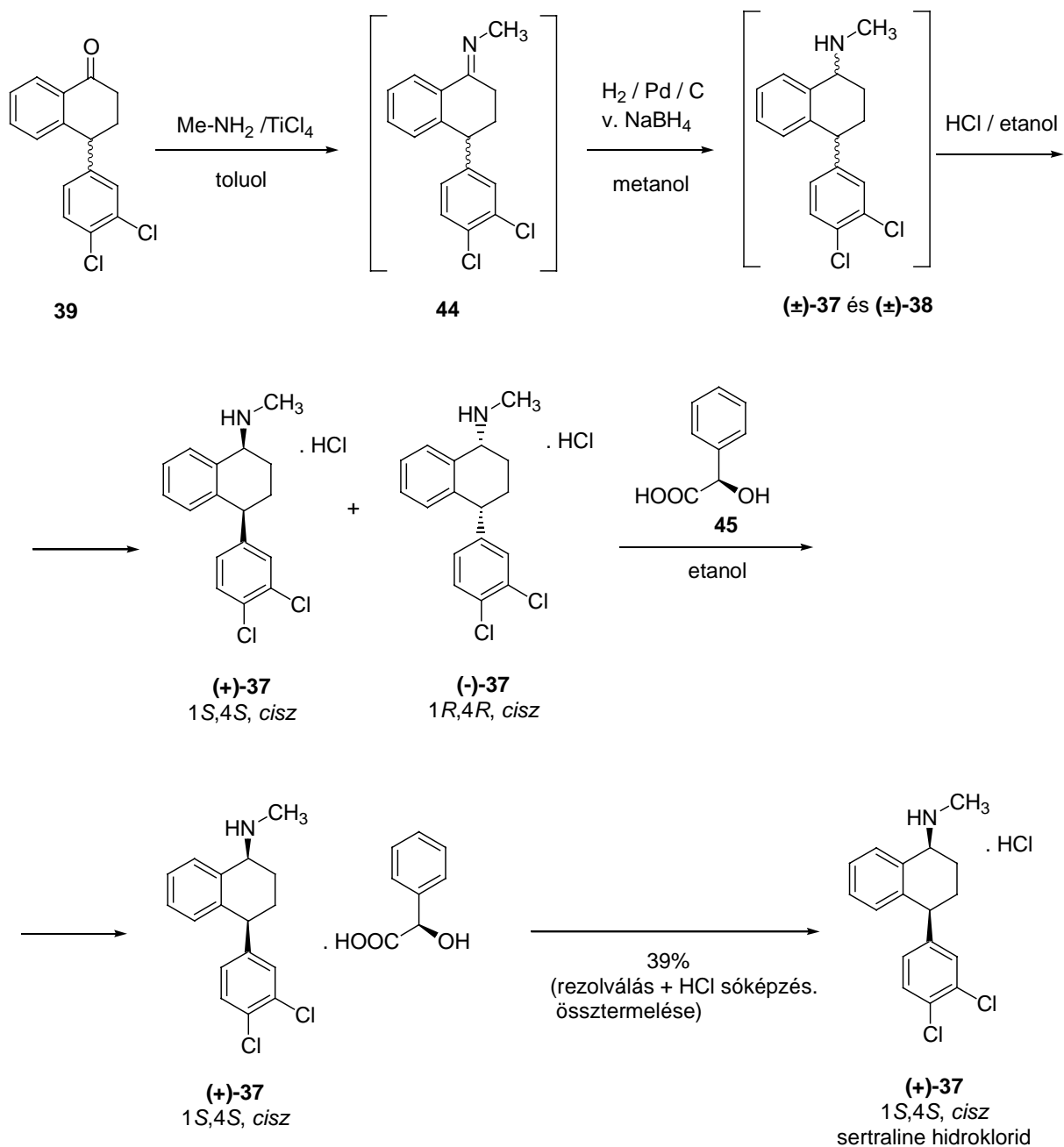
A sertraline eredeti szintézise^{21,22,24} a 16. és 17. ábrán látható. Ennek és a későbbi szintéziseknek is kulcsintermedierje a **39** tetralon.



16. ábra

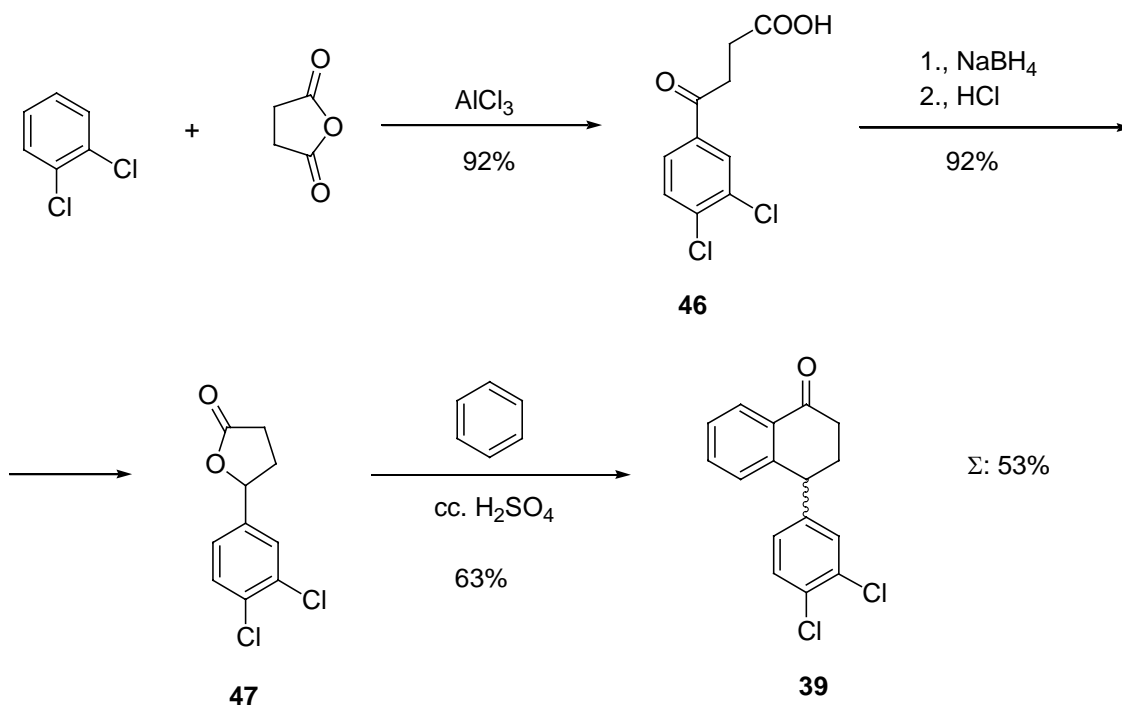
Első lépésben a 3,4-diklór-benzoil-klorid alumínium-klorid jelenlétében benzolra történő Friedel-Crafts acilezésével állítják elő a 3,4-diklór-benzofenont (**40**). Ennek Stobbe-kondenzációja dietil-szukcináttal adja a **41** vegyületet, amelynek dekarboxilezését erős savas főzéssel végzik. Az így kapott **42** vegyület kettős kötését katalitikus hidrogénezéssel redukálják, majd **43**-ból savkloridképzéssel és intramolekuláris Friedel-Crafts acilezéssel jutnak a **39** tetralonhoz. Ez az eljárás számos hátránnyal rendelkezik: mintegy 8 %-os, alacsony össztermelés, nehezen megvalósítható reakciók (2 Friedel-Crafts-acilezés, katalitikus hidrogénezés), és erősen korrozív reagensek (alumínium-klorid, tionil-klorid, hidrogén-bromid) használata.

Az eredeti eljárás folytatásában (17. ábra) a **39** tetralonból TiCl_4 katalizátor jelenlétében 7 ekvivalens metilaminnal reagáltatva kapják a megfelelő Schiff-bázist (**44**), majd redukcióval a (\pm)-**37** és (\pm)-**38** aminok keverékéhez jutnak. A redukció során NaBH_4 alkalmazásával a *cisz* / *transz* izomerek aránya 1:1, ez Pd/C-es hidrogénezéssel 70/30-ra javítható. A feldolgozás után hidroklorid sóként el lehet különíteni a *cisz*-izomert, végül *R*-(-)-mandulasavval (**45**) történő rezolválással jutnak a gyógyszerhatóanyag 1*S*,4*S* izomerhez.



17. ábra

A fenti szintézisút javítására több kísérlet történt. Az 18. ábrán látható eljárás szerint 3 viszonylag egyszerű, jó termeléssel megvalósítható lépéssel jutnak a racém tetralonhoz.^{25,26}



18. ábra

A **39** tetralon hasznos enantiomerjének enantioszelektív szintézissel történő előállítására tett próbálkozások²⁷⁻³¹ túl bonyolultak és költségesek voltak, különösen ipari szempontból, valamint az enantiomerfelesleg sem volt mindig kielégítő.

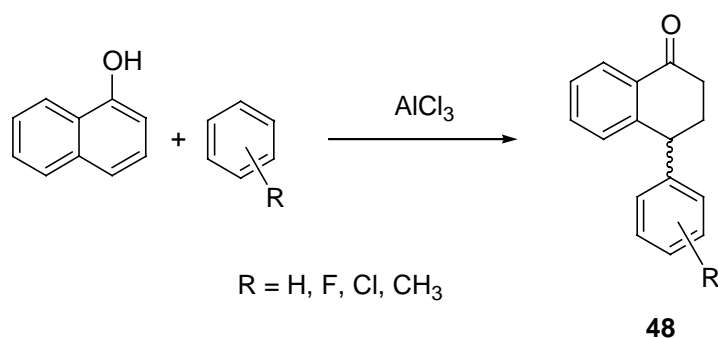
A Pfizer kutatói ezután a **39** tetralon redukzív aminálásának fejlesztésével foglalkoztak. A **44** Schiff-bázis előállításánál használt TiCl_4 katalizátor rendkívül korrozív, különleges kezelést igényel a reakcióvezetés során, a feldolgozás után pedig nagytömegű veszélyes hulladék keletkezik. A továbbfejlesztett változat szerint²² molekulaszita használatával sikerült a TiCl_4 -ot kiküszöbölni, ám ekkor az elfogadható termelés eléréséhez 17 ekvivalens metilaminra volt szükség, ami viszont regisztráltan rákkeltő anyag, és mint gázhalmazállapotú, a védekezés még nehezebb vele szemben.

A sertraline eddigi előállításai tehát továbbra is számos hátránnyal rendelkeztek: gyenge *cisz* / *transz* szelektivitás, a veszélyes metilamin nagy feleslegű alkalmazása.

Célunk ezen problémák megoldása volt.

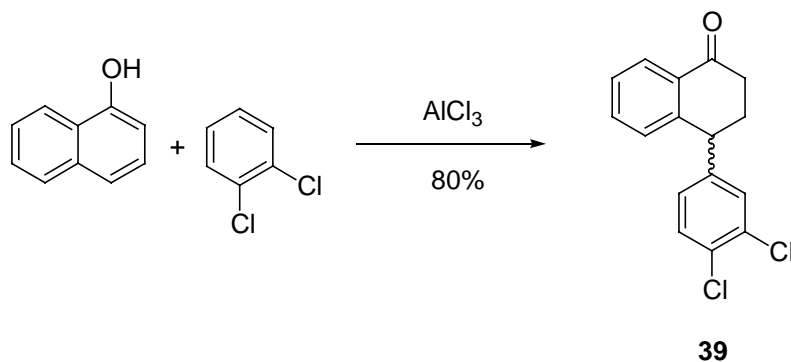
2.3. A 3 tetralon előállítása egy lépésben

Orosz kutatók még a 80-as években felfedezték, hogy az 1-naftol aromás vegyületekkel Friedel-Crafts katalizátor jelenlétében 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalinonokká (**48**) alakítható.³³ (19. ábra)



19. ábra

Az orosz kutatók a reakciót csak benzolra vagy annak monoszubsztituált származékaira írták le. Az utóbbi esetben regioizomerek keverékét kapták csekély szelektivitással a *p*-izomer javára. Ezt a módszert kívántuk kipróbálni a sertraline szintéziséhez szükséges **39** tetralon-származék előállítására. A reakcióban valóban egyetlen lépésben, jó termeléssel jutottunk a kívánt vegyülethez. A reakcióelegyben az izomerek aránya a térbeli gátoltságnak köszönhetően 9:1 volt a szükséges 3,4-diklór-izomer javára, amelyet átkristályosítással tovább tudtunk javítani, és így 3 % alá szorítottuk a 2,3-diklór-izomer mennyiségét. (20. ábra)

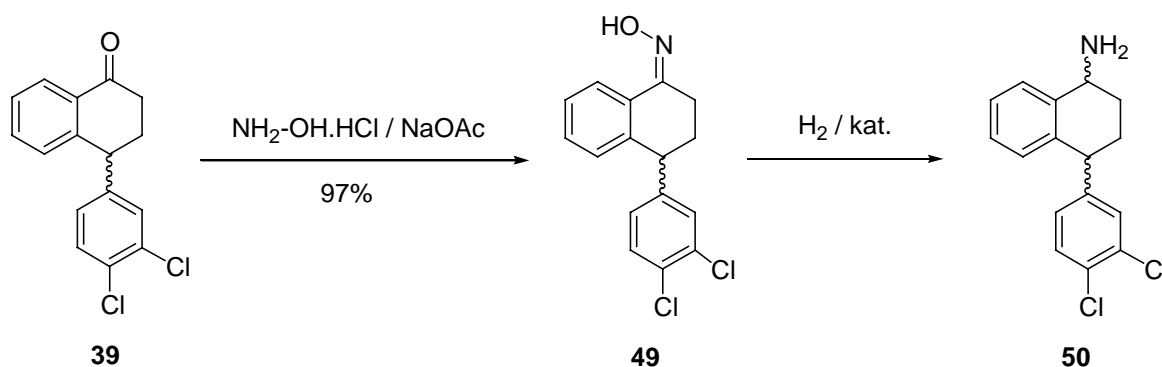


20. ábra

Kísérleteink közben kiderült, hogy ezt az eljárást már leírták szabadalmukban francia kutatók³⁴, valamint az említett orosz kutatócsoport is közölte ezzel kapcsolatos eredményeit egy folyóiratcikkben³⁵.

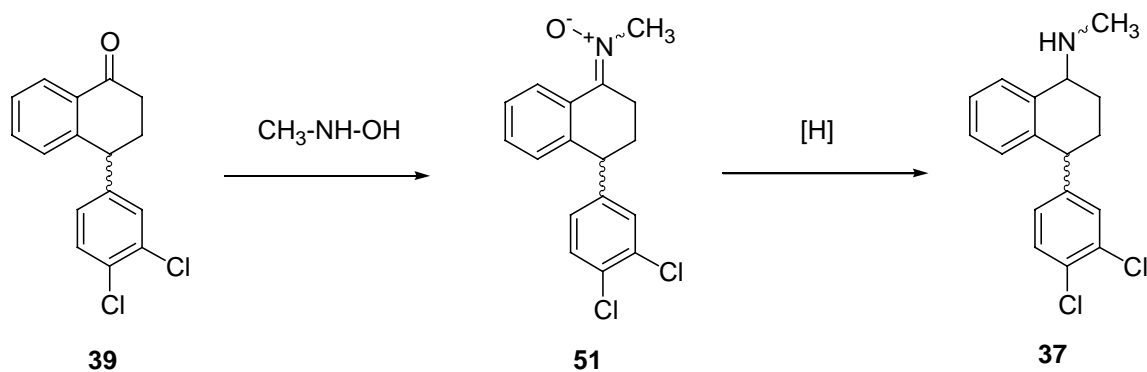
2.4. Az *N*-Metil-[4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-en]-amin-*N*-oxid (51) bevezetése a sertraline szintézisére

Ismert, hogy oxovegyületek hidroxilaminokkal könnyen alakíthatók oximokká ill. nitronokká, amelyek primer, illetve szekunder aminokká redukálhatók. Első elképzelésünk alapján a **39** tetralonból hidroxilammal előállítottuk a megfelelő oximot (**49**), majd azt az **50** aminná redukáltuk, ám ennek sertraline-ná történő átalakítása az amin szelektív monometilezését igényli, ami viszont komolyabb nehézségekbe ütközhet, pl. többszörös alkileződés történhet. (21. ábra)



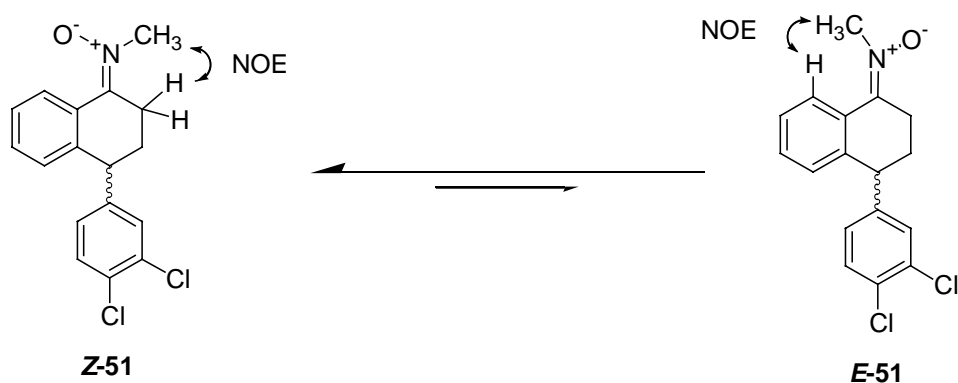
21. ábra

Úgy gondoltuk, hogy a fenti problémákat elkerülhetjük, ha az *N*-metil szubsztituenst már a hidroxilammal bevisszük a molekulába. Így a **39** tetralont az *N*-metil-hidroxilammal reagáltatva az **51** nitronhoz jutunk, amelynek redukciója már közvetlenül a kívánt **37** aminhoz vezet. (22. ábra) Ez a módszer nem ismeretlen az irodalomban, ugyanis az 1.3.3. pontban már említettem, hogy nitronok redukciója alkalmas szekunder aminok előállítására.



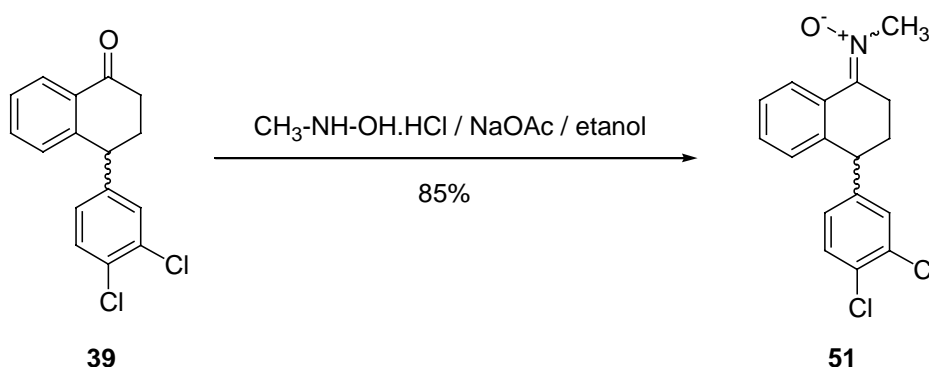
22. ábra

Az **51** nitront sikerült előállítanunk. A **39** tetralont 2 ekvivalens *N*-metil-hidroxilamin-hidrokloriddal forraltuk etanolban, 2 ekvivalens nátrium-acetát jelenlétében. Az extrakciós feldolgozás után kapott **51** nitron kristályosan izolálható, stabil vegyület. Többhónapi szobahőmérsékleten történő tárolás után tapasztaltunk csak bomlásra utaló, kismértékű elszíneződést. A termék szerkezetét IR, ¹H-NMR és MS spektroszkópiai módszerekkel igazoltuk. A nitron képződésekor a C = N kettős kötés körül *cis*z / *transz* izoméria lép fel. A termékben a nitron csoport térszerkezetét homonukleáris ¹H-¹H NOE méréssel határoztuk meg, ez alapján a termék a stabilabb *Z* izomer, ami várható ketonitronok esetén az irodalom szerint. Oldatban az izomerek egymással egyensúlyban vannak. Vékonyréteg-kromatográfia alapján a reakcióelegyben az *E/Z* izomerek aránya kb. 60:40, izoláláskor viszont kizárólag a stabilabb *Z* izomert kapjuk, amely azonban újra feloldva, ismét egyensúlyba kerül az *E*-izomerrel. (23. ábra)



23. ábra

Az üzemi alkalmazáshoz optimálnunk kellett a reakciót. Vizsgáltuk más oldószer, a nátrium-acetát helyett más bázis vagy bázikus só használatát, megpróbáltuk az *N*-metil-hidroxilamint még a reakció előtt sójából felszabadítani, hogy közvetlenül csak az *N*-metil-hidroxilamint vigyük a reakcióba, vagy kísérleteztünk a **39** tetralon 1,1-dimetoxi-származékával, de első kísérleteink 60%-os termeléséhez képest nem értünk el javulást. Azt tapasztaltuk, hogy a reakcióban a konverzió nem teljes, sőt hosszabb ideig tartó forralás után inkább újra a kiindulási oxovegyület aránya nő. Az **51** nitron ugyanis oldatban elhidrolizál a kiindulási komponensekre, az *N*-metil-hidroxilamin pedig bomlása miatt mintegy kivonódik a reakcióelegyből. Ezért szükséges a reakció reverzibilitásának a megakadályozása, például a keletkező víz eltávolításával. Laboratóriumi körülményeink közt 4 órás forralást és azt követően légköri nyomáson történő azeotróp desztillációt alkalmaztunk. A konverziót így szinte teljessé tudtuk tenni, és a feldolgozás után 85%-os izolált termelést sikerült elérnünk. (24. ábra)

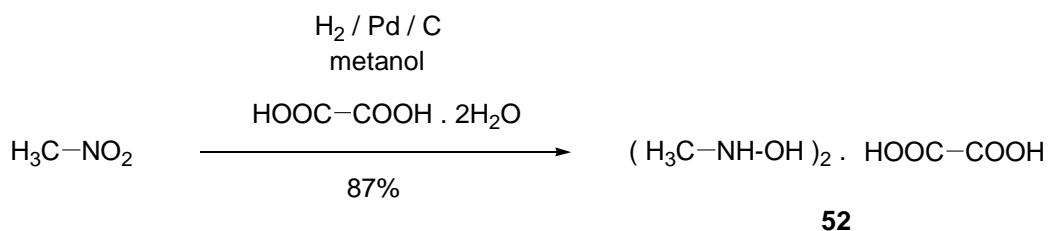


24. ábra

Az *N*-metil-hidroxilamin-hidroklorid az **51** nitron előállításához jól használható, de üzemi gyártáshoz szükséges tételben nem volt kapható a piacon, Aldrich finom vegyszerként pedig meglehetősen drága, ezért mindenképpen szükséges volt a gyáron belüli előállítása.

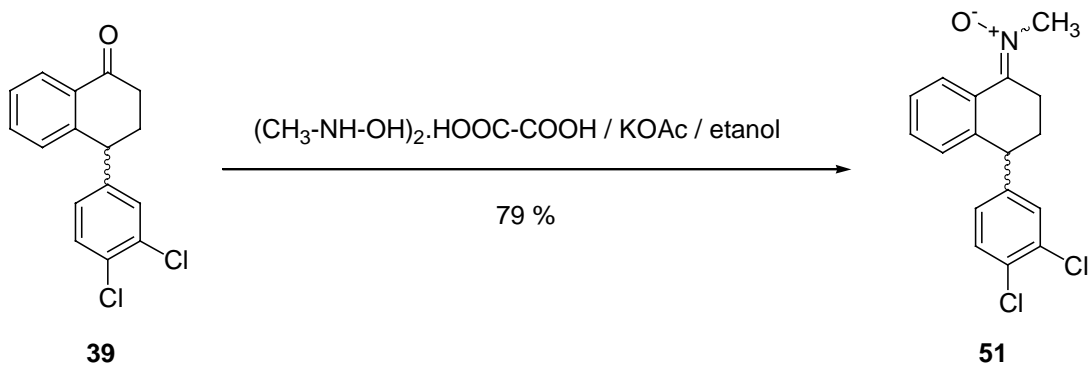
Schmidt és munkatársai módszerét³⁶ alkalmaztuk kisebb változtatásokkal. A kutatók nitrometánból mérgezett palladium katalizáron (5% Pd / BaSO₄), vízben, oxálsav jelenlétében végzett katalitikus hidrogénezéssel jutottak az *N*-metil-hidroxilamin oxalátjához (**52**). A redukció nehézsége az, hogy nem áll meg a hidroxilaminnál, hanem továbbmegy metilaminig. Ezt gátolná meg a mérgezett katalizátor alkalmazása, és az

hogy oxalátként megkötik a keletkező hidroxilamint. A fenti körülmények között azonban a reakció rendkívül lassú, saját kísérleteink szerint nem is megy le teljesen. A reakciót ezért metanolban végezzük, alkalmazhatunk aktív, Heraeus 10 Pd / C katalizátort, és így a hidrogénezés kellően gyors. A reakció során a képződő *N*-metil-hidroxilamin oxalátja kiválik a oldatból, de ez a redukciót nem befolyásolja. A feldolgozásnál víz hozzáadásával, enyhe melegítéssel 40 °C-on oldatba visszük a terméket, így a katalizátor szűréssel eltávolítható, majd az oldószeres lepárlása után a terméket metanolból történő kristályosítással izoláljuk. A reakcióelegyben a metilamin mennyisége 2-3 %, de a feldolgozás után az izolált termékben már egyáltalán nem mutatható ki. (25. ábra)



25. ábra

Az *N*-metil-hidroxilamin oxalátja a reakciókörülmények minimális megváltoztatásával alkalmasnak bizonyult a nitron-képzésben is. Ebben az esetben a nátrium-acetát helyett kálium-acetátot használtunk, mert a melléktermékként képződő nátrium-oxalát a reakcióelegy feldolgozása során emulziót okoz, míg a kálium-oxalát esetében ez nem következik be. Ez a módszer már alkalmas volt az üzemesítés megindítására. (26. ábra)

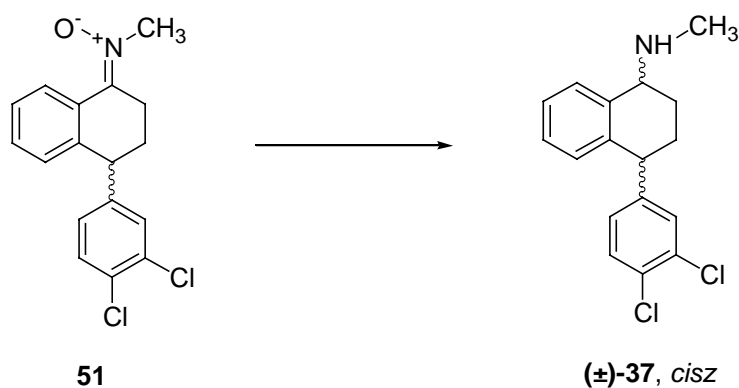


26. ábra

Az általunk előállított **51** nitron egy új sertraline intermedier. Eljárásunk számos előnnyel rendelkezik a sertraline korábbi szintéziseiben használt **44** Schiff-bázissal szemben, amely veszélyes reagensek (pl. titán-tetraklorid) vagy a rákkeltő metilamin gáz nagy feleslegű alkalmazását igényli. Az **51** nitron előállításához használt reagens, az *N*-metil-hidroxilamin-oxalát szilárd, könnyen kezelhető anyag, a reakcióban csak kétszeres feleslegben szükséges alkalmazni, rákkeltő vagy egyéb különösen mérgező hatása nem ismert. Az **51** nitron szintézise egyszerű reakcióban, környezetvédelmi és munkavédelmi szempontból elfogadható reagensekkel és módon könnyen kivitelezhető, a termék pedig izolálható, stabil, kristályos vegyület.

2.5. A sertraline-nitron redukciója

A következő feladat az **51** nitron diasztereoselektív redukciója volt. (27. ábra)



27. ábra

Komplex hidriddel, pl. nátrium-bórhidriddel a nitron redukciója csak részlegesen, a megfelelő hidroxilamin származék keletkezéséig megy végbe. Ezután katalitikus hidrogénezéssel folytattuk a kísérletezést. Megfelelő katalizátort kellett találnunk, amely kellő reaktivitást és diasztereoselektivitást biztosít, valamint olyan oldószerre volt szükség, amelyben a kiindulási anyag stabil marad. Annak ellenére, hogy az **51** nitron stabil, izolálható vegyület, oldatban visszaalakulhat a **39** tetralonra és az *N*-metil-hidroxilaminra. Ennek a bomlásnak a sebessége a MeOH < EtOH < EtOAc << THF < dioxán irányban növekszik, és amíg a metanolos oldat több órán keresztül változatlan marad, tetrahydrofuranban már oldatkészítésnél jelentős bomlás észlelhető. A kiindulási

anyag oldékonysága az előző oldószerekben a MeOH > EtOH >> EtOAc irányban csökken, tehát miután katalitikus hidrogénezésnél nem igen jöhet számításba az említetteken kívül más oldószer, a metanol és az etanol tűnt esetünkben a legmegfelelőbbnek. A katalizátor kiválasztásával kapcsolatos kísérleteinket a 2. táblázatban foglaltam össze.

2. táblázat

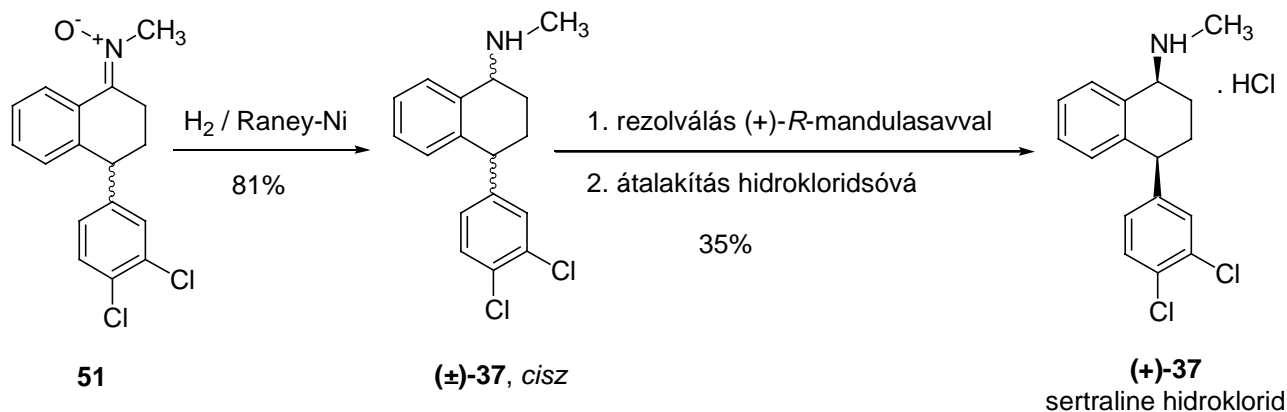
| Kísérlet | Katalizátor | Termelés (±)- 37 | cisz/ <i>transz</i> izomerek aránya |
|----------|---|----------------------------|-------------------------------------|
| 1 | NaBH ₄ | hidroxilamin | |
| 2 | H ₂ / Pd / C, Heraeus | 55% + dehalogénezett | 85:15 |
| 3 | H ₂ / Pd / C, Engelhardt | 48% + dehalogénezett | |
| 4 | H ₂ / Pd / C, Selcat | hidroxilamin | |
| 5 | H ₂ / Pd / CaCO ₃ | 52%+ dehalogénezett | 86:14 |
| 6 | H ₂ / Pd / BaSO ₄ | 55%+ dehalogénezett | 85:15 |
| 7 | H ₂ / PtO ₂ | 69% | 70:30 |
| 8 | H ₂ / Raney Ni | 81% | 92:8 |
| 9 | H ₂ / Raney Ni | 59%* | 92:8 |

Reakciókörülmények: metanol, légköri nyomás, szobahőmérséklet.

* Az **51** nitron izolálása nélkül végzett kísérlet, a termelés a **39** tetralonra számolva.

Megállapíthatjuk, hogy Pd-tartalmú katalizátor, még gyengítve is (5. és 6. kísérlet) részben dehalogénezést eredményezett, ami az alacsony termelésben is megmutatkozott. Platina(IV)-oxid jelenlétében dehalogénezést nem tapasztaltunk, a *cisz* / *transz* izomerek aránya viszont nagyon kedvezőtlen volt. Raney-Ni katalizátor használatával, metanolos oldatban végezve a redukciót ugyanakkor nem történt dehalogénezés, és a HPLC-mérés alapján 92:8 *cisz* / *transz* arányt értünk el, amely bőven felülmúlja az originátor cég eljárásában kapott 70:30 izomerarányt. A további kísérletekben azt is megállapítottuk, hogy ha a kiindulási nitron kis oldhatósága miatt metanolos szuszpenziót alkalmazunk, az nem nyújtja meg jelentősen a reakcióidőt, a termelést és az izomerarányt pedig nem befolyásolja. Kis mennyiségű víz sem okoz problémát, így nincs szükség arra, hogy a rendkívül gyúlékony Raney-Ni katalizátort az alkohollal

vízmentesre mossuk. Megjegyzem, hogy az üzemesítők további javulást tapasztaltak az izomer-arányban a gyártások során, és az általuk használt Raney-Ni katalizátorral akár 99:1 arányt is elértek. Az általunk kidolgozott módszerrel, az **51** nitron redukciójával 81%-os termeléssel tudtuk izolálni a (\pm)-**37** *cisz*-racém amin hidrokloridot. Ebből már ismert módon, *R*-(-)-mandulasavval történő rezolválással, majd azt követő sósavsó-képzéssel nyertük a gyógyszerhatóanyag-tisztaságú sertraline-hidrokloridot. (28. ábra)



28. ábra

2.6. Összegzés

A 2. fejezetben bemutattam, hogy új, szabadalmi szempontból független, iparilag is megvalósítható szintézist dolgoztunk ki a sertraline előállítására, mely több szempontból előnyösebb a korábbi eljárásokkal szemben. Az általunk alkalmazott **51** nitron intermedier új vegyület, normál körülmények között stabil, egyszerű reakcióban, környezetvédelmi és munkavédelmi szempontból elfogadható reagensekkel, jó termeléssel előállítható. Redukciója a kívánt (\pm)-**37** *cisz*-aminná sztereoselektív, így gyógyszerhatóanyag minőségű sertraline hidrokloridhoz juthatunk belőle.^{37,38}

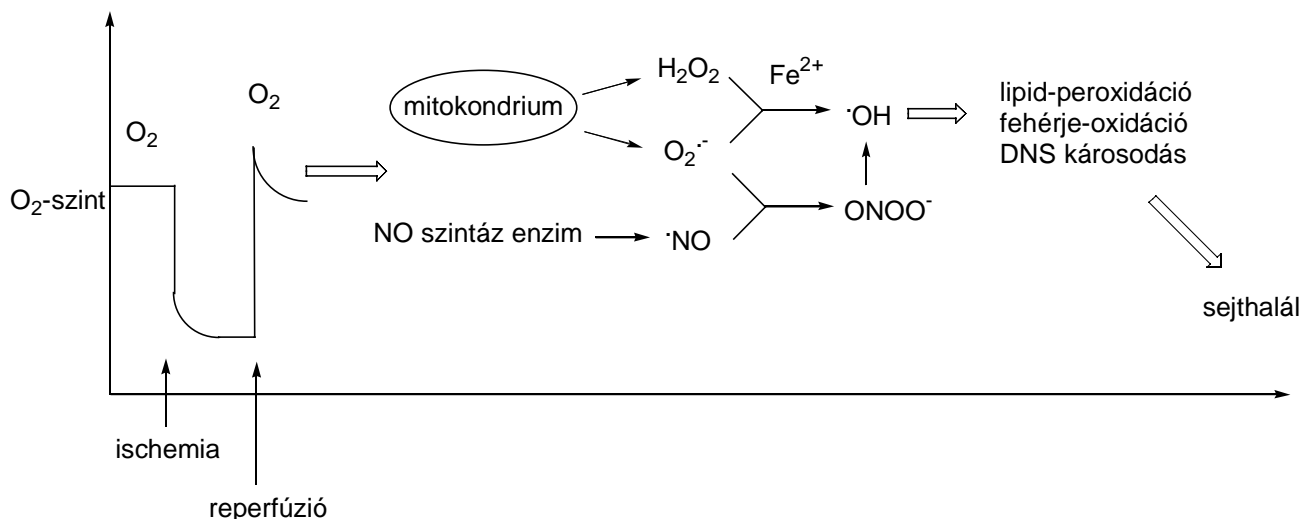
Szintézisünk üzemesítése megtörtént, és gyártásra alkalmasnak minősült. A validált eljárás lehetővé teszi a Richter Gedeon Rt. számára, hogy egy önálló, szabadalmilag védett út birtokában a sertraline terméket forgalomba hozza.

3. Szabadgyökfogó C-aril-N-ciklopropilnitronok

A sertraline szintézisében kiválóan alkalmazott nitron adta ötletünket, hogy nézzük meg, van-e olyan gyógyszer, amelynek a hatóanyaga nitron-szerkezettel rendelkezne, esetleg található-e kifejezetten nitron vegyületek valamely terápiás csoportban. Tanulmányoztuk a gyógyszerkönyveket, de nem találtunk gyógyszerként már forgalomban lévő nitront. A szabadgyökfogás terén viszont találkoztunk néhány képviselőjükkel, ezért a folytatásban szabadgyökfogó nitronokkal kívántunk foglalkozni. Doktori értekezésem 3. fejezetében az ezzel kapcsolatos munkánkat ismertetem.

3.1. A szabadgyökök szerepe az élő szervezetekben

A szabadgyökök jelentős szerepet játszanak több neurodegeneratív betegségben, mint pl. agyi ischaemia és reperfúzió, stroke, Alzheimer-betegség esetén, gyulladásozó folyamatokban, daganatos betegségekben és az öregedésnél.³⁹⁻⁴³ Az oxidatív stressz valamint az ischaemia utáni reperfúzió során (amikor az oxigénhiányos állapot után újra megindul az oxigénellátás) szabad gyökök és más reaktív oxigén és nitrogén tartalmú vegyületek képződnek, mint pl. hidroxil gyök ($\cdot\text{OH}$), szuperoxid anion (O_2^-), hidrogénperoxid (H_2O_2), nitrogén monoxid ($\cdot\text{NO}$), peroxinitrit (ONOO^-). Ezek a nagyon reakcióképes molekulák az élő sejtekben lipid peroxidációt okoznak, a fehérjék és nukleinsavak oxidációját eredményezik, ami végül a sejtek károsodásához vezet.^{41,44} (29. ábra.) Az agy különösen ki van téve ezeknek a káros folyamatoknak a rendkívül nagy energiaigénye miatt. A test teljes oxigén-szükségletének egyötödét az agy veszi fel, az energiát pedig éppen az oxidációs lebontási folyamatból nyeri.



29. ábra⁴¹

A stroke napjainkban a szívbetegségek és a daganatos betegségek után a harmadik vezető halálozási ok a fejlett országokban.⁴⁵ Évente kb. 600 ezren szenvednek stroke-ot Amerikában, és kb. ugyanennyien Európában. A szám tovább növekszik, valószínűleg a populáció öregedése és az egészségtelen életmód miatt. A halálozás magas, minden harmadik stroke-áldozat meghal az első éven belül. További rendkívül nagy teher a beteg, a család és az egészségbiztosítás számára a stroke következményeképpen fellépő képességsökkenés.

A stroke az agy valamilyen ok miatti oxigénhiányos állapotának (ischaemia) a következménye. A stroke által az agyban történt sérülésnél elhalt sejtek már nem épülnek fel. Ekörül azonban van egy penumbának nevezett rész, amely regenerálódhat, amikor újra megindul az oxigénellátás (reperfúzió). Az idegsejtek számára a hirtelen oxigén-áramlás legalább olyan veszélyes, mert közben káros reaktív oxigénvegyületek (ROS) és szabadgyökök is nagy koncentrációban keletkeznek.^{41,44,46} A stroke után tehát ezt a penumbra részt kell megvédeni a fellépő neurodegeneratív folyamatoktól, ennek a gyógyulását kell segíteni, ez tehát a neuroprotektív gyógyszerek célpontja. Az agyi ischaemia után nagy mennyiségben szabadul fel glutamát, ez a kalciumionok sejtbe áramlását váltja ki, ami depolarizációt, a membrán energiaellátásának felborulását eredményezi, gyulladásozó folyamatokat indít el és végül a sejt halálához vezet. E folyamatba be lehet avatkozni az abban résztvevő neurotranszmittereken (pl. glutamát,

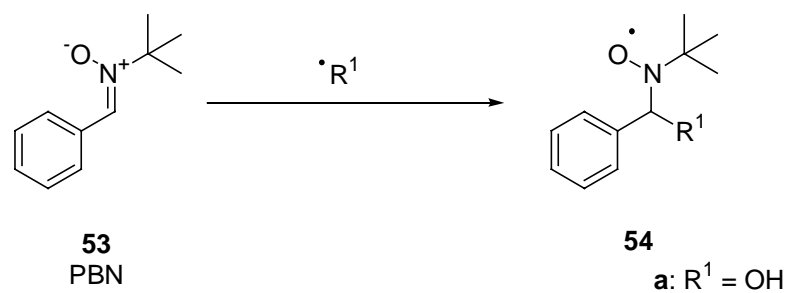
γ -amino-vajsav (GABA)) keresztül, vagy a keletkező káros szabadgyökök semlegesítésével.

Sajnos a stroke kezelésében korábban próbált kutatási irányok, amelyek valamelyik neurotranszmittert célozták meg, például a GABA-mimetikumokkal, NMDA (*N*-metil-*D*-aszpartát) receptor antagonistákkal, AMPA (*DL*- α -amino-3-hidroxi-5-metilizoxazol) receptor antagonistákkal végzett vizsgálatok nem vezettek eredményre.⁴⁷ Amíg a preklinikai vizsgálatokon, az állatkísérletekben a molekulák hatékonyaknak tűntek, a humán vizsgálatok már nem mutattak számottevő javulást. Ezt az ellentmondást azzal magyarázták, hogy az állatkísérletek nem megfelelően modellezték a stroke-os folyamatokat, másrészt az időtényezőnek nagyon fontos szerepe van a stroke kezelése során. Bizonyos típusú szerekkel csak a stroke fellépte után nagyon rövid idő elteltével lehetne hatást elérni, ami a terápiás gyakorlatban nem működik, mert sajnos akár órák telhetnek el, amíg egy beteg megfelelő kórházba, kivizsgálásra és ellátásra kerül a stroke-os esemény után.

Az antioxidáns terápiának ebből adódóan nagy jelentősége van a stroke és a korábban említett hasonló neurodegeneratív betegségek kezelésében.

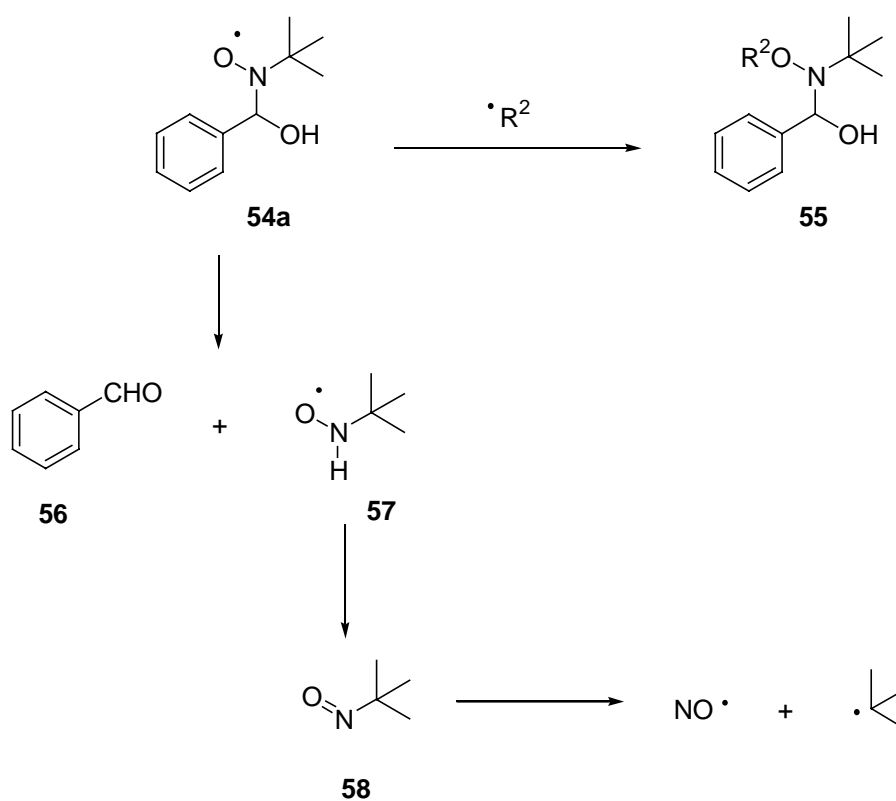
3.2. Nitron-vegyületek, mint szabadgyökfógo szerek

Nitron vegyületek szabadgyökfógo tulajdonságát az 1970-es években fedezték fel.⁴⁸⁻⁵¹ A legismertebb képviselőjük az α -fenil-*N*-*terc*-butil-nitron (PBN, **53**). Egy R \cdot gyökkel reagálva az **54** nitroxilgyök keletkezik, amelyik hosszabb életidejű, stabilabb, mint a csapdázott gyök (R \cdot), és hosszabb élettartama révén elektronspin-rezonancia (ESR) spektroszkópiával detektálható. A biológiai rendszerekben leggyakoribb, ezért legfontosabb hidroxilgyök esetében például az **54a** nitroxilgyök felezési ideje a fiziológiai pH (7.4) közelében 40 s. A nitron-vegyületek tehát kiválóan alkalmazhatók analitikai reagensként szabadgyökök jelenlétének vagy hiányának kimutatására. (30. ábra)



30. ábra

A fenti reakció azonban csak a folyamat kezdete. Az $R^1 =$ hidroxilgyök esetében keletkező **54a** nitroxilgyök a továbbiakban elméletileg reagálhat egy újabb gyökkel (R^2), és az **55** vegyület képződésével zárul a gyökös folyamat, ám valószínűbb, hogy több lépésben a nitron bomlása megy végbe, mert végtermékként aldehid (**56**) és nitrozo-vegyület (**58**) mutatható ki.⁵²⁻⁵⁴ (*31. ábra*)



31. ábra

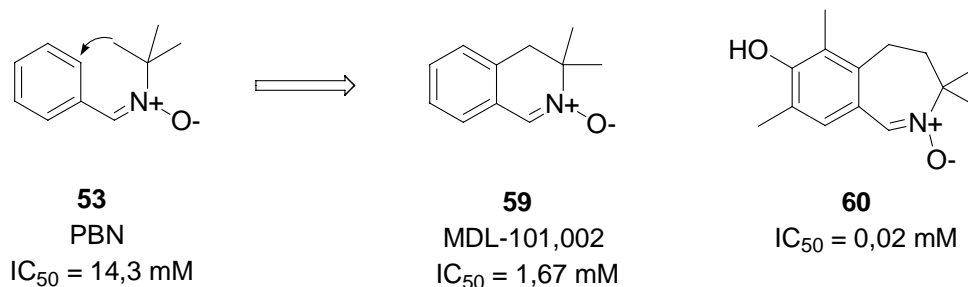
Az 1970-es évek végén, 80-as évek elején kezdték behatóbban tanulmányozni a szabadgyökök szerepét különböző betegségekben. Eleinte itt is analitikai segédanyagként alkalmazták a PBN-t, hogy a szabadgyökök jelenlétét bizonyíthassák.^{55,56} Floyd és munkatársai meglepő felfedezést tettek, amikor szabadgyökök szerepét kívánták tanulmányozni stroke esetén az agyban fellépő oxidatív károsodásban a keletkező szabadgyökök kimutatásával és jellemzésével. A PBN neuroprotektív hatását észlelték, a PBN-nel kezelt állatokban megnőtt a túlélési arány a kontroll állatokhoz képest.⁵⁷ A PBN jótékony hatását később más kísérletekben is sikerült bizonyítani.⁵⁸⁻⁶⁰

A nitronok hatásmechanizmusával kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy általánosan elfogadott szabadgyökfogó tulajdonságuk mellett, több tanulmány szerint nem ez felel kizárólag a kedvező terápiás hatásukért. A PBN *in vitro* szabadgyökfogó kísérletekben kimért hatékony dóziséhez képest sokkal kisebb dózisban is hatékony az *in vivo* vizsgálatokban. Egyes feltételezések szerint a nitronok beavatkozhatnak jelátalakítási folyamatokba (signal transduction processes), és megelőzik olyan gének keletkezését, amelyek neurotoxikus termékek termelését indítanák el.^{43,61}

A PBN mégsem került klinikai alkalmazásra, mert a megfelelő hatás eléréséhez grammokat kellett volna szedni, amikor már a mellékhatások is erősen jelentkeztek, vagyis kicsi volt a terápiás indexe. Az 1990-es években ezért kutatás indult új, PBN-hez hasonló nitron-szerkezetű vegyületek után, amelyek még előnyösebb szabadgyökfogó és neuroprotektív hatással bírnak.

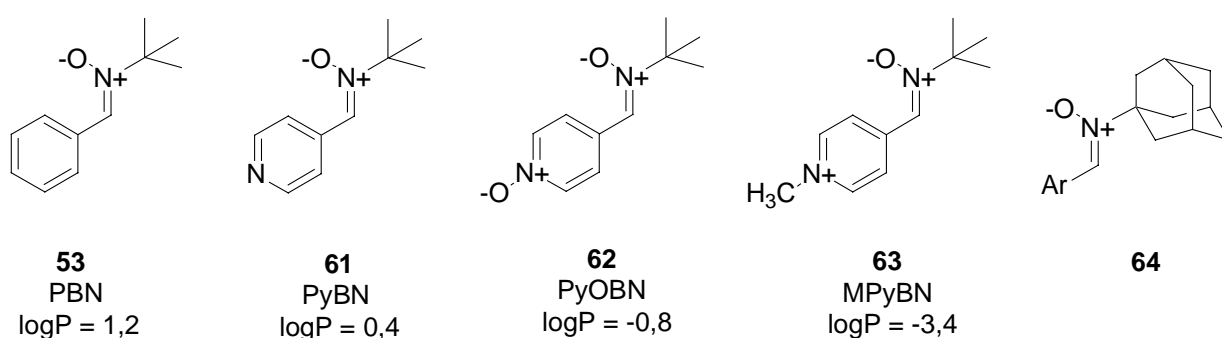
Janzen és munkatársai⁶² előállították a PBN-nek mintegy 27, a fenil-gyűrűn különböző szubsztituensekkel helyettesített származékát, és Hammett-számításokkal próbálták összefüggést találni a vegyületek hidroxil (HO[•]), illetve hidroperoxil (HOO[•]) gyökfogó képességére.

A Hoechst gyógyszergyár kutatói⁶³⁻⁶⁶ a PBN szerkezetének merevítésével állították elő az **59** gyűrűs nitront, amely az *in vitro* lipid peroxidációs kísérletekben 8-szor hatékonyabb volt a PBN-nél, de a szerkezet további változtatásával (**60**) 650-szeres hatékonyság növekedést is elértek. A vegyületeknek azonban kicsi volt a terápiás indexe, így fejlesztésüket nem folytatták. (32. ábra)



32. ábra

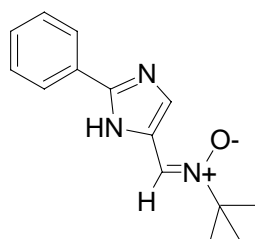
A PBN-ben a fenil-gyűrűt heteroaromásra cserélve heteroaril-nitronokhoz lehet jutni, melyek közül leginkább a nitrogén-tartalmú heterociklusokkal foglalkoztak. (33. ábra) Az α -piridil-nitronok⁶⁷ sorozatában a molekulákat hidrofil tartományba lehetett vinni. Amíg a PBN közepesen lipofil (logP: 1,2), a 4-piridil-*N-terc*-butil-nitron (**61**) gyengén lipofil (logP: 0,4), ennek *N*-oxid-származéka (**62**) már hidrofil (logP: -0,8), az *N*-metil-piridinium-származék (**63**) pedig egyenesen vízdékony (logP: -3,4) volt. Ezek a vegyületek nagyon érdekesek a szabadgyökök vizes közegben való tanulmányozása szempontjából, terápiás célra viszont a lipofilebb molekulák alkalmasabbak, amelyek a vér-agy-gáton át tudnak jutni, és a sérült agyterületen kifejthetik hatásukat. Ezt pécsi kutatók⁶⁸ az *N-terc*-butil csoport helyett nagy térkitöltésű apoláros szubsztituens, pl. adamantil-csoport bevezetésével próbálták elérni (**64**).



33. ábra

A Servier kutatói^{54,69} α -imidazolil-nitronokat állítottak elő, kiemelt vegyületük az S-32502-1 jelű molekula (**65**) volt. (34. ábra) Feltételezésük szerint a szabadgyök egy elektronnal betöltött molekulapályája (single occupied molecular orbital, SOMO) és a

nitron legmagasabb betöltött molekulapályája (highest occupied molecular orbital, HOMO) között jön létre kölcsönhatás. Megpróbálták összefüggést találni a szabadgyökfogó és lipid-peroxidáció gátló képesség, valamint a HOMO pálya energiaszintje közt. Nem kaptak egyértelmű korrelációt, a lipofilitást is figyelembe véve viszont már elég szoros összefüggéshez ($r^2 = 0,73$) jutottak.⁶⁹

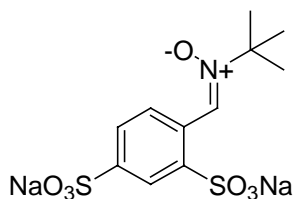


65
S-32502-1

34. ábra

3.3. Az NXY-059, a PBN 2,4-diszulfonsav-dinátriumsó származéka

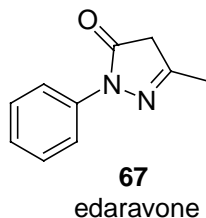
A szabadgyökfogó nitron-vegyületek közt a legígéretesebb jelölt az NXY-059 (disufenton sodium, Cerovive), a PBN 2,4-diszulfonsav-dinátriumsó származéka (**66**). Az NXY-059 az Oklahoma Medical Research Foundation és a University of Kentucky Research Foundation felfedezése,^{46,70-72} jelenleg az AstraZeneca gyógyszergyár fejleszti, és a klinikai vizsgálatok III. fázisában van ischaemiás stroke indikációjára.



66
NXY-059
(disufenton sodium, Cerovive)

35. ábra

A szabadgyökfogó molekulák közül eddig csak az edaravone (**67**) került forgalomba 2001-ben Japánban stroke indikációra. (36. ábra)



36. ábra

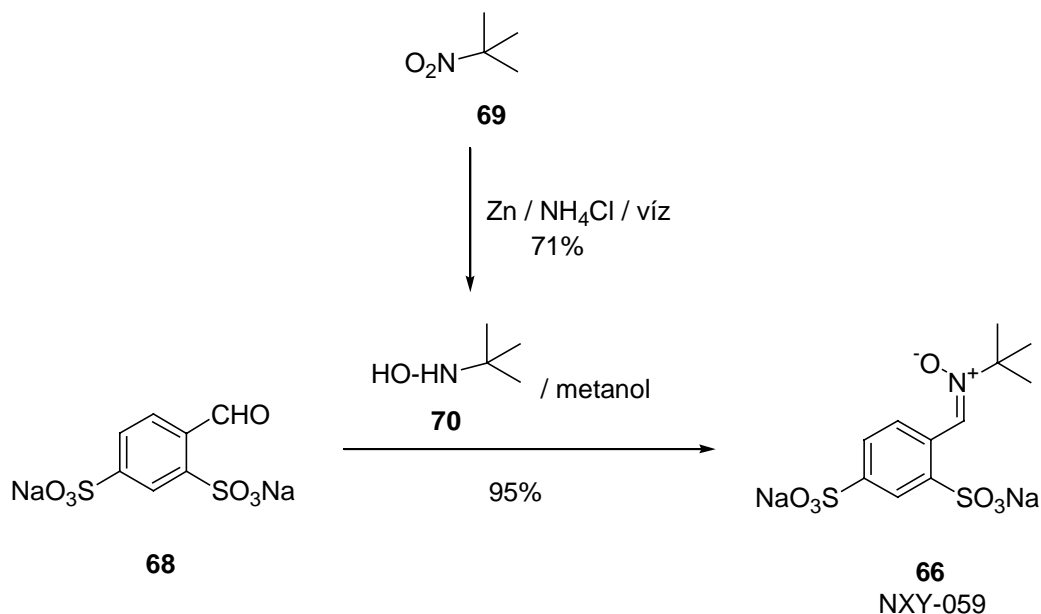
Amennyiben az NXY-059 (**66**) hatékonynak bizonyul a klinikai vizsgálatokon, és gyógyászati alkalmazásra kerül, az első szabadgyökfogó nitron-vegyület lesz, amelyet a stroke utáni képességsökkenés kezelésében lehet használni, amire jelenleg nincs megfelelő gyógymód, tehát hatalmas kielégítetlen orvosi igény van rá.

Az NXY-059 hatásmechanizmusát behatóan tanulmányozták a kutatók, ennek ellenére egyértelmű mechanizmust nem sikerült megállapítani. Természetesen a szabadgyökfogó tulajdonság az egyik lehetőség, azonban az NXY-059 az *in vitro* szabadgyökfogó kísérletekben gyengébb volt, mint a PBN.⁵¹ Az *in vivo* vizsgálatok viszont kiemelkedő eredményt mutattak, és nemcsak a jótékony hatások voltak erősebbek, mint a PBN esetében, de a mellékhatások is gyengébbek voltak, ami a korábbi nitronok egyik nagy hátránya volt. Talán meglepőnek tűnik, hogy az NXY-059 a két szulfonsav-csoportjával egyáltalán nem lipofil, sőt vízdékony molekula, mégis hatékony agyi ischaemiánál. A kutatók ezt a kérdést is vizsgálták, és azt a magyarázatot találták, hogy talán éppen ennek köszönhető a kevesebb mellékhatás. Az NXY-059 a PBN-nel szemben nem jut át a vér-agy-gáton, így nem okoz toxicitást az agyban, hatását a membránokon fejt ki, amelyben sok telítetlen zsírsav található, és ezek hajlamosak lipid-peroxidációra, így a káros folyamatoknak erősen ki vannak téve. Egy másik feltételezés szerint viszont patológiás körülmények között a vér-agy-gát átjárhatósága megváltozik, és emiatt ischaemiás állapotban az NXY-059 átjuthat a vér-agy-gáton, amit kísérletekkel igazoltak,⁷³ és így az agyban is kifejtheti hatását.

Az NXY-059 gyógyszerjelölttel 1700 fős betegcsoporton folytatott SAINT-1 nevű Fázis III. vizsgálatok egyelőre vegyes eredményt hoztak. Attól függően, hogy milyen skálán értékelték a stroke utáni javulást, észleltek szignifikáns javulást a placeboval szemben, vagy nem találtak különbséget. Az AstraZeneca cég folytatja a klinikai vizsgálatokat, bízik a pozitív eredményben, és úgy tervezik, hogy molekulájukat 2006-ban törzskönyvezzik.⁷⁴

Az NXY-059 molekula tehát ígéretes gyógyszerjelölt, ezért célul tűztük ki olyan új nitron szerkezetű molekulák előállítását, amelyek az NXY-059-hez hasonló vagy erősebb szabadgyökfogyó és neuroprotektív hatást fejtenek ki.

Elsőként az irodalomban leírtak szerint előállítottuk referencia-vegyületnek az NXY-059-et.⁷⁰ A benzaldehid-2,4-diszulfonsav-dinátriumsót (**68**) kondenzáltuk az *N*-terc-butil-hidroxilaminnal (**70**), amit 2-metil-2-nitro-propán (**69**) redukciójával nyertünk cinkpor / vizes ammónium-klorid alkalmazásával. (37. ábra)



37. ábra

3.4. α -Aril- és α -hetaril *N*-ciklopropil-nitronok

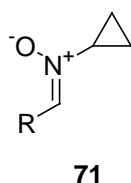
3.4.1. A ciklopropil-csoport szerepe

Megvizsgáltuk, mely tényezők játszanak szerepet a nitronok szabadgyökfogyó képességeinek kialakításában. A szabadgyökfogyó képességet a nitron szabadgyökökkel szembeni reaktivitása és a keletkező nitroxilgyök stabilitása határozza meg, ezeket pedig a nitron molekuláris környezetében levő csoportok befolyásolják. Az α -aril helyettesítőkről a fejezetben már tettem említést.^{54,62,67,69} Az α -szélen levő hidrogén szükséges, mert a ketonitronok stabilitása általában rosszabb. Az *N*-alkil-csoportok közül a *t*-butil-helyettesítés az általános, valamint *N*-adamantil-nitronokat előállítottak pécsi kutatók.⁶⁸ Más *N*-alkil-nitron szabadgyökfogyó képességére nem találtunk adatot az irodalomban, noha természetesen le vannak írva *N*-metil-, *N*-fenil-, *N*-ciklohexil- és más nitronok is.

Ezzel szemben *N*-ciklopropil-nitronok az irodalomban nem ismertek. Egy amerikai szabadalom⁷⁵ ugyan megemlíti két *N*-ciklopropil-nitron nevét, de nem közöl semmilyen előállítási, fizikai, spektroszkópiai, aktivitási adatot. Úgy gondoltuk hogy az *N*-ciklopropil-helyettesítés előnyösen hatna a nitron szabadgyökfogyó képességére.

A ciklopropil-csoport megtalálható gyógyszerekben, pl. az antibakteriális ciprofloxacinban, a β -blokkoló betaxololban, a koleszterin-csökkentő pitavastatinban, tehát „gyógyszerbarát” csoportnak tekinthető. Ugyanakkor a ciklopropil-csoport a többi alkil- vagy cikloalkil-csoporttól eltérően a gyűrű feszítettsége miatt bizonyos olefin-jelleggel rendelkezik, amit a fizikai paraméterei is alátámasztanak. A C-H kötés disszociációs energiája a ciklopropánban 109 kcal/mol, ami sokkal közelebb van egy olefin C-H kötés disszociációs energiájához (pl. az etilénben 110 kcal/mol), mint egy alkán C-H kötéséhez (pl. a propánban 97 kcal/mol). A ¹³C-H csatolási állandókban a ciklopropánra kapott 160 Hz-es érték is közelebb van az etilénéhez (156 Hz), mint az etánéhoz (125 Hz) vagy a propánéhoz (125 Hz). A ¹³C-H csatolási állandókat összefüggésbe hozták a kötés %-os s-jellegével is: $J(^{13}\text{C-H}) = 5 \times \% s$, ez alapján a ciklopropánban a C-H kötés s-jellege nagyobb (32 %), ezzel párhuzamosan a C-C kötés p-jellege nagyobb, mint egy normál alkánban (25 %), tehát sp³ helyett inkább sp² írja le helyesen a hibridizációt.⁷⁶

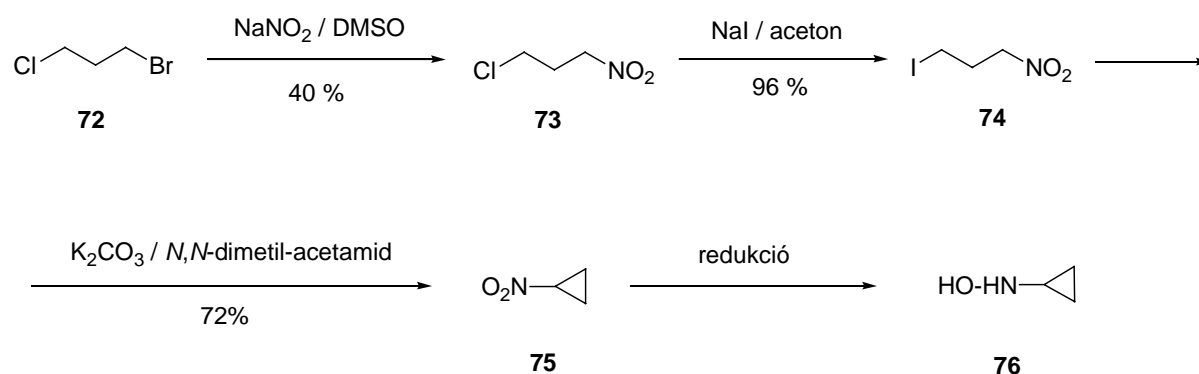
Feltételezésünk szerint a ciklopropil-csoportnak ez az olefin-jellege egy *N*-ciklopropil-nitronban hatékonyan stabilizálhatná a keletkező nitroxilgyököt, a páratlan elektron átlapolhatna a ciklopropil-csoport molekulapályáival, ami a szabadgyökfogyó hatás növekedését eredményezné. Munkánk során tehát új α -aril és α -hetaril-*N*-ciklopropil-nitronokat (**71**) kívántunk előállítani és szabadgyökfogyó tulajdonságukat vizsgálni. (38. ábra)



38. ábra

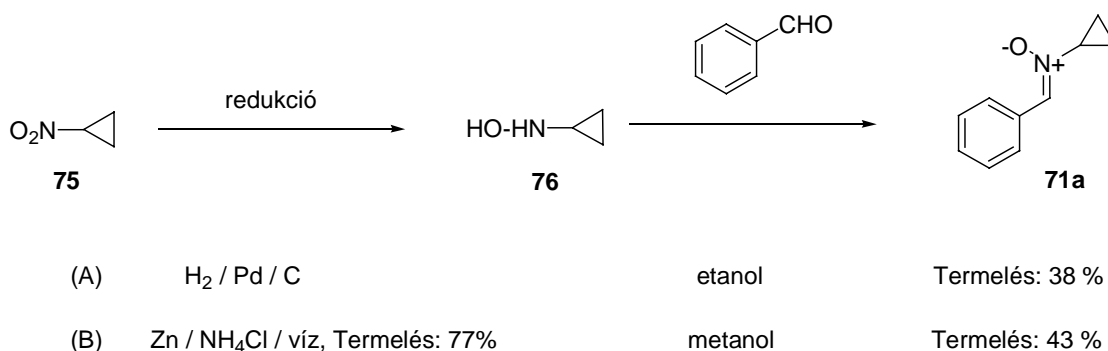
3.4.2. *N*-ciklopropil-nitronok előállítása kondenzációs módszerrel

Az *N*-ciklopropil-nitronokat a már többször alkalmazott, egyszerű kondenzációs módszerrel szándékoztuk előállítani, ehhez a kereskedelemben nem kapható *N*-ciklopropil-hidroxi-aminra volt szükségünk, amit a következők szerint állítottunk elő.⁷⁷⁻⁷⁹ Az 1-Klór-3-bróm-propánból (**72**) kiindulva nukleofil szubsztitúciós reakcióban szelektíven a brómot nitrocsoporra cseréltük. Ez a reakció meglehetősen gyenge termeléssel ment, és az el nem reagált kiindulási anyagtól csak vákuumdesztillációval és Flash-kromatográfiás elválasztással tudtunk megszabadulni. Ezután nátrium-jodiddal acetonban történő forralással a klórt jódra cseréltük, majd *N,N*-dimetil-acetamidban kálium-karbonát jelenlétében végeztük a ciklizálást, és így jutottunk a nitro-ciklopropánhoz (**75**). (39. ábra)



39. ábra

A következő lépésben, a nitro-csoport redukciójánál arra kell ügyelni, hogy szelektíven csak a hidroxilaminig (**76**) vezessük a reakciót, és ne alakuljon tovább aminná. A katalitikus hidrogénezés nem volt megfelelő, palladium-hidroxiddal nem ment végbe a redukció, platina-oxid katalizátorral viszont ciklopropil-amint kaptunk. A 2. fejezetben, az *N*-metil-hidroxilamin előállításánál alkalmazott oxálsavas módszernél, az *N*-metil-hidroxilamin-oxalátsó kivált a reakcióelegyből, ami megakadályozta a metilaminná történő redukciót, ugyanakkor nem zavarta a még jelenlévő kiindulási anyag reakcióját, és így sikerült tisztán az *N*-metil-hidroxilaminhoz jutni. Sajnos az *N*-ciklopropil-hidroxilamin-sók kristályosodási hajlama sokkal rosszabb volt, ezért itt nem vezetett eredményre ez a módszer. Ennek ellenére a palladium / szén katalizátoron végzett redukció során kapott reakcióelegyet a katalizátor kiszűrése után, további feldolgozás nélkül kondenzációs reakcióba vittük a benzaldehiddel, és így sikerült 38 %-os termeléssel a kívánt *N*-ciklopropil- α -fenilnitronhoz (**71a**) jutni. (40. ábra)



40. ábra

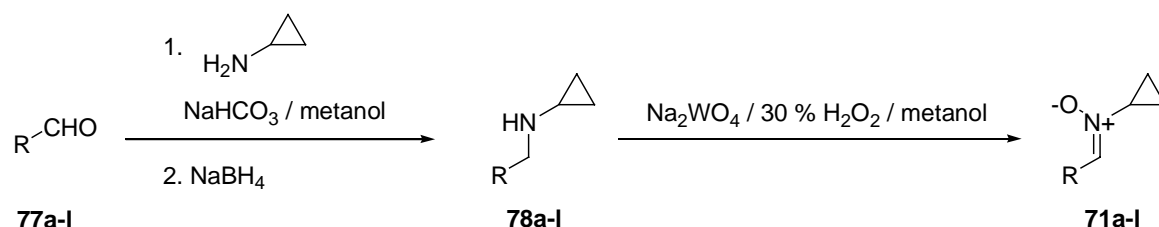
Az *N*-*terc*-butil-hidroxilamin előállításánál alkalmazott cinkpor / vizes ammónium-klorid jelenlétében végzett redukció viszont az *N*-ciklopropil-hidroxilamin előállítására is megfelelőnek bizonyult.⁷⁹ A feldolgozás után 77 %-os termeléssel kaptuk a bázist fehér kristályos anyagként, ennek kondenzációja benzaldehiddel valamivel jobb termeléssel szintén az *N*-ciklopropil- α -fenilnitront (**71a**) adta. A szabad bázis meglehetősen bomlékonynak tűnt, az ilyen hidroxilamin típusú vegyületek például könnyen oxidálódnak nitroso-vegyületekké, ezért megpróbáltunk sót képezni. A hidrokloridsó nem kristályosodott, az oxalátsót viszont sikerült kinyerni. Ez utóbbi sem bizonyult szobahőmérsékleten tartva megfelelően stabilnak, 0-4 °C közt tárolva viszont

néhány hétig el lehetett tartani bomlás nélkül. Az *N*-ciklopropil-hidroxilaminnak a metil- vagy *t*-butil-megfelelőivel szembeni gyengébb stabilitása szerencsére az *N*-ciklopropil-nitronoknál nem mutatkozott, az *N*-ciklopropil- α -fenilnitron (**71a**) és a később előállított többi *N*-ciklopropil-nitron is teljesen stabil, jól kristályosodó vegyület volt normál körülmények között.

Mivel az *N*-ciklopropil-hidroxilamin (**76**) fenti szintézise meglehetősen körülményes volt, kényelmesebb módszert kívántunk találni az α -aril és α -hetaril-*N*-ciklopropil-nitron sorozat előállítására.

3.4.3. *N*-ciklopropil-nitronok előállítása szekunder aminok oxidációjával

Az 1. fejezetben ismertettem, hogy nitronokat elő lehet állítani a megfelelő szekunder aminok oxidációjával is. Az α -aril-*N*-ciklopropil-nitronokhoz szükséges *N*-ciklopropil-*N*-benzilaminokhoz (**78a-l**) pedig könnyen juthatunk a megfelelő aromás aldehid és ciklopropilamin reakciójával. Az α -aril és α -hetaril-*N*-ciklopropil-nitron sorozatunkat (**71a-l**) ezen az úton állítottuk elő. (41. ábra)

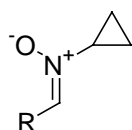


41. ábra

A megfelelő aromás aldehidet (**77a-l**) ciklopropilaminnal reagáltattuk nátrium-hidrogénkarbonát jelenlétében, majd a képződött Schiff-bázist nátrium-bórhidriddel redukáltuk a megfelelő szekunder aminná (**78a-l**). A **78a-l** aminok tisztasága a feldolgozás után megfelelő volt a következő lépéshez, ezért izolálás nélkül mentünk velük tovább, de hidrokloridsóként kristályos anyagot is képezhattünk belőlük. Az aminok oxidációját nátrium-wolframát / vizes hidrogén-peroxiddal végeztük, és így jutottunk közepes vagy jó termeléssel a (**71a-l**) nitronokhoz. (3. táblázat)

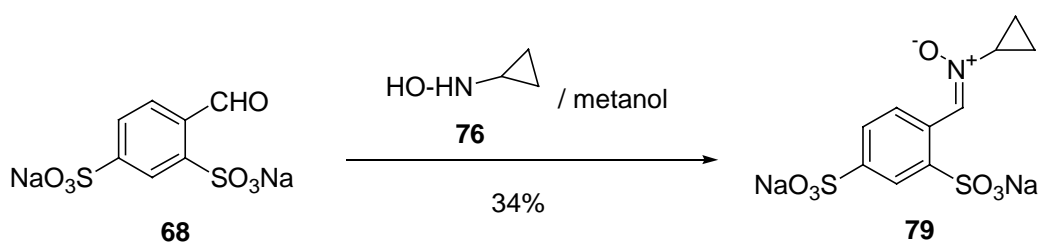
A fentiek szerint előállított α -aril-*N*-ciklopropil-nitronok szerkezetét spektroszkópai módszerekkel (IR, $^1\text{H-NMR}$, MS, HRMS) igazoltuk. Homonukleáris $^1\text{H-}^1\text{H-NOE}$ (Nuclear Overhauser Effect) mérésekkel megállapítottuk, hogy a **71a-l** nitronok *Z*-izomerek, ugyanis az α -C-H-t besugározva a ciklopropil C-H-n jelintenzitás-növekedést tapasztaltunk.

3. táblázat *N*-Ciklopropilaminok (**78a-l**) és *N*-ciklopropilnitronok (**71a-l**) előállítása



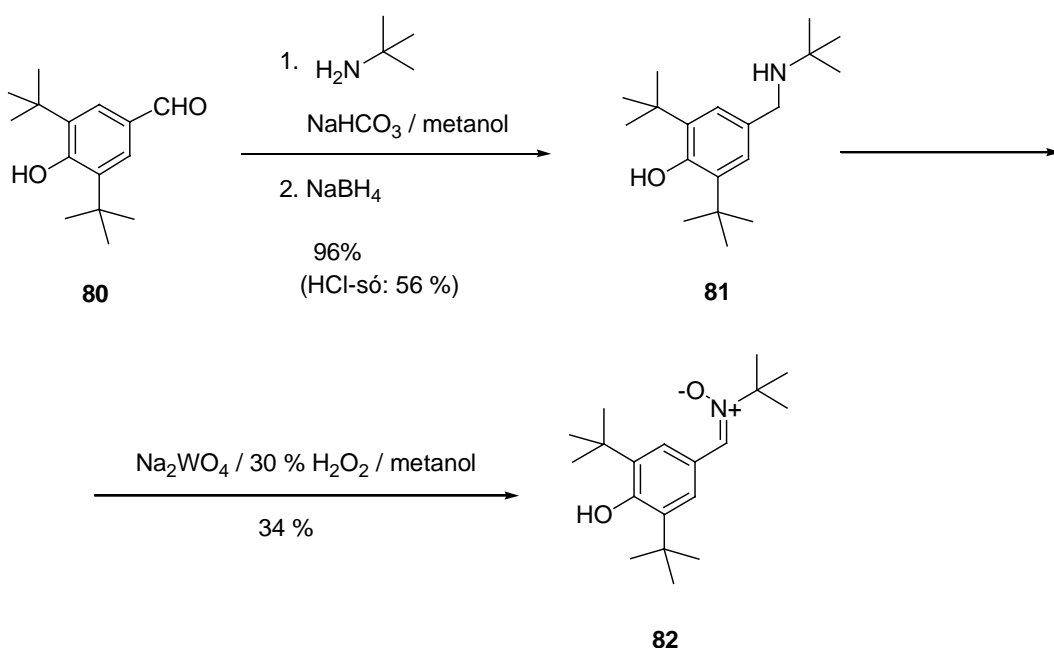
| R | Aminok | Termelés (%) | Nitronok | Termelés (%) |
|--|------------|----------------|------------|--------------|
| Fenil | 78a | 93 | 71a | 63 |
| 4-Fluor-fenil | 78b | 95 | 71b | 50 |
| 4-Cl-fenil | 78c | 99 | 71c | 53 |
| 4-Br-fenil | 78d | 97 | 71d | 66 |
| 2-Hidroxi-fenil | 78e | 99 | 71e | 52 |
| 3,4-Metiléndioxi-fenil | 78f | 95 | 71f | 62 |
| 3,4-Dimetoxi-fenil | 78g | 97 | 71g | 59 |
| 4-Etoxikarbonil-fenil | 78h | 88 | 71h | 39 |
| 3,5-Di- <i>terc</i> -butil-4-hidroxi-fenil | 78i | 62 (HCl-só) | 71i | 38 |
| 4-Trifluor-metil-fenil | 78j | 93 | 71j | 44 |
| 2-pirrol | 78k | 95 | 71k | 41 |
| 3-Piridil | 78l | 96 | 71l | 65 |

Az NXY-059-nek megfelelő *N*-ciklopropil-analógot (**79**) az *N*-ciklopropil-hidroxilaminnal való kondenzációs módszerrel kíséreltük meg előállítani. (42. ábra) A vegyületet azonban nem sikerült tisztán izolálni, ugyanis több mint 10 %-ban a kiindulási aldehiddel volt szennyezve. Így biológiai vizsgálatokra nem kerülhetett sor.



42. ábra

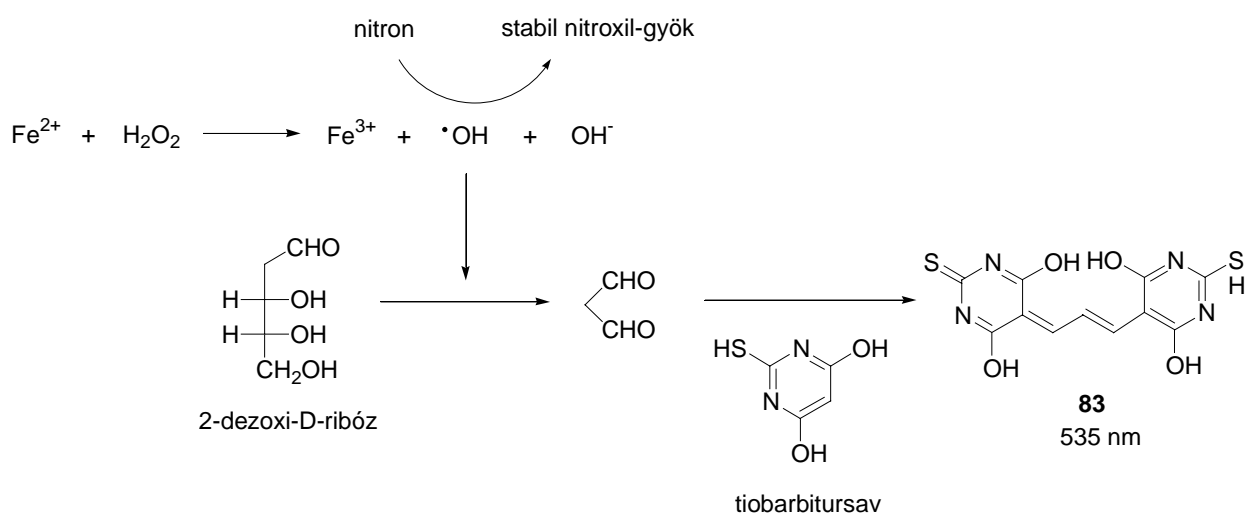
Ahhoz, hogy a szabadgyökfógo vizsgálatoknál jobban összehasonlíthassuk az *N*-*tert*-butil- és az *N*-ciklopropil-csoport szerepét, a PBN és az NXY-059 mellett előállítottuk az *N*-*tert*-butil- α -(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-nitron referenciavegyületet (**82**) is,⁸⁰ mely az ismert antioxidáns hatással rendelkező 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil (BHT) molekularészt tartalmazza. (43. ábra)



43. ábra

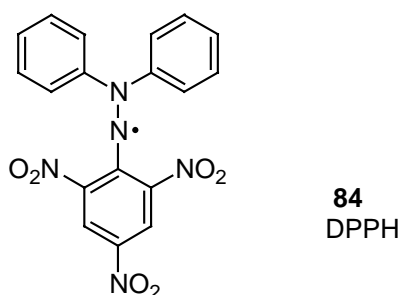
3.5. Az α -aril-*N*-ciklopropil-nitronok biológiai vizsgálata

A hidroxilgyökfogás a 2-deoxi-ribóz bomlásának gátlásával történt, amit a Fenton-reakcióban előállított hidroxilgyök idézett elő. A detektálást a bomlás során keletkező malon-dialdehid tiobarbitursavval képzett komplexének (**83**) spektrofotometriás mérésével lehetett végezni.⁸¹⁻⁸⁴ (44. ábra)



44. ábra

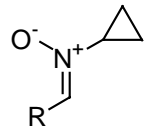
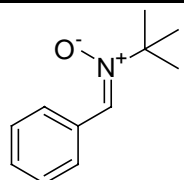
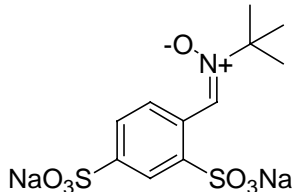
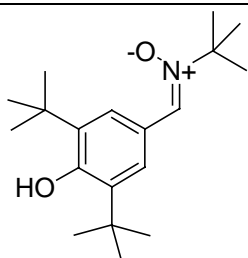
A hidroxilgyökfogás mellett vizsgáltuk a stabil 2,2-difenil-pikrilhidrazil-gyök (DPPH, **84**) fogását.⁸³⁻⁸⁵ (45. ábra)



(45. ábra)

A peroxil-gyököt jól modellezi a 2,2'-azobisz(2-metil-propionamidin) dihidrokloridból (AAPH) 37 °C- on képződő gyök. A mérés lényege a 46. ábrán látható.^{84,86,87} Ebben az

4. táblázat α -Aril- és α -hetaril-*N*-ciklopropil-nitronok (71a-l) szabadgyökfogó tulajdonsága

| Vegyület | Képlet | OH \cdot IC ₅₀ (mM) | DPPH IC ₅₀ (mM) | AAPH IC ₅₀ (mM) | |
|------------------------|--|--|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| 71a |  R = | Fenil | 1,2 | 0,15 | |
| 71b | | 4-Fluor-fenil | 0,04 | 0,32 | 0,08 |
| 71c | | 4-Cl-fenil | - | 5,2 | 0,26 |
| 71d | | 4-Br-fenil | - | 4,4 | 0,53 |
| 71e | | 2-Hidroxi-fenil | 0,63 | 0,56 | 0,005 |
| 71f | | 3,4-Metiléndioxi-fenil | - | 2,7 | 0,33 |
| 71g | | 3,4-Dimetoxi-fenil | - | 2,2 | 0,24 |
| 71h | | 4-Etoxikarbonil-fenil | - | 0,29 | 0,16 |
| 71i | | 3,5-Di- <i>terc</i> -butil-4-hidroxi-fenil | - | 0,1 | 0,005 |
| 71j | | 4-Trifluor-metil-fenil | | | 0,46 |
| 71k | | 2-pirrol | 12,4 | 3,4 | 0,02 |
| 71l | | 3-Piridil | - | 15 | |
| PBN (53) |  | | 17,8 | 26,7 | 1,6 |
| NXY-059 (66) |  | | 1,5 | 0,7 | 0,2 |
| 82 |  | | - | 0,19 | |

3.6. ESR vizsgálatok

Elkészült néhány vegyületünk elektronspin-rezonancia (ESR) spektruma is az AAPH-ból képzett szabadgyökfogás esetén. (47. ábra)

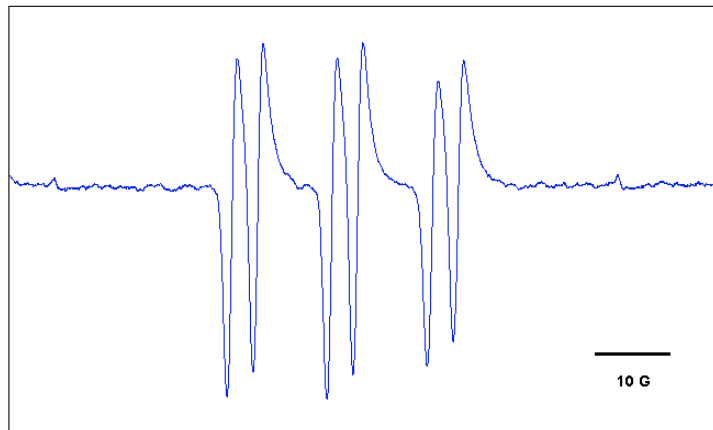
Az elvégzett néhány kísérletből annyit állapíthatunk meg, hogy az ESR-mérésben az *N*-ciklopropil- α -fenilnitron gyengébb szabadgyökfogónak bizonyult, mint a PBN, mert kisebb intenzitású, emiatt zajosabb spektrumot adott. Az *N*-ciklopropil- α -(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxi-fenil)-nitron viszont szép, intenzív spektrummal rendelkezik, de a spektrum alakja alapján elképzelhető, hogy ez inkább a BHT molekularészletnek köszönhető.

3.7. Összegzés

Munkánkban új *N*-ciklopropil- α -aril- és α -hetaril-nitronokat (**76a-I**) állítottunk elő,^{88,89} amelyek jó szabadgyökfogó tulajdonsággal rendelkeznek, és az *in vitro* szabadgyökfogó kísérletek szerint hatékonyabbak, mint a megfelelő *N-terc*-butil-analógok.

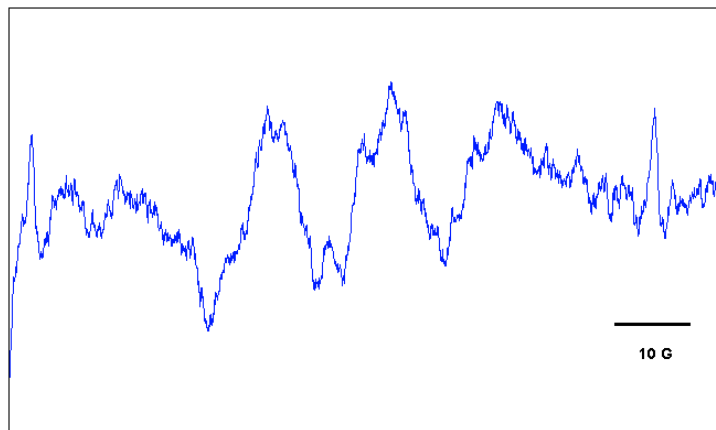
PBN (53)

PBN ESR spektruma ROO gyökkel



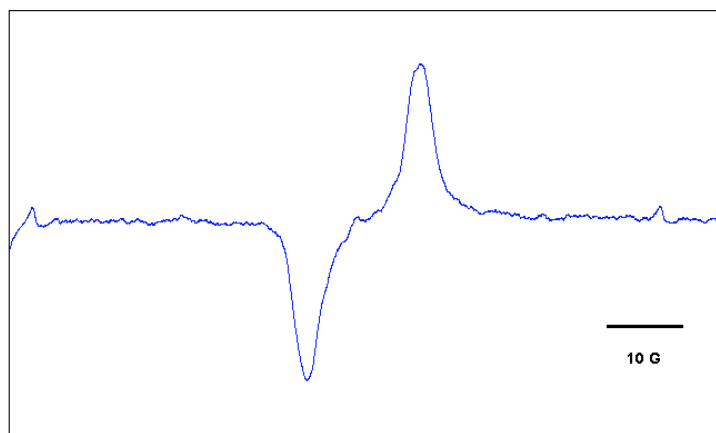
71a

VK220 ESR spektruma ROO gyökkel



71i

VK227 ESR spektruma ROO gyökkel



47. ábra

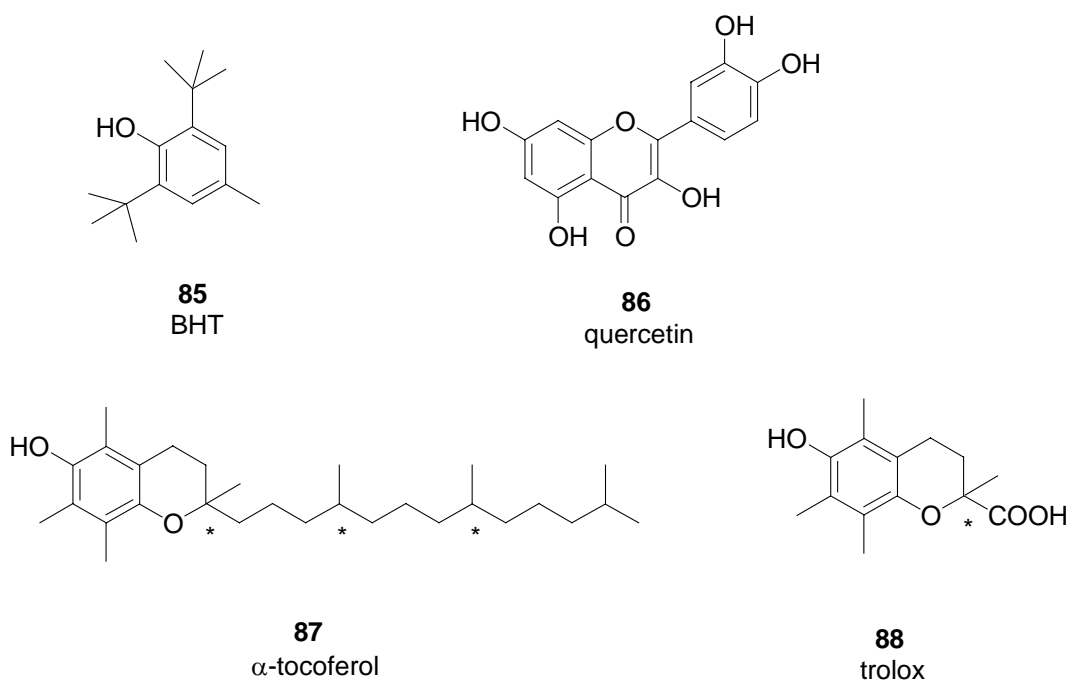
4. Trolox nitron-származékai

Az előző fejezetben ismertettem, hogy olyan új *N*-ciklopropil- α -aril-nitronokat (**71a-l**) állítottunk elő, amelyek az *in vitro* szabadgyökfogó vizsgálatokban nagyon szép eredményt mutattak. Hatékonyabbnak tűntek, mint a referenciavegyületként vizsgált más nitron szerkezetű vegyületek, pl. az *N-terc*-butil- α -fenil-nitron (PBN, **53**), vagy ennek 2,4-diszulfonsav-dinátriumsója (NXY-059, **66**), amelyet a stroke indikációjára fejlesztenek, és a klinikai vizsgálatok harmadik szakaszában van.

Ezeknek az *N*-ciklopropil-nitronoknak (**71a-l**) az újdonsága iparjogvédelmi szempontból kifogásolható, mert egy amerikai szabadalom⁷⁵ már említette két képviselőjüket. Igaz, semmilyen előállítási, fizikai, spektroszkópiai, aktivitási adatot nem közöltek, tehát gyakorlatilag új molekulák voltak, de az említett amerikai szabadalmat sajnos újdonságrontónak lehetett volna tekinteni. Gyógyszergyári kutatásban különösen fontos, hogy szabadalmaztatható vegyületeket állítsunk elő, ezért a szabadgyökfogó nitronokkal kapcsolatos munkánkat folytatva olyan vegyületeket kívántunk találni, amelyek szabadalmi szempontból is teljesen újak.

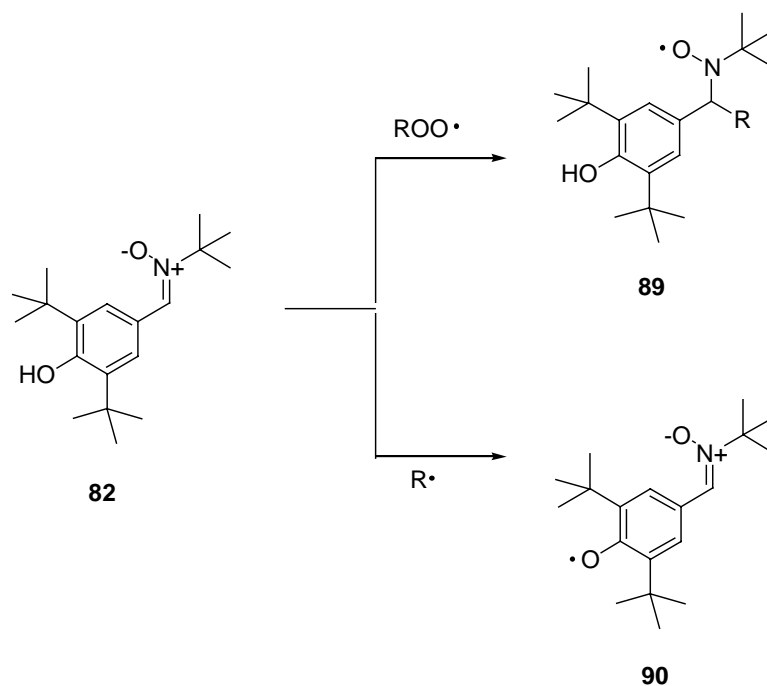
Előnyösnek gondoltuk azt is, ha bővítjük azoknak a szabadgyököknek a körét, amelyeket molekuláinkkal csapdázni kívánunk. A nitronok az irodalom szerint leginkább *C*-központú gyökök fogására alkalmasak,⁹⁰ bár irodalmi és saját kísérleti adataink alapján is képesek pl. peroxil-gyökök fogására is. Ezért célul tűztük ki olyan új molekulák előállítását, amelyek a szervezetben leggyakoribb, és talán legkárosabb hidroxil-gyökkel szemben, valamint a peroxinitrittel (ONOO⁻) és a nitrogén-monoxiddal (NO) szemben is hatékonyak lesznek. Ehhez más mechanizmussal működő, nem nitron típusú szabadgyökfogó vagy antioxidáns molekularészletet kellett keresnünk.

A fenolos antioxidáns vegyületek ilyen más mechanizmussal működő szabadgyökfogó vegyületek. Példaként említhetjük a 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxi-toluolt (BHT, **85**), a növényi flavonoidokat, pl. a quercetin (**86**), vagy az E-vitamin fő alkotóját az α -tocoferolt (**87**) és annak hidrofil származékát, a troloxot (**88**). (48. ábra)



48. ábra

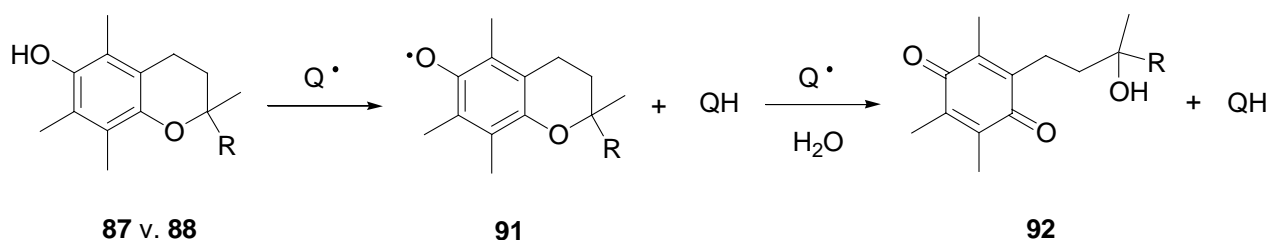
Korábban már próbálkoztak hasonló vegyületekkel, azaz fenolos antioxidáns és szabadgyökfogyó nitroncsoport egy molekulában történő alkalmazásával. Pacifici és Browning így állította elő a BHT és a PBN kombinálásával kapható *N-terc-butyl- α -(3,5-di-*terc*-butyl-4-hidroxi-fenil)-nitron* (**82**).⁸⁰ Pacifici és Browning azt is megállapította, hogy a molekula különbözőképpen viselkedik alkil- illetve peroxilgyökökkel szemben. (49. ábra) Alkilgyökök inkább a nitroncsoporttal reagálnak nitroxilgyök (**89**) képződése közben, míg a peroxilgyökök a fenolos OH-n fenoxilgyök (**90**) képződésével. A megkülönböztetésben az segített, hogy a kétféle gyöknek jellegzetesen eltér az ESR spektruma. A szabadgyökfogyó kísérletek vegyes eredményt hoztak.^{80,90,99} Barclay és Vinqvist⁹⁰ a nitron- és a fenolos hidroxilcsoport együttes alkalmazásánál nem észlelték azok egymást erősítő hatását.



49. ábra

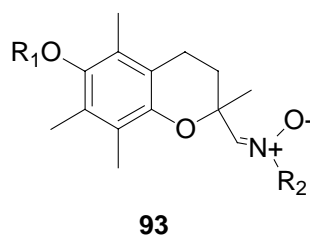
4.1. Trolox nitron-származékainak szintézise

Az α -tocoferol (**87**) és a trolox (**88**) a legtöbb szabadgyököt megfogja, de különösen kiválóak hidroxil- és peroxi-gyökökkel szemben. A belőlük keletkező gyök (**91**) reagálhat egy újabb gyökkel, ami könnyen hidrolizálhat, és végül kinonos szerkezetű molekula (**92**) jön létre. A **92** vegyülethez jutunk akkor is, ha a troloxot vas(III)-kloriddal vizes metanolban oxidáljuk. Az α -tocoferolt és a troloxot láncczáró molekuláknak is szokták nevezni, mert végtermékként nem gyökös molekulákat kapunk.⁹²



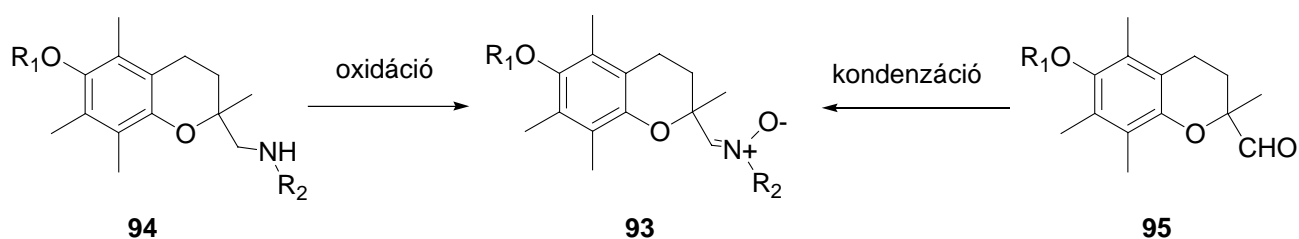
50. ábra

A kiváló antioxidáns trolox és a jó szabadgyökfogó PBN nitroncsoportjának kombinációjával a **93** általános képletű vegyületeket kívántuk előállítani. (51. ábra) R₂ csoportnak megfelelőnek tartottuk a t-butilt és a ciklopropilt. A *terc*-butil csoport szinte az összes nitron-típusú szabadgyökfogó vegyületben a nitrogén szubsztituense, a ciklopropil csoportról pedig a 3. fejezetben kimutattuk, hogy szintén kiváló szabadgyökfogó tulajdonságokat kölcsönöz a molekulának. Az R₁-csoportnak hidrogénnek kell maradnia ahhoz, hogy megmaradjon a trolox antioxidáns hatása. Ennek ellenére szeretettük volna elkülöníteni a fenolos hidroxilcsoport és a nitroncsoport szabadgyökfogó hatását, ezért olyan *O*-védett molekulák előállítását is terveztük, amelyekkel bizonyítani lehet a nitroncsoport jótékony szerepét a szabadgyökfogó kísérletekben, amennyiben van. R₁-nek elképzelhetőnek tartottunk acilcsoportot, pl. acetilt, amely kémiai-biológiai rendszerekben valószínűleg könnyen rákapcsolódhat a trolox hidroxilcsoportjára, és ugyanakkor könnyen el is távozhat onnan, vagy valamilyen alkilcsoportot, pl. metilt, amely valószínűleg véglegesen blokkolná a hidroxilcsoport szabadgyökfogó hatását.



51. ábra

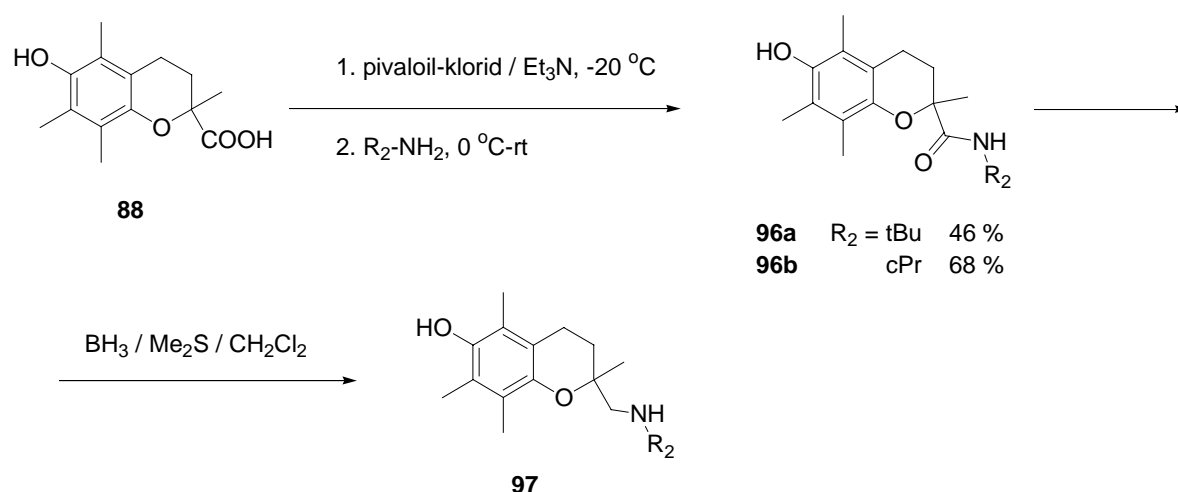
A **93** trolox-nitronok szintézisét a **94** szekunder aminok oxidációjával vagy a megfelelő aldehid (**95**) és *N*-alkil-hidroxilamin közvetlen kondenzációjával terveztük. (52. ábra) A módszert ismertettem a 3. Fejezetben, kiválóan használható *N*-ciklopropil-nitronok előállítására.



52. ábra

Az irodalomban nem találtunk példát trolox *N-terc*-butil- vagy *N*-ciklopropilamin-származékainak előállítására. Más aminokra ugyanakkor ismert olyan módszer, ami szerint a troloxot a megfelelő aminnal 1,1'-karbonil-diimidazol segítségével reagáltatják, majd a kapott savamidot litium-aluminium-hidriddel vagy borán dimetil-szulfid komplexével redukálják.⁹³ Elsőnek mi is ezen az úton próbálkoztunk..

A savamid-képzést először egy vízoldható karbodiimiddal, az etil-*N,N*-dimetil-amino-propil-karbodiimid-hidrokloriddal kíséreltük meg. A termelés meglehetősen gyenge volt, az *N*-ciklopropil-származék esetében csak 26 %. Ha azonban a troloxból pivaloil-kloriddal képzett vegyesanhidriden keresztül végeztük a kapcsolást, akkor az *N-terc*-butil-amidhoz (**96a**) közepes, az *N*-ciklopropil-származékhoz (**96b**) pedig jó termeléssel jutottunk. A redukció a borán-dimetil-szulfid-komplexszel elég bizonytalan volt, elképzelhető, hogy a reagens változó minősége miatt. (53. ábra)

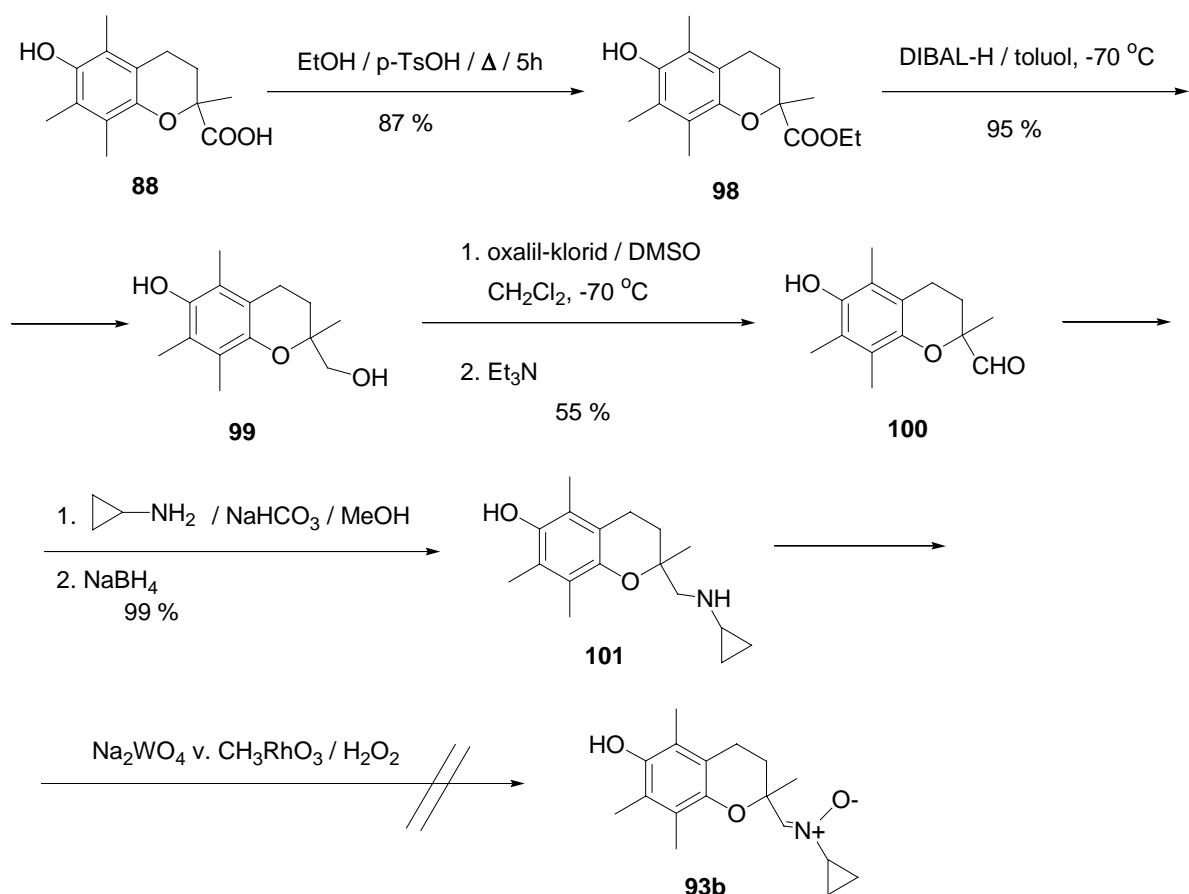


53. ábra

A fenti nehézségek miatt más megoldást kerestünk a **97** amin előállítására, és erre kínálkozott a 3. Fejezetben, a **78a-I** *N*-ciklopropil-aminok szintézisének is használt módszer. Ennek során a megfelelő aldehiddel és aminnal Schiff-bázist képezünk, majd azt redukáljuk. Ehhez a trolox aldehyd származékára (**100**) volt szükségünk, amit korábban 7 %-ban melléktermékként kaptak a trolox litium-aluminium-hidriddel végzett redukciója során.⁹⁴ Emellett ismert volt az *O*-védett trolox-észterekből az *O*-védett, pl. *O*-benzil- vagy *O*-(*terc*-butil-dimetil-szilil)-trolox-aldehydek előállítása két

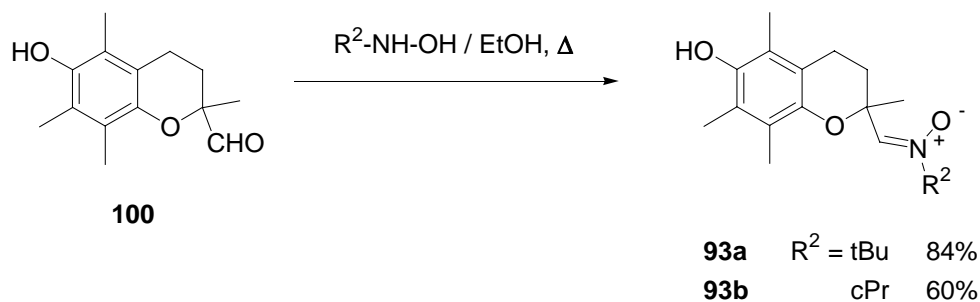
lépésben, amikor az észtert először di-izobutil-alumínium-hidriddel alkohollá redukálják, majd azt Swern-oxidációban visszaoxidálják aldehiddé.^{95,96}

Ennek megfelelően a troloxot (**88**) először etanolban p-toluol-szulfonsav katalizátor jelenlétében észtereztük, ezután a kapott trolox-etil-észtert (**98**) di-izobutil-alumínium-hidriddel $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on redukáltuk alkohollá (**99**), végül annak Swern-oxidációja adta a kívánt trolox-aldehidet (**100**). A **100** aldehiddől ciklopropil-aminnal metanolban nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében Schiff-bázist képeztünk, majd azt nátrium-bórhidriddel redukáltuk a megfelelő aminná (**101**). Ennek oxidációja az előállítani kívánt **93b** nitronná azonban eredménytelen volt, mert nátrium-wolframát vagy metil-trioxo-rénium katalizátor és hidrogén-peroxid használata is többkomponensű reakcióelegyet eredményezett. Ennek oka talán éppen a trolox antioxidáns tulajdonsága, ami itt a hidroxil-csoport oxidációra való hajlamában nyilvánul meg. (54. ábra)



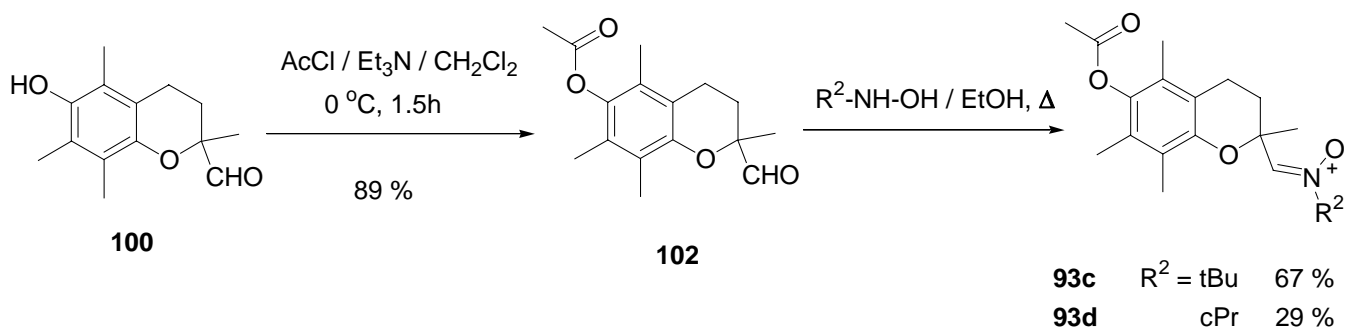
54. ábra

A trolox-nitronok szintézisére tervezett szekunder-amin-oxidációs módszer tehát nem sikerült. Miután már kezünkben volt a trolox aldehid-származéka (**100**), így megkíséreltük kondenzációs reakcióba vinni az *N-terc*-butil- illetve az *N*-ciklopropil-hidroxilammal, aminek eredményeként jó termeléssel jutottunk a trolox *N-terc*-butil (**93a**) illetve *N*-ciklopropil-nitron-származékához (**93b**). (55. ábra)

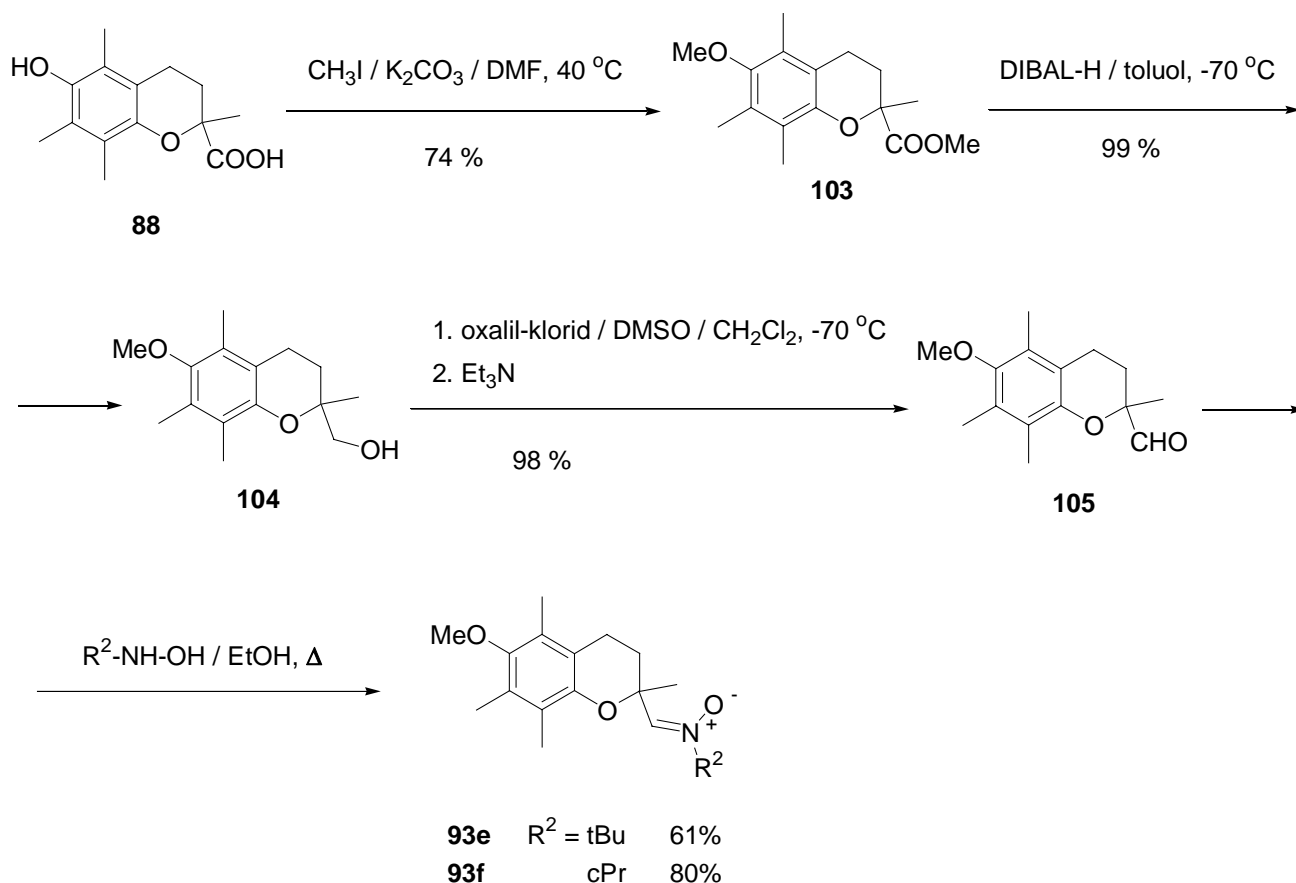


55. ábra

A nitroncsoport szabadgyökfogó hatásának szelektív vizsgálatára szánt *O*-acetyl- és *O*-metil trolox-nitronok előállítását is hasonló módon végeztük. (56. illetve 57. ábra) Az acetilezést a trolox-aldehiden (**100**) hajtottuk végre, mert a trolox-etilészter *O*-acetyl származéka a következő lépések valamelyikében, valószínűleg a Swern-oxidációban a feldolgozás alatt a trietilamin-felesleg hatására dezacetileződést szenvedett. (56. ábra) Az *O*-metil-trolox-nitronokat úgy állítottuk elő, hogy először elkészítettük az *O*-metil-trolox-metilésztert (**103**) a trolox metilezésével kálium-karbonát jelenlétében metil-jodiddal, majd azt a már említett módon továbbalakítottuk a **93e,f** vegyületekké. (57. ábra)



57. ábra



57. ábra

Új vegyületeink (**93a-f**) mind kristályos anyagok. Szerkezet-felderítésük különböző spektroszkópai módszerekkel történt. Homonukleáris ^1H - ^1H -NOE (Nuclear Overhauser Effect) mérésekkel azt is megállapítottuk, hogy a **93a-f** nitronok Z-izomerek.

4.2. Trolox-nitronok biológiai vizsgálata

A vegyületek biológiai hatékonyságát *in vitro* és *in vivo* modelleken teszteltük. Vizsgáltuk a szabadgyökfogó hatást különböző reaktív oxigén és nitrogén vegyületekkel szemben ($\cdot\text{OH}$, ONOO^- , $\cdot\text{NO}$ és $\text{ROO}\cdot$). A hidroxil- ($\cdot\text{OH}$)⁸¹⁻⁸⁴ és a peroxilgyökfogás (TRAP)^{84,86,87} a 3. fejezetben leírt módszerrel történt. Emellett megnéztük a vegyületek hatékonyságát peroxinitrittel (ONOO^-)^{84,97,98} és nitrogén-monoxiddal ($\cdot\text{NO}$)⁹⁹ szemben. Vizsgáltuk továbbá a Fe^{2+} által kiváltott lipidperoxidáció (LPO) gátlását patkányagyból nyert mitokondrium-preparátumon.^{84,99-101} Referenciavegyületeknek a PBN-t, az NXY-059-et és a troloxot választottuk. Az eredményeket az 5. táblázatban foglaltam össze.

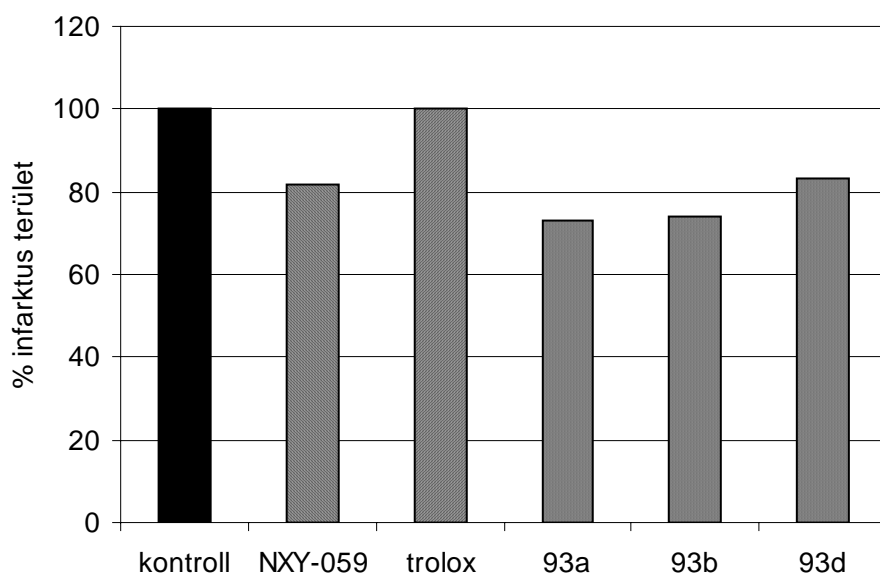
Megállapíthatjuk, hogy elképzelésünk, azaz a trolox és a nitroncsoport kombinációja előnyös. Új vegyületeink mind hatékonyabbak az *in vitro* tesztekben, mint azok a referencia-vegyületek (PBN, NXY-059), amelyek csak nitroncsoportot tartalmaznak. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy kiemelt referencia-vegyületünk, az NXY-059 kiváló *in vivo* és humán hatékonyságát sem csak szabadgyökfogó mechanizmussal magyarázzák, hiszen az *in vitro* kísérletekben csak közepes szabadgyökfogóként viselkedik.⁵¹ Ennek ellenére, az *O*-védett származékoknál (**93c-f**) is, különösen az *N*-ciklopropil-nitronok (**93d,f**) esetében, amikor csak a nitron-molekularész lehet felelős a szabadgyökfogásért, a PBN-t és az NXY-059-et meghaladó hatást kaptunk. A troloxszal összehasonlítva az *in vitro* tesztekben molekuláink azzal összemérhető hatást értek el, kicsit gyengébbet a hidroxil-gyökfogásban, kicsit erősebbet a peroxil-gyökfogásban. Az *O*-védett származékok (**93c-f**) esetében a hidroxil és a peroxil-gyökfogásnál a szabad OH-csoportot tartalmazó származékokkal (**93a,b**) szemben tapasztalt hatásvesztés vagy drasztikus csökkenés jól mutatja, hogy ezeknek a gyököknek a megfogásában elsősorban a fenolos OH-nak van szerepe. Arra egyelőre mi sem találtunk magyarázatot, hogy minek köszönhető az *O*-védett vegyületek hatékonysága a peroxinitrit-fogásnál, miközben a nitron referenciavegyületek hatástalanok. A lipid-peroxidációs kísérlet viszont határozott különbséget mutatott a trolox-nitron-vegyületeink javára, a **93a** 13-szor, a **93b** 37-szer hatékonyabb volt, mint a trolox.

5. táblázat Trolox-nitronok (93a-f) szabadgyökfogyó és lipid-peroxidáció gátló hatása

| | | $\cdot\text{OH}$ IC ₅₀ , mM ^a | ONOO ⁻ IC ₅₀ , mM ^a | $\cdot\text{NO}$ IC ₅₀ , mM ^a | TRAP IC ₅₀ , μM ^a | LPO IC ₅₀ , μM ^a |
|---------------------|---|--|---|--|--|---|
| | | | | | | |
| 93a | R ¹ = H, R ² = tBu | 0,17 (±0,03) | 3,2 (±1,4) | 6,8 (±2,2) | 5,5 (±2,0) | 2,0 (±0,6) |
| 93b | R ¹ = H, R ² = cPr | 0,15 (±0,01) | 1,1 (±0,3) | 12 (±1,8) | 6,0 (±1,2) | 0,68 (±0,04) |
| 93c | R ¹ = Ac, R ² = tBu | nh | nh | 19 (±1,2) | 895 (±110) | 10 (±1,3) |
| 93d | R ¹ = Ac, R ² = cPr | nh | 0,59 (±0,22) | 7,4 (±0,8) | 117 (±9) | 3,7 (±0,6) |
| 93e | R ¹ = Me, R ² = tBu | nh ^b | 3,7 (±0,7) | 22 (±4) | 2940 (±350) | 23 (±2,4) |
| 93f | R ¹ = Me, R ² = cPr | nh ^b | 1,2 (±0,3) | 11 (±1,4) | 296 (±48) | 20 (±1,8) |
| Trolox (88) | | 0,06 (±0,01) | 0,55 (±0,09) | 19 (±1,2) | 10 (±0,6) | 25 (±0,6) |
| PBN (53) | | 43 (±11) | nh | 77 (±4,2) | 3065 (±480) | 16 (±1,3) |
| NXY-059 (66) | | 1,5 (±0,12) | nh | nh | 437 (±123) | 5491 (±58) |

^a Az eredmények 3 párhuzamos kísérlet átlagértékei, zárójelben a szórások (nh = nincs hatás). ^b rossz oldhatóság

Néhány vegyületünket (**93a**, **93b** és **93d**) megvizsgáltunk *in vivo*, a fokális ischaemiát jól modellező pMCAo (permanent middle cerebral artery occlusion) tesztben.^{99,102,103} A vizsgálat egéren történt, tesztvegyület nélkül (kontroll) vagy a vizsgált anyagokat egyszeri i. p. adagolással bejuttatva 10 mg / kg dózisban 30 perccel az érelzárás után, és az agyi infarktus területe lett meghatározva. A kontrollhoz viszonyított %-os eredmények az 58. ábrán láthatók (* p <0,05, n = 4-10).



58. ábra

A pMCAo-tesztben a trolox hatástalan volt. Saját vegyületeink az NXY-059-hez hasonló vagy jobb hatást értek el. Az NXY-059 18 %-kal csökkentette az infarktus területét, és ezzel lényegében megegyezően, 17 %-kal az *O*-acetyl-*N*-ciklopropil-nitron-származék (**93d**). A nem védett trolox-nitronok viszont kifejezetten hatékonyabbak voltak az NXY-059-nél, a **93a** *N-terc*-butil származék 27, míg a **93b** *N*-ciklopropil-származék 26 %-kal csökkentette az infarktus területét.

4.3. Összegzés

Az ismert antioxidáns trolox új, nitroncsoportot is tartalmazó származékait (**93a-f**) sikerült előállítani. A kombinációtól azt vártuk, hogy a kétféle szabadgyökfogó képesség ötvözése egy molekulában a hatékonyság növekedését eredményezi majd. Elképzelésünket az *in vitro* és *in vivo* biológiai kísérletek igazolták. Az új molekulák kiváló szabadgyökfogó és lipid-peroxidáció gátló tulajdonságokkal rendelkeztek, és hatékonyan csökkentették a pMCAo modellben az agyi infarktust.⁹⁹

5. Kísérleti rész

A vizsgált anyagok olvadáspontját Büchi kapilláris olvadáspontmérő készülékkel határoztuk meg. Az infravörös spektrumok felvétele PERKIN ELMER 1000 spektrofotométerrel történt, KBr pasztillában. A ^1H -NMR spektrumok Varian VXR-300 vagy Varian Inova-300 (^1H : 300 MHz) készüléken lettek felvéve, a feltüntetett NMR oldószerben, TMS belső standard alkalmazásával. A tömegspektrumok VG-TRIO-2 -spektrométerrel (EI, elektron energia: 70 eV, ionforrás hőmérséklete: 250 °C), vagy FISONS MD-800 GC-MS készülékkel (Supelco MDN-5S oszlop (30 m \times 0,25 mm \times 0,1 μm), hélium gáz, 50 kPa, 240 °C, EI mód) készültek. A reakciókövetésnél vékonyréteg-kromatográfiát alkalmaztunk, Kieselgél 60 F₂₅₄ lapokon, az egyes reakciónál megadott futtató rendszerekben. A kísérleteinkhez szükséges vegyszereket az Aldrich és a Merck cégtől szereztük be.

5.1. A 2. fejezethez kapcsolódó kísérletek

5.1.1. 3,4-Dihidro-4-(3,4-diklór-fenil)-2H-naftalin-1-on (39)

Az 1-naftolt (21,62 g, 0,15 mól) 1,2-diklórbenzolban (140 ml) oldjuk, majd kevertetés közben vízmentes alumínium-kloridot (50 g, 0,375 mól) adunk hozzá. A reakcióelegyet 100 C°-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten kevertetjük egy órát. Szobahőmérsékletre történő hűtés után jég (240 g) és cc. sósav (70 ml) elegyére öntjük, majd diklórmetánt (200 ml) adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist diklórmetánnal (2 x 200 ml) extraháljuk. A szerves fázist vízzel (200 ml) mossuk, celittel (20 g) és aktív szénrel (10 g) 10 percet kevertetjük, szűrjük, majd az oldószereket vákuumban lepároljuk. A maradék olajhoz (kb. 45-50 g) metanolt (44 ml) adunk. A kristályosan kivált terméket szűrjük, majd metanollal mossuk.

Termelés: 34,9 g (80 %) majdnem fehér kristályos anyag.

Op.: 99-101 °C. (Ir. op.: 99-101 °C²²)

5.1.2. **3,4-Dihidro-4-(3,4-diklór-fenil)-2H-naftalin-1-on oxim (49)**

A **39** tetralont (2,91 g, 0,01 mól), a hidroxilamin-hidrokloridot (3,49 g, 0,05 mól), a nátrium-acetátot (4,11 g, 0,05 mól) etanol (60 ml) és víz (24 ml) elegyében szuszpendáljuk. A reakcióelegyet 4 órát forraljuk, majd szobahőmérsékletre visszahűtve vizet (36 ml) adunk hozzá. A terméket szűrjük, vízzel mossuk.

Termelés: 2,98 g (97 %) fehér kristályos anyag.

Op.: 160-161,5 °C. (Ir. op.: 155-158 °C¹⁰⁴)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,00-2,25 (m, 2H, H-3), 2,70-2,90 (m, 2H, H-2), 4,12 (t, 1H, H-4), 6,89 (dd, 1H, H-16), 6,92 (d, 1H, H-15), 7,19 (d, 1H, H-12), 7,25-7,50 (m, 3H, H-6,7,8), 7,98 (d, 1H, H-9), 8,64 (s, 1H, H-oxim).

5.1.3. **cisz-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin ((±)-50)**

Heraeus K0218 típusú 10 % Pd / C katalizátort (0,5 g) 10 ml -18 °C-os metanolban szuszpendálunk, és argonáram mellett bemérjük egy hidrogénező készülékbe, majd hozzáadjuk a **49** oxim (2,0 g, 6,5 mmól) metanos (100 ml) oldatát. A készüléket hidrogénnel átöblítjük, és szobahőmérsékleten, légköri nyomáson végezzük a hidrogénezést. A reakció 1h alatt végbemegy, ezután a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk.

Termelés: 1,91 g (99 %) fehér kristályos anyag.

Olvaspont: 235-240 °C. (Ir. op.: >295 °C¹⁷)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,80-2,00 (m, 3H, 1-H2 és 2H-3), 2,04 (s, 3H, CH₃), 2,10-2,20 (m, 1H, 1H-2), 4,06 (t, 1H, H-4), 5,20 (t, 1H, H-1), 5,93 és 6,03 (d, 1H, NH), 6,80-7,40 (m, 7H, aromás).

5.1.4. **N-Metil-[4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-en]-amin-N-oxid (51)**

A **39** tetralont (46,08 g, 0,158 mól), az N-metil-hidroxilamin-hidrokloridot (26,45 g, 0,317 mól) és a vízmentes nátrium-acetátot (25,98 g, 0,317 mól) etanolban (600 ml) 4 órát forraljuk, majd az oldószert légköri nyomáson lepároljuk. A maradékhoz diklórmetánt (200 ml) és vizet (200 ml) adunk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel (100 ml) mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékhoz 65 ml t-butil-metil-étert (MTB) adunk, és a kristályos terméket szűrjük, MTB-vel mossuk.

Termelés: 43,0 g (85 %) sárgásfehér kristályos anyag.

Op.: 175-179 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,10-2,30 (m, 2H, H-3), 2,50-2,80 (m, 2H, H-2), 3,88 (s, 3H, H-NMe), 4,12 (t, 1H, H-4), 6,83 (dd, 1H, H-16), 6,97 (d, 1H, H-15), 7,19 (d, 1H, H-12), 7,25-7,50 (m, 3H, H-6,7,8), 9,63 (d, 1H, H-9).

IR (KBr) (cm⁻¹): 1470, 1201 (N → O), 1642 (C = N), 1130, 1077 (Ar – Cl), 1588, 832, 767 (Ar), 2937, 1524, 1353, 1032, 949, 712, 560.

MS m/z (rel. int. %): 323 (6,0) [M+4]⁺; 321 (33,0) [M+2]⁺; 319 (49,0) [M]⁺; 306 (18,0); 304 (68,0); 302 (100,0); 279 (3,0); 277 (13,0); 275 (21,0); 206 (4,0); 204 (23,0); 202 (29,0); 160 (20,0); 128 (30,0); 115 (33,0).

5.1.5. *N*-metil-hidroxilamin-oxalát (52)

Egy 500 ml-es hidrogénező készülékbe bemérünk vízben (1,22 ml) és -18 °C-os metanolban (10 ml) szuszpendált Heraeus K0218 típusú 10%-os Pd/C katalizátort (0,61 g), majd hozzámérjük az oxálsav-dihidrát (12,61 g, 0,1 mol) és a nitrometán (10,8 ml, 0,2 mol) szobahőmérsékletű metanollal (90 ml) készített oldatát. A készüléket nitrogéngázzal levegőmentesítjük, hidrogéngázzal átöblítjük, és atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. A redukció közben a hőmérséklet 23 °C-ról 34 °C-ra emelkedik, és az elméletileg szükséges hidrogén felének felvételénél (kb. 1,5 h) megindul a termék kristályos kiválása. Az elméleti hidrogén (0,8 g, 9800 ml) felvétele kb 4,5 h alatt történik meg, ezután a készüléket nitrogéngázzal átöblítjük. A szuszpenzióhoz vizet (100 ml) adunk, és 40 °C-ra melegítjük, így a termék oldatba megy. A katalizátort előmelegített szűrőn kiszűrjük, és 40 °C-os vízzel (2 x 15 ml) mossuk. Az oldószereket 150-50 mbar nyomáson 40-60 °C hőmérsékleten lepároljuk. A kapott fehér szilárd maradékhoz metanolt (40 ml) adunk, és 5 órát 0 °C-on kevertetjük. A terméket szűrjük, és 0 °C-os metanollal (2 x 10 ml) mossuk, max. 60 °C-on szárítjuk. Termelés: 15,88 g (86 %) fehér kristályos anyag.

Op.: 158-160 °C (Ir. op.: 158 °C ³⁶)

5.1.6. *N*-Metil-[4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-en]-amin-*N*-oxid (51) előállítás *N*-metil-hidroxilamin-oxaláttal

Az 5.1.4. szerinti kísérlet 23,28 g (0,08 mol) 4-(3,4-diklór-fenil)-3,4-dihidro-1-naftalinonból (39), 14,72 g (0,08 mol) *N*-metil-hidroxilamin-oxalátból (52), 15,68 g (0,16 mol) kálium-acetátból és 300 ml etanolból kiindulva.

Termelés: 20,3 g (79 %).

**5.1.7. *cisz-N-Metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin*
hidrogénklorid ((±)-37)**

Az **51** nitront (11,2 g, 35 mmól) metanolban (200 ml) szuszpendáljuk, majd semlegesre és vízmentesre mosott Raney-Ni katalizátor (kb. 3-4 g) jelenlétében atmoszférikus nyomáson, 25 C°-on hidrogénezzük. Az elméletileg szükséges hidrogén felvétele után (5-6 óra) a katalizátort szűrjük, a metanolt lepároljuk. A maradékot etanolban (60 ml) oldjuk, és kevertetés közben 6,8 mólos sósavas etanolt (5,1 ml) csepegtetünk hozzá. A kristályosan kivált terméket szűrjük, etanollal mossuk.

Termelés: 11,5 g (81 %) fehér kristályos anyag.

Olvadáspont: 290-291 °C. (Ir. op.: 275-277 °C ²²)

**5.1.8. *cisz-(1S)-N-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin*
hidroklorid (sertraline hidroklorid) ((+)-37)**

Cisz-racém hidroklorid só ((±)-37) (10,27 g, 30 mmól) diklórmétánban (70 ml) szuszpendálunk, és vizes nátrium-karbonát oldattal (40 ml) extraháljuk. A vizes fázist diklórmétánnal (30 ml) extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük. A diklórmétánt vákuumban lepároljuk, a maradékot etanolban (100 ml) oldjuk és *R*-(-)-mandulasavat (4,56 g, 30 mmól) adunk hozzá. A mandulasavas só néhány perc után kezd kristályosodni, hat órán át 25 C°-on kevertetjük, majd szűrjük, és etanollal (50 ml) mossuk. *Cisz*-(1S)-*N*-metil-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamin mandelát só (5,65 g, 41 %) kapunk, melynek olvadáspontja: 189-191 °C. (Ir. op.: 190-191 °C ²²)

Előzőekben előállított mandelát só (5,04 g, 11 mmól) diklórmétánnal (50 ml) és 2 M vizes nátriumhidroxid oldattal (30 ml) kevertetünk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist diklórmétánnal (20 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot etanolban (30 ml) oldjuk, kevertetés közben 6,8 mólos sósavas etanolt (1,62 ml) adunk hozzá. A termék azonnal kristályosodik, szűrjük és etanollal mossuk.

Termelés: 3,2 g (85 %) fehér kristályos termék.

Op.: 246-249 °C. (Ir. op.: 243-245 °C ²²)

$[\alpha]_{25}^D = +38,9^\circ$ (c=2, metanol). (Ir. $[\alpha]_{25}^D = +370,9^\circ$ (c=2, metanol) ²²)

5.2. A 3. fejezethez kapcsolódó kísérletek

5.2.1. *N-terc-butil-hidroxilamin hidroklorid (70)*

A 2-metil-2-nitro-propán (9,36 g, 0,09 mol), az ammónium-klorid (4,86 g, 0,09 mol) és a víz (90 ml) oldatának kétfázisú emulziójához 10-15 °C között cinkport (11,87 g, 0,18 mol) adagolunk 5 óra alatt, majd tovább kevertetjük szobahőmérsékleten 15 órát. A reakció során keletkező cink-hidroxid csapadékot kiszűrjük. A szűrletet kálium-karbonáttal (kb. 130 g) lúgosítjuk és telítjük. 3 x dietiléterrel extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk.

Termelés: 5,74 g (71 %) fehér kristály, amit azonnal felhasználhatunk nitronképzéshez.

VRK: $R_f = 0.89$ (piridin / ecetsav / víz / etil-acetát, 16:5:9:70 (30-as császár), előhívás KMnO_4 -tal).

Az *N-t-butil-hidroxilamin* bázisból képezhetünk hidrokloridsót, amely szobahőmérsékleten bomlás nélkül eltartható. Ehhez a fenti bázist dietiléterben (30 ml) oldjuk és 3,19 M sósavas diizopropil-étert (15 ml) adunk hozzá. 2 órát 0 °C-on kevertetjük és a kivált anyagot szűrjük.

Termelés: 7,5 g (93 %) fehér kristályos anyag.

Op.: 184-187 °C. (Ir. op.: 182-183 °C ¹⁰⁵)

5.2.2. 4-(*N-terc-butiliminometil*)-benzol-1,3-diszulfonsav-dinátriumsó-*N*-oxid (NXY-059, 66)⁷⁰

N-terc-butil-hidroxilamin hidrokloridot (70) (0,94 g, 7,5 mmol) és porított nátrium-hidroxidot (0,3 g, 7,5 mmol) 12 ml dietil-éterben kevertetünk szobahőmérsékleten 30 percig, majd vízmentes nátrium-szulfátot adunk hozzá, és a szerves fázist szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban hidegen bepároljuk, és a kapott *N-terc-butil-hidroxilamin bázishoz* benzaldehid-2,4-diszulfonsav-dinátriumsót (**68**) (1,16 g, 3,75 mmol) és metanolt (40ml) adunk. Az oldatot 5 órát forraljuk, majd forrón megsűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot dietiléterben (20 ml) kevertetjük, és a terméket szűrjük, vákuumban szárítjuk.

Termelés: 1,36 g (95 %) fehér kristály.

Op.: 200 °C felett bomlik.

5.2.3. *N*-ciklopropil-hidroxilamin (81) előállítása

5.2.3.1. 1-Klór-3-nitro-propán (73)

Egy 500 ml-es belső hőmérővel, poradagolóval és CaCl₂-os csővel ellátott 3-nyakú lombikba bemérünk 1-klór-3-bróm-propánt (29,5 ml, 0,3 mol) és dimetil-szulfoxidot (295 ml). A kapott színtelen oldathoz, a hőmérsékletet végig 15-17 °C-on tartva, nátrium-nitritet (27,6 g, 0,4 mol) adagolunk 20 perc alatt. Az adagolás végeztével a reakcióelegyet 15 percig 15-17 °C-on kevertetjük, majd diklórmetánnal és vízzel hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 2 x diklórmetánnal, az egyesített szerves fázisokat 2 x vízzel extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Először gyengébb vákuumban a diklórmetánt (35,41 g sárga olajat kapunk), majd 33 mbar vákuumban 72 °C-on továbbpárolva eltávolítjuk a maradék dimetil-szulfoxidot és az el nem reagált 1-klór-3-nitro-propán egy részét. A kapott sárga olajos maradékot (21,87 g) Flash-kromatográfiával tisztítjuk, 100 g szilikagél oszlopon, diklórmetán / n-hexán eleggyel eluálva.

Termelés: 14,86 g (40 %) világossárga olaj.

GC-MS (EI): 123 (M⁺).

VRK: R_f = 0,56 (CH₂Cl₂ / n-hexán, 1:1, előhívás KMnO₄-tal).

5.2.3.2. 1-Jód-3-nitro-propán (74)

Az 1-klór-3-nitro-propánt (73) (14,79 g, 0,12 mol) és a vízmentes nátrium-jodidot (36,0 g, 0,24 mol) acetonban (148 ml) 16 órát forraljuk. A reakcióelegyet forrón megsűrjük, meleg acetonnal mossuk, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz dietilétert és vizet adunk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 1 x vízzel extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk.

Termelés: 25,12 g (98 %) narancsbarna olaj.

GC-MS (EI): 215 (M⁺).

VRK: R_f = 0,54 (CH₂Cl₂ / n-hexán, 1:1, előhívás KMnO₄-tal).

5.2.3.3. Nitro-ciklopropán (75)

Az 1-jód-3-nitro-propánt (74) (24,72 g, 0,115 mol) és a vízmentes kálium-karbonátot (28,61 g, 0,207 mol) *N,N*-dimetil-acetamidban (124 ml) 2,5 órát 60 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyhez dietilétert és vizet adunk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 2 x vízzel extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk.

Termelés: 8,15 g (82 %) világossárga olaj.

GC-MS (EI): 87 (M^+).

VRK: $R_f = 0,72$ (CH_2Cl_2 / n-hexán, 2:1).

5.2.3.4. *N*-ciklopropil-hidroxilamin (76)

Nitro-ciklopropán (75) (2,33 g, 0,027 mol), valamint ammónium-klorid (1,43 g, 0,027 mol) és víz (27 ml) oldatának kétfázisú emulziójához cinkport (3,5 g, 0,054 mol) adagolunk 3 óra alatt 15 °C-on részletekben. A keveredést éjszakán át szobahőmérsékleten folytatjuk. A kapott fehér szuszpenziót megsűrjük, és kevés 30-40 °C-os vízzel mossuk. A szűrlet pH-ját kálium-karbonáttal 9-re állítjuk, és kétszer dietil-éterrel extraháljuk. Az összegyűjtött szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban bepároljuk.

Termelés: 1,52 g (77 %) fehér szilárd anyag, amit azonnal felhasználunk nitronképzéshez.

VRK: $R_f = 0,43$ (CH_2Cl_2 / MeOH, 20:1, előhívás $KMnO_4$ -tal).

N-Ciklopropil-hidroxilamin bázist (0,75 g, 0,01 mol) etanolban (3 ml) oldunk és oxálsav-dihidráttal (0,005 mol) adunk hozzá. Fehér csapadék válik le, amit 2 órát 0 °C-on kevertetünk és szűrünk.

Termelés: 0,7 g (58 %) fehér kristályos anyag, a címbeli termék oxalátsója.

Az oxalátsó szobahőmérsékleten sárgul, bomlik, hűtőben tárolva viszont néhány hétig eltartható.

5.2.4. *N*-ciklopropilnitronok (71a-l) előállítása

A módszer: A megfelelő aldehid és *N*-ciklopropil-hidroxilamin kondenzációjával

N-ciklopropil- α -fenilnitron (71a) előállítása

A 76 *N*-ciklopropil-hidroxilamint (0,36 g, 4,9 mmol) és a benzaldehidet (0,25 ml, 2,5 mmol) metanolban (8 ml) 3 órát forraljuk. Az oldószert vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz diklórmétánt és vizet adunk. A fázisokat elválaszjuk, és a szerves fázist vízzel extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban bepároljuk. A terméket n-hexánból kristályosítjuk.

Termelés: 0,17 g (43 %) halvány sárga kristály.

Op.: 87-88 °C.

IR (KBr) 1560, 1342, 1166, 1100, 941, 764, 697.

¹H NMR 0,70-0,84 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,18-1,27 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 3,91-4,02 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 7,36-7,45 (m, 3H, Ar-CH), 8,07 (s, 1H, =CH), 8,19-8,25 (m, 2H, Ar-CH).

HRMS: Számított: C₁₀H₁₁NO: 161,0835. Talált: 161,0837.

B módszer: *N*-ciklopropilnitronok (71a-l) általános előállítása a megfelelő *N*-ciklopropilaminon (78a-l) keresztül

a., A megfelelő aldehidet (**77a-l**) (12,5 mmol), ciklopropilamint (1,4 ml, 15 mmol) és nátrium-hidrogénkarbonátot (1,58 g, 19 mmol) metanolban (15 ml) szuszpendáljuk. A keveréket 4 órát forraljuk, majd 0 °C-ra hűtjük, és részletekben nátrium-bórhidridet (0,57 g, 15 mmol) adunk hozzá 1 óra alatt. A keveréket szobahőmérsékleten további 12 órát kevertetjük. Az oldószert vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz diklórmetánt és vizet adunk. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist vízzel extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban bepároljuk.

Termelés: 90-99 % olaj. A nyers aminokat további tisztítás nélkül használtuk a következő lépéshez, de hidrokloridsóként etanolból kristályos formában izolálhatók.

78a.HCl: Op.: 159-160 °C; **78b.HCl**: Op.: 186 °C; **78c.HCl**: Op.: 196 °C; **78d.HCl**: Op.: 198 °C; **78e.HCl**: Op.: 175-176 °C; **78f.HCl**: Op.: 118-119 °C; **78g.HCl**: Op.: 166-167 °C; **78h.HCl**: Op.: 142-143 °C; **78i.HCl**: Op.: 200-202 °C; **78j.HCl**: Op.: 205-207 °C; **78k.HCl**: Op.: 119-120 °C; **78l.HCl**: Op.: 216-217 °C.

b., Előzőek szerint előállított **78a-l** amin bázist (10 mmol) és nátrium-wolframát-dihidrátot (0,82 g, 2,5 mmol) metanolban (9 ml) szuszpendálunk, és 0 °C-on 30 %-os hidrogén-peroxidot (1,6 ml, 16 mmol) csepegtetünk hozzá 1 óra alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten még 3 órát kevertetjük. Ezután ismét 0 °C-ra hűtjük, és további 30 %-os hidrogén-peroxidot (1,6 ml, 16 mmol) csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten még 2 órát kevertetjük. Az oldószert nagy részét vákuumban bepároljuk, és a maradékhoz diklórmetánt és vizet adunk. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist vízzel extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban bepároljuk.

A **71a-l** terméket dietiléter / *n*-hexán, 1:1 elegyből kristályosítjuk.

Tisztaság GC alapján: 98+ %.

***N*-ciklopropil- α -fenilnitron (71a)**

Termelés: 63 %.

A termék fizikai jellemzői megegyeznek az A. módszer szerint előállított termék jellemzőivel.

***N*-ciklopropil- α -(4-fluor-fenil)-nitron (71b)**

Termelés: 50 %.

Op.: 68 °C.

IR (KBr) 1604, 1503, 1346, 1167, 1087, 847, 521.

¹H NMR 0,70-0,85 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,17-1,30 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 3,89-4,00 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 7,20-7,32 (m, 2H, Ar-CH), 8,10 (s, 1H, =CH), 8,26-8,38 (m, 2H, Ar-CH).

HRMS: Számított: C₁₀H₁₀NOF: 179,0741. Talált: 179,0738.

***N*-ciklopropil- α -(4-klór-fenil)-nitron (71c)**

Termelés: 53 %.

Op.: 107 °C.

IR (KBr) 1551, 1335, 1164, 1086, 943, 849, 519.

¹H NMR 0,75-0,83 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,19-1,26 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 3,93-4,02 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 7,46-7,52 (m, 2H, Ar-CH), 8,14 (s, 1H, =CH), 8,23-8,28 (m, 2H, Ar-CH).

HRMS: Számított: C₁₀H₁₀NOCl: 195,0451. Talált: 195,0450.

***N*-ciklopropil- α -(4-bróm-fenil)-nitron (71d)**

Termelés: 66 %.

Op.: 123-124 °C.

IR (KBr) 1565, 1417, 1165, 1094, 1066, 847, 514.

¹H NMR 0,76-0,82 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,20-1,25 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 3,94-4,00 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 7,60-7,64 (m, 2H, Ar-CH), 8,11 (s, 1H, =CH), 8,16-8,20 (m, 2H, Ar-CH).

HRMS: Számított: C₁₀H₁₀NOBr: 238,9940. Talált: 238,9975.

***N*-ciklopropil- α -(2-hidroxi-fenil)-nitron (71e)**

Termelés: 52 %.

Op.: 92 °C.

IR (KBr) 1580, 1487, 1285, 1166, 1054, 937, 754.

¹H NMR 0,82-0,90 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,24-1,31 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 4,02-4,11 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 6,80-6,90 (m, 2H, Ar-CH), 7,32-7,39 (m, 1H, Ar-CH), 7,53-7,57 (m, 1H, Ar-CH), 8,37 (s, 1H, =CH), 12,14 (m, 1H, -OH).

HRMS: Számított: C₁₀H₁₁NO₂: 177,0784. Talált: 177,0790.

***N*-ciklopropil- α -(3,4-metiléndioxi-fenil)-nitron (71)**

Termelés: 62 %.

Op.: 114-115 °C.

IR (KBr) 1502, 1345, 1245, 1167, 1042, 921, 822.

¹H NMR 0,71-0,79 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,16-1,23 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 3,83-3,92 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 6,07 (s, 2H, O-CH₂-O), 6,98 (d, *J*=8,4 Hz, 1H, Ar-CH), 7,61 (dd, *J*=8,4, 1,5 Hz, 1H, Ar-CH), 7,98 (s, 1H, =CH), 8,07 (d, *J*=1,5 Hz, 1H, Ar-CH).

HRMS: Számított: C₁₁H₁₁NO₃: 205,0733. Talált: 205,0740.

***N*-ciklopropil- α -(3,4-dimetoxi-fenil)-nitron (71g)**

Termelés: 59 %.

Op.: 85-86 °C.

IR (KBr) 1597, 1519, 1263, 1166, 1131, 1020, 858.

¹H NMR 0,70-0,79 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,18-1,25 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 3,76 (s, 3H, -OCH₃), 3,80 (s, 3H, -OCH₃), 3,85-3,93 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 7,02 (d, *J*=8,4Hz, 1H, Ar-CH), 7,67 (dd, *J*=8,4, 1,5 Hz, 1H, Ar-CH), 7,96 (s, 1H, =CH), 8,15 (d, *J*=1,5Hz, 1H, Ar-CH).

HRMS: Számított: C₁₂H₁₅NO₃: 221,1046. Talált: 221,1045.

***N*-ciklopropil- α -(4-etoxikarbonil-fenil)-nitron (71h)**

Termelés: 39 %.

Op.: 91-94 °C.

IR (KBr) 1714, 1420, 1261, 1163, 1091, 944, 768.

¹H NMR 0,79-0,87 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,21-1,29 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,33 (t, *J*=6,9 Hz, 3H, -CH₃), 4,00-4,09 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 4,32 (q, *J*=6,9 Hz, 2H, -OCH₂), 7,96-8,02 (m, 2H, Ar-CH), 8,24 (s, 1H, =CH), 8,30-8,36 (m, 2H, Ar-CH).

HRMS: Számított: C₁₃H₁₅NO₃: 233,1052. Talált: 233,1055.

***N*-ciklopropil- α -(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxi-fenil)-nitron (71i)**

Termelés: 38 %.

Op.: 169-170 °C.

IR (KBr) 2952, 1586, 1220, 1161, 1070, 941, 893.

^1H NMR 0,67-0,75 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,16-1,23 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,38 (s, 18H, *t*-Bu), 3,79-3,89 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 7,34 (s, 1H, -OH), 7,92 (s, 1H, =CH), 8,11 (s, 2H, Ar-CH).

HRMS: Számított: C₁₈H₂₇NO₂: 289,2036. Talált: 289,2049.

***N*-ciklopropil- α -(4-trifluor-metil-fenil)-nitron (71j)**

Termelés: 44 %.

Op.: 97-98 °C.

IR (KBr) 1581, 1326, 1170, 1126, 1068, 944, 855.

^1H NMR 0,80-0,88 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,23-1,30 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 4,01-4,09 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 7,75-7,81 (m, 2H, Ar-CH), 8,28 (s, 1H, =CH), 8,39-8,46 (m, 2H, Ar-CH).

HRMS: Számított: C₁₁H₁₀NOF₃: 229,0709. Talált: 229,0720.

***N*-ciklopropil- α -(2-pirrolil)-nitron (71k)**

Termelés: 41 %.

Op.: 72-74 °C.

IR (KBr) 3321, 1607, 1416, 1333, 1152, 1037, 932.

^1H NMR 0,68-0,77 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,15-1,22 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 3,78-3,87 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 6,16-6,20 (m, 1H, CH), 6,53-6,57 (m, 1H, CH), 6,89-6,93 (m, 1H, CH), 7,95 (s, 1H, =CH), 11,81 (s,br, 1H, -NH).

HRMS: Számított: C₈H₁₀N₂O: 150,0793. Talált: 150,0798.

***N*-ciklopropil- α -(3-piridil)-nitron (71l)**

Termelés: 65 %.

Op.: 103-104 °C.

IR (KBr) 1553, 1423, 1164, 1093, 942, 826, 698.

^1H NMR 0,78-0,86 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1,21-1,28 (m, 2H, *c*-Pr-CH₂), 3,99-4,08 (m, 1H, *c*-Pr-CH), 7,42-7,48 (m, 1H, CH), 8,20 (s, 1H, =CH), 8,55 (dd, J=4,8, 3,0 Hz, 1H, CH), 8,72-8,77 (m, 1H, CH), 9,19 (d, J=2,1 Hz, 1H, CH).

HRMS: Számított: C₉H₁₀N₂O: 162,0793. Talált: 162,0791.

5.3. A 4. fejezethez kapcsolódó kísérletek

5.3.1. *N-terc-butil-3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-karbonsavamid (96a)*

Troloxot (**88**) (10,0 g, 0,04 mmol) diklórmétánban (100 ml) oldunk, és trietilamint adunk hozzá (6,4 ml, 0,046 mol). Az elegyet $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, és pivaloil-kloridot (5,67 ml, 0,046 mol) csepegtetünk hozzá 30 perc alatt. 10 percet tovább kevertetjük $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, majd *terc*-butilamint (6,4 ml, 0,06 mol) adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órát $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, majd további 2 órát szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, és a fázisokat elválasztjuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 x 3M sósavval, 1 x 10 %-os vizes kálium-karbonát-oldattal, 1 x vízzel extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A terméket n-hexán / dietiléter 4:1 elegyből kristályosítjuk.

Termelés: 5,57 g (46 %) fehér kristályos anyag.

Op.: $139,5\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

VRK: $R_f = 0,65$ (n-hexán / EtOAc, 1:1, előhívás KMnO_4 -tal).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$): 7,50 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

5.3.2. *N-ciklopropil-3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-karbonsavamid (96b)*

Troloxot (**88**) (5,0 g, 0,02 mmol) diklórmétánban (50 ml) oldunk, és trietilamint adunk hozzá (2,78 ml, 0,022 mol). Az elegyet $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, és pivaloil-kloridot (2,7 ml, 0,022 mol) csepegtetünk hozzá 30 perc alatt. 10 percet tovább kevertetjük $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, majd ciklopropilamint (1,68 ml, 0,024 mol) adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órát $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, majd további 2 órát szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, és a fázisokat elválasztjuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 x 3 M sósavval, 1 x 10 %-os vizes kálium-karbonát-oldattal, 1 x vízzel extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A terméket n-hexán / dietiléter 2:1 elegyből kristályosítjuk.

Termelés: 3,91 g (68 %) fehér kristályos anyag.

Op.: $130,5\text{--}132\text{ }^{\circ}\text{C}$.

VRK: $R_f = 0,47$ (n-hexán / EtOAc, 1:1, előhívás KMnO_4 -tal).

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz, 30 °C): 7,46 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 2,65-2,36 (m, 3H), 2,22-2,07 (m, 1H), 2,06 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,79-1,64 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 0,66-0,50 (m, 2H), 0,45-0,30 (m, 2H).

5.3.3. 2-(*N*-ciklopropilaminometil)-3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran hidrokloridsó (97b)

Trolox-*N*-ciklopropilamid (96b) (1,45 g, 5 mmol) tetrahydrofuran (15 ml) készített oldatához 0 °C-on argon atmoszférában 1 mólos borán-dimetilszulfid diklórmetános oldatot (15 ml, 15 mmol) csepegtetünk 1 óra alatt, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órát tovább kevertetjük. A borán-felesleget 1 mólos sósav-oldat (20 ml) hozzáadásával elbontjuk. A fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist kálium-karbonáttal lúgosítjuk, majd 2 x diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 5 ml dietiléterben oldjuk, és 3,19 mólos sósavas diizopropil-étert (1,7 ml) adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 2 órát kevertetjük, majd a terméket szűrjük.

Termelés: 0,19 g (12 %) fehér kristályos anyag.

Op.: 207-208,5 °C.

VRK: $R_f = 0,28$ (piridin / ecetsav / víz / etil-acetát, 5:2:3:90 (10-es császár), előhívás KMnO₄-tal).

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz, 30 °C): 9,45-9,05 (brm, 2H) 7,53 (s, 1H), 3,28-3,18 (brm, 2H), 2,82-2,70 (brm, 1H), 2,68-2,50 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 2,00-1,74 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,10-0,92 (m, 2H), 0,82-0,65 (m, 2H).

5.3.4. Etil 3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-karboxilát (trolox-etilészter, 98)

Troloxot (88) (20,0 g, 80 mmol) és *p*-toluolszulfonsavat (1,6 g, 8 mmol) etanolban (500 ml) 5 órát forralunk, majd az oldószert légköri nyomáson lepároljuk. A maradékhoz diklórmetánt és vizet adunk, ezután a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 5 %-os vizes NaHCO₃-oldattal, majd vízzel extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A terméket *n*-hexánból kristályosítjuk.

Termelés: 19,31 g (87 %) fehér kristályos anyag.

Op.: 125-126 °C.

VRK: $R_f = 0,81$ (*n*-hexán / EtOAc, 2:1, előhívás KMnO₄-tal).

IR (KBr): 3528, 2987, 1734, 1448, 1262, 1187, 1112, 1023 cm^{-1} . (Ir. IR : 3527, 2986, 1734, 1448, 1187 cm^{-1} ¹⁰⁶)

5.3.5. **3,4-Dihidro-6-hidroxi-2-hidroximetil-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran (trolox-alkohol, 99)**

A **98** trolox etilészter (16,68 g, 60 mmol) toluolos (400 ml) oldatába -70 °C-on argon atmoszférában 1 óra alatt diizobutil-aluminium-hidrid 25 %-os toluolos oldatát (100 g, 180 mmol) csepegtetjük. A hűtést megszüntetjük, és a reakcióelegyet további 3 órát kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakció végeztével 0 °C-on 3 M sósavat (200 ml) csepegtetünk az elegyhez, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A terméket n-hexán / dietiléter elegyből kristályosítjuk.

Termelés: 13,46 g (95 %) fehér kristályos anyag.

Op.: $112-113$ °C. (Ir. op.: $112-112,5$ °C ¹⁰⁷)

VRK: $R_f = 0,37$ (n-hexán / EtOAc, 2:1, előhívás KMnO_4 -tal).

5.3.6. **3,4-Dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-karboxaldehid (trolox-aldehid, 100)**

Egy 500 ml-es 3 nyakú, 2 csepegtető tölcsérrel ellátott lombikba bemérünk oxalil-kloridot (5,47 ml, 63 mmol) és diklórmetánt (120 ml). Dimetil-szulfoxid (9,72 mL, 140 mmol) diklórmetános (30 ml) oldatát csepegtetjük hozzá argon atmoszférában 15 perc alatt. A reakcióelegyet további 15 percig kevertetjük -70 °C-on, majd hozzácsepegtetjük a **99** trolox-alkohol (13,46 g, 57 mmol) diklórmetános (120 ml) oldatát 20 perc alatt. A reakcióelegyet 20 percig kevertetjük, majd trietilamint (40 mL, 290 mmol) adunk hozzá 10 perc alatt. A hűtést megszüntetjük, és az elegy hőmérsékletét 0 °C-ig engedjük, majd vizet adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel, 1M sósavval, végül ismét vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket Flash-kromatográfiával tisztítjuk diklórmetán / n-hexán elegyével eluálva, és n-hexánban eldörzsölve kapjuk a terméket.

Termelés: 7,28 g (55 %) fehér kristályos anyag.

Op.: $101-103$ °C.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, 30 °C): 9,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,82-1,66 (m, 1H), 1,32 (s, 3H).

MS(EI): m/z 468 (M^+ , dimer).

5.3.7. 6-Acetoxi-3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-karboxaldehid (102)

A **100** trolox-aldehid (3,28 g, 14 mmol) és diklórmetán (42 ml) oldatához 0 °C-on kevertetés közben acetil-kloridot (1,16 ml, 15,4 mmol) adunk, majd trietilamint (2,14 ml, 15,4 mmol) csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 1,5 órát 0 °C-on kevertetjük, majd vizet adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A terméket n-hexánból kristályosítjuk.

Termelés: 3,43 g (89 %) fehér kristályos anyag.

Op.: 89-90 °C. (Ir. op.: 90-91 °C ¹⁰⁷)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, 30 °C): 9,57 (s, 1H), 2,69-2,55 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,37 (s, 3H).

MS(EI): m/z 277 (MH^+).

5.3.8. Metil 3,4-dihidro-6-metoxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-karboxilát (103)

Trolox (**88**) (12,51 g, 50 mmol), metil-jodid (12,5 ml, 200 mmol), kálium-karbonát (27,64 g, 200 mmol) és *N,N*-dimetilformamid (130 ml) elegyét 40 °C-on 12 órát kevertetjük. A reakcióelegyet diklórmetánnal és vízzel hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersteget Flash-kromatográfiával tisztítjuk diklórmetánnal eluálva.

Termelés: 10,23 g, (74 %) halvány sárga olaj.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 30 °C): 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,55-2,34 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94-1,70 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

MS(EI): m/z 278 (M^+).

5.3.8. **3,4-Dihidro-2-hidroxi-metil-6-metoxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán (104)**

Az előállítását a trolox-alkohol (**99**) előállításához hasonló módon végeztük a metoxi-trolox-metil-észterből (**103**) kiindulva.

Termelés: 99 % fehér kristályos anyag.

Op.: 103-104 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 30 °C): 3,64 (dd, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,59 (dd, 1H), 2,73-2,54 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,95 (t, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,23 (s, 3H).

5.3.9. **3,4-Dihidro-6-metoxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-karboxaldehid (105)**

Az előállítását a trolox-aldehid (**100**) előállításához hasonló módon végeztük metoxi-trolox-alkoholból (**104**) kiindulva.

Termelés: 98 % halvány sárgás olaj, amely szobahőmérsékleten beszilárdul.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 30 °C): 9,62 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,70-2,42 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,39 (s, 3H).

5.3.10. **Általános eljárás a 93a-f trolox-nitronok előállítására**

A megfelelő trolox-aldehidet (**100**, **102**, **105**) (5 mmol) és az *N*-alkil-hidroxi-amilint (**70**, **76**) (12.5 mmol) etanolban (20 ml) 3 órát forraljuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékhoz diklórmetánt és vizet adunk, ezután a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist vízzel extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A terméket megfelelő oldószerből kristályosítjuk, szükség esetén oszlopkromatográfiás tisztítás után.

α-(3,4-Dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiránil)-*N*-*terc*-butilnitron (93a)

Termelés: 84 %.

Op.: 170-172 °C (diethyléter).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 30 °C): 7,47 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,56-2,40 (m, 1H), 2,36-2,17 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,85-1,68 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

IR (KBr): 1592, 1452, 1234, 1165, 1108, 925, 785, 678 cm⁻¹.

MS(EI): m/z 305 (M⁺).

HRMS: Számított: C₁₈H₂₇NO₃: 305,1990. Talált: 305,1996.

α -(3,4-Dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiraniil)-N-ciklopropilnitron (93b)

Termelés: 29 %.

Op.: 152-154 °C (n-hexán / dietiléter).

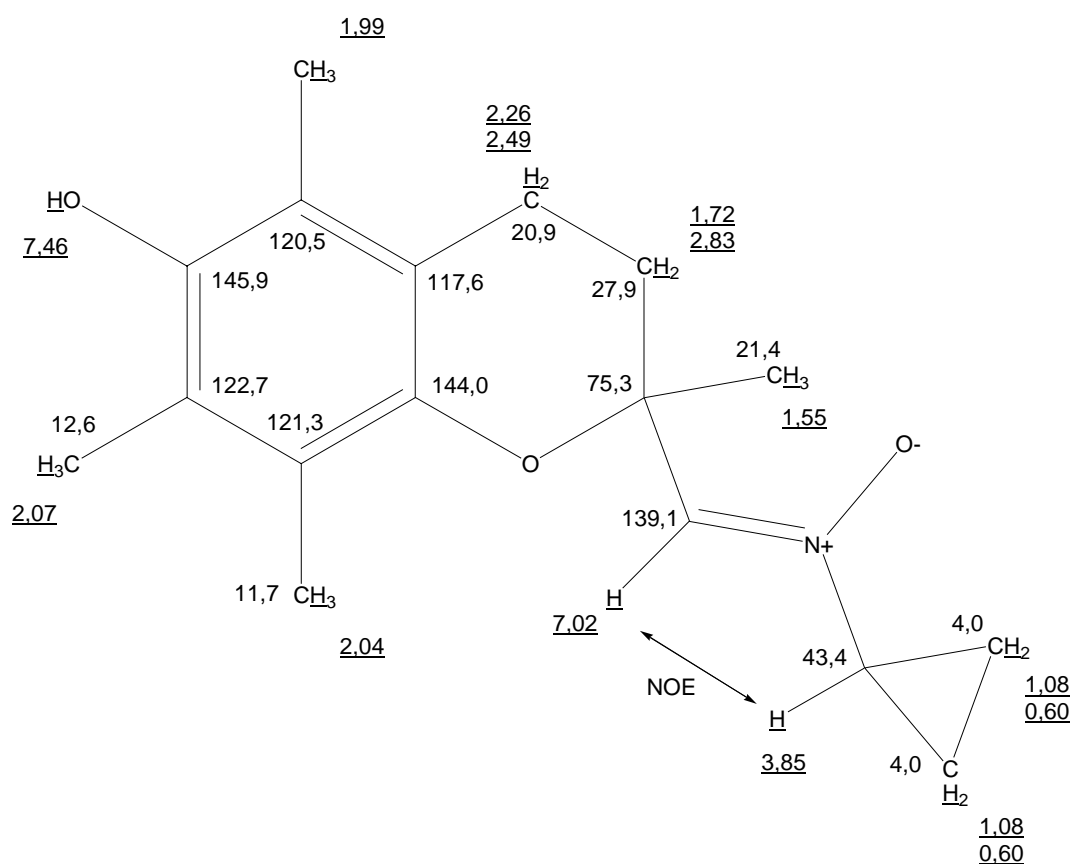
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 30 °C): 7,46 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,14-1,00 (m, 2H), 0,67-0,54 (m, 2H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): 4,0, 11,7, 12,6, 20,9, 21,4, 27,9, 43,4, 75,3, 96,0, 117,6, 120,5, 121,3, 122,7, 139,1, 144,0, 145,9.

IR (KBr): 2927, 1603, 1455, 1326, 1258, 1165, 1089, 921, 816 cm⁻¹.

MS(EI): m/z 289 (M⁺).

HRMS: Számított: C₁₇H₂₃NO₃: 289,1679. Talált: 289,1687.



59. ábra A **93b** trolox-N-ciklopropil-nitron ¹H és ¹³C NMR adatai

**α -(6-Acetoxi-3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiranyl)-N-*tert*-butilnitron
(93c)**

Termelés: 60 %.

Op.: 98,0-98,5 °C (petrolbenzin).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 30 °C): 6,69 (s, 1H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

IR (KBr): 2984, 2934, 1759, 1570, 1465, 1369, 1212, 1077, 927 cm⁻¹.

MS(FAB): m/z 348 (MH⁺).

HRMS: Számított: C₂₀H₂₉NO₄: 347,2096. Talált: 347,2112.

**α -(3,4-Dihidro-6-acetoxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiranyl)-N-ciklopropilnitron
(93d)**

Termelés: 61 %.

Op.: 188-191 °C (n-hexán / dietiléter).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 50 °C): 6,75 (s, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,40-1,28 (m, 2H), 0,76-0,62 (m, 2H).

IR (KBr): 3076, 2936, 1755, 1592, 1369, 1216, 1193, 1083, 927 cm⁻¹.

MS(FAB): m/z 332 (MH⁺).

HRMS: Számított: C₁₉H₂₅NO₄: 331,1786. Talált: 331,1789.

**α -(3,4-Dihidro-6-metoxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiranyl)-N-*tert*-butilnitron
(93e)**

Termelés: 67 %.

Op.: 110-112 °C (petrolbenzin).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 30 °C): 6,69 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99-1,83 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

IR (KBr): 2980, 1576, 1453, 1357, 1256, 1093, 1002, 884, 734 cm⁻¹.

MS(FAB): m/z 320 (MH⁺).

HRMS: Számított: C₁₉H₂₉NO₃: 319,2145. Talált: 319,2162.

**α -(3,4-Dihidro-6-metoxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirani)-N-ciklopropilnitron
(93f)**

Termelés: 80 %.

Op.: 90-91 °C (n-hexán).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 30 °C): 7,08 (s, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,14-1,02 (m, 2H), 0,67-0,56 (m, 2H).

IR (KBr): 2935, 1582, 1459, 1403, 1256, 1200, 1102, 950, 740 cm⁻¹.

MS(EI): m/z 303 (M⁺).

HRMS: Számított: C₁₈H₂₅NO₃: 303,1834. Talált: 303,1841.

6. Irodalomjegyzék

- (1) The Chemistry of Functional Groups, Suppl. F. The Chemistry of amino, nitroso and nitro compounds and their derivatives, ed. Saul Patai, John Wiley & Sons Ltd., 1982, 459. old.
- (2) Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Band X/4, Stickstoffverbindungen I., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, 315. old.
- (3) Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Band E14b, Organische Stickstoffverbindungen mit C,N Doppelbindungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1990, 1372. old.
- (4) Inouye, Y.; Takaya, K.; Kakisawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3541.
- (5) Murray, R.W. és Singh, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2954.
- (6) Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. és Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736.
- (7) Goti, A.; Cardona, F. és Soldaini, G. *Org. Synth.* **2004**, *81*, 204.
- (8) Cicchi, S.; Corsi, M.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7243.
- (9) Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A. és Brandi, A. *Tetr. Lett.* **2001**, *42*, 6503.
- (10) Sasaki, T.; Usuki, A.; Ohno, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3559.
- (11) Boyd, D. R.; Coulter, P. B.; Sharma, N. D.; Jennings, W. B.; Wilson, V. E. *Tetr. Lett.* **1985**, *26*, 1673.
- (12) Huber, R.; Vasella, D. A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 33.
- (13) Splitter, J. S.; Su, T.-M.; Ono, H.; Calvin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4075.
- (14) Dopp, D. *Tetr. Lett.* **1972**, *13*, 3215.
- (15) Hamer, J.; Macaluso, A. *Chem Rev.* **1964**, *64*, 473.
- (16) Black, D. C.; Crozier, R. F.; Davis, V. C. *Synthesis*, **1975**, 205.
- (17) Frederickson, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 403.
- (18) Bogevig, A.; Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5652.
- (19) Merino, P.; Franco, S.; Marchan, F. L.; Tejero, T. *Synlett*, **2000**, *4*, 442.
- (20) Lombardo, M.; Trombini, C., *Synthesis*, **2000**, *6*, 759.
- (21) Welch, W. M.; Harbert, C. A.; Koe, B. K.; Kraska, A. R. (Pfizer) EP 30,081, **1981**.
- (22) Welch, W. M.; Kraska, A. R.; Sarges, R.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1508.

- (23) Koe, B. K.; Weissman, A.; Welch, W. M.; Browne, R. G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1983**, 226, 686.
- (24) Williams, M. T.; Quallich, G. J. *Chem. Ind. (London)* **1990**, 10, 315.
- (25) Quallich, G. J.; Williams, M. T. (Pfizer) US 4,777,288, **1987**.
- (26) Quallich, G. J.; Williams, M. T. (Pfizer) US 4,839,104, **1987**.
- (27) Quallich, G. J.; Woodall, T. M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 10239.
- (28) Corey, E. J. és Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5373.
- (29) Quallich, G. J. PCT Int. Appl. WO 95/15299 A1, **1995**.
- (30) Lautens, M.; Rovis, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8967.
- (31) Chandrasekhar, S.; Venkat Reddy, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1111.
- (32) Spavins, J. C. (Pfizer) US 4,855,500, **1989**.
- (33) Repinskaya, I. B.; Korjabkina, N. A.; Makarova, E. S.; Koptuyug, V. A. *Zs. Org. Khim.* **1982**, 18, 870.
- (34) Adrian, G. (Delalande) EP 346,226, **1989**.
- (35) Repinskaya, I. B.; Koltunov, K. Y. *Sib. Khim. Zh.* **1993**, 73.
- (36) Schmidt, E.; Ascherl, A.; Mayer, L. *Chem. Ber.* **1925**, 58, 2430.
- (37) Vukics, K.; Fodor, T.; Fischer, J.; Fellegvári, I.; Lévai, S. (Gedeon Richter) WO 98/27050, **1998**.
- (38) Vukics, K.; Fodor, T.; Fischer, J.; Fellegvári, I.; Lévai, S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, 6, 82.
- (39) Halliwell, B. *Drugs* **1991**, 42, 569.
- (40) Rice-Evans, C. A.; Diplock, A. T. *Free Rad. Biol. Med.* **1993**, 15, 77.
- (41) Ginsberg, M. D. *Drug News Perspect* **2001**, 14 (2), 81.
- (42) Ringel, F. and Schmid-Elsaesser, R. *Expert Opin. Ther. Patents* **2001**, 11 (6), 987.
- (43) Floyd, R. A.; Hensley, K.; Forster, M. J.; Kelleher-Andersson, J. A.; Wood, P. L. *Mech. of Ageing and Dev.* **2002**, 123, 1021.
- (44) Kuroda, S.; Siesjö, B. K. *Clin. Neuroscience*, **1997**, 4, 199.
- (45) Green, A. R.; Ashwood, T.; Odergren, T.; Jackson, D. M. *Pharm. & Ther.* **2003**, 100, 195.
- (46) Drug R&D Backgrounders **2001**, 1, 67.
- (47) Marshall, J. W. B.; Green, A. R.; Ridley, R. M. *Brain Res.* **2003**, 972, 119.
- (48) Janzen, E.G. and Blackburn, B.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5909.
- (49) Janzen, E.G. and Blackburn, B.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4481.
- (50) Janzen, E.G. Spin trapping. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 31.

- (51) Maples, K. R.; Ma, F.; Zhang, Y-K. *Free Rad. Res.* **2001**, *34*, 417.
- (52) Janzen, E. G.; Hinton, R. D.; Kotake, Y. *Tetr. Lett.* **1992**, *33*, 1257.
- (53) Hensley, K.; Carney, J. M.; Stewart, C. A.; Tabatabaie, T.; Pye, Q.; Floyd, R. A. *Neuroprotective Agents and Cerebral Ischaemia*, Academic Press, **1997**, 299.
- (54) Goldstein, S.; Lestage, P. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1255.
- (55) Rehorek, D; Hennig, H; Dubose, C. M. *Free Rad. Res. Comm.* **1990**, *10*, 75.
- (56) Kennedy, C. H.; Maples, K. R.; Mason, R. P. *Pure & Applied Chemistry* **1990**, *62*, 295.
- (57) Floyd, R. A. *FASEB J.* **1990**, *4*, 2587.
- (58) Zhao, Q.; Pahlmark, K.; Smith, M. L.; Siesjö, B. K. *Acta. Physiol. Scand.* **1994**, *152*, 349.
- (59) Cao, X.; Phillis, J. W. *Brain Res.* **1994**, *644*, 267.
- (60) Folbergrova, J.; Zhao, Q.; Katsura, K., Siesjö, B. K. *PNAS* **1995**, *92*, 5057.
- (61) Iadecola, C.; Zhang, F.; Caset, R.; Clark, H. B., Ross, E., *Stroke*, **1996**, *27*, 1373.
- (62) Hinton, R. D.; Janzen, E. G., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2646.
- (63) Bernotas, R. C.; Thomas, C. E.; Carr, A. A.; Nieduzak, T. R.; Adams, G.; Ohlweiler, D. F.; Hay, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1105.
- (64) Fevig, T. L.; Bowen, S. M.; Janowick, D. A.; Jones, B. K.; Munson, H. R.; Ohlweiler, D. F.; Thomas, C. E. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4988.
- (65) Thomas, C. E.; Bernardelli, P.; Bowen, S. M.; Chaney, S. F.; Friedrich, D.; Janowick, D. A.; Jones, B. K.; Keeley, F. J.; Kehne, J. H.; Ketteler, B.; Ohlweiler, D. F.; Paquette, L. A.; Robke, D. J.; Fevig, T. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4997.
- (66) Thomas, C. E.; Ohlweiler, D. F.; Carr, A. A.; Nieduzak, T. R.; Hay, D.; Adams, G.; Vaz, R.; Bernotas, R. C. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 3097.
- (67) Janzen, E. G.; Wang, Y. Y.; Shetty, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2923.
- (68) Sár, C. P.; Hideg, É.; Vass, I.; Hideg, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 379.
- (69) Dhainaut, A.; Tizot, A.; Raimbaud, E.; Lockhart, B.; Lestage, P.; Goldstein, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2165.
- (70) Carney, J. M. (Oklahoma Medical Research Foundation, University of Kentucky Research Foundation), WO 95/17876, **1993**.
- (71) Kuroda, S.; Tsuchidate, R.; Smith, M-L.; Maples, K. R.; Siesjö, B. K. *J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **1999**, *19*, 778.
- (72) Zhao, Z.; Cheng, M.; Maples, K. M.; Ma, J. Y.; Buchan, A. M. *Brain Res.* **2001**, *909*, 46.

- (73) Dehouck, M-P.; Cecchelli, R.; Green, A.R.; Renftel, M.; Lundquist, S. *Brain Res.* **2002**, *955*, 229.
- (74) <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/4979.aspx>
- (75) Kelleher, J.R.; Maples, K.R.; Dykman, A.; Zhang, Y-K.; Wilcox, A.L.; Levell, J. (Centaur Pharmaceuticals) WO 99/20601, **1999**.
- (76) Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Vol. E17a, Carbocyclic Three- and Four-membered Ring Systems, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1997, 8. old.
- (77) Lampman, G. M.; Horne, D. A.; Hager, G. D. *J. Chem. Engin. Data* **1969**, *14*, 396.
- (78) Kai, Y.; Knochel, P.; Kwiatkowski, S.; Dunitz, J. D.; Oth, J. F. M.; Seebach, D.; Kalinowski, H-O. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 137.
- (79) Stammer, R.; Engberts, J. B. F. N.; de Boer, Th. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 169.
- (80) Pacifici, J. G.; Browning, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* 5231.
- (81) Taldolini, B.; Cabrini, L. *Mol. Cell. Biochem.* **1990**, *94*, 97.
- (82) Pascual, C.; Gonzalez, R.; Armesto, J.; Muriel, P. *Drug Dev. Res.* **1993**, *29*, 73.
- (83) Lappenna, D.; Mezzetti, A.; De Gioia, S.; Ciotani, G.; Marzio, L.; Di Ilio, C.; Cuccurullo, F. *Biochem. Pharm.* **1992**, *44*, 188.
- (84) Balogh, Gy.T.; Illés, J.; Székely, Zs.; Forrai, E.; Gere, A. *Arch. Biochem. Biophys.* **2003**, *410*, 76.
- (85) Herbert, J.M.; Fraise, L.; Bachy, A.; Valette, G.; Savi, P.; Laplace, M.C.; Lassalle, J.; Roche, B.; Lale, A.; Keane, P.E.; Maffrand, J.P. *J. Lipid Mediators* **1993**, *8*, 31.
- (86) Halliwell, B.; Gutteridge, J.M. Free radicals in Biology and medicine. 3th ed. Oxford University Press, New York **1999**, 424. old.
- (87) Bartosz, G.; Janaszewska, A.; Ertel, D.; Bartosz, M. *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1998**, *46(3)*, 519-528.
- (88) Vukics, K.; Tárkányi, G.; Dravec, F.; Fischer, J. *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 3419.
- (89) Vukics, K.; Balogh, Gy. T.; Gere, A.; Stadler, K.; Tárkányi, G.; Fischer, J. *Abstracts of Papers*, XVIIth International Symposium on Medicinal Chemistry, Barcelona, Spain, Sept 1-5, 2002; P 531.
- (90) Barclay, L. R. C.; Vinqvist, M. R. *Free Rad. Biol. Med.* **2000**, *28*, 1079.
- (91) Camaggi, C. M.; Perkins, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2.* **1972**, *5*, 507.
- (92) Burton, G. W.; Doba, T.; Gabe, E. J.; Hughes, L.; Lee, F. L., Prasad, L.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7053.

- (93) Jacobsen , E. J.; VanDoornik, F. J.; Ayer, D. E.; Belonga, K. L., Braughler, J. M.; Hall, E D.; Houser, D. J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4464.
- (94) Suarna, C.; Dean, R. T.; Southwell-Keely, P. T. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 1129.
- (95) Lei, H.; Atkinson, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2560.
- (96) Hyatt, J. A.; Skelton, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 523.
- (97) Hughes, M.N.; Nicklin, H.G. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 450.
- (98) Bhat, V.B.; Madyastha, K.M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *285*, 262.
- (99) Balogh, Gy, T.; Vukics, K.; Könczöl, Á.; Kis-Varga, Á.; Gere, A.; Fischer, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3012.
- (100) Takei, M.; Hiramatsu, M; Mori, A. *Neurochem Res.* **1991**, *19*, 1199.
- (101) Hara, H.; Kogure, K.; Kato, H.; Ozaki, A.; Sukamoto, T. *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, *197*, 75.
- (102) Backhauss, C.; Karkoutly, Ch.; Welsch, M.; Krieglstein, J. *J. Pharm. Methods* **1992**, *27*, 27.
- (103) Cramer, W. C. M.; Toorop, G. P. *Gen. Pharmac.* **1998**, *30*, 195.
- (104) Tremaine, L. M.; Welch, W. M.; Ronfeld, R A. *Drug Met. and Disp.*, **1989**, *17*, 542.
- (105) Iversen; Christensen *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **1977**, *31*, 733.
- (106) Ramachandran, U.; Mital, A.; Bharatam, P. V.; Khanna, S.; Rama Rao, P.; Srinivasan, K.; Kumar, R.; Pal Singh Chawla, H.; Lal Kaul, C.; Raichur, S.; Chakrabarti, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 655.
- (107) Thomas, M. J.; Bielski, B. H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3315.
- (108) Mayer, H. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 665.

Összefoglalás

1. A kiemelkedő antidepresszáns sertraline ((+)-**37**) előállítására új ipari szintézist dolgoztunk ki. Az eljárás során egy új intermediert alkalmaztunk, az *N*-metil-[4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-en]-amin-*N*-oxidot (**51**). Eljárásunk több szempontból előnyösebb az eddig ismertekhez képest. Az általunk alkalmazott új nitron intermedier normál körülmények között stabil vegyület, egyszerű reakcióban, környezetvédelmi és munkavédelmi szempontból elfogadható reagensekkel, jó termeléssel előállítható.
2. A sertraline nitron intermedier (**51**) redukciója a kívánt *cisz*-racém-aminná ((±)-**37**) sztereoszelektív, így rezolválás után gyógyszerhatóanyag minőségű sertraline hidrokloridhoz ((+)-**37**) juthatunk belőle.
3. Az új sertraline nitron intermedier (**51**) felhasználásával az eddig ismert eljárásoktól szabadalmilag független sertraline szintézishez jutottunk, és ez lehetővé teszi a Richter Gedeon Rt. számára a sertraline hatóanyag gyártását.
4. Új *N*-ciklopropil- α -aril- és α -hetaril-nitronokat (**71a-l**) állítottunk elő aromás aldehidek és *N*-ciklopropil-hidroxilamin kondenzációjával, illetve aromás aldehidekből és ciklopropilaminből Schiff-bázison keresztül előállított szekunder aminok oxidációjával.
5. Az új *N*-ciklopropil- α -aril- és α -hetaril-nitronokkal végzett biológiai vizsgálatok bebizonyították, hogy az ismert nitron-típusú szabadgyökfogó molekulák *N-terc*-butil csoportjának *N*-ciklopropil-csoportra történő cseréje előnyös, mert az *N*-ciklopropil-nitronok az *in vitro* kísérletek szerint hatékonyabb szabadgyökfogók, mint a megfelelő *N-terc*-butil-származékok.
6. Az ismert antioxidáns trolox új, nitroncsoportot is tartalmazó származékait (**93a,b**) sikerült előállítani troloxból kiindulva 4 lépésben.

7. A kombinációtól azt vártuk, hogy a kétféle szabadgyökfogó képesség, a trolox fenoxil-gyökképző és a nitron nitroxil-gyökképző képességének ötvözése egy molekulában a hatékonyság növekedését eredményezi majd. Elképzelésünket az *in vitro* és az *in vivo* biológiai kísérletek igazolták. Az új molekulák kiváló szabadgyökfogó és lipid-peroxidáció gátló tulajdonságokkal rendelkeznek, és hatékonyan csökkentik egy *in vivo* stroke modellben az agyi infarktust.

8. Előállítottunk *O*-védett trolox-nitron-származékokat (**93c-f**), és ezek biológiai vizsgálatai igazolták a nitroncsoport tevékeny közreműködését a szabadgyökfogó hatás elérésében.

Summary

1. Novel industrial synthesis for the preparation of the excellent antidepressant agent, sertraline hydrochloride (+)-**37** has been elaborated, which involves the new intermediate *N*-[4-(3,4-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalenyldene]-methanamine *N*-oxide **51**. Our procedure is in many respects more advantageous than processes reported before. The nitron intermediate **51** is a stable compound in normal conditions. It can be obtained in a simple reaction from the corresponding tetralone in good yield, using acceptable reagents with regard to environmental and safety respects.
2. Reduction of the nitron intermediate of sertraline **51** to the desired *cis*-racemic amine (\pm)-**37** is stereoselective, thus after resolution, sertraline hydrochloride (+)-**37** can be obtained with a purity required for pharmaceutical ingredients.
3. Application of the nitron intermediate of sertraline **51** provides a new patented process for the preparation of sertraline. This allows Gedeon Richter Ltd. to produce the pharmaceutical ingredient sertraline.
4. Novel *N*-cyclopropyl- α -aryl and α -hetaryl nitrones (**71a-l**) have been synthesized. Preparations were performed by condensation of aromatic aldehydes and *N*-cyclopropyl-hydroxylamine or by oxidation of secondary amines prepared from aromatic aldehydes and *N*-cyclopropylamine via the corresponding Schiff base.
5. Biological investigations on the new *N*-cyclopropyl- α -aryl and α -hetaryl nitrones (**71a-l**) proved the advantage of substituting the *N*-*tert*-butyl group, that is widely used among nitrone type free radical scavenging molecules, with an *N*-cyclopropyl moiety. *N*-cyclopropyl nitrones were more effective in *in vitro* free radical scavenging assays than the corresponding *N*-*tert*-butyl derivatives.
6. New derivatives of the known antioxidant trolox possessing a nitrone moiety (**93a,b**) have been synthesized starting from trolox in 4 steps.

7. We expected from this combination that combining two different types of free radical scavenging abilities would provide our new molecules with beneficial effect. This was proved by *in vitro* and *in vivo* biological experiments. New compounds exerted excellent free radical scavenging and lipid peroxidation inhibiting properties. Furthermore, they significantly decreased the cerebral infarct in an *in vivo* stroke model.

8. *O*-protected nitron derivatives of trolox **93c-f** have also been synthesized. Their biological investigations confirmed the active contribution of the nitron moiety in the free radical scavenging activity.