

Egyetemi doktori (Ph.D) értekezés tézisei

**SZUBSZTITUÁLT 2,2-DIMETIL-2H-1-BENZOPIRÁN SZÁRMAZÉKOK
SZINTÉZISE ÉS KÉMIAI ÁTALAKÍTÁSUK; EGY ÚJ ÉS HATÉKONY
OSZLOPKROMATOGRÁFIÁS MÓDSZER KIFEJLESZTÉSE**

Zsótér Zsolt

Témavezető:

Prof. Dr. Patonay Tamás



DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi Doktori Tanács

Kémiai Doktori Iskola

Debrecen, 2014

1. Bevezetés és célkitűzések

A rovarok jelentősen károsítják a mezőgazdasági termést és a raktározott élelmiszereket. Az elmúlt évtizedekben tanúi lehettünk a rovarkártevők által közvetített betegségek jelentős újraéledésének szerte a világban. Az elmúlt harminc évben a szintetikus rovarölőszerek használata extrém módon összekapcsolódott a modern mezőgazdasági termeléssel.

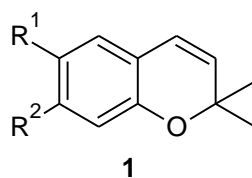
A rovarölőszerek rendszeres használatának hátrányai már a múlt század hatvanas éveiben jelentkeztek. A vizsgálatok számos rovarölő szer karcinogén és mutagén hatását igazolták.

Ezek az okok, valamint a környezetvédelmi előírások szigorodása a rovarölőszer kutatás alapelvét gyökeresen megváltoztatták: a kártevők közvetlen elpusztítása helyett kifejlődésük kontrollja került ugyanis előtérbe.

A rovarok növekedését befolyásoló regulátorok olyan vegyületek, amelyek direkt módon nem ölik meg a rovar, de megzavarják annak kifejlődését, így az elpusztul, mielőtt ‘felnőtt’ példánnyá válhatna.

A múlt század hetvenes éveinek közepén közölték, hogy a kék bojtocskából (*Ageratum houstonianum*) két 2,2-dimetil-2H-kromén származékot (Prekocén 1,2, **1a,b**) izoláltak, amely néhány rovarfaj (poloskafélék, sáskák) lárváin fejlődési rendellenességet okoztak, amely a rovarok elpusztulásához vezetett.

E felismerést követően a hatás – szerkezet összefüggések vizsgálata kapcsán a hatás fokozása érdekében számos Prekocén analogon szintézisét valósították meg, melyek közül a 7-etoxi-6-metoxi-2,2-dimethyl-kromén (Prekocén 3, **1c**) bizonyult a legaktívabbnak.



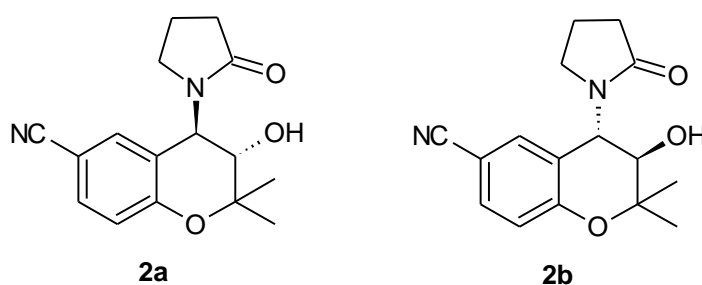
1a: Prekocén 1 (P1): $R^1 = H$, $R^2 = MeO$; **1b:** Prekocén 2 (P2): $R^1 = MeO$, $R^2 = MeO$;

1c: Prekocén 3 (P3): $R^1 = MeO$, $R^2 = EtO$

1. ábra

2000-ben már közel egy milliárd ember, a Föld népességének közel 26%-a szenvedett magas vérnyomásban. A betegség előfordulása folyamatosan növekszik; ez jelenti az egyik hajtóerejét az új vérnyomáscsökkentő gyógyszerjelöltek intenzív kutatásának és fejlesztésének.

A múlt század nyolcvanas éveinek elején vált ismertté az is, hogy bizonyos 2,2-dimetil-kromán származékoknak új hatásmechanizmusú (kálium csatorna aktivátor) vérnyomáscsökkentő hatásuk van. Ezeknek a származékoknak a 'vezérmolekulája' a Cromakalim [racemát: 3S, 4R (**2a**); 3R, 4S (**2b**)], amely jelentős vérnyomáscsökkentő hatással rendelkezik (2.ábra).



2.ábra

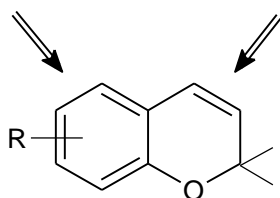
1979-ben az Alkaloida Vegyészeti Gyárban (Tiszavasvári) intenzív kutatások kezdődtek új hatásmechanizmusú, 'bioracionális inszekticidok' előállítására a 2,2-dimetil-2H-1-benzopiránok származékok körében. A új vérnyomáscsökkentő szerekre irányuló kutatások (Cromakalim analógok) 1988-ban indultak el ugyanebben a vegyületcsaládban.

A disszertáció kutatási eredményei elsősorban ehhez a két projekthez kapcsolódnak. A kutatási eredmények egy része korábban nem volt publikus iparjogvédelmi okok miatt.

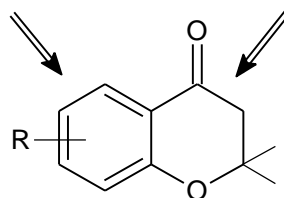
A disszertáció kutatási célkitűzései a következők:

- 1) Az aromás gyűrűben a 3-as és 4-es szénatomokon szubsztituált 2,2-dimetil-2H-kromén származékok szintézise és kémiai átalakítása), amelyeknek várhatóan inszekticid/vérnyomáscsökkentő hatása lehet

- 2) Az aromás gyűrűben a 3-as és 4-es szénatomokon szubsztituált 2,2-dimetil-4-kromanon származékok szintézise és kémiai átalakítása, amelyeknek várhatóan inszekticid/vérnyomáscsökkentő hatása lehet



szubsztituált 2,2-dimetil-2*H*-kromén



szubsztituált 2,2-dimetil-4-kromanon

3.ábra

- 3) Új és hatékony oszlopkromatográfias módszer kifejlesztése a szubsztituált 2,2-dimetil-2*H*-1-benzopiránokból álló reakcióelegyek gyors és effektív elválasztására

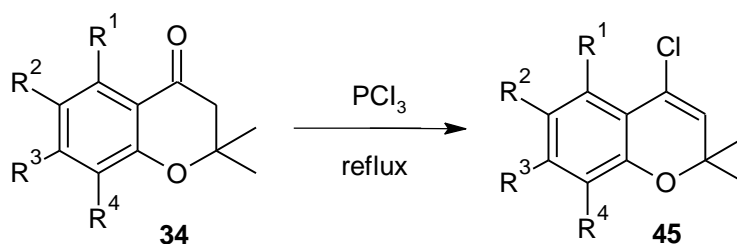
2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

A kísérleti munkám során a preparatív szerves kémia makro- és félmikro módszereit egyaránt alkalmaztam. A reakciók követésére vékonyréteg-kromatográfiát használtam, míg a nyerstermékek tisztítását a klasszikus kristályosításon kívül preparatív oszlopkromatográfia segítségével oldottam meg. Az előállított vegyületek szerkezetének meghatározására, karakterizálására a hagyományos analitikai eljárások (olvadáspont meghatározás, elemanalízis) mellett alkalmaztam ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR és MS spektroszkópiai módszereket is.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

3.1 2,2-dimetil-4-kromanonok klórozása

Vizgáltuk **34** szubsztituált 2,2-dimetil-4-kromanonok alkoxi származékainak reakcióját foszfor-trikloriddal **45** 4-klór-2,2-dimetil-2*H*-kromének különböző alkoxi származékainak előállításához, mert ez biztosította azokat az egyszerű reakciókörülményeket, amelyek összhangban vannak az ipari elvárásokkal. A **45** célvegyületeket közepes-jó hozamokkal nyertük (1. reakcióséma).



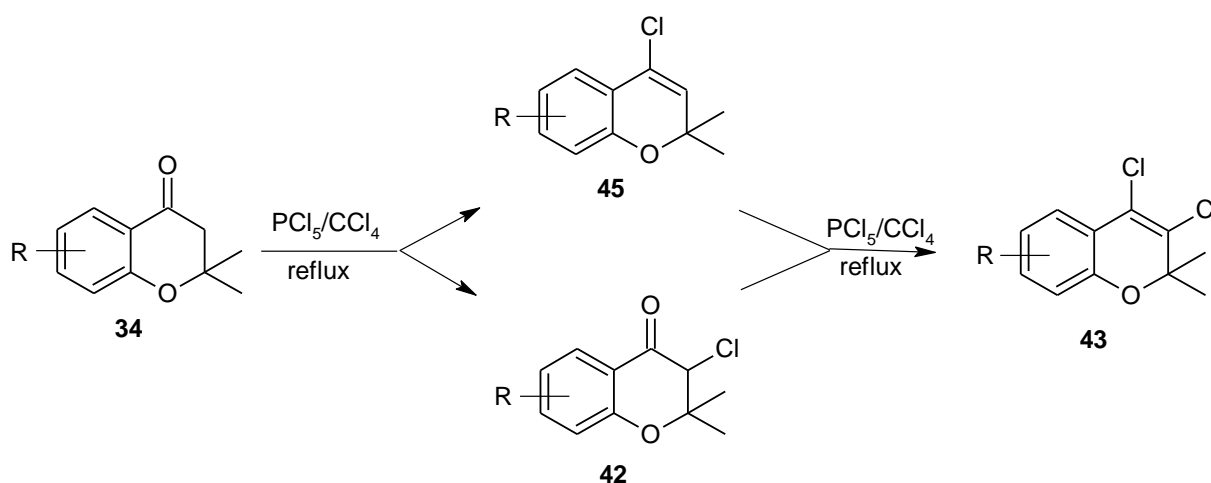
$R^1, R^2, R^3, R^4 = H, Cl, EtO, MeO, PropargilO$

reakcióidő: 8-12 h; hozam: 27-75%;

1. reakcióséma

Megfigyeltük, hogy azok a **45** 4-klór-2,2-dimetil-2*H*-kromének, amelyeknek aromás gyűrűjén elektronvonzó szubsztituensek vannak stabilabbak savas hidrolízissel szemben a megfelelő 4-kromanonoknál, míg az elektronküldő szubsztituenseket tartalmazó származékok gyorsan hidrolizálnak ilyen körülmények között.

Újra vizsgáltuk a **34** szubsztituált 2,2-dimetil-4-kromanonok és a PCl_5 reakcióját és igazoltunk az alábbi összetettebb reakciút (2. reakcióséma):



$R = 7-MeO, 7-AcO, 7,8-(AcO)_2, 7-AcO-6-tBu, 6-AcO-7-iPrO, 6-AcO-7-MeO$

hozam: 3-85%

2. reakcióséma

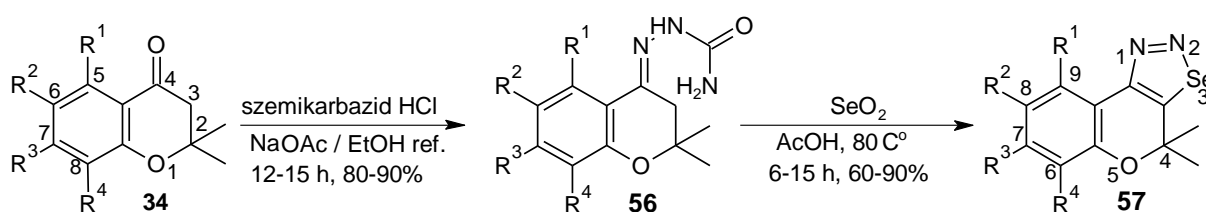
Megállapítottuk, hogy az aromás gyűrű acetoxi szubsztituensei különböző pozíciókban lényegesen befolyásolják a klórozási reakció termékeloszlását. Ez alapján olyan 4-klór-2,2-dimetil-2*H*-kromén acetoxi származékok is előállíthatóak, amelyeket a korábban leírt módszerrel (PCl_3 -ot használatával) nem lehetne nyerni. Fontos megemlíteni, hogy a **45**, **42** és **43** klór-benzopirán származékok fontos intermedierek a további átalakításokhoz a benzopirán kémiában.

3.2 1,2,3-selenodiazol-benzopirán származékok előállítása 2,2-dimetil-4-kromanonokból

Munkánk folytatásaként 2,2-dimetil-2*H*-kromén szelén-tartalmú származékait állítottuk elő, ahol a $\Delta^{3,4}$ kettős kötés sztérikusan és elektronikusan módosulva van.

Új gyűrűrendszer, 1,2,3-selenodiazolo-benzopirán származékok szintézisét Lalezari módszerével végeztük. Először a **34** 4-kromanon származékokat a megfelelő **56** szemikarbazon származékká alakítottuk, amelyeket szelén-dioxiddal készítettünk oxidatív gyűrűzáródásra. A reakcióban képződő **57** 4,4-dimetil-kroméno[4,3-d]selenodiazol származékokat jó hozammal tudtuk kinyerni és ezt követően karakterizálni (3. reakcióséma)

Azonosítottunk és leírtunk két jellemző fragmentációs utat az **57** vegyületek tömegspektrometriás vizsgálata során.

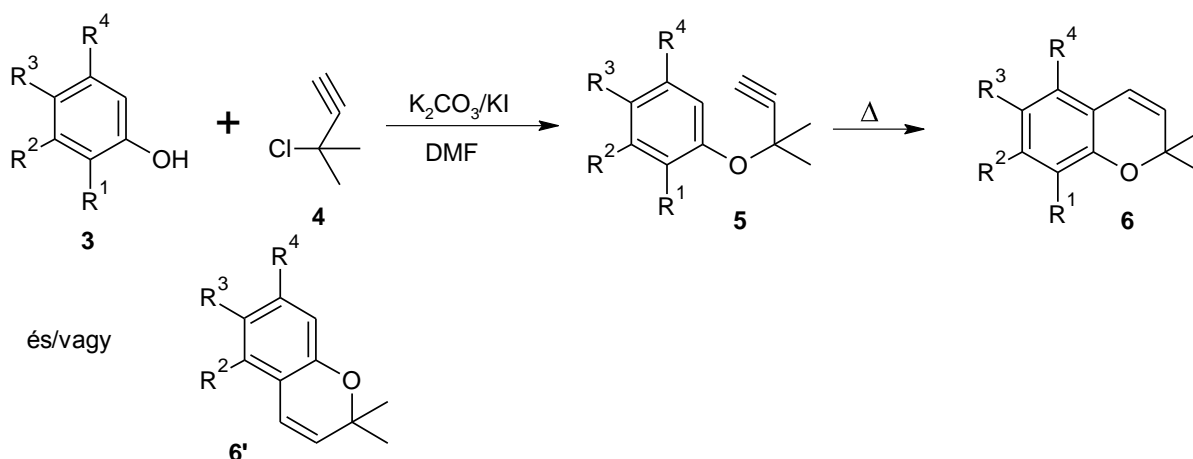


R¹, R², R³, R⁴ = H, Me, MeO, EtO, PropargilO

3. reakcióséma

3.3 Aril-propargil-éterek előállítása és termikus ciklizációjának vizsgálata

Számos **6,6'** 2,2-dimetil-2*H*-kromén származékot állítottunk elő a következő jól ismert reakcióút szerint (4. reakcióséma).



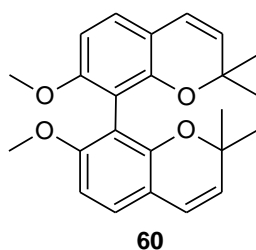
R¹, R², R³, R⁴ = H, Cl, Me, MeO, NO₂;

a ciklizációs lépés hozama: 65-87%

4. reakcióséma

A *meta*-szubsztituált aril-propargil-éterek ciklizációja regioszelektivitást mutatott a képződő 6' 5-szubsztituált 2*H*-kromének javára a korábbi megfigyeléseinkkel összhangban.

Megfigyeltük a **(60)** melléktermék képződését és meghatároztuk a szerkezetét NMR spektroszkópiás módszerek segítségével (4. ábra)



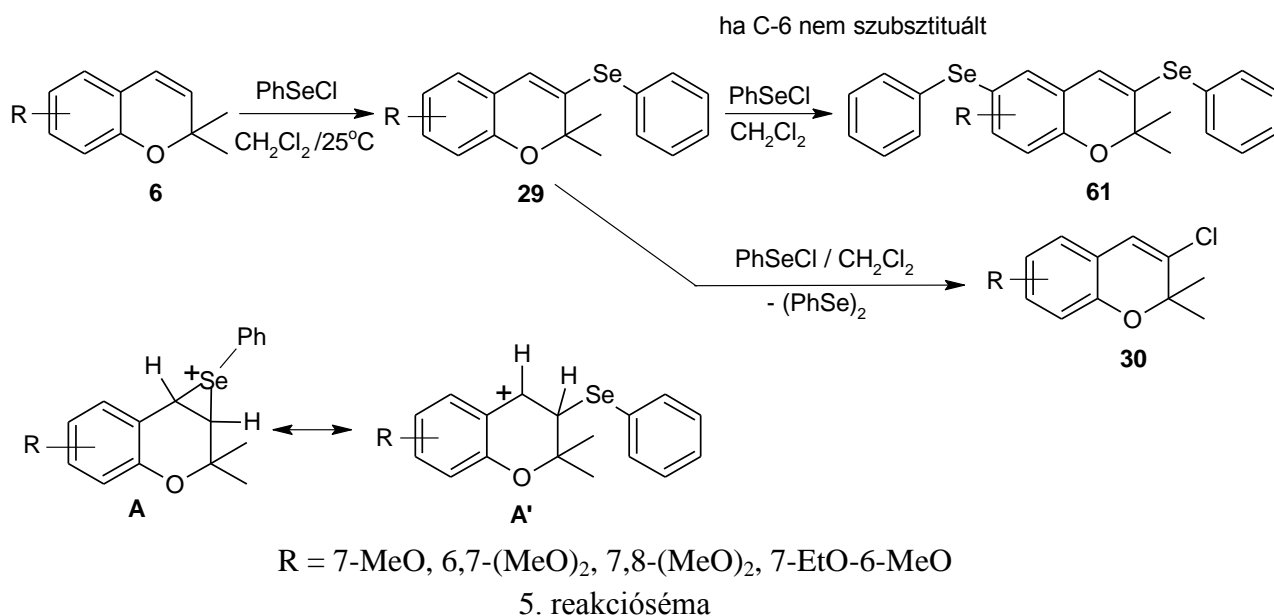
4. ábra

3.4 2,2-dimetil-2*H*-kromén származékok és fenilszelenil-klorid reakciójának vizsgálata

A **6** 2,2-dimetil-2*H*-kromén származékok és fenilszelenil-klorid reakcióját hasznosítottuk 2,2-dimetil-2*H*-kromén fenilszelenil származékainak ill. 3-klór-2,2-dimetil-2*H*-kromén származékainak előállítására (5. reakcióséma). A reakcióban nem a várt 3-fenilszelenil -4-klór-2,2-dimetil-2*H*-1-benzopirán megfelelő származéka képződik, hanem a megfelelő **29** 3-fenilszelenil-2,2-dimetil-2*H*-1-benzopirán származék közepes-jó hozammal a korábbi előzetes vizsgálatainkkal összhangban.

Mechanizmus javaslatunk szerint a **29** vegyület származékainak képződése a stabil, benzil-típusú A' karbokation protonvesztésével történik a klorid ion támadása helyett. Az A' karbokation a fenilszelenil csoport elektrofil támadásának első lépésében képződik.

Legjobb tudásunk szerint a **30** 3-klór-2,2-dimetil-2*H*-kromén származékok előállítására ez az egyetlen, szintetikusán jól hasznosítható reakcióút. Továbbá, a 3-klór származékok hasznos 'építőelemek' különböző szubsztitúciós és keresztkapcsolásos reakciókhoz.



A 3-klór származékok előállításával teljessé tettük a klór-kromén vegyületszériánkat:

- ✓ (43) 3,4-diklór-2,2-dimetil-2*H*-kromén
- ✓ (45) 4-klór-2,2-dimetil-2*H*-kromén
- ✓ (30) 3-klór-2,2-dimetil-2*H*-kromén

3.5 Egy új és effektív ‘TLC mesh’ oszlopkromatográfias módszer kifejlesztése: a vákuumkromatográfias és az alacsony-nyomású kromatográfias módszer hatékony kombinációja

Sikerült egy olyan oszlopkromatográfias módszert kifejleszteni, amelyik egyesíti vákuumkromatográfias és az alacsony-nyomású kromatográfias módszer előnyeit és amely a Taber-féle módszer továbbfejlesztésének tekinthető.

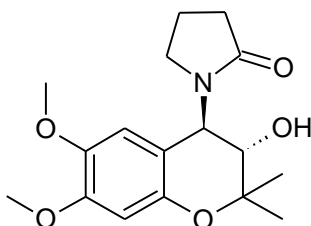
Módszerünk effektívnek bizonyult olyan keverékek szétválasztására, ahol a $\Delta R_f \geq 0.05$ vékonyréteg-kromatográfiánál. A Taber-féle alacsony nyomású módszerrel összehasonlítva ugyanolyan vagy jobb elválasztásokat értünk el.

3.6 Biológiai eredmények

Az 57 vegyületek összehasonlító biológiai vizsgálatra kerültek, ahol a nem-specifikus toxicitásukat tesztelték *P. brassicae* and *L. decemlineata* lárváin. Az 1,2,3-selenodiazol származékok sokkal hatásosabbnak bizonyultak a rovarok lárváin, mint a megfelelő P1 és P2.

Ezek az eredmények mutatják az annelált gyűrűrendszerek és az inszekticid hatás összefüggéseire vonatkozó munkahipotézisünk helyességét.

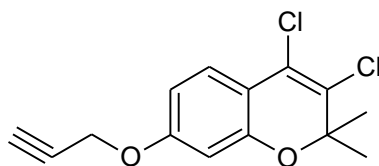
A 6,7-dimetoxi Cromakalim analóg (5.ábra) mutatta a legjobb vérnyomáscsökkentő hatást az előállított vegyületek közül. Ez a megfigyelés komoly kihívást jelentett a Cromakalim analógokra vonatkozó, széles körben elfogadott hatás-szerkezet modellnek ('dogmának').



5. ábra

4. Az eredmények hasznosítása

A (43f) 3,4-diklór-2,2-dimethyl-7-propargiloxi-2H-kromén a 3,4-diklór-2,2-dimethyl-2H-kromén származékok 'vezérmolekulája' szinergista hatás mutatott bizonyos piretroid típusú inszekticidekkel együtt használva (6. ábra).



43f

6. ábra

A Chinoin Zrt. megvásárolta a szabadalmat és gyártotta a vegyületet, amely tíz éven keresztül volt kereskedelmi forgalomban.

5. Publikációk listája

5.1 A disszertációban szereplő közlemények

- 1) Zsótér, Zs.; Eszenyi, T.; Tímár, T.: TLC Mesh Column Chromatography: Facile Combination of Vacuum-Driven and Low-Pressure Methods, *J. Org. Chem.* 59, 672 (1994) *Impakt faktor = 3.193*
- 2) Eszenyi, T.; Zsótér, Zs.; Tímár, T.; Sebők, P: On the Formation of 3,4-Dichloro-2,2-dimethyl-2H-chromenes from 2,2-Dimethyl-4-chromanones, *Heterocycl. Commun.* 4, 155 (1998) *Impakt faktor = 0.469*
- 3) Zsótér, Zs.; Tímár, T.; Kónya, K; Patonay, T.; Jekő, J.: Facile synthesis of novel selenium-containing benzopyran derivatives, *J. Heterocycl. Chem.* (2014) (megjelenés alatt) *Impakt faktor = 1.224*
A megjelent és megjelenés alatt lévő közlemények kumulált impakt faktora: 4.886

5.2 A disszertációban nem szereplő, egyéb közlemények

- 1) Tóth, Z.; Zsótér, Zs.; Beck, M.T.: Testing the Photocatalytic Activity of Cyanogen- and Thiocyanogen-based Inorganic Polimers, *React. Kinet. Catal. Lett.* 47, 29 (1992)
Impakt faktor= 0.334
- 2) Pados, Gy.; Kiss, Z.; Zsótér, Zs.; Karádi, I.; Paragh, Gy.: LDL-koleszterin, LDL-koleszterin kalkulátor, *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 13, 569 (2008)

Jegyzetek: